

問題番号 [4] <細胞生物学>

次の文章を読んで、以下の設問に答えなさい。(計 50 点)

細胞移動は、発生、創傷治癒、免疫応答に加え、がん細胞の浸潤や転移といった病的過程にも深く関与する基本的な生物学的現象である。遊走性の細胞はまず前後極性を確立し、細胞前縁にアクチンフィラメントに富む突出構造を形成する。たとえば、細長く針状の突起である (ア) や、幅広く扁平な膜突起である (イ) が代表的である。細胞はこれらの構造を伸長し、基質に接着し、続いて細胞体の収縮と後部の離脱という一連のプロセスを繰り返すことで移動する。この過程には、アクチンフィラメントの重合・脱重合サイクルと、(ウ) による収縮性張力の生成が不可欠である。アクチン重合は、(エ) アクチン線維形成に関与する Arp2/3 複合体や、直線状のフィラメントを形成する Formin といったアクチン核形成因子によって制御され、膜の前進を駆動する。一方、細胞後部ではアクチン-ミオシン系の収縮が細胞体の牽引を担う。

基質への接着は、接着分子である (オ) を介して形成される接着斑によって実現される。これらの接着構造はアクチン線維と連結しており、細胞の牽引力の伝達を可能にする。また、(A) 接着の形成と解体は動的に制御されており、そのバランスは細胞遊走速度に大きな影響を与える。 さらに、(B) 低分子量 G タンパク質は、細胞移動の各段階を空間的に制御しており、細胞の前進、極性の維持、収縮などに関与する。 (C) がん細胞などでは、アクチン突起と接着斑に依存した間葉様運動と、より柔軟な細胞の形態変化を伴うアメーバ様運動の間で運動様式を可逆的に切り替える「移動様式の可塑性」が観察されており、これは浸潤性や治療抵抗性の獲得に深く関与していると考えられている。

- (1) 文章中の (ア) ~ (オ) の空欄に適切な語句を記入しなさい。(各 2 点、計 10 点)
- (2) 接着斑を形成するためには、細胞が細胞外基質に接着する必要がある。接着斑形成に関わる細胞外基質を構成する主要なタンパク質を 2 つ挙げなさい。(各 5 点、計 10 点)
- (3) 下線 (A) について、接着斑の安定性と細胞運動速度の関係を 2 行程度で説明しなさい。(10 点)
- (4) 下線 (B) について、低分子量 G タンパク質の RhoA が間葉様運動において果たす役割を 3 行程度で説明しなさい。(10 点)
- (5) 下線 (C) について、がん細胞が細胞外基質を浸潤する際、アメーバ様運動の方が間葉様運動より運動効率の面で有利とされる理由を 2 行程度で説明しなさい。(10 点)

問題番号 [5] <細胞生物学>

次の文章を読んで、以下の設問に答えなさい。(計 50 点)

広義の細胞増殖因子受容体には、(ア) キナーゼ型、セリン/スレオニンキナーゼ型、サイトカイン受容体型などが存在する。その代表例である受容体型 (ア) キナーゼは、細胞の増殖、分化、生存、移動などの制御において中心的な役割を果たす。リガンドがこれらの受容体に結合すると、受容体は細胞膜上で (イ) し、細胞質領域に存在するアミノ酸の (ア) 残基が自己リン酸化される。これにより、細胞質側に複数のシグナル伝達タンパク質がリクルートされる。

その代表的なシグナル伝達経路として、Grb2 および SOS が (ウ) を活性化し、MAPKKK、MAPKK、MAPK へと連なるキナーゼカスケードが誘導される。この経路は、核内の転写因子を活性化することで細胞増殖を促進する。一方、細胞増殖因子受容体の活性化は (エ) を介して細胞膜の (A) ホスファチジルイノシトール 4,5-二リン酸 (PIP2) を、ホスファチジルイノシトール 3,4,5-三リン酸 (PIP3) へとリン酸化する。これにより、AKT や PDK1 などの PH ドメインをもつタンパク質が細胞膜にリクルートされて活性化し、細胞の生存・増殖・代謝が制御される。

細胞増殖因子受容体の下流のシグナルは、最終的に (B) サイクリン や CDK の発現および活性化を介して細胞周期を進行させる。これにより細胞は G1 期から (オ) 期へと移行し、DNA 複製と細胞分裂の準備を整える。

一方で、(C) 細胞増殖因子受容体の活性化が持続すると、細胞増殖の異常を引き起こすおそれがあるため、負の制御機構も備わっている。

- (1) 文章中の (ア) ~ (オ) の空欄に適切な語句を記入しなさい。(各 2 点、計 10 点)
- (2) 細胞増殖因子受容体に分類される受容体のリガンドの 1 つとして、インスリンが知られている。
 - (a) インスリンを分泌する臓器とその細胞の名称
 - (b) インスリンの生体内での主な役割をそれぞれ簡潔に答えなさい。(各 5 点、計 10 点)
- (3) 下線 (A) の脂質は、G タンパク質共役型受容体を介したシグナル伝達経路においても重要な役割を担う。G タンパク質共役型受容体の活性化の下流で、この脂質が関与するシグナル伝達経路の概要を、2 行程度で説明しなさい。(10 点)
- (4) 下線 (B) について、G1 期からの細胞周期の進行には、特定のサイクリンと CDK の活性化が必要不可欠である。この時期に活性化される CDK 複合体が標的とする分子とその活性化の意義について、2 行程度で説明しなさい。(10 点)
- (5) 下線 (C) について、細胞増殖因子受容体のシグナル伝達を抑制する仕組みとして、自己リン酸化されたアミノ酸の脱リン酸化以外にどのような調節機構があるか、2 行程度で説明しなさい。(10 点)