

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

免疫は非自己を認識し、これを排除するが、自己の細胞に対しては原則反応しない。T細胞の「末梢性寛容」の仕組みを簡単に説明せよ。(10点)

講義では、大きく三つに分け、①(微生物感染などがない場合、また抗原提示細胞以外で自己抗原が提示されていても) CD80/86 などの副刺激分子の発現が生じないため、この自己抗原を認識した T 細胞がアナジーになる、②自己の抗原を(持続的に)認識して活性化した T 細胞は AICD という主として Fas を介した仕組みにより アポトーシス で死滅する、③胸腺内外で分化する 抑制性 T 細胞 (Treg) が抑制性サイトカインを産生するなどして、自己を認識して活性化する T 細胞を抑制する、仕組みを話しています。②の異常により ALPS、③に関わる FoxP3 の異常により IPEX が生じます。

これら以外に、目や脳、精巣などは免疫系に出会わない(または、積極的に抑制をかけている)ため、その特異的抗原に対しては通常寛容が成立してないが、解剖学的に隔絶されている、等についても話をしています。

問題 2

クロスプレゼンテーションについて、以下の空欄を埋めて説明せよ。(10点)

クロスプレゼンテーションとは、貪食により抗原提示細胞に取り込まれた外来性抗原を、通常であれば MHC クラス II に提示されるところ、これをエンドゾームから細胞質に移動させ、内在性抗原と同様にプロテアソームにより分解をした後クラス I により提示 (、これにより、CD8 陽性細胞に対して抗原提示する)
する仕組みのことである。

もし、クロスプレゼンテーションが作用しなかったとしたら、①ウイルス感染細胞 (が死んだものやその断片など) 由来の抗原をクラス I に提示することができないため、樹状細胞など抗原提示細胞に感染しないタイプのウイルスに対して CTL (が誘導されないことになる) / 感染細胞がすぐ死滅するようなタイプのウイルス感染の場合に、抗原提示細胞が感染しても (すぐ死ぬので) CTL (が誘導できないことになる)、②がん細胞 (が死んだものやその断片など) 由来の抗原をクラス I に提示することができないため、がん細胞が抗原提示細胞的性格を持っている場合を除き、がんに対する CTL (が誘導されないことになる)

※講義で説明した通り、ウイルス感染、またはがんを例に挙げて説明するのがベスト。単に CTL が誘導できないでは、クロスプレゼンテーションの意味を説明したことになりません。

が誘導されないことになる。<クロスプレゼンテーションが重要な働きをする状況を例にあげて説明する>

問題 3

次の文中のカッコ内を適当な語句で埋めなさい。(10点)

CD4陽性細胞のうち、Th [ア；数字] と呼ばれる細胞集団は、[イ] (最も重要なサイトカイン名) を産生することにより [ウ] を活性化し、[ウ] 内の病原体の排除を促進する。一方、Th [エ；数字] と呼ばれる細胞集団は、[オ] (最も重要なサイトカイン名) を産生することにより [カ] 産生やそのクラススイッチを制御する。Th [エ] により産生誘導される [キ；[カのタイプ]] は、一部の寄生虫排除に関わるが、このタイプの [カ] が、[ク] 細胞の表面に結合すると、花粉などの抗原刺激によりアレルギー症状を起こすことがある。[カ] が [ク] 表面の受容体に結合するときは、その構造のうち [ケ] 部分を介して結合する。[コ] は、上皮を横断し粘液中に分泌されるタイプの [カ] である。

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

略

問題4

B細胞のクラススイッチを簡単に説明せよ。<仕組み、場所、関連するサイトカイン、結果できるものとその機能 (の違い) など>(10点)

免疫グロブリンの定常領域 (Fc 領域) が、抗原などの刺激により 可変部を変えずに IgM から IgG や IgE などへと変換すること。リンパ節や脾臓の胚中心で B細胞が分裂・増殖している課程で生じる。

CD40/CD40L 刺激や、IL-4 や TGF-β を含むサイトカインの働きにより、異なる Fc 部位をコードするエクソンへの遺伝子再構成が起こる(どのサイトカインでどの Ig が作られるか)。この過程には、AID(や UNG)と呼ばれる酵素が関わる。

クラススイッチを誘導するサイトカインとできる Ig=IgG, A, M, D, E の組み合わせ、それぞれのタイプの Ig の構造や機能などの特徴を記載。(例 ; IgA が TGF-β で…分泌型、IgE は量は最も少ないが、IL-4 で…アレルギーに関与…等)

学籍番号

名前

問題5

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

問題6

粘膜免疫の特殊性について知ることを記せ。(5点)

いろんなことが書けると思いますが、講義で強調したことは、食事（由来の抗原）に対しては通常免疫寛容となっているが、外界と直結した場所なので、様々な病原体や異物に対してはこれを排除しないといけない、しかし常在菌としての腸内細菌に対してはこれを排除することはない、と言う点です。このことを書いている人はほとんどいませんでしたね。

具体的な項目として記載が多かったのは、物理バリア（タイトジャンクションや粘膜）、化学バリア（粘膜＝ムチンやパネート細胞から分泌される抗菌ペプチドなど）、腸管に存在する特殊なタイプのリンパ球や樹状細胞、分泌型 IgA、以下のパイエル板を含めた GALT やその他粘膜関連リンパ組織の存在、ここで分化したリンパ球の腸管へのホーミングの仕組みなどで、適宜採点しています。

パイエル板について知ることを記せ。(5点)

小腸の粘膜固有層に、リンパ小節が平面上に集合している部位

腸間膜附着部と腸壁を隔てて反対側の粘膜内存在。

M 細胞の存在；M 細胞は腸管内に存在する細菌等の外来抗原をトランスサイトーシスによってパイエル板の内側に運び、T 細胞や B 細胞の活性化を介して、分泌型 IgA を主体とした粘膜免疫応答を起こす；パイエル板はその場所の一つ

等のことを、適切に書いてあれば OK です。

問題7

以下の空欄に適切な語句を記入せよ。(10点)

免疫系の細胞は、様々な方法で病原体を排除する。

CD4⁺T細胞は、抗原提示細胞（(1) や (2) ）が病原体を取り込み、(3) 分子により提示する(4) を認識する。そして、主としてサイトカインの産生を介して病原体の排除に働く。

CD8⁺T細胞は、ほとんどすべての細胞が発現する(5) 分子により提示された(4) を認識する。活性化した CD8⁺T細胞は、(6) と呼ばれ、グランザイムやパーフォリンにより、認識した細胞を傷害する。その結果細胞内に寄生した病原体が細胞外に放出され、貪食細胞系による貪食と殺病原体を受けることになる。

B細胞から産生される抗体は、中和、(7) 、(8) を主なメカニズムとして病原体の排除に働く。中和活性が強い抗体のクラス（アイソタイプ）は(9) と であり、病原体と結合して、(10) する。（(10)は、“中和”の意味、あるいは“中和”の結果起こることを説明）

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
(6)	(7)	(8)	(9)	(10)

(1)樹状細胞 (2)マクロファージ (3)MHCクラスII (4)抗原ペプチド

(5)MHCクラスI (6)細胞傷害性T細胞 (7)オプソニン化

(8)古典経路による補体の活性化

（“古典経路による”が抜けてもOK。“補体”と“活性化”が抜けた場合はx。）

(9)IgG と IgA

（強い2つを上げるとしたら IgG と IgA なのですが、IgM も図で点線になっているので、OK）

(10) 感染受容体への結合を阻止

（細胞への侵入を阻止、感染を阻止でも OK）

学籍番号

名前

問題 8

自然免疫について () に当てはまる語句を記入せよ。(5点)

マクロファージや樹状細胞などの自然免疫細胞は、微生物に特有の構造 (1) を認識して活性化する。(1) を認識する受容体のことを (2) と呼ぶ。(2) のうち、細胞膜に存在する (3) はグラム陰性菌の LPS や細菌由来の非メチル化 DNA など認識する。細胞質に存在する (4) はウイルス由来の RNA を認識してウイルス防御に重要な (5) の産生分泌を促すことなどが知られている。

1. (病原体関連分子パターン, pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)
2. (パターン認識受容体, pattern recognition receptors, PRRs)
3. (Toll-like receptors, Toll-様受容体, TLRs) ※TLR4、TLR9のみは不可、両方なら OK
4. (RIG 様受容体, RLRs, RIG 様ヘリカーゼ, RLHs) ※RIG、MDA5のみは不可、両方なら OK
3と4で具体的分子を一つだけ書いていた人は、3と4合わせて2つの分子が書けたら1点あげました。
5. (I型インターフェロン、IFN- α 、IFN- β) ※IFN- γ と書いたヒト多数。機能が全く違います。

抗原受容体シグナル伝達について () に当てはまる語句を記入せよ。(5点)

抗原受容体である TCR や BCR のシグナル伝達には共通性がある。抗原受容体に抗原刺激が入ると、まず (1) と呼ばれるモチーフ内のチロシン残基が Src ファミリーキナーゼによってリン酸化されることでシグナル伝達がスタートする。(2) は、細胞膜のフォスファチジルイノシトール二リン酸 (PIP2) を加水分解してジアシルグリセロール (DAG) とイノシトール三リン酸 (IP3) を生成する。(2) の活性化には Tec ファミリーキナーゼが重要であり、BCR シグナル伝達で働く Tec キナーゼである (3) の遺伝子欠損は無ガンマグロブリン血症の原因となる。IP3は小胞体からの (4) の放出を誘導し、細胞内 (4) 濃度が上昇することによって (5) が活性化して NF- κ B 転写因子が活性化する。サイクロスポリンや FK506 などの免疫抑制剤は (5) の活性を阻害する事で T 細胞の活性化を阻害する。

1. (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)
2. (PLC- γ) ※PLCのみは不可
3. (Bruton's tyrosine kinase (Btk))
4. (カルシウム, Ca²⁺)
5. (カルシニューリン, CN)

問題9

下の語句の内、MHC classIに関するものにはA、MHC classIIに関するものにはB、両方に関わるものにはCを()内に記入せよ。(各1点、計20点)

1. β 2 ミクログロブリン (A)
2. CD4 T細胞 (B)
3. B細胞にあつてT細胞にない (B)
4. HLA-A, -B, -C (A)
5. 多型性 (polymorphism) (C)
6. HLA-DM (B)
7. プロテアソーム (A)
8. ウイルス排除 (A)
9. NK細胞(抑制)受容体 (A) ※NK抑制受容体のリガンドはMHC classI
10. 液性免疫 (B)
11. CLIP (B)
12. 細胞性免疫 (C)
※CD4ヘルパーによるM ϕ の活性化、CD8キラーによる感染細胞の破壊の両方
13. クロスプレゼンテーション (A)
14. TAPトランスポーター (A)

補体を活性化する経路を3つ述べよ。

1. (古典的経路)
2. (第2経路)
3. (レクチン経路)

補体の機能を3つ述べよ。

1. (食食の促進 (オプソニン))
2. (炎症反応の促進 (アナフィラトキシン))
3. (細菌細胞壁の破壊 (MAC形成))
- 4.