

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

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

メディカルゲノム専攻・情報生命科学専攻

Department of Medical Genome Sciences, Department of Computational Biology

平成 27(2015) 年度

2015 School Year

大学院入学試験問題

Graduate School Entrance Examination Question Booklet

専 門 科 目

Specialties

平成 26 年 8 月 4 日(月)

Monday, August 4, 2014

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 43 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 43 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 Question 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。
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もっとも適切なものを一つ選び、その記号を書きなさい。

- (1) 中性条件下で正電荷をもつアミノ酸の組み合わせはどれか。
- A. Arg (アルギニン)、Thr (トレオニン)
 - B. Lys (リジン)、His (ヒスチジン)
 - C. Cys (システイン)、Ser (セリン)
 - D. Gln (グルタミン)、Asn (アスパラギン)
- (2) pH11 の溶液中でアミノ酸の側鎖のアミンが陽イオン化しているものはどれか。
- A. Arg (アルギニン ; pK=12)
 - B. Lys (リジン; pK=10.2)
 - C. His (ヒスチジン ; pK=6.5)
 - D. Lys (リジン; pK=10.2) と His (ヒスチジン ; pK=6.5)
- (3) タンパク質の代表的な二次元構造である α ヘリックスは何アミノ酸残基ごとに1回転する規則的ならせん構造か。
- A. 3.0
 - B. 3.6
 - C. 4.6
 - D. 5.0
- (4) タンパク質を解析する上で一般的な技法である“ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)ポリアクリルアミドゲル電気泳動”についてどの文が正しいか。
- A. タンパク質を SDS で可溶化するとタンパク質には正に荷電した界面活性剤が結合しているためタンパク質の電荷は隠され、電場をかけるとゲル中を陰極から陽極へ移動する。
 - B. タンパク質を SDS で可溶化するとタンパク質には負に荷電した界面活性剤が結合しているためタンパク質の電荷は隠され、電場をかけるとゲル中を陰極から陽極へ移動する。
 - C. タンパク質を SDS で可溶化するとタンパク質には正に荷電した界面活性剤が結合しているためタンパク質の電荷は隠され、電場をかけるとゲル中を陽極から陰極へ移動する。
 - D. タンパク質を SDS で可溶化するとタンパク質には負に荷電した界面活性剤が結合しているためタンパク質の電荷は隠され、電場をかけるとゲル中を陽極から陰極へ移動する。

<<問 1 A つづく>>

- (5) 等電点が 11 であるタンパク質が pH7.0 の緩衝液中で吸着すると予想される最も適当なカラムはどれか。
- A. 疎水カラム
 - B. 陽イオン交換カラム
 - C. 陰イオン交換カラム
 - D. いずれのカラムにも吸着しない
- (6) ペントースリン酸経路の出発物質はどれか。
- A. グルコース-6-リン酸
 - B. フルクトース-6-リン酸
 - C. グリセルアルデヒド-3-リン酸
 - D. 3-ホスホグリセリン酸
- (7) 以下の記述のうち誤っているものはどれか。
- A. グルコキナーゼは肝臓と腎臓に存在する。
 - B. ヘキソキナーゼはグルコースを利用する動物細胞全てに存在する。
 - C. ホスホフルクトキナーゼはアロステリック酵素である。
 - D. 解糖系では 1 分子のグルコースから 2 分子の乳酸が生じる。
- (8) 原子の性質に関する以下の記述のうち誤っているものはどれか。
- A. 硫黄、酸素、炭素、窒素のうち、最も電気陰性度が大きい原子は酸素である。
 - B. イオン化エネルギーが大きい原子ほど陽イオンになりやすい。
 - C. 希ガス以外の原子においては、電子親和力が大きい原子ほど陰イオンになりやすい。
- (9) 試料の純度を測定する実験方法として不適当なものはどれか。
- A. 蛍光スペクトル
 - B. SDS 電気泳動
 - C. ゲルクロマトグラフィー
 - D. 沈降速度
- (10) 次の文章のうち正しいものはどれか。
- A. 生体内の脂肪酸の酸化的分解経路は分子のカルボキシ末端側から進行する。
 - B. 偶数個の炭素原子からなる脂肪酸のみが酸化的分解でアセチル CoA を生じる。
 - C. アセチル CoA を 8 分子使ってパルミチン酸 1 分子が生成するときに、8 分子の ATP が消費される。
 - D. ヒトの体内では不飽和脂肪酸は合成できないため、食物から摂取しなければならない。

B. 以下の文章を読み、以下の(1)~(6)の質問に答えなさい。

酵素反応の多くは、単純なミカエリスメンテンの反応速度論に従う。

$$v \text{ (反応速度)} = V_{\max}[S] / ([S] + K_m)$$

V_{\max} = 最大速度、 $[S]$ = 基質濃度、 K_m = ミカエリス定数 である。

- (1) 以下の文章中の (ア)、(イ) に当てはまる組み合わせとして最も適切なものを、続く A-D の選択肢から一つ選びなさい。

一般に K_m 値は、その値が小さいほど基質との結合は (ア)、酵素の基質親和性のおおよそその尺度であり、 $v = (\text{イ}) V_{\max}$ での基質濃度 $[S]$ の値に等しい。

- A. 強く、1/2
- B. 強く、2
- C. 弱く、1/2
- D. 弱く、2

- (2) ミカエリスメンテンの酵素反応速度論では、基質濃度が K_m 値より非常に低い場合 ($[S] \ll K_m$) には反応速度と v と基質濃度 $[s]$ との関係はどうなるか。簡潔に 1 文で説明しなさい。

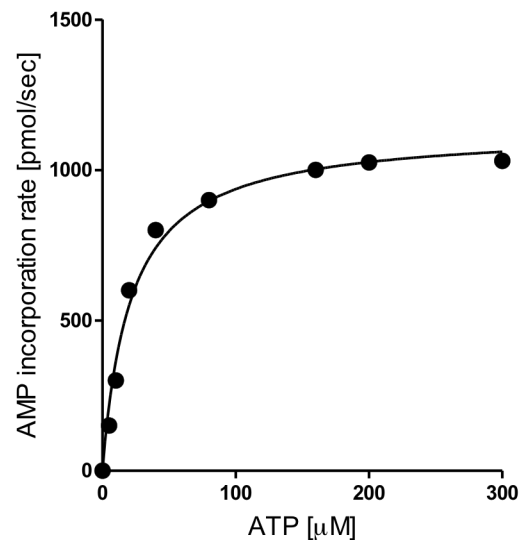
<<問 1 B つづく>>

RNA の 3'末端へ ATP を転移する酵素（RNA アデニル化酵素）の速度論的解析を行った。
この酵素は以下に示すように RNA 1 分子に対して、1 分子の ATP 分子を転移する。



RNA を十分量 (25 μM)、酵素を 100 nM 用いて、基質である ATP 濃度を変化させた時の RNA への ATP 転移速度 v [pmol/秒] を測定したところ、以下に示す測定データが得られた。

ATP [μM]	v [pmol/秒]
0	0
5	150
10	300
20	600
40	800
80	900
160	1000
200	1025
300	1030



(3) 正確な K_m 値、 V_{max} 値を得るためには、ミカエリス・メンテンの式をラインウィーバー・バークプロットへ変換する。(a) (b)に入る適切な記号を記しなさい。

$$1/v = 1/(a) + K_m/\{ V_{max} (b) \}$$

(4) 以下の A-D の選択肢から ATP の K_m 値として、もっとも近いものを一つ選びなさい。

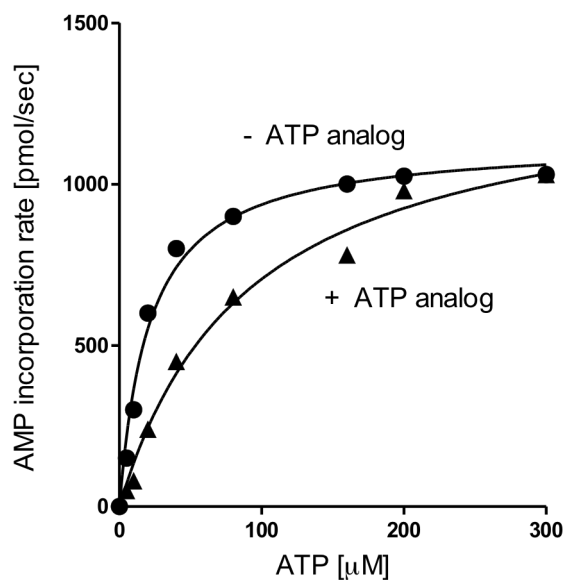
- A. 5 [μM]
- B. 20 [μM]
- C. 40 [μM]
- D. 60 [μM]

(5) 定常状態での RNA に対する K_m 値を決定するには ATP 濃度をどの程度の値で固定して測定するのが適切か。以下の A-D の選択肢から使用する ATP 濃度として、もっとも適切なものを一つ選びなさい。

- A. 0.4 [μM]
- B. 4 [μM]
- C. 8 [μM]
- D. 400 [μM]

<<問 1 B つづく>>

加水分解しない ATP アナログを反応液に加えて、基質である ATP 濃度を変化させた時の RNA への ATP 転移速度 v [nmol/秒]を測定し、ATP 濃度を横軸、ATP 転移速度 v を縦軸にプロットしたところ以下の様な曲線が得られた。



(6) この測定結果から、ATP アナログは酵素反応にどのように作用している可能性が考えられるか、簡潔に説明しなさい。ただし、説明文に K_m 、 V_{max} 、競争阻害 の3つの単語を用いること。

(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)までの問いの文章を読み、続く選択肢の中からもっとも適切なものを1つ選び、その記号を書きなさい。

- (1) 真核生物の RNA ポリメラーゼのうち、tRNA を転写するものはどれか。
- A. RNA ポリメラーゼ I
 - B. RNA ポリメラーゼ II
 - C. RNA ポリメラーゼ III
 - D. RNA ポリメラーゼ IV
- (2) 葉緑体に関する説明として間違っている文はどれか。
- A. 葉緑体の内膜は折り畳まれて表面積を増大し、ATP を効率良く生産する。
 - B. 葉緑体では、クロロフィルが光を吸収し、生じた励起状態の電子を光化学系が捕捉することにより高エネルギー電子を獲得する。
 - C. 葉緑体は、光合成の他にも窒素代謝やアミノ酸合成など、植物細胞において重要な生合成を行っている。
 - D. 葉緑体の多くの mRNA は、転写されたあと塩基置換などの RNA エディティングを受ける。
- (3) RNA ポリメラーゼは、鋳型 DNA に相補的な RNA を合成する際に、一番初めのヌクレオチドから合成を開始できるが、DNA ポリメラーゼでは、予め一定の長さ以上の相補的な RNA または DNA が合成開始に必要である。このような RNA または DNA を何と呼ぶか。
- A. プロモーター
 - B. イントロン
 - C. プライマー
 - D. ポリ A 配列
- (4) DNA を複製するためには、二本鎖をほどく必要がある。この反応を触媒する酵素はどれか。
- A. ヘリカーゼ
 - B. リガーゼ
 - C. ポリ A ポリメラーゼ
 - D. ターミナルデオキシリボヌクレオチジルトランスフェラーゼ

<<問 2 A つづく>>

- (5) 真核生物の転写は転写開始点から何千塩基対も離れた DNA 領域からも促進される場合がある。この DNA 領域を何と呼ぶか。
- A. サイレンサー
 - B. リンカー
 - C. エンハンサー
 - D. プロモーター
- (6) 一つの遺伝子の一次転写産物に存在する複数のエキソンがスプライシングの違いで異なるエキソンの組み合わせの mRNA を産生することがある。エキソン組成の異なる mRNA から翻訳されたタンパク質を何と呼ぶか。
- A. アイソフォーム
 - B. ホモログ
 - C. パラログ
 - D. ヘテロダイマー
- (7) アミノ酸と共有結合し、アンチコドンを持つ RNA はどれか。
- A. メッセンジャーRNA
 - B. トランスファーRNA
 - C. リボソーム RNA
 - D. マイクロ RNA
- (8) 翻訳におけるポリペプチド鎖伸長には GTP の加水分解が必要である。GTP 加水分解活性を持たない翻訳伸長因子はどれか。
- A. EF-Tu/eEF-1A
 - B. EF-Ts/eEF-1B
 - C. EF-G/eEF-2
 - D. 該当なし (A-C のいずれも GTP 加水分解活性を持つ。)
- (9) ミトコンドリアの主要な機能として正しいものはどれか。
- A. タンパク分解
 - B. 糖鎖付加
 - C. 嫌氣的代謝系における糖代謝による ATP 産生
 - D. 好氣的代謝系における酸化的リン酸化による ATP 産生

<<問 2 A つづく>>

(10) ペルオキシゾームでは有機物の酸化が行われ、その過程で有毒な過酸化水素が発生する。過酸化水素は更に水と酸素に分解されるが、この過酸化水素の分解反応を触媒する酵素はどれか。

- A. オキシダーゼ
- B. カタラーゼ
- C. スーパーオキシドディスムターゼ
- D. NADH デヒドロゲナーゼ

B. 以下の文章を読み、以下の(1)~(7)の質問に答えなさい。

大腸菌の様な単細胞生物であっても、環境に応じて巧妙に遺伝子発現を調節することが知られている。例えば、グルコースの代わりにラクトースを大腸菌に与えると、β ガラクトシダーゼ ⁽¹⁾ や、β ガラクトシドパーミアーゼ ⁽²⁾、ガラクトシドアセチルトランスフェラーゼといった一連の酵素が合成され ⁽³⁾、ラクトースを炭素源として利用できるようになる。しかし、グルコースとラクトースの両方が存在するときは、これらの酵素は作られず、グルコースが優先的に利用される。この遺伝子発現制御は転写レベルでは、lac リプレッサータンパク質 (LacI) による「負の調節」⁽⁴⁾ と、サイクリック AMP 受容体タンパク質 (CAP あるいは CRP) による「正の調節」⁽⁵⁾ という二つのしくみによって達成されている。βガラクトシダーゼ遺伝子やその発現調節のしくみは、lac リプレッサーの強力な DNA 結合阻害剤であるイソプロピル-β -チオガラクトピラノシド (IPTG) ⁽⁶⁾とともに、pUC プラスミドを用いた組み換えコロニーの青白選抜や、pET プラスミドを用いた T7 RNA ポリメラーゼの発現誘導を介した組み換えタンパク質の大量発現 ⁽⁷⁾など、様々な形で応用されている。

- (1) βガラクトシダーゼが触媒する主反応として適切なものはどれか、記号で答えなさい。
- A. グルコース → ラクトース + ガラクトース
 - B. ラクトース → グルコース + ガラクトース
 - C. ガラクトース → ラクトース + グルコース
- (2) βガラクトシドパーミアーゼのはたらきとして適切なものはどれか。
- A. ラクトースの細胞内への輸送を行う
 - B. ラクトースの細胞外への輸送を行う
 - C. ガラクトースの細胞内への輸送を行う
 - D. ガラクトースの細胞外への輸送を行う
- (3) このように同時に発現が制御される複数の遺伝子が存在するゲノム上のひとつの転写単位のことを一般に何と呼ぶか。
- (4) lac リプレッサータンパク質による「負の調節」とはどのようなものか、環境に応答するしくみを含めて簡潔に文章で説明しなさい。
- (5) サイクリック AMP 受容体タンパク質による「正の調節」とはどのようなものか、環境に応答するしくみを含めて簡潔に文章で説明しなさい。

<<問 2 B つづく>>

- (6) IPTGが*lac* リプレッサーの強力なDNA結合阻害剤である理由として適切なものを選べ。
- A. IPTGは*lac* リプレッサーと不可逆的に共有結合するから。
 - B. IPTGは*lac* リプレッサーを分解する働きがあるから。
 - C. IPTGは*lac* リプレッサー四量体を単量体に解離させるから。
 - D. IPTGは β ガラクトシダーゼによって分解されないから。
- (7) これら2つの応用例の中からどちらか1つのみを選び、その原理を簡潔に文章で説明しなさい。

(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)までの問いを読み、指示に従い答えなさい。

(1) 自然選択説の提唱者を二人選び、記号で答えなさい。

- A. Carl von Linné
- B. Charles Robert Darwin
- C. Hugo Marie de Vries
- D. Thomas Hunt Morgan
- E. Alfred Russel Wallace

(2) 遺伝学の父と呼ばれる科学者を一人選び、記号で答えなさい。

- A. Ronald Aylmer Fisher
- B. John Burdon Sanderson Haldane
- C. Jean-Henri Casimir Fabre
- D. Gregor Johann Mendel
- E. James Dewey Watson

(3) 染色体説を唱えた科学者を一人選び、記号で答えなさい。

- A. Johannes Friedrich Miescher
- B. Walter Sutton
- C. Frederick Griffith
- D. Arthur Kornberg
- E. Richard Benedict Goldschmidt

(4) DNA シークエンス決定法でノーベル賞を受賞した二人を選び、記号で答えなさい。

- A. Walter Gilbert
- B. Frederick Sanger
- C. Francis Harry Compton Crick
- D. Edwin Southern
- E. Kary Banks Mullis

(5) ある国民の血液型を調べたら A 型が 45%、B 型が 21%、AB 型が 30%、O 型が 4%であった。この集団における血液型決定遺伝子の A 型アレル頻度を、次の選択肢から 1 つ選び、記号で答えなさい。ただし A 型、B 型の両方をもつアレルは存在しないものとする。

- A. 75%
- B. 70%
- C. 60%
- D. 50%
- E. 45%

<<問 3 A つづく>>

- (6) ある疾患の感受性遺伝子の SNP を調べたところ、健常人では TT が 33%、AT が 50%、AA が 17%であった。一方この疾患患者では TT が 9%、AT が 41%、AA が 50%であった。この疾患の頻度が 1%であるとき、AA または AT の人は TT の人に比べ、およそ何倍この疾患に罹患し易いか。次の選択肢から 1 つ選び、記号で答えなさい。
- A. 約 1.5 倍
 - B. 約 2 倍
 - C. 約 3 倍
 - D. 約 5 倍
 - E. 約 10 倍
- (7) あなたの友人（成人女性）より遺伝性疾患について相談を受けた。彼女の母方の伯父は X 連鎖遺伝性疾患に罹患している。父方の親類には罹患者はいない。友人が保因者である確率として最も適切なものを 1 つ選び、記号で答えなさい。
- A. 75%
 - B. 50%
 - C. 37.5%
 - D. 25%
 - E. 12.5%
- (8) 遺伝子解析の結果、ある夫婦が両方共、ある常染色体劣性遺伝疾患の保因者であることが判明した。この疾患の浸透率は 80%とする。生まれてくる子供が発症する確率として最も適切なものを 1 つ選び、記号で答えなさい。
- A. 50%
 - B. 40%
 - C. 25%
 - D. 20%
 - E. 10%
- (9) 発がんに関する遺伝的メカニズムの内、正しいものを 1 つ選び、記号で答えなさい。
- A. Knudson の 2 ヒット理論は、多段階発癌を説明したものである。
 - B. ヘテロ接合性の喪失は、癌組織において癌抑制遺伝子に見られる特徴である。
 - C. CpG アイランドのメチル化は、遺伝性腫瘍に見られる特徴である。
 - D. 良性腫瘍において、がん抑制遺伝子の変異はみられない。
- (10) 以下の遺伝子はがん組織で異常が見られる遺伝子である。この内これらを標的とした治療薬が日本において承認されているものを 2 つ選び、記号で答えなさい。
- A. APC
 - B. ALK
 - C. ERBB2
 - D. IDH1
 - E. MDM2

B. 以下の文章を読み、(1)~(3)の質問に答えなさい。

遺伝的に発癌リスクをもつ可能性のある無症状の方に対する遺伝子検査について

あなたは遺伝カウンセリングの担当医師です。あなたの同僚の内科医からある患者（山本氏）を紹介されました。山本氏は健康に関心の高い45歳の男性です。彼はかかりつけの内科医の所に、数年間定期的に通院しています。先日の通院の際に、彼は自分の家系図を医師に示し、その事について相談しました。彼の母方の親戚のうち、3人ががんに罹患しているそうです。1人は乳癌で死亡、1人は卵巣がん、1人は骨肉腫です。

山本氏はあまり心配性ではありませんが、健康にはかなり気を使っています。彼は定期的に運動を行い、週末には奥さんとハーフマラソン大会に出場したりします。また食事にも気を使い、一般的な医学用語や自分の検査結果の意味をきちんと理解しています。彼は運動誘発性喘息の治療を定期的に受けており、薬はきちんと服用しています。また年に1回人間ドックを受診しています。

これまで彼に家族歴を聞いた所、高血圧と脳梗塞と答えていました。実は、最近家系に関するセミナーを受講し、その結果家族歴を見なおしたそうです。70歳の母親に詳しく尋ねた所、彼の伯母が52歳の時に乳がんで亡くなった事を聞きました。さらに彼の伯父も骨肉腫で亡くなりました。他にも卵巣がんの方が親戚にいたそうですが、母親はよく覚えていないとの事でした。

彼はインターネットで、個人が生まれつきもつ遺伝情報全体がシーケンス出来るという情報を得ました。彼は自分がどの様な遺伝子検査が受けられるか、また自分が癌になる前に何か予防が可能かについて医師に相談したく、今回遺伝カウンセリングを受診しました。

あなたは彼に2つの可能性を示しました。一つは、がん関連遺伝子をコードするゲノム領域のシーケンスによって、遺伝的に癌になりやすいかどうかを調べる方法。もう一つは、ゲノム全体のシーケンスによって、癌だけでなく遺伝病のリスクなども調べる方法です。

(New England Journal of Medicine 2014; 370:2442-2445 より改変)

(1) 下記の1と2の対応の内、どちらの選択肢を山本氏に勧めるか、その理由を各々の長所と短所を比較しながら説明せよ。ただし、コストの制約はないものとする。

1. がん関連遺伝子のシーケンス
2. ゲノム全体のシーケンス

(2) 山本氏が選択肢1を選んだ場合に、シーケンスを行なうべきがん関連遺伝子を3つ挙げよ。

(3) 山本氏が選択肢2を選び、あなたはゲノム全体のシーケンス結果を受け取った。結果を解釈するために、次に何を行なうべきかその理由も含めて述べよ。

(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もっとも適切なものを一つ選び、その記号を書きなさい。

- (1) 微生物に関する説明について誤っているものはどれか。
- A. 一般にマイコプラズマは抗生物質に対して非感受性である。
 - B. リケッチアは光学顕微鏡ではなく電子顕微鏡でないと観察できない。
 - C. ウイルスは DNA または RNA のいずれかの核酸をゲノムとして保有する。
 - D. 細菌は細胞分裂によって増殖をする。
- (2) マクロファージにより産生されないサイトカインはどれか。
- A. インターロイキン IL-1 β
 - B. ケモカイン CXCL8
 - C. インターフェロン IFN γ
 - D. TNF- α
- (3) 以下の生体因子のうち専ら自然免疫に関わるものはどれか。
- A. 抗体
 - B. 補体
 - C. インターフェロン IFN γ
 - D. CD3
- (4) ウイルス感染に対抗するためのマクロファージの主要機能はどれか。
- A. オプソニン作用
 - B. インターフェロンの分泌
 - C. アナフィラキシー作用
 - D. 炎症の促進
- (5) エマージング感染症は1990年代に提唱された感染症の新概念で、当時から遡ること約30数年間に登場した新しいウイルス、細菌、寄生虫などの感染症を包括している。次の選択肢のうち、エマージング感染症に該当するものはどれか。
- A. 天然痘
 - B. 狂犬病
 - C. エボラ出血熱
 - D. コレラ
- (6) 宿主体内に潜伏するウイルスの記述として誤っているものはどれか。
- A. インフルエンザウイルスは一生涯宿主体内に残留し変異しながら感染拡大する。
 - B. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)はウイルス遺伝子が染色体に組み込まれる。
 - C. ヘルペスウイルスは初感染後、生体内に潜伏感染し、エピゾームとして維持される。
 - D. ウイルスの持続感染では感染症状が出ないままウイルスが体外放出されることもある。

<<問4A つづく>>

- (7) ワクチンにより世界から根絶された感染症はどれか。
- A. 破傷風
 - B. 天然痘
 - C. 風疹
 - D. ジフテリア
- (8) 下記のさまざまなタイプのワクチンのうち、麻疹、ムンプス、風疹などで使用され、ウイルス粒子そのものが抗原であるために、細胞性免疫誘導能に優れているが、強毒性への復帰変異の可能性があるものはどれか。
- A. 生リコンビナントベクター
 - B. 生ワクチン
 - C. 不活化ワクチン
 - D. DNA ワクチン
- (9) さまざまなウイルスがヒトの癌(腫瘍)発症に直接関与する。この点で次のウイルスと括弧内の腫瘍の対応が誤っているものはどれか。
- A. エプスタイン・バーウイルス (EB) ウイルス (バーキットリンパ腫)
 - B. ヒトパピローマウイルス (子宮頸癌)
 - C. C型肝炎ウイルス (肝癌)
 - D. ヒト免疫不全ウイルス (カポジ肉腫)
- (10) 抗原レセプターに関する記述の中で誤っているものはどれか。
- A. B リンパ球の Ig や T リンパ球の TCR などの抗原レセプタータンパク質は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する。
 - B. Ig は 4 ～ 5 個のドメイン、TCR は 2 個のドメインより構成される。共に第 1 ドメインに抗原結合部位が存在する。この第一ドメインのことを定常部領域と呼称する。
 - C. B リンパ球では、抗原分子が直接 Ig 抗原レセプターに結合する。
 - D. T リンパ球では、TCR は MHC 抗原と抗原フラグメントの複合体を認識する。

B. 以下の文章を読み、番号を付けた下線部位それぞれに関連する問い、問 1～問 5 に答えなさい。

主要組織適合抗原(MHC)クラス I とクラス II 分子⁽¹⁾は極めて高度な遺伝的多型性を有する分子である。MHC 分子は抗原蛋白質のごく一部を、ペプチド断片の形にして細胞表面に提示し T 細胞に認識させる。抗原が抗原提示細胞内で処理され、MHC 分子と結合して細胞表面に運ばれる過程を抗原処理 (antigen processing) と呼び、MHC 分子が T 細胞にペプチドを提示することを抗原提示 (antigen presentation) ⁽²⁾という。MHC は抗原ペプチドと T 細胞レセプターとの三量体を形成し、T 細胞を活性化し獲得免疫反応を引き起こす⁽³⁾。この MHC の高度な多型性により結合する抗原ペプチドとの親和性が強く影響され、免疫応答の個体差⁽⁴⁾を生じる原因となっている。

マウス MHC(H-2) 遺伝子領域は 17 番染色体上の 3 メガ塩基対もの広大な領域に多数の MHC 遺伝子座が存在する。米国の Snell らのグループは移植片拒絶に関与する遺伝子を解析するために、H-2 領域のみが異なり、他の遺伝子領域が均一な、H-2 コンジェニックマウスを開発し 1980 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。また、このマウスの開発過程では、さまざまタイプの H-2 リコンビナントマウス⁽⁵⁾が作製され、それらの解析により、MHC 領域がクラス I 分子をコードする K 亜領域、A 亜領域、補体に関する遺伝子をコードする S 領域、これらに挟まれたクラス II をコードする I-A および I-E 亜領域より成り立っている事実も解明された。

問 1. 主要組織適合抗原(MHC)クラス I 分子を発現する細胞に関して以下の A～C の記述から正しいものを一つ選び、記号で答えなさい。

- A. マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞に限定して発現する。
- B. ほとんど全ての白血球の細胞表面上に発現し、細胞傷害性免疫応答に関与する。
- C. ほとんど全ての有核細胞の細胞表面上に発現し、細胞傷害性免疫応答に関与する。

問 2. 外来性抗原が MHC クラス II 分子を介して T 細胞に提示されるまでの過程について以下に示した用語群のすべての単語を用いて簡単に説明しなさい。

用語群：エンドサイトーシス、リソソーム、DM 分子、インバリアント鎖、CLIP

問 3. MHC クラス II 分子に認識された抗原ペプチドは Th2 細胞を活性化し、B 細胞を活性化して抗体産生を引き起こす。MHC 分子に認識された抗原ペプチドの情報から B 細胞がどのように標的蛋白質に対する抗体を産生するのか、その経路に関連するサイトカインや CD40 および MHC 分子の役割を交えて簡単に説明しなさい。

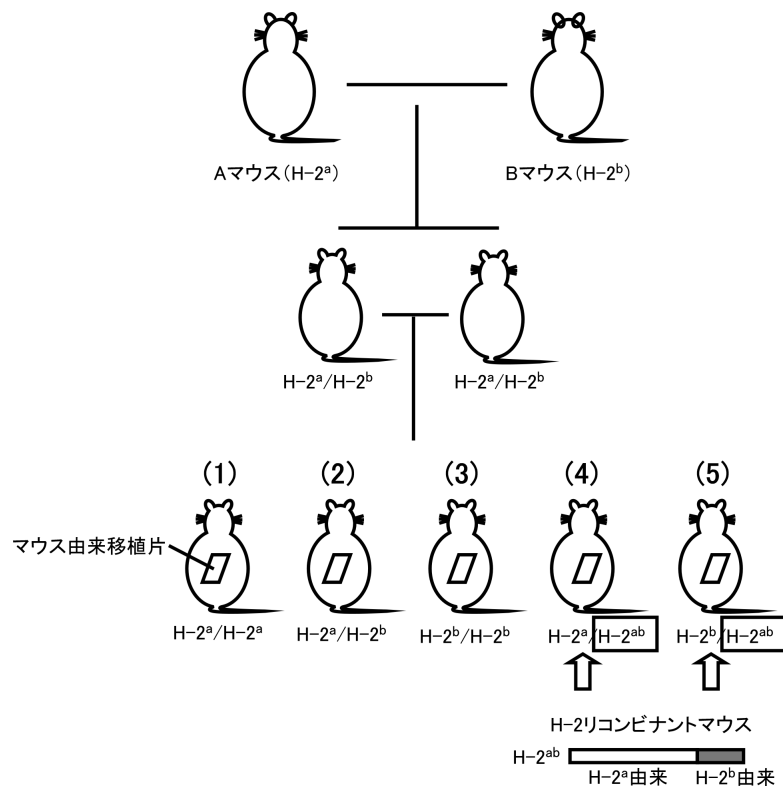
問 4. CD4 陽性 T 細胞は、活性化されると機能の異なる様々な T 細胞に分化して免疫応答を引き起こす。Th1 細胞の分泌するサイトカインの一つに関して、その名称とそれによって活性化される免疫細胞の名称を答えなさい。

<<問 4 B つづく>>

問 5. ここに MHC に関して $H-2^a$ 型のコンジェニックマウス (A) と $H-2^b$ 型のコンジェニックマウス (B) の二系統のマウスが存在する。図に示すようにこの二系統を掛け合わせて作出したマウスを掛け合わせると、 $H-2^a/H-2^a$ 、 $H-2^b/H-2^b$ 、 $H-2^a/H-2^b$ の他に $H-2^a$ と $H-2^b$ の遺伝子座位内部での組換えを起こした $H-2$ リコンビナントマウスが現れる事がある。この $H-2$ リコンビナントマウス (図の (4) または (5)) をどのように検出するか記述せよ。

ただし、使用する材料および方法は、以下の 1)～3) に限定し、抗 $H-2^a$ 血清および抗 $H-2^b$ 血清はそれぞれ、 $H-2^a$ または $H-2^b$ 産物を発現するリンパ球に対して細胞傷害活性を有することにより、試験に用いたリンパ球に $H-2^a$ または $H-2^b$ が発現しているか否かを判定できるものとする。

- 1) 皮膚片を用いた移植片拒絶技術
- 2) A マウスを B マウス由来のリンパ球で免疫し得られた抗 $H-2^b$ 血清
- 3) B マウスを A マウス由来リンパ球で免疫し得られた抗 $H-2^a$ 血清



(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)~(6)までの問いの文章を読み、続く選択肢の中からもっとも適切なものを一つ選び、その記号を書きなさい。

(1) 生殖細胞ができる際、染色体数が半分になる細胞分裂を（ ）分裂と呼ぶ。

A. 有糸、 B. 細胞質、 C. 減数、 D. 連想、 E. 核

(2) 消化管、肺、肝臓は（ ）から分化する。

A. 外胚葉、 B. 内胚葉、 C. 中胚葉

(3) 発生の過程で、濃度勾配により組織のパターン形成を誘導するシグナル分子を（ ）とよぶ。

A. アンチゲン、 B. グリコーゲン、 C. マイトゲン、 D. モルフォゲン、 E. ホスゲン

(4) マウス表皮の角化細胞は（ ）にある幹細胞から分化する。

A. 顆粒細胞層、 B. 有棘細胞層、 C. 基底細胞層、 D. 基底膜

(5) 筋繊維に存在する（ ）は、筋細胞が傷害されると活性化し、増殖を開始して筋肉を修復する。

A. アストロサイト、 B. 軟骨細胞、 C. 肥満細胞、 D. 衛星細胞

(6) 体内に存在するほとんどの T リンパ球は（ ）で分化する。

A. リンパ節、 B. パイエル板、 C. 脾臓、 D. 胸腺

B. 以下の文章を読み、番号を付けた下線部位それぞれに関連する問い、問 1～問 4 に答えなさい。

京都大学の山中伸弥教授は、分化した細胞から人工多能性幹細胞 (induced Pluripotent Stem Cell; iPS 細胞) ⁽¹⁾ と名付けた多能性獲得細胞を作り出せることを発見し、2012 年のノーベル医学生理学賞を受賞した。iPS 細胞はマウス線維芽細胞に山中 4 因子 ⁽²⁾ と呼ばれる 4 つの遺伝子を導入することで樹立され、胚性幹細胞 (ES 細胞) ⁽³⁾ と同等の多能性を示した。その後、ヒトの体細胞からも iPS 細胞の樹立に成功しており、再生医療への応用が期待されている。

一方、成体には ES 細胞よりも分化能は制限されるが、造血幹細胞、間葉系幹細胞、神経幹細胞 ⁽⁴⁾ といった多分化能を有する幹・前駆細胞が存在することも知られている。最近の研究では、分化した体細胞から iPS 細胞を介さずに直接、目的とする細胞に分化転換させる試み (Direct Reprogramming) もなされている。

問 1. 多能性 (Pluripotency) と全能性 (Totipotency) の違いを簡潔に説明しなさい。

問 2. 次の A～D のうち山中 4 因子に含まれない遺伝子を一つ選びなさい。

A. Oct3/4、 B. Sox2、 C. Nanog、 D. Klf4

問 3. ES 細胞が有する多能性を評価する方法として以下の方法が知られるが、どのような方法かそれぞれ簡潔に説明しなさい。

- A. 奇形種 (テラトーマ) 形成
- B. 4 倍体胚補完法 (Tetraploid embryo complementation)

問 4. 次の A～D のうち神経幹細胞が分化しない細胞を一つ選びなさい。

- A. アストロサイト、 B. オリゴデンドロサイト、 C. ミクログリア、 D. ニューロン

C. 以下の文章を読み、番号を付けた下線部位それぞれに関連する問い、問 1～問 4 に答えなさい。

太郎君は家族性若年糖尿病の研究を行なっています。この遺伝性疾患は優性遺伝の形式をとり、若年で2型糖尿病⁽¹⁾に類似した症状を呈します。一塩基多型 (SNP) 解析の結果から複数の患者で常染色体上の遺伝子 X にミスセンス変異⁽²⁾があることが見出されたことから、太郎君は遺伝子 X がこの疾患の原因遺伝子の一つである可能性を考え、疾患モデルマウスの作出を試みました。ヒトでは遺伝子 X のミスセンス変異がドミナントネガティブ効果⁽³⁾を発揮していると考え、ヒト遺伝子 X のマウスのオルソログである遺伝子 X' のノックアウトマウスを作製し、病態が再現されるか調べることにしました。まず、遺伝子 X' の開始メチオニンを含むエクソンを欠失させた Heterozygous マウスを作製しましたが、このマウスは正常でした。そこで、Heterozygous マウス同士を交配したところ、得られた Homozygous マウスは胎生致死となり産まれませんでした。太郎君はどうしても出生後の膵臓における遺伝子 X の機能を知りたかったため、花子先輩に相談したところ、「出生後に膵臓で発現してくる遺伝子 Y と Cre/loxP システムを利用すれば、出生後でも遺伝子 X' が欠損した膵臓を解析できるかもしれないわよ。」⁽⁴⁾とアドバイスを受けました。

問 1. 1 型糖尿病と 2 型糖尿病について、それぞれの発症機序の違いが分かるように簡潔に説明しなさい。

問 2. 以下の 1～4 のうちミスセンス変異についての正しい説明を一つ選びなさい。

1. タンパク質コード領域内の DNA 配列の一つの塩基が変化することでアミノ酸をコードするコドンが終止コドンに変化すること。
2. タンパク質コード領域内の DNA 配列の一つの塩基が変化することで本来コードしていたアミノ酸が別のアミノ酸に変化すること。
3. タンパク質コード領域内の DNA 配列の一つの塩基が欠失することで読み枠がずれてアミノ酸配列が変化すること。
4. タンパク質コード領域内の DNA 配列の一つの塩基が挿入されることで読み枠がずれてアミノ酸配列が変化すること。

問 3. ドミナントネガティブ効果とはどのような効果が簡潔に説明しなさい。

問 4. Cre/loxP システムとはどのようなシステムが簡潔に説明しなさい。また、胎生致死を回避するために花子先輩が言ったと考えられるアドバイスについても簡略に説明しなさい。

(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 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もっとも適切なものを一つ選び、その記号を書きなさい。

- (1) 以下のうち、がん遺伝子の活性化と最も関係が深いものはどれか。
- A. ヘテロ接合性の消失
 - B. ドミナント・ネガティブ変異
 - C. 染色体転座による融合遺伝子の形成
 - D. プロモーター領域の異常なメチル化
- (2) 以下のうち、染色体の不安定性を誘発するものとして最もふさわしいものはどれか。
- A. DNA の相同組換え
 - B. テロメラーゼの活性化
 - C. ミトコンドリア膜電位の低下
 - D. 紡錘体形成チェックポイントの不活性化
- (3) 以下のうち、がん抑制遺伝子と直接的に関係のないものはどれか。
- A. 家族性腫瘍
 - B. ゲートキーパー
 - C. 染色体トリソミー
 - D. ツー・ヒット理論
- (4) 以下のうち、樹立されたがん細胞株が示す一般的な性質としてふさわしくないものはどれか。
- A. 足場接着に依存しない細胞増殖
 - B. 細胞間接触による増殖阻害性の消失
 - C. ATP エネルギーに依存しない細胞増殖
 - D. 免疫不全マウスに皮下移植した際の腫瘍形成
- (5) 以下のうち、がんの転移につながる現象として最もふさわしいものはどれか。
- A. 血小板凝集の抑制
 - B. がん細胞の間葉から上皮への転換
 - C. がん細胞の基底膜への浸潤
 - D. 免疫チェックポイントの解除
- (6) がんの原因が DNA 異常であることを示す知見として誤っているものはどれか。
- A. 変異原物質の大部分は実験動物にがんを造るがん原物質である
 - B. 大部分のがんで染色体異常が認められる
 - C. 肥満はある種のがんの発生頻度を上げる
 - D. 一部に家族性腫瘍が認められる
- (7) 遺伝子発現の制御に関連する因子として誤っているものはどれか。
- A. 転写因子
 - B. クロマチン高次構造
 - C. ミトコンドリアの膜電位
 - D. DNA のメチル化

<<問 6 A つづく>>

- (8) 増殖因子と増殖因子受容体に関する次の記述の中で正しいものはどれか。
- A. ステロイドホルモンの受容体は細胞膜上に発現している
 - B. 増殖因子受容体はつねに、ホモ 2 量体として細胞膜に存在する
 - C. 増殖因子とその受容体が結合すると、しばしば受容体の高次構造の変化が生じる。
 - D. 増殖因子のリン酸化の程度は、その細胞膜への透過性を制御する
- (9) 上皮成長因子(EGF)との結合によって、活性化された上皮成長因子受容体(EGFR)シグナルが細胞核へと伝達される場合に、RAS、MAP キナーゼ、MAP キナーゼ・キナーゼ、MAP キナーゼ・キナーゼ・キナーゼなどの分子の連続リン酸化反応が起こります。この分子経路の分子群の中で、最も下流に作用する分子は以下のどれか。
- A. RAS
 - B. MAP キナーゼ
 - C. MAP キナーゼ・キナーゼ
 - D. MAP キナーゼ・キナーゼ・キナーゼ
- (10) がん細胞の浸潤、転移を促進しない現象は以下のどれか。
- A. 原発巣における E-カドヘリンの発現低下
 - B. 組織内の浸潤時のマトリックス・メタロプロテアーゼの発現低下
 - C. 血管侵入時のアポトーシス耐性獲得
 - D. 血管侵出時の内皮細胞への接着能亢進

B. 以下の文章を読み、番号を付けた下線部位それぞれに関連する問い、問 1～問 6 に答えなさい。

上皮成長因子受容体 (EGFR) (1) はしばしばがん遺伝子として働くことが知られている。セツキシマブは EGFR に結合し、その機能を阻害することによって抗がん活性を発揮するモノクローナル抗体 (2) である。がん細胞がセツキシマブに抵抗性 (耐性) (3) を示すようになる分子メカニズムの一つとして、KRAS 遺伝子の突然変異 (4) が挙げられる。

EGFR はそのリガンドである上皮成長因子 (EGF) が結合することによって活性化し、細胞内にシグナルを伝達する。

質問 1. 活性化した EGFR が触媒する酵素反応は下記のうちいずれか記号で答えなさい。

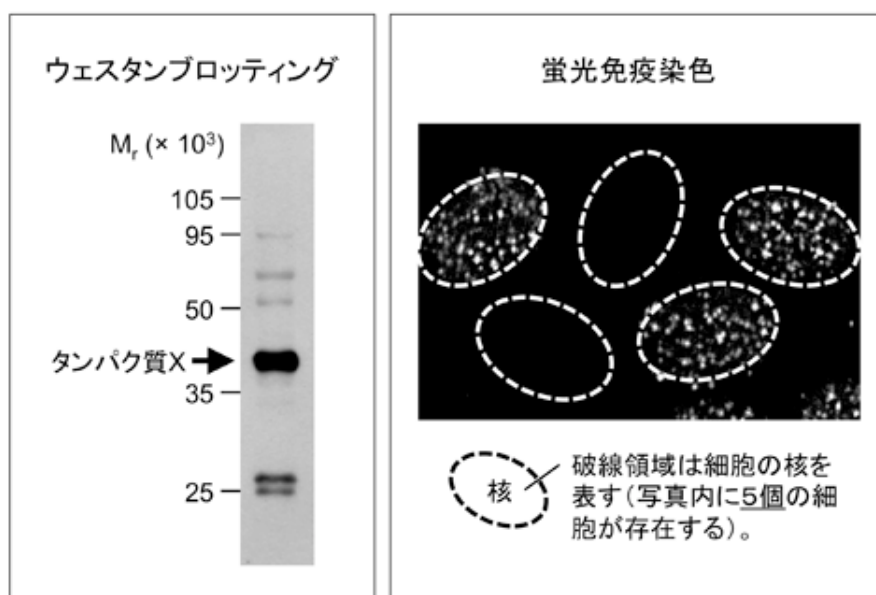
- (i) チロシンのリン酸化
- (ii) ヒスチジンのリン酸化
- (iii) セリン・トレオニンのリン酸化

質問 2. EGF の結合により、EGFR が具体的にどのような過程を経て活性化するのかを簡潔に答えなさい。

モノクローナル抗体は生命科学系の研究でも広く利用されている。

質問 3. 研究に利用する上で、モノクローナル抗体がポリクローナル抗体よりも優れている点を簡潔に説明しなさい。

質問 4. 下の図はタンパク質 X を認識するモノクローナル抗体を用いたウェスタンブロッティング (左) および免疫蛍光染色 (右) の実験データ写真である。この図を参考に、ウェスタンブロッティング法が免疫蛍光染色法よりも「優れている点」と「劣っている点」を 2 つずつ挙げなさい。



<<問 6 B つづく>>

質問5. がん細胞は、作用点の異なる複数の抗がん剤に対して同時に抵抗性を示すようになることがある。これはどのようなメカニズムを介して引き起こされるか、一つの例について説明しなさい。

質問6. KRAS 遺伝子産物の働きを直接的に阻害する抗がん剤を開発しようとする場合、セツキシマブのようなモノクローナル抗体としてではなく、ブレオマイシンやゲフィチニブのような低分子化合物としての開発を目指すのが一般的である。その理由を説明しなさい。

(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 7

アルゴリズムの最悪時間計算量を解析する場合には、入力データのサイズ n ($1 < n$) の増加に対して計算時間 $T(n)$ が漸近的にどう増加するかを観察することが重要である。ランダウの O 記法は、定数倍の差を無視した場合の $T(n)$ の漸近的な上界を表すために用いられ、正の値をとる関数 $f(n)$ に対してある正の定数 c が存在し、

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{T(n)}{f(n)} < c$$

が成り立つときに

$$T(n) \in O(f(n))$$

であると定義される。

- (1) すべての $T(n)$ について $T(n) \in O(f(n))$ と $T(n) \in O(g(n))$ が同値である場合に $O(f(n))$ と $O(g(n))$ は等しいと定義する。以下の (A) ~ (C) についてそれぞれ、以下の枠内から等しい式を全て選べ。等しい式が無い場合には「無し」と記述せよ。

(A) $O(n^3)$ (B) $O(n \log_e n)$ (C) $O(n!)$

$O(1), \quad O(n+1), \quad O(n^2+n+1), \quad O(n^3+n^2+n+1), \quad O(n^4+n^3),$ $O(\log_e n), \quad O(\log_e n^2), \quad O((\log_e n)^n), \quad O(2n \log_2 n), \quad O(e^n),$ $O\left(\left(\frac{n}{e}\right)^n\right), \quad O(2^n), \quad O(n^n)$

- (2) 以下の命題 (A) ~ (B) についてそれぞれ、成り立つかどうかを示しそれを証明せよ。
 なお、 $f(n), g(n)$ は正の値をとる関数である。

(A) $O(f(n) + g(n))$ と $O(\max(f(n), g(n)))$ は等しい。

(B) $f(n) \in O(g(n))$ であれば $e^{f(n)} \in O(e^{g(n)})$ である。

(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 8

$Z^* = \left\{ \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \end{pmatrix} \mid z_1, z_2 : \text{complex number}, |z_1|^2 + |z_2|^2 \neq 0 \right\}$ を非零複素二次元ベクトルの集合、

$M = \begin{pmatrix} a & b \\ b & d \end{pmatrix}$ を二行二列実対称行列、 $I = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$ を単位行列とする。

(1) M の全ての固有値 λ_1, λ_2 を求めよ。

(2) $\lambda_1 \neq \lambda_2$ を仮定するとき、以下の i)、ii) に答えよ。

i) λ_1, λ_2 の固有ベクトル v_1, v_2 をそれぞれ一列目、二列目にもつ行列を $U = (v_1, v_2)$

とする。この時、 U は可逆で $M = U \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{pmatrix} U^{-1}$ を満たすことを示せ。

ii) ベクトル集合 $\{U^{-1}x \mid x \in Z^*\}$ は、 Z^* と等しいことを示せ。

(3) 以下の A), B), C) のそれぞれについて、文が成り立つために、行列要素 a, b, d が満たすべき条件を答えよ。

A) 任意の $y \in Z^*$ が、ある $x \in Z^*$ を用いて $y = Mx$ と表せる。

B) どのような $y \in Z^*$ も、ある $x \in Z^*$ を用いて $y = Mx$ とは表せない。

C) 少なくとも一つの $y \in Z^*$ が、ある $x \in Z^*$ を用いて $y = (M - \lambda_1 I)x$ と表せる。

(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 9

長さ n の実数の配列 $H[1, \dots, n]$ が性質 $H[i/2] \geq H[i]$ ($1 < i \leq n$. $i/2$ は整数の商で、例えば $4/2 = 5/2 = 2$) を満たすときヒープと呼ぶ。ヒープは $H[1]$ を根ノード、 $H[i/2]$ を $H[i]$ の親ノードとする 2 分木とみなせる。以下の問に答えよ。

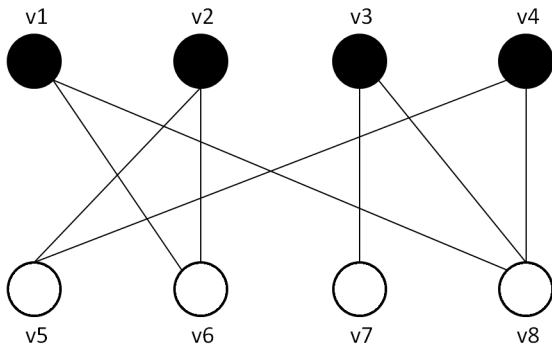
- (1) 配列 $[6, 3, 4, 1, 0, 3, 4, 2]$ はヒープか否か、理由とともに答えよ。
- (2) $H[1, \dots, n]$ がヒープのとき、任意の j ($1 \leq j < n$) について $H[1, \dots, j]$ もヒープであることを示せ。
- (3) $H[1, \dots, n]$ がヒープであり、 $H[1, \dots, n+1]$ がヒープでないとき、 $H[1, \dots, n+1]$ の要素を入れ替えてヒープにする最悪計算量 $O(\log n)$ の操作を示せ。
- (4) $H[1, \dots, n]$ がヒープの時、最大値は $H[1]$ であることを示せ。 $H[n]$ を $H[1]$ に代入すると $H[1, \dots, n-1]$ がヒープでなくなったとする。 $H[1, \dots, n-1]$ の要素を入れ替えてヒープにする最悪計算量 $O(\log n)$ の操作を示せ。
- (5) 配列 $H[1, \dots, n]$ の要素を入れ替えてヒープにする最悪計算量 $O(n)$ のアルゴリズムを示せ。
- (6) 上記の操作を使って任意の配列をソートする最悪計算量 $O(n \log n)$ のアルゴリズムを示せ。

(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 10

二部グラフとは、点集合を二つの部分集合（グループ）に分割して各グループ内の点同士の間には辺が無いようにできる無向グラフのことである。二部グラフに関する以下の設問に答えよ。

(1) 以下のグラフ G の接続行列を書け。



(2) マッチングとは、端点を共有しない枝集合のことを言う。完全マッチングとは、グラフ上の全ての点が、マッチング中のいずれかの枝の端点になっているものである。グラフ G の完全マッチングを全列挙せよ。

(3) 木は必ず二部グラフであることを証明せよ。

(4) 二部グラフは、奇数本からなる閉路を含まないことを証明せよ。

(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 11

任意の非負整数値確率変数 X の確率母関数 $\varphi_X(s)$ を $\varphi_X(s) = E\{s^X\} = \sum_{k=0}^{\infty} s^k \Pr\{X=k\}$ で定義する。ここで $E\{A\}$ は A の期待値、 $\Pr\{X=k\}$ は X が値 k をとる確率、 s は実数である。

(1) 以下の等式 (a), (b) を示せ。

$$(a) \quad \varphi_X(1) = 1$$

$$(b) \quad \frac{d\varphi_X}{ds}(1) = E\{X\}$$

以下で N, U_i ($i=1,2,\dots$) は、互いに独立で同じ分布に従う非負整数値確率変数とする。

(2) 正整数 n に対し確率変数 $Y_n = Y_n(U_1, U_2, \dots) = \sum_{i=1}^n U_i$ を定義する。 $\varphi_{Y_n}(s) = \varphi_N(s)^n$ を示せ。

(3) 確率変数 $W = W(N, Y_1, Y_2, \dots) = \sum_{n=1}^{\infty} Y_n I(N=n)$ を定義する。

$$\text{ただし、} I(N=n) = \begin{cases} 1 & \text{if } N=n \\ 0 & \text{if } N \neq n \end{cases} \text{である。}$$

$\varphi_W(s) = \varphi_N(\varphi_N(s))$ を示せ。

(ヒント：正整数 k に対しては、 $\Pr\{W=k\} = \sum_{n=1}^{\infty} \Pr\{Y_n=k\} \Pr\{N=n\}$)

(4) $\Pr\{N=k\} = q^k(1-q)$, ($0 < q < 1$) のとき、 $E\{N\}$ と $E\{W\}$ を求めよ。

(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 12

2本の文字列 $x = x_1, \dots, x_m$ 、 $y = y_1, \dots, y_n$ の大域アラインメントの最大スコアを、以下の漸化式(A)を用いた動的計画法で求めることにする。

$$\left. \begin{aligned} M(i, j) &= \max[M(i-1, j-1), X(i-1, j-1), Y(i-1, j-1)] + s(x_i, y_j) \\ X(i, j) &= \max[M(i-1, j) - d, X(i-1, j) - e] \\ Y(i, j) &= \max[M(i, j-1) - d, Y(i, j-1) - e] \end{aligned} \right\} \quad (A)$$

ただし、 $d > 0$ 、 $e > 0$ であり、 $s(x_i, y_j)$ は文字 x_i と y_j が整列する場合のスコアである。

また、この動的計画法では、長さ k のギャップに対してすべて同一のスコア $g(k)$ が与えられるものとする。

以下の問題について解け。

- (1) $g(k)$ の一般式を示せ。
- (2) 漸化式(A)を $i = 1, \dots, m$ 、 $j = 1, \dots, n$ と更新したのち、最大のアラインメントスコアが $\max[M(m, n), X(m, n), Y(m, n)]$ で得られるようにするために、
 $i = 1, \dots, m$ における $X(i, 0)$ 、 $j = 1, \dots, n$ における $Y(0, j)$
 に代入すべき初期値を示せ。
 ただし、
 $M(0, 0) = 0$ 、 $X(0, 0) = Y(0, 0) = -\infty$ 、
 $M(i, 0) = Y(i, 0) = -\infty$ ($i = 1, \dots, m$)、 $M(0, j) = X(0, j) = -\infty$ ($j = 1, \dots, n$)
 とする。
- (3) 生物配列のアラインメントでは、通常は $d > e$ とする。理由を簡潔に述べよ。
- (4) 長いギャップに対するスコアをより精密に扱うために、以下のような漸化式によるアラインメントを考える。 $d_2 > d_1 > e_1 > e_2$ が成り立つとき、長さ k のギャップに対するスコアの一般式を示せ。ただし、 k に関して場合分けしなければならないことに注意せよ。

$$\begin{aligned} M(i, j) &= \max[M(i-1, j-1), X_1(i-1, j-1), Y_1(i-1, j-1), X_2(i-1, j-1), Y_2(i-1, j-1)] + s(x_i, y_j) \\ X_1(i, j) &= \max[M(i-1, j) - d_1, X_1(i-1, j) - e_1] \\ Y_1(i, j) &= \max[M(i, j-1) - d_1, Y_1(i, j-1) - e_1] \\ X_2(i, j) &= \max[M(i-1, j) - d_2, X_2(i-1, j) - e_2] \\ Y_2(i, j) &= \max[M(i, j-1) - d_2, Y_2(i, j-1) - e_2] \end{aligned}$$

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