

第1章 免疫系の構成要素と生体防御における役割

問1-1

ヒトの体において免疫応答を引き起こす4種類の病原体のカテゴリーを示し、それぞれ例を挙げよ。

問1-2

ある限られた集団内でよくみられる病気を引き起こし、以前に何度も流行したことのある病原体と最も関連する単語を選べ。

- 日和見
- 耐性
- 共生
- 風土病
- 弱毒, 強毒

問1-3

- 生体の感染に対して障壁となる上皮細胞の種類を部位別に4つ挙げよ。
- 上皮が担う主な3つの障壁を挙げ、それぞれの感染防御メカニズムを述べよ。

問1-4

病原体の侵入から上皮表面を守る抗菌ペプチドは次のうちどれか。

- 糖タンパク質
- デフェンシン
- プロテオグリカン
- リゾチーム
- 皮脂

問1-5

抗菌剤はどのように腸管上皮の障壁を障害するのか、具体例を挙げて説明せよ。

問1-6

炎症の4つの特徴とは何か。また、その原因とは何か。

問1-7

自然免疫の性質として当てはまるものは次のうちどれか(複数選択可)。

- 炎症
- 病原体の認識精度が免疫応答の間に向上する
- 迅速な応答
- 個々の病原体に対して非常に特異性が高い
- サイトカインの産生

問1-8

好中球に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- 好中球は必要に応じて骨髄から炎症局所へ移動する。
- 好中球は酸素があるときだけ活性化される。
- 好中球には食作用がある。
- 好中球は死んで集まると膿を形成する。
- 死んだ好中球はマクロファージによって感染局所から除去される。

問1-9

自然免疫と適応免疫の主な違いを説明せよ。

問1-10

- 白血球の主要な前駆細胞系統を2つ挙げよ。
- これらの細胞は成人の生体中のどこに由来するか。
- これらの細胞系統から分化する白血球の名称をそれぞれ示せ。

問1-11

一次リンパ組織はリンパ球が_____場所で、二次リンパ組織はリンパ球が_____場所である。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- 活性化される / 分化, 成熟する

- b. 病原体と出会う / アポトーシスを受ける
- c. 分化, 成熟する / 活性化する
- d. クローン選択を受ける / 造血幹細胞に分化する
- e. 死ぬ / 死んだ後に貪食される

問 1-12

脾臓が他の二次リンパ組織と異なる点は次のうちどれか。

- a. T 細胞がない。
- b. 血液とリンパのフィルターとして働く。
- c. M 細胞と呼ばれる特殊な細胞が存在する。
- d. 輸入リンパ管から病原体が入ってくる。
- e. リンパ管とはつながっていない。

問 1-13

適応免疫系においてクローン選択とクローン増殖とは何か。また、正常な適応免疫応答におけるこれらの現象の意義を述べよ。

問 1-14

天然痘ウイルスを都市にばらまくというバイオテロが起こった場合、予想される結果とその背景にある原因を述べよ。

問 1-15

16歳のTim Schwartzはオートバイに乗っているときに車にはねられた。病院に行ったものの、擦り傷程度の怪我しかなく骨折もしていなかったので、その日の夜には自宅に戻った。しかし翌朝、ひどい腹痛があり、彼は再び病院に運ばれた。そして検査の結果、頻脈、低血圧、弱い脈拍が認められた。輸血を受けたが症状は改善しないので、内視鏡検査を受けたところ、脾臓破裂による腹腔内出血が認められ、それが今回の症状の原因であることがわかった。彼は脾摘出術と抗菌剤投与を受けたが、これに加えて次のうちの処置を行ったらよいか。

- a. 自己抗体(自己の体内成分に対して生じる)を除去するための血漿交換
- b. γ グロブリンの静脈内投与
- c. 肺炎球菌由来の莢膜多糖に対するワクチンの投与
- d. DPT(ジフテリアと破傷風のトキソイド、百日咳菌の死菌)ワクチンの投与
- e. 通常の輸血

問 1-16

Eileen Ratamacherは83歳で、ここ1年ほど再発性の慢性感染症を患っている。そのため、担当医から広域スペクトルの抗菌剤を4か月間処方されていた。今朝、彼女はひどい腹部痙攣、嘔吐、血液混入のない下痢、発熱を呈した。彼女の状態に関する

記述で今回の症状とは関係のないものは、次のうちどれか。

- a. 抗菌剤投与によって腸管内の共生細菌が置き換わり、腸管フローラの構成が変化した。
- b. 大腸菌によるコリシンの産生が低下した。
- c. 腸管出血性大腸菌により食中毒が起きた。
- d. *Clostridium difficile*の毒素産生によって、消化管の粘膜上皮に変性が起こった。
- e. 直腸表面での偽膜形成が大腸内視鏡にて観察された。

第2章 自然免疫**問 2-1**

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- a. 細胞質：細胞内病原体
- b. 上皮表面：細胞外病原体
- c. 核：細胞内病原体
- d. リンパ：細胞内病原体

問 2-2

補体活性化を導く3種類の経路は異なる構成成分を含んでいるにもかかわらず、3つとも補体結合と呼ばれる共通の酵素反応に収束する。

- A. 補体結合反応について説明せよ。
- B. 第二経路の補体結合反応に重要な酵素を述べよ。
- C. この共通の経路で起こりうる補体活性化の3種類のエフェクター機構について説明せよ。

問 2-3

第二経路による補体活性化を引き起こす可溶性C3転換酵素は次のうちどれか。

- a. iC3
- b. iC3b
- c. C3b
- d. iC3Bb
- e. C3bBb

問 2-4

細菌と組織マクロファージとの間で起こるC3bとCR1との相互作用を介して、細菌がオプソニン化されるときに起こる過程を説明せよ。

問 2-5

第二経路による補体活性化の早期では、可溶性(H因子とI因子)

と膜結合型(DAFとMCP)の補体制御タンパク質がある。第二経路の最終段階で作用する(i)可溶性と(ii)膜結合型の補体制御タンパク質を挙げ、それぞれの機能を述べよ。

問 2-6

- A. 3つの補体活性化経路(第二経路, レクチン経路, 古典経路)の違いについて、各経路がどのように活性化されるかという点から説明せよ。
- B. 3つの補体活性化経路のうち、どの経路が適応免疫の一部と考えられ、どの経路が自然免疫の一部と考えられているか。あわせて理由も述べよ。

問 2-7

A列にある自然免疫系の受容体と結合するリガンドをB列から選べ。それぞれの受容体に複数のリガンドが結合する場合がある。

A列	B列
a. レクチン受容体	1. iC3b
b. スカベンジャー受容体	2. リポホスホグリカン
c. CR3	3. 糖(マンノース, グルカンなど)
d. CR4	4. 線維状赤血球凝集素
e. CR1	5. リポ多糖
f. TLR4-TLR4	6. 負の電荷をもつリガンド(硫酸化多糖, 核酸など)
g. TLR5	7. C3b
h. TLR3	8. フラジェリン
	9. RNA

問 2-8

リガンドに対する特異性以外に、ヒトのTLR5, TLR4, TLR1-TLR2, TLR2-TLR6とTLR3, 7, 8, 9との重要な違いは何か。

問 2-9

TLRタンパク質の種類は限られているにもかかわらず、TLRが多様な微生物を検知できるのはなぜか。

問 2-10

TLRを介したシグナル伝達におけるNF κ Bの重要性を説明せよ。

問 2-11

オプソニン化された物質を含む細胞内小胞のうち、マクロファージ内で最も早期にみられるものの名前は何か。

- オプソノーム
- 膜侵襲複合体
- リソソーム
- ファゴソーム
- ファゴリソソーム

問 2-12

- A. マクロファージと好中球の一般的な特徴と役割について、主要な(i)類似点と(ii)相違点を述べよ。
- B. それらはどのようにして細胞外の病原体を破壊するか。その過程の詳細を説明せよ。

問 2-13

TNF- α に反応して、血管内皮細胞は_____を産生し、局所的に血液凝固を誘導する。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 血小板活性化因子
- IL-12
- CXCL8
- IL-1 β
- IL-6

問 2-14

- A. ウイルス感染細胞によるI型インターフェロンの産生はどのように誘導されるのか。
- B. 正常細胞はその誘導因子を産生するか。また、その理由は何か。
- C. I型インターフェロンが抗ウイルス作用を発揮するメカニズムを説明せよ。

問 2-15

次の事柄のうち、NK細胞の機能に最も関連しているものはどれか。正しいものをすべて答えよ。

- TNF- α の産生
- ウイルス感染細胞の溶解
- 細菌の貪食
- 反応性の高い酸素中間体の放出
- IFN- γ の産生

問 2-16

6歳のJonathan Millerに発熱、激しい頭痛、点状出血発疹、頸部硬直、嘔吐がみられ、両親が救急室に運んできた。Jonathanは化膿性細菌による中耳炎と副鼻腔炎の再発の既往があったが、抗菌剤で治癒していた。細菌性髄膜炎が疑われ、主治医はすぐに抗菌剤の静脈内投与を開始し、腰椎穿刺を行った。その結果、

脳脊髄液から髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis* が分離された。主治医は化膿性細菌から生じた再感染と考え、免疫不全を疑った。彼は血液検査を指示し、血漿補体の値から C3, B 因子, H 因子が低値で、I 因子が検出されないことに気づいた。I 因子が欠損しているとなぜ化膿性細菌による感染が起こるのか、その理由を適切に説明しているものは次のうちどれか。

- C3 転換酵素である C3bBb の値が上昇することで、古典経路の活性化が阻害される。
- 血清中の C3 の代謝と消費が早くなるため病原菌表面への C3b の結合が不十分となり、オプソニン化や貪食が抑制される。
- I 因子は貪食を促進するオプソニンである。
- I 因子はケモカインであり、食細胞の動員に重要である。
- I 因子は補体経路の最終成分の集合に必要である。

問 2-17

2歳の Mary Hason に鼠径部の腫脹と疼痛を伴うしこりがみられ、母親は医院に運んだ。検査の結果、患部の食細胞から黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* が分離され、肉芽腫が認められた。追加検査では、Mary の好中球は病原体の貪食後に呼吸バーストを起こさなかった。呼吸バーストで活性酸素種を生み出せない原因として、次のうちどのタンパク質の欠損が最も考えられるか。

- NADPH オキシダーゼサブユニット
- IFN- β
- IL-6
- TNF- α
- マンノース結合レクチン

第3章 適応免疫の原理

問 3-1

脊椎動物の適応免疫応答が、脊椎、無脊椎動物の両方とも自然免疫応答と異なる有利な特徴を3つ挙げよ。

問 3-2

病原体がその病原体に特異的な受容体をもつリンパ球のみを刺激する過程は、次のうち何と呼ばれるか。

- 生殖細胞遺伝子組換え
- 体細胞遺伝子組換え
- クローン選択
- 抗原処理
- 抗原提示

問 3-3

病原体が初めて体内に侵入してきたときに最も病気を起こしやすいのはなぜか、理由を説明せよ。

問 3-4

B細胞受容体とT細胞受容体の特徴に関する記述で誤っているものは、次のうちどれか。

- 抗体はB細胞受容体の分泌型であり、免疫グロブリンは膜型である。
- B細胞受容体とT細胞受容体の多様性は、同じ分子機構で生み出される。
- 免疫グロブリンの定常領域は免疫グロブリン間で異なるが、可変領域は保存されている。
- B細胞受容体とT細胞受容体は、細胞表面に膜型ポリペプチドとして発現している。
- T細胞受容体はB細胞受容体よりも結合する抗原の範囲が限られている。

問 3-5

_____の過程によりT細胞受容体と免疫グロブリン遺伝子の再編成が起こり、抗原に対して固有の特異性をもったリンパ球が作られる。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 生殖細胞遺伝子組換え
- 体細胞遺伝子組換え
- クローン選択
- 抗原処理
- 抗原提示

問 3-6

典型的な感染の過程では、樹状細胞が最初に_____で病原体に出会い、これを_____へ運び、そこで病原体由来のペプチドが_____に提示される。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- 二次リンパ組織 / 感染した末梢の組織 / T細胞
- 二次リンパ組織 / 感染した末梢の組織 / B細胞
- エンドソーム / 細胞表面 / MHC分子
- 感染した末梢組織 / 二次リンパ組織 / T細胞
- 感染した末梢組織 / 二次リンパ組織 / B細胞

問 3-7

CD4 T細胞とCD8 T細胞の基本的な違いを(A)エフェクター機能と(B)MHC分子との相互作用の観点から説明せよ。

問 3-8

- A. T細胞によって認識される病原体由来の抗原はどこに存在しているのか、主な供給源を2つ示せ。
- B. 生体はそれらの異なる場所にある抗原に対し異なるエフェクター機能を用いるが、これは生体にとってなぜ都合がよいのか説明せよ。

問 3-9

(A)MHCクラスI分子と(B)MHCクラスII分子は、これらに結合し最終的にT細胞に提示するペプチドにどのようにして出会うのか説明せよ。

問 3-10

次の組み合わせのうち、正しいものはどれか。

- IgG：血液中にわずかに存在する抗体
- IgA：B細胞応答の過程で最初に分泌される抗体
- IgG：粘膜上皮を通過する抗体
- IgD：補体結合を誘導する抗体
- IgE：マスト細胞と寄生虫に対する防御に関わる抗体

問 3-11

病原体の糖鎖部分(例えば莢膜多糖)だけを用いたワクチンは、抗体の産生だけでなく強力なヘルパーT細胞応答を起こすことを目標とした場合、なぜ有効でないのか説明せよ。

問 3-12

中和とオプソニン化の(A)類似点と(B)相違点を述べよ。

問 3-13

マクロファージにIgMの定常領域に対する受容体がない場合、どのようにしてIgMに覆われた病原体がマクロファージにより貪食されやすくなるのか。

問 3-14

活性化B細胞が産生する抗体の質を高める2つの変異誘導機構について、簡潔に述べよ。

問 3-15

3つの害を与える可能性のある免疫応答について述べよ。

問 3-16

Stephanie Goldsteinは42歳のとき、時々起こる目のかすみ、ぼやけ、腕や足のしびれによる“ちくちくした痛み”(感覚異常)、失禁などの症状が出た。1か月後に病院に行ったところ、医師

は専門の神経科医を彼女に紹介した。MRI検査の結果、中枢神経系に脱髄した部位が見つかり、Stephanieは自己免疫疾患の1つである多発性硬化症と診断された。なぜ多発性硬化症が起こりうるのか、最も適切に説明しているものは次のうちどれか。

- 自己反応性T細胞の負の選択はT細胞が分化する過程で起こる。
- 自己反応性B細胞のアポトーシスは、骨髄でB細胞が分化する過程で起こる。
- 中枢神経系の構成成分に対して免疫寛容を誘導することができないため、自己反応性リンパ球が作られる。
- 免疫グロブリンとT細胞受容体の遺伝子再編成を阻害するような免疫不全により、リンパ球の分化が正常に行われな
- 制御性T細胞は、二次リンパ組織において自己反応性T細胞を活性化することができない。

第4章 抗体の構造とB細胞の多様性

問 4-1

- 抗体と膜型免疫グロブリンの違いは何か。
- 抗体と膜型免疫グロブリンは、それぞれどのような細胞によって産生されるか。

問 4-2

抗体分子はどのような構造をしているか、また、どのようにしてこの構造が特異抗原への結合を可能にするかを、以下の単語を用いて説明せよ。重鎖(H鎖)、軽鎖(L鎖)、可変領域(V領域)、定常領域(C領域)、Fab、Fc、抗原結合部位、超可変領域、フレームワーク領域。

問 4-3

抗体が結合する分子は何と呼ばれるか。

- 定常領域
- フレームワーク領域
- 相補性決定領域
- 抗原
- 遺伝子断片

問 4-4

- エピトープとは何か。
- 多価抗原とは何か。
- 線状エピトープと不連続エピトープの違いは何か。
- 抗体が抗原に結合するのは、非共有結合と共有結合のどちら

らによるのか。

問 4-5

免疫グロブリンと T 細胞受容体の遺伝子再編成のメカニズムは何か。

- 体細胞高頻度変異
- クラススイッチ
- 体細胞遺伝子組換え
- アポトーシス
- クローン選択

問 4-6

- ゲノム上には免疫グロブリン遺伝子が比較的少数しかないので、抗原特異性の異なる多種多様な免疫グロブリンが産生される。このメカニズムを、以下の単語を用いて簡単に述べよ。体細胞遺伝子組換え、生殖細胞系列型、V、D、J 遺伝子断片。
- 遺伝子再編成を終えた免疫グロブリン H 鎖遺伝子 V 領域の構造と、どのような順序で各遺伝子断片の再編成が起こるかを説明せよ。
- 異なる免疫グロブリン遺伝子座はどのような順序で再編成されるのか述べよ。

問 4-7

免疫グロブリン H 鎖および L 鎖の体細胞遺伝子組換えで起こらない組換えは、次のうちどれか。

- $D_H - J_H$
- $V_\lambda - J_\lambda$
- $D_\kappa - V_H$
- $V_H - J_H$
- $V_H - D_H$

問 4-8

遺伝子再編成における結合部多様性形成の際に付加されるものは次のうちどれか。

- スイッチ領域
- P および N スクレオチド
- V、D、J スクレオチド
- 組換えシグナル配列
- 相補性決定領域での変異

問 4-9

V、D、J 断片の体細胞遺伝子組換えが起こらないような遺伝子欠損があると、どのようなことが起きるか。

問 4-10

免疫グロブリンに関する記述で正しいものは次のうちどれか。

- 免疫グロブリンは IgA、IgD、IgE、IgG、IgM と呼ばれる 5 つのクラス(アイソタイプ)からなる。
- クラスにかかわらず、免疫グロブリンはすべて同じエフェクター機能をもっている。
- 抗体は 4 本の同一の H 鎖と 4 本の同一の L 鎖からなる。
- H 鎖と L 鎖はペプチド結合を介して結合している。
- C 領域は抗原結合部位を形成する。

問 4-11

免疫グロブリンの構造について次の記述のうち正しいものには

○、誤っているものには×と記せ。

- 形質細胞が分泌する抗体は、その前駆細胞である B 細胞が発現する免疫グロブリンとは異なる抗原特異性をもつ。
- 異なる免疫グロブリンの H 鎖と L 鎖の N 末端領域のアミノ酸配列はまったく異なる。
- 柔軟性のあるヒンジ領域により、H 鎖と L 鎖が結合する。
- H 鎖の C 領域が免疫グロブリンのエフェクター機能を担う。
- λ L 鎖と κ L 鎖の機能は異なる。

問 4-12

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- 膜型免疫グロブリン：B 細胞抗原受容体
- 親和性成熟：クラススイッチ
- 抗体の C 領域：補体タンパク質との結合
- 活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)：体細胞高頻度変異
- スイッチ領域：クラススイッチ

問 4-13

単クローン抗体の産生と利用に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- 単クローン抗体の産生には精製した抗原が必要である。
- 単クローン抗体はある抗原のただ 1 つのエピトープに特異的である。
- 不死化したハイブリドーマ細胞を作製するために、B 細胞を骨髄腫と呼ばれるがん細胞と融合する。
- マウスで作製された単クローン抗体の治療効果は限られている。
- ヒト化単クローン抗体を使用することにより、マウス単クローン抗体の使用の際に起こる副作用を回避できる。

問 4-14

膜型免疫グロブリンと分泌型免疫グロブリンのH鎖を産生するメカニズムは何か。

- 選択的 RNA プロセッシング
- クラススイッチ
- 体細胞遺伝子組換え
- 体細胞高頻度変異
- オプソニン化

問 4-15

3歳女児 Aliya Agassi は肺炎で、40.8℃の熱があり、呼吸は1分間に42回(基準値は20回)、血中の酸素飽和度は90%(基準値は98%以上)となり入院した。頸部と腋窩リンパ節は腫大し、X線検査で右下肺野の炎症が確認された。彼女の既往歴から以前に肺炎に2回、中耳炎に6回罹患し、抗菌剤で良好に治療されていることが明らかとなった。血液培養によりインフルエンザ菌が検出され、血液検査の結果、IgMが基準値以上に上昇していたが、IgAとIgGは検出されなかった。また、父親の血清IgA、IgGおよびIgM値は基準範囲であった。Aliyaの症状の原因として最も可能性のあるものは次のうちどれか。

- 急性リンパ芽球性白血病
- IgA欠損症
- X連鎖無 γ グロブリン血症
- 重症複合免疫不全症
- X連鎖高IgM症候群
- 活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)欠損症
- 骨髄腫

第5章 T細胞による抗原の認識

問 5-1

T細胞受容体と免疫グロブリンの(A)類似点と(B)相違点(抗原認識機構を除く)をそれぞれ5つ述べよ。

問 5-2

T細胞受容体 α 鎖、 β 鎖遺伝子座(TCR α 遺伝子座、TCR β 遺伝子座)の構造を、免疫グロブリンH鎖、L鎖遺伝子座と比較して説明せよ。

問 5-3

T細胞受容体ではクラススイッチが起こらない。考えられる理由を述べよ。

問 5-4

T細胞上に発現するCD3複合体と ζ 鎖の役割は次のうちどれか。

- T細胞の内部へシグナルを伝達する。
- MHC分子と会合した抗原と結合する。
- MHC分子と結合する。
- CD4もしくはCD8と結合する。
- T細胞表面に結合する抗原の処理を促進する。

問 5-5

_____ T細胞の機能は_____と接触し、_____ことである。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- CD8 / ウイルス感染細胞 / ウイルス感染細胞を殺す
- CD8 / B細胞 / B細胞の形質細胞への分化を促す
- CD4 / マクロファージ / マクロファージの殺菌能を高める
- CD4 / B細胞 / B細胞の形質細胞への分化を促す
- 上記の項目はすべて正しい

問 5-6

RAG-1もしくはRAG-2遺伝子の異常によって起こる重症複合免疫不全症(SCID)の免疫学的な特徴は、次のうちどれか。

- T細胞受容体と免疫グロブリン遺伝子座における遺伝子再編成の欠如
- T細胞受容体遺伝子座における遺伝子再編成の欠如
- 免疫グロブリン遺伝子座における遺伝子再編成の欠如
- T細胞受容体と免疫グロブリン遺伝子座における体細胞高頻度変異の欠如
- T細胞受容体遺伝子座における体細胞高頻度変異の欠如

問 5-7

A. (i)MHCクラスI分子の構造について、そのポリペプチド鎖とドメインも含めて説明せよ。(ii)ヒトMHCクラスI分子の種類を列挙せよ。また、クラスI分子のどの部分がMHC遺伝子領域内にコードされているか述べよ。(iii)抗原ペプチドとの結合、T細胞受容体との結合、補助受容体との結合に重要なドメインをそれぞれ列挙せよ。(iv)遺伝的多型に富むドメインを記せ。

B. MHCクラスII分子に関しても(i)~(iv)について述べよ。

問 5-8

CD4 T細胞に抗原を提示するMHCクラスIIのアロタイプ間でアミノ酸多型が集中しているのは、次のうちどこか。

- MHC分子がCD4もしくはCD8に結合する部分
- β 鎖の中(α 鎖は多型がないため)
- MHC分子がペプチドおよびT細胞受容体と接触する部分

- d. α 鎖の中(β 鎖は多型がないため)
- e. α 鎖, β 鎖のすべてのドメイン

問 5-9

(A) 抗原処理と (B) 抗原提示を説明せよ。また, (C) なぜこのような過程が T 細胞の活性化に必要であるのか述べよ。

問 5-10

- A. 細胞内病原体がペプチドに分解されるまでの抗原処理の過程を説明せよ。
- B. (i) MHC クラス I 分子の H 鎖(α 鎖)が β_2 ミクログロブリンと会合できなければどうなるのか述べよ。また, (ii) 抗原処理関連トランスポーター (TAP) が無いとどうなるのか述べよ。

問 5-11

MHC クラス II 分子から CLIP(クラス II 分子関連インバリエント鎖ペプチド)を解離させるのは, 次のうちどれか。

- a. HLA-DM
- b. HLA-DO
- c. HLA-DP
- d. HLA-DQ
- e. HLA-DR

問 5-12

- A. 細胞外病原体がペプチドに分解されるまでの抗原処理の過程を説明せよ。
- B. (i) もしインバリエント鎖に欠陥があったり, 存在しなかったりするとどのようになるのか述べよ。また, (ii) HLA-DM が発現しないとどうなるのか述べよ。

問 5-13

- A. MHC の多重性と多型性の違いを述べよ。
- B. T 細胞が認識できる抗原は, MHC の (i) 多重性や (ii) 多型性によりどのように影響されるのかそれぞれ述べよ。

問 5-14

MHC の多様性は, 偶然に起こる DNA 変異というより, 病原微生物による自然選択によって生じたと考えられるが, その根拠を説明せよ。

問 5-15

16 歳の Brittany Hudson は鼻孔の周りに小さな膿疱が生じたため医師に診てもらったが, この膿疱は進展し, 今や慢性肉芽腫

性炎症に特徴的な潰瘍となっている。ここ 1 年の間に, 彼女は左大腿にも同じような病変を経験しており, これは徐々に治癒したものの色素沈着を伴う瘢痕が残った。Brittany には上下気道の慢性的な細菌感染症の病歴がある。末梢血のフローサイトメトリー解析を行ったところ, 細胞表面上の MHC クラス I 分子の数と CD8 T 細胞の数が異常に少ないことがわかった。彼女は I 型ベアリンバ球症候群と診断された。この病気の原因となったのは, 次のうちどの分子の欠損か。

- a. HLA-DM
- b. インバリエント鎖
- c. CLIP
- d. TAP-1 または TAP-2
- e. CIITA (MHC クラス II トランスアクチベーター)

第 6 章 B 細胞の分化**問 6-1**

B 細胞の分化過程で起こる次の各事象を正しい順番に並べよ。

- a. 負の選択
- b. 感染に対する攻撃
- c. 感染の検知
- d. 感染の探索
- e. レパトリーの形成
- f. 正の選択

問 6-2

次に示す B 細胞の分化段階を正しい順番に並べよ。

- a. 早期プロ B 細胞
- b. 大型プレ B 細胞
- c. 未熟 B 細胞
- d. 幹細胞
- e. 後期プロ B 細胞
- f. 小型プレ B 細胞

問 6-3

- A. B 細胞分化における骨髄間質細胞の重要性について述べよ。
- B. 骨髄内での B 細胞分化において抗 IL-7 抗体はどんな影響を及ぼすか。また, その結果どの分化段階で障害が起こるか述べよ。

問 6-4

- A. 骨髄での B 細胞分化における 2 つの主要なチェックポイントとは何か。

- B. 分化の過程で(i)機能的なH鎖とL鎖を産生できた場合と(ii)産生できなかった場合のB細胞の運命について述べよ。
- C. 1つのH鎖遺伝子座と1つのL鎖遺伝子座から機能的な遺伝子産物が産生されるよう保証する対立遺伝子排除の過程は、どのように2つのチェックポイントと関連しているか説明せよ。

問6-5

小型プレB細胞の段階の間、ターミナルデオキシスクレオチジルトランスフェラーゼ(TdT)が発現するとどのような結果になるか述べよ。

問6-6

プレB細胞受容体として機能的な μ H鎖が産生された後は、次のうちどの現象が起こるか。

- RAGタンパク質が分解される。
- 遺伝子再編成を防ぐためにH鎖遺伝子座のクロマチン構造が再構築される。
- RAG-1とRAG-2遺伝子の転写が止まる。
- 2番目の μ H鎖に対立遺伝子排除が起こる。
- 上記の項目すべてが起こる。

問6-7

- B-2細胞とは異なるB-1細胞の特徴を述べよ。
- B-1細胞は自然免疫応答、または獲得免疫応答のどちらに関与していると考えられるか。またその論理的根拠を述べよ。

問6-8

中心細胞に関する記述で正しいものは次のうちどれか(複数選択可)。

- 体細胞高頻度変異がすでに起こっている。
- 大型の増殖する細胞である。
- クラススイッチが完了している。
- 分泌型の免疫グロブリンを産生する。
- MHCクラスII分子は細胞表面に発現していない。

問6-9

B細胞の負の選択に関する記述で正しいものは次のうちどれか。

- 負の選択は二次リンパ組織で起こる。
- 負の選択は二次リンパ組織ではなく骨髄で起こる。
- 負の選択により、ヒトが一生の間に会おうことのない病原体に対して受容体を産生するB細胞が除去され、B細胞には有用な受容体を産生できるような余裕が生まれる。

- 感染終期に体内から病原体が取り除かれると、免疫応答を終結させるためにB細胞は負の選択により除去される。
- 負の選択により、自己反応性B細胞は体内での出現が阻止されている。

問6-10

B細胞レパトリーにおける免疫寛容は、一次リンパ組織での分化では_____免疫寛容と呼ばれ、骨髄外で誘導される場合には_____免疫寛容と呼ばれる。

- 一次/二次
- アポトーシス性/アネルギー性
- 間質/濾胞
- 受容体介在性/全身性
- 中枢性/末梢性

問6-11

可溶性の自己抗原に特異的な抗原受容体をもつB細胞の除去において、一次リンパ濾胞が果たす役割とは何か。

問6-12

形質細胞の特徴として適切なものは次のうちどれか(複数選択可)。

- リンパ節の髄質と骨髄で分化する。
- 細胞内の全合成タンパク質の10~20%が抗体である。
- MHCクラスII分子の発現が上昇している。
- 胚中心で大量に増殖する。
- 膜型の代わりに分泌型の免疫グロブリンを産生する。

問6-13

- なぜ免疫記憶が獲得免疫に重要であるかを説明せよ。
- 一次免疫応答と二次免疫応答間での、免疫グロブリン発現の質的、量的違いについて述べよ。

問6-14

B細胞腫瘍は、骨髄内の成熟過程にある細胞から成熟後に末梢に移行した細胞まで、多様な分化段階にあるB細胞に由来する。

- なぜ特定のB細胞腫瘍から分離したB細胞が、すべて同じ免疫グロブリンを発現するか説明せよ。
- プレB細胞白血病で発現する免疫グロブリンと、未熟B細胞で発現する免疫グロブリンの違いについて述べよ。

問6-15

63歳の山形康夫は数週間にわたって背中に激痛を感じたため、かかりつけ医を受診した。彼は疲労感を訴え、血色も悪かった。

血液検査の結果、赤血球数 3.2×10^6 個/ μL (基準値 $4.2 \sim 5.0 \times 10^6$ 個/ μL)、白血球数 2,800 個/ μL (基準値 5,000 個/ μL)、赤血球沈降速度 30 mm/h (基準値 < 20 mm/h)、血清 IgG 値 4,500 mg/dL (基準値 $600 \sim 1,500$ mg/dL) であり、IgA と IgM 値は通常時の値をはるかに下回っていた。骨格検査では、脊椎骨、肋骨、頭蓋骨に溶解性病変が認められた。骨髓試料には 75% の形質細胞の浸潤がみられた。また、タンパク尿の上昇はベンス・ジーンズタンパク質 (免疫グロブリン L 鎖) が原因であるとわかった。彼は IgG λ 多発性骨髄腫と診断され、即座に化学療法が開始された。このタイプの形質細胞の悪性腫瘍に当てはまる記述は次のうちどれか。

- 血清 IgG は多クローン性である。
- 骨髓への形質細胞浸潤により空間的制限を受けた結果、患者は貧血と好中球減少を呈している。
- 化膿性細菌感染症に対する感受性は影響を受けない。
- 血清 IgG は IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 からなり、その割合はほぼ等しい。
- κL 鎖と λL 鎖は尿中から大量に検出される。

第 7 章 T 細胞の分化

問 7-1

プレ B 細胞の分化を司る代替軽鎖 (L 鎖) は VpreB- $\lambda 5$ 分子からなる。この代替 L 鎖と結合した μ 鎖の発現は、B 細胞分化のチェックポイントに重要である。T 細胞における VpreB- $\lambda 5$ の類似分子の名前を挙げ、それが機能的にどう似ているかを述べよ。

問 7-2

ダブルネガティブ胸腺細胞は _____ 遺伝子座の再編成を、他の T 細胞受容体鎖の再編成よりも先に開始する。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- γ , δ 鎖
- β 鎖
- α , β 鎖
- α , γ , δ 鎖
- β , γ , δ 鎖

問 7-3

胸腺内での胸腺細胞 (T 細胞) の負の選択により、次のうちの細胞が除去されるか。

- シングルポジティブ胸腺細胞
- ダブルポジティブ胸腺細胞

- 同種反応性胸腺細胞
- 自己反応性胸腺細胞
- アポトーシスを起こした胸腺細胞

問 7-4

胸腺内での $\alpha\beta$ 型 T 細胞の初期分化過程には、通過しなければならない 2 つの重要なチェックポイントがある。それぞれのチェックポイントについて何が起こるか説明せよ。

問 7-5

あるダブルポジティブ胸腺細胞上の T 細胞受容体が自己ペプチド-自己 MHC クラス I 複合体に弱く結合した場合、その細胞は次のうちのどの状態に至るか。

- 負の選択によりアポトーシスを起こす。
- 細胞増殖を起こす。
- 2 番目の β 鎖遺伝子座の再編成を起こす。
- 正の選択を経て CD4 T 細胞へと分化する。
- 正の選択を経て CD8 T 細胞へと分化する。

問 7-6

MHC クラス II 分子の発現は数種類の細胞に限られている。

- それらはどのような細胞か。
- それらのうち、胸腺に移入してくる細胞 (入ってきて定住するもの、入ってはまた出ていくもの) はどれか。また、正および負の選択におけるこれらの細胞の役割を説明せよ。
- 特定の組織や腺などに定住する非循環性の細胞が MHC クラス II 分子を発現すると有害になる可能性があると考えられるのはなぜか。

問 7-7

T 細胞において α 鎖遺伝子座の対立遺伝子排除は完全ではなく、その結果、細胞表面上に抗原特異性の異なる 2 つの受容体を発現する T 細胞が生じてしまう場合がある。

- これら 2 つの受容体は、両方ともが正の選択を通り抜ける必要があるか。また、なぜそう思うか理由を述べよ。
- これら 2 つの受容体は、両方ともが負の選択を通り抜ける必要があるか。また、なぜそう思うか理由を述べよ。
- 2 つの抗原特異性をもつ T 細胞が正と負の選択を通り抜けて末梢へと出ていくことにより問題が生じる可能性はあるか。

問 7-8

成熟 B 細胞は持続的な活性化によって体細胞高頻度変異を行い、親和性成熟して一次応答のときよりも親和性の高い抗体を作り

出すことができる。T細胞にはこのような機構が備わらなかった理由を推測してみよ。

問7-9

MHCクラスII欠損症は常染色体劣性遺伝形質として遺伝する。これは、すべてのMHCクラスII遺伝子(HLA-DP, DQ, DR)の発現を制御する転写因子の機能不全が原因である。

- MHCクラスII欠損症はどのような影響を与えるか。
- この病気で低 γ グロブリン血症が起こるのはなぜか説明せよ。

問7-10

歳をとるとともに、胸腺は退縮と呼ばれる過程により縮小、萎縮するが、老年になってもT細胞免疫系は機能している。

- 胸腺内で継続的なT細胞の産生を行うことができないのに、なぜ末梢のT細胞数が一定に維持されているのか説明せよ。
- これはB細胞レパトリーの維持機構とどのように違うか。

問7-11

- 胸腺上皮細胞における自己抗原の発現と処理の仕組みについて、胸腺外の細胞の場合と異なる点を2つ説明せよ。
- この仕組みは負の選択においてどのような理由で有利であると考えられるか。

問7-12

- 制御性T細胞(T_{reg} 細胞)の役割について説明せよ。
- T_{reg} 細胞は他の非制御性のCD4 T細胞とどのようにして区別することができるか。

問7-13

次の記述のうち正しいものはどれか。

- 成人では成熟T細胞レパトリーは自己再生しており、新たなT細胞の供給に胸腺は必要ない。
- T細胞とB細胞はどちらも寿命が短いので、一次リンパ組織から継続的に供給される必要がある。
- ヒトの胸腺は縮小、退縮が始まる30歳になってようやく完全に機能するようになる。
- ディジョージ症候群では、骨髄が胸腺の機能を代替することにより末梢の成熟T細胞を作り出す。
- 上記の項目はすべて間違っている。

問7-14

AIRE(自己免疫制御因子)遺伝子の欠損患者は次のうちの疾患を発症するか。

- ディジョージ症候群
- 自己免疫性多腺性内分泌不全症-カンジダ症-外胚葉性ジストロフィー(APECED)
- 重症複合免疫不全症(SCID)
- MHCクラスI欠損症
- MHCクラスII欠損症

問7-15

Giulia McGettiganは、顎の奇形、口蓋裂、心室中隔欠損および低カルシウム血症をもった状態で、妊娠満期で産まれた。彼女は生後48時間以内に筋肉の痙攣、引きつけ、頻呼吸および収縮期雑音を起こした。胸部X線所見からは心臓の肥大が認められ、さらに胸腺の陰影がないことがわかった。血液検査では、CD4およびCD8 T細胞の数に激しい低下がみられた。B細胞数はやや低いが基準値の範囲内であった。副甲状腺ホルモンは検出限界以下であった。口腔内粘膜試料の蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション解析の結果、22番染色体の長腕には短い欠失がみられた。Giuliaは成長することができず慢性の下痢に苦しみ、口腔カンジダ症やニューモシスチス肺炎などの日和見感染症を起し、後者の感染症が原因で亡くなった。彼女は次のうちの免疫不全症である可能性が最も高いか。

- AIDS
- ディジョージ症候群
- ベアリンパ球症候群
- 慢性肉芽腫症
- 高IgM症候群

第8章 T細胞を介する免疫系

問8-1

- ナイーブT細胞は解剖学上どの部位で抗原に遭遇するか。
- (i)皮膚の小さな傷から、(ii)腸管から、(iii)血流から、それぞれ病原体やその抗原が体内に入った場合、それらはどの部位にどのように到達するか。
- どのようにしてナイーブT細胞はその部位に到達するか。
- すべてのT細胞は初回免疫を受けた後々々その場所を離れるのか。もしそうだとしたら、どのようにして離れるか。

問8-2

感染開始から数時間以内に始まる自然免疫応答と異なり、T細胞が関与する適応免疫応答には通常数日間を要する。感染開始と適応免疫応答の関与までのこの遅れはどのように説明できるか。

問 8-3

- A. T細胞が血流とリンパ組織との間を循環するにあたり、どのセレクチンやムチン様血管アドレッシン、インテグリンが関与するか。
- B. これらの分子を使ってどのようにT細胞は血流からリンパ節の高内皮小静脈(HEV)を通過して遊走するのか、順を追って説明せよ。

問 8-4

ナイーブT細胞を活性化するのに樹状細胞がマクロファージより優れていることを説明する理由は、次のうちどれか。

- マクロファージはMHCクラスII分子を発現しない。
- 樹状細胞は移動性を有し、抗原を近傍の二次リンパ組織に運ぶことができる。
- 樹状細胞は損傷した組織を修復しない。
- マクロファージは抗原を処理しない。
- 樹状細胞は外来抗原を取り込むが、マクロファージは取り込まない。

問 8-5

- A. プロフェッショナル抗原提示細胞と他の細胞とを区別し、T細胞に補助刺激シグナルを与える細胞表面糖タンパク質とは何か。
- B. この糖タンパク質に対するT細胞側の受容体は何か。また、それはどのようなシグナルを送るか。
- C. 抗原提示細胞上のこの糖タンパク質非存在下でT細胞が抗原を認識したとき、どのようなことが起こるか。

問 8-6

アジュバントは _____ における _____ の発現を誘導することによってワクチンの効果を増強する。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- 樹状細胞 / 補助刺激分子
- マクロファージ / CD28
- T細胞 / MHCクラスII分子
- T細胞 / T細胞受容体
- 樹状細胞 / 免疫受容体チロシン活性化モチーフ (ITAM)

問 8-7

3種類の主なエフェクターT細胞は、異なる種類の病原体を処理するよう特化しており、また異なる組み合わせのサイトカインを分泌する。

- 3種類のエフェクター細胞を挙げよ。
- それぞれ、どのように抗原を認識するか。また、それに対

応するエフェクター機能について述べよ。

- それぞれが認識する抗原の例を挙げよ。

問 8-8

エフェクター細胞傷害性T細胞に攻撃され殺されるウイルス感染細胞の周りの正常組織は、通常その破壊を免れる。

- 細胞傷害性T細胞がウイルス感染細胞のみを殺すことを保証するメカニズムについて述べよ。
- 細胞傷害性T細胞はどのようなサイトトキシン(細胞毒)を産生するか。

問 8-9

制御性T細胞(T_{reg} 細胞)の特徴を説明しているのは次のうちどれか(複数選択可)。

- T_{reg} 細胞はCD8を発現し、アポトーシスを誘導することでエフェクター細胞を制御する。
- T_{reg} 細胞はCD25(IL-2受容体 α 鎖)を高発現し、IFN- γ などの炎症性サイトカインを分泌する。
- T_{reg} 細胞と標的細胞との物理的相互作用が T_{reg} 細胞の機能に必須である。
- 二次リンパ組織において樹状細胞と相互作用することにより、 T_{reg} 細胞はナイーブT細胞が樹状細胞と相互作用して活性化するのを防いでいる。
- T_{reg} 細胞はTGF- β を分泌し、エフェクターT細胞の機能を抑制している。

問 8-10

T細胞受容体からのシグナル伝達経路における下記の分子の役割は何か。

- CD3複合体、(ii)プロテインチロシンキナーゼLck、(iii)CD45、(iv)ZAP-70、(v) ζ 鎖、(vi)イノシトール三リン酸(IP₃)、(vii)カルシニューリン。

問 8-11

補助刺激なしにT細胞が抗原を認識すると、次のうちどれが起こるか。

- B7分子の発現上昇
- 高親和性IL-2受容体の発現
- T細胞アネルギー
- T細胞のアポトーシス
- ITAMのリン酸化

問 8-12

- 肉芽腫の形態について説明せよ。

- B. どのようなタイプの感染が肉芽腫の形成につながるか。
C. なぜそのタイプの病変が宿主に有益なのか。

問 8-13

シクロスポリン A は、同種異系反応性 T 細胞による移植片拒絶を防ぐために移植患者によく用いられる免疫抑制剤である。この薬剤は、T 細胞受容体からサイトカイン IL-2 や IL-2 受容体 α 鎖の遺伝子の核内での転写を導くシグナル伝達経路を遮断することによって作用する。なぜ、これらの遺伝子の転写を抑制することが免疫抑制につながるのか。

問 8-14

B 細胞は、CD4 T_H2 細胞と同じ抗原を認識したときにのみ CD4 T_H2 細胞により活性化される。ただし、同じエピトープを認識する必要はない。

- A. この特性がワクチンの設計に重要である理由について述べよ。
B. B 型インフルエンザ菌の多糖に対する IgG 抗体の産生を刺激するコンジュゲートワクチンの例を挙げよ。

問 8-15

24 か月の幼児である Angelina Roebuck は、頻繁な鼻血と皮膚の発疹を呈している。検査では、脾腫、肝腫大、首と腕の下のリンパ節が大きく腫れている。感染の徴候はないが、循環リンパ球数が多く、血小板数が異常に少ない。リンパ節生検ではリンパ濾胞の過形成がみられ、リンパ節皮質には多くの形質細胞が認められた。Angelina の症状を引き起こしていると考えられる遺伝子変異を調べるには、次のうちどのタンパク質の遺伝子を最初に調べたらよいか。

- a. CD40 リガンド
b. グラニューリシン
c. CD95 (Fas)
d. IL-2
e. CD25

問 8-16

南インドから米国に 2 年前に移住した 19 歳の青年 Vijay Kumar は、鼻腔粘膜に病変がみられ、頬と臀部に結節性皮膚病変を認めている。皮膚生検では、マイコバクテリアの凝集塊がみつかった。皮膚病変部の T 細胞は IL-4、IL-5、IL-10 を産生していた。診断として正しいのは次のうちどれか。

- a. 結核
b. らい腫らい
c. リーシュマニア症

- d. 類結核らい
e. アレルギー性皮膚炎

第 9 章 B 細胞と抗体による免疫応答**問 9-1**

B 細胞が活性化するには、抗原による免疫グロブリンの架橋が必須であるが、シグナル伝達を誘導するには必ずしも十分とはいえない。ナイーブ B 細胞を完璧に活性化、分化させるには、別の受容体からの刺激が必要である。それらの受容体とそのリガンドを記し、どのようにして B 細胞活性化を促進するのかを述べよ。

問 9-2

- A. 胸腺依存性(TD)抗原と胸腺非依存性(TI)抗原の違いを説明せよ。
B. 胸腺非依存性抗原である TI-1 抗原の例を挙げ、どのようにして T 細胞の補助なく B 細胞を活性化するかを述べよ。
C. TI-2 抗原の例を挙げ、どのようにして T 細胞の補助なく B 細胞を活性化するかを述べよ。
D. ある分子には、細菌表面の一部のように TI-1 抗原として作用するようにみえるが、精製して単独で投与すると T 細胞補助を必要とするものがある。なぜこのようなことが起こりうるのかを説明せよ。

問 9-3

次の文章が正しいか誤りかを記せ。もし誤りである場合には、なぜ誤りであるのかを説明せよ。

- A. 形質細胞は抗体を産生、分泌するとともに増殖し、体細胞高頻度変異を起こして抗原に対して高親和性をもった抗体を産生する。
B. 高 IgM 症候群と呼ばれる免疫不全症では、T 細胞における CD40 リガンドの発現が欠如している。
C. 抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC)は NK 細胞によって行われる。NK 細胞は Fc 受容体を使って、抗体が結合した標的細胞に結合し、これをアポトーシスにより死滅させる。
D. TI-2 多糖抗原は、強い抗体産生誘導作用をもつので、乳児のワクチンによく使われる。

問 9-4

T 細胞での CD40 リガンドの発現が、なぜ二次リンパ組織の T 細胞領域において重要なのか。また、それが一次反応巣の形成にどのように寄与するかについて説明せよ。

問 9-5

二次リンパ組織の一次リンパ濾胞に存在する濾胞樹状細胞の特徴を述べているものは、次のうちどれか(複数選択可)。

- 骨髄由来の造血系細胞である。
- B細胞受容体に結合できるような、未消化の抗原を安定的に保持する。
- 樹状突起を形成しているため、表面積が大きい。
- CR2受容体の架橋を介して免疫複合体を取り込む。
- イコソームと呼ばれる免疫複合体の数珠状構造をもち、それを抗原特異的B細胞へ渡す。
- サイトカインを産生し、B細胞が増殖して中心芽細胞になるよう誘導する。

問 9-6

- IgM抗体の主なエフェクター機能とは何か。
- IgMは、(i)血中を介した感染の防御と(ii)補体結合に関してはなぜ効果的に作用するのか。また、(iii)他の抗体のクラスよりも免疫複合体の貪食に関してあまり役に立たないのはなぜか。

問 9-7

- いかにしてポリIg受容体が細胞の透過障壁を越えて二量体IgAを輸送するか説明せよ。また、どんな細胞の透過障壁なのか述べよ。
- 輸送されたIgA抗体は最終的にどこにたどり着くのか。

問 9-8

- いかにしてFcRn受容体が細胞の透過障壁を越えてIgGを輸送するか説明せよ。また、どんな細胞の透過障壁なのか述べよ。
- 輸送されたIgG抗体は最終的にどこにたどり着くのか。

問 9-9

- マスト細胞におけるFcεRI架橋とNK細胞におけるFcγRIII架橋による活性化について、共通点を述べよ。
- それらの活性化における相違点を述べよ。

問 9-10

感染時によく認められるリンパ節腫脹を引き起こす過程を、以下の単語を用いて説明せよ。Bリンパ芽球、中心芽細胞、中心細胞、濾胞樹状細胞、胚中心、一次反応巣、一次リンパ濾胞、体細胞高頻度変異、T細胞領域、核片貪食マクロファージ。

問 9-11

- 受動伝達免疫とはどういう意味か。どのようにして起こるのか。例を挙げて説明せよ。
- (i)胎盤を通過する抗体と(ii)母乳に含まれる抗体のクラスは何か。また、なぜそれらの抗体が重要であるか説明せよ。
- 自己免疫疾患にかかっている母親から自己抗体が胎児に移行する可能性があるか。理由を述べて説明せよ。

問 9-12

腸上皮の頂端側面から二量体IgAが放出された後にみられる分泌片の由来とその意義について説明せよ。

問 9-13

IgEはどのようにして気道および消化管から寄生虫や毒素を強制的に排除するのか。

問 9-14

母親が生まれたばかりの新生児と一緒に、自国にない現地特有の病気があるような外国に渡航することが勧められない理由を免疫学的な視点から述べよ。

問 9-15

- IgG4ではどのようにして2つの特異性(bispecificity)が生じるか説明せよ。
- 2つの特異性が生じるとどうなるのか述べよ。

問 9-16

21歳のAmanda Chenowethは客船でピアノ演奏をする夏期アルバイトから戻ってきたが、その間毎日強い日差しを浴びたことで、頬に発疹ができた。指関節がこわばって痛くなり、ピアノが弾きづらくなり、さらに長時間ピアノの所に座していると臀部が痛くなると訴えた。血液検査を行ったところ、抗核抗体は陽性で、血清中のC3値が低下していた。尿アルブミン検査ではタンパク量が増加していることがわかった。プレドニゾン(ステロイド系抗炎症剤)とナプロキセン(非ステロイド系抗炎症剤)の併用療法を開始したところ、すぐに改善がみられた。彼女の症状の原因およびその病名は次のうちどれか。

- 中枢神経系の障害、多発性硬化症
- 骨細胞の酵素による軟骨破壊、関節リウマチ
- 腎臓、関節、血管における補体結合した免疫複合体、全身性エリテマトーデス
- 神経筋接合部でのアセチルコリン受容体に対する自己抗体、重症筋無力症
- アレルギー物質である海鮮食品の摂取、急性全身性アナ

フィラキシー

第 10 章 感染に対する生体防御

問 10-1

粘膜の二次リンパ組織と、生体内でのその他すべての(全身免疫系の)二次リンパ組織との(A)類似点, (B)相違点を述べよ。

問 10-2

扁桃やアデノイドを切除した子供では、切除していない子供と比べて、なぜ経口ポリオワクチンに対する効果的な免疫応答が起こりにくいのか、理由を述べよ。

問 10-3

樹状細胞が腸管から抗原を取り込んで T 細胞に提示する際の 2 つの経路について説明せよ。

問 10-4

腸管粘膜のマクロファージと、その他の解剖学的部位に存在するマクロファージとの(A)類似点, (B)相違点を述べよ。

問 10-5

パイエル板で活性化された T 細胞に関して、高内皮小静脈に存在するナイーブ T 細胞から、粘膜固有層に到達したエフェクター T 細胞に至るまでにたどる経路について説明せよ。

問 10-6

粘膜組織内で分泌型 IgA が抗原と出会う場を 4 か所挙げ、それぞれ場で IgA と結合した抗原がその後どうなるか述べよ。

問 10-7

腸管などの粘膜組織に存在する微生物に対する抗体が母乳中に含まれている理由を、粘膜免疫系の特徴を踏まえて説明せよ。

問 10-8

選択的 IgA 欠損症の人でも、粘膜面を介した度重なる感染を制圧できる理由を述べよ。

問 10-9

エフェクター T_H2 細胞は腸管蠕虫の感染に対する防御免疫を担う。この細胞が消化管から蠕虫を排除する際に発揮する 4 つの機能について述べよ。

問 10-10

- 記憶 B 細胞が、ナイーブ B 細胞よりも抗原に対して迅速に応答する理由を 2 つ以上述べよ。
- 記憶 T 細胞が、ナイーブ T 細胞よりも抗原に対して迅速に応答する理由を 2 つ以上述べよ。

問 10-11

記憶 B 細胞は特定の病原体に対する二次免疫応答に関与することができるが、ナイーブ B 細胞は関与することができない。(A)その理由について述べ、(B)このような仕組みによって得られる宿主側の利点を答えよ。

問 10-12

二次免疫応答の際にみられるナイーブ B 細胞の機能抑制は、麻疹ウイルスの感染を制圧する場合には好都合であるが、インフルエンザウイルスの感染を制圧する場合には不都合が生じる。その理由を述べよ。

問 10-13

(A)短期間, (B)長期間にわたって機能する免疫記憶の仕組みを簡潔に説明せよ。

問 10-14

ナチュラルキラー (NK) 細胞は表面に活性化受容体、抑制性受容体とともに発現している。

- これらの受容体は、NK 細胞のどのような機能を活性化あるいは抑制するのか。
- NK 細胞はこれらの受容体を利用してウイルス感染細胞を認識し排除するが、その仕組みについて説明せよ。
- NK 細胞によって発揮される機能が自然免疫として分類される理由を述べ、NK 細胞の MHC クラス I 分子に対する特異性について明らかにされていることを述べよ。
- 臓器移植を受けた患者の NK 細胞は、移植された組織を攻撃することがあるが、その理由を述べよ。

問 10-15

- NK 細胞受容体 CD94-NKG2A 複合体のリガンドは何か。
- 標的細胞上に存在する CD94-NKG2A 複合体のリガンドの量が、典型的な MHC クラス I 分子の発現状態を明らかにするうえで有用な判断基準となる理由を述べよ。
- NK 細胞が CD94-NKG2A 複合体のリガンドを認識することで健常ではない細胞を検出する場合、MHC クラス I の多型による影響を比較的受けにくいと考えられている理由を述べよ。

問 10-16

スーダンから最近移住してきた 25 歳の Fatima Ahmed は、妊娠約 38 週目で、彼女の夫である Samir と初めて産科医を訪れた。Fatima は今回初めて妊娠し、彼女とその子供は非常に健康である。彼女の妊娠が明らかにされると、米国への入国が許可されないのではないかと心配していたので、彼女はこれまでまったく妊婦向けの健診を受けていなかった。彼女は毎週医師による診察を受け、18 日後には合併症を伴うことなく健康な女の子を産んだ。産科医が子供を産んだ後の Fatima に RhoGAM を投与する理由として正しいものは、次のうちどれか。

- Fatima が Rh⁺、新生児が Rh⁻
- Fatima が Rh⁻、新生児が Rh⁺
- Fatima が Rh⁺、Samir が Rh⁻
- Samir が Rh⁻、新生児が Rh⁻
- Fatima が Rh⁻、新生児が Rh⁻

第 11 章 生体防御機構の破綻

問 11-1

- 血清型特異的免疫の意味を説明せよ。
- 肺炎レンサ球菌は免疫系に発見されるのを避けるために、血清型特異的免疫をどのように利用しているのか。

問 11-2

- インフルエンザウイルスに対する免疫応答において最も重要な抗原は何か。
- インフルエンザウイルスにおける抗原ドリフトと抗原シフトの違いを説明せよ。
- パンデミックを引き起こしやすいのはそのうちのどちらか。

- “抗原原罪”現象はこのウイルスに対する免疫においてどのような役割を果たしているか。

問 11-3

アフリカトリパノソーマは、1,000 を超える種類の可変表面糖タンパク質の遺伝子をもっているが、常に 1 種類のタンパク質しか発現していない。この利点について述べよ。

問 11-4

表 11-4 を使って、A 列にある免疫機構回避・破壊メカニズムと B 列にある病原体とを正しく組み合わせよ。

問 11-5

単純ヘルペスウイルスは神経細胞に潜伏感染する。神経細胞内は _____ の発現が低く CD8 T 細胞からの攻撃を受けにくいので、潜伏感染が可能となる。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- LFA-3
- Toll 様受容体 (TLR)
- 抗原処理関連トランスポーター (TAP)
- MHC クラス I
- MHC クラス II

問 11-6

- 抗体欠損はさまざまな遺伝子異常によって起こる。重症複合免疫不全症以外で、抗体産生がみられず原因となる遺伝子異常がわかっている免疫不全症を 2 つ挙げよ。そして各疾患について、(i) どのような抗体産生が障害されているのか、(ii) 原因となる遺伝子異常は何か、その異常がなぜ抗体産生障害の原因となるのかを述べよ。

表 11-4

A 列	B 列
a. 発現するピリンタンパク質を変化させる	1. 黄色ブドウ球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>
b. 神経細胞内で休止(潜伏)状態となる	2. トキソプラズマ原虫 <i>Toxoplasma gondii</i>
c. ストレスや免疫抑制によって神経節の感染巣が再活性化する	3. ネズミチフス菌 <i>Salmonella typhimurium</i>
d. 発現するフラジェリンを抗原性の異なるもう 1 種類に切り換える	4. インフルエンザウイルス influenza virus
e. トリ由来の RNA ゲノムとヒト由来の RNA ゲノムとを組み換える	5. 結核菌 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
f. ファゴソームから逃れて細胞質内で成長し増殖する	6. 水痘帯状疱疹ウイルス varicella-zoster virus
g. 他の細胞内小胞と融合しない膜に包まれた小胞の中で生き延びる	7. 淋菌 <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
h. 表面をヒトのタンパク質で覆う	8. 梅毒トレポネーマ <i>Treponema pallidum</i>
i. ファゴソームとリソソームの融合を阻害して宿主細胞の小胞系の中で生き延びる	9. リステリア菌 <i>Listeria monocytogenes</i>
j. T 細胞の非特異的増殖とアポトーシスによって免疫抑制状態を引き起こす	10. 単純ヘルペスウイルス herpes simplex virus

- B. 抗体産生は障害されているものの、細胞性免疫応答は正常に機能するような免疫不全症では、臨床的にどのような症状や所見がみられるか。

問 11-7

遺伝性疾患において、無症候の女性から生まれた男児が疾患を発症し、一方女児が発症しないことがある。その理由を説明せよ。また、このような遺伝形式は劣性対立遺伝子あるいは優性対立遺伝子のどちらが原因と考えられるか。

問 11-8

- A. 補体成分である C3 または C4 の先天的欠損で、血中やリンパ中の免疫複合体が除去されにくいのはなぜか、理由を説明せよ。
 B. それによってどのような臨床的症狀が現れるか。
 C. 補体成分である C5 ~ C9 の欠損ではどのような障害がみられるか。その障害について説明せよ。

問 11-9

- A. 食細胞の障害によって起こる免疫不全症を3つ挙げよ。
 B. そのうち、食細胞の NADPH オキシダーゼ系が障害されて起こる免疫不全症は何か。また、この障害によって細胞レベルではどのような現象がみられるか。
 C. 食細胞機能の障害で主にみられる臨床的な症状や所見は何か。

問 11-10

- A. サイトカイン IL-2, IL-4, IL-7 などの受容体の共通 γ_c 鎖 (γ_c 鎖) が欠損した小児にみられる特徴的な免疫不全症とはどのようなタイプか。説明せよ。
 B. Jak3 キナーゼの機能不全がある子供でも同じタイプの免疫不全症がみられるが、それはなぜか。
 C. この免疫不全症を治療することのできる方法は何か。

問 11-11

- A. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) が宿主細胞に侵入する機構を説明せよ。
 B. HIV の細胞向性について説明せよ。特に、マクロファージ向性 HIV とリンパ球向性 HIV の違いについて述べよ。
 C. 初感染がマクロファージ内で成立しないため、HIV 感染に抵抗性を示すような人々もいる。この原因は何か。

問 11-12

- A. HIV 感染に関して、血清陽転化 (seroconversion) という用語

は何を意味するか。

- B. 血清陽転化は、HIV 感染の経過とどのような関連があるか。

問 11-13

HIV は体内の免疫防御によって根治させるのが難しく、薬剤治療の効能も限定されたものになってしまう。これらは、HIV のどんな特徴によるものが答えよ。

問 11-14

Christiana Carter は生後 18 か月まで健康であった。しかし、その後下痢を繰り返すようになり、哺乳力の低下と体重減少が認められた。生後 24 か月で咳嗽が出現し、肺浸潤影がみられた。クラリスロマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST 合剤) による治療にも反応しなかった。そして、その後 3 か月も経たないうちにリンパ節腫脹、肝脾腫、発熱が出現した。CT 画像では腸間膜リンパ節と大動脈周囲リンパ節に腫脹がみられた。腫大した腋窩リンパ節の生検を施行したところマイコバクテリアの浸潤が認められ、またリンパ節、血液検体培養からは *Mycobacterium fortuitum* が検出された。HIV 感染に関しては、ELISA 法と PCR 法で精査したが陰性であった。抗破傷風毒素抗体はワクチン接種後と同程度の力価で、基準範囲内であった。Christiana の末梢血から分離した単核球を IFN- γ とリポ多糖 (LPS) で刺激したが、TNF- α の産生は認められなかった。広域スペクトルの抗マイコバクテリア抗菌剤による治療を行ったところ解熱し、さらに 2 か月の治療により体重が増加し始めた。しかし、感染徴候は遷延した。これらの臨床所見から考えて、最も可能性の高い病気は次のうちどれか。

- 白血球粘着異常症
- 慢性肉芽腫症
- IFN- γ 受容体欠損症
- X 連鎖無 γ グロブリン血症
- 重症複合免疫不全症

問 11-15

33 歳の男性、Doug Perkins は、車のラジエーターホースの破裂によって前腕にⅢ度の熱傷を負った。数日後、彼は錯乱状態となり意識混濁をきたしたため、息子が救急室へ搬送した。Doug は受診時に発熱と頻呼吸、さらに全身性の発疹と低血圧を認めた。また末梢血白血球数の減少がみられ、血液培養では A 群 β 溶血性レンサ球菌が検出された。彼の病態を最もよく説明している記述は次のうちどれか。

- 溶血性レンサ球菌のスーパー抗原により、T 細胞からサイトカインが過剰分泌されて、全身性ショック症状が引き起こされた。また、スーパー抗原により活性化された T 細胞

クローンはアポトーシスに至った。

- b. 抗原特異的な T 細胞が活性化して、過剰増殖とサイトカインの過剰分泌が起こり、これによって全身性ショック症状が引き起こされた。
- c. スーパー抗原がマクロファージ上の MHC 分子を架橋したことで、マクロファージが細胞死に至り、毒素のオプソニン化と貪食が障害された。
- d. B 細胞が多クローン性に活性化され、生じた免疫複合体が血管内皮細胞に付着して、全身性ショック症状が引き起こされた。
- e. 大量のスーパー抗原が MHC クラス I 分子の架橋と受容体介在性エンドサイトーシスを促進し、その結果、CD8 T 細胞の活性化が障害されて、敗血症に至った。

第 12 章 免疫系における過剰反応

問 12-1

ヒトとアレルゲンの接触経路を 4 通り挙げよ。また、それぞれについて 2 つずつアレルゲンの例を示せ。

問 12-2

A 列にある過敏反応と関連する免疫系構成要素を B 列から選べ。過敏反応と関連する免疫系構成要素が複数存在する場合がある。

A 列	B 列
a. IV 型	1. B 細胞
b. II 型	2. IgE
c. I 型	3. CD8 T 細胞
d. III 型	4. 可溶性免疫複合体
	5. CD4 T 細胞
	6. マスト細胞
	7. IgG
	8. 細胞表面に結合した補体

問 12-3

- A. I 型過敏反応の際にマスト細胞活性化を引き起こすエフェクター機構について説明せよ。
- B. 活性化マスト細胞が産生するものは何か。

問 12-4

なぜアレルギー性鼻炎やアレルギー性喘息の治療に抗ヒスタミン剤が使われるのか。また、それぞれの疾患において抗ヒスタ

ミン剤により緩和される症状は何か。

問 12-5

- A. 抗原受容体として働くマスト細胞表面の免疫グロブリンと B 細胞表面の免疫グロブリンの違いを 3 つ挙げよ。
- B. 抗原がこれら 2 種類の細胞表面の免疫グロブリンと結合する際の反応において本質的な違いとは何か。

問 12-6

脱感作と呼ばれる方法でアレルギーの治療が行われる場合がある。(A)現在行われている脱感作の 2 つの手段と、(B)それぞれの方法の主な短所について説明せよ。

問 12-7

- A. ペニシリンアレルギーの人にペニシリンを投与した際に起こる典型的な過敏反応は何型か。
- B. この反応の進行につれて起こる現象を、経時的に説明せよ。
- C. アレルギー素因のない人がペニシリンに対して起こしうる過敏反応は何型か。

問 12-8

農夫肺の原因は何か、またその病理について説明せよ。農夫肺に関与する過敏反応は何型かも述べよ。

問 12-9

III 型過敏反応と I 型過敏反応の相違点を 4 つ示せ。

問 12-10

- A. ツベルクリン試験は何のために行われるのか。また、その機序について説明せよ。
- B. ツベルクリン試験に関与する過敏反応は何型か。
- C. ワクチン接種をするとツベルクリン試験が無意味となるのはどのような場合で、またそれはなぜか。

問 12-11

ほとんどの細胞外の抗原は抗原提示細胞に捕獲され、ファゴリソソームによって分解された後に MHC クラス II 分子を介して T_H1 細胞や T_H2 細胞に提示される。

- A. ツタウルシに対する過敏反応の原因となるペンタデカカテコールは、上記の過程を経ずに細胞質へ到達して抗原提示される経路をとるが、その経路がどのようなものかを説明せよ。
- B. ツタウルシに対する過敏反応においてはどの T 細胞が活性化されるか、またその免疫学的な意義について説明せよ。

問 12-12

アレルギー反応を起こしやすい人がそのリスクを最小限にするためにはどうしたらよいか、方法を3つ示せ。

問 12-13

17歳の女性 Anita Garcia はルームメイトの Rosa Rosario と近所のレストランのデザートビュッフェで友人の誕生日を祝っていたが、突然、急性の呼吸困難と血管浮腫をきたした。掻痒を伴う発疹も出現し、その後、彼女は嚥下困難を訴えた。Rosa は救急車を待たずに Anita を車に乗せ、2ブロック先の救急外来に連れて行った。しかし病院に到着したとき、Anita は意識を失っていた。この緊急疾患では、他の治療を施す前に直ちに _____ を行うべきであった。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- アドレナリンの皮下注射
- コルチコステロイドの静脈内注射
- 抗ヒスタミン剤の静脈内注射
- 抗菌剤の静脈内注射
- 非ステロイド系抗炎症剤の静脈内注射

問 12-14

もう一度問 12-13 を読んで、Anita の緊急疾患について考えてほしい。周囲の状況からみて、発症の原因は何であるか推論せよ。

問 12-15

George Cunningham は23歳のときにクローン病と診断された。彼は急激な腹痛、下痢、下血、貧血、体重減少を自覚した。通常の免疫抑制療法では奏効せず、George は、TNF- α を阻害することで炎症を抑制する抗 TNF- α 単クローン抗体のインフリキシマブによる治療を受けた。すると、初回投与後12日目に微熱、全身性血管炎、リンパ節腫脹、関節腫脹、関節痛が出現した。尿検査では潜血とタンパク尿が認められた。これらの症状を引き起こした原因として最も可能性が高いものは次のうちどれか。

- アナフィラキシーに関連した I 型過敏反応
- 溶血性貧血を引き起こす II 型過敏反応
- 免疫複合体の血管内沈着による III 型過敏反応
- CD8 T 細胞の細胞傷害に関連した IV 型過敏反応
- 血小板減少を引き起こす II 型過敏反応

問 12-16

生後24か月の Anders Anderson は最近、下痢と嘔吐を起こしたため小児科医による診察を受けた。彼は食欲がなく、胃痛を

訴えた。Anders の体重は5パーセントであり、手足は細く臀部はやせており、腹部は膨隆していた。空腸生検では異常上皮と陰窩の過形成を伴った絨毛の萎縮が認められた。Anders には次のうちのどの臨床所見が認められるか。

- 糸球体腎炎
- じんま疹
- 抗グリアジン IgA 抗体
- 慢性喘鳴
- 低血圧

第 13 章 免疫応答による正常組織の破壊**問 13-1**

- 自己免疫疾患が II, III, IV 型に分類される理由を具体的に述べよ。
- この分類ではなぜ I 型自己免疫疾患は存在しないのか。

問 13-2

自己反応性リンパ球が自己免疫応答を引き起こさないよう制御している機構は次のうちどれか(複数選択可)。

- 自己抗原の免疫学的隔絶部位への隔離
- 末梢でのアネルギーの誘導
- 二次リンパ組織での自己免疫性 T 細胞の正の選択
- 胸腺での T 細胞の負の選択
- 制御性 T 細胞による抑制
- 骨髄での B 細胞の負の選択
- 骨髄での AIRE の発現
- 胸腺での同種異系(アロ)反応の誘導
- 体細胞高頻度変異による新たな抗原特異性獲得
- 一次リンパ組織でのアポトーシス
- T 細胞による補助の欠損

問 13-3

表 13-3 で、A 列の自己免疫疾患に対応する抗原を B 列から、その結果を C 列から選べ(各選択肢は1回のみ使用すること)。さらに、それぞれの自己免疫疾患が II, III, IV 型のどれに分類されるのかも示せ。

問 13-4

自己免疫性溶血性貧血において赤血球の破壊の原因となる3つの免疫学的機構を説明せよ。

問 13-5

内分泌腺が自己免疫応答の標的となりやすい理由を2つ挙げよ。

問 13-6

橋本病とバセドウ病ではともに甲状腺の正常機能が障害されているが、これは、それぞれ異なる免疫病理学的機構による。これらの機構を比較しながら説明せよ。

問 13-7

次の記述について正しいものには○、誤っているものには×と記せ。

- a. 妊娠中、IgG抗体と活性化リンパ球は胎盤を通過して胎児循環に移行する。
- b. 血漿交換は新生児から母体由来IgGを除去するために行われる。
- c. すべての自己免疫疾患はT細胞免疫寛容の破綻を含む。
- d. T細胞を介した自己免疫疾患女性から産まれた新生児は、母親と同様の症状を呈する。
- e. 自己免疫疾患は感染症の後で発症しうる。

問 13-8

- A. 自己免疫性多腺性内分泌不全症-カンジダ症-外胚葉性ジストロフィー (APECED)では、どのような自己寛容の機構が破綻しているか。
- B. APECEDではどの遺伝子が欠損しているか。それがどのように自己寛容の障害をもたらすか説明せよ。

問 13-9

自己抗原に特異的なT細胞受容体をもつCD25⁺CD4⁺T細胞を

血液から分離したが、*in vitro*で抗原刺激しても反応しない。これらのT細胞は何という名称で呼ばれ、自己免疫の予防にどのような役割を果たすと考えられているか述べよ。

問 13-10

- A. 一般的にどの類いの遺伝子が自己免疫疾患の感受性あるいは抵抗性に相関することがわかっているか(各々の遺伝子や疾患についてではない)。
- B. この相関を説明するために掲げられた一般的な仮説は何か。

問 13-11

アロタイプHLA-DQ2とHLA-DQ8のヘテロ接合体は、HLA-DQ2やHLA-DQ8のホモ接合体よりも1型糖尿病を発症する危険性が高い。

- A. 感受性が高まる理由について述べよ。
- B. 上記は主に北ヨーロッパの人種に当てはまり、他の民族では当てはまらないのはなぜか。

問 13-12

- A. グッドパスチャー症候群で肺胞出血もきたすのはどのような患者か。
- B. この合併症の理由を説明せよ。

問 13-13

HLA-DRB1*04, 喫煙, ペプチジルアルギニンデアミナーゼと関節リウマチの関係について説明せよ。

問 13-14

自己免疫における分子擬態の(A)定義と(B)その例を挙げよ。

表 13-3

A 列	B 列	C 列
a. 関節リウマチ	1. ミエリン塩基性タンパク質, プロテオリピドタンパク質	A. 補体と食細胞による赤血球の破壊, 貧血
b. 亜急性細菌性心内膜炎	2. DNA, ヒストン, リボソーム, snRNP, scRNP	B. 関節の炎症と破壊
c. 自己免疫性溶血性貧血	3. 甲状腺刺激ホルモン受容体	C. 膵臓β細胞の破壊
d. 混合性本態性クリオグロブリン血症	4. 細菌抗原	D. 糸球体腎炎
e. 多発性硬化症	5. リウマチ因子 IgG 複合体	E. 甲状腺機能亢進症
f. 全身性エリテマトーデス	6. 表皮カドヘリン	F. 皮膚水疱
g. 1型糖尿病	7. 滑膜関節抗原	G. 糸球体腎炎, 血管炎, 関節炎
h. バセドウ病	8. Rh 血液型抗原	H. 全身性血管炎
i. 尋常性天疱瘡	9. 膵臓β細胞抗原	I. 脳変性, 麻痺

問 13-15

最近開発された関節リウマチの治療薬には、自己免疫応答を抑制する _____ 単クローン抗体が含まれる(複数選択可)。

- 抗 TNF- α
- 抗 C 反応性タンパク質
- 抗 CD20
- 抗リウマチ因子
- 抗 CD3

問 13-16

17 歳の Lisa Montague は、音楽大学の受験に向けてピアノを 1 日 3 ~ 4 時間練習していた。練習曲の中には、上肢の持続筋力が要求されるものがある。以前はそれらを簡単に演奏できていたが、最近はずらくなってきた。さらに嚥下や咀嚼も困難になってきたため、彼女は母親に相談し、救急外来に連れて来られた。医師の診察を受けたところ、彼女には眼瞼下垂と眼球運動制限も認められた。筋電図では神経筋伝達の障害が認められた。Lisa にはピリドスチグミンが投与され、彼女の症状は急速に改善した。次の血液検査結果のうち、Lisa の状態に最もよく合うのはどれか。

- リウマチ因子高値
- 抗ミエリン塩基性タンパク質抗体高値
- 抗アセチルコリン受容体抗体高値
- 抗核抗体高値
- 抗 Rh 抗体高値

第 14 章 感染症予防のためのワクチン

問 14-1

次の種類のワクチンの違いを述べ、それぞれの一例を挙げよ。(A)不活化ウイルスワクチン、(B)弱毒化ウイルスワクチン、(C)サブユニットワクチン、(D)トキソイドワクチン、(E)コンジュゲートワクチン。

問 14-2

- “抗原は必ずしも免疫原ではない。”この記述について説明せよ。
- 実験免疫学においてアジュバントが用いられる理由を述べよ。
- ヒトへのワクチン接種で用いられているアジュバントを列挙せよ。

問 14-3

弱毒化ウイルスワクチンを用いる際に伴う危険性について説明せよ。

問 14-4

細菌ワクチンがウイルスワクチンと比べて異なる点は、 _____ が用いられることである。下線部に入る言葉は次のうちどれか(複数選択可)。

- サブユニット成分
- トキソイド
- 全感染性成分
- 莢膜多糖
- 莢膜-キャリアータンパク質コンジュゲート

問 14-5

慢性炎症に対するワクチンの開発が複雑な理由は _____ にある。下線部に入る言葉は次のうちどれか(複数選択可)。

- 病原体による宿主免疫系からの逃避
- MHC クラス I および II の多型性
- 病原体を排除できなくする不適切な免疫応答の誘導
- 宿主の中での長期にわたる感染病原体の生存
- 病原体の変異頻度の高さ

問 14-6

- 長期にわたり、あるワクチンの使用を少なくしたとき生じる集団内のリスクとは何か。
- この実例を 2 つ挙げ、ワクチンへの不信感をもたらす理由を述べよ。

問 14-7

- ロタウイルス感染防御に用いるロタリックスとロタテックワクチンの違いを述べよ。
- どちらのワクチンがより広範囲の防御をもたらすか。
- なぜ広範な防御が重要なのか。

問 14-8

新規のより効果的なワクチンの開発において、なぜヒト病原体のゲノム配列を決定することが重要なのか。

問 14-9

シンシナティに住む 2 歳の健康な Madison Tavistock は The Wee Folks Daycare Facility に 1 年通った。両親は、彼女が生後 9 か月のときに(MMR ワクチンの免疫スケジュール推奨時の 3 か月前に相当し、このときはすでに DPT ワクチン接種は受け

ていた)ワクチン反対グループに参加した。彼らは、MMR ワクチンによる自閉症のリスク(根拠はないが)のほうがワクチンのもたらす利益を上回ると強く信じて、娘には接種させないことにした。Madison が大きな町の他の子供たちと広く接触しているのにもかかわらず、未だに彼女が麻疹にかかっていないのはなぜか。

- Madison は麻疹抗原に対して寛容である。
- Madison は麻疹ウイルスにすでに感染しているかもしれないが、ウイルスは潜伏状態にある。
- DPT ワクチンが麻疹に対して交差防御免疫をもたらした。
- 保育所の他の子供たちがワクチン接種を受けていたので、集団免疫が存在した。
- MMR ワクチンとして保育所の他の子供たちが受けた弱毒化麻疹ウイルスが Madison に伝播し、彼女は無症候の自然免疫を獲得した。

問 14-10

Jenny O'Mara が庭の老朽化した小屋から腐った木を運ぼうとして錆びたくず鉄の破片を踏んでしまったとき、彼女は妊娠5か月だった。金属の細片がスニーカーを切り裂き、彼女の踵に深く突き刺さった。主治医は Jenny に破傷風に対する追加免疫を施した。子供が生まれたとき、彼女は母乳を与えることを決めた。もし、産後2か月で子供の破傷風に対する抗体が調べられたとしたら、次のうちどれが認められるか。

- 抗破傷風トキソイド IgA 抗体の存在
- 抗破傷風トキソイド IgM 抗体の存在
- 抗破傷風トキソイド IgG 抗体の存在
- 破傷風菌の細胞壁成分に対する IgM 抗体の存在
- 破傷風菌の細胞壁成分に対する IgG 抗体の存在

問 14-11

いつもと変わらない、陽がさんさんと降り注ぐ日曜日の午後、過激派グループは大きな貨物運搬車であなたの町に入り、年次フラワーショーが行われている集会場の前に乗りつける。その過激派グループは、各種組み合わせの花束を入れたような大きな木枠を降ろし、車で走り去る。すると数分で木枠は爆発し、訪問客は不透明な粉をたくさん浴びる。医療チームが負傷者を世話するために呼ばれ、レベル4の封じ込めスーツを着た CDC 当局者達が2~3時間内に多重 PCR 法(DNA を使って病原体を迅速に同定する方法)を用いて撒かれた粉の中に含まれるヒト病原体を調べるために到着する。バイオテロ物質の中で、次のうちどれが最も深刻な脅威となるか。

- 炭疽菌(*Bacillus anthracis*)
- ジフテリア菌(*Corynebacterium diphtheriae*)毒素

- ペスト菌(*Yersinia pestis*)
- 大痘瘡(天然痘ウイルス)
- ボツリヌス菌(*Clostridium botulinum*)毒素

第 15 章 組織と臓器の移植

問 15-1

移植の目的はワクチンの目的とどのように違うか。

問 15-2

一卵性双生児以外のドナーから臓器移植を行った場合、何の処置もしなければ、原則としてほとんど確実に拒絶されるのはなぜか。

問 15-3

_____とは、同じ種の個体間で異なっている多型性の抗原を意味する用語である。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 異種抗原
- 免疫原
- 同種異系抗原
- 組織抗原
- 自己抗原

問 15-4

急性拒絶反応と慢性拒絶反応の違いについて述べよ。

問 15-5

- AB 型のドナーから O 型のレシピエントに臓器を移植した場合、たとえ HLA が完全に一致していて、免疫抑制剤を投与したとしても常に拒絶されるのはなぜか。また、このような拒絶反応は何と呼ばれるか。
- ドナーとレシピエント間の ABO 式血液型の不一致により上記のような拒絶反応を引き起こすと予想される、その他の血液型の組み合わせを挙げよ。
- 血液型抗原の不一致以外に、このような拒絶反応を引き起こす可能性が高い抗原の不一致を挙げよ。
- このような拒絶反応を防止するためには、手術前にどのような検査を行うべきか。

問 15-6

第5章において、MHC クラス I およびクラス II 遺伝子を数多くもち、そして発現すると、T 細胞に提示される病原体由来ペプチドの数や種類が増えるという利点があることを学んだ。

もし多ければ多いほど有利なのであれば、なぜ MHC クラス I およびクラス II それぞれについて 3 つを超える遺伝子が進化の過程で選択されなかったのか。

問 15-7

- 急性拒絶反応を抑制する薬剤群を 3 つ挙げ、それぞれの薬剤群の例を示せ。
- それぞれの薬剤群はどのような副作用、毒性をもっているか。

問 15-8

シクロスポリン A はどのようにして免疫抑制剤として働くのか説明せよ。

問 15-9

移植片対宿主病はどのようにして引き起こされるか、次のうちから選べ。

- ドナーの成熟 T 細胞がレシピエントの組織に対して免疫応答を起こす。
- レシピエントの成熟 T 細胞がドナーの組織に対して免疫応答を起こす。
- ドナーとレシピエントの A, B, O 抗原の不一致による。
- ドナーとレシピエントの Rh (rhesus) 抗原の不一致による。
- ドナーの抗体が NK 細胞を刺激し、抗体依存性細胞性細胞傷害 (ADCC) によってレシピエントの組織が破壊される。

問 15-10

- マウス単クローン抗体 (MoAb) は、どのようにして急性拒絶反応を抑制することができるのか。
- マウス抗体のどんな性質によって、生体内での効果が減弱し、繰り返し利用することができなくなるのか。

問 15-11

骨髄移植においてドナーとレシピエントの HLA が一致していなければならない理由として最も適当なものは、次のうちどれか。

- ドナーの骨髄はレシピエントの免疫系を再構築するのに十分な数の成熟 T 細胞を含んでいて、それがレシピエントの抗原提示細胞と相互作用するから。
- レシピエントの MHC 分子が胸腺において胸腺細胞を選択するが、選択された T 細胞は末梢ではドナー由来の MHC 分子と相互作用するから。
- ドナーの骨髄から再構築された T 細胞はレシピエントではなくドナーの HLA アロタイプによって拘束されているから。

- HLA が一致していないと、ドナーの胸腺細胞は負の選択を受けるから。
- ドナーが HLA 不適合であると、骨髄から再構築された T 細胞は自己反応性になってしまうから。

問 15-12

- HLA クラス I およびクラス II の完全に一致した姉妹から骨髄移植を受けた白血病の男児に、移植片対宿主病が起きる可能性が高いのはなぜか。
- この場合に起こる反応に関与するのは、通常どのエフェクター T 細胞か。また、その理由を述べよ。

問 15-13

- 適切なドナーを選択する際の基準は、肝臓移植と骨髄移植の場合同じである。これは正しいか。
- その答えの根拠を述べよ。

問 15-14

固形臓器移植と骨髄移植における実施計画の違いについて、臨床の観点から述べよ。

問 15-15

次の記述のうち正しいものには○、誤っているものには×と記せ。

- ABO もしくは Rh 抗原の不一致により、細胞傷害性 T 細胞が活性化される。
- ABO, Rh 抗原以外にも、II 型過敏反応を引き起こす多型性抗原がある。
- 現在では、交差適合試験に代わって DNA を用いた試験が常用される。
- リンパ球と赤血球は HLA クラス I およびクラス II 抗原を発現する。
- 血小板輸血は、体液を補うとともに出血を防止する目的で行われる。

問 15-16

Carter Petersen は HLA の一致する姉妹から骨髄移植を受け、移植は成功したかに思われた。しかし、彼は 25 日後に下痢を起こし、顔と首には点状の発疹が現れ、それが全身に広がり、また黄疸の症状も現れた。シクロスポリン A とメトトレキサートの投与によって症状の改善がみられた。この症状の説明として最も適切なものは次のうちどれか。

- 急性移植片拒絶反応
- 移植片対宿主病

- c. サイトメガロウイルス感染
- d. II型過敏反応
- e. 宿主対移植片病

問15-17

53歳のRichard Frenchは慢性骨髄性白血病と診断された。彼の兄DonはHLA半合致であり、骨髄の提供を申し出た。Richardのがん専門医は、移植前に成熟T細胞を除いた骨髄の使用を推進しているメディカルセンターを推薦した。T細胞除去法を用いる根拠は次のうちどれか。

- a. T細胞の除去はドナーから同種反応性のT細胞をすべて取り除くことになるので、移植片対宿主病を未然に防ぐことができる。
- b. 成熟T細胞がドナーとレシピエントのキメラになっていることで、長期にわたる寛容が維持できる。
- c. DonはHLA半合致であり、かつ男性であるので、主要組織適合抗原もしくは副組織適合抗原に対して同種反応が起こる危険性がまったくない。
- d. Donの年齢から考えて、採取した骨髄がレシピエントに生着する可能性は高くない。T細胞の除去は幹細胞の含有量を相対的に上昇させることになる。
- e. T細胞除去の過程で採取された骨髄に感染が起きる可能性があるとしても、免疫抑制剤の併用療法を用いる利点はある。

問15-18

44歳のDanielle Bouvierは腎臓移植待機リストに登録していて、毎週透析を受けている。彼女のHLAハプロタイプは、HLA-A: 0101/0301, HLA-B: 0702/0801, HLA-DRB1: 0301/0701である。今日、医師が移植可能な腎臓のドナーが何人かいると彼女に告げた。彼女に最も適しているドナーは次のうちどれか。

- a. A: 0301/0201, B: 4402/0801, DRB1: 0301/0403
- b. A: 0301/2902, B: 1801/0801, DRB1: 0301/0701
- c. A: 2902/0201, B: 0702/0801, DRB1: 0301/13011
- d. A: 0101/0101, B: 5701/0801, DRB1: 0701/0701
- e. A: 0101/0301, B: 0702/5701, DRBA: 0403/0301

第16章 がんと免疫系の相互作用

問16-1

- A. 腫瘍特異抗原とは何か。
- B. これはどのようにして生じるか。
- C. 2種類の腫瘍特異抗原の例を、それらを発現する腫瘍の種類とともに例示せよ。

問16-2

- A. 腫瘍関連抗原とは何か。
- B. これはどのようにして生じるか。
- C. 2種類の腫瘍関連抗原の例を、それらを発現する腫瘍の種類とともに例示せよ。

問16-3

次の記述のうち正しいものには○、誤っているものには×と記せ。

- a. がん抑制遺伝子の片方の対立遺伝子の変異でも悪性転換は起こる。
- b. 悪性新生物は、異常な細胞分裂をするという特徴を有し、それにより臓器の機能障害を引き起こされる。
- c. 悪性腫瘍は多くの場合、被膜によって覆われ大きさが制限される。
- d. がんの多くは、盛んに細胞分裂をしている組織から発生する。
- e. 免疫系の細胞のがんで、固形腫瘍を形成するものは肉腫として知られている。
- f. リーフラウメニ症候群の患者では、がんを治療しえたとしても、後年、別の悪性腫瘍が発生する。

問16-4

人為的に改変したがん細胞を用いずに、がん患者の抗腫瘍免疫応答を増強する*in vitro*の手法を2つ示せ。

問16-5

がん治療医は、マウス由来の単クローン抗体をどのように診断あるいは免疫療法に用いるか。

問16-6

- A. その発現に異常が生じると悪性形質転換を起こす2つの主な遺伝子とは何か。
- B. それらの遺伝子の産物とは何か。

問16-7

高齢者のほうが若年者よりもがんの発生頻度が高いのはなぜか。

問16-8

- A. リーフラウメニ症候群とはどのような疾患か、簡潔に述べよ。
- B. この疾患の発症機序を述べよ。

問 16-9

がんという疾患を起こすために、がん細胞がもつ7つの基本的な特徴とは何か。

問 16-10

免疫機構が、がん細胞を検出する場合とウイルス感染細胞を検出する場合の(A)類似点と(B)相違点を説明せよ。

問 16-11

ドナーとレシピエントの間で移植された腫瘍細胞が、(A)拒絶されてがんにならない場合と、(B)拒絶されずにがんになる場合の例を挙げよ。

問 16-12

免疫系は_____によって、がん細胞が生じていないかを監視する。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 悪性転換
- アポトーシス
- 抗腫瘍応答
- 免疫監視
- 免疫抑制

問 16-13

- 腫瘍特異抗原に、がん細胞のゲノムにコードされたものとは異なる特殊なアミノ酸配列が生じうる仕組みを簡単に説明せよ。
- その例を挙げよ。

問 16-14

上皮系の腫瘍は MIC タンパク質を細胞表面に発現する。

- これにより、なぜその腫瘍細胞が、NK 細胞や $\gamma\delta$ 型 T 細胞、細胞傷害性 CD8 T 細胞の攻撃を受けるようになるか。
- このような攻撃から腫瘍細胞はどうやって逃れるか。

問 16-15

腫瘍を退縮させるために、腫瘍に対する生体内の T 細胞応答を高める方法を 4 つ述べよ。

問 16-16

特定の分子を腫瘍に直接作用させる抗腫瘍療法で、単クローン抗体を用いる方法を 2 つ述べよ。また、それらの例を挙げよ。

問 16-17

63 歳のときに Lauren Brooks は、膀胱上皮がんに対する化学療法と放射線療法を受けた。しかし、がん治療医によるのちのフォローアップ診察のときに、種々の検査によりがんが再発していることがわかった。主治医は、慢性的な炎症を誘導して、抗腫瘍免疫応答を刺激することを狙う別の治療方法を選択した。このときなされた治療に最も近いのは、次のうちどれか。

- BCG ワクチンを筋肉内に免疫する。
- 膀胱の生検試料から採取した、患者自身の腫瘍から調製した腫瘍抗原を皮下に免疫する。
- 抗炎症性サイトカインである IL-10 に特異的な単クローン抗体を静脈内注射する。
- 患者の腫瘍細胞を取り出して抗炎症性サイトカインである IL-13 の遺伝子を導入し、これを静脈内注射する。
- 点滴により BCG ワクチンを膀胱腔内に注入する。