

第 11 章 生体防御機構の破綻

問 11-1

- A. 血清型特異的免疫の意味を説明せよ。
 B. 肺炎レンサ球菌は免疫系に発見されるのを避けるために、血清型特異的免疫をどのように利用しているのか。

問 11-2

- A. インフルエンザウイルスに対する免疫応答において最も重要な抗原は何か。
 B. インフルエンザウイルスにおける抗原ドリフトと抗原シフトの違いを説明せよ。
 C. パンデミックを引き起こしやすいのはそのうちのどちらか。
 D. “抗原原罪”現象はこのウイルスに対する免疫においてどのような役割を果たしているか。

問 11-3

アフリカトリパノソーマは、1,000 を超える種類の可変表面糖タンパク質の遺伝子をもっているが、常に 1 種類のタンパク質しか発現していない。この利点について述べよ。

問 11-4

表 11-4 を使って、A 列にある免疫機構回避・破壊メカニズムと B 列にある病原体とを正しく組み合わせよ。

問 11-5

単純ヘルペスウイルスは神経細胞に潜伏感染する。神経細胞内では _____ の発現が低く CD8 T 細胞からの攻撃を受けにくいので、潜伏感染が可能となる。下線部に入る言葉は次のうちど

れか。

- a. LFA-3
 b. Toll 様受容体 (TLR)
 c. 抗原処理関連トランスポーター (TAP)
 d. MHC クラス I
 e. MHC クラス II

問 11-6

- A. 抗体欠損はさまざまな遺伝子異常によって起こる。重症複合免疫不全症以外で、抗体産生がみられず原因となる遺伝子異常がわかっている免疫不全症を 2 つ挙げよ。そして各疾患について、(i) どのような抗体産生が障害されているのか、(ii) 原因となる遺伝子異常は何か、その異常がなぜ抗体産生障害の原因となるのかを述べよ。
 B. 抗体産生は障害されているものの、細胞性免疫応答は正常に機能するような免疫不全症では、臨床的にどのような症状や所見がみられるか。

問 11-7

遺伝性疾患において、無症候の女性から生まれた男児が疾患を発症し、一方女児が発症しないことがある。その理由を説明せよ。また、このような遺伝形式は劣性対立遺伝子あるいは優性対立遺伝子のどちらが原因と考えられるか。

問 11-8

- A. 補体成分である C3 または C4 の先天的欠損で、血中やリンパ中の免疫複合体が除去されにくいのはなぜか、理由を

表 11-4

A 列	B 列
a. 発現するピリンタンパク質を変化させる	1. 黄色ブドウ球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>
b. 神経細胞内で休止(潜伏)状態となる	2. トキソプラズマ原虫 <i>Toxoplasma gondii</i>
c. ストレスや免疫抑制によって神経節の感染巣が再活性化する	3. ネズミチフス菌 <i>Salmonella typhimurium</i>
d. 発現するフラジェリンを抗原性の異なるもう 1 種類に切り換える	4. インフルエンザウイルス influenza virus
e. トリ由来の RNA ゲノムとヒト由来の RNA ゲノムとを組み換える	5. 結核菌 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
f. ファゴソームから逃れて細胞質内で成長し増殖する	6. 水痘帯状疱疹ウイルス varicella-zoster virus
g. 他の細胞内小胞と融合しない膜に包まれた小胞の中で生き延びる	7. 淋菌 <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
h. 表面をヒトのタンパク質で覆う	8. 梅毒トレポネーマ <i>Treponema pallidum</i>
i. ファゴソームとリソソームの融合を阻害して宿主細胞の小胞系の中で生き延びる	9. リステリア菌 <i>Listeria monocytogenes</i>
j. T 細胞の非特異的増殖とアポトーシスによって免疫抑制状態を引き起こす	10. 単純ヘルペスウイルス herpes simplex virus

説明せよ。

- B. それによってどのような臨床的症狀が現れるか。
- C. 補体成分である C5 ～ C9 の欠損ではどのような障害がみられるか。その障害について説明せよ。

問 11-9

- A. 食細胞の障害によって起こる免疫不全症を 3 つ挙げよ。
- B. そのうち、食細胞の NADPH オキシダーゼ系が障害されて起こる免疫不全症は何か。また、この障害によって細胞レベルではどのような現象がみられるか。
- C. 食細胞機能の障害で主にみられる臨床的な症状や所見は何か。

問 11-10

- A. サイトカイン IL-2, IL-4, IL-7 などの受容体の共通 γ 鎖 (γ_c 鎖) が欠損した小児にみられる特徴的な免疫不全症とはどのようなタイプか。説明せよ。
- B. Jak3 キナーゼの機能不全がある子供でも同じタイプの免疫不全症がみられるが、それはなぜか。
- C. この免疫不全症を治療することのできる方法は何か。

問 11-11

- A. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) が宿主細胞に侵入する機構を説明せよ。
- B. HIV の細胞向性について説明せよ。特に、マクロファージ向性 HIV とリンパ球向性 HIV の違いについて述べよ。
- C. 初感染がマクロファージ内で成立しないため、HIV 感染に抵抗性を示すような人々もいる。この原因は何か。

問 11-12

- A. HIV 感染に関して、血清陽転化 (seroconversion) という用語は何を意味するか。
- B. 血清陽転化は、HIV 感染の経過とどのような関連があるか。

問 11-13

HIV は体内の免疫防御によって根治させるのが難しく、薬剤治療の効能も限定されたものになってしまう。これらは、HIV のどんな特徴によるものか答えよ。

問 11-14

Christiana Carter は生後 18 か月まで健康であった。しかし、その後下痢を繰り返すようになり、哺乳力の低下と体重減少が認められた。生後 24 か月で咳嗽が出現し、肺浸潤影がみられた。クラリスロマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリ

ム (ST 合剤) による治療にも反応しなかった。そして、その後 3 か月も経たないうちにリンパ節腫脹、肝脾腫、発熱が出現した。CT 画像では腸間膜リンパ節と大動脈周囲リンパ節に腫脹がみられた。腫大した腋窩リンパ節の生検を施行したところマイコバクテリアの浸潤が認められ、またリンパ節、血液検体培養からは *Mycobacterium fortuitum* が検出された。HIV 感染に関しては、ELISA 法と PCR 法で精査したが陰性であった。抗破傷風毒素抗体はワクチン接種後と同程度の力価で、基準範囲内であった。Christiana の末梢血から分離した単核球を IFN- γ とリポ多糖 (LPS) で刺激したが、TNF- α の産生は認められなかった。広域スペクトルの抗マイコバクテリア抗菌剤による治療を行ったところ解熱し、さらに 2 か月の治療により体重が増加し始めた。しかし、感染徴候は遷延した。これらの臨床所見から考えて、最も可能性の高い病気は次のうちどれか。

- a. 白血球粘着異常症
- b. 慢性肉芽腫症
- c. IFN- γ 受容体欠損症
- d. X 連鎖無 γ グロブリン血症
- e. 重症複合免疫不全症

問 11-15

33 歳の男性、Doug Perkins は、車のラジエーターホースの破裂によって前腕にⅢ度の熱傷を負った。数日後、彼は錯乱状態となり意識混濁をきたしたため、息子が救急室へ搬送した。Doug は受診時に発熱と頻呼吸、さらに全身性の発疹と低血圧を認めた。また末梢血白血球数の減少がみられ、血液培養では A 群 β 溶血性レンサ球菌が検出された。彼の病態を最もよく説明している記述は次のうちどれか。

- a. 溶血性レンサ球菌のスーパー抗原により、T 細胞からサイトカインが過剰分泌されて、全身性ショック症状が引き起こされた。また、スーパー抗原により活性化された T 細胞クローンはアポトーシスに至った。
- b. 抗原特異的な T 細胞が活性化して、過剰増殖とサイトカインの過剰分泌が起こり、これによって全身性ショック症状が引き起こされた。
- c. スーパー抗原がマクロファージ上の MHC 分子を架橋したことで、マクロファージが細胞死に至り、毒素のオプソニン化と貪食が障害された。
- d. B 細胞が多クローン性に活性化され、生じた免疫複合体が血管内皮細胞に付着して、全身性ショック症状が引き起こされた。
- e. 大量のスーパー抗原が MHC クラス I 分子の架橋と受容体介在性エンドサイトーシスを促進し、その結果、CD8 T 細胞の活性化が障害されて、敗血症に至った。

解 答

答 11-1

- A. 一部の病原体には、血清型と呼ばれる血清学的に異なる多くの株が存在する。ある 1 つの血清型に感染した際にできた抗体や記憶 B 細胞は、同じ血清型をもつ株の再感染から宿主を守ることはできる。しかし、種は同じでも異なるエピトープを発現する別の血清型の株に感染した際には働くことができない。このような免疫は血清型特異的である。
- B. 肺炎レンサ球菌には、莢膜多糖抗原の異なる血清型が少なくとも 90 種類存在する。別の血清型に新たに感染した場合には、より効果的な二次免疫応答は誘導されず、その血清型に対する一次免疫応答が新たに誘導される。それによって病原体はより長く宿主の体内で生存することができ、新たな宿主へと伝染する機会も増えるので、このような仕組みは病原体にとって有利となる。

答 11-2

- A. インフルエンザの赤血球凝集素(HA)とノイラミニダーゼ(NA)が主なエピトープとなり、防御抗体が産生される。
- B. 抗原ドリフトはインフルエンザウイルスの RNA ゲノムの高頻度点突然変異によって起こる。HA や NA に変異が起こったものが選択されて生き残っていく。そのような変異株は、本来の株に対して成立していた血清型特異的免疫の標的とならないからである。点突然変異では比較的小さな変化しか生まれないことから、このような過程は抗原ドリフトと呼ばれる。

抗原シフトはヒトインフルエンザウイルスとトリインフルエンザウイルスとの間で起こる遺伝子組換えによる。これによってヒト型の NA や HA がトリ型のものに交換される。インフルエンザウイルスのゲノムは 8 本の RNA 鎖からなる。ヒトインフルエンザウイルスとトリインフルエンザウイルスが(通常はブタやアヒル、ニワトリなどの家畜の体内で)1 つの細胞に同時に感染すると、RNA が再配分されて、それまでヒト集団中にはなかったトリ型の HA や NA を発現する新しいヒトインフルエンザウイルスが出現する。

- C. 世界規模のパンデミック(汎発性流行)は、抗原シフトを起こしたインフルエンザウイルスによって起こる。なぜならヒト集団はそのようなウイルスに対して免疫をもっていないからである。一方、抗原ドリフトによる変化はより緩やかであり、なんらかのエピトープに対して免疫をもつ人がヒト集団の中にいる。したがって抗原ドリフトによる流行は比較的穏やかで限定的なものである。
- D. “抗原原罪”とは、最初に感染したインフルエンザウイルス株と共通するエピトープをいくつかもっている新しい株に感染した場合に、両株に共通するエピトープのみに対して(二次)免疫応答が誘導される現象である。ウイルスが新しいエピトープ(HA*とする)を介して HA*特異的ナイーブ B 細胞の B 細胞受容体に結合するとする。このときすでに産生されていた他のエピトープに対する IgG 抗体が Fc 領域を介して、同じ細胞表面上の FcγRIIB1 受容体に結合する。この B 細胞受容体と Fc 受容体の架橋によって、抑制性シグナルが B 細胞に入る。そのようにして HA*特異的抗体産生応答は抑えられる。インフルエンザウイルスに抗原ドリフトが起こっても、いくつかの HA または NA のエピトープ

は変化するがほかはすべて変化せずに残るので、ヒトはある程度の免疫をもっている。しかし抗原シフトが起こると、元の抗原と共通するエピトープをもたない、まったく新しい HA や NA をもつウイルスが出現する。そのためヒトの体はそのウイルスをまったく新しい感染症とみなし、そのウイルスに対する一次免疫応答を新たに起こす。

答 11-3

アフリカトリパノソーマが宿主内で長期間生存するために進化した結果、このような戦略が選択された。トリパノソーマは、可変表面糖タンパク質(VSG)として知られる表面糖タンパク質を変化させることで宿主の免疫機構から逃れている。発現する VSG が変化するので、以前に発現していた VSG に対する抗体が無効化されるのである。VSG 遺伝子再編成は、遺伝子変換と呼ばれる過程によってトリパノソーマの生活環でランダムに起こり、これによって、新たな VSG 遺伝子がたった 1 か所の“発現部位”に移動し、元の VSG 遺伝子と入れ替わって発現する。この過程は抗原変異と呼ばれ、トリパノソーマ感染の特徴である寄生虫数の断続的な増加と減少を引き起こす。宿主が VSG に対する抗体を産生すれば感染は抑制され始め、寄生虫数が減少するであろう。おそらくその頃には、第三の VSG 遺伝子が発現し、それを有するトリパノソーマが宿主内で優勢になり始めるかもしれない。このようなサイクルを繰り返すのである。

答 11-4

a : 7, b : 10, c : 6, d : 3, e : 4, f : 9, g : 2, h : 8, i : 5, j : 1

答 11-5

d

答 11-6

- A. 1. X 連鎖無 γ グロブリン血症。(i) 抗体はまったく産生されない。(ii) プルトンチロシンキナーゼ(Btk)の異常が原因となる。Btk は B 細胞の分化に不可欠な分子で、遺伝子は X 染色体上にある。成熟 B 細胞はみられない。2. X 連鎖高 IgM 症候群。(i) IgM は多いが、他のクラスの抗体は産生されない。T 細胞依存性抗原に対する抗体はほとんど産生されない。(ii) CD40 リガンドの異常が原因となる。CD40 リガンドの遺伝子は X 染色体上にコードされており、T 細胞で発現がみられる。CD40 リガンドを欠いた T 細胞は B 細胞に対してヘルパー機能を発揮できない。そのため B 細胞はほとんどのタンパク質抗原に対して反応できず、クラススイッチも起こらない。

主な障害が抗体異常である疾患には、ほかに次のようなものがある。分類不能型免疫不全症(抗体産生異常、原因不明)。選択的 IgA あるいは IgG 欠損症(IgA または IgG が合成されない、原因不明)。

- B. 抗体反応の異常によって、細胞外細菌や一部のウイルスに対する感受性が高くなる。

答 11-7

X染色体上の遺伝子に欠陥をもつ遺伝性疾患をX連鎖性疾患という。女性は2本のX染色体をもち、両親から1本ずつ受け継ぐ。男性のX染色体は1本であり、常に母親から受け継ぐ。劣性変異対立遺伝子をもつX染色体と正常対立遺伝子をもつX染色体を1本ずつ有する女性は病気を発症しない。これは、正常対立遺伝子が劣性変異対立遺伝子の効果を打ち消すからである。しかしこの保因者の女性が、劣性変異対立遺伝子をもつX染色体を息子に伝えた場合には、正常対立遺伝子による打ち消し効果がないため、病気を発症する。劣性変異対立遺伝子をもつX染色体を、母親からだけでなく父親からも受け継いだ場合に限り(これらの免疫不全症ではこのようなケースはまれであるが)、娘が発症しうるのである。このような遺伝パターンを示す病気は常に劣性遺伝である。X染色体上の優性変異対立遺伝子が原因で病気が起こる場合は、女性(この変異対立遺伝子をヘテロで有する場合であっても)、男性ともに同じ割合で発症する。

答 11-8

- C3またはC4の機能欠損では、抗体と抗原からなる免疫複合体がC3やC4を結合できない。そのため免疫複合体は補体受容体に結合できず、血中から除去されにくい。
- 免疫複合体が血中に蓄積し、組織に沈着する。その結果組織が直接傷害を受ける。また(抗体のFc領域がFc受容体に結合することにより)食細胞を活性化して炎症反応を起こし、さらに組織を傷害する。
- ナイセリア菌に対する感受性が高い。C5～C9は、細菌の細胞膜上で膜侵襲複合体を形成し、細菌を溶解するのに必要とされる。これらの成分のうち1つでも欠けると複合体を形成できない。補体を介する細菌の溶解は、ナイセリアに対する防御において重要である。

答 11-9

- 慢性肉芽腫症。チェディアック-東症候群。白血球粘着異常症。ほかには、G6PD欠損症やミエロペルオキシダーゼ欠損症など。
- 食細胞のNADPHオキシダーゼ異常は、慢性肉芽腫症の原因となる。この障害をもつ食細胞はスーパーオキシドラジカルを産生することができず、取り込んだ細菌を効果的に細胞内で殺すことができない。細菌を殺すことができない感染マクロファージが肉芽腫を形成するのが特徴的である。
- 細菌、特に莢膜保有細菌や、真菌の持続感染。

答 11-10

- 重症複合免疫不全症(SCID)。T細胞とB細胞の機能をほぼ完全に欠損しており、効果的な免疫応答を起こすことができない。この疾患の患児は、IL-7など重要なサイトカインに対する機能的な受容体(γ_c 鎖)をもっていないため、成熟したT細胞やB細胞の分化、増殖がみられない。そのため細胞性免疫と、T細胞依存性体液性免疫がまったく機能しない。治療しなければSCIDの患児は一般細菌やウイルスに感染して幼児期の初期に死亡する。
- Jak3キナーゼは、サイトカイン受容体(γ_c 鎖)が活性化されるとそのシグナルを細胞内に伝える役割を担っている。そのためJak3キナーゼの欠損でもSCIDを発症する。
- SCIDでは骨髓細胞由来のリンパ球などを先天的に欠損しているため、健常ドナーからの骨髓移植によって、機能的な免疫系を再

構築することによって、治療することができる。

答 11-11

- ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、CD4分子を細胞表面にもっている細胞に感染する。こうした細胞には、 T_H1 や T_H2 細胞、マクロファージ、樹状細胞が含まれる。CD4は、HIVのgp120エンベロープ糖タンパク質と結合する受容体として機能する。ウイルスの侵入には、補助受容体もあわせて必要となる。HIVの侵入では、2種類の補助受容体が使われる。ケモカイン受容体のCCR5とCXCR4である。CCR5はすべての $CD4^+$ 細胞に発現しているが、CXCR4はT細胞に限定されている。補助受容体の結合の後、他のウイルスエンベロープ糖タンパク質であるgp41が、宿主細胞膜とウイルスエンベロープを融合させてウイルスの成分を細胞質に放出させるように働く。
- HIVの細胞向性は、ウイルス侵入にどの補助受容体が使われるかによって決まる。マクロファージ向性HIVは、最初にヒトに感染するタイプの変異株であり、CCR5補助受容体を用いる。リンパ球向性HIVは、約50%の例で感染後期に形質転換によって出現するタイプの変異株であり、CXCR4補助受容体を用いる。
- 白色人種の約1%はCCR5の変異型をホモ接合でもっており、HIVに補助受容体として利用されることがない。この変異により、こうした人々は、マクロファージ向性HIV変異株による初感染に抵抗性となる。

答 11-12

- 血清陽転化とは、病原体に特異的な抗体が最初に血清中に検出される。感染経過中の一時点を示す。抗体は、HIVビリオンが感染細胞から放出されてB細胞受容体に到達可能となったとき、すなわち急性ウイルス血症と呼ばれる時期に、生産される。臨床的潜伏期には、血漿中の感染性ウイルスの量が著しく低下しているが、完全になくなることはない。
- 血清陽転化の後すぐ、血中ウイルス量は低下し、T細胞数は上昇する。すなわち、いったん感染は食い止められる。しかし、最終的には、ウイルス量は再び上昇を始め、T細胞数は低下し、AIDSが発症する。血清陽転化の後の血中ウイルス量は、病気の重症度、進展度と相関している。血中ウイルス量が多ければ多いほど、AIDSへと進展するまでの残り期間は短くなる。

答 11-13

HIVは、生活環を営むうえで逆転写酵素を用いるレトロウイルスである。逆転写酵素は、HIVの一本鎖RNAゲノムを鋳型として、プロウイルスとして宿主ゲノムに組み込まれる二本鎖DNA(相補的DNA, cDNA)を合成する。この酵素は、修復機能をもたないので、エラーを起こしやすいDNAポリメラーゼである。このため、ウイルス複製が行われるたびに、HIVゲノムに変異が導入される。このように次々と変異が起こるために、抗原が変化した変異株ウイルスが出現することになる。こうしたウイルスは、元々の抗原エпитープに特異的な抗体や細胞傷害性T細胞からは認識されなくなっている。

HIVが高率に変異を起こすことにより、HIV感染を治療するのに使われる抗ウイルス剤に対し抵抗性が形成されてしまうという事態も起こってくる。これらの薬剤は主に、ウイルスの逆転写酵素やプロテアーゼを抑制するものである。変異が起こることで、こうした薬剤によっても抑制されないような変異酵素を有するウイルスが生産されて

きてしまうわけである。全薬剤に抵抗性となるのに必要な変異が複数蓄積される前にウイルスを消滅させてしまうことを目的に、多剤併用療法が用いられている。

答11-14

正解は c である。論理的根拠：重要な所見は、Christiana の末梢血単核球(PMBC)が、IFN- γ や LPS の刺激に反応しなかったことである。IFN- γ はマクロファージ上の受容体(IFN- γ 受容体)に結合し、マクロファージを活性化する。活性化したマクロファージは、マイコバクテリアのような細胞内小胞に生息する細菌を効率よく殺傷することができる。したがって、IFN- γ 受容体欠損者ではマクロファージが活性化されず、難治性のマイコバクテリア感染症に罹患しやすくなる。Christiana の年齢から考えると、彼女は IFN γ R1 の劣性変異をホモ接合でもっていると考えられる。慢性肉芽腫症と白血球粘着異常症はそれぞれ、NADPH オキシダーゼサブユニットと CD18 分子の遺伝子変異により引き起こされるが、これらの疾患では、IFN- γ 応答性の TNF- α 産生は障害されない。また、Christiana の抗破傷風毒素抗体

は基常値を示しており、X 連鎖無 γ グロブリン血症と重症複合免疫不全症の可能性も否定できる。

答11-15

正解は a である。論理的根拠：病名はレンサ球菌毒素性ショック症候群である。A 群 β 溶血性レンサ球菌(化膿レンサ球菌)由来の毒素はスーパー抗原として作用し、非常に多くの単球や CD4 T 細胞(B 細胞ではない)を活性化して、制御不能で大量の炎症性サイトカイン産生を惹起する。スーパー抗原は、MHC クラス II (クラス I ではない)分子と T 細胞受容体 V_{β} ドメインとを架橋する。そして、単球からは IL-1 や TNF- α などが分泌され、 T_H1 細胞からは IL-2 や IFN- γ などのサイトカインが産生される。IL-1 や TNF- α は発熱だけでなく血管内皮細胞の活性化も促進し、血管透過性の亢進を惹起して低血圧や全身性ショック症状を引き起こす。白血球数の減少は、スーパー抗原により活性化された T 細胞が大量にアポトーシスを起こしたことが原因である。