

2022（令和4）年度

大阪大学医学部医学科

学士編入学試験問題

【生命科学】

問題冊子

（注 意）

- 1 問題冊子及び解答冊子は、試験開始の合図があるまで開いてはいけない。
- 2 受験番号は、解答冊子の表紙及び各解答用紙の受験番号欄に、正確に記入すること。
- 3 問題冊子は、表紙を含み10枚ある。ただし、8枚目、9枚目及び10枚目は白紙である。
- 4 問題冊子又は解答冊子の落丁、印刷の不鮮明等がある場合は、解答前に申し出ること。
- 5 解答は、解答用紙の指定されたところに記入すること。枠からはみ出してはいけない。問題冊子に解答を書いても採点されません。
- 6 解答は、マス目に記入する場合、英数字、記号は2文字を1マスに記入し、奇数の英数字、記号で構成される用語については、最後の文字を1マスに記入すること。
- 7 問題冊子の余白は、適宜下書きに使用してよい。
- 8 問題冊子は、持ち帰ること。

I. 以下の文章 1. と 2. を読んで、問 1～問 5 に答えなさい。

1. 神経細胞に電極を刺入して、細胞外を基準とした細胞内の電位（膜電位）を計測する。静止状態の静止膜電位は通常  $-60\text{ mV}$  から  $-70\text{ mV}$  程度であり、細胞内が細胞外に比べて負の電位を示す。

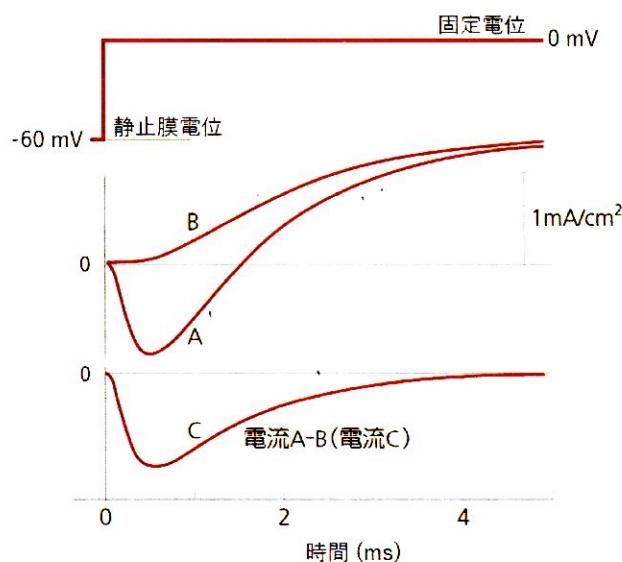
問 1. 細胞外液の組成を細胞内液と全く同じ組成の溶液で置換したのちに、同様の計測を行った。(a) 膜電位の値はどのように変化するか。(b) またその理由を 100 字程度で書きなさい。

問 2. 静止膜電位の発生に最も寄与しているイオンチャネルを、以下の 3 者から 1 つ選んで記号を書きなさい。

(ア)  $\text{K}^+$ 漏洩チャネル, (イ) 電位依存  $\text{Na}^+$ チャネル, (ウ) 電位依存  $\text{K}^+$ チャネル

2. 神経細胞に刺激用の電極を刺入して電流を注入する。正の電流を流して膜電位を脱分極させると、 $-40\text{ mV}$  程度を越えたところで活動電位が発生する。1963 年にノーベル賞を受賞した Huxley らは、細胞内に注入する電流をコントロールして細胞内の電位を一定に保つという実験手法（電圧固定法）を開発して、活動電位の発生に寄与するイオンチャネルが動的に開閉する時間経過を明らかにした。

細胞内外の電位差が 0 に固定されるように電流を流したところ、最初は負（細胞内から外へ）の電流が必要だったが、 $2\text{ ms}$  までに正に転じて  $4\text{ ms}$  後にはほぼ一定の値に漸近した（電流 A）。細胞外液の  $\text{Na}^+$ イオンをコリンイオン ( $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{NO}^+$ ) に置換して同様の電圧固定を行ったところ、最初の負の電流は消え、シグモイド状に増加する電流 B が得られた。電流 A と B の差を電流 C とする。



(出典: Huxley A.F. Nobel Lecture, 1963 図 4 を改変)

（Ⅰの続き）

問3．電位依存  $\text{Na}^+$ チャネルの開閉の特徴を示す電流は A, B, C のどれか。

問4．電位依存  $\text{K}^+$ チャネルの開閉の特徴を示す電流は A, B, C のどれか。

問5．電流の時間変化から電位依存  $\text{Na}^+$ チャネルと電位依存  $\text{K}^+$ チャネルの開閉の特徴を読み取って、活動電位の鋭いピークが発生する機構を 240 字以内で説明しなさい。



Ⅱ．以下の文章を読んで、問1～問4に答えなさい。

上皮成長因子受容体（Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR）は、細胞の増殖や成長を制御する上皮成長因子（EGF）を認識し、シグナル伝達を行うチロシンキナーゼ型受容体で、細胞膜を貫通して存在する分子量 170 kDa の糖タンパクである。細胞膜上にある EGFR に EGF が結合すると、EGFR 自身やその他の EGFR ファミリー受容体とホモ/ヘテロダイマーを形成し、①受容体が活性化することで細胞内へシグナルが伝達され、上皮を含む多様な細胞の増殖を促進する。正常組織において細胞の分化、発達、増殖、維持の調節に重要な役割を担っており、EGFR シグナル伝達経路の脱制御が発がん、がんの増殖、浸潤、転移などに関与している。

EGFR 遺伝子は肺腺がんにおける最初のドライバー遺伝子として報告され、肺がん診療に大きなパラダイムシフトをもたらした。②ドライバー遺伝子とは、その変異の本体が、がん化に直接かかわっている運転手役の遺伝子である。EGFR タンパクのチロシンキナーゼをコードするエクソンのうち最初の4つであるエクソン 18～21 に変異が起これば、EGFR チロシンキナーゼのアデノシン三リン酸（ATP）結合部位に構造変化を起こすため、リガンドの存在によらない EGFR の恒常的な活性化が起こり、がん細胞はその増殖や生存がこの経路に依存した状態となる。そのため、EGFR はがん治療の分子標的として注目され、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI)）や抗 EGFR 抗体等が開発された。EGFR-TKI は EGFR チロシンキナーゼ領域において ATP の結合を競合的に阻害することで、抗腫瘍効果を示す。また、EGFR 変異陽性肺腺がんの治療において EGFR-TKI を投与すると多くの患者に EGFR-TKI の獲得耐性が認められる。耐性化した症例の 50-60%で、EGFR 遺伝子に新たな変異を認め、③コドン 790 のスレオニンからメチオニンへの点変異（T790M）は EGFR-TKI に対する耐性変異として知られる。がん細胞の EGFR 依存性はまだ保たれているので、異なった結合プロファイルをもつ EGFR-TKI は有効であることが期待される。また、肺腺がんの発症には、人種差があることも知られており、非喫煙者における発症頻度が欧米人よりもアジア人で高いことが報告されている。発症した肺腺がんにおける EGFR 遺伝子変異の頻度が欧米人の約 10%に対し、日本人では約 50%と非常に高いことから、アジア人に特有の危険要因が存在することが示唆されている。最近、EGFR 変異陽性肺腺がんについて、罹りやすさを決める遺伝子領域に関する研究が報告された。本研究では全ゲノム領域にわたる 70 万個の④遺伝子多型の解析が行われ、6つの遺伝子領域の個人差が EGFR 変異陽性の肺腺がんへの罹りやすさを決めていることが示され、その中には免疫反応の個人差の原因となる遺伝子領域が含まれていることが明らかとなった。EGFR 遺伝子に変異を起こした細胞に対する免疫反応の違いなど、いくつかの遺伝子の個人差による生体反応の個人差が、EGFR 変異陽性肺腺がんへの罹りやすさを決めていると考えられる。

（Ⅱの続き）

問1. 下線①に示すチロシンキナーゼ型受容体の活性化から細胞内へシグナルが伝達される機序について、200字程度で述べなさい。

問2. 下線②に示すドライバー遺伝子の変異について、EGFR 遺伝子で生じる突然変異の他に考えられる機序を100字程度で述べなさい。

問3. 下線③に示す EGFR-TKI に対する耐性化の機序を考察して、100字程度で述べなさい。

問4. 下線④に示す「遺伝子多型」とは、集団の1%以上の頻度で存在する遺伝子の変異と定義される。薬剤反応や疾患に関連する遺伝子を探索する際に、「遺伝子多型」が有用である理由を100字程度で述べなさい。



Ⅲ．以下の文章を読んで、問1～問4に答えなさい。

われわれの身の回りには無数の微生物やウイルスが存在している。微生物には、原核生物のすべてと真核生物の一部が含まれる。これらは、ヒトにとって必ずしも有害なものばかりではないが、中には感染症を引き起こしてヒトの健康や生命を脅かすものもある。

感染症が伝染する病気として認識されるようになったのは、近代になってからである。18世紀末に、ジェンナーは、ウシ天然痘に罹った乳搾りの女性がヒト天然痘には罹りにくいことをヒントに、ウシ天然痘の膿を接種する方法を考案し、これがワクチンのはじまりとされている。その後、ベーリングや北里らは、菌体や毒素を動物に打って、その動物の血清をヒトの治療に用いるという血清療法を成功させた。後にこれは抗体とよばれ、免疫グロブリンというタンパク質によることが示された。

有害な病原体が体内に入らないように、外界に接する皮膚や粘膜には、物理的、化学的、生物学的な障壁が存在している。物理的障壁の代表的なものは皮膚表皮細胞や粘膜上皮細胞である。例えば、擦りむいたり、傷があったりすると、微生物は侵入しやすくなる。他には、涙、鼻水、唾液、その他の粘液なども物理的障壁となる。唾液には細菌を溶解するリゾチームが含まれているし、胃液は強酸性であり、これらは化学的な障壁として働く例である。①生物学的な障壁としては、皮膚や粘膜の表面に存在する常在菌が挙げられる。

これらの障壁を通過して侵入してきた病原体に対しては、免疫系が攻撃する。免疫系は、自己と非自己を見分け、非自己と判断したものはいろいろな手段を用いて排除する。自己とは、自分の身体の中に元からある組織、細胞、それらを構成するさらに小さい物質である。例えば、皮膚や粘膜に常在するマクロファージや樹状細胞は、②病原体の特有の成分を認識するさまざまなセンサー（パターン認識受容体）を介していろいろな病原体を発見して貪食するとともに、炎症を引き起こすサイトカインというタンパク質を作って、危険信号を発する。一方、ヒトを含む高等生物は、あらゆる非自己に対応するためにリンパ球の遺伝子再構成という仕組みをもっており、病原体を効率的に排除する能力をもつ細胞が誘導されるため、一度罹って治った感染症には二度目は罹らないか軽い症状ですむ。このように、③自然免疫と獲得免疫と呼ばれる2つの免疫系が協調して働いている。

サイトカインや抗体が病原体に関係なく不適切に作られるようになると、アレルギーなど別の疾病を引き起こすこともある。一方、近年では、人工的に抗体を作って医薬品として様々な疾病の治療に使われるようになってきた。マウスなどの動物に標的とするサイトカインなどのタンパク質を免疫してから、抗体を産生する細胞を取り出し、単一の抗体を作って患者に注射する。しかし、④注射を繰り返していると、徐々に効果が減弱してくることが当初は大きな問題であった。このような

（Ⅲの続き）

問題を克服するために遺伝子工学や細胞工学の進歩により改良が加えられている。

問1．下線部①で，常在菌はどのようにして生物学的な障壁として働くのかを 50 字以内で説明しなさい。

問2．下線部②で，ヒトには存在しない病原体特有の成分として認識されるものにはどのようなものがあるか。病原体に特有であることがわかるように，1つ例を挙げなさい。

問3．下線部③で，獲得免疫よりもむしろ自然免疫の方が優れている点について，その理由を含めて 50 字以内で説明しなさい。

問4．下線部④で，なぜ注射の効果が減弱してくるのか，その理由を 1つあげて説明し，どのように改良すればそれが回避できるかを 100 字以内で説明しなさい。