

## 第16章 適応免疫応答による正常組織の破壊

### 問16-1

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- 多発性硬化症：中枢神経系の脱髄
- グレーブス病：抗受容体アンタゴニスト抗体
- 重症筋無力症：ピリドスチグミン治療
- 橋本病：異所性リンパ組織
- 外胚葉性ジストロフィー：毛髪、歯牙、爪床異常
- IPEX 症候群(免疫調節障害, 多腺性内分泌不全, 腸疾患, X連鎖症候群): 造血細胞移植が必要
- ほとんどすべての自己免疫疾患: HLA 複合体との相関

### 問16-2

異所性リンパ組織と関連しない記述は次のうちどれか。

- リンパ組織新生として知られる過程で生じる。
- 橋本病の特徴である。
- 被膜に覆われリンパ管を含む。
- 二次リンパ組織に似た機能をもつ。
- 三次リンパ組織と呼ばれる。

### 問16-3

自己抗原に対する免疫寛容に影響する機構として間違っているものは次のうちどれか。

- 末梢血中の T 細胞や B 細胞のアネルギーの誘導
- 胸腺での組織特異的タンパク質の発現誘導
- 免疫学的特権部位からの T 細胞や B 細胞の隔離
- 骨髄での B 細胞の負の選択
- 末梢循環での T 細胞の負の選択
- 制御性 T 細胞による免疫抑制

### 問16-4

多型を有するいくつかの異なる遺伝子の特定のアレルが、HLA ハプロタイプにおいて予想より高頻度で認められる場合、これは \_\_\_\_\_ と呼ばれる。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- エピトープ拡大
- 連鎖不平衡
- 分子擬態
- 自己寛容
- 抗原シフト

### 問16-5

- 自己免疫疾患が II 型, III 型, IV 型に分類される理由を具体的に述べよ。
- この分類ではなぜ I 型自己免疫疾患は存在しないのか。

### 問16-6

細胞表面受容体に結合してその正常機能を変化させるような抗体が関与しない病気は次のうちどれか。

- インスリン非依存性糖尿病
- グッドパスチャー症候群
- グレーブス病
- 低血糖
- 重症筋無力症

### 問16-7

A 列の自己免疫疾患の原因を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. 自己免疫性多腺性内分泌不全症-カンジダ症-外胚葉性ジストロフィー(APECED)	1. アセチルコリン受容体の欠如
b. グレーブス病	2. FoxP3 の機能障害
c. 免疫調節障害, 多腺性内分泌不全, 腸疾患, X連鎖症候群(IPEX 症候群)	3. 自己免疫制御因子(AIRE)の機能障害
d. 尋常性天疱瘡	4. 完全な皮膚構造の喪失
e. 重症筋無力症	5. 甲状腺ホルモンの過剰産生

### 問16-8

ある抗原分子の特定の部位に対して抗体が産生された後、時間が経つにつれて同一分子の異なる部位に結合する抗体が産生されることを表す言葉として正しいものは次のうちどれか。

- 連鎖不平衡
- 全身性自己免疫
- 分子内エピトープ拡大
- 分子間エピトープ拡大
- リンパ組織新生

### 問16-9

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- ライター症候群: コクサッキーウイルス B 群

- b. 関節リウマチ：シトルリン化タンパク質
- c. 交感性眼炎：物理的外傷
- d. リウマチ熱：分子擬態
- e. グッドパスチャー症候群：肺胞出血

**問16-10**

1型糖尿病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)。

- a. インスリンはランゲルハンス島のβ細胞で産生される一方、グルカゴンはδ細胞で産生される。
- b. 1型糖尿病患者には、膵臓に特異的なタンパク質に対する受容体を発現したB細胞やT細胞が存在する。
- c. HLA-DQA1\*03-HLA-DQB1\*02:01ヘテロ二量体は、1型糖尿病に対する疾患感受性を高めるが、これはDR4アロタイプの影響を強く受ける。
- d. DQ6は、疾患感受性を高めるDQアロタイプのヘテロ二量体をもっているが、1型糖尿病に対する抵抗性を高める。
- e. DR4とDQ8のアロタイプの連鎖不平衡のため、白色人種は中国人よりも1型糖尿病の感受性が低い。

**問16-11**

セリアック病に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- a. セリアック病は小麦、米、大麦、ライ麦中に含まれるグルテンやグリアジンに対する免疫応答が原因である。
- b. 一卵性双生児のセリアック病の発症一致率は非常に高く、約75%である。
- c. セリアック病患者はすべて組織トランスグルタミナーゼに特異的な自己抗体を産生する。
- d. セリアック病はDQ2およびDQ8アロタイプをもたない個人では発症しない。
- e. 小児でのセリアック病の早期発症は、繰り返すロタウイルス感染と関係がある。

**問16-12**

自己免疫疾患の発症増加と関係しないものは次のうちどれか。

- a. ペプチドの脱アミノ化あるいはシトルリン化による修飾
- b. 加齢による胸腺退縮
- c. 喫煙
- d. 特定のHLAアレルの保有
- e. 自己反応性T細胞によるIgEへのクラススイッチ
- f. 自己免疫疾患に罹患した一卵性双生児

**問16-13**

転写因子AIREの主な機能として正しいものは次のうちどれか。

- a. 骨髄での自己反応性B細胞のアポトーシス促進
- b. 胸腺での組織特異的タンパク質の発現誘導
- c. 制御性T細胞の活性化
- d. 自己反応性T細胞の不应答状態への誘導
- e. 分化中のT細胞レパトリーの正の選択に必要な遺伝子発現機構への関与

**問16-14**

- A. 一般的にどのような遺伝子が、自己免疫疾患の感受性あるいは抵抗性に相関することがわかっているか(それぞれの遺伝子や病気については説明しなくてよい)。
- B. この相関を説明するために掲げられた一般的な仮説とはどのようなか。

**問16-15**

10歳のMichelle Gilmartinは皮疹と鼻出血のため、12か月前に医師の診察を受けた。紫斑と点状出血が口腔内、四肢、顔面、体幹に観察された。血液検査では血小板が $10 \times 10^9/L$ (正常は $150 \sim 350 \times 10^9/L$ )しかなかったが、その他の異常は認めなかった。骨髄穿刺では巨核球の増加がみられ、血清中に抗血小板抗体が認められたことから、急性免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)の診断が下された。当初のプレドニゾン治療は有効であったが、体全体に点状出血性皮疹、鼻タンポンを要する程の鼻出血、高度の血尿、下腿前面の多数のあざを認めたため、先週再び医師の診察を受けた。血小板数は $9 \times 10^9/L$ であった。プレドニゾンとともに静注用免疫グロブリン製剤(IVIG)を1g/kgで単回投与したところ、血小板数は24時間後には $28 \times 10^9/L$ 、48時間後には $64 \times 10^9/L$ 、72時間後には $130 \times 10^9/L$ に増加した。IVIGの機能として間違っているものは次のうちどれか。

- a. 網内系、とりわけ脾臓のマクロファージにおけるFc受容体の阻害
- b. 抗イディオタイプ抗体の中和
- c. 補体活性化の抑制
- d. IgGの血中半減期の延長とFcRnの発現上昇
- e. B細胞の生存短縮と細胞死促進をもたらす抗BAFF抗体の供給

**問16-16**

19歳のCourtney Povloskyは、2か月間にわたる発汗亢進、不眠、体重減少、動悸、甲状腺腫大を認めたため一般開業医を受診した。手には振戦を認め、安静時脈拍は140/分であった。

遊離サイロキシシン( $T_4$ ), トリヨードサイロニン( $T_3$ ), 甲状腺刺激ホルモン(TSH), 抗 TSH 受容体抗体を含む甲状腺機能検査の結果, Courtney の  $T_3$  値と遊離  $T_4$  値は正常範囲を大きく上回っていたが, TSH 値は正常範囲以下であった. 抗体検査では血清中の抗 TSH 受容体抗体の存在が確認され, グレーヴス病の診断が下された. 彼女は自己免疫状態を改善するため, 抗甲状腺薬の1つであるカルビマゾールで治療された. 抗甲状腺薬に対する反応が良好であったため, 手術や放射線療法の適応は考慮されなかった. グレーヴス病患者で, 甲状腺機能亢進症状を示すにもかかわらず, TSH 値が低い理由の説明として正しいものは次のうちどれか.

a. 下垂体の TSH 受容体に対する抗体が TSH 産生を直接抑制

する一方で, 甲状腺ホルモンは影響を受けないため.

- b. 過剰に生産・分泌された非ヨウ素化サイログロブリンが下垂体機能を抑制するため.
- c. 過剰の  $T_3$  と遊離  $T_4$  が甲状腺濾胞組織の萎縮を招き, それで TSH 産生のネガティブフィードバック機構を障害するため.
- d. グレーヴス病では甲状腺が TSH によって刺激されていないが, その代わりに TSH 受容体に対するアゴニスト抗体が刺激するため.
- e. TSH 受容体に対する抗体が甲状腺機能を抑制する結果, 甲状腺からの TSH 分泌が減少するため.

## 解 答

答16-1

b

答16-2

c

答16-3

e

答16-4

b

答16-5

- A. 自己免疫疾患は、病気を引き起こす免疫応答の種類によって分類される。自己免疫疾患の3種類の自己免疫応答は、第12章で述べたⅡ型、Ⅲ型、Ⅳ型の過敏反応に相当する。すなわち、過敏反応の分類法が自己免疫疾患にも用いられるのである。

具体的には、Ⅱ型自己免疫疾患は細胞表面や細胞外基質の自己抗原に対する抗体が原因である。Ⅲ型自己免疫疾患は小さな可溶性の免疫複合体が組織に沈着した結果である。Ⅳ型自己免疫疾患はエフェクターT細胞を介して起こる。

- B. IgEは自己免疫に関与していないため、Ⅰ型過敏反応に相当するⅠ型自己免疫疾患は存在しない。

答16-6

b

答16-7

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

答16-8

c

答16-9

a

答16-10

a, e

答16-11

a

答16-12

e

答16-13

b

答16-14

A. HLA複合体遺伝子、特にHLAクラスⅠとクラスⅡ遺伝子、クラスⅡ遺伝子との相関がより強い。これらの遺伝子の種々のアレルが、一般集団における発症頻度と比較した場合の、特定の自己免疫疾患の感受性の高低と相関する。

B. 多型をもつHLA遺伝子は、抗原をT細胞に提示するタンパク質をコードする。これらの遺伝子の特定のアレルがある自己免疫疾患と相関するのは、自己反応性T細胞が活性化に必要とするペプチドエピトープを提示する能力をそれらアレルが与えるためと考えられている。HLAクラスⅡ遺伝子がHLAクラスⅠ遺伝子よりも病気と強く相関するのは、CD8 T細胞よりCD4 T細胞のほうが自己免疫疾患に関与することが多いためである。

答16-15

正解はdである。論理的根拠：FcRnは通常、IgGの分解を防ぐことでその血中半減期を延長させる。ここで使用された量のIVIgは、通常のFcRn機能を無力化する。これにより循環血中IgGの半減期を短縮させ、自己抗体の循環からの除去効率を高める効果をもたらす。

答16-16

正解はdである。論理的根拠：TSHは(甲状腺濾胞組織が障害されたときなど)循環血中の $T_3$ 値と $T_4$ 値が低いと、下垂体(甲状腺ではない)から分泌される。TSHは $T_3$ 値と $T_4$ 値が高いときは産生されないが、これは下垂体からのTSH産生を抑制するフィードバック機構が存在するためである。TSH受容体は甲状腺上皮(下垂体ではない)に発現し、TSHが結合するとヨウ素化サイログロブリン前駆体からの $T_3$ と $T_4$ のさらなる合成が甲状腺に誘導される。TSH受容体に対する自己抗体が持続的に産生されると、それはTSH刺激に類似した効果を示し、持続的な $T_3$ と $T_4$ の分泌を引き起こす。これはまた逆に下垂体

へとフィードバックされ、TSHの産生が抑制される。このためグレーブス病患者は、TSH値は低いにもかかわらずTSH受

容体からの持続的なシグナルにより甲状腺機能亢進状態に陥る。