

## 平成 30 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 30 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<sup>1)</sup>・一戸 辰夫<sup>2)</sup>・太田 正穂<sup>3)</sup>・田中 秀則<sup>4)</sup>・徳永 勝士<sup>5)</sup>・成瀬 妙子<sup>1)</sup>・  
西村 泰治<sup>6)</sup>・平山 謙二<sup>7)</sup>・湯沢 賢治<sup>8)</sup>  
(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)

<sup>1)</sup> 東京医科歯科大学難治疾患研究所

<sup>2)</sup> 広島大学原爆放射線医科学研究所

<sup>3)</sup> 信州大学医学部

<sup>4)</sup> HLA 研究所

<sup>5)</sup> 東京大学大学院医学研究科

<sup>6)</sup> 熊本大学大学院生命科学研究部

<sup>7)</sup> 長崎大学熱帯医学研究所

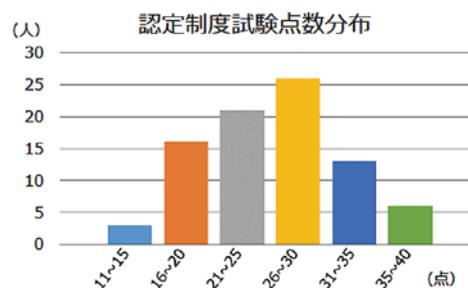
<sup>8)</sup> 国立病院機構水戸医療センター

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 13 回認定制度試験を、第 27 回日本組織適合性学会大会中の平成 30 年 9 月 23 日(日)に、大会会場のまつもと市民芸術館(松本市)M2 階 M2 会議室にて実施した。また、同時間帯に同 3 階オープスタジオにおいて、同一問題を利用して模擬試験(受験者 85 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 9 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 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、3 年未満が 31 名、3 年～5 年が 21 名、5 年以上 10 年以下が 16 名、それ以上が 17 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 26.1 点、標準偏差 6.4 点であった。模擬試験における各問の正答率は 14.3% から 96.5%、平均 53.3%、標準偏差 20.5% 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 25 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 14.3% から 96.5%、平均 51.7%、標準偏差 20.7% であった。

なお、過去の試験問題との比較では、平成 29 年度模擬試験(50 点満点)は、平均 26.6 点、標準偏差 5.3 点、各問正答率は 16.9% から 94.0%、平均 53.3%、標準偏差



模擬試験受験者数：85名  
平均点：26.1点  
標準偏差：6.4点  
最高点：40点  
最低点：12点  
中央値：26点

19.6%、平成 28 年度模擬試験(50 点満点)は、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%、平成 27 年度模擬試験(49 点満点)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%、平成 26 年度の模擬試験(50 点満点)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% であったことから、平成 30 年度は例年と同程度の難易度であった。

平成 30 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 30 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（回答頻度が正解と同程度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 17 問あったが、そのうち 2 問（問題 6 および問題 34）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、知識が広まっていないか、誤った知識が一般的になっていると思われる。

正答率 40% 未満の難問について、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  $\alpha$  鎖と  $\beta$  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。

- a. エンドソーム
- b. リボソーム
- c. 滑面小胞体
- d. 粗面小胞体
- e. プロテアゾーム

**正解：**d

正答率：38.8%（代表的な誤答：a, b）

【解説】MHC クラス II 分子は粗面小胞体内で  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖が会合する。エンドソームでは MHC クラス II 分子にペプチド分子が結合する。リボソームはタンパク質の翻訳を行うが、リボソームが結合している小胞体を粗面小胞体と呼ぶ。プロテアゾームは細胞質内でユビキチン化されたタンパク質を分解する。

問題 2. MHC クラス II 分子の  $\alpha$  鎖と  $\beta$  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。

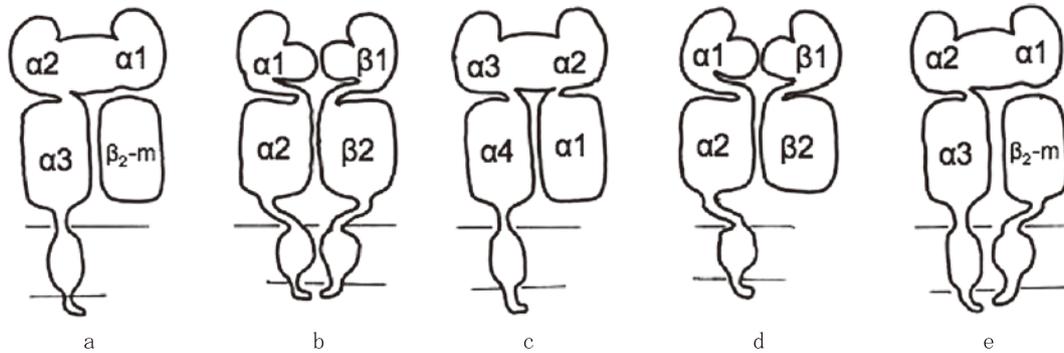
- a. ジスルフィド結合
- b. イオン結合
- c. 疎水結合
- d. 水素結合
- e. ファンデルワールス力

**正解：**a

正答率：25.9%（代表的な誤答：e）

【解説】ジスルフィド結合は、SS 結合とも呼ばれるが、タンパク質間あるいはタンパク質内の結合に関わり、立体構造を維持する機能がある。クラス II 分子では、 $\alpha 1$  ドメイン、 $\alpha 2$  ドメイン、 $\beta 1$  ドメイン、 $\beta 2$  ドメインそれぞれのドメイン中に各 1 箇所の SS 結合が認められる。

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



正解：b

正答率：74.1%（代表的な誤答：d）

問題 4. 染色体に関する正しい記述を a～e のうちから一つ選べ。

- ヒトの体細胞における常染色体数は 46 本である。
- 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。
- 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。
- NK レセプターのリガンドである MIC と ULBP/RAET のそれぞれの遺伝子は同じ染色体上にある。
- 形が似ているが機能が異なる染色体を対立染色体という。

正解：c

正答率：70.6%（代表的な誤答：a, d）

問題 5. 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。

- 0.2
- 0.8
- 1
- 4
- 5

正解：e

正答率：38.8%（代表的な誤答：a）

【解説】 a-b-c の順に並んでおり，a-b 間が 8 cM，b-c 間が 2 cM であるので，a-c 間は 10 cM と推定され（この場合，一般に組換え頻度は 10% より小さくなる），b-c 間の距離（2 cM）の約 5 倍である。

問題 6. MHC の系統発生に関して，正しい記述を a～e のうちから一つ選べ。

- MHC クラス I, II 遺伝子は，最も原始的な脊椎動物である無顎類（円口類）にも存在する。
- 硬骨魚類では，MHC クラス I 遺伝子と MHC クラス II 遺伝子が異なる染色体上に存在する。
- 免疫プロテアソームのサブユニットをコードする遺伝子は，ウニやヒトゲなどの棘皮動物にも存在する。
- 非古典的なクラス II 分子である DM 分子は，昆虫にも存在する。

e. MHC クラス I 様分子は、ヒトや類人猿にのみ存在する。

**正解：b**

正答率：14.3%（ほぼランダムであるが、a, c を選択した誤答が正答より多かった）

【解説】進化的に、MHC は有顎類になってから出現する。免疫プロテアソームの出現は MHC クラス I 分子と同時である。DM 分子の出現時期は正確には分かっていないが、無顎類や無脊椎動物には DM 分子が存在しない。MHC クラス I 様分子は霊長類のみに存在する訳ではなく、多くの哺乳類に存在する。また、CD1 のように鳥類、爬虫類にも存在するものもある。

問題 7. 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、スプリット抗原が分割した抗原タイプである。
  2. HLA-C 座の抗原には w をつけて記載する。
  3. アソシエート抗原は、HLA アレルに対応する抗原である。
  4. ブロード抗原は、単一の HLA アレ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**

正答率：74.1%（代表的な誤答：a）

問題 8. 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、 $\alpha$  鎖、 $\beta$  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  $\beta$  鎖遺伝子の多型は、細胞外ドメインに限られる

**正解：b**

正答率：67.1%（代表的な誤答：d, e）

問題 9. 定常状態における 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。

- a. 皮膚の線維芽細胞は HLA-DR を発現する。
- b. 受精卵は HLA-DR を発現する。
- c. 胸腺髄質は 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：43.5%（代表的な誤答：a）

問題 10. HLA クラス II  $\beta$  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。

- a. 多型は主に第 3 エクソンに存在する。
- b. 第 4 エクソンは主に細胞外ドメインをコードする。
- c. プロモーター領域には多型がない。
- d. 細胞内ドメイン長の違いをもたらす多型がある。
- e. DR, DQ, DP とも発現する  $\beta$  鎖遺伝子は 1 個である。

**正解：**d

正答率：43.5% (代表的な誤答：a)

問題 11. 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 I, II, III) 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. ヒトでは、集団や民族に典型的なハプロタイプ (連鎖不平衡) がみつかるとは限らない。
- e. 古典的 HLA クラス II 分子をコードする遺伝子の数は、どの集団・民族でも同じである。

**正解：**e

正答率：56.5% (代表的な誤答：a)

問題 12. リガンドと受容体の関係について、誤っている組合せを a～e のうちから一つ選べ。

- a. CD1 — V  $\alpha$  24-V  $\beta$  8 TCR
- b. MICA — NKG2D
- c. FcTn — IgG
- d. HLA-E —  $\alpha$   $\beta$  TCR
- e. HLA-A — LILR

**正解：**d

正答率：23.5% (代表的な誤答：b, c, e)

**【解説】** HLA-E は NK 細胞レセプター (CD94/NKG2A, CD94/NKG2C) のリガンドである。その他の組合せは正しい。

問題 13. 以下の遺伝子のうち、HLA 遺伝子と同じ領域に存在しているものを a～e のうちから一つ選べ。

- a. HFE
- b. CD1
- c. MR1
- d. AZGP1
- e. FCGRT

**正解：**a

正答率：37.6% (代表的な誤答：b, c)

**【解説】** HFE は HLA 領域と同じ染色体 6p23 に位置する。また、CD1 は 1q22-q23, MR1 は 1q25.3, AZGP1 は 7q22.1, FCGRT は 19q13.33 にそれぞれマップされる。

問題 14. 次の遺伝子のうち、MHC クラス I 分子による抗原ペプチドの提示に関連する遺伝子として、最も適切な組合せを a～e のうちから一つ選べ。

1. TNF
  2. PSMB8
  3. C2
  4. NOTCH4
  5. TAP1
- a 1,3    b 1,5    c 2,4    d 2,5    e 3,4

**正解：d**

正答率：29.4%（代表的な誤答：b）

**【解説】**細胞内タンパクがプロテアゾームで分解されて出来たペプチドは、トランスポーター（TAP; Transporter associated with Antigen Processing）の働きで滑面小胞体内に輸送され、そのうちの一部が MHC クラス I 分子に結合する。PSMB8（Proteasome subunit beta type-8 遺伝子）は、プロテアゾームのサブユニット（20S proteasome subunit beta-5i）の遺伝子である。なお、プロテアゾームのサブユニットには恒常的に発現するもの（beta-1, -2, -5）と、炎症時に誘導（インターフェロン $\gamma$ で誘導）されるもの（beta-1i, -2i, -5i）があり、炎症時には恒常性サブユニットが誘導性サブユニットに置き換わる。また、TAP1 はトランスポーターを構成する二量体分子の一つであり、ATP をエネルギー源としてペプチドの輸送を担う。なお、TNF はサイトカインであり、MHC クラス I 分子の発現を増強するが、抗原ペプチドを提示する機能を直接制御するものではない。C2 は補体第 2 成分をコードし、NOTCH4 は細胞内シグナル伝達分子をコードする。

問題 15. 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. 骨髄前駆 T 細胞に対して抗原提示を行う。
- b. 抗原ペプチドを収容するポケットを有する。
- c. 輸血後の移植片対宿主病（GVHD）に関与する。
- d. 集団・民族によって HLA 抗原型の分布が異なることがある。
- e. 自己免疫疾患の易罹患性と関連する HLA 抗原型がある。

**正解：a**

正答率：87.1%（代表的な誤答：b）

問題 16. HLA クラス II 分子の構造に関して、正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ。

1.  $\alpha$  サブユニットは、抗原ペプチド収容溝の  $\alpha$  ヘリックスのみをコードする。
  2. T 細胞受容体は、HLA クラス II 分子の  $\beta$  2 ドメインに結合する。
  3. 抗原ペプチドは、HLA 分子と共有結合し、解離することはない。
  4. 抗原ペプチド収容溝の底の部分は、 $\beta$  シート構造により構成されている。
  5. HLA クラス II 分子のシグナル配列は、成熟タンパク質には含まれない。
- a 1,2    b 2,3    c 3,4    d 4,5    e 1,5

**正解：d**

正答率：41.2%（代表的な誤答：c）

問題 17. 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-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 遺伝子の転写産物は MHC 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 および DM 分子は HLA クラス I 分子を介した抗原提示を制御する。
- MICA/MICB 分子は  $\gamma\delta$  T 細胞を活性化する事ができるが、ペプチドは提示しない。
- HLA-C 分子は NK 細胞レセプター (NKG2A/CD94) のリガンドである。

**正解：d**

正答率：25.9% (代表的な誤答：b, c, e)

【解説】HLA-C 分子による T 細胞活性化は抗原ペプチドを必要とする。TAP1 は MHC クラス I 分子に結合するペプチドの輸送に関わる。HLA-DO および DM 分子はクラス II 分子に結合する高親和性ペプチドの選択を制御する。HLA-C 分子は NK 細胞レセプター (KIR) のリガンドであり、NK 細胞レセプター (NKG2A/CD94) のリガンドは HLA-E である。

問題 18. HLA はどのような分子によって識別されるか。正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ。

- 抗体によって識別される。
  - KIR 受容体群によって識別される。
  - MICA, MICB 分子によって識別される。
  - TLR 受容体群によって識別される。
  - LILR (または ILT) 受容体群によって識別される。
- a 1, 2, 3    b 1, 2, 5    c 1, 4, 5    d 2, 3, 4    e 3, 4, 5

**正解：b**

正答率：35.3% (代表的な誤答：a, d)

【解説】MICA, MICB 分子は NK 細胞レセプター (NKG2D) によって認識される。TLR 受容体群は自然免疫を担う細胞表面受容体ファミリーであり、ヒトでは TLR-1～TLR-10 が知られている。また、マウスには TLR10 はないが、ヒトにはない TLR11～13 が存在するなど、動物種によって TLR 受容体群の構成が異なることがある。TLR (toll-like receptor) 受容体はそれぞれ特異的にリポ多糖 (LPS)、リボタンパク質、フラジェリン、一本鎖 RNA、二本鎖 RNA、非メチル CpG DNA などの外来微生物 (細菌、ウイルス) 由来の物質を認識する。その他の分子はいずれも HLA を識別 (認識) する。

問題 19. NKT 細胞の性質や機能に関して、誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ。

- NK 細胞と T 細胞の両者の性格をもつ。
- キラー活性を示すことがある。
- 自己抗体を産生する。
- CD1d が提示する糖脂質を認識する。
- サイトカインを分泌する。

**正解：c**

正答率：68.2% (代表的な誤答：e)

問題 20. 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。

- 抗体産生

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

**正解：d**

正答率：36.5%（代表的な誤答：a, b, c）

【解説】パターン認識受容体とは、微生物にしか存在しない物質 PAMP（pathogen-associated molecular pattern）を認識する受容体の総称であり、その代表が TLR であるが、自然免疫を担う。その他の選択肢はいずれも獲得免疫に関連する。

問題 21. 胸腺における T 細胞レパトアの選択と MHC 拘束性の獲得に関して、誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ。

- a. 胸腺皮質上皮に発現する、内在性ペプチド+自己 MHC 複合体に適度な親和性を有する T 細胞レセプターを発現する細胞が、正の選択を受け増加する。
- b. 胸腺皮質上皮に発現する、内在性ペプチド+自己 MHC 複合体に適度な親和性を有する T 細胞レセプターを発現する細胞が、負の選択を受け除去される。
- c. 内在性ペプチド+自己 MHC 複合体に強い親和性を有する T 細胞レセプターを発現する細胞は、胸腺髄質で負の選択により除去される。
- d. 内在性ペプチド+自己 MHC 複合体に弱い親和性を有する T 細胞レセプターを発現する細胞は、胸腺髄質で除去されず末梢に供給される。
- e. 胸腺皮質上皮に発現する自己 MHC + 内在性ペプチドに親和性を有しない T 細胞レセプターを発現する細胞は、正の選択を受けられずほとんどが死滅し末梢には供給されない。

**正解：b**

正答率：43.5%（代表的な誤答：a, e）

問題 22. T 細胞が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. 異種の個体や細胞への反応である。
- b. 自己の未分化細胞への反応である。
- c. 一卵性双生児間の反応である。
- d. 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. 自己のがん細胞への反応である。

**正解：d**

正答率：54.8%（代表的な誤答：a）

問題 23. T 細胞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 の抗原性の認識には関与しない。
- b. 胸腺内において、まず  $\alpha$  鎖遺伝子の再編成が起こる。
- c. 個々の T 細胞の多くでは、単一の  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖のペア、あるいは  $\gamma$  鎖と  $\delta$  鎖のペアからなるヘテロ二量体として細胞表面に発現している。
- 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**

正答率：36.5%（代表的な誤答：a, b, d）

【解説】T細胞レセプターは、MHC-抗原ペプチド複合体を認識するが、MHCの抗原性（アロMHC）も認識する。胸腺内では、 $\beta$ 鎖遺伝子の再構成が先行する。クラススイッチはB細胞レセプター（免疫グロブリン）で生じる現象であり、T細胞レセプターでは生じない。T細胞レセプター（ $\gamma \delta$ 型と $\alpha \beta$ 型）には、胎児型、成人型の区別はない。

問題 24. MHC の多型性が獲得された機序や要因に関して、最も適切な記述を 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**

正答率：60.0%（代表的な誤答：b）

問題 25. 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. 初期の感染防御免疫のほとんどは獲得免疫によって担われている。
- 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を提示する。
- e. 消化管などの粘膜免疫で重要な抗体は IgA である。

**正解：c**

正答率：60.0%（代表的な誤答：a, d, e）

問題 26. 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ほうが感染症の防御に有利にな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。

- a. HLA の発現量が多い。
- b. B 細胞の活性化が速い。
- c. マクロファージや樹状細胞の数が増える。
- d. T 細胞が反応できる抗原の種類が増える。
- e. 上記のいずれでもない。

**正解：d**

正答率：69.4%（代表的な誤答：e）

問題 27. 死体からの心、肺、肝、脾、小腸、腎の臓器移植に関して、正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ。

- 1. 死体移植には、脳死下からの移植と、心臓停止後の移植があり、心臓、腎臓、脾臓は心停止後の移植も可能である。

2. 脳死下提供（ドナー）数は、年々増加しており、年間 400 例ほどある。
  3. 2010 年 7 月 17 日に改正臓器移植法が施行されたが、15 歳未満のドナーからの脳死下での臓器提供はできない。
  4. 臓器移植希望登録患者数は、約 1 万 2 千人（2018 年 6 月現在）であるが、そのうち約 1.5% は膵腎同時移植登録患者である。
  5. 日本における脳死提供による心臓移植の 5 年生着率は約 94%（2017 年 8 月現在）であり、諸外国に比べ良好な成績である。
- a 1, 2    b 1, 5    c 2, 3    d 3, 4    e 4, 5

**正解：**e

正答率：65.5%（代表的な誤答：a, b）

問題 28. 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、レシピエント選択において、HLA 適合性は考慮されないが、T リンパ球クロスマッチ陰性が必要である。
- 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は不要である。
- 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：54.1%（代表的な誤答：b）

問題 29. わ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. 腎臓移植の約 20% が生体腎移植である。
- d. 一般に、腎臓移植後約 1 年で免疫抑制剤を中止できる。
- e. 待機日数、ドナー発生地からの距離、HLA 適合性に加えて、最近、未成年であることがレシピエント選択で考慮されることになった。

**正解：**e

正答率：60.7%（代表的な誤答：c）

問題 30. 日本臓器移植ネットワークの業務に関して、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及び啓発
- 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あっせん
- e. 臓器提供後の家族に対する支援

**正解：**c

正答率：64.7%（代表的な誤答：d, e）

問題 31. 非血縁さい帯血移植に関して、正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ。

1. 非血縁さい帯血移植の HLA 適合基準は、非血縁者間造血幹細胞移植よりも厳格である。
  2. さい帯血移植の生着率は、非血縁者間骨髄移植の場合に比べて高い。
  3. 公的さい帯血バンクを介して、さい帯血移植を受ける患者のほとんどは小児である。
  4. 日本においては、非血縁さい帯血移植と非血縁者間造血幹細胞移植の件数は、ほぼ同じである。
  5. さい帯血移植において、移植前ドナー特異的抗 HLA 抗体（DSA）を有する患者では、DSA を有しない患者より生着率が低い。
- a 1, 2    b 1, 4    c 2, 4    d 3, 4    e 4, 5

**正解：**e

正答率：65.9%（代表的な誤答：c）

問題 32. 輸血に関して、正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ。

1. PTR（血小板輸血不応）には、抗 HLA class II 抗体は関与しない。
  2. PTR には、抗 HPA 抗体は関与しない。
  3. PTR で、輸血歴が無ければ免疫学的要因を否定してよい。
  4. 交差適合試験が陰性と判定された場合に輸血適応となる。
  5. HLA 適合血小板製剤は、ABO 異型製剤であっても供給される。
- a. 1, 2, 3    b. 1, 2, 5    c. 1, 4, 5    d. 2, 3, 4    e. 3, 4, 5

**正解：**c

正答率：84.7%（代表的な誤答：b, e）

問題 33. 日本人における自己免疫疾患感受性と HLA アレ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. グレーブス病 — DPB1\*05:01
- e. ナルコレプシー — DQB1\*05:01

**正解：**e

正答率：46.4%（代表的な誤答：b, d）

問題 34. 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 HLA-DRB1 と HLA-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 遺伝子は CYP21 遺伝子と対をなして存在する。
- d. TAP 遺伝子は HLA-DPB1 遺伝子と対をなして存在する。

e. TNF 遺伝子は HLA-B 遺伝子と MICA 遺伝子の間に位置する。

**正解：**c

正答率：19.0%（代表的な誤答：a, b, e）

【解説】先天性副腎過形成症候群の原因遺伝子は CYP21B であり、C4B 遺伝子に隣接して存在する。また、CYP21A は偽遺伝子であり、C4A 遺伝子に隣接している。つまり、C4 と CYP21 は対をなして存在する。遺伝性ヘモクロマトーシスの原因は HFE 遺伝子の変異であるが、HFE 遺伝子は HLA-A や HLA-F よりもさらにテロメア側にマップされる。TAP 遺伝子には TAP1, TAP2 があるが、プロテアゾームサブユニットを構成する LMP2 および LMP7 とそれぞれ対をなしており、DPB1 と対をなすものではない。TNF 遺伝子は MICA 遺伝子よりもセントロメア側（HLA-B 遺伝子と反対側）に存在する。

問題 35. 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。

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

**正解：**d

正答率：38.8%（代表的な誤答：b, c, e）

【解説】ミトコンドリアは卵子の成熟過程で増加する。また、精子にもミトコンドリアがある（中片）が、受精の際には精子の頭部のみが卵子に入る（中片は卵子内に入らない）ため、受精卵のミトコンドリアは卵子由来である。すなわち、ミトコンドリア遺伝子は母親由来であるため、父子鑑定には使えない。

問題 36. 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 HLA 分子の認識によるものか。もっとも適切なものを a～e のうちから一つ選べ。

- 胎盤トロホブラスト上の HLA-G
- 胎盤トロホブラスト上の HLA-E
- 母体樹状細胞上の HLA-E
- 母体樹状細胞上の HLA-G
- a～d のいずれでもない

**正解：**b

正答率：26.2%（代表的な誤答：a）

【解説】HLA-G は、古典的 HLA クラス I 分子と同様に、細胞内に存在するタンパクの分解産物であるペプチドを結合している。一方、HLA-E は、HLA クラス I 分子のシグナルペプチドを結合している。胎盤トロホブラストには HLA-G および HLA-E が発現しているが、この際 HLA-G はトロホブラスト由来ペプチドを結合し、HLA-E はトロホブラストに強発現する HLA-G のシグナルペプチドを結合している。HLA-E は NK 細胞レセプター（抑制型 CD94/NKG2A および活性型 CD94/NKG2C）のリガンドであるが、これは CD94/NKG2A よりも CD94/NKG2C の方に強く結合する。母体 NK 細胞は CD94/NKG2C を発現しており、このため HLA-E を認識すると活性化する。HLA-G は抑制型 NK 細胞レセプターである LILR-B1/B2 のリガンドである。なお、HLA-G が活性型 NK 細胞レセプターである KIR2DL4 のリガンドであるとする報告もあるが、今のところコンセンサスを得られていない。このように、胎児成長に関わる胎盤の機能維持に重要な

種々のサイトカインは、胎盤トロホプラスト上の HLA-E の認識により活性化された母体 NK 細胞から分泌される。

問題 37. 悪性腫瘍に対する腫瘍関連抗原ペプチドを利用したワクチン療法に関して、適切な記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ。

1. ワクチン療法の標的となる腫瘍関連抗原には、胎児組織や精巣に発現する抗原も含まれる。
  2. 日本人では、HLA-A24 が提示できる抗原ペプチドの応用性が高い。
  3. ペプチドワクチン療法は、多くの患者において、化学療法（抗がん剤治療）よりも抗腫瘍効果が大きい。
  4. WT-1 ペプチドワクチン療法は、固形腫瘍を対象としており、造血器悪性腫瘍には用いられていない。
  5. CD8 陽性 T 細胞が認識する腫瘍関連抗原ペプチドの多くは、9-10 個のアミノ酸により構成されている。
- 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：56.5%（代表的な誤答：c）

問題 38. 異種移植に関して、正しい記述を a～e のうちから一つ選べ。

- a. 異種移植における拒絶反応の機序は、ヒトの細胞性拒絶反応と同じである。
- b. ヒトの抗 HLA 抗体は、ブタの MHC である SLA には交差反応しない。
- c. ブタからヒトへの異種移植においては、ブタ内在性レトロウイルス（PERV）感染が高率に発症する。
- d. 海外の医療施設において、ブタ膵島移植による 1 型糖尿病治療研究が実施されている。
- e. ブタからヒトへの移植は、いわゆる concordant と呼ばれる異種移植である。

**正解：d**

正答率：60.0%（代表的な誤答：a, e）

問題 39. HLA 検査の必要性が最も低い項目を a～e のうちから一つ選べ。

- a. 血小板輸血
- b. 自己血輸血
- c. 造血幹細胞移植
- d. 腎臓移植
- e. ナルコレプシーの診断

**正解：b**

正答率：96.5%

問題 40. リンパ球分離法に使われるものとして最も適切な組合せを a～e のうちから一つ選べ。

1. ラテックスビーズ
  2. 磁性体粒子
  3. リンパ球分離用の比重液
  4. ナイロンウールカラム
  5. 蛍光ビーズ
- a 1, 2    b 1, 3    c 2, 3    d 3, 4    e 4, 5

**正解：d**

正答率：29.4%（代表的な誤答：c）

【解説】ラテックスビーズはポリスチレン等の担体であり、これに抗体あるいは抗原を結合させて用いる医療応用（ラテックス凝集試験等）がある。磁性体粒子は磁気を帯びた粒子であるが、特にナノ粒子磁性体については、その磁性特性を利用した医療応用への研究開発が進められている。蛍光ビーズに抗体や DNA を結合したものが HLA タイピングや抗 HLA 抗体検査に用いられている。しかし、これらの方法は、現在のところ、リンパ球分離には用いられていない。

問題 41. 血清学的タイピング LCT 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. LCT 法は、P.I.Terasaki により開発された。
- b. LCT 法は、抗 HLA 抗体スクリーニングや交差適合試験にも応用される。
- c. 検査に使用する補体は、ウサギ由来のものが用いられる。
- d. 判定では、各ウェルについて、全細胞に占める生細胞率をスコア化する。
- e. 判定スコアは、0, 1, 2, 4, 6, 8 で表される。

**正解：d**

正答率：57.6%（代表的な誤答：e）

問題 42. 血清学的 HLA 検査方法に関して、正しい記述の組み合わせを a～e のうちから一つ選べ。

1. LCT 法は、Leukocyte Cytotoxicity Test の略である。
  2. HLA-ABC のタイピングには B 細胞が、HLA-DR の場合には T 細胞が用いられる。
  3. ナイロンウールカラム法は、B 細胞がナイロンウールによく付着することを利用した B 細胞分離法である。
  4. HLA 抗原の判定では、2 種類以上の抗血清による反応性を考慮することが望ましい。
  5. HLA 抗原頻度は集団・民族によって異なるため、日本人のタイピングを目的とする場合は、日本人由来の抗血清を収集することが効率的である。
- a. 1, 2, 3    b. 1, 2, 5    c. 1, 4, 5    d. 2, 3, 4    e. 3, 4, 5

**正解：e**

正答率：34.1%（代表的な誤答：c）

【解説】LCT 法は、Lymphocyte Cytotoxicity Test の略語である。血清学的タイピングにおいて、HLA クラス I のタイピングには T 細胞、クラス II のタイピングには B 細胞が用いられる。

問題 43. HLA の歴史に関して、正しい記述を a～e のうちから一つ選べ。

- a. HLA-MICA の多型は経産婦の子に対する抗血清から明らかになった。
- b. HLA-A, B, C の多型は、当初 MLR 反応で解析された。
- c. HLA-DR, DQ の多型は PCR を用いた DNA 解析で発見された。
- d. HLA-DP の多型は、感作リンパ球試験（primed lymphocyte test）により明らかとなった。
- e. マイナー組織適合性抗原はゲノム解析により発見された。

**正解：d**

正答率：25.0%（代表的な誤答：a, c, e）

【解説】MICA の多型は遺伝子レベルの解析から明らかになったものである。MLR 反応で多型が解析されていたのは

HLA-D であり、これは HLA クラス II 分子（主に HLA-DR）の多型を反映したものである。なお、HLA-DR の名称は、HLA-D<sub>related antigen</sub> に由来する。つまり、HLA-DR, DQ の多型は、PCR を用いた DNA 解析が行われる以前から、抗血清への反応性の違いとして知られていた。また、マイナー組織適合性抗原には HA-1, HA-2 など約 20 種類が知られているが、特定の HLA クラス I 分子が提示する抗原ペプチドに多型がある場合に、これを T 細胞が識別する。つまり、HLA 一致ペア間の造血幹細胞移植における GVHD は主にマイナー組織適合性抗原の違いに起因するものである。

問題 44. 現時点で、大量検体の HLA タイピング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. SBT (Sanger) 法
- b. RFLP 法
- c. SSOP 法
- d. SSP 法
- e. RSCA 法

**正解：c**

正答率：89.4% (代表的な誤答：b, d)

問題 45. HLA-DNA タイピング法に関して、正しい記述を a～e のうちから一つ選べ。

- a. SBT 法では、塩基配列を決定するため ambiguity は存在しない。
- b. PCR - RFLP 法では、PCR 増幅産物中のサブバンドはタイピングに影響しない。
- c. PCR-SSOP 法 (Luminex 法) は、第 3 区域まで判定可能である。
- d. PCR-SSP 法は、第 3 区域のタイピングに最も適している。
- e. PCR - RFLP 法は、PCR 産物を制限酵素で切断した産物の長さの違いを検出する方法である。

**正解：e**

正答率：71.6% (代表的な誤答：a, c)

問題 46. HLA 遺伝子型と抗原型に関して、正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ。

- 1. A26 のブロード抗原は、A9 である。
  - 2. B38 及び B39 のブロード抗原は、B16 である。
  - 3. A\*24:03 アレルがコードする抗原は、A2403 として公認されている。
  - 4. A2 のアソシエート抗原は、A203 が公認されているだけである。
  - 5. DQ1 のスプリット抗原は、DQ7, DQ8, DQ9 である。
- a 1,3   b 2,3   c 2,4   d 3,4   e 4,5

**正解：b**

正答率：41.0% (代表的な誤答：a)

問題 47. 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. 献腎移植の候補者選択のために行われる HLA 検査は、A, B, C, D, DP, DQ, DR を対象とする。
- 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

正答率：88.1%（代表的な誤答：e）

問題 48. HLA クラス II 抗原を発現していない細胞の組合せを a～e のうちから一つ選べ。

- 1. 活性化 T リンパ球
  - 2. B リンパ球
  - 3. NK 細胞
  - 4. 好中球
  - 5. 好塩基球
- a 1, 3, 4    b 1, 2, 4    c 3, 4, 5    d 1, 3, 5    e 1, 4, 5

**正解：**c

正答率：41.2%（代表的な誤答：e）

問題 49. 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. Thymoglobulin 投与血清は、T cell 陽性になる。
- b. T cell 陽性の場合、抗 HLA Class I 抗体が考えられる。
- c. DTT 処理により陰性化した抗体は IgM 抗体である。
- d. Rituximab 投与血清は、B cell 陽性になる。
- e. 補体非依存性 HLA 抗体が検出できる。

**正解：**e

正答率：64.3%（代表的な誤答：a）

問題 50. 症例・対照解析で注意すべき項目に関して、誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ。

- a. 患者・対照群の遺伝的背景を一致させる。
- b. 血縁関連のある患者をできるだけ多く集める。
- c. タイプ I エラーを少なくする。
- d. 検出力を高める。
- e. 正しい多型情報を使用する。

**正解：**b

正答率：76.2%（代表的な誤答：a）

**【謝辞】**

笠原正典先生（北海道大学医学研究科）および王寺（下嶋）典子先生（奈良県立医科大学）に難問解説についてご協力いただきました。ここに深謝致します。