

技術者認定制度試験問題の解説

木村彰方

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野

1

はじめに

日本組織適合性学会認定HLA検査技術者認定制度では、指導者および技術者の認定要件として筆記試験を課していますが、過去4年間において正答率が40%未満の問題（難問）について問題解説を行いますので、知識を確認してください。

2

平成26(2014)年度問題1

MHCクラスII分子の α 鎖と β 鎖が会合する細胞内小器官として最も適切なものをa～eのうちから一つ選べ

- a. ゴルジ装置
- b. リボソーム
- c. 滑面小胞体
- d. 粗面小胞体
- e. リソソーム

【正解】d (正答率 : 7.8%)

【解説】リボソーム上で合成されたHLAクラスII分子の α 鎖と β 鎖のポリペプチド鎖は、粗面小胞体内で会合してクラスII分子を形成する。その後、クラスII分子にはゴルジ装置内で糖鎖が付加され、エンドソーム内でペプチドを結合し、細胞表面に移行する。

粗面小胞体 : リボソームが付着している小胞体の総称

滑面小胞体 : リボソームが付着していない小胞体。ゴルジ体との移行領域。

3

平成28(2016)年度問題17

HLAクラスII分子はclass II-associated invariant chain peptide (CLIP) が結合した形で形成され、endosome/lysosome系でCLIPの放出と抗原ペプチドの結合が起こり、細胞表面での抗原ペプチドの提示にいたる。このCLIP放出および抗原ペプチド結合過程に関与する最も適切な分子をa～eのうちから一つ選べ

- a. HLA-E
- b. HLA-DM
- c. HLA-DP
- d. プロテアソーム(LMP)
- e. トランスポーター(TAP)

【正解】b (正答率 : 29.5%)

【解説】

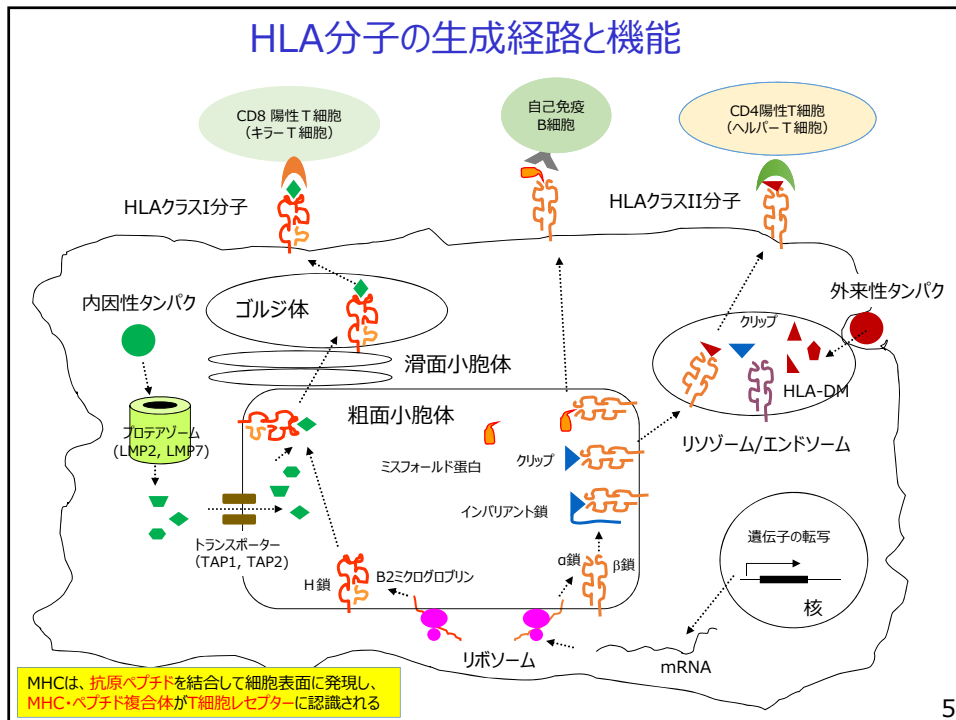
HLA-DMはendosome/lysosome内で、クラスII分子からのCLIPの放出とクラスII分子への抗原ペプチドの結合を促進している。

HLA-Eは非古典的HLA分子であり、HLAクラスI分子のシグナルペプチド由来のペプチドを結合して細胞表面に発現し、抑制型NKレセプター (NKG2A/CD94) のリガンドになる。

【類似問題】

平成25(2013)年度問題15 古典的HLAクラスI分子の機能に関して誤っている記述の組合せをa～eのうちから一つ選べ

4



5

平成27(2015)年度問題4

次の写真の人物は日本組織適合性学会の**名誉会員**である。このお二人の功績として、最も適切な記述をa～eのうちから一つ選べ

(故) 大野乾先生



根井正利先生

- a. 免疫抑制剤であるFK506を開発した
- b. 第11回国際HLAワークショップを主催した
- c. 日本組織適合性学会の前身であるHLA研究会を設立した
- d. **MHC遺伝子の進化的特徴を明らかにした**
- e. 非血縁者間骨髄移植におけるDNAレベルでのHLA一致の重要性を明らかにした

【正解】d (正答率：23.4%)

【解説】

大野乾 (おおの すずむ) 先生 (米国シティホープ研究所) は、進化の過程で遺伝子重複が生じることが新たな機能獲得において重要であり、ことに**脊椎動物の進化においては倍数進化 (ゲノム重複) による遺伝子の増加が関与してきたとの仮説 (4倍体進化仮説)**を提唱し、HLA遺伝子領域の多重遺伝子族の成立に関する進化的な考察に大きな影響を与えた。

根井正利 (ねい まさとし) 先生 (米国ペンシルバニア州立大学) は、遺伝的多型の成立に関する種々の数学モデルを駆使して中立進化説がほぼ正しいことを証明したが、ことに**MHCの進化過程においては超優性選択が行われたことを示した**。また、分子系統樹として最も多用されている近隣結合法を開発した。

6

平成28(2016)年度問題3

組織適合性に関する研究業績により1980年にノーベル医学生理学賞を受賞した研究者3名の正しい組合せをa~eのうちから一つ選べ



1 G.D.Snell 2 J.Dausset 3 B.Benacerraf 4 J.J.van Rood 5 B.Amos

- a 1, 2, 3 b 2, 3, 4 c 1, 2, 4 d 2, 4, 5 e 3, 4, 5

【正解】a (正答率：19.7%)

【解説】平成26年度第3問の類似問題。1980年にMHCに関する研究でノーベル医学生理学賞を共同受賞したのはGD Snell博士, J Dausset博士, B. Benacerraf博士の3名である。G.D.Snell博士はマウスの皮膚移植実験から組織適合性が遺伝的に制御されることを発見した(H-2座の発見)。

J.Dauseet博士は頻回輸血を受けた患者において、他人の白血球を凝集させる抗体が産生される現象が遺伝的事象であることを発見した(HLAの発見)。

B.Benacerraf博士はモルモットの種々の細胞(抗原)に対する抗体産生性が遺伝的に制御されることを発見した(免疫応答の個体差を司るIr遺伝子座の発見)。

J.J. van Rood博士はHLAの血清学研究の大家(妊婦に抗HLA抗体が産生されることを発見)

B.Amos博士は臓器移植におけるHLAの重要性を確立した研究者。

【類似問題】平成26(2014)年度問題3組織適合性に関する研究業績に関して誤っている記述をa~eのうちから一つ選べ 7

平成25(2013)年度問題5、平成26(2014)年度問題4、平成27(2015)年度問題6

集団中に表現型A1, A2を支配する共優性複対立遺伝子a1, a2があり、それぞれの遺伝子頻度が0.25, 0.36であるとする。この集団において表現型A1とA2のいずれも持たない個体の頻度として最も近い値をa~eのうちから一つ選べ

- a 15%
b 39%
c 40%
d 49%
e 89%

【正解】a (25年度：26.4%、26年度：36.0%、27年度：27.0%)

【解説】

Hardy-Weinberg法則を念頭に置き、複対立遺伝子の表現型頻度を考える応用問題。問題設定から、複対立遺伝子a1とa2のいずれでもない対立遺伝子(a3)を仮定すると、その対立遺伝子の頻度は0.39 (1-0.25-0.36=0.39)となる。ここで、a1とa2のいずれでもない対立遺伝子が複数あることも想定されるが、それらの対立遺伝子のすべてを含む仮想対立遺伝子をa3とすると、その頻度を0.39であるとなることが出来る(a1, a2を含むすべての対立遺伝子の頻度を合計すると1になるため)。

この集団において表現型A1とA2のいずれも持たない個体とは、対立遺伝子a3のホモ接合体である(上の定義から、a3を持たない個体とは、a1もしくはa2を持つ個体であると言える)ため、その頻度は約15% (0.39×0.39=0.1521)となる。

Hardy-Weinberg平衡

アリル頻度は以下の条件を満たす集団では世代を超えても変化しない

- ✓ 自由交配
- ✓ 変異頻度が低い
- ✓ 集団の移住がない(集団の交雑がない)
- ✓ 選択がない
- ✓ 十分に大きな集団

平成27(2015)年度問題15

HLA-DR垂領域の遺伝子構造に関して正しい組合せをa~eのうちから一つ選べ

1. DRB1 - DRB6 - DRB3 - DRB9 - DRA
2. DRB1 - DRB6 - DRB4 - DRB9 - DRA
3. DRB1 - DRB6 - DRB5 - DRB9 - DRA
4. DRB1 - DRB2 - DRB3 - DRB9 - DRA
5. DRB1 - DRB2 - DRB4 - DRB9 - DRA

a 1, 3 b 1, 5 c 2, 4 d 2, 5 e 3, 4

【正解】e (正答率 : 25.0%)

【解説】

DRB6は、DR1, DR10ハプロタイプもしくはDR2ハプロタイプに連鎖した偽遺伝子であるが、選択肢3はDR2ハプロタイプの構成を示す。

DRB2は、DR3, DR5, DR6ハプロタイプに連鎖した偽遺伝子である。

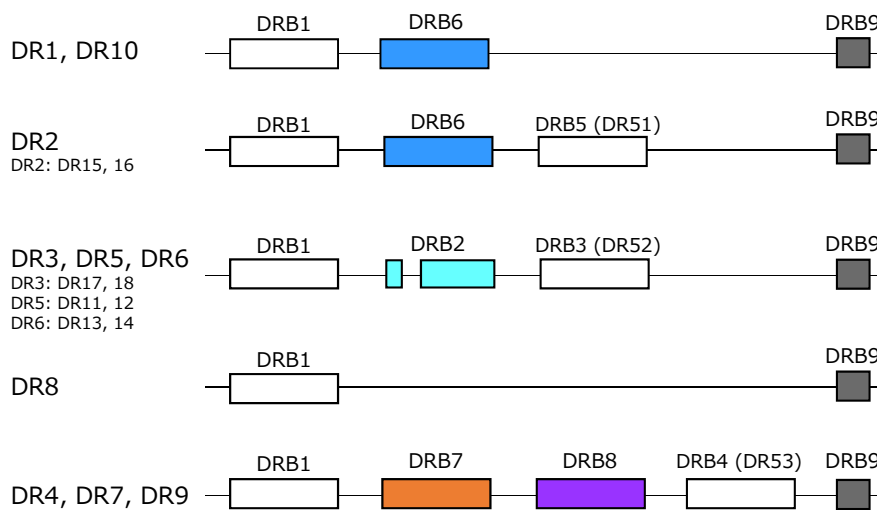
【類似問題】

平成25(2013)年度問題13 HLA-DRB遺伝子ハプロタイプに関する正しい記述の組合せをa~eのうちから一つ選べ

平成27(2015)年度問題1 HLA-DR52分子のβ鎖をコードする遺伝子をa~eのうちから一つ選べ

9

DRB遺伝子座の遺伝子構成 (ハプロタイプごとに遺伝子数が違う)



10

平成25(2013)年度問題21

自然免疫を構成する細胞あるいは分子をa～eのうちから一つ選べ

- a. T cell receptor (TCR)
- b. ナイーブT細胞
- c. 免疫グロブリン
- d. メモリーT細胞
- e. Toll-like receptor (TLR)

【正解】e (正答率 : 32.1%)

【解説】免疫系には自然免疫系と獲得免疫系がある。

獲得免疫系とは、多様な抗原に対する特異性と、過去に曝された抗原に対して二度目以降に、より強い免疫応答を生じる免疫学的記憶を特徴とする生体防御機構であり、T細胞レセプター、免疫グロブリン、ナイーブおよびメモリーT/B細胞が関わる。

自然免疫系とは、微生物に共通した特定の物質を認識する、Toll-likeレセプター等による外来異物認識機構であり、反応は迅速であるが獲得免疫系のような多様な抗原特異性と記憶を有していない。

【類似問題】

平成25(2013)年度問題21 自然免疫を構成する細胞あるいは分子をa～eのうちから一つ選べ

11

平成26(2014)年度問題15

HLAクラスI分子の成熟過程にはシグナルペプチドの切断が必要であるが、この切断されたペプチドを結合し、NK細胞やT細胞のCD94/NKG2受容体に提示するHLA分子をa～eのうちから一つ選べ

- a. HLA-DM
- b. HLA-DO
- c. HLA-E
- d. HLA-F
- e. HLA-G

【正解】c (正答率 : 33.3%)

【解説】

HLA-E分子は、細胞内ペプチド (HLA-A, -B, -C, -G分子のリーダー配列) を結合し、NK細胞のNKG2受容体 (CD94/NKG2) に提示して、傷害活性を抑制(CD94/NKG2AまたはN2G2B)または活性化 (CD94/NKG2CまたはNKG2E) する。

HLA-G分子は、細胞内ペプチドを結合し、NK細胞のILT2, ILT4, KIR2DL4受容体に提示する。

HLA-F分子は、ペプチドを結合しない状態で、クラスI分子のopen conformerと会合して、NK細胞のKIR3DL2、KIR2DS4受容体に認識される。

12

平成25(2013)年度問題22

CD4陽性、CD8陽性(ダブルポジティブ) T前駆細胞上のT細胞抗原受容体(TCR)が、胸腺皮質上皮細胞に発現する自己ペプチド-MHCクラスI複合体に弱く結合した場合、その細胞に生じる変化に関して正しい記述をa~eのうちから一つ選べ

- a. 負の選択によりT前駆細胞はアポトーシスを起こして死滅する
- b. ダブルポジティブT前駆細胞が増殖する
- c. 正の選択を経て、CD8シングルポジティブT細胞へと分化する
- d. 正の選択を経て、CD4シングルポジティブT細胞へと分化する
- e. 残されたもう一方のTCR β鎖遺伝子の再構成が始まる

【正解】c (正答率：34.0%)

【解説】

CD4とCD8を共に発現するダブルポジティブT細胞は、T細胞レセプターが胸腺皮質上皮に発現する自己ペプチドとMHC分子の複合体に弱く結合した場合に、CD8陽性あるいはCD4陽性のシングルポジティブT細胞に分化する。

【類似問題】平成28(2016)年度問題20 胸腺および末梢における免疫寛容の誘導に関して誤っている記述をa~eのうちから一つ選べ

13

免疫学的な自己と非自己の識別

1. T細胞は自己MHCと抗原ペプチドの複合体に対して免疫応答する(抗原応答のMHC拘束性)
2. 自己MHCと自己ペプチドの複合体を認識するT細胞(自己反応性T細胞)は除去ないし不活性化される(免疫寛容・アネルギー)
3. 非自己MHCとペプチドの複合体を認識するT細胞(アロ反応性T細胞)が存在する(拒絶反応)

骨髄

前駆T細胞
(CD4⁺, CD8⁻)

*; 1つのT細胞は1種類のTCRのみ発現
(allelic exclusion:片方のアレルのみ発現)

T細胞
(CD4⁺, CD8⁺)

胸腺

T細胞レセプターの再編成(TCRβ→TCRα) *
MHCの認識

皮質における正の選択; MHCを認識するT細胞が増殖
髄質における負の選択; MHC+自己ペプチドを認識するT細胞は死滅

T細胞
(CD4⁺またはCD8⁺)

末梢

14

平成27(2015)年度問題25

T細胞あるいはB細胞の抗原レセプターに関して、正しい記述をa～eのうちから一つ選べ

- a. MHC分子に結合したペプチドを認識するが、MHC分子自体の抗原性の認識には関与しない
- b. B細胞抗原レセプターはsIg (表面免疫グロブリン) とよばれ、B細胞から形質細胞への分化にともなって、phosphoinositolリンカーが外れて分泌型の抗体分子となる
- c. 個々のT細胞の多くでは、単一のα鎖とβ鎖のペア、あるいはγ鎖とδ鎖のペアからなるヘテロ二量体として細胞表面に存在している
- d. T細胞の成熟に伴ってγδ型からαβ型へのクラススイッチを生ずる
- e. 出生時期前後に胎児型のγδ型から成人型αβ型へと変化する

【正解】c (正答率：25.0%)

【解説】

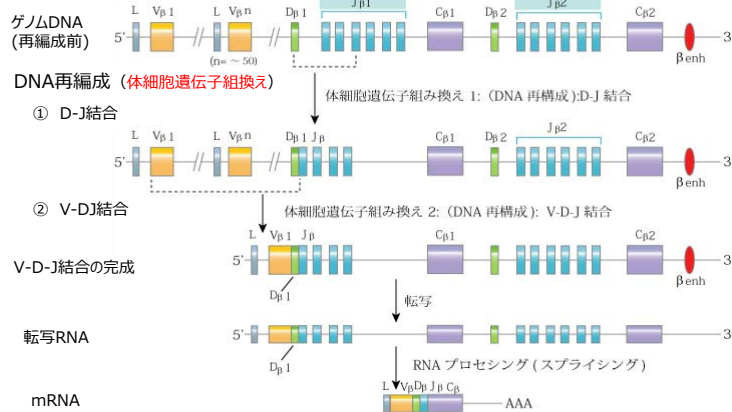
T細胞レセプターのα鎖(δ鎖)、β鎖、γ鎖はそれぞれ異なる遺伝子によってコードされている。また、δ鎖の遺伝子はα鎖遺伝子のV領域とJ領域の間に存在するが、これらの間でのクラススイッチはない。

T細胞レセプターにはγδ型とαβ型があるが、遺伝子の構成上、α鎖とδ鎖を同時に発現するT細胞はいない(α鎖のV-J再編成が生じるとδ鎖遺伝子が失われる)。

15

T細胞レセプター遺伝子の再編成

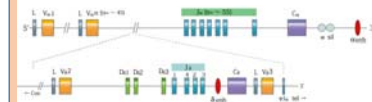
ヒトTCRβ鎖遺伝子座 7q34 (620 kb)



ヒトTCRγ鎖遺伝子座 7p14 (200 kb)



ヒトTCRα,δ鎖遺伝子座 14q11.2 (1000 kb)



WikiPathologicaより改変引用： <http://www.ft-patho.net/index.php?T-cell%20receptor%28TCR%29%20gene>

16

平成28(2016)年度問題22

自己のMHCに結合する**非自己抗原ペプチドに特異的なT細胞レセプター**を発現する成熟T細胞が活性化される過程の正しい呼称をa～eのうちから一つ選べ

- a. 体細胞遺伝子組換え
- b. 抗原のプロセッシング
- c. T細胞レセプターの親和性成熟
- d. **T細胞クローンの選択と増大**
- e. T細胞レパートリーのネガティブセレクション

【正解】d (正答率：29.5%)

【解説】

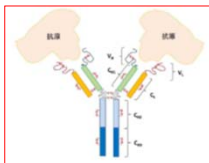
体細胞遺伝子組換え (somatic recombination) は、B細胞受容体 (免疫グロブリン) やT細胞受容体の**遺伝子再編成**の際に生じるものであり、未熟T細胞 (胸腺内T細胞) において起こっている。

B細胞レセプター (免疫グロブリン) では、抗原刺激の反復に伴って**体細胞変異が生じ**、抗原への親和性の成熟 (増大) が生じる。

T細胞レセプターでは、このような**体細胞変異による成熟現象は起こらない**。また、T細胞レパートリーのネガティブセレクション (負の選択) は、胸腺髄質において自己反応性T細胞を除去するメカニズムである。

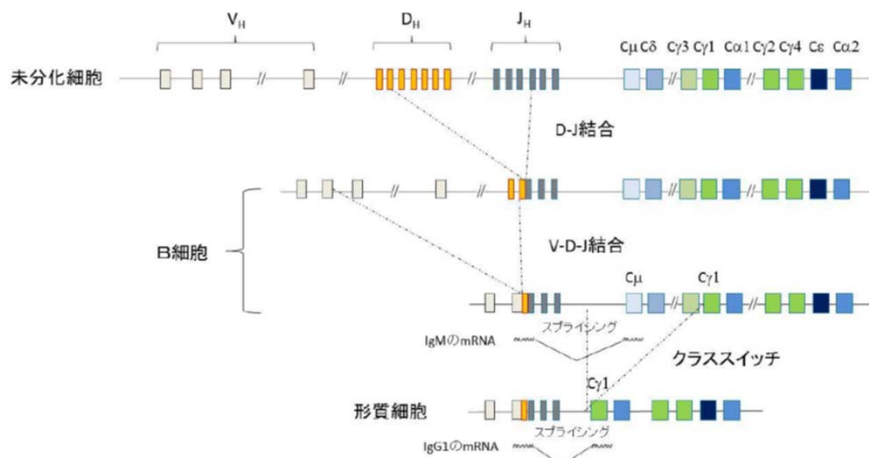
17

免疫グロブリン遺伝子の再編成



免疫グロブリンの多様性獲得

- ① 2段階の体細胞遺伝子組換え (D-J結合, V-DJ結合)
- ② **V-D結合部に体細胞変異の挿入**
- ③ クラススイッチ (同じ可変領域をもつIgM, IgG, IgA, IgE)



17

平成25(2013)年度問題28

臓器移植、組織移植に関して正しい記述の組合せをa～eのうちから一つ選べ

1. 臓器移植では、親族以外の生体ドナーが増えている
2. 公平、公正な臓器移植の実施のため、**日本臓器移植ネットワークを介さない死体移植を行ってはならない**
3. 組織移植には、**心臓弁、血管、皮膚、骨、臍臓組織（臍島）**がある
4. 提供された組織は、**臍島を除いて、日本組織移植学会を介して各種組織バンクが凍結・保存する**
5. 心臓弁などの組織移植では、**血液型やHLAを一致・適合させる必要がある。**

a) 1, 2, 3 b) 1, 2, 5 c) 1, 4, 5 d) 2, 3, 4 e) 3, 4, 5

【正解】d (正答率：32.1%)

【解説】

臓器移植（腎・肝臓・肺など）における生体ドナーの多くは親族であるが、腎臓移植では夫婦間移植も行われている。

【類似問題】平成28(2016)年度問題25 組織移植に関して正しい記述の組合せをa～eのうちから一つ選べ

【関連問題】平成28(2016)年度問題28

脳死臓器移植において、レシピエントの選定に組織適合試験（クロスマッチ検査）が必須でないものを一つ選べ（正解：肝臓移植）

19

平成28(2016)年度問題29

非血縁者間造血幹細胞移植（骨髄・末梢血）の記述として正しい組み合わせをa～eのうちから一つ選べ

1. ドナー選択時のHLA適合度はHLA-A, B, C, DRB1の3座不適合までしか許容されない
2. HLA- C座の不適合があると急性GVHDの発症頻度が低くなる
3. **HLA-DPB1の不適合があると移植後の白血病の再発率が低くなる**
4. **ドナーと患者のHLA-A, B, C, DRB1の不適合数が増加するにつれて移植後の生存率が悪くなる**
5. 非血縁者間造血幹細胞移植は血縁者間造血幹細胞移植に比べ重症急性GVHDの頻度が低い。

a 1, 2 b 1, 4 c 2, 4 d 3, 4 e 4, 5

【正解】d (正答率：27.9%)

【解説】わが国の非血縁者間造血幹細胞移植におけるドナー・レシピエントのマッチングは骨髄バンクが仲介しており、ドナーはA, B, DRの3座（6抗原型）が一致していること原則とし、1抗原ミスマッチまでが検索可能になっている。

この検索は血清対応型で行われるため、最初のスクリーニングでは第2区域は無視されることになるが、実際のドナー選択では、**遺伝子型（第2区域）の一致が優先**されており、HLAマッチの許容範囲については、ドナーの病態やレシピエントプールの状況にもよるため、規則上での遺伝子型の不適合には明確な線引きがない。

20

移植医療とHLA適合性

1. 固形臓器移植 (血清学レベルでの一致)

- ◆腎臓：HLA-A, B, DR一致、とくにHLA-DR一致を重視
- ◆心臓：HLAマッチは予後に関係しない
- ◆肝臓：HLA一致と予後に弱い関連 (HLA-Aの一致が重要か?)
HLAホモ接合ドナーからの移植は予後不良 (GvHD様反応)
- ◆肺：HLA-A, -B, -DR一致 (ゼロミスマッチ) は予後不良
- ◆小腸：HLA-A, -B, -DR一致 (ゼロミスマッチ) は生着予後が良好
- ◆膵臓：膵腎同時移植例が多く、HLA-A, B, DR一致、とくにHLA-DR一致を重視

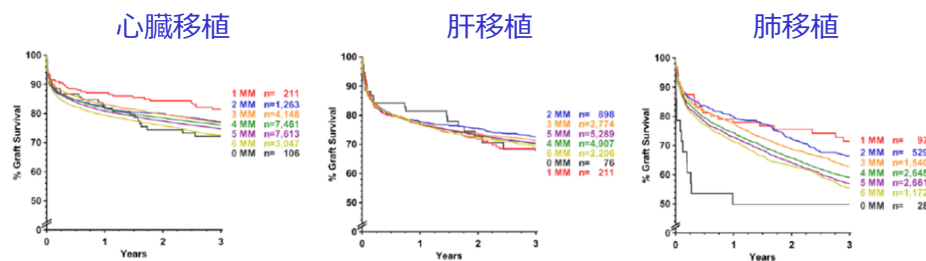
2. 造血幹細胞移植 (遺伝子型レベルでの一致)

- ◆骨髓幹細胞：アミノ酸配列レベルでのHLA一致を重視
- ◆末梢血幹細胞：同上
- ◆臍帯血幹細胞：HLAミスマッチ移植が許容される

21

移植におけるHLA型 (第1区域)一致度と移植臓器生着率

- 心臓、肝臓移植はHLA一致度は予後との関連は明確でない
- 肺移植はHLAゼロミスマッチが予後不良



Operz, 2010

22

平成27(2015)年度問題37

日本人における自己免疫疾患感受性とHLAアリルとの関連に関して誤っている記述をa～eのうちから一つ選べ

- a. ベーチェット病 - B*51:01
- b. 潰瘍性大腸炎 - B*52:01
- c. 関節リウマチ - DRB1*04:05
- d. 1型糖尿病 - DRB1*09:01
- e. ナルコレプシー - DRB1*15:02 (誤答)

【正解】e (正答率: 25.0%)

【解説】ナルコレプシーとの強い関連を示すのはDRB1*15:01である。

平成26(2014)年度問題35

日本人集団において、疾患感受性DRB1-DQB1ハプロタイプがナルコレプシーと共通する疾患をa～eのうちから一つ選べ

- a. I型糖尿病
- b. 関節リウマチ
- c. Vogt-小柳-原田病
- d. 全身性エリテマトーデス
- e. インスリン自己免疫症候群

【正解】(正答率: 11.8%)

【解説】日本人集団における疾患感受性HLAハプロタイプは、ナルコレプシー: DRB1*15:01-DQB1*06:02ハプロタイプ、I型糖尿病、関節リウマチ、Vogt-小柳-原田病: DRB1*04:05-DQB1*0401ハプロタイプ、インスリン自己免疫症候群: DRB1*04:06-DQB1*03:02ハプロタイプ。

23

平成28(2016)年度問題33

HLAと自己免疫疾患の関連に関して正しい記述の組合せをa～eのうちから一つ選べ

- 1. 強直性脊椎炎とHLA-B*27との関連には民族差が見られる
- 2. ナルコレプシーとDRB1*15:01との強い関連は日本人においてのみ見られる
- 3. 欧米の白人(ヨーロッパ系集団)では、1型糖尿病とDRB1*03:01との関連が見られる
- 4. ベーチェット病とB*51:01との関連はシルクロード沿いの民族に多く見られる
- 5. 欧米白人(ヨーロッパ系集団)では、関節リウマチとDRB1*04:05との間に最も強い関連が見られる

a 1, 2 b 1, 3 c 2, 3 d 3, 4 e 4, 5

【正解】d (正答率: 27.9%)

【解説】

強直性脊椎炎とHLA-B*27, ナルコレプシーとDRB1*15:01の関連は、どの民族においても観察される。

ヨーロッパ系集団では、DRB1*04:01およびDRB1*01:01が関節リウマチとの関連を示す。

なお、欧米の白人(欧米白人)の表現はヨーロッパ系集団に変更する。

* 黒人はアフリカ系集団、黄色人種はアジア系集団等に変更

24

平成25(2013)年度問題36

ある疾患についてHLAとの関連を調べたところ、人種によって関連するHLA型が異なっていた。
その原因として**考え難い理由**をa～eのうちから一つ選べ

- a. 疾患感受性に関連する遺伝要因が人種によって異なる
- b. 発症にかかわる環境要因が人種によって異なる
- c. 用いたタイピング法が異なる
- d. 同じ病態であっても人種によって疾患が異なる
- e. 調べたサンプル数が異なる (**考え難い理由**)

【正解】e (正答率：11.3%)

【解説】最も正答率が低かった問題である。

人種・民族によって関連するHLA型が異なる場合が報告されているが、調べたサンプル数
(対象とした症例・対照の個体数)の多寡で関連が異なって来ることはない。

同じHLA型が関連している場合を想定すると、**サンプル数の違いで有意性が異なるため関連を検出出来ないことはあるが**、関連そのものが違って来ることは考え難い。

一方、もともと違ったHLA型が関連している場合であれば、サンプル数の違いで有意性は異なるものの、それぞれの関連が変化することは考え難い。

その他の選択肢は、人種・民族によって関連するHLA型が異なることを説明する理由となる。
したがって、選択肢eがもっとも考え難い。

25

平成26(2014)年度問題36

自己免疫性甲状腺疾患に関して正しい記述をa～eのうちから一つ選べ

- a. グレーブス病 (バセドウ病) では自己免疫機序で甲状腺刺激ホルモンの分泌が亢進する
- b. 橋本病 (慢性甲状腺炎) では自己免疫機序で甲状腺ホルモンの分泌が亢進する
- c. グレーブス病も橋本病も、その疾患感受性は同じHLAクラスIIアリルと関連する
- d. グレーブス病における主な自己抗原は甲状腺ミクロゾームである
- e. **橋本病では甲状腺に自己反応性T細胞が浸潤している**

【正解】e (正答率：16.0%) (**正解eが落ちていますので記載ください**)

【解説】

グレーブス病の主な自己抗原は**甲状腺刺激ホルモン受容体**であり、甲状腺刺激ホルモン受容体に対する**自己抗体による受容体刺激**のため甲状腺ホルモンの分泌が亢進する。

橋本病では**甲状腺濾胞細胞が破壊される**ため甲状腺ホルモンの分泌が低下する。
日本人では、グレーブス病はDPB1*05:01と、橋本病はDRB4*01と関連する。

26

平成25(2013)年度問題37

HIV治療薬であるアバカビル (Abacavir) による副作用に関して正しい記述をa～eのうちから一つ選べ

- a. アバカビルによるもっとも頻度が高い重篤な副作用は脳炎である
- b. 重篤な副作用の発生はHLA-B*53と関連する
- c. アバカビルはHLA-B分子とβ2ミクログロブリンとの会合を阻害する
- d. アバカビルはHLA-B分子とT細胞レセプターとの結合を強固にする
- e. **アバカビルはHLA-B分子のペプチド結合溝の底に入り込む**

【正解】e (正答率：22.6%)

【解説】アバカビルによる重篤な副作用は、重度皮膚炎、Stevens-Johnson症候群や中毒性表皮壊死症であり、HLA-B*57との強い関連が知られている。

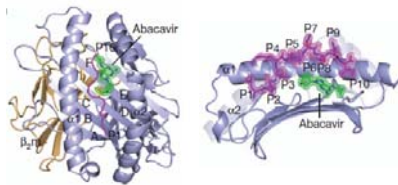
アバカビルが**HLA-B*57:01**に特有のHLA-B分子のペプチド結合溝内のポケットに入り込むことで、本来とは異なる自己ペプチドがHLA-B分子と複合体を作るとともに、通常のHLA-B*57:01分子に結合する自己ペプチドの形状が変化し、これが非自己ペプチドと見なされて強いCD8 + T細胞反応性を惹起するため、GVH病様の症状が生じる。

なお、アバカビルは**HLA-B*57:03**や**B*58:01**のペプチド結合溝のポケットには**入り込まない**ため、これらのHLA-B*57:01類似アリルを有していても副作用は生じない。

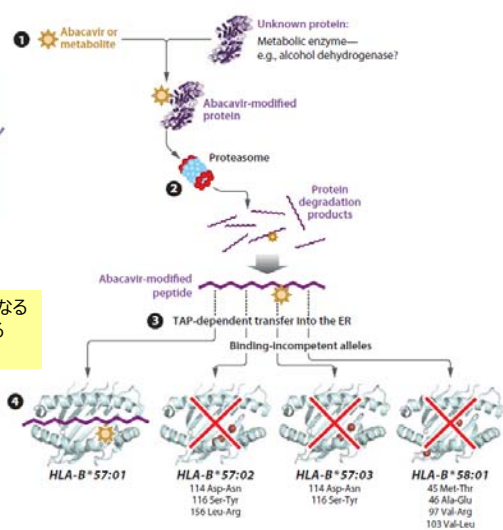
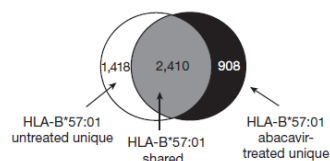
27

Abacavirの副作用がB*57:01に特異的であり、 B*57:02, B*57:03, B*58:01では生じない理由

AbacavirはB*57:01に特異的に結合する



Abacavirの有無でB*57:01に結合するペプチドが異なる
→結合するペプチドの結合形態が変化⇒非自己になる
→本来結合しないペプチドが結合する⇒非自己になる



Illing PT, et al. Nature 486:554-558, 2012

28

薬剤副作用とHLAとの関連 についての報告例 (赤字は、複数の報告があり、オッズ比>50のもの)

Drug toxicity	drug	HLA
Stevens-Johnson症候群	Allopurinol (高尿酸血症薬)	B*58:01
	Carbamazepine (抗てんかん薬)	B*15:02
	Phenytoin (抗てんかん薬)	B*15:02
	Sulfamethoxazole (抗生剤)	B33
薬剤過敏性症候群 (好酸球増多)	Abacavir (抗HIV薬)	B*57:01
	Nevirapine (抗HIV薬)	Cw8
全身症状合併遅延性発疹	Aminopenicillin (抗生剤)	A2, DR52
	Efavirenz (抗HIV薬)	DRB1*01
薬剤性肝障害	Amoxicillin-clavulanate (抗生剤)	DRB1*15:01
	Flucloxacillin (抗生剤)	B*57:01
顆粒球減少症	Clozapine (抗精神病薬)	B38, DR4, DQ3
薬剤性SLE	Hydralazine, (降圧剤) procainamide (抗不整脈薬), isoniazid (抗結核薬), methyldopa (降圧剤), quinidine (抗不整脈薬)	DR4

29

平成26(2014)年度問題37

HLAに連鎖した疾患に関して、正しい記述をa～eのうちから一つ選べ

- a. LTA遺伝子の欠損変異は劣性遺伝する家族性心筋梗塞の原因となる
- b. 先天性副腎過形成症候群はCYP21B遺伝子の欠損変異に起因する
- c. 遺伝性ヘモクロマトーシスはHFE遺伝子の欠損変異に起因する優性遺伝性疾患である
- d. TAP1遺伝子およびTAP2遺伝子の欠損変異はいずれも免疫不全症の原因となる
- e. MICAおよびMICB両遺伝子の欠損変異は免疫不全症の原因となる

【正解】d (正答率 : 35.3%)

【解説】

遺伝性ヘモクロマトーシスではHFE遺伝子のミスセンス変異が報告されているが、欠損変異は知られていない。

HLA-B*48にリンクしハプロタイプではMICAおよびMICB遺伝子のいずれもが機能を欠損しているため、HLA-B*48のホモ接合体にはMICAおよびMICB両遺伝子の機能がまったくないが、免疫不全症の発症は報告されていない。

30

平成26(2014)年度問題39

妊娠、特に**胎児成長に関わる胎盤の機能維持**には、母体のNK細胞から分泌される種々のサイトカインが重要であるが、これはどの抗原の認識により分泌されているか。もっとも適切な抗原をa～eのうちから一つ選べ

- a. 胎盤トロホプラスト上のHLA-G
- b. **胎盤トロホプラスト上のHLA-E**
- c. 母体樹状細胞上のHLA-E
- d. 母体樹状細胞上のHLA-G
- e. a～dのいずれでもない

【正解】b (正答率：26.0%)

【解説】

母体のNK細胞は、**胎盤トロホプラスト**に発現した**HLA-E分子**（**HLA-Gのシグナルペプチドを結合しているHLA-E**）を、**CD94/NKG2C**（または**CD94/NKG2E**）受容体で認識して**活性化**し、サイトカインを分泌する。

NK細胞は、胎盤トロホプラストが産生する**可溶性のHLA-G分子**を**KIR2DL4受容体**で認識し、活性化されてサイトカインを分泌するが、胎盤トロホプラスト上の（**膜結合性**）HLA-Gでは**KIR2DL4**を介したNK細胞の活性化・サイトカイン分泌は起こらない。

母体樹状細胞は母親のクラスI由来のシグナルペプチドを結合して**HLA-E**を発現しているため、**CD94/NKG2A**（または**CD94/NKG2B**）を介しNK細胞を**抑制**する。

NK細胞が産生するサイトカイン：

TNF α 、IL-10、IL-1 β 、TGF β 、IFN γ 、M-CSF、G-CSF、VEGF-C、**Placental growth factor (PIGF)**、angiopoietin-1.

31

平成27(2015)年度問題42

生殖医療に関して最も適切な記述をa～eのうちから一つ選べ

- a. 新型出生前診断（妊婦血液を用いた胎児の遺伝子診断）を行えば、胎児の遺伝子異常がすべてわかる
- b. **2014年時点で、日本での出生児30名あたり約1名は体外受精によると推定される**
- c. 日本では、ヒトのES細胞やiPS細胞から精子や卵子を作製することは法律で禁じられている
- d. 習慣性流産の原因の大半は配偶者間のHLA完全一致である
- e. 顕微授精で得られた受精卵には染色体異常が頻発し、HLA欠損症をもたらすことがある

【正解】b (正答率：12.5%)

【解説】

現行の新型出生前診断で判定できるのは、染色体数の異常（21番、18番、13番染色体のトリソミー）である。

わが国においては、ヒトES細胞やiPS細胞から受精卵を作製することが禁じられているが、倫理指針に従って倫理審査委員会の審査・機関長の承認を受けるなどの手続きを行った研究であれば、**精子や卵子を作製することは禁じられていない**。

習慣性流産の原因として配偶者間のHLA一致度との関連が報告されたことがあるが、症例数が少ないことによるタイプIエラー（偽陽性データ）であると考えられ、現在では**習慣性流産とHLA一致度との関連は否定的**である。

32

平成28(2016)年度問題37

これまでのHLAタイピング法と比べて、次世代シーケンサーを用いたHLAタイピングの特徴に関する記述として誤っているものをa～eのうちから一つ選べ

- a. 8桁レベル(第4区域まで)のタイピングがより容易に行える
- b. より多くのサンプルを同時にタイピングできる
- c. シーケンスエラーが少なく、より正確な塩基配列が決定できる(誤答)
- d. より多くのnullアレルを検出できる
- e. 二つの多型の染色体上のシス・トランスの関係を明らかにし、いわゆるphase ambiguityが解消できる

【正解】c(正答率:8.2%)

【解説】HLAタイピングに限らず、最近では次世代シーケンサー(シーケンサー)を(NGS)用いた詳細な遺伝子解析が行われている。

一般に、NGSで得られる個別データには、Sanger法に比較してシーケンス(シーケン)エラーが多い。このため、多型解析においては、どれくらいの数のシーケンス(シーケン)データ(depth)を得たかが問題であり、一般には100 depth以上を必要とする。また、NGSの性質上、シーケンス(シーケン)エラーが起こりやすい配列があることも知られているため、新たな変異が検出(推定)された場合には、Sanger法による確認が必要となる場合がある。

33

平成26(2014)年度問題41

異種移植に関して正しい記述の組合せをa～eのうちから一つ選べ

- 1. I型糖尿病に対するブタ臍ラ島移植の臨床試験が海外で始まっている
- 2. 主要異種抗原は、ブタに発現するαガラクトース(αGal)抗原である
- 3. 遺伝子組換えクローンブタの心臓、肝臓、腎臓を用いた異種移植実験では3年以上の長期成績が得られている
- 4. ブタ内在性レトロウイルス(PERV)感染の危険性が指摘され、ヒトに対して多くの感染例がある
- 5. 抗HLA抗体は、ブタのMHCであるSLA(swine leukocyte antigen)に交差反応する

a 1, 2, 3 b 1, 2, 5 c 1, 4, 5 d 2, 3, 4 e 3, 4, 5

【正解】b(正答率:19.6%)

【解説】

I型糖尿病に対するブタ臍ラ島(ランゲルハンス島)移植では、ラ島細胞をカプセルに入れたものを移植しているが、このカプセルはインスリンや血液は通すが細胞を通さないため異種移植の拒絶反応が抑制される。

遺伝子組換えクローンブタとしてもっともよく研究されているのはα1,3ガラクトシル転位酵素の産生を抑制したノックアウトブタであり、サルへの移植実験(心臓、肝臓、腎臓)が行われているが、いずれも臓器生着は1か月未満である。

34

平成28(2016)年度問題42

LCT法に使用する抗血清に関する記述で正しいものはどれか

- a HLAクラスI, II両方の特異性を有する抗血清はHLAクラスIタイピングに使用できない
- b **HLAクラスIIタイピングでは, 抗血清中のHLAクラスI特異性を吸収除去する**
- c 特異抗体のサブクラス(アイソタイプ)がIgMの抗血清はHLAタイピングに使用できない
- d HLAタイピングに使用する抗血清中の抗A, 抗B抗体は除去されている
- e AHG-LCT法でタイピングするとLCT法より明確に同定できる

【正解】b (正答率 : 29.5%)

【解説】

抗血清にはHLAクラスI, クラスIIの両方の特異性を有するものがあるが, 吸収除去によっていずれかの特異性を失わせるとタイピングに使用可能である。

IgM抗血清であっても, 補体結合性があるため, LCT法によるHLAタイピングに利用できる。

抗血清中の自然抗体(抗A, 抗B抗体)は必ずしも除去されていない。

AHG-LCT法はIgM抗血清によるLCTを除去することが出来るが, 通常のLCT法より明確にHLAタイピングが出来るわけではない。

35

平成28(2016)年度問題47

HLAアリルと抗原型(血清対応型)の関係について誤っている記述をa~eのうちから一つ選べ

- a. A*02:03の血清対応型はA203である
- b. A210はアソシエート抗原である
- c. A24はA9のスプリット抗原である
- d. B*39:01の血清対応型はB39である
- e. B*40:02の血清対応型はB60である (誤答)

【正解】e (正答率 : 11.5%)

【解説】

HLA-A*02:03およびA*02:10はそれぞれアソシエート抗原であるA203やA210をコードしている。

A23およびA24はA9のスプリット抗原である。

B*39:01はB39をコードしている。

B*40:02の血清対応型はB61であるため, 正解(誤った記載)はe

36

HLA分子の多様性の命名は歴史的産物である-1

血清学的分類 (国際ワークショップで討議→WHO命名委員会)

1) 抗血清などで区別ができた順に座位を命名

座位名は歴史的産物である

HL-A

→ HLA-A, HLA-B, HLA-C, (HLA-Dw→DR, DQ, DP),
HLA-E, HLA-F, HLA-G...

国際ワークショップで決めた群にwをつける
→本体分子が明らかにされるとwを除くが、
wを除くと混乱が生じる場合は残す

2) 特異性が決まった順に抗原を命名

抗原名(番号)には生物学的な意味はない

HL-A1, -A2, -A3, -A4, -A5, -A6, -A7, -A8...

→ HLA-A1, -A2, -A3, -Bw4, -B5, -Bw6, -B7, -B8...

3) 同じ特異性が細分化されて命名(スプリット抗原)

区別する抗血清が見つかりと細分化される

HLA-A10→A25, A26, A66

HLA-B5→B51, B52, B5102, B5103

など

37

HLA抗原の血清学的細分化(スプリット抗原)

(抗原型を区別できる抗血清がないと細分化できない)

HLA-A

A2: A2, A203, A210

A9: A23, A24, A2403

A10: A25, A26, A66

A19: A29, A30, A31, A32, A33, A34, A74

A28: A68, A69

HLA-Cw

Cw3: Cw9, Cw10

* 補体 (C2, C4など) と区別するため、Cwと表記
アリル名はHLA-C*01:01のようにC*で表記

HLA-B

B5: B51, B52, B5102, B5103

B7: B7, B702

B12: B44, B45

B14: B64, B65

B15: B62, B63, B75, B76, B77

B16: B38, B39

B17: B57, B58

B21: B49, B50

B22: B54, B55, B56

B27: B27, B2708

B40: B60, B61, B4005

B70: B71, B72

HLA-DR

DR1: DR1, DR103

DR3: DR17, DR18

DR2: DR15, DR16

DR5: DR11, DR12

DR6: DR13, DR14, DR1403, DR1404

HLA-DQ

DQ1: DQ5, DQ6

DQ3: DQ7, DQ8, DQ9

赤字はアソシエート抗原 (アレル対応抗原)
= 特定のアレルに対応する抗血清がある

38

平成25(2013)年度問題44

リンパ球混合培養反応に関して正しい記述の組合せをa～eのうちから一つ選べ

1. 患者とドナーのHLA-C座抗原の違いを検出する
2. 患者とドナーのHLA-D領域の抗原の違いを検出する
3. この反応でリンパ球の幼若化が起きた否かは、エオジン染色で確認する
4. 患者またはドナーのどちらか片方のリンパ球のDNA合成を抑える必要がある
5. この反応はin vivoで免疫応答を観察する方法で、適切なドナーの選定に有用である

a) 1, 2 b) 2, 3 c) 2, 4 d) 3, 4 e) 4, 5

【正解】c (正答率：28.3%)

【解説】リンパ球混合培養反応 (Mixed Lymphocyte Reaction; MLR) ではHLA-C座の違いは検出できない。

MLRは細胞レベルでのアロ免疫応答性を観察する方法であるが、反応性の強弱にはHLA-Dミスマッチ (主にHLA-DRミスマッチ) 以外の要素 (疾患、全身状態、服用薬剤等) が大きく影響することから、ドナー選定には用いられていない。

39

HLA分子の多様性の命名は歴史的産物である-2

- 4) 混合リンパ球反応(MLR)で決まった座位に対応する血清型を命名
HLA-D座 (Dw) の発見
→対応するHLA-DR抗原 (Dw1とDR1の対応など) を命名
- 5) 刺激混合リンパ球反応(PLT)で決まる座位の抗原型を命名
HLA-DP座の発見
→HLA-DP抗原 (DPw1など) を命名
- 6) 異なるHLA型のグループが抗原性 (エピトープ) を共有することがある
HLA-Bw4, -Bw6 (Bパブリックエピトープ)
など
- 7) 連鎖した座位の抗原が発現する
HLA-DR15, -DR16 と DR51
HLA-DR3, -DR5, -DR6 と DR52
HLA-DR4, -DR7, -DR9 と DR53
はそれぞれ連鎖

40

平成25(2013)年度問題49

疾患感受性とHLA対立遺伝子との相関の強さを示す指標として、オッズ比が用いられる。下記の表より、パーチエット病とHLA-B*51:01の相関におけるオッズ比を計算した場合に、正しいのはどれか

- a. 0.3
- b. 1.6
- c. 3.1
- d. 3.3
- e. 6.6

	B*51:01陽性	B*51:01陰性
患者群	176	122
対照群	54	246

【正解】e (正答率:26.4%)

【解説】平成24年度試験にも出題された問題（平成24年度正答率 27.6%）である。

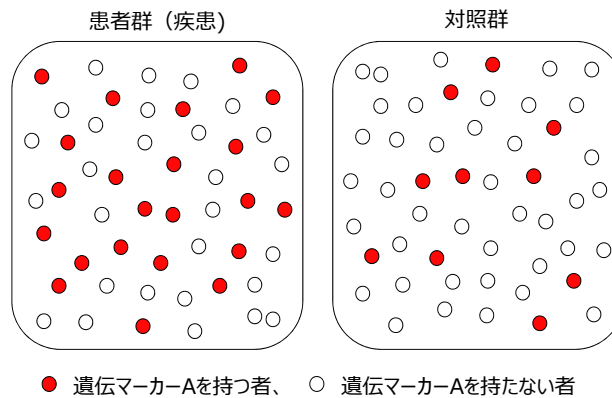
関連のオッズ比は、B*51:01陽性者における患者：健常者の比とB*51:01陰性者における患者：健常者の比の違いをオッズ比率として表す。

具体的には、(B*51:01陽性患者×B*51:01陰性健常者) ÷ (B*51:01陰性患者×B*51:01陽性健常者) でオッズ比が求められるため、 $(178 \times 246) \div (122 \times 54) \div 6.6$ となる。

41

関連解析 (症例対照研究)

association study
case-control study



	A陽性 (+)	A陰性 (-)
患者群	a	b
対照群	c	d

関連の強さと関連の有意性は異なる概念

関連の強さ (関連性の強さ)
Odds ratio (OR) = ad / cb

関連の有意性 (統計学的有意性)
 $\chi^2 = [ad-bc]^2 * (a+b+c+d) / (a+b)(c+d)(a+c)(b+d)$

($\chi^2 > 3.84$; $p < 0.05$, $\chi^2 > 6.63$; $p < 0.01$)

42

平成25(2013)年度問題50

関連解析法に関して正しい記述の組合せをa～eのうちから一つ選べ

1. 2世代以上の家族試料を必要とする
 2. 統計学的検出力が比較的高い
 3. 偽陽性関連が観察されやすい
 4. ゲノム全域の探索研究には利用できない
 5. 2005年以降はあまり用いられなくなった
- a) 1, 2 b) 1, 5 c) 2, 3 d) 3, 4 e) 4, 5

【正解】c (正答率 : 28.3%)

【解説】

関連解析は連鎖解析や伝達不平衡テスト等に比較すると統計学的検出力が比較的高い。また、有意水準を例えば5% ($p=0.05$) に設定したとすると、20個の遺伝マーカーをテストすれば1個(5%)くらいは有意性をもった関連が観察されることになるため、偽陽性関連が観察されやすいと言える。

選択肢4は明確な誤りとは言い難いが、全ゲノム配列を患者・対照者で比較することは現実的でなく、実際には有限数の遺伝マーカーを調べて、疾患の原因となる変異と連鎖不平衡にある遺伝マーカーを同定する方法がとられる。

この場合、多くの遺伝マーカーを利用するほど偽陽性関連が観察されるため、全ゲノム関連解析 (Genome-Wide Association Study; GWAS) では一般に有意水準を 5×10^{-9} 程度に設定することになるが、オッズ比が1.1～1.2程度の関連の有意性を担保するには数万～数十万の対象を調べることが必要となる。このことから、最適な選択肢の組合せはcである。

43

多重検定の問題点

テストを繰り返すと、偶然に生じる事象が多くなる

※一般的に用いられる有意水準 ($P < 0.05$) は、20回に1回未満しか生じない事象を意味する

1. n回のテスト (マーカー、群別など) を行った場合の補正P値(P_c)

Bonferroniの補正

$$P_c = 1 - (1 - P)^n \approx 1 - (1 - nP) = nP \quad (p\text{値にテスト回数をかける})$$

2. Validationを行う

・別の集団でも再現可能か? (異なる集団でも $P < 0.05$ となるか?)

44