

解答または解答例等

<秋期入試>

医生命システム専攻博士課程（後期課程）

●小論文①

【解答例】

解答には以下の点を述べた上で、セレンと糖尿病発症の関係を説明する。

- ・ 食事として摂取されるセレンが細胞内に取り込まれ、セレン運搬機能をもつタンパク質 Selenoprotein (SeP) に組み込まれるメカニズム
- ・ SeP の細胞への取り込みおよび抗酸化酵素にセレンを供給するメカニズム
- ・ SeP の培養細胞におけるインスリン抵抗性誘導のメカニズム
- ・ SeP を投与された実験動物においてインスリン抵抗性が誘導されることと、SeP に対する抗体によって抑制される結果

●小論文②

【解答例】

糖化ストレス（glycative stress）とは、生体内において反応性アルデヒド負荷が過剰となった状態であり、酸化ストレス（oxidative stress）が活性酸素種（ROS）負荷が過剰となった状態であるのとは対比される概念である。反応性アルデヒドはタンパク質、脂質、DNA を化学修飾し、終末糖化産物（AGEs）の形成や細胞障害を引き起こす。胎児期は急速な細胞分裂・分化が進むため、このような糖化ストレスの影響を受けやすい。

妊娠中に母体の糖尿病、肥満、食後高血糖、過栄養などが存在すると、胎児は高濃度のグルコースや反応性アルデヒドに曝露され、糖化ストレスが増大する。さらに、妊婦の喫煙や飲酒はアセトアルデヒドや脂質過酸化由来アルデヒドなどのアルデヒド負荷を増加させる。また、有機水銀（主としてメチル水銀）を多く含む魚介類の過剰摂取などの環境要因も脱メチル化由来のホルムアルデヒド生成を促進し、胎児の糖化ストレスをさらに増強する可能性がある。

糖化ストレスは DNA やヒストン蛋白質を修飾し、DNA メチル化、ヒストン修飾、microRNA 発現異常などのエピゲノム変化を引き起こす。その結果、遺伝子配列は変化しないにもかかわらず遺伝子発現が長期間変化し、細胞分化や臓器形成に影響を及ぼす。

このような胎児期の環境変化は DOHaD（Developmental Origins of Health and Disease）仮説として知られ、出生後の肥満、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、心血管疾患など生活習慣病の発症リスクを増加させる。また、神経発達障害や認知機能低下、生殖機能異常などとの関連も報告されている。

さらに近年では、母体の糖化ストレスや反応性アルデヒド過剰によって胎児発育障害と出生後疾患リスクが増加する病態を AMeD（Aldehyde-related Maternal and Embryonic Development）症候群として包括的に捉える考え方が提唱されている。AMeD 症候群では、反応性アルデヒドによる細胞障害とエピゲノム異常が胎児プログラミングを介して生涯にわたる疾病感受性を規定すると考えられる。

したがって、妊娠前から妊娠中にかけて血糖管理、適切な栄養管理、糖化ストレスの軽減を図ることは、胎児の正常な発育のみならず、生涯の健康寿命延伸にも重要である。