

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)

問1~5に記載された説明文A)~E)の中で誤った文が一つある。それを選び解答欄に記号(A~E)を記入するとともに、誤っている点を指摘せよ。(答え1点+理由3点)

問1 自然免疫の活性化について

- A) 哺乳類の PRR は、微生物由来の成分だけでなく、死細胞から放出された内因性の自己成分も認識する。
- B) 微生物の核酸を認識する TLR はエンドソーム膜に存在し、I型インターフェロンの産生を誘導する。
- C) RLR は細胞質に存在し、細胞内に侵入してきたウイルスのエンベロープ成分を認識して活性化する。
- D) TLR4 はグラム陰性菌の内毒素(LPS)を認識して敗血症ショックの発症に関わる。
- E) TLR2 はグラム陽性菌の細胞壁のペプチドグリカン層の成分を認識する。

問2 自然免疫の活性化について

- A) 樹状細胞の成熟とは、樹状細胞が PRR を介して活性化し、ナイーブ T 細胞をプライミングできる状態になったことをいう。
- B) 成熟樹状細胞では、T 細胞の補助刺激分子のリガンドやサイトカインの発現が上昇する。
- C) NADPH 酸化酵素は貪食細胞のファゴリソーム内での一酸化窒素(NO)の産生に関わる。
- D) 活性型 IL-1 β の分泌産生には、PRR を介した pro-IL-1 β の発現上昇とインフラマゾームの活性化の両方が必要である。
- E) C型レクチン受容体の Dectin-1 や Dectin-2 はカンジダ菌に対する免疫応答に重要である。

問3 自然免疫の活性化について

- A) I型インターフェロンが作用すると、未感染細胞もウイルスに対して耐性な状態となる。
- B) 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。
- C) C型レクチン受容体である Dectin-1 や Dectin-2 は、真菌に特異的な多糖構造を認識し、好酸球を介した応答を誘導して真菌の排除に関わる。
- D) PAMPs の認識による PRR の活性化は脊椎動物以外の動物にも存在する免疫システムである。
- E) 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。

問4 補体の活性化について

- A) 補体の第二経路は、微生物表面に補体の C3b が共有結合することで開始される。
- B) 補体は自己の細胞上でも活性化しうるが、多くの制御因子がその活性化を抑制している。
- C) C3b はアナフィラトキシンとして働く。
- D) 補体のレクチン経路は、レクチンが PAMPs を認識することで開始される。
- E) 補体の古典経路の活性化を誘導できるのは IgG と IgM のみである。

(次ページに問題が続きます)

問5 抗原受容体とシグナル伝達について

- A) サイクロスポリン A はカルシニューリンの活性化を阻害することで NFAT の活性化を阻害する。
- B) PLC γ は細胞膜の脂質 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。
- C) PD-1 は CD28 とリガンドを競合することで T 細胞の活性化を抑制する。
- D) Fc γ RII B は IgG 受容体であり、IgG 濃度が高まると、これに結合して BCR のシグナルを抑制する。
- E) TCR が抗原を認識すると、会合する CD3 分子が有する ITAM のチロシンリン酸化が生じてシグナル伝達を開始される。

解答欄

問1 C 理由: エンベロープではなく核酸(RNA)

問2 C 理由: NO ではなく活性酸素種(ROS)、または NADPH 酸化酵素ではなく iNOS

問2 C 理由: 好酸球ではなく好中球

問4 C 理由: C3b はオプソニンとして働いて貪食を促進する、または C3a, 4a, 5a がアナフラトキシン

問5 C 理由: PD-1 は ITIM を介してフォスファターゼを動員する、または CTLA-4 が CD28 とリガンドを競合する

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。誤った説明を10個選べ。

- (A) 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より感知される。
- (B) 抗原提示細胞は、病原体を貪食したり、~~パーフォリンやグランザイム~~ (リゾチウムやレクチンなど。~~パーフォリンやグランザイムを放出するのは CTL~~) などの抗菌物質を放出することで病原体の排除を行う。
- (C) 抗原提示細胞は、TNF α や IL-1 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。さらには、~~S1P~~ (IL-8 や CCL19/24 など。~~S1P はケモカイン様脂質~~) などのケモカインを産生することで、血中から好中球を呼び寄せる。
- (D) ケモカインは好中球を誘引するだけでなく、血管内皮細胞を弛緩することで、好中球の血管外への漏出を可能にする。~~(血管内皮細胞を弛緩するのはケモカインではなく炎症性サイトカイン)~~
- (E) 病原体を取り込んだ抗原提示細胞は活性化し、ケモカイン受容体 CCR7 の発現が上昇するため、CCR7 のリガンドを発現している胸腺 (リンパ節) に移動して、抗原提示を行う
- (F) T 細胞が活性化するためには、抗原提示細胞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、補助刺激分子によるシグナル、炎症性サイトカインによるシグナルが必要である。
- (G) T 細胞の生存・増殖には ~~IL-12~~ (IL-2) とその受容体が必要である。活性化した T 細胞は、高親和性の ~~IL-12~~ (IL-2) 受容体を発現し、さらに自ら ~~IL-12~~ (IL-2) を産生することで強力に増殖する。
- (H) 細胞間相互作用は有望な治療標的であり、TNF α に対する中和抗体の~~オブジーボ~~ (レミケードやヒュミラ。~~オブジーボは PD-1 に対する抗体でがん治療に使用される~~) は自己免疫疾患などの治療に効果を発揮している。
- (I) 病原体の排除が終わると、活性化した T 細胞の~~一部 (大半)~~ はアポトーシスにより死滅するが、~~大半 (一部)~~ はメモリーT 細胞となり再感染に備える。
- (J) メモリーT 細胞には、炎症局所にとどまる~~セントラル~~ (エフェクター) メモリーT 細胞と、二次リンパ組織に戻る~~エフェクター~~ (セントラル) メモリーT 細胞がある。
- (K) ワクチンはあらかじめ病原体に対する記憶 T/B 細胞を作ること、感染時に素早く効率的な免疫応答を引き起こす。
- (L) 生ワクチンは、異宿主継代や自然変異により病原性を弱めた病原体を生きた状態で接種するため、体内で増殖して強力な免疫応答を引き起こすことができる。
- (M) 不活化ワクチンは、加熱やホルマリン処理により不活性化した病原体を接種するため、生ワクチンより効果が弱いことが多く、複数の接種を必要とする。
- (N) アジュバントとは ~~T/B~~ (抗原提示) 細胞を活性化することでワクチン効果を増強させる物質である。
- (O) 現在日本で使用されている Pfizer + BioNTech (ファイザー・バイオンテック)、Moderna (モデルナ) 社製の SARS-CoV-2 に対するワクチンは、mRNA ワクチンであり、~~コロナウイルス本体である mRNA~~ (ワクチン mRNA がコードするスパイクタンパク質) に対する抗体を作らせる働きがある。

解答

1	B	2	C	3	D	4	E	5	G
6	H	7	I	8	J	9	N	10	O

問題3

(1点×5×2)

下記は、T細胞受容体のレパトア形成のメカニズム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)の選択である。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)の選択である。髄質の胸腺上皮細胞は、Aire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、例えばインスリンやアルブミンなど)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、(D)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。(E)などの組織は免疫特権部位と呼ばれ、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を備えており、免疫応答が起こりにくくなっている。

解答

A	遺伝子再構成	B	正	C	負	D	欠失、不応答、制御性T細胞など	E	眼、脳、精巣など
---	--------	---	---	---	---	---	-----------------	---	----------

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。

- 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杯細胞により産生される。
- 絨毛の深部クリプトには抗菌ペプチドを産生するM(パネート)細胞が存在する。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、パネート(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。
- 粘膜組織にはTCRやBCRを発現した(発現しない)自然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Fc(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質分解酵素からの分解を防いでいる。

解答

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

学籍番号 _____ 名前 _____

問題 4

(1点 x 10)

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。

寄生虫(蠕虫)は個体が大きく細胞外に寄生するため、その多くで(1) _____ 型の免疫応答が誘導される。(1) _____ 細胞が産生するIL-4によってB細胞の(2) _____ が誘導されIgEが産生されるようになる。IgEは肥満細胞や(3) _____ の細胞表面上のFCεRI受容体に結合することで、肥満細胞や(3)の(4) _____ を引き起こし、寄蠕虫感染に対する感染防御を行うことができる。一方蠕虫側は、脱皮を行うことで抗体による認識の回避を行う、(5) _____ を放出するなどして宿主免疫の抑制を行う、ことで免疫回避する。

➤ワクチンは病原体に対する(6) _____ 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。世界初のマラリアワクチン「RTS,S」はスポロゾイト表面に発現しているタンパク質Circumsporozoite protein(CSP)を抗原としていることから、マラリア原虫が(7) _____ 細胞に侵入することを阻害することができる。

結核菌は(8) _____ に貪食されると、食胞と(9) _____ との融合を阻害して、殺菌作用を抑制するため、食胞の中で増殖することができる。

CMV(サイトメガロウイルス)はウイルスゲノムに、宿主の(10) _____ に似た分子をコードする遺伝子を持つ。感染細胞に(10) _____ に似た分子を発現することで、NK細胞からの攻撃を免れる。

(1) Th2	(2) クラススイッチ
(3) 好酸球	(4) 脱顆粒
(5) タンパク質分解酵素など	(6) 獲得免疫
(7) 肝(肝臓の)	(8) 貪食細胞
(9) リソソーム	(10) MHC クラスI分子

学籍番号 _____ 名前 _____

問題5 (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([ク] cell)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。制御性T細胞(Treg)は、抗原[ケ;依存性/非依存性;どちらかを記載]に、[コ;代表的なサイトカイン名]を産生することなどで、免疫を抑制する。

[ア] 1	[イ] IFN- γ (ガンマ)	[ウ] マクロファージ	[エ] 2	[オ] IL-4
[カ] 抗体	[キ] IgE	[ク] 肥満細胞(マストセル)	[ケ] 依存性	[コ] TGF- β または IL-10

$\alpha \cdot \gamma$ などの間違いが多い、または読めない。Tregは胸腺での選択時に、抗原依存性に(抗原刺激の強さによって)産生されます。

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、NLRP3 インフラマソームを負に制御する Pyrin の遺伝子異常、欠損により生じる遺伝性(劣性)自己炎症性疾患である。(*自己免疫疾患とは考えない)Pyrin の制御がないことで、インフラマソームがわずかな刺激でも活性化し、Caspase-1 が活性化、これがプロ IL-1 β を切断し、活性化することにより生じる。周期的な発熱、腹痛(腹膜の漿膜炎)、好中球浸潤などが認められる。

問題7

(10点)

「MHC拘束性」を、Zinkernagel (ツィンカーナーゲル) が行った実験結果を用いて簡単に説明せよ。(欄内に記載。裏面に記載しないこと)

MHC拘束性とは、T細胞が抗原を認識するとき、胸腺の選択時に用いられたMHC (= 自己のMHC) に提示された抗原とMHCのセットのみを認識するということを指す。

Zinkernagelは、LCMVウイルス感染したマウスよりCTLを調整、このマウスのMHCを”a”としたとき、このCTLは、MHC”a”の細胞にLCMVを(試験管内で)感染させたものは傷害することが出来るが、MHC”b”の細胞にLCMVを感染させたものは傷害できない、つまり認識できないことを示した。また、MHC”a”であっても、LCMVに感染していない細胞は傷害しないので、抗原特異性があり、かつその抗原が自己のMHCに抗原が呈示された場合のみ、これを認識し、細胞障害効果を示すことを示した。

問題8 (5点×2) (それぞれ欄内に記載。裏面に書かないこと)

CRP (C-reactive protein) について知ることを記載せよ。

マクロファージなどの自然免疫細胞が病原体などの異物を認識した場合、IL-1/IL-6/TNF- α などの炎症性サイトカインを産生する。これらの、特にIL-6の全身作用として、肝臓に作用したとき、肝臓は急性期タンパク (Acute Phase Protein) を産生する。この1つがCRPである。したがって、CRPを測定することで、炎症の程度を知る指標とすることが出来る。またCRPは病原体の表面に結合することで、貪食を促進するオプソニン作用を示す。

クロスプレゼンテーションについて知ることを述べよ。

細胞内のタンパク、例えばウイルス感染細胞内のウイルス由来のタンパクは、プロテアソームで処理された後MHCクラスIに呈示され、CD8陽性細胞により認識される。細胞外から貪食などで取り込まれたタンパクは、リソソームで分解を受けた後MHCクラスIIに提示され、CD4陽性細胞により認識される。しかし、抗原提示細胞に感染しないウイルス(例えば神経細胞に感染するなど)では、MHCクラスIに呈示されても、この細胞は有効な抗原提示細胞として機能せず、CD8を活性化することが出来ない。がん細胞(由来のがん抗原)も同様に、有効なMHCクラスIによる抗原提示に至らず、CD8を活性化できない。これを回避する手段として、感染細胞やがん細胞の断片(死細胞など)を貪食した抗原提示細胞が、その一部を細胞質内に移動させ(漏らし)、MHCクラスIに呈示させ、CTLに対する有効な抗原提示を行うメカニズムを持つ。これをクロスプレゼンテーションという。

問題9

(5点×2)

ワクチンを、安全性や作成方法から大きく二つに分けてそれぞれを説明せよ。

生ワクチン；病原体を何らかの手段(ヒト以外の細胞で継代培養するなど)でその病原性を弱めたものをワクチンとして用いる。接種後増殖しうること、また PAMPs を持っていることなどから、アジュバントを用いなくても十分なワクチン効果が得られる。しかし、病原性の回復、あるいは家族などに免疫不全の人がいた場合に、病原体を播種(=感染させてしまう)リスクがある。

不活化ワクチン；病原体をホルマリン処理など何らかの方法で不活化=死滅させたものを用いるワクチン。病原性は減弱し、また増殖しないので、より安全なワクチンと考えられるが、アジュバントが必要な場合が多く、また複数回の接種が必要な場合が多い。

より安全性を高めるために、病原体全体ではなく、成分ワクチン(病原性を示す、または抗原として有効な分子を精製して用いる)、トキシイド(毒素のみを精製、修飾して用いる)を用いるなども用いられる。さらに、有効な抗原性を持つタンパクをリコンビナントで作成し、このタンパクをワクチンとして用いることがあり、これは病原体を用いないワクチンである。

Pfizer+BioNTech(ファイザー・バイオンテック)、Moderna(モデルナ)社製の SARS-CoV-2 に対するワクチンは mRNA ワクチンである。mRNA ワクチンのメリットを、上記の安全性の観点から説明せよ。

半分くらいの人が、(DNA→) mRNA→タンパクと言うセントラルドグマを理解してないような解答でした。また、RNA に対する抗体を産生させる、と言う解答も多く見られました。

これらの mRNA ワクチンは、ウイルスのスパイクタンパクをコードする mRNA を封入した脂質粒子を接種するもので(いくつか、特殊な技術が使われている)、ウイルスそのものを含まないため、生ワクチンに見られるようなリスクはなく、またスパイクタンパクも基本的に毒性を持たないので、安全なワクチンと考えることが出来る。mRNA を取り込んだ宿主の細胞(主として樹状細胞など)はスパイクタンパクを産生し、これが抗原として働くことで抗スパイクタンパク抗体が産生され、ウイルスが受容体に結合して感染が成立することを防ぐ中和作用を示す。

mRNA が自然免疫を活性化しないような工夫(カタリン・カリコらによる。日本のヤマサ醤油のシュードウリジンなど)もされているが、mRNA がアジュバントとして働くとも考えられており、不必要な(機能がはっきりしない)アジュバントを加える必要がない点も、安全性という意味でメリットの1つと言える。

※もともと癌ワクチンを目的として開発されてきた手法で、技術的には mRNA を入れ替えればいくらかでも異なるワクチンが作れると言うメリットもあります。