

--	--	--	--	--	--

東京大学 大学院新領域創成科学研究科

Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo

メディカル情報生命専攻

Department of Computational Biology and Medical Sciences

平成 30(2018) 年度

2018 School Year

大学院入学試験問題

Graduate School Entrance Examination Question Booklet

専 門 科 目

Specialties

平成 29 年 8 月 1 日(火)

Tuesday, August 1, 2017

9:30~11:30

注意事項 Instructions

1. 試験開始の合図があるまで、この冊子を開いてはいけません。
Do not open this booklet until the start of examination is announced.
2. 本冊子の総ページ数は 50 ページです。落丁、乱丁、印刷不鮮明な箇所などがあった場合には申し出ること。
This booklet consists of 50 pages. If you find missing, misplaced, and/or unclearly printed pages, notify it to the staff.
3. 解答には必ず黒色鉛筆(または黒色シャープペンシル)を使用しなさい。
Only black pencils (or mechanical pencils) are allowed to answer the questions.
4. 問題は 12 題出題されます。問題 1~12 から選択した合計 4 問に解答しなさい。ただし、問題 1~12 は同配点です。
There are 12 exam questions (Question 1 to 12). Answer 4 questions out of the 12 questions. Note that Questions 1 to 12 are equally weighted.
5. 解答用紙は計 4 枚配られます。各問題に必ず 1 枚の解答用紙を使用しなさい。解答用紙に書ききれない場合は、裏面にわたってもよいが、2 枚の解答用紙にわたって解答しないこと。
You are given 4 answer sheets. You must use one answer sheet for each question. You may continue to write your answer on the back of the answer sheet if you cannot conclude it on the front. But you must not proceed to write on the second sheet.
6. 解答は日本語または英語で記入しなさい。
Answers should be given in Japanese or in English.
7. 解答用紙の指定された箇所に、受験番号と選択した問題番号を記入しなさい。問題冊子にも受験番号を記入しなさい。
Fill the designated blanks at the top of each answer sheet with your examinee number and the question number you are to answer. Fill the designated blanks at the top of this page with your examinee number.
8. 草稿用紙は本冊子から切り離さないこと。
The blank pages are provided for making draft. Do not detach them from this booklet.
9. 解答に関係ない記号、符号などを記入した答案は無効とします。
An answer sheet is regarded as invalid if you write marks and/or symbols unrelated to the answer on it.
10. 解答できない場合でも、解答用紙すべてに受験番号を記入して提出しなさい。
Turn in the answer sheet with your examinee number, even if you cannot solve the question.
11. 解答用紙・問題冊子は持ち帰ってはいけません。
Do not take the answer sheets and this booklet out of the examination room.

(このページは草稿用紙として使用してよい)
(Blank page for draft)

(このページは草稿用紙として使用してよい)
(Blank page for draft)

(このページは草稿用紙として使用してよい)
(Blank page for draft)

問題 1

A. 以下の(1) - (10)までの問いの文章を読み、続く選択肢の中から適切なものを選び、その記号を(1) - A もしくは(1) - A, B のように答えなさい。

(1) 次の手法のうち細胞内の特定の RNA の局在を検出するのに適したものを 1 つ選びなさい。

- A. ドットブロットハイブリダイゼーション
- B. サザンブロットハイブリダイゼーション
- C. ノザンブロットハイブリダイゼーション
- D. *in situ* ハイブリダイゼーション
- E. ウェスタンブロッティング

(2) 次のうちプリン塩基の組み合わせとして正しいものを 1 つ選びなさい。

- A. アデニン、シトシン
- B. アデニン、チミン
- C. アデニン、グアニン
- D. シトシン、チミン
- E. シトシン、グアニン

(3) DNA の性質として正しくないものを 1 つ選びなさい。

- A. DNA 二重らせんは約 10 から 10.5 塩基対ごとに 1 回転する。
- B. DNA 二重らせんでは隣合う塩基対の距離は約 0.34nm である。
- C. アデニンとチミンは三つの水素結合を形成している。
- D. DNA を構成する糖は β -D-2-デオキシリボースである。
- E. 二本鎖 DNA は温度が高くなると分離して一本鎖になるが、この反応は可逆的である。

(4) 次の記述のうち正しくないものを 1 つ選びなさい。

- A. RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) 法は微生物の系統を区別するためには利用できない。
- B. Nested PCR 法を用いることで試料中に存在量の少ない遺伝子断片を効率的に検出することができる。
- C. 数千種類以上の遺伝子発現を一度に解析する場合には定量的 PCR 法はマイクロアレイ法より適していない。
- D. ゲルシフトアッセイは塩基配列特異的 DNA 結合タンパク質を検出できる。

(5) 次のタンパク質配列中のジペプチドのうち、トリプシンにより加水分解されうるものを以下から全て選びなさい。

- A. Trp-Leu
- B. Lys-Ser
- C. Phe-Glu
- D. Gly-Ser
- E. Arg-Leu

(6) 次の測定法の中でタンパク質分子間相互作用の親和性を定量するのに適するものを全て選びなさい。

- A. 蛍光偏光法
- B. 円偏光二色性分光法
- C. 赤外分光法
- D. 等温滴定量カロリーメトリー
- E. 動的光散乱法

(7) あるタンパク質の変性におけるエンタルピー変化は $132 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ であった。その過程のエントロピー変化が $410 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ であるとき、そのタンパク質の変性が自発的に起こる最低の温度に最も近いものを以下から 1 つ選びなさい。

- A. 43°C
- B. 49°C
- C. 52°C
- D. 57°C
- E. 61°C

(8) 次の現象の中でリボザイムが関与することが知られているものを全て選びなさい。

- A. リボソームによるペプチド転移反応
- B. λ ファージの溶原化
- C. テロメア伸長
- D. RNA スプライシング
- E. RNA 干渉

(9) ポリペプチドの β シート構造において、隣接する2つの β ストランドの $C\alpha$ 原子間の距離として最も近いものを1つ選びなさい。

- A. 1.8 Å
- B. 2.5 Å
- C. 3.0 Å
- D. 5.0 Å
- E. 8.0 Å

(10) 血中のグルコース濃度を一定に保つメカニズムに関する説明文の(ア)～(エ)に入る語句として適切な組合せを以下から1つ選びなさい。

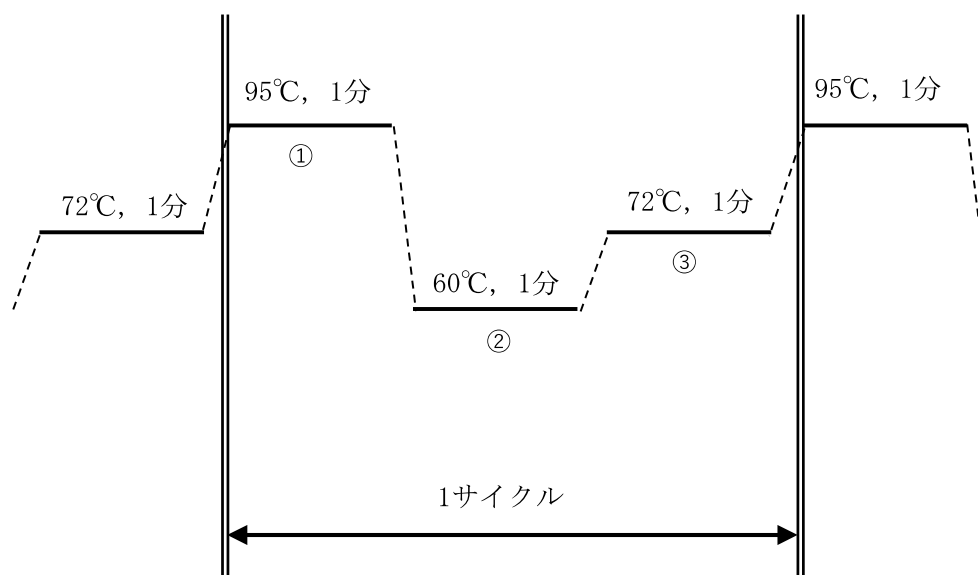
説明文：グルコースは、膵臓の α 細胞がグルカゴン血中に分泌するのを抑えている。血中のグルコース濃度が下がると α 細胞によるグルカゴンの分泌が(ア)。肝臓のグルカゴン受容体がグルカゴンと反応して、下流のアデニル酸シクラーゼを活性化することで細胞内の(イ)の濃度が増加する。その結果、(ウ)によるグリコーゲンの代謝酵素群の活性化が起きて、グリコーゲンの分解効率が(エ)。グリコーゲンの分解によって生じたグルコース6リン酸(G6P)はG6Pアーゼによって分解され、グルコースとなって血中に放出される。

- A. (ア) 増加する、(イ) cAMP、(ウ) プロテインキナーゼ A、(エ) 上がる
- B. (ア) 増加する、(イ) AMP、(ウ) プロテインキナーゼ A、(エ) 下がる
- C. (ア) 増加する、(イ) cAMP、(ウ) プロテインキナーゼ C、(エ) 下がる
- D. (ア) 減少する、(イ) AMP、(ウ) プロテインキナーゼ C、(エ) 上がる
- E. (ア) 減少する、(イ) cAMP、(ウ) プロテインキナーゼ A、(エ) 上がる

(問題 1 : 次ページに続く)

B. 以下の文章を読み、以下の(1) - (5)の問いに答えなさい。

PCR 法は下図に示すような①、②、③の 3 つの温度帯での反応を繰り返すことによって、特定の標的遺伝子断片を選択的に効率良く増幅することができる。



- (1) ①、②、③のそれぞれの温度帯で起こっている反応を簡潔に述べなさい。
- (2) PCR 法において耐熱性 DNA ポリメラーゼが用いられる理由を 50 字以内で記しなさい。
- (3) 下図のような二本鎖 DNA 配列を増幅するための正しいプライマーの組み合わせを以下の A ~Dの中から選びなさい。

5' ACGGCTGAGGTCCATGCTGATGCGTAGTCGTACGTTTCCAGGGT 3'
 3' TGCCGACTCCAGGTACGACTACGCATCAGCATGCAAAGGTCCCA 5'

- A. 5'ACGGCTGAGGTCCA 3' と 5' ACCCTGGAAACGTA 3'
 - B. 5' ACGGCTGAGGTCCA 3' と 5' TACGTTTCCAGGGT 3'
 - C. 5' TGCCGACTCCAGGT 3' と 5' ACCCTGGAAACGTA 3'
 - D. 5' TGCCGACTCCAGGT 3' と 5' TACGTTTCCAGGGT 3'
- (4) PCR における最初 (0 サイクル目) の標的遺伝子の分子数を X_0 、標的遺伝子の PCR 1 サイクルあたりの増幅効率を E ($1 \leq E \leq 2$) とした時の n サイクル終了後の標的遺伝子の分子数 X_n を X_0 、 E 、 n を用いた式で表しなさい。

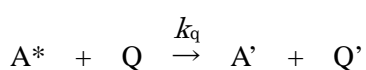
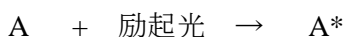
- (5) ある PCR において最初の標的遺伝子の分子数が 125 コピーであった。N サイクル (N は整数) の PCR を行い、少なくとも 5×10^6 コピーの標的遺伝子を得たい。N はいくつ以上であればよいか答えなさい。ただし、この標的遺伝子を増幅する PCR においては、1 サイクルで標的遺伝子の量が 2 倍になるとする。途中の式も書きなさい。

(問題 1: 次ページに続く)

C. 以下の文章を読み、以下の(1) - (4)の問いに答えなさい。

蛍光分子からの蛍光は他の分子によって除去されることがある。この作用は消光と呼ばれ、消光作用を持つ分子の濃度が蛍光強度に及ぼす影響を調べることで、蛍光の光化学過程の速度に関する情報を得ることができる。蛍光分子 A について、消光剤 Q による消光を調べることにする。

A の励起状態を A*、消光後の A と Q の状態を A' と Q' とすると、以下のような反応式として表すことができる。



蛍光を発することによる A* の濃度([A*])の減少速度は、速度定数 k_f を用いて (ア) と表すことができる。一方、Q の消光作用による[A*]の減少速度は、速度定数 k_q を用いて (イ) と表すことができる。したがって、[A*]の減少速度は (ウ) となる。A*の生成速度は、励起光の強度 I に比例する量であり、ここでは N としておく。定常状態では、A*の生成速度と減少速度が等しいので、 $N =$ (ウ) となる。したがって、この方程式の解は、[A*] = (エ) となる。蛍光強度 I_f は[A*]に比例するので、Q の濃度 ([Q]) が 0 のときの蛍光強度 I_0 とすると、 $I_0/I_f =$ (オ) となる。

定常状態の解析では、異なる[Q]に対して I_0/I_f をプロットすることで k_q と k_f の関係を知ることができるが、それぞれを別々に求めることはできない。励起光を消した際に指数関数的に減衰する蛍光の時定数 (τ) が $1/\tau = k_f + k_q[Q]$ の関係にあるので、異なる[Q]に対してプロットすることで k_f 、 k_q を求めることができる。

- (1) 蛍光分子 A の蛍光が Ca^{2+} 濃度に依存する時に、蛍光を阻害する試薬として最も適切なものを以下から 1 つ選びなさい。また、選んだ理由を簡潔に説明しなさい。

- A. グリコールエーテルジアミン四酢酸 (EGTA)
- B. フッ化フェニルメチルスルホニル (PMSF)
- C. ジチオトレイトール (DTT)
- D. ジメチルスルホキシド (DMSO)
- E. テトラメチルエチレンジアミン (TEMED)

(2) (ア) ～ (オ) に適切な式を以下から 1 つずつ選びなさい。

- A. $k_f [A^*]$
- B. $[A^*] / k_f$
- C. $k_q [A^*] [Q]$
- D. $k_q [A^*]$
- E. $[A^*] [Q] / k_q$
- F. $k_f [A^*] + k_q [A^*] [Q]$
- G. $[A^*] / k_f + [A^*] [Q] / k_q$
- H. $(k_f + k_q) [A^*]$
- I. $N / (k_f + k_q [Q])$
- J. $(k_f + k_q [Q]) / N$
- K. $N / (1 / k_f + [Q] / k_q)$
- L. $1 + k_q [Q] / k_f$
- M. $k_f + k_q [Q]$
- N. $1 + k_f / k_q [Q]$

(3) 蛍光分子 A の蛍光の減衰を消光剤 Q の濃度が 0 および 1 mM で観測したところ τ はそれぞれ 40 および 25 ns であった。蛍光分子 A の半減期を求めなさい。また、Q の濃度が 2 mM であるときの I_0 / I_f を予測しなさい。時間 t の蛍光強度を $I_f(t)$ とすると、 $I_f(t) = I_f(0) \exp(-t / \tau)$ の関係が成り立つ。必要に応じて、 $\ln 2 = 0.693$ 、 $\ln 3 = 1.09$ として計算しなさい。途中の式も書きなさい。

(4) 消光は分子内のある発色団から別の発色団へエネルギーが移動することで起きることがある。その機構の一つに蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) がある。FRET の測定から得られる生体高分子の情報について、以下のキーワードを全て用いて簡単に答えなさい。
キーワードには下線を引きなさい。

キーワード：距離、コンフォメーション、分子間相互作用

(問題 1 : 終わり)

(このページは草稿用紙として使用してよい)
(Blank page for draft)

問題 2

A. 以下の(1) – (10)の文章を読み、それぞれの問いに最も適切なものを選択肢の中から1つ選び、その記号を(1) - A のように答えなさい。

(1) 様々な RNA 分子種の生理機能に関する以下の説明のうち、誤っているものはどれか。

- A. ヒトのリボソームは、4 種のリボソーム RNA と 80 種類以上のリボソームタンパク質から構成される大小二つのサブユニットからなり、タンパク質合成の場を提供する。
- B. リボソーム RNA は、その CCA 3' 末端にコドンに対応するアミノ酸を結合することで正確に mRNA 上の遺伝暗号の翻訳を行う。
- C. siRNA は、外来性あるいは内在性の 21~23 ヌクレオチドの RNA 分子であり、特異的な標的 mRNA の分解を誘導する RNA 干渉 (RNAi)を引き起こす。
- D. マイクロ RNA は、ダイサーによって前駆体 RNA から加工され、主に mRNA の翻訳を阻害することにより標的タンパク質の発現を抑制する。

(2) 哺乳類のミトコンドリアに関する以下の説明のうち、誤っているものはどれか。

- A. ミトコンドリアのゲノム DNA には、酸化リン酸化反応に必要な全てのタンパク質がコードされている。
- B. ミトコンドリアのゲノムから転写された mRNA の翻訳反応では、UGA コドンがトリプトファンとして解読される。
- C. ミトコンドリアの DNA は環状二本鎖構造であり、ヒストンとは結合せずに膜に結合している。
- D. ミトコンドリアのゲノム DNA は、ミトコンドリア内に存在する DNA ポリメラーゼによって、細胞核ゲノム DNA とは別個に複製される。

(3) ペルオキシソームに関する以下の説明のうち、誤っているものはどれか。

- A. 肝細胞のペルオキシソームには、長鎖脂肪酸の β 酸化系が存在し、アセチル CoA が産生される。
- B. ペルオキシソームには、過酸化水素を産生する酵素であるオキシダーゼとそれを分解する酵素であるカタラーゼが含まれる。
- C. ミトコンドリアは外膜と内膜の二つの生体膜で構成されているが、ペルオキシソームは単一の生体膜で構成されている。
- D. ペルオキシソームはタンパク質合成能が高く、他の細胞内小器官に比べて高濃度のタンパク質を含んでいる。

(4) 細胞内小器官に関する以下の説明のうち、誤っているものはどれか。

- A. エンドソームは、外からのタンパク質や小さな粒子をエンドサイトーシスにより取り込む際に一過的に形成される細胞内小胞である。
- B. 葉緑体は、植物において光合成を担う細胞内小器官であり、独自の DNA を持つ。
- C. ヌクレオソームは、ヒストンタンパク質八量体に約 146 塩基対の二本鎖 DNA が巻き付いた DNA - タンパク質複合体であり、真核細胞のみならず、真正細菌でも観察される。
- D. ゴルジ体は、小胞体により生産された各種前駆体タンパク質の化学的修飾を行うとともに、各々のタンパク質を分類する役割をもつ。

(5) 大腸菌の DNA 複製に関する以下の説明のうち、誤っているものはどれか。

- A. DNA ポリメラーゼは既存の DNA や RNA のプライマー鎖を必要とせず、単独で DNA 合成を開始できる。
- B. DNA ポリメラーゼ III は、伸長フォークにおいて、リーディング鎖およびラギング鎖双方の合成を行う。
- C. DNA ポリメラーゼ I には、5' → 3' エキソヌクレアーゼ活性がある。
- D. 二本鎖 DNA からヘリカーゼによって解けた一本鎖 DNA 領域には、巻き戻りを防ぐために一本鎖結合タンパク質(SSB)が結合し安定化する。

(6) 細胞周期に関する以下の説明のうち、誤っているものはどれか。

- A. 細胞周期における S 期では、一細胞当たりの全 DNA 量が複製により 2 倍になる。
- B. 2 つに複製された中心体は G2 期に核の両端に移動する。
- C. M 期の終期における細胞質分裂では、筋肉収縮にも機能するアクチンファミリータンパク質が関与する。
- D. タンパク質のセリンとトレオニンをリン酸化するサイクリン依存性キナーゼが細胞周期の進行に関与する。

(7) 大腸菌における遺伝子の転写に関する以下の説明のうち、誤っているものはどれか。

- A. 単一のプロモーターで制御される複数の遺伝子の集まりをオペロンとよぶ。β-ガラクトシダーゼ遺伝子は大腸菌でのラクトース代謝に必要な *lac* オペロンを構成する遺伝子である。
- B. 細胞内のラクトースが枯渇すると、*lac* リプレッサーが DNA から脱落し、*lac* オペロンの転写が開始される。
- C. *lac* オペロンのオペレーターは *lac* オペロンのプロモーターの下流に位置し、リプレッサーが結合する DNA 領域である。
- D. 大腸菌では、1 種類の RNA ポリメラーゼによって、メッセンジャーRNA(mRNA)、リボソーム RNA(rRNA)、および転移 RNA(tRNA)の合成が触媒される。

(8) 小胞体に関する以下の説明のうち、誤っているものはどれか。

- A. 分泌タンパク質は、粗面小胞体に結合するリボソーム上で合成される。
- B. 分泌タンパク質は、ゴルジ複合体を輸送経路として分泌小胞に移動する。
- C. 分泌タンパク質は、そのカルボキシル末端にあるシグナル配列によって合成と同時に小胞体内へ移行する。
- D. 小胞体内には、新たに合成されたタンパク質の折りたたみを促進するシャペロンタンパク質がある。

(9) ユビキチン-プロテアソームシステムに関する以下の説明のうち、誤っているものはどれか。

- A. 26S プロテアソームは、真核生物における ATP 依存性プロテアーゼ複合体である。
- B. ユビキチンシステムは、活性化酵素 (E1)、結合酵素 (E2)、リガーゼ (E3) から構成されており、タンパク質分解の基質選択性を担っているのは活性化酵素 (E1) である。
- C. 真核細胞内には、ユビキチン化の逆反応を触媒する脱ユビキチン化酵素が存在する。
- D. ユビキチンは 76 個のアミノ酸からなるタンパク質で、真核生物では進化的に保存性が高いが、真正細菌には存在しない。

(10) レトロウイルスに関する以下の説明のうち、誤っているものはどれか。

- A. 感染により細胞をがん化させるレトロウイルスは、必ずがん遺伝子を持っている。
- B. レトロウイルスは RNA ウイルスの一種であり、宿主細胞へ感染した後、自身の RNA ゲノムから DNA を合成するために、自身のもつ逆転写酵素を用いる。
- C. レトロウイルスのプロウイルスは宿主ゲノム DNA に組み込まれるため、細胞分裂後も娘細胞のゲノム DNA に組み込まれて維持される。
- D. レトロウイルスを利用して細胞に人工的に遺伝子を導入することが可能である。

(問題 2 : 次ページに続く)

B. 以下の文章を読み、(1) - (4)の問いに答えなさい。

真核生物には3種類のRNAポリメラーゼが存在し、RNAポリメラーゼⅠは主に(ア)を、RNAポリメラーゼⅡは主に(イ)を、RNAポリメラーゼⅢは主に(ウ)を転写する。転写されたmRNA前駆体は、転写後速やかにキャップ構造と(エ)が付加される。mRNA前駆体は、成熟mRNAでは除かれる(オ)と成熟mRNAに保存される(カ)によって構成される。mRNA前駆体は、(キ)とよばれる仕組みにより(オ)が除かれて成熟mRNAとなる。その後、核膜を通過してリボソーム上でタンパク質に翻訳される。

- (1) 文章中の(ア)～(キ)に入るもっとも適切な言葉を以下の選択肢の中から選び、(ア)- ○ ○、(イ)- ××のように答えなさい。

【選択肢】： mRNA、28S rRNA、tRNA、poly U 配列、poly A 配列、エクソン、イントロン、スプライシング、スキッピング

- (2) キャップ構造の役割について簡単に2つ挙げなさい。
- (3) 葉緑体のrRNAにみられる特徴的な(キ)について、簡単に説明しなさい。
- (4) 遺伝子発現を調べる場合に、成熟mRNAの量をPCRで定量することができる。PCRはDNAを増幅するための反応であるが、どのようにしてPCRでRNA量を定量するのか、50字以内で説明しなさい。

C. 以下の文章を読み、(1) - (5)の問いに答えなさい。

真核細胞には、膜によって区画化された細胞内小器官が存在し、様々な役割を担っている。タンパク質の一部はミトコンドリアで合成されるが、そのほとんどは細胞質内のリボソームで合成される。その後、合成されたタンパク質は、それぞれの選別シグナル (sorting signal) にしたがって、核や小胞体、ミトコンドリア、ペルオキシソームなどへと輸送される。タンパク質の輸送には、①開閉型輸送 (gated transport) と②膜を通過する輸送 (transmembrane transport)、③小胞による輸送 (vesicular transport) の3種類がある。

- (1) 核膜孔複合体を通過するタンパク質輸送は、上記の①～③の何れが該当するか番号で書きなさい。
- (2) 核タンパク質が細胞質から核内に能動的に取り込まれるための特徴的なアミノ酸配列の名称を書きなさい。
- (3) ミトコンドリアへのタンパク質輸送機構について、hsp70 の働きに着目して簡潔に述べなさい。
- (4) 小胞体ストレス (Endoplasmic reticulum (ER) stress) について、100 字以内で簡単に説明しなさい。
- (5) 動物細胞を飢餓状態にするとオートファジー (自食作用) という現象が起こる。以下はオートファジーを説明した文章である。(ア)(イ)(ウ)に入る適切な語を、それぞれ下の選択肢の中から選びなさい。

細胞質成分の一部が (ア) によって取り囲まれ (イ) が形成される。次に (イ) が種々の分解酵素を含む (ウ) と融合することで (イ) 中の細胞質成分が分解される。この一連の現象をオートファジーという。

選択肢：【オートファゴソーム、核膜、隔離膜、ゴルジ体、細胞膜、
プロテアソーム、ペルオキシソーム、ミトコンドリア、リソソーム】

(問題2：終わり)

(このページは草稿用紙として使用してよい)

(Blank page for draft)

問題 3

A. 以下の (1) - (10) の文章を読み、それぞれの問いに最も適切なものを選択肢の中から 1 つ選び、その記号を(1) - A のように答えなさい。

(1) 次の遺伝学上の発見について20世紀になされたものはどれか。1 つ選びなさい。

- A. メンデルの遺伝形質の伝達様式の3法則（優劣，分離，独立の法則）
- B. ダーウィンの進化論
- C. ヒトの染色体の数の決定
- D. DNAの発見

(2) ヒトのメンデル遺伝について正しいのはどれか。1 つ選びなさい。

- A. 常染色体優性遺伝病は生殖細胞系列の突然変異により発症することもある。
- B. X連鎖優性遺伝病では罹患者は女性よりも男性が多い。
- C. X連鎖劣性遺伝病では父親から男児への変異の継承がある。
- D. 高頻度の常染色体劣性遺伝形質と常染色体優性遺伝形質は区別できる。

(3) 常染色体優性遺伝病について誤っているのはどれか。1 つ選びなさい。

- A. ホモ接合体は致死のことが多い。
- B. 孤発例の大部分は、新生突然変異である。
- C. 発症機構のひとつとして、ハプロ不全 (haploinsufficiency)がある。
- D. 分離比を乱す代表的な要因として、準優性遺伝と遺伝的異質性がある。

(4) いとこ同士の夫婦における子の近交係数として正しいのはどれか。1 つ選びなさい。

- A. 1/4
- B. 1/8
- C. 1/16
- D. 1/32

(5) 同胞（兄弟）にX連鎖劣性遺伝病に罹患した2人の男性を持つ女性がいます。彼女には罹患していない男児がひとりいます。今回新たに男児を妊娠した。この胎児が罹患者となる確率はどのくらいか。1つ選びなさい。

- A. $1/2$
- B. $1/4$
- C. $1/6$
- D. $1/8$

(6) 母が浸透率100%の常染色体優性遺伝病に罹患している20歳の男性がいます。この疾患は20歳までに60%の変異保有者が発症し、80歳までに100%の変異保有者が発症する。現在健康なこの男性が今後発症する確率はどのくらいか。1つ選びなさい。ただし、この家系における遺伝子変異に関する情報は無いものとする。

- A. $1/5$
- B. $2/7$
- C. $3/10$
- D. $2/5$

(7) 疾患頻度が4万人に1人の常染色体劣性遺伝病について、正しいのはどれか。1つ選びなさい。

- A. 第1子が発症した場合、次子の発症率は $1/2$ である。
- B. 患者の両親のいずれかが保因者である頻度は $2/3$ である。
- C. 一般集団における本疾患の保因者頻度は 200 人に 1 人と推定される。
- D. 患者の子が罹患していない場合、その子は 100%保因者である。

(8) あるX連鎖劣性遺伝病の保因者である女性が健常な男性と結婚した時に生まれる子供が男性であれば、その子はその疾病を発症する確率はおおよそ何%か。1つ選びなさい。

- A. 0%
- B. 25%
- C. 50%
- D. 75%

(9) 対立形質を表す遺伝子Aとaについて、Aは優性遺伝子、aは劣性遺伝子とする。表現型Aをもつ父親と表現型aをもつ母親の子が母と同じ劣性の表現型を示した場合、父の遺伝型として正しいのは以下のどれか。1つ選びなさい。

- A. AA
- B. Aa
- C. aa
- D. 特定できない

(10) 異なる染色体上に存在するAa Bb Ccの遺伝型をもつ両親から、aa bb ccの子供が生まれる割合として正しいのはどれか。1つ選びなさい。

- A. 1/2
- B. 1/4
- C. 1/8
- D. 1/64

(問題3：次ページに続く)

B. 以下の文章を読み、(1) - (7)の問いに答えなさい。

ある2倍体生物に、4対の対立形質を表す遺伝子Aとa、Bとb、Cとc、Dとdがある。A、B、C、Dは優性遺伝子で、a、b、c、dは劣性遺伝子である。さまざまな交雑実験を行った結果、以下のような結果が得られた。下の問いに答えよ。なお、表現型は[]で示す。

- ① 表現型が[AB]の親Mと、表現型が[ab]の親Nを交雑したところ、子の表現型の割合が[AB]、[Ab]、[aB]、[ab]=1:1:1:1となった。
- ② 遺伝子型がAaCcDdの親Pと、表現型が[ac]の親Qを交雑したところ、子の表現型の割合が[AC]、[Ac]、[aC]、[ac]=3:1:1:3となった。
- ③ ②の親Pと、表現型が[ad]の親Rを交雑したところ、子の表現型の割合が[AD]、[Ad]、[aD]、[ad]=1:4:4:1となった。
- ④ ②の親Pと、表現型が[cd]の親Sを交雑したところ、子の表現型の割合が[CD]、[Cd]、[cD]、[cd]=1:19:19:1となった。

(1) ①の[AB]を示す親Mの遺伝子型をA、a、B、bを用いて答えよ。

(2) ②のA/a、C/cの組換え価を求めよ。

(3) ③のA/a、D/dの組換え価を求めよ。

(4) ④のC/c、D/dの組換え価を求めよ。

(5) ①～④の結果から独立の関係にある遺伝子の組み合わせを全て答えよ。

(6) 親PのA、a、C、c、D、dの対立遺伝子のハプロタイプを記せ。

(例: ACDとacd)

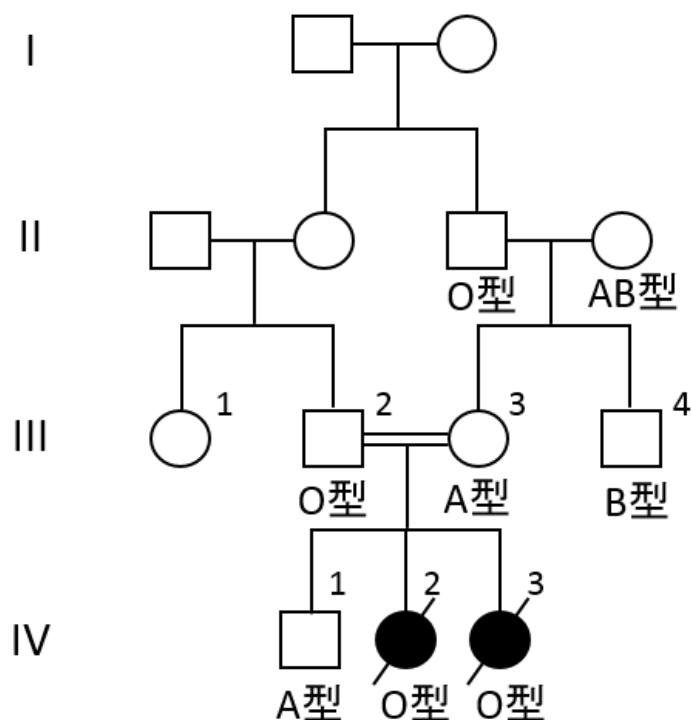
(7) 連鎖している遺伝子の染色体地図を作成せよ。ただし下記の例にならって、アルファベットの若い文字を左端に置き、組換え価と一致するように2遺伝子間の距離をハイフンで繋いで記載せよ。

例: A-B--Cとa-b--c

(AとBとC、aとbとcが連鎖し、遺伝子間の距離が1:2の場合)

C. 以下の文章を読み、下線部の問いに答えなさい。

ドーパミンβ水酸化酵素欠損症は、ドーパミンをノルアドレナリンに変換する酵素をコードする遺伝子 DBH の変異によって起こる先天代謝異常症で、乳児期に発症し常染色体劣性遺伝形式を呈する非常に稀な疾患である。DBH は染色体 9 番長腕にある血液型を決定する遺伝子 ABO の近くにあり、2 つの遺伝子間の組み換え率は経験的に 0.1 であると仮定する。下の家系図のあるいとこ婚の夫婦 (III-2 と III-3) の間に 3 人の子供が生まれたが、第 2 子、第 3 子がドーパミンβ水酸化酵素欠損症のために亡くなった。夫婦および子供の血液型を調べたところ、以下の家系図に示すように、父親は O 型、母親は A 型、第 1 子は A 型、第 2 子、第 3 子はともに O 型であった。第 1 子の変異アレルを 1 つ持つ保因者である確率を求め分数で示せ。ただし、一般集団の DBH 保因者率は 0% で、DBH、ABO 遺伝子に突然変異は起こらず、遺伝子変異は保因者および発症者の受精・胎児発達・出産に影響がないものとする。



(問題 3 : 終わり)

(このページは草稿用紙として使用してよい)

(Blank page for draft)

問題 4

A. 以下の(1) - (10)までの問いの文章を読み、続く選択肢の中から最も適切なものを1つ選び、その記号を(1) - A のように答えなさい。

(1) 自然免疫に関与するのはどれか。

- A. ナチュラルキラー (NK) 細胞
- B. 形質細胞
- C. ヘルパーT 細胞
- D. 細胞傷害性 T 細胞
- E. B 細胞

(2) ヒト免疫グロブリンとその特徴の組み合わせで正しいのはどれか。

- A. IgA 胎盤通過性を有する
- B. IgD 5 量体を形成する
- C. IgE III 型アレルギーに関与する
- D. IgG 4 つのサブクラスがある
- E. IgM 感染後期に産生される

(3) 人畜 (人獣) 共通感染症ではないものはどれか。

- A. 炭疽
- B. 結核
- C. 口蹄疫
- D. エキノコックス症
- E. ライム病

(4) 以下のうち、ケモカインはどれか。

- A. G-CSF
- B. RANTES
- C. IL-4
- D. IFN- γ
- E. TNF- α

(5) T細胞レセプター (TCR) に関する記述で誤っているものはどれか。

- A. MHC分子に結合した外来ペプチドを複合体として抗原認識する。
- B. 可変領域があるヘテロ二量体である。
- C. 分泌型として産生される。
- D. T細胞の大部分は $\alpha\beta$ 型TCRを、一部は $\gamma\delta$ 型TCRを発現する。
- E. CD3複合体 (γ 鎖、 δ 鎖、 ϵ 鎖) と ζ 鎖のシグナル伝達分子と会合する。

(6) B細胞特異的表面マーカーはどれか。

- A. CD2
- B. CD3
- C. CD11
- D. CD20
- E. CD80

(7) アレルギーに関する記述で誤っているものはどれか。

- A. I型アレルギーは、肥満細胞の脱顆粒を介した反応である。
- B. I型アレルギーの即時型は、ヒスタミンなどのメディエーターの放出が関与する反応である。
- C. II型アレルギーは、抗体が細胞表面や間質の抗原に直接反応することで組織障害が起こる。
- D. III型アレルギーでは、抗原抗体複合体が特定の組織に沈着する。
- E. IV型アレルギーの病態に関与するサイトカインはB細胞から産生される。

(8) ワクチンの記述に対して誤っているものはどれか。

- A. 弱毒生ワクチンは、不活化ワクチンに比べ、免疫原性が強く効果時間がより長く持続する。
- B. 不活化ワクチンは、主に体液性免疫を誘導する。
- C. 多価ワクチンとは、同一病原体の2種類以上の株に由来する抗原を含むワクチンをいう。
- D. 合成ペプチドワクチンは、一般に免疫の持続性が弱毒生ワクチンに比べて長い。
- E. DNAワクチンは、感染防御に関与する抗原をコードする遺伝子を挿入した発現プラスミドを用いたワクチンである。

(9) 蚊によって媒介される感染症は、次のどれか。

- A. インフルエンザ
- B. 狂犬病
- C. 天然痘
- D. マラリア
- E. エボラ出血熱

(10) 糞便中に排泄されたウイルスが、下水などを経て汚染した水あるいは食品を介して伝播されるものは、次のどれか。

- A. ポリオウイルス
- B. 麻疹ウイルス
- C. ヘンドラウイルス
- D. ジカウイルス
- E. ヒトライムウイルス

(問題4：次ページに続く)

B. 以下の文章を読み、下線に関する(1) - (2)の問いに答えなさい。

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) はレトロウイルス科レンチウイルス属に属し、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) を引き起こす。AIDS に罹患すると、適切な治療が施されない場合には重篤な全身性免疫不全により日和見感染症や悪性腫瘍を発症する。2015 年末現在、日本での HIV 感染者と AIDS 患者の総数は累計で 2 万 5 千人を突破した。また、世界中で感染者はおよそ 3500 万人、年間 210 万人の新規感染者と 150 万人の AIDS による死亡者が発生しており、HIV 感染症は人類が現在直面する最も深刻な感染症の一つである。ヒトの免疫機構によって HIV を完全に排除することは困難であり、HIV ワクチンの開発に際しても多くの問題点が指摘されている ⁽¹⁾。抗 HIV 治療により AIDS 発症抑制が可能となってきたが、感染者はほぼ一生にわたる服薬が必要で、副作用・薬剤耐性・高額医療費等の問題が生じている。また、強力な抗 HIV 治療を開始すると日和見感染症が発症、再発、再増悪する ⁽²⁾ ことがあるなどの問題もある。

(1) HIV ワクチンの開発に際しての問題点のうち、HIV 自体の特性に由来するものを 1 つ簡潔に説明しなさい。

(2) ①強力な抗 HIV 治療とはどのようなものか。簡潔に答えなさい。

②AIDS 患者に対して強力な抗 HIV 治療を開始すると日和見感染症が発症、再発、再増悪するのはなぜか。簡潔に答えなさい。

C. 以下の文章を読み、下線(1) - (5)に関連する以下の問いに答えなさい。

病原体のヒト体内への侵入に対して、宿主体内には、段階的に異なる機能的防御機構が備えられている。まず、体表面の皮膚、正常細菌叢などの物理・化学・生物学的障壁によって、病原体の侵入は抑えられている。咬傷や粘膜の損傷により病原体が体内に入ると、速やかに自然免疫が病原体を排除する。自然免疫により病原体を排除しきれない場合は、獲得免疫が発動する。

自然免疫には、病原体といった異物を認識する機構が備わっている。微生物の表面には、微生物に特異的にみられる分子構造の繰り返しパターンが存在する。これらは病原体関連分子パターン (PAMPs) ⁽¹⁾ と呼ばれる。宿主の免疫担当細胞 ⁽²⁾ は、これら PAMPs を認識する受容体であるパターン認識受容体 (PRRs) ⁽³⁾ を用いて病原体を関知し、これらのレセプターを介した活性化に伴い一連の免疫反応を誘導することによって異物を排除する。

獲得免疫において、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) が重要な働きをしている。MHC 分子は抗原が分解されてできたペプチド ⁽⁴⁾ と結合して、それを細胞膜へと輸送 ⁽⁵⁾ し、T 細胞に提示することによって、抗原特異的免疫反応を惹起する分子である。MHC 分子の細胞外ドメインにはペプチドを収容する溝が存在する。抗原ペプチドはこの溝に結合した形で提示され、T 細胞は抗原ペプチドと MHC 分子をセットで認識する。MHC 分子には、クラス I 分子とクラス II 分子 ^{(4) (5)} の 2 種類が存在するが、それぞれは細胞内の異なる場所でペプチドと結合して、二つの異なる機能の T 細胞を活性化する。

(1) 代表的な PAMPs を 3 つあげなさい。

(2) PRRs を備えている免疫担当細胞を 2 つあげなさい。

(3) 代表的な PRRs を 3 つあげなさい。

(4) MHC クラス I 分子およびクラス II 分子の機能について MHC 分子が結合するペプチドの起源の観点からそれぞれ簡潔に述べなさい。

(5) MHC クラス I 分子およびクラス II 分子の輸送経路についてそれぞれ簡潔に述べなさい。

(問題 4 : 終わり)

(このページは草稿用紙として使用してよい)

(Blank page for draft)

問題 5

A. 以下の(1) - (10)までの問いの文章を読み、それぞれの問いに (1) - A、(1) - A, B のように答えなさい。

(1) 細胞老化の指標として利用されている酵素活性を下の A～D より 1 つ選びなさい。

- A. 逆転写活性
- B. β -ガラクトシダーゼ活性
- C. DNA ヘリカーゼ活性
- D. リパーゼ活性

(2) ミトコンドリアから放出され、アポトーシス経路に関わる分子を下の A～D より 1 つ選びなさい。

- A. プロスタグランジン E2
- B. メバロン酸
- C. ユビキノン
- D. チトクローム c

(3) 脂肪酸は β 酸化を受けることで何に代謝されるか、下の A～D より 1 つ選びなさい。

- A. ピルビン酸
- B. アセチル-CoA
- C. NADPH
- D. 乳酸

(4) β 酸化が行われる細胞内の部位を下の A～D より 1 つ選びなさい。

- A. リソソーム
- B. ゴルジ体
- C. プロテアソーム
- D. ミトコンドリア

(5) ショウジョウバエの神経発生の研究から明らかになった側方抑制に関わるシグナル受容体を、下の A～D より 1 つ選びなさい。

- A. Notch
- B. Smoothened
- C. Frizzled
- D. Toll

(6) 基底膜を構成する細胞外マトリクスの構成成分ではない分子を、下の A～D より 1 つ選びなさい。

- A. カドヘリン
- B. ラミニン
- C. コラーゲン
- D. エンタクチン

(7) ユビキチン化された基質は細胞内のどこで分解されるか、下の A～D より 1 つ選びなさい。

- A. リソソーム
- B. エンドソーム
- C. プロテアソーム
- D. ミトコンドリア

(8) 次の A～E の組織および細胞の中で、外胚葉に由来するものを全て選びなさい。

- A. 内臓平滑筋
- B. 精子
- C. 腸管上皮細胞
- D. 神経細胞
- E. 汗腺

(9) 細胞の初期化を誘導する因子として知られる“山中因子”を、下の A～G より全て選びなさい。

- A. Oct3/4
- B. Sox2
- C. Klf4
- D. c-Myc
- E. c-Fos
- F. Stat3
- G. NFATc1

(10) 遺伝子欠損マウスの作成などに利用される多分化能を持つ細胞を、下の A～D より 1 つ選びなさい。

- A. ランゲルハンス細胞
- B. ES 細胞
- C. HEK293T 細胞
- D. アストロサイト

(問題 5 : 次ページに続く)

B. 次の文章を読み、下線部(X)と(Y)に関連した以下の(1) - (3)の問いに答えなさい。

田中博士は色々な方法を用いて血液の研究 (X) をしていますが、いつも人の役に立ちたいと考えながら、研究に励んでいます。ある日、田中博士は学生の山田さんに「骨髄ドナー登録をしようと考えているんだ。」と打ち明けました。すると山田さんは、「私は昨日、献血をしました。」と言いました。田中博士は、「骨髄提供と献血は別物なんだけど。」 (Y) と内心では思いましたが、何も言いませんでした。

(1) 以下の血液に関係する文章①～③において、空欄に当てはまる記号をそれぞれ A～D より 1 つ選び、(1) - ① - A のように答えなさい。

① 血管や血液細胞は () に由来する。

- A. 内胚葉
- B. 中胚葉
- C. 外胚葉
- D. 尾状葉

② 血小板を産生する細胞は () である。

- A. 好塩基球
- B. 単球
- C. ミクログリア
- D. 巨核球

③ マウスの () は出生までの間、造血器官として働く。

- A. 肝臓
- B. 心臓
- C. 腎臓
- D. 副腎

(2) 下線部 (X) の実験について、①マウスから血液の幹細胞を純化する方法と、②幹細胞としての能力を評価する方法を、それぞれ 100 字以内で説明しなさい。

(3) 下線部 (Y) の骨髄提供と全血献血の違いについて、それぞれの目的と必要とされる細胞種を中心に 150 字以内で説明しなさい。

C. 次の文章を読み、下線部(1) - (5)に関して、それぞれの問いに答えなさい。

多細胞生物の組織や器官が形成する際、細胞に様々な現象が起きる。体細胞の増殖では、1つの細胞が分裂して2つの娘細胞になる₍₁₎。さらに細胞は、さまざまな組織や器官において機能を獲得するために分化する。細胞の分化にはエピジェネティックな制御₍₂₎が重要と考えられている。細胞が増殖や分化をする一方で、細胞の積極的な死₍₃₎も組織や器官の形成に重要である。例えば、哺乳動物の指の形成には、発生途中で指の間の細胞死が必要である。

これらに加えて組織や器官形成に、細胞間相互作用が重要となる。タンパク質や脂質など様々な分子が、細胞間相互作用を介在する。相互作用する細胞間の距離が遠い場合、分泌型の因子が介在する。分泌タンパク質の多くは、細胞表面の()₍₄₎に結合することで、細胞内へ情報を伝達する。さらに組織や器官形成のために細胞自体が適切な場所へ移動する₍₅₎仕組みもある。

- (1) 下線部(1)の過程を表す細胞周期は G1 期、G2 期、S 期そして M 期に大きく分類される。細胞周期中のそれらの正しい順番を、下の A~D から1つ選びなさい。

- A. M-G1-G2-S-M
- B. G1-M-G2-S-G1
- C. G1-M-S-G2-G1
- D. G1-S-G2-M-G1

- (2) 下線部(2)に関して、ゲノム DNA に起きる化学修飾とその役割について 50 字以内で説明しなさい。

- (3) 下線部(3)において、ゲノム DNA に高頻度で起きる現象を 50 字以内で答えなさい。

- (4) 下線部(4)の空欄に当てはまる最も適切な語句を、下の A~F から1つ選びなさい。

- A. レセプター
- B. メディエーター
- C. リンカー
- D. アダプター
- E. インシュレーター
- F. ターミネーター

(問題 5 : 次ページに続く)

(5) 下線部(5)の現象を引き起こす分泌型タンパク質として最も適切なものを、下のA～Eから1つ選びなさい。

- A. アルブミン
- B. チューブリン
- C. スフィンゴシン 1-リン酸
- D. ケモカイン
- E. コレステロール

(問題5：終わり)

問題 6

A. 以下の(1) - (10)までの問いの文章を読み、続く選択肢の中から最も適切なものを選び、(1) - A, (1) - A, B のように答えなさい。

(1) がんとエピゲノムに関する記述について、最も適切なものを1つ記号で選べ。

- A. DNAアセチル化阻害剤は、がん抑制遺伝子の発現を上げることで治療効果を発揮する。
- B. がん細胞では、CpGアイランドにおける異常メチル化が高頻度に認められる。
- C. エピゲノム治療は、がん細胞で認められるゲノム変異を修正する治療法のことである。
- D. がん細胞におけるエピゲノム異常は、一般に不可逆的で治療標的にはなりにくい。

(2) がんとオートファジーに関する記述について、誤っているものを1つ記号で選べ。

- A. オートファジーは、がん細胞の薬剤耐性を促進することがある。
- B. オートファジーには、正常細胞のがん化を抑制する作用がある。
- C. 抗マラリア薬として開発されたクロロキンには、オートファジー抑制作用があり、抗がん剤としても注目されている。
- D. 活発に増殖するがん細胞ではオートファジーによるタンパク質の合成が亢進している。

(3) 感染症により発がんのリスクが上がる事が知られている。そのような例について、正しい組み合わせを 2つ記号で選べ。

- A. EB ウイルス: 肺がん
- B. C 型肝炎ウイルス: 肝細胞がん
- C. ヒトパピローマウイルス: 子宮頸がん
- D. ヘリコバクター・ピロリ: 大腸がん

(4) がん細胞におけるワールブルグ効果に関する記述について、誤っているものを1つ記号で選べ。

- A. Positron Emission Tomography (PET) 検査は、ワールブルグ効果を応用したものである。
- B. がん細胞ではブドウ糖の取り込みが亢進している。
- C. がん細胞ではミトコンドリアでの酸化的リン酸化が亢進している。
- D. がん細胞は主に解糖系で ATP を産生している。

(5) がんで高頻度にゲノム異常を認めるシグナル伝達分子と、それに関する説明として、誤っている組合せを1つ選べ。

- A. Abl - 非受容体型チロシンキナーゼ
- B. EGFR - 受容体型セリン／トレオニンキナーゼ
- C. Ras - GTP 結合タンパク質
- D. CBL - ユビキチンリガーゼ

(6) 1つの白血病細胞が1日に1回分裂して増殖すると、骨髓全体を占拠する(約 2×10^8 個まで増える)のに28日かかる。この時、骨髓の25%を占めるのにかかる日数について、最も適切なものを1つ記号で選べ。ただしこの問題では、白血病細胞は同じ速度で単調に分裂を続けるものとする。また正常細胞との競合、白血病細胞のアポトーシス、腫瘍不均一性は考慮しない。

- A. 3日
- B. 7日
- C. 14日
- D. 26日

(7) がんの転移について述べた以下の記述のうち、誤っているものを1つ記号で選べ。

- A. がん細胞における未分化な幹細胞様の性質獲得は、転移を促進する。
- B. 原発巣におけるE-カドヘリンの発現上昇は、転移を促進する。
- C. マトリックス・メタロプロテアーゼの活性化は、転移を促進する。
- D. 原発巣における上皮間葉転換は、転移を促進する。

(8) がんの特徴として誤っているものを1つ記号で選べ。

- A. 持続する増殖シグナル
- B. 足場非依存性の喪失
- C. 血管新生の促進
- D. 細胞死への抵抗性

(9) 環境要因により、発がんのリスクが上がる例が知られている。そのような例について、誤っている組み合わせを1つ記号で選べ。

- A. 喫煙 - 肺がん
- B. 飲酒 - 肝細胞がん
- C. アスベスト - 胸膜中皮腫
- D. 紫外線 - 大腸がん

(10) がん治療に用いられる抗体医薬に関する以下の記述のうち、正しいものを1つ記号で選べ。

- A. 抗体医薬は小分子化合物に比べ、一般に分子標的に対する特異性が低い。
- B. 抗がん作用を持つ代表的な抗体医薬として、イマチニブ、ゲフィチニブなどが挙げられる。
- C. マウスで作製されたモノクローナル抗体は、一般に抗原性が低いため、そのまま医薬品化される。
- D. 抗体医薬の抗がん作用機序の一つに、ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: 抗体依存性細胞傷害活性)がある。

(問題6：次ページに続く)

B. 以下の文章を読み、下線(X) - (Z)について、関連する問い(1) - (8)に答えなさい。

がんは様々な遺伝子の異常によって引き起こされるが、それらの異常の多くは、がん遺伝子の活性化もしくはがん抑制遺伝子の不活性化 (X) のいずれかに大別される。近年では、次世代シーケンシング技術の発達により、個々のがんが有するゲノム異常を系統的に解読した、膨大な情報量のデータベースが構築されている。これらの解析で明らかになったこととして、がん細胞内で生じているゲノム変異の中でも、その一部ががん化に機能していること (Y)、ひとくちにごんと言っても、ゲノム上の変異総数の平均値は、由来となる臓器ごとに大きく異なること (Z) などが挙げられる。

下線 (X) に関連して、以下の間に答えなさい。

- (1) 一般にがん抑制遺伝子として機能するものを以下の選択肢の中から 3つ 選び、記号で答えなさい。

(A) *RB* (B) *KRAS* (C) *BRAF* (D) *BRCA1* (E) *PTEN* (F) *MET*

- (2) 以下の図 (ア) および (イ) は、ある種のがん遺伝子もしくはがん抑制遺伝子について、がんゲノム解析の結果明らかとなった変異部位の頻度分布を表したものである。これらのうち、典型的ながん抑制遺伝子における変異部位の頻度分布を表しているのはどちらか、記号で答えなさい。さらに、それを選択した理由について、(ア) および (イ) における変異部位の頻度分布の特徴を説明しながら 150 字以内 で述べなさい。

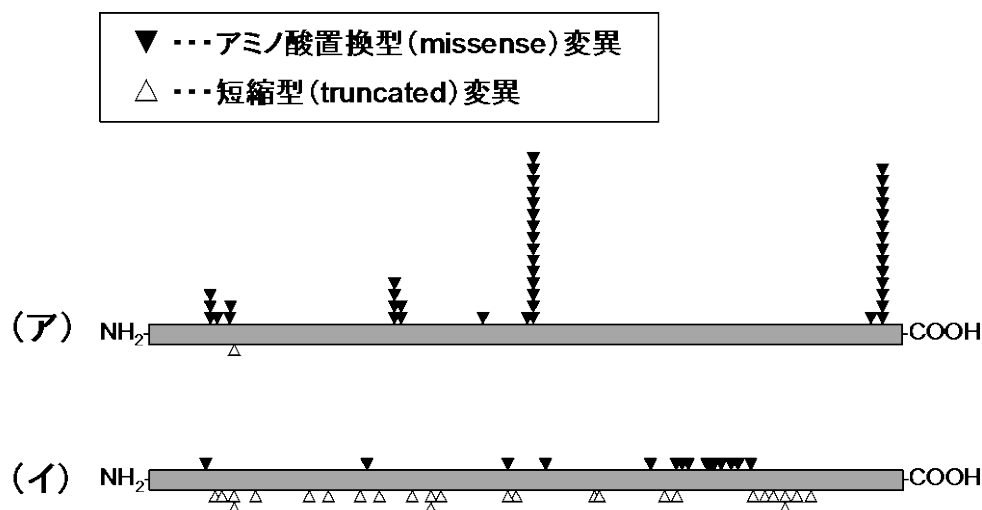


図 引用改変: Vogelstein *et al.* *Science* 339: 1546-1558 (2013)

図の説明 | 灰色の長いバーは遺伝子産物(タンパク質)であり、「NH₂」はアミノ末端、「COOH」はカルボキシル末端である。「▼」および「△」は遺伝子変異の位置を表し、その個数は当該変異の相対的頻度を表す。

下線 (Y) に関連して、以下の問いに答えなさい。

- (3) がんでは塩基レベルの変異に加えて、転座や増幅、欠失といった染色体レベルの異常も認められる。以下の選択肢のうち、がんにおける染色体レベルの異常と直接関係のないものを1つ選び、記号で答えなさい。

- A. ヘテロ接合性の消失
- B. 核膜の崩壊
- C. 紡錘体チェックポイントの異常
- D. 中心体の複製異常
- E. 二重微小 (ダブルマイニュート) 染色体

- (4) がん化に機能している遺伝子産物に対して特異的に作用する治療薬を分子標的治療薬と呼ぶが、分子標的治療薬がそれ以外の従来型の抗がん剤 (シスプラチンやビンクリスチンなど) と比べて優れている点を2つ挙げ、全体で 150 字以内で述べなさい。

- (5) 次のがん治療標的のうち、小分子化合物と抗体 (免疫グロブリン) のいずれもが臨床治療薬となっているものはどれか。最もふさわしいものを1つ選び、記号で答えなさい。

- A. ポリ (ADP-リボシル) 化酵素
- B. BCR-ABL キメラ遺伝子タンパク質
- C. プロテアソーム
- D. 上皮成長因子受容体
- E. アンドロゲン受容体

下線 (Z) に関連して、以下の問いに答えなさい。

- (6) ゲノム上の変異総数が特に多いがんとして、肺がんや悪性黒色腫 (皮膚がんの一種) が挙げられる。逆に、変異総数が少ないがんとして、白血病や脳腫瘍などが挙げられる。肺がんや悪性黒色腫では変異総数が多い理由を 120 字以内で述べなさい。

- (7) 大腸がんのゲノム上の変異総数は、肺がんや悪性黒色腫と比較しておよそ半分程度であるが、あるタイプの大腸がんでは例外的に、肺がんや悪性黒色腫よりも5倍程度多くの変異が認められる。このようなタイプのがんで多くの変異が認められる原因として、どのような機能を持った遺伝子の働きが損なわれていると考えられるか、その理由とともに 120 字以内で説明しなさい。

(問題 6 : 次ページに続く)

(8) (7)で述べたような、ゲノム上の変異総数が極めて多いがんに対して、近年高い効果が示されている治療薬がある。この治療薬は、以下のどれを標的としたものか、最もふさわしいものを1つ選び、記号で答えなさい。

- A. ヒストン脱アセチル化
- B. タンパク質分解
- C. 血管新生
- D. 免疫チェックポイント
- E. 上皮間葉転換

(問題6：終わり)

(このページは草稿用紙として使用してよい)

(Blank page for draft)

問題 7

n が正の整数、関数 $f(n), g(n)$ が大きさ n の問題を解く計算時間を表現するとき、 $f(n)$ の漸近的上界 $O(g(n))$ と漸近的下界 $\Omega(g(n))$ を以下の関数の集合で定義する。

- $O(g(n)) = \{f(n) \mid \text{正の定数 } c_0, n_0 \text{ が存在し、任意の } n \geq n_0 \text{ に対し } 0 \leq f(n) \leq c_0 g(n)\}$
- $\Omega(g(n)) = \{f(n) \mid \text{正の定数 } c_0, n_0 \text{ が存在し、任意の } n \geq n_0 \text{ に対し } 0 \leq c_0 g(n) \leq f(n)\}$

次の問に答えよ。

- (1) $f(n) = 2^{2n}$ が $O(2^n)$ および $\Omega(2^n)$ に含まれるか否か証明せよ。
- (2) $f(n) = \sum_{i=1}^n (1/i)$ が $O(\log n)$ および $\Omega(\log n)$ に含まれるか否か証明せよ。
- (3) 実数 x 以下の最大の整数を $\lfloor x \rfloor$ と記述する。 $f(1) = 1$ および $f(n) = f(\lfloor n/2 \rfloor) + n$ (ただし $n \geq 2$) を満たす $f(n)$ が、 $O(n)$ および $\Omega(n^2)$ に含まれるか否か証明せよ。

問題 8

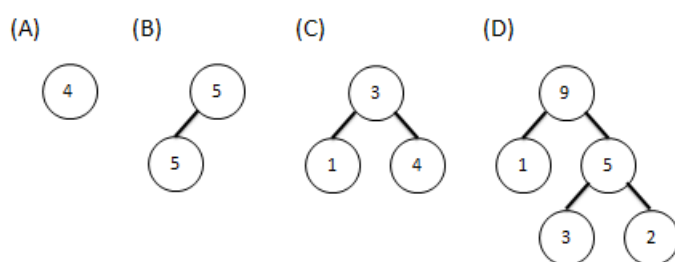
A を正のランク r をもつ n 行 m 列実行列とする。そのような A は特異値分解 $A = U\Sigma V^T$ をもつ。ここで U 、 V は n 行 r 列、 m 行 r 列実行列で、 $U^T U = I_r$ 、 $V^T V = I_r$ を満たす (I_d : d 行 d 列単位行列、 M^T : 行列 M の転置行列)。 Σ は r 行 r 列実対角行列で、その対角要素 $\Sigma_{kk} = \sigma_k, (k = 1, \dots, r)$ は、 $\sigma_1 \geq \dots \geq \sigma_r > 0$ を満たす。

- (1) 行列 $A^T A$ の正の固有値と対応する正規化された固有ベクトルを全て求めよ。
- (2) 線形写像 $T_A: \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$ を $T_A(x) = Ax$ で定義する。 T_A が全射になるのは、 n, m, r がどのような条件を満たすときか。また、 T_A が単射になるのは、 n, m, r がどのような条件を満たすときか。
- (3) $A^+ = V\Sigma^{-1}U^T$ を A の疑似逆行列と呼ぶ。 $B = (I_m - A^+A)$ とおき、線型写像 $T_B: \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m$, $T_B(x) = Bx$ と定義する。像 $\text{Im}(T_B) = \{Bx | x \in \mathbb{R}^m\}$ は、核 $\text{Ker}(T_A) = \{x \in \mathbb{R}^m | Ax = 0_n\}$ と線形同型であることを示せ (0_d は d 次元零ベクトル)。
- (4) $x = x_1 + x_2$ ($x_1 = Bx$, $x_2 = (x - x_1)$) は直交分解であることを示せ。
- (5) $b \in \mathbb{R}^n$ に対し $x_0 = A^+b \in \mathbb{R}^m$ とおく。 $x = x_0$ は、 $(Ax - b)^T(Ax - b)$ を最小化することを示せ。(ヒント: $Ax - b = A(x - x_0) + (Ax_0 - b)$)

問題 9

二分ヒープ木とは、整数の値をラベルに持つ二分木であって、親ノードが子ノードより小さな値を持たないものであるとする。また、木 T の高さを $h(T)$ と表記する。以下の問いに答えよ。

- (1) 以下の中から二分ヒープ木であるものを全て選べ。

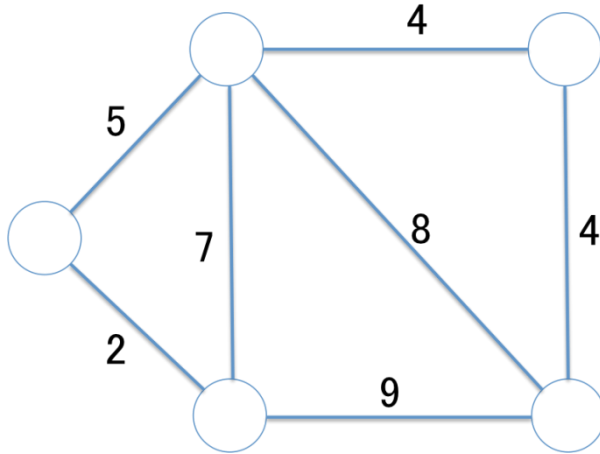


- (2) 高さ 2 の二分木 T が与えられている。ノードとその子ノードのラベルを交換する操作をたかだか 1 回行って T を二分ヒープ木とするアルゴリズムを示せ。
- (3) 二分ヒープ木 T_1, T_2 が与えられている。木 T は根ノード r に T_1, T_2 を連結したものである。すなわち、 T_1, T_2 の根ノードが r の子となる。木 T から二分ヒープ木 T' を作る最悪時間計算量 $O(\max(h(T_1), h(T_2)))$ のアルゴリズムを示せ。
- (4) 二分木 T が与えられたとき、ノードとその子ノードのラベルを交換する操作を必要なだけ繰り返して T を二分ヒープ木とする最悪時間計算量 $O(2^{h(T)})$ のアルゴリズムを示せ。
- (5) (4) で示した操作を用いて整数配列を降順にソートするアルゴリズムと、配列の要素数に対する最悪時間計算量を示せ。

問題 1 0

グラフに関する以下の設問に答えよ。

- (1) 無向グラフにおいて、各頂点の次数の和は、辺の数の二倍に等しいことを示せ。
- (2) 頂点集合 V 、辺集合 E を持つグラフ $G(V, E)$ が木であるとき、 $|E| = |V| - 1$ であることを証明せよ。
- (3) 無向グラフ $G(V, E)$ において、 $T \subseteq E$ である辺集合に関して、グラフ $S(V, T)$ が木であるならば、 S を G の全域木と呼ぶ。また、重みつきグラフの全域木のうち、辺の重みの総和が最小のものを最小全域木と呼ぶ。次のグラフの最小全域木を求めよ。



- (4) $S(V, T)$ と $S'(V, T')$ を、グラフ G における任意の二つの異なる全域木とする。ある辺 $e' \in T' - T$ に対して、 $(T - \{e\}) \cup \{e'\}$ が全域木となるような辺 $e \in T - T'$ が存在することを証明せよ。

問題 1 1

実数値の互いに独立な確率変数 X_1, \dots, X_n の分布関数は同一であり、 $F(x)$ であるとする。

$$F(x) = P(X_i \leq x), i = 1, \dots, n$$

X_1, \dots, X_n を小さい順に並び替えた確率変数を $X_{(1)}, \dots, X_{(n)}$ と記述する。

(1) $X_{(1)}$ の分布関数を求めよ。

(2) $X_{(n)}$ の分布関数を求めよ。

(3) 任意の k に関して、 $X_{(k)}$ の分布関数を求めよ。

(4) $F(x)$ が $[0,1]$ の区間上の一様分布であるとき、 $X_{(1)}$ の期待値を求めよ。

問題 1 2

長さ n, m ($n \geq 0, m \geq 0$) の文字列 $x = x[1] \cdots x[n]$ 、 $y = y[1] \cdots y[m]$ に対し、共通部分文字列

の集合を $S = \left\{ \begin{pmatrix} i_1, \dots, i_r \\ j_1, \dots, j_r \end{pmatrix} \middle| \begin{array}{l} r: \text{positive integer,} \\ 1 \leq i_1 < \dots < i_r \leq n, \\ 1 \leq j_1 < \dots < j_r \leq m, \\ x[i_k] = y[j_k], k = 1, \dots, r \end{array} \right\}$ と定義する。

ここで、 r は共通部分文字列 $\begin{pmatrix} i_1, \dots, i_r \\ j_1, \dots, j_r \end{pmatrix}$ の長さを表す。最長の共通部分文字列の長さを $l(x, y)$

と表す。 $S = \emptyset$ のときは $l(x, y) = 0$ とする。

(1) 文字列 z の長さ k の接頭辞、接尾辞をそれぞれ z_k^p, z_k^s と表記する。この時、 $\alpha[i, j] = l(x_i^p, y_j^p)$ 、 $\beta[i, j] = l(x_{n-i+1}^s, y_{m-j+1}^s)$ と定義する ($1 \leq i \leq n, 1 \leq j \leq m$)。

$1 < i, 1 < j$ の場合に、 $\alpha[i, j]$ を $\alpha[i-1, j-1]$ 、 $\alpha[i-1, j]$ 、 $\alpha[i, j-1]$ から計算するための再帰式を述べよ。また、 $i < n, j < m$ の場合に $\beta[i, j]$ を $\beta[i+1, j+1]$ 、 $\beta[i+1, j]$ 、 $\beta[i, j+1]$ から計算するための再帰式を述べよ。

(2) $x = \text{ACTGG}$ 、 $y = \text{ACACG}$ について行列 α, β を計算せよ。

(3) 行列 α が与えられている時、最長部分文字列を一つ求める関数の擬似コードを書け。

(4) 行列 α, β が与えられている時、 x の文字位置 i ($1 \leq i \leq n$) を共通部分に含む共通部分文字列の集合で最長の要素の長さを計算する関数の擬似コードを書け。

(このページは草稿用紙として使用してよい)
(Blank page for draft)

(このページは草稿用紙として使用してよい)
(Blank page for draft)