

2017（平成29）年度

大阪大学医学部医学科

学士編入学試験問題

【生 命 科 学】

問 題 冊 子

（注 意）

- 1 問題冊子及び解答用紙は、試験開始の合図があるまで開いてはいけない。
- 2 受験番号は、解答冊子の表紙及び各解答用紙の受験番号欄に左詰めで、正確に記入すること。
- 3 問題冊子は、表紙を除き7枚ある。ただし、1枚目、6枚目及び7枚目は白紙である。
- 4 問題冊子又は解答用紙の落丁、印刷の不鮮明等がある場合は、解答前に申し出ること。
- 5 解答は、解答用紙の指定されたところに記入すること。枠からはみ出してはいけない。問題冊子に解答を書いても採点されません。
- 6 問題冊子の余白は、適宜下書きに使用してよい。
- 7 問題冊子は、持ち帰ること。

I. 以下の文章を読んで、問 1～問 4 に答えなさい。

DNA の構成単位であるヌクレオチドは、（ ア ）と（ イ ）とそれに（ ウ ）結合した塩基からできている。ヌクレオチドは（ ウ ）結合でつながり、DNA 鎖をつくる。DNA 鎖から突き出した（ エ ）、（ オ ）、（ カ ）、（ キ ）の 4 種類の塩基が（ ク ）結合で対を作ることにより二本鎖 DNA を形成する。この際、（ エ ）は必ず（ オ ）と、（ カ ）は必ず（ キ ）と対をつくり、二本鎖 DNA は二重らせん構造となる。

放射線や化学物質などは二本鎖 DNA に塩基損傷、塩基脱落、DNA 鎖切断などさまざまな損傷を引き起こす。DNA 鎖切断には一本鎖切断と二本鎖切断がある。二本鎖切断は一本鎖切断とは異なる経路で修復され、その修復経路は 2 種類ある。ひとつは非相同末端連結と呼ばれる経路で、切断された末端をヌクレアーゼが加工し、（ ケ ）がその末端を再びつなぐ。非相同末端連結では、連結部位のヌクレオチドがいくつか失われることが多い。一方、もうひとつの経路は（ コ ）と呼ばれる。

問 1. 文中の（ア）～（コ）に適切な語句を記入しなさい。

問 2. （コ）による二本鎖切断の修復はどのような場合に行われるのか、また、非相同末端連結による二本鎖切断の修復と比べどのような特徴があるのか。以下の語句を用いて 100 字程度で説明しなさい。

細胞分裂、遺伝情報

問 3. 高等真核生物では DNA 二本鎖切断は非相同末端連結により修復されることが多い。これは生物にとって不都合と思われるが、実際には問題が生じることとは少ない。その理由を以下の語句を用いて 100 字程度で考察しなさい。

突然変異

問 4. 生体組織において細胞はさまざまな速度で入れ替わるが、小腸上皮ではその周期は極めて短く、細胞は 3～6 日で完全に入れ替わる。これは小腸がんが極めて稀な疾患であることと関連しているが、その理由を DNA 損傷の観点から 200 字程度で考察しなさい。

Ⅱ. 以下の文章を読んで、問 1～問 4 に答えなさい。

植物と動物を含むすべての多細胞生物は、基本的には細胞と細胞が分泌した細胞外マトリックスによって構成されている。

植物における細胞外マトリックスの主な成分は（ ア ）であり、これにより構成される繊維は、細胞を保護し、その形を決めている頑強な細胞壁を形成する。この細胞壁によって規定される様々な細胞があつまり、多様な植物の形態が形成される。（ ア ）は、 β グルコースが重合した（ イ ）で、地球上で最も多く存在する天然高分子である。

一方、動物の組織も、基本的には細胞と細胞外マトリックスにより構成されるが、植物と比べ動物の細胞外マトリックスは多様である。最も代表的な構成成分は（ ウ ）で、他にプロテオグリカン、フィブロネクチンなどがある。

（ ウ ）は動物の体を構成する主要な細胞外組織である結合組織を構成するタンパク質の一つである。この（ ウ ）分子は、グリシン残基が 3 残基ごとに繰り返される一次構造を持った（ エ ）が 3 本集まって特徴的な（ オ ）構造をとる。（ ウ ）分子は、ヒトでは 30 種類以上あることが報告されており、①多様な結合組織を形成することを可能にしている。

近年、再生医療の分野では、脱細胞化技術が注目されている。これは細胞外マトリックスをできるだけ維持しつつ、②細胞成分を可能な限り除去して、臓器再生の足場とする技術である。脱細胞化された臓器は、③3次元構造を保っているだけでなく、細胞外マトリックス自身がそれに接する細胞に対して様々なシグナルを与えることが明らかにされている。

問 1. 文中の（ア）～（オ）に適切な語句を記入しなさい。

問 2. 下線部①について、動物で多様な結合組織が形成されることによって、植物と比べてどのようなことが可能になったか。具体的な例をあげながら 100 字程度で記載しなさい。

問 3. 下線部②について、なぜ細胞成分を除去しなくてはいけないのか。その理由を 20 字程度で記載しなさい。

問 4. 下線部③に基づき、脱細胞化技術によってどのような成果が期待できるか、50 字程度で記載しなさい。

Ⅲ. 以下の英文をよく読んで、問 1～問 5 に答えなさい。

MicroRNAs (miRNAs) are key *trans*-acting factors that post-transcriptionally

regulate numerous gene expressions, and identifying miRNA targets as well as the effect that miRNAs exert on them is a fundamental question for understanding life, health and disease. The first identified miRNA targets in *Caenorhabditis elegans* were found to be transcriptionally repressed whereas target mRNages with miRNA levels were only weakly downregulated. Subsequently, several other miRNAs were reported to modulate various biological processes provided experimental evidence that miRNAs can directly regulate translation activities. Furthermore, it has been shown that different mechanisms exist by which miRNAs control protein synthesis or induce mRNA degradation. Overexpressing a miRNA in human cell lines causes greatly wide range of gene-specific downregulation of hundreds of mRNAs, of which many are direct targets. Nevertheless, these results do not reveal how much control miRNAs exert on protein synthesis. Because protein synthesis is one of the most important questions for the phenotype, a fundamental question about gene regulation has therefore remained unanswered.

Identifying miRNA targets has been the subject of a rapidly growing number of computational and experimental approaches. Although certain features of the miRNA-binding site such as ① seed sites (Watson-Crick consecutive base pairing between miRNAs and the mRNA in proteins) is conserved, there are ② wide variations in the ③ conserved regions of ④ 5'UTRs of mRNAs are important. It is unknown how relevant they are for changes in protein production. Several other aspects regarding the architecture of miRNA binding sites have been proposed to explain differences in their efficiency in mRNA degradation versus translational repression. However, these sites were based on a few target sites that were studied mostly in reporter assays with non-indigenous proteins. Further study about the effects of miRNA on the processes was limited by the small number of known downregulated proteins. Furthermore, different proteins have different turnover rates. For example, if a miRNA completely shuts off protein production, slowly-turning-over levels of high-turnover proteins will change rapidly whereas stable proteins will be affected late. Therefore, changes in protein concentrations as measured by standard techniques cannot precisely changes in protein synthesis if protein levels are not monitored. In fundamental biological processes such as differentiation, the expression of miRNAs is strongly induced in a relatively small time window. Thus, to assess endogenous regulation of mRNA translation by miRNAs, a technique is needed to measure directly protein-wide changes in protein

（Ⅲの続き）

synthesis shortly after changes in miRNA expression. To overcome ② these problems, we devised a new variant of SILAC (stable isotope labelling with amino acids in cell

pulse-labelling with two different heavy stable isotope labels we could measure changes in protein production between two samples.

（出典：M. Selbach et al, *Nature* 455: 58-63 (2008)より改変）

※ 本文に使用されている専門性が高い用語

metazoan 後生動物 / *Caenorhabditis elegans* 線虫の一種 / reporter constructs 遺伝子発現調節を定量解析するために、対象遺伝子のタンパク質コード領域に蛍光タンパク質の遺伝子を組み込んだプラスミドベクターなどを指す / reporter assay 遺伝子発現調節を定量解析するため、細胞に導入したレポーターコンストラクトから発現する蛍光タンパク質量などを測定すること / isotope 同位体 / Mass spectrometry 質量分析法 / pulse-labelling 瞬間標識

問 1 . miRNA は mRNA 上のどの部分に結合すると本文中に記述されているか。英語またはその日本語訳を記載しなさい。

問 2 . miRNA は標的 mRNA に結合することによってタンパク質産生量を調節するが、これには 2 つのメカニズムがあると考えられている。本文中に記述されている 2 つの調節メカニズムについて、英語またはその日本語訳を記載しなさい。

（Ⅲの続き）

問 3. 下線部①の seed site について調べるため、ある miRNA を細胞に強制発現させ、発現させなかった場合と比較して、細胞内の各タンパク質の産生量がどの程度変化するかを SILAC 法により網羅的に定量解析した。その結果を図 1 に示す。この図は、seed site を miRNA の 5' 端から 1-8 番目の塩基配列 (8-mer), 2-8 番目の塩基配列 (7-mer), 2-7 番目の塩基配列 (6-mer) と相補な mRNA 上の配列と定義した場合に、それぞれの定義に合致する seed site を持つ mRNA を抽出し、タンパク質産生量が減ったものから増えたものへと累積加算したものである。対照として、seed site を持たない mRNA (No binding site) についても、同様の解析を行った。この図から、seed site についてどのようなことが考察できるか、日本語 150 字程度で記載しなさい。

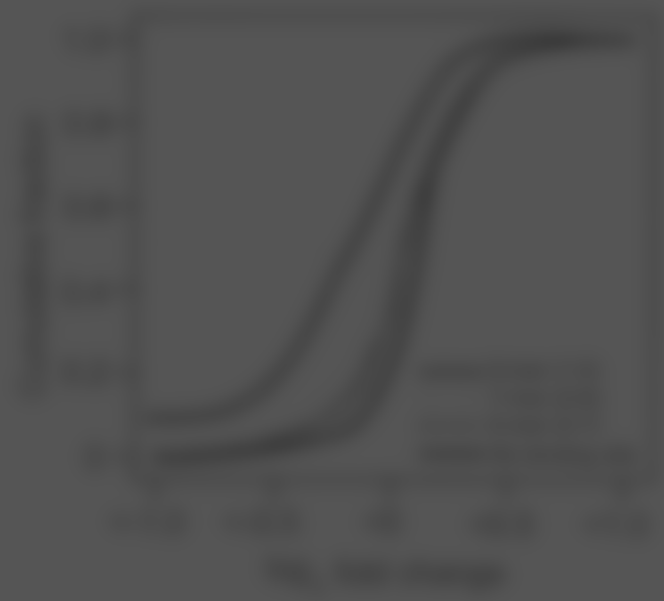


図 1

問 4. 下線部②について、著者らはこれまでの解析手法について 3 つの問題点を本文中であげている。それぞれの問題点について、日本語 60 字程度で説明しなさい。

（Ⅲの続き）

問 5. miRNA が標的 mRNA に結合してタンパク質産生量を調節するメカニズムを解析するため、ある miRNA を細胞に強制発現させ、発現させなかった場合と比較して、mRNA の発現量とタンパク質の産生量がそれぞれどの程度変化したのかを網羅的に定量解析した。この中から、seed site (6-mer)のある mRNA について、mRNA の量変化 (mRNA abundance)と、当該 mRNA から翻訳されたタンパク質量変化 (Protein production)の平均値を図 2 に示した。この図から、miRNA がタンパク質産生量を調節する 2 つのメカニズムの関係性についてどのようなことが考察されるか、日本語 100 字程度で記載しなさい。

図 2

IV. 以下の文章を読んで、問 1～問 3 に答えなさい。

細胞は生きてゆくために、食物分子から常にエネルギーを取り出す必要がある。食物の主要成分である糖質、脂質、タンパク質を酵素によって簡単な分子に分解してゆく過程を（ ア ）と呼ぶ。消化酵素によってタンパク質はアミノ酸に、糖質（多糖）はグルコースなどの糖類に、脂肪は脂肪酸と（ イ ）になり、細胞質に入り、そこで緩やかな酸化を受ける。

細胞質内で一連の（ ウ ）系酵素によってグルコースはピルビン酸に変わる。その後、ピルビン酸は細胞質からミトコンドリアマトリックスに移り、ピルビン酸脱水素酵素複合体によって脱炭酸され、 CO_2 、 NADH 、アセチル CoA となる。脂肪由来の脂肪酸から生じたピルビン酸も同様の過程を経てアセチル CoA となる。生成されたアセチル CoA は、次に（ エ ）回路に入り、 CO_2 と NADH が生じる。 NADH 由来の高エネルギー電子が、ミトコンドリア（ オ ）膜にある電子伝達系をたどる過程で、（ オ ）膜をはさんだ H^+ の濃度勾配ができる。これをエネルギー源とし、（ カ ）のリン酸化により ATP を生成する。一方、高エネルギー電子は、最後にミトコンドリア内に拡散している O_2 を（ キ ）し、（ キ ）された O_2 は H^+ と結合し、（ ク ）となる。この一連の ATP 生成は（ ケ ）化と呼ばれ、大量の ATP の生成が可能であり、1 分子のグルコースを完全に酸化すると約 30 分子の ATP ができることから、極めて効率的なエネルギー産生系である。これは、細胞の進化で獲得された素晴らしい能力の一つであり、好気性生物の生命活動に必要なエネルギー源となっているが、骨格筋細胞のように O_2 の量が少ない嫌气的条件では、ピルビン酸はミトコンドリアマトリックスには移らず、乳酸に変わり、細胞外へ放出される。

また、細胞は常にグルコースの供給を必要とするが、動物は長期の絶食を補うためにグルコースを多糖であるグリコゲンとして蓄える。グリコゲンは肝臓や筋肉など多くの細胞に小顆粒として存在する。多量の ATP が必要となったときは、細胞はグリコゲンを分解してグルコース 1-リン酸をつくり、これが（ コ ）に変換されて（ ウ ）系に入る。このグリコゲン分解過程に関与する様々な酵素の先天性欠損により glycogen storage diseases（糖原病）と総称されるいくつかの疾患が引き起こされる。患者では一般的に、運動負荷などで ATP の需要が亢進した場合に、筋細胞へのエネルギー供給が破綻し筋細胞障害が引き起こされる。

（Ⅳの続き）

問 1. 文中の（ア）～（コ）に適切な語句を記入しなさい。

問 2. 骨格筋細胞は運動の際、大量の ATP 生成を必要とする。筋細胞は多くのクレアチンリン酸を保有しているが、この化合物がエネルギー貯蔵に有効なのはどうか。以下の語句を利用して 50 字程度で記載しなさい。

リン酸結合，加水分解，ATP

問 3. glycogen storage diseases（糖原病）を疑った場合の比較的簡便な補助診断法として運動負荷試験がある。腕を圧迫して血流を低下させながら，手に運動負荷をかけ，採血をする。負荷後の血中ピルビン酸や乳酸を測定するが，血流を低下させる理由と測定物質は健常者と比べてどうなるかについて 200 字程度で答えなさい。