

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)

● 自然免疫について誤っている記述を7つ選べ(正答1つ2点)

1. 自然免疫のエフェクターの遺伝子変異は子孫に遺伝子し、原発性免疫不全症の原因になることがある。
2. 獲得免疫系と同じく、自然免疫系にも細胞性と液性のエフェクターが存在する。
3. **NADPH酸化酵素は、食胞内のNO産生を媒介して病原体の殺菌に重要な役割を演じる。**
4. 上皮組織は物理的バリアーとして働くのみでなく、抗菌ペプチドを産生することで生体防御に関わる。
5. 一個の自然免疫細胞は多種類のPRRsを発現するので、広範囲の微生物を認識することができる。
6. PRRによるPAMPsの認識は脊椎動物以外の動物にも存在する。
7. 自然免疫細胞には、過去に遭遇した微生物を特異的に記憶する記憶細胞は存在しない。
8. DAMPsはアポトーシス細胞から放出され、PRRで認識されて自然免疫を活性化する。
9. PRRを介して樹状細胞が活性化することを成熟と呼び、これによって獲得免疫の活性化がプライミングされる。
10. TLR4はグラム陰性菌に対する自然免疫応答に重要である。
11. NOD1やNOD2は細胞質に存在し、細胞内寄生細菌の細胞壁成分を認識して炎症性サイトカインの産生を誘導する。
12. エンドソームに存在するTLRは微生物の核酸を認識し、炎症性サイトカインに加えI型インターフェロン(IFN- α , IFN- β)も産生させる。
13. RLR(RLH)は細胞質内に存在し、ウイルスの核酸を認識してI型インターフェロン(IFN- α , IFN- β)を産生させる。
14. I型インターフェロンの作用により、まだ感染していない細胞もウイルス耐性状態になる。
15. **C型レクチン受容体であるDectin-1やDectin-2は真菌に特異的な核酸構造を認識し、好中球を介した応答を誘導して病原真菌の排除に関わる。**
16. 補体の古典経路の活性化は、微生物に結合した抗体にC1複合体が結合することで開始される。
17. **補体の活性化によって生じたC3bは微生物の表面に結合し、オプソニンとなってFc受容体を介した貪食細胞の貪食を促進する。**
18. 補体遺伝子の欠損はSLEなどの自己免疫疾患の原因となることがある。
19. NK細胞は、IgGが結合した細胞をFc受容体を介して認識して殺傷する。これをADCCと呼ぶ。
20. **ウイルス感染細胞やがん細胞では細胞表面のMHCクラスI分子の発現が上昇し、NK細胞はこれを感知して殺傷する。**
21. 全ての補体の活性化経路でMACが形成され、微生物の溶解が生じる。
22. 補体のレクチン経路の活性化は、MBPやフィコリンが微生物表面のPAMPsを認識することで開始される。
23. **インフラマゾームは微生物や哺乳類の生体成分によって活性化するが、無生物は認識しない。**

解答欄 間違いが6つだったので、12点。それ以外に無条件に+2点となっています。

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

(次ページに問題が続きます)

- リンパ球の活性化について誤っている記述を3つ選べ（正答1つ2点）
- A) TCR や BCR によって認識される物質が抗原と定義される。
- B) 抗原受容体シグナルは、一次リンパ組織でのリンパ球分化に必要であるため、これが欠損すると末梢の成熟リンパ球が欠損する。
- C) TCR を介したナイーブ T 細胞の活性化には、成熟樹状細胞が発現する CD28 を介した副刺激が必要である。
- D) PLC γ の活性化は細胞内のカルシウム濃度を上昇させる。
- E) G タンパク質は GTP 結合型から GDP 結合型に変換されることで活性化し、MAPK を活性化して、AP-1 の活性化に関わる。
- F) 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阻害により AP-1 の活性化を阻害する。
- G) CBM 複合体は抗原受容体を介した NF- κ B の活性化に関わる。
- H) プロテアソームは NF- κ B の活性化に関わる。
- I) CTLA-4 や PD-1 は免疫チェックポイント分子と呼ばれ、これを活性化することで癌に対する免疫応答を強化することが可能である。
- J) Fc γ RIIB は IgG に対する受容体であり、BCR のシグナルを抑制して B 細胞による IgG の過剰な産生を抑制する。
- K) X 連鎖無 γ グロブリン血症は、BCR のシグナル伝達分子である BTK の欠損により生じる疾患であり、B 細胞の分化不全により抗体産生が障害される。
- L) Wiscott-Aldrich 症候群 (WAS) では、TCR を介したアクチン重合化に関わる WASP の欠損によって T 細胞の活性化が障害され、免疫不全が生じる。

解答欄 間違い4つの内いずれか3つ書いてあれば OK です。

--	--	--

学籍番号 _____ 名前 _____

問題2

1)(1点 x10)

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。正しい説明には○を、間違った説明には×を記入せよ。

1. マクロファージや樹状細胞は、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い、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、ケモカインを産生することでリンパ節から好中球を呼び寄せる。
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。
4. T細胞が活性化するためには、樹状細胞による抗原提示、補助刺激、抗炎症性サイトカインの3つのシグナルが必要である。
5. T細胞の増殖には IL-10 とその受容体が必要である。
6. 活性化した T細胞は、脂質ケモカイン S1P の働きによりリンパ節を脱してリンパ管を通り炎症局所へと戻る。
7. 病原体の排除が終わると、活性化した T細胞は全て記憶 T細胞となり再感染に備える。
8. 記憶 T細胞には、炎症局所にとどまるエフェクターメモリーT細胞と、二次リンパ組織に戻るセントラルメモリーT細胞がある。
9. ワクチンには生ワクチンと不活化ワクチンがあり、前者の方が免疫記憶の誘導力が強いが、日本では安全性を優先して後者の方が多く使用されている。
10. ワクチン効果を高めるアジュバントには、抗原を局所に長時間留まらせる作用と、抗原提示細胞を活性化する作用がある。

解答

1		2		3		4		5	
6		7		8		9		10	

模範解答

- (1) ○
- (2) × リンパ節 → 血中
- (3) ○
- (4) × 抗炎症性 → 炎症性
- (5) × IL-10 → IL-2
- (6) × リンパ管 → 血管
- (7) × 全て → 一部が
- (8) ○
- (9) ○
- (10) ○

2) (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細胞受容体は遺伝子再構成により膨大な数のレパトアが形成される。
- (2) 骨髄において適切なレパトアを持つT細胞の選抜が行われる。
- (3) 機能しないレパトアは負の選択により除去される。
- (4) 自己反応性のレパトアは負の選択により除去される。
- (5) 胸腺でT細胞に自己抗原を提示してレパトアの選抜を行うのは胸腺上皮細胞である。
- (6) 髄質の胸腺上皮細胞はAireの働きにより、様々な非自己抗原を発現することができる。
- (7) 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。
- (8) 末梢に流出した自己反応性T細胞を抑制する機構を末梢性免疫寛容と呼ぶ。
- (9) 中枢性免疫寛容には欠失、不応答、制御性T細胞などがある。
- (10) 免疫特権部位である眼、脳、脾臓などでは、免疫応答が起こりにくくなっている。
- (11) 免疫特権部位には、免疫細胞の侵入を防いだり、免疫細胞を排除する機構が存在する。

解答

2 骨髄→胸腺	3 機能しないレパトアは正の 選択を受けることができず に除去される。	6 非自己抗原→自 己抗原	9 中枢性→末梢性	10 脾臓は免疫特権 部位ではない
------------	--	---------------------	--------------	-------------------------

3) (1点 x 5)

下記は、腸管免疫の説明をしたものである。空欄に入る語句を記述せよ。

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。粘液の主成分は高度に糖鎖化されたタンパク質ムチンであり、腸管上皮細胞の間に散在する(A)細胞により産生される。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(B)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取り込んで抗原提示細胞に受け渡すことで免疫応答を誘導する。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(C)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。粘膜組織にはTCRやBCRを持たない(D)リンパ球が多く存在し、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。腸管で産生される抗体はIgA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(E)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質分解酵素からの分解を防いでいる。

解答

A	杯	B	パイエル板	C	細胞傷害性	D	自然	E	ポリ Ig
---	---	---	-------	---	-------	---	----	---	-------

学籍番号 _____ 名前 _____

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。この状態が、血管内の抗原などにより全身性に生じ、血圧低下などを来したものは[ケ]ショックと呼ばれる。[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 (貪食細胞)	[エ] 2	[オ] IL-4
[カ] 抗体(Ig、イムノ グロブリン)	[キ] IgE	[ク] 肥満(細胞) マストセル	[ケ] アナフィラキシ ー	[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。以下の設問に答えよ

1. 結核菌は貪食細胞内で、貪食胞とリソソームの融合を抑制する。どのような戦略か(どのような利点があるか)、簡潔に説明せよ(3点)。

2. マラリア原虫は“複雑な生活環を持つ”ことにより、免疫回避を行う。どのような戦略か(どのような利点があるか)、簡潔に説明せよ(3点)。

3. 肺炎レンサ球菌は莢膜多糖の抗原多様性により免疫回避を行う。(2点×2)

1) 抗原多様性とは何か？

2) どのような利点があるか、簡潔に説明せよ。

(空欄内に収まるように記載すること)

1. 結核菌が取り込まれた貪食胞に、分解酵素が含まれるリソソームが融合するのを阻止することで、リソソーム中の分解酵素によって菌が分解されるのを防ぐ。それにより結核菌が宿主細胞の貪食胞内で生き延びることが出来る。
2. スポロゾイト、肝細胞感染ステージ、赤血球感染ステージ、ガメトサイト期と形態や細胞表面に発現しているタンパク質を大きく変えることで、産生された抗体による認識を回避する。 肝細胞や赤血球内に感染することで、抗体や補体による認識を回避する。 など。
3.-1) 菌体表面の莢膜と呼ばれる多糖体を有する構造が、種の中で、多様であること。
3.-2) 以前に肺炎レンサ球菌に感染した場合でも、異なった抗原性をもつ肺炎レンサ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。

学籍番号

名前

問題5 (3+7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、どのような実験で説明できるか。講義動画で示した例をあげて説明せよ。

講義の動画では、マウスに増殖しないような処置（放射線や抗癌剤など）をした癌細胞を接種した後、おなじ癌を接種した場合、増殖が抑制されるが、別の癌の場合は抑制されない、という実験例を示しています。（その他、チェックポイント阻害薬が効くという事実、過去に話した、剖検例で甲状腺癌が見つかることがあるが、（免疫により）増殖がコントロールされている例なども、加点しています）

免疫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、Pyrin (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	通常 48時間
アレルギー分類* (1点×2)	I (即時) 型	IV (遅延) 型
主な反応のエフェクター# (1点×2)	IgE 肥満細胞 ヒスタミン (などのケミカルメディエーター)	Th1 型 T細胞 IFN- γ マクロファージ (ツベルクリンには、CTLは関与しません)
反応部位で起こっている出来事\$ (2点×2)	抗生物質(ペニシリンなど)に対してあらかじめIgE型の抗体を産生している場合、これが肥満細胞のFc受容体に結合し、抗原(アレルギー)である抗生物質が接種された場合、IgEと結合し、活性化した肥満細胞からケミカルメディエーターが放出される。血管の拡張や透過性の亢進により、接種部位が発赤・腫脹(浮腫)する。	BCG接種や結核感染(の既往)により、結核菌の成分に対して細胞性免疫が成立していると、ツベルクリン(PPD)の接種に対して、Th1型免疫が活性化し、IFN- γ 産生を介して抗原を取り込んだマクロファージを活性化する。接種部位に、活性化したマクロファージとTh1型T細胞が遊走、集簇し、硬結が生じる。

* 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) なんらかの方法で、病原体を弱毒化したもの 通常アジュバント不要 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 効率が低く、複数回接種が必要な場合も。通常アジュバントが必要
 - 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

モノクロナル抗体を用いた炎症性疾患の治療について知ることを述べよ。

「炎症性疾患」が理解できなかった? 講義では、リウマチに対して抗TNF- α 抗体(あるいは、TNF受容体キメラタンパク)、IL-6/IL-6受容体抗体を用いた、炎症性サイトカイン(またはその受容体)阻害による治療について触れています。