

平成 28 年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題に関する報告

平成 28 年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題に関する報告

木村 彰方¹⁾・一戸 辰夫²⁾・太田 正穂³⁾・田中 秀則⁴⁾・徳永 勝士⁵⁾・
成瀬 妙子¹⁾・西村 泰治⁶⁾・平山 謙二⁷⁾・湯沢 賢治⁸⁾
(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⁾ 東京医科歯科大学難治疾患研究所

²⁾ 広島大学原爆放射線医科学研究所

³⁾ 信州大学医学部

⁴⁾ HLA 研究所

⁵⁾ 東京大学大学院医学研究科

⁶⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部

⁷⁾ 長崎大学熱帯医学研究所

⁸⁾ 国立病院機構水戸医療センター

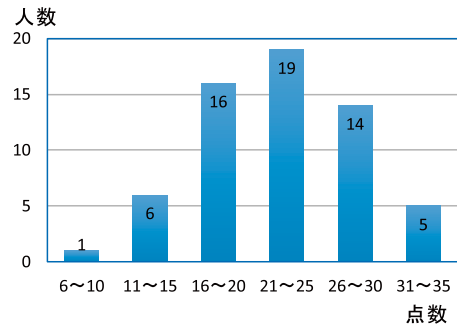
日本組織適合性学会 HLA 検査技術者・組織適合性指導者認定制度による第 11 回認定制度試験を、第 25 回日本組織適合性学会大会中の平成 28 年 10 月 22 日(土)に、大会会場の北海道大学学術交流会館 1 階第 4 会議室にて実施した。また、同時時間帯に北海道大学学術交流会館講堂において、同一問題を利用して模擬試験(受験者 61 名)を実施した。

模擬試験受験者の内訳は、検査技術者 44 名、研究者 6 名、臨床医 1 名、その他 10 名であり、認定資格については、認定検査技術者 11 名、認定組織適合性 5 名であった。HLA 検査(または研究)従事歴は、回答があった 60 名についてみると、3 年未満が 27 名、3 年～5 年が 9 名、5 年以上 10 年以下が 19 名、それ以上が 5 名であった。

試験問題は全 50 問とした。模擬試験の点数分布は右図に示す通り、平均 22.4 点、標準偏差 5.9 点であった。模擬試験における各問正答率は 8.2% から 78.7% (平均 44.8%, 標準偏差 19.1%) であった。また、過年度出題問題と同一もしくは類似した問題を 8 題含んでいたが、模擬試験におけるそれら過去問の正答率は 21.3% から 78.7% (平均 57.6%, 標準偏差 19.7%) であった。

なお、平成 27 年度試験問題については、模擬試験(49 点満点)の平均 24.4 点、標準偏差 5.0 点、各問正答

認定制度模擬試験 点数分布



模擬試験受験者数	61名
平均点	22.4
標準偏差	5.9
最高点	35
最低点	6
中央値	22

率は 4.7% から 85.9% (平均 49.8%, 標準偏差 20.7%) であったことから、平成 28 年度試験問題は例年に比較して難易度が高かったと言える。

平成 28 年度の試験問題および正解と正答率 40% 以下であった問題等の解説を次ページ以降に示す。

平成 28 年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題・正解と難問の解説

試験問題および正解は以下に示す通りであった。また、模擬試験における各問の正答率と代表的な誤答（正解よりも頻度が高かった誤答には下線）を記載した。

模擬試験正答率が 40% 未満であった問題は 20 問あったが、そのうち 5 問は正答率が 20% 未満と 5 択問題でのランダムな選択率よりも低く、誤った知識が普及していることが危惧される。正答率 40% 未満の難問については、理解の助けとすために解説を加えているため、会員諸氏におかれては、これらの解説を読んで知識を確認していただきたい。

問題 1 MHC クラス II 分子の α 鎖と β 鎖との会合に関与しない化学結合を a～e のうちから一つ選べ

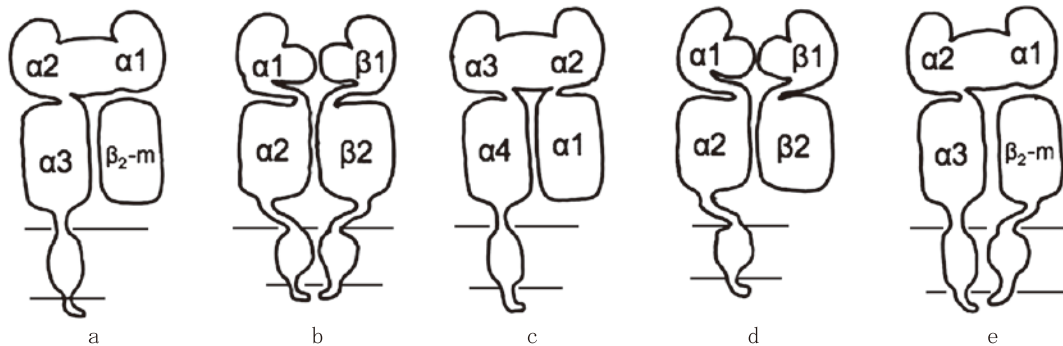
- ジスルフィド結合
- 静電（イオン）結合
- 疎水結合
- 水素結合
- ファンデルワールス力

正解：a

正解率：11.5%（代表的な誤答：e, b, c）

【解説】MHC クラス II 分子の α 鎖、 β 鎖は、それぞれの内部にジスルフィド結合が認められるが、 α 鎖と β 鎖の間にはジスルフィド結合は形成されない。

問題 2 MHC クラス I 分子を模式的に表した最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ



正解：a

正解率：65.6%（代表的な誤答：b, e）

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

正解率：19.7% (代表的な誤答：c, b)

【解説】平成 26 年度第 3 問の類似問題である。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. Dausset 博士は頻回輸血を受けた患者や妊婦において、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であり, 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である。

問題 4 HLA-A2 抗原の遺伝子型に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- 日本人, 白人, 黒人のいずれでも *HLA-A*02:01* の頻度がもっとも高い
- 白人に特徴的なアリルは *HLA-A*02:02* である
- 黒人に特徴的なアリルは *HLA-A*02:03* である
- 中国人に特徴的なアリルは *HLA-A*02:04* である
- 日本人でもっとも頻度が高いアリルは *HLA-A*02:06* である

正解：a

正解率：45.9% (代表的な誤答：b, c)

【解説】問題文に白人, 黒人を用いているが, 差別用語とみなす意見もあるため, 最近では, それぞれをヨーロッパ系集団 (ヨーロッパ系コーカソイド集団), アフリカ系集団と表現するのが望ましいとされる。

問題 5 真核生物の染色体に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- 2 本の染色分体からなるときがある
- 1 本の染色分体からなるときがある
- 通常, 1 個のセントロメアを有している
- 光学顕微鏡で観察できる
- DNA だけでできている

正解：e

正解率：50.8%（代表的な誤答：c）

問題 6 減数分裂に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. DNA は第一減数分裂と第二減数分裂とのあいだに複製される
- b. 第一減数分裂前期の父母由来の相同染色体はそれぞれ 4 個の染色分体になる
- c. 第一減数分裂後期に父母由来の相同染色体は互いに別の娘細胞に分離する
- d. 第二減数分裂の前期に交差（乗換え）が起こる
- e. 第二減数分裂は、2 倍体から半数体に染色体の数を減少させる

正解：c

正解率：24.6%（代表的な誤答：d, b）

【解説】DNA の複製は第一減数分裂の前までに複製されている。第一分裂前期には父母由来の相同染色体が対合し、それぞれ 2 個の染色分体になる。染色体の交差（乗換え）が起こるのは第一減数分裂の中期である。第一減数分裂では 2 倍体から 1 倍体、第二減数分裂では 1 倍体から半数体に染色体数が減少する。

問題 7 各種動物の MHC 遺伝子座のシンボルとして誤っている記号を a～e のうちから一つ選べ

- a. マウスの *H-2*
- b. ラットの *RT*
- c. ウシの *BoLA*
- d. アカゲザルの *Mamu*
- e. チンパンジーの *Cpz*

正解：e

正解率：21.3%（代表的な誤答：d, c, b）

【解説】チンパンジーの MHC 座のシンボルは *ChLA* である。

問題 8 新規 HLA アリルの命名に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 発見者が命名して WHO 命名委員会に登録する
- b. 国際ワークショップで承認された配列を発見者が WHO 命名委員会に登録し命名される
- c. 発見者が国際ワークショップで発表した配列に自動的に WHO 命名委員会が命名する
- d. 発見者が公的塩基配列データベースに登録した配列に WHO 命名委員会が命名する
- e. 新規の命名には、塩基配列 6 桁レベル以上の決定が必要である

正解：d

正解率：52.5%（代表的な誤答：b）

問題 9 HLA 遺伝子群の多型に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. HLA クラス I 遺伝子のうち最も多型に富むのは HLA-C である
- b. HLA クラス II 遺伝子では、 α 鎖の遺伝子と β 鎖遺伝子のどちらにもアミノ酸置換を伴う多型がある
- c. HLA クラス I 遺伝子の多型は第 1 エクソンにもっとも多く観察される

- d. HLA クラス II 遺伝子の多型は第 3 エクソンにもっとも多く観察される
- e. HLA クラス II β 鎖遺伝子の多型は細胞外ドメインに限られる

正解：b

正解率：63.9%（代表的な誤答：d）

問題 10 HLA に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 血小板はクラス I 分子とクラス II 分子を発現する
- b. 顆粒球はクラス I 分子とクラス II 分子を発現する
- c. B 細胞はクラス I 分子とクラス II 分子を発現する
- d. クラス I 分子は α 鎖と β 鎖により構成される
- e. $\beta 2$ ミクログロブリンはクラス II 分子の構成成分である

正解：c

正解率：67.2%（代表的な誤答：b）

問題 11 HLA クラス I 分子の構造に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. α 鎖と β 鎖の 2 本の膜結合型タンパク質により構成される
- b. α ヘリックスと β シート構造により抗原ペプチド収容溝が作られる
- c. 結合する抗原ペプチドの多くは 9～11 個のアミノ酸により構成される
- d. 多型を示すアミノ酸配列は抗原ペプチド収容溝に集中している
- e. CD8 と結合する部分は抗原ペプチド収容溝とは異なる

正解：a

正解率：62.3%（代表的な誤答：e）

問題 12 HLA 領域に存在する以下の遺伝子の中で、偽遺伝子を a～e のうちから一つ選べ

- a. *HLA-E*
- b. *HLA-C*
- c. *MIC-C*
- d. *TNF-A*
- e. *PSMB9*

正解：c

正解率：45.9%（代表的な誤答：d, e）

問題 13 MIC 分子について、正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. MIC-A 分子と MIC-B 分子は細胞膜上で互いに会合している
- b. MIC 分子は HLA クラス II 様分子である
- c. MIC 分子は腸管上皮細胞や樹状細胞などに特異的に発現する
- d. ストレスなどの刺激により、MIC-B 分子が $\beta 2$ ミクログロブリンと結合する

e. MIC-A, MIC-B のどちらも NK レセプターの働きの関与しない

正解：c

正解率：36.1% (代表的な誤答：d, b)

【解説】MIC-A 分子と MIC-B 分子は、互いに独立して細胞膜上に発現する。MIC 分子は HLA クラス I 様の分子であるが、 β 2 ミクログロブリンとは会合していない。MIC-A 分子、MIC-B 分子ともに、活性化型 NK レセプターである NKG2D のリガンドとなる。

問題 14 次の遺伝子のうちクラス II 領域に位置するものを a～e のうちから一つ選べ

- a. *GABBR1* (ガンマアミノ酪酸レセプター遺伝子)
- b. *PSMB9* (プロテアソームサブユニット遺伝子)
- c. *C2* (補体遺伝子)
- d. *TNF* (腫瘍壊死因子遺伝子)
- e. *TAPBP* (TAP 結合タンパク質遺伝子)

正解：b

正解率：16.4% (代表的な誤答：d, e)

【解説】*GABBR1* はクラス I 領域の外側 (テロメア側)、*C2* と *TNF* はクラス III 領域、*TAPBP* (タパシン遺伝子) はクラス II 領域の外側 (セントロメア側) にマップされる。クラス II 領域にマップされるのは *PSMB9* である。*PSMB9* は *TAP1*、*PSMB8* は *TAP2* とそれぞれセットになって重複している。

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

1. ウイルスやある種の細菌など、細胞質内の病原体に由来するペプチドを細胞傷害性 T 細胞に提示する
 2. HLA クラス I 分子はペプチドを結合しないと細胞表面に安定して発現できない
 3. 多くの有核細胞は、細胞外の抗原に由来するペプチドを HLA クラス I 分子に結合して T 細胞に提示する
 4. スーパー抗原は HLA クラス I 分子と T 細胞レセプターに結合して、ペプチド特異的に T 細胞を活性化する
 5. ウイルス感染細胞では HLA クラス I 分子の発現が低下していることがある
- a 1, 2 b 1, 3 c 2, 3 d 3, 4 e 4, 5

正解：d

正解率：42.6% (代表的な誤答：c, e)

問題 16 *HLA-DRB* 遺伝子ハプロタイプに関して、誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. *DR1*, *DR8*, *DR10* ハプロタイプには、*DR51* 抗原をコードする遺伝子がない
- b. *DR2* (*DR15*, *DR16*) ハプロタイプでは、発現する *DRB* 遺伝子が 2 個ある
- c. *DR3*, *DR5*, *DR6* ハプロタイプには、*DR52* 抗原をコードする遺伝子がある
- d. *DR4*, *DR7*, *DR9* ハプロタイプでは、発現する *DRB* 遺伝子は 1 個のみである
- e. すべてのハプロタイプで、*DR α* 鎖をコードする遺伝子は 1 個である

正解：d

正解率：42.6% (代表的な誤答：e, b)

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

- HLA-E
- HLA-DM
- HLA-DP
- プロテアソーム (LMP)
- トランスポーター (TAP)

正解：b

正解率：29.5% (代表的な誤答：e, d)

【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。HLA-DP はクラス II 分子である。プロテアソーム (LMP, 遺伝子名は *PSMB8* と *PSMB9*) は、細胞内タンパクの分解に関わる。また、トランスポーター (TAP, 遺伝子名は *TAP1* と *TAP2*) は、細胞質内のペプチドを小胞体内に輸送する。

問題 18 抗原提示における HLA 分子の機能に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- HLA-A 分子および HLA-B 分子は内在性抗原因由来のペプチドを T 細胞に提示するが、HLA-C 分子は T 細胞の活性化に抗原ペプチドを必要としない
- TAP 遺伝子は HLA クラス II 遺伝子領域内に位置し、その転写産物は MIIC (クラス II コンパートメント) へのペプチドの輸送を行う
- HLA-DO 分子は樹状細胞のみに発現し、HLA-DM を介した抗原提示を制御する
- MICA/MICB は $\gamma\delta$ T 細胞を活性化できるが、ペプチドは提示しない
- HLA-C 分子は NK 細胞レセプター (NKG2A) のリガンドである

正解：d

正解率：23.0% (代表的な誤答：e, b)

【解説】 HLA-C は、HLA-A および HLA-B と同様に内在性抗原因由来のペプチドを結合する。TAP は小胞体へのペプチドの輸送に関わる。HLA-DO 分子は HLA-DM 分子に結合して、endosome/lysosome 内での HLA クラス II 分子への抗原ペプチド結合を抑制するが、HLA-DO や HLA-DM が直接抗原を結合・提示している証拠はない。HLA-C は NK 細胞レセプター (KIR) のリガンドである。

問題 19 NK 細胞に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- がん細胞を殺すことができる
- ウイルス感染細胞を殺すことができる
- 抗体を産生する
- アロ細胞を殺すことができる
- ADCC (抗体依存性細胞傷害) 活性をもつ

正解：c

正解率：77.0% (代表的な誤答：e)

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

- T 細胞の免疫寛容は胸腺の皮質で誘導される
- 感染が引き金となり自己に対する免疫寛容が破綻することがある
- 免疫寛容が破綻すると自己免疫疾患になることがある
- 制御性 T 細胞は免疫寛容の維持に関与している
- 末梢組織においても T 細胞の免疫寛容が誘導される

正解：a

正解率：39.3% (代表的な誤答：e)

【解説】T 細胞の免疫寛容は、胸腺の髄質における「自己反応性 T 細胞の負の選択 (除去)」と末梢における「自己反応性 T 細胞のアネルギー (不応答性誘導)」により担われているため、誤りは a。その他の選択肢の記述は正しい。

問題 21 T 細胞と T 細胞レセプター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

- T 細胞レセプターは、主に MHC 分子に結合したペプチド等の比較的低分子量の物質を認識する
 - T 細胞レセプターは、抗原ペプチドと MHC の複合体を特異的に認識する
 - T 細胞が非自己 MHC を認識する際には抗体の介在を必要とする
 - 1 個の末梢血 T 細胞には、 $\alpha\beta$ 型と $\gamma\delta$ 型の T 細胞レセプター分子がともに発現している
 - T 細胞レセプター遺伝子の組み換えによる T 細胞の分化は、主に抗原刺激後に所属リンパ節で起こる
- a 1,2 b 1,5 c 2,3 d 3,4 e 4,5

正解：a

正解率：59.0% (代表的な誤答：c)

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

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

正解：d

正解率：29.5% (代表的な誤答：c, e)

【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。抗原のプロセッシングは、MHC 分子に結合する抗原ペプチドが産生される過程で起こる。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。一方、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。

問題 23 MHC がウイルスの変異に大きな影響を及ぼす理由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. 特定の MHC に結合して提示されるウイルス抗原ペプチドを発現する細胞が T 細胞による攻撃を受け排除されるため
 2. 抗原提示細胞にウイルスが感染した際にウイルス抗原由来のペプチドが産生されないことがあるため
 3. ウイルスゲノムの変異により, ある特定の MHC 分子にウイルス抗原ペプチドが結合できなくなり, ウイルス感染細胞が T 細胞による認識を回避して生き残ることがあるため
 4. ウイルス感染細胞を攻撃する NK 細胞が MHC クラス I 分子を発現しない細胞を選択的に排除するため
 5. MHC 分子を介してウイルスが細胞内へ侵入する機会が多いため
- a 1,5 b 2,4 c 1,3 d 2,3 e 3,5

正解: c

正解率: 49.2% (代表的な誤答: d)

問題 24 がん細胞ではしばしば MHC クラス I 分子の発現が低下あるいは欠損している。このようながん細胞を特異的に識別して排除する細胞を a～e のうちから一つ選べ

- a. マクロファージ
- b. 樹状細胞
- c. T 細胞
- d. B 細胞
- e. NK 細胞

正解: e

正解率: 63.9% (代表的な誤答: a, b)

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

1. 臍島分離細胞は通常門脈に注入する
 2. 皮膚移植では角膜移植と同様に拒絶反応は起こらない
 3. 移植された他人の骨は自分の骨に作り替えられる
 4. わが国の臓器移植法には骨や皮膚の移植に関する規定がない
 5. 日本臓器移植ネットワークのコーディネーターが骨や皮膚等の組織移植の承諾を取っている
- a 1,2,3 b 1,2,4 c 3,4,5 d 1,3,5 e 1,3,4

正解: e

正解率: 32.8% (代表的な誤答: d, b)

【解説】 他人からの皮膚移植 (一般に真皮を含む) では拒絶反応が起こることがある。骨や皮膚の組織移植は, 日本臓器移植ネットワークでは取り扱わない。また, 骨や皮膚の移植に関する規則等は制定されていない。

問題 26 わが国における腎臓移植に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 夫婦間の腎臓移植は禁止されている
- b. 生体臓器移植が可能なのは腎臓に限られる
- c. 腎臓移植の約 20% は生体腎移植である

- d. 一般に、腎臓移植後 1 年までに免疫抑制剤の投与を中止できる
- e. 死後の腎提供は心停止後でも可能である

正解：e

正解率：78.7% (代表的な誤答：c)

問題 27 原発性の脳腫瘍で治療中の 30 歳男性の患者が、治療効果がなく脳死状態となり、家族から臓器提供の申し出があった。本人の臓器提供意思表示カードには何も記載がないが、生前に家族との話の中で提供の意思があったとのことである。この場合の対応として最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 脳腫瘍であるため、臓器提供できない
- b. 臓器提供意思表示カードに同意のサインがないため、臓器提供できない
- c. 臓器提供意思表示カードに同意のサインがないため、脳死下の臓器提供はできないが、心停止後の臓器提供は可能である
- d. 臓器提供意思表示カードがなくても、生前の意思を家族が確認しているので臓器提供は可能である
- e. 上記のいずれでもない

正解：d

正解率：47.5% (代表的な誤答：a)

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

- a. 腎
- b. 肝
- c. 心
- d. 肺
- e. 脾

正解：b

正解率：27.9% (代表的な誤答：c)

【解説】脳死臓器移植は日本臓器移植ネットワークを介して実施されるが、肝臓移植のレシピエント選定において、ドナーとのクロスマッチ検査は必須でない。

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

正解率：27.9%（代表的な誤答：e, c）

【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。HLA-C 座の不適合があると、急性 GVHD の発症頻度は高まるが、白血病症例の場合には無病再発期間や生存期間はむしろ延長する。これはドナー T 細胞による白血病細胞の排除 (GVLD) による効果と考えられている。非血縁者間造血幹細胞移植は、同程度の HLA マッチングを行っても、血縁者間造血幹細胞移植に比較して、重症急性 GVHD の頻度が高い。これは、HLA 以外の遺伝子座のミスマッチの効果によると考えられる。

問題 30 輸血後 GVHD に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- 輸血血液中に含まれる B リンパ球がレシピエントの HLA 抗原に対する抗体を産生することによって起こる
- 輸血血液に使用前 15～50 Gray の放射線照射を行うことで発症予防が可能である
- 輸血を受けてから 1～2 週間後に発熱、紅斑が出現するが、I 度～II 度のものは無菌室で輸血を繰り返すと回復する
- 受血者が HLA ホモ接合の場合に起こりやすい
- 発症を回避するために、全ての輸血用血液は HLA 検査を行う

正解：b

正解率：67.2%（代表的な誤答：d）

問題 31 輸血に関して誤っている記述の組み合わせを a～e のうちから一つ選べ

- 免疫学的要因の PTR（血小板輸血不応）に関与する抗体は、抗 HPA 抗体よりも抗 HLA 抗体の方が多い
 - HLA 適合血小板のみを輸血すれば、新たに抗 HLA 抗体は産生されない
 - HLA 適合血小板の ABO 異型輸血で、患者の抗 A 抗 B 抗体価が高力価である場合には溶血性副作用の原因になる
 - HLA クラス I を適合させた血小板で輸血効果がない場合には、抗 HLA クラス II 抗体の関与を考える
 - 患者の HLA 遺伝子型と全く一致しないものも HLA 適合血小板製剤となる
- a. 1, 2, 3 b. 1, 2, 5 c. 1, 4, 5 d. 2, 3, 4 e. 3, 4, 5

正解：d

正解率：63.9%（代表的な誤答：e, b）

問題 32 日本人集団における疾患と感受性 HLA アレルの組合せで誤っているものを a～e のうちから一つ選べ

- 高安動脈炎と HLA-B*52
- 関節リウマチと HLA-DRB1*04:05
- 全身性エリテマトーデスと HLA-DRB1*15:01
- インスリン自己免疫症候群と HLA-DRB1*04:06
- B 型慢性肝炎と HLA-DRB1*09:01

正解：e

正解率：42.6%（代表的な誤答：a, c）

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

正解率：27.9%（代表的な誤答：a, e）

【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、問題 4 の解説に記載したとおり、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。

問題 34 HFE 遺伝子の変異が原因となる疾患を a～e のうちから一つ選べ

- a. 鎌状赤血球症
- b. 家族性地中海熱
- c. 遺伝性多発性嚢胞腎
- d. 遺伝性ヘモクロマトーシス
- e. 家族性アミロイドポリニューロパチー

正解：d

正解率：44.3%（代表的な誤答：a）

問題 35 親子鑑定に用いる多型形質に関する記述で誤っているものを a～e のうちから一つ選べ

- a. ヘテロ接合度が高い多型形質を用いることが好ましい
- b. HLA は血液型多型の中では最も有効な形質である
- c. ミトコンドリア多型は母子鑑定に有効な形質である
- d. 多型の遺伝子頻度は Hardy-Weinberg 平衡下にあることが必要である
- e. Rh₀(D) 型は共優性遺伝形質である

正解：e

正解率：57.4%（代表的な誤答：b, c）

問題 36 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. 英国のブラウン博士がヒトで体外受精を初めて成功させたのは 1980 年代後半である
- b. 2014 年時点で、日本での出生児約 24 名あたり 1 名は体外受精によると推定される
- c. 日本ではヒト ES 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する

正解：b

正解率：21.3%（代表的な誤答：c）

【解説】1978年にヒトの体外受精を初めて成功させたのはロバート・エドワーズ博士である。わが国において、倫理指針に則ってヒトES細胞から精子や卵子を作製することは禁じられていないが、作製した精子や卵子を使って受精させた受精卵をヒトもしくは動物の胎内に戻すことは禁じられている。習慣性流産の原因は現時点でも明確になっていないが、以前にいくつか報告された習慣性流産と配偶者間のHLA一致度との関連については否定的である。顕微授精で得られた受精卵であっても、通常の受精あるいは体外受精と同様であって、染色体異常が頻発することはない。

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

- 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
- より多くのサンプルを同時にタイピングできる
- 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
- より多くの null アリルを検出できる
- 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

正解率：8.2%（代表的な誤答：b, d, e）

【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（シークエンサー）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（シークエンス）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（シークエンス）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（シークエンス）エラーが起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。

問題 38 ヒトを対象にした臨床研究の際に遵守すべき事項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

- 検査後の余剰血液を用いる場合は倫理委員会に申請する
- 検査後の余剰血液を用いる場合は患者の承諾を必要とする
- 介入研究を実施する場合にはあらかじめ概要を公開データベースに登録する
- 未成年者を対象とした臨床研究も可能である
- 特定の個人を後から識別することができないように検体は必ず連結不可能匿名化する

正解：e

正解率：18.0%（代表的な誤答：c, d）

【解説】被験者の同意が必須であり、倫理審査委員会の承認を必要とするが、一般に臨床研究は連結可能匿名化の状況で実施されている。その他の選択肢の記載は正しい。

問題 39 複数の遺伝子領域を1本のPCRチューブで増幅する場合の記述として正しい組合せをa～eのうちから一つ選べ

- プライマーの長さはできる限り短く設計する

2. 増幅産物はできる限り長くなるようにする
 3. プライマーの塩基数をそろえる
 4. 増幅領域が重ならないようにする
 5. プライマー間の干渉が起こらないよう配列を考える
- a 1,2 b 1,4 c 2,4 d 3,4 e 4,5

正解：e

正解率：78.7%（代表的な誤答：b, c）

問題 40 LCT 法による HLA 抗原の同定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. 血小板を使用すると、HLA クラス I 抗原が同定可能である
 2. T リンパ球を使用すると、HLA クラス I 抗原が同定可能である
 3. B リンパ球を使用すると、HLA クラス II 抗原が同定可能である
 4. 全リンパ球を使用すると、HLA クラス I, II 抗原が同時に同定可能である
 5. 好中球を使用すると、HLA クラス II 抗原が同定可能である
- a 1,2 b 2,3 c 3,4 d 4,5 e 1,5

正解：b

正解率：63.9%（代表的な誤答：a）

問題 41 リンパ球分離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. リンパ球比重分離液の比重は 1.077 に調製されている
 2. リンパ球比重分離液で分離すると血小板は混入しない
 3. 塩化アンモニウムを使用した溶血分離ではリンパ球以外の白血球分画が溶血除去される
 4. CD8 モノクローナル抗体を結合した免疫磁気ビーズを使用すると B 細胞を採取できる
 5. 細胞分離用磁気ビーズ試薬による細胞分離には、ポジティブセレクションとネガティブセレクションがある
- a 1,2 b 2,4 c 3,4 d 3,5 e 1,5

正解：e

正解率：73.8%（代表的な誤答：d）

問題 42 LCT 法に使用する抗血清に関する記述として最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- 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

正解率：29.5%（代表的な誤答：e）

【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。

問題 43 リンパ球細胞傷害性試験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. リンパ球表面の HLA 分子と抗 HLA 抗体が結合することが必要である
 2. ウサギ補体が活性化されリンパ球膜表面で細胞傷害が惹き起こされる
 3. 偽陽性を防ぐために、加熱し失活化したウサギ補体を使う必要がある
 4. 細胞傷害が起こったリンパ球は染色液により染色することで見分ける
 5. リンパ球を混合培養することでリンパ球の細胞傷害が惹き起こされる
- a 1, 2, 3 b 1, 2, 4 c 1, 3, 4 d 2, 3, 4 e 3, 4, 5

正解：b

正解率：57.4%（代表的な誤答：d, c）

問題 44 混合リンパ球反応（MLR）に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 主に細胞傷害性 T 細胞が示す増殖反応である
- b. NK 細胞はほとんど関与しない
- c. CD4 陽性 T 細胞は関与しない
- d. アロ樹状細胞は MLR を刺激しない
- e. HLA クラス I アレルの異なる組み合わせで起こる

正解：b

正解率：29.5%（代表的な誤答：e）

【解説】MLR はアロ MHC（HLA）クラス II を認識した CD4 陽性 T 細胞（ヘルパー T 細胞）が示す増殖反応である。アロ樹状細胞はクラス II 分子を発現するため、刺激細胞となる。

問題 45 DNA タイピングの原理に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. PCR-SSP 法は特異的プローブを用いてタイピングする方法である
- b. PCR-SSO 法は一本鎖 DNA の高次構造の違いを電気泳動を用いてタイピングする方法である
- c. PCR-RFLP 法は特定の塩基配列を認識する制限酵素を用いてタイピングする方法である
- d. PCR-SSCP 法は直接塩基配列を調べる方法である
- e. PCR-SBT 法はアレル特異的 PCR 増幅を行い、電気泳動にて増幅の有無でタイピングする方法である

正解：c

正解率：72.1%（代表的な誤答：a）

問題 46 遺伝子型と抗原型に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. HLA-DR 抗原の多型性は *HLA-DRA* 遺伝子の多型性に基いている
- b. HLA-DR15 抗原の遺伝子型で日本人にもっとも多く認められるのは *HLA-DRB1*15:01* である
- c. *HLA-B*15:26N* に対応する HLA 抗原は B15N である

- d. HLA-DR52 抗原は *HLA-DRB4* 遺伝子によってコードされる抗原である
- e. HLA-DQ 分子の α 鎖は *HLA-DQA1* 遺伝子によってコードされている

正解：e

正解率：42.6% (代表的な誤答：b)

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

正解：e

正解率：11.5% (代表的な誤答：e, b, c)

【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 b。

問題 48 造血幹細胞移植時のキメリズム検査に利用する遺伝子多型として不適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- a. 一塩基多型 (SNP)
- b. Y 染色体疑似常染色体領域多型
- c. Insertion-deletion 多型
- d. Variable number of tandem repeat 多型
- e. マイクロサテライト多型

正解：b

正解率：41.0% (代表的な誤答：a)

問題 49 フローサイトメトリークロスマッチに関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. T 細胞と B 細胞を同時に測定できる
- b. 抗 CD3 抗体は T 細胞を認識する
- c. IgG1 サブクラスは補体結合能がある
- d. IgG4 サブクラスは補体結合能がある
- e. 抗 CD19 抗体は B 細胞を認識する

正解：d

正解率：63.9% (代表的な誤答：e, b, c)

問題 50 疾患と遺伝マーカーとの関連を解析した研究が複数あった場合に、それらの結果をまとめて解析する方法として、最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- a. 単回帰解析
- b. 重回帰解析
- c. 重複関連解析
- d. メタ解析
- e. 統一解析

正解：d

正解率：39.3%（代表的な誤答：b, c）

【解説】単回帰解析（単回帰分析）とは、2つの変量間の関連を一次方程式として解析する方法。重回帰解析（重回帰分析）は、独立変数が2つ以上ある場合に用いる回帰分析の方法である。メタ解析は、複数の関連解析研究の結果を、各研究で対象とした集団の数で重み付けした上で、まとめて解析する方法である。重複関連解析、統一解析はこの問題のために作った造語であり、そのような解析法はない。