

宮崎大学

平成 24 年度 入学 試験 問題

総 合 問 題

(後 期 日 程)

医 学 部 医 学 科

注 意 事 項

1. 試験開始の合図があるまで、この問題冊子の中を見てはいけません。
2. この問題冊子は 10 ページあります。
3. 解答用紙は 3 枚あります。すべての解答用紙の受験番号欄に受験番号を記入しなさい。受験番号が正しく記入されていない場合は、採点できないことがあります。
4. 解答は解答用紙の指定された解答欄に記入しなさい。
5. 下書き用紙が 3 枚あります。
6. 試験中に問題冊子及び解答用紙の印刷不鮮明、ページの落丁及び汚損等がある場合は、手を挙げて監督者に知らせなさい。
7. 試験終了後、問題冊子（及び下書き用紙）は持ち帰りなさい。

宮崎大学

宮崎大学

平成24年度個別学力検査問題訂正及び補足説明

教科・科目名	総合問題（医学科）
--------	-----------

次のとおり問題を訂正してください。また、補足説明を確認してください。

〔後期日程〕

総合問題（医学科）

問題訂正

1. 1 ページ，下から 5 行目

(誤) . . . (d) つるす . . .

(正) . . . (d) つるす . . .

補足説明

1. 3 ページ，(3)，(4) 及び (6) の式における「 K_A 」は，すべて解離定数である。
2. 4 ページ，図 3 の説明文「Clark の受容体機構」(枠内)のうち，「40」(枠内 2 行目に 2 カ所) 及び「100」(枠内 3 行目)の次の文字は，「%」である。
3. 8 ページ，問 5 は，図 5 (5 ページ) を参考に答えなさい。

薬物受容体理論

薬

薬を用いて病気を治療する薬物療法は、医療の中では大きな部分を占めてきた。

薬と薬物受容体

薬が生体に対して作用を示すには、その組織中に存在するある特定の部位に結合する必要がある。このような薬物が結合して生体反応を引き起こす部位を薬物作用点という。さらに、薬物作用点の中でも、ある特殊な条件を満たすものを薬物受容体という。

受容体理論

薬物受容体の(a)がいねんを取り入れ、薬物作用を定量的に解析することを試みたのは A.J.Clark である。Clark は(b)てきしゅつカエルの心臓の運動を抑制する濃度のアセチルコリンを用いた場合、アセチルコリンは心筋細胞表面の 1/6000 しかおおわないことを示した。このことはアセチルコリンが反応を引き起こす際に結合する部位は細胞表面上のごくわずかな部分であることを量的に示したものと見える。このように薬物が結合すると考えられる特別な部位を Clark は受容体と呼び、さらに薬物と受容体との結合は質量作用の法則に従うと考えた。すなわち、



$$\frac{[A] \times [R]}{[AR]} = K_D \quad \text{-----} \quad (2)$$

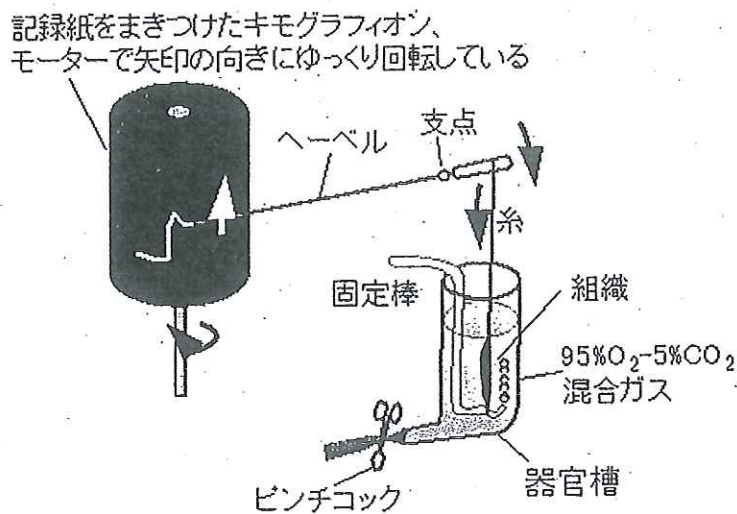
ここで A, R, AR は薬物、受容体、薬物受容体複合体を、[A], [R], [AR] はそれぞれの濃度を、 K_D は結合の解離定数を示している。

Clark の考え方は、その後、多くの研究者たちによって引き(c)つがれた。

このように薬物と受容体との相互作用の仕方を定量的に解析しようとする試みを受容体理論という。

活性薬

受容体に結合して組織反応を引き起こすような薬物は活性薬と呼ばれる。活性薬に対する筋肉の反応を観察する場合には、図 1 のようなマグヌス装置を用いて測定する。器官槽と呼ばれるガラス管に栄養液を入れ、組織（筋肉）を(d)つるす。組織の両端を糸で(e)しぼり、一方は固定棒に固定し、他方はヘーベルにつなぐ。筋肉組織が収縮反応を起こすと糸が引っ張られ、ヘーベルが回転し、記録紙に筋肉収縮の反応が記録される。ここでは筋肉の収縮反応の測定について述べたが、組織により酵素分泌量の測定とか、組織中のある物質の測定とか、研究の目的に応じて、さまざまな測定法がありうる。

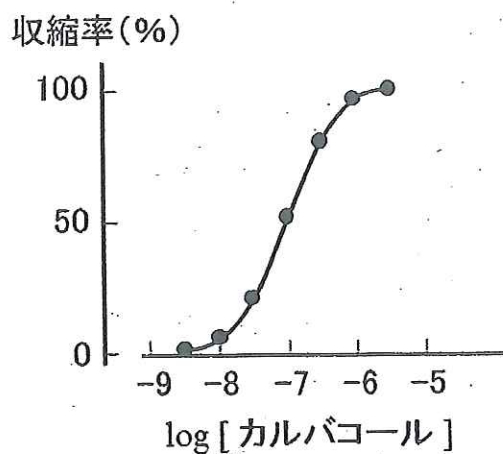


筋肉の収縮を記録するマグヌス装置の模式図

筋肉が収縮する方向とそれに伴いヘーベルが回転する向きを矢印で示している。

図1

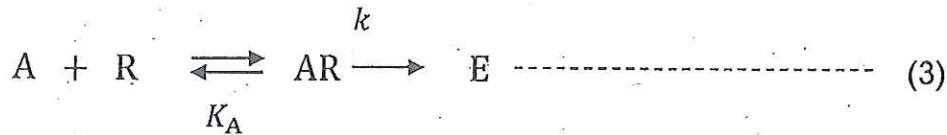
図1のようなマグヌス装置において活性薬を添加していくと、加えられた活性薬の量に応じて筋肉の反応は次第に大きくなっていく。一般にこのような関係を用量作用関係といい、これをグラフに表したものを用量作用曲線という。図2は用量作用曲線の実例である(モルモット大腸の筋肉におけるカルバコールという薬に対する収縮反応)。



モルモット大腸の筋肉におけるカルバコールの用量作用曲線

図2

Clark の考え方に従えば、活性薬と受容体は質量作用の法則にしたがって結合し、その結果、組織の反応が起こる訳であるから、



ここで K_A は活性薬 A と受容体 R との結合の解離定数と呼ばれ、E は生じた反応の大きさを示しており、 k は AR 量と反応 E を結びつける比例定数である。したがって

$$\frac{[A] \times [R]}{[AR]} = K_A \text{ ----- (4)}$$

組織における受容体量は活性薬が結合しても一定であると考えられるから、

$$[Rt] = [R] + [AR] \text{ ----- (5)}$$

[Rt]: 総受容体濃度

(4)、(5) より下記式が導かれる。

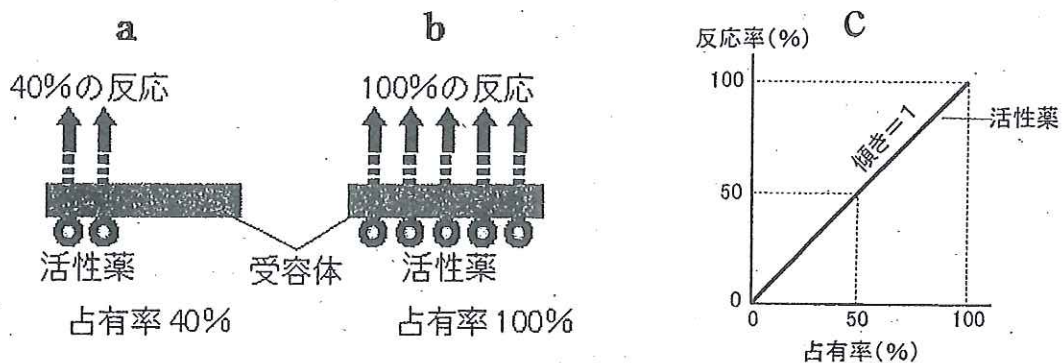
$$\frac{[AR]}{[Rt]} = \frac{\frac{[A]}{K_A}}{1 + \frac{[A]}{K_A}} \text{ ----- (6)}$$

(6) より、(Y) となる場合、解離定数 (K_A) と $[A]$ は同じ値となる。

したがって、解離定数 (K_A) が小さいほど、A は低い濃度で受容体に結合できるということになる。つまり活性薬 A の受容体 R に対する親和性 (結合のしやすさの程度) は大きいということになる。

Clark が考えたように $[AR]$ が E に比例するということを示したものが図 3a, b である。受容体が活性薬により 100% 占められたとき、組織は最大反応を示す。例えば受容体が 40% しか占められなかったときは最大反応の 40% の大きさの反応しか起こさないと考えられる。いいかえれば、組織の反応率は受容体占有率に一致する。この関係を図示したものが図 3c である。

最大反応の 50% を与える活性薬の濃度を ED_{50} という。



Clarkの受容体機構

a: 全受容体の40%に活性薬が結合し、40%の反応を生じている。
 b: 全受容体に活性薬が結合し、100%の反応、すなわち最大反応を生じている。
 c: Clarkの受容体機構における占有率・反応直線。

図 3

受容体結合実験

受容体理論とは Clark が「組織には薬物が特異的に結合する受容体というものが存在し、その結合は質量作用の法則に従っている」と想定したことに端を発しており、あくまでも薬物による反応を説明するためのモデルを提供するものにすぎない。

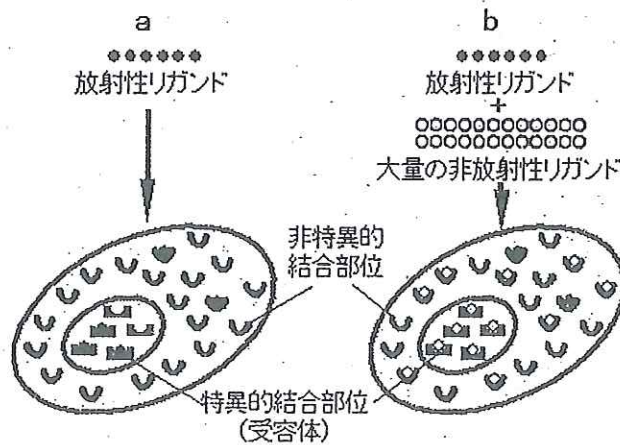
近年受容体を介した反応を物質レベルの立場から解明しようとする試みが盛んになされるようになってきた。その基礎となるのは結合実験である。原理的には結合実験とは放射性同位元素で標識した薬物を用いて、組織より得られた受容体への結合のしかたを検討するものである。受容体に結合するものとしては活性薬などがあげられるが、結合実験においては総称してリガンドと呼ばれることが多い。

結合実験の実際

放射性リガンドの結合実験の方法にはいろいろなものがあるが、いずれの場合においても肝腎なことは受容体に結合しているリガンドを受容体以外の部分に結合しているリガンドと溶液中に含まれる遊離のリガンドから分離して定量することである（図 4）。なお、受容体に対する結合は特異的結合、受容体以外の部分への結合は非特異的結合、両者を合わせたものは全結合と呼ばれる。

結合リガンド（総結合）と遊離リガンドとの分離は通常ガラス繊維濾紙を用いた急速吸引濾過などによって行われる。（試験管内に放射性リガンドと受容体を入れることになる）特異的結合と非特異的結合を区別するためには大量の非放射性リガンドを用いる。すなわち、同じ試験管内に放射性リガンドと、大量の非放射性リガンド、さらに受容体を入れる。この場合、受容体は大量にある非放射性リガンドにより占められると考えられる。この条件で結合リガンドと遊離リガンドとを分離すると、非特異的結合が得られる。したがって

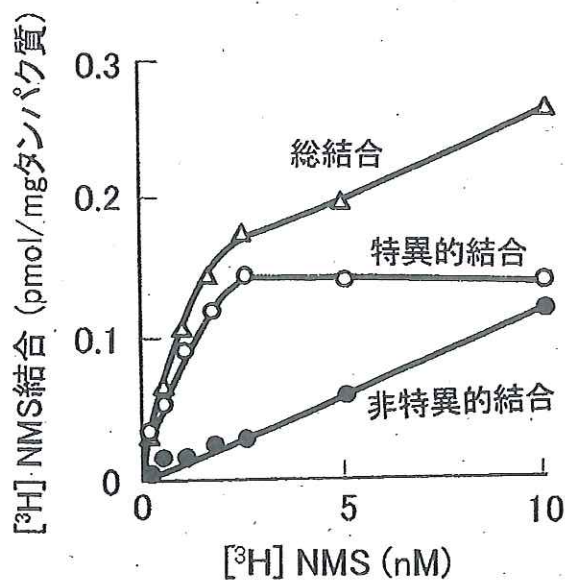
特異的結合は放射性リガンドのみを受容体に加えた時に得られる結合（総結合）から、大量の非放射性リガンドを同時に加えた時に求められる結合（非特異的結合）を差し引いた値として求められる。



特異的結合と非特異的結合を模式的に示した図

a: 放射性リガンド(●)単独で受容体標識を行ったもの
b: 大量の非放射性リガンド(○)を同時に加えて受容体標識を行ったもの

図 4



ラット膵腺房細胞ムスカリン受容体を N-[³H]メチルスコポラミン([³H]-NMS)で標識した時に得られる濃度-結合曲線 (Dehaye, J. Biol. Chem. 259: 294~300, 1984)。NMS の濃度とともに非特異的結合、総結合が増えている。

図 5

遊離リガンドの濃度を[F]、受容体に結合したリガンドの量を B とし、 K_D を結合解離定数、試験管内に存在する受容体の総量を B_{max} とすると、(6) 同様、受容体と薬物間の考え方が当てはまる。したがって下記式が導かれる

$$\frac{[B]}{[B_{max}]} = \frac{\frac{[F]}{K_D}}{1 + \frac{[F]}{K_D}} \quad \text{-----} \quad (7)$$

(7) 式を変形して下記式が得られる。

$$\frac{[B]}{[F]} = -\frac{1}{K_D} ([B] - [B_{max}]) \quad \text{-----} \quad (8)$$

ここで[B]/[F]が0となる時を考えると、 $[B_{max}]$ はその時の[B]と同じ値になる。この数学的な解析グラフを Scatchard plot といい、受容体の解離定数 (K_D) や総結合能 ($[B_{max}]$) を計算するために用いられる。

表 1

上記した実験結果では特異的結合は B、遊離リガンド濃度は[F] となる。
この実験の場合、cpm 値を 84.46 で割ると濃度(pM)が得られる。

実験の結果(cpm)					実験の結果を計算して得られた結果 (濃度 pM)	
総放射能	総結合	非特異的結合	特異的結合	遊離リガンド	特異的結合(濃度)	遊離リガンド(濃度)
2600	440	180	()	2340	3.08	27.7
6200	890	310	()	5620	6.87	66.5
15100	1600	420	()	13920	13.97	164.8
36600	3000	800	()	34400	26.04	407.3
90000	5400	2400	()	87000	35.52	1030.1
227000	10000	6500	()	223500	41.44	2646.2

問題

問1 文章中の下線部(a)~(e)をそれぞれ漢字で記しなさい。

- (a)
- (b)
- (c)
- (d)
- (e)

問2 式(6)にある[X]に適切な式を補いなさい。

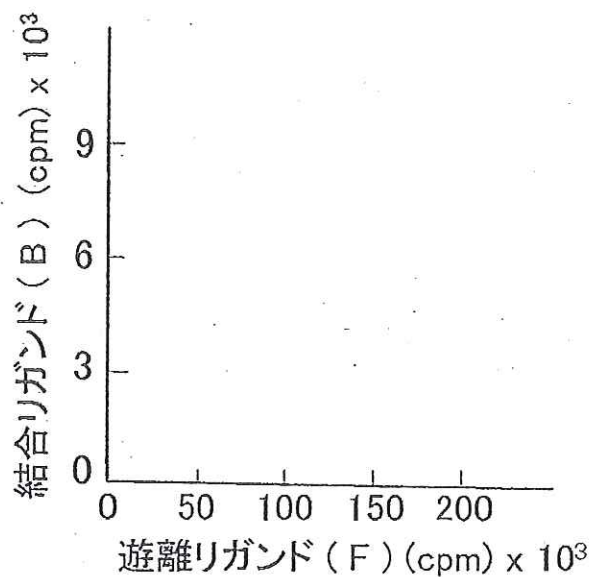
問3 (Y)に入るべきものはどれか、下記 a~e より選択しなさい。

- a. [AR]が[Rt]の半分
- b. [AR]と[Rt]が同じ値
- c. [AR]と[A]が同じ値
- d. [AR]が[A]の半分
- e. [AR]が[A]の2倍の値

問4 式(7)の[Z]に適切な式を補いなさい。

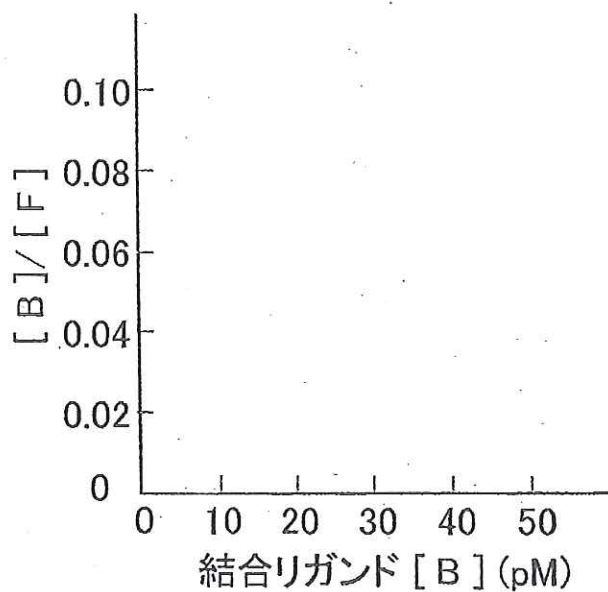
問5

表1の実験結果を基に、遊離リガンド (F) (cpm)を横軸に、結合リガンド (B) (cpm)を縦軸にしたグラフを総結合 (Δ)、特異的結合 ($\circ$)、非特異的結合 ($\bullet$) の結果について完成させなさい。(cpm とは放射能の量を測定装置で測定したときの値。)



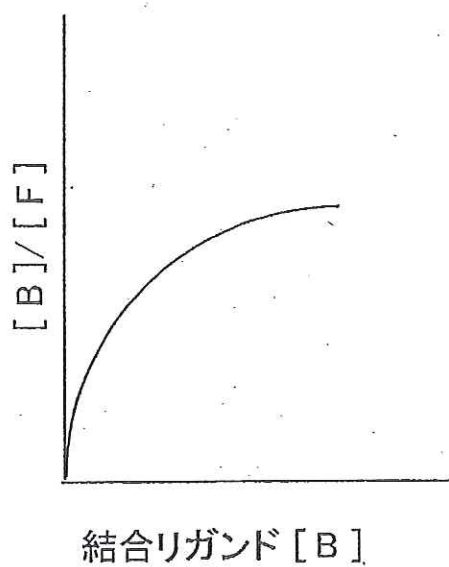
問6

表1の実験結果と式(8)を基に、特異的結合リガンド(pM)を横軸に、 $[B]/[F]$ を縦軸にしたグラフを完成させなさい。

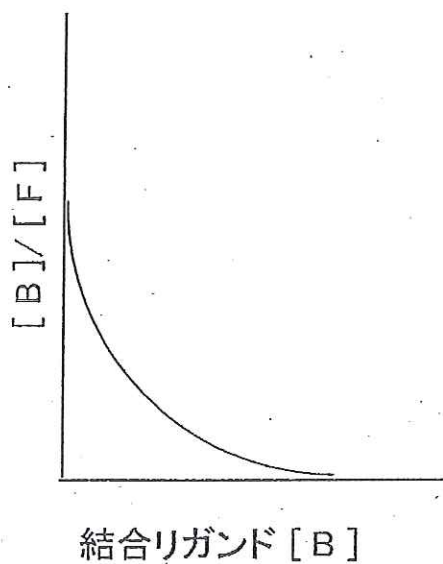


問7 問6の結果を基に、 $[B_{\max}]$ を求めなさい。

問8 ある実験で下記 Scatchard plot が得られた。このようになる場合を推定し、その理由を200字未満で考察しなさい。



問9 ある実験で下記 Scatchard plot が得られた。このようになる場合を推定し、その理由を300字未満で考察しなさい。





受験番号

24

採点

総合問題 [解答用紙] (3の1)

(後期日程)

問1.

(a)	(b)	(c)	(d)
(e)			

問2.

--

問3.

--

問4.

--

問5.

