

第4章 抗体の構造とB細胞の多様性

問4-1

免疫グロブリンの抗原結合部位を形成するのは次のうちどれか。

- L鎖のV領域のみ
- H鎖のC領域のみ
- 1本のH鎖と1本のL鎖からなるV領域のペア
- 2本のL鎖からなるV領域のペア
- 2本のH鎖からなるC領域のペア

問4-2

プロテアーゼによりIgGのヒンジ領域が切断されたときにできる断片は次のうちどれか。

- 2つのFabフラグメントと1つのFcフラグメント
- 2つのFcフラグメントと1つのFabフラグメント
- 抗原に結合する複数のFcフラグメント
- 抗体のエフェクター機能を増強する複数のFabフラグメント
- 1つの膜型抗体

問4-3

A列の抗体に関する用語とB列の性質を正しく組み合わせよ。ただし、B列の選択肢はそれぞれ一度しか使用できない。

A列	B列
a. L鎖	1. 抗体の中で抗原に結合する部分
b. 超可変領域	2. IgG分子のうち約50 kDaを占める
c. C領域	3. 抗原結合に関与しないβストランドとループからなる
d. H鎖	4. 抗体分子の中で最も保存された領域で、抗体間での違いはあまりない
e. フレームワーク領域	5. Vドメインに存在し、異なる抗体間できわめて多様である
f. Vドメイン	6. H鎖のN末端とペアを作り、抗体の両腕に相当する部分を形成する

問4-4

タンパク質が三次元的に折りたたまれることで形成され、タンパク質が変性すると破壊されるタンパク質抗原のエピトープは _____ エピトープと呼ばれる。下線部に入る言葉は次のう

ちどれか。

- 線状
- 多価
- 不連続
- 相補的
- フレームワーク

問4-5

以下に示す結合部多様性の生成に関与する過程を経時的な順序に並べよ。

- DNA鎖が塩基対を形成し、エキソヌクレアーゼ活性により塩基対を作れないヌクレオチドが除去される。
- 二本鎖DNAのうち一方のDNAに切れ目(ニック)が入り、Pヌクレオチドが形成される。
- DNAポリメラーゼがギャップを埋め、DNAのライゲーションにより翻訳結合部が形成される。
- RAG複合体がRSSのヘアマターを切断し、ヘアピン構造のDNAが形成される。
- Pヌクレオチド配列の3'末端にターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ(TdT)がNヌクレオチドを付加する。

問4-6

免疫グロブリンの一次RNA転写産物の選択的スプライシングに関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- ゲノムDNA配列の再編成を必要としない。
- ナイーブB細胞が膜型IgMとIgDの両方を産生することの基礎となっている。
- クラススイッチに関与する。
- B細胞が形質細胞に分化し、抗体が分泌型免疫グロブリンとして産生される際に起こる。
- 同じRNA転写産物から異なるタンパク質が産生されることを可能にする。

問4-7

免疫グロブリンH鎖およびL鎖の体細胞遺伝子組換えで起こらない組換えは、次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- D_H-J_H
- $V_\lambda-J_\lambda$
- $D_\kappa-V_H$

- d. V_H-J_H
- e. V_H-D_H

- 9. 抗体のうち体内で最も多く産生される
- 10. 血清中で最も少ない

問4-8

免疫グロブリンの抗原結合特異性の多様化に関与しないものは次のうちどれか。

- a. 体細胞高頻度変異
- b. H鎖とL鎖がランダムに組み合わせること。
- c. 体細胞遺伝子組換え
- d. 活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)
- e. H鎖RNA転写産物の選択的スプライシング

問4-9

アレル排除という現象が保証しているB細胞の性質は何か。

- a. 体細胞遺伝子組換えの際に、V、D、J断片それぞれ1つだけを用いる。
- b. 1種類のH鎖と1種類のL鎖のみを発現する。
- c. 細胞分裂が始まるまで選択的スプライシングを起こさない。
- d. 抗原に遭遇するまで抗体を産生しない。
- e. L鎖ではなくH鎖を標的として親和性成熟を行う。
- f. B細胞リンパ腫に由来するB細胞が多様である。

問4-10

- A. IgGサブクラスのうち最も効率的に補体を活性化するのは何か。
- B. その理由を述べよ。
- C. IgGサブクラスのうち最も補体活性化能が低いのは何か。また、その理由を述べよ。

問4-11

A列の抗体に関する正しい説明や機能をB列から選べ。ただし、B列から選ぶ選択肢は1つとは限らない。

A列	B列
a. IgA	1. オプソニン
b. IgD	2. 補体活性化
c. IgE	3. 胎盤を通過する
d. IgG	4. 血清中で最も多い
e. IgM	5. 粘膜から分泌(例えば初乳)される量が最も多い
	6. マスト細胞を活性化する
	7. 好塩基球を活性化する
	8. NK細胞による細胞傷害を活性化

問4-12

ヒト化単クローン抗体の説明として最も適切なものは次のうちどれか。

- a. マウスの抗体遺伝子がヒトの抗体遺伝子で置換されたマウスで作られた抗体
- b. CDRループが望ましい特異性をもつマウスのCDRで置換されたヒトの抗体
- c. ヒトのハイブリドーマ細胞の細胞培養から得られた抗体
- d. H鎖およびL鎖ともにマウスのFabとヒトのFcフラグメントからなる抗体
- e. H鎖およびL鎖ともにヒトのFabとマウスのFcフラグメントからなる抗体

問4-13

IgGサブクラスのうち抗体医薬として原理的に最も望ましいものは何か。その理由とともに述べよ。また、このサブクラスを抗体医薬に用いる際の欠点と、それを克服するための方法を述べよ。

問4-14

抗CD20抗体であるリツキシマブで治療しても免疫系は抗体を産生し続けることができる理由の説明として、最も適切なものは次のうちどれか。

- a. 新たなCD20陽性B細胞が素早く復元するため治療中や治療後も抗体濃度は変わらない。
- b. リツキシマブはB細胞を刺激して増殖を誘導するため、投与後速やかに抗体濃度が上昇する。
- c. リツキシマブはマウス単クローン抗体であるため、ヒトのNK細胞表面のFcに結合する受容体に結合できない。
- d. 形質細胞はCD20を細胞表面に発現しないため、形質細胞からの抗体産生は阻害されない。
- e. リツキシマブに対する抗体が産生され、リツキシマブが体内から速やかに排出される。

問4-15

生後3週のXavier Capelletoが救急室に運び込まれた。Xavierには、鱗状の紅斑が両脚から体幹および顔面に広がり、両手掌と足底に水泡がみられた。両親は、彼が想像以上に軟便であると話した。また、まぶたが腫れ、その周りには黄色い膿が大量

にたまっており、口腔内には鵝口瘡(口腔カンジダ症)の徴候があった。血液検査では、リンパ球が全白血球の8%と著しく減少し(正常では約50%)、免疫グロブリン値はIgEを除き著しく低下していたが、好酸球は著しく増加していた。胸部X線で胸腺の陰影は認められなかった。これら検査の結果、Xavierがオーメン症候群という、B細胞とT細胞の両方の発生に障害がある常染色体劣性の重症複合免疫不全症であることがわかった。治療として造血細胞移植が推奨されたが、Xavierは日和見細菌感染による呼吸不全で死亡した。この病歴は次の遺伝子のうちの欠損が最も関係していると考えられるか。

- a. α または β デフェンシン
- b. 活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)
- c. MHC クラス I
- d. RAG-1 または RAG-2
- e. Toll 様受容体(TLR)

問4-16

3歳女児の Aliya Agassi は肺炎で、40.8℃の熱があり、呼吸は1分間に42回(基準値は20回)、血中の酸素飽和度は90%(基準値は98%以上)となり入院した。頸部および腋窩リンパ節は腫大し、胸部X線検査で右下肺野の炎症が確認された。既往歴から以前に肺炎に2回、中耳炎に6回罹患し、抗菌剤で良好に治療されていることが明らかとなった。血液培養によりインフルエンザ菌が検出され、血液検査の結果、IgMが基準値以上に上昇していたが、IgAとIgGは検出されなかった。また、父親の血清IgA、IgG、IgM値は基準範囲であった。Aliyaの症状の原因として最も可能性のあるものは次のうちどれか。

- a. 急性リンパ性白血病
- b. IgA欠損症
- c. X連鎖無 γ グロブリン血症
- d. 重症複合免疫不全症
- e. X連鎖高IgM症候群
- f. 活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)欠損症
- g. 骨髄腫

解 答

答4-1

c

答4-2

a

答4-3

a : 6, b : 5, c : 4, d : 2, e : 3, f : 1

答4-4

c

答4-5

d, b, e, a, c

答4-6

c

答4-7

c, d

答4-8

e

答4-9

b

答4-10

- A. IgG3 が最も効率よく補体を活性化する。
- B. IgG サブクラスの中で IgG3 のヒンジ領域が最も長い。IgG3 はヒンジ領域が長く構造的に柔軟であるため、他の IgG サブクラスに比べ Fc 領域が C1 に結合しやすい。
- C. IgG4 は Fc 領域が C1 にほとんど結合しないので、補体を活性化できない。

答4-11

a : 1, 2, 5, 9, b : 7, c : 6, 7, 10, d : 1, 2, 3, 4, 6, 8, e : 2

答4-12

b

答4-13

IgG4 には補体活性化能がなく、副作用の原因となる補体による炎症を起こさないのが、原理上最も望ましいと考えられている。しかし、投与された IgG4 単クローン抗体は、患者の IgG4 と高頻度に免疫グロブリン鎖を交換し、機能的に一価になるため、他の安定な IgG サブクラスに比べ抗原への結合力が弱い。この欠点を解決するために、IgG4 の C_H3 領域を遺伝子上で改変し、補体活性化ができない点はそのままだに、H鎖-L鎖ユニットを他の IgG4 と交換できなくするという方法がある。

答4-14

d

答4-15

正解は d である。論理的根拠：RAG-1 または RAG-2 は V(D)J 組換えに必要であり、これを欠損すると、免疫グロブリン遺伝子と T 細胞受容体遺伝子の両方の再編成が障害され、B 細胞および T 細胞の正常な発生が阻害される。これにより、白血球中でリンパ球が極端に減少していることを説明できる。T 細胞の発生が正常であれば胸部 X 線での胸腺陰影が観察されるので、胸腺陰影がみられない点もこの診断を支持する。AID 欠損では免疫グロブリンクラススイッチが障害され、高 IgM 症候群を呈する。胸腺上皮表面の MHC クラス I の発現が胸腺内での CD8 T 細胞の発生に必須であるので、MHC クラス I 欠損症では CD8 T 細胞のみの発生が障害される。TLR とデフェンシンは自然免疫応答で重要であるが、これらの欠損では B 細胞や T 細胞の発生の障害を説明できない。

答4-16

正解は f である。論理的根拠：Aliya は IgM を産生するので、免疫グロブリンを完全に欠損する無 γ グロブリン血症とは明らかに異なる。父親の免疫グロブリン値が基準範囲で、患者が女兒であることから、X連鎖高 IgM 症候群の可能性は非常に低い。また、IgG 産生が認められないため、IgA 欠損症も除外できる。急性リンパ性白血病の患者にはクラススイッチの異常はなく、重症複合免疫不全症の患児は治療をしない限り 1 歳未満で死亡する。したがって、父親および母親由来の両方の AID 遺伝子欠損が最も可能性の高い原因である。AID はクラススイッチと体細胞高頻度変異の両方に必要で、これは Aliya の症状、すなわち IgM は産生できるが他のクラスの抗体は産生できないという状態をよく説明する。両親はともに AID へ

テロ欠損の保因者ではあるが、免疫不全を起こさないだけの AID を産生するのであろう。