

第9章 B細胞と抗体による免疫

問9-1

抗原による免疫グロブリンの架橋はB細胞活性化におけるシグナル伝達の開始に必須であるが、これだけでは必ずしも十分ではない。ナイーブB細胞を完全に活性化し、分化させるにはB細胞補助受容体の関与も必要である。これに関わる受容体とリガンドの名称を述べ、それらがどのようにB細胞活性化を促進するかを説明せよ。

問9-2

次の事柄のうち、B細胞活性化に関与しないものはどれか。

- 補体受容体1(CR1), CD19, CD81が近接して会合すること
- 細胞表面免疫グロブリンの凝集
- 細胞質のタンパク質チロシンキナーゼの活性化
- Ig α および Ig β の細胞内末端の関与
- ITAM のリン酸化

問9-3

- 特異抗原を認識した直後のB細胞が、リンパ節のT細胞領域とB細胞領域の境界領域にとどまるようになるまでの過程を説明せよ。
- このことがB細胞活性化に必要な理由を説明せよ。

問9-4

濾胞樹状細胞が産生し、B細胞の急速な増殖と中心芽球への分化に必要なものは次のうちどれか。

- CD40 リガンド, IL-4
- TNF- α , LT- α , LT- β
- CCL21, CCL19
- CD44, CD38, CD77
- BAFF, IL-15, IL-6, 8D6

問9-5

胸腺を遺伝的に欠損している患者に関する記述で正しいものは次のうちどれか。

- 抗体を産生できない。
- 胸腺をもつ健常者と同様のB細胞機能をもつ。
- IgM値に比べIgG値が高い。
- B細胞数が異常に少ない。
- B細胞のクラススイッチがうまく誘導されない。

問9-6

ナイーブB細胞にはなく、形質細胞のみがもつ性状は次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- 細胞表面免疫グロブリンが発現していない。
- 細胞表面上のMHCクラスII分子の発現が上昇している。
- 免疫グロブリン分泌が盛んである。
- クラススイッチが誘導される。
- 細胞分裂が誘導される。

問9-7

Fc α RIに関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- 親和性が中等度の受容体である。
- シグナル伝達には共通 γ 鎖が必要である。
- 二量体IgAに結合する。
- Fc α RIをコードする遺伝子は、Fc γ 受容体やFc ϵ 受容体をコードする遺伝子とは異なる染色体上に存在する。
- IgAで覆われた病原体の食作用を仲介する。

問9-8

A列の受容体に関係する事柄をB列から選べ。

A列	B列
a. ポリIg受容体	1. IgGを血流中から組織の細胞外空間に輸送する
b. Fc γ RIII (CD16)	2. NK細胞の抗体依存性細胞性細胞傷害を促進する
c. Fc ϵ RI	3. マスト細胞上の抗原抗体複合体と架橋を形成し脱顆粒を誘導する
d. FcRn	4. 二量体IgAに結合し、トランスサイトosisを促進する
e. B細胞補助受容体	5. CD21/CD19/CD81
f. Fc γ RII B1 (CD32)	6. B細胞活性化を抑制する

問9-9

消化管、眼、鼻、喉、気道、尿管、生殖器、乳腺の粘膜上皮を防御する抗体は次のうちどれか。

- IgG
- IgM
- IgE
- 単量体IgA
- 二量体IgA

問9-10

血清 IgE 値が相対的に低いことの説明として最も適当なものは次のうちどれか。

- 胚中心での IgE へのクラススイッチの頻度が非常に低いため。
- IgE は血清中のプロテアーゼにより速やかに分解されてしまうため。
- FcRn が IgE に対して高親和性に結合し、IgE を結合組織の細胞外液へと輸送するため。
- IgE は抗原結合の有無にかかわらず好中球により速やかに貪食されるため。
- IgE は、抗原非存在下でも、マスト細胞、好塩基球、活性化好酸球に高親和性に結合するため。

問9-11

上皮細胞の基底側表面に存在するポリ Ig 受容体は _____ を介して _____ と結合する。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- J 鎖 / 二量体 IgA
- J 鎖 / 単量体 IgA
- C_H2 ドメイン / 単量体 IgA
- J 鎖 / IgM
- C_H3 ドメイン / IgG

問9-12

受動免疫の例として正しいものは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- ワクチン接種後の抗体産生
- 胎生期における胎盤由来 IgG の移入
- 母乳による IgA の供給
- インフルエンザウイルス感染後の抗体産生
- 免疫不全患者に対する免疫グロブリン静注
- 毒ヘビに咬まれた後の抗毒素投与

問9-13

赤血球は小さな免疫複合体の _____ に結合する受容体を介して、これを血中から除去するのに役立っている。下線部に入

る言葉は次のうちどれか。

- IgG
- C1q
- C3b
- CR2
- F タンパク質

問9-14

- FcRn はどのようにして細胞障壁を越えて IgG 抗体を輸送しているか説明せよ。また細胞障壁となる細胞はどのような細胞か。
- 輸送されたものは最終的にどこに到達するのか。

問9-15

Anthony Hoffnagle は 6 か月齢のときに肺炎を起こして入院したが、それまでは健康であった。翌年、肺炎、敗血症性関節炎、熱性けいれんなどで 6 回も入院することになった。そして昨日、*Pneumocystis jirovecii* による肺炎と診断され、担当医から免疫の専門家と相談するように勧められた。検査結果は、B 細胞数と T 細胞数は正常であるが好中球減少がみられ、また IgM 値の軽度上昇と IgG 値および IgA 値の顕著な低下が認められた。好中球に対する自己抗体は検出されなかった。また肝機能は正常であった。さらに骨髓穿刺を行ったところ、骨髓系細胞成熟過程で骨髓系前駆細胞からの分化過程における異常が示唆された。この結果から、Anthony は X 連鎖高 IgM 症候群と診断され、長期にわたる治療、すなわち免疫グロブリン静注、予防的な抗菌剤投与、好中球減少症に対処するための顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の定期的な投与が必要とされた。遺伝子解析の結果、_____ をコードする遺伝子のフレームシフトおよびストップコドン変異により、この遺伝子の転写異常が起こっていることが明らかになった。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- CD40 リガンド
- CD3
- CD19
- RAG-1
- CD81

解 答

答9-1

CD21(補体受容体2), CD19, CD81 からなる B 細胞補助受容体は B 細胞活性化において B 細胞受容体と協調して働き, 抗原に対する感受性を 1,000 ~ 10,000 倍に増強させる. CD21 は病原体表面もしくは可溶性抗原上に保持された iC3b および C3d(両者は I 因子による C3b の開裂産物)に結合する. CD19 はシグナル伝達に関与する長い細胞内末端をもつ. CD81 は CD19 と会合し, CD19 の B 細胞表面上への発現を促すとともに, B 細胞膜の局所領域内における B 細胞受容体と B 細胞補助受容体間の相互作用を助長する. B 細胞受容体が抗原により, また B 細胞補助受容体が C3d(もしくは iC3b)によりそれぞれ架橋されると, プロテインキナーゼ Lyn と CD19 の細胞内末端が近接する. Lyn は $Ig\alpha$ の免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)に結合し, CD19 が近傍にある場合はこれをリン酸化する. リン酸化された CD19 の細胞内末端は活性化シグナルを始動させ, B 細胞受容体複合体により生起される活性化シグナルを補充するように働く.

答9-2

a

答9-3

- A. B 細胞受容体が抗原により, また B 細胞補助受容体が補体によりそれぞれ架橋されると, B 細胞表面のケモカイン受容体や接着分子に変化が起こる. これらの分子の変化により, B 細胞はリンパ節の T 細胞領域へと導かれ, T 細胞との接着相互作用により一時的にこの場にとどまるようになる.
- B. B 細胞が T 細胞領域にとどまることにより, B 細胞と共通の抗原特異性を持ち, 新たに分化してきたヘルパー T_{FH} 細胞との相互作用が促進される. B 細胞が細胞表面 MHC クラス II 分子上に適切なペプチド抗原を提示した場合は, 安定的な B 細胞と T_{FH} 細胞の共役対が形成される. 共役対形成による相互のシグナル伝達の結果, ヘルパー T 細胞による種々のサイトカインの発現が誘導される. これらのサイトカインは B 細胞に増殖および抗体産生細胞への分化を誘導する.

答9-4

e

答9-5

e

答9-6

a, c

答9-7

c

答9-8

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

答9-9

e

答9-10

e

答9-11

a, d

答9-12

b, c, e, f

答9-13

c

答9-14

- A. 毛細血管壁内側の血管内皮細胞の頂端(管腔)側の IgG と $FcRn$ は最初に液相ピノサイトーシス(飲作用)により取り込まれる. 細胞内小胞は酸性であるため, IgG は 2 分子の $FcRn$ と会合し, リソソームによる分解から免れている. IgG - $FcRn$ 複合体は内皮細胞の基底膜表面へとトランスサイトーシスされ, より塩基性の環境に曝されるために, 複合体から IgG が解離して細胞外空間へと遊離される.
- B. IgG は結合組織の細胞外空間へと輸送され, 妊娠中においては, 胎盤を通過して胎児の循環血中に入る.

答9-15

正解は a である. 理論的根拠: Anthony の T 細胞数と B 細胞数は正常であるので, RAG-1 や CD3 の欠損は除外できる. と

いうのも、RAG-1 欠損では B 細胞と T 細胞の両者における体細胞遺伝子再編成が阻害され、CD3 欠損では T 細胞分化が阻害されるからである。血清 IgM 値の上昇は B 細胞に活性化能があることを示しており、B 細胞補助受容体の構成成分である CD19 と CD81 には影響がないと考えられる。クラススイッチはヘルパー T 細胞により誘導され、T 細胞上の CD40 リガン

ドと B 細胞表面上の CD40 分子との架橋形成が必要である。この相互作用がない場合、B 細胞は IgM から他の免疫グロブリンにクラススイッチできず、IgM の異常高値という事態が招かれる。さらに、CD40 リガンドは顆粒球生成過程および好中球分化過程でも重要な役割を果たしており、Anthony が好中球減少症であることもこのことから説明できる。