

平成 29 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 29 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⁾ 熊本大学生命資源研究・支援センター

⁷⁾ 長崎大学熱帯医学研究所

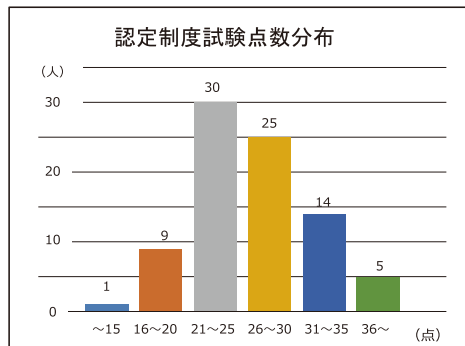
⁸⁾ 国立病院機構水戸医療センター

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 12 回認定制度試験を、第 26 回日本組織適合性学会大会中の平成 29 年 10 月 29 日(日)に、大会会場の JMS アステールプラザ(広島市)4 階中会議室にて実施した。また、同時間帯に同 2 階中ホールにおいて、同一問題を利用して模擬試験(受験者 84 名)を実施した。

模擬試験受験者の内訳(回答分のみ)は、検査技術者 66 名、研究者・教員 8 名、その他 9 名であり、認定資格については、認定検査技術者 12 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、3 年未満が 40 名、3 年～5 年が 18 名、5 年以上 10 年以下が 13 名、それ以上が 11 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 26.6 点、標準偏差 5.3 点であった。模擬試験における各問の正答率は 16.9% から 94.0%、平均 53.3%、標準偏差 19.6% 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 13 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 28.9% から 82.1%、平均 47.8%、標準偏差 17.1% であった。

なお、平成 28 年度試験問題は、模擬試験(50 点満点)の平均 22.4 点、標準偏差 5.9 点、各問正答率は 8.2% から 78.7%、平均 44.8%、標準偏差 19.1% であったため、平成 29 年度試験問題は前年に比較して容易であった。



模擬試験受験者数：84名
平均点：26.6点
標準偏差：5.3点
最高点：37点
最低点：14点
中央値：26点

ただし、平成 26 年度の模擬試験(50 点満点)では、平均点 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% であり、平成 27 年度の模擬試験(49 点満点)では、平均点 24.4 点、標準偏差 5.0 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、平成 29 年度試験問題は従前と同程度の難易度であったと言える。

平成 29 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 29 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（正解と回答頻度が同等かむしろ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 13 問あったが、そのうち 1 問（問題 36）は正答率が 20% 未満となっており、5 択問題でのランダムな選択率よりも低かったため、誤った知識が一般的になっている可能性がある。

正答率 40% 未満の難問については、理解の助けとするために解説を加えた。

なお、日本学術会議の基礎生物学委員会・統合生物学委員会合同生物科学分科会が作成した「高等学校の生物教育における重要用語の選定について」（平成 29 年 9 月 28 日）が公表されている。そこでは、512 語（最重要語 254 語、重要語 258 語）が重要語として選定されており、高等学校教育ひいては大学教育で一般化される可能性があるため、本学会でも用語改訂を検討することが必要である。具体的には、今回の試験問題文中では次の 2 語が前記重要用語の対象となっているため、（ ）書きで併記することとした。①エクソン（エキソン）、②アリル（アレル）。

これとは別に、白人、黒人等の表現は人種差別に繋がるとの懸念から、ヨーロッパ系人類集団、アフリカ系人類集団等のように記載の変更を検討することが必要になると思われる。さらに、日本医学会でも遺伝学関連用語の見直し検討が行われており、今後その動向を注視することとする。

問題 1 内因性抗原や外来性抗原を分解する細胞内構造体の組合せのうち、最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

1. エンドソーム
 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. 2,3 c. 1,4 d. 3,4 e. 1,5

正解：c

正答率：45.2%（代表的な誤答：b）

問題 2 HLA に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. HLA 型の平均一致率は、同胞間と親子間でほぼ同等である
- b. HLA-B 分子は、リンパ球以外の有核細胞にも発現する
- c. HLA クラス I 分子は、血小板の表面にも認められる
- d. HLA 型の頻度分布は、人類集団間で差が認められる
- e. 末梢血細胞のうち、HLA-DR 分子を発現するのは主に T 細胞である。

正解：e

正答率：54.8%（代表的な誤答：a）

問題 3 染色体に関して、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 座は第 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、ヒトで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

正答率：46.4% (代表的な誤答：a, d)

問題 4 個体の表現型に関して、最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 生まれてから死ぬまで不変である
- b. 複数の劣性遺伝子座の遺伝子が必要である
- c. ヘテロ接合では優性の対立遺伝子の形質が発現する
- d. ヒト集団における表現型の多様性は遺伝子によってのみ決定される
- e. 遺伝性疾患の診断において、必須条件である

正解：c

正答率：50.0% (代表的な誤答：a)

問題 5 HLA クラス I 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. 古典的 MHC は、非古典的 MHC よりも進化的に古い
 2. HLA-A は、古典的 MHC に分類される
 3. HLA-B は、古典的 MHC に分類される
 4. HLA-C は、古典的 MHC に分類される
 5. HLA-G は、古典的 MHC に分類される
- a 1, 2, 3 b 1, 2, 5 c 1, 4, 5 d 2, 3, 4 e 3, 4, 5

正解：d

正答率：81.0% (代表的な誤答：a)

問題 6 新規 HLA アリル (アレル) の確認に関して、最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. HLA アリル (アレル) が新規かどうかは、dbSNP に登録されているかどうかで確認する
- b. HLA アリル (アレル) が新規かどうかは、DDBJ に登録されているかどうかで確認する
- c. HLA アリル (アレル) が新規かどうかは、IMGT に登録されているかどうかで確認する
- d. HLA アリル (アレル) が新規かどうかは、HapMap に登録されているかどうかで確認する
- e. HLA アリル (アレル) が新規かどうかは、OMIM に登録されているかどうかで確認する

正解：c

正答率：63.1% (代表的な誤答：b)

問題 7 細胞表面に古典的 HLA クラス I 分子がほとんど発現していない細胞・組織として、最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- a. マクロファージ

- b. 角膜
- c. 肝細胞
- d. 血小板
- e. 上皮細胞

正解：b

正答率：63.1%（代表的な誤答：a）

問題 8 HLA 分子をコードする遺伝子は、その機能に応じて、組織特異的に発現している。HLA 分子の発現に関して、誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. HLA-DR 分子は、樹状細胞やマクロファージ、B 細胞のような抗原提示細胞に発現する
- b. HLA-A 分子は、一部の細胞をのぞき、ほとんどの体細胞で発現する
- c. がん化した細胞では、HLA クラス I 分子の発現が上昇し、NK 細胞への感受性が低下している
- d. 非古典的 HLA である MICA 分子は、腸管で発現し、 $\gamma\delta$ T 細胞の活性化に関与している
- e. HLA-G 分子は、胎盤の細胞で発現し、妊娠の維持に重要な役割を果たしている

正解：c

正答率：54.8%（代表的な誤答：d, e）

問題 9 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 本の膜結合ペプチドにより構成される
- b. α ヘリックスと β シート構造によってペプチド収容溝が作られる
- c. 結合するペプチドの多くは、9～10 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、ペプチド収容溝に集中している
- e. CD8 と結合する部分は、ペプチド収容溝とは異なる位置にある

正解：a

正答率：54.8%（代表的な誤答：c）

問題 10 MICA 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. KIR レセプターのリガンドである
- 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

正答率：29.8%

代表的な誤答：a, c, d, e（ほぼランダム）

【解説】 MICA は NK 細胞、CD8 陽性 $\alpha\beta$ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞などに発現する CD94/NKG2D のリガンドであるが、KIR のリガンドにはならない。また、一般に CD4 陽性 $\alpha\beta$ T 細胞は CD94/NKG2D を発現しない。さらに、ウイルス感染細

胞やがん細胞での発現亢進が知られている。これとは別に、肝臓がんおよび卵巣がんでは、microRNA（それぞれ miR25-93-106b および microRNA-20a）によって MICA 遺伝子の発現が抑制されることが報告されている。

問題 11 次の HLA クラス I 様分子のうち、 β 2 ミクログロブリンと会合しないものを a～e のうちから一つ選べ

- a. CD1a
- b. HLA-F
- c. MICA
- d. MR1
- e. HFE

正解：c

正答率：25.0%

代表的な誤答：b, e

【解説】 選択肢のうち MICA は β 2 ミクログロブリンと会合しないが、他の分子はいずれも β 2 ミクログロブリンと会合している。

問題 12 古典的 HLA 分子による抗原提示に関して、誤っている記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

1. 細胞質内のウイルスやある種の細菌などの非自己タンパク質に由来するペプチドは、主にエンドソームに運ばれて HLA クラス II 分子により細胞表面に提示される
 2. 自己のタンパク質がプロセスされて生じるペプチドは、HLA クラス I、クラス II のいずれにも結合しない
 3. 樹状細胞は、非自己タンパク質を取り込んで、これに由来するペプチドを、HLA クラス I、クラス II のいずれによっても提示することができる
 4. 小胞体内で正しい立体構造を取れなかったタンパク（ミスフォールドタンパク）は、HLA クラス II 分子と結合して細胞表面に発現し、自己抗体が認識する抗原となることがある
 5. 細胞質内のタンパク質の一部は、プロテアソームで分解され、生じたペプチドは TAP により小胞体内に輸送される
- a. 1, 2 b. 1, 3 c. 2, 3 d. 3, 4 e. 4, 5

正解：a

正答率：22.6%

代表的な誤答：c

【解説】 細胞質内のウイルスなどの非自己抗原はプロテアソームにより分解されてペプチドになり、その一部がトランスポーター（TAP）のはたらきにより小胞体内に能動輸送された後に、さらにその一部が HLA クラス I 分子のペプチド収容溝に結合した状態で細胞表面に発現する。自己のタンパク質であっても、細胞内で産生されたものは前記の非自己抗原と同様にプロテアソームで分解された後に小胞体内に輸送され、HLA クラス I 分子のペプチド収容溝にフィットすれば、これに結合して細胞表面に発現する。一方、細胞外液中に存在するか細胞膜に発現している自己タンパクは、抗原提示細胞による外来抗原のエンドサイトーシスの際に一緒に取り込まれてエンドソーム/リソゾーム（ライソゾーム）内で分解され、HLA クラス II 分子のペプチド収容溝に結合して細胞表面に発現する。また、樹状細胞では、細胞外から取り込まれたタンパク質がエンドソームを介して細胞質に放出され、その後ユビキチン・プロテアソーム経路で分解されて出来たペプチドが HLA クラス I 分子に結合されて細胞表面に発現することが報告されている。さらに、細胞外から取り込まれエンドソーム内で分解されて出来たペプチドが、リサイクリングによりエンドソーム内に取り込まれた HLA クラス I 分子と結合して、細胞表面に提示されることがある。このようメカニズムをクロスプレゼンテーション

ン（交差抗原提示）と呼ぶ。自己タンパク由来のペプチドを結合した HLA クラス I 分子やクラス II 分子が T 細胞に認識されないのは、そのような自己反応性 T 細胞が、胸腺におけるネガティブセレクションにより除去されているためである。選択肢 4 は、自己抗体が認識する自己抗原に関して、全く新しい分子機序が発見されたものであり、自己免疫疾患の病態解明に重要な貢献をする可能性がある。

問題 13 HLA 遺伝子領域の主要な特徴に関して、誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. HLA 遺伝子群の多型は、ペプチド収容溝を構成するアミノ酸残基に集中している
- b. 遺伝子重複を繰り返して、複数の遺伝子群からなる多重遺伝子族を構成している
- c. 遺伝子構造の多様性は、遺伝子の再構成によって獲得される
- d. 各座位間の連鎖不平衡により、特徴的なハプロタイプが観察される
- e. HLA 遺伝子群は、その他の遺伝子群よりも高度の多型を呈する

正解：c

正答率：39.3%

代表的な誤答：b

【解説】T 細胞レセプター遺伝子領域や B 細胞レセプター（免疫グロブリン）遺伝子領域では、体細胞遺伝子組換え（somatic recombination）による遺伝子の再編成（rearrangement）が生じるが、HLA 遺伝子領域では遺伝子再編成は起こらない。その他の選択肢の記述は正しい。

問題 14 HLA による抗原提示に関して、最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. クラス II 分子は、細胞質内の遊離のタンパク質由来のペプチドと結合する
- b. クラス I 分子は、ファゴゾーム内で消化されたタンパク質由来のペプチドを結合する
- c. クロスプレゼンテーション（交差抗原提示）は、体内のすべての細胞で観察される
- d. 細胞質内のペプチドは、TAP1, TAP2 分子のはたらきにより、小胞体内に運搬される
- e. B 細胞のクラス II 分子には抗原提示能がない

正解：d

正答率：61.9%（代表的な誤答：a, b）

問題 15 NK 細胞受容体 NKG2 分子群に関して、最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. MIC 抗原を認識し活性化シグナルを伝達するものがある
- b. MIC 抗原を認識し抑制性シグナルを伝達するものがある
- c. クラス III 分子を認識し活性化シグナルを伝達するものがある
- d. CD1d 上の糖脂質を認識し活性化シグナルを伝達するものがある
- e. クラス I（HLA-A,-B,-C）分子を認識し活性化シグナルを伝達するものがある

正解：a

正答率：21.4%

代表的な誤答：b, e

【解説】MIC をリガンドとする NKG2 レセプターは、NKG2D/CD94 であり、DAP10 を介して活性化シグナルを伝達する。また、ULBP 分子（マウスでは RAE-1 分子）も NKG2D/CD94 のリガンドとなる。一方、抑制性 NKG2 レセプターには

NKG2A/CD94 や NKG2C/CD94 があるが、これらは HLA-E をリガンドとし、DAPI2 を介して抑制性シグナルを伝達する。クラス I 分子類似の構造をとる CD1d は、ペプチドではなく糖脂質を結合しており、NKT 細胞によって認識される。その際のレセプターは T 細胞レセプターであり、特定の V α 鎖を用いていることが多い。また、クラス I 分子を認識する NK 細胞レセプターは KIR であるが、KIR3DS などの細胞内ドメインが短い KIR (DS) は活性化シグナルを伝達する。

問題 16 免疫に関連して、互いに関連のない組合せを a～e のうちから一つ選べ

- ヘルパー T 細胞 — Th1/Th2
- マクロファージ — 貪食作用
- キラー T 細胞 — 免疫グロブリン
- NK 細胞 — インターフェロン γ
- B 細胞 — CD40

正解：c

正答率：60.7% (代表的な誤答：e)

問題 17 T 細胞のアロ反応性に関して、誤っている記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- マイナー組織適合抗原は、T 細胞にアロ反応を誘導しうる
 - 急性の移植片対宿主病 (GVHD) は、移植片内のドナー T 細胞のアロ反応性が主因である
 - アロ反応性 T 細胞には、CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞がある
 - レシピエントの HLA により提示される、ドナー由来のペプチドに対する T 細胞応答は、アロ反応ではない
 - アロ HLA と強く相互作用する T 細胞は、胸腺で負の選択により除去される
- a. 1, 2 b. 2, 3 c. 2, 5 d. 3, 4 e. 4, 5

正解：e

正答率：52.4% (代表的な誤答：d)

問題 18 T 細胞に関して、正しい記述の組合として最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- 多能性骨髄幹細胞から分化する
 - 腸管リンパ節において正の選択と負の選択をうける
 - 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
 - 非自己 (アロ) 認識 T 細胞は、自己 MHC- 非自己ペプチド複合体に親和性を示すことがある
 - 未分化状態の骨髄由来 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

正答率：66.7% (代表的な誤答：b)

問題 19 MHC と T 細胞抗原受容体 (TCR) との相互作用に関して、非自己抗原ペプチドに特異的な TCR を発現する成熟 T 細胞のみ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

- c. TCR の親和性成熟
- d. T 細胞クローンの選択と拡大
- e. T 細胞レパートリーのポジティブセレクション

正解：d

正答率：28.9%

代表的な誤答：c, e

【解説】 親和性成熟 (affinity maturation) とは、B 細胞レセプター (免疫グロブリン) 遺伝子において、体細胞高頻度突然変異 (somatic hypermutation) によって抗原への親和性がより高い免疫グロブリンが生じる現象をいうものであり、T 細胞レセプター (TCR) 遺伝子ではこのような現象は起こらない。T 細胞レパートリーのポジティブセレクションとは、胸腺皮質上皮細胞に発現する自己 MHC 分子と自己ペプチドに対して弱い結合親和性を示す TCR を発現する T 細胞が細胞死を免れて選択的に生存する現象を意味する。近年、胸腺皮質上皮細胞では特有のペプチドが産生され、これが一部の T 細胞のポジティブセレクションに関与していることが報告されている。胸腺におけるポジティブセレクションにより、T 細胞は、抗原ペプチドの認識における自己 MHC への拘束性という重要な性質を獲得する。体細胞遺伝子組換えは、T 細胞レセプターや B 細胞レセプターの遺伝子に再編成を生じさせるメカニズムである。また、抗原 (タンパク) をペプチドに分解することを抗原プロセッシングとよぶ。

問題 20 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

- a. 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. B 型肝炎ウイルスワクチンの 1 回接種で、被接種者の 99% 以上に十分量の中和抗体が出来る
- c. エイズワクチンの有効性が証明され、昨年までに量産体制に入っている
- d. 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
- e. BCG はトリ型結核菌をもとにして作られた

正解：d

正答率：82.1% (代表的な誤答：e)

問題 21 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条件である
- 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 適合性はレシピエント選択要件ではないが、T リンパ球クロスマッチ陰性が必要条件である
- d. 脾臓 (脾島) 移植では、HLA 適合性を重視するが、T リンパ球クロスマッチ陰性は必要条件でない
- 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：54.2% (代表的な誤答：b, c)

問題 22 本邦の移植医療に関して、最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 生体および死体から提供された臓器は、日本臓器移植ネットワークが斡旋する
- b. 日本臓器移植ネットワークは、臓器および組織を斡旋する
- c. HCV 抗体陽性ドナーの腎臓は、感染の可能性があるため斡旋されない

- d. 近年では、非血縁ドナーからの生体腎移植が増えつつある
- e. 献腎移植の場合、臓器移植施設から臓器を提供できない

正解：d

正答率：28.9%

代表的な誤答：c

【解説】日本臓器移植ネットワークは死体提供者からの臓器移植を斡旋する組織であり、生体提供者からの臓器移植（主に腎臓、肝臓）や組織（骨、皮膚、角膜等）の斡旋は行わない。また、HCV 抗体陽性ドナーからの腎臓であっても、HCV 抗体陽性レシピエントへの移植が可能であり、これまでに日本臓器移植ネットワークを通じた斡旋の実績がある。同一施設が、臓器移植施設と臓器提供施設のどちらにもなれる。

問題 23 脳死臓器移植において、レシピエント選定に組織適合試験（クロスマッチ）が必須でないものを a～e のうちから一つ選べ

- a. 腎臓移植
- b. 肝臓移植
- c. 心臓移植
- d. 肺移植
- e. 脾臓移植

正解：b

正答率：63.9%（代表的な誤答：d）

問題 24 ドナーとレシピエントの HLA が一致している骨髄移植において、アロ反応性 T 細胞による GVHD を誘導する要因に関して、最も適切な記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

1. 抗 HLA 抗体
 2. マイナー組織適合抗原
 3. ドナーの抗原提示細胞
 4. レシピエントの抗原提示細胞
 5. レシピエントの T 細胞
- a. 1, 2, 3 b. 2, 3, 4 c. 1, 2, 5 d. 3, 4, 5 e. 2, 4, 5

正解：b

正答率：30.1%

代表的な誤答：a, e

【解説】抗 HLA 抗体は移植された骨髄幹細胞の拒絶に関わる要因であり、GVHD を引き起こす主体はドナー由来の T 細胞であるため、選択肢 1 および 5 は誤り。

問題 25 造血幹細胞移植に関して、最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 非血縁ドナーからの造血幹細胞移植では、骨髄血、臍帯血、末梢血などが用いられる
- b. One haplotype 一致ドナーの末梢血は、造血幹細胞移植に使用できない
- c. 骨髄移植には HLA 一致血縁ドナーよりも、HLA 一致非血縁ドナーが優先して選択される

- d. 骨髄バンクドナーが体調不良等で細胞提供が出来ない場合には、非血縁末梢血移植の適応となる
- e. a～d のいずれも正しくない

正解：a

正答率：51.2%（代表的な誤答：e）

問題 26 血小板輸血に関して、誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 輸血後の補正血小板増加数（CCI）が 1 時間値で 3,000/ μ L の場合は、有効と判定されない
- b. 血小板輸血の効果が得られない患者血清から、しばしば抗 HLA 抗体が検出される
- c. 妊娠で産生された抗 HLA 抗体も血小板輸血効果に影響する
- d. HLA 適合血小板とは、HLA 型と ABO 型が適合した血小板製剤である
- e. HLA 適合血小板を輸血していても、新たな抗 HLA 抗体を産生するケースがある

正解：d

正答率：81.0%（代表的な誤答：a）

問題 27 輸血と HLA に関して、誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 再生不良性貧血患者には赤血球輸血、白血病患者には白血球輸血を頻回に行うため、いずれでも抗 HLA 抗体が高率に産生される
- b. 頻回輸血患者に産生された抗 HLA 抗体は、抗原特異性が単一でない場合が多い
- c. 頻回輸血患者への血小板製剤の輸血後に無効状態がみられる原因として、患者の抗 HLA 抗体が血小板を破壊することがあげられる
- d. HLA 型適合を優先させ、ABO 型の異なる供血者からの輸血を行うことがある
- e. アフェレーシス由来血液製剤の輸血は、抗 HLA 抗体の産生予防としても有効である

正解：a

正答率：65.5%（代表的な誤答：d）

問題 28 日本人における疾患と疾患感受性 HLA アリル（アレル）との組合せとして、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. ベーチェット病と 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

正答率：31.0%

代表的な誤答：a, c, d

【解説】日本人集団での HLA アリル（アレル）と疾患感受性との関連を問う問題である。I 型糖尿病への感受性は DRB1*04:05 と関連するが、DRB1*15:02 は I 型糖尿病への抵抗性と関連する。関節リウマチ（以前は慢性関節リウマチ

と呼ばれていたが、現在では関節リウマチと呼ぶ) への感受性は DRB1*04:05 と関連する。ベーチェット病への感受性は B*51:01 と関連する。日本人集団における HLA-B27 は主に B*27:04 と B*27:05 であるが、B*27:04 の方が強直性脊椎炎への感受性が高い。なお、ヨーロッパ系集団において強直性脊椎炎への感受性と関連するのは B*27:05 である。また、いずれの人類集団においても、B*27:06 および B*27:09 は強直性脊椎炎への感受性との関連を示さない。

問題 29 自己免疫疾患と HLA との関連において人類集団 (人種や民族) 間で差が認められる要因として、最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. 病態が同じであるが疾患が異なる
- b. 疾患発症に関わる環境要因が異なる
- c. HLA 対立遺伝子の頻度が異なる
- d. 疾患発症に関わる抗原が異なる
- e. 診断基準が異なる

正解：c

正答率：71.1% (代表的な誤答：b)

問題 30 わが国で薬剤への反応性や疾患感受性と HLA との関連について、誤っている記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1. いくつかの薬剤について、その著効性と特定の HLA アリル (アレル) の関連が報告されている
 - 2. いくつかの薬剤について、重篤な有害事象と特定の HLA アリル (アレル) との関連が報告されている
 - 3. 低分子薬剤が HLA 分子のペプチド収容溝に結合することがある
 - 4. アルツハイマー病と HLA 領域多型との関連が報告されている
 - 5. ナルコレプシーと HLA 領域多型との関連が報告されている
- a. 1,3 b. 1,4 c. 2,3 d. 3,4 e. 3,5

正解：b

正答率：41.0% (代表的な誤答：d)

問題 31 大規模ゲノムワイド関連研究によって、その発症に HLA 周辺領域が関連することが示されている疾患として、最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- a. 痛風
- b. 高脂血症
- c. 統合失調症
- d. 高血圧症
- e. 2 型糖尿病

正解：c

正答率：33.7%

代表的な誤答：e

【解説】近年の大規模ゲノムワイド関連研究 (genome-wide association study; GWAS) によって、統合失調症の疾患感受性遺伝子が HLA 周辺領域 (HLA 遺伝子そのものではない) にマップされている。その他の疾患と HLA 領域との関連

については、GWAS による証明はない。

問題 32 父権が否定される父子の検査結果の組合せとして、最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- a. ABO 式血液型で擬父 O 型, 子 B 型
- b. Rh 式血液型で擬父 Rho(+) 型, 子 Rho(-) 型
- c. HLA 型で擬父 A*24, A*26, 子 A*02, A*24
- d. TH01 マイクロサテライト型で擬父 6, 9 型, 子 7, 8 型
- e. MN 式血液型で擬父 MN 型, 子 M 型

正解：d

正答率：83.3% (代表的な誤答：b)

問題 33 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. 2010 年ノーベル賞受賞のエドワーズ博士は、ヒトで体外受精を初めて成功させた研究者である
- b. 2014 年における日本での出生児約 10 名あたり 1 名は体外受精児と推定される
- 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、染色体異常が頻発する

正解：a

正答率：30.1% (2015 年および 2016 年に類似問題。正答率はそれぞれ 12.5% および 21.3%)

代表的な誤答：c

【解説】日本産科婦人科学会の集計によれば、2014 年に国内の医療機関で実施された体外受精の件数は 393,745 件であり、その結果 47,322 人の子供が生まれている。2014 年の総出生数は約 100 万 3500 人であり、体外受精で生まれた子どもの割合は約 21 人に 1 人と推定されている。わが国においても、倫理審査委員会による研究計画の審査・承認を経て文部科学大臣が承認すれば、ヒト由来の ES 細胞や iPS 細胞から配偶子（精子や卵子）を作製することが可能である。ただし、それらの配偶子を用いて受精させた受精卵をヒトあるいは動物の胎内に戻すことは禁じられている。習慣性流産の原因の多くは受精卵の微小染色体異常であると考えられており、配偶者間の HLA 一致率との関連が以前に報告されていたが、現在では否定的である。顕微授精卵に染色体異常が頻発する証拠はない。

問題 34 iPS 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

- a. iPS 細胞は、ヒトの T 細胞から作成することが可能である
- b. 自家移植を行なった場合、iPS 細胞は間葉系幹細胞よりも、がん化の危険性が高いと考えられる
- c. iPS 細胞が分化するためには、導入された初期化因子遺伝子の発現が抑制または欠損する必要がある
- d. iPS 細胞は、体性幹細胞よりも分化が進んだ細胞である
- e. ヒトの iPS 細胞の多くは、HLA クラス I 分子を発現している

正解：d

正答率：48.2% (代表的な誤答：b)

問題 35 ブタの肝臓をヒトに移植する異種移植に関して、最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- この移植における超急性拒絶反応は、MHC が全く一致しないことによって発症する
- この移植における拒絶反応は、免疫抑制剤によって予防することが出来る
- 1 年以上生存した成功例が報告されている
- 遺伝子改変ブタを移植のドナーとすることに関する研究が行なわれている
- 2000 年以降、毎年数例の移植が報告されている

正解：d

正答率：66.3%（代表的な誤答：a）

問題 36 異種細胞や異種組織を使った臨床例に関して、誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- 重度熱傷に対するブタ皮膚の移植
- 心臓弁膜症に対するブタ心臓弁の移植
- 白内障に対するサル水晶体の移植
- 糖尿病に対するカプセル化したブタ膵島の移植
- 重症肝不全に対するブタ肝細胞を使ったハイブリッド人工肝臓の移植

正解：e

正答率：16.9%

代表的な誤答：a, c

【解説】異種（ブタ）肝細胞を使った人工肝臓の移植は動物実験の段階であり、ヒトへの応用は行われていない。その他の選択肢の記述は正しい。

問題 37 HLA 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

- HLA のタイピング方法の中には、一本鎖 DNA の構造の違いを使用した方法がある
 - LCT 法による HLA タイピングは、ウザギの補体を必要とする
 - SSOP 法による HLA タイピングでは、多型が集中しているエクソン（エキソン）1 と 2 の多型を検出している
 - 血清学的タイピング法の LCT 法と CDC 法は、HLA 抗原検出の原理が異なる方法である
 - LCT 法は HLA 抗原のみを特異的に検出する方法である
- a. 1, 2 b. 1, 3 c. 2, 4 d. 2, 5 e. 4, 5

正解：a

正答率：56.0%（代表的な誤答：c）

問題 38 血清学的 HLA タイピングに関して、誤っている記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 同一ローカスの特異性 a, b という抗血清の双方に反応した場合は、a 抗原型と b 抗原型の双方を保有すると判定する
- 同一ローカスの特異性 a, a+b という抗血清の双方に反応した場合は、a 抗原型のみ保有すると判定する
- 同一ローカスの特異性 a+b, a+c という抗血清の双方に反応した場合は、a 抗原型のみ保有するか、b 抗原型と c 抗原型の双方を保有するかのどちらかであると判定する
- 同一ローカスで特異性 a+b, a+c という抗血清の片方のみ反応した場合は、a 抗原型を保有していないと判定する
- 片側の対立遺伝子が null allele の場合、見かけ上、発現している抗原型しか保有しないと判定される

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

正解：b

正答率：41.7%（代表的な誤答：a, c, e）

問題 39 抗血清の評価法に関して、誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- セログラム解析は、パネル細胞と抗血清の反応パターンを解析する手法である
- セログラム解析によって、新たな抗原を見つけることが可能である
- 抗血清の評価は、パネル細胞と抗血清の相関解析から数値化することができる
- パネル細胞を選ぶ場合、HLA 各ローカスの連鎖不平衡が保持された細胞を優先する
- パネル細胞の HLA 対立遺伝子型情報は、抗血清評価の精度向上に役立つ

正解：d

正答率：22.6%

代表的な誤答：b, c

【解説】ある血清が HLA 各ローカス間の連鎖不平衡が保持された細胞に反応した場合、連鎖不平衡にあるどの HLA 遺伝子によりコードされた抗原への反応性であるかの区別が出来ない。このため、そのような細胞はパネル細胞としての優先度は低い。その他の選択肢の記述はいずれも正しい。

問題 40 血清学的な HLA タイピングに関する記述の組合せとして、最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

- 血清学的 HLA 型には遺伝子座の後に“*”（アステリスク）を付記する
 - タイピング用抗血清での判定は、リンパ球の死細胞数の割合で判定する
 - 陽性反応を示した抗血清に共通する特異性から HLA 型を判定する
 - 血清学的な HLA タイピングでは、リンパ球から抽出した DNA を用いる
 - HLA 型が決定されたパネルリンパ球との反応性を用いて、HLA 型の特異性を評価する
- a. 1, 2 b. 2, 3 c. 2, 4 d. 3, 4 e. 4, 5

正解：b

正答率：61.9%（代表的な誤答：d）

問題 41 リンパ球混合培養反応（MLR）が起こる可能性が、最も低い組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 兄弟
- 母子
- 父子
- 二卵性双生児
- 一卵性双生児

正解：e

正答率：84.5%（代表的な誤答：a）

問題 42 MLR に関して、誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. MLR の培養系に CD4 分子や HLA-DR 分子に対するブロッキング抗体を添加すると、T 細胞の増殖が著明に抑制される
- b. 一次 MLR は、おもにナイーブ T 細胞が示す反応である
- c. 樹状細胞の MLR 刺激活性は、マクロファージや B 細胞の刺激活性よりも強い
- d. MLR の場合は、T 細胞による通常の抗原認識の場合と異なり、抗原提示細胞上の副刺激分子の存在は不要である
- e. MLR に際しては、T 細胞の増殖と同時に、T 細胞から IL-2 や IFN- γ 等のサイトカインが分泌される

正解：d

正答率：45.8% (代表的な誤答：a, b, c, e)

問題 43 HLA アリル (アレル) 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 (アレル) の同定を行う方法である
 2. SSP 法は、塩基配列に特異的なプライマーを用いることでアリル (アレル) 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 (アレル) 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 (アレル) を同定する方法である
 5. SSCP 法は、全てのアリル (アレル) を高い精度で精度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

正答率：75.0% (代表的な誤答：a, c)

問題 44 PCR と DNA 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 の増幅効率、DNA の純度が高いほど高い
- b. PCR の増幅効率、DNA の量が多ければ多いほど高い
- c. DNA の純度は、A260/A280 吸光度比で 1.8 が理想的である
- d. DNA の最大吸収波長は 260 nm である
- e. ヘパリンが混入した DNA では、PCR 増幅効率が低下することがある

正解：b

正答率：77.4% (代表的な誤答：d)

問題 45 DNA タイピングに関する以下の記述が示す方法として、最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

「PCR 法にて増幅した産物を電気泳動し、増幅バンドの有無を確認した。検体 1 ではバンドの出現が確認できたので陽性、検体 2 では確認できなかったため陰性と判定した」

- a. PCR-SSO 法
- b. PCR-SSP 法
- c. PCR-SSCP 法
- d. PCR-RFLP 法
- e. PCR-SBT 法

正解：b

正答率：70.2% (代表的な誤答：d)

問題 46 DNA タイピングを行う場合に注意すべき記述の組合せとして、最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

1. 血液中の細胞で、DNA を抽出・精製できるのは、リンパ球のみである
 2. PCR 産物を扱うピペットと PCR 反応液を調製するピペットは、区別する必要がある
 3. PCR 産物では、キャリーオーバーコンタミネーションが起こらないので、注意を払う必要はない
 4. PCR に用いるピペットには、フィルター付きのチップを使用するべきである
 5. PCR 産物を分解除去するには、オートクレーブを行うことが必須である
- a. 1,3 b. 2,4 c. 1,5 d. 3,4 e. 4,5

正解：b

正答率：94.0% (代表的な誤答：e)

問題 47 ジチオスレイトール (DTT) 処理血清によるリンパ球細胞傷害検査に関して、最も適切な記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

1. 被検体の血清 9 μ L に 50 mM DTT を 1 μ L の割合で混合する
 2. 被検体の血清 1 μ L に 50 mM DTT を 9 μ L の割合で混合する
 3. 37° C で 30 分間反応させ IgG を分解する
 4. 37° C で 30 分間反応させ IgM を分解する
 5. 4° C で 30 分間反応させ IgG を分解する
- a. 1,3 b. 1,4 c. 2,3 d. 4,5 e. 1,5

正解：b

正答率：79.8% (代表的な誤答：a)

問題 48 造血幹細胞移植時のキメリズム検査に用い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 repeats (VNTR) 多型
- e. マイクロサテライト多型

正解：b

正答率：40.2% (代表的な誤答：a, c, d)

問題 49 移植関連検査の方法として、最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a. CDC 法による交差反応試験は、ドナー血清中の抗 HLA 抗体を特異的に検出する方法である
- b. フローサイトクロスマッチ (FCXM) 法は、ドナー血清中の抗 HLA 抗体を特異的に検出する方法である
- c. FCXM 法は、T 細胞でクラス I 抗体を、B 細胞でクラス II 抗体をそれぞれ特異的に検出する方法である
- d. LCT 法は、抗クラス I 抗体のみを検出する方法である
- e. CDC 法による交差反応試験は、リンパ球に反応する抗体の存在を検出する方法である

正解：e

正答率：59.0%（代表的な誤答：b, c）

問題 50 患者群および健常対照群のそれぞれ 100 名について HLA タイピングを施行したところ、次の表に示す結果が得られた。この疾患の発症に関して、HLA-DRB1*09:01 陽性者のオッズ比として最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ

	HLA-DRB1*09:01 陽性	HLA-DRB1*09:01 陰性
患者群	40	60
健常対照群	25	75

- a. 0.22
- b. 0.50
- c. 0.78
- d. 1.28
- e. 2.00

正解：e

正答率：57.8%（代表的な誤答：b, c）