

生物 試験問題(?)

範囲:恒常性・ホメオスタシス

試験時間のめやす:60分

問題は【1】～【5】まであります。

最後の問題は、考察問題です。考察の程度に応じて採点をします。

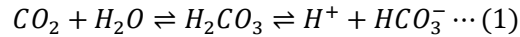
解答をご提出ください。

健闘を祈る

2 年 組 番 名前

第1問

ヒトの血液の pH は通常 7.4 前後に維持されている。この恒常性は、主に炭酸と炭酸水素イオンの平衡系によって制御されている。この平衡は、以下の反応式(1)で表される。



細胞呼吸によって生じた二酸化炭素(CO_2)は、赤血球内の炭酸脱水酵素(CA)によって速やかに炭酸(H_2CO_3)となり、さらに水素イオン(H^+)と炭酸水素イオン(HCO_3^-)に解離する。血液中の緩衝作用を評価する際、以下のヘンダーソン・ハッセルバルヒの式(とはいえ平衡定数と同じ)が用いられる。

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log_{10} \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

ここで、 pK_a は炭酸の第一解離定数の負の常用対数であり、ヒトの体温(37°C)付近では $\text{pK}_a = 6.1$ とする。また、血中の溶存 CO_2 濃度 $[\text{CO}_2]$ は、二酸化炭素分圧(PCO_2)に比例し、比例定数(溶解度係数)を $0.03\text{mmol}/(\text{L} \cdot \text{mmHg})$ とすると、 $[\text{CO}_2] = 0.03 \times \text{PCO}_2$ と表せる。

- (1) 下線部について、赤血球内で生成された HCO_3^- は、電気的中性を保つためあるイオンとの交換で血漿中へ放出される。交換されるイオンを答えよ。
- (2) 正常な動脈血において、 $\text{pH} = 7.4$ 、 $\text{PCO}_2 = 40\text{mmHg}$ であるとき、血中の HCO_3^- 濃度 (mmol/L) を有効数字 2 桁で求めよ。ただし $\log_{10} 2 = 0.30$ とする。
- (3) 激しい運動により乳酸が蓄積し、血中に H^+ が 10mmol/L 放出されたとする。この H^+ がすべて HCO_3^- と反応して CO_2 になったと仮定した場合、新たな HCO_3^- 濃度はいくらになるか。(2) の値を基準にして答えよ。
- (4) (3) の状態で、呼吸による CO_2 排出が間に合わず PCO_2 が 40mmHg のままであった場合、血液の pH はいくらになるか。小数第 1 位まで求めよ。ただし $\log_{10} 14 = 1.15$ とする。
- (5) (4) のような、代謝産物によって血液が酸性に傾く状態を代謝性アシドーシスと呼ぶ。特に糖尿病患者では、 β 酸化による排出物であるケト酸が蓄積し、代謝性アシドーシスを引き起こすことが多い。なぜ糖尿病患者でこのようなことが起こるのか、糖尿病患者の状況を踏まえて次の文末につながるように 100 字以内で説明せよ。
文末：………ので、 β 酸化の副産物であるケト酸が蓄積し代謝性アシドーシスを引き起こす。
- (6) 炭酸脱水酵素を阻害する薬物を投与した場合、組織から肺への二酸化炭素輸送効率はどう変化するか。理由とともに簡潔に述べよ。
- (7) ヘモグロビンも緩衝作用を持つ。 H^+ 濃度の上昇に伴うヘモグロビンの酸素親和性の変化はボーア効果と言われるが、この時の酸素解離曲線はいずれの方向に移動するか。上下左右で答えよ。ヘモグロビンの酸素親和性が低下する現象を何というか。
- (8) (7) の現象が、組織における酸素供給において果たす生理的意義を 40 字程度で説明せよ。

第2問

血液の pH が正常範囲を逸脱した場合、生体は呼吸や腎臓を通じて pH を正常に戻そうとする「代償作用」を働かせる。呼吸性アシドーシスは肺でのガス交換不全などにより CO_2 が蓄積することで生じ、代

謝性アシドーシスは腎不全や糖尿病(ケトン体の蓄積)などで生じる。

- (1) 肺気腫などにより CO_2 の排出が困難になり、動脈血の PCO_2 が 60mmHg に上昇した。この直後(腎臓の代償が働く前)の HCO_3^- 濃度を 24mmol/L とすると、pH を計算し、状況に基づいてこの状態が「呼吸性」か「代謝性」のアシドーシスか答えよ。ただし $\log_{10} 1.33 = 0.12$ とする。
- (2) 腎臓による代償作用では、尿細管において特定のイオンの再吸収や排泄が調節される。pH を上げるために腎臓で行われる反応として適切なものを次から選べ。
(ア: HCO_3^- の再吸収抑制、イ: HCO_3^- の再吸収促進、ウ: H^+ の再吸収促進)
- (3) 重度の糖尿病患者では、脂肪酸の不完全燃焼により酸性物質であるケトン体が蓄積する。この時、患者に見られる特徴的な呼吸はどんなものになると考えられるか。理由を含め 25 字以内で答えよ。
- (4) 腎不全患者において、 HCO_3^- の再吸収が低下して血中濃度が 15mmol/L まで減少した。pH を 7.4 に維持するためには、 PCO_2 を何 mmHg まで下げる必要があるか。
- (5) 高山病などで過換気状態になると、血中の CO_2 が過剰に排出される。この結果生じる pH の変化の名称を答えよ。
- (6) (5) のとき、血中の Ca^{2+} イオンがタンパク質と結合しやすくなり、遊離 Ca^{2+} 濃度が低下するテタニーという病気がある。この症状を推測せよ。
- (7) 血液の pH 調節における「呼吸による調節」と「腎臓による調節」について、反応速度の観点から違いを簡潔に述べよ。

第3問

ヘモグロビン(Hb)は4つのサブユニットを持ち、酸素結合において協同性を示す。この結合率は以下のヒルの式でモデル化される。

$$Y = \frac{P^n}{P^n + P_{50}^n}$$

(Y: 酸素飽和度、P: 酸素分圧、 P_{50} : 飽和度 50% 時の酸素分圧、n: ヒル係数)

- (1) 正常な Hb のヒル係数は約 2.8 である。もし $n = 1$ であった場合、酸素解離曲線はどのような形状(グラフの名称)になるか。
- (2) ヒル係数 $n > 1$ が示す、1つのサブユニットに酸素が結合すると他のサブユニットの結合能が高まる正の協同作用をよく示す酵素群を何というか。
- (3) 胎児ヘモグロビン(HbF)は、母体ヘモグロビン(HbA)に比べて酸素親和性が高い。この生理的意義を「胎盤」という言葉を用いて説明せよ。
- (4) 胎児血液の酸素解離曲線は、母体のものと比較してどちら側(左・右)にシフトしているか。
- (5) $P_{50} = 26\text{mmHg}$ 、 $n = 3$ と仮定する。組織の酸素分圧 $P = 20\text{mmHg}$ における酸素飽和度 Y を、小数第 2 位まで求めよ。
- (6) 2,3-BPG(2,3-ビスホスホグリセリン)は Hb に結合して酸素親和性を低下させる。高地順応において血中の 2,3-BPG 濃度が増加するのはなぜか。
- (7) 一酸化炭素(CO)中毒では、CO が Hb に強力に結合するだけでなく、残りのサブユニットの酸素親和性を異常に高めてしまう。これが組織への酸素供給を阻害する理由を述べよ。

第4問

肝臓は「生体の化学工場」と呼ばれ、物質の代謝、解毒、胆汁生成など多機能を担う。肝臓への血流は、肝動脈と肝門脈の二重支配を受けている。薬物や代謝産物の除去能力を評価する指標として、単位時間あたりに完全に浄化される血液量(肝クリアランス: CL_h [L/h])が用いられる。

$$CL_h = Q \times \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}}$$

(Q : 肝血流量、 C_{in} : 入口濃度、 C_{out} : 出口濃度)

- (1) 肝門脈を流れる血液の特徴について、「酸素濃度」と「栄養分(グルコースなど)の濃度」の観点から、肝静脈と比較して簡潔に述べよ。
- (2) 肝臓において、有害なアンモニアを無害な尿素に変換する代謝経路の名称を答えよ。
- (3) (2)の経路で、アンモニアと反応して回路に取り込まれる二酸化炭素以外の分子は何か。
- (4) ある薬物を投与した際、肝血流量 $Q = 80$ L/h、入口濃度 $C_{in} = 10$ mg/L、出口濃度 $C_{out} = 2$ mg/L であった。この時の肝クリアランス(L/h)を求めよ。
- (5) 肝機能が低下し、(4)の C_{out} が 6mg/L に上昇した場合、薬物の除去効率(抽出率)は何%減少するか。
- (6) ヘモグロビンの分解産物であるビリルビンは、肝臓で「抱合」を受けて水溶性が高められ、胆汁として排泄される。この抱合が不十分で血中にビリルビンが蓄積した状態を何と呼ぶか。
- (7) 血糖値が極めて低い際、肝臓は糖新生を行う。糖新生では、一般的な解糖系のシステムを逆行する。その様子を以下に示す。

(一般的な呼吸) グルコース $\xrightarrow{\text{解糖系}}$ ピルビン酸 $\xrightarrow{\text{クエン酸回路}}$ (NADH 生成) $\xrightarrow{\text{電子伝達系}}$ ATP 産生

(糖新生) 脂肪 $\xrightarrow{\beta\text{酸化}}$ オキサロ酢酸 \rightarrow ピルビン酸 $\xrightarrow{\text{解糖系を逆行}}$ グルコース

この図から考えると、糖新生とは、グルコースを作り出す過程であることが分かる。極度の飢餓状態や重度の糖尿病患者では糖新生が行われることを踏まえ、糖新生の意義について 80 字以内で説明せよ。

- (8) 肝臓がアルブミンなど血漿タンパク質を合成していることを踏まえ、肝不全時に見られる「血漿コロイド浸透圧の低下」と、それによって引き起こされる身体的症状のメカニズムを説明せよ。

第5問

薬物を静脈内投与した後の血中濃度変化は、体内を一つの大きな容器(コンパートメント)と見なすモデルで記述されることが多い。血中濃度 $C(t)$ は、投与直後の濃度 C_0 、消失速度定数 k を用いて以下の指数関数で表される。

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-kt}$$

また、薬物が体外へ排出される能力を示す「全身クリアランス(CL)」、薬物が分布する理論上の容積である「分布容積(V_d)」の間には、 $CL = k \cdot V_d$ の関係が成立する。

- (1) 消失速度定数 k [h⁻¹] と、血中濃度が半分になる「半減期 $T_{1/2}$ [h] の関係式を、自然対数 $\ln 2$ を用いて表せ。

- (2) ある薬物 500mg を静脈内投与した直後の血中濃度が 25mg/L であった。この薬物の分布容積 V_d [L] を求めよ。
- (3) (2)の薬物の 6時間後の血中濃度を測定したところ、12.5mg/L であった。この薬物の消失速度定数 k [h⁻¹] を小数第 2 位まで求めよ。ただし $\ln 2 = 0.69$ とする。
- (4) (2)(3)のデータに基づき、この患者の全身クリアランス CL [L/h] を求めよ。
- (5) 肝クリアランスが CL の大部分を占め、血流律速(肝血流量が除去能力を制限する)状態にある場合、肝血流量が増大すると k はどう変化するか。
- (6) 薬物の中には、血漿タンパク質(アルブミンなど)と結合して存在するものが多く、実際に代謝・排泄されるのは「非結合型」のみである。ネフロンにおいて、血漿タンパク質と結合した薬物は通常どこでろ過を阻止されるか、部位とその構造的特徴を答えよ。
- (7) PMDA(医薬品医療機器総合機構)の添付文書情報では、腎機能低下患者への投与量調節が推奨される。腎血流量が半分になったとき、(3)の k が半分になると仮定した場合、同じ $C(t)$ を維持するための投与間隔はどう変えるべきか。
- (8) ホメオスタシスを維持する機構として、この「指数関数的減少」が「一定量ずつの減少(0 次反応)」よりも優れている点を、濃度変化の安定性の観点から述べよ。
- (9) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の治療薬として、バンコマシン、テイコブラニン、アルベカシンおよびリネゾリドが臨床で用いられる。これらの 4 種類の薬物パラメーターを文献的に検索すると下表のようであった。またうつ病治療薬であるフルボキサミンと抗凝固薬(血液の凝固を防止する)であるワルファリンのパラメーターを示す。

	全身クリアランス	消失半減期	血漿蛋白結合率	分子量	分配係数(P)
フルボキサミン	12.00L/h	12.8h	81%	318.33	18
ワルファリン	0.258L/h	55-133h	97-99%	308.33	$\log P = 2.6$
バンコマイシン	6.06L/h	4.29h	34.3%	1449.25	0.00
テイコブラニン	1.09L/h	41h	90%	1709.39	0.05
アルベカシン	5.11L/h	2.3h	6.79%	552.62	$\log P = < -3.0$
リネゾリド	6.48L/h	5.4h	31%	337.35	$\log P = 0.55$

ただし分配係数はその物質が二つの相(オクタノール(有機相)/水相)にどの程度分配されるかを表す指標。平衡状態に達した際の有機溶媒中の濃度と水中の濃度の比で定義され以下の式で表される。

$$P = \frac{[\text{溶質}]_{\text{有機相}}}{[\text{溶質}]_{\text{水相}}}$$

主に、健康成人男子からのデータとする。健康成人男子の体重は、平均 65 kg とする。投与経路である経口と静脈内の相違は考慮しなくても良いとする。なお、ヒトにおける水分分布は、下記に示す割合とする。
 ♪循環血液量は体重の約 13 分の 1 血液中の血球成分(ほぼ赤血球とする)の割合: 40% とする
 ♫体液の水分分布は細胞内液が体重の約 40% , 細胞外液が約 20% (細胞間質に約 15% , 血漿に約 5%) 例えば、体重 65 kg のヒトは、血液量: 5 L(内、血漿: 3.25 L)、間質液: 10 L、細胞内液: 26 L の 41 L の水分が存在するとする。(使いたければ使ってねデータ)

なお、血管壁には比較的大きな細孔があり、分子量 1000 – 1500 以下の薬物はこの孔を通過すること

ができるが、中枢神経系を取り巻く血管にはこの孔がほとんどなく、これを血液脳関門と呼ぶ
中枢神経系に MRSA 感染巣があるとする、上表の6つの抗 MRSA 薬の内どれが最も適当かを考
察せよ。選択した薬剤の名称とその薬剤を選択した理由を記すこと。
※考察の程度を踏まえて採点します。
