

*穴埋め問題を除き、解答には図を用いてよい。

問題 1

免疫は非自己を認識し、これを排除するが、自己の細胞に対しては原則反応しない。T細胞の「中枢性寛容」の仕組みを簡単に説明せよ。(10点)

中枢性寛容は、胸腺において自己反応性のT細胞を除去する仕組み(現象)です。

遺伝子の再構成によりT細胞受容体を形成したとき、そのT細胞受容体が自己のMHCを認識できないときは将来役に立たないので除去され、自己のMHC+自己のペプチドを”強く”認識する物は、ネガティブセレクションにより除去されます。このとき、AIREと呼ばれる遺伝子が(胸腺外のタンパクの)遺伝子の発現をコントロールして、ネガティブセレクションに関与します。

- ネガティブセレクション
- 胸腺内でのネガティブセレクションが起こる場所
- T細胞受容体とMHC 自己のペプチド
- AIREの役割

等について記載してあればOK。

問題 2

補体の持つ三つの主な役割(エフェクター相における作用)を簡単に説明せよ。(10点)

補体は、活性化の3つの経路とエフェクター相(実際に効果を示すとき)の3つの役割を説明しました。

- オプソニン化 抗体依存、または抗体非依存性に病原体などに結合し貪食を促進する
 - 炎症の誘導 補体の活性化により生じる成分のうちC5a等は、炎症を誘導する作用を示す
 - 細菌(標的)細胞膜の破壊 C6-9が筒状の構造を形成し、標的細胞の膜に穴を空けてこれを殺傷する
- この3つを記載

問題3

次の文中のカッコ内を適切な語句で埋めなさい。(10点)

CD4陽性細胞のうち、Th [ア；数字] と呼ばれる細胞集団は、[イ] (最も重要なサイトカイン名) を産生することにより [ウ] を活性化し、[ウ] 内の病原体の排除を促進する。一方、Th [エ；数字] と呼ばれる細胞集団は、[オ] (最も重要なサイトカイン名) を産生することにより [カ] 産生やそのクラススイッチを制御する。Th [エ] により産生誘導される [キ；[カのタイプ]] は、一部の寄生虫排除に関わるが、このタイプの [カ] が、[ク] 細胞の表面に結合すると、花粉などの抗原刺激によりアレルギー症状を起こすことがある。[カ] が [ク] 表面の受容体に結合するときは、その構造のうち [ケ] 部分を介して結合する。[コ] は、上皮を横断し粘液中に分泌されるタイプの [カ] である。

[ア] 1	[イ] IFN- γ	[ウ] マクロファージ	[エ] 2	[オ] IL-4
[カ] 抗体(イムノグロブリン)	[キ] IgE	[ク] 肥満細胞(マストセル)	[ケ] Fc	[コ] IgA(分泌型 IgA)

問題4

B細胞は、その受容体の多様性の獲得に関して、T細胞とは異なる仕組みを併せ持っている。B細胞のみが持つ (*) 多様性獲得の仕組みを簡単に記せ。(10点)

T細胞受容体もB細胞受容体も、多数のセグメントを使うことによって受容体遺伝子を再構成し(かけ算!)、さらにそのつなぎ目にランダムなヌクレオチドが入ることで多様性を獲得します。ここまでは共通。

B細胞では、いったんできた受容体(遺伝子)に対して、ハイパーミューテーションと言う現象が起こり、さらに結合力の強い抗体ができた場合、それが選ばれてくることにつながります。ここには、AIDとUNGと言う遺伝子が主として関わっています。

- ・ ハイパーミューテーション
 - ・ 起こる場所
 - ・ AIDとUNG
 - ・ その結果起こること
 - ・ クラススイッチ (これは受容体の多様性には影響しませんが、多様な抗体を作ると言うことで説明しています)
- 等について記載してあればOK。

(* T細胞にもあるという発表もあるが、一般にはB細胞のみが持つとされる)

問題 5

アレルギーの分類と発症機序に関して、Goombs と Gell の分類を簡単に記載せよ。(10点)

コア免疫学の表 19-3 を参照

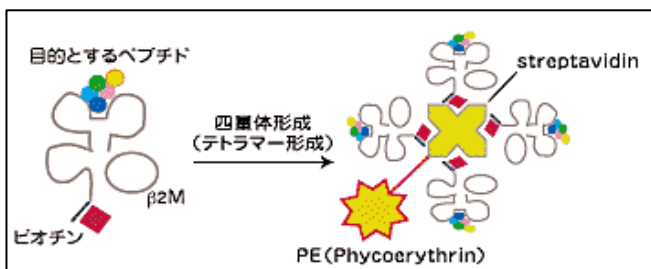
アレルギーや一部の自己免疫疾患が起こる機序を4つ(IIをさらに二つに分ける場合もある)に分けています。そのメカニズム、関与する分子(抗体、抗原抗体複合体、ケミカルメディエーターなど)、関連する病態などを記載

問題 6

下図にあるように、<MHC クラス I 分子+β2ミクログロブリン>に特定のペプチドを結合させ、さらにビオチンと streptavidin を利用して4つ結合させ蛍光標識をつけた分子がある。蛍光標識された分子は、特定の波長の光を当てることにより細胞表面に結合したかどうかを検出することができる。この分子の実験利用法を考えて記載しなさい。(10点)

これは、実習の時に説明しましたが、MHC 分子+ペプチドを認識する物が何かを考えれば、利用例を考えることができるはずです。

例として、ウイルスのペプチドを結合させた物を作れば、そのウイルス(の遺伝子産物)特異的な T 細胞受容体を持つ T 細胞が感染後にどのような推移を取るか(何日目にとどのくらい増える、何日目にとどのくらいまで減る、いつ頃までメモリー細胞としてどの場所に存在、等)を解析することができます。



問題7

マクロファージや樹状細胞が微生物の成分を認識して活性化する仕組みを説明せよ。(10点)

自然免疫のセンサーに関する設問です。

マクロファージや樹状細胞は、微生物が持つ特有の分子構造 (pathogen associated molecular patterns: PAMPs) を認識して活性化する。PAMPs を認識する受容体をパターン認識受容体 (pattern recognition receptors: PRRs) と呼ぶ。以下に代表的な PRR の例とその局在、認識する PAMPs を示す。

	PRRs	細胞内局在	PAMPs
• Toll 様受容体 (Toll-like receptors: TLRs)	TLR2	細胞表面	リポタンパク質
	TLR4	細胞表面	リポ多糖 (LPS)
	TLR3	エンドソーム	dsRNA
	TLR5	細胞表面	フラジェリン
	TLR7	エンドソーム	ssRNA
	TLR9	エンドソーム	CpG DNA
• NOD 様受容体 (NOD-like receptors: NLRs)	NOD1	細胞質内	iE-DAP (細菌ペプチドグリカンの成分)
	NOD2	細胞質内	MDP (細菌ペプチドグリカンの成分)
	NLRP1	細胞質内	MDP, 炭疽菌毒素
	NLRC4	細胞質内	フラジェリン、細菌 III 型分泌機構
	NLRP3	細胞質内	細菌膜孔形成毒素 (nigericin など)
	AIM2	細胞質内	細菌 DNA
• RIG-I 様受容体 (RIG-I like helicases: RLHs)	RIG-I	細胞質内	5'-triphosphate ssRNA
	MDA5	細胞質内	長鎖 dsRNA
• C 型レクチン受容体 (C-type lectin receptors: CLRs)	Dectin-1	細胞表面	β -グルカン (真菌細胞壁成分)
	Dectin-2	細胞表面	α -マンナン (真菌細胞壁成分)
	Mincle	細胞表面	β -マンノース (真菌細胞壁成分) TDM (結核菌細胞壁成分)

これらの PRR による認識により、マクロファージや樹状細胞は炎症性サイトカイン、ケモカイン、I 型インターフェロンなどを産生して初期防御免疫応答を引き起こすとともに、侵入してきた微生物の排除に適切な獲得免疫応答を誘導する。

※ 貪食して抗原提示して獲得免疫を活性化する、補体や抗体で貪食が促進される、と書いてある人が多くいたのですが、「微生物の成分 (=PAMPs) を認識して活性化」と限定していますので、PRR とその局在、リガンドをどれだけ書けたかで採点しました。TLR7-9 は細胞内で働くとして書いてある人も多くいましたが、正確には細胞膜に局在したままエンドソームにとりこまれるだけであって細胞質に存在している訳ではないので、NLR などの細胞質に存在して働く PRR と混同しないように気をつけましょう。

問題8

MHC クラス I および MHC クラス II に抗原が提示される仕組みを説明せよ。(10点)

MHC に抗原ペプチドが提示される機序に関する設問です。

- MHC クラス I は殆どの組織に発現しており、 β 2 マイクログロブリン (β 2m) と会合して 2 量体を形成する。MHC クラス I は内因性の抗原、すなわち (自己のタンパク質と同じく) 細胞質内で合成されたタンパク質や、細胞質内に侵入した微生物由来の抗原を提示する。これらの内因性タンパク質は細胞質においてプロテアソームによってペプチドに分解され、TAP トランスポーターを介して小胞体内に運ばれる。小胞体内で新しく合成された MHC クラス I 分子は、 β 2m と結合する前段階やペプチドと最終的に結合するまでシャペロンタンパク質と会合して安定化している。TAP によって運ばれたペプチドがクラス I 分子のペプチド結合溝にしっかりとハマるとシャペロン分子が離れ、MHC クラス I-ペプチド複合体はゴルジ輸送装置を介して細胞表面まで運ばれる。MHC クラス I-ペプチド複合体は CD8 陽性 T 細胞によって認識される。
- MHC クラス II 分子は、 α 鎖および β 鎖遺伝子によってそれぞれコードされる 2 つの鎖からなるヘテロ 2 量体である。MHC クラス II 分子は、外因性の抗原、すなわち抗原提示細胞 (樹状細胞、マクロファージ、B 細胞) がエンドサイトーシスで取り込んだ抗原を提示する。MHC クラス I 分子と同じく、新しく合成された MHC クラス II 分子も小胞体内に存在するが、ここではインバリアント鎖 (Ii) との結合によってペプチド結合溝がマスクされ、TAP で運ばれた内因性のペプチドが結合することはできない。MHC クラス II 分子は Ii と結合した状態でゴルジ装置を介してエンドソームに運ばれる。エンドソーム内の酸性条件下で Ii は分解されるが、ペプチド結合溝に結合した CLIP という部分のみが残る。エンドソーム内に存在するクラス I 様分子 HLA-DM は、クラス II 分子と結合して CLIP を外し、エンドソーム内のペプチドをクラス II に結合させることを助ける。このクラス II への抗原提示は MIIC (MHC class II compartment) よばれる特殊なエンドソームで起こる。ペプチドが乗った MHC クラス II 分子は細胞表面に運ばれ、CD4 陽性 T 細胞によって認識される。
- 外因性の抗原が MHC class I に提示される経路もあり、これはクロスプレゼンテーションと呼ばれる。この経路では、エンドソーム内の抗原が細胞質内へと一旦運ばれる必要があるが、詳細な機構はまだ不明である。クロスプレゼンテーションは、樹状細胞によってナイーブ CD8T 細胞がプライミングされる過程で特に重要と考えられる。

※ 問題7の解答と同じく、MHC に抗原が提示された後の T 細胞活性化に関して記述している人が見られました。また、TLR などの PRR で PAMPs を認識して抗原を取り込むと書いてある人もいましたが、これは必ずしも正しくありません。クロスプレゼンテーションに関して書けてる人もいましたが、そのシステムの意味に関して書ければもっと良かったと思います。

問題9

TCR と BCR を介したシグナル伝達経路の共通性を説明せよ。(10点)

抗原受容体分子 (TCR, BCR) 自体には細胞内にシグナルを伝える領域はなく、immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) と呼ばれるチロシンを含むモチーフを持つ分子と会合することによりシグナルを伝達する。TCR は CD3 鎖 (CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ζ)、BCR は Ig α , Ig β という ITAM モチーフを有する分子と会合している。TCR や BCR が抗原に結合して刺激が入ると、ITAM に存在するチロシンが src キナーゼ (TCR は lck や Fyn、BCR は Lyn, Fyn, Blk) によってリン酸化され、このリン酸化チロシンに SH2 ドメインを持つ Syk ファミリーキナーゼ (TCR は ZAP70、BCR は Syk) がリクルートされて活性化される。Syk ファミリーはアダプター分子 (TCR は LAT や SLP76、BCR は BLNK や SLP65) をリン酸化することで下流の様々なシグナル伝達分子 (Itk ファミリーキナーゼ、PLC γ , Vav など) を集積させてシグナル伝達の足場を形成する。Itk ファミリーキナーゼ (TCR は Itk、BCR は Btk) は PLC γ をリン酸化して活性化し、PLC γ は細胞膜のイノシトールリン脂質である PIP₂ を加水分解して DAG と IP₃ を生成する。IP₃ は小胞体の IP₃ 受容体に働いて小胞体からの Ca²⁺ 放出を誘導し、これがさらに細胞膜の Ca²⁺ チャンネルを開いて Ca²⁺ を流入させ、細胞内 Ca²⁺ 濃度が上昇する。Ca²⁺ 濃度の上昇はカルシニューニン (CN) を活性化し、CN は NFAT を脱リン酸化することで NFAT の核移行を誘導する。DAG は、RasGRP の活性化により Ras-ERK 経路を活性化して c-fos の発現を上げるとともに、PKC を活性化して CARD11-BCL10-MALT1 複合体を介した NF- κ B の活性化を促す。Vav は Rac を介して JNK を活性化し、JNK は c-Jun をリン酸化して活性化する。c-Jun は c-fos と会合して AP-1 を形成する。こうして、NFAT、NF- κ B、AP-1 などの転写因子が活性化し、これらが協調して働くことによりリンパ球の増殖やサイトカイン遺伝子の発現が誘導される。また、TCR や BCR の補助刺激分子である CD28 や CD19 の下流では PI3K が活性化され、PI3K は PIP₂ から PIP₃ を生成し、これにより PH ドメインを有する Akt が膜にリクルートされて活性化され、細胞の増殖や生存が促される。また、リンパ球は抗原受容体シグナルを負に制御する受容体も有している。TCR シグナルは CTLA4 や PD-1 によって、BCR は Fc γ R2b によって抑制される。これらの抑制型受容体は、チロシンフォスファターゼ (SHP-1) やイノシトール脂質フォスファターゼ (SHIP) をシグナル伝達の足場にリクルートする事によりシグナルを抑制する。

※ 上の模範解答ほど沢山の分子を書く必要はありませんが、ITAM、チロシンリン酸化、アダプター分子、PLC γ が生成するセカンドメッセンジャー (IP₃ と DAG) とそれによって活性化される下流シグナルと転写因子などが書ければ良いでしょう。こうしているような経路が活性化することによって、クローナル増殖、サイトカイン産生、抗体産生などがリンパ球に誘導されることを把握しておきましょう。

問題10

抗体による病原体の排除の機構を説明せよ。(5点)

図 18-5 参照。中和、オプソニン化、古典経路による補体活性化 の3つをあげて説明してもらおう設問です。

中和：病原体に結合し、病原体の感染受容体への結合を阻止する。

オプソニン化：病原体に結合し、貪食細胞 (好中球やマクロファージなど) 上の Fc 受容体を介して、貪食細胞 (好中球やマクロファージなど) による貪食と殺病原体が増強する。

古典経路による補体の活性化：(それにより起こる2つの排除機構を記述) 1) 細胞膜上に膜攻撃複合体を形成して病原体を傷害する。2) オプソニン化により貪食細胞 (好中球やマクロファージなど) 上の補体受容体を介して、貪食細胞による貪食と殺病原体が増強する。

*オプソニン化された病原体を貪食する細胞を、好中球とだけ書いている人が多かったですが、マクロファージや樹状細胞も貪食能を持ちます。

それに対する、病原体側の回避機構を説明せよ。(5点)

各病原体がユニークな戦略を発達させていることがポイントです。表 18-1 に挙げられているように、病原体によって様々です。抗原変異、抗原多様性、細胞内への感染、寄生虫の場合の脱皮、複雑な生活環など。

抗原変異は、授業では動的な抗原変異機構を有する場合 (抗原シフトと抗原ドリフト)、プログラムされた遺伝子再編成をそれぞれ、インフルエンザウイルス、HIV ウイルスとトリパノソーマ原虫を例にあげ説明しました。細胞内への感染は、結核菌やリステリア、リーシュマニア原虫を、脱皮は線虫、複雑な生活環はマラリア原虫を例に挙げました。病原体の例をあげられるととっても良かったです。そして、単語だけでなく、それがどういった機構で、それによって病原体がどのような利点を得ているか、理解しておきましょう。