**08.器官系別試験対策３**

**血液・造血器系**

はじめに

器官系別の授業を受けるにあたり、過去問を夏休み中に整理しておこうと思いましたが、意外と現存する過去問が多くなく、また担当の先生の変更も多いことからこれだけで十分とは思えません。しかし、授業と並立させて見直していくことで勉強の方針を立てるのには役に立つものと思います。

本書では07,06,05,04,03,02年度に出題された本年度担当教官の出題問題を掲載しました。（03,02年度は客観式のみ掲載）

本書の特徴

担当の先生毎に現存する過去問を整理し直しています。

また、複製問題であるため、完全に複製されている問題から問題として成立していないものまで様々でしたので、「完全複製問題」と「部分複製問題」に分類し、部分複製問題の内問題として成立していないものは僭越ながら著者が推測し（メモが存在するものはそれを参考に）復元しています。

平成19年度試験問題

**問題１　以下の小問に答えなさい。**

**A)骨髄での血球分化・成熟における骨髄微小環境の役割を説明しなさい。**

骨髄の造血組織は、造血幹細胞とこれに由来する種々の分化段階にある造血細胞、これらを支持する造血微小環境（間質系組織；stromaストローマ）から成り立っている。

骨髄微小環境（ここでは血球分化・成熟に限定しているので造血微小環境と同義と考えて良い）は様々な造血幹細胞（ex.全ての種類の血液細胞に分化可能な多能性幹細胞）が分化しやすい環境を構築している。

多能性幹細胞の大部分はG0期にあり休眠状態になるが、stroma cell（細網細胞、線維芽細胞、前脂肪細胞、マクロファージ）から分泌される種々のサイトカインやstroma cell表面上の接着因子（インテグリン・イムノグロブリン・セクレチン・ムチン各family、プロテオグリカン）といった造血因子により、活性化され分化・増殖を開始する。

**Point!**

Stroma cellは他に、細胞質突起や細網線維によるストローマの骨格を形成、細胞外基質産生、といった造血微小環境の構成に役割を果たしている。

**B)図の血小板スキームを参考にして、幹細胞から血小板産生までの仕組み**

**を説明しなさい。**

幹細胞（ここでの幹細胞とは骨髄系幹細胞だと思われる）はstroma cellが放出するサイトカイン（造血因子IL-3等）により様々な血液細胞に分化・増殖する。血小板産生細胞である成熟巨核球に分化を決定づけられたものは、巨核球系前駆細胞に分化し、その後未熟巨核球、巨核球と分化していく。この分化に関わるサイトカインはTPOである。

成熟巨核球は他の血液細胞と異なり、成熟後も骨髄に留まる。成熟巨核球に分化が完了すると、分画膜で分けられた細胞質が血管内皮細胞の小孔を通じ洞様毛細血管内に突起状に伸び、これが細かくちぎれて血小板になる。

* 10/21東原先生授業範囲

テキストp.1　河原本「血液・造血・内分泌」p.6

**C)がん細胞が骨髄に浸潤すると、末梢血に赤芽球や骨髄球が出現するメカ**

**ニズムを簡潔に説明しなさい。**

　骨髄に腫瘍細胞が浸潤すると洞様毛細血管内皮細胞の小孔が破綻し、成熟す

　る前の幼弱細胞が末梢血に出現する。

* 10/21東原先生授業範囲

**問題２　以下の問いに答えなさい。**

1. **赤血球のグルコーストランスポーター及び赤血球膜構造について説明しなさい。**

赤血球のグルコーストランスポーター：

赤血球は細胞膜上のGLUT1を介して細胞内にグルコースを取り込んでいる。赤血球はミトコンドリアを持たない為酸化的リン酸化を行うことが出来ず、嫌気的解糖のみでエネルギー（２分子のATP）を得ている。

産生されたATPは膜骨格を構成するタンパク質のリン酸化や細胞膜のイオンポンプの駆動に使用される。こうして赤血球は、形態と柔軟性の維持と血漿pHの調節を行っている。

グルコースの一部はペントースリン酸回路に入り、NADPHを生成する。NADPHは還元剤（抗酸化剤）として働き、これが不足すると赤血球寿命が短くなる。

赤血球膜構造：

赤血球は高い柔軟性と復元力（応形機能）を持つが、これは細胞膜直下の膜骨格による。

膜骨格を形成するスペクトリン四量体は、両端は連結部複合体を介してグリコフォリンCと結合し、中間部はアンキリンを介してバンド３蛋白に結合する網目構造を形成している。このように収縮蛋白が膜骨格を形成し細胞膜を裏打ちしている為、赤血球は変形しても容易に復元できる。

* バンド３蛋白とグリコフォリンCは膜貫通型糖蛋白質で、バンド３蛋白はCl-/HCO3-交換輸送体で、赤血球によるCO2の運搬に関与している。

1. **好中球のもつ機能を遊走、貧食、殺菌の３つに分け、それぞれについて、メカニズムを説明しなさい。**

遊走：

１：感染局所で産生されるサイトカインTNF-αが血管内皮細胞を刺激し、内

　　皮細胞上にE-セクレチン（接着分子）を発現させることで、血流中の好

　　中球の速度を低下させ内皮表面をローリング運動させる。

２：サイトカインIL-8により好中球は活性化し、細胞膜上にインテグリンを

　　発現する。

３：接着分子であるインテグリンのうちLFA-1は、内皮細胞上でTNF- αに

　　よって発現増強した免疫グロブリン関連分子ICAM-1を認識し両者が結

　　合することで好中球は内皮細胞表面に停止する。

４：好中球は自らの膜抗原CD44と内皮細胞上に存在するヒアルロン酸の粘

　　着を利用し、内皮細胞間を抜け組織中に遊出する。

５：組織中に出た好中球は炎症巣から放出されるサイトカイン（走化性因子

　　として働くサイトカインはケモカインと呼ぶ）や、細菌・組織分解産物・

　　補体（C5）の断片等の化学物質（走化性因子）の濃度勾配に従い炎症巣

　　へアメーバ運動し移動する。この移動を走化性と呼ぶ。

貧食：

好中球はオプソニン化された抗原（細菌等の異物）を発見すると、C3b受容体を介し抗原に結合した補体C3bと結合し、或いはFc受容体を介し結合した抗体IgGと結合し抗原を貧食する。

貧食された抗原は食胞（ファゴソーム）に取り込まれる。

好中球は直接、細菌等異物を認識し貧食することも出来るが、オプソニン化

により貧食能が高まる。

殺菌：

ファゴソーム内で抗原は活性酸素（活性酸素、ヒドロキシラジカル）により殺菌される。（酸素依存性殺菌系）

また、ファゴソームにライソソーム（アズール顆粒として好中球に存在）が融合するとライソソーム内の加水分解酵素やミエロペルオキシダーゼにより殺菌作用はより強力なものとなる。

ミエロペルオキシダーゼはH2O2を利用し、ファゴソーム内でHOCl（次亜塩素酸）を生成する。（酸素非依存性殺菌系）

これらの殺菌機構により細菌の細胞壁は破壊され、死骸は酵素により消化される。

* 10/24　大坂先生授業範囲

テキストp.23〜28　河原本「血液・造血・内分泌」p.22,23

**問題３　以下の図を参考にして、以下の問に答えなさい。**

1. **血管内皮細胞が持つ血小板機能抑制について説明しなさい。**

血管内皮細胞は血小板機能抑制による抗血栓作用に２つの制御作用を持つ。

PGI2（プロスタサイクリン）：

血管内皮細胞にはPGI2合成酵素（シクロオキシゲナーゼetc）があり、トロンビンにより刺激を受けるとPGH2からPGI2が合成される。PGI2は血小板のPGI2受容体に結合し、アデニル酸シクラーゼを活性化することにより血小板内cAMPを上昇させ、血小板内Ca2＋上昇を抑え血小板活性化を抑制している。

EDRF；血管内皮由来弛緩因子（NO）：

近年の研究によりEDRFの本体はNOであることが報告されている。

NOは血管内皮細胞や血小板自身で合成され、血管拡張作用、血小板の粘着・凝集抑制を行う。また、グアニル酸シクラーゼを活性化しcGMPを上昇させることで血小板機能抑制を行っている。

* 10/24　大阪先生授業範囲、10/30　東原先生授業範囲

テキストp.40

1. **トロンビンの失活のメカニズムを説明しなさい。**

トロンビン失活にはアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）が関わるものと、トロンボモジュリン（TM）が関わるものの２種類がある。

アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）：

ATⅢは肝臓で産生される物質である。トロンビンとモル比1:1で結合し複合体を形成することでトロンビンを失活させる。この失活は血管内皮細胞に存在するグリコサミノグリカン（ヘパラン硫酸）と複合体を形成して発現する為、ヘパリンを投与することで不活化作用の速度を速めることが出来る。

トロンビンは第Ⅺ,Ⅶ,Ⅴ因子をポジティブフィードバックにより活性化するので、トロンビンを失活させることは、凝固カスケードを停止させることになる。

トロンボモジュリン（TM）：

血管内皮細胞表面のTMは血管内凝固で生じたトロンビンと結合し、トロンビンの凝固活性を直接阻害する。

また、形成されたトロンビン-TM複合体はプロテインC（PC）を活性化し、活性化プロテインC（APC）にする。APCは活性化第Ⅴ因子（Ⅴa因子）と活性化第Ⅷ因子（Ⅷa因子）を不活性化させることで凝固反応抑制を行う。

* 10/30　東原先生授業範囲

1. **t-PAによる血栓溶解のメカニズムを説明しなさい。**

t-PA（組織プラスミノゲンアクチベーター）は血管内皮細胞で産生され、循環血液中に分泌される。プラスミノゲンを活性化しプラスミンにすることで、プラスミンによるフィブリン分解（フィブリン→フィブリン分解産物；FDP）を誘導し、結果血栓を溶解する線溶系制御物質として作用している。

＊10/30　東原先生授業範囲

1. **PC,PSによる凝固抑制を説明しなさい。**

PCは肝臓で産生され、合成にはビタミンKが必要である。

PCは、血管内で生成したトロンビンが血管内皮細胞上のTMに結合した複合体のトロンビンにより血管内皮細胞表面において分解を受け、活性化される。活性化PC（APC）は補因子であるPSと結合し、血小板や血管内皮細胞上で、Ⅴa因子、Ⅷa因子を不活性化し（Ⅴa、Ⅷa→Ⅴi、Ⅷi）、血液凝固反応を遅滞させる。

* 10/30　東原先生授業範囲

1. **血管内皮細胞と骨髄巨核球が産生する、共通の因子（蛋白）を２つ挙げなさい。**

* 第Ⅷ因子（凝固系）
* vWF（フォン・ウィルブランド因子；血小板凝固促進因子）

**問題４　以下の小問に答えなさい。**

1. **TNF/MGFレセプタースーパーファミリーにおけるシグナルトランスダクションについて、以下のkey wordを使用して説明しなさい。**

**Key word: NF-κB　caspase　promoter　apoptosis**

TNF/MGFレセプタースーパーファミリーは細胞に対して増殖・分化あるいはアポトーシスといった多様な活性を有する分子群である。TNF/MGFレセプタースーパーファミリーは細胞外のレセプター領域（〜R）と細胞内シグナル伝達（細胞内シグナルトランスダクション）に関与する領域とに分かれている。

TNF/MGFレセプタースーパーファミリーには10以上の分子があり、この中には増殖、分化、アポトーシスといった生理活性に関わるシグナル伝達に関与するTNFレセプタースーパーファミリー（TNFR）も含まれる。

細胞内領域のトランスデューサー分子（シグナル変換器）にデスドメイン相同領域（DDH）を持つものは、カスパーゼ（caspase）を活性化し、カスパーゼカスケードによりアポトーシス（apoptosis）を誘導する。

概要を説明すると以下の通りである。

１：リガンドがレセプターに結合するとR細胞内領域でタンパク質が集合し

　　DISC複合体を形成する。

２：トランスデューサー分子のデスドメイン相同領域（DDH）は、上位カス

　　パーゼ（caspase8,2）を活性化し、活性化された上位カスパーゼが下位カ

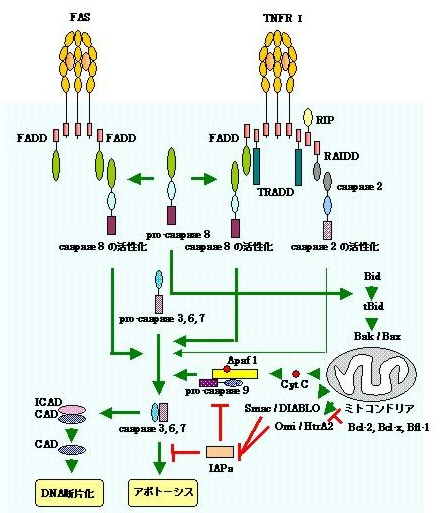
　　スパーゼ（caspase3,6,7）を活性化するカスパーゼカスケードが生じる。

３：caspase8はミトコンドリア系に作用し放出されたチトクロームC（cyt C）

　がcaspase9を活性化し、活性化したcaspase9がcaspase3,7を活性化する。

４：活性化されたcaspase3,6,7はDNA切断酵素であるCADを活性化し、細

　　胞をアポトーシスへと誘導する。



一方、TNFRメンバーの中にはアポトーシス制御を行うシグナル伝達を行うTRAF蛋白を持つものがある。TNFRからTRAFを介したシグナル伝達の一つに、TRAF2からNF-κB活性化に至る経路がある。

転写因子であるNF-κBは、Rel相同領域を持つ分子群であるRel/NF-κBを形成し、非活性の状態では、NF-κBに抑制因子であるIκB-α,β、p105、p100が結合した複合体として細胞質内に存在する。

NF-κB活性化に至る経路には「古典的経路」と「非古典的経路」の２つが存在する。

古典的経路：

リガンドがTNFRに結合すると、TNFRの細胞内ドメインとTRAF2（TRAFタンパク質）は結合し、その結果IKKαおよびβを含む複合体（この複合体の中にNF-κBも含まれている）が細胞膜下にリクルートされ、活性化を受ける。

一旦IKK複合体が活性化されると、IKK複合体は抑制因子であるIκB-αをリン酸化し、リン酸化をうけたIκB-αは、その後ユビキチン化され、プロテオソーム経路により、タンパク分解される。

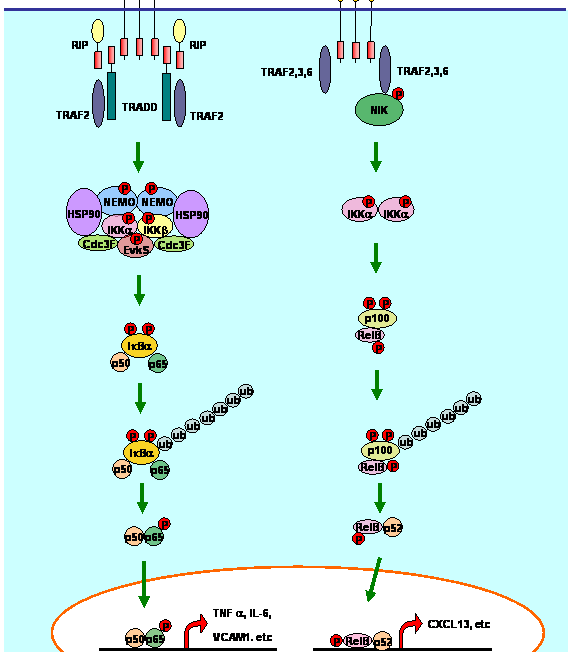
抑制因子であるIκB-αから遊離した遊離NF-κB（p50, p65 ( RelA ) 或いは、p50, cRelからなるNF-κB複合体）は細胞質から核内へと移行し標的遺伝子を活性化することで、細胞増殖やアポトーシス抑制分子の産生による抗アポトーシス活性に働く。

非古典的経路：

このシグナル経路の活性化にはTRAFの細胞膜直下へのリクルートの後にNIK ( NF-kB-inducing kinase ) がリクルートされることが重要で、NIKにより二量体のIKKαが活性化される。二量体のIKKαはNF-kBファミリータンパクのひとつであり、RelBと複合体を形成する p100をリン酸化する。リン酸化p100はユビキチン化により切断され、p52 という転写因子となる。

その後、このp52とRelBからなる転写因子複合体は細胞内から核へ移行し、標的遺伝子を活性化することで、細胞増殖やアポトーシス抑制分子の産生による抗アポトーシス活性に働く。

　　古典的経路　　　非古典的経路



* 10/30　堀江先生授業範囲　テキストp.17〜19

1. **リンパ節におけるBリンパ球の分化及び濾胞性リンパ腫の発症機序を説明しなさい。**

Bリンパ球（B細胞）の分化：

１：骨髄中の多能性幹細胞やリンパ系幹細胞から分化し、pre-B細胞から未熟

　　B細胞となり、この未熟B細胞が末梢リンパ組織（リンパ節、脾臓etc）

　　に移行し成熟する。

２：成熟B細胞は傍皮質にて、抗原を認識し活性化したヘルパーT細胞とリ

　　ンパ節内で接着し、放出されたサイトカイン（IL-4,5,6,10）により活性化

　　し分化増殖して一次反応巣を形成する。

３：一次反応巣の活性化B細胞の一部は皮質に移動し速やかに増殖して胚中

　　心を形成する。増殖中に抗体遺伝子の点突然変異とIgGクラススイッチ

　　が起こり、当初IgMを産生していたB細胞はIgGやIgAを産生するよう

　　になる。

４：活性化B細胞は濾胞樹状細胞（濾胞樹状細胞は長期にわたり抗原を提示

　　出来る）がFc/補体受容体を介し提示する抗原によって選抜される。高親

　　和性抗体を細胞表面に発現したB細胞は生のシグナルを与えられ生き残

　　り（この抗体レパートリー選抜のことを親和性の成熟と呼ぶ）、形質細胞

　　やメモリーB細胞となって胚中心を出て行く。

* 10/21　東原先生範囲　授業プリントp.5　河原本p.4

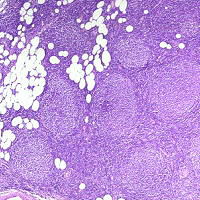
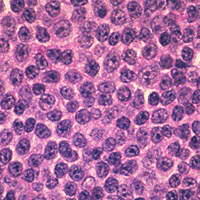
濾胞性リンパ腫の発症機序：

濾胞性に増殖する悪性リンパ腫のことで、非ホジキンリンパ腫の内B細胞由来の悪性リンパ腫として分類される。

t(14;18)(q32;q21)の染色体相互転座が原因である。18q21上に存在するbcl-2がアポトーシスを抑制する為、本来短命であるB細胞が不死化することでBリンパ球由来の胚中心細胞の腫瘍化が生じる。

治療は抗CD20モノクロナール抗体（リツキシマブ）によって行われ、び漫性より予後は良好である。

　　濾胞性　　　　　　　　び慢性

**問題５　以下の小問に答えなさい**

1. **次の組み合わせで正しければ○、間違っていれば×を解答欄に書きなさい。**
2. **染色体分析—FISH法**
3. **Cyclin D1—ホジキンリンパ腫**
4. **パルボウイルスB19—赤芽球癆**
5. **T(15;17)—慢性骨髄性白血病**
6. **HTLV-1—TAX**
7. **再生不良性貧血—エリスロポエチン低値**
8. **トランスフェリン —Fe2＋イオン**
9. **ビタミンB12体内貯蔵量—約5mg**
10. **急性リンパ性白血病—アウエル小体陽性**

**10. P53—がん抑制遺伝子**

**解答**

１．○

２．×　CD1→CD20

３．○　赤芽球癆：再生不良性貧血の部分症のことで、赤芽球のみ低形

　　　　　　　　　成を来す前駆細胞レベルの分化障害である。

　　　　　　　　　再生不良性貧血は幹細胞レベルの分化障害である。

　　　　　　　　　パルボウイルスB19は赤芽球前駆細胞に感染し、赤

　　　　　　　　　芽球の産生を障害することで後天性急性赤芽球癆を

　　　　　　　　　起こす。低形成発作から重篤な貧血症状を呈する。

４．×　慢性→急性

５．○

６．×　エリスロポエチン低値→エリスロポエチン高値

７．×　Fe2＋イオン→Fe3＋イオン

　　　＊トランスフェリンはFe3＋イオンに高親和性を示し、鉄輸送をに

　　　　なっている

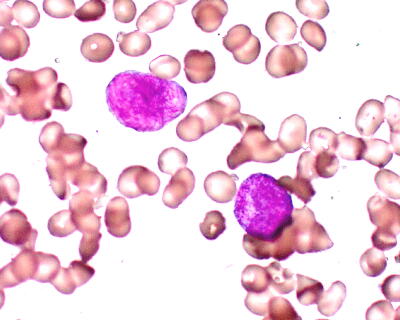
８．○

９．×　急性リンパ性白血病→急性骨髄性白血病

　　　　＊アウエル小体：アズール好性の針状の小体で白血病細胞内に

　　　　　　　　　　　　出現。リンパ性白血病には出現しない為、骨

　　　　　　　　　　　　髄性白血病の病理診断基準となっている。



　　　　　　　　　　　　写真左がアウエル小体、右はアズール顆粒

10.○

1. **ある患者の血液型はO型、Rh＋との結果であった。**
2. **どの様な検査を行うことで、この結果が得られたのかを説明しなさい。**
3. **ABO血液型物質の構成成分について説明しなさい。**

* 本年度では出題されないと思われる。

平成18年度試験問題

**問題１　図は慢性疾患に伴う貧血の病態に関わるサイトカイン作用を表**

**している。**

1. **EPO（エリスロポエチン）産生細胞が存在する臓器とその部位を答えなさい。**

* 腎臓（腎傍尿細管細胞）
* 肝臓

1. **骨髄間質細胞は、骨髄微小環境の構成要素の一つである。骨髄微小環境について説明しなさい。**

* 平成19年度問題１（A）と同問題。

1. **Stem cell（幹細胞）からCFU-Eまでの分化増殖に関わるサイトカインを４つ挙げなさい。**

骨髄系幹細胞→BFU-E： IL-3、GM-CSF

BFU-E→CFU-E： IL-4,9、SCF

1. **正常人の末梢血には赤血球のみで赤芽球は見られない。また、骨髄巨核球も末梢血には見られない。骨髄洞と骨髄組織の間にどの様な仕組みが存在するためか、赤血球系と血小板系に分けて説明しなさい。**

赤血球系：

骨髄組織に存在する骨髄系幹細胞は、サイトカインにより分化しCFU-Eになる。CFU-Eは腎臓（一部肝臓）から分泌されたエリスロポエチンにより前赤芽球に分化し、赤芽球は核内ではビタミンB12と葉酸を補酵素としてDNA合成を進め、細胞質ではミトコンドリアでヘムを、細胞質でグロビン蛋白を合成しヘモグロビンを合成する。

こうして細胞分裂を繰り返しながら成熟した赤芽球は、脱核することで洞様毛細血管（骨髄洞）内皮細胞の小孔から骨髄洞に脱出可能になる。

脱出した赤芽球を網状赤血球と呼び、脱出後細胞内小器官を失い成熟赤血球となる。

血小板系：

* 平成19年度問題１（B）と同問題

1. **Feイオンが腸管から吸収され網内系に貯蔵されるまでの過程を説明しなさい。**

Feイオンの腸管吸収はDMT1を介して行われる経路がメインである。

 非ヘム鉄等の遊離鉄は粘膜の還元酵素により3価鉄から2価鉄に還元されその後、DMT1（divalent metal‐iron transpoter 1）により腸管粘膜上皮細胞内にとりこまれる。ムチンFe3＋はβ3-インテグリンを介し粘膜上皮細胞内に取り込まれ、ヘム蛋白由来のFe3＋と同様に粘膜上皮細胞内において複合体を形成することでFe2＋に変換される。

Fe2＋は細胞内でフェリチン鉄としてプールされるか、あるいは基底膜側のhephaestinにてFe3＋に変換され、血液中に放出される。血液中でトランスフェリンと結合し、骨髄に運ばれ赤芽球造血に利用され、余分な鉄は肝細胞や網内系細胞等に貯蔵される。細胞内の鉄のコントロールは細胞表面に出現するトラスフェリン受容体に依存する。

* 10/28　東原先生範囲　授業プリントp.3　テキストp.103

1. **ビタミンB12と葉酸について、腸管からの吸入の仕組みを説明しなさい。また、これらが不足すると、なぜ貧血になるのか説明しなさい。**

ビタミンB12：

ビタミンB12は、胃粘膜の酸分泌細胞から分泌される内因子と結合し複合体を形成する。複合体は、回腸粘膜細胞の膜受容体に結合し細胞内に取り込まれ、細胞内でトランスコバラミンⅡと結合することにより血中を運搬され、組織に供給、或いは肝臓に貯蔵される。

葉酸：

十二指腸及び空腸の小腸微絨毛膜に存在する加水分解酵素により分解（グルタミン酸を切り離す）され、１つのグルタミン酸のみが結合した状態で葉酸輸送トランスポーターを介し細胞内に取り込まれる。取り込まれた葉酸は、小腸細胞内で還元され門脈血に入る。

貧血になる理由：

ビタミンB12と葉酸の欠乏で赤芽球の核内におけるDNA合成障害が生じ、前赤芽球は分裂できず未熟な巨赤芽球となり、多くは骨髄中で壊れる。（巨赤芽球性貧血）

* 10/28　東原先生範囲　授業プリントp.3　テキストp.103

**問題２**

1. **細菌感染に対する好中球の働きを説明しなさい。**

＊平成19年度　問題２（B）と同問題

1. **図を参考にして、止血機構を説明しなさい。**

１：血管壁が損傷すると、血管内皮細胞下組織のコラーゲンが露出し、コラー

　　ゲンに、血漿中のvon Willebrand因子（vWF：フォン・ウィルブランド因子、

　　フォン・ヴィレブランド因子）が結合する。（vWFは血小板結合部位、コ

　　ラーゲン結合部位、フィブリノゲン結合部位を持つ。）

この様に、血液中の凝固因子が血管内皮細胞下組織のコラーゲンに接触すると、内因系血液凝固が開始される。

このvWFに、血小板が血小板膜糖蛋白のGPIb受容体（GPIb-V-IX）或いはGPIIb/IIIa受容体のα鎖を介して繋がれ、血小板は血管内皮細胞下組織（コラーゲン線維）に粘着し停滞する一次凝集を形成する。

２：粘着した血小板は、刺激伝達機構が働き活性化する。

　　活性化された血小板ではCa2+流入や貯蔵Ca2+の放出が起こり、細胞内Ca2+濃

　　度が上昇する。その結果、脱顆粒が起こり、ADPやセロトニン、そしてホ

　　スホリパーゼA2活性化によりTXA2が細胞外に放出される。

　　こうして、最初に活性化された血小板周囲の血小板も、二次的に活性化さ

　　れ、二次的に活性化された血小板表面に、血小板膜糖蛋白のGPIIb/IIIa受容

　　体が発現する。

３：血小板のGPIIb/IIIa受容体どうしを血漿中のvon Willebrand因子（vWF）

　　やフィブリノゲンが繋ぎ、血小板が凝集する。

４：血流のずり応力により、vWF（やフィブリノゲン）により繋がれた血小板

　　は引っ張られて刺激され、GPIIb/IIIa受容体を介するvWFとの結合を盛ん

　　に行うことで、血小板の凝集は亢進する。

こうして血小板凝集により形成された血栓を一次血栓（白色血栓）と呼ぶ。一次血栓は不安定で剥がれやすい。

ここまでが図の止血機構メカニズムですが、10/24宮崎先生の授業ではこの先まで説明しています。実際、止血機構はこの先までで一つの機構と成ります。

５：血小板凝集で形成される血小板血栓は不安定なので、一次血栓上で血液凝

　　固因子が活性化されフィブリン線維を形成し、フィブリン線維の網が、一

　　次血栓を覆うことで血栓を強化し、二次血栓（フィブリン血栓）を形成す

　　る。二次血栓（フィブリン血栓）は、強固で剥がれ難く、血管壁の損傷が

　　修復されるまで再出血を防ぐ。

* 10/30　東原先生範囲　授業プリントp.7

10/24 宮崎先生範囲　授業プリントp.7〜11

10/24　特別講義　授業プリント全ページ

**問題３　以下のいずれかを選択して説明しなさい。**

1. **HTLV-1ウイルス感染による癌化機構**

調節タンパクTaxにより

* Rbの不活化とRbリン酸化によるE2F（増加するとHDM2を抑制しp53を増加させる）の遊離によるセルサイクルの活性化（Rb経路）
* p53不活化・分解によるアポトーシス抑制（p53経路）
* T細胞増殖因子IL-2,IL-2受容体の活性化によるT細胞の不死化
* サイクリン遺伝子の発現誘導に関するAP-1を活性化し、セルサイクルを活性化

が生じ、HTLV-1はTリンパ球中のCD4陽性細胞に感染し癌化させる。

よって、成人T細胞白血病患者では、免疫能、特に体液性免疫が低下する。

**Point!**

細胞の調節系はRb経路（G1での細胞周期停止）とp53経路（アポトーシス）の２つがあり、通常はどちらか一方が抑制されてもクロス・トープ（２つの機構にまたがった調節系）により問題は生じないが、ウイルスの発癌は、２つの経路を両方とも抑制することで不死化・無限増殖を獲得している。

**HTLV-1の増殖機序**

HTLV-1ウイルスは基本的にHIVと同じ特徴を示すが、授乳による水平感染を生じる点と発症まで50年かかる点が異なる。

HTLV-1は２本のRNAの周りをGag糖タンパクが囲み、その周りを脂質２重層とエンベロープ（Env）が包んだ構造である。コア内にはRNAの他に逆転写酵素（Pol-RT）を持っている。ウイルスのRNAは逆転写酵素によりRNAからcDNA、そして二本鎖DNAに変換され、宿主の核内に移行し宿主DNAに組み込まれプロウイルスを形成する。プロウイルスは転写、スプライシング、翻訳、パッケージングを経て、出芽により小ウイルスとして宿主細胞から放出される。

HTLV-1は宿主DNAに組み込まれプロウイルスを形成後、転写・スプライシングされるが、HTLV-1遺伝子の調節タンパクであるRex（HIVではRev）は、このスプライシングを調節している。

調節タンパクであるTaxとRexは3’末端側にあり、２つあるスプライシングサイトはRexの蓄積と共に3’末端側のスプライシングサイトから抑制され、ウイルス粒子が形成される。実はこのRex（あるいはRev）の蓄積によるスプライシングの抑制が、HTLV-1の発症までに50年（HIVは２〜３年）かかる理由である。また、発症まで長い時間経過を必要とすることで、ウイルスはヒトの免疫機構から逃れることが出来る。

一方、Taxは転写活性を高める（HIVのTatはこの役割のみ）以外に発癌に関与している。以下がそのTaxの役割である。

* サイクリンD,Eを活性化することで細胞周期をG1期からS期へ移行させると共に、癌抑制遺伝子であるRbをリン酸化することでS期の転写因子であるE2FをRbから遊離させる。（細胞周期のアクセル活性化）
* 間接的に癌抑制遺伝子p53の転写を抑制し、サイクリンD,Eの活性を抑制しているタンパクの活性を弱める。（細胞周期のブレーキ抑制）
* 染色体上のIL-2とIL-2受容体遺伝子を活性化し、IL-2産生とIL-2受容体の発現によるT細胞の不死化を生じさせる。

**（b）遺伝子（c-MYC,BCL-2,NF-κB）と悪性リンパ腫発病**

TNF/MGFレセプタースーパーファミリーは細胞に対して増殖・分化あるいはアポトーシスといった多様な活性を有する分子群である。中でもTNFレセプタースーパーファミリー（TNFR）は増殖、分化、アポトーシスといった生理活性に関わるシグナル伝達に関与している。

通常は増殖系（抗アポトーシス活性系）とアポトーシス系は互いにバランスを取っているが、腫瘍化するとTNFレセプター（TRFR）にリガンドが結合しなくても抗アポトーシス活性系シグナルがONの状態になり、結果としてNF-κBを活性化しアポトーシス抑制作用のあるBCL-2（グルココルチコイドによるリンパ系細胞のアポトーシスは、Bcl-2によってほぼ完全に抑制される）や癌遺伝子であるc-Myc（細胞の増殖、分化、アポトーシスを制御する転写因子で、多くの癌ではc-Mycの発現増大を認める）を過剰産生しアポトーシスを抑制する。こうして悪性リンパ腫は発症する。

**（c）染色体転座と白血病発症**

分化過程にある血液細胞が、造血幹細胞レベルで染色体転座などの変異を生じ形質転換を起こす。結果、細胞分化の障害による異常クローンの発生や、シグナル伝達機構の破綻による異常クローン由来の病的細胞の不可逆的な増殖により、正常な造血は抑制される一方で末梢血中に正常時には認められない未熟な白血球が出現する。また、骨髄をはじめとする全身諸臓器に病的細胞の増殖、浸潤をきたす。こうして白血病は発症するのである。

* 10/29　壇原先生範囲
* この解答相当手抜きです。あしからず。

**問題４　血液凝固（制御）機構及び血管内皮細胞が持つ抗血栓性について**

**以下の小問に答えなさい。**

1. **血管内皮細胞が産生する物質で血小板機能を抑制するものを２つ挙げなさい。**

* PGI2（プロスタサイクリン）
* NO

1. **病院で採血をして血球の算定をするときには、EDTAというCaイオンのキレート剤（吸着剤）を壁に付着させた採血管を使用する。その理由を考察しなさい。**

Ca2＋とキレート結合により錯体を形成し、Ca2＋による血小板凝集（塊状形成と呼ぶ）を抑制する。

1. **血友病は、第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子の欠乏症である。下の図を参照にして、以下の問に答えなさい。**

* **ⅧをⅧaにするプロテアーゼは何か。**

トロンビン

* **凝固カスケードの活性化第Ⅹ因子（Ⅹa）から先の反応でトロンビンが産生されるまでのステップを説明しなさい。**

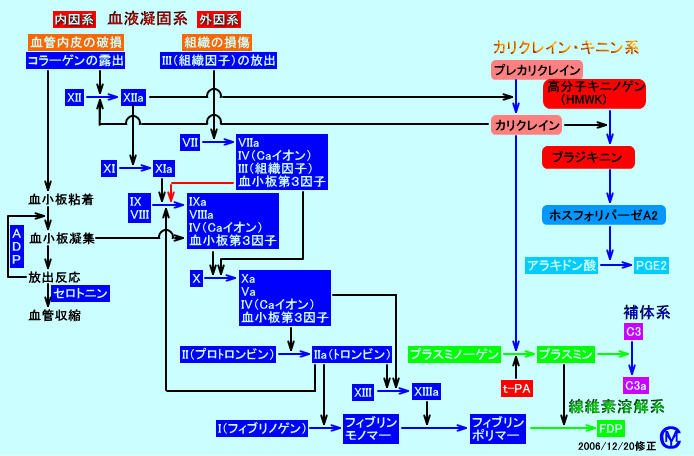
第Ⅴ因子がトロンビンにより活性化された第Ⅴa因子存在下の血小板表面で、プロトロンビンはトロンビンに変換される。この反応には、リン脂質（PL；凝固因子Ⅲ）とCa2＋を必要とする。

* **血友病患者では凝固因子製剤を使用するうちに第Ⅷあるいは第Ⅸ因子に対する抗体（インヒビター）が生じて製剤の効果が薄れることがある。この時、活性化第Ⅷ因子（Ⅶa）製剤を使用すると、出血を止めることが出来る。その理論を考察しなさい。**

抗体の産生により第Ⅷあるいは第Ⅸ因子は十分に活性化できず、凝固系カスケードは正常に機能しなくなる。しかし、Ⅶa因子を投与することで、Ca2＋とリン脂質（PL；凝固因子Ⅲ）と共に第Ⅹ因子を活性化し、凝固系カスケードを進めることが出来る。

**おまけで凝固系カスケードを載せておきます。**

**全て覚える必要は無い（テストで出題されている箇所は決まっている）ですが、ちょっと調べる時にお使い下さい。**



1. **第Ⅴ因子のcodon506番目の変異は活性値100％であるが、1303番目の変異は活性値3％以下である。前者は活性化プロテインC（APC）から切断を受ける部位である。**

* **前者の変異を持つ患者が血栓症をきたしやすいのは何故か説明しなさい。**

本来、活性化PC（APC）は補因子であるPSと結合し、血小板や血管内皮細胞上で、Ⅴa因子のアルギニン506とその隣のアルギニンの間を切断することで不活性化し（Ⅴa、Ⅷa→Ⅴi、Ⅷi）、血液凝固反応を遅滞させるのだが、アルギニンがグルタミンになっているので切断できず、血液凝固反応を遅滞出来なくなり血栓症をきたしやすくなる。

（APCレジスタンス：スカンジナビアンに多く、日本人の報告はない）

* 10/28　東原先生範囲　授業プリントp.12
* **後者の場合、出血傾向が見られる。凝固検査PT,APTTの結果はa, b, cのどれが正しいか。**

**a. PT延長、APTT正常**

**b. PT正常、APTT延長**

**c. PT延長、APTT延長**

**解答**c

APTT：活性化トロンボプラスチン時間

PT：プロトロンビン時間

いずれも内因系血液凝固の時間測定に用いられる。

PT延長に関わる因子：Ⅰ,Ⅱ,Ⅴ,Ⅶ,Ⅹ

APTT延長に関わる因子：Ⅰ,Ⅱ,Ⅴ,Ⅷ,Ⅸ,Ⅹ,Ⅺ,Ⅻ,PK,HMWK

* 10/28　東原先生範囲　授業プリントp.13

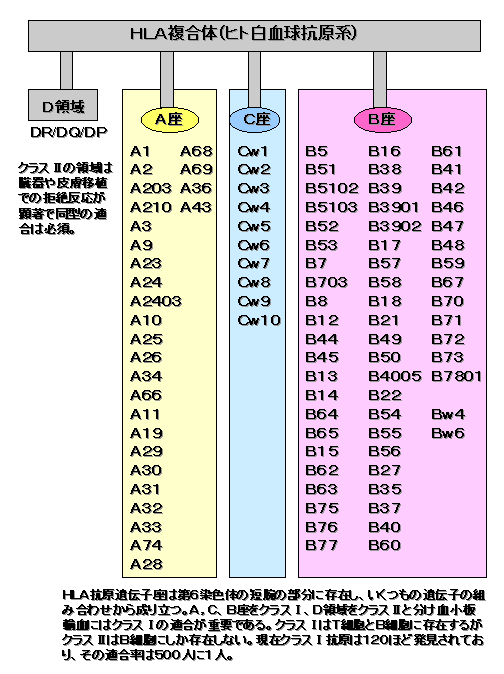
**問題５　以下の記事を読み、質問に答えなさい。（問題文省略）**

1. **HLAは何の略か。Full Spellingを書きなさい。**

Human Lukocyte Antigen

白血球と血小板に存在する抗原である。HLAは基本的には「自他認識」のマーカー分子として機能していて、他人どうしの移植をすると拒絶反応が起こるもとになり、組織適合性抗原と呼ばれる所以となっている。

HLA抗原を大きく分けるとA型・C型・B型とD領域（DR・DQ・DP）があり、特に輸血にはA型・C型・B型の適合が大切である。

****

1. **HLA ClassⅠ抗原に属するものを３つ選びなさい。**

**A型　B型　C型　DP座　DQ座　DR座**

A型　B型　C型

1. **胎児期に造血がみられる臓器を２つ書きなさい。**

肝臓　脾臓　（胎生２週〜５週：卵黄嚢）

1. **骨髄移植に用いる骨髄液の適切な採取部位はどこか。**

１．胸骨　２．腸骨

1. **「血液疾患治療目的の着床前診断」に対するあなたの意見を簡潔に述べなさい。**

* 個人の意見なので、自分の意見を述べてください。

平成17年度試験問題

**問題１　以下の小問に答えなさい。**

**１）下表は、造血に関与するサイトカインの作用する主な細胞とその産生**

**細胞をまとめたものである。**

**表の中の（　）に適切な用語を記入しなさい。**

**サイトカイン　　　作用する主な細胞　　　　　　　　産生細胞**

**IL-1　　　　　　　多能性幹細胞　　　　　　　　マクロファージ**

**IL-3　　　　　　　多能性幹細胞　　　　　　　　（　９　）**

**IL-4　　　　　　　（　３　）、肥満細胞　　　　　 T細胞**

**IL-5　　　　　　　（　４　）　　　　　　　　　　T細胞**

**IL-6　（　５　）、マクロファージ、好中球　T細胞、ストローマ細胞**

**（　１　）　　　　　　巨核球　　　　　　　　　　 ストローマ細胞**

**SCF　　　　　　　（　６　）　　　　　　　　 　ストローマ細胞**

**G-CSF　　　　　（　７　）、マクロファージ　　　 ストローマ細胞**

**GM-CSF　　　　　好中球、マクロファージ　　T細胞、ストローマ細胞**

**（　２　）　好中球、マクロファージ　マクロファージ、ストローマ細胞**

**EPO　　　　　　（　８　）、巨核球　　　　　　　（　10　）**

**解答**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| １ | ２ | ３ | ４ | ５ |
| IL-11 | M-CSF | 好塩基球 | 好酸球 | 巨核球 |
| ６ | ７ | ８ | ９ | 10 |
| 多能性幹細胞 | 好中球 | 赤芽球 | T cell | 腎傍尿細管細胞 |

**２）骨髄巨核球から血小板が産生される過程について、以下のkey word**

**を必ず使用して説明しなさい。**

**Key word:サイトカイン、幼弱血小板（proplatelet）、血管内皮細胞の孔**

幹細胞（ここでの幹細胞とは骨髄系幹細胞だと思われる）はstroma cellが放出するサイトカイン（造血因子IL-3等）により様々な血液細胞に分化・増殖する。血小板産生細胞である成熟巨核球に分化を決定づけられたものは、巨核球系前駆細胞に分化し、その後未熟巨核球、巨核球と分化していく。この分化に関わるサイトカインはTPOである。

成熟巨核球は他の血液細胞と異なり、成熟後も骨髄に留まる。成熟巨核球に分化が完了すると、さらに細胞質が細長く伸展した幼弱血小板（proplatelet）へと劇的に形態を変え、分画膜で分けられた細胞質が血管内皮細胞の小孔を通じ洞様毛細血管内に突起状に伸び、これが細かくちぎれて血小板になる。

**問題２　以下の問に答えなさい。**

1. **遺伝性球状赤血球症は、赤血球の細胞膜の異常により溶血をきたす疾患である。本疾患で溶血が見られるメカニズムを、正常人の赤血球膜構造に触れながら説明しなさい。**

本来、赤血球は高い柔軟性と復元力（応形機能）を持つが、これは細胞膜直下の膜骨格による。

膜骨格を形成するスペクトリン四量体は、両端は連結部複合体を介してグリコフォリンCと結合し、中間部はアンキリンを介してバンド３蛋白に結合する網目構造を形成している。このように収縮蛋白が膜骨格を形成し細胞膜を裏打ちしている為、赤血球は変形しても容易に復元できる。

しかし、遺伝性球状赤血球症により細胞骨格形成不全が生じると、膜の安定性が失われ変形能に乏しい小型球状赤血球等が出現する。これらは脾臓通過の際に破壊され、溶血が生じる。

1. **細菌感染に対する生体防御における好中球の役割について説明しなさい。**

* 平成19年度　問題２（B）と同問題。

**問題３　以下のいずれかを選択し説明しなさい。**

1. **HTLV-1のTaxによる癌化機構とRexの役割**

* 平成18年度　問題３（a）と同問題

1. **癌抑制遺伝子と発ガンン**

* 問題18年度　問題３（a）Point!参照

1. **白血病発症と染色体転座**

* 平成18年度　問題3（c）

1. **悪性リンパ腫発症に関わる遺伝子**

* 平成18年度　問題３（b）

**問題４　以下の小問に答えなさい。**

1. **凝固系の活性化により活性化第Ⅹ因子（Ⅹa）が出来るまでの過程を説明しなさい。**

内因系では露出したコラーゲンに血中の凝固因子が触れることから、外因系では損傷組織から放出された組織トロンボプラスチンから凝固反応が開始される。

内因系ではトロンビンによって活性化された第Ⅸa,Ⅷa因子が、第Ⅹ因子を活性化することで活性化第Ⅹ因子（Ⅹa）が出来る。

一方、外因系ではCa2＋とリン脂質により活性化されたTF-Ⅶa（TFは組織因子）が、第Ⅹ因子を活性化することで活性化第Ⅹ因子（Ⅹa）が出来る。

２つの凝固系カスケードは、第Ⅹ因子で合流する。

1. **凝固系の因子であるアンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）、プロテインC、プロテインSが先天性に欠損（欠乏）する患者は、血栓症を発症しやすい。その理由を説明しなさい。**

AT-Ⅲはトロンビンと複合体（TAT）を形成してトロンビンを失活させ、プロテインCは活性化し補因子プロテインSと結合することで第Ⅴa、Ⅷa因子を選択的に分解・不活化し（Ⅴa、Ⅷa→Ⅴi、Ⅷi）、トロンビン生成を抑制する。これら凝固抑制が先天的に欠損している患者には働かない為、凝固系が過剰に働き、血栓症を発症しやすい環境にある。

1. **血小板細胞質中の顆粒の構造と役割について説明しなさい。**

濃染顆粒：ADP、ATP、Ca2＋、セロトニンを含む

α-顆粒：血小板第４因子、トロンボスポンジン、フィブロネクチン、vWF

フィブリノゲン、etc

いずれの顆粒も血小板内Ca2＋濃度上昇により脱顆粒を生じ、顆粒中の物質を細胞外に放出する。放出された物質は、他血小板の活性化や血小板同士の凝集を促進させる。

* 他に暗調小管系があるが、これはCa2＋を蓄えている。また、開放小管系はCa2＋流入や顆粒内容放出の際に通路となっている。

**問題５　以下の小問に答えなさい。**

1. **次の組み合わせで正しいものを５つ選びなさい。**
2. **FAB分類—悪性リンパ腫**
3. **BCL-1—マントル細胞リンパ腫**
4. **パルポウイルスB19—赤芽球癆**
5. **t(8;21)—急性前骨髄性白血病**
6. **正常脾臓重量—約100g**
7. **内因子—葉酸**
8. **フェリチン—銅イオン**
9. **アスピリン—ビタミンK**
10. **急性リンパ性白血病—アウエル小体**
11. **慢性骨髄性白血病（慢性期）—NAPスコア上昇**
12. **t(14;18)—濾胞性リンパ腫**
13. **胸腺—Hassall小体**
14. **ABO式血液型—Reed-Sterunbergの法則**

**解答**

1. ×　悪性リンパ腫→急性白血病

　　FRB分類：白血病を形態的、細胞化学的に分類した分類法

1. ○
2. ○
3. ×　t(8;21)→t(15;17)
4. ○　正常重量は100g〜150g
5. ×　葉酸→ビタミンB12
6. ×　銅イオン→鉄イオン
7. ×　アスピリン→ワーファリン
8. ×　急性リンパ性白血病→急性骨髄性白血病
9. ×　NAPスコア上昇→NAPスコア低下
10. ○　濾胞性リンパ腫はt(14;18)(q32;q21)転座が見られる
11. ○　Hassall小体：髄質の細網細胞の塊状の集まり
12. ×　Reed-Sterunbergの法則→Landsteinerの法則

　　Landsteinerの法則：自己のABO式血液型に対応しない自然規則性

　　抗体が血清中に存在する。

1. **＊個人の意見を書く問題なのでカットします。**

平成16年度試験問題

**問題１　骨髄における造血について説明しなさい。造血幹細胞から、末梢**

**血に好中球、赤血球、血小板がみられるまでの過程がわかるよう**

**に説明しなさい。**

好中球：

骨髄組織に存在する骨髄系幹細胞は、サイトカイン（骨髄系幹細胞→CFU-GM： IL-3、GM-CSF・CFU-GM→CFU-G： G-CSF・CFU-G→骨髄芽球：G-CSF）により分化し骨髄芽球になる。その後、骨髄で形を変えながら成熟し、小孔から骨髄洞に脱出する。

赤血球：

骨髄組織に存在する骨髄系幹細胞は、サイトカイン（骨髄系幹細胞→BFU-E： IL-3、GM-CSF・BFU-E→CFU-E： IL-4,9、SCF）により分化しCFU-Eになる。CFU-Eは腎臓（一部肝臓）から分泌されたエリスロポエチン（EPO）により前赤芽球に分化し、赤芽球は核内ではビタミンB12と葉酸を補酵素としてDNA合成を進め、細胞質ではミトコンドリアでヘムを、細胞質でグロビン蛋白を合成しヘモグロビンを合成する。

こうして細胞分裂を繰り返しながら成熟した赤芽球は、脱核することで洞様毛細血管（骨髄洞）内皮細胞の小孔から骨髄洞に脱出可能になる。

脱出した赤芽球を網状赤血球（網赤血球）と呼び、脱出後細胞内小器官を失い成熟赤血球となる。

血小板：

幹細胞（ここでの幹細胞とは骨髄系幹細胞だと思われる）はstroma cellが放出するサイトカイン（造血因子IL-3等）により様々な血液細胞に分化・増殖する。血小板産生細胞である成熟巨核球に分化を決定づけられたものは、巨核球系前駆細胞に分化し、その後未熟巨核球、巨核球と分化していく。この分化に関わるサイトカインはTPOである。

成熟巨核球は他の血液細胞と異なり、成熟後も骨髄に留まる。成熟巨核球に分化が完了すると、さらに細胞質が細長く伸展した幼弱血小板（proplatelet）へと劇的に形態を変え、分画膜で分けられた細胞質が血管内皮細胞の小孔を通じ洞様毛細血管内に突起状に伸び、これが細かくちぎれて血小板になる。

**問題２　以下のいずれかを選択し、説明しなさい。**

1. **赤血球膜の正常構造と先天性の膜異常症**

* 赤血球膜の正常構造→平成19年度　問題２（a）と同問題
* 先天性膜異常→平成17年度　問題２（a）と同問題

1. **赤血球膜のグルコーストランスポーターの特性**

* 平成19年度　問題２（a）と同問題

1. **好中球の細菌感染の場における生体防護機構**

* 平成19年度　問題２（b）と同問題

**問題３　以下のいずれかを選択し説明しなさい。**

1. **HIVの細胞内増殖とHIV治療薬の作用機序**

* 平成18年度　問題３（a）と同問題

HIV治療薬の作用機序：

HAARTといった逆転写酵素の阻害もしくはプロテアーゼ阻害（プロセシング・パッケージングを阻害）を行う治療薬が使用されていたが、副作用が強いことから、これから主役となる治療薬はウイルス侵入阻害薬（ウイルスのEnvとホストの受容体（CD4がメイン、CCR5はサブとして働く）の結合阻害）になると考えられている。

1. **多段階発がんの分子機構**

* 時間がないのでカットします。今年も選択問題なのでこれを選択しないのもアリです。

1. **白血病細胞における遺伝子・染色体異常**

* 平成18年度　問題３（c）と同問題

**問題４　トロンビンについて以下の小問に答えなさい。**

1. **凝固系の活性化によりトロンビンが産生されるまでの過程を説明しなさい。**

内因系では露出したコラーゲンに血中の凝固因子が触れることから、外因系では損傷組織から放出された組織トロンボプラスチンから凝固反応が開始され、それぞれの凝固カスケードは最終的に第Ⅹ因子を活性化し活性化第Ⅹ因子（第Ⅹa因子）にする。第Ⅹa因子は第Ⅴa因子の存在下で、Ca2＋とリン脂質（血小板第３因子）と共にプロトロンビンをトロンビンに変換する。この反応はリン脂質を必要とするので、血小板表面で進行する。

1. **トロンビンの血小板活性化について説明しなさい。**

血小板は、G蛋白介在型７回膜貫通型の膜受容体とトロンビンが結合すると、G蛋白（Gqa）を介してフォスフォリパ－ゼC（PLC）が活性化されイノシト－ルリン脂質を介して血小板内のCa2＋濃度を上昇させる。

同時に、G蛋白（Gqa）を介して細胞内ホスホリパーゼA2の活性化が生じ、血小板膜リン脂質（ホスファチジルコリン；PC、ホスファチジルエタノールアミン；PE）からアラキドン酸が遊離し、代謝産物であるTXA2が細胞外に放出され血小板活性化や血管収縮作用を発揮する。

Ca2＋濃度が上昇すると以下のことが起きる。

* 脱顆粒

濃染顆粒中のADP、ATP、Ca2＋、セロトニンや、α-顆粒中の血小板第４因子（PF-4）、トロンボスポンジン、フィブロネクチンが細胞外に放出され、他の血小板の活性化や血小板同士の凝集を促進する。

* 血小板凝集

血小板膜にあるGpⅡb-Ⅲa複合体を形態変化させ活性化する。血小板はGpⅡb-Ⅲa複合体にフィブリノゲンを介し結合させることで、フィブリノゲンを介した血小板同士の連結・凝集を行う。

以上のことが生じ、血小板血栓である一次血栓が形成される。

1. **トロンビンを失活させる生体の制御機構について説明しなさい。**

血管内皮細胞にあるトロンボモジュリンはトロンビンの受容体であり、結合するとトロンビンは失活しフィブリノゲンに作用しなくなると共に、プロテインC（PC）を活性化し活性化プロテインC（APC）にする。

活性化PC（APC）は補因子であるPSと結合し、血小板や血管内皮細胞上で第Ⅴa、Ⅷa因子を選択的に分解・不活化し（Ⅴa、Ⅷa→Ⅴi、Ⅷi）、トロンビン生成を抑制する。（凝固抑制）

* 他に、アンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）は、トロンビンとモル比1:1で結合し複合体（TAT）を形成して、トロンビンを失活させる。

**問題５　以下の小問に答えなさい。**

1. **次の組み合わせで正しいものを５つ選びなさい。**
2. **活性化プロテインC—活性化第Ⅷ因子**
3. **ABO式血液型遺伝子—第９番染色体**
4. **アスピリン—ビタミンK**
5. **血小板寿命—約120日**
6. **正常脾臓重量—約100g**
7. **内因子—葉酸**
8. **急性前骨髄性白血病—t(8;21)**
9. **G-CSF—好中球増加作用**
10. **急性リンパ性白血病—アウエル小体陽性**
11. **FAB分類—French-African-British分類**
12. **NF-κB—転写因子**
13. **腎性貧血—エリスロポエチン上昇**
14. **好酸球—IL-5**

**解答**

1. ○　活性化第Ⅷ因子及び活性化第Ⅴ因子の失活
2. ○
3. ×　アスピリン→ワーファリン
4. ×　血小板寿命→赤血球寿命

　　血小板の寿命：約10日

1. ○　正常重量は100g〜150g
2. ×　葉酸→ビタミンB12
3. ×　t(8;21)→t(15;17)
4. ○
5. ×　急性リンパ性白血病→急性骨髄性白血病
6. ×
7. ○
8. ×　エリスロポエチン上昇→エリスロポエチン低下
9. ○
10. **＊個人の意見を書く問題なのでカットします。**

平成15年度試験問題

**選択問題のみ解答**

**問題２（２）次の組み合わせで正しいものを５つ選びなさい。**

1. **マントル細胞リンパ腫—cyclin D1**
2. **血小板活性化—プロスタサイクリン（PGI2）**
3. **バーナード・スーリエ症候群—ADP凝集の欠如**
4. **血小板寿命—約120日**
5. **好中球—CD11/CD18**
6. **成人T細胞白血病リンパ腫—PTHrP**
7. **急性前骨髄性白血病—t(8;21)染色体転座**
8. **G-CSF—血小板増加作用**
9. **急性骨髄性白血病のM0（FAB分類）—ペルオキシダーゼ陽性**
10. **ヘモグロビン—銅イオン**
11. **成人T細胞白血病—HTLV-Ⅲ**
12. **Pel-Epstein熱—ホジキンリンパ腫**
13. **血管内溶血—ビタミンB12が低下**
14. **好酸球—IL-6**
15. **遺伝性球状赤血球症—スペクトリン**

**解答**

1. ○
2. ×　血小板活性化→血小板凝固阻止
3. ×
4. ×　約120日→約10日
5. ○
6. ○
7. ×　t(8;21)→t(15;17)
8. ×　血小板増加作用→好中球増加作用
9. ×　ペルオキシダーゼ陽性→ミエロペルオキシダーゼ陰性
10. ×　銅イオン→鉄イオン
11. ×　HTLV-Ⅲ→HTLV-Ⅱ
12. ○　Pel-Epstein熱：発熱期と平熱期を交互に不規則に繰り返す
13. ×　血管内溶血→巨赤芽球貧血
14. ×　IL-6→IL-5
15. ○　遺伝性球状赤芽球症：スペクトリン、アンキリンの欠乏による細胞骨格

　　　　　　　　　　　　 形成不全から膜の安定性が失われる。

　　　　　　　　　　　　 小型球状赤血球が生じ、脾臓通過時に破壊され溶

　　　　　　　　　　　　 血を起こす。

**追試問題**

**問題１　血管内皮細胞のもつ抗血栓性について説明しなさい。**

ａ．血管内皮細胞から放出されるNOやPGI2は、血小板凝集を抑制する。

　 NOはPGI2の産生を高め、PGI2は血管内皮細胞に直接働いて、NO産生を高め

る。この様に、NOは、PGI2の産生を相乗的に高める。（ポジティブフィード

バック）

　 PGI2は、血小板内のcAMPを上昇させることで、血小板内Ca2＋濃度を低下さ

せ血小板凝集を抑制する。

　　また、放出されたNOやPGI2は血管弛緩作用を持つ。

ｂ．血管内皮細胞表面のCD39は、血小板から放出されるADPを分解し、血小

　　板凝集を抑制する。

ｃ．組織因子経路インヒビター（TFPI）を合成して、血栓形成の主要な経路で

　　ある外因系血液凝固を抑制する。

ｄ．血管内皮細胞で産生される組織プラスミノゲンアクチベーター（T-PA）は、

　　線溶系を促進させ、血管内皮細胞上に結合しているプラスミノゲンをプラ

　　スミンに活性化し、フィブリンをFDPに分解することで血栓を溶解させる。

ｅ．血管内皮細胞表面のトロンボモジュリン（TM）は、トロンビンと複合体を

　　形成し、トロンビンの凝固活性を直接阻害するのみならず、抗凝固因子で

　　あるプロテインC（PC）の活性化を助け、活性化された凝固因子（第Ⅴa因

　　子、第Ⅷa因子）を不活化させ、血液凝固を抑制する。

ｆ．血管内皮細胞は、ヘパリン様物質（ヘパラン硫酸）を表面に有しており、

　　凝固阻害物質であるアンチトロンビンⅢ（ATⅢ）活性を促進する。

　 活性化したATⅢはトロンビンや第Ⅹa因子と結合し、失活させる。

**問題２　次の組み合わせで正しいものを10選びなさい。**

1. **血小板寿命—約120日**
2. **ヘモグロビン—銅イオン**
3. **好酸球—IL-5**
4. **遺伝性球状赤血球症—コレステロール結石**
5. **プロテインC欠損症—深部静脈血栓症**
6. **血友病B—筋肉出血**
7. **血小板無力症—リストセチン凝集の欠如**
8. **ワルファリン—シクロオキシゲナーゼの不活化**
9. **高カルシウム血症—成人T細胞性白血病**
10. **急性リンパ性白血病—ミエロペルオキシダーゼ染色が陽性**
11. **FAB分類M3—t(8;21)染色体転座**
12. **FAB分類M0—CD13,CD33陽性**
13. **G-CSF—血小板増加作用**
14. **輸血後GVHDの予防—放射線照射**
15. **ホジキン病—Reed-Sternberg細胞**
16. **再生不良性貧血—赤血球連銭形成**
17. **過分葉好中球—溶血性貧血**
18. **脾臓摘出—Howell-Jolly小体**
19. **DIC—FDP低下**
20. **アスピリン服用—出血時間延長**
21. **慢性腎不全—巨赤芽球性貧血**
22. **o-157—インフルエンザ**
23. **血小板数増加—紫斑**
24. **ワルファリン—ビタミンB6**
25. **ヘパリン—ATⅢ**

**解答**

1. ×　約120日→約10日
2. ×　銅イオン→鉄イオン
3. ○
4. ×　コレステロール結石→小型状赤血球
5. ○
6. ○　筋内出血：同じ筋に出血を伴う為安静を要するが、安静からいっそう

　　　　　　　の筋収縮を生じ、筋への加重負担から再出血を起こす。

1. ○　血小板無力症：GpⅡb/Ⅲaの先天的欠陥により血小板が凝集できなくなる
2. ×　シクロオキシゲナーゼ→ビタミンK
3. ○
4. ×　急性リンパ性白血病→急性骨髄性白血病
5. ×　M3→M2

　　　M3はt(15;17)染色体転座である

1. ○　他にMPO陰性
2. ×　血小板増加作用→好中球増加作用
3. ×
4. ○
5. ×　再生不良性貧血→多発性骨髄腫

　　　赤血球連銭形成：

1. ×　溶血性貧血→巨赤芽球貧血　溶血性貧血は網赤血球数が増加する
2. ○　Howell-Jolly小体：DNAの遺残が赤血球内に認められる。

　　　　　　　　　　　脾臓摘出により、認められる。

1. ×　FDP低下→FDP上昇

　　　DIC：播種性血管内凝固

　　　FDPはフィブリン・フィブリノゲン分解産物で、FDP上昇は線溶系亢

　　　進を意味する。

1. ○
2. ×　慢性腎不全→胃切除
3. ×　インフルエンザ→腸管出血性大腸菌
4. ×　血小板数増加→血小板数減少
5. ×　ビタミンB6→ビタミンK
6. ○

平成14年度試験問題

**選択問題のみ解答**

**問題１　以下の小問で最も適したものを選びなさい。（解答のみ記載）**

1. **成人男性のヘモグロビン合成に必要な一日鉄分量は？**

1mg

1. **ビタミンB12・内因子複合体の吸収部位は？**

回腸遠位部

1. **赤血球の寿命は？**

120日

1. **好酸球の分化に重要なサイトカインは？**

IL-5

1. **血小板のα顆粒中に含まれる物質はどれか？**

PF-4（血小板第４因子）

1. **白血球粘着不全症候群の白血球に異常が見られる膜糖タンパクは？**

CD18, CD11a, b

1. **DIC（播種性血管内凝固）を合併し易い骨髄性白血病は？**

M3

1. **骨髄線維症を合併し易い骨髄性白血病は？**
2. **健康成人の脾臓の重量は？**

100g

**10)　次の凝固因子で欠番はどれか？**

Ⅵ

**11)　手術前に自己血貯血に使用されるサイトカインは？**

EPO

**12)　健康成人の骨髄中骨髄系細胞/赤芽球系細胞比（骨髄系細胞数を赤芽**

**球系細胞数で割った値）で一番近い数値は？**

　　 ２

**13)　壊死性リンパ節炎のリンパ節で正常より明らかに増加する細胞は？**

　　 マクロファージ

**14)　胸腺腫を合併し易い疾患は？**

赤芽球癆（他に重症筋無力症、シェーグレン氏病）

**15)　胸腺髄質に存在するものは？**

ハッサル小体