

ベーシック薬学教科書シリーズ『免疫学（第2版）』 章末問題解答

※一部の章につきましては、解答が入手できていないものもあります。誠に申し訳ございません。

1 章 章末問題（解答未入手）（解答は教科書を参考にしてください）

1. 体液性免疫と細胞性免疫の特徴を比較して説明せよ。
2. 獲得免疫がもつ五つの特徴について説明せよ。
3. 自然免疫と獲得免疫の特徴を比較して説明せよ。
4. 「クローン選択説」について説明せよ。
5. 免疫寛容について説明せよ。

2 章 章末問題

1. 免疫担当細胞の種類ごとに、細胞分化が起こる部位、およびそこに働くサイトカインを整理せよ。

【解答例】

免疫担当細胞	分化が行われる部位	サイトカイン
B 細胞	骨髄	SCF, IL-7
T 細胞	胸腺	SCF, IL-7
好中球	骨髄	SCF, GM-CSF, G-CSF
単球	骨髄	SCF, GM-CSF, M-CSF
好酸球	骨髄	SCF, IL-5

2. 一次リンパ器官および二次リンパ器官をあげ、それぞれの特徴と役割を説明せよ。

【解答例】

一次リンパ器官

骨髄：すべての血球細胞の源である造血幹細胞が存在し、血球細胞が分化する。リンパ球も造血幹細胞に由来するが、そのうちの B 細胞が分化成熟し自己反応性の B 細胞が除去され、B 細胞レベルの自己寛容が獲得される。

胸腺：T 細胞の前駆細胞は骨髄から胸腺に移動し分化成熟を完了する。胸腺では、自己 MHC に親和性がない胸腺細胞が除去（正の選択）されるとともに、自己 MHC に親和性が高すぎる胸腺細胞も除去される（負の選択）。その結果、MHC 拘束性および自己寛容が獲得される。

二次リンパ器官

リンパ節：皮膚や組織からリンパ管経由で抗原が集められる。高内皮細静脈(HEV)経由で再循環したリンパ球に抗原提示され、免疫応答が開始される。

パイエル板：小腸の粘膜関連リンパ組織であり，特殊な腸上皮細胞の M 細胞経由で抗原が集められる．HEV で再循環したリンパ球に抗原提示され，免疫応答が開始される．

脾臓：中心細動脈の周囲に分布したリンパ組織である白脾髄では，血液中の抗原を集めて免疫応答を開始させる働きがある．脾臓へのリンパ球の入り口は HEV ではなく辺縁帯である．

3. 二次リンパ器官に抗原が集められるしくみについて，リンパ節と粘膜関連リンパ組織を対比して説明せよ．

【解答例】

- ・リンパ節：リンパ液の流れに乗って輸入リンパ管経由で抗原が集められる．リンパ液には，抗原を取り込んで細胞表面に提示した樹状細胞も含まれている．
- ・粘膜関連リンパ組織：輸入リンパ管がなく，特殊な粘膜上皮細胞である M 細胞を介して抗原が輸送される．

4. クローン選択説をふまえて，リンパ球再循環の意義を説明せよ．

【解答例】リンパ球の細胞表面には一つの抗原に特異的な受容体（抗体あるいは TCR）が発現しており，対応した抗原によって刺激されたリンパ球クローンのみが増殖しエフェクター細胞に分化できる．個々のリンパ球はただ一つの抗原にのみ応答できるので，静止していたのでは対応する抗原と出会うことができない．そのため，抗原が集められている二次リンパ器官の間をリンパ球が行き来して，抗原と出会う確率を高めている．

5. リンパ球が血管から二次リンパ器官の組織実質に移行する過程における細胞接着分子とケモカインの役割を整理して説明せよ．

【解答例】リンパ球が血管外に浸潤する第一段階では，リンパ球側の糖鎖結合分子である L-セレクトリンと血管内皮細胞側の糖鎖リガンドとの結合／解離の速い相互作用をくり返すことで，リンパ球が減速する．次に，血管内皮細胞のプロテオグリカンに結合したケモカインが減速したリンパ球を活性化し，細胞接着分子インテグリンの接着活性を高める．リンパ球側のインテグリンが血管内皮細胞上の免疫グロブリンスーパーファミリーの分子と結合することで，リンパ球が血管内皮細胞に強く接着し，血管外遊走の準備が整う．

3 章章末問題

1. 抗体 A は未変性のタンパク質 X に結合できるが，熱変性したタンパク質 X には結合できない．タンパク質 X に対する別の抗体 B は，未変性であっても，熱変性しても同じように結合できる．抗体 A と抗体 B は，それぞれどのような性格のエピトープに結合するのかを説明せよ．

【解答例】タンパク質は熱変成によって立体構造が破壊される．抗体 A は，熱変成したタンパ

ク質 X に結合できなくなったことから、タンパク質 X の立体構造に依存して形成されたエピトープに結合する。一方、抗体 B は熱変成しても結合することから、ペプチド配列に依存して形成されたエピトープに結合する。前者の場合は、タンパク質の折りたたみによって一次構造上離れたアミノ酸残基がエピトープの形成に参加していることが考えられる。後者の場合には、一次構造上近傍にあるアミノ酸残基によってエピトープが形成される。

2. 近年、タンパク質の遺伝情報が蓄積されたこともあり、DNA 配列から予測される配列のペプチドを合成して抗原とし、抗体を作製することが広く行われるようになってきた。ところが、合成したペプチドには結合するが、もとのタンパク質に結合しないということが、しばしば起こる。その理由を考察せよ。

【解答例】抗原となるタンパク質の表面に抗体が結合するという抗体-抗体反応の性質が主な原因と考えられる。まず、折り畳まれた状態のタンパク質において内部に隠れた部位となるペプチド配列に対する抗体を作製してしまった場合には、もとのタンパク質に対しては、抗体がエピトープに接近できないことが考えられる。第二に、ペプチド残基の一部がタンパク質表面に露出しているものの、抗体の結合に必要な長さの連続したペプチド配列が露出していない場合も考えられる。

3. 抗体の断片として Fab と $F(ab')_2$ を調製することができる。抗体を用いた実験を計画する場合、これらの断片の使い分けの仕方を説明せよ。

【解答例】両者ともに Fc 部分を欠くので、Fc 受容体を介した抗原非特異的な結合は起こらない。違いは、Fab の結合価が 1 価なのに対して、 $F(ab')_2$ の場合 2 価である点にある。2 価の場合には、抗原の架橋を起こすが 1 価の場合には抗原と 1:1 で結合する。すなわち、凝集反応や沈降反応は $F(ab')_2$ の場合でのみ見られる。また、例えば細胞表面受容体に対する抗体の場合、 $F(ab')_2$ を用いると受容体の架橋によって細胞を活性化する可能性があるが Fab では活性化しない。 $F(ab')_2$ は 2 価のため、1 価の Fab よりアビディティ（結合力）が高い。

4. 免疫担当細胞に特異的な抗体（たとえば抗 CD4）を利用してリンパ球集団を分離し、特定の表面抗原をもつ細胞の機能を調べる方法が汎用されている。現在では、フローサイトメーターや免疫磁気ビーズを用いたソーティングが主流となったが、かつては抗体＋補体処理による特定細胞集団の除去がおもな方法であった。マウスの脾臓細胞からラット抗マウス CD4 抗体と補体処理で $CD4^+$ 細胞を除去する場合、通常ウサギ血清を補体源として使用する。補体源として、なぜマウスの血清が不都合なのかを補体活性化経路に即して説明せよ。

【解答例】抗体＋補体処理によって破壊する標的細胞はマウス由来である。マウスの細胞には種特異的な補体制御因子が存在するため、マウス補体の活性化が抑制される。一方、ウサギ血

清はマウスにとって異種のため、種特異的な制御因子による抑制を受けずに標的細胞が破壊される。よって、標的細胞と同種の補体源を用いることは不適當である。

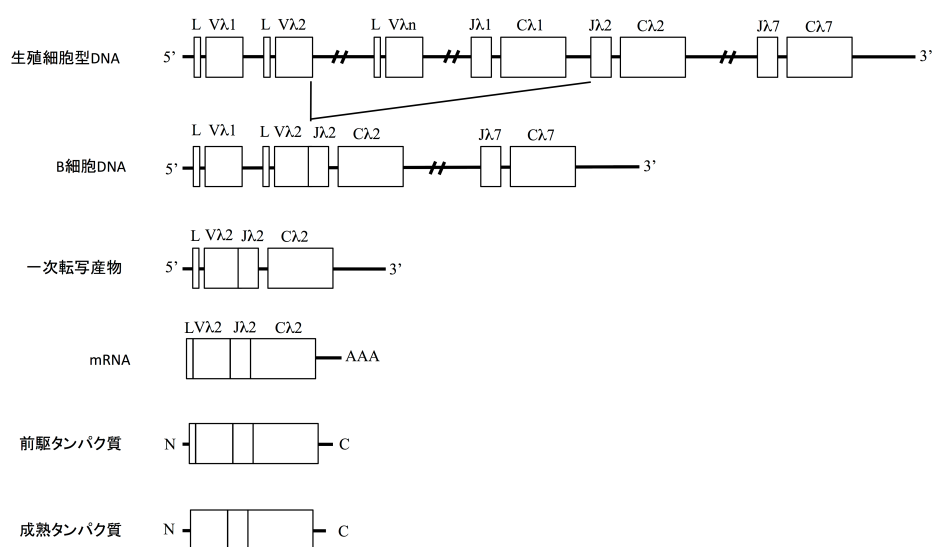
5. 補体制御タンパク質の一つである DAF の発現に欠陥があると、どのような病的な状態となるか推測せよ。

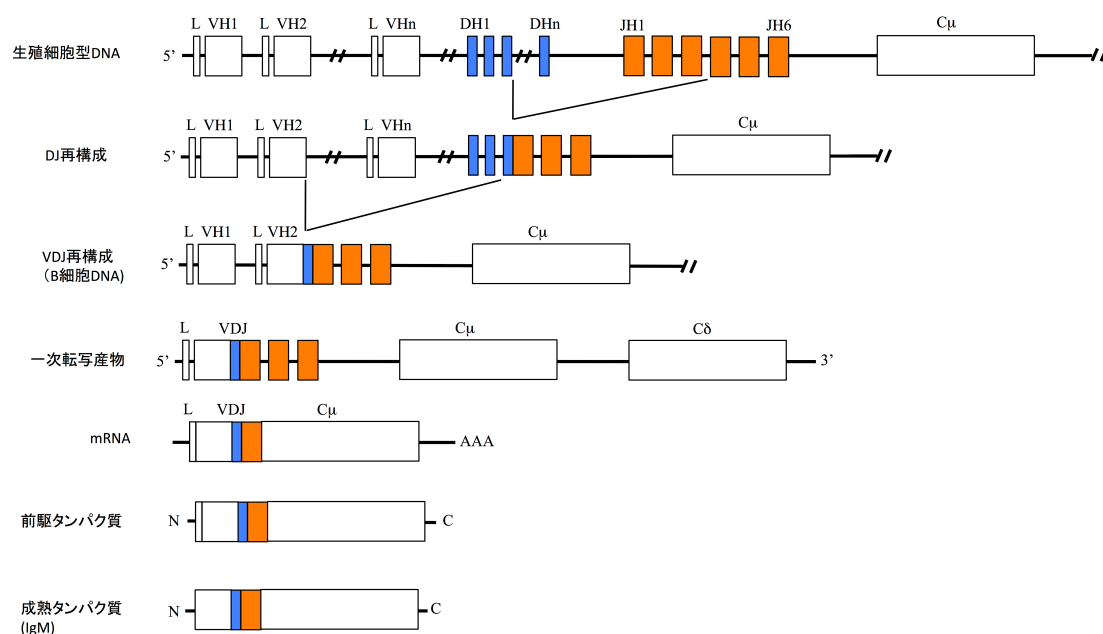
【解答例】DAF は赤血球に多く発現しており、補体活性化を制御する因子である。DAF が欠損すると赤血球表面における補体活性化が制御できず、血管内で溶血がおこる。その結果、慢性の溶血性貧血となる。発作性夜間血色素尿症とよばれている。

4 章章末問題

1. 本文中に示した κ 鎖の遺伝子再構成を参考に、 λ 鎖および H 鎖の遺伝子再構成を模式的に図示するとともに、抗体のタンパク質ができるまでを図解せよ。

【解答例】





2. *V (D) J*再構成は遺伝子の不可逆的な組換えによるため、厳密に制御されないと生物にとって有害である。抗体遺伝子（T 細胞抗原受容体遺伝子も該当する）に特異的に組換えを起こすべく、どのようなしくみが働いているのかを説明せよ。

【解答例】DNA 再構成は二本鎖 DNA の切断と再結合を伴う遺伝子組換えの過程であり、正しく実行されないと遺伝子変異の原因となりうる。まず、V, D, J 各断片のイントロン領域には、再構成のための特別な認識配列が存在する。よって、認識配列以外の部位で無秩序に遺伝子組換えが起きることを防いでいる。第二に、認識配列において DNA を切断する酵素の構成要素には、リンパ球でのみ発現する RAG-1 と RAG-2 が含まれる。リンパ球以外の体細胞では、遺伝子再構成のための DNA 切断酵素が発現しない。さらに、B 細胞の分化途上の一時期にのみ RAG 遺伝子の発現が起こる。分化を完了した B 細胞で再び遺伝子組換えが起こることはない。また、RAG 遺伝子の発現は、細胞周期の G_0 あるいは G_1 期でのみ発現し、DNA 複製を起こす S 期で発現しない。突然変異が起こりやすい最も危険な DNA 複製時には遺伝子再構成を起こさないようにしている。

3. 抗体の多様性は、結果的には遺伝子再構成および体細胞突然変異によって形成されている。しかし、これらはまったく異なったステージで起こる機構である。B 細胞の分化を念頭において、それぞれを説明せよ。

【解答例】抗体遺伝子再構成は、B 細胞の分化過程において B 細胞の前駆細胞で起きる。これが起きる部位は骨髄であり、抗原刺激とは無関係である。この機構には、RAG 遺伝子産物が関与している。一方体細胞突然変異は、抗原によって活性化された B 細胞クローンにおいて抗体 H 鎖のクラススイッチと並行して起こる。これが起こる主要な部位は、二次リンパ器官内の胚中心

である。この機構では、*RAG* 遺伝子産物ではなく AID が働いている。

4. はじめに産生された特異的な抗体が (IgM, κ) であった場合、免疫応答の進行に伴い (IgG1, κ) にクラスが変わることがあっても、(IgM, λ) にはならない。その理由を説明せよ。

【解答例】クラススイッチとは、抗体の H 鎖可変部が保存され、抗体の定常部が置き換わる現象である。遺伝子再構成を完了した H 鎖可変部のすぐ下流に位置するのが IgM の定常部であり、クラススイッチによって IgG1 などの他のクラスに変わらう。これが可能なのは、抗体 H 鎖の可変部と定常部が同じ第 14 染色体上にあり、IgM を筆頭として順番に並んでいて、各クラスが同一の可変部を共有しているからである。一方、 κ 鎖と λ 鎖は異なる染色体上にある。 κ 鎖の可変部は V κ J κ からなり、 λ 鎖の可変部は V λ J λ で構成され、 κ 鎖と λ 鎖では可変部を共有していない。従って、H 鎖が変わらずに L 鎖が置き換わることはない。

5 章章末問題

基本問題

1. マウスに、ある可溶性タンパク質 (タンパク質 A)、あるいはヒツジ赤血球 (sheep red blood cell ; SRBC) を免疫した。免疫前と免疫後 5 日目に血液を採取し、血清を得た。また脾臓を摘出し、脾細胞懸濁液を調製した。次の a~e に答えよ。

- 各血清を用いて、SRBC の凝集反応を調べた。その結果を推測せよ。
- 各血清と補体を用いて、SRBC の溶血反応を調べた。その結果を推測せよ。
- 免疫前後における抗タンパク質 A 抗体の抗体価を調べたい。どのような手法が適しているか述べよ。
- ウシの血清がある。可溶性タンパク質 A がウシ血清アルブミンであることを確認したい。どのように検出すればよいか。
- SRBC を免疫して得た抗血清中に、SRBC 細胞膜タンパク質に対する抗体が存在することを確認する手法を述べよ。

【解答例】

- SRBC を免疫して 5 日目のマウス血清のみ SRBC の凝集をもたらす。
- SRBC を免疫して 5 日目のマウス血清のみ補体依存性の SRBC 溶血反応が認められる。
- 定量沈降反応や ELISA の直接吸着法などにより抗体価測定ができる。
- ウシ血清と可溶性タンパク質 A を電気泳動し、タンパク質 A を免疫した後のマウス血清を用いてウェスタンブロットする。そのバンドの位置が一致し、ウシ血清アルブミンの分子量である約 66 kDa あることを認める。

- e. 抗血清が SRBC の凝集反応を誘導できるかより確認可能である。

応用問題

2. ヒト末梢血細胞における T 細胞の存在割合を CD3 に着目して測定したい。どのような抗体と方法を使用して測定すれば良いか述べて。

【解答例】マウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体（ヒト CD3 に対するポリクローナル抗体でも可能）とその抗体を認識できる蛍光標識した二次抗体を用意する。ヒト末梢血と抗ヒト CD3 抗体を反応させ、洗浄後に二次抗体と抗原抗体反応を誘導する。染色細胞をフローサイトメーターにかけて、蛍光標識された細胞と非標識細胞の割合を測定すれば、ヒト末梢血細胞における T 細胞の存在割合がわかる。

6 章章末問題（解答未入手）

1. MHC クラス I 分子と MHC クラス II 分子について、それらの類似した点と異なっている点を、比較してまとめよ。
2. MHC クラス I 分子や MHC クラス II 分子は多型である。多型（性）とはどういうことを意味するか、わかりやすく説明せよ。
3. MHC クラス I 分子やクラス II 分子に抗原ペプチドが挟まる過程を、図を用いながら説明せよ。
4. MHC 抗原のポケットに抗原ペプチドが挟まるときのアンカー残基の役割を説明せよ。
5. 抗体産生機構で、ヘルパー T 細胞と B 細胞がどのような相互作用を起こすかを、わかりやすく説明せよ。
6. 対立遺伝子について、例をあげながらわかりやすく説明せよ。
7. 免疫応答が個体の MHC 表現型によって変わってくる理由を説明せよ。

7 章章末問題

章末問題

1. T 細胞抗原受容体（TCR）分子と B 細胞抗原受容体（BCR）分子について、遺伝子レベルとタンパク質レベルでの類似点と相違点を比較しつつ解説せよ。

【解答例】

遺伝子レベルでの類似点：V, J あるいは V, D, J 遺伝子断片の再構成により生じ、その再構成は同じ酵素により起こる。

遺伝子レベルでの相違点：BCR は H 鎖と L 鎖の遺伝子から構成されるが、TCR は α 鎖と β 鎖、あるいは γ 鎖と δ 鎖の遺伝子によってコードされる。なお、体細胞変異の機構は TCR 遺伝子では認められないが、免疫グロブリンでは多様性発現に重要である。

タンパク質レベルでの相違点としては、TCR は抗原ペプチドと MHC を同時に認識するのに対して、BCR は抗原エピトープを認識する。タンパク質レベルでの類似点は p94 の図等を参照。

2. ノードマウスの骨髄細胞を SCID マウスに移植した場合、T 細胞は分化するか。

【解答例】ノードマウスは胸腺が欠損しているため T 細胞が出現しないが骨髄細胞は正常である。SCID マウスは DNA の修復異常により B 細胞と T 細胞の遺伝子再構成ができないため、成熟 B 細胞と T 細胞が欠損しているが胸腺は存在する。そこでノードマウス骨髄細胞を SCID マウスに移植した場合、T 細胞は分化できる。

3. TCR α 鎖遺伝子欠損マウスと TCR β 鎖遺伝子欠損マウスがある。それぞれのマウスでの、胸腺細胞分化の相違について述べよ。

【解答例】TCR β ノックアウトマウスは、pT α 受容体が構成されず胸腺細胞は CD4⁺CD8⁺ダブルネガティブの初期段階で分化が停止し、細胞数も野生型マウスと比べて非常に少ない。TCR α ノックアウトマウスは、 α β TCR が構成されないため CD4⁺あるいは CD8⁺シングルポジティブ T 細胞は認められないが、CD4⁺CD8⁺ダブルポジティブ T 細胞は野生型マウスと同様に存在する。

4. 記憶 T 細胞が存在することの重要性について記述せよ。

【解答例】記憶 T 細胞は 2 回目以降の抗原認識により、迅速かつ効率よくエフェクター T 細胞として機能でき、再感染等に備えている。

5. Th1/Th2 細胞バランスが適切な免疫応答維持に重要と考えられている。その理由を推測せよ。

【解答例】Th1 細胞や Th2 細胞の細胞分化にかかわるサイトカインは、互いの分化を抑制する働きもある。これにより Th1/Th2 細胞の分化やサイトカインバランスが保たれている。このバランスの崩れは疾患発症にもかかわる。

8 章章末問題

1. 炎症反応に働く主要なサイトカインを 3 つ、ケモカインを一つ例にあげ、それぞれの作用を説明せよ。

【解答例】

- ・TNF- α : パターン認識受容体を通じた異物を認識したマクロファージがおもな産生細胞である。炎症部位の血管内皮細胞に働き白血球の血管外浸潤をすすめ、組織中の他の細胞に働きケモカインの産生を誘導し、病原体に向けた走化性を誘導する。
- ・IL-1: マクロファージおよび組織中の様々な細胞（上皮細胞、内皮細胞など）からも作られる。IL-1 前駆タンパク質の転写活性化と、前駆タンパク質のカスパーゼ 1 の作用による成熟の 2 段階のシグナルが必要である。炎症での働きは、TNF- α と共通している。
- ・IL-6: マクロファージの他、内皮細胞や繊維芽細胞からも作られる。パターン認識受容体刺激の他、TNF- α や IL-1 による刺激でも作られる。肝臓に働き炎症に応答する急性期タンパク質を作らせる。
- ・CXCL8: 病原体に反応して組織マクロファージから産生され、好中球の感染局所への浸潤を誘導するケモカイン。

2. ヘルパーT細胞の分化（Th1およびTh2）過程でのサイトカインの役割を説明せよ。

【解答例】ヘルパーT細胞が抗原刺激を受けて活性化される場合、マクロファージから供給されたIL-12の影響下では、IFN- γ を産生するTh1型に分化をすすめる。IFN- γ は、マクロファージからIL-12の産生を促すので、正のフィードバックがかかる。一方、IL-12が乏しい場合は、Th2型に分化を進めてIL-4を産生するようになる。IL-4は、さらにTh2型への分化をすすめるサイトカインとしても作用するので、ここでも、正のフィードバックがかかる。重要なのは、IFN- γ がTh2への分化を抑制する一方で、IL-4がTh1への分化を抑制するため、ヘルパーT細胞の型にさらに偏りが生じる。

3. 炎症反応におけるケモカインの機能的な役割を二つあげよ。

【解答例】

(1) 白血球が炎症部位の血管から組織実質に浸潤するに先だって、血管内皮細胞に接着する必要がある。炎症局所の血管から供給されるケモカインは、白血球の細胞接着分子インテグリンを活性化し、接着機能を強化する。

(2) 組織実質に浸潤した白血球が、ケモカインの濃度勾配に向かって感染部位に移動する走化性で働いている。

4. 自然免疫および獲得免疫において、サイトカインはそれぞれの役割を果たしている。さらに相互の連携（9章も参照）においても情報伝達分子として重要であるが、自然免疫と獲得免疫の連携においてサイトカインがどのように働いているのかを具体的に説明せよ。

【解答例】

・自然免疫のマクロファージが産生するIL-12は、獲得免疫のヘルパーT細胞を細胞内寄生細菌排除に有効なTh1細胞への分化をすすめる。すなわち、IFN- γ の産生を促進するとともに、T細胞表面に共刺激分子CD40Lの発現を誘導する。一方、Th1細胞が産生するIFN- γ は、マクロファージからのIL-12産生を促進する。IFN- γ とCD40Lの働きによりマクロファージが活性化され、細胞内殺菌の能力が強化される。

・獲得免疫のTh17細胞は、IL-17およびIL-22を産生する。これは組織の細胞にTNF- α 、IL-1やケモカインの産生を促し、好中球の浸潤を誘導する。一方、IL-17とIL-22は、上皮細胞からの抗菌ペプチドや粘膜ムチンの産生を促し、バリアー機能を強化する。また、IL-17は、G-CSFの産生を誘導し、好中球の数を増やす。

5. あるサイトカインが、異なる免疫過程で機能している場合がある。具体例をあげて説明せよ。

【解答例】

・ケモカインの CCL21 は、ナイーブリンパ球の受容体 CCR7 に結合し、高内皮細静脈からリンパ節へのリンパ球ホーミングで働いている。一方、皮膚の樹状細胞にも CCR7 が発現し、リンパ管経由でリンパ節に抗原提示した樹状細胞が移動する際に用いられている。

・IL-4 は、Th2 型ヘルパーT 細胞への分化を方向付けするサイトカインであるが、IgE へのクラススイッチ因子でもある。

・IL-5 は、好酸球への分化を導くが、TGF- β とともに、IgA へのクラススイッチ因子でもある。

・炎症性サイトカインの IL-6 は、肝臓細胞に働いて CRP などの急性期タンパク質を作らせるが、Th17 細胞への分化を促進する因子でもあり、抗体産生細胞に分化した形質細胞の増殖促進因子でもある。

・SCF は、多能性造血幹細胞の増殖因子であるが、一方でマスト細胞の分化にも必須である。

・TGF- β は、免疫抑制性サイトカインであるが、IgA へのクラススイッチ因子でもある。

9 章章末問題

1. 自然免疫と獲得免疫における異物認識の原理の違いを説明せよ。

【解答例】自然免疫においては、健康な宿主細胞ではなく、病原体やダメージを受けた細胞にのみ発現される分子パターンをパターン認識する受容体によって異物が認識される。パターン認識受容体はあらかじめ個体に準備されている。一方、獲得免疫の場合、異物（抗原）に結合する受容体の構造がリンパ球に起こる遺伝子再構成によって個体ごとに作られる。抗原の構造に対応する受容体をもったリンパ球のみが抗原によって選択される結果（クローン選択）、極めて多様な抗原の微細な構造も見分けることができる。

2. 獲得免疫では免疫記憶が成立するが、自然免疫では免疫記憶の成立はない。その理由を説明せよ。

【解答例】獲得免疫では、抗原受容体の可変部が遺伝子再構成によって個体ごとにつくられ、個々のリンパ球ごとに異なる特異性の受容体を保有する結果となる。抗原が侵入すると、その抗原に対応するリンパ球のみが増殖／分化して免疫応答を開始するとともに、一部の細胞が記憶細胞として生き残る。この細胞が再度同じ抗原で刺激されると、より速やかで強力な免疫応答を起こすこととなり、免疫記憶の仕組みが有効に働く。一方、自然免疫の受容体はパターン認識受容体であり、個々の細胞ごとに異物結合部位の多様性はない。そこで、侵入した抗原に対応した細胞が選ばれて生き残る仕組みが存在しない。従って、2 度目に異物が侵入した場合で

も、同じ応答を起こすのみである。

3. 自然免疫と獲得免疫の連携を念頭において、以下の用語を説明せよ。

- (a) 抗原提示 (b) 抗体

【解答例】

- (a) 抗原提示

自然免疫から獲得免疫の応答を開始させるため、ヘルパーT細胞の活性化が必要である。樹状細胞による抗原提示、すなわち抗原ペプチドをMHCクラスIIに提示してT細胞受容体に抗原を認識可能とするプロセスが必要である。

- (b) 抗体

獲得免疫の可溶性エフェクター分子の代表として、抗体があげられる。抗体はFc受容体を介して好中球やマクロファージに結合し、微生物の貪食を促進する。また、NK細胞による抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)によって、標的細胞の破壊を助ける。

4. 自然免疫と獲得免疫における主要組織適合抗原クラスIの働きの違いを、抗ウイルス免疫を念頭において説明せよ。

【解答例】獲得免疫において、キラーT細胞は標的細胞上のMHCクラスIに提示された抗原ペプチドをT細胞受容体が認識し、標的細胞を傷害する。ウイルス感染細胞ではMHCクラスIの発現を低下させ、キラーT細胞からの攻撃を逃れようとする。一方、自然免疫においては、NK細胞にMHCクラスIに結合する受容体があるが、これは抑制性受容体として働いている。そこで、MHCクラスIの発現が低下した細胞がNK細胞の標的となり、キラーT細胞の弱点を補っている。

5. 二本鎖RNAは一部のRNAウイルスでゲノムとして用いられているが、宿主細胞にはない分子種である。そこで、病原微生物特有の分子パターン(PAMP)としてToll様受容体(TLR)に認識される。

- (a) どのTLRが二本鎖RNAを認識するか？

- (b) 二本鎖RNAを認識するTLRは、細胞のどこに局在しているか？

- (c) 二本鎖RNAを認識したTLRは、どのような細胞応答を導くのか？その理由を含めて説明せよ。

【解答例】

- (a) TLR3

- (b) エンドソーム

- (c) TLR3のTIRドメインには、アダプターとしてMyD88は結合せず、TRIFのみが結合する。

TRIF は転写因子 IRF3 の核移行を誘導して I 型インターフェロンの産生を起こし、抗ウイルス応答が起こる。

10 章章末問題

基本問題

1. ウイルス特異的なキラーT細胞はどのようにしてウイルス感染細胞を傷害するのか説明せよ。

【解答例】 ウイルス感染細胞がMHCクラスI上にウイルス関連抗原を提示し、その抗原特異的なCTLがTCRで認識するとともに、共刺激分子からのシグナルを受けとり活性化する。活性化したCTLはグランザイムやパーフォリンを分泌し、ウイルス感染細胞を傷害するとともに、細胞膜上のFasLを介してウイルス感染細胞のFasにシグナルを伝え、細胞死を誘導する。

2. ウイルスの排除に抗体はどのような役割を担っているか説明せよ。

【解答例】 抗体は遊離ウイルス粒子に結合することにより、ウイルスの細胞への付着や侵入、脱核を阻害する。また、オプソニン化による食細胞の貪食を促進するとともに、補体を活性化しウイルスのエンベロープを傷害する。ウイルス感染細胞に抗体が結合すると、NK 細胞やマクロファージによる ADCC や補体による細胞溶解が引き起こされる。

3. LPSとは何か説明せよ。

【解答例】 リポポリサッカライド (LPS) はグラム陰性菌の外膜成分であり、内毒素として働く。外側に糖の繰り返し構造である O 抗原があり、その下にコア、リピド A とつながる。リピド A はリン酸化されたグルコサミン 2 糖に脂肪酸が結合しており、内毒素の活性本体である。LPS は LPS 結合タンパク質と結合し、細胞膜上の CD14 および TLR4 に認識され、細胞の活性化および炎症性サイトカイン産生を誘導する。

4. スーパー抗原とは何か説明せよ。

【解答例】 細菌の外毒素の一種で、TCR- β 鎖と MHC クラス II 分子を抗原非特異的に架橋することにより、さまざまな T 細胞を一斉に活性化させる毒素であり、多量の炎症性サイトカインが分泌される。ショック状態に陥ることもある。

5. 現在国内で使用されているワクチンの種類とその特徴を列記せよ。

【解答例】

トキソイドワクチン：細菌の外毒素を変性させ、免疫原性を保ちながら無毒化したワクチン。

不活化ワクチン：病原体を死滅させたワクチン。

弱毒生ワクチン：毒力は弱いが感染力をもつ病原体を投与するワクチン。

成分ワクチン：病原体のなかからワクチンの有効性を担う成分のみを用いるワクチン。

6. 予防接種法における予防接種にはどのようなものがあるか列記せよ。

【解答例】 定期接種（A 類疾病と B 類疾病）、臨時の予防接種および任意の予防接種とがある。

応用問題

7. 細胞外寄生細菌と細胞内寄生細菌に対する免疫応答の違いを説明せよ。

【解答例】 細胞外寄生細菌に対しては、貪食細胞がパターン認識受容体で直接細菌を認識するか、補体や抗体によりオプソニン化された細菌を認識し、貪食、殺菌、消化を行う。また、補体により直接溶菌する。おもに体液性免疫が中心となる。一方、細胞内寄生細菌に対しては IFN- γ などにより感染細胞を活性化することにより細胞内の殺菌力を増強するとともに、CTL を活性化し感染細胞を傷害することにより殺菌する。おもに細胞性免疫が中心となる。

8. トキソイドワクチンには通常アジュバントが添加されている。その理由を説明せよ。

【解答例】 トキソイドワクチンは、細菌の外毒素のみを精製し無毒化したものである。一般的にタンパク質のみでは免疫原性が低く、単独では効果が期待できない。そこで免疫原性を高めるためにアジュバントを添加している。

11 章章末問題

基礎問題

1. 花粉症の発症のしくみについて述べよ。

【解答例】 局所の抗原提示細胞は侵入した花粉抗原を取り込み、プロセッシング後に Th 細胞に抗原情報を提示する。Th2 細胞が産生するサイトカインの働きにより B 細胞から抗原特異的 IgE が産生される。マスト細胞の $Fe \epsilon RI$ に結合した IgE に抗原が結合すると IgE が架橋され、脱顆粒によりヒスタミン等の化学伝達物質が遊離される。それら化学伝達物質により血管拡張や血管透過性亢進などが誘導され、花粉症の発症につながる。

2. 環境汚染が I 型アレルギー反応に関係していると考えられているが、どのような機序が推測可能か述べよ。

【解答例】 大気汚染やディーゼル排気ガスの増加によりアレルギー性鼻炎や喘息が増加した。またディーゼル排気ガス中の粒子が IgE 産生のアジュバントとして作用する。よって環境汚染物質が粘膜透過性亢進や IgE 産生を促進により I 型アレルギー反応に関係すると推測できる。

3. 簡単なアレルギー診断法として皮膚テストがある。この皮膚テストからわかる免疫病

理学的な項目をあげよ。

【解答例】皮膚テストでは、抗原を皮内に入れて抗原特異的な IgE によるアレルギー反応を検出できる。抗原により皮膚マスト細胞からの化学伝達物質の放出が即時型の発赤や膨疹反応を誘発することを知ることができる。蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎等の原因探索に使用される。抗原を付着させたパッチを用いる皮膚パッチテストは、遅延型アレルギーであるアレルギー性接触皮膚炎診断に利用される。湿疹様病変がみられ、顕微鏡的には好酸球や好塩基球の浸潤が確認される。

4. ニトロクロロベンゼンを皮膚に塗布すると、表皮タンパク質のリシンのアミノ基に結合することが知られている。これによって起こるアレルギー反応を説明せよ。

【解答例】ジニトロクロロベンゼンがハプテンとなり表皮細胞タンパク質に結合すると、ランゲルハンス細胞に取り込まれる。ランゲルハンス細胞により抗原提示されたヘルパーT細胞が記憶T細胞となる。この記憶T細胞が再度抗原提示を受けると、活性化して IFN- γ を分泌し、マクロファージやケラチノサイトからの炎症性サイトカイン産生を誘導することにより、IV型アレルギーである接触性過敏症が惹起される。

応用問題

5. 薬物アレルギーについて説明せよ。

【解答例】

治療目的で使用された医薬品が、重度のアレルギーを引き起こすことがある。例えば抗生物質ペニシリンが投与された個体の体内でタンパク質と結合して免疫原性が獲得されるとペニシリン特異的 IgE 抗体が産生され、I型アレルギー反応が起こる。呼吸困難や血圧低下による全身性アナフィラキシーのより死に至る場合がある。一方ペニシリンは特異的 IgG 抗体の産生も誘導する。IgG 抗体は赤血球に結合したペニシリンを認識してII型アレルギー機序による溶血をもたらすと同時に、免疫複合体がIII型アレルギー機序により血管炎を引き起こす。また、Th1細胞の活性化によってIV型の遅延型過敏反応をも誘発する。ペニシリン以外の薬物でもこれらのアレルギー反応を誘発する可能性がある。一方、生物製剤もアレルギー反応を誘発しうる。ジフテリア毒素やヘビ毒に対する抗毒素血清により、IgG 抗体産生による糸球体腎炎などのIII型アレルギーの発症が知られている。またさらにマウス抗体やキメラ抗体などの抗体医薬がアナフィラキシー反応を引き起こす可能性は十分考えられる。

12 章章末問題（解答未入手）

1. 炎症反応を前期、中期、後期に分け、それぞれで働くメディエーターと細胞群の機能について簡潔明瞭に説明せよ。
2. 炎症の結果起こる全身性の発熱機序を簡潔明瞭に説明せよ。

13 章章末問題

基本問題

1. 関節リウマチ患者で検出される自己抗体にはどのようなものがあるか列記せよ。

【解答例】シトルリン化されたタンパク質に対する抗シトルリン化ペプチド抗体や IgG の Fc に対する IgM クラスの抗体であるリウマトイド因子などが検出される。

2. 全身性エリテマトーデス患者で検出される自己抗体にはどのようなものがあるか列記せよ。

【解答例】抗二本鎖 DNA 抗体や抗ヒストン抗体、抗 RNA-タンパク質複合体抗体などの、抗核抗体が検出される。

3. バセドウ病と慢性甲状腺炎の病因の違いを説明せよ。

【解答例】バセドウ病は甲状腺機能亢進症であり、甲状腺刺激ホルモン受容体に対する自己抗体が、アゴニストとして持続的に作用するために、過剰量の甲状腺ホルモンが分泌することにより発症する。一方、慢性甲状腺炎は甲状腺機能不全症であり、甲状腺特異的抗原に対する自己抗体の産生により、甲状腺ホルモンを分泌する上皮細胞が障害され炎症が起こり、甲状腺ホルモン量が低下する。

応用問題

4. 末梢性免疫寛容とはどのようなものか説明せよ。

【解答例】自己反応性のリンパ球が末梢組織に移行しても、抗原との親和性が低いこと、あるいは抗原が隔絶されているなどの理由から何も起こらない免疫学的無視という状態に陥る。または抗原提示細胞や調節性 T 細胞などの影響により抑制されて不応答な状態であるアナジーに陥る。あるいはアポトーシスにより細胞死を起こすクローン消失などが起こる。このような自己免疫が起こらないような機構を末梢性免疫寛容という。

5. 調節性 T 細胞による抑制機構にはどのようなものがあるか説明せよ。

【解答例】T 細胞の増殖に必要な IL-2 のシグナルを、IL-2 受容体 α 鎖を高発現している調節性 T 細胞が優先的に利用することにより、他のエフェクター T 細胞の増殖を抑制する。また、調節性 T 細胞は CTLA-4 の発現が高く、樹状細胞のナイーブ T 細胞への抗原提示や CD80/86 による補助刺激を競合的に抑制する。さらに、IL-10 や TGF- β などのサイトカインを分泌することにより樹状細胞の CD80/86 の発現を抑制したり、樹状細胞の IL-10 や TGF- β の産生を亢進させナイーブ T 細胞の活性化を抑制する。

14 章章末問題

基本問題

1. 抗体欠乏症の患者は生後6か月ころから徐々に化膿性細菌に感染しやすくなる。その理由を説明せよ。

【解答例】胎児期に胎盤を介して母親由来のIgGが移行し、出生直後はその抗体により、感染を防いでいる。しかし、生後6か月ころにはその抗体の濃度が低下する(図14.1参照)。健康人は、そのころから抗体産生が盛んになり、感染から防御するが、抗体欠乏症の患者は抗体産生能が低いいため、母親由来のIgG濃度が低下する生後6か月ころから化膿性細菌に繰り返し感染しやすくなる。

2. 後天性免疫不全症の原因を列記せよ。

【解答例】免疫機能に影響を与える薬剤の投与や栄養素の不足、HIV感染などがある。

3. X連鎖重症複合免疫不全症を引き起こす原因タンパク質を列記せよ。

【解答例】サイトカイン共通γ鎖やそのシグナルを伝えるJAK3、IL-7受容体α鎖、アデノシンデアミナーゼ、遺伝子再構成に関与するRAG-1、RAG-2、Artemis、DNA依存性プロテインキナーゼ触媒ユニットなどがある。

4. 抗HIV薬にはどのような作用機序のものがあるか列記せよ。

【解答例】ヌクレオシド系逆転写阻害剤や非ヌクレオシド系逆転写阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、CCR5阻害剤がある。

応用問題

5. 高IgM症候群の病因を説明せよ。

【解答例】T細胞のCD40Lの変異や、B細胞のCD40やそのシグナルを伝えるIκBキナーゼの変異により発症する。また、クラススイッチに関与する活性化誘導型シチジンデアミナーゼやウラシルDNAグリコシラーゼの変異によっても引き起こされる。

15章章末問題（解答未入手）

1. 移植片対宿主反応の成因について説明せよ。
2. 新生児溶血性黄疸の成因について説明せよ。
3. 超急性拒絶、早期急性拒絶、急性拒絶および慢性拒絶の成因について説明せよ。
4. 骨髄移植では、予めレシピエントの造血機能を全廃するが、それが必要な理由を説明せよ。

16章章末問題（解答未入手）

1. 免疫学的監視機構について説明せよ。
2. NK細胞および樹状細胞が腫瘍を排除する機序を説明せよ。

3. がんワクチンがうまく効かない場合がある。その理由について説明せよ。

17 章章末問題（解答未入手）

1. 抗ヒスタミン薬は、第一世代、第二世代に分類され、第一世代に属するジフェンヒドラミンは強い眠気を催すことが知られている。なぜ眠気を催すか、化学構造をもとに考えよ。
2. グルココルチコイドは強力な抗炎症作用をもち、多くの炎症性のサイトカインの発現を抑制する。どのような仕組みで、発現を抑制するか、考えよ。
3. 多くのNSAIDは副作用として、胃腸障害を引き起こす。なぜ、このような副作用を引き起こすか考えよ。また、ロキソプロフェンはこの副作用が軽減されているが、どのような工夫がされているか考えよ。
4. 現在、関節リウマチの第一選択薬は、メトトレキサート(MTX)である。MTXはどのような作用機序で関節リウマチの進行を抑制するか。また、もともと抗がん剤であったMTXがなぜ、関節リウマチに効果があるのか考えよ。
5. ステロイド性抗炎症薬は強力に炎症を抑制するが、感染症に対しては推奨されないことが多い。この理由について考えよ。また、やむを得ず使用する場合は、どのようにしたらよいか考えよ。

18 章章末問題

基本問題

1. 抗体医薬品がもつ問題点を列举せよ。

【解答例】生産コストが高いこと、注射による投与が必要であり侵襲性であること、また標的分子は細胞膜や細胞外に存在する分子に限られることなどが挙げられる。

2. サイトカイン機能を抑える抗体医薬品の作用機序を述べよ。

【解答例】サイトカインに直接結合することで、サイトカインの受容体への結合を抑制する、あるいは、サイトカイン受容体に向けられた抗体医薬品が受容体に結合することで、サイトカインの結合を抑える。前者はインフリキシマブやアダリムマブが、後者はトシリズマブがそれにあたる。

応用問題

3. ポリクローナル抗体は抗体医薬として適さない理由を記載せよ。

【解答例】異種動物に抗原を投与して抗体を作製する必要がある。したがって、投与された患者に抗体に対する免疫応答が起こることになる。キメラ抗体でも抗原性が問題となっている。またポリクローナル抗体を作成した動物ごとにロット差が生じるため、品質の安定した製品の生産ができない。

