

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

宿主よりも病原体が有利な点は、_____ ことである。

- 過去に自然曝露によって遭遇したことがある
- 過去にワクチン接種で遭遇したことがある
- 宿主の免疫応答を強化する
- 宿主が排除できる以上の速さで繁殖・進化する
- 宿主が排除するよりもゆっくりと繁殖・進化する

問1-2

A列の用語の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. 抗菌ペプチド	1. 上皮表面を保護する抗菌性の液体
b. リンパ	2. 膜破壊性の細胞傷害性ペプチド
c. 粘液	3. 透過性内皮を介した体液の蓄積
d. 浮腫	4. リンパ管に運ばれる細胞と体液
e. 補体	5. エフェクター細胞による破壊のために病原体を標識する血清中タンパク質

問1-3

炎症の特徴として間違っているものはどれか。

- 血管拡張
- マクロファージの不活性化
- 血管透過性の増大と浮腫
- 痛み
- 白血球の流入

問1-4

クローン選択とクローン増殖のプロセスは、_____ 時に起こる。

- 適応免疫応答
- 自然免疫応答
- 造血
- 自己複製
- 免疫不全症

問1-5

適応免疫系と自然免疫系がどのように連携して、効果的な免疫応答を生み出すかを説明せよ。

問1-6

造血幹細胞について、該当するものをすべて選べ。

- 自己複製はしないが、分化できる娘細胞を生じる。
- 自然免疫と適応免疫の両方に関与する細胞を生み出す。
- リンパ節で分裂し、成熟した免疫細胞に分化する。
- 赤血球や血小板の産生を担う。
- 免疫系の機能を回復させるための移植医療に使用される。

問1-7

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- 形質細胞：血漿中の微生物の貪食と殺傷
- 巨核球：血小板の形成
- 樹状細胞：適応免疫応答の活性化
- ナチュラルキラー細胞：共通のリンパ系前駆細胞から発生
- 好中球：膿の形成
- 制御性T細胞：T細胞の活性を抑制

問1-8

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- T細胞の活性化：細胞の分裂と分化
- エフェクターB細胞：形質細胞
- 形質細胞：抗体分泌
- ヘルパーT細胞：病原体に感染した細胞の傷害
- ヘルパーT細胞：B細胞の分化誘導

問1-9

主要組織適合遺伝子複合体(MHC)分子について、該当するものをすべて選べ。

- B細胞が抗原を認識するために必要である。
- 病原体によって発現される。
- 多型性にきわめて富むため、ヒトへの組織移植が困難な原因となる。
- クラスIとクラスII分子は、どちらもB細胞、マクロファージ、樹状細胞で発現している。
- 糖タンパク質で、T細胞受容体によって認識される短いペプチドを提示する。
- クラスI分子は細胞内病原体からのペプチドを提示する。

問1-10

抗体に関する次の記述のうち、誤っているものはどれか。

- 抗体は血液や組織の中を循環する。

- b. 抗体は細菌をオプソニン化し、貪食作用を高める。
- c. 抗体は活性化したT細胞から分泌される。
- d. 抗体はウイルスが宿主細胞に結合するのを防ぐ。
- e. 抗体は補体を活性化し、微生物の貪食につながる。

問1-11

_____は血液をろ過するリンパ組織である。

- a. 脾臓
- b. 扁桃
- c. パイエル板
- d. 盲腸
- e. アデノイド

問1-12

T細胞がリンパ節を移動する様子として最も適切なものはどれか。

- a. 輸出リンパ管から入り、血流に乗って出ていく。
- b. 輸入リンパ管から入り、血流に乗って出ていく。
- c. 血流を介して入り、輸入リンパ管から出ていく。
- d. 血流を介して入り、血流に乗って出ていく。
- e. 血流を介して入り、輸出リンパ管から出ていく。

問1-13

- A. 哺乳類の一次リンパ組織と二次リンパ組織のおもな種類を挙げよ。
- B. 一次リンパ組織と二次リンパ組織の機能の違いと、それぞれで起こるおもな事象はなにか。

問1-14

腸管内腔とその下にあるリンパ組織との界面に位置する特殊な細胞は_____。

- a. 胚中心を構成する
- b. M細胞と呼ばれる
- c. 細動脈周囲リンパ鞘に存在する
- d. 細菌を殺すことに特化している
- e. 単球の前駆細胞である

問1-15

2歳のJanice Tumminelloは、4か月のときに*Haemophilus influenzae*敗血症を発症したが、抗菌薬の静脈内投与により一命を取り留め、それ以来、定期的な予防接種を受けていた。しかし3日前、養父母は彼女が体調を崩し、何度か嘔吐し、発熱したため、救急治療室に連れて行った。脈拍は速く、血圧は低く、末梢が冷たくなっており、また手足の指に紫斑が現れ始めた。血液培養の結果、肺炎レンサ球菌*Streptococcus pneumoniae*陽性であることが判明した。積極的な抗菌薬治療と輸液療法により、菌血症のさらなる悪化は防がれたが、左手の3本の指の切断と両足指の創傷洗浄が必要となった。Janiceには劇症型肺炎レンサ球菌敗血症の診断が下され、DNA分析の結果、_____をコードする遺伝子に先天性無脾症を誘導する変異を有していることが判明した。

- a. 免疫グロブリン
- b. 抗菌ペプチド
- c. リボソームタンパク質
- d. 補体タンパク質
- e. T細胞受容体

第2章 自然免疫：感染に対する迅速な応答

問2-1

次の文章のうち、正しくないものを選べ。

- 粘膜表面は皮膚表面よりも共生微生物の定着に適している。
- 皮膚は粘膜表面よりも共生微生物に対して大きな表面積を提供する。
- 腸管には、人体の細胞数とほぼ同じ数の細菌が生息している。
- 共生細菌はヒト宿主と共生しているのが一般的である。
- 哺乳類の妊娠中、胎児の皮膚や粘膜表面には共生細菌は存在しない。

問2-2

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- 細胞質：細胞内病原体
- 細胞間隙：活発に複製する細胞外病原体
- 核：細胞内病原体
- リンパ：活発に複製するウイルス

問2-3

病原体の細胞内と細胞外の所在によって、感染の除去に働く自然免疫応答がどのように異なるかを説明せよ。

問2-4

次の記述のうち、すべてのあるいは一部の補体タンパク質に当てはまらないものを選べ。

- これらは可溶性で病原体の表面に結合する。
- これらは自然免疫だけにかかわる。
- これらは細胞外液、血液、リンパに存在する。
- これらは病原体の貪食を促進する。
- これらはチモーゲンとして産生される。

問2-5

_____は、補体活性化の際の酵素反応カスケードに頻繁に関与する酵素の不活性型である。

- 補体活性化の制御分子
- 転換酵素
- 補体制御タンパク質モジュール
- チモーゲン
- オプソニン

問2-6

次のうち、補体活性化の結果ではないものはどれか。

- 遊走
- オプソニン化
- 血管収縮
- タンパク質分解
- 膜透過性亢進

問2-7

次のうち、補体活性化の第二経路にかかわっていないものはどれか。

- B因子
- D因子
- P因子(プロベルジン)
- C4
- C5

問2-8

A列の用語の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. 補体活性化の古典経路	1. C反応性タンパク質あるいは抗体で活性化される。
b. C3b ₂ Bb	2. 求核攻撃に感受性の高いチオエステル結合を有する。
c. C3	3. C5aとC5bを産生する。
d. プロベルジン	4. C3bBbをプロテアーゼによる分解から守る。
e. アナフィラトキシン	5. 局所的なあるいは全身性の炎症を誘発する。

問2-9

補体活性化の初期段階で作用する補体制御タンパク質の主要な機能を選べ。

- 補体タンパク質の発現を制御する。
- 膜侵襲複合体の構成成分が正しい順序で集合するようにする。
- 補体タンパク質を細胞外領域に分泌することを促進する。
- 補体タンパク質を安定化し、血清中での半減期を長くする。
- C3bが適切な部位に結合するようにする。

問2-10

次のうち、補体制御タンパク質ではないものはどれか。

- 崩壊促進因子(decay-accelerating factor : DAF)
- H 因子
- B 因子
- 膜補因子タンパク質(membrane co-factor protein : MCP)
- P 因子
- I 因子

問2-11

A 列の用語の説明を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. α_2 マクログロブリン	1. 微生物膜を透過し破壊する 2 つのクラス (α と β) からなる両親媒性ペプチド
b. デフェンシン	2. 自然免疫系のメディエーターの動員を促進する血管作動性ペプチド
c. 血液凝固系	3. ヒト血漿中に存在する可溶性プロテアーゼインヒビター
d. ブラジキニン	4. 血栓を形成することにより、病原体の拡散を抑制する。
e. α デフェンシン	5. パネート細胞や好中球によって産生される。

問2-12

パネート細胞はどの解剖学的部位に存在するか。

- 消化管の陰窩
- 血管の内膜
- 尿生殖器
- 肝臓のクッパー細胞の近傍
- 呼吸器の肺胞腔

問2-13

次の記述のうち、正しくないものを選び。

- 微生物は、後にファゴソームと融合するリソソームを経由してマクロファージに侵入する。
- C3b と CR1 の結合により、マクロファージによる微生物の貪食が促進される。
- C3b とペントラキシンはオプソニンとして機能する。
- マクロファージはほとんどの組織に存在し、病原体に対する第 1 線の防御を担っている。
- ペントラキシンはマクロファージの細胞表面受容体に結合

する。

問2-14

John Binstead(27 歳)は、5 日前から朝の尿がコーラ色であることに気づいていたが、今日、突然激しい腹痛を経験した。身体診察、血液検査、尿検査の結果、John は血管内溶血による貧血であることが判明した。クームス試験は陰性であり、自己免疫性溶血性貧血は否定された。末梢血のフローサイトメトリ分析では、赤血球の 54% に CD55(崩壊促進因子)と CD59(プロテクチン)が発現していないことが判明した。分子生物学的解析の結果、PIGA 遺伝子の欠損が確認された。PIGA 遺伝子は、CD55 や CD59 などの多くのタンパク質のグリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)アンカーの生成にかかわるホスファチジルイノシトール N-アセチルグルコサミンルトランスフェラーゼサブユニット A をコードする。John は発作性夜間ヘモグロビン尿症と診断され、抗 C5 ヒト化モノクローナル抗体であるエクリズマブの静脈内投与を含む長期的な治療が推奨された。John の病態の長期管理にエクリズマブを選択する根拠となるのはどれか。

- C5 などのアナフィラトキシンを阻害すると、溶血性貧血を引き起こす炎症が抑制される。
- C5 の活性を阻害することで、補体活性化の初期段階で機能的な C5 転換酵素が生成されなくなる。
- C5 の阻害により、GPI アンカーが正しく形成されるようになる。
- CD59 の機能が欠損すると、膜侵襲複合体の形成により、赤血球は特に溶血に対する感受性が高まる。
- 上記のいずれでもない。

問2-15

Jonathan Miller(6 歳)は、発熱、激しい頭痛、点状皮疹、項部硬直、嘔吐を呈し、両親に連れられて救急外来を受診した。Jonathan は、抗菌薬が有効であった細菌の感染による再発性の副鼻腔炎と中耳炎の既往がある。細菌性髄膜炎が疑われたため、主治医はただちに抗菌薬の静脈内投与を開始し、腰椎穿刺を依頼した。脳脊髄液から *Neisseria meningitidis* が検出された。主治医は、細菌による感染症の再発を懸念し、免疫不全を疑った。主治医は血液検査を依頼し、その結果は、血清中の C3、B 因子、H 因子が低値、I 因子が感度以下であった。I 因子の欠損が細菌による感染症と関連する理由を説明しているのはどれか。

- C3 転換酵素 C3bBb の上昇により、補体活性化の古典経路の活性化が阻害される。
- 血清中の C3 の代謝と消費が速いため、病原体表面への

- C3b の結合効率が低くなり、オプソニン化と貪食が障害される。
- c. I 因子は、貪食を促進するオプソニンである。
 - d. I 因子はケモカインであり、貪食細胞の動員に重要である。
 - e. I 因子は、補体経路の最終段階での会合に必要である。

第3章 自然免疫：感染に対する誘導応答

問3-1

ヒトの感染症に対する自然免疫応答で、即時型ではなく誘導型の応答に関与しているものをすべて選べ。

- スカベンジャー受容体
- 常在微生物叢
- 補体活性化の第二経路
- MyD88
- CXCL8
- デフェンシン
- NOD1, NOD2
- 補体活性化のレクチン経路

問3-2

A列の受容体とB列のリガンドを一致させよ。B列の答えは複数回使用することができ、個々の受容体に対して複数の答えが存在する可能性があることに注意せよ。

A列	B列
a. NOD2	1. 真菌または酵母の糖鎖
b. TLR4	2. ペプチドグリカン分解産物
c. SR-E2(デクテン1)	3. リポタイコ酸
d. CR3/CR4	4. リポ多糖(LPS)
e. NOD1	5. 糸状菌ヘマグルチニン
f. SR-A1	6. 非メチル化 CpG リッチヌクレオチドモチーフ
g. TLR9	

問3-3

TLR4に関する次の記述のうち、誤っているものをすべて選べ。

- TLR4の細胞外ドメインはロイシンリッチリピート領域で構成されている。
- TLR4のシグナル伝達により、NF- κ Bは細胞の細胞質内に保持される。
- TLR4はCD14と会合し、CD14はTLR4の補助受容体として機能する。
- TLR4のリガンドはリポ多糖(LPS)である。
- TLR4を介したシグナルはマクロファージに、IL-1などのサイトカインを分泌させる。
- TLR4の細胞外ドメインは、可溶性MD2と会合する。
- TLR4は細胞質内にTIRドメインをもたない。

問3-4

炎症の初期現象は、_____を除く次のすべてによって特徴づけられる。

- 血管拡張
- 血管外遊走
- 痛み
- アポトーシス
- 血管透過性の増加
- 走化性

問3-5

インターフェロン応答に関する次の記述のうち、誤っているものをすべて選べ。

- I型インターフェロンは、ウイルス感染に反応して分泌される短命のタンパク質である。
- 感染した宿主細胞の細胞質におけるキャップのないウイルス mRNA 分子の存在は、RIG-I 様受容体によって認識される。
- TLRは細菌の保存された特徴を認識し、I型インターフェロンの放出には関与しない。
- I型インターフェロン受容体の発現は、マクロファージと樹状細胞に限られる。
- I型インターフェロン受容体へのリガンド結合は、ウイルス mRNA を分解する酵素の活性化をもたらす。
- 形質細胞様樹状細胞は、NK細胞の活性化に貢献している。

問3-6

インフラマソームに関する次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- マクロファージのピロトーシスは、CRPの増加をもたらす。
- 活性化前、インフラマソームは、NOD様受容体、アダプタータンパク質、活性化型カスパーゼ1により構成される。
- ガスダーミンの作用により、活性化されたマクロファージからIL-1 β が分泌される。
- インフラマソームは、プロテアーゼとして機能する。
- インフラマソームの構成要素の変異は、炎症性疾患を引き起こす可能性がある。
- 不活性化前駆体の合成により、IL-1 β による組織損傷の可能性を制限する。
- リーダーペプチドにより小胞体でのIL-1 β の合成が可能となり、それに続いて分泌が行われる。

問3-7

炎症性サイトカインは_____。

- Toll 様受容体ではなく、スカベンジャー受容体を介して細胞が刺激された後に産生される
- 好中球が血中から感染組織へ移動するのを促進する
- 貪食作用のある細胞によってのみ産生される
- I κ B と NF- κ B の分離を直接仲介する
- オプソニンとして作用する

問3-8

自然免疫応答において、好中球が感染組織に動員される過程を時系列で説明せよ。その際、ローリング接着、強固な結合、血管外漏出、遊走、インテグリン、接着分子、ケモカイン、セレクチン、シアリル Lewis^x、基底膜の各用語を用いること。

問3-9

次の組み合わせのうち、一致しないものはどれか。

- カタラーゼ：過酸化水素の生成
- 殺菌透過性増加タンパク質(bactericidal permeability-increasing protein)：LPS と結合してグラム陰性菌を殺す
- プロテアーゼ：基底膜の分解
- NADPH オキシダーゼ：スーパーオキシドラジカル産生
- ゼラチナーゼ：鉄の封じ込め
- パラクリン：隣接する細胞への作用

問3-10

- A. 以下の表を用いて、A 列の局所的・全身的作用と B 列の適切なサイトカインを対応させよ。B 列の答えは複数使用できることに注意せよ。
- B. (i) これらのサイトカインのうち、マクロファージが産生するものはどれか。(ii) 他のサイトカインはどの細胞が産生するか。

A 列	B 列
a. 血管内皮の活性化	1. IL-1 β
b. 発熱	2. IL-6
c. IL-6 合成の誘導	3. CXCL8
d. 血管透過性の増加	4. IL-12
e. 肝細胞による急性期タンパク質の産生	5. TNF- α
f. ウイルス複製に対する抵抗性の誘導	6. I 型インターフェロン
g. NK 細胞の活性化	

- 白血球の走化性
- インテグリン (LFA-1, CR3) による結合の活性化

問3-11

次の組み合わせのうち、一致しないものはどれか。

- MyD88：アダプタータンパク質
- ICAM-1：LFA-1
- ケモカイン受容体：G タンパク質
- CD14：LPS
- NK 細胞：IFN- γ
- セレクチン：タンパク質リガンド

問3-12

TNF- α の血液循環による全身への分布は、_____を引き起こす可能性がある。

- 呼吸バースト
- インターフェロン反応
- レクチン経路による補体活性化
- 高血圧
- 敗血症性ショック

問3-13

急性期応答について、該当するものをすべて選べ。

- NK 細胞によるウイルス感染細胞の認識によって特徴づけられる
- IL-6 が肝臓の受容体に結合することによって始まる
- CRP による細菌や酵母のオプソニン化の増加をもたらす
- 補体活性化については、抗体に依存する
- 全身的な炎症反応というより、局所的な炎症反応といったほうがよい
- MBL 活性が上昇し、その結果、補体が活性化される

問3-14

感染組織においてマクロファージと NK 細胞の間で確立される正のフィードバックループは、マクロファージによる_____と NK 細胞による_____の分泌を含んでいる。

- I 型インターフェロン；活性化受容体
- IL-15；IL-12
- IL-12；IFN- γ
- IFN- γ ；細胞傷害性顆粒
- ICAM-1；LFA-1

問3-15

NK細胞について、該当するものをすべて選べ。

- 「変質した自己」として認識した宿主細胞のアポトーシスを誘導する
- ヘルペスウイルス感染症の制御において重要である
- 樹状細胞から生存と分化のシグナルを受け取る
- ピロトーシスにより標的を殺すことができる細胞傷害性細胞である
- 骨髄で発生・分化する
- ILC2と似たような働きをする
- 抑制性受容体と活性化受容体を通して受け取るシグナルのバランスをとる

問3-16

2歳のJaxon Markowskiは、体幹に色素沈着したレース状の皮疹を呈していた。細菌感染を繰り返し、生まれたときから年齢に比べて低体重で、頻繁に下痢と嘔吐を繰り返していた。彼には健康な7歳の姉がおり、母親は4年前に男児を死産していた。体温は平熱より高く、汗をかかなかつた。精査の結果、びまん性脱毛症と前頭隆起を認めた。前歯は円錐形で、眼窩周囲の皺と黒ずみがみられた。血液検査では、白血球数が異常に多く、

IgGとIgAが低く、IgMの濃度は正常であった。フローサイトメトリーでは、NK細胞数の減少が認められた。皮膚生検でびまん性肉芽腫性炎症が認められ、*Mycobacterium avium*が陽性となった。抗菌薬の併用療法が開始され、免疫グロブリン静注療法(IVIG)により、Jaxonは良好な反応を示した。分子生物学的検査により、X染色体上に位置するIKK γ 遺伝子(NF- κ B essential modifier または NEMOとしても知られている)のエキソン10の1,167番目にシトシンの挿入が確認され、ジンクフィンガードメインのタンパク質間相互作用に影響を与えるフレームシフト変異(翻訳における読み枠のずれ)が起こっていることがわかった。またJaxonの母親はヘテロ接合体の保因者であることが確認された。この変異の結果を最もよく表しているのは次のうちどれか？

- 過酸化水素の産生が不十分なため、貪食細胞において呼吸バーストが損なわれる。
- NF- κ Bはマクロファージの細胞質で阻害因子I κ Bと複合体を形成して不活性な状態で保持される。
- 赤血球の膜侵襲複合体の集合が制御されないため、赤血球の溶解が起こりやすくなる。
- マクロファージによるデフェンシン分泌能が消失する。
- 宿主細胞によるIFN- α の合成ができなくなる。

第4章 抗体の構造とB細胞の多様性

問4-1

免疫グロブリンの抗原結合部位を形成するのは次のうちどれか。

- L鎖のV領域のみ
- H鎖のC領域のみ
- 1本のH鎖と1本のL鎖からなるV領域のペア
- 2本のL鎖からなるV領域のペア
- 2本のH鎖からなるC領域のペア

問4-2

プロテアーゼによりIgGのヒンジ領域が切断されたときで
きる断片は次のうちどれか。

- 2つのFabフラグメントと1つのFcフラグメント
- 2つのFcフラグメントと2つのFabフラグメント
- 抗原に結合する複数のFcフラグメント
- 抗体のエフェクター機能を増強する複数のFabフラグメント
- 1つの膜結合型抗体

問4-3

A列の抗体に関する用語とB列の性質を正しく組み合わせよ。
ただしB列の選択肢はそれぞれ1度しか使用できない。

A列	B列
a. L鎖	1. 抗体の中で抗原に結合する部分である。
b. 超可変領域	2. IgG分子のうち約50kDaを占める。
c. 定常領域	3. 抗原結合に関与しないβストランドとループからなる。
d. H鎖	4. 抗体分子の中で最も保存された領域で、免疫系の他の成分と相互作用する。
e. フレームワーク領域	5. Vドメインに存在し、異なる抗体間できわめて多様である。
f. Vドメイン	6. H鎖のN末端とペアを作り、抗体の両腕に相当する部分を形成する。

問4-4

抗体の抗原結合部位について正しい説明をすべて選べ。

- 線状のエピトープは認識できるが、立体構造をとるエピトープは認識できない。
- 標的抗原のエピトープに共有結合する。

- 標的抗原のエピトープに水素結合や疎水性相互作用、静電気力によって結合する。
- 抗原と未反応の各B細胞においてアミノ酸配列は異なることが多い。

問4-5

以下に示す結合部多様性の生成に関与する過程を経時的な順序に並べよ。

- DNA鎖が塩基対を形成し、エキソスクレアーゼ活性により塩基対を作れないヌクレオチドが除去される。
- 二本鎖DNAのうち一方の鎖に切れ目(ニック)が入り、Pヌクレオチドが形成される。
- DNAポリメラーゼがギャップを埋め、リガーゼの働きで翻訳結合部が形成される。
- RAG複合体がRSSのヘプタマーを切断し、ヘアピン構造のDNAが完成する。
- Pヌクレオチド配列の3'末端にターミナルデオキシヌクレオチルトランスフェラーゼ(TdT)がNヌクレオチドを付加する。

問4-6

免疫グロブリンの一次転写産物RNAの選択的スプライシングに関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- ゲノムDNA配列の再編成を必要としない。
- これによりナイーブB細胞が膜結合型IgMとIgDの両方を産生できる。
- クラススイッチに関与する。
- B細胞が形質細胞に分化し、抗体が分泌型免疫グロブリンとして産生される際に起こる。
- 同じ転写産物RNAから異なるタンパク質が産生されることを可能にする。

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をすべて選べ。

- D_H-J_H
- V_L-J_L
- $D_\kappa-V_H$
- V_H-J_H
- V_H-D_H

問4-8

免疫グロブリンの抗原結合特異性の多様化に関与しないものは次のうちどれか。

- a. 体細胞高頻度突然変異
- b. H鎖とL鎖がランダムに組み合わせること
- c. 体細胞遺伝子組換え
- d. 活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)
- e. H鎖 RNA 転写産物の選択的スプライシング

問4-9

アレル排除という現象が保証しているB細胞の性質は何か。

- a. 体細胞遺伝子組換えの際に、V, D, J断片それぞれ1つだけを用いる。
- b. 1種類のH鎖と1種類のL鎖のみを発現する。
- c. 細胞分裂が始まるまで選択的スプライシングを起こさない。
- d. 抗原に遭遇するまで抗体を産生しない。
- e. L鎖ではなくH鎖を標的として親和性成熟を行う。
- f. B細胞リンパ腫に由来するB細胞が多様である。

問4-10

A列の抗体に関する正しい説明や機能をB列から選べ。ただし、B列から選ぶ選択肢は1つとは限らない。

A列	B列
a. IgA	1. オプソニン
b. IgD	2. 補体活性化
c. IgE	3. 胎盤を通過する。
d. IgG	4. 血清中で最も多い。
e. IgM	5. 粘膜からの分泌物(例えば母乳)中で最も多い。
	6. マスト細胞を活性化する。
	7. 好塩基球を活性化する。
	8. NK細胞による細胞殺傷を活性化する。
	9. 抗体のうち体内で最も多く産生される。
	10. 血清中で最も少ない。
	11. 補体を活性化し炎症を誘発する能力が異なるサブクラスで構成されている。

問4-11

ヒト化モノクローナル抗体の説明として最も適切なものは次のうちどれか。

- a. マウスの抗体遺伝子がヒトの抗体遺伝子で置換されたマウスで作られた抗体
- b. V領域フレームワーク配列遺伝子とC領域遺伝子がヒト型に置換されたマウスで作られた抗体

- c. ヒトのハイブリドーマの細胞培養から得られた抗体
- d. H鎖およびL鎖ともにマウスのFabフラグメントとヒトのFcフラグメントからなる抗体
- e. H鎖およびL鎖ともにヒトのFabフラグメントとマウスのFcフラグメントからなる抗体

問4-12

次の記述のうち正しいものを選べ。

- a. AID酵素に変異をもつ人は胎盤通過性の抗体を産生することができる。
- b. AID酵素に変異をもつ人は補体活性化能をもつ抗体を産生することができる。
- c. AID酵素はクラススイッチの過程でRSSを標的とする。
- d. クラススイッチはB細胞が外来抗原と遭遇する前に起こる。

問4-13

抗CD20抗体であるリツキシマブで治療しても免疫系は抗体を産生し続けることができる理由として、最も適切なものは次のうちどれか。

- a. 新たなCD20陽性B細胞が素早く復元するため、治療中や治療後も抗体濃度は変わらない。
- b. リツキシマブがB細胞を刺激して増殖を誘導するため、投与後短時間は抗体濃度が上昇する。
- c. リツキシマブはマウスモノクローナル抗体であるため、そのFc領域はヒトのNK細胞表面の受容体に結合できない。
- d. 形質細胞はCD20を細胞表面に発現していないため、形質細胞からの抗体産生は阻害されない。
- e. リツキシマブに対する抗体が産生され、リツキシマブが体内から速やかに排出される。

問4-14

次の記述を下の表の正しい列に配置せよ。両方の列に配置される記述もある。

- a. DNAレベルでの変化を伴う。
- b. 外来抗原に曝される前の骨髄でのB細胞の分化中に起こる。
- c. 抗体応答の親和性成熟をもたらす。
- d. 抗原による免疫後に起こる。

体細胞組換え	体細胞変異

問4-15

次のB細胞受容体についての説明のうち、誤っているのはどれか。

- 細胞膜に固定するための疎水性アミノ酸配列を含む。
- 抗原を認識するV_H領域を含むが、C領域は含まない。
- 細胞表面への輸送とシグナル伝達のためにIgαおよびIgβと会合する。
- 抗原と反応する前にB細胞の膜上に発現している。

問4-16

3歳女兒のAliya Agassiは肺炎で、40.8℃の熱があり、呼吸数は1分間に42回(基準値は20回)。血中酸素飽和度は90%(基準値は98%以上)となり入院した。頸部および腋窩リンパ節は腫大し、胸部X線検査で右下肺野の炎症が確認された。既往

歴から以前に肺炎に2回、中耳炎に6回罹患し、抗菌薬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 *Haemophilus influenzae* 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、IgM値は基準範囲内であった。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細胞による抗原認識

問5-1

T細胞受容体が免疫グロブリンと異なっている点をすべて選べ。

- T細胞受容体は体細胞遺伝子組換えで産生される。
- T細胞レパトリーはきわめて多様性に富む。
- T細胞受容体は抗原と出会った後に分泌されることはない。
- T細胞受容体の可変領域は抗原と相互作用する相補性決定領域を含む。
- T細胞受容体は抗原認識のためだけに利用され、エフェクター機能のためには利用されない。

問5-2

A列のT細胞の部位とB列の説明を組み合わせよ。ただし、B列の選択肢はそれぞれ一度しか使用できない。

A列	B列
a. 4つの細胞外ドメイン	1. T細胞受容体間の多様性が最も大きい領域
b. T細胞受容体複合体	2. IgGのFabフラグメントと似ている。
c. 相補性決定領域 (CDR)	3. T細胞受容体, CD3複合体, ζ鎖
d. V_{α} ドメインと V_{β} ドメイン	4. T細胞集団の少数のサブセットにみられる。
e. $\gamma\delta$ 型T細胞受容体	5. 抗原結合部位を形成する膜遠位側のループ

問5-3

CD3 δ やCD3 ϵ 欠損患者で認められないことは、次のうちどれか。

- T細胞受容体が効率よくシグナルを伝えない。
- 血中の $\gamma\delta$ 型T細胞数が増加している。
- T細胞受容体が細胞表面に効率よく運ばれない。
- T細胞表面に発現するT細胞受容体の数が少ない。
- 免疫不全である。

問5-4

T細胞受容体遺伝子再編成に関する記述で、正しいものすべてを選べ。

- T細胞受容体は再編成により、 $\alpha\beta$ 受容体, $\gamma\delta$ 受容体, $\alpha\delta$ 受容体が形成される。
- T細胞受容体のV, D, J遺伝子は、組換えシグナル配列

で挟まれている。

- RAG酵素は、 $\gamma\delta$ 型T細胞受容体の生成には必要ない。
- T細胞受容体遺伝子の再編成の際、 β 鎖のV, D, J遺伝子セグメントの接合部に鋳型にないPおよびNヌクレオチドが挿入される。
- B細胞およびT細胞受容体の遺伝子再編成は骨髄で起こる。
- 1つのT細胞がその細胞表面に $\alpha\beta$ と $\gamma\delta$ の両方のT細胞受容体を発現している場合がある。

問5-5

B細胞とT細胞の抗原を認識する方法における本質的な違いは、次のうちどれか。

- T細胞受容体はT細胞表面からT細胞受容体が分泌されて初めて抗原と結合できる。
- 抗体は変性したタンパク質にだけ結合できる。
- T細胞受容体は糖鎖またはペプチドと結合できる。
- B細胞はMHC分子と結合したタンパク質の分解産物を認識する。
- T細胞はMHC分子と結合したタンパク質の分解産物を認識する。

問5-6

CD4に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- MHCクラスII分子はCD4T細胞へ抗原を提示する。
- CD4はHIVがCD4T細胞に侵入するのに使われる受容体である。
- CD4は膜結合型の二本鎖で構成されている。
- HIV感染の進行過程の後期に、血中のCD4T細胞の数が減少する。
- CD4はT細胞の補助受容体とみなされている。

問5-7

A列の言葉の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. インバリエント鎖	1. MHCクラスI分子により細胞外抗原が提示される。
b. 交差提示	2. CD8T細胞にペプチドを提示する。
c. MHCクラスI	3. 高度に保存された可溶性のMHC関連鎖の1つ

- d. MHC クラス II 4. 細胞内小胞へ MHC 分子を運ぶ。
 e. β_2 ミクログロブリン 5. CD4 T 細胞にペプチドを提示する。

問5-8

抗原提示では MHC クラス I 分子は通常は _____ 由来のペプチドを提示し、MHC クラス II 分子は通常は _____ 由来のペプチドを提示する。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- a. 細胞内の細胞質に存在する物質 / 細胞外に存在する物質
 b. ファゴリソソーム / プロテアソーム
 c. M II C / 自己タンパク質
 d. CLIP / HLA-DM
 e. 細胞内小胞 / 小胞体

問5-9

A 列の分子または分子内ドメインと結合するものを B 列から選べ。

A 列	B 列
a. α_1 ドメインと β_1 ドメイン	1. MHC クラス I 分子に結合するペプチド
b. β_2 ミクログロブリン	2. CD4
c. CLIP	3. M II C における MHC クラス II 分子
d. MHC クラス II 分子の β_2 ドメイン	4. MHC クラス I 分子の α 鎖
e. MHC クラス I 分子の α_1 ドメインと α_2 ドメイン	5. MHC クラス II 分子に結合するペプチド
f. MHC クラス I 分子の α_3 ドメイン	6. CD8

問5-10

ペプチド-MHC 分子の相互作用に関する記述で、正しいものをすべて選べ。

- a. アミノ酸配列の異なるペプチドが同じ型の MHC 分子に結合できる。
 b. MHC 分子のペプチド結合溝とペプチドとの結合は共有結合である。
 c. MHC クラス I 分子に結合するペプチドの長さは MHC クラス II 分子に結合するペプチドの長さよりも短い。
 d. MHC 分子のペプチド結合溝は、2 つ以上のペプチドをおさめるのに十分な深さがある。

- e. MHC 分子の結合ポケットは、ペプチドの一部のアミノ酸側鎖だけを固定する。
 f. MHC クラス I 分子との結合にはペプチドの N 末端と C 末端のアミノ酸が使われるが、MHC クラス II 分子との結合にはペプチドの全長に沿ったアミノ酸が使われる。
 g. 非自己ペプチドだけが MHC 分子との安定した相互作用を形成する。
 h. 非自己ペプチドを提示している MHC 分子の型は、病原体が細胞内に由来するものか細胞外に由来するものかに関して重要な情報を提供してくれる。

問5-11

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の多型は _____ に集中している。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. MHC 分子が CD4 もしくは CD8 に結合する部分
 b. β 鎖 (α 鎖には多型性がないため)
 c. 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 (β 鎖には多型性がないため)
 e. α 鎖と β 鎖のすべてのドメイン

問5-12

T 細胞補助受容体である CD4 は、 _____ の表面にある _____ と相互作用する。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- a. 抗原提示細胞 / MHC クラス I
 b. T 細胞 / MHC クラス I
 c. 抗原提示細胞 / MHC クラス II
 d. T 細胞 / MHC クラス II
 e. 上記のいずれでもない

問5-13

MHC 多型に関する記述で、正しいものをすべて選べ。

- a. MHC 多型は、ゲノムに多数の MHC 遺伝子が存在することに起因する。
 b. MHC 多型は、集団中のヘテロ接合体の数を増加させる。
 c. MHC 多型は、臓器移植のためのドナーの適合を容易にする。
 d. MHC 多型は、自然選択によるものである。
 e. MHC 多型は、自己および非自己のペプチドとの結合の両方に影響を与える。

問5-14

CD8 T 細胞へ抗原を提示する MHC クラス I 分子において、

_____は多型性に富むが、_____には多型性がない。
下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- β_2 ミクログロブリン / H 鎖
- α 鎖と β 鎖 / 該当なし
- HLA-DO の β 鎖 / HLA-DO の α 鎖
- H 鎖 / β_2 ミクログロブリン
- HLA-E と HLA-G / HLA-F

問5-15

ヘテロ接合の個体が理論的に発現しうる MHC クラス I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) およびクラス II (HLA-DM, HLA-DO, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) 分子の最大数は何個か。答えを説明せよ。(異なるアイソタイプの鎖からなる MHC クラス II 分子の可能性は無視すること)

問5-16

図 5.34 の左の列をみよ。ある集団には HLA ハプロタイプ 1 またはハプロタイプ 2 を 2 コピー受け継ぐホモ接合の個体もいれば、ハプロタイプ 1 およびハプロタイプ 2 を 1 コピーずつ受け継ぐヘテロ接合の個体もある。この集団で新規の致死的なウイルスが出現した後に予測されることを最もよく表している文を、次のうちから選べ。

- ホモ接合の個体は、細胞表面に一方の MHC アロタイプをより多く発現しているため、免疫応答を成功させ、生き残る可能性が高い。
- ヘテロ接合の個体は、細胞表面に多くの異なる MHC アロタイプをもつため、免疫応答を成功させ、生き残る可能性が高い。
- MHC ハプロタイプは新規ウイルスからの防御とは関係がないため、ホモ接合の個体、ヘテロ接合の個体は同じように生き残る可能性がある。
- ホモ接合の個体の MHC は、ウイルス感染に反応して遺伝子変換を起こし、新しい MHC アレルを形成する可能性がある。

問5-17

Christina Kitchenman は 5 か月齢のとき発熱とひどい乾性咳嗽^{がい}で入院し、その後の免疫蛍光染色の検査で日和見性の酵母様真菌による肺炎の一種であるニューモシスチス肺炎であること

がわかった。CD4 T 細胞数 ($220 / \mu\text{L}$) は正常よりもかなり少なく、CD8 T 細胞数 ($650 / \mu\text{L}$) のわずか 3 分の 1 であった。また、B 細胞数は正常より少し多かった。免疫不全症が疑われたため、T リンパ球機能検査が行われた。Christina は数か月前に破傷風の定期予防接種 (DTP ワクチン) を受けていたにもかかわらず、リコール抗原としての破傷風毒素を含む特異的な抗原刺激に T 細胞は反応しなかった。しかし、末梢血単核球を植物レクチン (分裂促進因子) のフィトヘマグルチニン (植物性血球凝集素) や同種異系の B 細胞に曝露すると正常な T 細胞増殖応答を示した。さらに低 γ グロブリン血症であり、白血球上の MHC クラス II のすべてのアイソタイプが欠損しているものの、MHC クラス I アイソタイプは欠損していないことが明らかになった。ペンタミジンでの治療がうまくいき、II 型ベアリンパ球症候群 (BLS II) と診断された後、Christina は造血細胞移植を受けた。この移植で副作用は現れなかった。次のどの遺伝子の欠損がこの診断の根拠となるか。

- HLA-DQ
- CIITA (MHC クラス II トランスアクティベーター)
- RAG-1
- TAP-1
- CD3 ϵ

問5-18

16 歳の Brittany Hudson は鼻孔のあたりに小さな膿疱ができたため医師の診察を受けた。膿疱は広がり、今では慢性肉芽腫性炎症に伴う典型的な潰瘍の徴候を示している。この 1 年の間に、Brittany は左大腿に似たような病変を経験していたが、それは徐々に治っており強い色素沈着を伴う癬痕^{はんこん}として残っていた。上気道と下気道には慢性的な細菌性感染症の病歴もあった。末梢血のフローサイトメトリー解析で細胞表面の 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明らかになり、MHC クラス I 欠損症と診断された。次のどの遺伝子の欠損がこの病気の原因となるか。

- HLA-DM
- インバリアント鎖
- CLIP (クラス II 分子関連インバリアント鎖ペプチド)
- TAP-1 または TAP-2
- CIITA (MHC クラス II トランスアクティベーター)

第6章 B細胞の分化

問6-1

A列のB細胞分化段階とB列の免疫グロブリン遺伝子再編成あるいは発現状態を組み合わせよ。

A列	B列
a. 未熟B細胞	1. V-J再編成
b. 小型プレB細胞	2. 生殖細胞系列型H鎖遺伝子
c. 大型プレB細胞	3. V-DJ再編成
d. 幹細胞	4. μ H鎖と λ L鎖または κ L鎖が細胞表面に発現
e. 早期プロB細胞	5. VDJ再編成済み, 生殖細胞系列型L鎖遺伝子
f. 後期プロB細胞	6. D-J再編成

問6-2

B細胞が骨髄を離れる前に起こることは次のうちどれか。

- 末梢性免疫寛容
- 受容体編集
- 形質細胞への分化
- 濾胞中心細胞リンパ腫の形成
- 記憶B細胞の産生
- リンパ節, 血液, 二次リンパ組織間の再循環

問6-3

間質細胞は, 後期プロB細胞からプレB細胞までの分化に影響する分泌型B細胞分化増殖因子である _____ を産生する。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 幹細胞因子
- Kit
- IL-7
- VLA-4
- VCAM-1

問6-4

次の事柄のうち, 免疫グロブリンH鎖遺伝子座のアレル排除に関連しないものはどれか。

- RAG-1とRAG-2の活発な転写
- RAGタンパク質の分解
- 唯一の再編成した機能的H鎖遺伝子座の発現
- H鎖遺伝子座のクロマチン構造の再構築による遺伝子再編成への抵抗

- 機能的プレB細胞受容体の形成

問6-5

免疫グロブリンH鎖遺伝子座における連続した複数のVDJ遺伝子再編成は _____。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 機能的なH鎖形成の可能性を高める
- 常に免疫グロブリンH鎖遺伝子座の連続した遺伝子再編成を導く
- 小型プレB細胞の2つ目のチェックポイント完了後に起こる
- D断片とJ断片およびV断片とDJ断片が結合する際に, 残りのD断片が除去されるので行うことはできない
- B細胞に2つの異なるタイプのH鎖を発現させる可能性がある

問6-6

両相同染色体上でDJ_H鎖の再編成に失敗したB細胞は _____。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 骨髄中でアポトーシスによって死滅する
- 機能的な再編成ができるまでH鎖再編成を繰り返す
- クローン増殖を受ける
- 転写因子E2AとEBFの発現を増強させる
- μ H鎖と結合した代替L鎖を発現する

問6-7

免疫グロブリン遺伝子再編成に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- B細胞以外の細胞は免疫グロブリン遺伝子座のクロマチンを「閉じた」状態にしている。
- T細胞は免疫グロブリン遺伝子を転写することはない。
- H鎖遺伝子座上の各V断片の5'側にはプロモーターが1つだけ存在する。
- 転写因子Pax-5はH鎖C領域遺伝子の3'側に位置するエンハンサー配列に結合する。
- 免疫グロブリン遺伝子座の転写は, 遺伝子再編成の前に起こる。

問6-8

B-1細胞の特性に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- 多特異性がある。

- b. 胎生期に発生する。
- c. 細胞表面上に CD5 を発現する。
- d. 一般的に慢性リンパ性白血病の原因と関連する。
- e. VDJ 結合部の N スクレオチド多様性が高い。

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。

- a. 負の選択は骨髄ではなく二次リンパ組織で起こる。
- b. 負の選択は二次リンパ組織ではなく骨髄で起こる。
- c. 負の選択により、ヒトが一生の間に出会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する余裕が生まれる。
- d. 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。
- e. 負の選択は、体内における自己反応性 B 細胞の出現の阻止に貢献する。

問6-10

B 細胞分化過程で自己抗原と反応した際に、L 鎖遺伝子座に連続した再編成が生じることを _____ という。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 受容体編集
- b. 体細胞高頻度突然変異
- c. 染色体転座
- d. クローン消失
- e. アナジー

問6-11

A 列の用語に関連する記述を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. 骨髄の非リンパ系間質細胞	1. 1つの B 細胞では 1つの H 鎖遺伝子座と L 鎖遺伝子座のみを発現
b. アレル排除	2. L 鎖遺伝子の変化
c. 骨髄中の多価の自己抗原	3. ケモカインを介した高内皮細静脈への血液由来 B 細胞の移動
d. リンパ節皮質の非リンパ系間質細胞	4. アナジー状態の樹立
e. 骨髄中の 1 価の自己抗原	5. B 細胞分化のための接着分子と増殖因子の供給

問6-12

骨髄中で遭遇した 1 価の自己抗原に対して特異性のある未熟 B 細胞は _____。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. アナジーとして知られる分化休止状態に入る
- b. 細胞表面に異常な高レベルの IgM を発現する
- c. 活性化するが細胞表面に IgD を発現できなくなる
- d. 骨髄にとどまりアポトーシスによって死滅する
- e. 受容体編集を起こす

問6-13

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。

- A. 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しているのかを説明せよ。
- B. プレ B 細胞白血病で発現している免疫グロブリンと、未熟 B 細胞で発現している免疫グロブリンの違いについて述べよ。

問6-14

B 細胞分化のチェックポイントに関する記述で正しいものを、次のうちからすべて選べ。

- a. H 鎖が代替 L 鎖と会合することで正常な VDJ 再編成が起こる。
- b. L 鎖が代替 H 鎖と会合することで正常な VJ 再編成が起こる。
- c. 分化している B 細胞の増殖は、最初のチェックポイントを無事に通過した結果の 1 つである。
- d. L 鎖遺伝子再編成は、シグナル伝達が可能な B 細胞受容体が細胞表面に産生されるまで継続する可能性がある。
- e. いずれかのチェックポイントを通過できなかった場合、分化している B 細胞はアポトーシスを起こす可能性がある。
- f. B 細胞は 2 つ目のチェックポイントを通過する前に L 鎖タンパク質が合成されている必要がある。
- g. B 細胞は、H 鎖再編成に成功する前にプレ B 細胞受容体を形成できる。

問6-15

A 列の用語に関連する記述を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. 親和性成熟	1. B 細胞の血中から二次リンパ組織への移動を促進する。

- b. 記憶 B 細胞
 - c. ケモカインの濃度勾配
 - d. 形質細胞
 - e. 一次リンパ濾胞
- 2. 骨髄に移動して抗体を分泌できる。
 - 3. 未熟 B 細胞が成熟ナイーブ B 細胞へ分化する場である。
 - 4. クラススイッチを起こした高親和性の抗原受容体を発現する。
 - 5. 抗原に曝されると胚中心で起こる過程である。

問6-16

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)、好中球減少症(血液中の好中球が少ない状態)、赤血球沈降速度 30 mm/時 (基準値 < 20 mm/時)、血清 IgG 値 4,500 mg/dL (基準値 $600 \sim 1,500$ mg/dL) であり、IgA 値と IgM 値は通常の値をはるかに下回っていた。骨格検査では、脊椎、肋骨、頭蓋骨に溶骨性病変が認められた。骨髄検体には 75% の形質細胞の浸潤がみられた。また、尿タンパク質の上昇はベンス・ジョーンズタンパク質(免疫グロブリン L 鎖)が原因であるとわかった。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。

- a. 血清 IgG は多クローン性である。
- b. 骨髄への形質細胞浸潤により空間が占有された結果、患者は貧血と好中球減少症を呈する。
- c. 化膿性細菌感染症に対する感受性は影響を受けない。
- d. 血清 IgG は IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 からなり、その割合はほぼ等しい。

- e. κL 鎖と λL 鎖が尿中から大量に検出される。

問6-17

特に問題もなく妊娠 39 週齢で生まれた Thomas Harrison は、乳児期の 8 か月間は正常に発育した。その後 12 か月間で、2 回の急性中耳炎(中耳感染症)、副鼻腔炎、左大腿表在性蜂巣炎(レンサ球菌皮膚感染症)を含め、いくつかの感染症に対して抗菌薬を服用した。2 日前にも Thomas は上気道感染症にかかり、発熱、眠気、痙攣を経験した。腰椎穿刺で脳脊髄液中に B 型インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae* type B : HiB)が確認された。セフトリアキソンを静脈内注射したところ、24 時間後には状態が安定した。検査の結果、総リンパ球数は正常値を示したが、B 細胞マーカーである CD19 に対する抗体を用いたフローサイトメトリーにより、B 細胞が存在しないことが明らかとなった。CD3, CD8, CD4 に対する抗体を用いたフローサイトメトリーにより、細胞傷害性 T 細胞およびエフェクター CD4 T 細胞の存在は確認された。血清 IgG 値および IgM 値は著しく低く、それぞれ 75 mg/dL と 10 mg/dL (IgG の基準値 $600 \sim 1,500$ mg/dL, IgM の基準値 $75 \sim 150$ mg/dL) であり、IgA は検出されなかった。Thomas の 2 人の姉(4 歳と 7 歳)も、幼児期にこのような反復感染を経験していた。母方の叔母には Thomas と同年齢の男児がいるが、彼も中耳炎と副鼻腔炎を繰り返していた。ごく最近では、化膿性細菌による重症の肺炎にかかり、抗菌薬によって治療された。Thomas は、3 ~ 4 週の間隔で免疫グロブリン静注療法による治療を開始し、反復感染は和らいだ。これらの所見に最も当てはまる診断は次のうちどれか。

- a. 高 IgM 症候群
- b. X 連鎖無 γ グロブリン血症
- c. 慢性肉芽腫症
- d. RAG-1/RAG-2 欠損症
- e. MHC クラス I 欠損症

第7章 T細胞の分化

問7-1

T細胞は分化に伴いどのように組織を移動するか、正しいものを選び。

- 胸腺→骨髄→脾臓
- 胸腺→骨髄→胸腺
- 骨髄→胸腺→リンパ節
- リンパ節→胸腺→脾臓
- 骨髄→リンパ節→胸腺

問7-2

T細胞分化に関する次の記述のうち、間違っているものはどれか。

- γ 鎖および δ 鎖の再編成は、T細胞系列へと運命決定したダブルネガティブ段階と、まだ $\alpha\beta$ 型もしくは $\gamma\delta$ 型への運命が決定していないダブルポジティブ段階のどちらでも起こりうる。
- α 鎖の機能的再編成に成功した後でも、 $\gamma\delta$ 型に運命決定した細胞となることができる。
- γ 鎖と δ 鎖のどちらもpT α 鎖とは会合しない。
- T細胞分化は $\alpha\beta$ 型系列へと分化しやすい傾向がある。
- 1つの β 鎖遺伝子座中には2つのC β 断片とそれに伴うD β 、J β 断片が存在するので、機能的な β 鎖ができるまで最大4回の再編成を試みることができる。
- $\gamma\delta$ 型T細胞は胸腺内で正や負の選択を受けない。

問7-3

プレT細胞受容体に関する次の記述のうち、正しいものすべてを選び。

- プレT細胞受容体は、胸腺細胞がダブルポジティブ細胞になった時点で発現し始める。
- プレT細胞受容体とプレB細胞受容体は、受容体遺伝子座の両鎖の再編成後に分化のチェックポイントとして働く。
- MHC結合ペプチドがプレT細胞受容体のリガンドとして機能する。
- 増殖はプレT細胞受容体の活性化により起こる結果の1つである。
- プレT細胞受容体はCD3複合体および ζ 鎖と相互作用してアレル排除を促進する必要がある。

問7-4

$\gamma\delta$ 型T細胞に関する次の記述のうち、間違っているものを選び。

べて選べ。

- $\gamma\delta$ 型T細胞受容体はCD3タンパク質がなくても細胞表面に発現することができる。
- Tリンパ球の中ではマイナーな亜集団である。
- $\gamma\delta$ 型T細胞受容体遺伝子の再編成は末梢で起こる。
- どの分化段階であれ、 γ 鎖あるいは δ 鎖がpT α 鎖と会合することはない。
- $\gamma\delta$ 型T細胞は、 $\alpha\beta$ 型T細胞と同じ骨髄由来の前駆細胞から分化する。

問7-5

胸腺を除去された成人のT細胞レパトリーに関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- ディジョージ症候群患者に似る。
- MHCに依存しない。
- $\gamma\delta$ 型T細胞が優勢である。
- 感染防御にかかわるT細胞免疫応答を惹起できない。
- 自己複製して長寿であり、胸腺から補充される必要がない。

問7-6

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説明せよ。

問7-7

A列の言葉の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. Th-POK	1. β 鎖/pT α 鎖- β 鎖/pT α 鎖
b. Notch1	2. 胸腺上皮で組織特異抗原の発現を促す。
c. スーパーダイマー	3. ダブルポジティブ胸腺細胞からCD4 T細胞への分化に必要な転写因子
d. FoxP3	4. T細胞分化に必要な遺伝子群の発現を促す。
e. AIRE	5. 制御性T細胞で重要な働きをする転写因子

問7-8

正の選択は胸腺の _____ で起こり、 _____ が関与する。下線部に入

る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- a. 皮質/ダブルポジティブ胸腺細胞
- b. 皮質/ダブルネガティブ胸腺細胞
- c. 髄質/ダブルポジティブ胸腺細胞
- d. 髄質/ダブルネガティブ胸腺細胞
- e. 髄質/運命決定前の胸腺細胞前駆細胞

問7-9

正の選択の際に MHC クラス I 分子が選択された場合、 。
下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. CD8 遺伝子の発現が停止する
- b. その胸腺細胞は CD8 系列へと運命決定される
- c. もう一方の染色体上で引き続き α 鎖の遺伝子再編成が起こり、2つの受容体をもつ成熟 T 細胞となる
- d. その胸腺細胞は CD4 T 細胞へと分化する
- e. CD4 遺伝子の発現が増強される

問7-10

MHC 拘束の説明として正しいものは次のうちどれか。

- a. 自己 MHC 分子と反応できない T 細胞受容体をもつ胸腺細胞を除去すること。
- b. 負の選択を生き抜いた胸腺細胞を、選択的に生存させ増殖させること。
- c. T 細胞が、ある特定の MHC 分子に結合したペプチド抗原しか認識できないこと。
- d. あるペプチド抗原に反応しない状態のこと。
- e. MHC クラス I 分子とクラス II 分子のいずれもが細胞上に発現していない状態のこと。

問7-11

A 列の言葉の説明を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. T 細胞受容体編集	1. CD4 T 細胞か CD8 T 細胞のいずれか一方が血中に存在しない病態
b. 正の選択	2. 自己反応性 T 細胞の除去
c. ベアリンパ球症候群	3. 機能的な T 細胞受容体ができるまで α 鎖の遺伝子再編成が繰り返されること
d. 負の選択	4. 個人の MHC アロタイプとの反応にもとづいた T 細胞レパトリーの選択
e. MHC 拘束	5. ペプチド抗原が適切な 1 つの MHC 分子に提示されたときにだけ、T 細胞を活性化できること

問7-12

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 II 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。

- a. 負の選択を受け、アポトーシスが起る。
- b. 細胞増殖が起る。
- c. 2 番目の β 鎖遺伝子座の再編成が起る。
- d. 正の選択を経て CD4 T 細胞へと分化する。
- e. 正の選択を経て CD8 T 細胞へと分化する。

問7-13

MHC クラス II 分子を発現するのは少数の細胞種に限られている。

- A. それらはどのような細胞か。
- B. それらのうち、胸腺に存在する細胞および胸腺を循環する細胞はどれか。また、正および負の選択におけるこれらの細胞の役割は何か。

問7-14

健康で感染のない状態においては、胸腺外で自己抗原と出会った成熟ナイーブ T 細胞は、通常 。下線部に入るものをすべて選べ。

- a. その抗原を提示している細胞を攻撃する自己免疫応答を起す
- b. 制御性 T 細胞によって抑制される
- c. 活性化誘導性細胞死に陥る
- d. アナジー状態となる
- e. α 鎖の遺伝子再編成を継続する

問7-15

制御性 T 細胞の特徴として間違っているものは次のうちどれか。

- a. CD25 を発現する。
- b. 同じ抗原提示細胞上で相互作用する他のナイーブ T 細胞の増殖を増強する。
- c. CD4 を発現する。
- d. 転写因子 FoxP3 を発現する。
- e. MHC クラス II に拘束された自己抗原を認識する T 細胞受容体をもつ。

問7-16

Raija Berglund は 6 か月齢のときに、両親に連れられてフィンランドから米国へ移住してきた。Raija は 2 歳頃から、口、皮膚、爪などに皮膚粘膜カンジダ症を慢性的に発症していたが、突発的に悪化した際に一時的に抗カンジダ療法を行うことにより治

療は奏効していた。5歳のときに一度重篤な食道カンジダ症にかかり、ケトコナゾールを用いた全身治療を行った。その際の血液検査では、B細胞数、T細胞数、IgM値、IgG値、IgA値は正常であったが、カルシウムおよび副甲状腺ホルモン値が低下していた。副甲状腺機能低下症という診断がなされ、カルシウムとビタミンDの服用による治療が行われた。13歳の誕生日を迎えた頃から、Raijaは起立時の立ちくらみ(起立性低血圧症)を経験し、食欲不振、倦怠感、体重減少を訴えるようになった。生化学検査により副腎ホルモン値の低下が判明し、アジソン病(慢性副腎機能低下症)と診断されて、プレドニゾン投与が開始された。担当の内分泌科医は、Raijaの病歴から、遺伝性

疾患である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)を疑い、Raijaの両親に他の自己免疫疾患症状を合併するリスクが高いため今後の徴候に注意して監視するよう告げた。この疾患の原因と考えられるのは次のうちどれか。

- a. AIREの過剰発現
- b. 胸腺における末梢組織特異ペプチドの発現低下
- c. 日和見感染症に対する感受性が高くなるB細胞の機能不全
- d. 正の選択の破綻
- e. デイジョージ症候群

第8章 T細胞を介した免疫

問8-1

T細胞プライミングについての記述で間違っているものは次のうちどれか。

- 一次リンパ組織で起こる。
- ナイーブT細胞をエフェクターT細胞へと分化させる。
- 適応免疫応答における一次免疫応答の最初の段階である。
- ナイーブT細胞と抗原提示細胞との相互作用を必要とする。
- リンパ節、バイエル板、扁桃だけでなく、さまざまな場所で起こる。

問8-2

次の細胞種のうち、ナイーブT細胞と相互作用してその活性化を誘導できないものをすべて選べ。

- B細胞
- 感染組織に常在するマクロファージ
- 二次リンパ組織に常在するマクロファージ
- 成熟樹状細胞
- 未熟樹状細胞

問8-3

未熟樹状細胞が活性化樹状細胞になった際に起こらないことは次のうちどれか。

- リンパ節皮質のT細胞領域への定着
- 指状の樹状突起の形成
- 細胞表面MHCクラスII分子の発現上昇
- 抗原処理機能の喪失
- B7発現の喪失

問8-4

ナイーブT細胞の説明として間違っているものは次のうちどれか。

- ナイーブT細胞は血液からとリンパからの2種類の経路を介してリンパ節に入る。
- ナイーブT細胞は二次リンパ組織においてのみ活性化される。
- ナイーブT細胞は、T細胞プライミングが起こった後にエフェクターT細胞に分化する。
- ナイーブT細胞はリンパ節の皮質と髄質の両方で活性化される。
- ナイーブT細胞は樹状細胞によってのみ活性化され、マクロファージやB細胞によっては活性化されない。

問8-5

エフェクターT細胞の感染組織へのホーミングは、エフェクターT細胞表面の_____の発現上昇によってもたらされる。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- VLA-4
- L-セレクチン
- CD28
- VCAM-1
- B7

問8-6

ナイーブT細胞の説明として、正しいものをすべて選べ。

- ナイーブT細胞は、特異抗原に遭遇しなければ、一般的には2～3週間生存する。
- ナイーブT細胞は、特異的なペプチド-MHC複合体に出会うと構造変化をきたすLFA-1分子を発現している。
- ナイーブT細胞はエフェクターT細胞と同じ経路でリンパ節を出る。
- ナイーブT細胞が発現するICAM-3は、樹状細胞上のDC-SIGNと高親和性に結合する。
- ナイーブT細胞は細胞表面にS1P受容体を発現し、これによって循環に戻ることができる。

問8-7

特異抗原によって活性化されたT細胞についての記述で間違っているものは次のうちどれか。

- CD28を介して補助刺激シグナルを受け取る。
- スフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体の発現を抑制する。
- エフェクターT細胞に分化するのに数日を要する。
- IL-2の産生とIL-2への応答を停止する。
- CTLA-4を発現し始め、これによりT細胞増殖が制限される。

問8-8

樹状細胞はナイーブT細胞を活性化できるが、マクロファージやB細胞は活性化できない。その理由として正しいものは次のうちどれか。

- マクロファージやB細胞は活性化するまでMHCクラスII分子を発現しないから。
- 樹状細胞は感染部位で、自然免疫受容体が刺激された後にB7の発現を上昇させるから。

- c. 樹状細胞は CTLA-4 をより強く発現するから。
- d. マクロファージと B 細胞は抗原を処理しないから。
- e. 樹状細胞は Toll 様受容体を用いて抗原を長期間保持するから。

問8-9

転写因子 NF- κ B, AP-1, NFAT の説明として正しいものは次のうちどれか。

- a. これらの転写因子が活性化される前に、補助受容体 CD28 がそのリガンドである CD4 に結合しなければならない。
- b. これら3つの転写因子が活性化された後に Lck が ITAM と ZAP-70 をリン酸化する。
- c. これら3つすべての転写因子は、ヘルパー T 細胞が IL-2 を産生する前に活性化されなければならない。
- d. 転写因子 AP-1 の活性化はヘルパー T 細胞と未熟な樹状細胞が相互作用した後に起こる。
- e. T 細胞受容体からのシグナル伝達により NF- κ B が活性化されるが、NFAT は活性化されない。

問8-10

シクロスポリン A は、アロ反応性 T 細胞による移植片拒絶反応を防ぐために、移植患者によく用いられる免疫抑制薬である。この薬物は、T 細胞受容体からサイトカイン IL-2 や IL-2 受容体 α 鎖をコードする遺伝子の、核内での転写に至るシグナル伝達経路に干渉することで作用する。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8-11

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。

- a. B7 分子の発現上昇
- b. 高親和性 IL-2 受容体の発現
- c. T 細胞のアナジー
- d. T 細胞のアポトーシス
- e. ITAM のリン酸化

問8-12

_____ は、自身が分化した二次リンパ組織から出ることなく、そこにどまっている。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. CD4 T_H1 細胞
- b. CD4 T_{EH} 細胞
- c. 細胞傷害性 CD8 T 細胞
- d. T_{reg} 細胞
- e. 上記のすべて

問8-13

A 列に挙げた T 細胞の種類の説明として正しいものを B 列から選べ。

A 列	B 列
a. T _{reg} 細胞	1. 好塩基球, マスト細胞, 好酸球, B 細胞が寄生虫感染に応答するのを助ける。
b. CD8 T 細胞	2. 真菌や細胞外細菌の感染に対する好中球の応答を増強する。
c. T _H 1 細胞	3. エフェクター CD4 および細胞傷害性 CD8 T 細胞の機能を抑制する。
d. T _H 2 細胞	4. IL-12 と IFN- γ の影響下で分化する。
e. T _H 17 細胞	5. 標的細胞に向けてサイトトキシンを放出し, アポトーシスを誘導する。

問8-14

サイトトキシンの説明として正しいものは次のうちどれか。

- a. サイトトキシンは二次リンパ組織において細胞傷害性 CD8 T 細胞により放出される。
- b. サイトトキシンは感染した標的細胞に結合した後に細胞傷害性 CD8 T 細胞により合成される。
- c. グランザイムとパーフォリンはサイトトキシンの2つの例である。
- d. 細胞傷害性 CD8 T 細胞により放出されるサイトトキシンは T_{reg} 細胞からも放出される。
- e. サイトトキシンはネクローシスを誘導することで標的細胞を殺傷する。

問8-15

サイトカイン受容体シグナル伝達の説明として正しいものは次のうちどれか。

- a. リン酸化されていない STAT の二量体は核へ移行し遺伝子発現を活性化する。
- b. JAK はサイトカインが結合した後に二量体を形成してお互いをリン酸化する。
- c. サイトカイン受容体はリガンドであるサイトカインが結合する前に二量体を形成する。
- d. リン酸化された STAT がリン酸基を付加することで JAK を活性化する。
- e. リン酸基の除去が JAK と STAT の両方を活性化する。

問8-16

関連認識の説明として、最も適切なものは次のうちどれか。

- a. 抗原提示細胞から T 細胞への補助刺激シグナルの伝達

- b. T_{FH} 細胞と、同じ抗原の異なるエピトープに特異性をもつナイーブ B 細胞との間の相互作用であり、その際 B 細胞は抗原提示細胞として機能する。
- c. Toll 様受容体と自然免疫応答との連関
- d. 抗原提示の過程で起こる、処理された抗原ペプチドと MHC 分子との相互作用
- e. 細胞接着分子と他の細胞表面受容体 - リガンド結合が関与する、T 細胞と抗原提示細胞との接触領域

問8-17

2年前に南インドから米国に移住した19歳の青年 Vijay

Kumar は、鼻腔粘膜の病変と、頬と殿部の結節性皮膚病変が認められている。皮膚生検では、マイコバクテリアの凝集塊が多数見つかった。皮膚病変部の T 細胞は IL-4, IL-5, IL-10 を産生していた。診断として最も適切なものは次のうちどれか。

- a. 結核
- b. らい腫型ハンセン病
- c. リーシュマニア症
- d. 類結核型ハンセン病
- e. アレルギー性皮膚炎

第9章 B細胞と抗体による免疫

問9-1

抗原による免疫グロブリンの架橋はB細胞活性化のためのシグナル伝達の始動に必須であるが、これだけでは必ずしも十分ではない。ナイーブB細胞をフルに活性化し、また分化させるにはB細胞補助受容体の関与も必要である。この受容体とリガンドについて記述し、どのようにB細胞活性化を促進するかを説明せよ。

問9-2

以下の記述のうちB細胞活性化に関係しないのはどれか。

- CR2(補体受容体2), CD19, CD81 からなる補助受容体が近接し会合すること
- 表面免疫グロブリンの凝集
- 細胞質のタンパク質チロシンキナーゼの活性化
- Ig α および Ig β の細胞質側末端の関与
- ITAM の脱リン酸

問9-3

- 対応する特異的抗原を認識した直後のB細胞が、どのようにしてリンパ節のT細胞領域とB細胞領域の境界にとどまるようになるかを説明せよ。
- このことがB細胞活性化に関して必要な理由を述べよ。

問9-4

濾胞樹状細胞が産生し、急速なB細胞分裂と中心芽球への分化に必要なものを選び。

- CD40 リガンドと IL-4
- TNF- α , LT- α および LT- β
- CCL21 と CCL19
- CD44, CD38 および CD77
- BAFF, IL-15, IL-6 および 8D6

問9-5

胚中心に関する次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- 胚中心はアポトーシス細胞を含む。
- 胚中心は抗原曝露前に存在する。
- 濾胞樹状細胞は胚中心かB細胞が記憶細胞に分化する部位である。
- 親和性成熟が起こる。
- 非分裂性のB細胞から構成される。
- B細胞が記憶B細胞へ分化する場所である。

問9-6

胸腺を欠損して出生した個体に関する以下の記述のうち正しいものを1つ選べ。

- 抗体を作ることができない。
- 胸腺をもつ健常者と同様のB細胞機能をもつ。
- IgM に比して IgG のレベルが増加している。
- B細胞数が異常に低下している。
- B細胞のクラススイッチがうまく誘導されない。

問9-7

ナイーブB細胞と異なる、形質細胞のみでみられる性質をすべて選べ。

- 細胞表面免疫グロブリンの発現がない。
- 細胞表面上のMHCクラスII分子の発現レベルの上昇がみられる。
- 免疫グロブリン分泌が盛んである。
- クラススイッチが誘導され得る。
- 細胞分裂が誘導され得る。

問9-8

Fc受容体 Fc α RI について当てはまらない記述を選べ。

- 親和性が中等度の受容体である。
- シグナル伝達には共通 γ 鎖が必要である。
- 二量体IgAに結合する。
- コードする遺伝子は、IgGやIgEに対するFc受容体をコードする遺伝子とは異なる染色体上に存在する。
- IgAで被覆された病原体の食作用を仲介する。

問9-9

A列の受容体とB列の記述を一致させよ。

A列	B列
a. ポリIg受容体	1. IgGを血流中から組織の細胞外スペースに輸送する。
b. Fc γ RIII (CD16)	2. NK細胞の抗体依存性細胞性細胞障害を促進する。
c. Fc ϵ RI	3. マスト細胞上の抗原抗体複合体を架橋し脱顆粒を誘導する。
d. FcRn	4. 二量体IgAに結合し、トランスサイトシスを促進する。

- e. FcγRI (CD64) 5. マクロファージにおける貪食作用を誘発する。
- f. FcγRIIB1 (CD32) 6. B細胞活性化を抑制する。

問9-10

消化管，眼，鼻，喉，気道，泌尿器，生殖管および乳腺の粘膜上皮を防御する抗体はどれか。

- IgG
- IgM
- IgE
- 単量体 IgA
- 二量体 IgA

問9-11

中和抗体に関する説明として正しいものはどれか。

- 中和抗体は抗原に対する親和性が低いことが多い。
- 中和抗体は病原体の自然感染に反応して形成されるもので、ワクチン接種では誘導されない。
- 腸管で保護作用を発揮する中和抗体は一般的に IgA のタイプである。
- 中和抗体が効果を発揮するには補体が必要である。
- 中和抗体は病原体が細胞表面の受容体に結合した後に作用する。

問9-12

IgE の説明として正しいものをすべて選べ。

- IgE はおもにウイルス感染症に有効である。
- IgE に病原体が結合すると、平滑筋の収縮や血管の透過性亢進を引き起こすメディエーターが放出される。
- IgE に対し FcRn は高親和性をもち、IgE は FcRn に結合して結合組織の細胞外液へと輸送される。
- IgE は抗原結合の有無にかかわらず好中球により速やかに貪食される。
- IgE は抗原非存在下でも、マスト細胞、好塩基球および活性化好酸球に高親和性をもち、これらと結合する。

問9-13

上皮細胞の基底膜側表面に存在するポリ Ig 受容体は ___ を介して ___ と結合する。a ~ e の組み合わせで正しいものをすべて選べ。

- J 鎖；二量体 IgA
- J 鎖；単量体 IgA
- C_H2 ドメイン；単量体 IgA

- J 鎖；IgM
- C_H3 ドメイン；IgG

問9-14

受動免疫の例に該当するものをすべて選べ。

- ワクチン接種後の抗体産生
- 胎生期における胎盤由来 IgG の移入
- 母乳による IgA の供給
- インフルエンザ感染後の抗体産生
- 免疫不全の個体に対する免疫グロブリン静脈内投与療法
- 毒蛇に噛まれた後の抗毒素投与

問9-15

可溶性多価抗原に結合した IgG 複合体は補体活性化の古典経路を活性化し、その結果複合体上に ___ が沈着し、 ___ をもつ細胞によるエンドサイトーシスの標的となる。

- C4b / CR2 と Fc 受容体
- C3b / CR2 と Toll 様受容体
- C5-C9 / CR1 と Fc 受容体
- C3b / CR1 と Fc 受容体
- C2a / CR2 と Toll 様受容体

問9-16

赤血球は小型の免疫複合体を結合する受容体を用いて、これらの血中からの除去を促進している。その受容体を以下から選べ。

- IgG
- C1q
- C3b
- CR2
- F タンパク質

問9-17

- FcRn 受容体はどのようにして細胞障壁を越えて IgG 抗体を輸送しているか説明せよ。また細胞障壁となるのはどのような細胞か答えよ。
- 輸送されたものは最終的にどこに到達するのか答えよ。

問9-18

Anthony Hoffnagle は生後6か月のときに肺炎を起こして入院したが、それまでは健康であった。翌年、彼は肺炎、化膿性関節炎、熱性けいれんなどで計5回も入院することになった。そして昨日、Anthony は *Pneumocystis jirovecii* による肺炎と診断され、担当医から免疫の専門家と相談するように勧められた。検査の結果、B細胞数とT細胞数は正常だったが好中球減少

がみられた。また IgM 値の軽度上昇と IgG 値および IgA 値の顕著な低下が認められた。好中球に対する自己抗体は検出されず、肝機能は正常であった。さらに骨髄穿刺を行ったところ、骨髄系細胞成熟過程における前骨髄球-骨髄球間での分化の異常が示唆された。この結果から、Anthony は X 連鎖高 IgM 症候群と診断された。両親は Anthony が長期間の治療、すなわち免疫グロブリン静注療法、予防的な抗菌薬投与、および好中球減少症に対処するための顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の定期的な投与が必要である旨を告げられた。遺伝子解析の結果、

_____ をコードする遺伝子の読み枠のずれおよび終止コドン変異により、この遺伝子の転写異常が起こっていることが明らかになった。下線部に入る言葉を以下から選べ。

- a. CD40 リガンド
- b. CD3
- c. CD19
- d. RAG1
- e. CD81

第10章 粘膜表面における感染制御

問10-1

粘膜は、以下の解剖学的部位のうち、_____を除くすべての部位に存在する。

- a. 授乳中の乳房
- b. 尿生殖器
- c. 四肢
- d. 消化器官
- e. 唾液腺
- f. 涙腺
- g. 呼吸器
- h. 膀胱

問10-2

次のうち、一部またはすべての粘膜表面の特徴として当てはまらないものをすべて選べ。

- a. 粘液と呼ばれる粘性のある液体の分泌
- b. 生殖活動
- c. 栄養素の吸収
- d. ガス交換への参加
- e. 感覚活動への参加
- f. 生体の免疫活動の約25%を担っている。
- g. 密着結合による上皮層の結合
- h. 約20～30日ごとに組織が再生される。

問10-3

共生微生物に関する次の記述のうち、誤っているものを選べ。

- a. 共生微生物は、腸の上皮層を通過しても病気を引き起こすことのない有用な微生物である。
- b. 共生微生物がない場合、腸の二次リンパ組織は未発達である。
- c. 腸管内腔の共生微生物に対する抗体が絶えず生成される。
- d. 共生微生物は病原体と資源を奪い合うため、病原体細菌の増殖を抑える。
- e. 大腸には、小腸よりも多くの共生微生物が存在する。

問10-4

A列の言葉の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. 粘膜	1. 腸内微生物叢を構成するもの

- b. 盲腸
- c. 全身免疫系
- d. ムチン
- e. 共生微生物
- 2. 全身に分布する上皮の表面
- 3. 上皮を保護する糖タンパク質
- 4. 小腸と大腸の間に位置する。
- 5. 皮膚を突破する病原体から身を守る。

問10-5

胃の粘液のおもな働きを以下から選べ。

- a. 摂取された微生物を捕捉して殺す。
- b. 複雑な栄養素を酵素で分解する。
- c. 酸性化した環境から上皮細胞を保護する。
- d. 腐食性の胃液から微生物相を保護する。
- e. 消化過程を遅らせて吸収を最大化する。

問10-6

M細胞に関する次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- a. M細胞はパイエル板とリンパ濾胞の上に戦略的に配置されている。
- b. M細胞はムチンを分泌する。
- c. M細胞はトランスサイトーシスにより、内腔から免疫細胞へ抗原を移動させる。
- d. M細胞は、栄養の吸収を高めるために膜の突起を広範囲にもつ。
- e. M細胞は共刺激分子を発現し、ナイーブエフェクターT細胞を活性化する。

問10-7

A列の言葉の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. 粘膜固有層	1. 消化管と気道の入り口に位置する。
b. パイエル板	2. 消化管の結合組織にあるリンパ節の連なり
c. ワルダイエル輪	3. ドーム状にふくらんだリンパ球の集合体で、腸の内腔に突出している。
d. M細胞	4. 抗原を腸管上皮の基底側面にあるポケットに輸送する。
e. 腸間膜リンパ節	5. 限られた範囲の抗原特異性をもつCD8 T細胞
f. 上皮細胞間リンパ球	6. 腸管上皮の下にある結合組織

問10-8

粘膜B細胞および/またはT細胞に関する次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- 腸のエフェクターT細胞は、IL-10を分泌する樹状細胞と相互作用した後、高レベルの炎症性サイトカインを産生する。
- B細胞やT細胞は、MAdCAM-1と相互作用することで粘膜組織にホーミングする。
- 腸管内のレチノイン酸とTGF- β はIgAへのクラススイッチに貢献する。
- 活性化されたエフェクターT細胞は粘膜固有層に、形質細胞は上皮に存在する。
- パイエル板は、胚中心をもたないという点でリンパ節と異なる。

問10-9

腸管粘膜組織における免疫応答が、全身の非粘膜組織で開始される免疫応答と異なる点を2つ挙げよ。

問10-10

上皮細胞間リンパ球に関する次の記述のうち、誤っているものをすべて選べ。

- 粘膜上皮層の細胞の約10%を占める。
- CD4T細胞とCD8T細胞の両方から構成されている。
- 活性化されたCD8T細胞に類似した顆粒を含む。
- 活性化されたエフェクターT細胞であり、抗原特異性の範囲が狭い。
- ケモカイン受容体をもたないので、上皮層にとどまることができる。
- $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを発現し、上皮表面のE-カドヘリンと結合する。

問10-11

腸の粘膜固有層に存在するマクロファージと皮膚に存在するマクロファージの重要な違いは、前者が_____ことである。

- 細菌性病原体を貪食・殺傷することができない
- 補助刺激因子B7を大量に発現する
- 炎症性サイトカインの産生に必要なシグナル伝達受容体をもたない
- より高レベルのTLRを発現している
- 腸管粘膜では非常にまれである

問10-12

腸液中の免疫グロブリンは_____が優勢であるのに対し、尿生

殖器系の免疫グロブリンは_____が優勢である。

- 二量体IgA/IgE
- IgE/二量体IgA
- 二量体IgA/五量体IgM
- 二量体IgA/IgG
- 五量体IgM/単量体IgA

問10-13

次の組み合わせのうち、不一致のものはどれか？

- NOD1：腸管上皮の細胞質受容体
- NLRP3：インフラマソームの形成を補助する。
- 腸管マクロファージ：プロフェッショナル抗原提示細胞
- TLR5：上皮細胞の頂端部および側底部表面でフラジェリンを検出する。
- 好中球：CXCL8によって引き寄せられる。

問10-14

GALTで活性化されたTリンパ球は、その後_____を除く以下のすべてにホーミングする。下線部に該当するものをすべて選べ。

- 授乳中の乳腺の粘膜リンパ組織
- 脾臓
- 呼吸器粘膜リンパ組織
- 全身のリンパ節
- 消化管粘膜リンパ組織
- 皮膚リンパ組織

問10-15

Richard Brennanは、10歳のときにウィルソン病(組織への銅の蓄積として現れる)と診断された後、ペニシラミン療法を開始された。治療開始から10か月後、彼は複数の副鼻腔感染症と1回の肺炎を経験したが、最近になって急性下痢、嘔吐、発熱、悪臭を伴う腸内ガスによって救急外来を受診した。検便の結果、ランブル鞭毛虫 *Giardia lamblia* の栄養体が検出された。血液検査では、B細胞とT細胞は正常値、IgMとIgGも正常値であったが、IgAは6mg/dLと著しく低下していた(正常範囲40~400mg/dL)。Richardはメトロニダゾールを用いてランブル鞭毛虫症の治療を受けた。彼の選択的IgA欠損は、以前に一部のウィルソン病患者の合併症として報告されたことがあるペニシラミンとの関連が考えられた。実際、ペニシラミン療法が中止されるとIgA値は正常値に戻った。これは薬物による一過性のIgA欠乏症の一例である。ペニシラミン服用中のRichardの消化管内腔や粘膜分泌物に存在したであろう抗体は(すなわち二量体IgAと同じ輸送受容体を利用する抗体は)、

次のうちどれか？

- a. IgD
- b. IgM

- c. IgG
- d. IgE
- e. 上記以外のもの

第11章 免疫記憶とワクチン接種

問11-1

次の文章の正誤を判定せよ。

- 二次免疫応答は、一次免疫応答と同じ時間をかけて効果を発揮する。
- 感染性病原体に2回目に曝された場合、死亡率が低下する。
- 粘膜二次リンパ組織で起きた免疫応答のみが防御免疫を提供できる。
- 同じ季節に二度目の風邪をひいたとしたら、それはおそらく違うタイプの風邪のウイルスによるものである。
- 二次免疫応答で作られる形質細胞は、一次免疫応答で作られる形質細胞より寿命が長い。
- 一次免疫応答では、記憶B細胞のみが産生される。

問11-2

次のうち、不一致の組み合わせなのはどれか。

- 記憶細胞の活性化：二次免疫応答
- 中枢記憶T細胞：非リンパ系組織に限定される。
- 防御免疫：一次免疫応答後も抗体は持続する。
- 中和抗体：ウイルスを覆って感染を防ぐ。
- IL-6：長命形質細胞の生存を維持する。

問11-3

免疫記憶に関する以下の記述のうち、誤っているものをすべて選べ。

- 一次免疫応答において、エフェクターB細胞は記憶B細胞より数が多い。
- 形質細胞の小さな集団は、病原体が体外に排出された後、病原体特異的な抗体を分泌する。
- 記憶T細胞は二次免疫応答で産生されるが、一次免疫応答では産生されない。
- 記憶T細胞と記憶B細胞は、二次リンパ組織でクローン拡大により発生する。
- 二次免疫応答で産生された記憶B細胞は、親和性成熟のために、一次免疫応答で産生された記憶B細胞よりも効果的である。
- 防御免疫は病原体の種類に関係なく同じ期間持続する。

問11-4

抑制性受容体FcγRIIB1に関する次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- FcγRIIB1は、ナイーブB細胞と形質細胞の両方において

アポトーシスを誘導する可能性がある。

- FcγRIIB1は膜結合型IgMと結合して、ナイーブB細胞を不活性化する抑制性シグナルを伝達する。
- FcγRIIB1は抗原と複合体を形成したIgGに結合する。
- FcγRIIB1は記憶B細胞に発現している。
- FcγRIIB1の発現により、インフルエンザウイルスなどの頻繁に変異する病原体に対するその後の免疫応答が制限される。

問11-5

長寿の記憶B細胞の樹立と維持に関与しないものを選べ。

- 細胞分裂による記憶細胞集団の補充
- クラススイッチ
- 体細胞高頻度突然変異
- 一次免疫応答後の抗原の長期残存
- 骨髄の間質細胞との相互作用

問11-6

記憶T細胞に関する以下の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- 二次リンパ系器官ですべて活性化される必要がある。
- CD28を介した共刺激を必要としない。
- CD4T細胞のみから構成される。
- 体細胞高頻度突然変異を起こさない。
- 通常は短命である。
- クラススイッチを起こさない。

問11-7

図11.10の右2つの図が、CD8T細胞が非対称に分裂して、エフェクターT細胞と記憶T細胞を1つずつ形成する証拠となっていることを説明せよ。

問11-8

A列の細胞型とB列の説明を一致させよ。

A列	B列
a. ナイーブT細胞	1. CCR7を発現し、活性化に対する閾値が低い。
b. T _{FH} 細胞	2. 過去に感染した末梢組織にとどまり、再循環しない。

- c. 中枢記憶 T 細胞 (T_{CM} 細胞) 3. CD45RA を発現し、活性化に対する閾値が高い。
- d. 組織常在性記憶 T 細胞 (T_{RM} 細胞) 4. L-セレクトインと CCR7 を欠き、リンパ系組織へ再循環する。
- e. エフェクター記憶 T 細胞 (T_{EM} 細胞) 5. 記憶 B 細胞との効率的な同族間相互作用に関与する。

問 11-9

不活化ウイルスワクチンの説明として不適切なものを選び。

- a. ホルマリン処理されている。
- b. ヒト以外の動物の細胞で培養されたものである。
- c. 熱処理されている。
- d. 放射線照射処理されている。
- e. 病原性ウイルスが必要である。

問 11-10

- A. アジュバントとはなにか？ なぜアジュバントがヒト用ワクチンに添加されるのか？
- B. アジュバントの例をいくつか挙げよ。

問 11-11

A 列のウイルスと B 列の説明を一致させよ。

A 列	B 列
a. 天然痘ウイルス	1. 組換えサブユニットワクチンが酵母細胞を使って作製される。
b. B 型肝炎ウイルス	2. 糞口感染する。
c. ロタウイルス	3. 二本鎖 RNA の 11 個のゲノムセグメントを含む。
d. ポリオウイルス	4. そのワクチンは複製されたウイルスから構成されている。
e. インフルエンザウイルス	5. 急速に進化する RNA ウイルスであり、毎年新しいワクチンが必要である。

問 11-12

ポリオウイルスに関する以下の記述のうち、誤っているものを選び。

- a. ポリオウイルスワクチンは、不活化型と弱毒化型の両方が製造されている。
- b. 経口ポリオウイルスワクチンは、3つの弱毒化ウイルス株で構成されている。
- c. ポリオウイルスは、ヒトとウシの両方に感染する。

- d. ワクチン接種を受けた人でウイルスが複製されているときに、セービン 3 株の復帰変異が起これば発病する可能性がある。
- e. 米国におけるポリオウイルスに対する推奨ワクチンは、不活化ポリオウイルスワクチンである。

問 11-13

次の文章の正誤を判定せよ。

- a. 細菌とウイルスの両方の病原体に対する弱毒化ワクチンの、ヒトへの使用が承認されている。
- b. 破傷風ワクチンによって誘導される中和抗体反応は、細菌表面の糖タンパク質を標的とする。
- c. 無細胞ワクチンは、細胞性ワクチンよりも副反応が少ない。
- d. 有効なワクチンのほとんどは、急性感染症ではなく慢性感染症を標的としている。
- e. 初期の髄膜炎ワクチンは細菌タンパク質を含んでいたが、多糖類を欠いていたために長期的な防御免疫を形成できなかった。
- f. 現代のワクチン開発は、「分離、不活化、投与」という古典的なアプローチに大きく依存している。

問 11-14

問 11-17 の SARS-CoV-2 RNA ワクチンに関する文章をみよ。このワクチンにアジュバントが不要な理由と、タンパク質ベースのサブユニットワクチンにアジュバントが必要な理由として適切な記述を、以下からすべて選べ。

- a. ウイルスタンパク質が特異的な Toll 様受容体に結合し、適応免疫応答を引き起こす。
- b. Toll 様受容体は、危険信号としてのウイルス RNA を認識し、反応するように進化してきた。
- c. Toll 様受容体に結合したウイルス RNA が自然免疫応答を引き起こし、サイトカインの放出と共刺激分子の発現を誘導する。
- d. アジュバントは Toll 様受容体のリガンドを模倣する。
- e. アジュバントにより、B 細胞はサブユニットワクチンによって導入された微生物タンパク質と結合できる。

問 11-15

シンシナティに住む健康な 2 歳の Madison Tavistock は、1 年間 Wee Folks 保育園に通っていた。彼女の両親は、彼女が生後 9 か月のときに反ワクチングループに参加した。これは MMR ワクチンの推奨接種スケジュールの 3 か月前のことだったが、Madison はすでに DTaP ワクチンを接種していた。彼らは、MMR ワクチン接種で報告されている根拠のない自閉症のリス

クはメリットを上回ると強く信じており、そのため娘にワクチン接種を受けさせないことにしている。大都市で他の子供たちと定期的に接触しているにもかかわらず、Madison が麻疹に感染していない理由として最も適したものを選び。

- Madison は麻疹抗原に対して耐性がある。
- Madison は麻疹ウイルスに感染しているかもしれないが、休眠状態である。
- DTaP ワクチンは、麻疹に対する交差防御免疫を提供する。
- 保育園の他の子供たちはワクチンを接種しているので、彼女は集団免疫の恩恵を受けている。
- 保育園の他の子供たちが接種した MMR ワクチンに含まれる弱毒性の麻疹ウイルスが Madison に感染し、Madison は無症候性の自然免疫を獲得している。

問 11-16

Fatima Ahmed はスーダンから移住してきたばかりの 25 歳で、妊娠 38 週目に夫の Samir に連れられて産科を初めて受診した。Fatima は今回が初めての妊娠で、彼女も胎児も非常に健康である。彼女はこれまで妊婦健診を受けたことがなく、もし妊娠が明らかになれば、米国への入国が許可されなくなることを恐れていた。その後、彼女は毎週担当医の診察を受け、初診から 18 日後に合併症もなく健康な女児を出産した。産科医が産後に RhoGAM を投与する正当な理由となる組み合わせを以下から選べ。

- Fatima が RhD⁺ で、新生児は RhD⁻
- Fatima が RhD⁻ で、新生児が RhD⁺
- Fatima が RhD⁺ で、Samir が RhD⁻
- Samir が RhD⁻ で、新生児が RhD⁻
- Fatima が RhD⁻ で、新生児が RhD⁻

問 11-17

ウイルスのゲノム塩基配列が発表されてからわずか 66 日後に第 I 相臨床試験に入ったある SARS-CoV-2 ワクチンは、RNA ワクチンに分類される。このワクチンの RNA は、SARS-CoV-2 ウイルス粒子の表面に発現する SARS-CoV-2 スパイタンパク質(S タンパク質)をコードしている。このスパイタンパク質が王冠のように見えることから、このウイルスファミリーはコロナウイルスと名づけられた。S タンパク質は、宿主細胞の受容体と結合し、ウイルスエンベロープと宿主細胞膜の融合を引き起こすように再構成する。これによりウイルスゲノムを標的細胞内に送り込むことが可能になるため、S タンパク質はウイルス複製のサイクルに不可欠といえる。SARS-CoV-2 ワクチンは、ウイルスの mRNA を脂質ナノ粒子に封入して作られる。ワクチンを投与すると、脂質ナノ粒子が宿主細胞に取り込まれ、リボソームで mRNA から翻訳された S タンパク質に対する免疫応答が起こる。研究の初期段階において、ワクチン接種したマウスでは中和抗体反応、循環抗原特異的 IgG2a 抗体、IL-4 と比較してのインターフェロン γ の増加、また抗原特異的な細胞傷害性 CD8 T 細胞数の増加が認められた。この SARS-CoV-2 ワクチンに関する以下の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- S タンパク質に特異的なエフェクター CD4 T 細胞がワクチンによって活性化されたことを示唆する研究結果である。
- S タンパク質のペプチドが MHC クラス I に結合したことを示す研究結果ではない。
- 中和抗体は補体を活性化させるので有効である。
- インターフェロン γ と IL-4 のサイトカイン比は、ワクチンが T_H1 反応を誘導することを示唆している。
- RNA ワクチン戦略は受動免疫の一例である。

第12章 自然免疫と適応免疫の共進化

問12-1

図12.1は、自然免疫と適応免疫の進化について考えられる3つのモデルである。 $\gamma\delta$ 型T細胞やNKT細胞の特徴を踏まえて、どのモデルが最も支持されるか説明せよ。

問12-2

NK細胞が、適応免疫の特定の構成要素と相互作用することにより、抗原に対して高度に特異的な応答が可能となる仕組みを説明せよ。また、このプロセスの名称を答えよ。

問12-3

細胞傷害性Tリンパ球とは異なり、NK細胞は_____しない。下線部に当てはまるものをすべて選べ。

- a. サイトカインを分泌
- b. 適応免疫応答に関与
- c. T細胞受容体遺伝子を再編成
- d. 発生と機能にMHCクラスI分子を使用
- e. 細胞傷害性顆粒を放出
- f. CD3分子を発現

問12-4

NK細胞は_____を発現する。下線部に当てはまるものを選べ。

- a. 感染によって引き起こされるヒト細胞表面の変化を認識する受容体
- b. 細胞ストレスを感知する受容体
- c. IgG Fc領域に対する受容体
- d. Toll様受容体
- e. 上記すべて

問12-5

A列の用語とB列の説明を一致させよ。

A列	B列
a. CD94:NKG2A	1. CMV感染時に多くのNK細胞上に存在する。
b. ITIM	2. HLA-A, B, Cのリーダー配列ペプチドを提示する。
c. NKG2D	3. Vavを脱リン酸する。
d. MIC-AおよびMIC-B	4. 多くのNK細胞の抑制性受容体

- e. SHP-1
- f. HLA-E
- g. CD94:NKG2C
- 5. すべてのNK細胞の活性化受容体
- 6. ストレスタンパク質
- 7. NKG2Aの細胞質内尾部に存在する

問12-6

CD94:NKG2Aが認識するリガンドと抑制性の細胞傷害性細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)が認識するリガンドの基本的な違いを述べよ。

問12-7

A列の用語とB列の説明を一致させよ。

A列	B列
a. NK細胞の教育	1. KIR遺伝子のランダムな発現パターン
b. 遺伝子構成の多様性	2. 同じ機能をもつ2つの異なるタンパク質
c. フレームワーク遺伝子	3. すべてのKIRハプロタイプに共通している遺伝子
d. 不均一な発現	4. ハプロタイプによってKIR遺伝子の数と種類が異なる。
e. 収斂進化	5. 抑制性受容体と同属のMHCクラスI分子との相互作用

問12-8

- A. NK細胞受容体CD94:NKG2Aのリガンドについて説明せよ。
- B. なぜ標的細胞上のCD94:NKG2Aリガンドの濃度が、古典的MHCクラスI分子の有無の有効な指標となるのか答えよ。
- C. CD94:NKG2Aリガンドが、MHCクラスI分子の多型性に比較的影響を受けないNK細胞による、非健常細胞を検出する一般的なメカニズムと考えられているのはなぜか説明せよ。

問12-9

内皮細胞プロテインC受容体(EPCR)の結合溝は_____に結合し、それを_____に提示する。

- a. リン酸化抗原； $V_{\gamma}9:V_{\delta}2$ T細胞
- b. MIC-AまたはMIC-Bタンパク質；NK細胞
- c. スルファチド； $V_{\gamma}:V_{\delta}1$ 型T細胞

- d. リン脂質； $V_{\gamma}4:V_{\delta}5$ T細胞
- e. 脂質抗原； $V_{\alpha}24-J_{\alpha}18:V_{\beta}11$ NKT細胞

問12-10

$\gamma\delta$ 型T細胞に関する次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- a. $V_{\gamma}9:V_{\delta}2$ T細胞受容体は遊離のリン酸化抗原を認識できず、認識と活性化のために2つの抗原提示分子が必要である。
- b. $V_{\gamma}1:V_{\delta}1$ 型T細胞は、CD1dによって提示される脂質抗原に特異的である。
- c. $V_{\gamma}9:V_{\delta}2$ T細胞は、細菌が独自に産生するリン酸化抗原によって活性化され、自己のリン酸化抗原を認識することができない。
- d. $\gamma\delta$ 型T細胞は、細胞傷害性CD8 T細胞とは異なり、ウイルス感染細胞を殺傷することができない。
- e. $\gamma\delta$ 型T細胞は、免疫応答において抗体依存的に細胞を傷害し、サイトカインを放出する。

問12-11

CD1ファミリーのタンパク質に関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- a. CD1結合溝は、MHCクラスI分子の結合溝と非常によく似ている。
- b. 脂質抗原はCD1に高い親和性で結合し、交換されることはほとんどない。
- c. CD1は、CD1c、CD1d、CD1eとして知られる3つのMHCクラスI様H鎖からなり、それぞれ異なる機能群に属している。
- d. CD1分子は β_2 ミクログロブリンとヘテロ二量体を形成する。
- e. CD1d分子がスルファチドを $\gamma\delta$ 型T細胞に提示する場合にT細胞を活性化するためには、 γ 鎖と δ 鎖両方の3つのCDRループがすべて関与していなければならない。
- f. CD1遺伝子は6番染色体上のHLA複合体に位置している。

問12-12

CMV感染に関する次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。

- a. CMVはMHCクラスIの細胞表面での発現を抑制する。
- b. CMV感染者では、感染を制御した場合にNK細胞の拡大が維持される。
- c. CMV感染を制御するNK細胞は、HLA-Eを認識する抑制性受容体を発現している。
- d. NK細胞の教育は、NK細胞がCMV感染細胞を認識した後、末梢で行われる。
- e. CD94:NKG2Cを発現するNK細胞は、グランザイムBを

放出してCMVに感染した標的細胞を殺傷する。

問12-13

後期エンドソームとリソソームに存在する脂質輸送タンパク質の一例はどれか。

- a. CD1a
- b. CD1b
- c. CD1c
- d. CD1d
- e. CD1e

問12-14

CD1拘束性 $\alpha\beta$ 型T細胞が抗酸菌病原体の脂質抗原に反応するために使用しないCD1分子はどれか？

- a. CD1a
- b. CD1b
- c. CD1c
- d. CD1d

問12-15

CD1a、CD1b、CD1cに関する以下の記述のうち、誤っているものを選べ。

- a. CD1dよりも組織への分布が限定されている。
- b. CD1bはCD1eと結合して脂質の輸送を行う。
- c. アダプタータンパク質の助けを借りて、細胞内の異なる場所にあるエンドソーム小胞を循環している。
- d. 異なるサイズの抗原結合部位をもつ。
- e. いずれも脂質抗原を提示する。
- f. 細胞表面とエンドソームの間で絶えず循環し、抗原の交換を可能にする。
- g. CD1bは同時に複数の抗原を収容することができる。
- h. ダブルポジティブの胸腺細胞によって発現され、CD1拘束性T細胞の正の選択を促進する。
- i. NKT細胞に抗原を提示する。

問12-16

NKT細胞に関する次の記述のうち、誤っているものをすべて選べ。

- a. $\alpha\beta$ 型T細胞受容体を発現する。
- b. ダブルポジティブ胸腺細胞上のCD1a、CD1b、CD1c、CD1dによって提示される自己脂質によって、胸腺内で正の選択を受ける。
- c. NKG2Dを発現する。
- d. ペプチド抗原を認識しない。

- e. 脂質・糖質抗原で活性化される。
- f. 活性化には2つのシグナルを必要とする。1つはT細胞受容体から、もう1つはCD28から。
- g. マクロファージ、樹状細胞、B細胞、好中球を含むさまざまな白血球と同族として相互作用する。
- h. CD8 T細胞に匹敵する限定的なエフェクター反応を示す。
- i. CD4またはCD8を発現するが、両方を同時に発現することはない。
- j. IL-12に高い反応性を示す。
- k. 保存された $V_{\alpha}24-J_{\alpha}18:V_{\beta}11$ からなるT細胞受容体を発現している。

問12-17

- A. 粘膜関連インバリエントT細胞(MAIT細胞)がMHCクラスI関連タンパク質MR1と共進化してきた証拠を示せ。
- B. MR1タンパク質がヒトの間で高度に保存されていることは、なぜ有益なのか答えよ。

問12-18

妊娠35週目、Nia Martinは激しい頭痛、悪心、腹痛、視力障害に襲われた。医師に連絡したところ、これらは妊娠高血圧腎症の症状であると告げられた。病院で検査を受けたところ、血小板の減少、尿タンパク質、高血圧が認められ、妊娠高血圧腎症と診断された。HLA検査の結果、NiaはHLA-CのC1エピトープをホモ接合でもっていることが判明した。産科医は、妊娠高血圧腎症や子癇発作のリスクが早産のリスクより高いために、分娩誘発を勧めた。Niaの妊娠高血圧腎症の原因について、

正しい記述をすべて選べ。

- a. DNA配列の決定により、NiaはKIRハプロタイプA、Aであることが判明した。
- b. DNA配列の決定により、NiaはKIRハプロタイプB、Bであることが判明した。
- c. HLAハプロタイピングの結果、Niaとその新生児はともに同じC1 HLA-Cアレルをホモ接合でもつことが判明した。
- d. Niaの妊娠高血圧腎症は、NK細胞上の活性化受容体が引き金となり、妊娠中の胎児の胎盤深部への侵入と過栄養につながったためと考えられる。
- e. Niaの妊娠高血圧腎症は、NK細胞上の抑制性受容体が引き金となり、妊娠中の胎児の浅い胎盤侵入と栄養不足につながったためと考えられる。

問12-19

問12-18における、Niaの妊娠に関する記述を参照して答えよ。妊娠前、彼女のNK細胞は教育期間を経ていた。このNK細胞の教育について、正しい記述をすべて選べ。

- a. NK細胞の教育期間中、抑制性受容体はSHP-1を活性化し、その結果Vavが脱リン酸される。
- b. Niaの発育中のNK細胞は、HLA-CのC2エピトープを認識する抑制性受容体を発現していたはずである。
- c. NiaのNK細胞は、C1エピトープをもつHLA-Cの発現の減少を探るように教育されていたはずである。
- d. NK細胞の教育は、グランザイムBのアップレギュレーションに関連している。
- e. NK細胞の教育は二次リンパ系器官で行われる。

第13章 生体防御機構の破綻

問13-1

- A. 血清型特異的免疫について説明せよ。
- B. 肺炎レンサ球菌が免疫による検出を回避するためにどのように血清型特異的免疫を利用しているのか説明せよ。

問13-2

比較的軽症で限定的な流行を引き起こすインフルエンザウイルスの進化を _____ という。

- a. 潜伏
- b. 抗原ドリフト
- c. 抗原シフト
- d. 受動免疫
- e. 免疫複合体病

問13-3

サイトメガロウイルス(CMV)が、どのようにして(A)MHCクラス I 分子を介する免疫応答、(B)NK 細胞受容体を介する免疫応答を妨害しているかについて、それぞれ説明せよ。

問13-4

- A. 補体成分 C3 または C4 の遺伝的欠損者において、血液やリンパからの免疫複合体クリアランスが健常者より低い理由を説明せよ。
- B. この結果、どのような臨床症状を引き起こすか説明せよ。
- C. 補体成分 C5 ~ C9 の欠損による唯一の障害として知られているのは何か？ また、その影響を説明せよ。

問13-5

病原体が用いる免疫系の回避・破壊方法について、A 列の病原体と B 列の方法を適切に組み合わせよ。

A 列 病原体	B 列 方法
a. <i>Trypanosoma brucei</i>	1. 潜伏
b. インフルエンザウイルス	2. ゲノムの8つの RNA 分子の組換え
c. <i>Toxoplasma gondii</i>	3. T 細胞を非特異的に活性化する毒素の分泌
d. ヘルペスウイルス	4. 頑強な膜によって仕切られた小胞内への閉じこもり
e. 黄色ブドウ球菌	5. 遺伝子変換
f. 結核菌	6. ファゴソームとリソソームの融合阻止

問13-6

ブルトンチロシンキナーゼ(Bruton tyrosine kinase : BTK) 遺伝子の欠損したアレルを1つもっている女性について、正しいのは次のうちどれか？

- a. 機能的な B 細胞をもたないので、抗体を産生できない。
- b. IgM は産生するが、IgG や IgA は産生できない。
- c. 彼女の夫が正常 BTK をもつ場合、彼女の娘達のうち 50% は抗体を産生できない。
- d. 彼女の B 細胞は、ランダムではない X 染色体不活性化を示す。
- e. 彼女は気管支拡張症を予防するために毎月 γ グロブリン静注を必要とする。

問13-7

NADPH オキシダーゼが機能しなくなる変異は _____ と関連している。

- a. 好中球減少症
- b. 慢性肉芽腫症
- c. 免疫複合体病
- d. 日和見ウイルス感染症
- e. チェディアック・東症候群

問13-8

自然免疫応答および適応免疫応答の過程で、(A)マクロファージと NK 細胞、(B)マクロファージとエフェクター T 細胞がそれぞれ相互に活性化されるメカニズムを説明せよ。また(C)どの遺伝子の欠損が、これらの相互活性化過程を障害するかを答えよ。

問13-9

共通 γ 鎖(γ c) 遺伝子の機能喪失変異が免疫系に特にダメージを与える理由として、該当するものをすべて選べ。

- a. ホモ接合およびヘテロ接合である患者はリンパ球の活性化に必要な γ c タンパク質を十分に作ることができないため
- b. 重症複合免疫不全症(SCID)になるため
- c. T 細胞依存性および T 細胞非依存性の B 細胞応答が障害されるため
- d. 複数のサイトカイン受容体がシグナルを伝達することができないため
- e. MHC クラス II 遺伝子が発現されないため

問13-10

CCR5 遺伝子のホモ接合性欠損により CCR5 を欠損している人が HIV に感染した場合に、最も考えられる可能性を選べ。

- 変異した CCR5 遺伝子が正常型に戻り、マクロファージがマクロファージ向性 HIV バリエントに感染するようになった。
- マクロファージ向性 HIV バリエントが CD4 単独で宿主細胞に侵入した。
- 細菌 DNA による形質転換のように、ウイルス核酸だけが細胞に取り込まれた。
- その患者は正常な CCR5 を発現している HIV 感染細胞の移植を受けていた。
- 一次感染では、CXCR4 を補助受容体として使用するリンパ球向性 HIV バリエントが関与していた。

問13-11

図 13.24 を参考にして、HIV 感染に関する正しい記述をすべて選べ。

- HIV 感染者は無症状期には抗体を産生できない。
- 感染初期に、CD8 T 細胞は MHC クラス I 分子によって提示される HIV ペプチドに反応する。
- 無症状期にも新しい T 細胞が胸腺で生まれ続ける。
- 新しいウイルス粒子は有症状期と AIDS 期にのみ産生される。
- 日和見感染症は HIV 感染の全段階において起こる。
- エリートコントローラーでは無症状期が延長される。

問13-12

A 列の用語と B 列の説明を正しく組み合わせよ。

A 列	B 列
a. 原発性免疫不全症	1. ホモ接合体のみに疾患を引き起こす。
b. 二次性免疫不全症	2. 遺伝的に受け継がれた遺伝子変異が免疫系に悪影響を及ぼすことによって起こる。
c. 顕性欠損アレル	3. ヘテロ接合体でも疾患を引き起こす。
d. 潜性欠損アレル	4. 女性より男性に多く疾患を引き起こす。
e. X 連鎖性潜性疾患	5. 非遺伝的要因によって引き起こされる。

問13-13

HIV の高度な変異、変異型ウイルスの増加、薬物療法への耐性獲得は、_____に起因する。

- 抗原性の転換
- 遺伝子変換
- 逆転写酵素の校正能力の欠如
- 可変表面糖タンパク質(VSG)の抗原性変化
- 宿主細胞の RNA ポリメラーゼによる HIV RNA ゲノムの変異

問13-14

HIV 特異的広域中和抗体について、該当するものをすべて選べ。

- 可変領域に数十の変異をもつ。
- ヒト T 細胞やマクロファージへの感染を防ぐことはできない。
- HIV の Tat タンパク質を標的としている。
- CD4 分子を標的としている。
- 受動免疫の一形式として使われる可能性がある。
- 大量生産するためにクローン化することができる。

問13-15

12 歳の Morgan Boyd は 7 か月前から、突然発症する舌、唇、目の腫れを数回繰り返していた。これらの症状は 1～3 日続き、医学的介入なしに沈静化した。彼女の兄である Stephen も 16 歳のときに同じような問題を抱えていた。浮腫は痒みがなく、じんま疹もなかった。Morgan は、気道閉塞や腹部不快感を一度も経験していない。彼女はいかなる薬も服用しておらず、薬物アレルギーもなかった。遺伝性血管性浮腫(HAE)の診断が、(1)寛解後とその後の血管性浮腫の発作時の主要補体成分の血液測定、(2)C1INH 定量・定性試験に基づいて下された。両方の血液検査において、正常範囲を大きく下回る補体タンパク質はどれか。

- C1q
- C3
- C4
- C5
- C9

第14章 アレルギーと寄生虫に対する免疫応答

問14-1

次の組み合わせのうち、間違っているものをすべて選べ。

- I型過敏反応：マスト細胞，好塩基球，好酸球
- II型過敏反応：ペニシリンアレルギー
- III型過敏反応：修飾を受けた細胞表面分子
- IV型過敏反応：CD4 T_H1 細胞または CD8 T 細胞
- III型過敏反応：ヒト以外を由来とする治療薬中のタンパク質
- IV型過敏反応：修飾を受けた細胞内のヒトタンパク質
- II型過敏反応：即時型過敏反応
- I型過敏反応：IgE の架橋結合

問14-2

蠕虫感染時に高親和性 IgG4 を産生している B 細胞が、胚中心反応の最終段階で IgE へとクラススイッチできない場合、生じる事象として正しいものは次のうちどれか。該当するものをすべて選べ。

- IgG4 が補体を活性化する。
- IgG4 によりマクロファージが活性化し、炎症性サイトカインが産生される。
- 結果として III 型過敏反応が起こる。
- マスト細胞，好塩基球，好酸球が活性化されない。
- 感染の終息のために遅延型過敏反応が必要となる。

問14-3

衛生仮説に関する記述で誤っているものは次のうちどれか。

- 抗菌薬の使用の普及により、免疫系が感染に対して動員され教育を受ける機会が減った。
- 幼少期の微生物への曝露が減少している。
- 先進国では発展途上国と比較してアレルギー疾患が減少している。
- 蠕虫感染症の撲滅により、免疫系が変化した。
- ワクチン接種の普及により、機能的な免疫応答の発達が不完全になった。

問14-4

IgE に関して、マスト細胞のほうが B 細胞よりも抗原に対する応答という点で多様性が大きいのはなぜか。

- マスト細胞は抗原にもアレルギーにも結合するため。
- B 細胞は抑制性受容体である FcεRII を発現しており、これにより B 細胞による IgE 産生が抑制されるため。

- マスト細胞は細胞表面の IgE の架橋により炎症性メディエーターを放出できるだけでなく、受容体を介したエンドサイトーシスにより IgE と結合した抗原も取り込むことができるため。
- マスト細胞はさまざまな抗原特異性をもった IgE と結合することができ、その抗原は構造や生物学的由来が多様であるため。

問14-5

治療用の抗 IgE 抗体がアレルギー反応を抑制する理由として正しいものは次のうちどれか。

- 抗 IgE 抗体がマスト細胞表面からの IgE のエンドサイトーシスを刺激し、IgE が抗原に対して結合できなくなるため。
- 抗 IgE 抗体が IgE の立体構造を変えることで、FcεRII としか結合できなくなるため。
- IgE が抗 IgE 抗体と結合すると、IgE の FcεRI との結合ドメインが隠されるため。
- FcεRI が IgE と結合している場合にのみ、抗 IgE 抗体により FcεRI が細胞表面から切り離されるため。

問14-6

_____ はヒスタミンと同様の生物学的活性をもつが、より強力である。下線部に当てはまるのは次のうちどれか。

- プロスタグランジン
- アラキドン酸
- カルボキシペプチダーゼ
- エオタキシン
- ロイコトリエン

問14-7

好酸球について、正しい記述をすべて選べ。

- エオタキシンにより蠕虫感染部位に遊走する。
- I 型免疫応答で鍵となるエフェクター細胞である。
- 血液中にみられるのは少数である。
- 多細胞寄生物を殺傷する塩基性タンパク質を放出する。
- 活性化に際して B 細胞による抗原認識には依存しない。
- IgE により武装化する。
- IL-5 プロモーター領域の遺伝子多型により、細胞数が増加することがある。

問14-8

IL-4 と IL-13 は抗原により刺激された T 細胞を T_H2 細胞応答を起こす方向に誘導するのに重要なサイトカインである。IgE を介した免疫応答によりこれらのサイトカインを産生するのは、次のうちどの細胞か。該当するものをすべて選べ。

- 好酸球
- B 細胞
- マスト細胞
- 好塩基球
- 好中球

問14-9

A 列の言葉の説明を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. アレルギー性喘息	1. 眼へのアレルゲンの曝露
b. アレルギー性鼻炎	2. 吸入抗原に対する軽度のアレルギー
c. じんま疹	3. 刺激性の化学物質に対する気道での過敏反応
d. 慢性喘息	4. 皮下深部組織のびまん性の腫脹
e. アレルギー性結膜炎	5. 機能性フィラグリンの喪失に関連する皮疹や滲出液
f. 血管性浮腫	6. 痒疹を伴う膨疹
g. 湿疹	7. 下気道の粘膜下マスト細胞の関与するアレルギー

問14-10

吸入アレルゲンは、T_H2 細胞免疫を誘導して IgE 応答を惹起する。これは次のうち、吸入アレルゲンのどの特性によるものか。該当するものをすべて選べ。

- アレルゲンはタンパク質である。
- アレルゲンは処理されて、HLA クラス I と結合できるペプチドになる。
- アレルゲンの多くはプロテアーゼである。
- 多量のアレルゲンが侵入する。
- アレルゲンは分子量が大きい。
- アレルゲンは溶解性が高い。
- アレルゲンは溶解性が低く、処理されやすい。

問14-11

- どのような細胞が FcεR2 (CD23) を産生するか？
- FcεR2 の構造および機能を説明せよ。
- B 細胞の IgE 産生を促進するうえでの FcεR2 の役割を説

明せよ。

問14-12

_____ は I 型アレルギー反応の 6～8 時間後にみられ、マスト細胞がロイコトリエン、ケモカイン、サイトカインを産生することで起こる。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- アルサス反応
- 遅延型反応
- 遅延型過敏反応
- アナフィラキシーショック
- 慢性じんま疹として知られる皮疹

問14-13

全身性アナフィラキシーは _____ に存在するアレルゲンによって引き起こされる。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 消化管
- 呼吸器
- 循環血中
- 皮膚
- 不適合輸血

問14-14

アレルギー反応の治療に用いられる薬物を 3 つ挙げ、その作用機序を説明せよ。

問14-15

Vienna Coombs は 12 歳の女性であり、アレルギー性喘息による定期的な発作を起こしている。彼女は 2 歳の頃から、叔父が飼っているネコと接触したとき、あるいは毎年の春や晩夏に、喘鳴や咳嗽を伴う発作を起こしていた。通常、これらの発作は抗ヒスタミン薬やサルブタモール硫酸塩を内服することで制御できていたが、昨日、重症の発作を起こし病院に搬送された。病院での気管支拡張薬の吸入とステロイドの静脈内注射により症状は改善した。その後彼女は退院したが、1 週間はコルチコステロイドのプレドニゾンの内服し、喘鳴や胸苦しさを自覚した際にはサルブタモール硫酸塩を吸入するように指導を受けた。また、アスピリンやイブプロフェンといった非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を絶対に内服しないように指導された。なぜアレルギー喘息患者は NSAIDs を内服してはいけないのか。理由として最も適切なものを選べ。

- 皮膚アレルギー検査が必要なときに、NSAIDs が膨疹や発赤の出現を抑制してしまうため。
- NSAIDs はロイコトリエン受容体の産生を抑制するため。
- NSAIDs がシクロオキシゲナーゼ経路を抑制すると、結果

的にアラキドン酸が5-リポキシゲナーゼ経路で代謝されやすくなり、より多くのロイコトリエンが産生されるようになるため。

- d. NSAIDs は一度脱顆粒したマスト細胞の顆粒の再充填を促進するため。
- e. NSAIDs が IgE へのクラススイッチを促進するため。

第15章 組織と臓器の移植

問15-1

_____をもつレシピエントは、どのドナーからも輸血を受けることが可能だが、特定の血液型をもっている人にも輸血が可能である。下線部に当てはまるものを選び。

- a. AB RhD⁺
- b. AB RhD⁻
- c. O RhD⁺
- d. O RhD⁻
- e. A RhD⁺

問15-2

血液型と輸血について、A列の項目に当てはまる記述をB列から選べ。

A列	B列
a. 血液型抗原 O	1. N-アセチルガラクトサミンを発現している人
b. HLA クラス I 抗原	2. 新生児の溶血性疾患に関係する。
c. RhD(リーサス D) 抗原	3. 共生微生物の細胞表面の糖鎖と類似の構造を有する。
d. 血液型抗原 A	4. 抗 A および抗 B 抗体をもつ人
e. 血液型抗原 A および B	5. 妊娠中に抗体産生を誘導するが、赤血球上には存在しない。

問15-3

頻回の輸血を受けた患者について、当てはまるものをすべて選べ。

- a. 広範な血液型抗原に対して免疫学的寛容が生じる。
- b. 血清中にアロ抗体をもっていないのでユニバーサル(万能)ドナーであると考えられる。
- c. ABO 型、Rh 型の両方の血液型抗原に対する抗体を保有しない可能性が高くなる。
- d. 多種類の血液型に反応するため、適切なドナーを見つける際に問題になる。
- e. 超急性拒絶反応のリスクが高いため絶対に献血すべきではない。
- f. 輸血を一度も受けていない患者よりも広範な血液型抗体パネル(PRA)値が高くなる。

問15-4

次の組み合わせのうち、間違っているものをすべて選べ。

- a. 交差適合試験：輸血
- b. 経産婦：抗 HLA 血清
- c. II 型過敏反応：臓器移植
- d. MHC 分子：アロ抗原
- e. 抗体による移植臓器の拒絶：免疫複合体の沈着
- f. 移植片拒絶反応：骨髄細胞によるレシピエント組織の損傷
- g. イソグラフト：同系移植

問15-5

図 15.9 を見て答えよ。成熟 T 細胞がアロ MHC に対して高親和性を有する抗原受容体を発現している理由は _____ からである。下線部に当てはまるものをすべて選べ。

- a. 胸腺で分化する T 細胞は自己 MHC 抗原に遭遇して負の選択を受ける
- b. 胸腺で分化する T 細胞はアロ MHC 抗原に遭遇して負の選択を受ける
- c. 非自己 MHC 分子は胸腺内では発現されない
- d. 正の選択の過程では MHC に対して低親和性の受容体を発現している細胞が除去される
- e. 正の選択の過程では自己 MHC に対して高親和性の受容体を発現している細胞が保存される

問15-6

次の組み合わせのうち、間違っているものをすべて選べ。

- a. 直接アロ認識経路：ドナーの抗原提示細胞
- b. プレドニゾン：プロドラッグ
- c. 自家移植：自身の皮膚の移植
- d. 超急性拒絶反応：既存抗体
- e. 混合リンパ球培養：X 線照射ドナー細胞
- f. HLA 抗原の適合：DNA 型タイピングと血清学的検査
- g. 前房関連免疫偏向(anterior chamber-associated immune deviation：ACAID)：HLA 型不適合の角膜グラフトは拒絶されやすい。

問15-7

2008 年に販売が中止されるまで、OKT3 抗体は移植患者に対する免疫抑制薬として使用されていた。この薬物によって生じた最も深刻な合併症は次のうちどれか。

- a. 移植を受けた患者の炎症を増悪させる遺伝子群の異常発現上昇
- b. 病後の回復期に日和見感染に対する感受性を高める広範か

つ持続性のリンパ球減少症

- c. 体液貯留, 骨量低下, 体重減少などの副作用
- d. マウスモノクローナル抗体とそれに対するヒト IgG 抗体が形成する免疫複合体によるⅢ型過敏反応の誘導
- e. 骨髄, 腸管上皮, 毛包などの増殖細胞に富む組織の間接的な損傷

問15-8

以下の記述のうち, Ⅲ型過敏反応に関係しないものを選び。

- a. 血管壁への免疫複合体の沈着
- b. 薬物に起因する修飾による移植片の細胞表面での非自己エピトープの出現
- c. 補体の沈着
- d. 関節炎, 血管炎, 糸球体腎炎
- e. 炎症
- f. マウスモノクローナル抗体

問15-9

以下の記述のうち, ベラタセプトの特性ではないものを選び。

- a. B7 に高い親和性で結合する CTLA-4 の一部を含んでいる。
- b. アロ反応性ナイーブ T 細胞に補助刺激シグナルが伝達されるのを妨げる。
- c. IgG1 抗体のヒンジ領域と Fc 領域を含んでいる。
- d. 移植された組織の非自己 MHC 分子をアロ反応性 T 細胞が認識するのを妨げる。
- e. 樹状細胞表面での補体活性化を促進する。
- f. 可溶性の治療薬である。

問15-10

- A. 骨髄破壊療法とは何か。
- B. 造血細胞移植において骨髄破壊療法を実施する理由を2つ挙げよ。

問15-11

移植片対宿主病(GVHD)に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- a. 急性 GVHD の症状が現れるおもな組織は皮膚, 腸, 肝臓である。
- b. GVHD の重症度は HLA の不一致の程度に相関する。
- c. GVHD には, ドナー CD4 および CD8 T 細胞によるレシピエントの組織に対するアロ反応が関与する。
- d. 主要組織適合抗原は GVHD を誘導するが, 副組織適合抗原は誘導しない。
- e. GVHD は全身性のⅣ型過敏反応である。

f. GVHD は自家造血細胞移植を受けた患者では発症しない。

問15-12

患者が家族の一員から造血細胞移植を受け, その後に同じドナーから腎移植を受けた場合に起こると予測される状態は次のうちどれか。

- a. 患者の造血系は患者自身のアロ反応性 T 細胞と NK 細胞によって完全に再構築されているため, 腎臓の急性拒絶反応が起こる。
- b. 移植された腎臓に含まれていたアロ反応性 T 細胞により移植片対宿主病が起こる。
- c. 最初に造血細胞移植によって活性化された患者の記憶 T 細胞が二次免疫応答を起こす。
- d. 移植された腎臓上のアロ抗原に対する寛容が誘導され, 免疫抑制薬の長期投与が不要となる。

問15-13

骨髄穿刺以外で, 自家もしくは同種造血細胞移植に用いることができる造血幹細胞の供給源を2つ挙げよ。

問15-14

造血幹細胞移植のドナーとレシピエントの組み合わせについて, (1)ドナーとレシピエントで, 3つの代表的な MHC 遺伝子座 (HLA-A, HLA-B, HLA-DR) で一致がない, (2)ドナーとレシピエントで, 3つの MHC 遺伝子座の一致がみられる。図 15.32 を参考にして, 機能的な免疫系の再構築が見られるものをすべて選べ。

- a. 再構築成立後にレシピエント1のリンパ節あるいは脾臓において, T 細胞は樹状細胞によって提示される抗原を認識できるので, レシピエント1である
- b. 再構築成立後にレシピエント2のリンパ節あるいは脾臓において, T 細胞は樹状細胞によって提示される抗原を認識できるので, レシピエント2である
- c. どちらの患者も同じような過程を経て病原菌感染を排除することに成功して回復できるので, レシピエント1とレシピエント2である

問15-15

移植患者へ投与されたときにコルチコステロイドが示す (i) 生理作用と (ii) 副作用をそれぞれ複数挙げよ。

問15-16

Vanad Patel は, バイクの事故で意識を失った状態で救急治療室に搬送された。脛骨の開放骨折を含む重傷で, 緊急手術と輸

血が必要であった。通常の血液検査で赤血球が抗 A 抗体にも抗 B 抗体にも反応しなかったので血液型は O RhD⁺型と判定されたが、血液バンクにある複数の O 型血液試料との交差適合試験で、そのすべてに対して交差反応性を示し不適合であることがわかった。血液バンクのスタッフによると、Vanad はまれな血液型であるボンベイ型であった。彼の双子の兄弟 Nadeesh Patel は、家族への知らせが届いてから数時間で救急治療室に到着し、必要な血液を献血した。Nadeesh と Vanad は以前、十分な交差適合試験ができない状況で緊急輸血が必要になったときに備えて、医療警告ブレスレットを着けておくように指導されていた。ボンベイ型について当てはまるのは次のうちどれか。

- ボンベイ型の人には O 抗原を合成できないので、O 抗原に対して寛容になっていない。
- ボンベイ型は RhD 抗原の変異に起因するので、ボンベイ型の人には RhD 抗原に寛容になっていない。
- ボンベイ型の人々の血清は、RhD 陰性の人々のみ輸血できる。
- O 型の人々の血清は、ボンベイ型の赤血球を凝集させると

考えられる。

- ボンベイ型の人々では、N-アセチルガラクトサミン (A 型) もしくはガラクトサミン (B 型) を O 抗原のコア糖脂質に付加する酵素が欠損している。

問 15-17

Carter Petersen は HLA 型の一致する姉妹から造血細胞移植を受け、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、顔と首に点状の皮疹が現れた。その後皮疹は全身に広がり、また黄疸の症状も現れた。これらの症状はシクロスポリンとメトトレキサートの投与によって改善した。これら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
- サイトメガロウイルス感染症
- II 型過敏反応
- 宿主対移植片病

第16章 適応免疫応答による健常組織の破壊

問16-1

一致しない組み合わせを挙げよ。

- 多発性硬化症：中枢神経系における脱髄
- グレーヴス病：受容体アンタゴニスト抗体
- 重症筋無力症：ピリドスチグミンによる治療
- 全身性エリテマトーデス：Ⅲ型過敏反応
- 外胚葉性ジストロフィー：毛髪、歯、指の爪の異常
- 免疫異常，多発性内分泌障害，腸疾患，X連鎖性疾患：造血幹細胞移植が必要である。
- ほとんどすべての自己免疫疾患：HLA複合体と相関する。

問16-2

異所性リンパ組織に関連していない記述をすべて選べ。

- リンパ系新生として知られるプロセスによって形成される。
- 橋本甲状腺炎に特徴的である。
- 異所性リンパ組織はカプセル化されており，リンパ管を含んでいる。
- 二次リンパ組織に類似しており，機能も似ている。
- 三次リンパ組織とも呼ばれる。

問16-3

自己抗原に対する免疫寛容に影響を与えるメカニズムではないものをすべて選べ。

- T細胞およびB細胞の末梢循環におけるアナジー誘導
- 胸腺における組織特異的なタンパク質発現の誘導
- 免疫特権によって保護されている組織からのT細胞およびB細胞の排除
- 骨髄におけるB細胞の負の選択
- 末梢循環におけるT細胞の負の選択
- T_{reg}細胞による免疫抑制

問16-4

HLAハプロタイプにおいて，異なる多型遺伝子の特定のアレルが予想以上に高い頻度で認められる場合，これを_____と呼ぶ。

- エピトープ拡大
- 連鎖不平衡
- 分子模倣
- 自己免疫寛容
- 抗原性シフト

問16-5

- 自己免疫疾患をⅡ型，Ⅲ型，Ⅳ型に分類する根拠は何か？具体的に述べよ。
- この分類において，なぜⅠ型自己免疫疾患が存在しないのか？

問16-6

次のうち，細胞表面受容体に結合して正常な機能を変化させるような抗体を介さない疾患はどれか。

- 2型糖尿病
- 歯周炎
- グレーヴス病
- インスリン異常症B型
- 重症筋無力症

問16-7

A列の自己免疫疾患と，B列の原因を対応させよ。

A列	B列
a. APECED	1. アセチルコリン受容体の消失
b. グレーヴス病	2. FoxP3 機能の喪失
c. IPEX	3. AIRE 機能の喪失
d. 尋常性天疱瘡	4. 皮膚の統合性の喪失
e. 重症筋無力症	5. 甲状腺ホルモンの過剰産生

問16-8

_____は，抗原分子のある部分に対する抗体の生成を伴うプロセスだが，時間とともに生成された抗体は同じ分子の異なる部分と結合する。

- 連鎖不平衡
- 全身性自己免疫
- 分子内エピトープ拡大
- 分子間エピトープ拡大
- リンパ系新生

問16-9

一致しない組み合わせを挙げよ。

- ライター症候群：コクサッキーBウイルス
- 関節リウマチ：シトルリン化タンパク質
- 交感性眼炎：物理的外傷
- リウマチ熱：分子模倣

- e. セリアック病：脱アミノタンパク質

問16-10

1型糖尿病に関する以下の記述のうち間違っているものをすべて選べ。

- インスリンはランゲルハンス島の β 細胞で作られ、グルカゴンは δ 細胞で作られる。
- 1型糖尿病患者には、膵臓の特殊なタンパク質に対する受容体をもつB細胞やT細胞が存在する。
- DQA1*03:DQB1*02:01のヘテロ接合体は1型糖尿病への感受性を高め、これはDR4アロタイプに強く影響されている。
- DQ6は、1型糖尿病感受性をもたらす2つ目のDQアロタイプをもつヘテロ接合体であっても、1型糖尿病に対する強い抵抗性をもたらす。
- DR4とDQ8アロタイプの連鎖不平衡の違いにより、ヨーロッパ人は中国系の人々よりも1型糖尿病にかかりにくい。

問16-11

セリアック病に関する記述として間違っているものを選べ。

- セリアック病は、小麦、米、大麦、ライ麦に含まれるグルテンとグリアジンに対する免疫応答によって引き起こされる。
- 一卵性双生児におけるセリアック病の一致率は非常に高く、約75%である。
- セリアック病の患者は、組織トランスグルタミナーゼに特異的な自己抗体を作っている。
- DQ2およびDQ8のアロタイプをもたない人には、セリアック病は発症しない。
- 小児におけるセリアック病の早期発症は、ロタウイルスの反復感染と関連している。

問16-12

自己免疫疾患を発症する可能性が高くなる要因として当てはまらないものをすべて選べ。

- 脱アミノまたはシトルリン化によるペプチドの修飾
- 加齢に伴う胸腺の退縮
- 喫煙
- 特定のHLAアロタイプの保有
- 自己反応性T細胞の影響によるIgEへのクラススイッチ
- 自己免疫疾患をもつ一卵性双生児の存在

問16-13

転写因子AIREのおもな機能は次のうちどれか。

- 骨髄における自己反応性Bリンパ球のアポトーシスを促進する。
- 胸腺における組織特異的なタンパク質の発現を活性化する。
- 制御性T細胞を活性化する。
- 自己反応性Tリンパ球の非応答性状態を誘導する。
- 発育中のT細胞レパトリーの正の選択に必要な遺伝子発現に関与する。

問16-14

T_H17 細胞について当てはまるものをすべて選べ。

- TGF- β を大量に分泌する。
- 自己免疫応答を引き起こすことはほとんどない。
- FoxP3タンパク質の機能を欠く個体では、活性が低下する。
- 歯周炎や関節リウマチにおける骨組織の破壊に関与する。
- ヘルパーT細胞の中で最も炎症性の高いサブセットである。

問16-15

- 一般に、自己免疫疾患に対する感受性や抵抗性と最も相関があるのはどの遺伝子か？（個々の遺伝子や疾患を挙げずに説明せよ）
- この関連性を説明するために、どのような一般的仮説が提唱されているか？

問16-16

Michelle Gilmartin(10歳)は、12か月前に点状皮疹と鼻出血の既往があるため、内科を受診した。紫斑と点状出血は口腔粘膜、四肢、顔面、体幹にみられた。血液検査の結果、血小板数はわずか $10 \times 10^9/L$ (正常範囲 $150 \sim 350 \times 10^9/L$)であり、その他の検査所見はすべてほぼ正常であった。骨髄吸引で巨核球の増加と、血清中に抗血小板抗体が検出されたため、急性免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)と診断された。プレドニゾンによる治療が奏効した後、Michelleは先週、全身に点状皮疹、鼻腔パッキングを必要とする鼻出血、肉眼的血尿、前脛骨の複数の打撲を訴えて受診した。血小板数は $9 \times 10^9/L$ であった。IVIgを 1 g/kg で単回点滴で行い、プレドニゾンと併用した。血小板数は24時間後に $28 \times 10^9/L$ 、48時間後に $64 \times 10^9/L$ 、72時間後に $130 \times 10^9/L$ に増加した。IVIgの作用として、正しくないものはどれか。

- 網内皮系(特に脾臓)のマクロファージ上のFc受容体の遮断
- 抗イデオタイプ抗体の中和
- 補体活性化の減衰
- IVIg治療におけるIgGの半減期を増加させる効果のあるFcRnのアップレギュレーション

- e. B細胞の生存率の低下と早期死をもたらす抗BAFF抗体の供給

問16-17

Courtney Povlosky (19歳)は、2か月前から発汗の増加、不眠、体重減少、動悸、甲状腺肥大を訴え、一般医を受診した。彼女は手の震えがあり、安静時の脈拍が140/分であった。主治医は、遊離チロキシン(T_4)、トリヨードサイロニン(T_3)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、抗TSH受容体抗体などの甲状腺機能検査を指示した。Courtneyの T_3 値と遊離 T_4 値は正常範囲を超えて著しく上昇していたが、TSH値は正常範囲以下であった。抗体検査では、血清中に抗TSH受容体抗体が確認され、グレーヴス病の診断が下された。抗甲状腺薬(ATD)であるカルビマゾールの投与により、自己免疫状態がコントロールされた。ATDの効果が良好であったため、手術や放射性ヨウ素治療(ア

ブレーション)は考慮されなかった。グレーヴス病患者が、甲状腺機能亢進症に合致するさまざまな症状にもかかわらず、TSHのレベルが低い理由を説明する記述はどれか？

- 下垂体のTSH受容体に対する抗体はTSHの産生を直接抑制するが、甲状腺ホルモンは影響を受けない。
- グレーヴス病では、非ヨウ素化サイログロブリンの過剰産生・分泌が下垂体の機能抑制を媒介する。
- 過剰な T_3 や遊離 T_4 が甲状腺濾胞組織の萎縮を促し、TSH産生のネガティブフィードバックループを破綻させる。
- グレーヴス病では、甲状腺はTSHによって刺激されず、代わりにTSH受容体に対して指向性のあるアゴニスト抗体によって刺激される。
- TSH受容体を指向する抗体は甲状腺機能を阻害し、その結果、甲状腺からのTSHの分泌が減少する。

第17章 がん，腫瘍免疫，免疫療法

問17-1

次の各記載の正誤を判定せよ。

- がんは，おもに高齢者が罹患する病気である。
- がんは，平均寿命の長い先進国でより多くみられる。
- がん細胞は，細胞増殖のアポトーシスの正常な制御を停止させる単一の変異が生じたときに形成される。
- がん細胞は通常は抗ウイルス防御に類似した免疫機構によって排除される。
- ほとんどのがん治療は，完全寛解に至る。
- がんの大部分はがんウイルスによって引き起こされる。
- 免疫不全の人や免疫抑制薬を服用している移植患者は，がんを発症するリスクが高い。

問17-2

臨床的がんに至るうえで，がん細胞の7つの重要な特徴とは何か？

問17-3

がん原遺伝子に関する記載で間違っているものは次のうちどれか。

- ヒトゲノムには100以上のがん原遺伝子が存在する。
- がん原遺伝子の中には，シグナル伝達に関与するタンパク質をコードしているものがある。
- いくつかの遺伝子の転写は，がん原遺伝子によってコードされるタンパク質によって制御されている。
- がん原遺伝子の正常な機能は，変異した細胞の不要な複製を防ぐことである。
- がんを引き起こすように変異したがん原遺伝子は，がん遺伝子と呼ばれる。
- 変異したがん原遺伝子は，増殖因子またはその受容体の機能様式を変えることができる。

問17-4

CT抗原に関する記載で間違っているものは次のうちどれか。

- 精巣内の未熟な精子によって発現される。
- 半分はX染色体上にコードされている。
- ペプチドスプライシングにより生成される。
- 胎生期の栄養膜細胞で発現する。
- がん関連抗原に分類される。

問17-5

腫瘍または腫瘍が発生する微小環境が免疫応答を抑制する手段の例として間違っているものは次のうちどれか。

- T細胞アナジ（免疫不応答）の誘導
- 自己タンパク質のペプチドスプライシング
- がん細胞表面からのMIC糖タンパク質の切断
- TGF- β による制御性T細胞の動員
- 制御性T細胞によるTGF- β およびIL-10の放出

問17-6

原発がん細胞がドナーからMHC不適合なレシピエントに移植される場合，次のうちどれが起こりやすいか。

- レシピエントの体細胞が悪性に形質転換する。
- レシピエントの移植部位に二次性局在腫瘍が発生する。
- レシピエントの同種反応性T細胞ががん細胞を死滅させる。
- 移植されたがん幹細胞は静止状態を保ち，レシピエントが免疫不全に陥った場合に再活性化する可能性がある。
- レシピエントの血清プロテアーゼは，がん細胞の表面からMICを切断し，これらの細胞が免疫系から検出されるのを回避することを可能にする。

問17-7

次のヒトパピローマウイルス(HPV)に関する記述のうち，間違っているものはどれか。

- HPVは，生殖器，肛門，口腔，咽頭のがんや尖圭コンジローマの原因となる。
- HPVには100種類以上の遺伝子型があるが，ワクチンは2種類(二価)または4種類(四価)の遺伝子型に対してのみ作られている。
- HPVのDNAゲノムは小さい。
- HPVは，p53とRbを不活性化するE6とE7タンパク質をコードしており，時間がたつと悪性転換を引き起こす可能性がある。
- HPV感染者の約95%は，ウイルスキャプシドを構成するL1タンパク質の可変領域に対する抗体を作っている。
- HPVワクチンは，感染が成立している人には効果がない。

問17-8

T細胞疲弊について，正しいものをすべて選べ。

- C型肝炎などの慢性ウイルス感染時に起こる。
- PD-1とPD-L1の相互作用が原因となる。

- c. CD8 T 細胞によるがん細胞の除去を促進する。
- d. 現在のがん免疫療法では対処できない。
- e. CD8 T 細胞ががん特異的抗原を標的とする場合に起こる可能性がある。
- f. CD28 と B7 の相互作用が原因となる。

問 17-9

A 列の用語と B 列の説明を一致させよ。

A 列	B 列
a. がん関連抗原	1. がん細胞よりも化学療法や放射線療法に強い。
b. ペプチドスプライシング	2. ウイルス感染、変異、ペプチドスプライシング、染色体再編成により生じる新たな抗原
c. がん幹細胞	3. プロテアソームでペプチド結合が形成され、本来のタンパク質にはない非連続的なアミノ酸配列が生じる。
d. 可溶性 MIC 糖タンパク質	4. 通常は発現抑制されている遺伝子の再活性化または遺伝子の過剰発現により生じる。
e. がん特異的抗原	5. リンパ球表面からの NKG2D の除去を促進する。

問 17-10

ADAM33 メタロプロテアーゼ阻害薬は、_____ ために抗がんモノクローナル抗体とともに投与されることがある。

- a. 血管新生を阻害する
- b. がん細胞におけるプロテアソーム機能を阻害する
- c. ADCC による NK 細胞の殺傷能力を高める
- d. 樹状細胞の分化を促進する
- e. がん細胞表面上の MHC クラス I の発現を減少させる

問 17-11

- A. がん治療においてイピリムマブが阻害機能を発揮する機序を説明せよ。
- B. (i) イピリムマブで治療されているがんはどのようながんか？ (ii) イピリムマブはどのような成功を収めたか？

問 17-12

- A. 養子免疫治療のためにがん特異的高親和性受容体を T 細胞に導入する 2 つの異なる戦略を述べよ。
- B. これらの戦略のうち、少数の患者集団に適用を制限しているものにはどのような特徴があるか？

- C. もう 1 つの戦略に関連する具体的な臨床応用を述べよ。

問 17-13

シプリューセル T の特徴として間違っているものはどれか。

- a. GM-CSF を含んでいる。
- b. がん細胞と骨髄細胞の間の養育的相互作用を阻害する。
- c. 単球を樹状細胞へ分化させる。
- d. 初めて承認された治療用がんワクチンである。
- e. 前立腺酸性ホスファターゼを含む。
- f. MHC クラス II 分子によって提示されるペプチドを生成する。

問 17-14

ヒト化モノクローナル抗体をがんの殺傷に用いる場合における、(A)「裸の抗体」と(B)「コンジュゲート抗体」の違いを述べよ。

問 17-15

モノクローナル抗体は、その_____能力からがん治療に用いられている。下線部に当てはまるものをすべて選べ。

- a. ADCC やオプソニン化のような免疫応答によりがん細胞を標的にする
- b. 制御細胞を抑制する
- c. 転移の状態を追跡するために放射性分子を送達する
- d. がん特異的抗原の発現を増強する
- e. 細胞傷害性薬物と結合し、がん細胞を死滅させる

問 17-16

山田大智(65 歳)は、2011 年に発生した福島津波と福島第 1 原発の事故により住んでいた地域が破壊された後、息子とともにカリフォルニアに移住してきた。最近、疲労感、左胸腹の痛み、腹部膨満感、寝汗を訴えるようになった。息子が彼のために健康診断を手配したところ、血液検査で好塩基球数と好酸球数の上昇が認められた。骨髄検査では、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)により、慢性骨髄性白血病(CML)の 95% に特徴的な、9 番染色体と 22 番染色体の間の再編成を伴うフィラデルフィア染色体が確認された。また、脾臓と肝臓の腫大も認められた。CML の診断を受けて、チロシキナーゼ阻害薬であるイマチニブメシル酸塩(グリベック)による治療が開始された。その後 4~8 週間で、彼の骨髄は正常な幹細胞集団の再生を示し、白血球の割合が安定した状態まで回復した。次の遺伝子のうち、CML の染色体転座に関連するものはどれか？

- a. *p53* と *Rb*
- b. *MIC-A* と *NKG2D*

- c. *MAGE-A1* と *MAGE-A3*
- d. *PD-L1* と *PD-L2*
- e. *BCR* と *ABL*

問 17-17

Lauren Brooks (63 歳) は、膀胱上皮のがんに対する化学療法と放射線療法による治療に成功した。しかし、治療後のフォローのため腫瘍専門医の診察を受けたところ、がんが再発したことが判明した。担当医は、抗腫瘍免疫応答を刺激するために、局所での慢性炎症の誘発を目的とした、別の戦略を試みることを

選択した。次のうち最も可能性が高いのはどれか？

- a. BCG ワクチンの筋肉内接種
- b. 膀胱生検で得られた患者のがん細胞に由来するがん抗原の皮内接種
- c. 抗炎症性サイトカインである IL-10 に特異的なモノクローナル抗体の点滴静注
- d. 抗炎症性サイトカインである IL-13 をコードする遺伝子を *ex vivo* で導入した患者のがん細胞の静脈内注入
- e. BCG ワクチンの膀胱内投与によるアジュバント療法