

## 平成22年度 HLA 検査技術者認定試験に関する報告

太田正穂<sup>1)</sup>, 石川義英<sup>2)</sup>, 石谷昭子<sup>3)</sup>, 柏瀬貢一<sup>4)</sup>, 木村彰方<sup>5),6)</sup>, 小林賢<sup>7)</sup>, 高原史郎<sup>8)</sup>,  
田中秀則<sup>9)</sup>, 徳永勝士<sup>10)</sup>, 中島文明<sup>9)</sup>, 西村泰治<sup>11)</sup>, 平山謙二<sup>12)</sup>, 丸屋悦子<sup>13)</sup>, 矢部登志雄<sup>4)</sup>  
(日本組織適合性学会組織適合性技術者認定制度委員会試験問題検討部会)

- 1) 信州大学医学部法医学, 2) 日本赤十字中央血液研究所研究開発部, 3) 奈良県立医科大学法医学, 4) 東京都赤十字血液センター, 5) 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態, 6) 東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部, 7) 日本薬科大学生物学, 8) 大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学, 9) 日本赤十字社血液事業本部中央研究所, 10) 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野, 11) 熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学, 12) 長崎大学熱帯医学研究所環境医学部門, 13) NPO.HLA 研究所

日本組織適合性学会 HLA 検査技術者, 組織適合性指導者認定制度による第7回の認定試験が, 第19回日本組織適合性学会大会中の平成22年9月19日(日)東京大学医学部教育研究棟13階第8セミナー室にて行われた。また同時に別会場にて同問題を使用して模試試験が行われた。模試試験は, 過去実施された試験と同様, 試験問題の難易度を評価し, HLA 検査技術者および指導者の合格ラインの参考にするため学会参加者に協力をお願いし, 無記名で行った。本年度は51人が模試試験に参加した。その内訳は技術者が35人, 研究者が10人, 学生が2人, 不明4人であり, 50問の平均点は28.6点, 標準偏差は6.8であった。50問のうち, 正解率10%以下の問題が2問(問10, 問24)あった。設問形式等に不適合な問題が3題(問1, 問3, 問45)見つかったため, それらは全

員正解とした。今回の模試試験結果の平均点を職種別, 仕事の経験年数, 資格の有無を図1に示した。

図2に正解数19問以下, 20~24問, 25~29問, 30~34問, 35~39問, 40問以上で区切った時の正解者数のヒストグラムを示した。本年度も例年のように過去問を5問使用した(問13, 問18, 問20, 問33, 問36)が, 何れの問題においても解答率は前回より上昇していた。

本年度は, 模試試験の一部について, それぞれ正答を選択する理由の解説を試みた。総ての問題の解説を行いたかったが, 紙面の都合上, 今回は模試試験で解答率50%以下の問題について, 木村, 西村, 太田が分担して行った。また, 本試験・模試試験に使用した問題は, 学会評議委員の先生方および学会員の先生方の御協力の基に, 本年度作成された問題の一部を抜粋して使用した。問題を御提供して頂きました先生方に感謝致します。

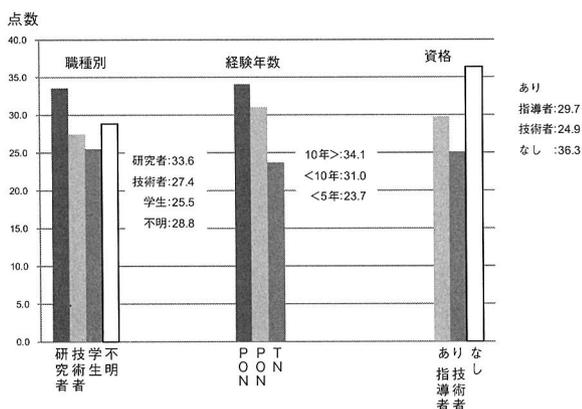


図1 平均値の比較

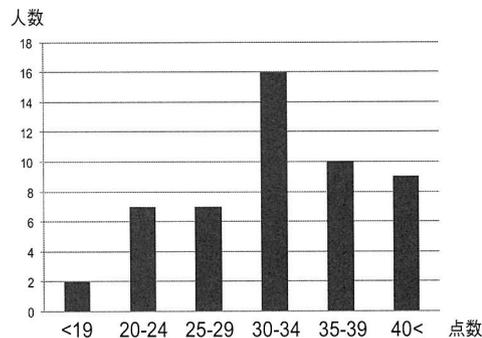


図2 得点と正解者数

平成 22 年度・認定 HLA 検査技術者試験問題解説  
(模試試験受験者の解答率<50%)

問 2 ABO 式血液型 O 型の頻度が 36% である集団の O アリルの頻度はどれか。

- a) 72% (29.4%)
- b) 60% (23.5%)
- c) 40% ( 3.9%)
- d) 36% (39.2%)
- e) 6% ( 3.9%)

答え b

(解説)

遺伝子頻度と表現頻度の関係を求める設問である。

ABO 血液型遺伝子は、A, B 遺伝子は O 遺伝子に対して優性遺伝をする ( $A=B>O$ )。

今 A 遺伝子頻度を  $p$ , B 遺伝子頻度を  $q$ , O 遺伝子頻度を  $r$  とすると、

$p+q+r=1$  より、A 型の頻度は  $p^2+2pr$ , B 型は  $q^2+2qr$ , AB 型は  $2pq$ , O 型の頻度は  $r^2$  で表される。

従って設問の O 型頻度は  $0.36 (=r^2)$  より、 $r=0.6$  となり b) が正解。

\*\*\*\*\*

問 3 「ハーディー・ワインバーグの平衡」の記述について誤りはどれか。

- 1. 連鎖していない 2 遺伝子のアリル間でのみ成立する。
- 2. 集団レベルでの遺伝子型検査の正確性を保証する。
- 3. 世代を経てもアリル頻度が不変であることを保証する。
- 4. 集団に血縁者が含まれていても成立する。

- a) 1, 3, 4 のみ (17.6%)
- b) 1, 2 のみ (17.6%)
- c) 2, 3 のみ (17.6%)
- d) 4 のみ (25.5%)
- e) 1 から 4 のすべて (21.7%)

不適問題

(解説)

ハーディー・ワインバーグの平衡 (Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE) とは、対立遺伝子頻度が世代を越えて一定である現象をいう。その成立条件は、集団が十分に大きいこと、任意交配であること、突然変異の頻度が高くないこと、選択圧が存在しないことなどである。

選択肢 1. は、2 つの遺伝子のアリル間の平衡について述べたものであるため誤り。選択肢 2. は、遺伝子型検査

が正確であれば、一般に HWE が成立しているが、HWE が成立していることを以て遺伝子型検査の正確性を保証するものではないので誤り。選択肢 3. は、定義として正しい記載。選択肢 4. は、集団のサイズが十分に大きければ血縁者が含まれていても HWE が成立するが、集団サイズが小さい場合には成立しない。従って、明らかな誤りは 1, 2 のみであるが、条件によっては 4 も誤りとなる場合がある。以上から、正解は b) を想定していたが、条件によっては 4 も誤りとなるため、不適問題である。

\*\*\*\*\*

問 5 1999 年に決定されたゲノム配列に基づく HLA 遺伝子領域の構成について正しい記述はどれか。

1. HLA 領域はクラス I, クラス III, クラス II およびクラス I 伸長領域から構成されている。
2. HLA 領域の中で、最も発現する遺伝子が多いのはクラス I 領域である。
3. HLA クラス II 領域には 2 つの DPA 遺伝子と 3 つの DPB 遺伝子が存在する。
4. HLA 領域 3,579,108 bp のなかで最もテロメア側に位置する HLA 遺伝子は HLA-F 遺伝子である。
5. 1999 年以後に決定された遺伝子を加えると、現在では 239 個の遺伝子が HLA 領域内で同定されている。

- a) 1, 2   b) 1, 3   c) 2, 3   d) 3, 4   e) 4, 5  
 (43.1%) (3.9%) (23.5%) (13.7%) (15.7%)

答え e

(解説)

HLA 領域の遺伝子構成についての設問である。

選択肢 1. は、テロメア側から、クラス I 伸長、クラス I, クラス II, クラス III, クラス II 伸長領域で構成されているので誤り。選択肢 2. は、発現する遺伝子数はクラス I 領域に 42 個、クラス II 領域に 27 個、クラス III 領域に 75 個であるため誤り。選択肢 3. は、正しくは、DPA 遺伝子が 3 個、DPB 遺伝子が 2 個である。選択肢 4. と選択肢 5. は正しい。

\*\*\*\*\*

問 6 HLA 分子について正しいのはどれか。

- a) クラス I 分子は  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖により構成される。 (23.5%)
- b)  $\beta 2$  ミクログロブリンはクラス II 分子の構成成分である。 (9.8%)
- c) クラス I 分子の  $\alpha$  鎖は細胞膜貫通部位を持つ。 (47.1%)
- d)  $\beta 2$  ミクログロブリンにはアロ抗原性がある。 (3.9%)
- e)  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖は互いに、ジスルフィド結合により連結されている。 (15.7%)

答え c

(解説)

HLA の分子構造についての設問である。クラス I 分子は  $\alpha$  鎖と  $\beta 2$  ミクログロブリンが非共有結合的に結合し、ヘテロ二量体を形成した膜結合型の糖タンパクである。 $\alpha$  鎖は 3 つの細胞外ドメイン ( $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$ ), 細胞膜結

合・膜貫通ドメイン，細胞質ドメインからなる。 $\beta 2$  ミクログロブリンは 15 番染色体上にある遺伝子にコードされた遺伝的多型性を示さないポリペプチド鎖であり，抗原性を示さない。また，クラス II 分子は  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖が非共有結合し，ヘテロ二量体を形成した膜結合型糖タンパク質である。このことから正解は c) である。

\*\*\*\*\*

問 10 1 万人に 1 人の割合で発症する常染色体性劣性遺伝病の保因者の頻度として最も適切なものはどれか。

- a) 約 50 人に 1 人 ( 5.9%)
- b) 約 100 人に 1 人 (37.2%)
- c) 約 200 人に 1 人 ( 3.9%)
- d) 約 5,000 人に 1 人 (41.2%)
- e) 約 10,000 人に 1 人 (11.8%)

答え a

劣性遺伝子がホモ接合体になったときに発症する劣性遺伝病の保因者（劣性遺伝子がヘテロ接合体）の頻度を求める設問である。原因変異遺伝子の頻度を  $p$  とすると，遺伝子が正常な頻度は  $1-p$  で表される。変異遺伝子がホモ接合体になる頻度は  $p^2$  であり，正常遺伝子と変異遺伝子がヘテロ接合体の頻度は  $2p(1-p)$  である。今  $p^2=1/10000$  から  $p=1/100$  となる。従って保因者（ヘテロ接合体）の頻度は  $2 \times 0.01 \times 0.99=0.0198$  より，保因者は約 50 人に 1 人存在する。

\*\*\*\*\*

問 14 ウイルス感染細胞の表面で，ウイルス抗原由来のペプチドを細胞傷害性（キラー）T 細胞に提示する分子を選べ。

- a) CD3 分子 ( 1.9%)
- b) CD4 分子 (21.6%)
- c) CD8 分子 (21.6%)
- d) MHC (HLA) クラス I 分子 (49.0%)
- e) MHC (HLA) クラス II 分子 ( 5.9%)

答え d

(解説)

MHC (HLA) クラス I 分子の免疫学的な機能に関する知識を問う問題である。MHC (HLA) クラス I 分子は，主に核および細胞質に存在する蛋白質のうち，プロテアソームにより分解されて出来たペプチドが，TAP を介して小胞体の中に輸送されたものを結合して細胞表面に発現する。ウイルス感染細胞では，細胞質にウイルス蛋白質が産生され，その断片が MHC (HLA) クラス I 分子に結合して細胞表面に発現する。CD8<sup>+</sup>細胞傷害性（キラー）T 細胞は，これを認識することにより，細胞がウイルスに感染していることを察知し，これを殺す。CD3 分子は，T 細胞レセプターに結合して，その発現を安定化させるとともに，抗原認識時に活性化シグナルを伝達する分子である。CD4 分子は，ヘルパー T 細胞の表面に発現して，MHC (HLA) クラス II 分子に結合する分子であ

る。CD8 分子は、細胞傷害性 (キラー) T 細胞の表面に発現し、MHC (HLA) クラス I 分子と結合する分子である。MHC (HLA) クラス II 分子は、主に抗原提示細胞に発現し、これが細胞膜あるいは細胞外から取り込んだ蛋白質が、エンドソームで分解されて出来たペプチドを結合して、細胞表面に発現する。ペプチドが非自己であれば、CD4<sup>+</sup>ヘルパー T 細胞が、これを認識して活性化され、種々のサイトカインを産生して、多様な免疫応答を誘導する。

\*\*\*\*\*

問 17 古典的 HLA クラス I 分子について、正しい記述はどれか。

1.  $\alpha$  鎖のシグナルペプチドは、細胞表面に発現される。
2.  $\alpha$  鎖の細胞外ドメインは、3つのドメインにより構成されている。
3.  $\beta 2$  ミクログロブリン遺伝子は、第 6 染色体短腕に位置している。
4.  $\alpha$  鎖遺伝子は、5 個のエキソンにより構成されている。
5. ジスルフィド結合は、 $\alpha 2$  ドメインと  $\alpha 3$  ドメインに見られる。

- a) 1,2 b) 2,3 c) 2,5 d) 3,4 e) 4,5  
(39.2%) (23.5%) (25.5%) (9.8%) (0.0%)

答え c

(解説)

HLA-A, -B, -C を古典的クラス I 分子と呼ぶ。

選択肢 1. は、古典的クラス I 分子の N 末部分にあたるシグナルペプチドは、タンパク分子が小胞体内に陥入するために必要であるが、成熟過程で除かれるため、細胞表面に発現する分子には存在しないため誤り。選択肢 3. は、 $\beta 2$  ミクログロブリン遺伝子は 15q21.1 にマップされるため誤り。選択肢 4. は、8 個のエキソンで構成されるため誤り。選択肢 2. と 5. は正しい記述。

\*\*\*\*\*

問 23 がん抗原に由来するペプチドを用いて、がんの免疫療法が試みられている理由について、誤りはどれか。

1. がん抗原ペプチドに対する抗体の産生により、がん細胞が破壊されるため。
2. がん抗原ペプチドが HLA 分子に結合して、がん細胞を破壊する T 細胞を誘導するため。
3. がん抗原の候補としては、正常な成人の組織には発現が乏しいものが優れている。
4. がん抗原の候補としては、正常組織と比較してがん組織で高発現しているものが望ましい。
5. がん抗原ペプチド療法を実施する際に、患者の HLA タイピングは通常は必要ない。

- a) 1,3 b) 1,5 c) 2,3 d) 3,4 e) 4,5  
(9.8%) (43.1%) (7.8%) (11.8%) (27.5%)

答え b

(解説)

がん抗原ペプチドを用いた、がん免疫療法の原理について問う問題である。成人の重要な正常組織には、ほとんど発現せず、がん組織にのみ高発現する、がん抗原が、がん細胞内で分解されてできたペプチドは、HLA クラス I 分子と結合して、正常細胞の表面には発現しないが、がん細胞の表面には発現する。これを、CD8<sup>+</sup>細胞傷害性 (キラー) T 細胞が認識すると、がん細胞は破壊される。このように、がん患者が有する HLA クラス I 分子に結合する、がん抗原ペプチドを患者さんに投与 (接種) することにより、がん細胞を攻撃するキラー T 細胞を、患者の体内で活性化して増やし、がんを攻撃させることが出来る。このような、がんに対する効果の発現には、抗体の関与は、ほとんどない。また現時点では、人類集団中で頻度の高い HLA クラス I 分子に結合する、がん抗原ペプチドが臨床応用に供されているため、通常はペプチドの投与の適応を決めるために、患者の HLA タイピングが実施される。

\*\*\*\*\*

問 24 胎盤トロフォブラスト上に発現していない HLA 分子はどれか。

1. HLA-A
2. HLA-C
3. HLA-DQ
4. HLA-E
5. HLA-G

- a) 1,2   b) 1,3   c) 2,3   d) 3,4   e) 4,5  
 (31.4%) (9.8%) (19.6%) (19.6%) (19.6%)

答え b

(解説)

母体と胎児の接点である胎盤トロフォブラストには、妊娠維持を保つために特殊な HLA 分子が発現している。胎盤において NK 細胞を抑制あるいは活性化に関わる多型性の乏しい非古典的クラス I 分子 HLA-G, -E が発現している。多型性に富む古典的クラス I 分子や、クラス II 分子の発現は確認されていない。また、HLA-C 分子はトロフォブラストの一部に発現が認められている。

従って正解は b)。

\*\*\*\*\*

問 25 HLA 分子に結合するがん抗原ペプチドを負荷した樹状細胞による免疫療法において用いられる樹状細胞は、どの細胞から作製されているか。

- |               |         |
|---------------|---------|
| a) B 細胞       | (17.7%) |
| b) T 細胞       | (17.7%) |
| c) 好中球        | ( 3.9%) |
| d) ナチュラルキラー細胞 | (19.6%) |
| e) 単球 (モノサイト) | (41.2%) |

答え e

(解説)

がん免疫療法に利用される樹状細胞の作製方法について問う問題である。樹状細胞は、最も強力な抗原提示細胞であり、この細胞がHLA分子を介して、がん抗原由来のペプチドを提示すると、これを認識したT細胞は強く活性化され、がん細胞を破壊する免疫応答を発揮する。しかし、ヒトの血液中には樹状細胞は、ごく僅かしか循環しておらず、これを血中から分離収集することは出来ない。通常は、リユーコフェレーシスにより、血球の中から単球(モノサイト)を多く含む分画を単離し、これにGM-CSFとIL-4を作用させることにより、in vitroで樹状細胞を分化誘導する。単球(モノサイト)も抗原提示細胞の一種である。B細胞、T細胞、好中球あるいはナチュラルキラー細胞から、樹状細胞を分化させることは難しい。

\*\*\*\*\*

問 31 正しいのはどれか。

1. 非血縁者間骨髄移植において、ドナーと患者間のHLA-C座の適合度と急性GVHDの発症頻度には関連がない。
2. 非血縁者間骨髄移植において、ドナーと患者間のHLA-A座の不適合は急性GVHDの発症頻度を高める。
3. 非血縁者間骨髄移植において、ドナーと患者間のHLA-DPB1座の不適合は急性GVHDの発症頻度を高める。
4. 同胞間HLA適合造血幹細胞移植においては、ドナーと患者のHLA-A型、HLA-B型、HLA-C型は原則として同じである。
5. 非血縁臍帯血移植においては、HLA-A座、HLA-B座、HLA-C座およびHLA-DRB1座が患者と完全適合の臍帯血が選択される。

- a) 1,2,3   b) 1,2,4   c) 1,2,5   d) 2,3,4   e) 3,4,5  
 (31.4%)   (17.7%)   (1.9%)   (47.1%)   (1.9%)

答え d

(解説)

選択肢1.は、HLA-C座の適合性も急性GVHD発症頻度と関連するため誤り。選択肢5.は、非血縁臍帯血移植においては複数座のミスマッチがあっても選択されるため誤り。

\*\*\*\*\*

問 32 臓器移植とHLA, ABO血液型について誤りはどれか。

- a) 免疫抑制療法の進歩により、移植成績が向上しHLA適合度の重要性は軽減している。 (33.3%)
- b) HLA-A, B, DRゼロミスマッチの生存予後は、ミスマッチ陽性に比して著しく良好である。 (11.8%)
- c) 親族からの肝移植では、GVHD防止のため、レシピエントのHLAホモ接合体のチェックは必須である。 (23.5%)
- d) 献腎移植では、ドナー、レシピエントのABO血液型を一致、または適合させる必要がある。 (15.7%)
- e) ABO型適合とは、ドナーO型からレシピエントA, BまたはAB型、ドナーA型からレシピエントAB型、

ドナー B 型からレシピエント AB 型の組み合わせである。

(13.7%)

答え b

(解説)

選択肢 b. は、免疫抑制剤の進歩により、HLA-A, B, DR ゼロミスマッチと 1-2 ミスマッチの移植予後は大きくは変わらないようになっているため誤り。その他の選択肢の記述は正しい。

\*\*\*\*\*

(H19, 19%)

問 36 PLT 試験で誤りはどれか。

1. 感作リンパ球は、不活性化された刺激細胞である。
2. 感作リンパ球は、主に HLA クラス I 抗原により刺激される。
3. 2 次刺激反応による検査である。
4. DNA 合成を、アイソトープなどを用いて検出する。
5. 2 次反応は、1 次反応より速やかにおこる。

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

(37.3%) (11.8%) (19.6%) (9.8%) (17.7%)

答え a

(解説)

PLT (primed lymphocytes typing) 法は、HLA-DP 抗原のタイピングに用いられていた。この方法は、HTC (homozygote typing cells), 感作抗原既知の PLT 細胞の準備や操作の煩雑なことから利用されていないのが現状である。操作は、HLA-D 抗原が一致したリンパ球間で 1 次 MLC (mixed lymphocyte culture: 混合培養) を 5 ~ 7 日行う。続いて、幼若化が認められない培養リンパ球に、1 次 MLC で刺激細胞として用いたリンパ球を加え 2 次 MLC を行うと、2 ~ 3 日で幼若化が起こる場合と、起こらない場合がある。前者は DP 抗原が不一致の時、後者は一致の時である。幼若化の有無は、アイソトープであるトリチムをラベルしたトリチムサイミジン (3H-thymidine) の取り込み量で調べる。このことから、3, 4, 5 は何れも PLT 試験について記載したものであり、1 と 2 が間違った記載である。

\*\*\*\*\*

問 46 イムノグロブリンスーパーファミリーに属するのはどれか。

1. TCR
2. MHC
3. LMP
4. TAP
5. ICAM

- a) 1, 2, 3   b) 1, 2, 4   c) 1, 2, 5   d) 2, 3, 4   e) 2, 4, 5  
 (9.8%)   (43.1%)   (33.3%)   (3.9%)   (7.8%)

答え c

(解説)

免疫グロブリンのように S-S 結合を有するドメイン (Ig ドメイン) をもつタンパクをコードする遺伝子を免疫グロブリンスーパーファミリーと称する。

選択肢 3. LMP (プロテアゾームサブユニット) と選択肢 4. TAP (ペプチドトランスポーター) は、細胞内のタンパク分子をペプチドに分解 (LMP) し、小胞体内に組み入れる (TAP) のに必要な遺伝子であり、分解されたペプチドが MHC クラス I 分子に結合して細胞表面に提示される。LMP および TAP は Ig ドメインを持たない。その他の選択肢の遺伝子がコードするタンパクは Ig ドメインを有する。

\*\*\*\*\*

問 50 ES 細胞や iPS 細胞を利用する再生再建医療の試みに関する記載で誤りはどれか。

- a. ES 細胞とは、卵巣より採取した未受精卵より樹立される。 (31.4%)  
 b. iPS 細胞とは、体細胞に特定の複数の遺伝子を強制発現させて作製される。 (19.6%)  
 c. ES 細胞も iPS 細胞も、多様な細胞や組織に分化する能力を有する。 (1.9%)  
 d. ES 細胞あるいは iPS 細胞バンクの作製に際して HLA タイピングが重要である。 (31.4%)  
 e. ES 細胞および iPS 細胞ともに、未分化な細胞が残存していると腫瘍を発生する危険性がある。 (15.7%)

答え a

(解説)

ES 細胞や iPS 細胞などの多能性幹細胞を利用した、再生医療に関する知識を問う問題である。ES 細胞は受精卵が発生を開始して間もなく出現する、内細胞塊から樹立される。ヒト ES 細胞を樹立する場合には、将来、胎児が発生する受精卵を用いることについて、大きな倫理的問題が発生する。未受精卵から ES 細胞を単為発生させる試みもなされているが、現時点では実現は難しいとされている。iPS 細胞は、体細胞に細胞のリプログラミングを誘導する 3~4 種類の遺伝子を強制発現することにより樹立される。ES 細胞も iPS 細胞も、ともに多様な細胞や組織に分化する多能性を有している。ES 細胞や iPS 細胞から、多様な細胞や組織を分化させて再生医療に利用する場合には、患者自身から樹立した iPS 細胞を利用する場合を除いて、他人の細胞を用いる限りは臓器移植と同様の組織適合性試験が重要となる。治療の経済性や迅速性を考慮すると、多様な HLA を発現する ES 細胞あるいは iPS 細胞のバンクを骨髄バンクのように作成し、組織適合性が概ね適合するアロ多能性幹細胞を利用する方法が考慮されている。ES 細胞および iPS 細胞ともに、多能性を有する未分化な細胞が混入していると、これを患者に移植した際に、奇形腫 (テラトーマ) などの悪性腫瘍が発生する危険性がある。

## 平成 22 年度・認定 HLA 検査技術者試験問題

問 1 ヒトのゲノムについて正しいのはどれか。

- a. サイズは、ハプロイドあたり約 60 億塩基対である。
- b. 含まれる遺伝子の総数は、約 10 万である。
- c. 塩基配列は、すべての人で同じである。
- d. 遺伝子として占める領域は、数%にすぎない。
- e. 46 本の染色体全体のことである。

解答肢に不適当な文章が含まれているため、全員正解とした。

問 2 ABO 式血液型 O 型の頻度が 36% である集団の O アリルの頻度はどれか。

- a. 72%
- b. 60%
- c. 40%
- d. 36%
- e. 6%

(答え b 正解率: 23.5)

問 3 「ハーディー・ワインバーグの平衡」の記述について誤りはどれか。

- 1. 連鎖していない 2 遺伝子のアリル間でのみ成立する。
- 2. 集団レベルでの遺伝子型検査の正確性を保証する。
- 3. 世代を経てもアリル頻度が不変であることを保証する。
- 4. 集団に血縁者が含まれていても成立する。

- a. 1, 3, 4 のみ
- b. 1, 2 のみ
- c. 2, 3 のみ
- d. 4 のみ
- e. 1 から 4 のすべて

選択肢に不適当な文章が含まれていたため、全員正解とした。

問 4 集団内の遺伝子頻度を増減させる機構として、正しい記述はどれか。

- 1. 有害な突然変異は、多くの場合、集団中からすぐに消失するので、遺伝子頻度には全く影響あたえない。
- 2. 自然淘汰は、表現型に一義的に働くものであるから、遺伝子頻度には全く影響しない。
- 3. 遺伝的浮動は、任意交配によって遺伝子頻度が機会的に変動することをいう。
- 4. 集団を構成する個体数を集団の大きさといい、その大きさが有限である限り、自然淘汰があってもなくても、遺伝子頻度は集団の大きさに依存して変化する。

5. 遺伝子頻度が 100% であるような遺伝子座は、一般に遺伝的に多型であるという。

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

(答え d 正解率: 60.0)

問 5 1999 年に決定されたゲノム配列に基づく HLA 遺伝子領域の構成について正しい記述はどれか。

1. HLA 領域はクラス I, クラス III, クラス II およびクラス I 伸長領域から構成されている。
2. HLA 領域の中で、最も発現する遺伝子が多いのはクラス I 領域である。
3. HLA クラス II 領域には 2 つの DPA 遺伝子と 3 つの DPB 遺伝子が存在する。
4. HLA 領域 3,579,108 bp のなかで最もテロメア側に位置する HLA 遺伝子は HLA-F 遺伝子である。
5. 1999 年以後に決定された遺伝子を加えると、現在では 239 個の遺伝子が HLA 領域内で同定されている。

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

(答え e 正解率: 15.7)

問 6 HLA 分子について正しいのはどれか。

- a. クラス I 分子は  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖により構成される。
- b.  $\beta 2$  ミクログロブリンはクラス II 分子の構成成分である。
- c. クラス I 分子の  $\alpha$  鎖は細胞膜貫通部位を持つ。
- d.  $\beta 2$  ミクログロブリンにはアロ抗原性がある。
- e.  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖は互いに、ジスルフィド結合により連結されている。

(答え c 正解率: 47.1)

問 7 HLA の遺伝的特徴について誤りはどれか。

- a. HLA 対立遺伝子の出現頻度は、人種・民族により異なる。
- b. HLA 遺伝子は、ハプロタイプとして遺伝する。
- c. 人種・民族により強く保存されているハプロタイプは異なる。
- d. HLA 遺伝子の発現は、優生、劣性はなく、共優生である。
- e. HLA-B 遺伝子と HLA-DR 遺伝子間での組み換え率は、約 0.1% である。

(答え e 正解率: 62.3)

問 8 抗 HLA 抗体の説明で誤りはどれか。

- a. 抗 HLA 抗体は、HLA 抗原とのみ反応する。
- b. 抗 HLA 抗体は、妊娠により産生される。
- c. 抗 HLA 抗体は、輸血により産生される。
- d. 抗 HLA 抗体は、臓器移植により産生される。
- e. 抗 HLA 抗体は、アロ抗体である。

(答え a 正解率: 78.4)

問9 多因子遺伝性疾患の疾患感受性・抵抗性遺伝子の解明に用いられる解析手法を選べ。

1. 罹患同胞対解析
2. 混合リンパ球培養試験
3. FISH (fluorescence in situ hybridization) 法
4. 伝達不平衡試験 (TDT)
5. 患者対照関連解析

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

(答え c 正解率: 51.0)

問10 1万人に1人の割合で発症する常染色体性劣性遺伝病の保因者の頻度として最も適切なものはどれか。

- a. 約50人に1人
- b. 約100人に1人
- c. 約200人に1人
- d. 約5,000人に1人
- e. 約10,000人に1人

(答え a 正解率: 5.9)

問11 HLA-A\*02に属する対立遺伝子のうち日本人で遺伝子頻度がもっとも高いものはどれか。

- a. HLA-A\*02:01
- b. HLA-A\*02:03
- c. HLA-A\*02:06
- d. HLA-A\*02:07
- e. HLA-A\*02:10

(答え a 正解率: 76.5)

問12 細胞表面で機能するHLA分子として適当でないものはどれか。

- a. HLA-A
- b. HLA-E
- c. HLA-G
- d. HLA-DR
- e. HLA-DM

(答え e 正解率: 74.0)

(H16, 40%)

問 13 TAP 分子についての、正しい記述を選べ。

- a. 細胞質中の内在性抗原ペプチドを小胞体に運ぶ。
- b. 外来性抗原タンパク質をペプチドに分解する。
- c. TAP とは、Transcribed Antigen Protein の略語である。
- d. 抗原ペプチドを結合して、キラー T 細胞に提示する。
- e. HLA-DR 分子へのペプチドの結合を抑制する。

(答え a 正解率: 64.7)

問 14 ウイルス感染細胞の表面で、ウイルス抗原由来のペプチドを細胞傷害性 (キラー) T 細胞に提示する分子を選べ。

- a. CD3 分子
- b. CD4 分子
- c. CD8 分子
- d. MHC (HLA) クラス I 分子
- e. MHC (HLA) クラス II 分子

(答え d 正解率: 49.0)

問 15 母体から胎盤を経由して胎児へ最も良く移行する免疫グロブリンを選べ。

- a. IgM
- b. IgD
- c. IgG
- d. IgA
- e. IgE

(答え c 正解率: 70.6)

問 16 HLA に関して、正しい記述はどれか。

1. CD4 陽性ヘルパー T 細胞は、HLA クラス I 分子とペプチドの複合体を認識する。
2. HLA 遺伝子の遺伝形質は、共優性である。
3. 一般に、任意の兄弟間で HLA 型が一致する確率は、1/4 である。
4. 血小板は、HLA を発現しない。
5. 造血幹細胞移植における GVHD (移植片対宿主病) は、レシピエント由来リンパ球の免疫反応に起因する。

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

(答え b 正解率: 78.4)

問 17 古典的 HLA クラス I 分子について、正しい記述はどれか。

1.  $\alpha$  鎖のシグナルペプチドは、細胞表面に発現される。
2.  $\alpha$  鎖の細胞外ドメインは、3つのドメインにより構成されている。
3.  $\beta 2$  ミクログロブリン遺伝子は、第 6 染色体短腕に位置している。
4.  $\alpha$  鎖遺伝子は、5 個のエキソンにより構成されている。
5. ジスルフィド結合は、 $\alpha 2$  ドメインと  $\alpha 3$  ドメインに見られる。

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

(答え c 正解率: 25.5)

(H17, 45%)

問 18 免疫反応における抗原提示細胞の役割について、間違いはどれか。

- a. 外来性タンパク質をエンドソーム内で分解し、抗原ペプチドにする。
- b. HLA 遺伝子産物と抗原ペプチドとを会合させる。
- c. T 細胞の活性化に必要な補助シグナルを供給する。
- d. HLA クラス II 分子と会合する抗原ペプチドを B 細胞に提示する。
- e. 抗原ペプチド-HLA 複合体を適当な受容体をもつ T 細胞に提示する。

(答え d 正解率: 51.0)

問 19 アロ反応性について正しい記述はどれか。

1. アロ反応とは異種の個体や細胞への反応である。
2. アロ反応とは自己の細胞への反応である。
3. アロ反応とは同種で遺伝的背景の異なる個体や細胞に対する反応である。
4. HLA 抗原特異性の異なる個体間ではアロ反応性が生じる。
5. HLA が一致した個体間では T 細胞のアロ反応性は全くおこらない。

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

(答え d 正解率: 66.7)

(H18, 52%)

問 20 免疫反応に関して誤りはどれか。

1. 獲得免疫系の活性化の特徴は、抗原特異性と記憶形成にある。
2. 補体のレクチン経路や第二経路は自然免疫の一部として作用している。
3. マクロファージや好中球は、抗体が存在しない状況下でも食作用を行うことができる。
4. HLA 分子は自然免疫には関与せず、獲得免疫における抗原提示にのみ関与する。
5. 自然免疫を活性化するのは、多くの微生物の細胞膜表面上に共通して存在するタンパク質である。

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

(答え e 正解率: 56.9)

問 21 T細胞の分化について誤りはどれか。

- T細胞は造血幹細胞から分化する。
- T細胞は主に胸腺で分化する。
- T細胞は主に骨髄で分化する。
- T細胞の分化過程で自己反応性T細胞の多くは除去される。
- T細胞レセプターの再構成は主に胸腺内で行われる。

(答え c 正解率: 58.8)

問 22 免疫反応の多様性について正しい記述はどれか。

- 抗体は遺伝子再構成により多様性を獲得する。
- NK細胞受容体は遺伝子再構成により多様性を獲得する。
- HLA抗原は遺伝子再構成により多様性を獲得する。
- T細胞受容体遺伝子の多様性は受精卵の時期は決定されている。
- T細胞受容体の多様性は、遺伝子の翻訳後修飾により生み出される。

(答え a 正解率: 58.8)

問 23 がん抗原に由来するペプチドを用いて、がんの免疫療法が試みられている理由について、誤りはどれか。

- がん抗原ペプチドに対する抗体の産生により、がん細胞が破壊されるため。
- がん抗原ペプチドがHLA分子に結合して、がん細胞を破壊するT細胞を誘導するため。
- がん抗原の候補としては、正常な成人の組織には発現が乏しいものが優れている。
- がん抗原の候補としては、正常組織と比較してがん組織で高発現しているものが望ましい。
- がん抗原ペプチド療法を実施する際に、患者のHLAタイピングは通常は必要ない。

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

(答え b 正解率: 43.1)

問 24 胎盤トロフォブラスト上に発現していないHLA分子はどれか。

- HLA-A
- HLA-C
- HLA-DQ
- HLA-E
- HLA-G

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

(答え b 正解率: 9.8)

問 25 HLA 分子に結合するがん抗原ペプチドを負荷した樹状細胞による免疫療法において用いられる樹状細胞は、どの細胞から作製されているか。

- a. B 細胞
- b. T 細胞
- c. 好中球
- d. ナチュラルキラー細胞
- e. 単球 (モノサイト)

(答え e 正解率: 41.2)

問 26 ナチュラルキラー (NK) 細胞はウイルス感染細胞で HLA クラス I 分子を発現しないものを殺すが、この細胞傷害性を誘導する NK レセプターはどれか。

- a. 補体レセプター
- b. Fc レセプター
- c. キラー活性化レセプター (KAR)
- d. キラー抑制性レセプター (KIR)
- e. T 細胞レセプター

(答え c 正解率: 62.8)

問 27 日本人における自己免疫疾患と HLA に関する記述について誤りはどれか。

- a. 慢性関節リウマチへの感受性は HLA-DRB1 アリルと最も強く関連する
- b. 橋本病への感受性は HLA-DRB4 アリルと最も強く関連する
- c. インスリン依存性糖尿病への感受性は HLA-DPB1 アリルと最も強く関連する
- d. クローン病への感受性は HLA-DQB1 アリルと最も強く関連する
- e. グレーブス病 (バセドウ病) への感受性は HLA-DPB1 アリルと最も強く関連する

(答え c 正解率: 51.0)

問 28 疾患感受性が HLA-B51 対立遺伝子と強く相関する疾患はどれか。

- a. 全身性エリテマトーデス (SLE)
- b. ナルコレプシー
- c. 重症筋無力症
- d. ベーチェット病
- e. I 型糖尿病

(答え d 正解率: 72.6)

問 29 献腎移植ドナーが発生したとき、レシピエント選択基準について正しい組み合わせはどれか。

- 1. 登録待機期間
- 2. ドナー発生所在地

3. 透析期間
4. HLA-DQ 適合度
5. HLA-DR 適合度

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

(答え c 正解率: 64.7)

問 30 臓器移植について正しいのはどれか。

1. 世界で移植症例数が多いのは、心臓、肝臓、腎臓の順である。
2. 免疫抑制療法の進歩により臓器別生着率の差はなくなった。
3. 日本の生体臓器移植の過半数は夫婦間移植である。
4. 年間移植症例数は移植待機数の 1/10 以下である。
5. 日本では臓器提供意志カードを持っていない人でもドナーになれる。

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

(答え e 正解率: 82.4)

問 31 正しいのはどれか。

1. 非血縁者間骨髄移植において、ドナーと患者間の HLA-C 座の適合度と急性 GVHD の発症頻度には関連がない。
2. 非血縁者間骨髄移植において、ドナーと患者間の HLA-A 座の不適合は急性 GVHD の発症頻度を高める。
3. 非血縁者間骨髄移植において、ドナーと患者間の HLA-DPB1 座の不適合は急性 GVHD の発症頻度を高める。
4. 同胞間 HLA 適合造血幹細胞移植においては、ドナーと患者の HLA-A 型、HLA-B 型、HLA-C 型は原則として同じである。
5. 非血縁臍帯血移植においては、HLA-A 座、HLA-B 座、HLA-C 座および HLA-DRB1 座が患者と完全適合の臍帯血が選択される。

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

(答え d 正解率: 47.1)

問 32 臓器移植と HLA, ABO 血液型について誤りはどれか。

- a. 免疫抑制療法の進歩により、移植成績が向上し HLA 適合度の重要性は軽減している。
- b. HLA-A, B, DR ゼロミスマッチの生存予後は、ミスマッチ陽性に比して著しく良好である。
- c. 親族からの肝移植では、GVHD 防止のため、レシピエントの HLA ホモ接合体のチェックは必須である。
- d. 献腎移植では、ドナー、レシピエントの ABO 血液型を一致、または適合させる必要がある。
- e. ABO 型適合とは、ドナー O 型からレシピエント A, B または AB 型、ドナー A 型からレシピエント AB 型、ドナー B 型からレシピエント AB 型の組み合わせである。

(答え b 正解率: 12.0)

(H17, 64%)

問 33 HLA 記述法に関して誤りはどれか。

1. HLA 型 (血清対応型) とは HLA 遺伝子型から推定した HLA 抗原型である。
2. 同義置換のみ異なる 2 種類の対立遺伝子の HLA 抗原型は同一である。
3. 区別できない対立遺伝子のペア (組合せ) が複数存在する場合をアンビギュイティという。
4. ある HLA 遺伝子が検出できれば, 必ずそれに対応した HLA 抗原が存在する。
5. HLA 遺伝子タイピングを第 2 区域まで行わないと HLA 型 (血清対応型) を決定できない。

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

(答え e 正解率: 74.0)

問 34 HLA 交差試験について誤りはどれか。

- a. 交差試験陽性の場合には DSA 陰性である。
- b. CDC-XM は補体結合性 HLA 抗体を検出する。
- c. FCXM は HLA 以外の抗体も検出する。
- d. ICFA 法は HLA 分子に対する抗体を検出する。
- e. FCXM は CDC-XM より HLA 抗体の検出感度が高い。

(答え a 正解率: 84.4)

問 35 HLA の血清学的抗原の同定法について正しいのはどれか。

1. クラス I 抗原の同定には, 通常は B 細胞を使用する。
2. クラス II 抗原の同定には, リンパ球細胞傷害試験は使用しない。
3. 抗原の血清学的検査に用いるリンパ球細胞傷害試験は, HLA 抗体スクリーニング検査や交差適合検査にも利用できる。
4. 抗原の検査には, 良く検定した補体を含むウサギ血清を必要とする。
5. 抗原の検査には, CO<sub>2</sub> インキュベーターが必要である。

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

(答え d 正解率: 78.4)

(H19, 19%)

問 36 PLT 試験で誤りはどれか。

1. 感作リンパ球は, 不活性化された刺激細胞である。
2. 感作リンパ球は, 主に HLA クラス I 抗原により刺激される。
3. 2 次刺激反応による検査である。
4. DNA 合成を, アイトープなどを用いて検出する。

5. 2次反応は、1次反応より速やかにおこる。

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

(答え a 正解率: 38.8)

問 37 リンパ球混合培養反応 (MLR) において認識される抗原はどれか。

- a. HLA-A 抗原  
b. HLA-B 抗原  
c. HLA-Cw 抗原  
d. HLA-DR 抗原  
e. HLA-DP 抗原

(答え d 正解率: 60.0)

問 38 HLA アリル型の同定検査について正しいのはどれか。

1. リンパ球以外の検体からは検査できない。
2. PCR を実施するのでテンプレート DNA と増幅産物の取り扱い場所は区分する必要がある。
3. 用いる DNA の純度と量により同定検査法を選択する必要がある。
4. 市販キットですべての HLA アリル型を判定できる。
5. 同定検査とは HLA アリルの全塩基配列を決定することである。

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

(答え b 正解率: 84.3)

問 39 下記の記述は、どの HLA タイピングについて記述したものか。

「PCR 産物を一部取り、フォルムアミドを加えたのち、アクリルアミドゲル電気泳動した。銀染色後、バンド位置をリファレンスと比較して遺伝子型を判定した。」

- a. PCR-RFLP 法  
b. PCR-SSOP 法  
c. PCR-SBT 法  
d. PCR-SSP 法  
e. PCR-SSCP 法

(答え e 正解率: 54.9)

問 40 PCR-SSO (SSOP) 法の特徴に関する記載で正しいのはどれか。

- a. プローブとのハイブリダイゼーション反応を検出原理とする。
- b. 多型領域を配列に含むプライマーを用いた PCR による増幅産物の有無で判定する。
- c. 制限酵素を用いて PCR 産物を切断後、電気泳動して判定する。

- d. PCR産物を1本鎖にしたときに配列依存的に取る高次構造を、電気泳動度の違いで判定する。  
 e. シークエンサーを用いて塩基配列を決定することで判定する。

(答え a 正解率: 84.3)

問 41 2010年4月より、HLAアレル表記法が変更され、A\*02:01:01:01のようにコロンで区切った表記となった。これら区切られた4つの区域の説明の組み合わせとして正しいのはどれか。

- ア: アミノ酸変異を伴わない塩基置換が認められるアレルを判別する領域。  
 イ: 関連する血清学的HLA型あるいはアレルグループによりアレルを判別する領域。  
 ウ: 同一の血清学的HLA型あるいはアレルグループ内で、アミノ酸変異を伴うアレルを判別する領域。  
 エ: HLA分子をコードする遺伝子領域外での塩基置換を伴うアレルを判別する領域。

	第1区域	第2区域	第3区域	第4区域
a.	ア	イ	ウ	エ
b.	イ	ア	ウ	エ
c.	イ	ウ	ア	エ
d.	ウ	イ	エ	ア
e.	ウ	エ	イ	ア

(答え c 正解率: 80.4)

問 42 2010年4月から国際的に運用が開始されたHLAアレルの新表記法で誤りはどれか。

- HLA-DPB1\*101:01
- HLA-A\*24:100
- HLA-B\*59:01
- HLA-B\*95:01
- HLA-Cw\*01:03

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

(答え e 正解率: 56.9)

問 43 HLA対立遺伝子(アレル)の命名規則について正しい組み合わせはどれか。

- 遺伝子座名の後に“\*”(アスタリス)を付記する。
- HLA分子を発現しないHLAアレルには、“F”が付記されている。
- HLA分子の発現を細胞膜上には認めないが、分泌分子として認めるアレルには、“S”が付記されている。
- HLAアレル法の第1区域は、血清学的なHLA型に対応する。
- アミノ酸置換を伴わないアレルは、HLAアレルの第2区域で区分されている。

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

(答え d 正解率: 78.4)

問 44 遺伝子と抗原型との関係について正しい組み合わせはどれか。

1. HLA-DR51 抗原は, HLA-DRB3 遺伝子によってコードされる抗原である。
2. HLA-A 遺伝子の exon2 および exon3 に多型性が多く存在する。
3. HLA がナルアリル (null allele) の場合, HLA 抗原を同定することは出来ない。
4. HLA-DR 抗原の多型性は, HLA-DRA 遺伝子の多型性と相関している。
5. HLA-DQ 分子の  $\alpha$  鎖は, HLA-DQA 遺伝子によってコードされている。

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

(答え e 正解率: 54.9)

問 45 正しいのはどれか。

1. 赤血球膜状の HLA 抗原は Bg と呼ばれる。
2. HLA 抗原と Kidd 血液型には交差反応性がある。
3. 輸血検査で用いられる抗ヒトグロブリンには抗 HLA 抗体が含まれる。
4. Xga 抗体産生には HLA 抗原との関連がある。
5. 新鮮凍結血漿輸血によって HLA 抗体が産生される場合がある。

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

解答 1 の文章 (状) が誤字であることから全員正解とした。

問 46 イムノグロブリンスーパーファミリーに属するのはどれか。

1. TCR
2. MHC
3. LMP
4. TAP
5. ICAM

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

(答え c 正解率: 34.0)

問 47 遺伝的多型の記述について誤りはどれか。

- a. ABO 式血液型は多型の一例である。
- b. 通常遺伝子頻度が 1% 以上の対立遺伝子の存在を意味する。
- c. 耳あか型にも遺伝子多型が関わっている。
- d. ヒトゲノム中, 最高度の多型を示す遺伝子群が HLA である。
- e. 自然淘汰は多型の維持に必要である。

(答え e 正解率: 66.7)

問 48 遺伝子型が AO 型の人について誤りはどれか。

1. A 型と O 型の赤血球が混在する。
2. この人の血球は O 型血清で凝集する。
3. この人の血清は AB 型血球を凝集する。
4. 遺伝子型 AA の血液を輸血できる。
5. 日本人における頻度は約 40% である。

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

(答え b 正解率: 52.9)

問 49 輸血後 GVHD (移植片対宿主病) の予防対策として正しいのはどれか。

1. タイプ・アンド・スクリーン
2. 自己血輸血
3. 放射線照射血輸血
4. 近親者間の輸血
5. 交差適合性試験

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

(答え c 正解率: 68.6)

問 50 ES 細胞や iPS 細胞を利用する再生再建医療の試みに関する記載で誤りはどれか。

- a. ES 細胞とは、卵巣より採取した未受精卵より樹立される。
- b. iPS 細胞とは、体細胞に特定の複数の遺伝子を強制発現させて作製される。
- c. ES 細胞も iPS 細胞も、多様な細胞や組織に分化する能力を有する。
- d. ES 細胞あるいは iPS 細胞バンクの作製に際して HLA タイピングが重要である。
- e. ES 細胞および iPS 細胞ともに、未分化な細胞が残存していると腫瘍を発生する危険性がある。

(答え a 正解率: 31.4)