

# 演習問題

## 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

- A. 哺乳類の一次リンパ組織と主な二次リンパ組織の名称を示せ。
- B. 一次リンパ組織と二次リンパ組織の機能的差異と、それぞれの組織で生じる主要イベントを述べよ。

### 問1-2

病原微生物が宿主に感染できるようになる理由として正しいものは次のうちどれか。

- 宿主が病原微生物を自然感染で一度経験していること。
- 宿主が病原微生物をワクチン接種で一度経験していること。
- 病原微生物が宿主の免疫応答を強めること。
- 病原微生物が宿主に排除されるよりも素早く自己増殖し、抗原変異を誘導すること。
- 病原微生物が宿主に排除されるよりもゆっくりと自己増殖し、抗原変異を誘導すること。

### 問1-3

A列の言葉の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. デフェンシン	1. 上皮表面を覆う抗菌性の液体
b. リンパ	2. 細胞膜を破壊する細胞傷害性のペプチド
c. 粘液	3. 血管透過性の亢進による組織への浸出液の集積
d. 浮腫	4. リンパ管を流れる細胞と体液
e. 補体	5. 病原体を標識することでエフェクター細胞によって破壊されやすくする血清中のタンパク質

### 問1-4

炎症の特徴として間違っているものは次のうちどれか。

- マクロファージの不活性化
- 血管透過性の上昇と浮腫の誘導
- 血管拡張
- 痛み
- 白血球の流入

### 問1-5

クローン選択とクローン増殖は\_\_\_\_\_で誘導される。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 適応免疫応答
- 自然免疫応答
- 造血
- 自己複製
- 免疫不全症

### 問1-6

\_\_\_\_\_は血液を濾過するリンパ器官である。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 脾臓
- 扁桃
- パイエル板
- 虫垂
- アデノイド

### 問1-7

リンパ節に出入りするT細胞に関する記述として最も適切なものを選び。

- 輸出リンパ管からリンパ節に侵入して血中へと出ていく。
- 輸入リンパ管からリンパ節に侵入して血中へと出ていく。
- 血中からリンパ節に侵入して輸入リンパ管を介して出ていく。
- 血中からリンパ節に侵入して血中へと出ていく。
- 血中からリンパ節に侵入して輸出リンパ管を介して出ていく。

く。

### 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。

- a. T細胞活性化：細胞分裂と分化
- b. エフェクターB細胞：形質細胞
- c. 形質細胞：抗体産生
- d. ヘルパーT細胞：病原体感染細胞の傷害
- e. ヘルパーT細胞：B細胞の分化誘導

### 問1-9

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- a. 形質細胞：細胞質中の微生物の貪食と傷害の制御
- b. 巨核球：血小板産生
- c. 樹状細胞：適応免疫系の活性化
- d. ナチュラルキラー(NK)細胞：リンパ系共通前駆細胞から発生
- e. 好中球：膿産生
- f. 制御性T細胞：T細胞活性化の抑制

### 問1-10

腸管内腔と下層のリンパ組織をつなぐ特殊化された細胞は\_\_\_\_\_。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 胚中心を形成する
- b. M細胞と呼ばれる
- c. 小動脈周囲リンパ鞘(PALS)に存在する
- d. 貪食された細菌を不活化する
- e. 単球の前駆細胞である

### 問1-11

効果的な免疫応答を誘導するために、適応免疫系と自然免疫系はどのように連携して働いているのか説明せよ。

### 問1-12

2歳のJanice Tumminelloは、生後4か月のときにインフルエンザ菌が原因で敗血症を発症したが、抗菌剤の静脈内注射によって一命をとりとめた。現在彼女の免疫系は正常だが、3日前に発熱・嘔吐し昏睡状態になったため、彼女の養父母は救急病院に連れて行った。そのときの彼女は、頻脈、低血圧、末梢の低体温等の症状で、手足の指には紫斑ができ始めていた。血液培養で肺炎レンサ球菌が陽性であった。抗菌剤を用いた治療と血漿交換療法によって病原性細菌の拡大は防がれた。しかし、左手の3本の指の切断と両足の指の創面切除は免れなかった。これらの原因は肺炎レンサ球菌による重度の敗血症であった。

彼女の染色体DNAを調べると遺伝性の無脾症の原因として知られる\_\_\_\_\_をコードする遺伝子に機能不全を引き起こす変異が見つかった。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 免疫グロブリン
- b. デフェンシン
- 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：感染に対する即時応答

### 問2-1

次の説明のうち、間違っているものはどれか。

- a. 常在菌の生育環境として、腸粘膜表面は皮膚表面よりも優れている。
- b. 常在菌の生育環境として、皮膚は腸粘膜表面よりも大きな表面積をもっている。
- c. 腸管にいる細菌の全細胞数はヒトの体の全細胞数よりも10倍多い。
- d. 常在菌がヒト宿主と共存関係を築いているのは普通のことである。
- e. 哺乳動物の胎児は皮膚や腸粘膜表面に常在菌をもたない。

### 問2-2

皮膚に関係のないものは、次のうちどれか。

- a. 血管
- b. 表面にいる病原体の数の少なさ
- c. 特殊なリンパ組織
- d. リンパ
- e. 微生物の侵入を防ぐ物理的障壁

### 問2-3

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2-4

感染時に宿主が動員する自然免疫応答は、病原体が存在する場所に依存するのはなぜか。

問2-5

一部もしくはすべての補体タンパク質の特徴として間違っているものは、次のうちどれか。

- a. 可溶性で病原体の表面に結合する。
- b. 自然免疫だけに関わる。
- c. 細胞外液、血液、リンパに存在する。
- d. 病原体に対する食作用を増強させる。
- e. チモーゲンとして作られる。

問2-6

補体活性化において、\_\_\_\_\_は酵素反応のカスケードに関わる不活性化酵素である。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 補体活性化の制御因子
- b. 変換酵素
- c. 補体制御タンパク質モジュール
- d. チモーゲン
- e. オプソニン

問2-7

補体活性化によって生じる現象として間違っているものは、次のうちどれか。

- a. 細胞遊走
- b. オプソニン化
- c. 血管収縮
- d. タンパク質分解
- e. 膜透過性の亢進

問2-8

補体活性化の第二経路に関わっていないものは、次のうちどれか。

- a. B 因子
- b. D 因子
- c. P 因子(プロベルジン)
- d. C4
- e. C5

問2-9

A 列の言葉の説明を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. 補体活性化の古典経路	1. C 反応性タンパク質や抗体によって活性化される
b. C3b <sub>2</sub> B2	2. C5a と C5b を産生する

- c. C3
- d. プロベルジン
- e. アナフィラトキシン
- 3. 求核攻撃を受けるチオエステル結合をもつ
- 4. C3bBb をプロテアーゼ分解から守る
- 5. 局所および全身の炎症反応を誘導する

問2-10

補体活性化の初期の段階で働く補体制御タンパク質の主な役割は \_\_\_\_\_ である。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 補体タンパク質の発現を制御すること
- b. 膜侵襲複合体の補体成分が正しい順番に集合するのを確実にすること
- c. 補体タンパク質の細胞外空間への分泌を促すこと
- d. 補体タンパク質を安定化し、血清中での半減期を伸ばすこと
- e. C3b が適当な表面に付着するのを確実にすること

問2-11

補体制御タンパク質でないものは、次のうちどれか。

- a. 崩壊促進因子(DAF)
- b. H 因子
- c. B 因子
- d. 膜補助因子タンパク質(MCP)
- e. P 因子(プロベルジン)
- f. I 因子

問2-12

A 列の言葉の説明を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. α <sub>2</sub> マクログロブリン	1. 微生物の膜に貫通し破壊する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. 自然免疫メディエーターを動員する血管作動性ペプチド
c. 凝固系	3. ヒト血清中にみられる可溶性プロテアーゼインヒビター
d. ブラジキニン	4. 血塊を形成することにより病原体の拡散を阻害するカスケード
e. クリプトジン	5. パネート細胞によって作られるα デフェンシン

**問2-13**

パネート細胞はどの解剖学的部位に存在するか。

- 小腸の陰窩
- 血管に沿って
- 尿生殖路
- 肝臓内のクッパー細胞の近傍
- 気道の肺胞内空間

**問2-14**

27歳のJohn Binsteadは、過去5日間にわたり早朝の尿がコーラのような色をしていた。本日、彼は突然の強い腹痛に襲われた。身体所見、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ったため、自己免疫性溶血性貧血は除外された。CD235a(赤血球系前駆細胞や成熟赤血球に存在するグリコホリンA)、CD55(崩壊促進因子)、CD59(プロテクチン)の発現を調べる末梢血のフローサイトメトリー解析では、赤血球の54%でCD55とCD59の発現が認められなかった。分子生物学的解析では、ホスファチジルイノシトールグリカンクラスAというタンパク質をコードするPIGA遺伝子に欠損が認められた。このタンパク質は、CD55やCD59をはじめとするさまざまな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)アンカーを作ることに関わっている。これらの検査の結果、Johnは発作性夜間ヘモグロビン尿症と診断され、抗C5ヒト化単クローン抗体エクリズマブの静脈内注射を含む長期治療計画が推奨された。Johnの症状の長期管理のためにエクリズマブが選択された根拠として正しいものは次のうちどれか。

- C5のようなアナフィラトキシンの阻害は、溶血性貧血を引き起こす炎症を抑える。
- C5の活性を阻止することで、補体活性化の初期段階で活性型のC5転換酵素を産生できなくする。
- C5が阻害されると、GPIアンカーが正常に形成されなくなる。
- 膜侵襲複合体が正常に形成される場合、CD59機能が喪失すると赤血球細胞の溶解に対する感受性が高くなる。
- 上記のいずれでもない。

**問2-15**

6歳のJonathan Millerが両親に連れられて救急室に運ばれてきた。彼は、発熱、ひどい頭痛、点状出血性皮疹、頸部硬直、嘔吐を伴っていた。彼はこれまで、副鼻腔炎と中耳炎を何回も患っていた。それらのすべては発熱性の細菌によって引き起こされたもので、抗菌剤でうまく治療されてきた。医師は細菌性髄膜炎を疑い、すぐに抗菌剤の静脈内注射を始めるとともに腰

椎穿刺を依頼した。その結果、髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis* が脳脊髄液から検出された。医師は、Jonathanが発熱性の細菌に何回も感染していることが気になり、免疫不全症を疑った。血液検査の結果、血清中にC3・B因子・H因子が少なく、I因子は検出できなかった。なぜI因子が欠損すると発熱性細菌による感染にかかりやすいのか。その説明として正しいものは次のうちどれか。

- C3転換酵素C3bBbの濃度が高いため、補体活性化の古典経路の活性化が抑制される。
- 血清中のC3の代謝と消費が速いため、病原体の表面へのC3bの結合がうまくいかず、オプソニン化と食作用が障害される。
- I因子は食作用を増強させるオプソニンである。
- I因子はケモカインで、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。

### 第3章 自然免疫：感染に対する誘導応答

**問3-1**

次のうち、ヒト宿主への感染に対して、即時型自然免疫応答に関わるが誘導型免疫応答には関わらないものはどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- スカベンジャー受容体
- 常在菌
- デクチン1
- 補体活性化の第二経路
- MyD88
- CXCL8
- デフェンシン
- NOD1とNOD2
- 補体活性化のレクチン経路

**問3-2**

炎症性サイトカインは\_\_\_\_\_。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- Toll様受容体でなく、スカベンジャー受容体を介して刺激される
- 血中から感染組織への好中球の移動を亢進する
- 食細胞だけから産生される
- I $\kappa$ BからNF $\kappa$ Bを直接解離させる
- オプソニンとして作用する

**問3-3**

A列の受容体とB列のリガンドを組み合わせよ。

A列	B列
a. NOD2	1. 糖鎖
b. TLR4	2. ムラミルジペプチド
c. デクチン1	3. $\gamma$ -グルタミルジアミノピメリン酸
d. CR3/CR4	4. リボタイコ酸
e. NOD1	5. リポ多糖(LPS)
f. SR-A	6. 線維状赤血球凝集素
g. TLR9	7. 非メチル化 CpG DNA

**問3-4**

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- a. カタラーゼ：過酸化水素を産生する
- b. 殺菌性/膜透過性増強タンパク質：LPSに結合し、グラム陰性菌を殺す
- c. エラスターゼ：基底膜を分解する
- d. NADPH オキシダーゼ：スーパーオキシドラジカルを産生する
- e. ゼラチナーゼ：鉄を奪う
- f. バラクリン：近傍の細胞に作用する

**問3-5**

感染組織におけるマクロファージと樹状細胞の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\_\_\_\_\_の分泌が関わる。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- a. I型インターフェロン/活性化受容体
- b. IL-15/IL-12
- c. IL-12/IFN- $\gamma$
- d. IFN- $\gamma$ / 傷害顆粒
- e. ICAM-1/LFA-1

**問3-6**

自然免疫応答における感染組織部位への白血球の動員を、以下の言葉を用いて時系列に沿って説明せよ(ローリング接着, 強い結合, 血管外遊走, 移動, 炎症性メディエーター, インテグリン, 接着分子, ケモカイン, セレクチン, シアリアル Lewis<sup>x</sup>, 基底膜プロテアーゼ)。

**問3-7**

- a. A列の局所および全身性効果を担うサイトカインを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。

- b. (i)これらのサイトカインのうち、マクロファージによって産生されるものはどれか、(ii)マクロファージで産生されないサイトカインは、どの細胞で産生されるか。

A列	B列
a. 血管内皮の活性化	1. IL-1
b. 発熱	2. IL-6
c. IL-6産生の誘導	3. CXCL8
d. 血管透過性の亢進	4. IL-12
e. 局所組織の傷害	5. TNF- $\alpha$
f. 肝細胞による急性期タンパク質の産生	6. I型インターフェロン
g. ウイルス複製に対する抵抗性の誘導	
h. NK細胞の活性化	
i. 白血球の遊生	
j. $\beta$ 2インテグリン(LFA-1, CR3)による結合の亢進	
k. 敗血症性ショック	
l. 代謝産物の動員	

**問3-8**

炎症の初期現象として起こらないものは次のうちどれか。

- a. 血管拡張
- b. 血管外遊走
- c. 痛み
- d. アポトーシス
- e. 血管透過性亢進
- f. ケモタキシス

**問3-9**

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- a. MyD88：アダプタータンパク質
- b. ICAM-1：LFA-1
- c. ケモカイン受容体：Gタンパク質
- d. CD14：LPS
- e. NK細胞：IFN- $\gamma$
- f. セレクチン：タンパク質リガンド

**問3-10**

次のTLR4についての説明のうち、間違っているものはどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. TLR4はマクロファージで発現する Toll 様受容体で、NK

細胞には発現しない。

- b. TLR4 は食作用受容体の1つである。
- c. CD14 は TLR4 と結合し、TLR4 の補助受容体として働く。
- d. TLR4 のリガンドはリポ多糖(LPS)である。
- e. TLR4 は細胞表面でホモ二量体として存在する。
- f. TLR4 の細胞外ドメインは可溶性 MD2 と結合する。
- g. TLR4 は細胞内 TIR ドメインをもたない。

### 問3-11

感染に対する免疫応答において、サイトカインが組織損傷を起こさないように宿主を守る特性について説明せよ。

### 問3-12

IL-1 $\beta$  がヒトの生体に与える損傷を最小限にするために制御する方法を2つ述べよ。

### 問3-13

血液循環を介した TNF- $\alpha$  の全身への伝播は、\_\_\_\_\_ を引き起こす。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 呼吸バースト
- b. インターフェロン応答
- c. レクチン経路による補体活性化
- d. 高血圧
- e. 敗血症性ショック

### 問3-14

2歳の Jaxon Markowski は、体幹に色素性のレース状発赤を呈した。頻繁な細菌感染の既往があり、生後年齢に比して低体重で、下痢と嘔吐の発作を頻繁に経験した。彼には健康な7歳になる姉がいる。母親は4年前に男の赤ちゃんの死産を経験している。彼の体温は正常よりも高いが、汗をかかない。より詳細な観察で、広範な脱毛症と前頭部突起(前頭部が突出している)が認められた。また、最近生えてきた前歯は円錐状で、眼球のまわりにシワと黒ずみがあった。血液検査では白血球数の異常な高値と低 IgG、低 IgA が明らかになったが、IgM 値は正常であった。フローサイトメトリーでは、NK 細胞の数が減少していた。皮膚生検によって、広範な肉芽腫性炎症とわかり、*Mycobacterium avium* が陽性であった。そこで、抗菌剤の併用療法が始められ、免疫グロブリンの静脈内注射が行われた。Jaxon は、これらの治療によく反応した。分子生物学的検査で、X 染色体にコードされた IKK $\gamma$  遺伝子(NF $\kappa$ B essential modifier, NEMO ともいう)のエクソン 10 の 1,167 番目の塩基にシトシンの挿入があり、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を生じていることが

わかった。母親はヘテロ接合体と判明した。この変異の結果を説明するものとして最も適切なものは次のうちどれか。

- a. 過酸化水素産生が不十分であるため、食細胞で呼吸バーストが起こらない。
- b. NF $\kappa$ B はその活性を抑制する I $\kappa$ B と複合体を作って不活性の状態に細胞質にとどまっている。
- c. 膜侵襲複合体の集合が制御できず、赤血球の溶解の感受性が亢進している。
- d. マクロファージのクリプトジン分泌能が欠損している。
- e. 宿主細胞が IFN- $\alpha$  を分泌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

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。

- a. L 鎖の V 領域のみ
- b. H 鎖の C 領域のみ
- c. 1本の H 鎖と1本の L 鎖からなる V 領域のペア
- d. 2本の L 鎖からなる V 領域のペア
- e. 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にできる断片は次のうちどれか。

- a. 2つの Fab フラグメントと1つの Fc フラグメント
- b. 2つの Fc フラグメントと1つの Fab フラグメント
- c. 抗原に結合する複数の Fc フラグメント
- d. 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
- e. 1つの膜型抗体

### 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一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
b. 超可変領域	2. IgG 分子のうち約 50 kDa を占める
c. C 領域	3. 抗原結合に関与しない $\beta$ ストラッ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、抗体間での違いはあまりない
- 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**

タンパク質が三次元的に折りたたまれることで形成され、タンパク質が変性すると破壊されるタンパク質抗原のエピトープは \_\_\_\_\_ エピトープと呼ばれる。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 線状
- 多価
- 不連続
- 相補的
- フレームワーク

**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、エキソヌ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 DNA に切れ目(ニック)が入り、P ス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、DNA のライゲーションにより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 が形成される。
- P スクレオチド配列の 3' 末端にターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ(TdT)が N スクレオチドを付加する。

**問4-6**

免疫グロブリンの一次 RNA 転写産物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。
- ナイーブ B 細胞が膜型 IgM と IgD の両方を産生することの基礎となっている。
- 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 RNA 転写産物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は、次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

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

**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。

- 体細胞高頻度変異
- H 鎖と L 鎖がランダムに組み合わせること。
- 体細胞遺伝子組換え
- 活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)
- 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。

- 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。
- 1種類の H 鎖と1種類の L 鎖のみを発現する。
- 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。
- 抗原に遭遇するまで抗体を産生しない。
- L 鎖ではなく H 鎖を標的として親和性成熟を行う。
- B 細胞リンパ腫に由来する B 細胞が多様である。

**問4-10**

- IgG サブクラスのうち最も効率的に補体を活性化するのは何か。
- その理由を述べよ。
- IgG サブクラスのうち最も補体活性化能が低いのは何か。また、その理由を述べよ。

**問4-11**

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. 粘膜から分泌(例えば初乳)される量が最も多い
	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 細胞による細胞傷害を活性化する
	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

## 問4-12

ヒト化単クローン抗体の説明として最も適切なものは次のうちどれか。

- 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
- CDR ループが望ましい特異性をもつマウスの CDR で置換されたヒトの抗体
- ヒトのハイブリドーマ細胞の細胞培養から得られた抗体
- H 鎖および L 鎖ともにマウスの Fab とヒトの Fc フラグメントからなる抗体
- H 鎖および L 鎖ともにヒトの Fab とマウスの Fc フラグメントからなる抗体

## 問4-13

IgG サブクラスのうち抗体医薬として原理的に最も望ましいものは何か。その理由とともに述べよ。また、このサブクラスを抗体医薬に用いる際の欠点と、それを克服するための方法を述べよ。

## 問4-14

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の説明として、最も適切なものは次のうちどれか。

- 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。
- リツキシマブは B 細胞を刺激して増殖を誘導するため、投与後速やかに抗体濃度が上昇する。
- リツキシマブはマウス単クローン抗体であるため、ヒトの

NK 細胞表面の Fc に結合する受容体に結合できない。

- 形質細胞は CD20 を細胞表面に発現しないため、形質細胞からの抗体産生は阻害されない。
- 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4-15

生後 3 週の Xavier Capelleto が救急室に運び込まれた。Xavier には、鱗状の紅斑が両脚から体幹および顔面に広がり、両手掌と足底に水泡がみられた。両親は、彼が想像以上に軟便であると話した。また、まぶたが腫れ、その周りには黄色い膿が大量にたまっており、口腔内には鵝口瘡(口腔カンジダ症)の徴候があった。血液検査では、リンパ球が全白血球の 8% と著しく減少し(正常では約 50%)、免疫グロブリン値は IgE を除き著しく低下していたが、好酸球は著しく増加していた。胸部 X 線で胸腺の陰影は認められなかった。これら検査の結果、Xavier がオーメン症候群という、B 細胞と T 細胞の両方の発生に障害がある常染色体劣性の重症複合免疫不全症であることがわかった。治療として造血細胞移植が推奨されたが、Xavier は日和見細菌感染による呼吸不全で死亡した。この病歴は次の遺伝子のうちの欠損が最も関係していると考えられるか。

- $\alpha$  または  $\beta$  デフェンシン
- 活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)
- MHC クラス I
- RAG-1 または RAG-2
- Toll 様受容体(TLR)

## 問4-16

3 歳女兒の 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、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。

- 急性リンパ性白血病
- IgA 欠損症
- X 連鎖無  $\gamma$  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

g. 骨髄腫

## 第5章 T細胞による抗原の認識

### 問5-1

T細胞受容体が免疫グロブリンと異なる点は、次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- 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 <sub>α</sub> ドメインとV <sub>β</sub> 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. γδ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

CD3δやCD3ε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γδ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

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細胞受容体は炭水化物群またはアミノ酸の塊と結合できる。
- 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5-5

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5-6

A列の言葉の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. インバリアント鎖	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. エンドサイトーシス小胞へMHC分子を運ぶ
e. β <sub>2</sub> ミクログロブリン	5. CD4T細胞にペプチドを提示する

### 問5-7

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\_\_\_\_\_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。

- 細胞内の細胞質にあるもの / 小胞系
- ファゴリソソーム / プロテアソーム
- MII C / 自己タンパク質
- CLIP/HLA-DM
- エンドサイトーシス小胞 / 小胞体

## 問5-8

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. $\alpha_1$ ドメインと $\beta_1$ ドメイン	1. MHCクラスI分子に関連するペプチド
b. $\beta_2$ ミクログロブリン	2. CD4
c. CLIP	3. MII CにおけるMHCクラスII分子
d. MHCクラスII分子の $\beta_2$ ドメイン	4. MHCクラスI分子の $\alpha$ 鎖
e. MHCクラスI分子の $\alpha_1$ ドメインと $\alpha_2$ ドメイン	5. MHCクラスII分子に関連するペプチド
f. MHCクラスI分子の $\alpha_3$ ドメイン	6. CD8

## 問5-9

ペプチド-MHC分子の相互作用に関する記述として、正しいものは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- 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。
- 分子のペプチド収容溝とペプチドとの結合は共有結合である。
- 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。
- MHC分子のペプチド収容溝は2つ以上のペプチドを収めるのに十分な深さがある。
- MHC分子の結合ポケットは、ペプチドのいくつかのアミノ酸側鎖だけを固定する。
- 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長さに沿ったアミノ酸が使われる。
- 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。
- 非自己タンパク質を提示しているMHC分子の型から、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わかる。

## 問5-10

MHCクラスI分子は\_\_\_\_\_区画由来のペプチド抗原を提示し、MHCクラスII分子は\_\_\_\_\_区画由来のペプチド抗原を提示する。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちど

れか。

- 細胞外 / 細胞内
- 細胞内 / 細胞外
- オプソニン化 / 中和
- 中和 / オプソニン化
- 上記のいずれでもない

## 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
- $\beta$ 鎖( $\alpha$ 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
- $\alpha$ 鎖( $\beta$ 鎖は多型がないため)
- $\alpha$ 鎖と $\beta$ 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。

- 抗原提示細胞 / MHCクラスI
- T細胞 / MHCクラスI
- 抗原提示細胞 / MHCクラスII
- T細胞 / MHCクラスII
- 上記のいずれでもない

## 問5-13

CD8 T細胞へ抗原を提示するMHCクラスI分子において\_\_\_\_\_は多型に富むが\_\_\_\_\_は多型がない。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- $\beta_2$ ミクログロブリン / H鎖
- $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖 / 該当なし
- HLA-DOの $\beta$ 鎖 / HLA-DOの $\alpha$ 鎖
- H鎖 /  $\beta_2$ ミクログロブリン
- HLA-EとHLA-G/HLA-F

## 問5-14

Christina Kitchenmanは5か月齢のとき発熱とひどい乾性咳嗽で入院し、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/ $\mu$ L)は正常よりもかなり少なく、CD8 T細胞数(650/ $\mu$ L)のわずか3分の1であった。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)の植物性血球凝集素(フィトヘマグルチニン)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 $\gamma$ 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。Christina は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)と診断された後に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。次のどの遺伝子欠損がこの診断の根拠となるか。

- a. HLA-DQ
- b. C II TA(MHC クラス II トランスアクチベーター)
- c. RAG-1
- d. TAP-1
- e. CD3 $\epsilon$

**問 5-15**

16 歳の Brittany Hudson は鼻孔の辺りに小さな膿疱ができたため医師に診てもらった。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瘢痕として残っていた。上気道と下気道に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、I 型ベアリンパ球症候群と診断された。次のどの遺伝子欠損がこの病気の原因となるだろうか。

- a. HLA-DM
- b. インバリアント鎖
- c. CLIP(クラス II 分子関連インバリアント鎖ペプチド)
- d. TAP-1 または TAP-2
- e. C II TA(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**

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. $\mu$ H 鎖と $\lambda$ L 鎖または $\kappa$ L 鎖が細胞表面に発現
e. 初期プロ 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 細胞が骨髄を離れた後に起こらないことは次のうちどれか。

- a. 末梢性免疫寛容
- b. 受容体編集
- c. 形質細胞への分化
- d. 濾胞中心細胞リンパ腫の形成
- e. 記憶 B 細胞の産生
- f. 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。

- a. 幹細胞因子
- b. Kit
- c. IL-7
- d. VLA-4
- e. 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。

- a. RAG-1 と RAG-2 の活性転写
- b. RAG タンパク質の分解
- c. 唯一の再編成した機能的 H 鎖遺伝子座の発現
- d. 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
- e. 機能的プレ B 細胞受容体の会合

**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遺伝子再編成は \_\_\_\_\_。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 機能的な H 鎖形成の可能性を高める

- b. 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
- c. 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. 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
- e. 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<sub>H</sub> 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。

- a. 骨髄中でアポトーシスによって死滅する
- b. 機能的な再編成ができるまで H 鎖再編成を繰り返す
- c. クローン増殖を受ける
- d. 転写因子 E2A と EBF の発現を増強する
- e. V-DJ 再編成ができない

**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。

- a. 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。
- b. T 細胞は免疫グロブリン遺伝子を転写することはない。
- c. H 鎖遺伝子座上の各 V 断片の 5' 側に 1 つのプロモーターがある。
- d. 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。
- e. 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。

- a. 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 結合の際の豊富な N スクレオチド多様性をもつ。

**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できるような余裕が生まれる。
- 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. 体細胞変異
- c. 染色体転座
- d. クローン消失
- e. アネルギー

**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小静脈への血液由来 B 細胞の移動
d. リンパ節皮質の非リンパ系間質細胞	4. アネルギー状態の樹立
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. アネルギ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. 受容体編集が起こる

**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。

- 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6-14

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  $3.2 \times 10^6$  個/mL(基準値  $4.2 \sim 5.0 \times 10^6$  個/mL)、白血球数 2,800 個/mL(基準値 5,000 個/mL)、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 ~ 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、タンパク質尿の上昇はベンス・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 $\lambda$  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。
- $\kappa$ L 鎖と  $\lambda$ L 鎖が尿中から大量に検出される。

#### 問6-15

平穩無事に妊娠 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剤を服用した。2 日前にも Thomas は上気道感染にかかり、発熱、眠気、発作を経験した。腰椎穿刺で脳脊髄液中に B 型インフルエンザ菌(HiB)が確認された。セフトリアキソンを静脈内注射すると、24 時間後に状態が安定した。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、細胞傷害性およびヘルパー 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 ~ 1,500 mg/dL, IgM の基準値 75 ~ 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す発作を経験していた。ごく最近では、化膿性細菌による重症の肺炎にかかり、抗菌剤によって治療された。Thomas は、3 ~ 4 週の間隔で静注用免疫グロブリン製剤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。

- 高 IgM 症候群
- X 連鎖無  $\gamma$  グロブリン血症
- 慢性肉芽腫症
- ディジョージ症候群
- MHC クラス I 欠損症

## 第7章 T細胞の分化

#### 問7-1

正しい T 細胞の分化経路は次のうちどれか。

- 胸腺→骨髓→脾臓
- 胸腺→骨髓→胸腺
- 骨髓→胸腺→リンパ節
- リンパ節→胸腺→脾臓
- 骨髓→リンパ節→胸腺

#### 問7-2

T 細胞分化についての記述で間違っているものは次のうちどれか。

- $\gamma$  鎖および  $\delta$  鎖の再編成は、すでに 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。
- $\alpha$  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。
- $\gamma$  鎖と  $\delta$  鎖のどちらも pT $\alpha$  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  $\beta$  鎖遺伝子座中には 2 つの C $\beta$  断片とそれに伴う D $\beta$ , J $\beta$  断片が存在するので、機能的な  $\beta$  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

$\gamma\delta$  型 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(当てはまるものをすべて選べ)。

- a.  $\gamma\delta$  型受容体は 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。
- b. T リンパ球の中ではマイナーな亜集団である。
- c.  $\gamma\delta$  型受容体遺伝子の再編成は末梢で起こる。
- d. どの分化段階であれ、 $\gamma$  鎖あるいは  $\delta$  鎖が pT $\alpha$  鎖と会合することはない。
- e.  $\gamma\delta$  型 T 細胞は、 $\alpha\beta$  型と同じ骨髄由来の前駆細胞から分化する。

**問7-4**

胸腺を除去された成人は \_\_\_\_\_ T 細胞レポーターをもつ。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. デイジョージ症候群患者に似た
- b. MHC に依存しない
- c.  $\gamma\delta$  型 T 細胞が優勢な
- d. T 細胞免疫応答を惹起できない
- e. 自己複製するので胸腺から補充される必要がない長寿な

**問7-5**

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で何が起こるか説明せよ。

**問7-6**

A 列の言葉の説明を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. Th-POK	1. $\beta$ 鎖 / pT $\alpha$ 鎖 : $\beta$ 鎖 / pT $\alpha$ 鎖
b. Notch1	2. 胸腺上皮で組織特異抗原の発現を可能にする
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転写を助ける
e. AIRE	5. 制御性 T 細胞における抑制性転写因子

**問7-7**

正の選択は胸腺の \_\_\_\_\_ で起こり、 \_\_\_\_\_ 細胞が関与する。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
- b. 皮質 / ダブルネガティブ

- c. 髄質 / ダブルポジティブ
- d. 髄質 / ダブルネガティブ
- e. 髄質 / 運命決定前の前駆

**問7-8**

$\alpha\beta$  型 T 細胞受容体の機能的な遺伝子再編成に関する記述で正しいものは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a.  $C_{\beta}1$  遺伝子座の遺伝子再編成が機能的でなくても、2回目の  $C_{\beta}2$  遺伝子座の再編成により、最終的には機能的な再編成ができる可能性がある。
- b.  $C_{\beta}2$  遺伝子座の遺伝子再編成が機能的でなくても、2回目の  $C_{\beta}1$  遺伝子座の再編成により、最終的には機能的な再編成ができる可能性がある。
- c.  $V_{\alpha}$  断片と  $J_{\alpha}$  断片の再編成が機能的でなくても、それより上流の  $V_{\alpha}$  断片と下流の  $J_{\alpha}$  断片との間の2回目の再編成によって救済できる可能性がある。
- d.  $\alpha$  鎖が機能的な遺伝子再編成を達成できた場合、間に挟まっている非機能的な再編成断片は除去される。
- e.  $\alpha$  鎖が遺伝子再編成すると、 $\delta$  鎖遺伝子座は染色体外環状 DNA として不可逆的に削除される。

**問7-9**

正の選択の際に MHC クラス I で選択された場合、 \_\_\_\_\_。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  $\alpha$  鎖の遺伝子再編成が起こり、2つの受容体をもつ 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 拘束性の説明として正しいものは次のうちどれか。

- a. 自己 MHC 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. 負の選択を通過し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、特定の1種類の MHC 分子に結合したペプチドしか認識できないこと。
- d. 特定の1つの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
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 $\alpha$ 鎖の遺伝子再編成が繰り返されること
d. 負の選択	4. その個人のMHCアロタイプとの反応に基づいたT細胞レパートリーの選択
e. MHC拘束性	5. ペプチド抗原が適切な1つのMHC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 $\beta$ 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7-13

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7-14

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\_\_\_\_\_。下線部に入る言葉は次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- その抗原を提示している細胞を自己免疫性に攻撃する
- 制御性T細胞によって抑制される
- 活性化誘導細胞死に陥る

- アネルギー状態となる
- $\alpha$ 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。

- CD25を発現する。
- 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。
- CD4を発現する。
- 転写因子FoxP3を発現する。
- 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アメリカへ移住してきた。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成功していた。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。こ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、遺伝病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。この原因と考えられるのは次のうちどれか。

- 自己免疫制御因子(AIRE)の過剰発現
- 正常な免疫寛容の成立不全
- 日和見感染症に感受性が高くなるB細胞の機能不全
- CD40リガンドの異常
- ディジョージ症候群

## 第8章 T細胞を介する免疫

### 問8-1

T細胞初回免疫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、脾臓、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のはどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- B細胞
- 感染組織に在住するマクロファージ
- 二次リンパ組織に在住するマクロファージ
- 相互連結細胞[訳注：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
- Toll様受容体TLR9の発現

### 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細胞は血液とリンパの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細胞初回免疫の後、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に局在している。
- 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細胞の説明として間違っているものは次のうちどれか。

- ナイーブT細胞は、特異抗原に遭遇しなければ、非分裂性の循環する細胞として何年も生存可能である。
- 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受容体を高発現する。

### 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。
- S1P受容体の発現を低下させる。
- 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、自然免疫受容体を介してB7の発現を上昇させるから。
- 樹状細胞はCTLA-4をより強く発現するから。
- マクロファージとB細胞は抗原を処理しないから。
- 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**

補助受容体 CD4 あるいは CD8 が欠損している場合に T 細胞が活性化するためには、約何倍のペプチド-MHC 複合体分子が細胞表面に発現している必要があるか。

- a. 2 倍
- b. 10 倍
- c. 20 倍
- d. 100 倍
- e. 1,000 倍

**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  $\alpha$  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8-11**

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 細胞のアネルギー
- 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、そこにとどまっている。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. CD4 T<sub>H1</sub> 細胞
- b. CD4 T<sub>PH</sub> 細胞
- c. 細胞傷害性 CD8 T 細胞
- d. 制御性 T 細胞
- e. 上記のすべて

**問8-13**

A 列の T 細胞の説明を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. 制御性 T 細胞 (T <sub>reg</sub> )	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. CD4 T <sub>H1</sub> 細胞	3. エフェクター CD4 および CD8 T 細胞の機能を抑制する
d. CD4 T <sub>H2</sub> 細胞	4. IL-12 と IFN- $\gamma$ の影響下で分化する
e. CD4 T <sub>H17</sub> 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**

連関認識の説明として、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<sub>PH</sub> 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、この場合 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. 抗原提示の過程における、処理された抗原ペプチドと MHC 分子との相互作用
- e. 細胞接着分子やその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8-15**

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 細胞活性化におけるシ

グナル伝達の開始に必須であるが、これだけでは必ずしも十分ではない。ナイーブ B 細胞を完全に活性化し、分化させるには B 細胞補助受容体の関与も必要である。これに関わる受容体とリガンドの名称を述べ、それらがどのように B 細胞活性化を促進するかを説明せよ。

**問9-2**

次の事柄のうち、B 細胞活性化に関与しないものはどれか。

- a. 補体受容体 1(CR1), CD19, CD81 が近接して会合すること
- b. 細胞表面免疫グロブリンの凝集
- c. 細胞質のタンパク質チロシンキナーゼの活性化
- d. Igα および Igβ の細胞内末端の関与
- e. ITAM のリン酸化

**問9-3**

- A. 特異抗原を認識した直後の B 細胞が、リンパ節の T 細胞領域と B 細胞領域の境界領域にとどまるようになるまでの過程を説明せよ。
- B. このことが B 細胞活性化に必要な理由を説明せよ。

**問9-4**

濾胞樹状細胞が産生し、B 細胞の急速な増殖と中心芽球への分化に必要なものは次のうちどれか。

- a. CD40 リガンド, IL-4
- b. TNF-α, LT-α, LT-β
- c. CCL21, CCL19
- d. CD44, CD38, CD77
- e. BAFF, IL-15, IL-6, 8D6

**問9-5**

胸腺を遺伝的に欠損している患者に関する記述で正しいものは次のうちどれか。

- a. 抗体を産生できない。
- b. 胸腺をもつ健常者と同様の B 細胞機能をもつ。
- c. IgM 値に比べ IgG 値が高い。
- d. B 細胞数が異常に少ない。
- e. B 細胞のクラススイッチがうまく誘導されない。

**問9-6**

ナイーブ B 細胞にはなく、形質細胞のみがもつ性状は次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. 細胞表面免疫グロブリンが発現していない。
- b. 細胞表面上の MHC クラス II 分子の発現が上昇している。

- c. 免疫グロブリン分泌が盛んである。
- d. クラススイッチが誘導されうる。
- e. 細胞分裂が誘導されうる。

**問9-7**

FcαRI に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- a. 親和性が中等度の受容体である。
- b. シグナル伝達には共通 γ 鎖が必要である。
- c. 二量体 IgA に結合する。
- d. FcαRI をコードする遺伝子は、Fcγ 受容体や Fcε 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。
- e. IgA で覆われた病原体の食作用を仲介する。

**問9-8**

A 列の受容体に関係する事柄を B 列から選べ。

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空間に輸送する
b. FcγRIII (CD16)	2. NK 細胞の抗体依存性細胞性細胞傷害を促進する
c. FcεRI	3. マスト細胞上の抗原抗体複合体と架橋を形成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osisを促進する
e. B 細胞補助受容体	5. CD21/CD19/CD81
f. FcγRII B1 (CD32)	6. B 細胞活性化を抑制する

**問9-9**

消化管、眼、鼻、喉、気道、尿管、生殖器、乳腺の粘膜上皮を防御する抗体は次のうちどれか。

- a. IgG
- b. IgM
- c. IgE
- d. 単量体 IgA
- e. 二量体 IgA

**問9-10**

血清 IgE 値が相対的に低いことの説明として最も適当なものは次のうちどれか。

- a. 胚中心での IgE へのクラススイッチの頻度が非常に低いため。
- b. IgE は血清中のプロテアーゼにより速やかに分解されてしまうため。

- c. FcRn が IgE に対して高親和性に結合し、IgE を結合組織の細胞外液へと輸送するため。
- d. 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ため。
- e. IgE は、抗原非存在下でも、マスト細胞、好塩基球、活性化好酸球に高親和性に結合するため。

**問9-11**

上皮細胞の基底側表面に存在するポリ Ig 受容体は \_\_\_\_\_ を介して \_\_\_\_\_ と結合する。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. J 鎖 / 二量体 IgA
- b. J 鎖 / 単量体 IgA
- c. C<sub>H</sub>2 ドメイン / 単量体 IgA
- d. J 鎖 / IgM
- e. C<sub>H</sub>3 ドメイン / IgG

**問9-12**

受動免疫の例として正しいものは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. ワクチン接種後の抗体産生
- b. 胎生期における胎盤由来 IgG の移入
- c. 母乳による IgA の供給
- d. インフルエンザウイルス感染後の抗体産生
- e. 免疫不全患者に対する免疫グロブリン静注
- f. 毒ヘビに咬まれた後の抗毒素投与

**問9-13**

赤血球は小さな免疫複合体の \_\_\_\_\_ に結合する受容体を介して、これを血中から除去するのに役立っている。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. IgG
- b. C1q
- c. C3b
- d. CR2
- e. F タンパク質

**問9-14**

- A. FcRn 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細胞はどのような細胞か。
- B. 輸送されたものは最終的にどこに到達するのか。

**問9-15**

Anthony Hoffnagle は6か月齢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、肺炎、敗血症性関節炎、熱性けいれんなどで6回も入院することになった。そして昨日、*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。検査結果は、B細胞数とT細胞数は正常であるが好中球減少がみられ、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なかった。また肝機能は正常であった。さらに骨髓穿刺を行ったところ、骨髓系細胞成熟過程で骨髓系前駆細胞からの分化過程における異常が示唆された。この結果から、Anthony はX連鎖高IgM症候群と診断され、長期にわたる治療、すなわち免疫グロブリン静注、予防的な抗菌剤投与、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とされた。遺伝子解析の結果、\_\_\_\_\_ をコードする遺伝子のフレームシフトおよびストップコドン変異により、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。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. CD40 リガンド
- b. CD3
- c. CD19
- d. RAG-1
- e. CD81

**第10章 粘膜表面の感染防御****問10-1**

粘膜が存在しない部位はつぎのうちどれか。

- a. 乳腺
- b. 尿生殖路
- c. 手足
- d. 消化管
- e. 唾液腺
- f. 涙腺
- g. 気道
- h. 睪腺

**問10-2**

粘膜表面を有する組織に関係のない特徴は次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. 粘液と呼ばれる粘性のある液体を分泌する
- b. 生殖活動

- c. 栄養吸収
- d. ガス交換
- e. 感覚機能
- f. 合計すると体内の免疫活性の約 25%を構成する
- g. 上皮細胞間の結合に密着結合を用いる
- h. 20～30日ごとに組織新生が起こる

**問10-3**

A列の言葉の説明をB列から選べ。

A 列	B 列
a. 粘膜	1. 腸管マイクロビョータを構成する
b. 盲腸	2. 全身の上皮表面に分布する
c. 全身免疫系	3. 上皮における防御性糖タンパク質
d. ムチン	4. 小腸と大腸の間に位置する
e. 共生微生物	5. 皮膚から侵入する病原体に対する防御機構

**問10-4**

胃粘液の主要な機能は次のうちどれか。

- a. 体内に取り込まれた微生物を捕えて殺す。
- b. 大きな栄養素を酵素によって分解する。
- c. 酸性の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を保護する。
- e. 吸収効率を高めるために消化過程を遅延させる。

**問10-5**

グルテンというタンパク質に対する適応免疫応答によって生じる病気は次のうちどれか。

- a. コレラ
- b. セリアック病
- c. 選択的IgA欠損症
- d. クローン病

**問10-6**

消化管のM細胞の“M”は\_\_\_\_\_に由来する。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 腸間膜(mesenteric)
- b. 小襞(microfold)
- c. 単球(monocyte)
- d. 粘膜(mucosa)
- e. マスト細胞(mast cell)

**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. 腸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おけるリンパ節の鎖
c. ワルダイエル輪	3. 腸管腔に突出するドーム状に膨隆したリンパ球の集合
d. M細胞	4. 腸管上皮の基底側に位置するポケットに抗原を輸送する
e. 腸間膜リンパ節	5. CD8 T細胞の抗原特異性が制限されている
f. 上皮間リンパ球	6. 腸管上皮の下層に位置する結合組織

**問10-8**

腸管粘膜組織における免疫応答が全身の非粘膜組織における免疫応答と異なる点を2つ挙げよ。

**問10-9**

上皮間リンパ球に関する記述で間違っているものは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. 粘膜上皮細胞の約10%を占める。
- b. CD4 T細胞とCD8 T細胞の両方から構成される。
- c. 基底膜により粘膜固有層からは分断される。
- d. 狭い範囲の抗原特異性を有する活性化したエフェクターT細胞である。
- e. NK細胞は含まれない。
- f. 上皮表面のE-カドヘリンに結合する $\alpha_4\beta_7$ インテグリンを発現する。

**問10-10**

皮膚に存在するマクロファージではなく、腸管の粘膜固有層に存在するマクロファージのみが有する特徴は次のうちどれか。

- a. 貪食により細菌性病原体を殺すことができない。
- b. 抗原をT細胞に提示できない。
- c. 炎症性サイトカインの産生に必要なシグナル受容体を保有していない。
- d. Toll様受容体を高度に発現している。
- e. 腸粘膜にほとんど存在しない。

**問10-11**

腸管内液の免疫グロブリンでは\_\_\_\_\_が多く、尿生殖路の免疫グロブリンでは\_\_\_\_\_が多い。下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか。

- a. 二量体IgA/IgE

- b. IgE/ 二量体 IgA
- c. 二量体 IgA/ 五量体 IgM
- d. 二量体 IgA/IgG
- e. 五量体 IgM/ 単量体 IgA

**問10-12**

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- a. NOD1：腸管上皮の細胞質受容体
- b. NLRP3：インフラマソームの形成を補助する
- c. 腸管マクロファージ：プロフェッショナル抗原提示細胞
- d. TLR5：上皮の頂端側と基底側でフラジェリンを認識する
- e. 好中球：CXCL8により遊走する

**問10-13**

腸管関連リンパ組織で活性化した T リンパ球がホーミングしない組織は次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. 乳腺の粘膜リンパ組織
- b. 脾臓
- c. 気道の粘膜リンパ組織
- d. 全身のリンパ節
- e. 消化管の粘膜リンパ組織
- f. 皮膚のリンパ組織

**問10-14**

寄生虫の殺傷と駆除に最も重要な免疫応答は次のうちどれか。

- a. 粘膜固有層の細胞傷害性 T 細胞による殺傷
- b.  $T_H1$  細胞誘導性炎症
- c.  $T_H2$  サイトカイン
- d. 腸管マクロファージによる貪食
- e. 全身免疫応答
- f. B 細胞による IgG 分泌

**問10-15**

Richard Brennan は 10 歳のときにウイルソン病(組織に銅が蓄積する病気)と診断され、ペニシラミン療法を開始された。治療開始から 10 か月後、彼は副鼻腔感染症(複数回)と肺炎(1回)に罹患した。また最近、急性下痢症、嘔吐、発熱、悪臭を伴う腸管ガスのため救急外来を受診した。便検体からはランブル鞭毛虫の栄養体が検出された。血液検査では B 細胞と T 細胞は正常であり、IgM 値と IgG 値も正常であったが、IgA 値が 6 mg/dL(正常範囲：40 ~ 400 mg/dL)と著明に低下していた。Richard はランブル鞭毛虫症に対してメトロニダゾールによる治療を受けた。彼の選択的 IgA 欠損症は、(以前ウイルソン病患者の合併症とされていた)ペニシラミン療法に伴うもので

あった。ペニシラミン療法を中止すると IgA 値は正常に戻った。これは薬剤誘導性 IgA 欠損症の一例である。Richard がペニシラミンを服用していたとき、二量体 IgA と同じ輸送受容体を介して腸管腔と分泌粘液中に運ばれていた抗体は、次のうちどれか。

- a. IgD
- b. IgM
- c. IgG
- d. IgE
- e. 上記のいずれでもない

**第 11 章 免疫記憶とワクチン****問11-1**

次の記述のうち正しいものはどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. 二次免疫応答が効果的になるまでの時間は一次免疫応答と同じである。
- b. 感染性因子への 2 回目の曝露の際は死亡率が低下する。
- c. 粘膜二次リンパ組織で作られた免疫応答のみが防御免疫を与えることができる。
- d. 一個人が同じ季節に 2 度目の風邪を引く場合、ほぼ確実に異なる種類の風邪ウイルスによって引き起こされたものである。
- e. 二次免疫応答で生じた形質細胞は一次免疫応答の間に作られたものより寿命が長い。
- f. 一次免疫応答の間、記憶 B 細胞のみが産生される。

**問11-2**

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- a. 記憶細胞の活性化：二次免疫応答
- b. 中枢記憶 T 細胞：非リンパ組織に局限する
- c. 防御免疫：一次免疫応答の後に抗体が持続する
- d. 弱毒化ワクチン：非病原性
- e. ワクチン接種：一次免疫応答

**問11-3**

免疫記憶に関する記述で間違っているものは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. 一次免疫応答の間、エフェクター B 細胞数は記憶細胞数を上回る。
- b. 病原体が身体から除去された後もしばらくは形質細胞の小集団が病原体特異的な抗体を分泌し続ける。

- c. 記憶 T 細胞は一次免疫応答の間に産生されず、二次免疫応答の間に産生される。
- d. 記憶 T 細胞および記憶 B 細胞はクローン増殖を通じて二次リンパ組織で生じる。
- e. 二次免疫応答で生じる記憶 B 細胞は親和性成熟のため一次免疫応答で生じる記憶 B 細胞より効果的である。
- f. 防御免疫は病原体の種類によらず同じ期間持続する。

**問 11-4**

記憶 T 細胞に関する記述で正しいものは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. すべてが二次リンパ組織で活性化される。
- b. CD28 による補助刺激を必要としない。
- c. CD4 T 細胞のみから構成される。
- d. 体細胞高頻度変異を行わない。
- e. 通常短命である。
- f. クラススイッチを行わない。

**問 11-5**

長期生存記憶 B 細胞の確立および維持に寄与しないものは次のうちどれか。

- a. 細胞分裂による記憶細胞集団の補充
- b. クラススイッチ
- c. 体細胞高頻度変異
- d. 一次免疫応答後の抗体の長期持続
- e. 骨髄内での間質細胞との相互作用

**問 11-6**

より迅速な免疫応答の開始を可能にするために、記憶 T 細胞はもっているがナイーブ T 細胞にはない特徴を 2 つ挙げよ。

**問 11-7**

あるインフルエンザ株に対して生じた免疫応答が、類似しているが異なる株の変異エピトープに対する将来的な抗体反応を抑制する現象を \_\_\_\_\_ という。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. 弱毒化
- b. 集団免疫
- c. 人痘接種
- d. 中和
- e. 抗原原罪

**問 11-8**

A 列の細胞種の説明を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. ナイーブ T 細胞	1. CCR7 を発現し、活性化の閾値が低い
b. 濾胞性ヘルパー T 細胞 (T <sub>PH</sub> )	2. 細胞傷害能をもち、IL-7 受容体を有する
c. 中枢記憶 T 細胞 (T <sub>CM</sub> )	3. CD45RA を発現し、活性化の閾値が高い
d. 記憶 CD8 T 細胞	4. L-セレクチンおよび CCR7 をもたず、非リンパ組織に再循環する
e. エフェクター記憶 T 細胞 (T <sub>EM</sub> )	5. 記憶 B 細胞との効率的な連関認識に関わる

**問 11-9**

不活化ウイルスワクチンに関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- a. ホルマリン処理されている。
- b. 別の動物種由来の細胞で増殖される。
- c. 加熱処理されている。
- d. 放射線照射されている。
- e. 病原性ウイルスが必要である。

**問 11-10**

- A. アジュバントとは何か、またなぜアジュバントがヒトワクチンに添加されているのか。
- B. アジュバントの実例をいくつか示せ。

**問 11-11**

A 列のウイルスの説明を 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. 天然	1. ワクチンには遺伝子組換え酵母細胞を用いる
b. B 型肝炎ウイルス	2. 糞口経路で感染する
c. ロタウイルス	3. 11 本のゲノム分節を含有する
d. ポリオウイルス	4. 直接接触により感染する
e. インフルエンザウイルス	5. 免疫記憶が短い

**問 11-12**

ポリオウイルスに関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- a. ポリオウイルスワクチンは不活化型および弱毒化型の両方

が製造されている。

- 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からなる。
- ポリオウイルスはヒトおよびウシのいずれにも感染する。
- ワクチン接種を受けた人々の中でウイルスが増殖しているときにセービン3株の遺伝的な復帰変異が起こる場合、発病する可能性がある。
- 米国では、ポリオウイルスの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

次の記述のうち正しいものはどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- MMR ワクチンと自閉症が根拠もなく結びつけられたことによって、一部の親は子供にワクチン接種を受けさせないよう選択するに至っている。
- B型肝炎ワクチンは肝がんに関連している。
- 無細胞ワクチンは細胞ワクチンより副作用が少ない。
- 組換えDNA技術は病原性ウイルスの毒性を軽減するために用いられる。
- ロタリックスワクチンは、ヒトロタウイルスの精製糖タンパク質VP4 およびVP7 からなるサブユニットワクチンである。
- ヒトロタウイルスは、組換えDNA操作によく適している二本鎖DNAウイルスである。

### 問11-14

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DTP ワクチン接種を受けていた)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にもかかわらず、いま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。
- DTP ワクチンが麻疹に対して交差防御免疫をもたらしただ。
- 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11-15

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、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。妊娠が明らかにな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 RhD<sup>+</sup>、新生児が RhD<sup>-</sup>
- Fatima が RhD<sup>-</sup>、新生児が RhD<sup>+</sup>
- Fatima が RhD<sup>+</sup>、Samir が RhD<sup>-</sup>
- Samir が RhD<sup>-</sup>、新生児が RhD<sup>-</sup>
- Fatima が RhD<sup>-</sup>、新生児が RhD<sup>-</sup>

## 第12章 自然免疫と適応免疫の共進化

### 問12-1

NK細胞が発現しているものは次のうちどれか。

- 感染によって誘導されるヒト細胞表面の変化を認識する受容体
- 細胞ストレスを検知する受容体
- IgGのFc領域に対する受容体
- Toll様受容体
- 上記のすべて

### 問12-2

NK細胞がその活性化の過程で高度に特異的な抗原受容体と結合する機序を説明せよ。

### 問12-3

次の記述のうち正しいものはどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- 細胞傷害性T細胞と異なり、NK細胞はサイトカインを分泌しない。
- 細胞傷害性T細胞と異なり、NK細胞は適応免疫応答に参画しない。
- 細胞傷害性T細胞と異なり、NK細胞はT細胞受容体遺伝子の再編成を受けない。

- d. 細胞傷害性 T 細胞と異なり, NK 細胞は発生ならびに機能発現に MHC クラス I 分子を必要としない.
- e. 細胞傷害性 T 細胞と異なり, NK 細胞は CD3 成分を発現していない.

**問 12-4**

サイトメガロウイルス感染時に増殖する NK 細胞に高発現しているものは次うちどれか.

- a. CD56
- b. HLA-E
- c. Ly49
- d. CD94:NKG2A
- e. CD94:NKG2C

**問 12-5**

A 列の言葉の説明を B 列から選べ.

A 列	B 列
a. CD94:NKG2A	1. サイトメガロウイルス感染時に NK 細胞上に発現する
b. ITIM	2. HLA-A, B, C 分子のリーダー配列を提示する
c. NKG2D	3. Vav1 を脱リン酸化する
d. MIC-A と MIC-B	4. 多くの NK 細胞に発現している抑制性受容体
e. SHP-1	5. すべての NK 細胞に発現している活性化受容体
f. HLA-E	6. ストレスタンパク質
g. CD94:NKG2C	7. NKG2A の細胞内末端に存在する

**問 12-6**

CD94:NKG2A によって認識されるリガンドと抑制性キラー細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)によって認識されるリガンドの基本的な差異は何か.

**問 12-7**

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は次のうちどれか.

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

**問 12-8**

A 列の言葉の説明を B 列から選べ.

A 列	B 列
a. NK 細胞教育	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. 同一機能を有する構造的に異なったタンパク質モジュール
c. フレームワーク(枠組み)遺伝子	3. すべての KIR ハプロタイプに共通する
d. 多様な遺伝子発現	4. ハプロタイプにより 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 MHC クラス I 分子の結合

**問 12-9**

内皮細胞プロテイン C 受容体(EPCR)の結合溝は\_\_\_\_\_と結合し, それを\_\_\_\_\_に提示する. 下線部に入る言葉の組み合わせは次のうちどれか.

- a. リン酸化抗原 / V<sub>γ</sub>9:V<sub>δ</sub>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<sub>γ</sub>:V<sub>δ</sub>1 T 細胞
- d. リン脂質 / V<sub>γ</sub>4:V<sub>δ</sub>5 T 細胞
- e. 脂質抗原 / V<sub>α</sub>24-J<sub>α</sub>18:V<sub>β</sub>11 NKT 細胞

**問 12-10**

次の組み合わせのうち, 間違っているものはどれか.

- a. γδ 型エフェクター記憶 T 細胞 : CD45RA
- b. 脾臓 γδ 型 T 細胞 : V<sub>δ</sub>1
- c. γδ 型ナイーブ T 細胞 : CD27
- d. イソペンテニルピロリン酸 : 自己リン酸化抗原
- e. ヒドロキシメチル-2-プテニルピロリン酸 : BTN3A1
- f. グルコースモノミコール酸 : *Mycobacterium phlei*

**問 12-11**

CD1 に関する記述で正しいものは次のうちどれか.

- a. CD1 の抗原結合溝は MHC クラス I 分子のペプチド収容溝ときわめて類似している.
- b. 脂質抗原は CD1 に高い親和性をもって結合するので, いったん結合すると交換されることはほとんどない.
- c. CD1 には, それぞれ別の機能グループに属する CD1c, CD1d, CD1e として知られる 3 つの MHC クラス I 様 H 鎖がある.
- d. CD1 分子は β<sub>2</sub> ミクログロブリンとヘテロ二量体を形成し

ている。

- e. CD1d 分子によるスルファチドの抗原提示において、 $\gamma\delta$  型 T 細胞が活性化するためには、抗原受容体  $\gamma$  鎖ならびに  $\delta$  鎖の 3 個の CDR ループのすべてが結合しなくてはならない。
- f. CD1 遺伝子は 6 番染色体上の HLA 複合体領域に位置している。

### 問 12-12

CD1 拘束性  $\alpha\beta$  型 T 細胞が抗酸菌由来の脂質抗原に対して応答する際に使用しないものは次のうちどれか。

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

### 問 12-13

CD1a, CD1b, CD1c に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- a. CD1d に比べて限られた組織に発現している。
- b. CD1b は脂質を受け渡すために CD1e と会合する。
- c. アダプタータンパク質の助けを得て、エンドソーム小胞を介して細胞内の異なった部位を循環する。
- d. 異なったサイズの抗原結合部位を有する。
- e. すべて脂質抗原を提示する。
- f. 絶えず細胞表面とエンドソームの間を行き来し、抗原を交換している。
- g. CD1b は同時に 2 つ以上の抗原と結合できる。
- h. すべてダブルポジティブ胸腺細胞に発現しており、CD1 拘束性 T 細胞の正の選択に関与する。
- i. 抗原を NKT 細胞に提示する。

### 問 12-14

NKT 細胞に関する記述で間違っているものは次のうちどれか (当てはまるものをすべて選べ)。

- a.  $\alpha\beta$  型 T 細胞受容体を発現している。
- b. 胸腺においてダブルポジティブ胸腺細胞上の CD1a, CD1b, CD1c, CD1d 分子に提示される脂質によって正の選択を受ける。
- c. NKG2D を発現している。
- d. ペプチド抗原は認識しない。
- e. 脂質抗原と糖脂質抗原によって活性化される。
- f. 活性化には T 細胞受容体と CD28 を介した 2 つのシグナルを必要とする。

- g. マクロファージ, 樹状細胞, B 細胞, 好中球などのさまざまな白血球と相互に接触・結合する。
- h. CD8 T 細胞と類似した限定的なエフェクター機能を有する。
- i. CD4 あるいは CD8 を発現するが、両者を同時に発現することはない。
- j. IL-12 に高い応答性を有する。
- k. 保存性の高い  $V_{\alpha}24-J_{\alpha}18:V_{\beta}11$  T 細胞受容体を発現している。

### 問 12-15

- A. NK 細胞受容体である CD94:NKG2A のリガンドについて述べよ。
- B. 標的細胞上の CD94:NKG2A リガンドの発現量が、標的細胞における古典的 MHC クラス I 分子の発現の有無を知るための有効な指標となる理由を説明せよ。
- C. MHC クラス I 多型に大きく影響されることなく、NK 細胞が非健常細胞を検知するためのリガンドとして、CD94:NKG2A リガンドが有用である理由を説明せよ。

## 第 13 章 生体防御機構の破綻

### 問 13-1

- A. 血清型特異的免疫の意味を説明せよ。
- B. 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 13-2

比較的穏やか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は \_\_\_\_\_ と呼ばれる。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 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

- A. MHC クラス I 分子が免疫応答を介してサイトメガロウイルス (CMV) を抑制するメカニズムを説明せよ。
- B. NK 細胞受容体が免疫応答を介して CMV を抑制するメカニズムを説明せよ。

## 問13-4

- A. 補体成分である C3 または C4 の先天性欠損で、血中やリンパ中の免疫複合体が除去されにくい理由を説明せよ。
- B. それによってどのような臨床症状が現れるか。
- C. 補体成分である C5～C9 の欠損で唯一知られる障害は何か、その障害について説明せよ。

## 問13-5

A 列の病原体と B 列の免疫系の回避や破壊の様式を組み合わせよ。

A 列	B 列
a. <i>Trypanosoma brucei</i>	1. 潜伏する
b. インフルエンザウイルス	2. 8つのゲノム RNA 分子の組換えを行う
c. トキソプラズマ原虫	3. 莢膜多糖の遺伝子変異が関与する
d. ヘルペスウイルス	4. 頑丈な膜に覆われた小胞に閉じこもる
e. 肺炎レンサ球菌	5. 遺伝子変換を行う
f. ヒト結核菌	6. ファゴソームとリソソームの融合を妨げる

## 問13-6

*BTK* 遺伝子が欠損したアレルを1つ有する女性について当てはまる性質は次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. 機能的 B 細胞がなく、そのため抗体を産生することができない。
- b. 欠損遺伝子が子供の 50% に引き継がれる。
- c. 夫が正常の *BTK* 遺伝子をもっている場合、娘の 50% は抗体を産生できない。
- d. B 細胞では選択的に一方の X 染色体が不活性化される。
- e. 気管支拡張症を予防するために月に1回免疫グロブリン静注を受ける必要がある。

## 問13-7

補体成分 C1～C4 の欠損と関連しているものは次のうちどれか。

- a. 好中球減少症
- b. 慢性肉芽腫症
- c. 免疫複合体病
- d. 日和見感染症
- e. 白血球増加症

## 問13-8

- A. 自然免疫応答において、マクロファージと NK 細胞が相互に活性化される機序を説明せよ。
- B. 適応免疫応答において、マクロファージとエフェクター T 細胞が相互に活性化される機序を説明せよ。
- C. どの遺伝子欠損によってこれらの相互活性化の過程が弱まるか。

## 問13-9

共通  $\gamma$  鎖 ( $\gamma_c$  鎖) 遺伝子の機能喪失変異は免疫系に大きな影響を与える。その理由として正しいものは次のうちどれか。

- a. ホモ接合体もヘテロ接合体も、リンパ球の活性化に十分な  $\gamma_c$  鎖タンパク質を産生することができないため。
- b. T 細胞が胸腺で分化できなくなるため。
- c. T 細胞依存のおよび T 細胞非依存の B 細胞免疫応答が阻害されるため。
- d. 複数のサイトカイン受容体でシグナル伝達ができなくなるため。
- e. MHC クラス II 遺伝子が発現できなくなるため。

## 問13-10

CCR5 遺伝子をホモ接合で欠損した人が HIV に感染した際の転帰について、最も適切な説明は次のうちどれか。

- a. 変異のある CCR5 遺伝子が正常の遺伝子に戻り、マクロファージがマクロファージ向性の HIV 変異体に感染するようになった。
- b. マクロファージ向性 HIV 変異体は CD4 のみを用いて宿主細胞に侵入した。
- c. 細菌 DNA による細胞の形質転換のように、ウイルス核酸のみが細胞に取り込まれた。
- d. その人はかつて、正常の CCR5 を発現している HIV 感染細胞の移植を受けた。
- e. 初感染には、補助受容体として CXCR4 を用いるリンパ球向性 HIV 株が関与した。

## 問13-11

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- a. CXCR4：リンパ球向性
- b. 外因性レトロウイルス：宿主の外部由来
- c. 感染性ピリオンを産生する細胞：活性化 CD4 T 細胞
- d. Tat：転写産物の核外輸送を制御
- e. レンチウイルス：長い潜伏期間
- f. CCR5：マクロファージ向性

## 問13-12

A列の言葉の説明をB列から選べ。

A列	B列
a. 原発性免疫不全症	1. ホモ接合体で発症する
b. 続発性免疫不全症	2. 遺伝子変異で発症し、免疫系が障害される
c. 優性遺伝を示す変異アレル	3. ヘテロ接合体で発症する
d. 劣性遺伝を示す変異アレル	4. 通常は女性より男性で発症する
e. X連鎖劣性遺伝の病気	5. 遺伝的ではない要因で発症する

## 問13-13

HIVにおける高頻度の突然変異、変異ウイルスの蓄積、薬剤抵抗性の獲得は\_\_\_\_\_に起因している。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 抗原シフト
- 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の抗原の変化
- 宿主のRNAポリメラーゼによるHIV RNAゲノムの突然変異

## 問13-14

12歳の女の子Morgan Boydに、7か月前から舌や唇、目が突然腫れるという症状が数回出現している。この繰り返す腫張は、治療せずとも1～3日くらいで鎮静化した。彼女の兄Stephenは16歳のときに似たような症状を訴えていた。浮腫にはかゆみがなく、じんま疹も生じなかった。Morganは症状が出ている際に気道閉塞や腹部不快感を訴えたことはなかった。彼女はどの薬剤も服用しておらず、また、薬剤アレルギーもない。血管性浮腫の寛解後と再発作時の血液補体検査と、C1インヒビターの定性および定量検査の結果から、遺伝性血管性浮腫(HAE)であると診断された。彼女に行われた両方の血液検査で、基準値よりはるかに低い値を示した補体タンパク質は次のうちどれか。

- C1q
- C3
- C4
- C5
- C9

## 第14章 IgE介在性免疫とアレルギー

## 問14-1

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか(当てはま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<sub>H</sub>1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することができない場合に生じる事象として正しいものは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- 慢性感染が起こる。
- 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, 好酸球が活性化しない。
- 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間違っているものは次のうちどれか。

- 抗菌剤の使用が普及したことにより、免疫系が動員され教育を受ける機会が失われた。
- 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。
- 抗菌剤による耐性細菌の増加が免疫系を攪乱している。
- ワクチン接種の普及により、完全に機能的な免疫応答が達成する機会が失われた。

## 問14-4

IgEに関しては、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。その理由を次のうちから選べ。

- マスト細胞は病原体に対する多種多様な受容体をもっている。

るため。

- b. 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。
- c. 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。
- d. 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において多様であるため。

#### 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。

- a. 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、抗原が IgE を利用できないようにするため。
- b. 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。
- c. 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。
- d. FcεRI が IgE と結合している場合のみ、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。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

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

#### 問14-7

エオタキシン (CCL11) は好酸球の組織への浸潤に重要な役割を果たすケモカインである。次のうちどの細胞がこのケモカインを産生するか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. 活性化内皮細胞
- b. 粘膜上皮細胞
- c. T細胞
- d. 平滑筋細胞
- e. 単球
- f. 骨髄間質細胞
- g. マスト細胞

#### 問14-8

IL-4 と IL-13 は抗原により刺激された T細胞に T<sub>H</sub>2 細胞応答を誘導するのに重要なサイトカインである。次のどの細胞が 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か(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. 好酸球
- b. B細胞
- c. マスト細胞
- d. 好塩基球
- e. 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. 皮疹や滲出液
f. 血管性浮腫	6. 痒痒を伴う膨疹
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<sub>H</sub>2 細胞初回免疫を誘導して 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(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. アレルゲンはすべてタンパク質である。
- b. 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。
- c. アレルゲンの多くはプロテアーゼである。
- d. 高用量のアレルゲンが侵入する。
- e. アレルゲンは分子量が大きい。
- f. アレルゲンは溶解性が高い。
- g. アレルゲンは溶解性が低く、処理されやすい。

#### 問14-11

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

- a. アルサス反応
- b. 遅延型反応
- c. 遅延型過敏反応
- d. アナフィラキシーショック
- e. 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。

- a. 消化管
- b. 呼吸器
- c. 循環血中
- d. 皮膚
- e. 不適合輸血

**問 14-14**

IgE とアレルゲンの複合体は母親から子供に移動し、子供がアレルギー体質になることが示唆されている。

- A. このような感作が起こる経路を 2 つ挙げよ。
- B. B 細胞や抗原提示細胞上に存在するどの分子が、胎児の B 細胞におけるアレルゲン特異的 IgE の産生に重要な役割を果たしているか。

**問 14-15**

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

**問 14-16**

12 歳の女性の Vienna Coombs は、アレルギー性喘息による発作を定期的に起こしている。2 歳の頃から、彼女の叔父が飼っているネコと接触したときや毎年春から夏の終わりにかけて喘鳴や咳嗽を伴う発作が出現する。通常は抗ヒスタミン剤やアルブテロールを内服することでこれらの発作は制御できていたが、昨日、重症の発作を起こし病院に搬送された。病院では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内服し、喘鳴や胸苦しさを自覚した際にはアルブテロール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 を摂取してはいけないのか。その理由として最も適切なものは次のうちどれか。

- a. NSAIDs は患者に皮内テストを行う必要が出てきた場合にも、膨疹や発赤の出現を抑制してしまうため。
- b. NSAIDs はロイコトリエン受容体の産生を抑制するため。
- c. 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**

\_\_\_\_\_ の人は万能レシピエントであり、どのドナーからでも輸血を受けられるが、同じ血液型の人にしか血液を提供できない。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- a. AB RhD<sup>+</sup>
- b. AB RhD<sup>-</sup>
- c. O RhD<sup>+</sup>
- d. O RhD<sup>-</sup>
- e. A RhD<sup>+</sup>

**問 15-2**

血液型と輸血に関して、A 列の言葉の説明を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. O 型血液型抗原	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. 新生児溶血性疾患に関係する
c. RhD 抗原	3. 常在菌の菌体表面糖鎖と構造的に似ている
d. A 型血液型抗原	4. 抗 A 抗体および抗 B 抗体をもっている人
e. A および B 型血液型抗原	5. 妊娠期間には抗体産生を誘導するが、赤血球上には存在しない

**問 15-3**

輸血を何度も受けた患者は \_\_\_\_\_。下線部に入る言葉は次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- a. 多種類の血液型抗原に対して免疫寛容になる

- b. 血清中にアロ抗体をもっていないので、万能ドナーであると考えられる
- c. 非 ABO 式および非 Rh 式血液型抗原に対する抗体をもつ可能性が高くなる
- d. 複数の血液型に反応するので、適当なドナーを探すときには問題になる
- e. 急性移植片拒絶反応の危険性が高いので、献血をするべきではない
- f. 輸血を受けたことがない患者に比べると、PRA(既存抗体)値が高くなる

#### 問15-4

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか(当てはま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. 抗体による臓器拒絶：免疫複合体の沈着
- f. 移植片拒絶反応：造血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
- h. ゼノグラフト：異なる種に属するドナーとレシピエント

#### 問15-5

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか(当てはま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：自分の皮膚の移植
- d. 超急性拒絶反応：既存抗体
- e. 混合リンパ球反応：放射線照射したドナー細胞
- f. ゼノグラフト：同じ種の遺伝的に異なる2個体間での移植
- g. HLA 抗原の適合：DNA タイピングと血清学的検査
- h. 前房関連免疫偏向(ACAID)：HLA 不適合の角膜移植は拒絶されやすい

#### 問15-6

2008年に販売が中止されるまで、OKT3は免疫抑制剤として移植患者に使用されていた。この薬剤の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. マウス単クローン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15-7

III型過敏反応と関係のないものは次のうちどれか。

- a. 血管壁への免疫複合体の沈着
- b. 薬剤修飾による移植片細胞表面での非自己エピトープの出現
- c. 補体の吸着
- d. 関節炎、血管炎、糸球体腎炎
- e. 炎症
- f. マウス単クローン抗体

#### 問15-8

ベラタセプトにない特性は次のうちどれか。

- a. B7に高親和性で結合する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のヒンジ領域とFc領域をもつ。
- 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の活性化を促進する。
- f. 可溶性の治療薬である。

#### 問15-9

- 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つ説明せよ。

#### 問15-10

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. GVHDで症状が現れる主な組織は皮膚、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CD8T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15-11**

ある患者が家族の一員から造血細胞移植を受け、その後と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。

- 患者の造血系は患者自身のアロ反応性 T 細胞と NK 細胞細胞で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。
- 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。
- 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。
- 移植された腎臓上のアロ抗原に対する寛容が誘導され、免疫抑制剤の長期投与が不要となる。

**問15-12**

骨髄穿刺以外の、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15-13**

ブタの臓器をヒトに移植する際の障壁となることとして正しいものは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- ブタの内因性レトロウイルスがヒトに伝播すること
- ブタの臓器が大量のサイトカインを分泌し、ヒトに炎症を引き起こすこと
- ヒトはブタの内皮細胞上の糖鎖抗原に結合する既存抗体をもっていること
- ブタの MHC 分子が強力な異種反応性 T 細胞応答を引き起こすこと
- ブタの補体制御タンパク質はヒトの補体を阻害しないこと

**問15-14**

移植患者に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15-15**

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ため血液型は O RhD<sup>+</sup> 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、この患者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 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。彼と彼の兄弟は、以前、十分な交差適合試験ができない状態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。
- ボンベイ型の人の血清は、RhD 陰性の人にも輸血できる。
- O 型の人の血清は、ボンベイ型の赤血球を凝集させると考えられる。
- 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、ボンベイ型の人では欠損している。

**問15-16**

Carter Petersen は HLA 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、顔と首には点状の皮疹が現れ、それが全身に広がり、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がみられた。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
- 移植片対宿主反応
- サイトメガロウイルス感染症
- II型過敏反応
- 宿主対移植片反応

**第16章 適応免疫応答による正常組織の破壊****問16-1**

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか。

- 多発性硬化症：中枢神経系の脱髄
- グレーブス病：抗受容体アンタゴニスト抗体
- 重症筋無力症：ピリドスチグミン治療
- 橋本病：異所性リンパ組織
- 外胚葉性ジストロフィー：毛髪、歯牙、爪床異常
- IPEX 症候群(免疫調節障害、多腺性内分泌不全、腸疾患、X連鎖症候群)：造血細胞移植が必要
- ほとんどすべての自己免疫疾患：HLA 複合体との相関

**問16-2**

異所性リンパ組織と関連しない記述は次のうちどれか。

- a. リンパ組織新生として知られる過程で生じる.
- b. 橋本病の特徴である.
- c. 被膜に覆われリンパ管を含む.
- d. 二次リンパ組織に似た機能をもつ.
- e. 三次リンパ組織と呼ばれる.

**問16-3**

自己抗原に対する免疫寛容に影響する機構として間違っているものは次のうちどれか.

- a. 末梢血中の T 細胞や B 細胞のアネルギーの誘導
- b. 胸腺での組織特異的タンパク質の発現誘導
- c. 免疫学的特権部位からの T 細胞や B 細胞の隔離
- d. 骨髄での B 細胞の負の選択
- e. 末梢循環での T 細胞の負の選択
- f. 制御性 T 細胞による免疫抑制

**問16-4**

多型を有するいくつかの異なる遺伝子の特定のアレルが、HLA ハプロタイプにおいて予想より高頻度で認められる場合、これは \_\_\_\_\_ と呼ばれる。下線部に入る言葉は次のうちどれか.

- a. エピトープ拡大
- b. 連鎖不平衡
- c. 分子擬態
- d. 自己寛容
- e. 抗原シフト

**問16-5**

- A. 自己免疫疾患がⅡ型、Ⅲ型、Ⅳ型に分類される理由を具体的に述べよ.
- B. 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16-6**

細胞表面受容体に結合してその正常機能を変化させるような抗体が関与しない病気は次のうちどれか.

- a. インスリン非依存性糖尿病
- b. グッドパスチャー症候群
- c. グレーヴス病
- d. 低血糖
- e. 重症筋無力症

**問16-7**

A 列の自己免疫疾患の原因を B 列から選べ.

A 列	B 列
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)	1. アセチルコリン受容体の欠如
b. グレーヴス病	2. FoxP3 の機能障害
c. 免疫調節障害, 多腺性内分泌不全, 腸疾患, X 連鎖症候群(IPEX 症候群)	3. 自己免疫制御因子(AIRE)の機能障害
d. 尋常性天疱瘡	4. 完全な皮膚構造の喪失
e. 重症筋無力症	5. 甲状腺ホルモンの過剰産生

**問16-8**

ある抗原分子の特定の部位に対して抗体が産生された後、時間が経つにつれて同一分子の異なる部位に結合する抗体が産生されることを表す言葉として正しいものは次のうちどれか.

- a. 連鎖不平衡
- b. 全身性自己免疫
- c. 分子内エピトープ拡大
- d. 分子間エピトープ拡大
- e. リンパ組織新生

**問16-9**

次の組み合わせのうち、間違っているものはどれか.

- a. ライター症候群：コクサッキーウイルス B 群
- b. 関節リウマチ：シトルリン化タンパク質
- c. 交感性眼炎：物理的外傷
- d. リウマチ熱：分子擬態
- e. グッドパスチャー症候群：肺胞出血

**問16-10**

Ⅰ型糖尿病に関する記述で間違っているものは次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ).

- a. インスリンはランゲルハンス島の  $\beta$  細胞で産生される一方、グルカゴンは  $\delta$  細胞で産生される.
- b. Ⅰ型糖尿病患者には、膵臓に特異的なタンパク質に対する受容体を発現した B 細胞や T 細胞が存在する.
- c. HLA-DQA1\*03-HLA-DQB1\*02:01 ヘテロ二量体は、Ⅰ型糖尿病に対する疾患感受性を高めるが、これは DR4 アロタイプの影響を強く受ける.
- d. DQ6 は、疾患感受性を高める DQ アロタイプのヘテロ二量体をもっているが、Ⅰ型糖尿病に対する抵抗性を高める.
- e. DR4 と DQ8 のアロタイプの連鎖不平衡のため、白色人種は中国人よりもⅠ型糖尿病の感受性が低い.

**問16-11**

セリアック病に関する記述で間違っているものは次のうちどれか。

- セリアック病は小麦、米、大麦、ライ麦中に含まれるグルテンやグリアジンに対する免疫応答が原因である。
- 一卵性双生児のセリアック病の発症一致率は非常に高く、約75%である。
- セリアック病患者はすべて組織トランスグルタミナーゼに特異的な自己抗体を産生する。
- セリアック病はDQ2およびDQ8アロタイプをもたない個人では発症しない。
- 小児でのセリアック病の早期発症は、繰り返すロタウイルス感染と関係がある。

**問16-12**

自己免疫疾患の発症増加と関係しないものは次のうちどれか。

- ペプチドの脱アミノ化あるいはシトルリン化による修飾
- 加齢による胸腺退縮
- 喫煙
- 特定のHLAアレルの保有
- 自己反応性T細胞によるIgEへのクラススイッチ
- 自己免疫疾患に罹患した一卵性双生児

**問16-13**

転写因子AIREの主な機能として正しいものは次のうちどれか。

- 骨髄での自己反応性B細胞のアポトーシス促進
- 胸腺での組織特異的タンパク質の発現誘導
- 制御性T細胞の活性化
- 自己反応性T細胞の不応答状態への誘導
- 分化中のT細胞レパートリーの正の選択に必要な遺伝子発現機構への関与

**問16-14**

- 一般的にどのような遺伝子が、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(それぞれの遺伝子や病気については説明しなくてよい)。
- この相関を説明するために掲げられた一般的な仮説とはどのようなか。

**問16-15**

10歳のMichelle Gilmartinは皮疹と鼻出血のため、12か月前に医師の診察を受けた。紫斑と点状出血が口腔内、四肢、顔面、体幹に観察された。血液検査では血小板が $10 \times 10^9/L$ (正常は $150 \sim 350 \times 10^9/L$ )しかなかったが、その他の異常は認めなかつ

た。骨髓穿刺では巨核球の増加がみられ、血清中に抗血小板抗体が認められたことから、急性免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)の診断が下された。当初のプレドニゾン治療は有効であったが、体全体に点状出血性皮疹、鼻タンポンを要する程の鼻出血、高度の血尿、下腿前面の多数のあざを認めたため、先週再び医師の診察を受けた。血小板数は $9 \times 10^9/L$ であった。プレドニゾンとともに静注用免疫グロブリン製剤(IVIG)を $1 \text{ g/kg}$ で単回投与したところ、血小板数は24時間後には $28 \times 10^9/L$ 、48時間後には $64 \times 10^9/L$ 、72時間後には $130 \times 10^9/L$ に増加した。IVIGの機能として間違っているものは次のうちどれか。

- 網内系、とりわけ脾臓のマクロファージにおけるFc受容体の阻害
- 抗イデオタイプ抗体の中和
- 補体活性化の抑制
- IgGの血中半減期の延長とFcRnの発現上昇
- B細胞の生存短縮と細胞死促進をもたらす抗BAFF抗体の供給

**問16-16**

19歳のCourtney Povloskyは、2か月間にわたる発汗亢進、不眠、体重減少、動悸、甲状腺腫大を認めたため一般開業医を受診した。手には振戦を認め、安静時脈拍は140/分であった。遊離サイロキシン( $T_4$ )、トリヨードサイロニン( $T_3$ )、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、抗TSH受容体抗体を含む甲状腺機能検査の結果、Courtneyの $T_3$ 値と遊離 $T_4$ 値は正常範囲を大きく上回っていたが、TSH値は正常範囲以下であった。抗体検査では血清中の抗TSH受容体抗体の存在が確認され、グレーブス病の診断が下された。彼女は自己免疫状態を改善するため、抗甲状腺薬の1つであるカルビマゾールで治療された。抗甲状腺薬に対する反応が良好であったため、手術や放射線療法の適応は考慮されなかった。グレーブス病患者で、甲状腺機能亢進症を示すにもかかわらず、TSH値が低い理由の説明として正しいものは次のうちどれか。

- 下垂体のTSH受容体に対する抗体がTSH産生を直接抑制する一方で、甲状腺ホルモンは影響を受けないため。
- 過剰に生産・分泌された非ヨウ素化サイログロブリンが下垂体機能を抑制するため。
- 過剰の $T_3$ と遊離 $T_4$ が甲状腺濾胞組織の萎縮を招き、それがTSH産生のネガティブフィードバック機構を障害するため。
- グレーブス病では甲状腺がTSHによって刺激されていないが、その代わりにTSH受容体に対するアゴニスト抗体が刺激するため。

- e. TSH 受容体に対する抗体が甲状腺機能を抑制する結果、甲状腺からの TSH 分泌が減少するため。

## 第 17 章 がんと免疫系の相互作用

### 問 17-1

次の記述のうち正しいものはどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- がんは主に高齢者になる病気である。
- 平均寿命の長い工業化された社会においてがんの有病率が高くなる。
- 細胞増殖やアポトーシスの正常な制御ができなくなるような 1 つの点変異が細胞に起こるとがんになる。
- がん細胞は一般的に、ウイルスに対する防御機構に似た免疫応答により排除される。
- がん治療によりほとんどの患者は完全寛解状態へと至る。
- がんの多くは腫瘍ウイルスによって引き起こされる。
- 免疫不全状態にある人や免疫抑制剤を服用している移植患者では、がん発症のリスクが高い。

### 問 17-2

がんの成立に不可欠な、がん細胞がもつ 7 つの特徴とは何か。

### 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。

- ヒトゲノムは 100 種類以上のがん原遺伝子をコードする。
- シグナル伝達に関与するタンパク質をコードするがん原遺伝子がある。
- いくつかの遺伝子の転写は、がん原遺伝子がコードするタンパク質により制御される。
- がん原遺伝子の通常的作用は、変異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な変異を起こ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が増殖因子やその受容体の機能を変化させることがある。

### 問 17-4

がん精巢抗原(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。

- 精巢の未成熟精子に発現する。
- 約半数が X 染色体にコードされる。

- ペプチドのスプライシングにより生じる。
- 胎児発達期において栄養膜細胞により発現される。
- 腫瘍関連抗原に分類される。

### 問 17-5

腫瘍やがん微小環境による免疫抑制に関係しないものは次のうちどれか。

- T 細胞におけるアネルギーの誘導
- 自己タンパク質のペプチドへの切断
- がん細胞表面の MIC 糖タンパク質の切断
- TGF- $\beta$  による制御性 T 細胞の動員
- 制御性 T 細胞からの TGF- $\beta$  および IL-10 の放出

### 問 17-6

原発腫瘍が MHC 不適合レシピエントに移植された際に生じることが次のうちどれか。

- レシピエントの体細胞が悪性形質転換する。
- レシピエントの感染部位において二次性の腫瘍ができる。
- レシピエントのアロ反応性 T 細胞が腫瘍細胞を殺す。
- 移植片中の休眠中のがん幹細胞は、レシピエントが免疫抑制状態になると再活性化される。
- レシピエントの血清中のプロテアーゼにより細胞表面の MIC が切断され、腫瘍細胞は免疫系による検出を免れる。

### 問 17-7

ヒトパピローマウイルス(HPV)に関する記載で間違っているものは次のうちどれか。

- HPV は性器、肛門、口腔、咽喉のがんや性器疣贅を引き起こす。
- HPV には 100 種類以上の遺伝子型があるが、ワクチンは 2 つ(二価)か 4 つ(四価)の遺伝子型に対応するものしかない。
- HPV は小型の DNA ゲノムをもつ。
- HPV は p53 と Rb を不活化するタンパク質 E6 と E7 をコードし、それがやがて悪性形質転換を引き起こしうる。
- HPV 感染者の 95% がウイルス殻タンパク質 L1 の V 領域に対する抗体を有する。
- すでに HPV 感染が成立しているヒトには HPV ワクチンは無効である。

### 問 17-8

A 列の言葉の説明を B 列から選べ。

A 列	B 列
a. 腫瘍関連抗原	1. 腫瘍細胞より化学療法や放射線療法に抵抗性である
b. ペプチドスプライシング	2. ウイルス、ゲノムやタンパク質の変異、異常な mRNA スプライシング、ペプチドスプライシングにより生じる新規ペプチド抗原
c. がん幹細胞	3. プロテアソーム内において元のタンパク質には存在しない、不連続なアミノ酸配列を有するペプチド結合を形成する
d. 可溶性 MIC 糖タンパク質	4. 発現が本来は抑制された遺伝子が活性化されたり、遺伝子の過剰発現により生じる
e. 腫瘍特異抗原	5. リンパ球表面の NKG2D の除去を促進する

## 問 17-9

メタロプロテアーゼ ADAM33 の阻害薬は \_\_\_\_\_ のために、抗腫瘍単クローン抗体と併用される。下線部に入る言葉は次のうちどれか。

- 血管形成阻害
- 腫瘍細胞内でのプロテアソームの機能阻害
- NK 細胞による ADCC の向上
- 樹状細胞の分化促進
- 腫瘍細胞表面の MHC クラス I の発現低下

## 問 17-10

- がん治療の観点から、イピリムマブが有する抑制作用の機序を説明せよ。
- (i) どのようながん種がイピリムマブによって治療されるか。(ii) どの程度の治療効果を有するか。

## 問 17-11

- 養子移入する T 細胞に、腫瘍に対して特異的かつ高親和性を示す受容体を導入するための 2 つの方法について述べよ。
- その 1 つの方法において、患者への適応を限定させる要因となる特徴は何か。
- もう 1 つの方法の臨床応用について述べよ。

## 問 17-12

シプリューセル-T がもたない特徴は次のうちどれか。

- その構成因子に GM-CSF を含む。
- 腫瘍と骨髄細胞間の相互作用を阻害する。
- 単球を樹状細胞へと分化させる。
- 最初に承認された治療用がんワクチンである。
- その構成因子に前立腺酸性ホスファターゼを含む。
- MHC クラス II 分子により提示されるペプチドを生じさせる。

## 問 17-13

腫瘍を殺傷する目的でヒト化単クローン抗体を使用する場合、(A)非修飾抗体と(B)修飾抗体の特徴について述べよ。

## 問 17-14

単クローン抗体には \_\_\_\_\_ 作用があるため、がんの治療に用いられる。下線部に入る言葉は次のうちどれか(当てはまるものをすべて選べ)。

- 腫瘍細胞を抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC)やオプソニン化などの免疫応答の標的とする
- 制御性細胞を抑制する
- 放射性分子を腫瘍へ送達し、その転移状況を明らかにする
- 腫瘍特異抗原の発現を高める
- 腫瘍細胞を殺傷するための毒素と複合体を形成する

## 問 17-15

65 歳の山田大智は 2011 年に発生した東日本大震災と原子力発電所の事故に遭い、息子とともにカリフォルニアに移住した。最近、疲労感、体の左半分痛み、腹部膨満感、寝汗を自覚するようになった。息子が彼の健康診断を手配したところ、一般的な血液検査により好塩基球と好酸球の増加を認めた。骨髄細胞では蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション(FISH)検査にて 22 番染色体と 9 番染色体の相互転座を伴うフィラデルフィア染色体を認めた。これは、慢性骨髄性白血病患者の 95% に生じるものである。さらに脾腫と肝腫大を伴っていた。慢性骨髄性白血病患者の診断のもとにチロシンキナーゼインヒビターであるメシル酸イマチニブ(グリベック)の投与が開始された。その 4 ~ 8 週の後、彼の骨髄では正常幹細胞の再生が確認され、白血球の割合は安定した状態へ回復した。次のうち、どの遺伝子が慢性骨髄性白血病患者の染色体転座に関わっているか。

- p53* と *Rb*
- MIC-A* と *NKG2D*
- MAGE-A1* と *MAGE-A3*
- PD-L1* と *PD-L2*
- BCR* と *ABL*

**問17-16**

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、がん治療医によるその後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。

a. BCG ワクチンを筋肉内に免疫する。

- b. 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。
- c. 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。
- d. 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。
- e. 点滴により BCG ワクチンを膀胱腔内に注入する。