

生命科学出題の意図

問題I

問1 糖代謝に関する基本的知識を問う。

問2 問1で完成させた文章を参考にして、がんの糖代謝について推察する能力を問う。

問3 FDGがグルコースと同様に速やかに分解されるとFDG-PETが検査として成立しない子を推察する能力を問う。

問4 問3の問題文を参考にして、図2の内容を読み取る能力を問う。

問題II

問1 問題に記載した文章にもあるように、細胞小器官は各代謝系とそれに必要なタンパク質をその中に別々に閉じ込めることで、多数の化学反応を互いに隔離し効果的に進行させることができる。その典型的な例であるタンパク質分解酵素を隔離する細胞小器官の名称を問う。

問2 各々の細胞小器官は異なる機能を持つ。代表的な細胞小器官について、その主な機能を問う。

問3 細胞賞金の基本的な性状について理解を問う、文章の正誤問題。

A.糖質2重層ではなくて脂質2重層

B.各々の細胞小器官は独立しているが、他の小器官と小胞輸送により物質のやり取りをすることがある。

C.核へのタンパク質輸送とミトコンドリアへのタンパク質輸送はことなる方法で行われる。

D.タンパク質には膜タンパク質と呼ばれる物もあり、細胞小器官の膜に含まれることがある。

E.細胞小器官の膜は、水素イオンを自由に通さない。

問4 2016年のノーベル医学生理学賞の受賞対象となったオートファジーは、細胞小器官によって遂行される重要な細胞機能である。オートファジーの過程がどのようなもので、どのような働きを担っているかを問う。なお、解答例で示したのは最もよく研究されているマクロオートファジーと呼ばれるもので、広義のオートファジーにはシャペロン依存性オートファジーやミクロオートファジーも含まれるのでそれらを答えても正解とする。

問5 緑色蛍光タンパク質GFPの発見は、細胞生物学に革命をもたらした。なぜGFPが研究に欠かすことができない道具になったのかを問う。

問題III：発生生物学や幹細胞生物学を大きく進めたlineage-trace法の基本を理解

できているかを問う問題。

問1、問2、問3、は背景となる生物学の基本知識を問う。

問4は、幹細胞の基礎と、ゲノムの変異は細胞分裂後の子孫細胞に受け継がれるという生物学の基本ができておれば、その場で考えても解答できると考えられる。

問5は、生物学の論理的な思考を問う。

問題IV

近年よく使用される遺伝子操作法のCRISPR/Cas9について述べた問題である。

内容は新しいものであるが、正しく英語の読み取りができ、かつ基本的なDNAに関する知識(ATGCの4つの塩基からなる2本鎖からできている)があれば問題なく解ける問題である。

問題I

問1 (ア) ピルビン酸 (イ) 2 (ウ) アセチルCoA (エ) 電子伝達系 (オ) 乳酸

問2 活発な増殖には大量のATPが必要であるが、ATP産生効率の高い酸化リン酸化は低下しているため、解糖を促進してこれに対応する必要がある。そのため、グルコースの細胞内への取り込みが亢進している。また、これに伴い乳酸の産生が増大するため細胞内にアシドーシスが生じる。そこで、乳酸の細胞外への輸送を促進している。

問3 FDGはグルコースと同様にグルコーストランスポーターを介して細胞内に取り込まれる。一方、FDGもグルコースと同様にヘキソキナーゼによりリン酸化を受けるが、グルコースと異なり2位のOH基がないためそれ以上の解糖の酵素反応が進まず細胞内に蓄積する。

問4 脳は糖代謝が盛んなため、生理的に高いFDG集積が認められる。そのためFDG-PET検査では脳でバックグラウンドが高く、脳腫瘍の診断に限界がある。

問題II

問1 リソソーム

問2

- (1) 毒性物質の酸化
- (2) 脂質の合成、多くの細胞小器官・細胞膜・細胞外で働くタンパク質の合成
- (3) 主要な遺伝情報(ゲノム)を格納、DNAとRNAの合成
- (4) タンパク質と脂質を修飾、選別して、分泌や他の細胞小器官に送る小胞に詰め込む

問3 細胞賞金の基本的な性状について理解を問う、文章の正誤問題。

- A.糖質2重層ではなくて脂質2重層
- B.各々の細胞小器官は独立しているが、他の小器官と小胞輸送により物質のやり取りをすることがある。
- C.核へのタンパク質輸送とミトコンドリアへのタンパク質輸送はことなる方法で行われる。
- D.タンパク質には膜タンパク質と呼ばれる物もあり、細胞小器官の膜に含まれることがある。
- E.細胞小器官の膜は、水素イオンを自由に通さない。

全て×

問4 隔離膜とよばれる膜構造が、細胞質中のタンパク質や他の細胞小器官を包み込み閉じ、細胞小器官であるオートファゴソームはリソソームと融合し、リソソームのタンパク質分解酵素等によって包み込んだ内容物が消化される。分解によって生じたアミノ酸などは細胞によって再利用される。飢餓時の栄養源確保や、細胞成分の更新、有害物の隔離除去などに働く。

問5 GFPはそれ自身が蛍光を発するため、GFPの遺伝子を任意のタンパク質の遺伝子と繋いで発現させることで自由にタンパク質を光らせることができる。それを蛍光顕微鏡で観察すれば、生きた細胞でタンパク質や細胞小器官の局在や動きを追跡できる。

問題III

問1 a アポトーシス

b bcl-2, bclx, Mcl-1など

問2 自己複製能(生涯にわたる)と多分化能を両方持つ細胞

問3 ハエでは体節構造変異遺伝子(セグメントポラリティー)、哺乳類ではガン遺伝子として同定された細胞外シグナル分子(サイトカイン)。ファミリーを形成して多くのメンバーからなる。受容体はFrizzledでaxinやbeta-catenin(転写因子を活性化)を介して働く。メンバーは、背側中胚葉、中脳、小脳、尾側中胚葉、Muller管、腎臓などの形成に必須。

問4

全ての細胞が紫色に染まっている絨毛と陰窩が観察された。

問5 一つは、CBC細胞は腸管幹細胞でないことが考えられる。この場合、Lgr5の発現が弱いCBC細胞でない細胞が腸管上皮幹細胞であり、この細胞は、実験1で絨毛上皮細胞を産生し続け、実験2では壊死しない。例えば+4細胞のLgr5の発現についての記載がなく、実験1と実験2の結果は、+4細胞がLgr5を弱く発現する腸管上皮細胞である場合、説明可能である。2,CBC細胞は腸管幹細胞であるが、他にも腸管幹細胞が存在し、CBC細胞が消失した時に絨毛上皮細胞を供給する。

問題IV

問1 TALENs, ZFNs(最後のsはあってもなくても良い)

問2 the three-nucleotide NGG PAM consensus associated with the Cas9 endonuclease

is present at high frequency in random DNA sequences

問3

$$6 \times 10^9 / 420 = 6 \times 10^9 /$$

答え 6×10^{-3} (または0.006)

問4

Cas9タンパク質は標的DNAのPAM配列から検索をはじめると、RNAガイド(ガイドRNA, sgRNAでも可)が解けてDNA 2重鎖に挿入される。するとDNA 2重鎖がほどけてsgRNAとDNAのヘテロ2重鎖を形成し、R-loop形成を促す。この複合体の形成によって、2つのCas9のnickaseドメインが活性化され、2本鎖を切断する。

問5

Cas9は二つのドメインを持つ。1つはsgRNAに結合し標的を認識するドメイン、もう1つはPAMと相互作用すると考えられているヌクレアーゼドメインである。