

令和6年度特色入試問題

《薬学部》

論文試験

200点満点

(注意)

1. 問題冊子および解答冊子は係員の指示があるまで開かないこと。
2. 問題冊子は表紙のほかに14ページある。
3. 解答冊子は表紙のほかに、下書き用紙を含め8ページある。
4. 試験開始後、解答冊子の表紙所定欄に受験番号・氏名をはっきり記入すること。
表紙には、これら以外のことを書いてはならない。
5. 解答はすべて解答冊子の指定された箇所に日本語で記入すること。
6. 解答に関係のないことを書いた答案は無効にすることがある。
7. 解答冊子は、どのページも切り離してはならない。
8. 問題冊子は持ち帰ること。解答冊子は持ち帰ってはならない。

問題 I

がんの診断や治療において、抗体やペプチド、低分子化合物に放射性核種で標識した薬剤（放射性薬剤）が用いられている。この放射性薬剤の開発に係る資料 1 および 2 を読み、以下の問いに答えよ。

- 問 1 radiopharmaceutical therapy (RPT) および radiotherapy (RT) では、それぞれがん細胞に対して放射線がどのように照射されるか、図を用いて説明せよ。また RT と比較した時の RPT の利点および欠点を記述せよ。
- 問 2 α -particle と β -particle を用いる治療法の違いについて、これから RPT をうける患者に向けて、薬剤師としてどのように説明するか、記述せよ。
- 問 3 click chemistry の特徴および CuAAC, SPAAC それぞれについて説明せよ。
- 問 4 放射性薬剤は病院内で合成され、患者へ投与されることが多い。このことを踏まえ、Fig. 1-2C の薬剤を合成する場合、注意する必要があると考えられることを科学的観点から 3つ 挙げ、その理由とともに記述せよ。
- 問 5 Fig. 1-1 を踏まえ、今後 20 年で RPT の開発はどのような方向に進むかについて、あなたの考えを根拠とともに記述せよ。また、その考えに基づくと、今後どのようなことが必要となるかもあわせて記述せよ。

資料 1、2 は出典のみ公開する。

資料 1 Radiopharmaceutical therapy in cancer

Author: George Sgouros, Lisa Bodei, Michael R. McDevitt, and Jessie R. Nedrow
Source: Nature Reviews Drug Discovery Vol. 19, 589-608 (2020) (一部改変)

資料 2 Click Here for Better Chemistry

Authors: Brian M. Zeglis, and Jason S. Lewis
Source: The New England Journal of Medicine Vol. 387, 2291-2293 (2022)
(一部改変)

問題 II

機械刺激センサータンパク質 PIEZO に関する資料 3 および資料 4 を読み、以下の問いに答えよ。必要に応じて図を用いても良い。

- 問 1 下線部 1 の少女の症状について、*Piezo* という遺伝子が担っている機能と関連付け、どのような病気の状態に、どのようなメカニズムで至ると考えられるか記述せよ。
- 問 2 下線部 2 から推察される *Piezo1* 遺伝子の骨における役割や機能などについて記述せよ。また、下線部 2 後半で述べられているような現象 (a phenomenon) が起きるメカニズムについて *Piezo1* 遺伝子と関連付けて考察し記述せよ。
- 問 3 下線部 3 に関連し、PIEZO と異なる未知の機械刺激センサータンパク質が存在すると仮定する。推定される当該タンパク質の機能を挙げ、その機能を解明するためにはどのような実験をすれば良いか、あなたの考えを記述せよ。
- 問 4 下線部 4 の結論に至った経緯について、Fig. 2-1 および Fig. 2-2 で示された実験データに触れながら論理的に説明せよ。

資料3は出典のみ公開する。

資料3 Feel The Force

Author: Amber Dance

Source: Nature Vol. 577, 158-160 (2020) (一部改変)

***Piezo1* and *Piezo2* Are Essential Components of Distinct Mechanically Activated Cation Channels**

Mechanotransduction, the conversion of mechanical force into biological signals, has crucial roles in physiology. In mammals, embryonic development, touch, pain, proprioception, hearing, adjustment of vascular tone and blood flow, flow sensing in kidney, lung growth and injury, bone and muscle homeostasis, as well as metastasis are all regulated by means of mechanotransduction. In plants, mechanical force strongly affects morphogenesis, for example, in lateral root formation. Unicellular organisms such as ciliates sense touch and change direction in response to a tactile stimulus. Mechanotransduction in vertebrate inner-ear hair cells is extremely rapid, implicating an ion channel directly activated by force. Indeed, calcium-permeable mechanically activated (MA) cationic currents have been described in various mechanosensitive cells. However, only few MA channels have been identified to date, and definitive candidates in vertebrate mechanosensation has yet to emerge.

Neuro2A cells express MA currents.

To identify proteins involved in mechanotransduction, we sought a cell line that expresses a MA current similar to those recorded from primary cells. We screened several mouse and rat cell lines (Neuro2A, C2C12, NIH/3T3, Min-6, 50B11, F11, and PC12), applying force to the cell surface via a piezo-electrically driven glass probe while patch-clamp recording in the whole-cell configuration with another pipette. The Neuro2A (N2A) mouse neuroblastoma cell line expressed the most consistent MA currents and showed relatively faster kinetics of adaptation (decreased activity in response to a sustained stimulus) as compared with that of other cell lines, such as C2C12s (Fig. 2-1). <中略>

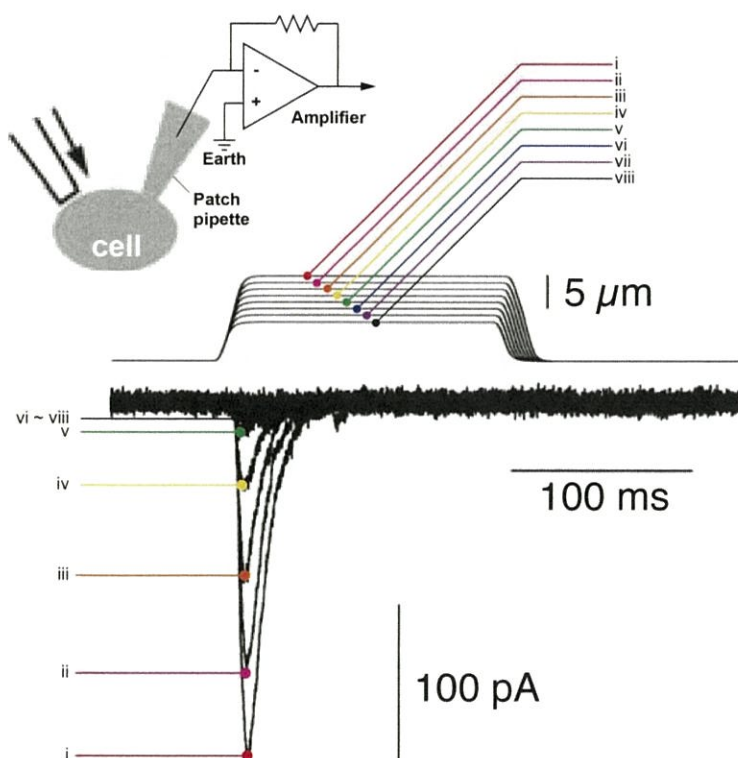


Fig. 2-1. MA currents in N2A cells. Representative traces of MA inward currents expressed in N2A cells. Cells were subjected to a series of mechanical steps of 1- μ m movements of a stimulation pipette (inset illustration, arrow) in the whole-cell patch configuration at a holding potential of -80 mV. Each number (i~viii) in the upper panel is corresponding to the same number in the lower panel.

***Piezo1 (Fam38A)* is required for MA currents of N2A cells.**

To generate a list of candidate MA ion channels in N2A, we searched for transcripts that are enriched in N2A cells using Affymetrix microarrays. We selected proteins predicted to span the membrane at least two times (a characteristic shared by all ion channels). We prioritized this list by picking either known cation channels or proteins with unknown function. We tested each candidate using small interfering RNA (siRNA) knockdown in N2A cells, measuring MA currents during piezo-driven pressure stimulation in the whole-cell mode. Knockdown of *Fam38A* (Family with sequence similarity 38) caused a pronounced decrease of MA currents (Fig. 2-2A). Attenuation of MA currents was observed with multiple siRNAs directed against this gene (Fig. 2-2B). All the siRNAs tested decreased the abundance of the target transcripts as assayed with quantitative polymerase chain reaction (PCR). Given that *Fam38A* encodes a protein required for the expression of ion channels activated by pressure, we named this gene *Piezo1*, from the Greek "πίεση" (piesi), meaning pressure (4).

<後略>

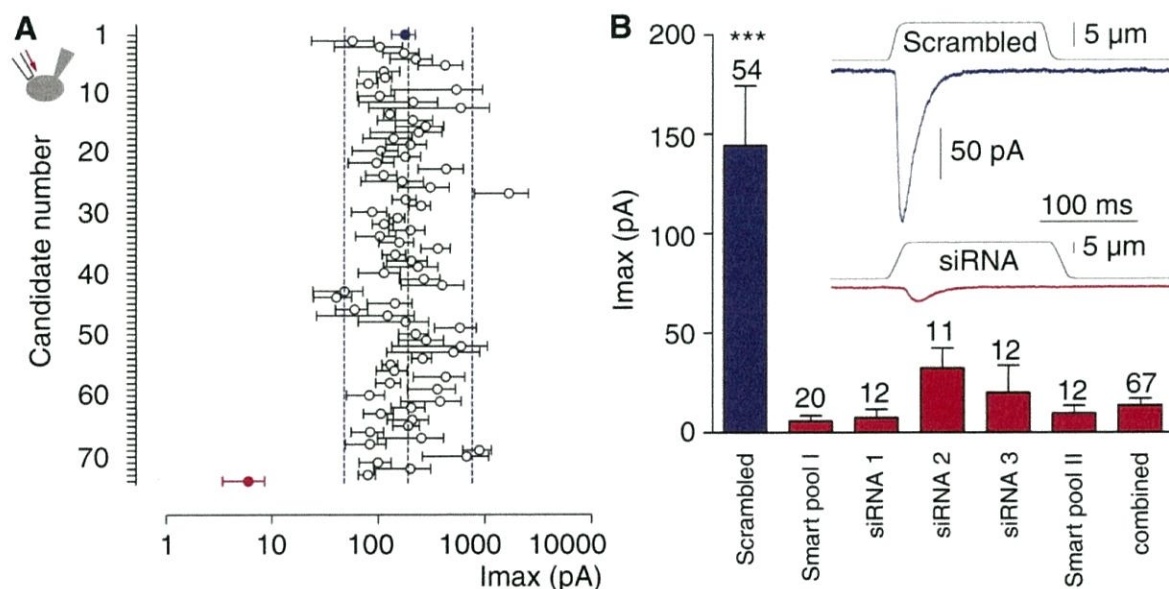


Fig. 2-2. Suppression of MA currents by means of *Piezo1 (Fam38A)* siRNA. (A) Average maximal amplitude of MA inward currents elicited at a holding potential of -80 mV in N2A cells transfected with scrambled siRNA (blue dot, $n = 56$ cells), *Piezo1 (Fam38A)* siRNA (red dot, $n = 20$ cells) or siRNA directed against other candidates tested (open symbols). For each candidate, the black circle and error bar represents the mean \pm SEM, $n = 4$ to 27 cells each. The black line represents the average value of all cells tested ($n = 807$ cells), and the two blue dashed lines represent a fourfold decrease or increase of this value. (B) Average maximal amplitude of MA inward currents elicited at a holding potential of -80 mV in N2A cells transfected either with (blue) scrambled siRNA or (red) different *Piezo1 (Fam38A)* siRNAs. Smart-pool I is composed of four siRNAs, including siRNA 1, 2, and 3. *** $P < 0.001$, Kruskal-Wallis test. (Inset) Representative traces of MA inward currents expressed in N2A cells

transfected with (blue trace) scrambled siRNA or (red trace) *Piezo1* (*Fam38A*) siRNA at a holding potential of –80 mV.

(出典)

Author: Bertrand Coste, Jayanti Mathur, Manuela Schmidt, Taryn J. Earley, Sanjeev Ranade, Matt J. Petrus, Adrienne E. Dubin, Ardem Patapoutian

Source: Science Vol. 330, 55-60 (2010) (一部改変)

From Piezo1 and Piezo2 Are Essential Components of Distinct Mechanically Activated Cation Channels by Bertrand Coste, Jayanti Mathur, Manuela Schmidt, Taryn J. Earley, et al., Science, Vol. 330, Sep 2, 2010. Reprinted with permission from AAAS.