

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 (1点×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 (A) などの抗原提示細胞により感知される。抗原提示細胞は、病原体を貪食したり、抗菌物質を放出したりすることで病原体の排除を行う。さらには、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したり、ケモカインを産生することで血中から (B) を呼び寄せたりする。この時、炎症性サイトカインが血管内皮細胞を弛緩することで、(B) の血管外への漏出を可能にする。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 (C) の発現が上昇するため、(C) のリガンドを発現している (D) に移動して、そこでT細胞に抗原提示を行う。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。T細胞の生存・増殖には (E) とその受容体が重要である。活性化したT細胞は、高親和性の (E) 受容体を発現し、さらに自ら (E) を産生することでオートクラインかつ強力に増殖する。活性化したT細胞は、ケモカイン様脂質 (F) に引き寄せられて血中に移動し、最終的には感染部位へと辿り着き、感染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細胞の大部分はアポトーシスにより死滅するが、ごく一部がメモリー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 (G) メモリーT細胞と、二次リンパ組織に戻る (H) メモリーT細胞がある。ワクチンはあらかじめ病原体に対するメモリーT/B細胞を誘導することで、感染時に素早く強力な免疫応答を可能にする。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。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、複数回の接種やアジュバントの添加を必要とする。アジュバントとは (I) 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。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COVID-19ワクチンは、コロナウイルスが標的細胞に侵入するために使用する (J) タンパク質に対する抗体を宿主(接種された人)に作らせることで、ウイルスの感染を抑制する。

解答

A	樹状細胞、マクロファージ	B	好中球	C	CCR7	D	リンパ節	E	IL-2
F	S1P	G	エフェクター	H	セントラル	I	自然免疫	J	スパイク

問題2

(1点×5×2)

1) 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。正しい説明には○を、間違った説明には×を記入せよ。

- (A) 遺伝子再構成により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、リンパ節において選抜が行われる。初めに、皮質上皮細胞から 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）。これが正の選択である。
- (B) 次に髄質上皮細胞から 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）。これが負の選択である。このように、正負の選択により、末梢に出る前に自己反応性細胞を除去する仕組みを、中枢性免疫寛容と呼ぶ。
- (C) 髄質上皮細胞は、Foxp3 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。
- (D) しかしながら、中枢性免疫寛容は完璧ではなく、一部の自己反応性細胞は選抜をすり抜けて末梢に流出してしまう。流出した自己反応性細胞は、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、自己反応性が抑制されている。
- (E) 眼、脳、脾臓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

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

2) 下記の A~E に、適切な語を記せ。

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。粘液の主成分は糖タンパク質のムチンであり（ 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、そのほとんどは（ 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。TCR や BCR を持たない（ D ）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。腸管で産生される抗体のサブクラスは（ E ）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、ポリ Ig 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。

解答

A	杯、ゴブレット	B	パイエル板	C	CD8、キラー、細胞傷害性	D	自然リンパ球、ILC	E	IgA
---	---------	---	-------	---	---------------	---	------------	---	-----

学籍番号 _____ 名前 _____

問題3

(1点×10)

下記の(1)～(10)に、適切な語を記せ。

マラリア原虫に対する免疫応答の1つであるメロゾイト抗原に対する抗体は、マラリア原虫の(1)への侵入を阻害する。マラリア原虫は(1)に感染することで、(2)から免疫回避する。マラリアワクチンは、マラリア原虫に対する(3)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。ただし現在のワクチンの効果は限定的である。

(4)細胞から産生される抗体は、(5)、(6)、古典経路による補体の活性化を主なメカニズムとして病原体の排除に働く。IgGやIgAは(5)作用が強く、毒素の働きや病原体の感染受容体への結合を阻止する。抗体あるいは抗体+補体により貪食細胞による貪食と殺病原体作用が増強する現象を(6)と呼ぶ。

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、蛋白合成を阻害、mRNAを分解するなど、ウイルスの増殖を抑制する。

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を(9)とよぶ。

Epstein-Barr virusはウイルスゲノムにコードされるIL-10様分子を発現させることで細胞性免疫応答を(10: 活性化 or 抑制: どちらかを記入)する。

解答

1	赤血球	2	液性免疫・抗体など	3	獲得免疫	4	形質(またはB)	5	中和
6	オプソニン化	7	細胞質内受容体	8	I型インターフェロン	9	日和見感染	10	抑制

令和4年 免疫学 本試験
令和5年1月27日実施

(空ページ)

ここには解答を記載しないこと。

学籍番号 _____ 名前 _____

問題4 ((1+3) × 5) 点

各問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、誤っている点を説明せよ。

1) 自然免疫に関して間違った記述を一つ選べ。

- A) NOXは活性酸素種を産生してファゴリソソーム内の殺菌に関わる。
- B) iNOSはNOを合成してファゴリソソーム内の殺菌に関わる。
- C) PAMPsとは、哺乳類はもたない、微生物に特有の分子パターンのことである。
- D) DAMPsは死んだ微生物から放出される危険物質のことである。
- E) PRRを介した微生物の認識システムは無脊椎動物にも存在する。

2) 自然免疫に関して間違った記述を一つ選べ。

- A) TLR2は細菌のペプチドグリカン成分を認識する。
- B) TLR4はグラム陽性菌に対する自然免疫応答に重要である。
- C) TLR3、TLR7、TLR9などはエンドソームに存在し、微生物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。
- D) RLRは細胞質に存在し、細胞内に侵入したウイルス由来のRNAを認識して活性化する。
- E) PRRを介した刺激により樹状細胞の成熟が生じ、ナイーブT細胞のプライミングが可能となる。

3) 補体に関して間違った記述を一つ選べ。

- A) 補体の第二経路の活性化に抗体やレクチンは必要ない。
- B) 補体の古典経路が活性化できる抗体のサブクラスはIgMとIgGである。
- C) 補体は自己の細胞上でも活性化しうるが、制御因子がその活性化を抑制している。
- D) C3bはアナフィラトキシンとして働いて貪食を促進する。
- E) 膜侵襲複合体による微生物の傷害は全ての補体活性化経路で生じる。

4) 自然リンパ球に関して間違った記述を一つ選べ。

- A) 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、顆粒中に含まれるパーフォリンやグランザイムを放出して殺傷する。
- B) NK細胞は標的細胞表面に結合したIgMを認識してADCCを引き起こす。
- C) ILC2はDAMPs(アラミン)で活性化してTh2サイトカインを産生する。
- D) MAIT細胞はMR1分子に提示された細菌由来のリボフラビン(ビタミンB)代謝物を認識する。
- E) NKT細胞はCD1d分子に提示された糖脂質を認識する。

(右側に続く)

- 5) 免疫受容体とシグナル伝達に関して誤った記述を一つ選べ。
- A) TCRは抗原を認識するが、シグナル伝達モチーフは持たない。
 - B) PLC γ は細胞内カルシウムの流入に関わる。
 - C) 細胞内へのカルシウムの流入はNFATを活性化する。
 - D) Gタンパク質はMAPKカスケードを活性化してAP-1を活性化する。
 - E) サイクロスポリンAはNF- κ Bの活性化を阻害する。

解答欄

- 問1 D 理由: DAMPSは自己の死細胞から放出される内因性の物質である。
- 問2 B 理由: TLR4はグラム陰性菌の内毒素を認識して自然免疫応答を惹起する。
- 問3 D 理由: C3bはオプソニンとして働いて貪食を促進する。
- 問4 B 理由: NK細胞はIgMではなく、IgGを認識してADCCを引き起こす。
- 問5 E 理由: サイクロスポリンAはカルシニューリン阻害剤であり、NFAT活性化を阻害する。

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	〔ウ〕 マクロファージ	〔エ〕 2	〔オ〕 IL-4
〔カ〕 抗体（IgG、IgM、IgA、IgE、IgD）	〔キ〕 IgE	〔ク〕 マスト（肥満）	〔ケ〕 依存性	〔コ〕 IL-10 または TGF- β

問題6 (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、どのような実験や現象で説明できるか。講義で示した例をあげて説明せよ。

放射線照射やある種の薬剤で増殖を止めたがん細胞（A）をマウスに打ったあと（ワクチネーション）、同じがん細胞Aをそのマウスに接種すると、その増殖や転移が抑えられる。しかし、（免疫原性の異なる）Bという癌を接種した場合は、その増殖を抑制する事ができない。
 また、チェックポイント阻害薬（下）が奏効するという事象

免疫チェックポイント阻害薬について知ることを記せ。

免疫チェックポイント分子；活性化したT細胞（他）に発現する活性化抑制作用を持つCTLA-4やPD-1
 その阻害薬（通常は、オプジーボなどの、阻害抗体医薬）を用いる事
 その結果、癌に対する免疫が（抑制が解除され）亢進
 自己免疫などの副作用 等を記載

問題7

(10点)

Gell and Coombs (Coombs and Gell's)のアレルギー分類を、表を作成し、簡単に説明せよ。

教科書や資料にある表を作成。タイプ、抗体の関与、補体の関与、作用分子・細胞、メカニズム、(代表的な疾患や検査)などを記載。

なぜか、IとIVだけを記載している人が多かったです。過去の問題を一文しか見てない???

問題8 (5点×2)(それぞれ欄内に記載。裏面に書かないこと)

移植片の拒絶に関して、講義で説明した3つの拒絶方式を簡単に記せ。

超急性 急性 慢性

それぞれの一応のメカニズム作用細胞や分子を記載。不明な部分が多い、また、オーバーラップ(単純に3つに分けられない)など記載しているヒトも○

クロスプレゼンテーションについて知ることを述べよ。

大体の人はちゃんと記載してありましたが、なぜ(どのような局面で)必要か=これが無いとどうなるか、の記載も必要。がん(癌)は、感染するものではありません。がんが感染すると、と記載している人多し。

学籍番号 _____ 名前 _____

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わけそれぞれを説明せよ。

生ワクチンと不活化ワクチン 後者を、トキソイドや成分ワクチンなどに分類。
それらのメリットデメリット（病原性再獲得の可能性や、アジュバントの要否）も記載。
厳密には“不活化”ではないが、安全性の観点から、リコンビナントタンパク（製造過程には、対象となる病原体はそもそも存在しない）を用いたワクチンについても言及したはず。

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。このワクチンには、従来のワクチンによく用いられている水酸化アルミニウムゲル（等のアジュバント）は含まれていない。このワクチン接種時、どのようにアジュバント作用が示されるか。講義全体で習った範囲内で考察せよ。

ロジックとして、mRNA そのものがアジュバントとして作用していると考えられる。（以下をきちんと記載していれば、この記載は不要ですが・・・）

アジュバントには、いくつかの作用が期待されるが、ワクチン（能動免疫）が成立するために必要な事は、自然免疫の活性化と、その結果としての、抗原提示細胞の成熟、副刺激分子の発現（原、三宅、吉田講義内容、および実習内容）

ウイルス由来の核酸（SARS-CoV-2 はRNA ウイルス）＝ヒトにとって異物である→核酸センサーによって認識され、感染細胞（この場合、抗原を呈示しうる、自然免疫細胞）が活性化する（原、見市講義内容）

よって、ウイルス由来の核酸を含むこのワクチンは、核酸そのものがアジュバントとして作用するため、追加のアジュバント（水酸化アルミニウムゲルや、実験的には、実習で使用した結核菌の死菌を含むCFA など）は必要ないと考えられる。

実際は全体を包んでいる脂質成分も自然免疫を活性化するとされていますが、これは講義では説明していないはず。また、炎症が過剰にならないために、核酸にシュードウリジンを用いる修飾を加えている事は、軽く触れたかと。今回の試験問題全体を丁寧に読めば、上記の事は問題文にも出てきています。