

## 阪大解答生命科学

### 出題の意図

- I. 我が国において、がんはまさに国民病となっており、がんに関する疫学、発がんの要因、生物学的特徴等を理解しておくことは非常に重要であり、基本的事項についての理解度を問う。さらにがん治療の分野では昨年本庶佑教授がノーベル医学生理学賞を受賞したことでも話題となった「がん免疫」に関しての重要かつ基本的なポイントについて理解度を問う。
- II. 細胞のシグナル伝達について基本的な知識と理解を問う。また、応用として、限られた種類の受容体や細胞内シグナル伝達分子で、どのように多様な細胞外シグナルの識別を可能にするのか、そのメカニズムについて考察させる。
- III. 感染症発症の病態と微生物の病原性に関して、黄色ブドウ球菌による細菌性肺炎の動物実験モデルを提示し、その実験結果を解釈する能力を測る問題を出题した。あわせて微生物の分類、循環器系の器官の解剖、白血球による感染防御、抗菌薬の作用機序ならびに細菌の薬剤耐性機構についての生命科学の基礎的な知識を問うた。
- IV. 発がん要因としての遺伝要因について、単一の責任遺伝子を想定した解析が進められてきたが、最近のGWASを中心とする解析の結果、複数の遺伝子がかかわる可能性が高くなってきたこと、また、環境要因の寄与が大きい部位については、遺伝環境

交互作用を考慮することが必要であることが系統的に理解できているかを問うた。

### 解答例

I. 問1. (ア) 2 (イ) 3 (ウ) 体細胞 (エ) 転移 (オ) がん遺伝子 (oncogene) (カ) 原がん遺伝子 (proto-oncogene) (キ) がん抑制遺伝子 (ク) エピジェネティック (epigenetic) (ケ) ポリプ (コ) p53

問2. ・喫煙と肺がん (膀胱がん) ・アスベストの吸引と悪性胸膜中皮腫 (肺がん)

・ピロリ菌感染と胃がん ・肝炎ウイルス感染と肝がん

問3. ・放射線療法 ・化学療法 ・手術療法

問4. 細胞傷害性Tリンパ球 (CTL) に対する抑制性シグナル分子であるPD-L1はがん細胞自身にも発現しており, CTL表面のPD-1と結合することによってCTLによる攻撃から回避しようとしているが, 抗PD-1抗体はこれらの分子同士の結合を阻害することで, CTLの殺細胞効果を高める。

II. 問1. (ア) ① (イ) ② (ウ) ③ (エ) ② (オ) ② (カ) ② (キ) ① (ク) ① (ケ) ③ (コ) ②

問2. (例) グルタミン酸は興奮性神経伝達物質で, AMPA型受容体などのイオンチャネル型グルタミン酸受容体に結合すると $\text{Na}^+$ を通し脱分極を引き起こし, 活動電位の発生を促進し興奮性に働く。一方, GABAは抑制性神経伝達物質で,  $\text{Cl}^-$ を通すGABA<sub>A</sub>受容体 (イオンチャネル型受容体) と結合して, これを開いて, 膜電位を過分極側にすることで抑制性に働く。

問3. (例) Gタンパク質の中でも $G_q$ と共役するGPCRが刺激されると, 活性化した $G_q$ はホスホリパーゼCを活性化する。ホスホリパーゼCの働きで膜のイノシトールリン脂質が加水分解され,  $\text{IP}_3$ とジアシルグ

リセロールができる。IP<sub>3</sub>は細胞内の小胞体上に存在するCa<sup>2+</sup>チャネルであるIP<sub>3</sub>受容体と結合し、小胞体内のCa<sup>2+</sup>が細胞内に放出される。

問4. 1種類のにおい分子が複数の嗅覚受容体に異なる親和性で結合する。つまり、におい分子とその受容体の対応が1対1でなく、個々のにおい分子を複数の嗅覚受容体が異なる強度で認識するため、その受容体の組み合わせパターンは膨大な数となり、においの多様性に対しても十分識別が可能となる。

### III. 問1. (ア) 原核 (イ) 真核 (ウ) 選択

#### 問2.

	DNA	RNA	核膜	細胞壁	ミトコンドリア	リボソーム	人工培地での増殖
カンジダ(真菌)	○	○	○	○	○	○	○
大腸菌(細菌)	○	○	×	○	×	○	○
HIV	×	○	×	×	×	×	×

問3. 末梢静脈→大動脈→右心房→右心室→肺動脈→肺胞周囲毛細血管→肺静脈→左心房→左心室→大動脈→腎動脈→腎臓

問4. 血管内で、黄色ブドウ球菌の出すコアグラーゼが、寒天にしみこんできた血漿成分を凝固させ、分解されにくい粒子となり、毛細血管内に塞栓を起こし、そこを足場として細菌が増殖し、肺炎を起こした。

問5. 黄色ブドウ球菌の株が異なるため、遺伝子の背景が同じではなく、コアグラーゼ以外の病原因子の違いが存在する可能性があり、コアグラーゼの有無だけで肺炎が発症したという結論は導き出せない。

問6. (1) 好中球 (マクロファージも可) (2) 活性酸素, ライソゾーム酵素, NETsなど

問7. (1) タンパク質合成阻害, 細胞壁合成阻害など (2) β-ラクタム系, マクロライド系など (1) に応じて

問 8. 作用点の変異, 分解酵素 ( $\beta$ -ラクタマーゼなど), 排出ポンプなど

IV. 問 1. 双子が共有する子宮内の環境が, 一卵性双生児における急性白血病リスク一致のメカニズムとなっている. (染色体転座の起こりやすい環境)

問 2. (乳がん) BRCA1およびBRCA2によって25%以下が説明できる.

(大腸がん) 40%以下が説明できる.

問 3. 浸透率が高いが頻度が希少であるがん易罹患性遺伝子を第一群, 浸透性が中程度で頻度の低いがん易罹患性遺伝子を第二群, 浸透率は低いが頻度の高いリスクアレルを第三群とすると, 第二群と第三群の遺伝子 (アレル) の複数の組み合わせによって発がんリスクが上がると考えられる.

問 4. 乳がんと前立腺がんについては, 研究対象者数が多いため, 数多くのリスクアレルが検出されている. 慢性リンパ性白血病は相対リスクが8倍の強い家族集積性があり, 遺伝による寄与が大きい分だけ, 少ない研究対象者で多くのリスクアレルが検出されているのに対して, 肺がんは喫煙など環境要因による寄与割合が高く, 遺伝による寄与が小さい分だけ, 多くの研究対象者でもリスクアレルの検出が少なくなる.

問 5. 判明しているリスクアレルの少ない研究については, 環境要因の寄与が高いと考えられるため, 遺伝要因だけでなく, 遺伝要因と環境要因の相互作用を考慮してリスクアレルを検出する研究が必要である.