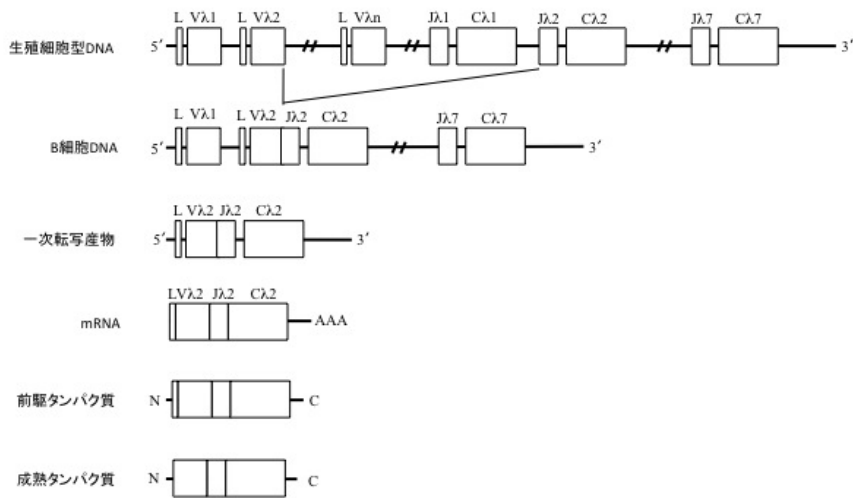
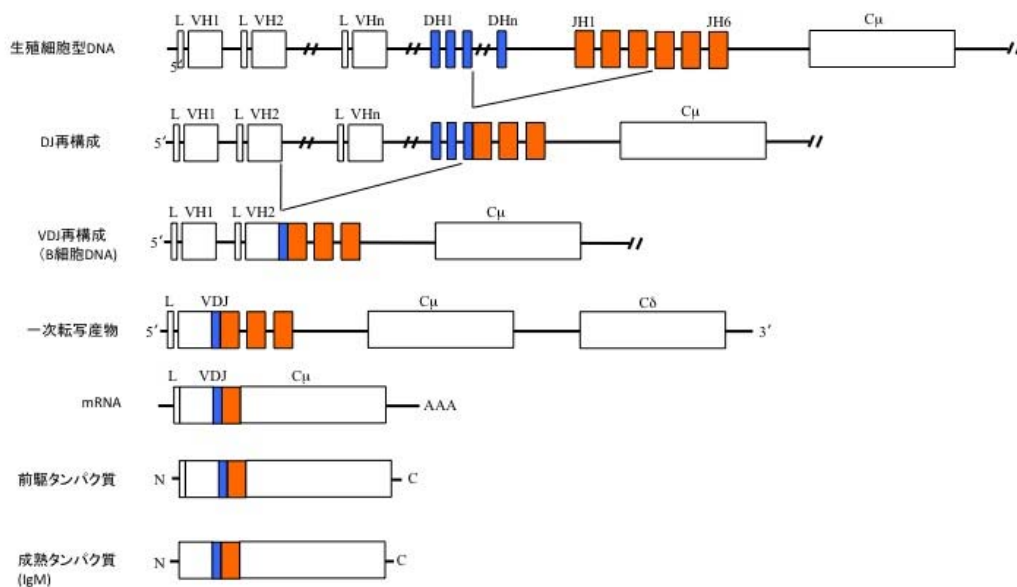


『免疫学』 章末問題解答 6 章

1. 本文中に示した κ 鎖の遺伝子構成を参考に、 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】





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】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事はない。また、RAG遺伝子の発現は、細胞周期のG₀あるいはG₁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】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 遺伝子ではなく AID が働いている。

4. T 細胞抗原受容体の場合には体細胞突然変異による多様性の獲得は起こらないが、抗体の場合には起こる。体細胞突然変異が免疫系において有害である可能性について論じ、抗体の場合と比べ T 細胞抗原受容体の場合において、より有害となる理由を考察せよ。

【解答】体細胞突然変異では、抗体可変部のアミノ酸配列が部分的に変更され、抗原に対する親和性が上昇、低下もしくは消失することとなる。場合によっては自己構成成分にも反応できる抗体が作られ、自己寛容が破綻する可能性を秘めている。生体内では、もとの抗原に対する親和性が上昇したクローンのみが抗原によって選択されて生き残り、アフィニティー成熟が達成される。T 細胞受容体の場合には、外来異物である抗原のみならず、自己の MHC 分子との親和性が結合の前提となっている。体細胞突然変異はランダムに起こるため、MHC との親和性が上昇、低下、消失した T 細胞受容体が生成されうる。最も危険なのは、自己 MHC との親和性が上昇する場合で、自己 MHC に反応する T 細胞による自己免疫を招く結果となると想定される。

5. はじめに産生されたある抗原に特異的な抗体が (IgM, κ) であった場合、免疫応答の進行に伴い (IgG1, κ) にはならない。その理由を説明せよ。

【解答】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

スに変わりうる。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 $V\kappa J\kappa$ からなり、 λ 鎖の可変部は $V\lambda J\lambda$ で構成され、 κ 鎖と λ 鎖では可変部を共有していない。したがって、H 鎖が変わらずに L 鎖が置き換わることはない。