

平成 26 年度 認定 HLA 検査技術者認定試験に関する報告

平成 26 年度 認定 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⁾・下嶋 典子*⁹⁾
(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, * ; 問題解説協力者)

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

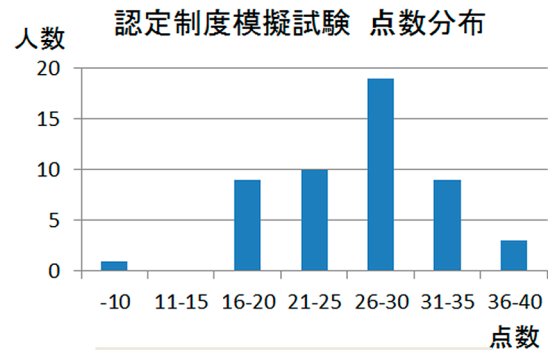
⁹⁾ 奈良医科大学医学部

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 23 回日本組織適合性学会大会中の平成 26 年 9 月 13 日(土)に、大会会場の長崎大学坂本キャンパス・ボンペ会館 1 階セミナー室にて実施した。また、同時時間帯に長崎大学坂本キャンパス・良順開館 2 階ボードインホールにおいて、同一問題を利用して模擬試験(受験者 51 名)を実施した。

模擬試験受験者の内訳は、検査技術者 41 名、研究者 5 名、その他 5 名であり、認定資格については、認定検査技術者 24 名、認定組織適合性 3 名であった。HLA 検査(または研究)従事歴は、5 年以下が 24 名、5 年以上 10 年以下が 11 名、それ以上が 14 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図に示す通りであり、平均 26.6 点、標準偏差 6.2 点であった。模擬試験における各問の正答率は 7.8% から 94.1% とばらつき、平均 53.2%、標準偏差 22.9% であった。

なお、平成 25 年度試験問題については、模擬試験の平均 26.2 点、標準偏差 6.2 点、各問正答率は 11.3% から 100.0%、平均 52.6%、標準偏差 23.1% であったことから、試験問題は例年ほぼ同程度の難易度を保っていると言える。



模擬試験受験者: 51 名
平均点: 26.6
標準偏差: 6.2
最高点: 39
最低点: 9
中央値: 28

平成 26 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る。また、模擬試験における各問の正答率と代表的な誤答を記載した。なお、模擬試験正答率が 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。

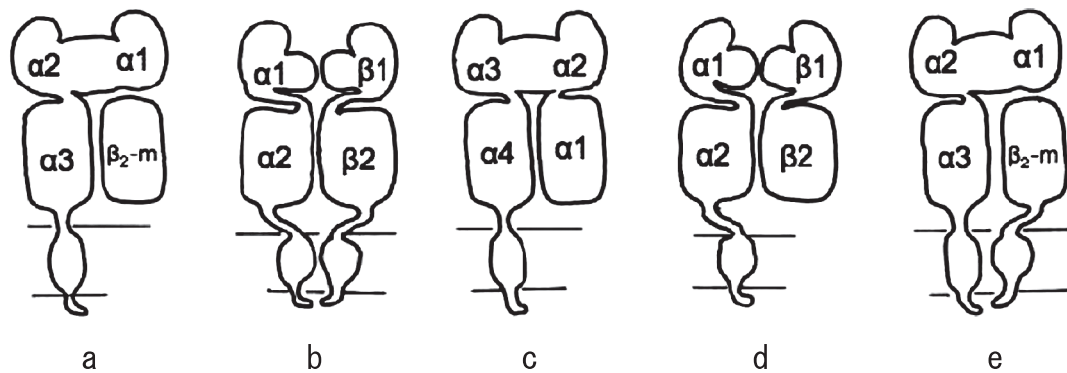
問題 1 MHC クラス II 分子の α 鎖と β 鎖が会合する細胞内小器官として最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- ゴルジ装置
- リソソーム
- 滑面小胞体
- 粗面小胞体
- リソソーム

正解：d (正答率：7.8%，代表的な誤答：a, b)

【解説】 リソ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。

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 (正答率：60.8%，代表的な誤答：b)

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

- George D. Snell はマウスの腫瘍細胞や皮膚の拒絶反応が遺伝的に制御されることを見出した (H-2 座の発見)
- Jean Dausset は頻回輸血を受けた患者血清による白血球傷害が遺伝的に制御されることを見出した (HLA 座の発見)
- Baruj Benacerraf はモルモットの種々の細胞 (抗原) への抗体産生性が遺伝的に制御されることを見出した (Ir 座の発見)
- 多田富雄はニワトリで免疫抑制性 B 細胞の機能が遺伝的に制御されることを見出した (I-J 座の発見)
- Johannes J. van Rood は妊婦血清を用いて、ヒト白血球表面抗原の特異性を分類した (HLA 型の発見)

正解：d (正答率：22.0%，代表的な誤答：b, e)

【解説】 MHC に関する研究でノーベル賞を受賞した Snell, Dausset, Benacerraf の 3 名の業績は a, b, c に記載した通りである。また、van Rood の功績も e に記載した通りである。多田富雄は、マウスの免疫抑制性 T 細胞の機能が MHC 領域の I-J 座によって遺伝的に制御されると報告したが、現在では MHC 領域内における I-J 座の存在は完全に否定されている。

問題 4 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 (正答率：36.0%, 代表的な誤答：d)

【解説】平成 25 年度にも出題した問題 (正答率 26.4%) である。Hardy-Winberg 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 を持たない個体は, a1 もしくは a2 を持つ) ため, その頻度は約 15% ($0.39 \times 0.39=0.1521$) となる。

問題 5 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

- a. 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
- b. 白人に特徴的に認められるアリルは HLA-A*02:02 である
- c. 黒人に特徴的に認められるアリルは HLA-A*02:03 である
- d. 中国人に特徴的に認められるアリルは HLA-A*02:04 である
- e. 日本人に特徴的に認められるアリルは HLA-A*02:06 である

正解：a (正答率：37.3%, 代表的な誤答：b, e)

【解説】HLA-A2 陽性のうち A*02:01 が占める割合は, 日本人 (n=1,018) では 47.7%, 中国人 (n=618) では 49.1%, 白人 (n=1,070) では 95.8%, 黒人 (n=2,411) では 67.0%, ヒスパニック (n=1,999) では 74.2% であり, いずれの人種・民族においても A2 陽性者では A*02:01 の占める頻度が最も高い。A*02:02 は黒人 A2 陽性者の 22.6%, A*02:03 は中国人 A2 陽性者の 7.5% であるが, 他の人種・民族の A2 陽性者ではいずれも 0.5% 以下と稀である。また, A*02:04 は中国人とヒスパニックの A2 陽性者のそれぞれ 1.2% と 1.1% に認められる。なお, A*02:06 は日本人 A2 陽性者の 35.8% に認められるが, 中国人 A2 陽性者の 14.6%, ヒスパニック A2 陽性者の 15.0% にも認められるため, 日本人に特徴的であるとは言えない。

問題 6 HLA では父母由来の対立遺伝子のどちらもが表現型として発現するが, このことを示す最も適切な語句を a ~ e のうちから一つ選べ

- a. エピスタシス (遺伝子間相互作用)
- b. 多面的表現型
- c. 共優性
- d. 不完全劣性
- e. 独立の法則

正解：c（正答率：70.6%，代表的な誤答：b）

問題 7 5'-AUGAAAUCCUAG-3' という配列の mRNA がある。この mRNA の鋳型となった DNA の配列を a～e のうちから一つ選べ

- a. 5'-TACTTTAGGATC-3'
- b. 5'-ATGAAATCCTAG-3'
- c. 5'-GATCCTAAAGTA-3'
- d. 5'-TACAAATCCTAG-3'
- e. 5'-CTAGGATTCAT-3'

正解：e（正答率：54.9%，代表的な誤答：a）

問題 8 MHC の分子進化に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. MHC 分子のペプチド結合部位には非同義置換が同義置換より高頻度に認められる
- b. MHC 遺伝子にはしばしば種を越えた多型（アレルの共有）が認められる
- c. 古典的 MHC クラス I 分子ではペプチドの N-,C- 末端を固定する残基が種を越えて高度に保存されている
- d. 古典的 MHC クラス I 遺伝子の数は、霊長類ではどの種でも同じく 3 個である
- e. HLA 領域と遺伝子組成が類似した領域がヒト第 1, 9, 19 番染色体上に存在するが、これらはゲノム重複の痕跡と考えられている

正解：d（正答率：56.9%，代表的な誤答：a）

問題 9 アレル表記の第 2 区域に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. HLA の抗原（血清学的抗原型）を区分するために使用する
- b. HLA の同一抗原内で非同義置換であるアレルを区分するために使用する
- c. HLA のスプリット抗原を記載し区分するために使用する
- d. HLA の同一抗原内で同義置換であるアレルを区分するために使用する
- e. HLA のイントロン内の多型を区別するために使用する

正解：b（正答率：58.0%，代表的な誤答：d）

問題 10 定常状態（サイトカイン等の刺激のない状態）での HLA-DR の発現に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 皮膚の線維芽細胞は HLA-DR を発現する
- b. 腸管上皮細胞は HLA-DR を発現する
- c. 胸腺髄質の上皮細胞は HLA-DR を発現する
- d. 血小板は HLA-DR を発現する
- e. 角膜上皮細胞は HLA-DR を発現する

正解：c（正答率：43.1%，代表的な誤答：a, b）

問題 11 HLA クラス II β 鎖の遺伝子構造に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- 多型は主に第 3 エクソンに存在する
- 第 4 エクソンは主に細胞外ドメインをコードする
- プロモーター領域の多型は遺伝子発現量と無関係である
- 細胞内ドメインの長さの違いを決める多型がある
- DR, DQ, DP のいずれでも発現する β 鎖遺伝子は 1 個である

正解：d (正答率：37.3%，代表的な誤答：b)

【解説】HLA クラス II β 鎖遺伝子の多型は主に第 2 エクソンに存在し、第 4 エクソンは膜内ドメインをコードしている。プロモーター領域にある多型の一部は転写因子の結合部位に存在し、遺伝子発現量と関連することが報告されている。DRB 遺伝子では DRB1 以外にも、DRB3, DRB4, DRB5 遺伝子が発現し、それぞれ DR52, DR53, DR51 分子をコードする。なお、DQ β 鎖の細胞内ドメインは、DR β 鎖や DP β 鎖より 8 アミノ酸短い。これは DRB 遺伝子群や DPB1 遺伝子では第 5 エクソン (24 塩基対, 8 アミノ酸をコード) が利用されるのに対し、DQB1 遺伝子ではスプライシングアクセプターサイトの変異のため、第 5 エクソンが利用できず、結果として細胞内ドメインが 8 アミノ酸だけ短いためである。ところが、DQB1 アリルのうち DQB1*05:03 と DQB1*06:01 は、このアクセプターサイトの変異がないため、第 5 エクソンを利用可能である。また、DQ β 鎖の mRNA を解析すると DQB1*05:03 と DQB1*06:01 では第 5 エクソンを利用した mRNA と利用していない mRNA があり、細胞内ドメインが長い DQ β 鎖と短い DQ β 鎖がつけられている。このように、DQB1 遺伝子ではアリルによって細胞内ドメインの長さが違っている。

問題 12 HLA 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

- HLA 遺伝子は第 9 染色体の短腕上に存在する
- 父親由来の HLA 遺伝子は Y 染色体上に存在する
- 遺伝的多型が最も大きいのは HLA-DRA である
- 異なる遺伝子座の HLA 対立遺伝子が強い連鎖不平衡を示すことがある
- β 2 ミクログロブリンは HLA 遺伝子領域外にコードされる

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

正解：e (正答率：78.4%，代表的な誤答：b)

問題 13 CD4 陽性 T 細胞に抗原を提示する HLA クラス II のアロタイプ間でアミノ酸多型が集中している領域を a～e のうちから一つ選べ

- β シートを構成する部分
- 細胞質内の部分
- CD4 分子と結合する部位
- 抗原ペプチドおよび T 細胞受容体と接触する部分
- α 鎖、 β 鎖内に一様に散在し、どこにも集中していない

正解：d (正答率：60.8%，代表的な誤答：a, c)

問題 14 MIC 遺伝子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. *MICA*, *MICB* 遺伝子はどちらも 6 個のエクソンにより構成されている。
2. *MICA*, *MICB* 遺伝子はどちらも HLA 領域の *HLA-C* 座と *HLA-B* 座の間に存在する。
3. *MICA* 遺伝子の多型は主にエクソン 2～4 に認められる。
4. *MICB* 遺伝子のエクソン 5 内には, GCT 繰り返し構造が見られる。
5. *HLA-B* 座よりも *HLA-C* 座のアリルとの連鎖不平衡が強い。

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

正解：b (正答率：12.0%, 代表的な誤答：c, d)

【解説】HLA クラス I 領域では, テロメア側から *HLA-A*, *HLA-C*, *HLA-B*, *MICA*, *MICB* 遺伝子の順に並んでいる。*MICA*, *MICB* 遺伝子とも多くのアリルがあるが, 上記の位置関係からも分かるように, *HLA-B* 座のアリルとの連鎖不平衡の方が *HLA-C* 座との連鎖不平衡よりも強い。*MICA* 遺伝子の第 5 エクソン内には GCT が 4 回～10 回繰り返し構造があるが, *MICB* 遺伝子の対応部分には GCT の繰り返し構造はない。

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%, 代表的な誤答：a, d)

【解説】*HLA-DM*, *DO* 分子は, エンドソームにおけるクラス II 分子からの CLIP ペプチドの解離と, 他のペプチドのクラス II 分子への結合を調節する。一方, *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。

問題 16 細胞傷害性 T 細胞から放出され, ウイルス感染細胞の細胞膜に孔をあける物質として最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- a. グランザイム
- b. パーフォリン
- c. 細胞侵襲複合体 (MAC)
- d. エラスターゼ
- e. ラクトフェリン

正解：b (正答率：56.9%, 代表的な誤答：c)

問題 17 HLA 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. クラス I 分子は CD4 分子と結合する

2. クラス II 分子は CD8 分子と結合する
3. クラス I 分子は細胞傷害性 T 細胞に抗原提示を行う
4. クラス II 分子はヘルパー T 細胞に抗原提示を行う
5. HLA 型によって結合可能なペプチドが異なる

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

正解：e (正答率：68.6%，代表的な誤答：b)

問題 18 HLA 遺伝子の多重性と多型性は、T 細胞受容体の多様性の形成と関連している。これは T 細胞が成熟する過程で T 細胞受容体が、HLA 分子とペプチドの複合体と直接相互作用することにより起こる。このような T 細胞の選択が行われる最も適切な臓器を a～e のうちから一つ選べ

- a. 骨髄
- b. 胸腺
- c. リンパ節
- d. 脾臓
- e. 腸管粘膜組織

正解：b (正答率：86.3%，代表的な誤答：a)

問題 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 γ グロブリン血症
- d. 胸腺過形成
- e. T 細胞の枯渇

正解：c (正答率：45.1%，代表的な誤答：b)

【解説】平成 25 年度にも出題した問題 (正答率 39.4%) である。前回より正答率が上がったため改めて解説は加えないが、正解は c である。

問題 20 NK 細胞受容体 KIR のリガンドに関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. クラス I (HLA-A, -B, -C) 分子である
- b. クラス II (HLA-DR, -DQ, -DP) 分子である
- c. クラス III 分子である
- d. CD1d 上の糖脂質である
- e. 非古典的クラス II (HLA-DM, -DO) 分子である

正解：a (正答率：37.3%，代表的な誤答：d)

【解説】CD1d は糖脂質を結合し、NKT 細胞の T 細胞受容体によって認識されるが、KIR 受容体には認識されない。KIR

受容体は HLA クラス II 分子を認識しない。また、非古典的クラス II 分子 (HLA-DM, -DO) は、NK 細胞のいかなる受容体でも認識されない。

問題 21 自然免疫に関連する語句として最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- a. 抗体産生
- b. 免疫記憶
- c. HLA
- d. パターン認識受容体
- e. リンパ球

正解：d (正答率：41.2%，代表的な誤答：a, b)

問題 22 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. アロ反応性は自己細胞に対してのみおこる
- b. アロ反応性はクラス I 抗原に対してのみおこる
- c. アロ反応性はクラス II 抗原に対してのみおこる
- d. アロ反応性はクラス III 抗原に対してのみおこる
- e. アロ反応性はクラス I 抗原，クラス II 抗原の両方に対しておこる

正解：e (正答率：74.5%，代表的な誤答：a)

問題 23 T 細胞抗原レセプターに関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. $\alpha\beta$ 型と $\gamma\delta$ 型が存在する
- b. 定常部のクラススイッチが起こる
- c. MHC 拘束性を示す
- d. 遺伝子の再構成が起きる
- e. 可変部と定常部がある

正解：b (正答率：41.2%，代表的な誤答：a, d)

問題 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. CD4 も CD8 も発現していない分化段階の T 細胞前駆細胞 (胸腺細胞) が存在する

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

正解：c (正答率：52.9%，代表的な誤答：b)

【解説】平成 25 年度にも出題した問題 (正答率 37.7%) である。前回より正答率が上がったため改めて解説は加えないが、

正解は c である。

問題 25 感染症ワクチンに関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- インフルエンザワクチンを接種するとあらゆるタイプのインフルエンザに罹患しない
- B 型肝炎ウイルスワクチンの 1 回接種で 99% 以上のヒトに十分量の中和抗体が出来る
- エイズワクチンの有効性が証明され、2012 年に実用化に向けた量産体制に入った
- 天然痘が 1980 年までに撲滅されたのは予防接種（種痘）の効果といえる
- BCG はトリ型結核菌をもとにして作られた

正解：d（正答率：86.3%，代表的な誤答：e）

問題 26 リンパ球の免疫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

- 細胞傷害性 T 細胞のレセプターは、HLA クラス II 抗原を認識する
- 細胞傷害性 T 細胞表面には CD4 分子が存在する
- T 細胞レセプターは、自己 HLA とウイルス由来のペプチド結合体に反応する
- 細胞傷害性 T 細胞は、標的細胞の細胞死を誘導する
- T 細胞レセプターは、血清中の遊離抗原と反応する

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

正解：d（正答率：37.3%，代表的な誤答：a, b, c）

【解説】細胞傷害性 T 細胞には CD8 分子が発現しており、T 細胞レセプターは HLA クラス I 抗原と非自己抗原ペプチドの複合体を認識する。血清中の遊離抗原と反応するのは B 細胞レセプター（B 細胞表面の免疫グロブリン）であり、T 細胞レセプターではない。

問題 27 ワクチンには、細胞に感染できる弱毒化生ワクチンと感染増殖できない不活化ワクチンなどがあるが、一般的に生ワクチンのほうがより効果が高いといわれる理由として最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- 不活化ワクチンでは十分な抗体産生が得られない
- 不活化ワクチンに加えるアジュバントの効果が弱い
- 生ワクチンからは免疫賦活物質が産生される
- 生ワクチンは不活化ワクチンより細胞傷害性 T 細胞を活性化しやすい
- 生ワクチンは不活化ワクチンより保存しやすい

正解：d（正答率：41.2%，代表的な誤答：a, c）

問題 28 臓器移植と HLA, ABO 血液型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

- 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
- HLA-A, B, DR ゼロミスマッチの予後は特に良好である
- 親族からの小腸移植、肝移植では、HLA ホモ接合体のレシピエントは移植片対宿主病（GVHD）のリスクが高い
- O 型のドナーから A, B または AB 型のレシピエントへの移植は ABO 血液型不適合である
- 死体移植では、ドナー、レシピエントの ABO 血液型を一致、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：b（正答率：41.2%，代表的な誤答：a, d）

問題 29 死体からの臓器移植に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 腎臓移植は心停止ドナーと脳死ドナーから行われ、どちらも T リンパ球クロスマッチ陰性が必要である
- b. 脳死ドナーからの肝臓移植では HLA 適合性もクロスマッチ陰性も必要とされていない
- c. 心臓移植では、HLA 適合性は問題にならないが、T リンパ球クロスマッチ陰性であることが必要である
- d. 膵臓移植（膵腎を含む）では HLA 適合性が重要であるが、T リンパ球クロスマッチ陰性である必要はない
- e. 小児の心臓移植や肝臓移植では臓器サイズを合わせる必要がある

正解：d（正答率：45.1%，代表的な誤答：b）

問題 30 日本臓器移植ネットワークが行う業務に関して誤っている記述を一つ選べ

- a. 臓器移植に関する知識の普及および啓発
- b. 移植希望者の登録
- c. 組織適合性検査の実施
- d. 死後提供された臓器の斡旋
- e. 臓器提供後の家族に対する支援

正解：c（正答率：60.8%，代表的な誤答：e）

問題 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（正答率：56.9%，代表的な誤答：b）

【解説】平成 25 年度にも出題した問題（正答率 43.4%）である。前回より正答率が上がっており、正解は a である。

問題 32 抗アロ HLA 抗体が検出される組合せとして適切なものを a～e のうちから一つ選べ

1. 二卵性双生児
2. 複数回輸血を受けた人
3. ミスマッチを含む臓器移植を受けた人
4. 妊娠を経験した女性
5. 後天性免疫不全症候群

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

正解：d（正答率：92.2%，代表的な誤答：c）

問題 33 輸血に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- A 型, B 型, AB 型患者に, O 型ドナー由来の HLA 適合血小板は使用できない
- 抗 HPA 抗体による血小板輸血不応状態患者には, HPA 適合血小板を輸血できない
- 赤血球抗原 Bg は赤血球膜の HLA 抗原である
- 血漿中の可溶性 HLA は免疫系に対する抗原感作の原因にならない
- a～d のいずれも正しくない

正解：c（正答率：39.2%，代表的な誤答：e）

【解説】赤血球膜の Bennett-Goodspeed-Sturgeon 抗原 (Bg 抗原) は HIA クラス I 分子が赤血球に発現したものと知られており, Bg^a, Bg^b, Bg^c はそれぞれ HLA-B7, -B17, -A28 に対応する。

問題 34 輸血に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- 再生不良性貧血患者では, 頻回輸血により抗 HLA 抗体が産生されているため, 「濃厚血小板 HLA」を使用すると副作用を起こす
- 輸血後移植片対宿主病 (輸血後 GVHD) は, 輸血血液中に含まれるリンパ球がレシピエントの HLA 抗原を異物と認識して攻撃, 傷害することによって起こる
- 同一の HLA 抗原を持つドナーからの血小板輸血を繰り返すと, アナフィラキシーショックを起こす
- 新鮮な血液より, 期限まで冷蔵保存した血液の方が輸血後 GVHD を起こす危険が高い
- ウイルス感染者からの輸血は, 受血者の免疫力が高まることが期待される

正解：b（正答率：88.2%，代表的な誤答：d）

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

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

正解：d（正答率：11.8%，代表的な誤答：e）

【解説】日本人集団における疾患感受性 HLA ハプロタイプは, ナルコレプシーでは DRB1*15:01-DQB1*06:02 ハプロタイプである。I 型糖尿病, 関節リウマチ, Vogt-小柳-原田病は, いずれもが DRB1*04:05-DQB1*04:01 ハプロタイプと関連する。また, インスリン自己免疫症候群は DRB1*04:06-DQB1*03:02 ハプロタイプと関連する。

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

- 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 アリルと相関する
- d. グレーブス病における主な自己抗原は甲状腺マイクロゾームである
- 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%，代表的な誤答：a）

【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。グレーブス病は *DPB1*05:01* と、橋本病は *DRB4*01* と関連する。

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%，代表的な誤答：c）

【解説】 *LTA* 遺伝子の欠損変異は知られていない。先天性副腎過形成症候群は *CYP21A* 遺伝子の変異（欠損変異，終止変異，ミスセンス変異など *CYP21A* 遺伝子機能を低下・欠損する変異）による。なお，*CYP21B* 遺伝子は偽遺伝子である。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* 遺伝子のいずれも機能が欠損しているため，*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。

問題 38 父子鑑定を行うための遺伝マーカーとして、不適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- a. 第 1 染色体上の多型性遺伝子
- b. X 染色体上の多型性遺伝子
- c. Y 染色体上の多型性遺伝子
- d. ミトコンドリア上の多型性遺伝子
- e. a～e のいずれでも父子鑑定が可能である

正解：d（正答率：60.8%，代表的な誤答：e）

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. 胎盤トロホブラスト上の HLA-G
- b. 胎盤トロホブラスト上の 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%，代表的な誤答：a）

【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、NKG2C/CD94（あるいは NKG2E/CD94）受容体で認識して活性化し、サイトカインを分泌する。また、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らない。母体樹状細胞は HLA-G 分子を発現していない。また、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、NKG2A/CD94（あるいは NKG2B/CD94）を介し NK 細胞を抑制する。

問題 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

- 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
- 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
- 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
- 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
- a～d のいずれもが誤りである

正解：e（正答率：39.2%，代表的な誤答：b）

【解説】平成 25 年度にも出題した問題（正答率 58.5%）であるが、今年度の正答率は 39.2% であり、前年度に比べて著しく低かった。模擬試験の受験者が違っているものの、正答率が低い原因として考えられることは、代表的な誤答 b の内容が関連している可能性がある。すなわち、妊婦の血液検査で染色体異常症の出生前診断（新型遺伝子検査）が可能となっている背景が関わっていることが考えられる。この新型遺伝子検査では、妊婦の血液から細胞成分を除去した後に、妊婦血清中に含まれる DNA を検査するものであるが、そこには妊婦自身の白血球に由来する DNA と胎児由来の DNA（胎児の白血球が妊婦のリンパ球によって破壊されたことに由来する）が含まれるのであり、妊婦の血液中に流れている白血球を集めて検査している訳ではない。II 型糖尿病の遺伝率は約 60% であるため、全ゲノムの配列を調べての発症予測確率は最大でも 60% と見積もられる。但し、稀な II 型糖尿病として小児で発症する遺伝性 II 型糖尿病（MODY）がある。MODY は単因子遺伝病であるため遺伝子診断で発症を予測できる可能性があるが、現時点で複数の MODY 原因遺伝子が見出されているものの、それらをすべて調べても MODY 症例の半数以下でしか病因変異が特定できない。従って、MODY の原因遺伝子の全貌が解明されていないため、全ゲノムの配列を調べても発症予測確率は 50% に満たないと考えられる。iPS 細胞を分化させて心筋細胞を作製した場合、その拍動は個々の細胞ごとに異なっている。また、異種移植における超急性反応は血管内皮等の糖鎖抗原に対する自然抗体反応であり、獲得免疫によるものではない。

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

- I 型糖尿病に対するブタ膵ラ島移植の臨床試験が海外で始まっている
- 主要異種抗原は、ブタに発現する α ガラクトース（ α Gal）抗原である
- 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
- 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
- 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%，代表的な誤答：a, c）

【解説】I 型糖尿病に対するブタ髒ラ島（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 $\alpha 1,3$ 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。また、ブタ内在性レトロウイルス感染の危険性が指摘されているが、現在までにヒトへの感染報告はない。

問題 42 HLA 検査に用いる細胞傷害試験で必要なものの組合せを a～e のうちから一つ選べ

1. ヒツジ赤血球
2. ウサギ補体
3. 中性ホルマリン溶液
4. ブロメリン
5. 蛍光標識抗体

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

正解：c（正答率：68.6%，代表的な誤答：a）

問題 43 血清学的 HLA 検査法と直接関連しない記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. ナイロンウールカラム
- b. エオジン
- c. バフィーコート
- d. 倒立位相差顕微鏡
- e. アガロース

正解：e（正答率：80.4%，代表的な誤答：a）

問題 44 リンパ球混合培養反応（MLR）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. MLR は、mixed lymphocyte reaction の略称である
2. MLR により検出される抗原は、MLR 遺伝子（HLA-A）と命名された
3. MLR で陽性となる場合は、HLA-C 抗原が異なっている
4. MLR を 2 回行う primed lymphocyte test（PLT）により、HLA-DP 抗原がタイプされる
5. MLR で見つけられた HLA 抗原の一群を、クラス I 抗原と呼んでいる

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

正解：b（正答率：66.7%，代表的な誤答：a, d）

問題 45 DNA タイピングに関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. PCR-SSP 法は HLA 遺伝子検査の中でも簡便な方法である
- b. PCR-SSP 法は大量検体処理に向いている
- c. PCR-RFLP 法では DNA 切断に制限酵素を用いる

- d. PCR-rSSO 法（リバース SSO）は大量検体処理に向いている
- e. PCR-SBT 法はシーケンサー等の装置を必要とする

正解：b（正答率：84.3%，代表的な誤答：d）

問題 46 DNA タイピング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. 異なる 2 法での判定結果が一致しない場合には、最初に行った方法の結果を重視する
2. PCR による DNA 増幅が確認できない場合は、目的の遺伝子は陰性と判断する
3. 判定時に対立遺伝子の候補が複数ある場合には、番号の大きい順に 3 番目までを採用する
4. 目的に合った DNA タイピング法を選択することが重要である
5. 対立遺伝子の判定には、被験者の人種・民族情報が役立つ場合がある

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

正解：e（正答率：94.1%，代表的な誤答：d）

問題 47 LCT 法における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. 補体依存性の細胞傷害性抗体を検出できる
- b. 補体非依存性の細胞傷害性抗体を検出できる
- c. T 細胞傷害陽性の場合、HLA class I 抗体の存在が考えられる
- d. B 細胞傷害陽性の場合、HLA class I および II 抗体の存在が考えられる
- e. 抗 HLA 抗体陽性血清（陽性対照）および陰性血清（陰性対照）を同時に検査する

正解：b（正答率：74.5%，代表的な誤答：d）

問題 48 FCXM 法におけるクロスマッチに用いる機器や試料の正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

1. ルミネックス
2. フローサイトメトリー
3. テラサキプレート
4. 患者血漿
5. 患者血清

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

正解：d（正答率：80.4%，代表的な誤答：c）

問題 49 抗 HLA 抗体検査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. LCT 法で抗 HLA 抗体の特異性を同定するには、HLA 型既知のパネルリンパ球が必要である
2. パネルリンパ球と患者血清の反応が認められた場合を、PRA 陽性という
3. ドナーの HLA と反応する抗体を患者が保有する場合を、DSA 陽性という
4. 精製抗原試薬で抗 HLA クラス II 抗体を検査する場合、患者血清をプール血小板で吸収処理する

5. ICFA 法で抗 HLA クラス II 抗体を測定する場合、抗 HLA クラス I 抗体の測定と分けて検査する

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

正解：e (正答率：82.4%，代表的な誤答：d)

問題 50 HLA と疾患との関連をケース・コントロールスタディで検討する場合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. 疾患感受性の強さはオッズ比で示される
2. 検定は t 検定で行われる
3. 検定は χ 二乗検定で行われる
4. 有意性の指標である $P=0.05$ は 200 回の検定で 1 回の擬陽性が生じることを示す
5. 多重検定を補正する場合には、調べた遺伝子座の数を乗じる

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

正解：b (正答率：60.0%，代表的な誤答：a)