

<自然免疫のしくみ I・演習問題>

次の文章を読み、空欄に入る適切な語句を答えなさい。

外界から体内へと進入した病原体は、まず（ア）を介して排除が試みられる。異物を認識して（ア）を活性化させる経路として、抗体による活性化経路である（イ）、病原体表面の糖鎖修飾の違いを認識する経路である（ウ）、そして病原体の存在そのものが活性化の引き金となる第2経路（副経路）の3つが知られている。活性化された（ア）は、病原体の細胞膜上にポアを形成して破壊するほか、（エ）を介して貪食を促進したり、マクロファージなどの（オ）を引き起こす。

第2経路によるポア形成は、以下のように進行する。すなわち、病原体の細胞膜上に結合した C3bBb 複合体は、P 因子などにより安定化された後、C3 変換酵素として周囲の C3 を（カ）と（キ）とに分解する。C3bBb 複合体は切断された（キ）と結合して C3b₂Bb 複合体となり、C5 を C5a と C5b に分解する（ク）としての活性を持つ。血中の C6・C7 と結合した C5b は、C5b67 複合体として病原体の細胞膜に結合した後、C8 を引き寄せ、最終的に（ケ）の多量体化を介して細胞膜上にポアを形成する。

補体系で排除されない病原体は、（コ）やマクロファージ、樹状細胞などの貪食細胞によって貪食される。（コ）は貪食した病原体の高い殺菌能力を持つ。一方、マクロファージ・樹状細胞は、貪食した病原体を消化した後、病原体由来のペプチドを MHC 分子と共に T 細胞に提示する（サ）を持つ。貪食した病原体由来のペプチドをクラス I MHC と共に提示することを（シ）と呼び、特に樹状細胞が高い（シ）能力を有している。

<自然免疫のしくみ I・解答>

- ア、補体系
- イ、古典的経路（古典経路でも可）
- ウ、レクチン経路
- エ、オプソニン化
- オ、細胞遊走

カ、C3a

キ、C3b

ク、C5 変換酵素

ケ、C9

コ、好中球

サ、抗原提示能

シ、クロスプレゼンテーション

<自然免疫のしくみ II・演習問題>

次の文章を読み、空欄に入る適切な語句を答えなさい。

病原体の多くは、ヒトやマウスには存在しない特徴的な分子構造を持っている。病原体の持つこれらの構造は病原体関連分子パターンと呼ばれ、(ア)と呼ばれる種々の受容体を活性化させる。(ア)として最も解析が進んでいるのはTLRファミリーであり、(イ)からヒトに至まで進化上高度に保存されている。例えば、TLR3は(ウ)を、TLR4は大腸菌などのグラム陰性細菌の細胞壁の構成成分である(エ)を、TLR5は鞭毛の構成成分である(オ)を、またTLR9は病原体由来のDNAを認識する。TLR3の活性化シグナルはTRIFを介して、またTLR5やTLR9のシグナルは(カ)を介して、それぞれ炎症反応に関わる種々のサイトカインの発現を引き起こすが、面白いことにTLR4のみは(カ)とTRIFの両方を介したシグナルを活性化する。

TLR以外にも、インフルエンザウイルスなどのRNAウイルスが細胞に感染した場合には、(キ)と呼ばれる分子が活性化して、(ク)・インターフェロン β など、ウイルスの増殖を抑制する作用を持つI型インターフェロンの産生を誘導する。通常の細胞では、ウイルス感染にともなわずインターフェロン β が産生され、インターフェロン β の刺激によって(ク)が産生されるという、2段階のステップが必要となる。一方、形質細胞様樹状細胞と呼ばれる特別な細胞では、(ク)産生に必要な(ケ)を常に発現しているため、非常に早期から(ク)を産生することが可能である。

<自然免疫のしくみ II・演習問題>

ア、パターン認識受容体

イ、ショウジョウバエ

ウ、二本鎖RNA

エ、リポ多糖

オ、フラジェリン

カ、MyD88

キ、RIG-I

ク、インターフェロン α

ケ、IRF7

<免疫系のシグナル伝達・演習問題>

次の文章を読み、空欄に入る適切な語句を答えなさい。

T細胞が抗原提示細胞上のMHC-ペプチド複合体を認識すると、LckやFynなどの(ア)ファミリー分子によってITAMのチロシンリン酸化が引き起こされる。チロシンリン酸化されたITAMにはSH2ドメインを2つ持つ(イ)分子がリクルートされ、同じく(ア)ファミリー分子によるチロシンリン酸化を受けて活性化する。活性化された(イ)は、細胞膜に局在するLATをチロシンリン酸化することで、SH2ドメインを持つ(ウ)やGrb2、Gadsなどの分子を細胞膜近傍にリクルートする。

細胞膜にリクルートされた(ウ)は、細胞膜の構成要素である PIP_2 を(エ)とジアシルグリセロールとに分解する。(エ)は小胞体上に存在する(エ)受容体に結合して、小胞体から細胞質中へのカルシウムイオンの流入を促す。細胞質内のカルシウムイオン濃度の上昇は、セリン/スレオニンホスファターゼであるカルシニューリンの活性化と、それに引き続く(オ)の脱リン酸化を引き起こす。脱リン酸化された(オ)は、(カ)へと移行し転写因子として機能する。一方のジアシルグリセロールは、RasGRPの活性化を介して不活性型の(キ)結合型Rasを活性型の(ク)結合型Rasへとスイッチさせる。(ク)結合型RasはRaf-1と結合してRaf-1の活性化を誘導し、活性化したRaf-1はMEK1/2のリン酸化・活性化を引き起こす。活性化したMEK1/2は、ERK1/2のリン酸化・活性化とそれに引き続く(カ)移行を促す。(カ)に移行したERK1/2は転写因子のリン酸化を介して各種の遺伝子発現を制御する。

活性化したT細胞では、IL-2とIL-2受容体の(ケ)の両者の発現が誘導され、IL-2シグナルによって速やかな増殖が促される。免疫抑制剤であるシクロスポリンAと(コ)は、それぞれ(サ)・FKBP12と複合体を形成することでカルシニューリンに結合し、カルシニューリンによる(オ)の脱リン酸化の過程をブロックすることで、このIL-2の遺伝子発現を阻害する。一方、(シ)はIL-2受容体の下流で活性化されるmTORの機能を阻害することでT細胞の増殖をブロックする。なお、ナイーブT細胞が抗原を認識してIL-2を産生する際には、T細胞受容体を介したシグナルだけでは不十分であり、(ス)を介した副シグナルの存在が必須となる。(ス)シグナル非存在下にT細胞受容体からのシグナルが入っ

た場合には（セ）と呼ばれる不応答状態に陥る。

<免疫系のシグナル伝達・演習問題>

ア、Src

イ、ZAP-70

ウ、PLC γ 1

エ、IP₃

オ、NFAT

カ、核内（核でも可）

キ、GDP

ク、GTP

ケ、 α サブユニット

コ、FK506（または、タクロリムス）

サ、シクロフィリン

シ、ラパマイシン（または、シロリムス）

ス、CD28

セ、アナジー（または、アネルギー）

<サイトカイン・演習問題>

①ヘルパーCD4⁺ T 細胞分化とサイトカインに関する次の文章を読み、空欄に入る適切な語句を答えなさい。

ヘルパーCD4⁺ T 細胞には幾つか種類があるが、その分化誘導にはサイトカインが必要である。ナイーブ CD4⁺ T 細胞は抗原提示細胞によって活性化されると、T 細胞自身の (ア) を促すサイトカインである IL-2 を生産・分泌すると共に、IL-2 受容体を構成する IL-2 受容体 (イ) 鎖の発現が誘導されて IL-2 を自己分泌 (autocrine) 的に受け取る。この増殖を始めた未成熟の CD4⁺ T 細胞 (Th0) は、抗原提示細胞の MHC・抗原複合体や補助 (共) 刺激分子からの刺激とともに種々のサイトカイン刺激によって成熟したヘルパーCD4⁺ T 細胞へと分化する。Th1 細胞の分化には (ウ) が必要で、分化した Th1 細胞は IFN- γ や Lymphotoxin の産生を介して細胞性免疫を活性化させる。一方、Th2 細胞の分化には (エ) が必要で、分化した Th2 細胞は (エ) や IL-13 の産生を介して液性免疫を活性化させる。(エ) は B 細胞の IgE アイソタイプへのクラススイッチを誘導する。IFN- γ は Th2 細胞の、(エ) は Th1 細胞の分化をそれぞれ阻害する (オ) 作用を示す。免疫を抑制的に働かせる Treg 細胞は (カ) により分化誘導され、Th17 細胞は (カ) と IL-6 により分化誘導される。このように複数のサイトカインによって機能を発揮する協調作用も、サイトカインの特徴の一つである。

②サイトカイン療法・抗サイトカイン療法について正しい記述を選びなさい。

- (A) 副作用が殆どないのが特徴。
- (B) サイトカインの遺伝子発現に関わる転写因子を標的とした薬剤を用いる場合もサイトカイン療法に含まれる。
- (C) 抗サイトカイン療法とは、例えば抗 IL-6 受容体抗体や抗 IL-6 抗体を用いて IL-6 のシグナルを阻害することをいう。
- (D) C 型肝炎治療に IFN- γ が用いられる。
- (E) リウマチやクローン病治療には TNF- α が用いられる。

<サイトカイン・解答>

①答え

ア、増殖（分裂）

イ、 α

ウ、IL-12

エ、IL-4

オ、拮抗（抑制）

カ、TGF- β

解説：ヘルパーT細胞の分化とその機能発揮にサイトカインが深く関わっていることを理解してもらおう。

②答え (C)

- (A) 多くは副作用をもつ。抗 TNF- α 抗体なら腫瘍免疫、感染防御が低下。結核等にかかり易くなる。IFN- α はインフルエンザ様の症状（発熱）を誘発。
- (B) サイトカインおよびその受容体に直接作用して、サイトカインシグナルを誘導もしくは抑制する生物学的製剤。
- (D) IFN- α 。ポイント：認知度の高いサイトカイン療法について標的となるサイトカインの種類を正確に理解する。
- (E) 抗 TNF- α 抗体。ポイント：サイトカインシグナルを「誘導」するのか「抑制」するのかを理解する。

<細胞死の分子機構・演習問題>

次の文章を読み、空欄に入る適切な語句を答えなさい。

形態上、細胞の死は、細胞の膨化と内容物の流出をともなう (ア)、クロマチンの凝集と核の断片化をともなうアポトーシス、さらに細胞核の萎縮は認められるものの断片化があまり観察されない (イ) などに大別される。オタマジックシのしっぽやヒトの指の水かき様の構造の消失など、発生過程で積極的に引き起こされる細胞死は特に (ウ) と呼ばれ、多くの場合アポトーシスである。また、神経細胞間のネットワークの構築や、不要となった免疫細胞の除去の過程なども、アポトーシスによって制御されている。

アポトーシスの分子機構は、進化上、(エ) からヒトに至るまで高度に保存されており、(エ) をモデルとした実験系からカスパーゼと総称される一群の (オ) 分解酵素の活性制御機構が明らかにされている。ヒトやマウスにおいては、アポトーシスの実行過程で (カ) が重要な役割を果たす。すなわち、(カ) 膜上で Bax や Bak が複合体を形成すると、(カ) 内部から電子伝達系に関与するチトクロム c が放出される。放出されたチトクロム c は、(キ) と結合することで、(キ) の多量体化とそれに引き続くカスパーゼ 9 前駆体の多量体化を引き起こす。多量体化したカスパーゼ 9 前駆体は、お互いを部分的に切断しあうことで活性型のカスパーゼ 9 に変化する。活性化したカスパーゼ 9 は (ク) 前駆体を切断して活性化する。活性化した (ク) は、ICAD を分解することで DNA 分解酵素である (ケ) の活性化を引き起こし、最終的に DNA が切断されて細胞死が誘導される。

(コ) や Bcl-x_L などの (コ) ファミリー分子は、Bak や Bax と結合する事で (カ) からのチトクロム c の放出を阻害しているが、栄養因子の枯渇や DNA 損傷などのストレスで BH3-only 分子と呼ばれる分子群が活性化すると、(コ) ファミリーのアポトーシス抑制作用が阻害されて、アポトーシスが実行される。神経細胞においては、栄養因子シグナルの下流の Akt による (サ) のリン酸化が細胞死の抑制に大きく寄与している。一方、がん抑制遺伝子として知られる (シ) は、DNA 損傷を感知して Puma や Noxa の発現を誘導することで、ゲノムに傷を持つ細胞に積極的にアポトーシスを誘導する。免疫系においては、(ス) シグナルによる Bid の切断が、不要となった免疫細胞除去の引き金となっている。

<細胞死の分子機構・解答>

- ア、ネクローシス
- イ、オートファジー様細胞死
- ウ、プログラム細胞死
- エ、線虫
- オ、タンパク質
- カ、ミトコンドリア
- キ、Apaf-1
- ク、カスパーゼ3
- ケ、CAD
- コ、Bcl-2
- サ、Bad
- シ、p53
- ス、Fas

<免疫不全症・演習問題>

次の文章を読み、空欄に入る適切な語句を答えなさい。

免疫不全症は、先天的に免疫系の働きに異常がある疾患の総称である（ア）と、感染症や悪性腫瘍の化学療法などにもなう続発性免疫不全とに区別される。（イ）によって引き起される免疫不全症は、特に後天性免疫不全症候群と呼ばれる。

（ア）は、障害される免疫担当細胞や免疫機能により、いくつかのカテゴリーに分類される。最も頻度の高いのは、抗体産生の不全を主とする疾患であり、（ウ）遺伝子の異常により B 細胞が欠失する X 連鎖性無ガンマグロブリン血症（XLA）、免疫グロブリンの（エ）に異常が見られる高 IgM 症候群などが知られる。（オ）は一般に原因が特定できない低ガンマグロブリン血症の総称であるが、最近、ICOS、TACI、BAFF-R、CD19 などに遺伝子異常が見ついている。

T 細胞に異常が生じると B 細胞の機能にも併せて異常が生じるため、抗体産生にも何らかの異常を伴う複合免疫不全症を発症する。特に、T 細胞数や機能の著しい異常に加え、無または低ガンマグロブリン血症をともなうものを（カ）と呼ぶ。（キ）に必要な RAG や Artmeis の遺伝子異常や、IL-2、-4、-7、-9、-15 の受容体に共通する γ_c 鎖の遺伝子異常による X 連鎖性（カ）、 γ_c 鎖の下流でシグナル伝達に関わる（ク）の遺伝子異常によるものなどが知られている。

他にも慢性肉芽腫症（CGD）やチェディアック・ヒガシ症候群（CHS）に代表される（ケ）、補体系のタンパク質の欠損をともなう補体不全症、（コ）の異常により T 細胞機能に異常が生じるディジョージ症候群、（サ）遺伝子の異常により生じる毛細血管拡張性運動失調症（AT）などが知られている。

<免疫不全症・解答>

ア、原発性免疫不全症候群

イ、HIV ウイルス（または、エイズウイルス）

ウ、Btk

エ、クラススイッチ組換え

オ、分類不能型低ガンマグロブリン血症（CVID でも可）

カ、重症複合免疫不全症 (SCID でも可)

キ、遺伝子再構成

ク、JAK3

ケ、食細胞機能不全症

コ、胸腺形成

サ、ATM

<アレルギー性免疫疾患・演習問題>

次の文章を読み、空欄に入る適切な語句を答えなさい。

アレルギーとは、特定の抗原に対して免疫反応が過剰に生じる状態を呼ぶ。外部からの抗原に対して過剰反応が引き起される疾患を指して（ア）疾患と呼び、内因性の自己抗原に反応する（イ）疾患とは区別される。

アレルギーは、その反応機序の違いから I 型から V 型の 5 つに分類される。I 型アレルギーは、IgE が（ウ）や好塩基球上の（エ）に結合し、そこに抗原が結合することで、ヒスタミンやセロトニン、ロイコトリエンなどの生理活性物質が分泌されて、血管拡張や血管透過性の亢進・平滑筋の収縮が起こり、浮腫や掻痒・ぜんそくなどの発作が生じる。反応が激しく全身性のものを、特に（オ）と呼ぶ。抗原接触後 10 分前後で症状がピークに達することから、（カ）アレルギーとも呼ばれる。

II 型アレルギーには IgG が関与する。自己の細胞などの表面に対する抗体ができた場合、補体系や Fc 受容体を持つ細胞の活性化が引き起され、自己の細胞が破壊される。代表的な例として、貧血の一種である（キ）、（ク）に対する自己抗体によって引き起される突発性血小板減少性紫斑病（ITP）、（ケ）に対する自己抗体が原因となる重症筋無力症などが知られる。

III 型アレルギーは、体内の可溶性の抗原とそれを認識する抗体とが免疫複合体を形成し、血流に乗って流れた先で、補体系などの活性化を介して周囲の組織を傷害する反応である。傷害部位が限局的なものを（コ）反応、全身にわたるものを血清病と呼ぶ。過敏性肺臓炎は（コ）反応の、溶血連鎖球菌感染後に見られる（サ）は血清病の代表例である。

IV 型アレルギーは、T 細胞が抗原認識することで引き起される反応で、（シ）反応や、接触皮膚炎、移植臓器の拒絶反応などが代表である。T 細胞の活性化・増殖と、それに引き続く周囲の細胞の活性化が必要であり、反応が現れるまでに 24-48 時間がかかるため、（ス）過敏症とも呼ばれる。

V 型アレルギーは、細胞表面上の受容体に対する抗体が、リガンドのように作用することで引き起される反応であり、甲状腺刺激ホルモン受容体に対する自己抗体が原因の（セ）や、（エ）に対する自己抗体が原因となる慢性じんましの例が知られる。

<アレルギー性免疫疾患・解答>

- ア、アレルギー性
- イ、自己免疫
- ウ、マスト細胞（または、肥満細胞）
- エ、高親和性 IgE 受容体（または、FcεRI）
- オ、アナフィラキシー
- カ、即時型
- キ、自己免疫性溶血性貧血（AIHA でも可）
- ク、血小板
- ケ、アセチルコリン受容体
- コ、アルサス
- サ、糸球体腎炎（腎炎でも可）
- シ、ツベルクリン
- ス、遅延型
- セ、バセドウ病