

令和6年度春季実施（令和7年4月入学）東北大学大学院医工学研究科

博士課程前期2年の課程（医学系）出題意図・解答例

【細胞・分子生物学】

設問1

プログラム細胞死の中でもフェロトーシスとアポトーシスの違い、および非プログラム細胞死であるネクローシスとの違いについて比較しながらフェロトーシスの独自性の理解を問うものである。

アポトーシスは、プログラムされた細胞死であり、カスパーゼの活性化やDNA断片化などが見られ、細胞内容物が周囲に漏れ出さず免疫反応を引き起こさない点が特徴である。ネクローシスは、急激な物理的・科学的ストレスにより細胞膜の破綻や内容物の漏出を伴い、炎症反応等を引き起こす細胞死である。

これに対して、フェロトーシスは、細胞内の鉄代謝異常と脂質過酸化に関与する複雑な分子経路によって誘導されるプログラム細胞死の一形態である。過剰な鉄が触媒となるFenton反応が促進し、活性酸素種（ROS）が生じることによって、細胞膜の脂質が過酸化されることが原因である。形態学的には、ミトコンドリアの縮小やクリステの減少が顕著に観察され、核の断片化やカスパーゼの活性化は認めない。

設問2

フェロトーシスの分子メカニズムを理解し、鉄、ROS、GPX4、グルタチオンやシスチントラヌスポーター等の各分子や反応の役割、生体の酸化ストレスの防御機構を総合的に説明できる説明できる能力を問うものである。

まず、細胞内に鉄イオンが蓄積すると、過剰な鉄がFenton反応を促進し、 H_2O_2 から活性酸素種（ROS）が生成される。このROSは、細胞膜の主要構成成分である多価不飽和脂肪酸（PUFA）を酸化し、リポイド過酸化を引き起こす。

通常、グルタチオンペルオキシダーゼ4（GPX4）は、これらの脂質過酸化物を還元することで細胞を保護し、酸化ストレスの防御機構として機能している。しかし、グルタチオン（GSH）の枯渇やGPX4の活性低下、またはシスチントラヌスポーターの機能障害によりGSH供給が不足すると、GPX4の保護機構が失われ、脂質過酸化物が蓄積する。結果として、細胞膜が破壊され、最終的にフェロトーシスが誘導される。

このように、フェロトーシスは、鉄代謝の異常、Fenton反応によるROS生成、脂質過酸化、そしてグルタチオン/GPX4システムの障害が連鎖的に作用することで、酸化ストレスの防御機構のバランスが崩れた場合に細胞死を引き起こす経路として機能する。

設問3

基本的なシグナリングの理解の上に、自身のアイディアを展開する考察力を問う問題である。

酸化還元ストレスに関連する事項や、細胞死の抑制、細胞死の推進など、フェロトーシス関連した事項を活用した治療法について、論理的に整合性をもって述べられていればよい。

【生化学】

設問 1

個々のタンパク質の性質を調べるために、クロマトグラフィーを用いたタンパク質の精製は基本的な手法であり、任意のタンパク質の精製について基本的なプロセスが理解できているかを問う問題である。

タンパク質 pI、バッファー pH、カラム選択、溶出方法に言及されていることを採点のポイントとした。

設問 2

酵素反応において、通常のミカエリス-メンテン型の反応機構に加えて、阻害があった場合の基本的な理解について問う問題である。

競合阻害は活性部位において基質と競合すること、阻害剤は酵素の活性部位に親和性があること、阻害剤濃度が高くなるにつれて K_m は大きくなること、 V_m は変化がないことについて説明されていることを評価のポイントとした。

設問 3

G タンパク共役型レセプター (GPCR) の分子機構の理解について問う問題である。

GPCR のリガンドの結合からシグナルの停止までの一連のプロセスについて以下の点を含めて説明されていることを評価のポイントとした。

- GPCR が 7 回膜貫通型の膜タンパクであり、細胞質側で低分子量 3 量体 G タンパク (α 、 β 、 γ) と結合すること
- GPCR のコンホメーションの変化 → 活性化
- 3 量体 G タンパク質 (α) の GDP/GTP 交換反応促進 → シグナルの伝達
- リン酸化とアレスチンの結合によるシグナルの停止

設問 4

筋肉細胞でのグルコースの代謝における解糖系の調節の仕組みについての理解を問う問題である。

以下の観点を含めて説明されていることを評価のポイントとした。

- 解糖系は 10 段階。3箇所で不可逆な反応 ($\Delta G \gg 0$) があり、そのうちの一つをホスホフルクトキナーゼが触媒する。不可逆なプロセスは反応系の調節の候補となる。
- ホスホフルクトキナーゼは ATP の分解物である AMP (低 ATP/AMP 比) で反応促進。
- ATP (高 ATP/AMP 比) で反応抑制。PFK の反応抑制はフルクトース 6 リン酸/グルコース 6 リン酸の濃度を上昇させグルコース 6 リン酸が HK を阻害する。
- AMP はエネルギー要求のシグナル。ATP は生産物でエネルギー充足を示す。

【生理学】

設問 1

呼吸生理を理解するうえで基本となる呼吸機能検査についての基礎知識と理解を問うものである。
肺活量、1秒率に関する説明を採点のポイントとした。

設問 2

呼吸生理の異常に伴う病態について基礎知識と理解を問うものである。

(a)

例 気道狭窄、気管支喘息、COPD（慢性閉塞性肺疾患）など

気道、気管、気管支の閉塞の病態に関する説明、原因、治療などについて、論理的に述べられていることを採点のポイントとした。

(b)

例 間質性肺炎、胸水、肺水腫など

肺活量低下の原因と病態などについて、論理的に述べられていることを採点のポイントとした。

【免疫学】

設問 1

液性免疫と細胞性免疫の違いや特徴を正しく理解しているかを問う問題である。

液性免疫については、B 細胞およびそれにより活性化した形質細胞が中心となって抗体を產生すること、血液やリンパ液中を循環する抗体が、細菌、ウイルス、毒素などの体外または体表面の病原体に結合し、中和、凝集、または補体系の活性化を通じて排除することが説明されていることを評価のポイントとした。

細胞性免疫については、T 細胞（ヘルパーT 細胞、細胞障害性 T 細胞、制御性 T 細胞など）が中心となって働き、細胞内に侵入したウイルスや細菌、腫瘍細胞など病原体や異常細胞に対して直接攻撃やマクロファージなどの他の免疫細胞を活性化する形で対抗することが説明されていることを評価のポイントとした。

設問 2

抗体の種類と役割など免疫学の基礎を問う問題である。

以下の作用により、体内に侵入した病原体や異物を排除する働きがあることが説明されていることを評価のポイントとした。

- ・ウイルス、細菌、毒素などに直接結合しその活性や侵入を遮断することで感染や毒性の発現を防ぐ（中和作用）。
- ・病原体に抗体が付着することでマクロファージや好中球などの貪食細胞が抗体の Fc 領域を認識して病原体の捕捉と破壊を促進する（オプソニン作用）。
- ・抗体・病原体複合体が補体系を活性化しそれにより細胞膜の破壊や炎症反応を引き起こし病原体を除去する作用（補体の活性化）。
- ・抗体が標的細胞に結合すると NK 細胞などの自然殺傷細胞免疫細胞が抗体の Fc 領域を認識し標的細胞を攻撃する（抗体依存性細胞介在性細胞傷害：ADCC）

設問 3

抗体医療の現実的な課題（コスト、副作用、耐性の発生、製造の難しさなど）についての理解を問う問題である。

主な問題点の例として以下のものがある。

- ・製造コストが高く、患者の医療費が高騰する。
- ・結核や肺炎その他の重篤な感染症にかかるリスクがあり、定期的に胸部レントゲン検査や採血が必要となる。
- ・抗体は、注射、点滴など投与経路が限られる。
- ・抗体自体が免疫源となり異物として認識され中和抗体產生され無効になったり、副作用が惹起される可能性がある。

【病理学】

設問 1

加齢による眼組織の変化を問う問題である。

眼組織の加齢性変化として、例えば、角膜における角膜内皮細胞数の減少、水晶体は混濁し白内障変化を来し、網膜における黄斑部の変性、硝子体は液化変性し、視神経における神経線維の減少などがある。

設問 2

加齢による眼疾患と、それに対する治療法を理解しているか問う問題である。

加齢による眼疾患の例としては白内障、加齢黄斑変性、緑内障などがあり、挙げられた疾患およびその治療について正しく説明されていることを採点のポイントとした。