

第2章 自然免疫：感染に対する即時応答

問2-1

次の説明のうち、間違っているものはどれか。

- 常在菌の生育環境として、腸粘膜表面は皮膚表面よりも優れている。
- 常在菌の生育環境として、皮膚は腸粘膜表面よりも大きな表面積をもっている。
- 腸管にいる細菌の全細胞数はヒトの体の全細胞数よりも10倍多い。
- 常在菌がヒト宿主と共存関係を築いているのは普通のことである。
- 哺乳動物の胎児は皮膚や腸粘膜表面に常在菌をもたない。

問2-2

皮膚に関係のないものは、次のうちどれか。

- 血管
- 表面にいる病原体の数の少なさ
- 特殊なリンパ組織
- リンパ
- 微生物の侵入を防ぐ物理的障壁

問2-3

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- 細胞質：細胞内病原体
- 上皮表面：細胞外病原体
- 核：細胞内病原体
- リンパ：細胞内病原体

問2-4

感染時に宿主が動員する自然免疫応答は、病原体が存在する場所に依存するのはなぜか。

問2-5

一部もしくはすべての補体タンパク質の特徴として間違っているものは、次のうちどれか。

- 可溶性で病原体の表面に結合する。
- 自然免疫だけに関わる。
- 細胞外液、血液、リンパに存在する。
- 病原体に対する食作用を増強させる。
- チモーゲンとして作られる。

問2-6

補体活性化において、_____は酵素反応のカスケードに関わる不活性型酵素である。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 補体活性化の制御因子
- 変換酵素
- 補体制御タンパク質モジュール
- チモーゲン
- オプソニン

問2-7

補体活性化によって生じる現象として間違っているものは、次のうちどれか。

- 細胞遊走
- オプソニン化
- 血管収縮
- タンパク質分解
- 膜透過性の亢進

問2-8

補体活性化の第二経路に関わっていないものは、次のうちどれか。

- B因子
- D因子
- P因子(プロベルジン)
- C4
- C5

問2-9

A列の言葉の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. 補体活性化の古典経路	1. C反応性タンパク質や抗体によって活性化される
b. C3b ₂ B2	2. C5aとC5bを産生する
c. C3	3. 求核攻撃を受けるチオエステル結合をもつ
d. プロベルジン	4. C3bBbをプロテアーゼ分解から守る
e. アナフィラトキシン	5. 局所および全身の炎症反応を誘導する

問2-10

補体活性化の初期の段階で働く補体制御タンパク質の主な役割は _____ である。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 補体タンパク質の発現を制御すること
- b. 膜侵襲複合体の補体成分が正しい順番に集合するのを確実にすること
- c. 補体タンパク質の細胞外空間への分泌を促すこと
- d. 補体タンパク質を安定化し、血清中での半減期を伸ばすこと
- e. C3b が適当な表面に付着するのを確実にすること

問2-11

補体制御タンパク質でないものは、次のうちどれか。

- a. 崩壊促進因子(DAF)
- b. H 因子
- c. B 因子
- d. 膜補助因子タンパク質(MCP)
- e. P 因子(プロベルジン)
- f. I 因子

問2-12

A 列の言葉の説明を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. α_2 マクログロブリン	1. 微生物の膜に貫通し破壊する2つのクラス(α と β) からなる両親媒性ペプチド
b. デフェンシン	2. 自然免疫メディエーターを動員する血管作動性ペプチド
c. 凝固系	3. ヒト血清中にみられる可溶性プロテアーゼインヒビター
d. プラジキニン	4. 血塊を形成することにより病原体の拡散を阻害するカスケード
e. クリプトジン	5. パネート細胞によって作られる α デフェンシン

問2-13

パネート細胞はどの解剖学的部位に存在するか。

- a. 小腸の陰窩
- b. 血管に沿って
- c. 尿生殖路
- d. 肝臓内のクッパー細胞の近傍
- e. 気道の肺胞内空間

問2-14

27 歳の John Binstead は、過去 5 日間にわたり早朝の尿がコーラのような色をしていた。本日、彼は突然の強い腹痛に襲われた。身体所見、血液検査、尿検査の結果、John は血管内溶血による貧血であることが判明した。クームス試験は陰性であったため、自己免疫性溶血性貧血は除外された。CD235a(赤血球系前駆細胞や成熟赤血球に存在するグリコホリン A)、CD55(崩壊促進因子)、CD59(プロテクチン)の発現を調べる末梢血のフローサイトメトリー解析では、赤血球の 54% で CD55 と CD59 の発現が認められなかった。分子生物学的解析では、ホスファチジルイノシトールグリカンクラス A というタンパク質をコードする *PIGA* 遺伝子に欠損が認められた。このタンパク質は、CD55 や CD59 をはじめとするさまざまなタンパク質のグリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカーを作ることに関わっている。これらの検査の結果、John は発作性夜間ヘモグロビン尿症と診断され、抗 C5 ヒト化単クローン抗体エクリズマブの静脈内注射を含む長期治療計画が推奨された。John の症状の長期管理のためにエクリズマブが選択された根拠として正しいものは次のうちどれか。

- a. C5 のようなアナフィラトキシンの阻害は、溶血性貧血を引き起こす炎症を抑える。
- b. C5 の活性を阻止することで、補体活性化の初期段階で活性型の C5 転換酵素を産生できなくする。
- c. C5 が阻害されると、GPI アンカーが正常に形成されなくなる。
- d. 膜侵襲複合体が正常に形成される場合、CD59 機能が喪失すると赤血球細胞の溶解に対する感受性が高くなる。
- e. 上記のいずれでもない。

問2-15

6 歳の Jonathan Miller が両親に連れられて救急室に運ばれてきた。彼は、発熱、ひどい頭痛、点状出血性皮疹、頸部硬直、嘔吐を伴っていた。彼はこれまで、副鼻腔炎と中耳炎を何回も患っていた。それらのすべては発熱性の細菌によって引き起こされたもので、抗菌剤でうまく治療されてきた。医師は細菌性髄膜炎を疑い、すぐに抗菌剤の静脈内注射を始めるとともに腰椎穿刺を依頼した。その結果、髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis* が脳脊髄液から検出された。医師は、Jonathan が発熱性の細菌に何回も感染していることが気になり、免疫不全症を疑った。血液検査の結果、血清中に C3・B 因子・H 因子が少なく、I 因子は検出できなかった。なぜ I 因子が欠損すると発熱性細菌による感染にかかりやすいのか。その説明として正しいものは次のうちどれか。

- a. C3 転換酵素 C3bBb の濃度が高いため、補体活性化の古典

経路の活性化が抑制される。

- b. 血清中の C3 の代謝と消費が速いため、病原体の表面への C3b の結合がうまくいかず、オプソニン化と食作用が障害される。

c. I 因子は食作用を増強させるオプソニンである。

d. I 因子はケモカインで、食細胞の動員に重要である。

e. I 因子は補体経路の最終成分の集合に必要である。

解 答

答2-1

b

答2-2

c

答2-3

d

答2-4

自然免疫応答は、感染が起こっている特定の場所に移動できる適当な様式でなければならない。病原体が細胞外空間や細胞表面に存在するときは、補体や抗微生物ペプチドのような可溶性分子が病原体の駆逐に効果的である。しかし、病原体の中には核、細胞質、小胞のような細胞内構成要素に存在するものがある。もし病原体が小胞の中に入り込んでいる場合、自然免疫応答は感染した細胞に対して小胞の内部に抗微生物作用を働かせるよう指令を出し、これにより微生物を駆逐する。マクロファージはこの種の抗微生物作用を実行する。また、病原体が核や細胞質内で自由に複製している場合には、自然免疫機構はさらに攻撃的になり、感染細胞自体を殺すことになる。

答2-5

b

答2-6

d

答2-7

c

答2-8

d

答2-9

a : 1, b : 2, c : 3, d : 4, e : 5

答2-10

e

答2-11

c

答2-12

a : 3, b : 1, c : 4, d : 2, e : 5

答2-13

a

答2-14

正解は d である。理論的根拠：補体制御タンパク質 CD59 (プロテクチン) はヒト細胞上で C5b-C6-C7-C8 複合体による C9 の動員を阻止するが、CD59 が存在しないと 3 つのすべての補体経路による膜侵襲複合体の形成が十分に制御されなくなり、宿主細胞がより溶解されやすくなる。膜侵襲複合体の形成を開始するためには、まず C5 が C5b に変換されなければならないので、エクリズマブによってこの C5 の変換が阻止されると、C5b が利用できなくなり、赤血球表面は溶解から免れる。選択肢 a は正しくない。アナフィラトキシンは C5a であり、C5 ではない。さらに赤血球の溶血を引き起こすのは膜貫通孔の形成であり、炎症ではない。選択肢 b は正しくない。C5 転換酵素の形成は C5 を必要としない。また、C3b₂Bb は第二経路の C5 転換酵素で、C4b2a3b はレクチン経路と古典経路の C5 転換酵素である。選択肢 c も正しくない。GPI アンカーの形成は C5 によって阻害されない。John Binstead の不幸な症例のように GPI アンカー形成の代謝経路が障害されていなければ、機能的に正常な C5 をもつ健常者は GPI アンカーを形成することができる。

答2-15

正解は b である。理論的根拠：I 因子がないと、感染がない状況でも第二経路 C3 転換酵素である C3bBb が絶えず形成される。その結果、血液やリンパ、その他の細胞外液の C3 プールが枯渇し、C3 の濃度が、補体活性化の第二経路に依存する効果的な自然免疫応答を引き起こすのに必要な閾値より低くなってしまふ。莢膜保有細菌の除去は、C3b が中心的役割を演じるオプソニン化に依存するので、I 因子がない患者には莢膜保有細菌が特別の脅威となる。