

平成 23 年度 HLA 検査技術者認定試験に関する報告

太田正穂¹⁾，石川義英²⁾，石谷昭子³⁾，柏瀬貢一⁴⁾，木村彰方^{5),6)}，小林賢⁷⁾，高原史郎⁸⁾，
田中秀則⁹⁾，徳永勝士¹⁰⁾，中島文明⁹⁾，西村泰治¹¹⁾，平山謙二¹²⁾，矢部登志雄⁴⁾
(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

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 8 回の認定試験が，第 20 回日本組織適合性学会大会中の平成 23 年 8 月 28 日(日) ツインメッセ静岡中央棟 4 階 407 室で行われた。また同時に，北館 4 階講演会場(レセプションホール)にて同問題を使用して模試試験も行われた。模試試験は学会参加者に無記名で協力して頂き，その結果は 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に使用した。本年度は 47 人が模試試験に参加して頂いた。その内訳は技術者が 42 人，研究者が 4 人，学生が 1 人であり，50 問の平均点は 26.9 点，標準偏差は 6.7 であった。50 問のうち，正解率 10% 以下の問題は 1 問(問 44)，正解率 30% 以下は 8 問(問 5, 10, 14, 19, 24, 34, 43, 44) あった。これらの問題は設問形式に不適切ではなかったものの，問 5 と問 44 の

問題は，設問内容の十分な吟味が必要であり，今後この種の問題作成の課題事項として留意された。本年度の模試試験結果の平均点について，職種別，仕事の経験年数，資格の有無で比較したものを図 1 に示した。

図 2 は正解数 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 4 問使用した(問 21, 問 22, 問 27, 問 42)。問 21 と問 42 は，以前より解答率が下がっていた。また，問 10 は昨年の問題と数字のみを変えた問題であり，昨年度の問題では解答に対する解説がなされたが，正解率は 19.1% (平成 22 年度は 5.9%) と低かった。

本年度も，解答率の低かった一部の問題について，それぞれ正答を選択する理由の解説を木村，西村，太田が行った。

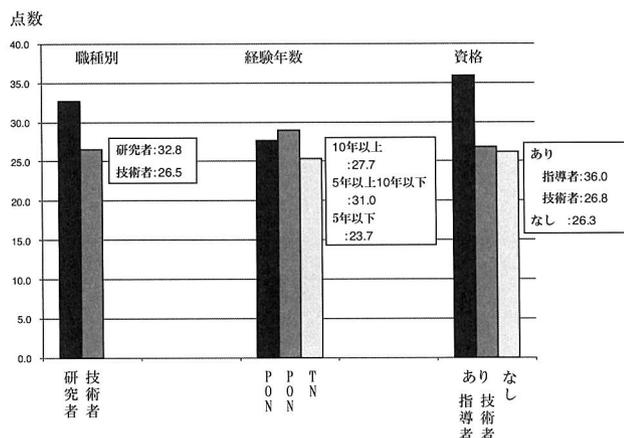


図 1 平均値の比較

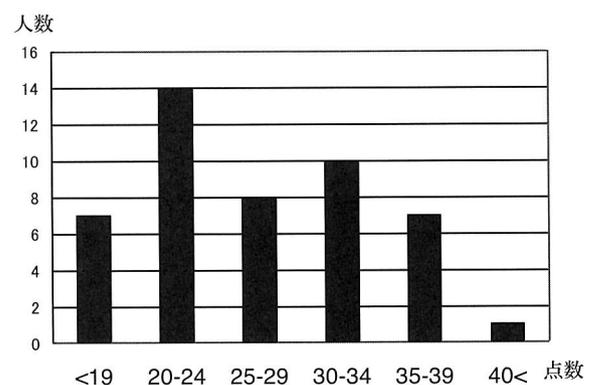


図 2 得点と正解者数

平成 23 年度・認定 HLA 検査技術者試験問題解説

問 10 いまある民族集団でステロイド 21 水酸化酵素欠損症の本症の発症率が 40,000 出生に 1 例であったとすると、本症原因遺伝子の変異の保因者はこの集団の何人に 1 人程度いると推定できるか。

- 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 b 19.1%

解答者数 a) 1, b) 9, c) 24, d) 6, e) 7

ステロイド 21 水酸化酵素欠損症は第 6 染色体の HLA, 遺伝子領域に連鎖する, 21 水酸化酵素の構造遺伝子に生じた劣性突然変異遺伝子がホモ接合体になったときに発症する。この設問は劣性遺伝病の保因者 (劣性遺伝子のヘテロ接合体) 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 $2 \times p \times (1-p)$ である。本設問の場合には, $p^2=1/40000$ から $p=1/200$ となる。従って保因者 (ヘテロ接合体) の頻度は $2 \times 0.005 \times 0.995=0.00995$ より, 保因者は約 100 人に 1 人存在することになる。

問 14 クラス I 分子に関する記述のうち正しいのはどれか。

1. 古典的クラス I 分子の多くは, がん細胞やウイルス感染細胞に生ずる異常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
2. 古典的クラス I 分子の多くは, 正常な細胞に生ずる正常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
3. 非古典的クラス I 分子の多くは, がん細胞やウイルス感染細胞に生ずる異常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
4. 非古典的クラス I 分子の多くは, 正常な細胞に生ずる正常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
5. HLA-B 遺伝子とそれに連鎖した HLA-Bw 遺伝子の産物である HLA-B 分子, HLA-Bw 分子はそれぞれ細胞傷害性 T リンパ球, NK 細胞により認識される。

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

答え a 23.4%

解答者数 a) 11, b) 9, c) 18, d) 3, e) 6

HLA クラス I 分子の機能に関する問題である。クラス I 分子には, 古典的クラス I 分子 (HLA-A, -B, -C) と非古典的クラス I 分子 (HLA-E, -F, -G, CD1, MR1, ZAG, FcRn, EPCR 等) に分類される。古典的クラス I 分子の構造は α 鎖と $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2m$) とが共有結合によらず会合し, ヘテロ 2 量体を形成した膜結合型

の糖タンパク質である。 α 鎖の膜遠位ドメイン $\alpha 1$, $\alpha 2$ が作り出す溝状の立体構造 (クレフト) 内には, 正常な自己蛋白質や癌抗原やウイルス抗原由来のペプチドが結合して, HLA 分子の構造が安定化される。CD8⁺T 細胞は自己の HLA クラス I 分子に非自己抗原ペプチドが結合している場合に, これを認識して当該 HLA・ペプチド複合体を発現している細胞を破壊する。

一方, 非古典的クラス I 分子は, 基本的には古典的クラス I 分子と類似した構造をもっているが, $\beta 2m$ と会合しないものや, $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインのみで, $\alpha 3$ ドメインを欠くものや, 二量体を形成するものがあり, 構造は多様である。ペプチド収容溝に相当する部分には, 特殊なペプチド断片や糖脂質を結合し, NK 細胞の細胞傷害活性を誘導あるいは抑性したり, NKT 細胞を活性化したりする。また, 溝には全く何も結合していないものもある。

HLA-Bw 抗原は特定の HLA-B 分子に共有されている public エピトープ抗原であり, 独立した遺伝子由来の HLA 分子ではない。NK 細胞レセプターのうち, 抑制レセプターの一つである KIR-3DL1 は HLA-Bw4 のうち 80 番位がイソロイシン (Bw4-Ile80) を効率よく認識する。

問 19 プロテアソームによる抗原プロセッシングについて正しい記述はどれか。

1. 基質になるタンパク質は立体構造が解かれた後ユビキチン化される。
2. 基質タンパク質の立体構造を解くためには ATP が必要である。
3. 26S プロテアソームは両端にユビキチン認識サブユニットを結合している。
4. プロテアソームは細胞質に存在する。
5. プロテアソームによる分解産物はクラス II 分子に結合する抗原ペプチドになる。

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

答え d 21.7%

解答者数 a) 9, b) 5, c) 11, d) 10, e) 10

MHC クラス I に結合する抗原ペプチドは, 核や細胞質内の蛋白質が細胞質中のプロテアソームにより分解されて産生されたものである。これらのペプチドは, TAP (transporter associated with antigen processing) を経て小胞体内へエネルギー (ATP) 依存性に輸送され, そこで新たに合成された MHC クラス I 分子に結合して, ゴルジ装置を経て細胞表面へと輸送される。26S プロテアソームは両端の構造により, 熱安定性のユビキチンが標的タンパク質のリジン残基に共有結合により結合したのもののみを基質として認識し, その後に筒状のエネルギー (ATP) 依存性の蛋白質分解酵素である, プロテアソームの中に解きほぐされ伸長された蛋白質が送り込まれ, 短いペプチド断片へと分解される。

問 20 MHC+自己ペプチドとの複合体を認識した T リンパ球に, 誘導されることがある不応答状態を何と呼ぶか。

- a. アレルギー
- b. アポトーシス
- c. アナジー (アネルギー)

- d. 自己免疫
- e. バイスタンダー効果

答え c 26.1%

解答者数 a) 4, b) 4, c) 12, d) 23, e) 3

アレルギー反応は、生体防御を目的としているはずの免疫応答が再度異物に接触した際に、過度に作動して生体の自己組織が障害を受けるなど生体にとって有害な反応が生じる現象である。すなわち環境中の通常は無害な抗原により産生された抗体や T 細胞が、同一抗原と再度反応することで、生体内にさまざまな障害を起こす反応である。アポトーシスは、核 DNA の分解、核の変成と凝縮による核クロマチンの断片化、細胞質の縮小を伴う細胞死である。T リンパ球は、胸腺で産生される過程、および免疫応答の結果として増殖した後に高頻度でアポトーシスに陥る。アナジは免疫学的無反応性のことで、T リンパ球が MHC と抗原ペプチドと遭遇しても何らかの原因で反応できない状態に陥っている状況を意味する。自己免疫は自己抗原に対する特異的な適応免疫応答で引き起こされ、自己の組織の破壊や機能障害を誘導する現象である。免疫反応におけるバイスタンダー（傍観者）効果とは、免疫細胞が抗原刺激等により活性化された際に、その反応の効果が周囲に存在する当該抗原を認識しない免疫細胞をも巻き込んで、これらを活性化する現象のことである。これは多くの場合、抗原刺激で活性化された免疫細胞が産生する、サイトカインの作用によりもたらされる。

問 24 免疫担当細胞のうち ADCC (抗体依存性細胞性細胞傷害) を担うものはどれか。

- a. 樹状細胞
- b. ナチュラルキラー (NK) 細胞
- c. NKT 細胞
- d. T 細胞
- e. B 細胞

答え b 12.8%

解答者数 a) 4, b) 6, c) 10, d) 8, e) 19

ADCC (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) とは、抗体が結合した標的細胞 (移植細胞や癌細胞など) に対して、当該抗体の定常 (Fc) 領域と結合する Fc レセプターを発現する NK 細胞、単球やマクロファージが作用し、貪食作用やパーフォリンやグランザイム B などの細胞傷害分子により攻撃することにより、標的細胞が破壊される現象である

問 29 拒絶反応の反応様式で誤りはどれか。

- 1. 慢性拒絶反応は抗体とキラー T 細胞により移植片障害が生じる。
- 2. 促進性拒絶反応はキラー T 細胞により移植片障害が生じる。
- 3. 超急性拒絶反応は抗体、補体により移植片障害が生じる。

4. 急性拒絶反応はキラー T 細胞により移植片障害が生じる。
 5. 急性拒絶反応は抗体による移植片障害である。

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

答え c 27.7%

解答者数 a) 11, b) 8, c) 13, d) 5, e) 10

超急性拒絶反応は、移植片への血流再開の数分後から 24 時間以内に起こり、レシピエントが有する抗 HLA 抗体などのアロ抗原に対する抗体がドナーの HLA 抗原などのアロ抗原に反応する場合や、異種移植で起きる補体免疫反応で生ずる。促進性拒絶反応は急性拒絶反応の激しいもの、あるいは超急性拒絶反応のやや穏やかなものであり、移植後 1 週間以内に発生するが、抗 HLA 抗体や補体による移植障害である。急性拒絶反応は移植後 1 週間から 3 カ月の間に起こるが、リンパ球のうち主として細胞傷害性 T 細胞が移植臓器を障害する。

問 34 HLA タイピング技術に関する記述で誤りはどれか。

- a. 初期の HLA タイピングは、リンパ球凝集法により行われていた。
 b. リンパ球細胞傷害性試験はヒト補体活性による細胞傷害を応用している。
 c. 混合リンパ球培養試験はリンパ球の共培養による幼若化を応用している。
 d. LCT 法に用いる抗血清の収集とタイピングの相互解析で HLA は解明されてきた。
 e. DNA タイピング結果と血清学的に同定された HLA 抗原は対応している。

答え b 17.0%

解答者数 a) 18, b) 8, c) 7, d) 0, e) 14

HLA の研究は、1952 年ドセー (J.Dausset) が輸血既往歴のある患者血清中に白血球凝集試験で反応する抗白血球抗体を見いだしたことから始まる。その後、1964 年にテラサキ (P.I. Terasaki) が、白血球凝集試験に代わる、微量リンパ球細胞傷害試験を開発したことから、この方法で同時セットのアロ HLA 抗体を含む抗血清を用いた解析が国際レベルで行われ、HLA の研究を大いに発展させた。細胞傷害試験 (LCT: lymphocyte cytotoxicity test) は、抗原抗体反応と補体依存性反応を応用した方法で、HLA 抗血清と抗原となるリンパ球を反応させた後、ウサギより得た高品質な補体を加え、補体による細胞傷害反応が起きたか否かを観察する。DNA タイピングを行い、粗識別 (low resolution) レベルの結果は、抗血清によるタイピング結果と相応する。このため、日本組織適合性学会では、粗識別レベルの DNA 結果を読み替えて「血清対応型」として報告することとしている。

問 43 HLA 抗原の命名法について正しい組み合わせはどれか。

1. HLA 抗原の命名法では、HLA 遺伝子座の後に“*” (アステリスク) を付記する。
 2. HLA-C 座の抗原名は、補体成分と区別するため、数字の前に“w”を付記する。
 3. HLA-A23 (9) のように記したカッコ内の数字は、スプリット抗原を意味する。

4. HLA-DR51 は, HLA-DR 抗原の中で 51 番目に公認された抗原である。
5. HLA-A33 は, HLA-A19 のスプリット抗原である。
 - a) 1,2 b) 2,3 c) 2,5 d) 3,4 e) 4,5

答え c 23.4%

解答者数 a) 9, b) 19, c) 11, d) 5, e) 5

“*” (アスタリスク) が付記されたタイプは, DNA レベルで識別した結果であることを意味している。HLA-C 座については, 抗原名を示す場合は補体と区別するために Cw と w を付して表記するが, アリル名を示す場合には*がついていて補体と間違える可能性がないため w を取り除いて表記する。

平成 23 年度・認定 HLA 検査技術者試験問題

問 1 連鎖不平衡が成立する条件として適切でないものを選べ。

- a. ボトルネック効果があった。
- b. 組換え頻度が低かった。
- c. 異なる遺伝的背景の集団が交雑した。
- d. 遺伝子の変異率が高かった。
- e. 強い選択圧がかかった。

答え d 正解率 32.6%

問 2 DNA の複製に関与しない酵素はどれか。

- a. DNA ポリメラーゼ
- b. DNA リガーゼ
- c. プライマーゼ
- d. ヘリカーゼ
- e. リストリクシオン・エンドヌクレアーゼ

答え e 正解率 36.2%

問 3 染色体に関する記述について、正しい組合せはどれか。

- 1. 正常ヒトの核型は 46XX または 46XY であり、46 本の常染色体と 1 対の性染色体によって構成されている。
- 2. 常染色体にはその大きさの順に小さい方から 1, 2, 3, と番号が付けられている。
- 3. 減数分裂は受精直後に倍加するゲノム総量を元に戻すことから、「還元分裂」とも呼ばれている。
- 4. 正常ヒト男性の X 染色体は、母性由来である。

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

答え d 正解率 40.4%

問 4 「ハーディー・ワインバーグの法則」について正しい記述はどれか。

- 1. 厳密には有限集団（個体数が有限な集団）の場合のみに成り立つ。
- 2. 厳密には無限集団モデル（個体数が無限である集団モデル）の場合のみ成り立つ。
- 3. その遺伝子座の対立遺伝子が多数の場合でも、原理的に成り立つ。
- 4. その遺伝子座の対立遺伝子が 2 種類のときだけ、原理的に成り立つ。
- 5. HLA 関連の遺伝子座のみに成り立つ。

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

答え c 正解率 45.7%

問5 HLAの研究における業績を古いものから順番に並べたものはどれか。

1. *HLA-A* の発見
2. HLA タンパク質の精製
3. *HLA-D* 遺伝子座の発見
4. *HLA* 遺伝子のクローニング
5. HLA タンパク質分子の三次元立体構造の解明

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

答え b 正解率 23.4%

問6 HLA 遺伝子領域の記述について誤りはどれか。

- a. 熱ショックタンパクをコードする遺伝子を含む。
- b. クラス I 分子を構成する 2 本鎖ポリペプチドをコードする遺伝子を含む。
- c. クラス II 分子を構成する 2 本鎖ポリペプチドをコードする遺伝子を含む。
- d. 染色体上の全 HLA 対立遺伝子を HLA ハプロタイプと呼ぶ。
- e. MICA 遺伝子はクラス I 領域に含まれる。

答え b 正解率 34.0%

問7 HLA の遺伝形式について誤りはどれか。

- a. 一卵性双生児の HLA 型は必ずホモ接合である。
- b. ホモ接合体である両親からヘテロ接合体の子が生まれる。
- c. 祖父と孫では HLA 型を 1 つも共有しない場合がある。
- d. 片親が DR ホモ接合体である兄弟は DR 抗原の 1 つを共有する。
- e. 兄弟間で HLA ハプロタイプが 2 つとも同じ場合がある。

答え a 正解率 87.2%

問8 *HLA-A* 遺伝子座における多様性と進化の特徴について正しい記述はどれか。

- a. この遺伝子座の対立遺伝子の数が一般に他の HLA 以外の多くの遺伝子座に比べて著しく多いのは、突然変異率が大きく異なることによる。
- b. この遺伝子座のヘテロ接合度が他の HLA 以外の多くの遺伝子座に比べて著しく高いのは、突然変異率が大きく異なることによる。
- c. この遺伝子座の SNP が HLA 以外の多くの遺伝子座と比べて非常に多いのは、負の自然選択が働いているからである。
- d. この遺伝子座の SNP が HLA 以外の多くの遺伝子座と比べて非常に多いのは、正の自然選択が働いているからである。
- e. この遺伝子座の対立遺伝子の塩基配列には、正の自然選択が働いているが、アミノ酸配列には正の自然選択は働いていない。

答え d 正解率 44.4%

問9 *HLA* 遺伝子について正しい記述はどれか。

1. *DRA* 遺伝子は *DQAI* 遺伝子より遺伝的多型性に富む。
2. *B* 遺伝子のアレル数は *DRB1* 遺伝子のアレル数より多い。
3. *HLA-A* には、CD8 結合部位の多型のため、CD8 との結合性が低いアレルがある。
4. *DPB1* には splicing 部位の多型のため細胞内ドメイン領域が短いアレルがある。
5. *DRB4* 遺伝子は *HLA-DRB3* 遺伝子よりもアレル数が多い。

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

答え c 正解率 70.0%

問10 いまある民族集団でステロイド 21 水酸化酵素欠損症の本症の発症率が 40,000 出生に 1 例であったとすると、本症原因遺伝子の変異の保因者はこの集団の何人に 1 人程度いると推定できるか。

- 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 b 正解率 19.1%

問11 *HLA-DRB1*04* 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-DRB1*04:01*
- b. *HLA-DRB1*04:03*
- c. *HLA-DRB1*04:05*
- d. *HLA-DRB1*04:06*
- e. *HLA-DRB1*04:10*

答え c 正解率 48.9%

問12 *HLA* 分子による抗原提示について、正しい記述はどれか。

1. 古典的 *HLA* クラス I 分子は CD4 陽性 T 細胞に抗原提示する。
2. 古典的 *HLA* クラス I 分子は CD8 陽性 T 細胞に抗原提示する。
3. 古典的 *HLA* クラス II 分子は CD4 陽性 T 細胞に抗原提示する。
4. 古典的 *HLA* クラス II 分子は CD8 陽性 T 細胞に抗原提示する。
5. 古典的 *HLA* クラス I 分子は NKT 細胞に抗原提示する。

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

答え c 正解率 83.0%

問 13 古典的 HLA クラス II 分子について正しい記述はどれか。

- a. 糖脂質を NKT 細胞に提示する。
- b. シグナルペプチドを NK 細胞に提示する。
- c. 糖鎖抗原を抗体産生細胞に提示する。
- d. 細胞外から取り込んだ抗原を T 細胞に提示する。
- e. 細胞内合成ペプチドを T 細胞に提示する。

答え d 正解率 66.0%

問 14 クラス I 分子に関する記述のうち正しいのはどれか。

1. 古典的クラス I 分子の多くは、がん細胞やウイルス感染細胞に生ずる異常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
2. 古典的クラス I 分子の多くは、正常な細胞に生ずる正常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
3. 非古典的クラス I 分子の多くは、がん細胞やウイルス感染細胞に生ずる異常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
4. 非古典的クラス I 分子の多くは、正常な細胞に生ずる正常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
5. HLA-B 遺伝子とそれに連鎖した HLA-Bw 遺伝子の産物である HLA-B 分子、HLA-Bw 分子はそれぞれ細胞傷害性 T リンパ球、NK 細胞により認識される。

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

答え a 正解率 23.4%

問 15 MICA 分子に関する記述のうち、誤りはどれか。

1. 感染細胞や癌細胞に発現が増強する。
2. NK 細胞を活性化して細胞傷害性を誘導する。
3. 非古典的 MHC クラス I 分子であるが、多型性に富んでいる。
4. $\beta 2m$ と会合する。
5. 分子の先端の溝にはペプチド断片が結合する。

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

答え e 正解率 40.4%

問 16 T リンパ球 (T 細胞) が分化をとげる主要な臓器、組織はどれか。

- a. 骨髄
- b. 胸腺
- c. 脾臓
- d. リンパ節

e. 咽頭扁桃

答え b 正解率 85.1%

問 17 免疫系を構成する細胞のうち、ウイルス感染細胞を直接識別して、これを殺す役割を担っている細胞はどれか。

- a. マクロファージ
- b. 樹状細胞
- c. 細胞傷害性 T 細胞
- d. ヘルパー T 細胞
- e. B 細胞

答え c 正解率 68.1%

問 18 CD4 陽性ヘルパー T (Th) 細胞の記述で誤りはどれか。

- a. HLA クラス II 分子により提示された抗原ペプチドを認識する。
- b. Th1 細胞は IFN γ を産生し、Th2 細胞は IL-4 や IL-5 を産生する。
- c. Th1 細胞は炎症性反応を、Th2 細胞は抗体産生を誘導する。
- d. Th1 細胞と Th2 細胞は、細胞表面に発現する蛋白質の違いにより定義される。
- e. 制御性 T 細胞は、T 細胞の免疫反応を抑制する。

答え d 正解率 42.6%

問 19 プロテアソームによる抗原プロセッシングについて正しい記述はどれか。

- 1. 基質になるタンパク質は立体構造が解かれた後ユビキチン化される。
- 2. 基質タンパク質の立体構造を解くためには ATP が必要である。
- 3. 26S プロテアソームは両端にユビキチン認識サブユニットを結合している。
- 4. プロテアソームは細胞質に存在する。
- 5. プロテアソームによる分解産物はクラス II 分子に結合する抗原ペプチドになる。

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

答え d 正解率 21.7%

問 20 MHC+自己ペプチドとの複合体を認識した T リンパ球に、誘導されることがある不応答状態を何と呼ぶか。

- a. アレルギー
- b. アポトーシス
- c. アナジー (アネルギー)
- d. 自己免疫
- e. バイスタンダー効果

答え c 正解率 26.1%

問 21 TAP (transporters associated with antigen processing) について正しい記述はどれか。

1. 小胞体内にクラス I 分子にペプチドを輸送する働きがある。
2. 遺伝子変異によりクラス I 発現欠損症 (ベアーリンフォサイト症候群) を発症することがある。
3. 小胞体内でクラス II 分子にペプチドを結合させる働きがある。
4. エンドゾーム内でクラス I 分子にペプチドを結合させる働きがある。
5. エンドゾーム内でクラス II 分子にペプチドを結合させる働きがする。

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

答え a 正解率 52.2% (H18 年, 48%)

問 22 がん抗原に由来するペプチドを用いたがんの免疫療法に関する記述について、誤りはどれか。

1. 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。
2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 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。

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

答え b 正解率 45.7% (H22 年, 43%)

問 23 正常細胞には、ほとんど発現せず、主に感染細胞やがん細胞の表面に発現する分子はどれか。

- a. サイトカインレセプター
- b. ケモカイン
- c. HLA-DR 分子
- d. MICA 分子
- e. Toll-like レセプター

答え d 正解率 53.2%

問 24 免疫担当細胞のうち ADCC (抗体依存性細胞性細胞傷害) を担うものはどれか。

- a. 樹状細胞
- b. ナチュラルキラー (NK) 細胞
- c. NKT 細胞
- d. T 細胞
- e. B 細胞

答え b 正解率 12.8%

問 25 下記の疾患で、疾患感受性が特定の HLA 対立遺伝子と最も強く相関するものはどれか。

- 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. グレーブス病
- e. I 型糖尿病

答え b 正解率 91.5%

問 26 HLA と疾患感受性について誤りはどれか。

- 1. ナルコレプシーは、*HLA-DRB1*15:01*, *HLA-DQB1*06:02* と非常に強く相関する。
- 2. HLA-B27 と腸内細菌のクレブシエラには共通のアミノ酸配列が存在する。
- 3. 強直性脊椎炎と HLA-B27 が相関するのは日本人だけである。
- 4. 強直性脊椎炎の診断のために HLA 検査は保険適用となっている。
- 5. ベーチェット病の診断補助に HLA 検査は有用である。

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

答え d 正解率 78.3%

問 27 下記の疾病に関する記述のうち誤っているのはどれか。

- a. 先天性免疫不全症の原因のひとつに TAP 遺伝子異常がある。
- b. 遺伝性非ポリポーシス大腸がんでは、HLA クラス I 遺伝子の発現増強が認められる。
- c. ヘモクロマトーシスの原因遺伝子 (HFE) は、鉄 (Fe) 代謝に関与する。
- d. Bare Lymphocyte Syndrome 患者では、主に HLA クラス II 遺伝子の発現が欠損する。
- e. 白血病細胞では、HLA 領域のヘテロ接合性消失を認めることがある。

答え b 正解率 44.5% (H21 年, 52%)

問 28 患者対照関連解析 (Case control association study) について正しいものを選び。

- 1. 患者群と対照群における対立遺伝子の頻度、遺伝子型の頻度の違いを統計学的に検証する方法である。
- 2. 多因子疾患・ありふれた疾患の遺伝的要因の解析に有効な方法である。
- 3. 少ないサンプル集団でも信頼性の高い結果が得られる。
- 4. 人種、民族の遺伝的背景を考慮しなくても信頼できる解析結果が得られる。
- 5. オッズ比を算出することにより、ある遺伝子型の他の遺伝子型に対する相対的な病気のかかりやすさを推定できる。

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

答え c 正解率 74.5%

問 29 拒絶反応の反応様式で誤りはどれか。

1. 慢性拒絶反応は抗体とキラー T 細胞により移植片障害が生じる。
2. 促進性拒絶反応はキラー T 細胞により移植片障害が生じる。
3. 超急性拒絶反応は抗体, 補体により移植片障害が生じる。
4. 急性拒絶反応はキラー T 細胞により移植片障害が生じる。
5. 急性拒絶反応は抗体による移植片障害である。

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

答え c 正解率 27.7%

問 30 拒絶反応について誤りはどれか。

- a. 超急性拒絶反応は血流再開後数分~24 時間以内に起こる。
- b. 促進性拒絶反応は移植後 2~7 日ころにおこる。
- c. 急性拒絶反応は移植後 8~100 日ころに起こる。
- d. 超急性拒絶反応への有効な治療法は無い。
- e. 急性拒絶反応への有効な治療法は無い。

答え e 正解率 48.9%

問 31 AHG-LCT 法について正しい記述はどれか。

1. AHG-LCT 法に使用するヒト IgG の L 鎖に対する抗体は κ 型と λ 型のどちらか一方を使用する。
2. AHG-LCT 法に使用するヒト IgG の L 鎖に対する抗体は κ 型と λ 型の両方を使用する。
3. AHG-LCT 法では毎回, コントロールとして陰性血清, 抗体価既知陽性血清を用い確実に検出感度が保たれていること, 非特異的な細胞傷害性の無いことを確認しなければならない。
4. AHG-LCT 法は非常に簡便で安定した検査法であることから, 被検血清は 1 回の検査で充分である。
5. AHG-LCT 法は蛍光抗体法と同等の感度を得ることができる検出方法である。

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

答え b 正解率 95.7%

問 32 マイナー組織適合抗原について誤りはどれか。

1. 主に HLA クラス I に結合して拒絶反応を誘導する。
2. T 細胞レセプターによって認識可能である。
3. 同種 (アロ) 反応を誘導する。
4. GVHD の原因とはならない。
5. 全ての臓器に発現している。

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

答え e 正解率 76.6%

問 33 HLA に対する抗体の検出に関する記述で正しいものはどれか。

1. LCT 法で抗 HLA 抗体を検出する場合、抗グロブリン製剤の影響は受けない。
2. 精製 HLA 抗原を使用した抗 HLA 抗体検査試薬は抗 HLA 抗体のみを検出する。
3. パネル細胞を使用した抗 HLA 抗体の検出では、一部の抗 HLA 抗体を見逃すおそれがある。
4. Single antigen 試薬は抗 HLA 抗体検査試薬の中で最も検出感度が高い。
5. Single antigen 試薬は広範囲特異性を示す抗 HLA 抗体の検出には適さない。

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

答え d 正解率 80.9%

問 34 HLA タイピング技術に関する記述で誤りはどれか。

- a. 初期の HLA タイピングは、リンパ球凝集法により行われていた。
- b. リンパ球細胞傷害性試験はヒト補体活性による細胞傷害を応用している。
- c. 混合リンパ球培養試験はリンパ球の共培養による幼若化を応用している。
- d. LCT 法に用いる抗血清の収集とタイピングの相互解析で HLA は解明されてきた。
- e. DNA タイピング結果と血清学的に同定された HLA 抗原は対応している。

答え b 正解率 17.0%

問 35 MLR (リンパ球混合培養反応) について正しいのはどれか。

1. 一次 MLR は HLA-DP 抗原のタイピングに用いられていた。
2. HLA-D 抗原のタイピングには、HLA-D ヘテロ接合体の細胞が必要である。
3. HLA-DR 抗原の差異が一次 MLR 反応を強く誘導する。
4. MLR は、混合培養した刺激細胞を非自己として認識した反応細胞に増殖反応が誘導される。
5. MLR の反応性の測定には、一般的にエオジン染色が用いられている。

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

答え d 正解率 53.2%

問 36 T 細胞が示すアロ反応性の記述について、誤りはどれか。

1. アロ反応とは、遺伝的背景が異なる同種個体に発現する抗原に対する反応である。
2. ヒトの場合、T 細胞にアロ反応性を誘導する最も強い要因は、HLA の違いである。
3. HLA が完全一致であれば、T 細胞のアロ反応は起こらない。
4. 臓器移植の際に起こる細胞性拒絶反応では、キラー T 細胞のみが障害を引き起こす。
5. 造血幹細胞移植に際し、ドナー由来の T 細胞のアロ反応により、GVH (移植片対宿主) 反応が発生することがある。

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

答え d 正解率 80.9%

問 37 HLA 対立遺伝子の DNA 検査法について正しい記述はどれか。

- a. PCR-RFLP 法は制限酵素により DNA を切断して断片長多型を検出する。
- b. PCR-SSP 法は DNA 増幅装置を必要としない。
- c. PCR-SBT 法はプローブとの結合を検出する方法である。
- d. PCR-SSOP 法はプライマーとの結合を検出する方法である。
- e. PCR-SSCP 法は 2 本鎖の DNA の構造を調べる方法である。

答え a 正解率 76.6%

問 38 HLA 遺伝子と抗原型の対応について誤りはどれか。

1. A*02:10 と A210
2. B*15:02 と B62 (15)
3. C*03:02 と Cw9 (w3)
4. DRB1*15:01 と DR15 (2)
5. DQB1*03:01 と DQ7 (3)

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

答え b 正解率 59.6%

問 39 2010 年 4 月より, HLA アリ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が, 新しい記載法について正しいのはどれか。

1. 新たな HLA アリルは, WHO 命名委員会で公認・命名され 1 年おきに公表される。
2. 第 2 区域は非同義置換を示すアリルを判別する領域である。
3. 各区域の最大数字は 99 である。
4. 第 3 区域は同義置換を示すアリルを判別する領域である。
5. 第 4 区域は 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リルを判別する領域である。

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

答え e 正解率 63.0%

問 40 HLA アリルの表記法で誤りはどれか。

1. HLA-A*24*09P
2. HLA-A*24:99
3. HLA-A*92:01
4. HLA-DRB1*15:01/16:01

5. HLA-Cw*03:03

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

答え c 正解率 80.9%

問 41 遺伝子レベルでの HLA 対立遺伝子の命名法について正しい記述の組み合わせはどれか。

1. 同じアミノ酸配列をもった HLA 分子であっても塩基配列が違っている場合を非同義置換という。
2. WHO 命名委員会では偽遺伝子についても規定している。
3. WHO 命名委員会では MIC 遺伝子や TAP 遺伝子についても規定している。
4. 2011 年 7 月までの WHO 命名委員会の報告には、HLA-DRB1 遺伝子に null アリルの報告がある。
5. 2011 年 7 月までの WHO 命名委員会の報告には、HLA-E 遺伝子に null アリルの報告がある。

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

答え d 正解率 30.4%

問 42 HLA-DRB 遺伝子ハプロタイプについて正しいのはどれか。

1. DR2 (DR15, DR16) ハプロタイプは、DRB52 遺伝子を連鎖している。
2. DR3, DR5, DR6 ハプロタイプのパブリック抗原は、DR53 である。
3. DRB3, DRB4, DRB5 の 3 遺伝子は、多型性を示す。
4. DR1, DR8, DR10 ハプロタイプで発現する DRB 遺伝子は、一般に 1 個である。
5. DR4, DR7, DR9 ハプロタイプで発現する DRB 遺伝子は、通常 DRB1 と DRB4 遺伝子である。

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

答え e 正解率 39.1% (H19 年, 48.8%)

問 43 HLA 抗原の命名法について正しい組み合わせはどれか。

1. HLA 抗原の命名法では、HLA 遺伝子座の後に“*” (アステリスク) を付記する。
2. HLA-C 座の抗原名は、補体成分と区別するため、数字の前に“w”を付記する。
3. HLA-A23 (9) のように記したカッコ内の数字は、スプリット抗原を意味する。
4. HLA-DR51 は、HLA-DR 抗原の中で 51 番目に公認された抗原である。
5. HLA-A33 は、HLA-A19 のスプリット抗原である。

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

答え c 正解率 23.4%

問 44 再生医療と HLA に関する記述について正しいのはどれか。

1. 自己の幹細胞、またはそれに由来する細胞・組織を用いる場合は、拒絶反応を考慮する必要性がない。

- 自家細胞・組織については、HLA 抗原の適合を考慮する必要はない。
- 自家細胞・組織については、発生、分化が進むにつれて、発現分子が異なるので、HLA 抗原の適合を考慮する必要がある。
- 同種細胞・組織については、HLA 抗原の適合を考慮する必要があり、不適合の場合には免疫抑制剤を投与しなければならない。
- 同種細胞・組織については HLA 抗原の適合を考慮する必要があるが、不適合の場合には再生細胞・組織を認識する T 細胞レパトワが多すぎて、免疫抑制剤を投与しても拒絶反応を抑止することはできない。

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

答え c 正解率 4.3%

問 45 組織適合性検査について、誤っている記述はどれか。

- 直接交差試験では、ドナー細胞とレシピエント血清の反応を測定する。
- DSA 陽性は移植禁忌である。
- FCXM は補体非依存性抗体を検出できる。
- 直接交差試験陰性、PRA 陽性の場合、移植不可である。
- CDC-XM 陰性、FCXM 陽性の場合、HLA 抗体は必ず陰性である。

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

答え e 正解率 74.5%

問 46 ドナー細胞とレシピエント血清による交差適合試験法として誤りはどれか。

- PCR-SSP (Sequence specific primers) 法
- MLC (mixed lymphocyte culture) 法
- LCT (リンパ球細胞傷害試験) 法
- MAILA (Monoclonal antibody-specific immobilization of lymphocyte antigens) 法
- LIFT-FCM (lymphocyte immunofluorescence test-flow cytometry) 法

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

答え a 正解率 97.9%

問 47 骨髄移植のドナー選択について正しい記述の組合せはどれか。

- HLA-A,B アリル適合は HLA-C アリル適合より評価点が高い。
- ABO 式血液型の一致は Rh 式血液型一致より評価点が高い。
- 居住している都道府県でドナーが発生した場合に、選択される可能性が高い。
- 年齢が 20 代よりも 30 代の方が評価点が高い。
- ドナー体重とレシピエント体重の比率は評価点に加味される。

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

答え c 正解率 54.3%

問 48 造血幹細胞移植に関する記載のうち誤りはどれか。

1. 骨髄移植におけるドナーの骨髄採取は、全身麻酔下に後腸骨を部分切除する。
2. 自家末梢血造血幹細胞採取は患者の化学療法（抗がん剤治療）後に、末梢白血球が増加した時期に成分採血装置を用いて採取する。顆粒球増殖因子（G-CSF）は使用しない。
3. 同種末梢血造血幹細胞採取では、健常人に顆粒球増殖因子（G-CSF）を注射する。
4. 日本における骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植における骨髄採取は、患者と同じ病院で採取することを原則にしている。
5. 臍帯血バンクにおいて、採取後の臍帯血は凍結保存する。

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

答え b 正解率 78.3%

問 49 輸血に関する正しい記述はどれか。

1. 新生児血小板減少症の発症に關与する抗 HLA 抗体は、クラス I 抗体よりもクラス II 抗体に対するものが多い。
2. 新生児血小板減少症に關与する抗 HPA 抗体産生者と HLA アリルとの関連は、白人では認められているが日本人には認められない。
3. ABO 型不適合輸血では、患者が抗 HLA 抗体を保有していると重症化する。
4. 赤十字血液センターには、HLA 型と HPA 型が既知のドナーが登録されている。
5. 抗 HLA 抗体を保有する患者には、ABO 適合よりも HLA が適合する血小板輸血を優先して実施する。

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

答え e 正解率 76.1%

問 50 DNA 抽出に用いる末梢血液に添加する抗凝固剤として最適なのはどれか。

- a. クエン酸ナトリウム
- b. フッ化ナトリウム
- c. EDTA
- d. ヘパリン
- e. シュウ酸カリウム

答え c 正解率 84.8%