

## 第12章 自然免疫と適応免疫の共進化

### 問12-1

NK細胞が発現しているものは次のうちどれか。

- 感染によって誘導されるヒト細胞表面の変化を認識する受容体
- 細胞ストレスを検知する受容体
- IgGのFc領域に対する受容体
- Toll様受容体
- 上記のすべて

### 問12-2

NK細胞がその活性化の過程で高度に特異的な抗原受容体と結合する機序を説明せよ。

### 問12-3

次の記述のうち正しいものはどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- 細胞傷害性T細胞と異なり、NK細胞はサイトカインを分泌しない。
- 細胞傷害性T細胞と異なり、NK細胞は適応免疫応答に参画しない。
- 細胞傷害性T細胞と異なり、NK細胞はT細胞受容体遺伝子の再編成を受けない。
- 細胞傷害性T細胞と異なり、NK細胞は発生ならびに機能発現にMHCクラスI分子を必要としない。
- 細胞傷害性T細胞と異なり、NK細胞はCD3成分を発現していない。

### 問12-4

サイトメガロウイルス感染時に増殖するNK細胞に高発現しているものは次のうちどれか。

- CD56
- HLA-E
- Ly49
- CD94:NKG2A
- CD94:NKG2C

### 問12-5

A列の言葉の説明をB列から選べ。

| A列             | B列                           |
|----------------|------------------------------|
| a. CD94:NKG2A  | 1. サイトメガロウイルス感染時にNK細胞上に発現する  |
| b. ITIM        | 2. HLA-A, B, C分子のリーダー配列を提示する |
| c. NKG2D       | 3. Vav1を脱リン酸化する              |
| d. MIC-AとMIC-B | 4. 多くのNK細胞に発現している抑制性受容体      |
| e. SHP-1       | 5. すべてのNK細胞に発現している活性化受容体     |
| f. HLA-E       | 6. ストレスタンパク質                 |
| g. CD94:NKG2C  | 7. NKG2Aの細胞内末端に存在する          |

### 問12-6

CD94:NKG2Aによって認識されるリガンドと抑制性キラー細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)によって認識されるリガンドの基本的な差異は何か。

### 問12-7

後期エンドソームとリソソームに存在する脂質輸送タンパク質は次のうちどれか。

- CD1a
- CD1b
- CD1c
- CD1d
- CD1e

### 問12-8

A列の言葉の説明をB列から選べ。

| A列                 | B列                            |
|--------------------|-------------------------------|
| a. NK細胞教育          | 1. KIR遺伝子のランダムな発現パターン         |
| b. 遺伝子構成の多様性       | 2. 同一機能を有する構造的に異なったタンパク質モジュール |
| c. フレームワーク(枠組み)遺伝子 | 3. すべてのKIRハプロタイプに共通する         |

- d. 多様な遺伝子発現      4. ハプロタイプにより KIR 遺伝子の数と種類が異なる
- e. 収斂進化                5. 抑制性受容体と MHC クラス I 分子の結合

**問12-9**

内皮細胞プロテイン C 受容体(EPCR)の結合溝は\_\_\_\_\_と結合し、それを\_\_\_\_\_に提示する。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- リン酸化抗原 /  $V_{\gamma}9:V_{\delta}2$  T 細胞
- MIC-A または MIC-B タンパク質 / NK 細胞
- スルファチド /  $V_{\gamma}7:V_{\delta}1$  T 細胞
- リン脂質 /  $V_{\gamma}4:V_{\delta}5$  T 細胞
- 脂質抗原 /  $V_{\alpha}24-J_{\alpha}18:V_{\beta}11$  NKT 細胞

**問12-10**

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- $\gamma\delta$  型エフェクター記憶 T 細胞：CD45RA
- 脾臓  $\gamma\delta$  型 T 細胞： $V_{\delta}1$
- $\gamma\delta$  型ナイーブ T 細胞：CD27
- イソペンテニルピロリン酸：自己リン酸化抗原
- ヒドロキシメチル-2-プテニルピロリン酸：BTN3A1
- グルコースモノミコール酸：*Mycobacterium phlei*

**問12-11**

CD1 に関する記述で正しいものは次のうちどれか。

- CD1 の抗原結合溝は MHC クラス I 分子のペプチド収容溝ときわめて類似している。
- 脂質抗原は CD1 に高い親和性をもって結合するので、いったん結合すると交換されることはほとんどない。
- CD1 には、それぞれ別の機能グループに属する CD1c, CD1d, CD1e として知られる 3 つの MHC クラス I 様 H 鎖がある。
- CD1 分子は  $\beta_2$  ミクログロブリンとヘテロ二量体を形成している。
- CD1d 分子によるスルファチドの抗原提示において、 $\gamma\delta$  型 T 細胞が活性化するためには、抗原受容体  $\gamma$  鎖ならびに  $\delta$  鎖の 3 個の CDR ループのすべてが結合しなくてはならない。
- CD1 遺伝子は 6 番染色体上の HLA 複合体領域に位置している。

**問12-12**

CD1 拘束性  $\alpha\beta$  型 T 細胞が抗酸菌由来の脂質抗原に対して応答する際に使用しないものは次のうちどれか。

- CD1a
- CD1b
- CD1c
- CD1d

**問12-13**

CD1a, CD1b, CD1c に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- CD1d に比べて限られた組織に発現している。
- CD1b は脂質を受け渡すために CD1e と会合する。
- アダプタータンパク質の助けを得て、エンドソーム小胞を介して細胞内の異なった部位を循環する。
- 異なったサイズの抗原結合部位を有する。
- すべて脂質抗原を提示する。
- 絶えず細胞表面とエンドソームの間を行き来し、抗原を交換している。
- CD1b は同時に 2 つ以上の抗原と結合できる。
- すべてダブルポジティブ胸腺細胞に発現しており、CD1 拘束性 T 細胞の正の選択に関与する。
- 抗原を NKT 細胞に提示する。

**問12-14**

NKT 細胞に関する記述で間違っているものは次のうちどれか (当てはまるものをすべて選べ)。

- $\alpha\beta$  型 T 細胞受容体を発現している。
- 胸腺においてダブルポジティブ胸腺細胞上の CD1a, CD1b, CD1c, CD1d 分子に提示される脂質によって正の選択を受ける。
- NKG2D を発現している。
- ペプチド抗原は認識しない。
- 脂質抗原と糖脂質抗原によって活性化される。
- 活性化には T 細胞受容体と CD28 を介した 2 つのシグナルを必要とする。
- マクロファージ、樹状細胞、B 細胞、好中球などのさまざまな白血球と相互に接触・結合する。
- CD8 T 細胞と類似した限定的なエフェクター機能を有する。
- CD4 あるいは CD8 を発現するが、両者を同時に発現することはない。
- IL-12 に高い応答性を有する。
- 保存性の高い  $V_{\alpha}24-J_{\alpha}18:V_{\beta}11$  T 細胞受容体を発現している。

問12-15

- A. NK細胞受容体であるCD94:NKG2Aのリガンドについて述べよ。
- B. 標的細胞上のCD94:NKG2Aリガンドの発現量が、標的細胞における古典的MHCクラスI分子の発現の有無を知るための有効な指標となる理由を説明せよ。
- C. MHCクラスI多型に大きく影響されることなく、NK細胞が非健常細胞を検知するためのリガンドとして、CD94:NKG2Aリガンドが有用である理由を説明せよ。

## 解答

答12-1

e

答12-2

NK細胞はT細胞受容体遺伝子や免疫グロブリン遺伝子の再編成を行わない。そのため、細胞表面に特異性の高い抗原受容体を発現していない。しかしながら、NK細胞はIgGのFc領域に対する受容体であるFcγRⅢA(CD16a)を発現している。そのため、NK細胞は高度に特異的な抗原受容体であるIgGと結合することができる。IgGが標的細胞表面の抗原に結合すると、NK細胞はCD16aを介して活性化されるため、高い特異性をもって適応免疫応答に参加することができる。

答12-3

c, e

答12-4

e

答12-5

a : 4, b : 7, c : 5, d : 6, e : 3, f : 2, g : 1

答12-6

CD94:NKG2AとKIRはともにHLA-A, B, C分子を認識するが、その機序は異なる。CD94:NKG2AはHLA-A, B, C分子のリーダー配列が切断されてできたペプチドを認識する。これらのペプチドの提示は細胞表面に発現するHLA-Eによって行われる。KIRは標的細胞膜面上に発現するHLA-A, B, C分子そのものを認識する。ただし、認識されるのは特定のアロタイプをもったHLA-A, B, C分子に限られる。KIRとの結合には、HLA分子の2本のαヘリックスの最上部と結合したペプチドが関与している。KIRとの結合に関わるHLA分子の領域はKIRフットプリントと呼ばれている。

答12-7

e

答12-8

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

答12-9

d

答12-10

a

答12-11

d

答12-12

d

答12-13

i

答12-14

b, f, h

答12-15

- A. CD94:NKG2Aのリガンドは非古典的MHCクラスI分子のHLA-Eである。HLA-Eは古典的なMHCクラスI分子であるHLA-A, B, C分子のH鎖のリーダー配列に由来するペプチドを結合する。
- B. HLA-Eが細胞表面に発現されるにはHLA-A, B, C分子のH鎖が細胞内で安定的に供給される必要がある。例えば、ウイルス感染のためにリボソームの大部分がウイルスタンパク質の産生を行っているような場合、HLA-A, B, C分子H鎖の供給は阻害されてしまう。そうすると、小胞体内腔でHLA-Eに結合するペプチドが十分に供給されないため、HLA-Eは小胞体内腔にとどまり、細胞表面に発現されなくなる。
- C. 古典的MHCクラスI分子には高度な多型があるが、それにもかかわらず、CD94:NKG2Aによる非健常細胞の認識は効果的に機能する。それは、HLA-E自体にはほぼ多型がなく、HLA-Eには古典的MHCクラスI分子のH鎖に由来するリーダーペプチド(この配列はHLA-A, B, C分子のH鎖間で比較的良好に保存されている)しか結合しないからである。