

## 生命科学 (2022)

### 出題の意図

#### 問題 I

神経細胞は静止状態 (0) と興奮状態 (1) の 2 値を取ることで情報処理を行っている。それぞれに対応する膜電位 (静止膜電位と活動電位) の発生メカニズムの基本を問うた。膜のイオンチャネルの透過性と、膜内外のイオン濃度の差が膜電位発生の原因である。活動電位に関しては活動電位の発生メカニズムを説明して 1962 年にノーベル賞を受賞した Huxley らの実験を題材とした。ノーベル賞クラスの研究のデザインとデータの美しさも感じ取ってほしい。

#### 問題 II

肺腺がんの分子標的薬 (EGFR-TKI) を題材にして、細胞内シグナル伝達、がん遺伝子、遺伝子多型についての幅広い知識を問うた。

- 問1. 受容体チロシンキナーゼの活性化の機序について理解しているかどうか。
- 問2. がん遺伝子に生じる遺伝子変化について理解しているか。
- 問3. 遺伝子変化によるタンパク構造変化を考察して説明できるか。
- 問4. 遺伝子多型がオーダーメイド医療にとって必要な情報と考えられる理由を考察して説明できるか。

#### 問題 III

ヒトをはじめとする高等生物の生体防御システムについて、問題文を読解して考えさせる問題である。自己・非自己や自然免疫・獲得免疫の概念などについて、高等学校までに学習して身につけている知識を活用して考察する。

#### 問題 IV

1. 生命科学でよく用いられる terminology を理解しているか。
2. 生命科学の一般常識が知識として備わっているか。
3. 英語論文を読解する基礎英語力が備わっているか。
4. 論文を読んで、その内容を科学的にかつ論理的に推察・理解し、説明できるか。  
を確かめる問題として作成した。

解答

## I

問 1

- (a) 膜電位の値は 0 になる。その後、負になる可能性がある。
- (b) 理由：膜電位は、膜内外の濃度勾配に従って、イオンがイオンチャンネルを通じて拡散することで生じる。置換で濃度勾配が 0 になると拡散は生じないため、膜電位は 0 になる。しかし、 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ポンプが駆動して濃度勾配が回復すれば、膜電位は負に転じ得る。

問 2 ア

問 3 C

問 4 B

問 5 電位依存  $\text{Na}^+$ チャンネルは膜電位が閾値を超えると急速に開くが、1 ms 後には閉じ始め 4 ms 後には完全に閉じる。一方、電位依存  $\text{K}^+$ チャンネルは電位依存  $\text{Na}^+$ チャンネルより遅れて開く。電位依存  $\text{Na}^+$ チャンネルが初めに開くことで膜電位は  $\text{Na}^+$ イオンの平衡電位に向かって正にオーバーシュートする。その 1-2 ms 後に電位依存  $\text{K}^+$ チャンネルが開くことと、電位依存  $\text{Na}^+$ チャンネルが自ら閉じる効果が合算して、膜電位は急速に静止膜電位を回復する。こうして鋭いピークを持つ活動電位が生成される。

## II

問1 リガンド結合によって受容体が 2 量体を形成し、相互のキナーゼドメインが位置的に接近し相互のキナーゼドメイン内のチロシン残基をリン酸化しあい活性化する。リン酸化したチロシンは、細胞内部にシグナルを伝達する細胞内シグナルタンパクを特異的に結合する部位になり、MAP キナーゼシグナル伝達カスケードなど下流のシグナル伝達経路を活性化し、シグナルが細胞膜から核へとつながる。

問2 本来は離れたところにある染色体が結合して融合遺伝子を形成し、過剰活性をもつ融合タンパクによって無秩序に細胞が増殖する。また遺伝子増幅により、細胞増殖に関わるタンパクが過剰発現する。

問3 EGFR に T790M 変異が起こると、EGFR-TK1 結合部位の構造変化をきたし、薬剤の結合性が低下し下流シグナルが阻害されなくなり耐性化を起こす。また、ATP 親和性が増強し、EGFR-TK1 の阻害作用に対する耐性が獲得される。

問4 遺伝子多型は複数がまとまって遺伝する傾向があり、遺伝子地図を作製する物理的マーカーとなり、ヒト集団内の差異を解析することで薬剤反応や特定の疾患の素因と関連する遺伝子変異を見つける糸口になるため。

## III

問1 常在菌は皮膚や粘膜表面を覆い、栄養物の競合や殺菌物質の分泌により病原性のある細菌の生着や増殖を防ぐ。

問2 菌類の細胞壁成分、運動性細菌の鞭毛構成タンパク質、非メチル化 CpG DNA など

問3 獲得免疫は遺伝子再構成に時間を要し、単一の抗原しか認識しないのに対して、迅速に幅広く応答できる。

問4 注射している抗体は、マウスなどヒトとは異なる生物に由来しているため非自己であり、その抗体に対する抗体が産生され攻撃されてしまう。ヒトのタンパク質にできる限り近くできれば、そのような反応は起きにくくなる。

#### IV

問1 ① DNA (デオキシリボ核酸) ② Protein (蛋白、プロテイン)

問2 Antibiotics (抗生剤、抗生物質、抗菌剤 等)

問3 S.strain に何等かの物質が R.strain の形質を S.strain の持つ病原性(lethal、致死性)に変化させた。

問4 ○をつけるもの

a) R

b) R

c) S

d) R

e) R

問5 大腸菌に感染させたファージの S35 でラベルした外殻タンパクは、大腸菌に取り込まれることなく、ブレンダーによる攪拌処理によって、上清中に分画された。一方、P32 でラベルされたファージ DNA (ゲノム) は、一定量 (この場合約 70%) は大腸菌と同様の沈殿物に分画されたと考えられる。このことは、ファージが大腸菌に感染するときは外殻は取り込まれず、大腸菌の外に付着したままであり、ブレンダー処理によって大腸菌から剥がれると考えられる。ファージ外殻が本実験の遠心で沈殿するとは考えにくく、従って、DNA が大腸菌内に取り込まれたと考えられた。形質転換の実験結果と合わせ、DNA が遺伝情報として引き継がれると考えられた。