

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

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 4つ(細かくは5つも可)の分類と、関わるエフェクター分子、生じる疾患などを記載してください。

問題 2

次の空欄を埋めよ(説明を記述せよ)。

γ c (コモンガンマ) 鎖は、① () や② () などのサイトカインの受容体に共通に使われるサブユニットであり、これが先天的に欠損するヒトでは、③-1 () ために③-2 () となる。<③-1 は、③-2 の理由を記載。文例; (好中球が減少する) ために (真菌に対して易感染性) となる。> (①と②は、両方合えば3点。計15点)

① IL-2/4/7/9/15/21 のうち2つ。一つだけ合っている場合は1点。

②

③-1

(例) IL-7 や IL-15 に依存した T/B/NK 細胞の初期分化が障害を受ける

③-2

(例)重症複合性免疫不全症

(例)リンパ球が減少して免疫不全 -1 と-2 が整合性を持って説明になっているかどうか判断します。

問題3

次の文中のカッコ内を適切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 ([カ] 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] 1	[イ] IFN- γ	[ウ] マクロファージ	[エ] 2	[オ] IL-4
[カ] 抗体(イムノグロブリン)	[キ] IgE	[ク] 肥満細胞(マストセル)	[ケ] Fc	[コ] IgA(分泌型 IgA)

問題4

T細胞、B細胞の受容体が、その多様性を獲得するメカニズムとして、両方に共通な仕組みを簡単に記せ。(15点)

T細胞受容体もB細胞受容体も、多数のセグメントを使うことによって受容体遺伝子を再構成し(かけ算!)、さらにそのつなぎ目にランダムなヌクレオチドが入ることによって多様性を獲得します。

T細胞受容体の β 鎖とIgHは、V-D-Jのセグメントを(複数の中から一つずつ)使うことにより、 α 鎖とIgLは、V-Jのセグメントを使うことにより、かけ算的に組み合わせを増やします。

さらに、そのつなぎ目にPヌクレオチド(切断部のヘアピン構造が適切な部位で切れ、対側に移動する)やNヌクレオチド(テンプレートに依存しない。TdTが関与)が挿入されることにより、拡散(~アミノ酸)配列の多様性が格段に増える。ここまでの共通な仕組みです。RAG-1/2の関与などの記載もウェルカム。

昨年の問題では、以下のB細胞だけに起こる変化を問うています。

B細胞では、いったんできた受容体(遺伝子)に対して、ハイパーミューテーションと言う現象が起こり、さらに結合力の強い抗体ができた場合、それが選ばれてくることにつながります。ここには、AIDとUNGと言う遺伝子が主として関わっています。

- ・ ハイパーミューテーション
- ・ 起こる場所
- ・ AIDとUNG
- ・ その結果起こること
- ・ クラススイッチ (これは受容体の多様性には影響しませんが、多様な抗体を作ると言うことで説明します)

学籍番号 _____ 名前 _____

問題 5

次の説明が正しければ、() 内に○を、間違っていれば X を記入せよ (5 点)

- 1) M 細胞は、腸管腔内に突起を延ばした樹状細胞の一種である。 (X)
M 細胞は、パイエルパッチの管腔側のドーム頂上の窓口細胞。
- 2) IgA は二量体 (2 個結合した状態) で、腸管細胞内を移動して管腔内に分泌される。 (O)
- 3) サイクロスポリン A は、IL-2 (など) の産生を抑制することで免疫抑制作用を示す。 (O)
カルシニューリン~NF-AT 阻害により、主として IL-2 産生を阻害します。
- 4) 腫瘍 (がん) は自己の細胞由来であるため、免疫は成立しない。 (X)
様々な変異蛋白や分化抗原に対して免疫が成立します(が、抑制される事が多い)
- 5) T 細胞の中樞性寛容は、主としてリンパ節で起こる。 (X)
胸腺で起こるネガティブセレクションのことです

問題 6

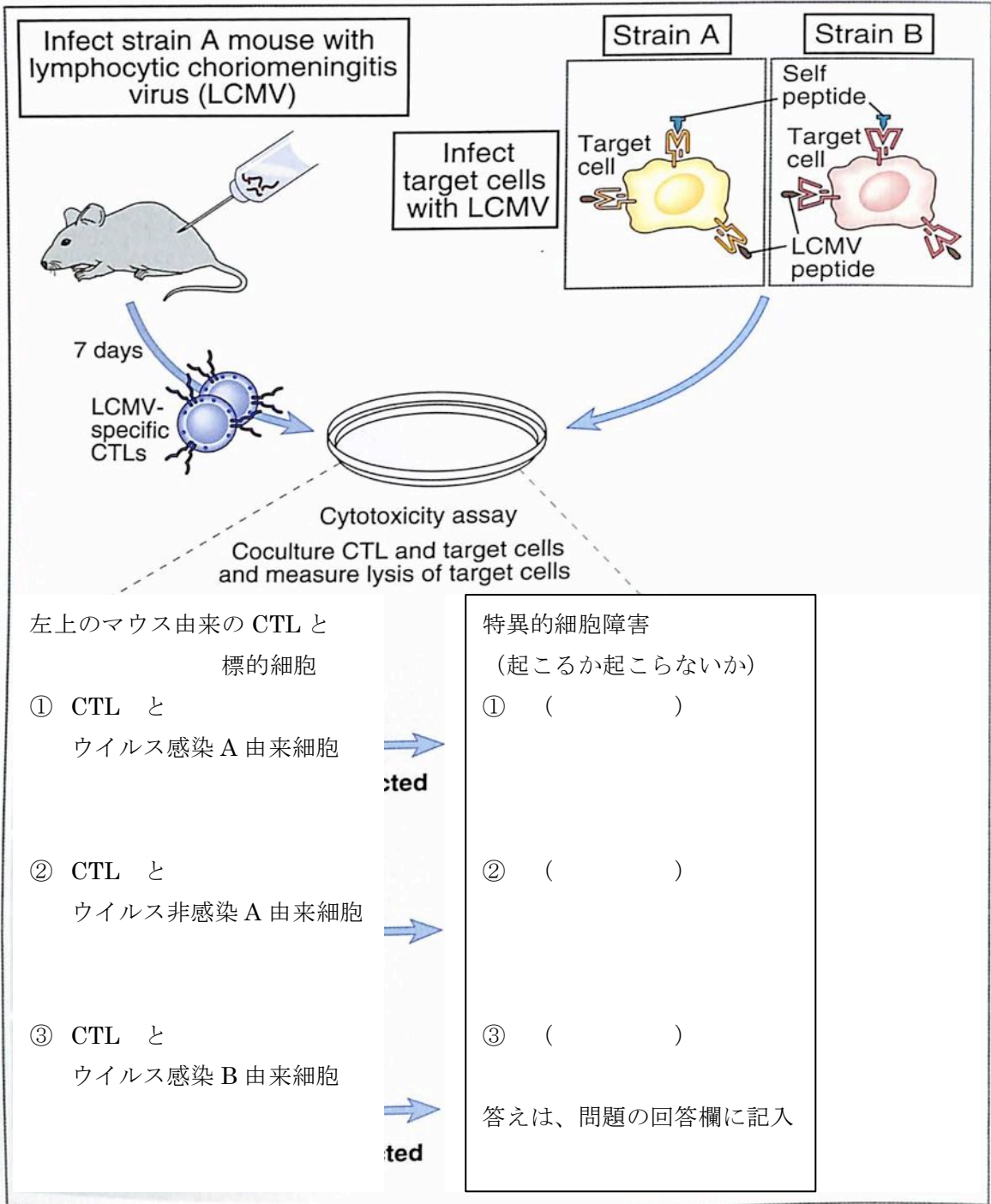
右図は、Zinkernagel と Doherty の行った実験を簡単にまとめたものである。①, ②, ③の場合にそれぞれ、ウイルス特異的細胞障害が生じるかどうか (生じる=○ 生じない=X) を記せ。また、この実験で説明できたこと (明らかにされたこと) は何か? (15 点)

- ① (O) ② (X) ③ (X)

抗原特異的 T 細胞が異物 (抗原) を認識する機構に関して

①と③を比べることにより、
LCMV(抗原)特異的 CD8 陽性 T 細胞は自己の MHC を持つ細胞に対してのみ障害作用を示し、MHC が異なる細胞には細胞障害作用を示せない
(=MHC 拘束性を持つ)
とすることが明らかにされた。

①と②を比べることにより、
LCMV 特異的 T 細胞は、MHC 拘束性を示すが、(自己の MHC を持つ)無差別に障害活性を示すわけではない
=自己のペプチドを提示していても攻撃の対象にならない=認識する抗原を提示している細胞にのみ細胞障害活性を示す=抗原特異性を持つ
(ともに、表現は問いませんが、MHC 拘束性と抗原特異性について言及してあれば正解です)
とすることが明らかにされた。



学籍番号 _____ 名前 _____

問題7

病原体による免疫回避の機構として

- 1) 貪食細胞に貪食された後、貪食細胞内で殺病原体機構を回避
- 2) 抗原変異による抗体認識の回避

などが例として挙げられる。

上記の2つの回避機構についてそれぞれA)B)の設問に簡潔に答えなさい。A)については、病原体によって様々な方法を取るが1つ例を挙げて説明すること。例を挙げる際、病原体種名を記述した方が良いが、メカニズムの説明だけでも可。(10点)

1) “貪食細胞に貪食された後、貪食細胞内で殺病原体機構を回避”について。

1A) 病原体は、貪食細胞の殺病原体作用をどのように回避しているのか？例を1つ上げて説明しなさい。(2点)

結核菌) 食胞とリソソームの融合を抑制し、殺菌分子の作用を作用させない。

リステリア菌) マクロファージに貪食されたのち、食胞から細胞質に脱出することにより殺菌作用を回避。

リステリア菌) 腸管上皮細胞や肝細胞のような非免疫系の細胞質に感染することで、免疫系による認識を回避

Histoplasma capsulatum) 食胞とリソソームの融合により形成されるファゴリソソームのpH低下を抑制することで殺菌活性を抑制。

(教科書に記載されているものを例に挙げます。そのほかの例が記載された場合は論文などで確認して合否判定します)

1B) 病原体にとって、どのような利点があるか？(3点)

殺病原体されることを回避できるので、細胞内で増殖することが出来る。そしてその増殖は貪食細胞内で行うので、抗体など液性免疫から逃れることが出来る。抗原提示が抑制され、免疫応答の誘導を抑制する。

(下線が1つで1点)

2) “抗原変異による抗体認識の回避”について。

2A) 病原体はどのようにして、抗体認識を回避するのか、例を1つ上げて説明しなさい。(2点)

○**Antigenic shift** とよばれる、不連続抗原変異を起こす。これはウイルスで良く知られる抗原変異で、2つ以上の異なるウイルス株の間でゲノムの交換が起こり、新しいサブタイプのウイルス株が形成される。抗原が変化することにより、これまでに持つ抗体に認識されないようになる。

○**Antigenic drift** とよばれる連続抗原変異を起こす。突然変異による抗原の変化が蓄積していくこと。それにより抗原が変化し、これまでに持つ抗体に認識されないようになる。

○淋菌は、感染の経過中においても繊毛抗原の変異により、抗体による認識を回避する。

○トリパノソーマは、複数の VSG 遺伝子を持ち、その内のどれか 1 個だけを転写して、常に 1 種類の VSG を細胞表面に発現するしくみを持つ。発現する 1 種類が時間とともに変化するので、細胞表面上の抗原が時間と共に変化することになり、抗体による認識を回避する。

(教科書に記載されているものを例に挙げます。そのほかの例が記載された場合は論文などで確認して合否判定します)

2B) 抗体による病原体の排除について、次の空欄を埋めよ (各 1 点)。

病原体によっては抗原変異により、抗体による排除を逃れる。IgG が病原体に結合し抗原抗体複合体を形成すると、抗原抗体複合体は(1)の細胞表面上に発現している(2)に結合することで、(1)による殺病原体が促進する。IgE は、病原体の中でも特に、(3)に対して有効な感染防御を行う。

- (1) 貪食細胞 (好中球やマクロファージ、と 2 つ記入でも OK)
- (2) Fc γ 受容体
- (3) 寄生虫 (蠕虫)

問題 8 (各 1 点。合計 20 点)

補体の機能を 3 つ述べよ。

- 1. (貪食の促進 (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))

下の記述のうち、T 細胞抗原受容体のみに当てはまるものには A、B 細胞抗原受容体のみに当てはなるものには B、両方にあてはまるものには C、どちらにも当てはまらないものには D を記入せよ。

- 1. 二量体である TCR は 2 量体、BCR は 4 量体 (A)
- 2. 抗原結合部位は 2 つある TCR は 1 つ、BCR は 2 つ (B)
- 3. 1 つの可変領域に 1 つの CDR 領域をもつ CDR はどちらも 3 つ (D)
- 4. 糖鎖や核酸を認識する BCR は何でも認識、TCR は MHC+ペプチドのみ (B)
- 5. 自身が ITAM を有する どちらも会合する分子が ITAM を持つ (D)
- 6. 骨髄で遺伝子再構成をする TCR は胸腺、BCR は骨髄で再構成 (B)
- 7. 定常領域は変化しない BCR はクラススイッチで変化する (A)
- 8. 体細胞高頻度変異を起こす BCR のみ (B)
- 9. 分泌される BCR のみ (B)
- 10. シグナル伝達を抑制する受容体がある TCR は CTLA4、PD1 など、BCR は Fc γ RIIB など (C)
- 11. 細胞膜のリン脂質がシグナル伝達に関わる PI3K 経路、PLC γ 経路 はどちらも重要 (C)
- 12. 抗原特異性は子孫に遺伝する 生殖系列の遺伝子に影響しないので遺伝しない (D)

13. 貪食細胞が認識に関わる **TCR** は貪食細胞が提示する **MHC+ペプチド**を認識する (**A**)

下の抗原受容体シグナル伝達の記述のうち正しいものを2つ選べ。

1. **FK506** (タクロリムス) は細胞内カルシウムの上昇を抑制する。
FK506 やサイクロスポリンは、カルシウム濃度の上昇によって活性化するカルシニューリンにしてその機能を阻害する。カルシウム濃度の上昇自体には影響しない。
2. **Src** ファミリーチロシンキナーゼは **BCR** シグナル伝達には関与しない。
TCR は **lck**, **Fyn**、**BCR** は **Lyn** などの **src** ファミリーチロシンキナーゼが初期シグナルに重要
3. **PLC γ** は **NFAT** の活性化に関わる
PLC γ は **PIP2** を加水分解して **DAG** と **IP3** を生成し、**IP3** がカルシウム上昇を引き起こす。
4. **PLC γ** と **PI3K** の両方が **NF- κ B** 活性化に関わる。
NF- κ B 活性化に必須な **Carma1-Bcl10-Malt1(CBM 複合体)**の活性化には、**DAG** による **PKC** 活性化と、**PI3K** が生成する **PIP3** によって活性化される **PKD1** 経路の2つが必要。
5. **Btk** は **BCR** シグナルに必須だが、骨髄での分化には影響しない。
胸腺での **T** 細胞分化と同じく、**BCR** シグナルは骨髄での未熟 **B** 細胞の分化を制御する。したがって、**Btk** を欠損すると **B** 細胞の数も減少し、機能も不全となる (無 γ グロブリン血症)。
6. **Fas** の欠損は免疫不全症を引き起こす。
Fas が欠損すると **AICD** (活性化誘導細胞死) が不全となるため、活性化したリンパ球が末梢に蓄積し、**SLE** 様の自己免疫疾患を引き起こす (自己免疫性リンパ球増加症 : **ALPS**)

3	4
---	---

下の自然免疫に関する記述のうち正しいものを2つ選べ。

1. 過去に遭遇した異物を記憶する。 **免疫記憶はない。**
2. 子孫に遺伝する。 **生殖系列に組み込まれた遺伝子によって規定されているので遺伝する。**
3. 細菌やウイルスなどの成分を感知するが、真核生物は感知しない。
真菌 (真核生物) の成分を感知するパターン認識受容体 (PRR) もある。C型レクチン受容体の Dectin-1 や Dectin-2 など。
4. **MHC** が認識に関わる。 **MHC** は関与しない。**MHC** が関わるのは **TCR** なので獲得免疫
5. 胸腺は関与しない。 **胸腺を摘出しても影響されない。**
6. 抗体産生には関与しない。
自然免疫による樹状細胞に活性化 (成熟) は **T** 細胞の活性化に必須である。したがって **T** 細胞依存性の抗体産生に関与する。

2	5
---	---