

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

補体の活性化経路と主な機能について知ることを記載せよ。(9点)

古典的経路、レクチン経路、第二経路のスタートとゴール。

オプソニン化、炎症誘導(アナフィラトキシン；マスト細胞からのヒスタミン等遊離+血管拡張・細胞遊走)、MACによる病原体細胞膜の傷害。

それぞれを、代表的な分子などを記載しつつまとめる。

問題 2

AID(activation-induced cytidine deaminase)は、B細胞に発現する酵素である。AIDが欠損するヒト、またはマウスについて、以下の2点を簡単に説明せよ。(AIDの作用や欠損により生じる状態・病態に関して)

1) B細胞受容体(抗体)の抗原に対する親和性に関して(5点)

VD(J)C 遺伝子の再構成により産生された受容体が、抗原刺激が持続している過程で AID の働き(詳細は略)で遺伝子に変異が入り(ハイパーミューテーション)、特に CDR1-3 領域を中心に変異が生じ、より親和性の強い抗体産生細胞が選ばれてくる—ができないため、「アフィニティマチュレーション」が生じない。

2) B細胞受容体(抗体)のクラススイッチに関して(5点)

VDJ 領域が C μ (および δ) と結合して産生される IgM (IgD) から、サイトカインの影響などにより C γ や、C α や C ϵ 等がえられるようになる。このとき各 C の 5'側の S 領域の転写がアクティブになり(クロマチンが開き)、ここに AID が作用することにより切断が生じクラススイッチが生じる。これが生じないため、IgM が高いまま IgG やその他のクラスの抗体が産生されない、高 IgM 血症を伴う免疫不全(適切な抗体が産生されない)となる。

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 ([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	[キ] IgE	[ク] マストセル・肥満細胞	[ケ] Fc	[コ] IgA *

*IgMも五量体として粘液中に分泌されるため、IgMも0.5点加点しています。

問題4

T細胞の免疫寛容のメカニズムを二つあげ、その特徴などを簡単に記せ。(10点)

1) 中枢性寛容

(ポジティブセレクションで自己のMHCを認識できるT細胞受容体を産生している)T細胞が、自己抗原+MHCに対して一定レベル以上の強さで活性化すると、アポトーシスにより除去される(ネガティブセレクション)。これにより、自己反応性のT細胞が胸腺で除去される。AIREの関与。

2) 末梢性寛容

自己反応性のT細胞(中枢性寛容を免れた)が活性化すると、Fasを介したAICDで除去される。その他、制御性T細胞、副刺激がないためのアナジー誘導、抑制性サイトカイン、免疫特権部位など。

学籍番号 _____ 名前 _____

問題 5

次の説明が正しいければ、() 内に○を、間違っていれば X を記入せよ (1x5=5 点)

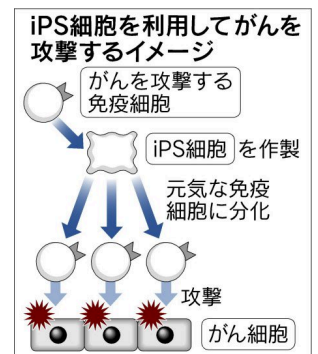
- 1) パイエル板 (パッチ) は、口腔粘膜下に存在するリンパ組織の一種である。 (X)
- 2) IgM は五量体 (5 個結合した状態) で、腸管細胞内を移動して管腔内に分泌される。 (X*)
- 3) 腸内細菌や皮膚の常在細菌に対して免疫反応が起こることはない。 (X)
- 4) 免疫チェックポイント阻害薬は、CD28 を阻害することで免疫抑制作用を示す。 (X)
- 5) T 細胞の中枢性寛容は、胸腺で起こる。 (O)

*IgM も五量体として IgA と同様に上皮内を移動して分泌されるため、X でも O でも 1 点としています。

問題 6

右図は、T 細胞から iPS 細胞を作成し (T-iPS と呼ばれる) これ由来の T 細胞を癌治療に応用するイメージ図である。この図に描かれている考え方・方法について、以下の設問の () 内に適切な説明を記入しなさい。(4x4=16 点)

図の出典 ; <http://ohya.hatenablog.com/entry/20130104/1357254700>



- 1) 担癌マウスから癌を攻撃する T 細胞を分取 (選んで採集する) して iPS 細胞を作成→マウス個体を作出した場合、そのマウスの T 細胞の受容体は (再構成の済んだ遺伝子(VDJ))から作られるので、その受容体はすべて分取した T 細胞と同じ) である。
- 2) 担癌マウスの皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を作成→マウス個体を作出した場合、そのマウスの T 細胞の受容体は (VDJ)の再構成により新規に作成され、そのレパトワは非常に多数(元のマウスと同様)である。
- 3) 以下の文章には誤りがある。どこが、なぜ正しくないか、説明しなさい。
 - ・ 1) の方法で作成したマウスの T 細胞はあらゆる癌に対して強い攻撃力を示す。
すべて同一の T 細胞受容体を持ち、その抗原特異性は元の癌(の特定の抗原)に対してのものなので、別の種類の癌(例 ; 元が肝臓癌、別の癌が肺癌)に対しては、攻撃力を持たない。
 - ・ 1) の方法でヒト由来の T 細胞を作成した場合 (*)、その T 細胞をたくさん増やして同じ癌を持つ別の患者に対して投与することで抗癌作用が得られる。
作成した人の MHC と別の患者の MHC は(一卵性双生児でない限り)異なっているため、MHC 拘束性により、移入した細胞はその癌に対する免疫細胞として機能しない。(アロとして攻撃=排除されるか、場合によっては GVHD 反応で宿主を攻撃することがある)

(*iPS 細胞由来のヒトは倫理的に作成できないが、試験管内で T 細胞に分化させることが出来る)

問題 7

下の記述のうち正しいものには○を、誤っているものは×を記入、誤っている箇所を問題文上で訂正せよ。(各2点 計10点)

例) 結核菌は~~真菌~~である。 ×
細菌

- 1) 結核菌はマクロファージに貪食されても、~~菌~~とリソソームの融合を抑制するため、食胞の中で増殖することが出来る。
食胞(貪食胞)
- 2) マラリア原虫は複雑な生活環を持ち、免疫監視から回避する。
- 3) ~~IgA~~
IgEは肥満細胞や好酸球の受容体に結合し、脱顆粒引き起こし、寄生虫(蠕虫)感染に対する感染防御を行う。
- 4) B細胞は活性化すると抗体を産生する。IgGはFc部分を介してFc γ 受容体と結合する、また、古典経路の補体活性化にも関わり、貪食細胞による殺病原体作用を増強する。
- 5) ワクチンは、病原体に対する~~自然免疫~~
獲得免疫を前もって誘導しておくことにより、感染の発症を予防する方法である。ポリオ、麻疹、百日咳などで実用化されている。

1) ×	2) ○	3) ×	4) ○	5) ×
---------	---------	---------	---------	---------

学籍番号 _____ 名前 _____

問題8 (各2点。1)と2)合計20点)

1) 自然免疫について間違った記述のものを7つ解答欄に書け。

- A) 獲得免疫より早く働く。
- B) 上皮や粘膜のバリアーは自然免疫である。
- C) 一個の自然免疫細胞は一種類の PAMPs しか認識できない。
- D) 呼吸バーストとは活性酸素産生反応により酸素消費量が増大することである。
- E) NADPH 酸化酵素は一酸化窒素 (NO) を産生する。
- F) 自己の細胞成分は自然免疫を活性化しない。
- G) PAMPs は哺乳類の細胞にはない。
- H) 形質は子孫に遺伝する。
- I) アジュバントは自然免疫を活性化する。
- J) 自然免疫は獲得免疫の活性化に必要ない。
- K) PRR は哺乳類のみが有する免疫システムである。
- L) CLR は Th17 分化を誘導して真菌の感染防御に関わる。
- M) RLR はウイルスの排除に働く PRR である。
- N) I 型インターフェロン (IFN- α , IFN- β) は細胞を抗ウイルス状態にする。
- O) 核酸を認識する TLR は I 型インターフェロン産生を誘導する。
- P) IL-1 β の分泌にはインフラマゾームによる Caspase-1 の活性化が必要である。
- Q) 抗体は古典経路の活性化に関わる。
- R) C3 転換酵素は全ての補体活性化経路で働く。
- S) 補体はマクロファージの貪食を促進する。
- T) C3b はアナフィラトキシンとして働く。
- U) MAC 形成は全ての補体活性化経路で生じる。
- V) ADCC を行うのは NK 細胞だけである。
- W) ILC2 の活性化には抗原刺激は必要ない。
- X) NK 細胞は、自己 MHC クラス I 分子を発現しない細胞は攻撃できない。
- Y) B-1 B 細胞は自然抗体を産生する。

解答欄

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

*X は、(解答用紙で×になっている人もいますが正解で、点数は加点しています。)

2) 抗原受容体シグナルについて間違った記述のものを3つ解答欄に書け。

- A) ITAM は抗原受容体のシグナル伝達に特異的なシグナル伝達モチーフである。
- B) X連鎖無ガンマグロブリン血症は BTK の欠損が原因である。
- C) PLC γ を阻害すると PKC の活性化が阻害される。
- D) PLC γ と PI3K の基質は、細胞膜に存在する同じ脂質である。
- E) CD28 は TCR を介した T 細胞活性化に必要である。
- F) PD-1 や PD-L1 の阻害抗体は癌免疫を活性化させる。
- G) G 蛋白は MAPK を活性化する。
- H) MAPK は AP-1 を活性化する。
- I) サイクロスポリンはカルシウムの細胞内流入の阻害により T 細胞活性化を抑制する。
- J) PLC γ を阻害すると NFAT の活性化が阻害される。
- K) WAS (Wiscott-Aldrich 症候群) はアクチン細胞骨格の形成不全で生じる。
- L) プロテアソームは NF- κ B の活性化に関わる。
- M) Carma1-Bcl10-Malt1 複合体は B 細胞の NF- κ B 活性化には関与しない。
- N) BCR を介した NF- κ B 活性化経路の異常はリンパ腫の発生に関わる。

解答欄

--	--	--

問題9 (各1点。合計10点)

1) 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、病原体の (D)、抗菌物質の放出など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)) (H : リンパ節) (I : T) (J : T 細胞受容体、TCR)