

平成 25 年度 HLA 検査技術者認定試験に関する報告

平成 25 年度 HLA 検査技術者認定試験に関する報告

木村 彰方¹⁾・石川 善英²⁾・一戸 辰夫³⁾・太田 正穂⁴⁾・田中 秀則²⁾・
 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紙面問題検討部会)

¹⁾ 東京医科歯科大学難治疾患研究所

²⁾ 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

³⁾ 広島大学原爆放射線医科学研究所

⁴⁾ 信州大学医学部

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

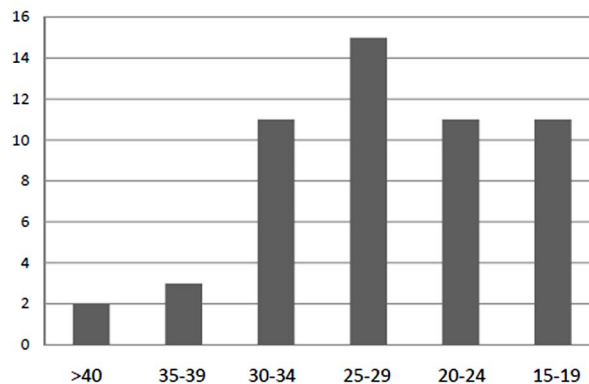
日本組織適合性学会 HLA 検査技術者・組織適合性指導者認定制度による第 10 回認定制度試験を、第 22 回日本組織適合性学会大会中の平成 25 年 9 月 14 日(土)に、大会会場のコラッセふくしま 4 階 403 号室にて実施した。また、同会場の多目的ホールにおいて、同一問題を利用して模擬試験(受験者 53 名)を実施した。

模擬試験受験者の内訳は、検査技術者 39 名、研究者 11 名、その他 3 名であり、認定資格については、認定検査技術者 23 名、認定組織適合性 4 名であった。HLA 検査(または研究)従事歴は、5 年以下が 26 名、5 年以上 10 年以下が 13 名、それ以上が 13 名であった。

試験問題は全 50 問であり、模擬試験の点数分布は図に示す通り、平均 26.3 点、標準偏差 6.2 点であった。

模擬試験における各問の正解率は 11.3% から 100.0% とばらつきが大きく、正答率は平均 52.6%、標準偏差 23.1% であった。

認定制度模擬試験 点数分布



平均点	標準偏差	n
26.3	6.2	53

平成 25 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解率を記載している。なお、模擬試験正解率が 40% 未満であった難問については、理解の助けとするために解説を加えた。

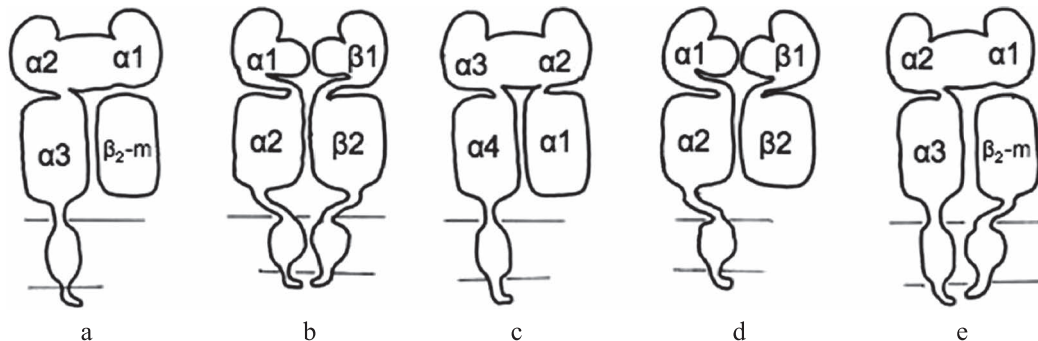
問 1 ウイルスタンパクなどの内因性抗原を分解する細胞内の構造体の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 リソソーム
- 2 リボソーム
- 3 ゴルジ装置
- 4 プロテアソーム
- 5 小胞体

a) 1, 2 b) 2, 32 c) 1, 42 d) 3, 42 e) 1, 5

正解：c（模擬試験正解率：47.2%）

問 2 MHC クラス II 分子を模式的に表した最も適切な図を a～e のうちから一つ選べ



正解：b（模擬試験正解率：71.7%）

問 3 集団遺伝学の基本法則のひとつである Hardy-Weinberg の法則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

- 1 対立遺伝子頻度と遺伝子型頻度に関する法則である
- 2 連鎖不平衡と突然変異率の関係に関する法則である
- 3 各世代の任意交配を仮定している
- 4 自然淘汰による影響を受けることはない
- 5 集団の大きさによる影響を受けることはない

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

正解：b（模擬試験正解率：22.6%）

【解説】平成 24 年度試験にも出題された問題（平成 24 年度正解率 38.9%）である。Hardy-Weinberg の法則とは、集団

内における対立遺伝子頻度が世代を超えて一定に保たれることを前提とし、集団における遺伝子構成について論じる法則であり、Hardy-Weinberg 平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) の法則ともいう。ある集団内に対立遺伝子 A と a があり、A の対立遺伝子頻度を p 、a の対立遺伝子頻度を q とすると、遺伝子型が AA, Aa, aa の個体の頻度 (遺伝子型頻度) は p^2 , $2pq$, q^2 として表されるが、以下の 5 つの条件を満たす集団では、次世代においても p , q の頻度が変化しない (HWE が成立する)。1) 自由交配 (任意交配) である、2) 集団の個体数が十分に大きい、3) 他集団との間で個体の移動 (移入, 移出) がない、4) 突然変異が生じない、5) 当該遺伝子の遺伝子型や表現型に自然選択 (自然淘汰) がない。従って、選択肢 1, 3 のみが正しいので、正解は b である。

問 4 次の写真の人物は組織適合性に関する研究における功労者であるが、この人物の主な業績として、最も適切な記述を a ~ e のうちから一つ選べ



当該業績の当時



最近

- a マウス皮膚移植拒絶反応が MHC ミスマッチによることを発見した
- b 妊婦の血清中に他人の白血球を凝集させる抗体があることを発見した
- c 微小細胞傷害性テストによる HLA タイピング法を開発した
- d 混合リンパ球培養による HLA-D タイピング法を開発した
- e PCR を用いた HLA-DNA タイピング法を開発した

正解：c (模擬試験正解率：71.7%)

問 5 集団中に表現型 A1, A2 を支配する共優性複対立遺伝子 a_1 , a_2 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 (模擬試験正解率：26.4%)

【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 a_1 と a_2 のいずれでもない対立遺伝子 (a_3) 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。

つまり、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 であるとする事が出来る (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)。設問にある、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% ($0.39 \times 0.39 = 0.1521$) となる。

問 6 同じ染色体上に存在する 3 つの遺伝子座 a, b, c がセントロメア側からこの順序で並んでおり、a と b の距離は 8 cM (センチモルガン)、b と c の距離は 2 cM であった時、a と c の組換え頻度は b と c の組換え頻度の約何倍になるか。最も適切な値を a ~ e のうちから一つ選べ

- a 0.2
- b 0.8
- c 1
- d 4
- e 5

正解：e (模擬試験正解率：43.4%)

問 7 5'-GTTACC-3' という配列の DNA がある。この DNA の相補的配列を a ~ e のうちから一つ選べ

- a 5'-CAATGG-3'
- b 5'-GTTACC-3'
- c 5'-CCATTG-3'
- d 5'-GGTAAC-3'
- e 5'-GCATTC-3'

正解：d (模擬試験正解率：62.3%)

問 8 MHC の進化に重要であったとされる事象に関して最も適切な記述の組合せを a ~ e のうちから一つ選べ

- 1 エクソンシャッフリングにより、細胞外ドメインをコードするエクソンと細胞内ドメインをコードするエクソンが入れ替わった
- 2 非相同組換えにより、遺伝子のコピー数が変化した
- 3 遺伝子転換により、ある遺伝子座の塩基配列が、ホモログでない遺伝子の配列によって置き換えられた
- 4 遺伝子変異は、究極の進化を遂げたヒトの HLA には起こらない
- 5 免疫系細胞の MHC に高頻度の体細胞変異を起こすことで、個体の抗原認識の多様性を増した

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

正解：c (模擬試験正解率：35.8%)

【解説】 MHC の細胞外ドメインと細胞内ドメインはそれぞれ異なる機能を担っており、それぞれをコードするエクソン間でのシャッフリングは起こっていない。遺伝子変異は、DNA 複製の際に生じるため、進化した生物であっても起こる。T 細胞レセプター遺伝子や免疫グロブリン遺伝子では、可変部 (V) をコードする領域の遺伝子再編成 (例えば、V-D-J 再編成) が起こり、この際に再編成部位 (遺伝子断片のつなぎ目) において高頻度に体細胞変異が生じる。しかし、

MHC 遺伝子にはこのような再編成はない。また、がん細胞などの特殊な場合を除き、正常細胞では体細胞変異は生じないことから、MHC の多様性は高頻度の体細胞変異に起因したものではない。なお、MHC は集団としての多様性が大いだが、個体における多様性は限られる。例えば、ヒトの 1 個体では、古典的 MHC クラス I の多様性は、HLA-A, B および C のそれぞれについて最大 2 までである。

問 9 HLA 抗原に関して最も適切な記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 ブロード抗原は、スプリットが分割した抗原タイプである
- 2 すべてのスプリット抗原は、何れかのブロード抗原に含まれる
- 3 アソシエート抗原は、HLA アリルに相関する抗原である
- 4 ブロード抗原は、単一の HLA アリルに由来する抗原である
- 5 多くの HLA 抗体と反応する抗原をスーパー抗原とよぶ

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

正解：c (模擬試験正解率：62.3%)

問 10 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、 β 鎖どちらの遺伝子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 (模擬試験正解率：62.3%)

問 11 HLA クラス II 分子を発現しない細胞を a～e のうちから一つ選べ

- a 樹状細胞
- b マクロファージ
- c 活性化 T 細胞
- d 顆粒球
- e 成熟 B 細胞

正解：d (模擬試験正解率：52.8%)

問 12 HLA 領域に存在する遺伝子について正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 プロテアソーム関連遺伝子は、クラス II 領域内に存在する
- 2 Bf 遺伝子は、補体第 2 成分欠損症の原因遺伝子である
- 3 二つの TAP 遺伝子は、ペプチド・トランスポーター (輸送体) タンパク質をコードする
- 4 補体遺伝子群の遺伝子数は、すべてのハプロタイプで一定である
- 5 21- ヒドロキシラーゼをコードする遺伝子の変異は、ヘモクロマトーシスの原因になる

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

正解：a (模擬試験正解率：41.5%)

問 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

- 1 *DR1* ハプロタイプでは、発現する *DRB* 遺伝子は 1 個である
- 2 *DR2* ハプロタイプでは、*DRB1* 遺伝子と *DRB3* (*DR52*) 遺伝子が連鎖している
- 3 *DR3* ハプロタイプでは、*DRB1* 遺伝子と *DRB5* (*DR51*) 遺伝子が連鎖している
- 4 *DR4* ハプロタイプでは、*DRB1* 遺伝子と *DRB4* (*DR53*) 遺伝子が連鎖している
- 5 *DR8* ハプロタイプでは、*DRB1* 遺伝子と *DRB3* (*DR52*) 遺伝子が連鎖している

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

正解：b (模擬試験正解率：35.8%)

【解説】平成 24 年度試験にも出題された問題(平成 24 年度正解率 37.0%)である。*DR2* ハプロタイプでは *DRB5* (*DR51*) 遺伝子、*DR3* ハプロタイプでは *DRB3* (*DR52*) 遺伝子がそれぞれ *DRB1* 遺伝子と連鎖している。*DR8* ハプロタイプでは発現する *DRB* 遺伝子は 1 個のみ (*DRB* 分子をコードする) であるが、*DR8* 分子には *DR52* エピトープが存在するため、見かけ上、*DR8* 分子と *DR52* 分子が発現しているように検出される。

問 14 *MICA* (*MHC class I-related chain A*) 分子に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 非古典的クラス I 分子である
- b $\beta 2$ ミクログロブリンと会合している
- c *NK* 細胞および $\gamma\delta T$ 細胞を活性化する
- d ウイルス感染細胞やがん細胞で発現が高くなることもある
- e 特定の *microRNA* で発現が制御される

正解：b (模擬試験正解率：47.2%)

問 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、交差抗原提示により細胞外の抗原に由来するペプチドを、*HLA* クラス I 分子上に提示できる
- 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、ペプチド非特異的に T 細胞を活性化する
- 5 ウイルス感染細胞や腫瘍細胞では *HLA* クラス I 分子の発現が低下して、細胞傷害性 T 細胞による傷害を受けにくくなることもある

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

正解：d (模擬試験正解率：35.8%)

【解説】細胞外の抗原に由来するペプチドは主にクラス II 分子上に提示される。スーパー抗原 (細菌毒素など) は、T 細胞レセプター (β 鎖) と *HLA* クラス II 分子に結合して T 細胞を活性化するが、この活性化はいかなるペプチドが

HLA クラス II 分子に結合していても生じるため、ペプチド特異性はない。従って、選択肢 3, 4 が誤り。

問 16 古典的 HLA クラス I 分子について正しいのはどれか

- 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 主に細胞外から取り込んだ抗原を T 細胞に提示する
- e 細胞内で生成されたペプチドを CD8 陽性 T 細胞に提示する

正解：e (模擬試験正解率：47.2%)

【解説】平成 24 年度試験にも出題された問題 (平成 24 年度正解率 35.7%) である。正解率が上がったため特に解説しないが、正解は e であり、他の選択肢はいずれも誤りである。

問 17 古典的 HLA- クラス II 分子の特徴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 細胞に感染したウイルス由来ペプチドを主に提示する
- 2 $\alpha 1$ ドメインと $\beta 1$ ドメインで抗原ペプチドを収容する溝を構成する
- 3 収容される抗原ペプチドは、主に 9 個のアミノ酸により構成される
- 4 抗原ペプチドを収容する溝の両端は開いている
- 5 非自己抗原が存在しない状態では、クラス II 分子の溝にペプチドは収容されていない

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

正解：c (模擬試験正解率：71.7%)

問 18 HLA クラス II 分子から CLIP (クラス II 分子関連インバリエント鎖ペプチド) を解離させる分子を a～e のうちから一つ選べ

- a HLA-DR
- b HLA-DQ
- c HLA-DP
- d HLA-DO
- e HLA-DM

正解：e (模擬試験正解率：50.9%)

問 19 HLA クラス II 欠損症は常染色体劣性遺伝形質として遺伝する。これは HLA-DR, DQ, DP の発現を制御する転写因子の機能不全が原因である。この疾患で認められる異常を a～e のうちから一つ選べ

- a ナチュラルキラー細胞の欠損
- b マクロファージの欠損
- c 低免疫グロブリン血症
- d 胸腺の過形成
- e T 細胞の欠損

正解：c（模擬試験正解率：39.6%）

【解説】HLA クラス II 欠損症は、HLA-DRB (DRB1, DRB3, DRB4, DRB5), -DQB1, -DPB1 遺伝子群の転写調節因子 (CHITA や RF-X) が欠損しているために、これらの HLA クラス II 遺伝子の転写が起これず、結果として HLA クラス II 分子が産生されないことから生じる疾患であり、Bare Lymphocyte Syndrome と呼ばれる。この疾患では、HLA クラス II 分子による CD4⁺T 細胞への抗原提示が起これないことから、低免疫グロブリン血症を主徴とする重症免疫不全を来す。

問 20 免疫応答に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 抗原提示細胞は B 細胞を活性化する
- b 急性拒絶反応は T 細胞によって起こる
- c B 細胞は拒絶反応に関与しない
- d NK 細胞は MHC クラス II 分子を自己の指標として認識する
- e NKT 細胞は末梢血リンパ球の 30% 程度である

正解：b（模擬試験正解率：56.6%）

問 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（模擬試験正解率：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。しかし、両者は密接に連携しており、自然免疫系が作動しないと、十分な獲得免疫系の反応は誘導されない。

問 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（模擬試験正解率：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。胸腺で成熟した CD8 陽性 T 細胞は、MHC クラス I 分子とペプチドの複合体を認識し、CD4 陽性 T 細胞は、MHC クラス II 分子とペプチドの複合体を認識する。このような胸腺における T 細胞の分化機構を、「T 細胞の正の選択」と呼ぶ。また、T 細胞は皮質より胸腺髄質に移動し、胸腺髄質の実質細胞や樹状細胞などの抗原提示細胞に発現した MHC と自己ペプチドの複合体を強く認識する T 細胞レセプターを発現する T 細胞は死滅する。これにより自己反応性 T 細胞の分化が排除され、この過程を「T 細胞の負の選択」と呼ぶ。

問 23 T 細胞の示すアロ反応性に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a アロ反応とは異種の個体や細胞への反応である
- b アロ反応とは自己の細胞への反応である
- c アロ反応とは一卵性双生児間の反応である
- d 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
- e アロ反応とは自己のがん細胞への反応である

正解：d（模擬試験正解率：71.7%）

問 24 T 細胞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 多能性造血幹細胞から分化する
 - 2 リンパ節において正の選択と負の選択をうける
 - 3 MHC クラス I- ペプチド複合体に親和性を示すものは CD4 陽性細胞に分化する
 - 4 非自己認識 T 細胞は MHC- 外来ペプチド複合体に親和性を示す
 - 5 最も未分化な骨髄由来の T 前駆細胞は、CD4 も CD8 も発現していない。
- a) 1, 2, 3 b) 1, 2, 5 c) 1, 4, 5 d) 2, 3, 4 e) 3, 4, 5

正解：c（模擬試験正解率：37.7%）

【解説】T 細胞が正および負の選択を受ける場所は胸腺である。また、MHC クラス I- ペプチド複合体に親和性を示す T 細胞は CD8 陽性細胞に分化する。したがって、選択肢 2, 3 は誤りで、その他の選択肢の組合せが正解である。

問 25 MHC の多型性が獲得された機序や要因に関して妥当である記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 病原性微生物に対する感染防御における有利性
- b 遺伝子の再構成
- c 偶然に起こる体細胞 DNA の突然変異
- d 妊娠や移植におけるアロ抗原に対する免疫応答の誘導
- e トランスポゾンの転移

正解：a（模擬試験正解率：67.9%）

問 26 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（模擬試験正解率：90.6%）

問 27 HLA のアレルをホモで持つヒトよりもヘテロで持つヒトの方が感染症の防御に有利になることが知られている。

その理由に関して最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 1 細胞あたりの HLA 分子の発現量が多いから
- b T 細胞が活性化しやすいから
- c マクロファージや樹状細胞の数が増えるから
- d 反応できる抗原の種類が増えるから
- e 胸腺における T 細胞の負の選択が少ないから

正解：d（模擬試験正解率：81.1%）

問 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，膵臓組織（膵島）がある
- 4 提供された組織は，膵島を除いて，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（模擬試験正解率：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り，腎臓移植では夫婦間移植も行われているが，非血縁者間での生体臓器移植はわが国では行われず，世界的にみても例外的な事項である。心臓弁置換手術の多くは人工弁（機械弁）を用いるが，感染が生じることがあり，複数回の手術を余儀されることもある。そのような場合には，異種（ウシやブタ由来）生体弁あるいは同種（ヒト由来）生体弁移植が行われる。生体弁は凍結処理等が行われ，生きた細胞がないため，一般に拒絶反応は起こらない。したがって，選択肢 1，5 は誤りで，その他の選択肢の組合せが正解である。

問 29 献腎移植のドナー検査で不必要なものは次のうちどれか

- a 血液型
- b HLA 型
- c 感染症（HIV，HTLV-1，HCV 等）の検査
- d 抗 HLA 抗体
- e ドナーリンパ球とレシピエント血清とのクロスマッチ試験

正解：d（模擬試験正解率：64.2%）

【解説】平成 24 年度試験にも出題された問題（平成 24 年度正解率 37.0%）である。献腎移植のレシピエントでは抗 HLA 抗体の有無を検査（ドナーとの交叉試験）するが、献腎ドナーに抗 HLA 抗体があるかどうかの検査は不要である。それ以外の選択肢は、いずれもドナー検査としての必須事項である。

問 30 我が国の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だけである
- c 腎臓移植の 20% が生体腎移植である
- d 腎臓移植後 1 年で免疫抑制剤はやめられる
- e 死後の腎提供は心停止後でも可能である

正解：e（模擬試験正解率：77.4%）

問 31 臓器移植後に発症する移植片対宿主病（GVHD）に関して正しい記述の組み合わせを a～e のうちから一つ選べ

- 1 皮疹・発熱に加え、重症例では汎血球減少を伴う
- 2 移植片に含まれるドナーリンパ球がエフェクターとなる
- 3 治療にはカルシニューリン阻害薬が有効である
- 4 他臓器の移植と比較して腎移植での発症率が高い
- 5 発症の予測に HLA 抗体の測定が有用である

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

正解：a（模擬試験正解率：43.4%）

問 32 造血幹細胞移植に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 臍帯血移植では骨髄移植よりも HLA ミスマッチの許容度が小さい
- b 小児白血病の場合は骨髄移植より臍帯血移植を優先する
- c HLA ミスマッチのない骨髄移植では、非血縁ドナーの場合も血縁ドナーの場合も、レシピエントの生存予後は変わらない
- d 日本骨髄バンクへのドナー登録は 18 歳以上 55 歳未満に限られる
- e 日本骨髄バンクを介した H24 年度の造血幹細胞移植は約 800 件である

正解：d（模擬試験正解率：45.3%）

問 33 HLA 型が適合した血小板輸血で効果が得られない場合、その原因調査として適切な組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 抗 HLA クラス II 抗体の検査を実施する
- 2 抗 HPA 抗体の検査を実施する
- 3 DIC や感染症の有無など患者の状態を確認する
- 4 抗 HLA 抗体の検査をする

5 抗 MICA 抗体の検査をする

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

正解：b（模擬試験正解率：75.5%）

問 34 輸血後 GVHD に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 輸血を受けて 1～2 週間後に発熱，紅斑が出現し，やがて多臓器不全などを起こす
 b 免疫不全状態にない場合でも発症する
 c 新鮮血輸血は出来るだけ行わないなど，供血者由来リンパ球の不活性化に努める
 d 受血者が HLA ホモ接合の場合に起こりやすい
 e 親子など，血縁間での輸血には注意を要する

正解：d（模擬試験正解率：60.4%）

問 35 日本人における疾患感受性リスクと HLA アリルとの組合せで最も適当なものを a～e のうちから一つ選べ

- a I 型糖尿病と *HLA-DRB1*15:02*
 b 関節リウマチと *HLA-DPB1*09:01*
 c 高安病（高安動脈炎）と *HLA-B*53:01*
 d 強直性脊椎炎と *HLA-A*27:01*
 e インスリン自己免疫症候群と *HLA-DRB1:04:06*

正解：e（模擬試験正解率：30.2%）

【解説】日本人において強い感受性リスクとなる典型的な HLA アリルは以下の通りである。I 型糖尿病：*HLA-DRB1*04:05*，関節リウマチ：*HLA-DRB1*04:05*，高安病（高安動脈炎）：*HLA-B*52:01*，強直性脊椎炎：*HLA-B*27:05*。したがって，選択肢 a～d はいずれも誤りで，選択肢 e のみが正しい。

問 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

正解：e（模擬試験正解率：11.3%）

【解説】最も正解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（対象とした患者・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することが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。

問 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 $\beta 2$ 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 (模擬試験正解率：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 (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。

問 38 父親の HLA ハプロタイプを A/B, 母親の HLA ハプロタイプを C/D とした場合、子供の HLA ハプロタイプとして誤っているものを a ~ e のうちから一つ選べ

- a A/C
- b A/D
- c A/B
- d B/C
- e B/D

正解：c (模擬試験正解率：100.0%)

問 39 HLA-G 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 選択的スプライシングにより可溶性分子の isoform を産生する
- 2 古典的クラス I 分子を発現する細胞すべてに発現する
- 3 胎盤脱落膜細胞上に強く発現する
- 4 CD94/NKG2A と反応し NK 活性を抑制する
- 5 ILT2 や ILT4 と反応し NK 活性を抑制する

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

正解：e (模擬試験正解率：20.8%)

【解説】HLA-G は、胎盤絨毛細胞、胸腺上皮細胞、一部の腫瘍細胞など、特定の細胞・組織に発現する。抑制性 NK レセプターである CD94/NKG2A のリガンドとなるのは、HLA-E や MIC である。したがって、選択肢 2, 3, 4 は誤りであり、その他の選択肢の組合せが正しい。

問 40 最先端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 ヒトゲノム配列をすべて調べると II 型糖尿病の発症を 95% 以上の確率で予測可能である
- b 妊婦血液を用いた胎児の遺伝子診断では妊婦血清中の胎児由来の白血球を集める
- c iPS 細胞から分化した心筋細胞が拍動した場合、そのリズムは均一である
- d 異種移植における超急性拒絶反応は糖鎖抗原に対する獲得免疫による
- e a～d のいずれもが誤りである

正解：e (模擬試験正解率：58.5%)

問 41 2010 年までにヒト患者を対象として実施された、異種動物の臓器や細胞を用いた治療に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a ヒヒヤチンパンジーからの心臓移植で 1 か月以上の生着はない
- b チンパンジーの腎臓移植で例外的に半年以上生着したことがある
- c ブタからの心臓移植や肝臓移植は超急性反応で拒絶された
- d ブタからの膵島移植で 1 か月以上の生着はない
- e ブタの肝細胞を使った人工肝臓による肝不全治療は米国で治験段階に入っている

正解：d (模擬試験正解率：17.0%)

【解説】ブタの膵島細胞をマイクロカプセルに入れてヒトに移植した治療で、10 年以上生着が見られたとの報告がある。d 以外の選択肢の記述はいずれも正しい。

問 42 HLA タイピングに関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a LCT 法では、IgG 性の HLA 抗体が必須である
- b PCR-SSP 法は、蛍光標識したストレプトアビジンを測定する方法である
- c 蛍光ビーズ法 (Luminex) は、多数のマイクロビーズを同時測定する
- d PCR-SBT 法では、HLA 型不確定状態となる ambiguity は、全て解消される
- e 次世代シーケンシングによるタイピングでは、イントロンの DNA 塩基配列を測定できない

正解：c (模擬試験正解率：98.1%)

問 43 血清学的 HLA 検査法に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 血液採取後は出来るだけ速やかにリンパ球分離を行う
- b 抗原抗体反応を起こしたリンパ球を染色し、染まらなかった割合を算定して判定する
- c 検査に用いる抗血清は 1 種類でも多くの HLA 抗原に特異性を示すものが良い
- d T/B 細胞は、リンパ球を 4°C で 30 分静置し、沈渣を B 細胞として分離する
- e ウサギ補体は出来るだけ希釈して用いる

正解：a (模擬試験正解率：84.9%)

問 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 (模擬試験正解率：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 におけるリンパ球 (T 細胞) の幼若化は、³H チミジンの取り込み (細胞増殖に伴う DNA 合成反応の指標) で測定する。エオジン染色では、細胞の生死は確認できるが、幼若化の有無は確認できない。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。

問 45 HLA アリルを決定する方法に関して最も適切な記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 RFLP 法は、プローブを用いてアリルの同定を行う方法である
- 2 SSP 法は、塩基配列に特異的プライマーを用いることでアリルを同定する方法である
- 3 SBT 法は、HLA 遺伝子の塩基配列を決定することでアリルを同定する方法である
- 4 SSOP 法は、制限酵素を用いてアリルを同定する方法である
- 5 SSCP 法は、全てのアリルを同定することが可能な方法である

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

正解：b (模擬試験正解率：84.9%)

問 46 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

- 1 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 (模擬試験正解率：81.1%)

問 47 FCXM 法に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a FCXM 法は LCT 法より感度が高い。
- b 2 次抗体として anti human IgG-FITC を使用する。
- c FCXM 法陽性の場合、抗 HLA 抗体によるものである。
- d FCXM 法は補体依存性および補体非依存性の抗体が検出出来る。

e 陽性、陰性のカットオフ値はラボにより異なる。

正解：c（模擬試験正解率：49.1%）

問 48 臓器移植で行われる組織適合性検査に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 献腎移植のレシピエント登録では HLA-A, -B, -C, -D, -DP, -DQ, -DR を検査する
- b 直接リンパ球クロスマッチにはドナー（臓器提供者）のリンパ球が必要である
- c 混合リンパ球培養検査（MLR）は、心臓移植の候補者選択のために常に行われている
- d リンパ球細胞傷害試験（LCT 法）で加える補体はヒトの補体である
- e リンパ球細胞傷害試験（LCT 法）に抗ヒトグロブリン（AHG）を加えると感度が下がる

正解：b（模擬試験正解率：92.5%）

問 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、ベーチェット病と 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

	B*51:01 陽性	B*51:01 陰性
患者群（人）	178	122
健常者群（人）	54	246

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

正解：e（模擬試験正解率：26.4%）

【解説】平成 24 年度試験にも出題された問題（平成 24 年度正解率 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、 $(B*51:01 \text{ 陽性患者} \times B*51:01 \text{ 陰性健常者}) \div (B*51:01 \text{ 陰性患者} \times B*51:01 \text{ 陽性健常者})$ でオッズ比が求められるため、 $(178 \times 246) \div (122 \times 54) \approx 6.6$ となる。

問 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（模擬試験正解率：28.3%）

【解説】関連解析（患者・対照比較解析）では、互いに血縁関係のない患者集団と対照者集団を比較するため、家系試料は必要ない。また、ヒトゲノム配列が解明された 2004 年以降も良く用いられている研究方法である。このため、選択肢 1 と 5 は誤り。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。したがって、選択肢 2 と 3 は正しい。選択肢 4 は明確な誤りとは言い難いが、ゲノム全域を対象とした関連解析から疾患の真の原因遺伝子（変異）を究明しようとする研究（探索研究）を行う場合、全ゲノム領域について調べる（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。