

選択問題 (先端医療学分野)
指導教員群記号 : D

2019 年のノーベル医学生理学賞は、「細胞の低酸素応答の仕組みの発見」を授賞理由に、米国と英国の 3 人の研究者に授与された。この発見をもとに腎性貧血治療薬 (ロキサデュスタット) が開発された。これらに関連する、以下の設問 (1), (2) に解答せよ。

(1) 「細胞の低酸素応答の仕組み」について説明した次の文章中の (①) ~ (④) に当てはまる適切な語句を語句リストから選び解答欄に記載せよ。

生命の維持に酸素が必要な生物では、細胞が必要とする酸素よりも供給される酸素が少ない低酸素状態となった場合に低酸素応答が誘導される。低酸素応答では、低酸素環境で必要となる遺伝子群の転写が低酸素誘導因子 (HIF: Hypoxia-Inducible Factor) によって活性化される。転写因子である HIF は HIF- α と HIF- β からなるヘテロ 2 量体を形成し、標的遺伝子の低酸素応答配列 (HRE: Hypoxia Response Element) に結合して標的遺伝子群の転写を促す。

(①) においては、HIF- α はプロリン水酸化酵素 (PHD: Prolyl Hydroxylase Domain-containing protein) によって水酸化され、水酸化された HIF- α は (②) と呼ばれる酵素によってユビキチン化され、プロテアソーム系を介して速やかに分解される。一方、(③) においては、酸素添加酵素である PHD の酵素活性が低下するために、HIF- α は PHD 依存性のタンパク分解を受けることなく、低酸素環境で必要となる遺伝子群の発現を誘導することができる。HIF が標的とする遺伝子の一つとして、赤血球の分化を誘導する (④) 遺伝子がある。

語句リスト:

低酸素濃度環境

正常酸素濃度環境

エリスロポエチン (EPO)

エンドスタチン

血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)

VHL (von Hippel-Lindau) 腫瘍抑制因子

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)

(2) 2019 年に、腎性貧血治療薬として、低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬であるロキサデュスタットの製造販売が日本で承認された。腎性貧血の原因とロキサデュスタットの作用機序について記述せよ。(日本語 500 字以内)