

2026 年度（第 2 回）

名古屋大学大学院医学系研究科博士課程入(進)学試験
Entrance examination for the doctor course of Nagoya University
Graduate School of Medicine 2026 (December exam)

専門試験 Specialized Examination
[共通科目] 試験問題 General Medical Examination
(全受験者要解答) (Mandatory for all examinees)

以下の問題から **1 問** を選択して日本語または英語で答えよ。

Answer **ONE** of the following questions either in Japanese or in English.

1.

遺伝情報が劣化する機序とそれを修復する仕組みについて、以下の単語を全て用いて説明せよ。

エネルギー、精度、脱離、付加、除去、水分子、放射線、代謝産物、複製、校正

Using all of the following terms, explain the mechanisms underlying the deterioration of genetic information and the pathways involved in its repair:

“energy”, “fidelity”, “elimination”, “adduct”, “excision”, “water molecule”, “ionizing radiation”, “metabolic product”, “replication”, “proofreading”.

<解答>

DNA は生体内で多数の水分子に囲まれた環境に置かれ、常温で化学的に不安定である。細胞内では、加水分解によって塩基の脱アミノ化や塩基の脱離が自発的に生じている。このほかにも、放射線が水分子に衝突することで生じたラジカルが、塩基の酸化や糖鎖の切断を引き起こすほか、代謝産物のなかには、塩基に大小様々な分子を付加する化合物が存在する。このような DNA 損傷は、遺伝情報を劣化させ転写を阻害するため、DNA 修復機構によって速やかに修復する必要がある。DNA 修復経路のうち、塩基除去修復機構は損傷を受けた塩基をグリコシラーゼによって糖リン酸骨格から切断したのち、脱塩基サイトを経てこれを除去する。DNA 修復過程の酵素反応に必要なエネルギーは ATP などによって供給されるが、生物のなかには、青色光のエネルギーを用いて塩基の構造異常を修復する光回復酵素を有するものもある。DNA の複製も高い精度が維持される仕組みが備わっている。DNA ポリメラーゼは誤ったヌクレオチドを取り込むとエキソヌクレアーゼ活性による校正を行って複製エラーを低減する。校正をすり抜けた塩基のミスマッチは、複製後にミスマッチ修復機構により、正しい塩基に置換されることで全体の複製精度を高く保っている。

DNA is surrounded by water molecules in living cells and is chemically unstable at physiological temperature. Within the cell, hydrolytic reactions induce spontaneous base deamination and the elimination of bases from the sugar-phosphate backbone. In addition, ionizing radiation generates radicals from water molecules, causing base oxidation and DNA strand breaks, while certain metabolic products can form small or bulky adducts on specific bases. These DNA lesions deteriorate genetic information and interfere with transcription; therefore, they must be rapidly repaired by cellular DNA repair systems. Among DNA repair pathways, base excision repair (BER) removes damaged bases through DNA glycosylases, which cleave the N-glycosidic bond and generate an abasic site that is further processed to achieve complete removal. The energy required for these enzymatic reactions is supplied by ATP, although some organisms possess photolyases that utilize the energy of blue light to reverse specific base lesions. DNA replication maintains high fidelity through multiple layers of control. When DNA polymerase incorporates an incorrect nucleotide, it performs proofreading through its

exonuclease activity, thereby reducing replication errors. Mismatched bases that escape proofreading are corrected after replication by mismatch repair (MMR), which replaces them with the correct nucleotide, ensuring that the overall fidelity of DNA replication remains ultra high.

2.

哺乳類細胞において、合成されたタンパク質が細胞内の適切な場所に局在するための代表的な経路を2つ説明し、タンパク質の局在異常と疾患との関連について具体例を1つ挙げて述べよ。

Explain two representative pathways that guide proteins synthesized in mammalian cells to their correct intracellular destinations, and discuss how improper protein localization can lead to disease, providing one example.

<解答>

局在化シグナルを持つタンパク質が細胞内で合成された後に選択的に特定の細胞内小器官に運ばれることなどを説明していることを評価する。例えば、ミトコンドリア移行シグナルを有するタンパク質が合成後ミトコンドリア外膜表面の受容体に認識されミトコンドリアに運び込まれる経路、核局在化シグナルを有するタンパク質が核移行受容体に認識され核膜孔を通り核へ能動的に輸送される経路などが挙げられる。

タンパク質の局在異常と疾患との関連については、例えば、本来 RNA 結合タンパク質として核に局在し RNA スプライシングなどを担う TDP-43 は、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病などの多くの神経変性疾患で細胞質に凝集し本来の機能を喪失したり逆に毒性の高い機能を獲得することで細胞の機能を阻害する、など説明されていることを評価のポイントとした。

Answers were scored based on the ability to explain how proteins synthesized within the cell are selectively transported to specific intracellular organelles. For example, in one representative pathway, proteins with a mitochondrial targeting signal are recognized by receptors on the mitochondrial outer membrane and then translocated into the mitochondria. In another pathway, proteins carrying a nuclear localization signal are recognized by nuclear import receptors and actively transported into the nucleus through the nuclear pore complex with the guide of the machinery.

In addition, answers were scored based on the ability to describe the relationship between abnormal protein localization and disease, providing a representative example. For instance, TDP-43, which is normally localized in the nucleus as an RNA-binding protein involved in RNA splicing and other functions, forms cytoplasmic aggregates in several neurodegenerative diseases, including amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Cytoplasmic aggregation of TDP-43 causes a loss of its normal nuclear function and a toxic gain of function, thereby disrupting cellular integrity.

3.

以下の (1) 及び (2) について答えよ。

(1) 疫学における相対危険度およびオッズ比について説明せよ。

(2) データの信頼性と妥当性について説明し、信頼性と妥当性を高めるために必要なことを述べよ。

Answer the following questions:

(1) Explain the relative risk and the odds ratio.

(2) Explain data reliability and validity and describe what is necessary to improve reliability and validity.

<解答>

(1) 相対危険度とオッズ比の定義、使い分け、解釈について明確に説明されていることを加点基準とした。

- ・相対危険度 (Relative Risk, RR) の定義: 曝露群における発生率を非曝露群の発生率で割った比
- ・オッズ比 (Odds Ratio, OR) 定義: 曝露群と非曝露群のオッズの比
- ・相対危険度とオッズ比の違いや使い分け (例: コホート研究では RR、症例対照研究では OR を用いる)
- ・それぞれの解釈: 1 を基準に、1 より大きければリスク上昇、小さければリスク低下

Answers were scored based on the ability to explain the definitions, appropriate applications, and interpretations of relative risk and odds ratio.

- ・ Definition of Relative Risk (RR): the ratio of the incidence rate in the exposed group to that in the unexposed group.
- ・ Definition of Odds Ratio (OR): the ratio of the odds in the exposed group to the odds in the unexposed group.
- ・ Differences and appropriate uses: RR is mainly used in cohort studies, while OR is used in case-control studies.
- ・ Interpretation: using 1 as a reference, a value greater than 1 indicates an increased risk, whereas a value less than 1 indicates a decreased risk.

(2) データの信頼性と妥当性の定義や種類の説明、信頼性・妥当性を高めるための具体的方策を挙げられていることを加点基準とした。

- ・信頼性の定義 (再現性・一貫性など)
- ・妥当性の定義 (測定の正確さ・真実性など)
- ・信頼性および妥当性の種類 (例: 再検査信頼性、内的一貫性、内容的妥当性、基準関連妥当性など) の説明。
- ・信頼性・妥当性を高めるための具体的方策 (例: 測定手順の標準化、評価者の訓練、質問紙の事前検討、既存尺度との比較、統計的検証など)

Answers were scored based on the ability to explain the definitions and types of data reliability and validity, and specific measures to improve reliability and validity.

- ・ Definition of reliability refers to reproducibility and consistency of measurement results.
- ・ Definition of validity refers to the accuracy or truthfulness of the measurement in capturing the intended concept.
- ・ Explanation of types of reliability and validity: for example, test-retest reliability, internal consistency, content validity, and criterion-related validity.
- ・ Specific measures to improve reliability and validity: for example, standardization of measurement procedures, training of evaluators, pilot testing of questionnaires, comparison with established scales, and statistical verification.

4.

厚生労働省は「健康づくりのための身体活動・運動ガイド 2023」を策定し、高齢者に対しても有酸素性運動に加え、筋力トレーニングの実施を推奨している。有酸素性運動および筋力トレーニングが、加齢に伴う身体的変化に及ぼす予防・改善効果について、生理学的背景を踏まえて説明せよ。

The Ministry of Health, Labour and Welfare has developed the “Physical Activity Guide for Health Promotion 2023”. For older adults, the guide recommends performing strength training in addition to aerobic exercise. From a physiological standpoint, explain how aerobic exercise and strength training can prevent or mitigate age-related physical decline.

<解答>

呼吸・心血管機能への影響

加齢に伴い、肺の弾性低下、心機能の低下、さらには動脈スティフネスの増大が生じる。これらの呼吸・心血管機能の低下は、高血圧の発症にも関与する。有酸素性運動は、肺活量や呼吸筋力の向上や換気効率の改善をもたらす、呼吸仕事量を軽減するとともにガス交換能力を高める。また、末梢血管の拡張反応を改善し、血管内皮由来の一酸化窒素（NO）の産生を促進することで、血管弾性を改善し、高血圧の改善にも寄与する。これらの呼吸循環機能の改善は、全身の酸素供給能力を高め、結果として有酸素性運動能力の指標である最大酸素摂取量の向上につながる。

Effects on Respiratory and Cardiovascular Function

With aging, reductions in pulmonary elasticity, cardiac function, and an increase in arterial stiffness occur. These declines in respiratory and cardiovascular functions are associated with the development of hypertension. Aerobic exercise enhances vital capacity, respiratory muscle strength, and ventilatory efficiency, thereby reducing the work of breathing and improving gas exchange capacity. In addition, aerobic exercise improves peripheral vasodilation and promotes the production of endothelium-derived nitric oxide (NO), which enhances vascular elasticity and contributes to the improvement of hypertension. These improvements in respiratory and circulatory function increase the body's oxygen delivery capacity, leading to an enhancement of maximal oxygen uptake, as an index of whole-body aerobic capacity.

筋量・筋力への影響

加齢に伴い、筋線維数の減少や速筋線維の萎縮が進み、サルコペニアが発症する。筋力トレーニングは、筋線維の肥大を誘発し、特に速筋線維の萎縮を防ぐことで、筋量と筋力の低下を抑制する。また、サテライト細胞の活性化や筋タンパク合成経路（mTOR 経路）の刺激を介して筋肥大を促進する。さらに、筋収縮に伴う血流増加や代謝産物の蓄積は、局所的な成長ホルモン分泌を高め、筋肥大反応を支える要因となる。加えて、筋ポンプ作用の改善により静脈還流が促進され、運動時の心拍出量増加にも寄与する。

Effects on Muscle Mass and Strength

With aging, the number of muscle fibers decreases and type II (fast-twitch) fibers undergo atrophy, leading to the development of sarcopenia. Resistance training induces muscle fiber hypertrophy and prevents the atrophy of type II fibers, thereby attenuating the decline in muscle mass and strength. Moreover, it promotes muscle hypertrophy through the activation of satellite cells and stimulation of the muscle protein synthesis pathway via the mTOR signaling cascade. Increased blood flow and accumulation of metabolic byproducts during muscle contraction enhance local secretion of growth hormone, further supporting muscle hypertrophy. In addition, improved muscle pump function promotes venous return, contributing to an increase in cardiac output during exercise.

認知機能への影響

有酸素性運動や筋力トレーニングは、脳血流量を増加させるとともに、脳由来神経栄養因子（BDNF）の産生を促進する。また、運動によって産生されるエクサカインも神経活動を活性化させ、脳機能の維持・改善に寄与すると考えられる。これらの作用により、海馬における神経新生が促進され、記憶力や学習能力の維持、さらには認知症の予防効果が期待される。

Effects on Cognitive Function

Aerobic and resistance exercise increase cerebral blood flow and stimulate the production of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Exerkines—molecules released in response to physical activity—also enhance neural activity, thereby contributing to the maintenance and improvement of brain function. These effects promote hippocampal neurogenesis, help preserve memory and learning abilities, and may play an important role in the prevention of dementia.

5.

近年複数の種類の核酸系医薬が開発されてきているが、そのうち2種類を挙げ、それぞれの作用機序を記せ。

Several nucleic acid-based drugs have been developed in recent years. Identify two types, and describe their mechanisms of action.

<解答>

核酸医薬には様々な種類があり、それぞれ異なるメカニズムで疾患に作用する。これらの医薬品は、従来の低分子医薬や抗体医薬では治療が困難だった疾患に対し、新たな治療法として期待されている。以下に例を挙げる。

(1) アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO)

ASO は、標的となるメッセンジャーRNA (mRNA) に結合することで、タンパク質の合成を阻害したり、スプライシングを制御したりする。これにより、病気の原因となるタンパク質が作られるのを防ぎ、疾患の治療につながる。

(2) siRNA (small interfering RNA)

siRNA は二本鎖 RNA で、特定の mRNA に結合してこれを切断・分解することで、標的遺伝子の発現を抑制する。これは RNA 干渉と呼ばれるメカニズムを利用しており、病気の原因タンパク質が作られるのを防ぐことで治療効果を発揮する。

(3) miRNA (microRNA)

miRNA は、細胞内でのタンパク質翻訳を阻害したり、mRNA を破壊したりすることで遺伝子発現を抑制する。上記の siRNA と同様に、タンパク質の合成を妨げることで機能する。

(4) アプタマー

アプタマーは、一本鎖の核酸である DNA や RNA が特徴的な立体構造を形成することで、生物学的対象 (タンパク質、細胞、ウイルスなど) に抗体のように特異的に結合することで、標的対象の機能を阻害する。増殖因子、受容体、ウイルスタンパク質といったタンパク質だけでなく、金属イオンや低分子有機化合物など、幅広い種類の分子に結合できるのが特徴である。よって、抗体では難しかった標的にも対応できる可能性がある。アプタマーは主に細胞膜上や細胞外で、標的タンパク質や細胞そのものに結合して作用する。

(5) CpG オリゴ

CpG オリゴは、特定の DNA 配列を持つ短い核酸分子である。細菌やウイルスが持つ DNA によく見られる「非メチル化 CpG モチーフ」と呼ばれる配列を持つオリゴデオキシヌクレオチド (ODN) を指す。この CpG オリゴ自体が、「異物」のサインとして認識され、免疫システムを活性化する働きがある。CpG オリゴ医薬は、特定の免疫細胞の受容体 (TLR9 など) に作用し、自然免疫を活性化させることで、病気の改善を促す。

(6) デコイ

デコイ (Decoy) とは「おとり」という意味で、デコイ核酸医薬は、疾患関連遺伝子の転写因子結合部位の配列を有しており、転写因子が間違っデコイ核酸に結合することで、本来の標的遺伝子の発現を抑制する。このことにより疾患の治療に寄与する。

実際の開発例 (薬剤) などが記載されていれば、加点の対象とする。

There are various types of nucleic acid-related drugs, each acting through a different mechanism. These drugs are expected to provide new treatments for diseases that have been difficult to treat with conventional small molecule drugs or antibody drugs.

(1) Antisense Oligonucleotides (ASOs)

ASOs bind to target messenger RNA (mRNA) to inhibit protein synthesis or control RNA

splicing. This prevents the production of disease-causing proteins, leading to treatment.

(2) Small Interfering RNA (siRNA)

siRNA is a double-stranded RNA that binds to specific mRNA, cleaving and degrading it, thereby suppressing the expression of target genes. This utilizes a mechanism known as RNA interference (RNAi), and its therapeutic effect is achieved by preventing the production of disease-causing proteins.

(3) miRNA (microRNA)

miRNA suppresses gene expression by inhibiting intracellular protein translation or destroying mRNA. Like siRNA, it functions by interfering with protein synthesis.

(4) Aptamers

Aptamers are single-stranded nucleic acids (DNA or RNA) that form distinctive three-dimensional structures, specifically binding to biological targets (proteins, cells, viruses, etc.) like antibodies, thereby inhibiting the function of the biological targets. They are characterized by their ability to bind to a wide range of molecules, including not only proteins such as growth factors, receptors, and viral proteins, but also metal ions and small organic compounds. This means they may be able to act on substances that are difficult to target with antibodies. Aptamers primarily function by binding to target proteins or cells on the cell membrane or extracellularly.

(5) CpG Oligonucleotides

CpG oligos are short nucleic acid molecules with a specific DNA sequence. They are oligodeoxynucleotides (ODNs) with a sequence called an "unmethylated CpG motif," which is commonly found in the DNA of bacteria and viruses. These CpG oligos themselves are recognized as a sign of "foreign substances" by the immune system, activating immune responses. CpG oligo drugs act on specific immune cell receptors (such as TLR9) and activate innate immunity, promoting disease improvement.

(6) Decoys

Decoys contain the transcription factor binding site sequence of disease-related genes. When the transcription factor mistakenly binds to the decoy nucleic acid, the expression of the intended target gene is suppressed, thereby contributing to the treatment of the disease.

6.

唾液が持つ生理機能について述べよ。また、唾液分泌低下を改善するために自律神経に作用する薬物が用いられることがある。その作用機序について述べよ。

Describe the physiological functions of saliva. In addition, medications that act on the autonomic nervous system are sometimes used to alleviate decreased salivary secretion. Explain the mechanisms through which these drugs produce their therapeutic effects.

<解答>

唾液の生理機能は、消化酵素による初期消化の補助、口腔粘膜の潤滑・保護、抗菌作用、緩衝作用や再石灰化促進による歯の保護などである。唾液分泌は副交感神経（コリン作動性神経）系により促進されるため、唾液分泌低下に対しては主にムスカリン作動薬やアセチルコリン分解を抑制するコリンエステラーゼ阻害薬が用いられる。これらの薬物は唾液腺上皮細胞に存在するムスカリン M3 受容体を直接刺激あるいはその刺激作用を増強し、細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させて水分・電解質分泌を促進することで、唾液分泌を増加させる。

Saliva performs multiple physiological functions, including facilitating the initial stages of digestion through digestive enzymes, lubricating and protecting the oral mucosa, exerting antimicrobial effects, and maintaining oral homeostasis through buffering capacity and promotion of remineralization. Salivary secretion is promoted by the parasympathetic

(cholinergic) nervous system. Therefore, for decreased salivary secretion, muscarinic agonists or acetylcholinesterase inhibitors, the latter of which prevents the degradation of acetylcholine, are commonly used. These drugs directly stimulate, or enhance the stimulation of, muscarinic M3 receptors located on salivary gland epithelial cells, leading to an increase in intracellular Ca^{2+} concentration and subsequent enhancement of water and electrolyte secretion, thereby promoting salivary secretion.

7.

Microbiome とは何か？Microbiome がヒトの感染症に及ぼす影響について説明せよ。

What is the microbiome? Explain how it affects the development and progression of human infectious diseases.

<解答>

Microbiome の定義として、ヒトや動物などの宿主に共生する微生物群集（細菌、ウイルス、真菌など）と、それらの遺伝情報（微生物叢のゲノム全体）を総称した概念であること、代表的なものに腸内、皮膚、口腔、呼吸器、膣などのマイクロバイオーームがあることが記されるとよい。

Microbiome のヒトの感染症に対する影響としては、下記が挙げられる。

- 1) 病原体の定着を阻止する「コロナイゼーション・レジスタンス」を担い、抗菌物質の産生や栄養源の競合を通じて感染防御に寄与する。
- 2) 一方で、抗菌薬の使用や疾患、食事などにより microbiome のバランスが崩れる (dysbiosis) と、*Clostridioides difficile* 感染症や尿路感染症、皮膚感染などのリスクが増加することが知られている。
- 3) 腸内 microbiome の構成は免疫応答を修飾し、ウイルス感染やワクチン応答にも影響を与える。
- 4) Microbiome は抗菌薬耐性遺伝子の貯蔵庫として機能し、耐性菌の出現や伝播にも関与する。

回答内容、論理的記述の質、科学的な正確さを加味して採点する。

The microbiome refers to the community of microorganisms—including bacteria, viruses, and fungi—and their collective genomes that inhabit a particular environment, such as the human body. Major human microbiomes exist in the gut, skin, oral cavity, respiratory tract, and vagina.

The human microbiome plays essential roles in maintaining host homeostasis, including immune development, metabolism, and epithelial barrier function. In the gut, commensal bacteria provide colonization resistance against pathogens by producing antimicrobial compounds and competing for nutrients and niches. Disruption of this balance, known as dysbiosis, can predispose individuals to infections such as *Clostridioides difficile* infection, urinary tract infection, and skin infection. The microbiome also modulates immune responses, thereby influencing susceptibility to viral infections and vaccine efficacy. In addition, the microbiome functions as a reservoir of antimicrobial resistance genes and is also involved in the emergence and transmission of resistant bacteria.

The evaluation will be based on the content of the response, the quality of logical description, and scientific accuracy.

8.

生体システムにおけるエラー検出や修復の仕組みを参考にして、医療システムでのエラーを人体の有害事象に繋げないための科学的な方法について論ぜよ。

Drawing on the mechanisms of error detection and repair found in biological systems, discuss scientific methods for preventing errors in healthcare systems from leading to adverse events in patients.

<解答>

生体は外界や内的変化に対して恒常性を保つために、多様なエラー検出と修復の仕組みを進化的に獲得してきた。DNA 損傷、異常タンパクの蓄積、免疫の自己非自己識別ミスなど、日常的に生じるエラーを即座に検出し、修復あるいは排除することで、生体は機能破綻を未然に防いでいる。

このような「エラーを前提とした柔軟なシステム構造」は、医療においても応用可能であり、医療現場で生じるエラーを有害事象に結びつけないための科学的安全対策として重要な示唆を与える。

1. 生体システムにおけるエラー検出・修復の例

生体内には、以下のような段階的・多層的な安全機構が存在する。

1) DNA 修復機構：損傷した塩基や切断部位を検出・修復することで突然変異や癌化を防ぐ。

2) タンパク質品質管理（プロテアソーム系）：異常タンパクを選択的に分解。

3) 免疫の自己寛容機構：自己を攻撃する免疫細胞を制御し、自己免疫疾患を防止。

4) アポトーシス（計画的細胞死）：修復不能な細胞を排除し、組織全体の損傷を最小限に抑える。

これらは、「すべてのエラーを防ぐ」のではなく、「エラーを素早く検知し、被害が広がる前に制御する」設計になっている。

2. 医療システムへの応用：エラーを有害事象に繋げないための科学的アプローチ

生体の戦略に学び、医療においても以下のような科学的安全管理が実践されている。

1) エラーの早期検知と事故治療対応

①インシデント報告システムやリアルタイムモニタリングにより、エラーの「兆候」を早期に把握。

②患者に被害が及ぶ前にプロアクティブ（予防的）な介入を行う。有事治療連携など。

③これは生体のセンサー機構（例：マクロファージによる抗原提示、p53 による DNA 損傷応答など）に類似している。

2) 冗長性とフェイルセーフ設計

①医療現場においても、フルプルーフ・フェイルセーフの導入、手順の標準化や、基本確認行動の導入により、不良な工程を最終工程（患者被害）に繋げない努力が開始されている。

②生体における代謝経路の冗長性や、バックアップ経路と類似している。

3) 学習と再設計（エラーからの適応）

①エラー発生後は、RCA（Root Cause Analysis）や医療事故調査による要因分析を行い、再発防止策を講じる。

②医療現場全体での知識共有や教育・訓練により、組織として学習し、環境やプロセスの再設計が行われる。

③これは、免疫系が一度遭遇した病原体を記憶し、再感染時に迅速に対応する「免疫記憶」、あるいは未知のリスクにも対応する「免疫の多様性」に相当する。

4) 透明性（Just Culture）の確保とガバナンス

①エラーを隠すことなく報告できる環境を整えることは、生体が自らの損傷や異常を過不足なく把握し、モニタリングする機能と重なる。

②科学的安全は、文化や制度、慣習に影響を受けつつ、最適を探りながら発展し、成長していく。生体全体の統治機能から学ぶべきことは多い。

3. まとめ

医療システムにおける安全確保は、「エラーをゼロにする」ことを目的とするのではなく、エラーの低減を図りながら、重大な有害事象へと進展させないための多層的な対応が求められる。生体が進化の過程で獲得してきたエラー処理機構に学ぶことで、医療においても柔軟性学習を備えたシステム設計が可能になる。

※より具体的な提案があれば、加点としたい。

Biological systems have evolved sophisticated mechanisms to detect and correct errors in order to maintain homeostasis. DNA repair, protein quality control, immune self-tolerance, and apoptosis are examples of layered defenses that do not aim to eliminate all errors, but to detect and contain them before they cause systemic harm.

This concept of error-tolerant system design provides valuable insights for improving healthcare. Rather than pursuing zero-error environments, healthcare systems can focus on preventing errors from escalating into adverse events.

1. Lessons from Biological Systems

- 1) DNA repair prevents mutations and cancer.
- 2) Proteasome systems degrade faulty proteins.
- 3) Immune tolerance prevents autoimmune responses.
- 4) Apoptosis eliminates irreparably damaged cells.

These systems prioritize early detection and containment over total prevention.

2. Applications in Healthcare

- 1) Early Detection and Response: Incident reporting and real-time monitoring allow proactive intervention, similar to biological sensors like p53.
- 2) Redundancy and Fail-Safe Design: Standardized procedures and backup systems reflect metabolic redundancy.
- 3) Learning from Errors: RCA and system redesign mirror immune memory and adaptation.
- 4) Just Culture and Governance: Encouraging transparent reporting aligns with biological self-monitoring and systemic coordination.

3. Conclusion

Healthcare safety should focus not on eliminating all errors, but on creating resilient systems that detect, respond to, and learn from them. By learning from biological models, healthcare can adopt flexible, adaptive approaches that minimize harm while continuously improving.

9.

血中バイオマーカーを 1 つ挙げ、それがどうして特定の臓器の病変の検出を可能にするのかを説明せよ。また、理想的な血中バイオマーカーが備えるべき特性について論ぜよ。

Select one blood biomarker and explain why it enables the detection of lesions in a particular organ. In addition, discuss the characteristics that an ideal blood biomarker should possess.

<解答>

血中バイオマーカーの一例として、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) を挙げる。ALT は肝細胞に豊富に存在するアミノ基転移酵素で、アラニンと α -ケトグルタル酸の間でアミノ基転移反応を触媒する。肝細胞が障害を受けると細胞膜の透過性が亢進し、ALT が血中へ逸脱するため、血清 ALT 値の上昇は肝細胞障害の程度を直接反映する。このため、急性肝炎や脂肪肝、薬剤性肝障害など多様な肝疾患の早期検出や重症度評価に用いられている。

また、理想的な血中バイオマーカーには、①標的臓器に特異的であること、②感度と特異度が高く、疾患の有無や進行度を的確に示すこと、③測定が容易で再現性が高いこと、④臨床的有用性が高いこと、が求められる。また、その生理的役割や病態との分子機構的関連が明確であることも重要である。

As an example of a blood biomarker, alanine aminotransferase (ALT) can be cited. ALT is an aminotransferase enzyme abundantly expressed in hepatocytes, catalyzing the transamination between alanine and α -ketoglutarate. When hepatocytes are damaged, the permeability of their membranes increases, leading to the leakage of ALT into the bloodstream. Therefore, elevated serum ALT levels directly reflect the degree of hepatocellular injury. Consequently, ALT measurement is widely used for the early detection and severity assessment of various liver diseases, including acute hepatitis, fatty liver, and drug-induced liver injury.

An ideal blood biomarker should possess the following characteristics: (1) organ specificity, (2) high sensitivity and specificity to accurately indicate the presence and progression of disease, (3) ease of measurement and high reproducibility, and (4) clinical applicability. Furthermore, a clear molecular link between the blood biomarker and the underlying pathophysiological mechanism is desirable.

10.

統計的仮説検定の手順について、帰無仮説・検定統計量・帰無分布・P値・有意水準の用語を用いて説明せよ。数式の使用は任意とする。手書きの図を利用してもよい。

Explain the process of statistical hypothesis testing using the terms: null hypothesis, test statistic, null distribution, p-value, and significance level. Formulas are optional and hand-drawn diagrams may be included.

<解答>

- 統計的仮説検定では、棄却したい帰無仮説を定める。
- 次にデータから検定統計量を計算する。
- データが帰無仮説から生成されていると仮定したときに、検定統計量が従う分布を帰無分布とよぶ。帰無分布上で、データから計算した検定統計量を評価する。
- このとき検定統計量が、観測よりも極端な結果が得られる確率をP値と呼ぶ。
- このP値はあらかじめ設定した有意水準以下ならば、帰無仮説を棄却する。逆に、有意水準以上ならば帰無仮説は棄却できない。

検定の一般論ではなく、t検定などの具体例を使用した説明であっても良いとする。論理的記述の質を加味して採点する。

- In statistical hypothesis testing, we first define the null hypothesis that we intend to reject.
- Next, we calculate a test statistic from the data.
- When we assume that the data were generated under the null hypothesis, the distribution of the test statistic is called the null distribution. We then evaluate the test statistic calculated from the data on this null distribution.
- The probability of obtaining a test statistic as extreme as, or more extreme than, the one observed is called the p-value.
- If the p-value is less than or equal to the predetermined significance level, we reject the null hypothesis. Conversely, if it is greater than the significance level, we do not reject the null hypothesis.

It is acceptable to use a specific example, such as a t-test, instead of a general explanation of hypothesis testing. The quality of logical reasoning and clarity of explanation will be taken into account in the scoring.

