

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。解答は解答欄(枠内)に:裏面に書かないこと

問題1 (20点 答え(記号)が2点、理由が2点)

各問A)~E)の中で誤った文が一つある。それを選び、間違っている点を説明せよ

1) 自然免疫について

- A) PRRs は PAMPs を認識する受容体である。
- B) 一つの PRR は広範囲の微生物を認識することができる。
- C) 一個の自然免疫細胞は一種類の PRR を発現している。
- D) PRR は生殖系列にコードされているので形質は子孫に遺伝する。
- E) DAMPs とは傷害を受けた細胞から放出される内因性成分であり、これも PRR を活性化する。

2) 自然免疫について

- A) TLR4 によるグラム陰性菌内毒素の認識は、敗血症ショックの誘導に関与する。
- B) PRR を介した微生物の認識機構は、系統進化的には脊髄動物以降に獲得された生体防御機構である。
- C) ナイーブ T 細胞がエフェクター T 細胞に分化するためには、PRR を介した刺激で成熟した樹状細胞による抗原提示が必要である。
- D) RLR は細胞質に存在し、ウイルス由来の核酸を認識して I 型インターフェロンの産生を誘導する。
- E) NK 細胞は、MHC クラス I 分子の発現が低下した細胞を標的とみなして攻撃する。

3) 補体について

- A) 補体の第二経路の活性化は、C3 の自発的分解で露出した C3b のチオエステル基が微生物表面に共有結合を形成することで生じ、C3 転換酵素が C3 を分解することでさらに同じループが回ることで、補体反応の増幅装置の役割を演じる。
- B) 健康な細胞は補体の制御因子の働きで補体が活性化されないが、死細胞上では活性化し、マクロファージによる貪食処理を促す。
- C) C5a はアナフィラトキシンとして働き、肥満細胞を活性化して炎症を引き起こす。
- D) 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 PAMPs を認識することで惹起される。
- E) IgM や IgA の微生物への結合は補体の古典経路の活性化を引き起こす。

(次ページに問題が続きます)

4) 抗原受容体を介したリンパ球の活性化について

- A) TCR は、MHC と抗原ペプチドによって構成される構造を認識するため、同じ抗原ペプチドでも結合する MHC が違うと認識できなくなる。
- B) TCR を介した T 細胞の抗原認識と活性化に CD3 分子は必要であるが、CD4 や CD8 分子は関与しない。
- C) ナイーブ T 細胞の活性化には、TCR による抗原刺激に加え CD28 を介した副刺激が必要である。
- D) TCR、BCR は ITAM モチーフを介して細胞内シグナルを活性化するが、このモチーフは Fc 受容体や NK 細胞受容体のシグナル活性化にも働く。
- E) 抗原受容体の刺激によって細胞内カルシウム濃度の上昇が生じる。

5) 抗原受容体を介したリンパ球の活性化について

- A) CTLA-4 は T 細胞の活性化を抑制するため、これが欠損すると自己免疫疾患発症のリスクが高まる。
- B) Fc γ RIIB は IgG に結合し、ITIM シグナルを介してフォスファターゼを活性化することで、BCR のシグナルを抑制する。
- C) サイクロスポリン A や FK506 はカルシニューリンの活性を阻害することで NFAT の活性化を阻害する。
- D) CBM 複合体は、TCR や BCR を介した NF- κ B の活性化に必須の役割を演じるため、これを欠損したマウスは、抗原に応答した抗体産生が著しく障害される。
- E) PI3K は細胞膜のリン脂質である PIP2 を分解し、セカンドメッセンジャーである DAG と IP3 を生成することで下流のシグナルを活性化する。

解答欄 (理由は、一行で記載すること)

問 1 C 理由: 一個の細胞が多種多様な PRR を発現する

問 2 B 理由: PRR は無脊椎動物やショウジョウバエなどの下等生物にも存在する

問 3 E 理由: IgG と IgM が古典経路を活性化する。IgA は活性化できない。

問 4 B 理由: CD4 や CD8 も関与する。

問 5 E 理由: PI3K ではなく PLC γ

学籍番号 _____ 名前 _____

問題2

1) 設問 (1点 x 10)

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。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、初めにマクロファージや樹状細胞などの (A) 細胞に感知される。これらの細胞は、病原体を貪食したり、抗菌物質を放出したりすることにより病原体の排除を行う。さらに (B) 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。炎症性サイトカインには血管内皮細胞を (C) させたり、接着分子の発現を誘導させたりする働きもある。さらに、ケモカインを産生することで、血中から (D) を呼び寄せる。(D) は強力な抗菌物質や NETs により病原体排除を行う。病原体を取り込んだ (A) 細胞はケモカイン受容体 (E) を発現することで、(F) に移動し、T細胞に (A) を行う。T細胞が活性化するためには、(A) により提示された抗原を認識できるT細胞受容体を発現していることと、活性化した (A) 細胞が発現する (G) によるシグナルが必要である。活性化したT細胞は、サイトカイン (H) と、その高親和性受容体を発現するようになり、そのシグナルにより自己増殖する。活性化したT細胞は、血管を通り炎症局所へと戻り、病原体の排除を行う。病原体の排除が終わると、活性化したT細胞のほとんどはアポトーシスにより死滅する。ごく一部は生き残り、メモリーT細胞となり再感染に備える。メモリーT細胞には、感染局所にとどまる (I) T細胞と、二次リンパ組織に戻る (J) 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

A		B		C		D		E	
F		G		H		I		J	

模範解答

- A 抗原提示
- B $TNF\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ など
- C 弛緩
- D 好中球
- E CCR7
- F リンパ節
- G 補助刺激分子
- H $IL-2$
- I エフェクターメモリー
- J セントラルメモリー

2) 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。誤った説明を5個選べ。

- (1) T細胞受容体は α 鎖と β 鎖 (または γ 鎖と δ 鎖) のヘテロ二量体である。
- (2) T細胞受容体の α 鎖と β 鎖をコードする遺伝子はV, D, J, Cの4つの断片に分割されている。
- (3) 各断片は複数個存在し、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。
- (4) これらの断片からランダムに1つずつが選ばれ、結合されてT細胞受容体遺伝子ができる。
- (5) この断片の組み合わせによる多様性獲得機構を自己免疫寛容と呼ぶ。
- (6) 各断片の結合部位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。
- (7) 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。
- (8) 初めに、皮質の胸腺上皮細胞から自己抗原の提示を受け、これに反応できる細胞のみが生存を維持する (正の選択)。
- (9) 次に、髄質の胸腺上皮細胞から自己抗原の提示を受け、自己抗原を強く認識した細胞には細胞死が誘導される (負の選択)。
- (10) 髄質の胸腺上皮細胞はAireの働きにより、様々な外来抗原を発現することができる。
- (11) 胸腺における自己反応性T細胞の除去機構を、中枢性免疫寛容と呼ぶ。
- (12) 中枢性免疫寛容は完全ではないため、一部の自己反応性T細胞は末梢に流出する。
- (13) 末梢に流出した自己反応性T細胞を抑制する機構は、末梢性免疫寛容と呼ばれる。
- (14) 末梢性免疫寛容には欠失、不応答、記憶T細胞などがある。
- (15) 眼、脳、脾臓などは免疫特権部位と呼ばれ、免疫応答が起こりにくくなっている。
- (16) 免疫特権部位には、免疫細胞の侵入を防いだり、免疫細胞を排除したりする機構が存在する。

解答

--	--	--	--	--

模範解答

- (2) α 鎖はV, J, Cの3つの断片
- (5) 自己免疫寛容 → 遺伝子再構成
- (10) 外来抗原 → 自己抗原
- (14) 記憶T細胞 → 制御性T細胞
- (15) 脾臓は免疫特権部位ではない

学籍番号 _____ 名前 _____

3) 設問 (1点 x 5)

下記は、腸管免疫の説明をしたものである。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) 生体が外界と接する部位で皮膚以外のほとんどは粘膜組織であり、感染病原体の主要な侵入経路となっている。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。粘液の主成分は口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) 腸管は最大の粘膜組織であり、多くの感染病原体の侵入に対する生体防御を担うと同時に、腸内細菌や食物などに対しては過剰に反応しないようにするための特殊な免疫環境を構築している。絨毛の深部、クリプトには抗菌ペプチドを産生するパネート細胞が存在する。絨毛の隙間に散在する扁桃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、その大半は細胞傷害性T細胞であり、病原体に感染した腸管上皮細胞の排除を担っている。また、腸管上皮細胞間リンパ球におけるヘルパーT細胞においては、制御性T細胞の割合が多く、腸管における過剰な免疫応答を抑制している。主要組織適合遺伝子複合体(MHC)を持たない自然リンパ球は、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。
- (4) 腸管で産生される抗体はIgG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。この時、受容体の一部は抗体に結合したままであり、これが腸内細菌の産生するタンパク分解酵素からの分解を防いでいる。
- (5) 粘膜組織で活性化した樹状細胞は粘膜組織にホーミングする分子を発現しており、それにより、血流を循環して全身の粘膜組織に拡散する性質があり、これは共通粘膜免疫機構と呼ばれ、この作用により粘膜ワクチンの効果は全身の粘膜組織に拡散する。

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"/>

模範解答

- β細胞 → 杯細胞
- 扁桃 → パイエル板
- 主要組織適合遺伝子複合体(MHC) → TCR や BCR
- IgG → IgA
- 樹状細胞 → T/B細胞

問題3 (10点)

次の文中のカッコ内を適当な語句で埋めよ。

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](細胞)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(Ig)	[キ] IgE	[ク] 肥満(細胞)	[ケ] Fc	[コ] IgA

学籍番号 _____ 名前 _____

問題4 (10点)

病原体は様々な機序により免疫系による認識あるいは排除機構を回避する。空欄に入る語句や説明文を記述せよ。

✓ウイルスの一種であり高頻度の抗原変異をすることで、(1)からの認識を回避する病原体として(2)が知られる。抗原変異がおこると過去の感染で獲得した(1)が無効になるため早期の病原体排除が困難になる。(2)はさらにCD4+T細胞に感染してその数を減少させるため、獲得免疫の著しい低下が引き起こされ(3: 通常では感染症を引き起こさない微生物が感染症を引き起こす現象)が頻発する。

✓トリパノソーマは細胞表面たんぱく質(VSG)をコードする遺伝子を約1000種類持ち、免疫回避を行う。その方法は(4: 戦略を簡潔に説明: 2点)。

✓眠り病に対する有効なワクチンは(5 どちらかを選択。存在する or 存在しない)。

✓病原体によっては媒介昆虫を利用するものがある。吸血する媒介昆虫の場合、病原体側の利点は(6: 2つ説明せよ。: 各2点)があげられる。

(1) 抗体	(2) HIV-1(ヒト免疫不全症候群ウイルス-1)	(3) 日和見感染症
(4) 常に1種類のVSGを発現させる。発現させるVSGを定期的に変えることで産生された抗体に認識されるのを回避する。		
(5) 存在しない		
(6-1) 媒介昆虫が吸血する時、口吻が表皮を通過するため、容易に宿主へ侵入することが出来る。		
(6-2) 次の宿主に容易に到達する。媒介昆虫の中で増殖する。など。		

学籍番号

名前

問題5 (5+5点)

一般に癌に対しては免疫が成立すると考えられている。これは、どのような実験、またはヒトで見られる事象(現象)で説明できるか。例をあげて説明せよ。

例) マウスに、増殖できなくしたがん細胞を接種しておいて、後に同じがん細胞を移入したとき、そのがん細胞は増殖できない。しかし、別のがん細胞は増殖できる。*

例) 免疫抑制作用を持つPD-1やCTLA-4とそのリガンドとの結合を阻害する薬剤(例ニボルマブ)を使用すると、癌が消退する例がある。*

例) 剖検例で、微少な甲状腺癌がしばしば見られるが、これが大きくなって症状を示す例はほとんど無い(これは、例として説明しているのでもOですが、甲状腺癌は大きくなり、転移しない、などの説明もできるので、注意)

*機序を説明せず、「ワクチンが効いているので、免疫がある」というだけの解答は減点
チェックポイント阻害薬について知ることを記せ。

CTLA-4やPD-1は、活性化したT細胞などに発現し、過剰な免疫を抑制する作用を示す。CTLA-4は、副刺激分子であるCD28よりも強くCD80/86に結合する、またPD-1はがん細胞などに発現するPD-L1と結合し(脱リン酸化酵素の活性化により)、抑制作用を示す。これらの会合を阻害する生物製剤などは、がん細胞による免疫抑制作用を解除するため、免疫が活性化し、癌免疫が亢進することから抗癌作用を示す。副作用として、自己免疫などが報告されている。

問題6 (10点)

家族性地中海熱の病態について、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ている)。

キーワード：インフラマソーム、Pyrimin (ピリン)、IL-1、NLRP3、Caspase-1 (カスパーゼ1)

家族性地中海熱は、炎症経路のひとつであるインフラマソームの働きを抑えるピリン(パイリン)の異常により発症する自己炎症性疾患である。ピリンはNLRP3インフラマソームに対して抑制的に作用するが、この異常や欠損により、インフラマソームが過剰に活性化し、Caspase-1の活性化によるpro-IL-1 β の切断による活性化をもたらす、発熱や好中球浸潤などを伴う炎症が生じる。発作性の発熱漿膜炎による激しい疼痛を特徴とする。

問題7 (10点)

次の表の空欄を埋め、2つの反応(検査)の違いを説明せよ。

検査(反応)名	抗生物質の皮内反応	ツベルクリン反応
測定時間(1点×2)	通常 15分(以内)	通常 48時間
アレルギー分類* (1点×2)	I型アレルギー	IV型アレルギー
主な反応のエフェクター# (1点×2)	IgE 肥満細胞 ケミカルメディエーター ヒスタミン (など)	Th1型T細胞 マクロファージ IFN-γ
反応部位で起こっている出来事\$ (2点×2)	既に抗原に対する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、肥満細胞表面に結合したIgEに抗原が結合することで肥満細胞の脱顆粒が起こり、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターの放出により、血管拡張や局所浮腫が生じる。 (エフェクターか出来事で、肥満細胞、IgE、ケミカルメディエーターを記載)	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、IFN-γ産生~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。 (エフェクターか出来事で、T細胞、IFN-γ、マクロファージを記載)

* Goombs と Gell の分類による分類を記載

反応に関わる細胞や分子などを記載

\$ 反応部位で見られる現象を説明

問題8 (5点×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。

モノクロナル抗体を用いたがん治療について知ることを述べよ。

チェックポイント阻害剤による癌治療(これだけでは、不十分)や、B細胞の癌に関して、表面抗原に対するモノクロナル抗体を用いた癌細胞の死滅・除去を期待した治療。Her2 に対する抗体による乳癌増殖抑制(治療)など。

また、マウス抗体→ヒト化抗体、ヒト型抗体、の話など。