

Daiichi College of Pharmaceutical Sciences
22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka 815-8511, Japan



特別演習 基礎薬学

第3回 平成20年5月19日(月)

S21, S22教室

免疫学関連担当: 荒牧弘範

問132 サイトカインに関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a サイトカインは種々の細胞から分泌され、抗体のような特異性を持っている。
- b サイトカインは標的細胞の細胞膜を通過して、細胞質内受容体に結合する。
- c サイトカインはホルモンと同様に、標的細胞特異性を示し、その産生はフィードバック調節を受ける。
- d 一つのサイトカインが、複数の多様な機能を示すことがある。
- e 複数のサイトカインが、同じ機能を示すことがある。

- | | | |
|-------------|-------------|-------------|
| 1 (a、 b、 c) | 2 (a、 b、 e) | 3 (a、 c、 d) |
| 4 (b、 d、 e) | 5 (b、 c、 d) | 6 (c、 d、 e) |

問132 正解6

a サイトカインは種々の細胞から分泌され、抗体のような特異性を**持っている**。

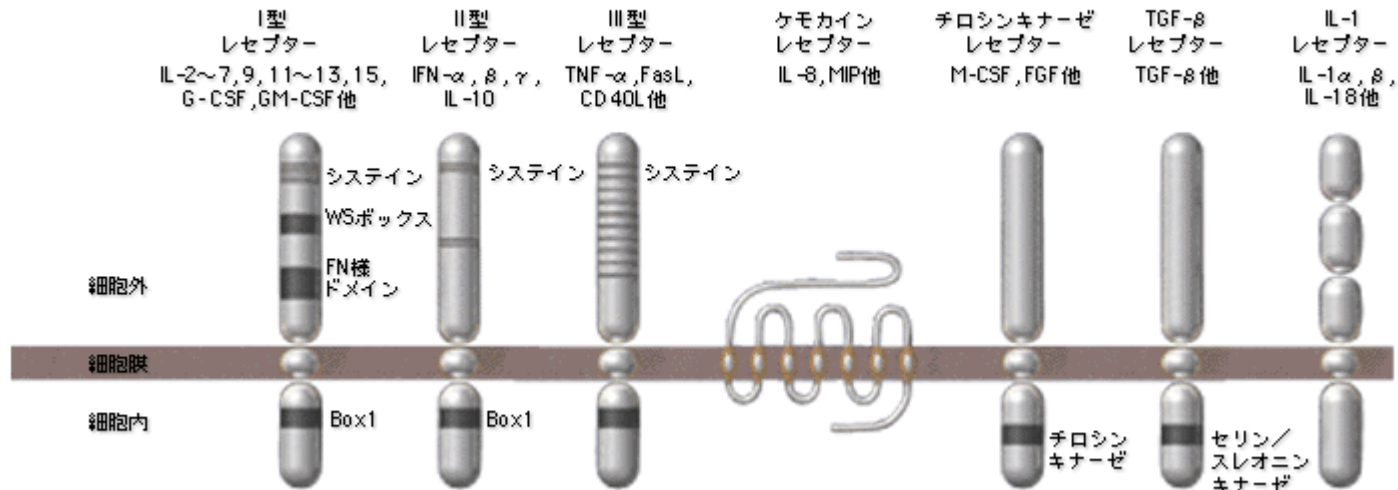


持っていない

問132

b サイトカインは標的細胞の細胞膜を通過して、細胞質内受容体に結合する。

図① サイトカインレセプターファミリー



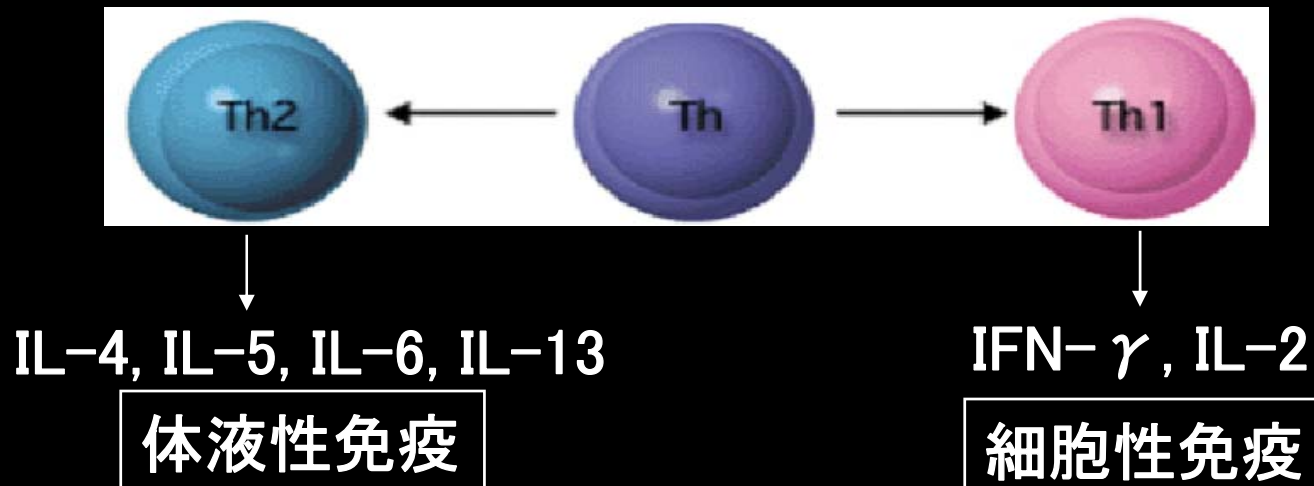
問133 サイトカインに関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a ケモカインは、白血球の走化性因子としての活性を示す一群のサイトカインである。
- b Th2(2型ヘルパーT細胞)は、インターフェロン γ (IFN- γ)を産生するが、このIFN- γ はTh1(1型ヘルパーT細胞)の産生するインターロイキン4(IL - 4)の働きを負に制御する。
- c 上皮細胞増殖因子(EGF)のレセプターは、セリン／スレオニンキナーゼ型である。
- d 顆粒球・コロニー刺激因子(G-CSF)などのI型サイトカインレセプターは、N末端が細胞外に、C末端が細胞内に存在する膜タンパク質である。

1(a、b) 2(a、c) 3(a、d) 4(b、c) 5(b、d) 6(c、d)

問133 正解3

- b **Th2(2型ヘルパーT細胞)**は、インターフェロン γ (IFN- γ)を産生するが、このIFN- γ は**Th1(1型ヘルパーT細胞)**の産生するインターロイキン4(IL - 4)の働きを負に制御する。



問133

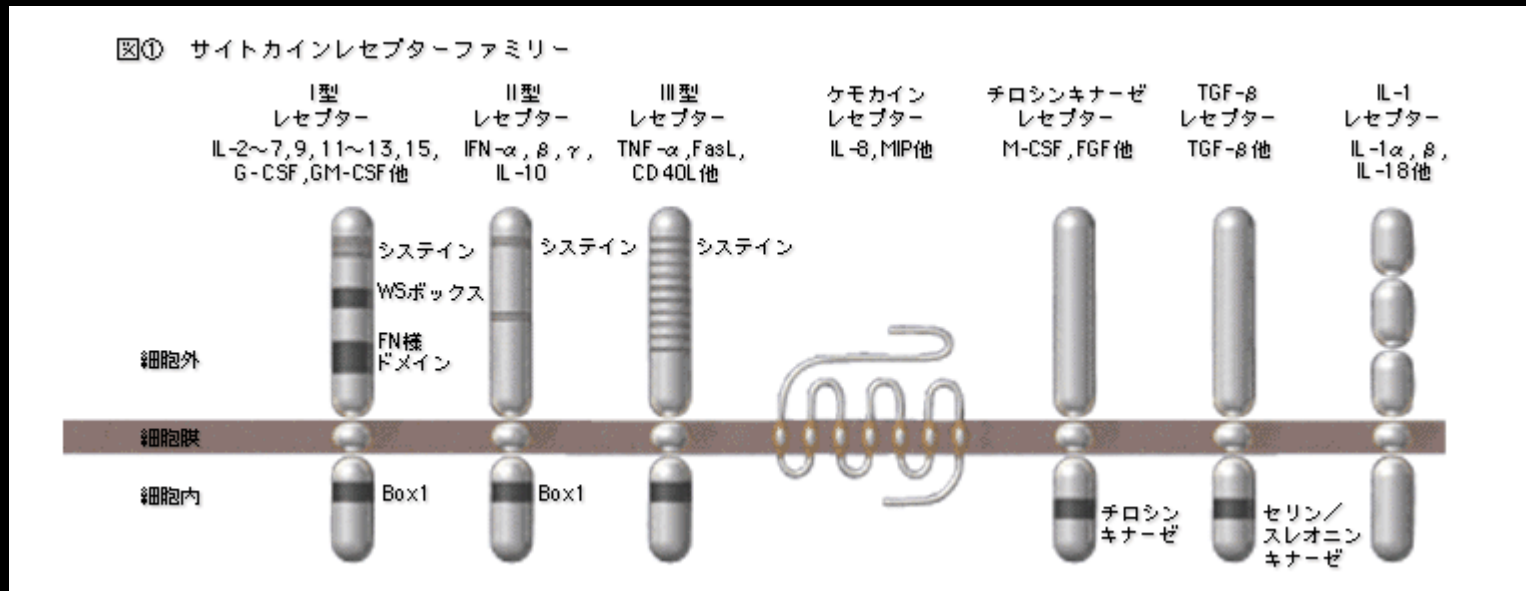
c 上皮細胞増殖因子(EGF)のレセプターは、
セリン／スレオニンキナーゼ型である。



チロシンキナーゼ

問133

d 顆粒球・コロニー刺激因子(G-CSF)などのI型サイトカインレセプターは、N末端が細胞外に、C末端が細胞内に存在する膜タンパク質である。

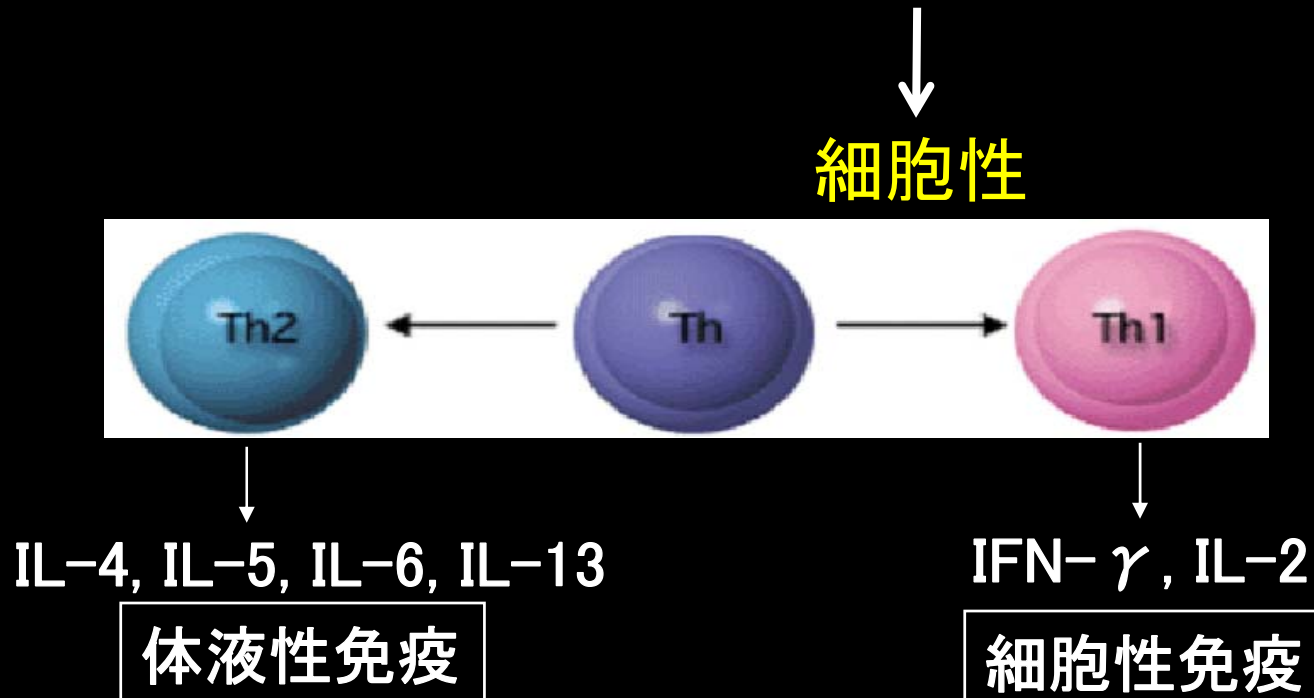


問134 サイトカインに関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a インターフェロン γ (IFN γ)は、体液性免疫反応を増強するヘルパー T細胞の誘導を増強する。
 - b 腫瘍壊死因子 α (TNF α)は、炎症反応を誘導する。
 - c エリスロポエチン (EPO)は造血作用を有するため、腎性貧血に有効である。
 - d G-コロニー刺激因子 (G-CSF)は、マクロファージの増殖・分化を促進する。
- 1(a、b) 2(a、c) 3(a、d) 4(b、c) 5(b、d) 6(c、d)

問134 正解4

- a インターフェロン γ (IFN γ) は、**体液性**免疫反応を増強するヘルパー T細胞の誘導を増強する。



問134

d **G-コロニー刺激因子 (G-CSF)** は、マクロファージの増殖・分化を促進する。



M-CSF

問135 インターロイキン(IL)に関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a IL-1は、主にヘルパーT細胞より産生され、T細胞、B細胞などに広汎な生理活性を有する。
- b IL-2は、主としてヘルパーT細胞から産生され、細胞性免疫に関与する。
- c IL-4は、主としてマクロファージ系の細胞から産生され、ヘルパーT細胞のIL-2産生を誘導する。
- d IL-8は、主としてマクロファージ系の細胞から産生され、急性炎症反応の走化因子となる。

1(a、b) 2(a、c) 3(a、d) 4(b、c) 5(b、d) 6(c、d)

問135 正解5

a IL-1は、主にヘルパーT細胞より産生され、T細胞、B細胞などに広汎な生理活性を有する。



マクロファージ系の細胞

問135

- c IL-4は、主としてマクロファージ系の細胞から產生され、ヘルパーT細胞のIL-2產生を誘導する。



ヘルパーT細胞

問136 補体に関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 補体は、正常血清にも含まれる熱に強いタンパク質である。
- b 補体の活性化には、抗原抗体複合体が不要な古典経路と、必要な第二経路がある。
- c 補体成分の分解生成物には、アナフィラトキシンとよばれているものがある。
- d 補体成分は、溶菌反応ばかりでなく溶血反応にも関与する。

1(a、b) 2(a、c) 3(a、d) 4(b、c) 5(b、d) 6(c、d)

問136 正解6

a 補体は、正常血清にも含まれる熱に強いタンパク質である。

問136 正解1

- b 補体の活性化には、抗原抗体複合体が**不要**
な古典経路と、**必要****な**第二経路がある。

古典的経路

C1 + 抗原抗体複合体

C4 → C4a + C4b

C2 → C2a + C2b

C3 → C3a + C3b

C5 → C5a + C5b

+ C6, C7, C8, C9

免疫反応

代替経路

C3 → C3a + C3b

B因子又はD因子

アナフィラトキシン

C4a, C3a, C5a

肥満細胞

ヒスタミン

アナフィラキシー

表 1-3 補体系の活性化

	初発反応	特 徴	抗体の関与
古典的経路	抗体への C1q の結合	<ul style="list-style-type: none"> • 抗原に特異的に結合した抗体が活性化に関与（特異的獲得免疫） • C1～C9 までに補体成分が必要 	あり
第二経路	細菌などへの C3b の結合	<ul style="list-style-type: none"> • 細菌などにより誘導（非特異的自然免疫） • 補体成分の C1, C4, C2 は不要 	なし
レクチン経路	MBL の細菌への結合	<ul style="list-style-type: none"> • 細菌などの糖鎖が関与（非特異的自然免疫） • 補体成分の C1 は不要 	なし

MBL ; membrane binding lectine

問137 次のa～dは、I, II, III, IV型アレルギー反応の機構、疾患等に関連する用語をあげたものである。用語の正しいものの組合せはどれか。

- a I型 : IgM / 肥満細胞 / ヒスタミン / じん麻疹
- b II型 : 抗原 / IgE / 細胞傷害 / 新生児溶血性貧血
- c III型 : 抗原 / IgG / マクロファージ / 血清病
- d IV型 : ヘルパーT細胞 / マクロファージ / ケモカイン / ツベルクリン反応

1(a、b) 2(a、c) 3(a、d) 4(b、c) 5(b、d) 6(c、d)

問137 正解6

a I型: **IgM**/肥満細胞/ヒスタミン/じん麻疹アナ
フィラキシー反応



IgE

問137 正解6

b II型：抗原/IgE/細胞傷害/新生児溶血性貧血



IgGとIgM

	Ⅰ型 アナフィラキシー 型(即時型, IgE 依存型)	Ⅱ型 細胞毒性型, 細胞融解型		Ⅲ型 免疫複合体型 (アルツス型)	Ⅳ型 遅延型 (細胞免疫型)	Ⅴ型 抗受容体抗体型
		補体結合型	ADCC			
抗 原	外因性	細胞表面		外因性または内因性	外因性または内因性	細胞表面受容体
抗原抗体反応 に関与する抗体, リンパ球	細胞固着 IgE	IgG, IgM	IgG	IgG, IgM	T細胞	IgG, IgM
補体の関与	な し	あ り	な し	あ り	な し	Ⅱ型の補体結合型 に準ずる
関与する細胞	マスト細胞(組織), 好塩基球(末梢血)	な し	キ ラ ー T 細胞	好中球, 血小板	単球, マクロファージ	
障害の起こる 場所	平滑筋, 粘液腺, 毛細血管	抗原保有細胞		糸球体, 血管	感作 T 細胞の周 囲	
皮膚反応	15～20 分で極大, 膨疹と発赤	な し		3～8 時間で極大, 発赤と浮腫	24～48 時間で極大, 発赤と硬結	
組織像	マスト細胞の脱顆 粒, 浮腫, 好酸球 浸潤	な し		急性炎症反応 (多 形核白血球が優 位)	血管周囲および間 質の炎症像 (単球 が優位)	
メ デ ィ エ ー ター	ヒスタミン, SRS-A	活性補体	?	リソソーム酵素, 活性酸素, 血管透 過性因子	リンホカイン	
受身感作	血清により可能				T細胞, 伝達因子	
代表的疾患	アトピー性気管支 喘息, アレルギー 性鼻炎	グッドパス チャー症候 群, 自己免 疫性溶血性 貧血, 新生 児溶血性黄 疸	慢性肝炎	血清病, ループス 腎炎, 糸球体腎 炎, アレルギー性 気管支肺アスペル ギルス症	接触性皮膚炎, 過 敏性肺臓炎, 移植 拒絶反応	バセドウ病, 重 症筋無力症

問138 アレルギーに関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a I型アレルギーは、抗原特異的なIgEと結合した肥満細胞が、アレルゲンの結合により脱顆粒して起こる反応で、即時型過敏反応とよばれる。
- b II型アレルギーは、抗原と抗体による免疫複合体が組織に沈着することで起こる。
- c III型アレルギーでは、抗原と特異的に結合したIgGやIgMに、補体やエフェクター細胞が作用して細胞障害が起こる。
- d IV型アレルギーは、抗原に感作されたT細胞の分泌するサイトカインがマクロファージなどを活性化して起こる反応で、遅延型過敏症とよばれる。

1 (a、b) 2 (a、c) 3 (a、d) 4 (b、c) 5 (b、d) 6 (c、d)

問138 正解3

- b **II型アレルギー**は、抗原と抗体による免疫複合体が組織に沈着することで起こる。
- c **III型アレルギー**では、抗原と特異的に結合したIgGやIgMに、補体やエフェクター細胞が作用して細胞障害が起こる。

アレルギー疾患の例

アナフィラキシー
ショック

薬物アレルギー

アトピー性皮膚炎

気管支喘息

じんましん

血清病

溶血性貧血

接触性皮膚炎



アレルギー性結膜炎

アレルギー性鼻炎

重症筋無力症

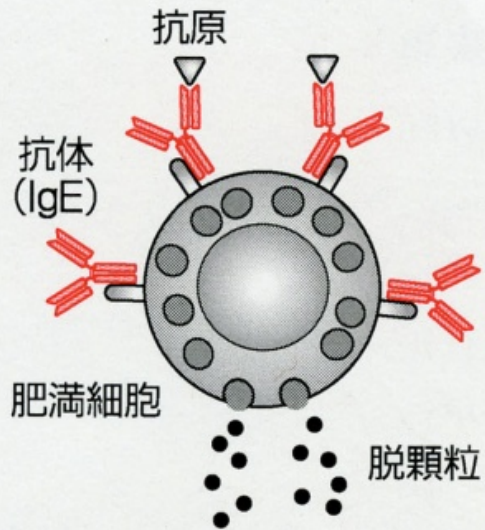
グッドパスチェア
症候群

アレルギー性胃腸炎

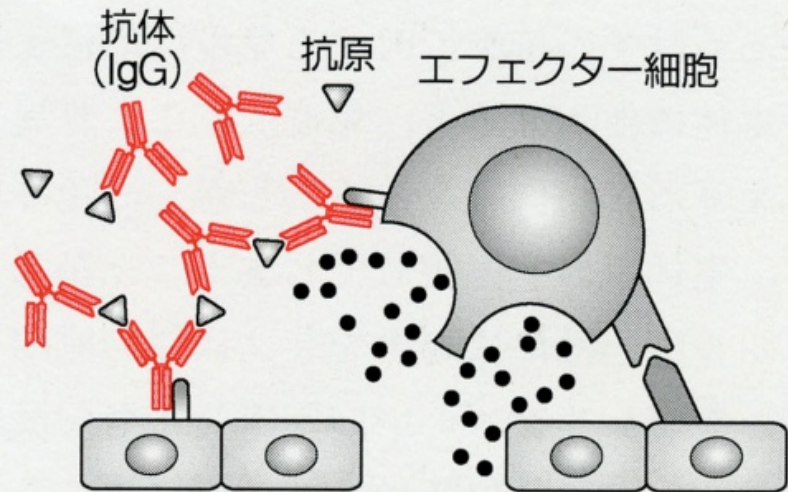
糸球体腎炎

臓器移植の拒絶反応

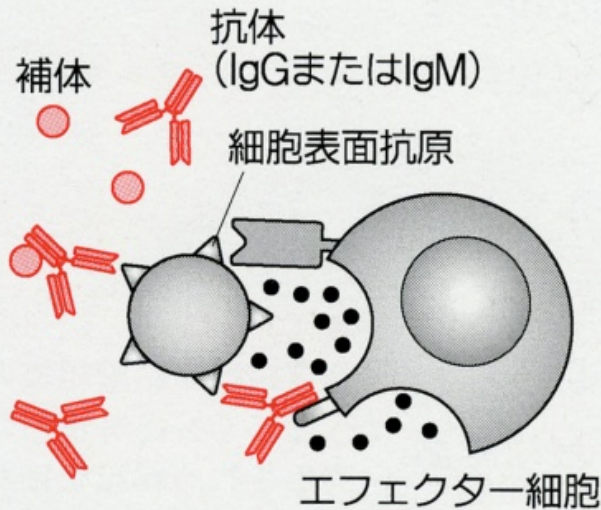
ツベルクリン反応



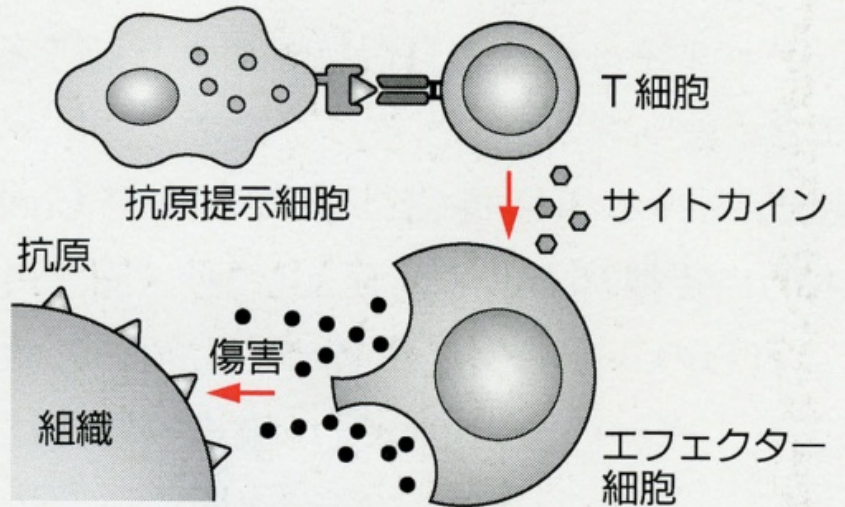
I型：IgEによる反応



III型：免疫複合体の沈着，細胞破壊



II型：抗体依存性の細胞傷害

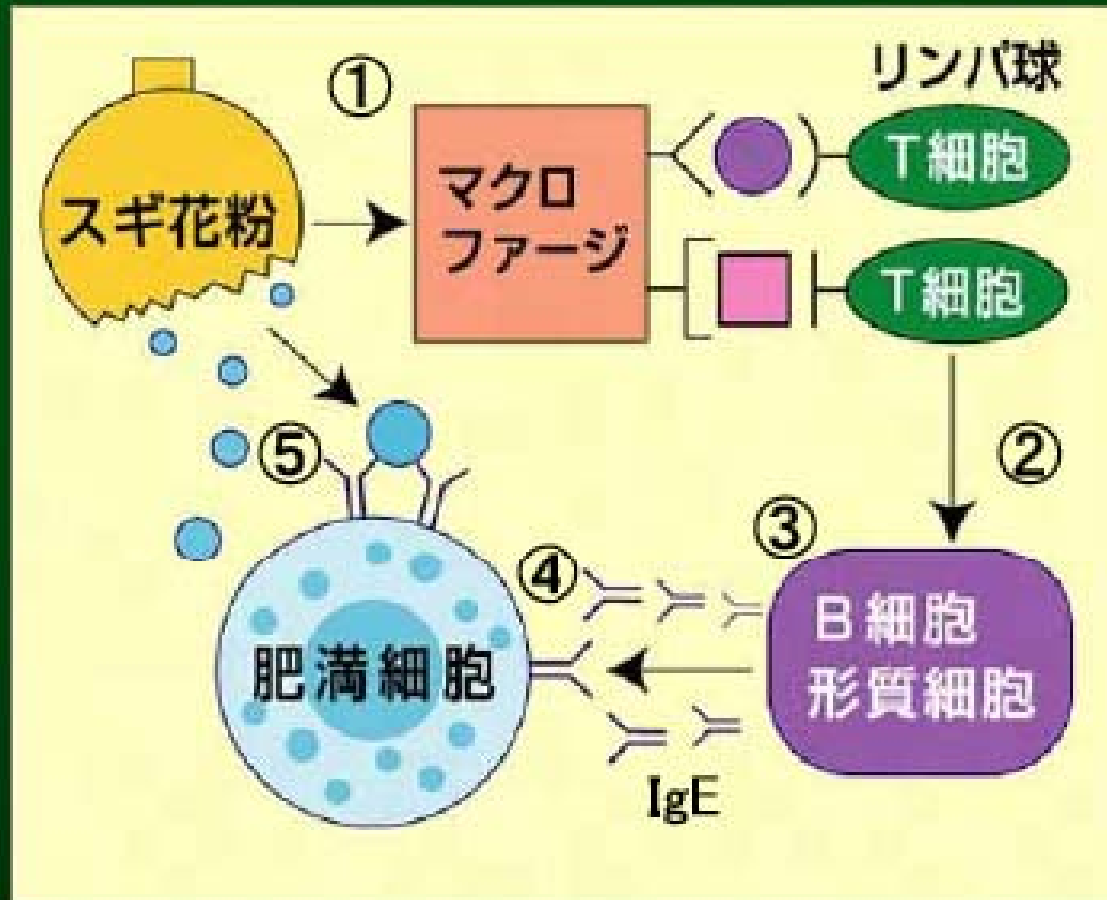


IV型：遅延型反応

I 型アレルギー

- IgEというタイプの免疫グロブリンが肥満細胞（マスト細胞）や好塩基球という白血球に結合し、そこに抗原が結合するとこれらの細胞がヒスタミンなどの生理活性物質を放出する。
- それにより、血管の拡張・透過性亢進などが起こり、浮腫、掻痒（そうよう）などの症状があらわれる。
- 全身に起こる場合には急速に血圧が低下するショックを来すこともある。ペニシリンショック、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、蕁麻疹等

①抗原がマクロファージに取り込まれて
T細胞を刺激する



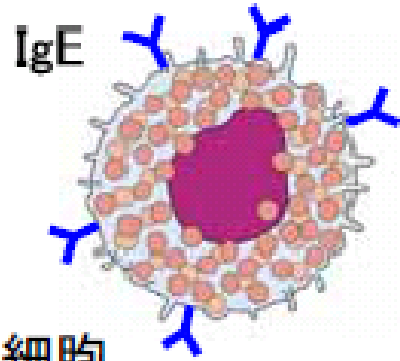
②T細胞がB細胞を
刺激する

③B細胞が形質細胞に
分化してIgEを作り出す

④肥満細胞や好塩基球の表面に
IgEが結合する→準備状態完了(感作成立)

⑤抗原の再侵入

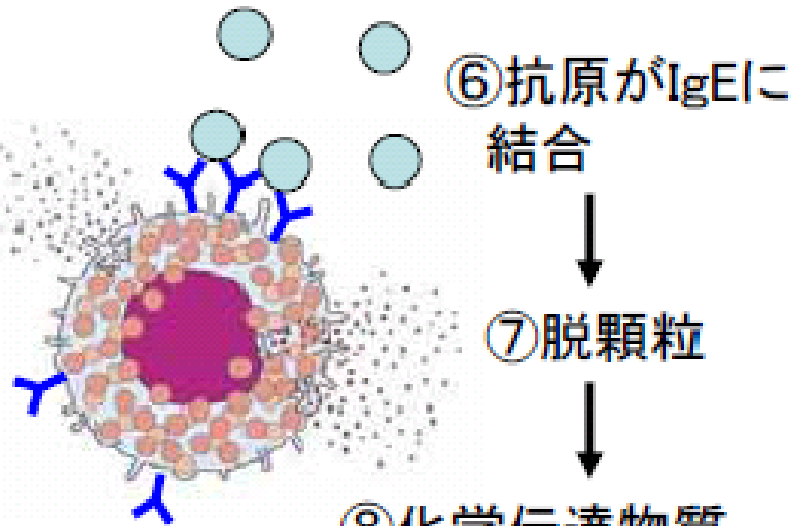
④感作状態



肥満細胞
好塩基球

これらの細胞は
皮膚、気道粘膜、
腸管粘膜の中にある

⑤
抗原の再侵入



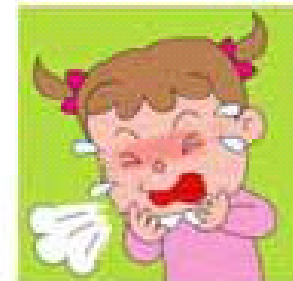
⑦脱顆粒



⑧化学伝達物質
ヒスタミン、セロトニン
ロイコトリエンなどが組織に
出てくる

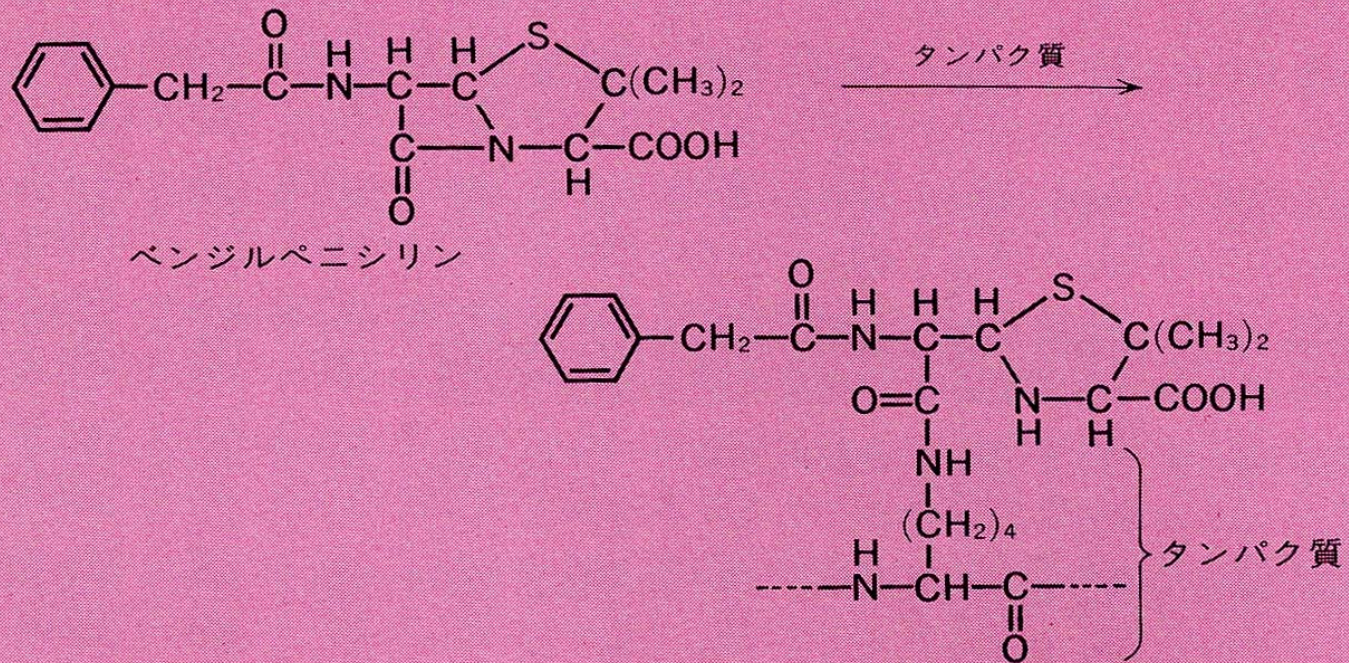


⑨アレルギー症状を
ひきおこす



アナフィラキシー
じんましん
気管支喘息
花粉症

ベンジルペニシリンのタンパク質への結合

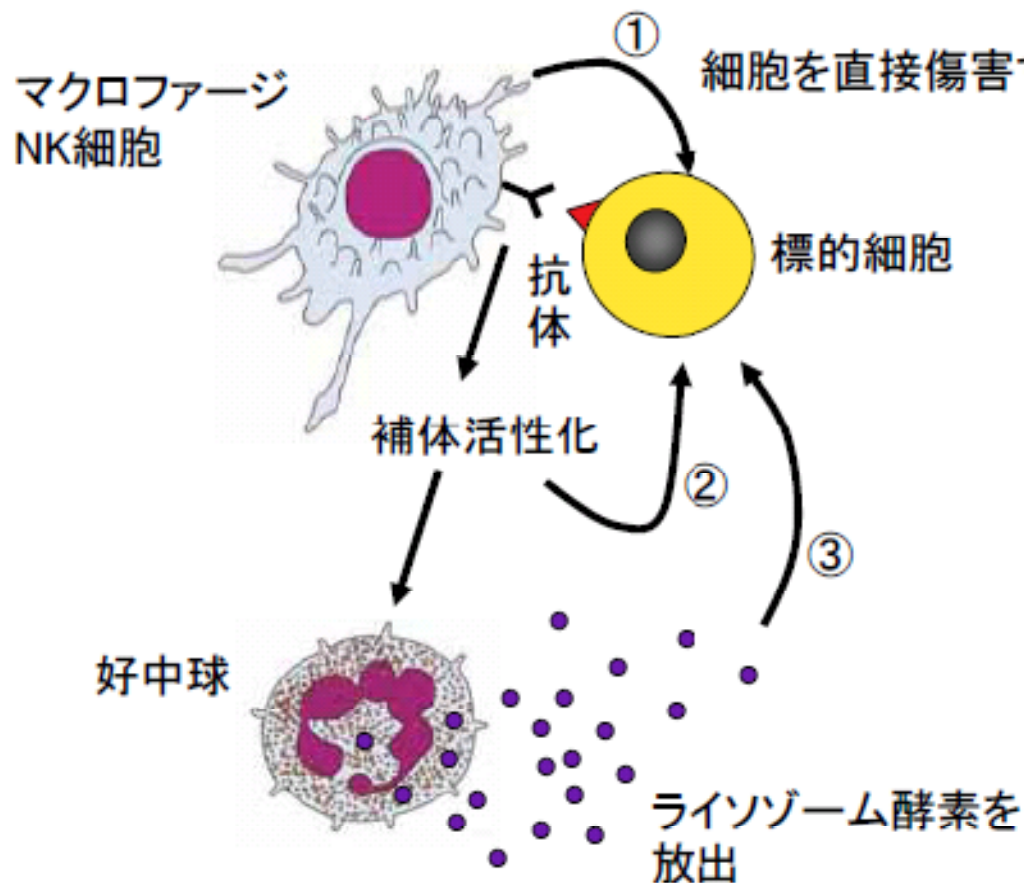


ベンジルペニシリンはからだの中で、組織や細胞のタンパク質の Lys の NH₂基に結合するので、特異的抗体を産生させ、免疫反応を起こす

図 9・1 ベンジルペニシリンのタンパク質への結合

II型アレルギー（細胞毒性型）

- IgG、IgMの免疫グロブリンが、抗原を有する自己の細胞に結合し、それを認識した白血球が細胞を破壊する反応である。



体の細胞に対して抗体が作られて結合する

- ①抗体を介してNK細胞やマクロファージが細胞を傷害
- ②補体が活性化されて細胞を傷害
- ③好中球を刺激し、放出されたライソゾーム酵素が細胞を傷害

異型輸血
自己免疫性溶血性貧血
橋本病(慢性甲状腺炎)
など

母児間血液型不適合

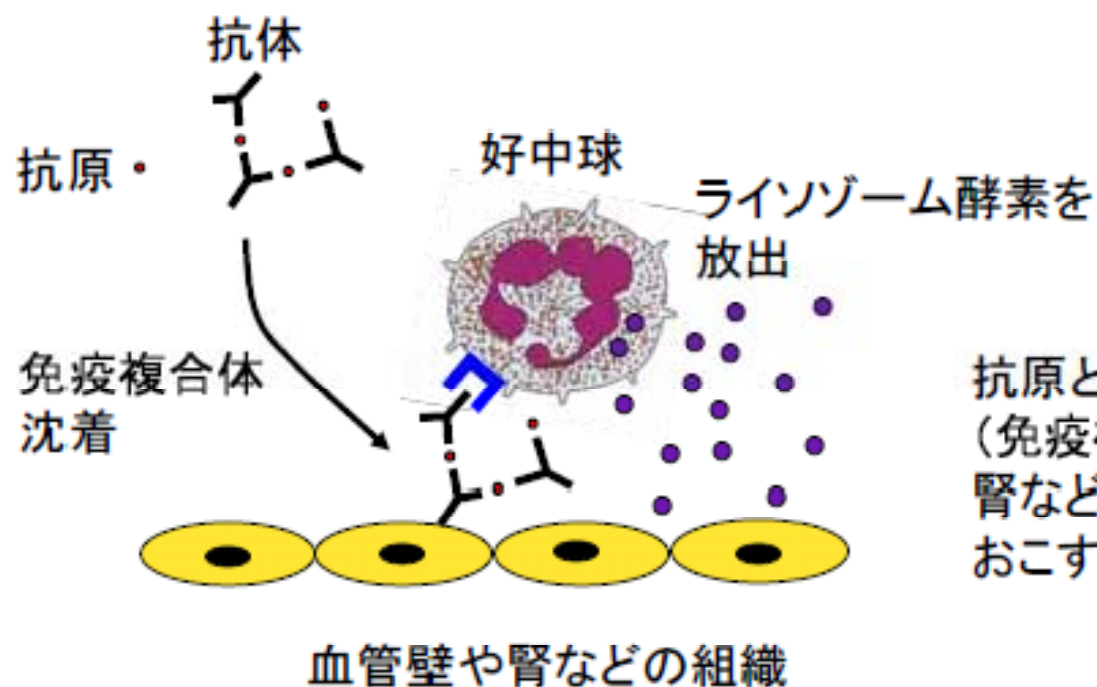
- Rh型不適合によるもの
- ABO型不適合によるもの

ABO型不適合

- ABO型不適合による溶血はほとんどの場合が母体がO型、乳児がA型あるいはB型の時である。
- すなわちO型の母体がIgG分画の抗Aあるいは抗B抗体を持つ場合に、これが胎盤を通して乳児に移行して溶血を生ずることがある。

III型アレルギー（免疫複合型）

- 循環血中で可溶性蛋白質がアレルギーとなり、これに対して抗体が産生される。抗原抗体複合体が種々の臓器で沈着し炎症が起き障害が起こる。
- 代表的疾患
 - アルサス反応
 - 血清病
 - SLE
 - ある種の急性糸球体腎炎



抗原と抗体が結合してできた複合体
(免疫複合体)が組織(血管壁や
腎などの組織)に沈着して炎症を
おこす

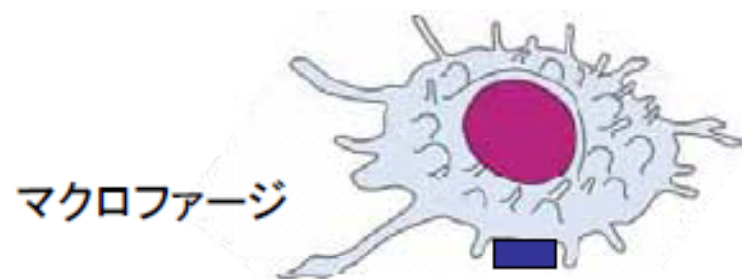
全身性エリテマトーデス
リウマチ性心炎
急性糸球体腎炎
膠原病の血管炎 など

血清病

- 血中に抗ウマ抗体が存在すると、血清療法で導入された大量のウマ抗体が抗原過剰の状態となり、形成された可溶性の免疫複合体は全身性の反応を起こし、全身の皮膚、関節、腎臓などに蓄積されるためにおこる症状である(III型アレルギー)。

IV型アレルギー（遅延型）

- 抗原と特異的に反応する感作T細胞によって起こる。抗原と反応した感作T細胞から、マクロファージを活性化する因子などの様々な生理活性物質が遊離し、周囲の組織障害を起こす。
- IV型アレルギーはリンパ球の集簇（しゅうぞく）・増殖・活性化などに時間が掛かるため、遅延型過敏症と呼ばれる。ツベルクリン反応、接触性皮膚炎などがある。



リンパ球
(T細胞)

抗原

↓ サイトカインや
炎症性物質

標的細胞



T細胞が抗原に刺激されて活性化し、
サイトカインや炎症性物質を作り出して
炎症を起こす
抗原に刺激されてから24～48時間後に
反応が最も強くなるので遅延型反応とも
よばれている

ツベルクリン反応
接触性皮膚炎
(化粧品や薬かぶれ)
アトピー性皮膚炎の一部
ミルクアレルギーによる胃腸炎

	Ⅰ型 アナフィラキシー 型(即時型, IgE 依存型)	Ⅱ型 細胞毒性型, 細胞融解型		Ⅲ型 免疫複合体型 (アルツス型)	Ⅳ型 遅延型 (細胞免疫型)	Ⅴ型 抗受容体抗体型
		補体結合型	ADCC			
抗 原	外因性	細胞表面		外因性または内因性	外因性または内因性	細胞表面受容体
抗原抗体反応 に関与する抗 体, リンパ球	細胞固着 IgE	IgG, IgM	IgG	IgG, IgM	T細胞	IgG, IgM
補体の関与	な し	あ り	な し	あ り	な し	Ⅱ型の補体結合型 に準ずる
関与する細胞	マスト細胞(組織), 好塩基球(末梢血)	な し	キ ラ ー T 細胞	好中球, 血小板	単球, マクロファージ	
障害の起こる 場所	平滑筋, 粘液腺, 毛細血管	抗原保有細胞		糸球体, 血管	感作 T 細胞の周 囲	
皮膚反応	15～20 分で極大, 膨疹と発赤	な し		3～8 時間で極大, 発赤と浮腫	24～48 時間で極大, 発赤と硬結	
組織像	マスト細胞の脱顆 粒, 浮腫, 好酸球 浸潤	な し		急性炎症反応 (多 形核白血球が優 位)	血管周囲および間 質の炎症像 (単球 が優位)	
メ デ ィ エ ー ター	ヒスタミン, SRS-A	活性補体	?	リソソーム酵素, 活性酸素, 血管透 過性因子	リンホカイン	
受身感作	血清により可能				T細胞, 伝達因子	
代表的疾患	アトピー性気管支 喘息, アレルギー 性鼻炎	グッドパス チャー症候 群, 自己免 疫性溶血性 貧血, 新生 児溶血性黄 疸	慢性肝炎	血清病, ループス 腎炎, 糸球体腎 炎, アレルギー性 気管支肺アスペル ギルス症	接触性皮膚炎, 過 敏性肺臓炎, 移植 拒絶反応	バセドウ病, 重 症筋無力症

表 2-1 免疫担当細胞の機能

		特 徴
顆粒球	好中球 好酸球 好塩基球	顆粒球の 90%，貪食作用 IL-5 で増殖，アレルギーに関与 IgE と結合，アレルギーに関与
リンパ球	(抗原特異性をもつ細胞) T 細胞 B 細胞 (抗原特異性をもたない細胞) NK 細胞 NKT 細胞	骨髄で生成，胸腺で成熟，異物の認識に重要な役割 <ul style="list-style-type: none"> ヘルパー T 細胞 (CD4 をもつ．サイトカインを産生し B 細胞の分化) キラー T 細胞 (CD8 をもつ．標的細胞を破壊) 調節性 T 細胞 (CD4, CD25 をもつ，免疫反応を制御) 骨髄で生成，分化・成熟．サイトカインの刺激により形質細胞へ変化し，抗体を産生．抗原提示細胞でもある 腫瘍細胞やウイルス感染細胞を破壊 NK 細胞と T 細胞受容体の両方をもつ，細胞傷害活性あり
抗原提示細胞	マクロファージ 樹状細胞	貪食能をもつ．抗原処理後，T 細胞の抗原提示．IL-1, TNF- α を産生 MHC クラス II をもつ．移動性が高い．食細胞活性をもつ

免疫担当細胞

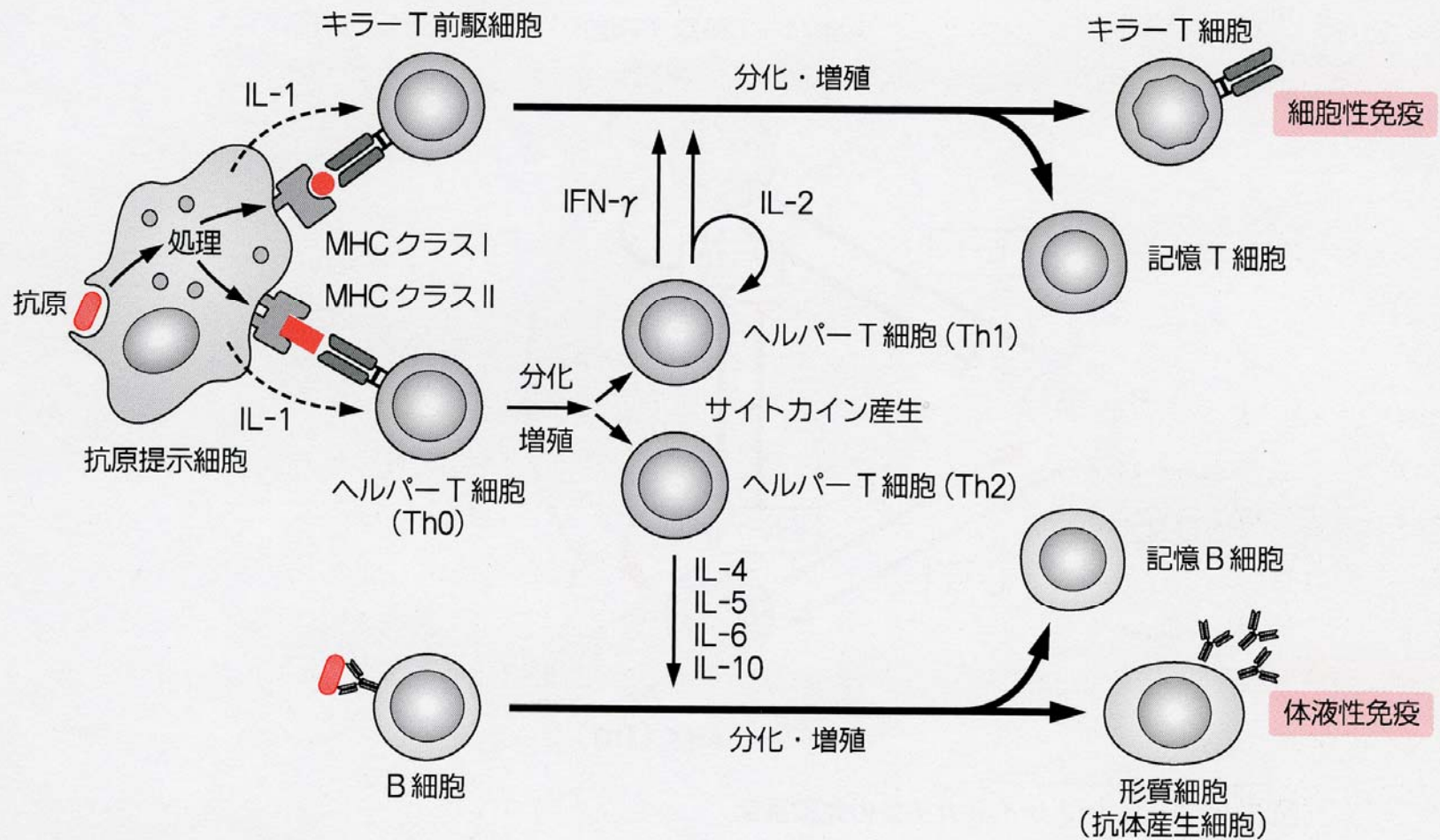


図 3-8 獲得免疫の成立

多くのサイトカインが関与

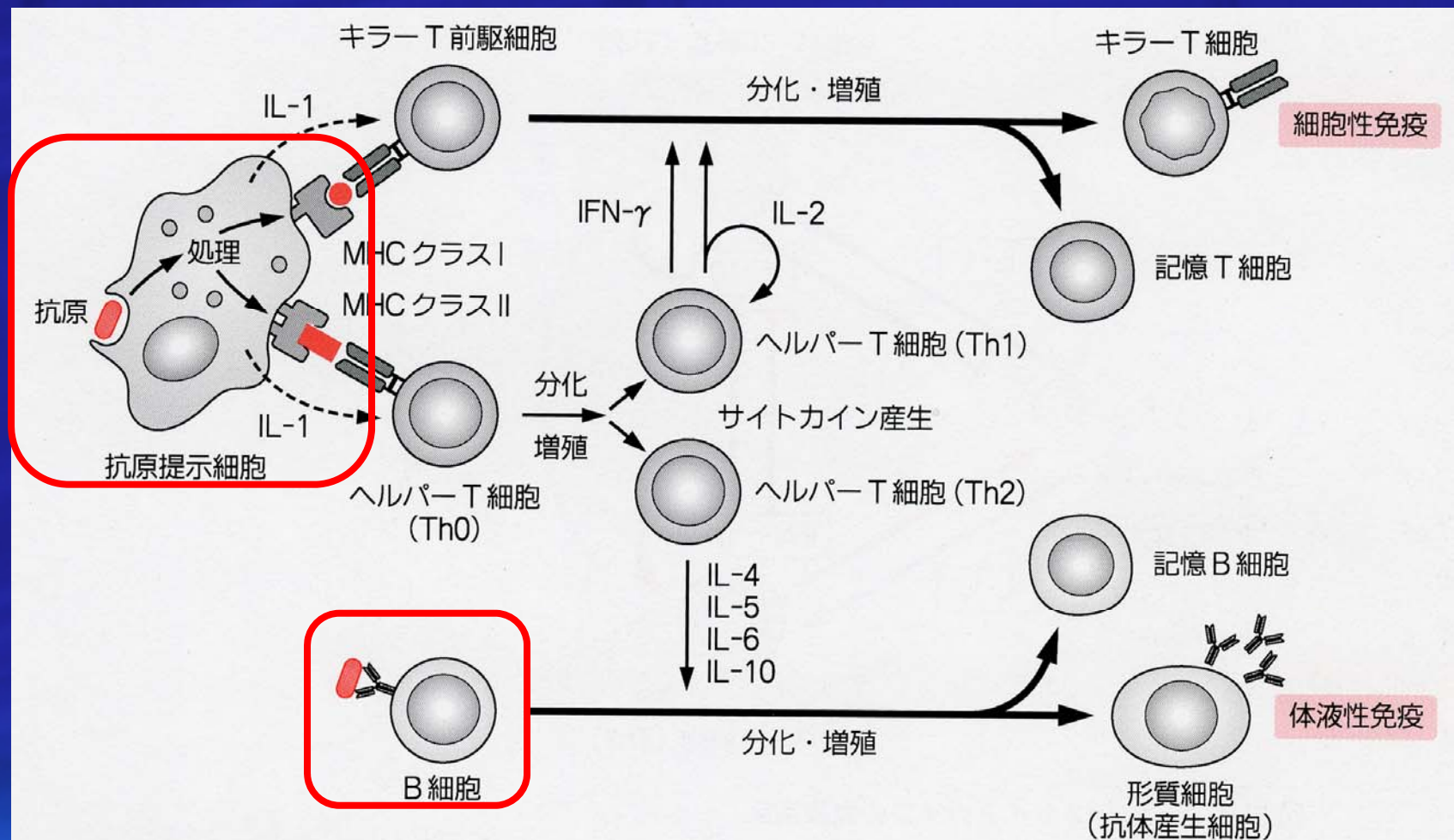


図 3-8 獲得免疫の成立

抗原の捉え方

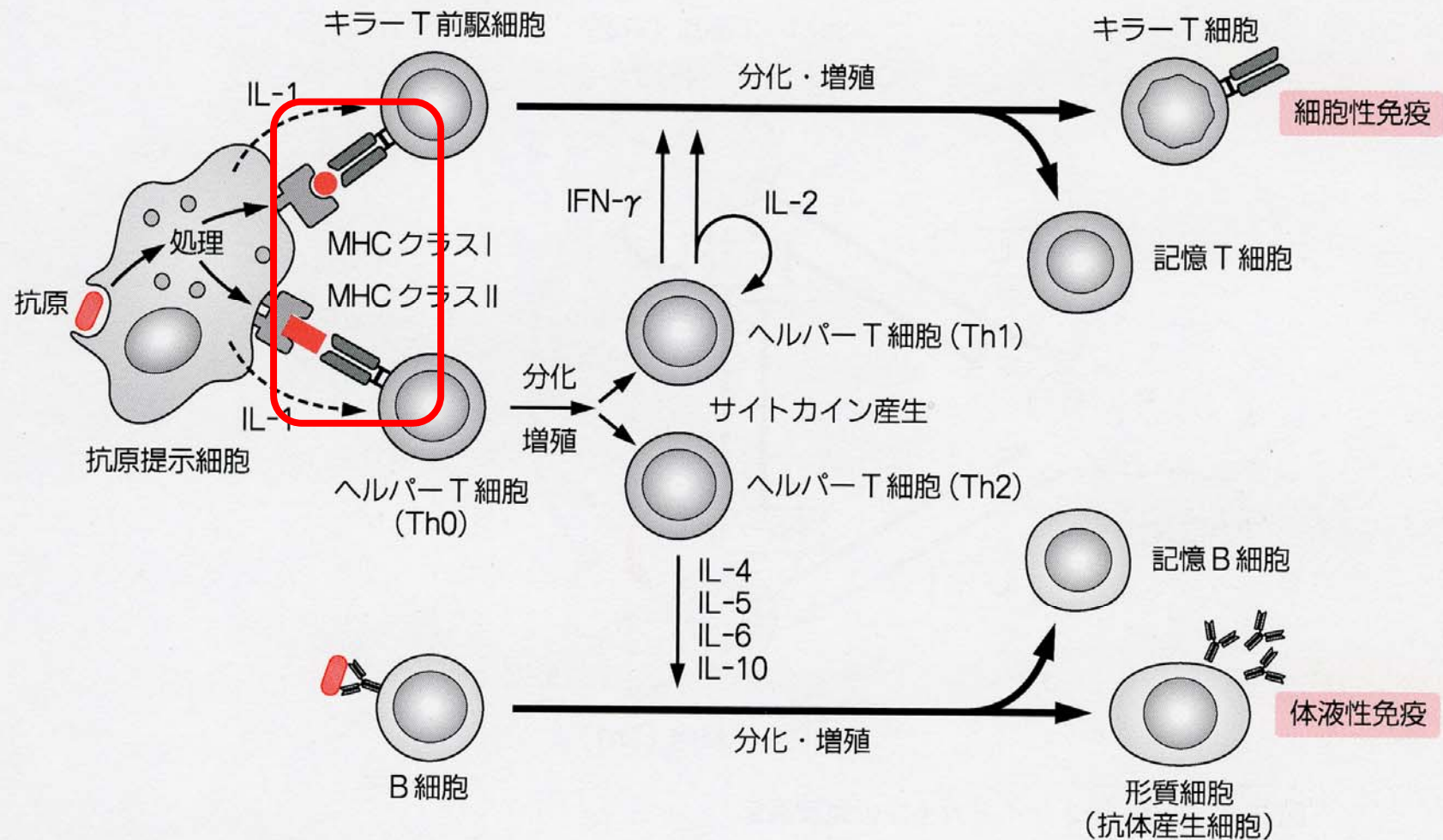


図 3-8 獲得免疫の成立

TCRが特異的に認識

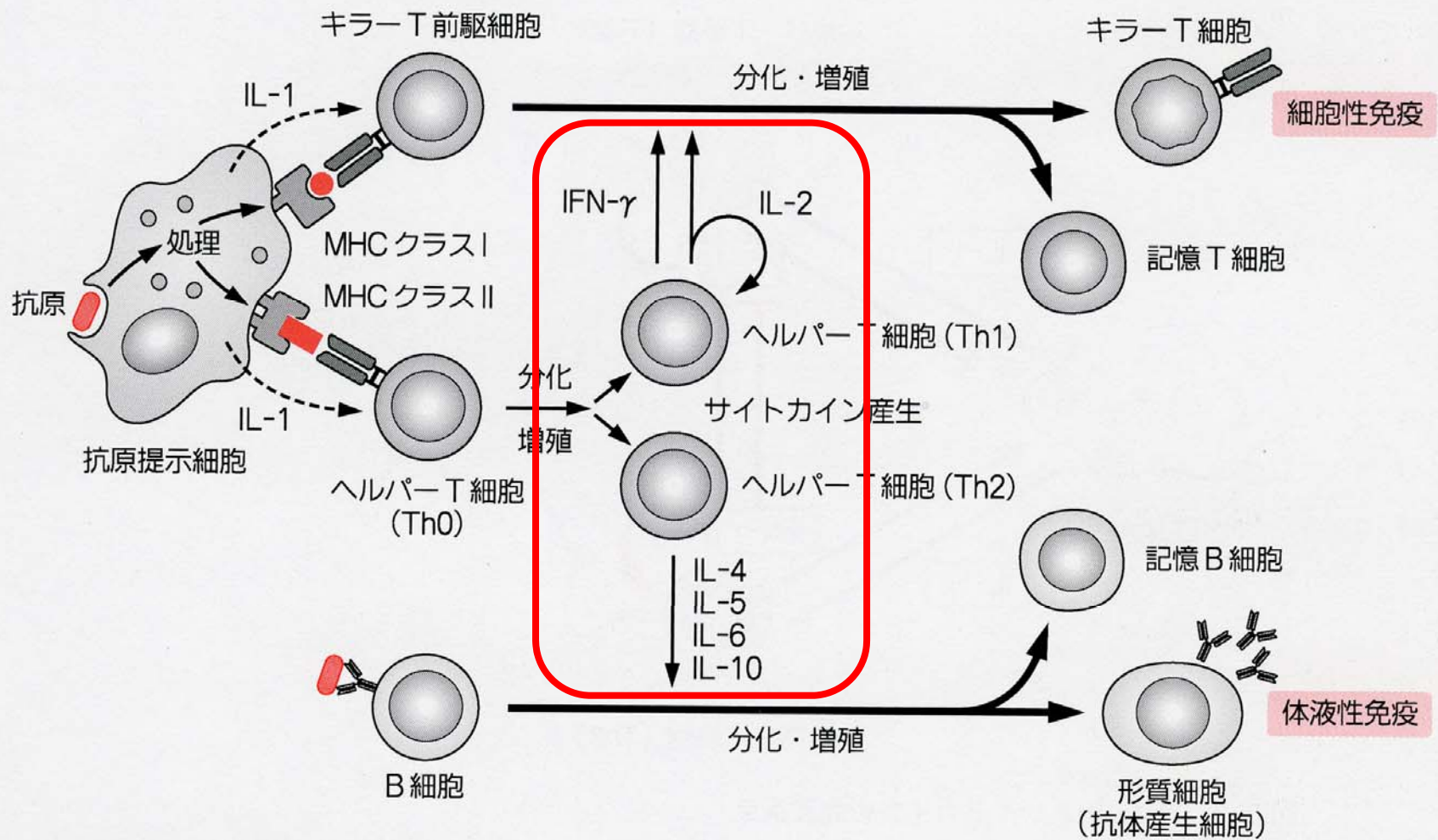


図 3-8 獲得免疫の成立

サイトカインの種類によって

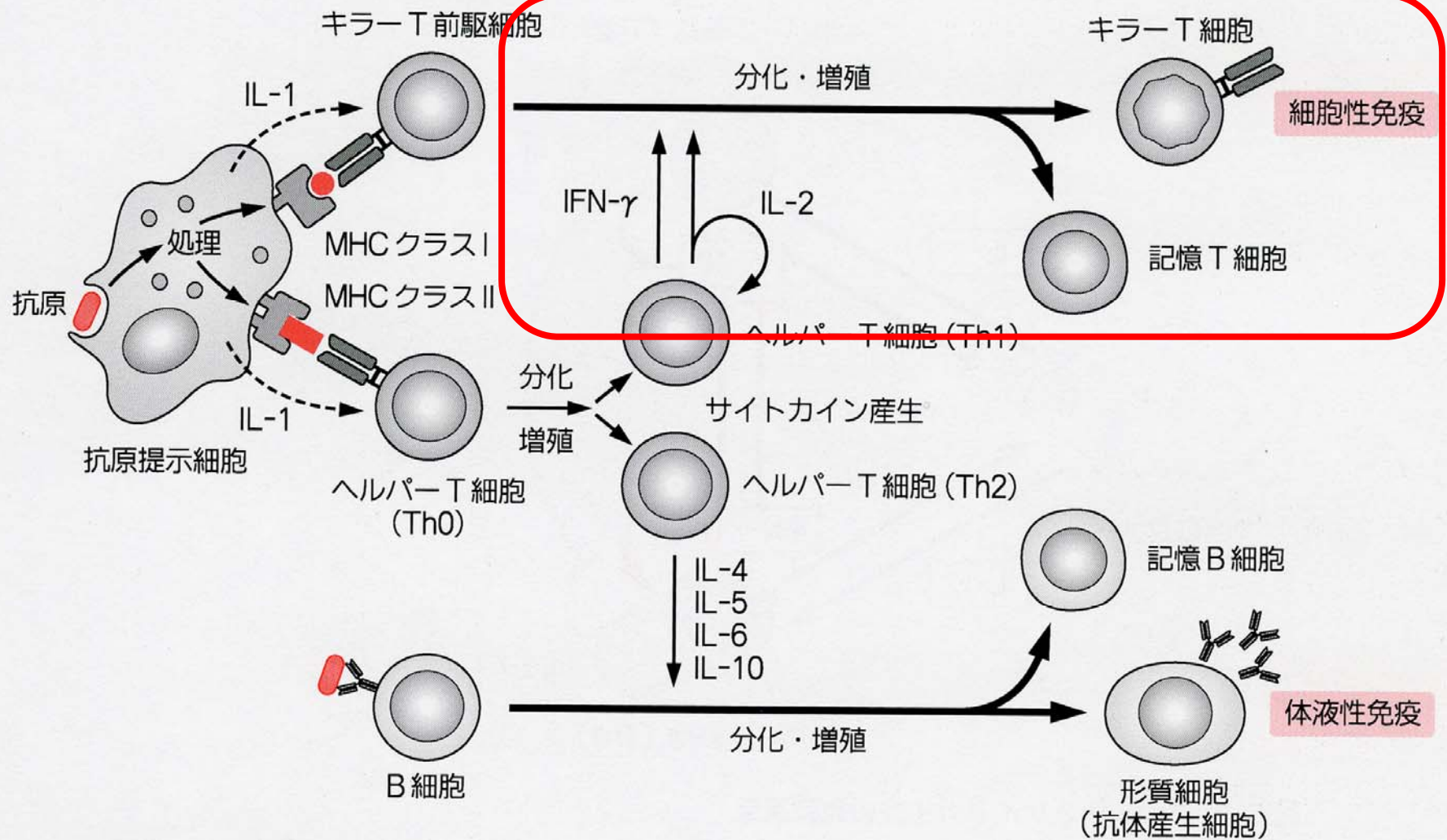


図 3-8 獲得免疫の成立

細胞性免疫

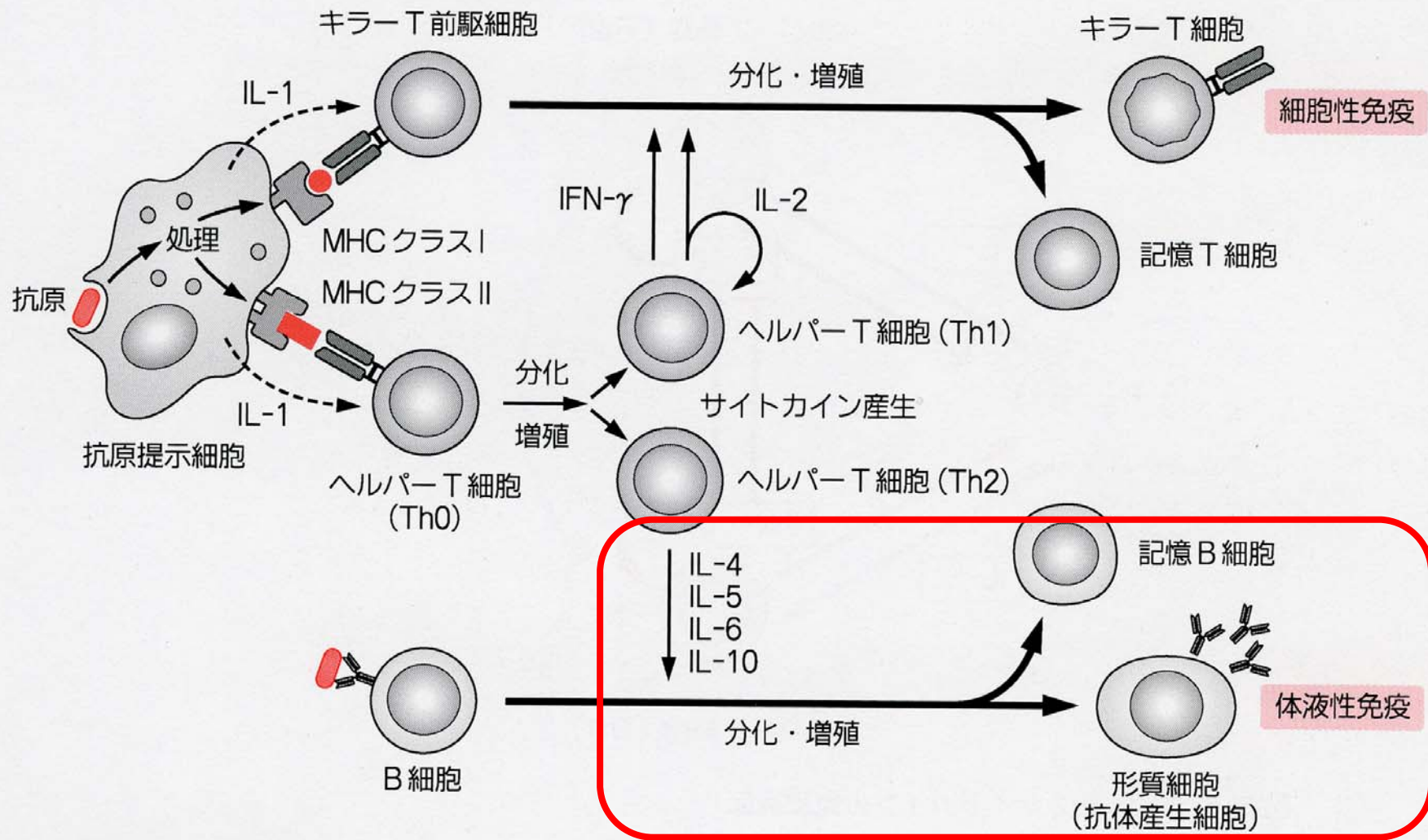
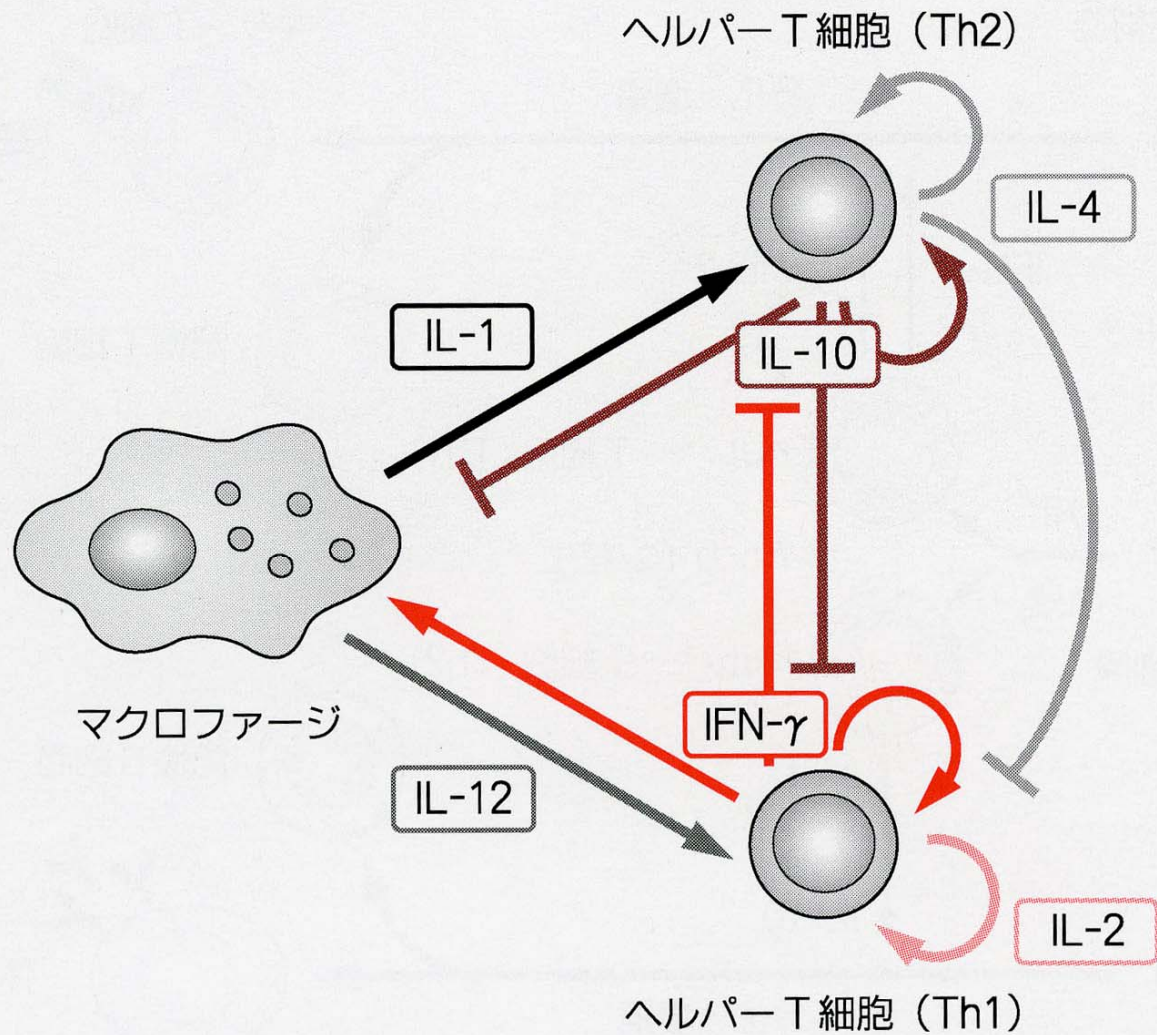


図 3-8 獲得免疫の成立

体液性免疫



体液性免疫

細胞性免疫

図 3-9 Th1, Th2 サイトカインの免疫調節

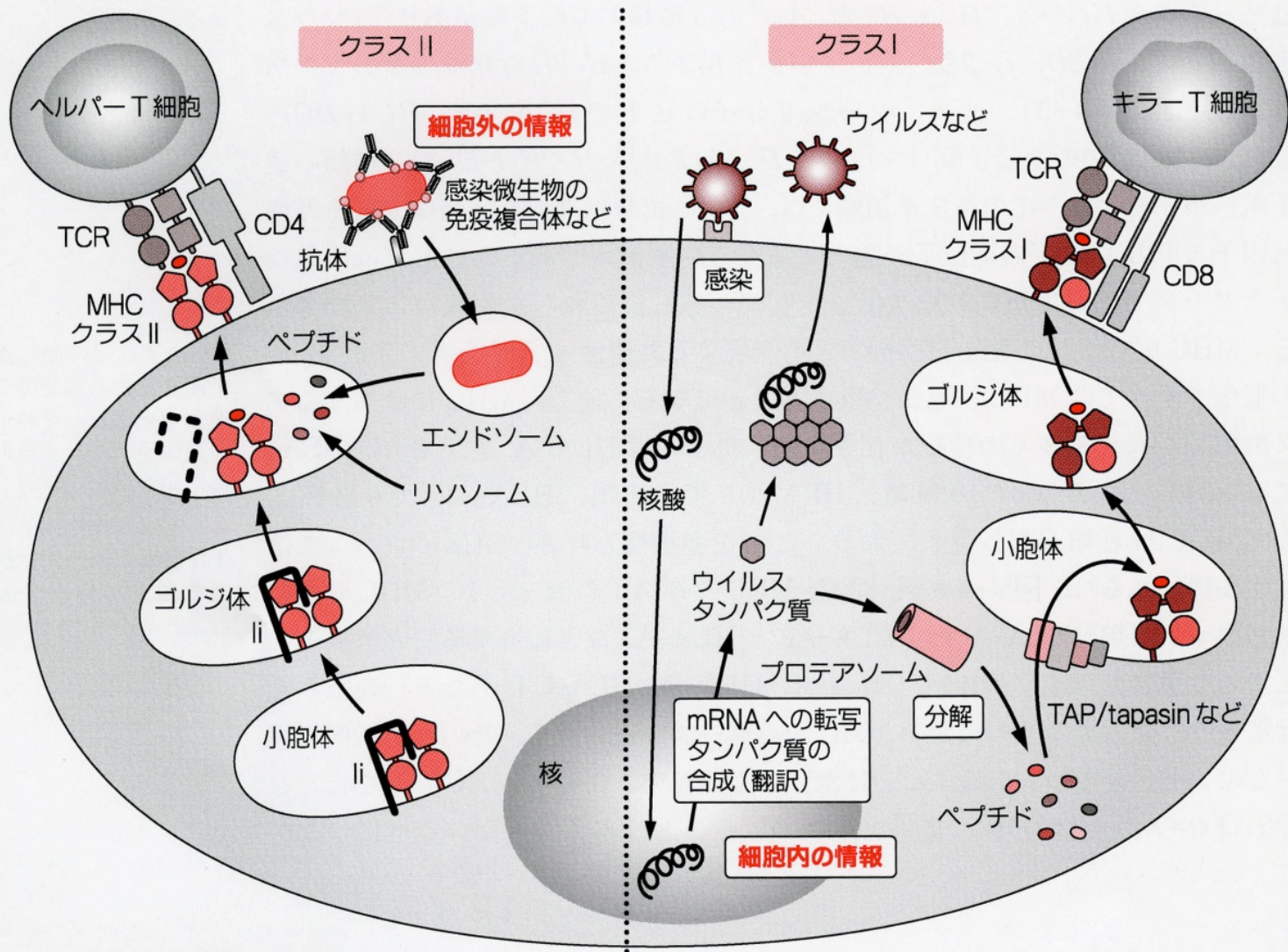


図 4-5 MHC の抗原提示経路の概略

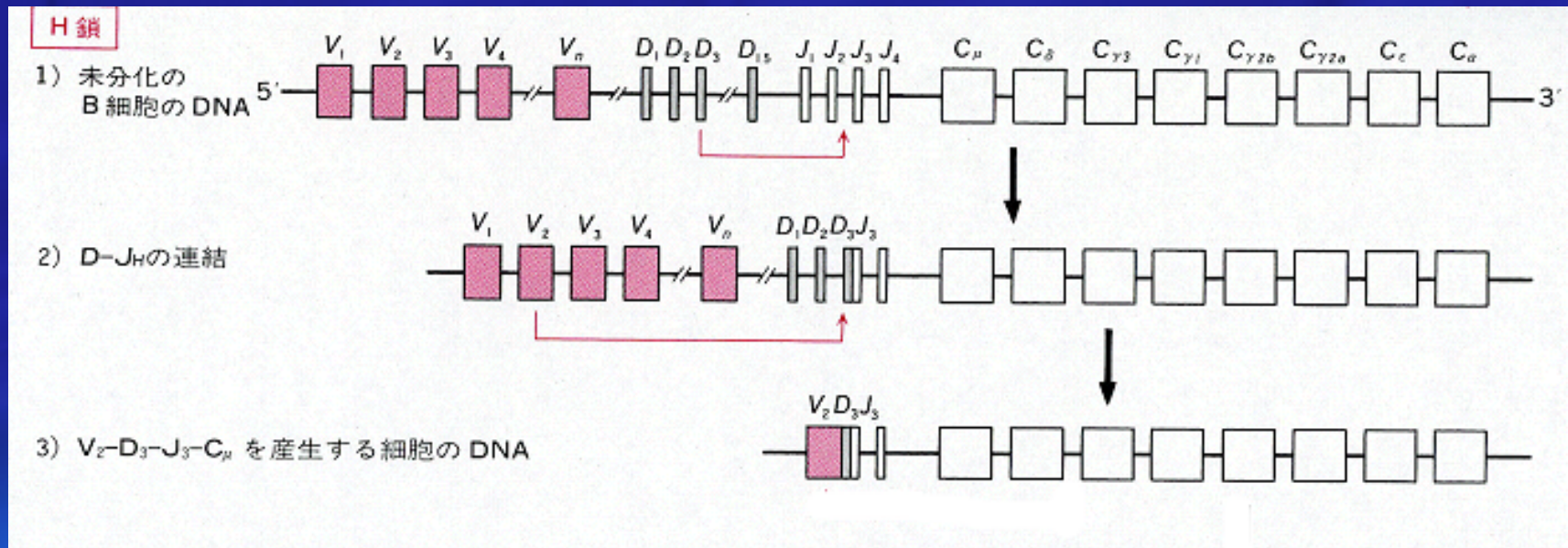
表 4-1 代表的な CD 抗原

CD3	TCR と複合体を形成し、TCR と MHC との特異的な反応に伴い、細胞内にシグナルを伝達し、T 細胞を活性化することができる
CD4	ヘルパー T 細胞表面に発現し、T 細胞抗原受容体とともに MHC クラス II 分子と結合し、シグナル伝達を司り T 細胞の活性化に関与する。エイズウイルス (HIV) の受容体でもある
CD8	キラー (細胞傷害性) T 細胞表面に発現し、T 細胞抗原受容体とともに MHC クラス I 分子と結合し、シグナル伝達を司り T 細胞の活性化に関与する
CD16	抗体 IgG の Fc (定常領域) 部位を認識する細胞表面受容体。マクロファージ、単球、好中球、NK 細胞に発現する
CD32	抗体 IgG の Fc 部位を認識する細胞表面受容体。マクロファージ、単球、B 細胞、顆粒球に発現する
CD25	IL-2 受容体の α 鎖。活性化 T 細胞に発現する。調節性 CD4 ⁺ CD25 ⁺ T 細胞のマーカー抗原である

抗体のH鎖をコードする遺伝子群の組換え

IgM IgD IgG

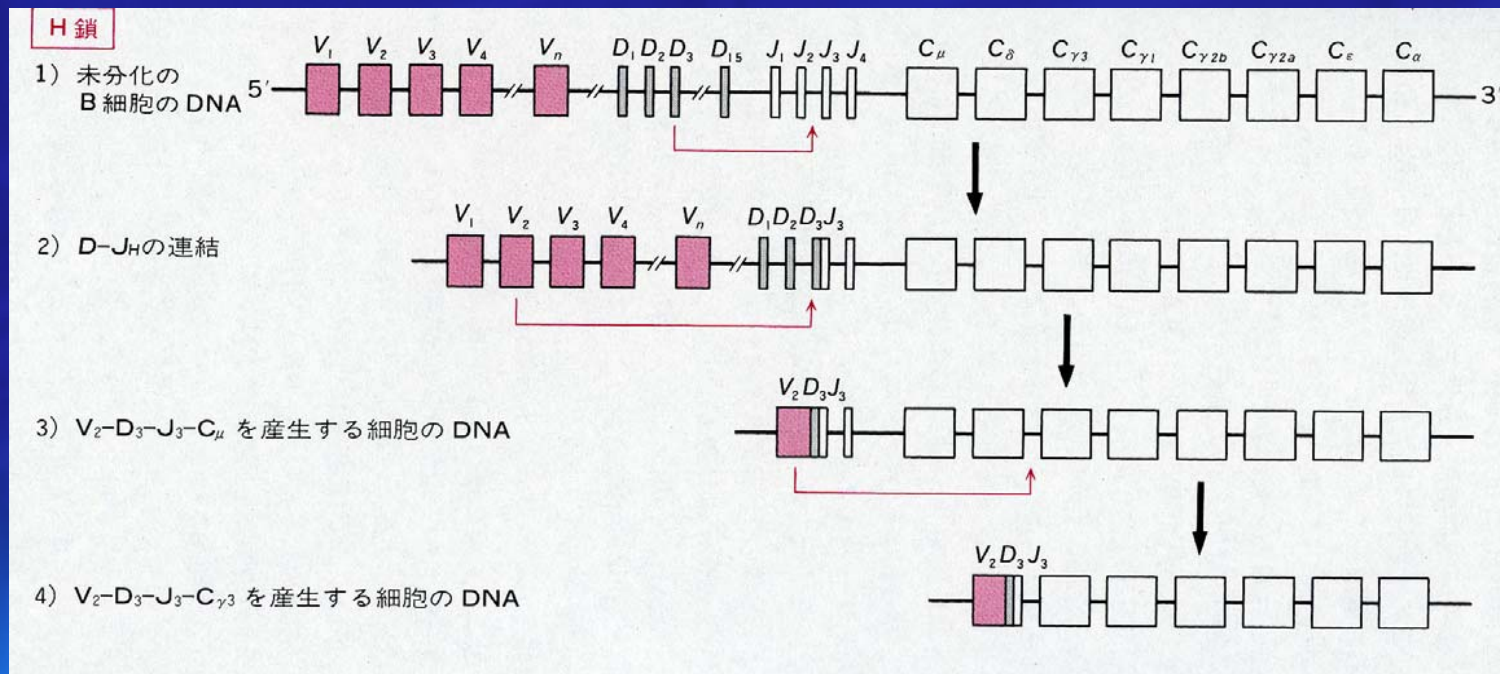
IgE IgA



IgM抗体産生からIgG抗体産生への クラススイッチ

IgM IgD IgG

IgE IgA



サイトカイン	産生細胞・組織	機 能
G-CSF	マクロファージ, 血管内皮細胞	顆粒球前駆細胞の分化・増殖
M-CSF	単球, 血管内皮細胞, 線維芽細胞	単球マクロファージ前駆細胞の分化・増殖
GM-CSF	T細胞, マクロファージ, 血管内皮細胞	顆粒球マクロファージ前駆細胞の分化・増殖
EPO	腎臓	赤芽球前駆細胞の分化・増殖
IL-3	T細胞, 肥満細胞	造血幹細胞の分化・増殖, 肥満細胞の増殖誘導
TPO	肝臓, 腎臓, 骨髄	巨核球前駆細胞の分化増殖
IL-7	骨髄間質(ストロマ)細胞	B細胞の分化・増殖, T細胞の分化・増殖

主な造血系サイトカインの産生細胞・組織と機能

ケモカイン	産生細胞	機 能
IL-8	単球, マクロファージ, 線維芽細胞, 血管内皮細胞, 肥満細胞, 表皮細胞	好中球, 好塩基球, T細胞の遊走, 好中球の血管内皮細胞への接着作用, ロイコトリエン B ₄ の産生誘導
SDF-1	間葉系細胞, 線維芽細胞	未分化造血細胞, B細胞前駆細胞などの遊走
MCP-1	単球, マクロファージ, 線維芽細胞, 血管内皮細胞, 上皮細胞, 平滑筋細胞	単球, T細胞, 好塩基球の遊走, 好塩基球の脱顆粒, ヒスタミン, ロイコトリエンの産生・放出, 抗腫瘍活性
MCP-3	単球, マクロファージ, 好酸球, 線維芽細胞, 血小板	単球, NK細胞, 好酸球, 好塩基球, T細胞, 樹状細胞などの遊走, 単球の脱顆粒, 好塩基球の脱顆粒
RANTES	T細胞, 血小板, 単球, マクロファージ, 線維芽細胞, 血管内皮細胞, 好酸球, 気道上皮細胞	好酸球の遊走, 好酸球の活性化, T細胞, 単球, 好塩基球の遊走
エオタキシン	線維芽細胞, 気道上皮細胞, 血管内皮細胞, 肥満細胞, マクロファージ	好酸球, 好塩基球の遊走 (ケモカインのなかで最も活性が強い), 好酸球の脱顆粒, 好酸球の活性化
GRO α	単球, 気道上皮細胞	好中球, 好塩基球の遊走
IP-10	単球, 線維芽細胞, 血管内皮細胞	単球, Th1細胞, NK細胞の遊走

主なケモカインの産生細胞と機能

卒業できますよう！

