

平成 27 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 27 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⁾・石川 善英²⁾・一戸 辰夫³⁾・太田 正穂⁴⁾・田中 秀則⁵⁾・
 徳永 勝士⁶⁾・成瀬 妙子¹⁾・西村 泰治⁷⁾・平山 謙二⁸⁾・湯沢 賢治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⁾ 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⁾ HLA 研究所

⁶⁾ 東京大学大学院医学研究科

⁷⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部

⁸⁾ 長崎大学熱帯医学研究所

⁹⁾ 国立病院機構水戸医療センター

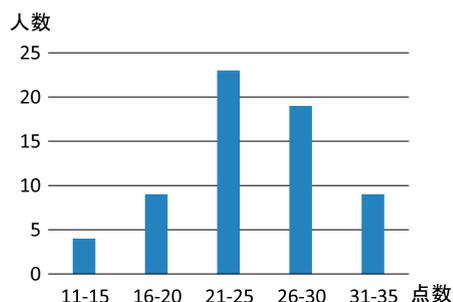
日本組織適合性学会 HLA 検査技術者・組織適合性指導者認定制度による第 11 回認定制度試験を、第 24 回日本組織適合性学会大会中の平成 27 年 9 月 12 日(土)に、大会会場のホテルレイクビュー水戸 2 階階楽にて実施した。また、同時時間帯にホテルレイクビュー水戸 2 階紫峰・鳳凰において、同一問題を利用して模擬試験(受験者 64 名)を実施した。

模擬試験受験者の内訳は、検査技術者 56 名、研究者 6 名、その他 2 名であり、認定資格については、認定検査技術者 20 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 27 名、5 年以上 10 年以下が 18 名、それ以上が 19 名であった。

試験問題は全 50 問とした。不適切問題 1 問(問題 40、正解が 2 つ存在)を除外して集計(49 点満点)したところ、模擬試験の点数分布は右図に示す通り、平均 24.4 点、標準偏差 5.0 点であった。模擬試験における各問の正答率は 4.7% から 85.9%、平均 49.8%、標準偏差 20.7% 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 10 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 27.0% から 75.0%、平均 48.8%、標準偏差 16.3% であった。

なお、平成 26 年度試験問題については、模擬試験(50

認定制度模擬試験 点数分布(満点49点)



模擬試験受験者: 64名
 平均点: 24.4
 標準偏差: 5.0
 最高点: 33
 最低点: 13
 中央値: 24.0
 (ただし、満点49点)

点満点)の平均 26.6 点、標準偏差 6.2 点、各問正答率は 7.8% から 94.1%、平均 53.2%、標準偏差 22.9% であったことから、満点が 1 点違ったことを考慮しても、平成 27 年度試験問題は例年に比較して難易度がやや高かったと言える。

平成 27 年度の試験問題および正解と正答率 40% 以下であった問題の解説を次ページ以降に示す。

平成 27 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を記載している。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 HLA-DR52 分子の β 鎖をコードする遺伝子を a～e のうちから一つ選べ

- a. *HLA-DRB1* 遺伝子
- b. *HLA-DRB2* 遺伝子
- c. *HLA-DRB3* 遺伝子
- d. *HLA-DRB4* 遺伝子
- e. *HLA-DRB5* 遺伝子

正解：c

模擬試験正答率：39.1%（代表的な誤答：a）

【解説】HLA-DR51, -DR52, -DR53 分子の β 鎖は、それぞれ *HLA-DRB5*, *-DRB3*, *-DRB4* 遺伝子によってコードされている。*HLA-DRB2* 遺伝子はタンパクをコードしない偽遺伝子である。その他の *HLA-DRB* 遺伝子として *HLA-DRB6*, *-DRB7*, *-DRB8*, *-DRB9* 遺伝子があるが、いずれも偽遺伝子である。

問題 2 HLA クラス I 分子によって提示される内因性抗原を分解するためのタンパク質の修飾として、最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

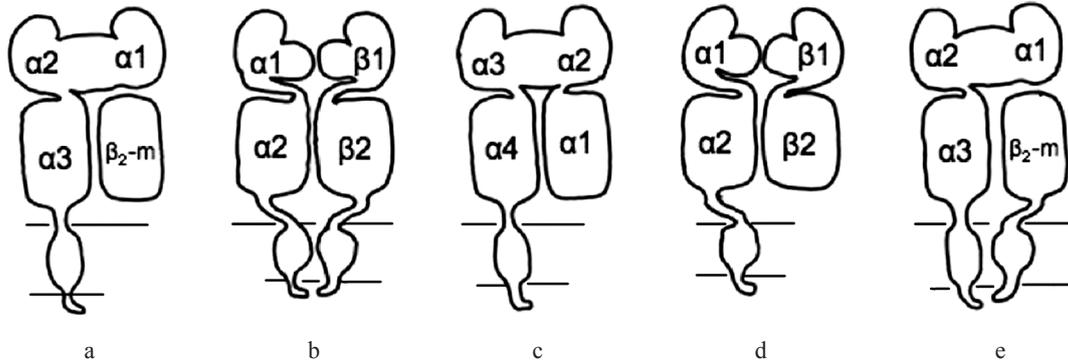
- a. リン酸化
- b. アセチル化
- c. ユビキチン化
- d. ユビキノン化
- e. メチル化

正解：c

模擬試験正答率：34.4%（代表的な誤答：b）

【解説】細胞質や核などの細胞内に存在するタンパクは、合成されるとその 20～30% は利用されることなく直ちに分解される。この際に分解されるタンパク内のリジンにユビキチンが複数結合する。ユビキチン化されたタンパクは、タンパク分解酵素であるプロテアソームにより認識され分解される。このようにして産生されたペプチドが、HLA クラス I 分子に結合する。

問題3 MHCクラスII分子を模式的に表した図のうち、最も適切なものをa～eのうちから一つ選べ



正解：b

【過年度出題問題】

模擬試験正解率：75.0%（代表的な誤答：d）

問題4 次の写真の人物は日本組織適合性学会の名誉会員である。このお二人の功績として、最も適切な記述をa～eのうちから一つ選べ



(故) 大野乾先生



根井正利先生

- 免疫抑制剤であるFK506を開発した
- 第11回国際HLAワークショップを主催した
- 日本組織適合性学会の前身であるHLA研究会を設立した
- MHC遺伝子の進化的特徴を明らかにした
- 非血縁者間骨髄移植におけるDNAレベルでのHLA一致の重要性を明らかにした

正解：d

模擬試験正解率：23.4%（代表的な誤答：c）

【解説】大野乾先生（米国シティホープ研究所）は、進化の過程で遺伝子重複が生じることが新たな機能獲得において重要であり、ことに脊椎動物の進化においては倍数進化（ゲノム重複）による遺伝子の増加が関与してきたとの仮説（4倍体進化仮説）を提唱し、HLA遺伝子領域の多重遺伝子族の成立に関する進化的な考察に大きな影響を与えた。根井正利先生（米国ペンシルバニア州立大学）は、遺伝的多型の成立に関する種々の数学モデルを駆使して中立進化説がほぼ正しいことを証明したが、ことにMHCの進化過程においては超優性選択が行われたことを示した。また、分子系統樹として最も多用されている近隣結合法を開発した。FK506（タクロリムス）は、藤沢薬品工業（現アステラス製薬）の山下道雄氏らによって、筑波山の土壌細菌（ストレプトマイセス・ツクバエンシス）から分離された生理活性物質を基に開発された。第11回国際HLAワークショップ（1991年、横浜）は、辻公美、相沢幹、笹月健彦の3先生によって

主催された。HLA 研究会は1973年に村上省三先生を会長として発足した。非血縁者間骨髄移植におけるDNAレベルでのHLA一致の重要性は、笹月健彦先生、十字猛夫先生を中心として組織された厚生省（当時）研究班によって明らかにされた。

問題5 染色体に関する記述のうち正しいものをa～eのうちから一つ選べ

- a. ヒトの体細胞における常染色体数は46本である
- b. ヒトの染色体は小さい順に第1染色体、第2染色体と番号が付けられている
- c. HLAは第6染色体短腕の中央よりセントロメア側にマップされる
- d. NKレセプターのリガンドであるKIRとULBP/RAETは同じ染色体上にある
- e. 形が似ているが機能が異なる染色体を相同染色体という

正解：c

模擬試験正解率：46.9%（代表的な誤答：a, d）

問題6 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。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

【過年度出題問題】

模擬試験正解率：27.0%（代表的な誤答：b, d）

【解説】平成25年度（正答率26.4%）、平成26年度（正答率36.0%）にも出題した問題である。Hardy-Weinberg平衡（自由交配であり、新たな集団の移住・混合がない集団においては、新生遺伝子変異頻度が高くなく、強い選択圧がかかっていない遺伝子では、対立遺伝子頻度は世代を越えて一定であるとする説）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であるとして出される（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7 遺伝子の構造に関して正しい記述をa～eのうちから一つ選べ

- a. mRNAに転写されるがタンパクをコードしない領域を遺伝子不活化領域という
- b. スプライシングに必須のコンセンサス配列をGT-CGルールとよぶ
- c. エンハンサーとはイントロン内のリボヌクレオプロテイン結合領域のことである
- d. ミトコンドリアには呼吸に関連する酵素やtRNAをコードする遺伝子がある
- e. 核遺伝子では翻訳の終止コドンはTAG, TGAもしくはTGGである

正解：d

模擬試験正解率：30.2%（代表的な誤答：e）

【解説】 mRNA に転写されるがタンパクをコードしない領域は非翻訳領域（untranslated region）とよぶ。スプライシングのコンセンサス配列はイントロンの最初がGT, 最後がAGとなっているため, これをGT-AGルールとよぶ。エンハンサーは転写を調節する配列のこと。核遺伝子の翻訳終止コドンはTAG, TGA もしくはTAAであり, TGGはトリプトファンに対応するコドンである。なお, ミトコンドリア遺伝子ではTAGが終止コドンにならずロイシンをコードすることがある。

問題8 エピスタシスに関して最も適切な記述をa～eのうちから一つ選べ

- 遺伝子上流のプロモーター活性の違いによって起こる
- ある遺伝子が別の遺伝子によりその働きを変化させられる
- 染色体の一部が欠失する
- 染色体の一部が逆向きに変化する
- 二つの遺伝子の振る舞いが完全に独立している

正解：b

模擬試験正解率：50.0%（代表的な誤答：a）

問題9 *MHC* 領域の形成過程に関して誤っている事象をa～eのうちから一つ選べ

- 欠失
- 転座
- 遺伝子重複
- 遺伝子機能の喪失
- 水平伝搬

正解：e

模擬試験正解率：51.6%（代表的な誤答：d）

問題10 HLA 命名とワークショップの歴史に関して誤っている記述をa～eのうちから一つ選べ

- 1954年 Dr. Jean Dausset が白血球凝集素としてHLA抗体を発見した
- 輸血患者から最初にHLA-A2抗原が発見された時はMacと命名された
- HLA抗原の公式名として, 発見者が独自につけた名称が用いられる
- 第1回国際ワークショップ（1964年）においてWHOの命名委員会が規定された
- 第11回国際HLAワークショップ（1991年）は日本（横浜市）で開催された

正解：c

模擬試験正解率：85.9%（代表的な誤答：a）

問題11 正常な細胞における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

- 皮膚の線維芽細胞はHLA-DRを発現する
- 腸管上皮細胞はHLA-DRを発現する

- c. 胸腺髄質上皮細胞は 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

【過年度出題問題】

模擬試験正解率：40.6%（代表的な誤答：b）

問題 12 HLA クラス I 抗原を発現しない細胞を a～e のうちから一つ選べ

- a. グリア細胞
- b. マクロファージ
- c. 軟骨細胞
- d. 赤血球
- e. 腸管上皮細胞

正解：d

模擬試験正解率：70.6%（代表的な誤答：e）

問題 13 MHC クラス I 分子に結合する内因性抗原ペプチドの生成に関与する構造体として、最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- a. リソソーム
- b. リボソーム
- c. ゴルジ装置
- d. プロテアソーム
- e. 小胞体

正解：d

模擬試験正解率：31.3%（代表的な誤答：e, b）

【解説】細胞内で生成されたタンパクはプロテアソームによって分解されるが、分解産物（ペプチド）はトランスポーターによって小胞体内に組み入れられた後に MHC クラス I 分子の溝に結合する。ついで、MHC クラス I 分子は、ゴルジ装置内で糖鎖が付加され細胞表面に発現する。リソソームは、細胞外から取り込んだタンパクの分解に関与する。リボソームは mRNA からタンパク（ポリペプチド）を合成する装置である。

問題 14 *HLA* 遺伝子領域の特徴に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 遺伝子重複により進化した
- b. 三つの亜領域（クラス II, III, I）に分けられる。
- c. 古典的あるいは非古典的 *HLA* 遺伝子群以外にも免疫関連遺伝子群などが散在している。
- d. ヒト集団で典型的なハプロタイプ（連鎖不平衡）がみつかると。
- e. 古典的クラス II *HLA* 分子をコードする遺伝子の数は人類共通である。

正解：e

模擬試験正解率：54.7%（代表的な誤答：a）

問題 15 HLA-DR 亜領域の遺伝子構造に関して正しい組合せを a～e のうちから一つ選べ

1. *DRB1 - DRB6 - DRB3 - DRB9 - DRA*
2. *DRB1 - DRB6 - DRB4 - DRB9 - DRA*
3. *DRB1 - DRB6 - DRB5 - DRB9 - DRA*
4. *DRB1 - DRB2 - DRB3 - DRB9 - DRA*
5. *DRB1 - DRB2 - DRB4 - DRB9 - DRA*

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

正解：e

模擬試験正解率：25.0%（代表的な誤答：a, b, c）

【解説】*DRB6* は、*DR1*, *DR10* ハプロタイプもしくは *DR2* ハプロタイプに連鎖した偽遺伝子であるが、選択肢 3 は *DR2* ハプロタイプの構成を示す。*DRB2* は、*DR3*, *DR5*, *DR6* ハプロタイプ（選択肢 4）に連鎖した偽遺伝子である。*DR4*, *DR7*, *DR9* ハプロタイプには *DRB4* 遺伝子が存在するが、このハプロタイプに連鎖した偽遺伝子は *DRB2* ではなく *DRB7*, および *DRB8* である。なお、*DRB3* は *DR52* 分子、*DRB4* は *DR53* 分子、*DRB5* は *DR51* 分子をそれぞれコードしている。

問題 16 古典的 HLA クラス II 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. 自己と非自己の細胞を区別する抗原となりうる
2. CD4 陽性ヘルパー T 細胞に抗原ペプチドを提示する
3. 樹状細胞やマクロファージが抗原を貪食する際の受容体となる
4. NK 細胞のもつ細胞傷害活性を抑制する
5. 混合リンパ球反応で、アロ反応性 T 細胞を強く活性化する

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：40.6%（代表的な誤答：e）

問題 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. ウイルスが感染した細胞では、細胞質に存在するウイルス蛋白の分解産物であるペプチドを提示する
2. $\alpha 1$ ドメインと $\beta 1$ ドメインにペプチド結合部位が存在する
3. 結合する抗原ペプチドの大きさは、主に 9 個のアミノ酸である
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 分子にペプチドは結合していない

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

正解：c

【過年度出題類似問題】

模擬試験正解率：40.6%（代表的な誤答：a, d）

問題 18 MHC クラス I 様分子の機能に関して、誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. MICA, MICB 分子は NK 受容体のひとつである NKG2D のリガンドである
- b. NKG2D リガンドの中には $\gamma\delta$ TCR と結合するものがある
- c. ヒトの NKG2D リガンドは、すべて HLA 領域内の遺伝子でコードされている
- d. Neonatal Fc receptor である FcRn は、血中 IgG の半減期を制御している
- e. げっ歯類では、ヒトの CD1A, CD1B, CD1C に対応する遺伝子が欠損している

正解：c

模擬試験正解率：57.8%（代表的な誤答：d）

問題 19 キラー T 細胞から放出され、ウイルス感染細胞にアポトーシスを誘導す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：a

模擬試験正解率：4.7%（代表的な誤答：b）

【解説】MHC クラス I 分子と抗原ペプチドの複合体を認識して、活性化されたキラー T 細胞はパーフォリンとグランザイムを分泌する。パーフォリンは筒状の重合体を構成してターゲット細胞膜に穴を開け、グランザイムの一部はここを通過して細胞内に入り、DNA 切断酵素を阻害する酵素の前駆体を分解して、この酵素を活性化する。このため、グランザイムの働きによって DNA 切断酵素が活性化されて、細胞はアポトーシスに陥る。細胞侵襲複合体 (膜侵襲複合体) は、補体系の活性化によって生じ、細菌の細胞膜に穴をあけて溶菌する。エラスターゼはエラスチンの分解酵素であり、好中球によるグラム陰性桿菌の排除に関わる。ラクトフェリンは母乳、涙、汗、唾液などに含まれる鉄結合性糖タンパクであり、直接的な強い抗菌活性を有する以外に、好中球、NK 細胞、T 細胞、B 細胞の機能強化作用を有することで免疫強化に関わる。

問題 20 古典的 HLA クラス I, クラス II 分子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 分子の H 鎖 (α 鎖) は、すべて $\beta 2$ ミクログロブリンと会合できる
- b. HLA クラス II 分子の β 鎖は、すべて DR α 鎖と会合して細胞表面に発現している
- c. HLA のクラス I 分子では H 鎖 (α 鎖)、クラス II 分子では β 鎖に多型性があるため、移植検査ではクラス I の H 鎖 (α 鎖)、クラス II の β 鎖のみを調べることでよい
- d. HLA のクラス I, II, III は分子構造に基づいたカテゴリーであり、それぞれ 1, 2, 3 本のポリペプチド鎖で構成されている
- e. HLA クラス I 分子が CD8 陽性 T 細胞に認識されるのは、T 細胞と標的細胞の HLA 型が一致するためである

正解：a

模擬試験正解率：32.8%（代表的な誤答：b）

【解説】HLA クラス II 分子の β 鎖には DQ β 鎖や DP β 鎖も含まれるが、これらはそれぞれ DQ α 鎖や DP α 鎖と会合する。移植関連検査では、HLA 以外にも血液型や感染症の検査も行われる。HLA のクラス I, II, III は分子構造ではなく領域に基づく分類であり、クラス I 領域にはクラス I 分子をコードする遺伝子以外の遺伝子（*MIC* など）があり、クラス II 領域にはクラス II 分子をコードする遺伝子以外の遺伝子（*LMP* や *TAP* など）がある。また、クラス III 領域には、補体（*C2*, *C4*）, *HSP70-2*, *TNF* や *CYP21* などの構造も機能も大きく異なる分子をコードする遺伝子群が存在する。HLA クラス I 分子が CD8 陽性 T 細胞に認識されるのは、HLA クラス I 分子の $\alpha 3$ ドメインに CD8 結合サイトが存在することによる。

問題 21 免疫抑制剤のタクロリムス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. IL-5 の産生を促進する
2. ヘルパー T 細胞の活性化を抑制する
3. IL-2 の産生を抑制する
4. 細胞傷害性 T 細胞の活性化を促進する
5. マスト細胞の活性化を促進する

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：78.1%（代表的な誤答：c）

問題 22 ツベルクリン反応と関係しない記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. IgE 抗体
- b. 結核菌
- c. マクロファージ
- d. T 細胞
- e. サイトカイン

正解：a

模擬試験正解率：46.9%（代表的な誤答：c）

問題 23 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. アロ反応性は異種移植の際に観察される
- b. アロ反応性は自家移植の際に観察される
- c. アロ反応性は同種異型移植の際に観察される
- d. アロ反応性は人工臓器移植の際に観察される
- e. アロ反応性は角膜移植の際に観察される

正解：c

模擬試験正解率：81.3%（代表的な誤答：b）

問題 24 T細胞の分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. T細胞は造血幹細胞から分化する
- b. T細胞は主に胸腺で分化する
- c. T細胞の分化過程で自己反応性T細胞は除去される
- d. T細胞は主に肺で成熟する
- e. iPS細胞からT細胞を分化させることができる

正解：d

模擬試験正解率：85.9%（代表的な誤答：b）

問題 25 T細胞あるいはB細胞の抗原レセプターに関して、正しい記述をa～eのうちから一つ選べ

- a. MHC分子に結合したペプチドを認識するが、MHC分子自体の抗原性の認識には関与しない
- b. B細胞抗原レセプターはsIg（表面免疫グロブリン）とよばれ、B細胞から形質細胞への分化にともなって、phosphoinositolリンカーが外れて分泌型の抗体分子となる
- c. 個々のT細胞の多くでは、単一の α 鎖と β 鎖のペア、あるいは γ 鎖と δ 鎖のペアからなるヘテロ二量体として細胞表面に存在している
- d. T細胞の成熟に伴って $\gamma\delta$ 型から $\alpha\beta$ 型へのクラススイッチを生ずる
- e. 出生時期前後に胎児型の $\gamma\delta$ 型から成人型 $\alpha\beta$ 型へと変化する

正解：c

模擬試験正解率：25.0%（代表的な誤答：b, d）

【解説】T細胞レセプターはMHC分子とペプチドを複合体として認識し、B細胞レセプター（表面免疫グロブリン）はMHC自体の抗原性も認識する。B細胞のうち、高親和性の免疫グロブリンを保有する細胞は、成熟して細胞外に抗体を分泌する形質細胞（プラズマ細胞）もしくは記憶B細胞となる。形質細胞内の小胞体で生成された免疫グロブリンは細胞膜表面に発現するのではなく、細胞外に直接放出される。B細胞レセプターでは同一染色体上に並んで存在する異なるC領域を使う免疫グロブリンを産生するクラススイッチが起こるが、T細胞レセプターの α 鎖（ δ 鎖）、 β 鎖、 γ 鎖はそれぞれ異なる遺伝子によってコードされている。また、 δ 鎖の遺伝子は α 鎖遺伝子のV領域とJ領域の間に存在するが、これらの間でのクラススイッチはない。T細胞レセプターには $\gamma\delta$ 型と $\alpha\beta$ 型があるが、これらは個体の出生・成長と関連して変化するのではなく、出生後のいかなる時期でも両方が産生される。ただし、前記の通り、遺伝子の構成上、 α 鎖と δ 鎖を同時に発現するT細胞はいない（ α 鎖のV-J再編成が生じると δ 鎖遺伝子が失われる）。

問題 26 インフルエンザウイルスに関して正しい記述をa～eのうちから一つ選べ

- a. 一本鎖DNAウイルスである
- b. M遺伝子は選択的スプライシングを受ける
- c. わが国で一般的に用いられているインフルエンザチンは、弱毒株を利用した生ワクチンである
- d. タミフルはNAタンパク（ノイラミニダーゼ）阻害剤であるが、NAタンパクは核酸と結合しているため、タミフルの作用は細胞核の中でのみ発揮される
- e. ワクチンの1回接種で約95%の人は終生の感染防御免疫を獲得する

正解：b

模擬試験正解率：25.0%（代表的な誤答：c, d）

【解説】 インフルエンザウイルスは、8つの分節により構成される一本鎖RNAウイルスである。わが国で用いられているワクチンは生ワクチンではなく、ホルマリンで処理した不活化ワクチンである。タミフルはNAタンパクの阻害剤であるが、NAタンパクはウイルスのエンベロープのタンパクであり、ウイルスが細胞に感染する際に働く。インフルエンザワクチンは複数のタイプへの混合ワクチンであるが、1回接種によって終生免疫は獲得されず、短期免疫の獲得についても約60%～90%である。

問題 27 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

【過年度出題問題】

模擬試験正解率：71.9%（代表的な誤答：b）

問題 28 腫瘍免疫に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 樹状細胞療法は、癌患者の免疫系を活性化する能動免疫療法に分類される
- b. 免疫逃避メカニズムの一つとして、腫瘍細胞における HLA クラス I 分子の発現低下がある
- c. CD20 分子に特異的なヒト型モノクローナル抗体は B 細胞リンパ腫の治療に用いられている
- d. 成人の多くの正常組織には発現せず、癌に高発現する癌抗原を癌患者に免疫する治療法が開発されつつある
- e. 造血幹細胞移植における GVL（Graft versus Leukemia）効果は、レシピエントの免疫細胞によるアロ免疫反応によりもたらされる

正解：e

模擬試験正解率：64.1%（代表的な誤答：d）

問題 29 感染免疫に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 細胞内の病原体に抗体は直接作用しない
- b. 細菌の細胞壁に特異抗体が反応すると補体や貪食細胞が活性化される
- c. 感染防御免疫は獲得免疫系が担っており、自然免疫系は関与しない
- d. 皮膚から侵入する病原体を捕捉したランゲルハンス細胞は、所属リンパ節に移動して抗原提示する
- e. 消化管などの粘膜免疫において、もっとも重要な抗体は IgA である

正解：c

模擬試験正解率：73.4%（代表的な誤答：e）

問題 30 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

【過年度出題問題】

模擬試験正解率：59.4%（代表的な誤答：a）

問題31 腎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. 拒絶反応の種類は、T細胞性と抗体関連型に分けることができる
2. 効果的な免疫抑制剤の開発により、T細胞性拒絶反応は減少している
3. 抗体関連型拒絶反応は、移植腎の機能低下や廃絶につながりやすい
4. 慢性抗体関連型拒絶反応には、non-HLA抗体の関与が大きい
5. 直接クロスマッチが陰性なら、ドナーに対するHLA抗体は存在せず、移植予後は良好である

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

正解：a

模擬試験正解率：76.6%（代表的な誤答：b）

問題32 ABO不適合腎移植で移植時にリツキシマブ（リツキサン）投与された患者が術後一週で液性拒絶反応を疑わす所見を呈した際に、実施が適切でない検査法の組合せをa～eのうちから一つ選べ

1. 赤血球抗体価については生食法やクームス法の通常検査を実施した
2. 治療に使用した抗体が生体に残っていないと考えられるので、ドナー末梢血リンパ球細胞を標的としてLCT法を実施した
3. ドナー末梢血リンパ球細胞を標的として感度の高いFCM法を実施した
4. DSA検出のために、FlowPRA法やシングルアンチゲン法を用いた
5. ドナーの末梢血細胞を用いてICFA法を実施した

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

正解：e

模擬試験正解率：45.3%（代表的な誤答：b）

問題33 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合せを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. 発症の予測に抗 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

【過年度出題問題】

模擬試験正解率：50.0%（代表的な誤答：b, c）

問題 34 わが国の骨髄バンク・さい帯血バンク事業に関して、正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

1. 非血縁者からの末梢血幹細胞の提供は行われていない
2. 保存さい帯血の過半数は小児に対して提供されている
3. 海外骨髄バンクからの移植実施件数は経年的に増加傾向にある
4. 2014 年末の時点で骨髄バンクのドナー登録継続者数は 40 万人を越えている
5. 非血縁者をドナーとする造血幹細胞の提供事業は法律による規制を受けている

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

正解：e

模擬試験正解率：52.4%（代表的な誤答：d）

問題 35 血小板に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 血小板表面上には、ヒト血小板抗原（HPA）および HLA クラス I, II 分子が発現している
- b. 血小板表面上の HLA クラス I 分子はクロロキン処理で取り除くことができる
- c. 抗血小板抗体による不応状態には、HLA を適合させた濃厚血小板 HLA が有効なことが多い
- d. 血小板製剤 10 単位の輸注により、血小板数はおよそ 3-5 万 / μ l 増加する
- e. HPA は DNA タイピングが可能である

正解：a

模擬試験正解率：76.6%（代表的な誤答：c）

問題 36 輸血後 GVHD 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. 免疫不全状態にない患者では発症しない
2. 主に発熱、紅斑、肝障害、下痢などの症状があり重篤な場合は死に至る
3. 輸血製剤に 15～50 Gy の放射線照射を行うことで予防できる
4. 鑑別診断の方法として、マイクロサテライトの多型を指標とした検査法がある
5. HLA 型が一致した製剤を輸血すれば予防できる

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：81.3%（代表的な誤答：c）

問題 37 日本人における自己免疫疾患感受性と *HLA* アリルとの関連に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. ベーチェット病 — *B*51:01*
- b. 潰瘍性大腸炎 — *B*52:01*
- c. 関節リウマチ — *DRB1*04:05*
- d. 1 型糖尿病 — *DRB1*09:01*
- e. ナルコレプシー — *DRB1*15:02*

正解：e

模擬試験正解率：25.0%（代表的な誤答：b, d）

【解説】ナルコレプシーとの強い関連を示すのは *DRB1*15:01* である。

問題 38 自己免疫疾患と *HLA* との関連に関して最も不適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. ホモ接合体で重症化を示す疾患がある
- b. 自己反応性 T 細胞の活性化が関与する
- c. Th1 細胞と Th2 細胞のどちらが優位であるかにより病態が異なる
- d. 疾患関連アリルがコードする *HLA* 分子と特定の抗原ペプチドとの結合親和性が疾患発症に関係する
- e. 疾患との関連を示す *HLA* アリルのすべてに共通した分子構造が疾患発症に直接関与している

正解：e

模擬試験正解率：84.4%（代表的な誤答：b, c）

問題 39 日本人集団において、疾患感受性 *HLA-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

- a. 1 型糖尿病
- b. 関節リウマチ
- c. Vogt-小柳-原田病
- d. 全身性エリテマトーデス
- e. インスリン自己免疫症候群

正解：d

【過年度出題問題】

模擬試験正解率：28.1%（代表的な誤答：c, e）

【解説】日本人集団における疾患関連 *HLA* ハプロタイプに関する問題である。ナルコレプシーと関連するのは *DRB1*15:01-DQB1*06:02* ハプロタイプであり、このハプロタイプは全身性エリテマトーデス（SLE）とも関連する。1 型糖尿病は *DRB1*04:05-DQB1*04:01* および *DRB1*09:01-DQB1*03:03*、関節リウマチおよび Vogt-小柳-原田病は *DRB1*04:05-DQB1*04:01*、インスリン自己免疫症候群は *DRB1*04:06-DQB1*03:02* ハプロタイプがそれぞれ関連を示す。

問題 40 *HLA* 領域内における遺伝子の配置に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 先天性副腎過形成症候群の原因遺伝子は *DRB1* と *DQA1* の間に位置する
- b. 遺伝性ヘモクロマトーシスの原因遺伝子は *HLA-A* と *HLA-C* の間に位置する

- c. 補体 C4 の遺伝子は *CYP21* 遺伝子と対をなして存在する
- d. *TAP* 遺伝子は *DPBI* 遺伝子と対をなして存在する
- e. *LTA*, *LTB* 遺伝子は *MICA* 遺伝子と補体 C2 の遺伝子の間に位置する

正解：c, e 不適切問題（正解が2つ存在する）

模擬試験正解率：c, e とも 25.0%（代表的な誤答：b, d）

【解説】先天性副腎過形成症候群は常染色体性劣性遺伝する疾患であり、ステロイド合成経路の 21 水酸化酵素遺伝子 *CYP21A2*（以前は *CYP21B* とも呼ばれた）の機能喪失変異（欠失変異，ミスセンス変異など）に起因する。*CYP21A2* は補体 C4 の遺伝子と対をなして（*C4A-CYP21A1*, *C4B-CYP21A2*），クラス III 領域のクラス II 領域側（*DRA* 遺伝子よりクラス II 領域側）に位置する。遺伝性ヘモクロマトーシスは常染色体性劣性遺伝する疾患であり，トランスフェリンレセプターと相互作用する *HFE* 遺伝子の機能低下多型（健常者にも認められる変異）に起因する。*HFE* は HLA 領域のほゞれにある *HLA-F* 遺伝子よりさらにテロメア側に位置する。*TAP* 遺伝子は *LMP* 遺伝子（*PSMB*）と対をなして（*PSMB9-TAP1*, *PSMB8-TAP2*）存在する。リンフォトキシン遺伝子群（*LTA*, *TNF*, *LTB*）は，クラス III 領域のクラス I 側に存在しており，補体 C2 の遺伝子と *MICA* 遺伝子の間に位置する。

問題 41 親子鑑定に用いる遺伝マーカーの特徴に関して，正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

1. ABO 血液型よりも識別能力が高い HLA は鑑定に有効な遺伝マーカーである
2. STR（short tandem repeat）は HLA よりも識別能力が高い
3. 遺伝マーカーとして用いる遺伝子の頻度は，Hardy-Weinberg 平衡にあることが必要である
4. 用いる遺伝マーカーのローカスは親子性の排除率が低い方がよい
5. 父権肯定確率を高めるには *HLA-A, B, C, DRBI* の各ローカスで得た確率の積を用いる

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：37.5%（代表的な誤答：a）

【解説】識別能力はアリル数に依存するが，STR のアリル数は一般に 10 程度と HLA に比べてアリル数が少ないため，識別能力は HLA の方が高い。親子鑑定では，親子性を排除できる確率が高い遺伝マーカーほど有用である。父権肯定確率は，ある母子がある男性を父であると訴えた場合，検査マーカーから父であることを否定できないとき，どの程度の確率で「父親らしい」かを，ベイズの定理を用いた Essen-Moller の式で算出する。HLA のように各遺伝子座が近傍にあり，通常ハプロタイプで遺伝する場合にはハプロタイプ頻度を用いるか，アリル数の多い B ローカスを用いるのが好ましい。各ローカスについて別々に（連鎖していないローカスであるかのように）計算すると，父権総合確率が不当に高い値となる。

問題 42 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. 新型出生前診断（妊婦血液を用いた胎児の遺伝子診断）を行えば，胎児の遺伝子異常がすべてわかる
- b. 2014 年時点で，日本での出生児 30 名あたり約 1 名は体外受精によると推定される
- c. 日本では，ヒトの ES 細胞や iPS 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し，HLA 欠損症をもたらすことがある

正解：b

模擬試験正解率：12.5%（代表的な誤答：c）

【解説】 現行の新型出生前診断で判定できるのは、染色体数の異常（21番，18番，13番染色体のトリソミー）である。わが国においては、ヒトES細胞やiPS細胞から受精卵を作製することが禁じられているが、倫理指針に従って倫理審査委員会の審査・機関長の承認を受けるなどの手続きを行った研究であれば、精子や卵子を作製することは禁じられていない。習慣性流産の原因として配偶者間のHLA一致度との関連が報告されたことがあるが、症例数が少ないことによるタイプIエラー（偽陽性データ）であると考えられ、現在では習慣性流産とHLA一致度との関連は否定的である。また、習慣性流産の主要な原因は微細な染色体異常であるとの説が有力である。顕微授精（顕微鏡視野下で精子を卵子に注入する手法）で得られた受精卵に染色体異常が頻発することはなく、通常の人工授精や自然受精と同程度とされる。

問題43 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**【過年度出題問題】**

模擬試験正解率：51.6%（代表的な誤答：c, d）

問題44 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**【過年度出題問題】**

模擬試験正解率：43.8%（代表的な誤答：c, a）

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

- 初期のLCT法はトリパンブルーで細胞染色した
- HLAクラスII領域は、初期段階ではMLRで解明されていた
- LCT法の細胞染色に蛍光色素を用いることによって、判定の自動化が実現した
- PCR法の普及により、血清学的タイピングからDNAタイピングへ急速に移行した
- PCR-SBT法の普及により、大量検体処理が可能になった

正解：e

模擬試験正解率：57.8%（代表的な誤答：a）

問題 46 WHO 命名委員会による *HLA* 対立遺伝子（アレル）表記法に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- コード・アサインメントの間（例えば、第 1 区画と第 2 区画の間）はセミコロン（;）を入れて区別する
- HLA-C* は補体系との区別を行うため、抗原型及び遺伝子型ともに *Cw* を用いる
- P 及び G コードはペプチド結合ドメインのアミノ酸配列および遺伝子配列で区別できない複数のアレル群を示す記号である
- 抗原分子の発現状態を示す接頭語（N, L, S, Q, C, A）は第 1 区画の数字の直前につける
- コード・アサインメントの先頭のゼロは省略することができる

正解：c

模擬試験正解率：56.3%（代表的な誤答：b）

問題 47 一次 MLR（混合リンパ球反応）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

- HLA-DR 抗原型の不一致を検出できる
- 反応が陽性の場合 HLA-Dw 型が一致しているとする
- HLA-DRB1* タイピングの結果が 4 桁レベルで一致していれば、MLR は生じない
- HLA クラス I 型の不適合は通常検出できない
- 抗体を用いた HLA 抗原検査よりも再現性が高い

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

正解：b

模擬試験正解率：49.2%（代表的な誤答：a）

問題 48 PCR-SSP 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

- 増幅コントロール用のプライマーは必ず異なる染色体上に作る
- PCR 産物が得られない場合は陰性であることが確定できる
- PCR 産物はその長さを確認する必要がある
- プローブは増幅産物上の配列とする
- 標準検体で反応条件を確認する必要がある

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

正解：d

模擬試験正解率：37.5%（代表的な誤答：e, c）

【解説】増幅コントロール用の PCR のプライマーは同一染色体上にデザインしても構わない。PCR 産物が得られない場合には、PCR 不良の可能性があり、陰性であるとは確定できない。プローブを使用するのは PCR-SSPOP 法であり、PCR-SSP 法ではプローブを使用しない。

問題 49 HLA 抗原と *HLA* アリルの表記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. *HLA-B*75* 及び *HLA-B*76* は, HLA-B15 抗原群のアリルである
2. HLA-B75 は, HLA-B15 のスプリット抗原である
3. HLA-B60 及び B61 は, HLA-B40 のスプリット抗原である
4. HLA-A33 のブロード抗原は, HLA-A9 である
5. *HLA-B*60*, *HLA-B*61* は, HLA-B40 抗原群のアリルである

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：43.8%（代表的な誤答：d）

問題 50 HLA 交差試験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. DTT 処理で消失する抗 HLA 抗体は IgM 抗体である
2. CDC-XM では, 二次抗体を使用しない
3. AHG-LCT 法では, 蛍光標識した二次抗体を使用する
4. FCXM で使用する二次抗体は, 抗 HLA 抗体に結合する
5. ICFA 法で使用する二次抗体は, 細胞に結合する

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

正解：d

模擬試験正解率：50.8%（代表的な誤答：b, c）