

'11

群馬大学

受験
番号

前期日程

見本

医学部医学科小論文問題①

注 意 事 項

1. 試験開始の合図があるまで問題冊子を開いてはいけません。
2. この問題冊子のページ数は9ページです。問題冊子、答案用紙及び下書き用紙に落丁、乱丁、印刷不鮮明などがある場合には申し出てください。
3. 解答は指定の答案用紙に記入してください。
 - (1) 文字はわかりやすく、横書きで、はっきりと記入してください。
 - (2) 解答の字数に制限がある場合には、それを守ってください。
 - (3) 訂正、挿入の語句は余白に記入してください。
 - (4) ローマ字、数字を使用するときは、まず目にとられなくてもかまいません。
4. 試験時間は90分です。
5. 答案用紙は持ち帰ってはいけません。
6. 問題冊子と下書き用紙は持ち帰ってください。

次の文章を読んで設問A～Eに答えなさい。印(*)のついた箇所については、文末に注釈があります。

リヒャルト・エーゲは、主たる研究対象としたマツモムシを含めて、数種の水生昆虫を用いた。通常これらの昆虫は水中に5、6時間はいられるが、その後は水面に浮上しないと溺れてしまう。彼は泡が呼吸に関連のある機能をもつかどうかを調べるのに、簡単だが独創的なアイデアを持っていた。泡の気体の組成を変えたうえで、昆虫を水中に閉じ込めて、どれだけ長く生きられるかを調べた。もし泡が完全に浮力のためだけにもち運ばれているのなら、気体の組成は何の影響ももたないはずだ。窒素の泡でも空気の泡と同様に昆虫に浮力を与える。しかしもし、泡が呼吸に関連のある何らかの機能をもつならば、空気を窒素で置き換えると昆虫の生存時間を縮めることになる。案の定、観察結果はそうだった。空気の入った泡をもった昆虫を水中に閉じ込めると、平均して約6時間生きていたが、窒素しか入っていない泡をもった昆虫は、たった5分で窒息した。

したがってマツモムシが運んでいる泡は、明らかに酸素の供給源として働いている。おおかたの人にとってはこれで一件落着となり、これではエーゲの研究はおもしろくも何ともなかっただろう。少なくとも私にとってはそうだし、おそらく他の人にとっても同様だろう。しかし、偉大な実験生物学者の特徴の1つは、答えに対してなかなか「これでよし」と言わないことだ。エーゲはたまたま偉大な実験生物学者だったから、次の実験に取り掛かったのだが、そこから非常に奇妙な結果が得られた。エーゲが2番目の実験をしようと思った理論の筋道をたどってみよう。

- ・ おそらく昆虫は泡を酸素の貯蔵庫として使っているのだろう。すなわち泡の中に、ある一定量の酸素をいれ(泡の総体積の約21%)、それを使い切ると、新たな補給をしに水面に戻る。
- ・ 窒素の泡をもった昆虫が水中に閉じ込められると、空気の泡をもったものほど長く生きられないのは、泡の中の酸素の貯蔵量が最初から少ないからだ。これが正しいことは実験で示唆された。
- ・ その逆も正しいはずだ。酸素の豊富な泡を使う昆虫は、空気の泡をもつ昆虫よりも長く生存するはずだ。

さてここからが注目すべき部分だ。

(A)

明らかにマツモムシが運ぶ泡で何か不思議なことが起きている。エーゲはこの奇妙な現象を調べるため、別の数種の水生昆虫でも実験を行った。非常に詳細におこなったため、エーゲ効果として知られるようになった。エーゲ効果を理解すれば、昆虫やクモがどのようにして泡を補助ガス交換器として使っているかがよく理解できる。また、ガス交換器として働いている可能性のある変わった構造物を見出すのにも役立つ。

気体が泡とその周囲の水との間をどのように移動するかを理解することが第一歩だ。そうすれば以下の現象を説明できるに違いない。空気から作られた通常の泡はだんだんと小さくなって最後には消える。小さくなるということは、泡の中にある気体が、泡から出て水に溶けることを示している。この動きは、泡の中の気体の分圧が溶液中の気体の分圧より高い時だけ起きる。すなわち、

$$pO_{2(b)} > pO_{2(s)}$$

$$pN_{2(b)} > pN_{2(s)}$$

下ツキの b と s はそれぞれ泡の中と溶液中の気体を示す。

泡が小さくなる理由を理解するには、この分圧の違いがどこからくるのかを説明しなければならない。溶液中の気体の分圧はわかりやすい。平衡状態では、溶液中の気体はその上の大気中の気体と等しい分圧をもつ。大気が 79 % の窒素と 21 % の酸素の混合物だとしよう*1。海水面の乾いた空気(気圧= 101 kPa)の場合、 $pO_{2(s)}$ は約 21.2 kPa、 $pN_{2(s)}$ は約 79.8 kPa である。重要なことは、これらの分圧は深さによらないことだ。深さが 10 cm でも 10 m でも、表面と同じだ*2。

泡の中の圧力は、泡が存在する深さや泡自体の大きさによって影響されるため、また別の問題になる。深いところにある泡は、静水圧(1 cm ごとに約 100 Pa の割合で増加する)によって圧迫される。プールの底へ飛び込んだときに耳に感じる圧力がこれだ。昆虫が水面から空気の泡を連れて潜ると、泡は圧迫されて小さくなるので、泡の中のすべての気体の分圧は上がる。たとえば 101 kPa の気圧の空気から作られた泡が 5 cm の深さに潜ると、全体の圧力は 101.5 kPa となり、およそ 0.5 % の増加とな

る。すべての構成気体の分圧も比例して増加する。したがって $p_{O_2(b)}$ は約 21.3 kPa (21.2 kPa の 100.5%), $p_{N_2(b)}$ は約 80.2 kPa (79.8 kPa の 100.5%) になる。両方ともそれぞれの気体の水中の分圧より高いので、どちらの気体も泡から出て水に溶け込む。泡の中と水の中の分圧が平衡に達するまで、気体が逃げて泡は縮んでいく。この時点で泡から気体を追い出す分圧の差はなくなるので、泡の大きさは安定するはずだ。しかし、先ほど述べたように泡は安定せず、つぶれてなくなるまで縮み続ける。したがって、何か他の力が泡を圧迫し、内部の分圧を高く維持しているのに違いない。この余分の力は表面張力が原因だ。

空気と水の境界面ならばどこであっても、表面張力は境界面に沿う方向に境界面を引っ張る。泡の空気と水の球状の境界面に表面張力が働くと、ゴム風船の引き伸ばされた壁が内部の空気を圧縮するように、泡を圧縮する。泡が安定化しないのは、表面張力が泡の大きさに依存しているからだ。この関係はラプラスの法則で表わされる。つまり、

$$\Delta p = 2\gamma/r$$

Δp は増加した圧力、 γ は水の表面張力 (約 $73 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$)、 r は泡の半径 (m) である。したがって直径が 1 cm ($r = 0.5 \text{ cm} = 0.005 \text{ m}$) の泡の内圧は、表面張力のみによって約 29 Pa 増加している。泡がつぶれるのは、泡が縮むに従ってこの圧力増加分が大きくなるからだ。たとえば泡が元の直径の 10 分の 1 まで縮むと ($r = 0.0005 \text{ m}$)、泡の内圧の増加は 10 倍になる。したがって、泡の中の気体の分圧は水中の分圧よりも常に高く維持される。その結果、泡は決して平衡に達せず、つぶれて消滅しなければならないのだ。

これでエーゲ効果を検討する用意ができた。これまでは、気体の移動が可能なのは泡と水の間だけとして考えてきた。この状況では、泡に働く物理力は、窒素も酸素も常に泡から溶液中へ向かう一方向にのみ動かす。しかし昆虫が泡から呼吸をしていれば、状況は一変する。気体が移動する別の通り道、すなわち泡から昆虫へ酸素が移動する道があることになる。昆虫が泡の酸素を消費すると、ただ水中に向かって酸素を流出させていたときよりも泡の p_{O_2} は急速に下がる。昆虫が十分速く酸素を消費すると、泡の p_{O_2} はやがて水中の p_{O_2} よりも低くなる。すると酸素分圧の差は反転し、酸素は水中から泡の中へ拡散してきて、そこで昆虫に消費される。手短かに言う

と、水生昆虫が運んでいる泡は、単なる酸素の貯蔵庫ではなく、酸素を溶液中から取り込んで泡を経由して昆虫に渡す鰓としても働いているのだ。このように使われる泡は泡鰓(bubble gill)といわれる。

酸素で満たされた泡でエーゲが一見奇妙な結果を得たわけがこれでわかる。泡が空気で満たされているときは、昆虫はそれほど多量の酸素を取り込まなくても ΔpO_2 は反転し、水中から泡の中へと酸素を取り入れ始める。しかし純粋な酸素の泡の場合は、泡の内部の pO_2 は決して溶液中の pO_2 よりも低くならない。酸素の流れは常に外向きで、泡は急速に縮むので、昆虫が水面へ浮かび上がれなければ死んでしまう。

泡鰓は役立つとはいえ、深刻な限界がある。昆虫は泡に最初から含まれていたよりたくさんの酸素を泡から引き出せるかもしれないが、泡はどうしても縮むので、水面に戻って再び補充しなければならなくなる。しかし空気は酸素と窒素の混合物なので、泡が補充される時厳密には何が補充されているのだろうか？ 補充されているのは明らかに酸素だ、というのが最も単純な答えだ。消費されるのは酸素なのだから、補充されなければならないのも酸素だ、というわけだ。しかしこの場合、もっとも単純な答えは完全には正しい答えではない。

鰓としての泡の効果は、収縮速度を落とすことで強められる。泡が長持ちすれば、甲虫は長時間にわたって酸素を水から引き出すことができ、より多量の酸素を引き出すことになる。実は、鰓係数 G という数値を使って泡鰓の効率をかなり簡単に予想できる。鰓係数は単に、水から引き出される酸素量と泡に最初から含まれている酸素量を比べるものだ。たとえば5という鰓係数は、最初に1 mLの酸素を含んでいる泡鰓が、水から5 mLの酸素を引き出すことを示す。

鰓係数は、泡と水の境界を窒素と酸素が通過する際の相対的な容易さによって決まる。これは侵入係数 i によって定められ、これ自身は個々の気体の水中での拡散係数 D と、気体のブンゼン吸収係数 α の積である。酸素、窒素、二酸化炭素の侵入係数を以下に示す。

$$i_{O_2} = \alpha_{O_2} \cdot D_{O_2} = 7.05 \times 10^{-9} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$$

$$i_{N_2} = \alpha_{N_2} \cdot D_{N_2} = 3.22 \times 10^{-9} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$$

$$i_{CO_2} = \alpha_{CO_2} \cdot D_{CO_2} = 1.56 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{kPa}^{-1}$$

二酸化炭素の侵入係数が最大で、酸素や窒素の係数より2桁近くも大きいことに注目しよう。したがって二酸化炭素は、これらの3つの中で最も迅速に泡と水の境界を通過する。逆に思えるかもしれないが、CO₂は泡の鰓としての機能にはほとんど役割をもたないことになる。CO₂は昆虫の体から放出されると非常に速く泡から外に出るので、泡の総圧力をほとんど上げることはならない。しかし酸素と窒素の侵入係数の値は近く、窒素の係数は酸素の係数のおよそ半分である。この値の近さが泡鰓の性能に重要な意味を持つ。酸素の侵入係数の方が大きいので、窒素よりも速く境界を横切る。その結果、独立した泡中の空気は、泡が縮むに従って窒素の割合が多くなる。泡鰓はこの不均衡をうまく利用する。昆虫が水中よりも泡の中の酸素分圧を低く抑えている限り、酸素のより大きい侵入係数のおかげで、窒素が泡から出るよりも速く酸素が泡に流れ込むことになる。こうして泡の体積は主に窒素によって維持され、酸素は泡の中に流れ込むというより泡を通過して流れる。したがって、窒素が存在するからこそ泡の収縮速度が遅くなり、より長時間鰓として存在していられるのだ。泡鰓の鰓係数を計算すれば、どれだけの長さかがはっきりする。鰓係数は

$$G = (i_{O_2} / f_{O_2}) \times (f_{N_2} / i_{N_2})$$

f_{O_2} と f_{N_2} は酸素と窒素の各ガス濃度であり、それぞれ約0.21(21%)と0.79(79%)である。これらの数値を代入すると、空気からできた泡鰓の鰓係数はおよそ8.24となる。したがって泡鰓は最初に泡に含まれていた酸素の82.4%を甲虫に供給する。しかしもし泡の中の窒素量(f_{N_2})がたとえば60%に下がり($f_{N_2} = 0.6$)、酸素量が40%に上がる($f_{O_2} = 0.4$)とどうなるだろうか？ 鰓係数は3.28に下がり、泡が水から酸素を引き出す量が減る。

昆虫が水面に浮上して補充するものは、明らかに酸素ではなく窒素なのだ。最初から泡に含まれていた酸素はじきに使い尽くされる。水中からの酸素がこれに取って代わるときのみ昆虫は利益を得る。この利益は泡が存続している間だけしか生じず、泡の存続は窒素が継続して存在することによって保証される。泡鰓の秘密は、酸素を引き出すことではなく、泡の中の窒素の量を維持することなのだ。

泡が「浮き」だとか「酸素の貯蔵庫」だという単純な説明は、2つの点で誤っている。第1に、泡はさまざまな水生昆虫がさまざまな使い方をしていても、浮力のための装置ではなく、呼吸のための構造物だ。第2に、呼吸のための構造物としての機能を果

たしているのは、含まれている酸素ではなく窒素だ。このように、ミズグモや一部の昆虫が空気を呼吸する水生生物としての問題を解決している方法は、生理的には水生のミミズが土壌中に居住する問題を解決している方法と似ている。水生昆虫やミズグモは体を改造して鰓をつくるのではなく、筋肉を使って動き回り、空気中の窒素を水中の構造物に大量に呼び込んで鰓の働きをさせる方法でガス交換の問題を解決したのだ。

泡を身につけているが水面に浮上する必要のない昆虫の、納得のいく説明はまだしていない。泡がつぶれてしまうのは、泡にかかる力、つまり静水圧・表面張力・気体の分圧が決して釣り合わないからだ。泡鰓が機能するのは、それを使っている昆虫がこれらの力のうち2つ、すなわち酸素と窒素の分圧を間に入れて操作し、泡の消滅を遅らせるからだ。しかしもし昆虫が何らかの方法で泡の自滅への行進を止められたらどうなるだろう？ この疑問を思考実験によって検討してみよう。

前と同様に、空気のできた泡がある深さに潜ったところから始める。泡が潜ると静水圧の上昇によって圧縮され、その中のすべての気体の分圧が上がる。したがって酸素と窒素は外に拡散し始める。ここまでは通常の泡の挙動を述べたにすぎない。しかし思考実験の一部として、新しいことをしてみよう。現実の泡は伸縮自在で、かかってくる力のバランスによって大きさが変わる。たとえば泡を圧迫している静水圧を高めれば収縮する。ここで、想像上の泡は固くて、もはや大きさを変えられないと仮定しよう。伸縮する泡の中の気体では無理だが、固い泡の中の気体は水中の気体と平衡に達することができる。具体的にいうと、窒素と酸素は一時的に上昇した分圧に押されて泡から外に拡散していき、ついには溶液中の気体の分圧と平衡に達する。

この思考実験を少し複雑にしよう。昆虫に呼吸をさせると、その中の気体はどうなるだろうか？ 2種類の気体、窒素と二酸化炭素に対しては、昆虫はほとんどあるいはまったく影響を与えない。昆虫は窒素を消費も生産もしないし、泡の中の窒素はすでに水中の窒素と平衡に達しているので($\Delta p_{N_2} = 0$)、泡の p_{N_2} は変化しない。昆虫が泡の中へ二酸化炭素を放出しても、侵入係数が非常に高いためすばやく水に溶けるので、泡の p_{CO_2} はほぼゼロに保たれる。しかし酸素については状況が異なる。昆虫が酸素を消費するので、泡の中の p_{O_2} は明らかに低下し、酸素が外から流れ込む。

この流れの大きさは、もうおわかりのように ΔpO_2 に比例するので、昆虫が酸素を消費するのと同じ速度で水から酸素が取り込めるだけの大きさにまで増加し、そこで平衡に達する。昆虫は何もしなくても酸素を水から無限に引き出すことができる。固い泡をもった昆虫が水面に浮上しなければならない理由があるとすれば、水中の酸素の欠乏か(同じ棲みかにはほかに酸素を消費するものが多ければ、ときどき起こる)、呼吸とは無関係の必要性(水の外に産卵しなければならないなど)からだろう。

泡を身につけた昆虫が水中にずっといられる仕組みをいまから見ていく。もし泡鰓の収縮が何らかの方法で抑えられれば、水から酸素を無制限に引き出せることになり、この泡を身につけている昆虫は酸素を補充する必要がなくなる。実はいま述べたたぐいの鰓は、多くの水生昆虫が利用しており、プラストロン鰓と呼ばれる*³。思考実験によって、プラストロン鰓の働く仕組みがわかった。むしろ通常の泡鰓よりも単純だ。^(D)しかし思考実験が教えてくれたプラストロン鰓の最も重要な設計原理は、泡を「固くする」ことだ。変わったタイプのプラストロン鰓を探すには、泡を固くする、すなわち崩壊を防ぐ仕組みを探すべきだろう。

昆虫の体の表面に付いた耐久性の泡でできた通常のプラストロン鰓にこの原理を当てはめてみよう。固い泡の内圧は、泡にかかる静水圧より ΔpO_2 だけ低くなったとき定常状態になる。式で表わすと

$$P_b = P_h - \Delta pO_2$$

P_b と P_h は、それぞれ泡の内部の合計圧と泡にかかる静水圧である。したがって泡はアンバランスな力のもとにあることになる。泡の中の気体が外向きに押す力よりも強い力で水が泡を圧迫している。想像上の固い泡とは違って、現実の泡はこのアンバランスな状況下ではつぶれてしまう。プラストロン鰓の泡がつぶれないという事実は、式には書かれていない何らかの力があって、 ΔpO_2 に等しい逆向きの力で泡を外向きに押ししているとしか考えられない。この力の大きさはどれくらいかという、一般的なプラストロン鰓の場合 ΔpO_2 はおよそ 5 kPa だ。

昆虫が泡を固くするもっとも普通のやり方は、撥水性のものを利用して表面張力を操作することだ。これは非常に密に生えた毛からなる。個々の毛は隣の毛から 1 μ m 以下しか離れていない。キチンは濡れない(すなわち水を吸収しない)ので、この毛のマットは中に水が入り込むのを、一種の「逆マトリックポテンシャル」によって防ぐ。

毛の間に入り込もうとする水は小さなメニスカス—三日月形をした水の表面—をつくる。それぞれのメニスカスの表面張力は水を外側へ押し、普通なら泡をつぶしてしまう余分の静水圧に抵抗する。この外向きの力は非常に強く、胸当ては 500 から 600 kPa の静水圧に抗して泡を保持できる。大気圧のほぼ 5, 6 倍にあたり、5 kPa ほどの通常の $4pO_2$ よりおよそ 100 倍も強い。こうして、この場合は、撥水性の毛から水を押しやる表面張力によって、泡は「固くなる」。

この設計原理がわかれば、いままで考えたこともなかったところにひょっこり現れるプラストロン鰓に気づくようになる。たとえば家庭のごみ出しをサボったことがある人なら(私はときどきやってしまう)、腐って液状になった肉の中でのたくっているウジに困った経験があるだろう。もちろんウジはどこかから来たはずで、ということは、その液体の中に産みつけられた卵があったはずだ。嫌悪感をちょっとの間抑えておくとして、その卵はどうやって息をするのかと疑問に思うだろう。実は多くの昆虫の卵には、特に流れや湖や腐った汚い液体などに産みつけられる卵には、複雑に配置された支柱が表面にあり、その上を繊維の絡み合ったマットが覆っていることがわかっている。繊維の絡み合ったマットは、撥水性の毛と同じように外に向かう「逆マトリック力」を及ぼし、支柱は過剰の静水圧による圧迫に抵抗する。明らかに卵はプラストロン鰓になるように組み立てられている。^(E)

(J. Scott Turner 著、滋賀陽子訳「生物がつくる〈体外〉構造」みすず書房 より一部改変)

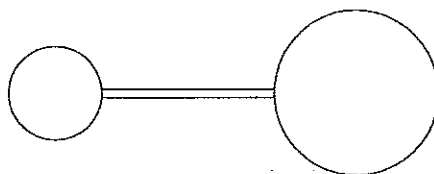
- *1 合計で 1% ほどになる微量の気体や、含まれている水蒸気は無視してある。
- *2 厳密に言えば、これは水中に酸素の発生源やたまり場がないときに限られる。また、もし水中に酸素を消費する微生物がいれば、酸素分圧は深さと共に減少する。
- *3 プラストロン(胸当て)は、ギリシャ語のよろいの胸当てから取られた言葉で、泡が昆虫の腹側の面(いわば「胸」のあたり)に付着していることが多いことからこう呼ばれる。

設 問

A. 空欄 (A) には、エーゲが行った 2 番目の実験とその結果が説明されている。その内容を答案用紙 1-1 の A 欄に日本語 100 字以内(句読点を含めて)で説明しなさい。

B. 下線部(B)の条件でできた泡に含まれる酸素分子は何モルか。温度を 20°C 、気体定数を $8.31 \times 10^3 \text{ Pa}\cdot\text{L}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ 、泡を直径 1 cm の完全な球と仮定して、答案用紙 1-1 の B 欄に有効数字 3 桁で答えなさい。

C-1. 下線部(C)について、下図のように、大きさの異なるシャボン玉をストローで連結した時、表面張力の影響によりシャボン玉の中の空気はどのように移動するか、理由も含めて答案用紙 1-2 の C-1 欄に日本語 100 字以内(句読点を含めて)で説明しなさい。



C-2. 肺胞は肺サーファクタントと呼ばれる物質を含む液体で覆われており、水で覆われた場合よりも表面張力が小さくなっている。ヒトが呼吸するとき空気は肺に吸い込まれる機構および肺サーファクタントが果たしている役割について、答案用紙 1-2 の C-2 欄に日本語 300 字以内(句読点を含めて)で説明しなさい。

D. 下線部(D)について、泡鰓よりもプラストロン鰓の方がどのような点で単純なのか、答案用紙 1-3 の D 欄に日本語 100 字以内(句読点を含めて)で説明しなさい。

E. 下線部(E)の「プラストロン鰓」という言葉はどのような意味で用いられているか、答案用紙 1-3 の E 欄に日本語 100 字以内(句読点を含めて)で説明しなさい。

'11

群馬大学

受験
番号

前期日程

見本

医学部医学科小論文問題②

注 意 事 項

1. 試験開始の合図があるまで問題冊子を開いてはいけません。
2. この問題冊子のページ数は 11 ページです。問題冊子、答案用紙及び下書き用紙に落丁、乱丁、印刷不鮮明などがある場合には申し出てください。
3. 解答は指定の答案用紙に記入してください。
 - (1) 文字はわかりやすく、横書きで、はっきりと記入してください。
 - (2) 解答の字数に制限がある場合には、それを守ってください。
 - (3) 訂正、挿入の語句は余白に記入してください。
 - (4) ローマ字、数字を使用するときは、まず目にとられなくてもかまいません。
4. 試験時間は 90 分です。
5. 答案用紙は持ち帰ってはいけません。
6. 問題冊子と下書き用紙は持ち帰ってください。

次の文章を読んで設問A～Hに答えなさい。文末に、*印のついた単語の訳注があります。

I trained as a clinical* neurologist* before becoming a basic scientist. In my 34 years as a practicing scientist, I did research in immunology*, cell biology, and developmental neurobiology* before retiring in 2002. Despite 9 years of medical training, I chose to work exclusively on mice and rats and only rarely on the biology of disease.

If I were starting a research career today, however, I would follow a very different path. One reason is that I now have a 7-year-old grandson with autism*, which has greatly stimulated my interest in autism spectrum* disorders (ASDs) and other neuropsychiatric* conditions. Another is that technological advances have made it possible to study the brain in ways that were unimaginable even a few years ago.

I would begin with mutations* known to have an important role in some individuals with a major neuropsychiatric disease such as autism, schizophrenia*, or bipolar disorder*. Armed, for example, with a mutation that can cause or greatly increase the risk of bipolar disorder in some individuals, I could well be on a tractable pathway to understanding normal human mood control, which is dramatically disturbed in bipolar individuals and is still poorly understood.

There are other good reasons for studying neuropsychiatric disorders. These conditions are an enormous burden to society, in terms of both economic cost and human suffering: they are responsible for more than 40% of all years lived with disability in North America and Europe. They are still largely mysterious, which is mainly why there has been so little advance in their medical treatment in the past 60 years or so. Nonetheless, there are grounds for optimism*. In most neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's diseases* and amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*, nerve cells progressively degenerate* and die, but, in the neuropsychiatric disorders, nerve cells generally do not degenerate

or die. Moreover, recent studies of mouse models of genetic forms of neuropsychiatric disorders suggest that many of the behavioral and physiological* abnormalities reflect reversible functional defects in the adult brain, rather than irreversible structural defects. There is now a pressing need to discover what these functional neurobiological defects are.

Rapid advances in analyzing DNA in large numbers of affected individuals have made it possible to identify genetic contributions to some of the major neuropsychiatric disorders. The genetic contributions are mainly of two types: (1) common genetic variants (polymorphisms*), each of which has a small effect, generally increasing the risk of developing the disorder less than 2-fold, and (2) rare mutations that have a large effect on risk and, in some cases, can be causative*. As shown for a number of neurodegenerative diseases*, even when a large-effect genetic abnormality occurs in only a small subset of individuals with the disease, it can allow the production of powerful animal models for analyzing the disease process. Animal models of Alzheimer's and Parkinson's diseases and ALS, for example, have revolutionized* the study of these diseases, and they have depended on the initial identification of large-effect mutations in uncommon familial* forms of the diseases.

An increasing number of large-effect mutations are now being identified in some of the major neuropsychiatric disorders, and there are excellent mouse models for a number of them. An especially informative* example is Rett syndrome^{C)}, in which the mutant* gene is *MECP2* on the X chromosome*. The gene encodes* a protein that binds to methylated cytosines* in DNA and is thought to regulate the expression of many genes. Whereas boys with an *MECP2* mutation die early, girls (who have one good copy of *MECP2*) develop normally for a year or two and then rapidly regress*: they lose speech and develop cognitive* and autonomic* defects, ataxia*, tremor*, and irregular breathing; eventually, their condition stabilizes or even improves somewhat, and they usually live a normal life span*. Many girls with Rett syndrome develop autistic features, in which case it is

considered a "syndromic" form of ASD, as the autism is only part of a more complex neurological disorder. Mouse models of Rett syndrome closely resemble the human condition: whereas male mice develop neurological signs at 6 weeks and die at around 10 weeks, females develop normally for 5-10 months and then regress. The female mice develop similar neurological signs to those seen in girls with Rett syndrome, and like them, the female mice eventually stabilize and live a normal life span.

Many children with ASD also regress toward the end of their second year. The mechanism of regression in both Rett syndrome and other ASDs remains a mystery. Does it reflect a failure to maintain or strengthen some specific neuronal* connections, for example? The Rett syndrome mouse seems an ideal model to find out.

D) Adrian Bird* and colleagues investigated a different question in Rett mice.
They made a Rett mouse in which they could reverse the genetic defect in the adult animal. They replaced the normal *MECP2* gene with one containing an excisable* stop signal, so the MeCP2 protein could not be made until the stop signal was excised. In the same mouse, they expressed an inducible transgene* that encodes a DNA recombinase enzyme* (Cre recombinase) that could be activated by the estrogen analog* tamoxifen; the activated enzyme removes the stop signal, allowing the MeCP2 protein to be made. Remarkably, treatment of severely disabled adult mice with tamoxifen reversed most of the neurological and physiological deficits within a few weeks. As Rett syndrome has been considered a developmental brain disorder, this result was entirely unexpected. Subsequently, a number of other genetic mouse models of neuropsychiatric disorders have been partially reversed by drug treatment of adult mice. These are very encouraging results, with promising implications* for the treatment of these devastating* disorders in humans. Interestingly, the first report of the partial reversal of a genetic brain disorder in a mouse model involved Huntington's disease*, a classical neurodegenerative disorder in which a mutant form of the protein huntingtin

accumulates in neurons. Turning off the mutant huntingtin transgene at 18 weeks in an inducible mouse model of the disease led to the disappearance of the mutant protein and a partial reversal of both the neuropathology* and motor abnormalities.

All brain functions depend on synaptic* connections between nerve cells, and there is increasing evidence that defects in these connections may be responsible for some of the major neuropsychiatric disorders. Some large-effect mutations in genes that encode proteins that function only at synapses, for example, can predispose* to ASDs. Many hundreds of different proteins operate at synapses, and it is possible that mutations and polymorphisms in a number of the genes that encode these proteins can increase the risk of ASDs. So far, none of the large-effect mutations found to predispose to ASDs are specific for ASDs; the same mutations can be associated with cognitive impairment, seizures*, or other neuropsychiatric disorders.

How can we test the possibility that a synaptic defect is responsible for a particular neuropsychiatric disorder in humans? A direct way would be to study synaptic behavior in the brains of affected individuals, but this cannot yet be done in the intact human brain. A possible alternative route involves the production of induced pluripotent* stem (iPS) cells from adult cells derived from individuals with these disorders and then inducing these iPS cells to form neurons and synapses. It is this strategy that I would pursue if I were starting out in science today, but I would start with a mouse model and iPS cells derived from it, before turning to human iPS cells.

Thanks to the pioneering efforts of Shinya Yamanaka*, it is now possible to produce iPS cells from mouse or human somatic cells* by transiently expressing several transgenes that encode specific transcription factors*. Some of the transfected* cells can be isolated as cell lines* that closely resemble embryonic* stem (ES) cells: they can proliferate* indefinitely in culture and give rise to almost any cell type normally found in the body. They can form nerve cells, for example,

which in turn can form synapses — either in culture or after transplantation* into an embryonic mouse brain.

I would aim for a relatively simple model. One possibility would be to start with a gene that encodes a protein thought to operate exclusively at synapses and where mutations can have a major role in some individuals with an ASD. Neurologin^{E)} 4 (NLGN 4), for example, encodes a postsynaptic* cell adhesion protein*, and large-effect mutations in the gene have been found in a small number of ASD individuals, as well as in some individuals with cognitive impairment without an ASD. An NLGN 4-deficient* mouse has highly selective defects in “social” interactions and vocalization*, resembling some of the core defects in individuals with an ASD.

First, I would try to determine which parts of the brain and which cell types are responsible for the behavioral phenotype* in the NLGN 4-deficient mouse: I would either inactivate the *NLGN 4* gene in specific brain regions or specific cell types or try to rescue the phenotype of NLGN 4-deficient mice by putting the wild-type *NLGN 4* gene back into specific brain regions or specific cell types. Once I had identified the relevant brain regions and cell types, I would take advantage of the powerful techniques for analyzing the mouse brain, either intact* or in slices, to look in these regions for possible defects in synapse formation, maturation, function, plasticity*, and homeostasis*, as well as for defects in neural* circuits. I would also try to reproduce any identified defects in dissociated cell cultures prepared from these regions. Crucially, to inform my eventual studies using human iPS cells, I would make iPS cells from the mutant mice and try to induce them to produce the appropriate types of cells and synaptic connections, either in culture or in mouse embryos, in an attempt to reproduce the identified abnormalities. The remarkable finding that mouse ES cells in culture can produce the multiple types of pyramidal neurons* normally found in the mouse cerebral cortex* and produce them in the normal developmental sequence increases my confidence that this iPS cell strategy will work.

If I managed to achieve all of this, which could well take years, I would test candidate drugs to see if any could correct the defects in mutant brain slices or cultures. If none worked, I would try to devise a robust cell culture system, derived from either mutant brain or mutant iPS cells, to screen for new drug candidates. I would test any drug found to be effective to see if it could correct the behavioral abnormalities in the mutant mice, which would provide strong evidence that the defects identified *in vitro** are responsible for the behavioral defects.

Now, finally, I would be ready to make iPS cells from ASD individuals carrying the same or a similar mutation. The results from the mouse experiments would inform these studies on human cells by suggesting the types of neural cells (neurons, glia*, or both), synapses, and circuits I would need to produce, as well as how to produce them. As in the mouse experiments, I would analyze the cells in culture and after transplantation into fetal* mouse brain. If I succeeded in reproducing the defects demonstrated earlier using cells derived from mutant mouse iPS cells, I would test the drugs that corrected the mouse cell defects to see if they also corrected the defects found in the human cells; if not, I would repeat the drug screen on the human cells. Any drugs found to be effective *in vitro* could serve as starting material for developing drugs to test in the mutant ASD individuals. If this strategy worked, it would not only be great news for the ASD individuals, it would also provide strong evidence that the identified neural defects are an important contributor to the ASD behavioral phenotype. (Note that this strategy does not entail* the transplantation into humans of either iPS cells or cells derived from iPS cells, and it therefore avoids any safety concerns about the expression of transgenes or the use of pluripotent stem cells.)

Of course, long-term strategies, such as the one outlined here, rarely work out as planned.^{G)} It is likely that unexpected results would suggest alternative interpretations, and new technologies would allow better experimental routes forward; brain imaging studies in mutant mice and humans, for example, might

help to identify the relevant brain regions. An important concern is that differences between the mouse brain and human brain might invalidate* the mouse models, which could doom the strategy. Moreover, defects in synaptic connections may not be as important as I suspect they are in at least some of the major neuropsychiatric disorders, and it may be very difficult to distinguish primary abnormalities from those that are secondary and compensatory*; this strategy, however, may help to resolve these important issues.

(後 略)

[Raff, M. (2009). New Routes into the Human Brain.

Cell 139: 1209-1211 より一部改変]

訳 注

clinical : 臨床の

neurologist : 神経内科医

immunology : 免疫学

neurobiology : 神経生物学

autism : 自閉症

spectrum : 範疇, 範囲

neuropsychiatric : neuropsychiatry 神経精神医学

mutation : 変異

schizophrenia : 統合失調症

bipolar disorder : 双極性障害 (躁病エピソードと大うつ病エピソードが交互に出現する感情障害)

optimism : 楽観主義

Alzheimer's and Parkinson's diseases : アルツハイマー病とパーキンソン病

amyotrophic lateral sclerosis (ALS) : 筋萎縮性側索硬化症

degenerate : 変性する

physiological : 生理(学)的な
polymorphism : 多型性
causative : 原因である
neurodegenerative disease : 神経変性疾患
revolutionize : 大改革する
familial : 家族性の
informative : 有益な
Rett syndrome : レット症候群
mutant : 変異の, 変異体
chromosome : 染色体
encode : コードする
methylated cytosine : メチル化シトシン(塩基の一種)
regress : 退行する
cognitive : 認識の, 認知の
autonomic : 自律神経(性)の
ataxia : (運動)失調
tremor : 震え
span : 期間
neuronal : neuron 神経細胞, ニューロン
Adrian Bird : エジンバラ大学遺伝学教授
excisable : excise 切り取る
transgene : トランスジーン, 導入遺伝子
DNA recombinase enzyme : DNA 組換え酵素
estrogen analog : エストロゲン類似体
implication : 暗示
devastating : 破壊的な, 壊滅的な
Huntington's disease : ハンチントン病
neuropathology : 神経病理学
synaptic : synapse シナプス(接合部)

predispose : 罹患しやすくする
seizure : けいれん
pluripotent : 多能性の
Shinya Yamanaka : 山中伸弥博士, 京都大学教授, 京都大学 iPS 細胞研究所長
somatic cell : 体細胞
transcription factor : 転写因子
transfect : (ウイルス等を用いて) 遺伝子導入する
cell line : 細胞株
embryonic : embryo 胎児, 胚
proliferate : 増殖する
transplantation : transplant 移植する
postsynaptic : postsynapse シナプス後部
cell adhesion protein : 細胞接着タンパク質
deficient : 欠損した
vocalization : 発声
phenotype : 表現型
intact : 無傷の, そのままの
plasticity : 可塑性
homeostasis : ホメオスタシス, 恒常性
neural : 神経(系)の
pyramidal neuron : 錐体神経細胞
cerebral cortex : 大脳皮質
in vitro : 試験管内で, 体外で
glia : グリア細胞
fetal : fetus 胎児
entail : 伴う
invalidate : 無効(無価値)にする
compensatory : 代償性の

設 問

A. 下線A)の I would follow a very different path. を以下のように具体的に言い換える場合、どんな句をいれるべきか、下線部の前の文章中から選んで答案用紙 2—1 のA—1 欄に記入しなさい。

I would work on .

またどうしてそのように考えるのか、その理由を二つ挙げ、答案用紙 2—1 のA—2, A—3 欄に英語で(原文をできるだけ生かして)簡潔に記入しなさい。

B. 下線B)の there are grounds for optimism. の grounds として二つを挙げて、答案用紙 2—1 のB—1, B—2 欄に日本語 100 字以内(句読点を含めて)で記入しなさい。

C. 下線C)の Rett syndrome では男子と女子で病気の進行・予後に大きな違いがあります。その生物学的根拠を示す語句を本文中から選び、答案用紙 2—2 のC 欄に英語のまま記入しなさい。

D. 下線D)の Adrian Bird and colleagues investigated a different question in Rett mice. で彼らが得た予期しなかった結果は何か、答案用紙 2—2 のD—1 欄に日本語 100 字以内(句読点を含めて)で簡潔に記入しなさい。またこの結果からどのようなことが期待されるかを、答案用紙 2—2 のD—2 欄に日本語 100 字以内(句読点を含めて)で記入しなさい。

E. 著者が下線E)の Neurologin 4(NLGN 4) 遺伝子を研究対象として選ぶ理由2つを、答案用紙 2—2 のE—1, E—2 欄に日本語 60 字以内(句読点を含めて)で記入しなさい。

F. 下線F)で変異体マウスから iPS 細胞を作成するのはどうしてか? その理由(目的)を答案用紙 2—3 のF 欄に日本語 50 字以内(句読点を含めて)で記入しなさい。

G. 下線G)で long-term strategies, such as the one outlined here, rarely work out as planned. とあるが、その理由として挙げられている事項5つを答案用紙 2-3 のG-1, G-2, G-3 及び答案用紙 2-4 のG-4, G-5 欄に日本語 50 字以内(句読点を含めて)で記入しなさい。

H. 著者が考えているヒト iPS 細胞の利用法を答案用紙 2-4 のH欄に日本語 50 字以内(句読点を含めて)で記入しなさい。