

第7章 T細胞の分化

問7-1

正しいT細胞の分化経路は次のうちどれか。

- a. 胸腺→骨髄→脾臓
- b. 胸腺→骨髄→胸腺
- c. 骨髄→胸腺→リンパ節
- d. リンパ節→胸腺→脾臓
- e. 骨髄→リンパ節→胸腺

問7-2

T細胞分化についての記述で間違っているものは次のうちどれか。

- a.  $\gamma$ 鎖および $\delta$ 鎖の再編成は、すでにT細胞系列へと運命決定したダブルネガティブ段階と、まだ $\alpha\beta$ 型もしくは $\gamma\delta$ 型への運命決定していないダブルポジティブ段階のどちらでも起こりうる。
- b.  $\alpha$ 鎖の機能的再編成に成功した後でも、 $\gamma\delta$ 型に運命決定した細胞となることができる。
- c.  $\gamma$ 鎖と $\delta$ 鎖のどちらも pT $\alpha$ 鎖とは会合しない。
- d. T細胞分化は $\alpha\beta$ 型系列へと分化しやすい傾向がある。
- e. 1つの $\beta$ 鎖遺伝子座中には2つのC $\beta$ 断片とそれに伴うD $\beta$ 、J $\beta$ 断片が存在するので、機能的な $\beta$ 鎖ができるまで最大4回の再編成を試みることができる。
- f.  $\gamma\delta$ 型T細胞は胸腺内で正や負の選択を受けない。

問7-3

$\gamma\delta$ 型T細胞についての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.  $\gamma\delta$ 型受容体はCD3タンパク質がなくても細胞表面に発現することができる。
- b. Tリンパ球の中ではマイナーな亜集団である。
- c.  $\gamma\delta$ 型受容体遺伝子の再編成は末梢で起こる。
- d. どの分化段階であれ、 $\gamma$ 鎖あるいは $\delta$ 鎖がpT $\alpha$ 鎖と会合することはない。
- e.  $\gamma\delta$ 型T細胞は、 $\alpha\beta$ 型と同じ骨髄由来の前駆細胞から分化する。

問7-4

胸腺を除去された成人は\_\_\_\_\_T細胞レパトリーをもつ。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. デイジョージ症候群患者に似た
- b. MHCに依存しない

- c.  $\gamma\delta$ 型T細胞が優勢な
- d. T細胞免疫応答を惹起できない
- e. 自己複製するので胸腺から補充される必要がない長寿な

問7-5

胸腺内での $\alpha\beta$ 型T細胞の初期分化過程には、通過しなければならない2つの重要なチェックポイントがある。それぞれのチェックポイントで何が起こるか説明せよ。

問7-6

A列の言葉の説明をB列から選べ。

| A列          | B列                                                  |
|-------------|-----------------------------------------------------|
| a. Th-POK   | 1. $\beta$ 鎖/pT $\alpha$ 鎖： $\beta$ 鎖/pT $\alpha$ 鎖 |
| b. Notch1   | 2. 胸腺上皮で組織特異抗原の発現を可能にする                             |
| c. スーパーダイマー | 3. ダブルポジティブ胸腺細胞からCD4 T細胞への分化に必要な転写因子                |
| d. FoxP3    | 4. T細胞分化に必要な遺伝子群の転写を助ける                             |
| e. AIRE     | 5. 制御性T細胞における抑制性転写因子                                |

問7-7

正の選択は胸腺の\_\_\_\_\_で起こり、\_\_\_\_\_細胞が関与する。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- a. 皮質 / ダブルポジティブ
- b. 皮質 / ダブルネガティブ
- c. 髄質 / ダブルポジティブ
- d. 髄質 / ダブルネガティブ
- e. 髄質 / 運命決定前の前駆

問7-8

$\alpha\beta$ 型T細胞受容体の機能的な遺伝子再編成に関する記述で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)。

- a. C $\beta$ 1遺伝子座の遺伝子再編成が機能的でなくとも、2回目のC $\beta$ 2遺伝子座の再編成により、最終的には機能的な再編成ができる可能性がある。
- b. C $\beta$ 2遺伝子座の遺伝子再編成が機能的でなくとも、2回目

の  $C\beta 1$  遺伝子座の再編成により、最終的には機能的な再編成ができる可能性がある。

- c.  $V_\alpha$  断片と  $J_\alpha$  断片の再編成が機能的でなくても、それより上流の  $V_\alpha$  断片と下流の  $J_\alpha$  断片との間の2回目の再編成によって救済できる可能性がある。
- d.  $\alpha$  鎖が機能的な遺伝子再編成を達成できた場合、間に挟まっている非機能的な再編成断片は除去される。
- e.  $\alpha$  鎖が遺伝子再編成すると、 $\delta$  鎖遺伝子座は染色体外環状 DNA として不可逆的に削除される。

### 問7-9

正の選択の際に MHC クラス I で選択された場合、\_\_\_\_\_. 下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. CD8 遺伝子の発現が停止する
- b. その胸腺細胞は CD8 系列へと運命決定される
- c. もう一方の染色体上で引き続き  $\alpha$  鎖の遺伝子再編成が起こり、2つの受容体をもつ T 細胞となる
- d. その胸腺細胞は CD4 T 細胞へと分化する
- e. CD4 遺伝子の発現が増強される

### 問7-10

MHC 拘束性の説明として正しいものは次のうちどれか。

- a. 自己 MHC と反応できない T 細胞受容体をもつ胸腺細胞を除去すること。
- b. 負の選択を通過した胸腺細胞を選択的に生存させ増殖させること。
- c. T 細胞が、特定の1種類の MHC 分子に結合したペプチドしか認識できないこと。
- d. 特定の1つのペプチド抗原に反応しない状態のこと。
- e. MHC クラス I 分子とクラス II 分子のいずれもが細胞上に発現していない状態のこと。

### 問7-11

A 列の言葉の説明を B 列から選べ。

| A 列          | B 列                                              |
|--------------|--------------------------------------------------|
| a. T 細胞受容体編集 | 1. CD4 T 細胞か CD8 T 細胞のいずれか一方が血中に存在しない            |
| b. 正の選択      | 2. 自己反応性 T 細胞の除去                                 |
| c. ベアリンパ球症候群 | 3. 機能的な T 細胞受容体ができるまで $\alpha$ 鎖の遺伝子再編成が繰り返されること |

- d. 負の選択
- e. MHC 拘束性
- 4. その個人の MHC アロタイプと反応に基づいた T 細胞レパートリーの選択
- 5. ペプチド抗原が適切な1つの MHC に提示されたときにだけ T 細胞を活性化できること

### 問7-12

あるダブルポジティブ胸腺細胞上の T 細胞受容体が自己ペプチド-自己 MHC クラス I 複合体に弱く結合した場合、その細胞は次のうちどの状態に至るか。

- a. 負の選択によりアポトーシスを起こす。
- b. 細胞増殖を起こす。
- c. 2番目の  $\beta$  鎖遺伝子座の再編成を起こす。
- d. 正の選択を経て CD4 T 細胞へと分化する。
- e. 正の選択を経て CD8 T 細胞へと分化する。

### 問7-13

MHC クラス II 分子の発現は数種類の細胞に限られている。

- A. それらはどのような細胞か。
- B. それらのうち、胸腺に移入してくる細胞(入ってきて定住するもの、入ってはまた出ていくもの)はどれか。また、正および負の選択におけるこれらの細胞の役割を説明せよ。
- C. 特定の組織や腺などに定住する非循環性の細胞が MHC クラス II 分子を発現すると有害になる可能性があると考えられるのはなぜか。

### 問7-14

健康で感染のない状態においては、胸腺外で自己抗原と出会った成熟ナイーブ T 細胞は、通常\_\_\_\_\_. 下線部に入る言葉は次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. その抗原を提示している細胞を自己免疫性に攻撃する
- b. 制御性 T 細胞によって抑制される
- c. 活性化誘導細胞死に陥る
- d. アネルギー状態となる
- e.  $\alpha$  鎖の遺伝子再編成を継続する

### 問7-15

制御性 T 細胞の特徴として間違っているものは次のうちどれか。

- a. CD25 を発現する。
- b. 同じ抗原提示細胞上で相互作用する他のナイーブ T 細胞の増殖を増強する。
- c. CD4 を発現する。

- d. 転写因子 FoxP3 を発現する。
- e. MHC クラス II に拘束された自己抗原を認識する T 細胞受容体をもつ。

**問7-16**

Raija Berglund は6か月齢のときに、両親に連れられてフィンランドからアメリカへ移住してきた。Raija は2歳頃から口、皮膚、爪などに皮膚粘膜カンジダ症を慢性的に発症していたが、突発的に悪化した際に一時的に抗カンジダ療法を行うことにより治療は成功していた。5歳のときに一度重篤な食道カンジダ症にかかり、ケトコナゾールを用いた全身治療を行った。この際の血液検査では、B細胞数、T細胞数、IgM値、IgG値、IgA値は正常であったが、カルシウムおよび副甲状腺ホルモン値が低下していた。副甲状腺機能低下症という診断がなされ、カルシウムとビタミンDの服用による治療が行われた。13歳

の誕生日を迎えた頃から、Raija は起立時の立ちくらみ(起立性低血圧症)を経験し、食欲不振、倦怠感、体重減少を訴えるようになった。生化学検査により副腎ホルモン値の低下が判明し、アジソン病(慢性副腎機能低下症)と診断されて、プレドニゾン投与が開始された。担当の内分泌科医は、Raija の病歴から、遺伝病である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)を疑い、Raija の両親に他の自己免疫疾患症状を合併するリスクが高いため今後の徴候に注意して監視するよう告げた。この原因と考えられるのは次のうちどれか。

- a. 自己免疫制御因子(AIRE)の過剰発現
- b. 正常な免疫寛容の成立不全
- c. 日和見感染症に感受性が高くなるB細胞の機能不全
- d. CD40 リガンドの異常
- e. デイジョージ症候群

## 解 答

### 答7-1

c

### 答7-2

b

### 答7-3

a, c

### 答7-4

e

### 答7-5

第一のチェックポイントは $\beta$ 鎖遺伝子座の再編成が終わった後に起こり、 $\beta$ 鎖が代替鎖であるpT $\alpha$ 鎖と会合し、細胞表面でプレT細胞受容体として機能するかどうかをチェックする。第二のチェックポイントは $\alpha$ 鎖遺伝子座の再編成の後に起こり、 $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖が細胞表面でT細胞受容体を形成できるかどうかをチェックする。

### 答7-6

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

### 答7-7

a

### 答7-8

a, c, d, e

### 答7-9

b

### 答7-10

c

### 答7-11

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

### 答7-12

e

### 答7-13

- A. MHC クラス II を発現する細胞はプロフェッショナル抗原提示細胞 (B 細胞, マクロファージ, 樹状細胞), 胸腺上皮細胞, 中枢のミクログリア, 活性化した T 細胞 (ヒトのみ) である。
- B. マクロファージ, 樹状細胞, 胸腺上皮細胞はいずれも胸腺に定住し, また再循環もする [訳注: 胸腺上皮細胞は胸腺原基から分化し, 胸腺外に出て行くことはない]。胸腺の皮質上皮細胞は MHC クラス I およびクラス II 分子に自己ペプチドを載せ, CD4・CD8 ダブルポジティブ胸腺細胞に提示することにより正の選択に関与している。T 細胞受容体  $\alpha$  鎖および  $\beta$  鎖の遺伝子再編成に成功したダブルポジティブ細胞がこの選択の対象である。自己 MHC と相互作用できる T 細胞受容体をもつ細胞だけが正の選択で生き残り, その結果, 自己 MHC に特異的な T 細胞受容体レパートリーが形成される。自己ペプチド-自己 MHC 複合体に対する親和性が弱すぎる場合は, その胸腺細胞は不応答の状態になってアポトーシスにより死滅する。皮質および髄質の上皮細胞も, 自己 MHC と自己ペプチドに強すぎる親和性をもつ T 細胞受容体を発現する胸腺細胞をアポトーシスで殺す負の選択に関わっているものと思われる。主に皮質髄質境界領域に存在する胸腺上皮細胞, マクロファージおよび樹状細胞が負の選択の主役であり, 自己ペプチド-自己 MHC 複合体に強い親和性を示す T 細胞受容体をもつ危険な自己反応性 T 細胞を取り除くという役割を果たしている。これらの細胞は組織, 器官, 胸腺の間を循環しているので, さまざまなタイプの自己ペプチドを載せて胸腺で提示することができる。自己ペプチドの中には胸腺以外の二次リンパ組織などの場所で特異的に発現しているものが多いので, この機構は重要である。
- C. 循環しているマクロファージおよび樹状細胞が胸腺外で死んだ細胞の残滓を貪食し, この細胞由来のペプチドを胸腺細胞に提示することもできるが, それでもこの機構では提示できない自己タンパク質もある。また, リンパ球が入ってこないような特別な部位に特異的に発現する自己抗原も存在する。こういう場所では通常 MHC クラス II は発現していない。なぜなら, MHC クラス II が発現していると, 胸腺内での負の選択の際に提示できない抗原を, その場所で提示してしまうことになるからである。しかし, これらの組織でも, 炎症反応の際にインターフェロン  $\gamma$  などのサイトカインにより MHC クラス II 分子が発現誘導されること

もある。これは自己寛容が破綻して自己免疫疾患が起こる理由の1つと考えられている。

答7-14

b, c, d

答7-15

b

答7-16

正解はbである。論理的根拠：APECEDは男女ともにみられるまれな常染色体遺伝性疾患であり、血族結婚や共通祖先から

の子孫の多い均質な遺伝背景をもつ民族集団(フィンランド人のような)に多くみられる。この原因はAIRE遺伝子の機能喪失変異であり、結果的に胸腺内で組織特異抗原が発現できなくなる。このため、自己反応性T細胞の負の選択ができず、末梢で提示された自己抗原に応答してT細胞が活性化する。これはAIREの増加ではなく欠損が原因である。血液検査の結果より、B細胞数の低下が原因でないことは明白であり、Raijaの日和見感染症はカンジダ症に限られている。CD40リガンドの欠損は高IgM血症を誘導するが、血液検査ではクラススイッチしたIgG値とIgA値は正常であった。T細胞が正常数存在することから胸腺は正常であると考えられ、ディジョージ症候群の可能性は除外される。