

# 生 理 学

## 2001 年度本試験

### 解答例

田中真生

2002 年 12 月

#### 問題 1

(1) 電位依存性チャンネル

- 電位依存性  $\text{Na}^+$  チャンネル
- 電位依存性  $\text{K}^+$  チャンネル
- 電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル

リガンド依存性チャンネル

- ニコチン性アセチルコリン受容体
- AMPA-カイニン酸型グルタミン酸受容体
- NMDA 型グルタミン酸受容体
- $\text{GABA}_A$  受容体
- グリシン受容体

(2) 電位依存性チャンネルは正電荷を持ったアミノ酸の集合した電位センサー部位を持ち、これが膜の両側の電位差により力を受けて移動することにより、コンフォメーションの変化が起こってチャンネルが開く。

リガンド依存性チャンネルは受容体にリガンドが結合することにより、コンフォメーションの変化が起こってチャンネルが開く。

(3) 電位依存性  $\text{Na}^+$  チャンネル 活動電位の発生が抑制される。

フグ毒(テトロドトキシン)などにより電位依存性  $\text{Na}^+$  チャンネルが阻害されると、呼吸筋の麻痺により死に至る。

電位依存性  $\text{K}^+$  チャンネル 活動電位の持続時間が延長する。

電位依存性  $\text{K}^+$  チャンネル拮抗薬は、不応期を延長させることにより不整脈を抑える。

電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル 筋の収縮が抑制される。

電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル拮抗薬は、血管平滑筋を弛緩させて血圧を低下させる。

ニコチン様アセチルコリン受容体 ①神経筋接合部での興奮伝達が遮断される。

デカメトニウムは神経筋接合部を遮断することにより、筋弛緩を引き起こす。②自律神経節での興奮伝達が遮断される。ヘキサメトニウムは自律神経節を遮断することにより、血管拡張・心拍数の増加などの様々な効果を引き起こす。

AMPA-カイニン酸型グルタミン酸受容体 中枢における興奮性シナプス伝達が阻害されるため、中枢

の活動が抑制される。

NMDA 型グルタミン酸受容体 シナプスの長期増強が阻害され、記憶・学習の能力が低下する。

GABA<sub>A</sub> 受容体 中枢における抑制性シナプス伝達が阻害されるため、中枢の活動が亢進し痙攣が起  
こる。

グリシン受容体 脊髄における抑制性シナプス伝達が阻害されるため、脊髄の活動が亢進し痙攣が起  
こる。

## 問題 2

- (1) 杆体は暗い場所での視覚を担い、色の識別には関わらない。  
錐体は明るい場所での視覚を担い、色の識別に関わる。
- (2) 視細胞の外節にあるオプシンとレチナルの結合物（杆体ではロドプシンという）に光が当たり、レ  
チナルが光を吸収して構造変化が起きる。

G タンパク質（杆体ではトランスデューシンという）が活性化される。

活性化された G タンパク質によって cGMP ホスホジエステラーゼが活性化される。

cGMP ホスホジエステラーゼが cGMP を分解し、cGMP の細胞内濃度が下がる。

cGMP 濃度の低下により cGMP 依存性 Na<sup>+</sup> チャンネルが閉じて過分極が起きる。

- (3) 3 つの神経回路について説明する。

### ①錐体 双極細胞

錐体から放出される伝達物質はグルタミン酸であるが、双極細胞には ON 中心型と OFF 中心型  
があり、グルタミン酸に対する反応が異なる。

ON 中心型双極細胞は代謝型のグルタミン酸レセプターを持ち、グルタミン酸が結合すると過分  
極が起る。したがって、錐体に光が当たりグルタミン酸の放出量が減少すると脱分極される。

OFF 中心型双極細胞はイオンチャンネル型のグルタミン酸レセプターを持ち、グルタミン酸が結  
合すると脱分極が起る。したがって、錐体に光が当たりグルタミン酸の放出量が減少すると過  
分極される。

### ②錐体 水平細胞 錐体

ON 中心型双極細胞は中心部の錐体に光が当たると活性化されるが、周辺部の錐体に光が当た  
ると抑制される。逆に OFF 中心型双極細胞は中心部の錐体に光が当たると抑制されるが、周辺部  
の錐体に光が当たると活性化される。これは GABA を伝達物質として持つ水平細胞を介した側  
方抑制による。

側方抑制は、周辺部の錐体 水平細胞 中心部の錐体 双極細胞という神経回路により生じる。

側方抑制のメカニズムを ON 中心型双極細胞を例にして説明すると、

周辺部の錐体に光が当たり、グルタミン酸の放出量が減少する。

水平細胞が過分極され、GABA の放出量が減少する。

中心部の錐体が脱分極され、グルタミン酸の放出量が増加する。

双極細胞が過分極される。

### ③双極細胞 神経節細胞

神経節細胞の反応は主に双極細胞によって決定される。ON 中心型神経節細胞には ON 中心型双  
極細胞が、OFF 中心型神経節細胞には OFF 中心型双極細胞が、ともに興奮性のシナプス結合を  
作っている。

このシナプス結合に加えて、ON 中心型神経節細胞には OFF 中心型双極細胞が、OFF 中心型神経節細胞には ON 中心型双極細胞が、ともに抑制性のシナプス結合を作っているという考え方もある。

- (4) ON 中心型神経節細胞：中心部の光刺激によって活動電位の発生頻度が増加する。周辺部の光刺激によって活動電位の発生頻度が減少する。  
OFF 中心型神経節細胞：中心部の光刺激によって活動電位の発生頻度が減少する。周辺部の光刺激によって活動電位の発生頻度が増加する。

### 問題 3

- (1) E, F  
(2) 頸動脈洞圧受容器：舌咽神経を通り，弧束核に至る。  
大動脈弓圧受容器：迷走神経を通り，弧束核に至る。  
(3) 血圧が上昇すると圧受容器からのインパルス頻度が上昇し，弧束核のニューロンを介して，迷走神経ニューロンを興奮させ，交感神経ニューロンを抑制する。すると①迷走神経の興奮と交感神経の抑制による心拍数・心臓収縮力の低下，②交感神経の抑制による副腎髄質からのカテコールアミン分泌の抑制，③交感神経の抑制による血管の拡張が起こり，最終的には心拍出量，末梢血管抵抗が減少するために血圧が下降する。（∵ 血圧 = 心拍出量 × 末梢血管抵抗）  
(4) 血圧が上昇すると頸動脈洞圧受容器・心房受容器からのインパルス頻度が上昇し，視索上核・室傍核からのバソプレッシンの分泌が抑制される。バソプレッシンが減少すると腎臓集合管の水透過性が減少して水の再吸収が抑制されるため，尿量が増加して細胞外液量が減少する。すると心臓の前負荷が減少するために心拍出量が減少し，血圧が下降する。  
(5) 省略  
(6) 特性曲線と直線  $y = x$  の交点の  $x$  座標 (=  $y$  座標) を読む。  
(7) 高血圧が続くと，血管内皮細胞の NO 産生能が低下し，NO による弛緩が十分働かなくなる。したがって正常時に比べて末梢血管抵抗が大きくなり，頸動脈洞内圧に対する血圧の値は上昇する，つまり特性曲線は上方向にシフトすることになる。

### 問題 4

略字等について

$F$ : ガス分画,  $P$ : 圧力,  $V$ : ガス量 ( $\dot{V}$ : 一分間あたりのガス量)

A: 肺胞気, a: 動脈血, I: 吸気

$P_B$ : 大気圧,  $R$ : 呼吸商,  $AaD_{O_2}$ : 肺胞 - 動脈血酸素格差

47 mmHg: 37°C での飽和水蒸気圧

$$\dot{V}_{CO_2} = F_{ACO_2} \cdot \dot{V}_A \quad (1)$$

$$F_{ACO_2} = \frac{P_{ACO_2}}{P_B - 47} \quad (2)$$

$$P_{ACO_2} = P_{aCO_2} \quad (3)$$

(1) に (2), (3) を代入して

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_A \cdot \frac{P_{aCO_2}}{P_B - 47} \quad (4)$$

$$\therefore P_{aCO_2} = \frac{(P_B - 47)\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_A} \quad (5)$$

(5) 式から、動脈血二酸化炭素分圧 ( $P_{aCO_2}$ ) は生体の代謝量 ( $\dot{V}_{CO_2}$ ) に比例し、肺胞換気量 ( $\dot{V}_A$ ) に反比例することがわかる。

$$R = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}} \quad (6)$$

$$\dot{V}_{O_2} = (F_{IO_2} - F_{AO_2}) \cdot \dot{V}_A$$

$$F_{IO_2} - F_{AO_2} = \frac{P_{IO_2} - P_{AO_2}}{P_B - 47}$$

$$\therefore \dot{V}_{O_2} = \frac{(P_{IO_2} - P_{AO_2})\dot{V}_A}{P_B - 47} \quad (7)$$

(6) に (4), (7) を代入して

$$R = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}} = \frac{P_{aCO_2}}{P_{IO_2} - P_{AO_2}}$$

$$\therefore P_{AO_2} = P_{IO_2} - \frac{P_{aCO_2}}{R} \quad (8)$$

$$AaD_{O_2} = P_{AO_2} - P_{aO_2} = P_{IO_2} - \frac{P_{aCO_2}}{R} - P_{aO_2} \quad (\because (8))$$

$$\therefore P_{aO_2} = P_{IO_2} - \frac{P_{aCO_2}}{R} - AaD_{O_2} \quad (9)$$

(9) 式から、 $AaD_{O_2}$  が一定の場合、動脈血酸素分圧 ( $P_{aO_2}$ ) の低下は、吸気酸素分圧 ( $P_{IO_2}$ ) の低下または動脈血二酸化炭素分圧 ( $P_{aCO_2}$ ) の上昇によって起こることがわかる。

また、 $AaD_{O_2}$  が開大した場合、動脈血酸素分圧が低下することもわかる。

$AaD_{O_2}$  の開大は肺病変によって起こるが、その因子として以下の3つがあげられる。

- 換気血流比の不均等 (肺炎, 慢性閉塞性肺疾患)
- 拡散障害 (肺うっ血, 間質性肺炎, 肺線維症)
- シヤント (無気肺, 肺水腫)

#### 問題 5

- (1) 前負荷, 後負荷, 刺激頻度
- (2) 省略
- (3)  $\beta$  作用薬 (イソプロテレノール, ドブタミン等), 強心配糖体 (ジギタリス)
- (4) 心室レベル: 左心室収縮終期圧-容積関係  
心臓レベル: Starling 曲線 (Frank-Starling 関係)

問題 6 (1)  $Ca^{2+}$  チャネル拮抗薬,  $\beta$  遮断薬, ( $Na^+$  チャネル拮抗薬)

- (2) 第 II 誘導以外の全ての誘導で左手の電極を測定に用いるので、この電極に問題があったと考えられる。
- (3) カリウム電流は再分極を促進するので、抑制により活動電位持続時間は延長する。
- (4) リエントリ，トリガー活動
- (5) 心房は交感神経・副交感神経により支配されるが、心筋は主に交感神経によって支配される。

#### 問題 7

- (1) イヌリンは糸球体において自由に濾過されるが、尿細管における再吸収や分泌はない。したがって、イヌリンのクリアランスを  $C_I$  (ml/min)，尿中排泄速度を  $R_I$  (mg/min)，血漿中濃度を  $P_I$  (mg/ml) とすると、 $C_I = R_I/P_I$ ， $R_I = GFR \times P_I$  となるので、 $GFR = C_I$  となる。  
 パラアミノ馬尿酸は糸球体での濾過および尿細管での分泌により、ほぼ完全に（厳密には 85～90%）血漿から尿中へと排泄される。仮に 100% 排泄されるとすれば、パラアミノ馬尿酸のクリアランスを  $C_P$  (ml/min)，尿中排泄速度を  $R_P$  (mg/min)，血漿中濃度を  $P_P$  (mg/ml) とすると、 $C_P = R_P/P_P$ ， $R_P = RPF \times P_P$  となるので、 $RPF = C_P$  となる。  
 ある物質 X のクリアランスが GFR より多い場合は、X が尿細管において分泌されていることを示す。
- (2) 腎臓髄質の高浸透圧は、ヘンレ上行脚の太い部分における  $Na^+$  と  $Cl^-$  の能動的な再吸収によって維持されている。フロセミドはヘンレ上行脚の太い部分において、管腔側に存在する  $Na^+-K^+-2Cl^-$  共輸送体を阻害することにより、 $Na^+$  と  $Cl^-$  の再吸収を抑制する。このため腎臓髄質の浸透圧は減少し、尿の濃縮機構が抑制されて尿量が増加する。したがって体液量は減少する。
- (3) 酸が負荷された場合の防御機構には、①緩衝系、②肺での  $CO_2$  の呼出、③腎臓での酸排泄がある。腎臓の酸排泄における役割は 2 つあり、①濾過された  $HCO_3^-$  の再吸収と、②不揮発性酸の緩衝のために消費された  $HCO_3^-$  の新たな産生である。  
 ①：主として近位尿細管で行われる。ここでは管腔側の膜に存在する  $Na^+-H^+$  対向輸送体によって  $H^+$  が分泌されていて、管腔内の  $HCO_3^-$  はこの  $H^+$  と結合して  $H_2CO_3$  となる。 $H_2CO_3$  は管腔側の膜に存在する炭酸脱水素酵素 (CA) によって  $CO_2$  と  $H_2O$  に分解され、 $CO_2$  として膜を通過する。細胞質内へ入った  $CO_2$  は再び CA によって  $H_2CO_3$  となり、電離して生じた  $HCO_3^-$  が  $Na^+-HCO_3^-$  共輸送体によって血管側へ輸送される。  
 近位尿細管における  $HCO_3^-$  の再吸収が障害された病態が近位尿細管アシドーシスである。 $HCO_3^-$  再吸収の閾値の低下を来たすが、遠位尿細管における酸の分泌は保たれるため、酸蓄積は一旦ある値に落ち着くと進行しない。  
 ②：集合管の A 型間在細胞で行われる。ここでは細胞内に存在する CA によって  $CO_2$  と  $H_2O$  から  $H_2CO_3$  が産生され、電離して生じた  $H^+$  が ATP ポンプによって管腔側へ分泌される。一方  $HCO_3^-$  は  $HCO_3^- - Cl^-$  対向輸送体によって血管側へ輸送される。  
 遠位尿細管における  $H^+$  分泌（すなわち  $HCO_3^-$  産生）が障害された病態が遠位尿細管性アシドーシスであり、進行性の酸蓄積を起こす。

#### 問題 8

- (1) 輸入細動脈 : RBF・GFR を調節する。(収縮時：RBF ， GFR )  
 糸球体毛細血管 : 血漿の濾過に関わる。  
 輸出細動脈 : RBF・GFR を調節する。(収縮時：RBF ， GFR )

傍尿細管毛細血管：尿細管との水・溶質の交換に関わる。

- (2) 脳下垂体からの ADH の分泌が障害されると、集合管の水透過性が減少して水の再吸収が抑制されるため、尿は常に低浸透圧となり尿量が増加する。このため飲水ができない場合には血漿浸透圧が上昇するが、通常どおり飲水できる場合は、渴中枢が刺激されて飲水量が増加するためにあまり変化しない。

- (3)  $K^+$  を摂取したときに血清の  $K^+$  濃度を維持する機構には、①腎外性の早い調節（細胞内外の  $K^+$  シフト）と②腎性の調節（尿中への  $K^+$  の排泄）がある。

①：血清中の  $K^+$  濃度が上昇すると、これを感知してインスリン・カテコールアミンの分泌が亢進し、 $Na^+-K^+$ ATPase や  $Na^+-H^+$  対向輸送体を刺激することにより、 $K^+$  を細胞内へ移行させる。

②：糸球体で濾過された  $K^+$  は、近位尿細管において 70% 再吸収され（等張性再吸収）、ヘンレの上行脚においてさらに 20% が再吸収される（電位勾配による再吸収）。したがって遠位尿細管には濾過量の 10% が運ばれる。遠位尿細管、集合管では  $K^+$  が分泌（時に再吸収）され、尿中への  $K^+$  排泄量が調節される。この部位には主細胞と間在細胞が存在するが、 $K^+$  排泄量の調節はおもに主細胞が担う。

主細胞では、管腔側の細胞膜に存在する  $Na^+$  チャネルの働きによって管腔内が負電位となっているため、細胞内の  $K^+$  が濃度電位勾配に従って  $K^+$  チャネルを通り、管腔側に分泌される。主細胞での  $K^+$  分泌を刺激する因子としては、アルドステロンが最も重要である。

A 型の間在細胞は、通常  $K^+$  排泄に果たす役割は小さいが、 $K^+$  欠乏の際には管腔側に存在する  $H^+-K^+$ ATPase の活性と数を増加させて、 $K^+$  の再吸収を積極的に行う。

問題 9 ホルモン作用の低下の原因は大きく 3 つに分けられる。

- (1) ホルモン合成能の障害
- 先天性の原因：ホルモンの遺伝子、合成酵素の遺伝子の変異など
  - 後天性の原因：原料不足、腫瘍、外傷、自己免疫異常、血管障害など
- (2) ホルモン分泌機序の異常
- 分泌刺激の減少：分泌刺激因子の減少、分泌刺激因子の受容体またはその下流の情報伝達の異常、分泌刺激因子の受容体へのアンタゴニストの結合など
  - 分泌抑制刺激の増加：分泌抑制因子の増加など
- (3) ホルモンの受容体の異常
- 先天性の原因：受容体遺伝子の変異など
  - 後天性の原因：抗受容体抗体の発現など

したがって、以下のような治療が考えられる。

- (1) 遺伝子変異が原因の場合 遺伝子治療
- (2) ホルモンの受容体が正常の場合 ホルモンの投与
- (3) ホルモン分泌機序の異常が原因の場合
- 分泌刺激因子の受容体のアゴニストを投与する。
  - 分泌抑制因子の受容体のアンタゴニストを投与する。
  - 分泌刺激因子の受容体を介さずに、別の経路から細胞内のセカンドメッセンジャーを増加させる。（例：セカンドメッセンジャーの分解酵素を阻害する）
  - 上位分泌器官からの分泌刺激ホルモンの分泌を促進する。

- 上位分泌器官からの分泌抑制ホルモンの分泌を抑制する。

問題 10 止血のプロセスは、①損傷血管の収縮、②血小板の凝集（一次止血）、③血液凝固（二次止血）の3段階に分けられる。以下②と③について詳しく述べる。

#### ②血小板の凝集（一次止血）

##### (1) 血小板の粘着

- 血管損傷により血管内皮下組織のコラーゲン、フィブロネクチンが露出される。
- 露出したコラーゲンに血中の vWF が接触し活性化される。
- 血小板が膜表面のレセプターを介して、コラーゲン、フィブロネクチン、活性化 vWF に結合する。

##### (2) 血小板の活性化

- 粘着や血小板活性化物質が刺激となって血小板が変形する。
- 粘着や血小板活性化物質が刺激となって血小板の顆粒内容が放出される。  
密顆粒：ADP、セロトニン 血小板をさらに活性化する。  
 $\alpha$  顆粒：vWF、フィブリノーゲン、フィブロネクチン、PF4  
粘着するための足場を広げる。
- 顆粒内容の放出に伴い膜の融合が起こり、 $\alpha$  顆粒膜上の  $G_p\text{IIb/IIIa}$  が血小板の細胞膜表面に出現する。

##### (3) 血小板の凝集

- フィブリノーゲン、フィブロネクチン、vWF に  $G_p\text{IIb/IIIa}$  を介して血小板が凝集する。
- 血栓が形成される。

#### ③血液凝固（二次止血）

##### (1) 凝固系の活性化

- 血管内の因子によって内因系が活性化され、血管外（組織液中）の因子によって外因系が活性化される。

##### (2) 血液凝固の促進

- 活性化された血小板の内側にあるリン脂質（PF3）が膜の外側に露出する。
- ここに  $\text{Ca}^{2+}$ ・凝固因子が結合、濃縮して血液凝固が促進される。

##### (3) 凝血塊の形成

- 血液凝固によりフィブリン、フィブリノーゲン塊が形成される。
- $G_p\text{IIb/IIIa}$  を介してさらに血小板が凝集し、凝血塊を形成する。

その他の血管、血小板、凝固因子の相互作用

- 活性化した血小板から放出される  $\text{TXA}_2$  は血管の収縮を引き起こす。
- 血液凝固の過程で生じるトロンピンは血小板を活性化する。