

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 (20 点)

自然免疫について誤っている記述を 7 つ選べ (1 問 2 点)

- A) 最新の研究では自然免疫にも記憶があることが発見され、タンパク質抗原に対する特異性が記憶されることが分かった。
- B) 自然免疫のパターン認識受容体に遺伝子再構成は生じない。
- C) 補体の古典経路は、微生物表面に IgM や IgG 抗体が結合することで開始される。
- D) 補体のレクチン経路の活性化は、フィコリンやマンノース結合レクチンが微生物に特異的な糖鎖構造をパターン認識することによって開始される。
- E) 補体経路の活性化の結果生じるアナフィラトキシンは、微生物表面に結合してマクロファージによる貪食を促進する作用がある。
- F) DAF は補体の制御タンパクとして働いて宿主細胞表面での補体活性化を防いでいる。
- G) 補体の活性化によって生じた MAC は、細胞膜を貫通する孔を形成することで微生物を溶解する。
- H) C3 転換酵素は全ての補体活性化カスケードで形成される。
- I) 補体の欠損により SLE 様の自己免疫疾患が生じるのは、死細胞の効率的な除去ができないために自己成分に対する抗体が産生されるからであると考えられている。
- J) NADPH 酸化酵素は酸素を基質として活性酸素を産生し、食胞内の病原体の殺菌に関わる。この欠損症が慢性肉芽腫症である。
- K) iNOS はアルギニンを基質として一酸化窒素を産生する酵素であり、食胞内の病原体の殺菌に関わる。
- L) ディフェンシンやカテリシジンなどの抗菌ペプチドは上皮細胞から産生されて、微生物の細胞膜に傷害を与えることで生体防御に関わる。
- M) 一つの樹状細胞やマクロファージは一種類の PRR しか発現しないため限定された PAMPS しか認識できないが、多様な PRR を発現する細胞が多数存在することで、全体として多様な病原体に応答することが可能となる。
- N) ショウジョウバエにはリンパ球による獲得免疫は存在しないが、食細胞による PRR を介した自然免疫の活性化が生体防御に働いている。
- O) TLR は病原体の表面に存在する PAMPS は認識できるが、病原体の内部に存在する PAMPS を認識することは出来ない。
- P) PRR による炎症の惹起は、微生物の存在しない無菌環境でも起こりうる。
- Q) TCR を介した抗原認識に加え、PRR を介して二次的なシグナルが入力されることがナイーブ T 細胞の活性化には必要である。
- R) インフラマゾームは、ATP や尿酸結晶を認識するパターン認識受容体であり、これにより IL-1 や IL-18 の遺伝子発現が誘導される。
- S) NLR である NOD1 や NOD2 は、細菌の細胞壁成分を認識する。

(次ページに続く。解答欄は次ページ)

- T) RLR (RLH) はエンドソームに存在し、ウイルスに特徴的な核酸の構造を認識して I 型インターフェロン (IFN- α , IFN- β) を産生させる。
- U) TLR4 はグラム陰性菌の内毒素 (LPS) を認識する。
- V) C 型レクチン受容体である Dectin-1 や Dectin-2 は真菌に特徴的な糖鎖構造を認識してカンジダ菌などの真菌の排除に関わる。
- W) 抗体が結合した細胞を NK 細胞が Fc 受容体を介して認識して殺傷することを ADCC と呼ぶ。
- X) MHC クラス I 分子の発現が低下した細胞を NK 細胞は認識して攻撃する。

解答欄

--	--	--	--	--	--	--

リンパ球の活性化について誤っている記述を 3 つ選べ (1 問 2 点)

- A) 抗原受容体によって認識される分子構造を抗原と呼ぶ。
- B) TCR や BCR の発現は末梢リンパ球の活性化に必須であるが、胸腺や骨髄でのリンパ球の分化には必要ない。
- C) TCR は抗原の認識はできるが、そのシグナル伝達は TCR に会合する CD3 分子が担う。
- D) PLC γ は PIP₂ を加水分解して IP₃ と DAG を生成し、これらがセカンドメッセンジャーとして働いて下流のシグナル分子を活性化する。
- E) 抗原受容体の刺激によって生じた DAG は、PKC を活性化することで CBM 複合体形成させ、NF- κ B 転写因子を活性化する。
- F) RasGRP や Vav1 は GEF と呼ばれ、Rac や Ras などの G タンパク質を GDP 結合型から活性型の GTP 結合型に変換するタンパク質である。
- G) 免疫抑制剤であるタクロリムス (FK506) やサイクロスポリンは、カルシニューリンの活性化を阻害することで T 細胞活性化を抑制する。
- H) NF- κ B の活性化において、IKK による I κ B のリン酸化が必要である。
- I) CTLA-4 はシグナル抑制モチーフである ITIM を有しており、TCR を介した ITAM シグナルを抑制することで T 細胞の活性化を阻害する。
- J) Fc γ RIIB による BCR シグナルの抑制は、抗原を認識する IgG によって生じるので、これによって抗体の産生量が一定以上にならないよう制御されている。
- K) X 連鎖無 γ グロブリン血症は BCR のシグナル分子である BTK の欠損により B 細胞の活性化が障害されることで生じる。
- L) ALPS は、Fas や FasL の遺伝子欠損により活性化 T 細胞の AICD が障害されることで生じる。
- M) Wiscott-Aldrich 症候群 (WAS) は、アクチン細胞骨格の再構成に関わる WASP の欠損により BCR シグナルが障害されることで生じる。
- N)

解答欄

--	--	--

問題 2

以下の問いについて簡潔に説明せよ。(各 2 点)

- 1) 肺炎連鎖球菌は莢膜多糖の抗原多様性により免疫回避を行う。抗原多様性にはどのような利点があるか？
- 2) インフルエンザウイルスは抗原シフトと呼ばれる抗原変異を起こし、抗体による認識を回避する。抗原シフトとは何か？

1) 以前に肺炎連鎖球菌に感染した場合でも、異なった抗原性をもつ肺炎連鎖球菌に対する免疫記憶は成立していないため、排除に時間がかかる。

2) 2つ以上の異なるウイルス株が1つの細胞に同時に感染し、細胞内でゲノムが混ざり合い、もとのウイルスゲノムと異なった組み合わせで取り込まれ、大規模な抗原性の変異が起こること。

空欄に入る語句を記述せよ(各 1 点)。

➤ 活性化した CD8+T 細胞は、(3) と呼ばれ、(4)や(5)により、認識した感染細胞を傷害する。その結果細胞内に寄生した病原体が細胞外に放出されるが、CD8+T 細胞が産生する(6)によって活性化した貪食細胞により貪食と殺病原体を受けることになる。

➤ ウイルスの感染により、RIG-I、MDA-5 といった(7)が活性化すると、(8)の発現が誘導される。(8)は自然免疫や獲得免疫の活性化だけでなく、感染細胞の蛋白質合成を阻害、mRNA を分解するなど、ウイルスの増殖を抑制する。

3) 細胞傷害性 T 細胞	4) グランザイム	5) パーフォリン
6) IFN γ	7) 細胞質内受容体	8) I 型インターフェロン

平成 30 年 免疫学 本試験
平成 31 年 1 月 25 日実施

(余白)

問題 3

下記は、病原体感染から免疫活性化、病原体排除までの流れを説明したものである。各説明には 1 箇所ずつ間違いがある。それを指摘して、正しい語句を記入せよ。（1 点 x 1 0）

- (1) 生体内に侵入した感染病原体は、初めにマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞に感知される。これらの細胞は、病原体を貪食したり、抗菌物質を放出することにより病原体の排除を行う。さらには、**TNF α** や **TGF- β** などの炎症性サイトカインを産生することで周囲の細胞を活性化する。
- (2) マクロファージや樹状細胞はケラチンを産生することで、血中から好中球を呼び寄せる。その際、炎症性サイトカインにより血管内皮細胞を弛緩させることで、好中球の血管外への漏出を促す。さらに、炎症性サイトカインは血管内皮細胞に接着分子の発現を誘導することで、血液中を高速で流れる好中球をトラップして、感染部位への浸潤を可能にする。
- (3) 病原体を取り込んだ樹状細胞はケモカイン受容体 **CCR7** を発現することで、所属リンパ節に移動し、**T** 細胞に抗原提示を行う。**T** 細胞が活性化するためには、樹状細胞により提示された抗原を認識できる **MHC** 分子を発現していることと、補助刺激分子のシグナルが必要である。活性化した **T** 細胞は、**IL-2** 依存的に増殖する。
- (4) 活性化した **T** 細胞は、リンパ管を通り炎症局所へと戻る。炎症局所へ戻ったヘルパー**T** 細胞は、周囲のサイトカイン環境に応じて、**Th1**、**Th2**、**Th17**、**Treg** などに分化して様々なサイトカイン産生を通じて、周囲の免疫細胞をコントロールする。炎症局所へ戻ったキラー**T** 細胞は、パーフォリンやグランザイムなどの傷害顆粒を放出して、病原体に感染した細胞を殺傷する。
- (5) 病原体の排除が終わると、活性化した **T** 細胞のほとんどは死滅するが、ごく一部は生き残り、記憶 **T** 細胞となり再感染に備える。記憶 **T** 細胞には、感染局所にとどまるエフェクターメモリー**T** 細胞と、一次リンパ組織に戻るセントラルメモリー**T** 細胞がある。前者は二次感染時の素早い免疫応答に、後者は免疫記憶を感染部位外に広める役割を担っている。

解答

	間違えている語句	→	正しい語句
(1)	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
(2)	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
(3)	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
(4)	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>
(5)	<input type="text"/>	→	<input type="text"/>

- (1) **TGF- β** → **IL-1 β 、IL-6**
 (2) **インターロイキン** → **ケモカイン**
 (3) **MHC 分子** → **T 細胞受容体**
 (4) **リンパ管** → **血管**
 (5) **一次** → **二次**

設問 (1 点 x 5)

下記は、T 細胞受容体のレパトア形成と免疫寛容を説明したものである。空欄に入る語句を記述せよ。

T 細胞受容体をコードする遺伝子は V, D, J, C など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。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 (A) と呼ぶ。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、胸腺において選抜が行われる。初めに、皮質の胸腺上皮細胞から 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 細胞は、生存を維持できずに死滅する (機能不全細胞の除去)。これが (B) である。次に髄質の胸腺上皮細胞から 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 (C) である。髄質の胸腺上皮細胞は、(D) 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様々な抗原 (組織特異的抗原) を発現することができるため、多様な自己抗原に反応する T 細胞を除去できる。一部の自己反応性 T 細胞は胸腺での選抜をすり抜けて末梢に流出するが、欠失、不応答、制御性 T 細胞などの末梢性免疫寛容機構により、反応性が抑えられている。眼、脳、精巣などは (E) と呼ばれ、免疫細胞の侵入を防いだり、免疫細胞を排除する機構を備えており、免疫応答が起こりにくくなっている。それにより、角膜移植は拒絶されにくくなっている。

解答

A	遺伝子再構成	B	正の選択	C	負の選択	D	Aire	E	免疫特権部位
---	--------	---	------	---	------	---	------	---	--------

設問 (1 点 x 5)

下記は、粘膜免疫の説明をしたものである。正しい説明には○を、間違った説明には×を記入せよ。

- (1) 粘膜組織は粘液による物理的バリアーにより外敵の侵入から守られている。粘液の主成分はパネート細胞により産生される、高度に糖鎖化されたタンパク質ムチンである。
- (2) 腸管絨毛の隙間に散在するパイエル板はリンパ節に似た組織であり、M 細胞が管腔内の抗原を補足して抗原提示細胞に受け渡すことで免疫応答を誘導する。
- (3) 腸管上皮細胞の間には腸管上皮細胞間リンパ球が存在し、そのほとんどは制御性 T 細胞であり、腸内細菌に対する過剰な免疫応答を抑制している。
- (4) TCR や BCR を持たない自然リンパ球は、ヘルパー T 細胞のように様々なサイトカインを産生して炎症やアレルギー反応を制御する。
- (5) 腸管で産生される抗体は IgM が中心であり、固有粘膜層の B 細胞により産生され、腸管上皮細胞のポリ Ig 受容体に結合して、腸管上皮細胞の中を通り抜けて管腔内に放出される。

解答

1	× パネート細胞 →杯細胞	2	○	3	× (下段に説明)	4	○	5	× IgM→IgA
---	---------------------	---	---	---	--------------	---	---	---	--------------

3 制御性 T 細胞であり、腸内細菌に対する過剰な免疫応答を抑制している
→ CD8T 細胞であり、細菌感染した腸管上皮細胞の排除を行っている

学籍番号 _____ 名前 _____

問題 6 (1 点 x 5 + 5 点)

2018 年のノーベル医学生理学賞は (1. _____) 博士 (テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター) と (2. _____) 博士 (京都大学) に授与された。(1. _____) 博士は (3. _____) を (2. _____) 博士は (4. _____) を同定 (発見) し、“負の免疫制御を阻害するという (5. _____) の治療法の発見の功績に関し”て授与された。

1	James Allison	2	本庶佑	3	CTLA-4	4	PD-1	5	がん
---	---------------	---	-----	---	--------	---	------	---	----

負の免疫制御は一般にチェックポイントとも呼ばれ

免疫恒常性を保つために自己に対する免疫応答を抑制するとともに、過剰な免疫反応を抑制するメカニズムとして存在する。本来、T 細胞の過剰な活性化を抑制するとともに、自己を攻撃しないために存在しているが、PD-1 の場合、がん細胞が免疫系からの攻撃を回避し増殖するために PD-1 のリガンド PD-L1 を発現することで免疫系による攻撃を回避している。CTLA-4 は抗原提示細胞に発現する B7/B7-2 に CD28 よりも強い結合力を示し、活性化を抑制している。これらの分子間の会合を阻止する抗体 (例; オプジーボ) を用いることにより、免疫を活性化し、癌に対する免疫を高めることが出来る。こうした治療の副作用としては、自己免疫などが考えられる。

下線部に関する記載があれば加点。

(空欄にノーベル賞授与の対象となった功績に関して知ることを記載する。関連分子名、メカニズム、薬品など)

(1 はカタカナ、もしくはアルファベットで、2 は漢字でフルネームを記載すること)

問題 6 (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。

教科書等参考に

*分類 (4, または 5 に。5 はなくてもよい)、抗体の関与、補体の関与、メカニズム屋関連細胞と作用分子 (例: マスト細胞、ヒスタミン、IgE。抗原抗体複合体。補体。マクロファージ。サイトカイン)、代表的な疾患 の記載に対して加点しています。

問題 7 (5 点 x 2)

ワクチンを、安全性や作成方法から大きく二つにわけそれぞれを説明せよ。

1) 生ワクチン (弱毒化ワクチン) 病原性回復や (周囲の) 免疫不全者に感染のリスク (生ワクチンが危険性が高いわけではありません)

2) 不活化ワクチン

全粒子ワクチン (病原体を処理で不活化)

スプリットワクチン他 (免疫原性の高い部分を濃縮・精製して用いる)

トキソイド 外毒素を不活化したもの

2) に関しては、リコンビナントワクチンなどの記載についても加点。他に、アジュバントの必要性などについても加点。

ワクチンに用いられる (加えられる) アジュバントについて、その成分や役割などについて知ることを記せ。

ラテン語の「助ける」という意味をもつ 'adjuvare' という言葉を語源に持ち、ワクチンと一緒に投与して、その効果(免疫原性)を高めるために使用される物質の総称。生ワクチンの場合には病原体が持つ PAMPs 類が 自然免疫を活性化するが、不活化ワクチン、特に成分ワクチンなどでは自然免疫を活性化する成分が含まれない場合が多い。このため、獲得免疫の誘導に必要な自然免疫を活性化するための成分が必要となる。現在 アルミニウム塩がヒトに用いられているが、実験的にはオイルや LPS、結核菌成分なども用いられる。他に、抗原を局所にとどめる作用を持つものなどもある。

問題 8 (5 点 x 2)

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 を見るもので、既に IgE が作られ感作されているかどうかを見る=即時型アレルギーで、数分~15 分の反応で、血管の拡張や局所の浮腫 を見る。

ツベルクリン反応は、IV 型アレルギー、つまり細胞性免疫が成立しているかを見る=BCG (日本人は基本的に接種している) または 既感染 による免疫が成立していると、Th1 細胞の活性化~マクロファージなどの遊走と活性化により膨疹や硬結が生じる。これには、細胞が遊走して作用を及ぼすために数時間以上~24~48 時間必要。(*接種する場所が違うから、は不可)

CRP (C-reactive protein) について知ることを述べよ。

感染・炎症や癌などによる組織障害によって活性化されたマクロファージなどはインターロイキン 6(IL-6), IL-1, TNFα などを分泌し、こられが肝細胞に作用することにより急性期タンパクとして CRP が産生され、血中濃度が上昇する。(名前は肺炎球菌菌体の C 多糖体と沈降反応を示す蛋白)

炎症の程度を示す指標として測定されることが多い。生体内では、病原体と結合することによりその貪食を助ける物質として機能している。