

学籍番号 _____ 名前 _____

*穴埋め問題を除き、解答には図を用いてよい。

問題1 (10点)

下記は、感染病原体に対して T 細胞が活性化するまでの免疫応答を説明したものである。空欄に入る語句を記述せよ。

生体内に侵入した感染病原体は、初めに (A) や (B) などの (C) 細胞に感知される。(C) 細胞は、病原体を (D) したり、抗菌物質を放出したりすることにより病原体の排除を行う。さらに、(E) を産生することにより周囲の細胞を活性化し、(F) を産生することで (G) など他の自然免疫細胞を呼び寄せる。病原体を取り込んだ (C) 細胞は、(H) に移動し、(I) 細胞に抗原を提示する。提示された抗原を認識する (J) を持つ (I) 細胞は活性化、増殖して、(H) を離れて、感染局所に移動して、免疫応答を行う。

解答欄

(A) マクロファージ (B) 樹状細胞 (C) 抗原提示 (D) 貪食、捕食 (E) 炎症性サイトカイン

(F) ケモカイン (G) 好中球、顆粒球、単球、NK細胞 (H) リンパ節 (I) T (J) T細胞受容体

※ [C] 抗原提示細胞は×

問題2 (5点)

病原体の初期感染から免疫記憶細胞ができるまでを、下記キーワードを全て用いて説明せよ (キーワードには下線をつける)。

キーワード:一次免疫応答、二次免疫応答、エフェクターメモリーT細胞、セントラルメモリーT細胞、二次リンパ組織、炎症部位

一次免疫応答とは、初めて出会った抗原に対して起こる免疫応答のことである。感染病原体を取り込んだ抗原提示細胞はリンパ節に移動し、T細胞に抗原提示を行う。抗原を認識したナイーブT細胞は増殖・活性化してエフェクターT細胞となり、リンパ節を離れて炎症部位に向かい、病原体排除を行う。病原体を排除した後、ほとんどのエフェクターT細胞はアポトーシスにより死滅するが、一部はメモリーT細胞となり生き残る。炎症部位にとどまり、再感染時に素早く免疫応答を起こすのがエフェクターメモリーT細胞である。一方、リンパ節などの二次リンパ組織に戻り、再感染次に二次リンパ組織内で増殖活性化して炎症部位に向かうものをセントラルメモリーT細胞と呼ぶ。このように、同じ病原体の再感染次にメモリーT細胞の働きにより素早くかつ強力な免疫応答が起こることを二次免疫応答と呼ぶ。

※下線つけ忘れは-1点

問題3 (1)

下記は、T細胞受容体のレパトア形成のメカニズムを説明したものである。空欄に入る語句を記述せよ。

T細胞受容体は (A) と (B) (またはγ鎖とδ鎖) のヘテロ二量体であり、(A) (またはγ鎖) をコードする遺伝子は V, J, C の3つの断片に (B) (またはδ鎖) は V, D, J, C の4つの断片に分割されている。各断片は複数個存在し、それぞれ配列が少しずつ異なり、ゲノム上に並んでコードされている。T細胞になることが決まった細胞では、これらの断片からランダムに1つずつが選ばれ、結合されることでT細胞受容体遺伝子が出来上がる。この断片の組み合わせによる多様性獲得機構を (C) と呼ぶ。さらに、各断片の (D) にランダムな塩基を挿入することで、さらに多様性を増大させている。こうしてランダムに作られた T細胞受容体には、機能不全や自己反応性のものが含まれるため、(E) において選抜が行われる。初めに、(E) の皮質に存在する (F) 細胞から MHC+自己抗原の提示を受け、これが生存シグナルとなり生き延びる。MHC+自己抗原に全く反応できない T細胞受容体は、生存を維持できずに死滅する(自己MHCを認識できないT細胞の除去)。これが (G) である。次に (E) の髄質に存在する (F) 細胞から MHC+自己抗原の提示を受け、自己抗原を強く認識した T細胞には細胞死が誘導される(自己反応性細胞の除去)。これが (H) である。髄質の (F) 細胞は、(I) という分子を特異的に発現しており、この働きにより胸腺外の抗原(組織特異的抗原)を発現することができるため(例えばインスリンやアルブミンなど)、多様な自己抗原に対する反応性を抑制できる。ただし、(I) は全ての抗原を発現できるわけではないため、一部の自己反応性 T細胞は末梢に流出するが、(J) により自己反応性が抑制されている。(J) には欠失、不応答、制御性 T細胞などによる免疫抑制がある。

[A] α鎖	[B] β鎖	[C] 遺伝子再構成	[D] 結合部位	[E] 胸腺
[F] 胸腺上皮	[G] 正の選択	[H] 負の選択	[I] Aire	[J] 末梢性免疫寛容

※ [F] 胸腺上皮細胞は×

問題4 (5点)

腸管免疫を担う免疫機構を知り得る限り列記し、それぞれの機能を簡単に説明せよ。

杯細胞：粘液の主成分であるムチンを産生して、腸管上皮細胞への病原体の接着を防ぐ。

パネート細胞：クリプトに存在し、抗菌ペプチドを産生する。

パイエル板：絨毛の隙間に存在するリンパ節に似た組織で、リンパ球や抗原提示細胞が密集し免疫応答が行われる。

M細胞：パイエル板の管腔面に存在し、管腔内の抗原を取り込み、パイエル板内の抗原提示細胞に受け渡す。

腸管上皮細胞間リンパ球(IELs)：腸管上皮細胞の間に存在するリンパ球で、大部分が CD8 陽性 T細胞で腸管上皮の感染防御を行っている。また CD4 陽性 T細胞では制御性 T細胞の割合が高く、腸内細菌や食物に対する過剰な免疫応答を抑制している。

自然リンパ球(ILGs)：TCR や BCR を持たないリンパ球で、ヘルパーT細胞のように様々なサイトカイン産生による

り免疫応答を制御する。

IgA：腸管の抗体は大多数が二量体の IgA である。粘膜固有層の B 細胞により産生された IgA は腸管上皮細胞のポリ Ig 受容体と結合し、トランスサイトシスにより管腔内に放出される。この時、ポリ Ig 受容体の一部が IgA に残り、これにより腸内細菌が産生するタンパク分解酵素により分解されにくくなっている。腸内細菌が腸管上皮に付着するのを防いだり、腸内毒素を中和したりする。

共通粘膜免疫機構 (CMIS)：粘膜組織で抗原刺激を受けた T/B 細胞は粘膜組織にホーミングするための接着分子を発現しており、全身の粘膜組織に拡散する。

学籍番号

名前

問題 5 (5 点 x 2=10 点)

抗生物質の皮内反応は通常 15 分後に判定するが、ツベルクリン反応は 48 時間後に判定する。それぞれの検査の意味(どういう免疫現象を検出するか、など)と、判定時間の違いについて説明せよ。

皮内反応は I 型アレルギー (即時型) を見るもので、すでに出来ている抗体 (IgE) が存在した場合、抗原 (抗生物質) と結合することによりマスト細胞からの脱顆粒を引き起こし、局所の血管透過性の亢進などが生じる。この反応は数分で生じる。ツベルクリン反応は、IV 型アレルギー (遅延型 = 細胞性免疫) を見るもので、結核菌 (または、BCG 菌) に対する細胞免疫が成立していれば、抗原 (結核菌タンパク質) 接種部位に T 細胞が遊走してきて、サイトカイン産生などを通じてマクロファージの活性化などを含む炎症が生じる。この反応には、数時間以上を要する。自然免疫と獲得免疫の時間の違いを見ているのではない!

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) について知ることを記せ。(例 ; 原理、操作法、検出法など)

抗原抗体反応を利用して、資料中の微量の物質の濃度を測定する。(抗原のことだけ書いている人がほとんどですが、抗体そのものの濃度を測定することも出来ます)

血清中の抗アルブミン抗体の濃度を知らなければ、プレートにアルブミンを貼り付かせ、ブロッキング・ウォッシングなどを経て、最終的にアルブミンに結合した抗体を、標識二次抗体を用いるなどして発色させてその濃度を検定する。

問題 6 (5 点 x 2)

移植片に対する拒絶反応を分類し、簡単に説明せよ。

急性、慢性、超急性 (ハイパーアキュート) それぞれのメカニズムを記載。教科書等を参照のこと。

チェックポイント阻害薬について知ることを記せ。

PD-1/PD-L1 や CTLA-4/CD28 の結合を阻害する抗体は、PD-1/CTLA-4 による免疫抑制を解除することが出来、癌に対する免疫応答を亢進させ、癌 (など) の治療薬として用いられている。

問題7 (10点)

以下の空欄に適切な語句、または数字などを記入せよ

MHC クラス I は殆どの組織に発現しており、 β 2 マイクログロブリンと会合して 2 量体を形成する。MHC クラス I は [ア] 性の抗原 (タンパク質) を提示する。これらの [ア] 性タンパク質は細胞質において [イ] によってペプチドに分解され、[ウ] (トランスポーター) を介して小胞体内に運ばれる。MHC クラス I-ペプチド複合体は [エ] 陽性 T 細胞によって認識される。

MHC クラス II 分子は、 α 鎖および β 鎖遺伝子によってそれぞれコードされる 2 つの鎖からなるヘテロ 2 量体である。MHC クラス II 分子は、[オ] 性の抗原を提示する。MHC クラス I 分子と同じく、新しく合成された MHC クラス II 分子も小胞体内に存在するが、ここでは [カ] との結合によってペプチド結合溝がマスクされており、TAP で運ばれた内因性のペプチドが結合することはできない。エンドソーム内の酸性条件下で [カ] は分解されるが、ペプチド結合溝に結合した [キ] という部分のみが残る。エンドソーム内に存在するクラス I 様分子 HLA-DM は、クラス II 分子と結合して [キ] を外し、エンドソーム内のペプチドをクラス II に結合させることを助ける。ペプチドが乗った MHC クラス II 分子は細胞表面に運ばれ、[ク] 陽性 T 細胞によって認識される。

[オ] 性の抗原が MHC クラス I に提示される経路もあり、これは [ケ] と呼ばれる。タンパク質以外も抗原として働くことがあり、[コ (講義で説明したものを記載)] は脂質を抗原として提示する MHC 関連分子である。

[ア]	[イ]	[ウ]	[エ]	[オ]
[カ]	[キ]	[ク]	[ケ]	[コ] CD1

問題8 (10点)

アレルギーの分類と発症機序に関して、Goombs と Gell の分類を簡単に記載せよ。(10点)

略

学籍番号 _____ 名前 _____

問題9 (各2点。合計20点)

1) 自然免疫について誤っているものを5つ選べ

自然免疫について誤っているものを5つ選べ (1問2点)

- A) PAMPs とは微生物特有の分子パターンであり、これを PRR が認識する。
- B) 一つの PRR が広範囲の病原体を認識することができる。
- C) PRR を介した自然免疫の活性化はナイーブ T 細胞のプライミングに必要である。
- D) 自然免疫の形質は子孫に遺伝しない。
- E) PRR による自然免疫活性化は哺乳類のみが有する免疫システムである。
- F) RLR は細胞質内に存在するウイルスセンサーであり、哺乳類には存在しない形の核酸を認識する。
- G) NOD1 や NOD2 は細胞質内に存在して細菌の細胞壁成分に応答する。
- H) 核酸を認識する TLR はエンドソームに存在する。
- I) インフラマゾームは哺乳類の生体成分は認識しない。
- J) iNOS はアルギニンを基質として一酸化窒素を産生し、食胞内の細菌を殺菌する。
- K) NADPH 酸化酵素は活性酸素を産生して食胞内の病原体の殺菌に関わる。
- L) 補体のレクチン経路を活性化する糖鎖構造は哺乳類の細胞上には存在しない。
- M) 補体の第二経路の活性化には C1 が関与する。
- N) 補体の古典経路の活性化は、微生物表面に結合した IgM によって惹起される。
- O) 補体の活性化により貪食が促進される。
- P) 補体の活性化による MAC 形成はすべての補体経路に共通する。
- Q) 市販のアジュバントの中には特定の PRR を刺激することが判っているものもある。
- R) 好中球は貪食した異物を消化できるが、抗原提示することはできない。
- S) ADCC とは、抗体が結合した細胞が補体の活性化によって傷害されることをさす。

解答欄

D	E	I	M	S
---	---	---	---	---

2) リンパ球の活性化について誤っているものを5つ選べ

- A) TCR も BCR も、自身はシグナル伝達モチーフを持たない。
- B) PLC γ は細胞膜の脂質を分解し、セカンドメッセンジャーである DAG と IP3 を生成する。
- C) PD-1 は CD28 と同じリガンドを認識し、CD28 と競合することで TCR シグナルを抑制する。
- D) CD28 のリガンドは活性化した成熟樹状細胞上で発現が上昇する。
- E) Wiscott-Aldrich 症候群 (WAS) は、TCR のシグナル不全による免疫不全症である。
- F) Th1 がマクロファージを活性化する際に CD28 シグナルは必要ない。
- G) プロテアソームは NF- κ B の活性化に関わる。
- H) インテグリンを介した接着は TCR を介したリンパ球活性化に必要である。
- I) CTLA-4 は BCR シグナルを抑制する分子であり、欠損すると抗体産生が過剰になり SLE 様の症状を発症する。
- J) PI3K は細胞のリンパ球の増殖と生存に関わる。
- K) 免疫シナプスとは、抗原提示細胞と T 細胞との接着面に形成される超分子複合体のことを言う。
- L) G タンパク質は MAPK カスケードを活性化して AP-1 を活性化する。
- M) サイクロスポリン A は MAPK 活性化を阻害することで T 細胞の活性化を抑える。
- N) サイトカイン受容体の共通 γ 鎖 (γc) の欠損によりリンパ球が減少する。
- O) 血清中の IgG は BCR のシグナルを増強する。
- P) Fas-FasL 経路の欠損により ALPS が発症する。
- Q) CBM 複合体は抗原受容体を介した NF- κ B 活性化に必須である。
- R) BTK 欠損により SLE 様の自己免疫疾患を発症する。
- S) PD-1 は T 細胞の疲弊に関与する。

解答欄

C	I	M	O	R
---	---	---	---	---

学籍番号 _____ 名前 _____

問題 10

空欄に入る語句を記述せよ（各1点、No.9のみ2点）。

1つの細胞に2つ以上の異なるインフルエンザウイルスが感染すると、分節となっているウイルスのゲノムが混ざり合い、もともとのウイルスとは異なる組み合わせでウイルスの粒子に取り込まれることがある。これが(1)と呼ばれる大規模な抗原変異である。これにより抗体による認識の回避を行う。

抗体は、オプソニン化、(2)、(3)を主なメカニズムとして病原体の排除に働く。抗体によりオプソニン化された病原体は(4)上の Fc 受容体に結合して (5) される。寄生虫である蠕虫は細胞外に寄生するため、その多くで Th2 型の免疫応答が誘導される。IL-4 によって B 細胞のクラススイッチが誘導され(6: 抗体の種類を答える)が産生されるようになる。(6)は(7)細胞や好酸球の FcεRI 受容体に結合し、(8)を引き起こし、寄生虫(蠕虫)感染に対する感染防御を行うことができる。

一方の蠕虫側の戦略としては(9)が行われ、宿主免疫回避を行う。

(1) 抗原シフト	(2) 中和	(3) 古典経路による補体活性化
(4) 好中球やマクロファージ	(5) 貪食・殺病原体	(6) IgE
(7) 肥満	(8) 脱顆粒	
(9) 脱皮、プロテアーゼの放出 など		