

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

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
令和 5(2023)年度
2023 School Year
大学院入学試験問題
Graduate School Entrance Examination Question Booklet

専 門 科 目
Specialties

令和 4 年 8 月 2 日(火)
Tuesday, August 2, 2022
10:00~12:00

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 47 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 47 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1～19までの問いの文章を読み、答えなさい。

問1-16は、最も適切なものを1つ選んで答えなさい。解答例：1-①。

問17-19は、解答を簡潔に記載しなさい。

1. DNAの複製過程において二本鎖DNAをほどく役割を担う酵素はどれか。

- ① ポリメラーゼ
- ② ヘリカーゼ
- ③ スクレアーゼ
- ④ リガーゼ
- ⑤ DNAメチルトランスフェラーゼ

2. ウイルスゲノムを囲むタンパク質は何と呼ばれているか。

- ① ビリオン
- ② キャプシド
- ③ プリオン
- ④ ファージ
- ⑤ プラーク

3. 1本鎖RNAを持つウイルスとして誤っているものはどれか。

- ① レトロウイルス
- ② コロナウイルス
- ③ アデノウイルス
- ④ トガウイルス
- ⑤ インフルエンザウイルス

4. 水溶性ビタミンとして最も適切な組み合わせはどれか。

- ① ビタミンAとビタミンB
- ② ビタミンAとビタミンC
- ③ ビタミンBとビタミンC
- ④ ビタミンDとビタミンE
- ⑤ ビタミンDとビタミンK

5. 次の記述のうち誤っているものはどれか。

- ① DNA 二重らせんは 10 から 10.5 塩基対ごとに 1 回転する。
- ② シトシンとアデニンはピリミジン塩基である。
- ③ 1本鎖 DNA は2本鎖 DNA に比べ紫外吸収 (260nm) が大きくなる。
- ④ ヒトの 46 本の染色体の 2 重らせんを 1 本ずつつなぎ合わせるとおよそ 2mになる。
- ⑤ グアニンとシトシンの間には 3 つの水素結合が形成される。

6. 70%(w/v)エタノール水溶液を 500mL 調製する。必要となるエタノールの量はおよそいくらか。ただし、エタノールの比重を 0.8 g/mL とする。

- ① 約 280 mL
- ② 約 310 mL
- ③ 約 350 mL
- ④ 約 400 mL
- ⑤ 約 440 mL

7. 0.8 mM 塩酸の pH はおよそいくらか。

- ① 1.1
- ② 2.1
- ③ 3.1
- ④ 4.1
- ⑤ 5.1

8. 吸光度に関する記述として最も適切なものを選びなさい。

- ① 吸光度は透過率の逆数に比例する。
- ② 吸光度は試料セルの光路長に反比例する。
- ③ 溶質の濃度が高くなると吸光度は大きくなる。
- ④ 入射光の強度が変化すると吸光度は変わる。
- ⑤ 入射光の波長が異なっても吸光度は変化しない。

9. アレニウスの式を表すものとして最も適切なものを選びなさい。

- ① $\ln K = -\Delta H/RT + \Delta S/R$
- ② $k = A_0 \exp(-E_a/RT)$
- ③ $2d \sin\theta = n\lambda$
- ④ $E = E_0 + (RT/zF) \ln(a_O/a_R)$
- ⑤ $\Delta G = -RT \ln K$

10. 最も分子量の小さい分子を選びなさい。

- ① コラーゲン
- ② ヘモグロビン
- ③ アクチン
- ④ カルモジュリン
- ⑤ イソロイシン

11. ヒドロキシ基を側鎖にもち、プロテアーゼなどの活性中心にあることの多いアミノ酸を選びなさい。

- ① Lys
- ② Arg
- ③ Ser
- ④ Gly
- ⑤ Cys

12. タンパク質の立体構造ができる時に酸化されて主鎖間を結ぶ架橋構造をとるアミノ酸を選びなさい。

- ① Tyr
- ② Cys
- ③ Asp
- ④ Ala
- ⑤ Val

13. 不斉炭素を持たず、鏡像異性体がないアミノ酸を選びなさい。
- ① Ala
 - ② Gly
 - ③ Leu
 - ④ Val
 - ⑤ Ile
14. アミノ酸には D-型アミノ酸と L-型アミノ酸があります。細胞内のタンパク質は通常 D-型アミノ酸と L-型アミノ酸のどちらのアミノ酸を含みますか。
- ① D-型のみ
 - ② L-型のみ
 - ③ D-型と L-型 両方を同じ量含む
 - ④ D-型と L-型 両方を含むが D-型の方が多い
15. 解糖系ではグルコース1分子あたり、何分子のピルビン酸と何分子の ATP を生成するか。
- ① ピルビン酸1分子—ATP1 分子
 - ② ピルビン酸1分子—ATP2 分子
 - ③ ピルビン酸 2 分子—ATP1 分子
 - ④ ピルビン酸 2 分子—ATP2 分子
16. ミカエリス・メンテン式に従う酵素反応において、阻害剤が基質と競合して酵素の活性中心に結合して酵素作用を阻害する競合阻害の場合、基質の K_m 値、 V_{max} 値はそれぞれどう変化するか？
- ① K_m 値 上昇する— V_{max} 値 上昇する
 - ② K_m 値 減少する— V_{max} 値 変化しない
 - ③ K_m 値 変化しない— V_{max} 値 上昇する
 - ④ K_m 値 上昇する— V_{max} 値 変化しない
 - ⑤ K_m 値 減少する— V_{max} 値 減少する
17. 動物細胞では解糖系でグルコースから生成されたピルビン酸はクエン酸回路 (あるいは TCA 回路)で酸化される。この反応は細胞内のどこでおこなわれますか。

18. タンパク質を構成しているアミノ酸側鎖やアミノ末端、カルボキシル末端の電荷は pH 条件によって変化します。電荷の総和がゼロになる pH の値の名称を答えなさい。

19. あるオリゴマー酵素では、ひとつのサブユニットに基質がつくとサブユニットのコンフォメーションが変化して、他のサブユニットの基質に対する親和性が増大し、酵素と基質が協同的に作用して酵素反応を進行させます。このような性質をもつ酵素を一般に何とよびますか。その名称を答えなさい。

B. 次の文章を読み、以下の 1～4 の問いに答えなさい。

生体を構成する最も基本的な分子の 1 つとして DNA や RNA があげられる。DNA や RNA の解析を行う上では、(A) ゲノム中の任意の部位を切断したり結合したりする技術、(B) 特定の遺伝子を増幅する技術、塩基配列を解読する技術、などが重要であり、これらの技術は遺伝子工学技術と呼ばれる。

下線部(A)に関連して、以下の問いに答えなさい。

1. DNA 中の 4 から 8 塩基の特異的な配列を認識して切断する酵素として制限酵素が知られている。制限酵素の生体内での本来の役割として最も適したものを 1 つ選べ。

- ① 原核生物がストレスに応答して自身の DNA を切断し、休眠状態に入るためにある。
- ② 原核生物が自身の DNA にランダムな変異を加えるための最初の段階の反応として利用する。
- ③ RNA からタンパク質を翻訳する過程において必須の酵素である。
- ④ 原核生物が細胞内に侵入してきた外来性 DNA を切断するためにある。
- ⑤ 損傷 DNA の修復過程において必須の酵素である。

2. 6塩基を認識する制限酵素 HindIII (認識配列: 5' A/AGCTT 3') で 4.64×10^6 塩基対のゲノムを持つある微生物から抽出した DNA を切断した。この時にできる断片の理論的なおよその数として最も適当なものを 1 つ選べ。このゲノムは GC% がおよそ 50% で極端な偏りがないものとする。

- ① 約 300 個
- ② 約 1130 個
- ③ 約 4530 個
- ④ 約 12000 個
- ⑤ 約 45300 個

下線部(B)に関連して、以下の問いに答えなさい。

3. 特定の塩基配列を増幅して定量する手法としてPCR法がよく利用される。PCR法に関する以下の記述のうち誤っているものを1つ選びなさい。

- ① リアルタイムPCR法では、プローブの両末端に蛍光色素と消光基をそれぞれ標識した蛍光プローブ法がよく利用される。
- ② PCR法において適切な断片長の増幅産物が得られているかを確認するためには、ゲル電気泳動法がよく用いられる。
- ③ リアルタイムPCR法で標的核酸を定量するためには耐熱性リガーゼを反応液にいれなければならない。
- ④ 試料中に存在量の少ない遺伝子の検出を行うためにNestedPCR法を用いた。
- ⑤ PCR法において増幅したい遺伝子の両末端の15から20塩基ほどの配列に相補的なオリゴヌクレオチドを合成してプライマーとして利用した。

4. リアルタイムPCRを用いてある遺伝子Xの発現量を定量した。この時のPCRにおいて20サイクルの時点でのPCR増幅産物量を測定したところ、約 2.55×10^6 コピー/ μl であった。さらに24サイクルの時点でのPCR増幅産物量を測定したところ、約 2.68×10^7 コピー/ μl であった。このリアルタイムPCRの増幅効率は40サイクルまでは一定であるとする、1サイクルを経るごとにPCR産物量はK倍となる。Kの値として最も適しているものを1つ選べ。

- ① 1.0
- ② 1.2
- ③ 1.5
- ④ 1.8
- ⑤ 2.0

(問題1はこれで終わりです。)

(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最も適切なものを1つ選びなさい。解答例: (1)-A、(2)-B

(1) 分子生物学における遺伝子情報の流れについての「セントラルドグマ」を提唱した科学者の名前を選びなさい。

- A. フランシス・クリック
- B. ジェームズ・ワトソン
- C. オズワルド・エイブリー
- D. アーサー・コーンバーグ

(2) 以下の選択肢のうち、細胞内の DNA 複製反応に関係しないものを選びなさい。

- A. DNA プライマー
- B. RNA プライマー
- C. プライマーゼ
- D. DNA リガーゼ

(3) 細胞内での DNA 複製の際に複製フォークが進行する方向とは逆向きに短鎖 DNA が合成される側の DNA 鎖を何と呼ぶか？以下から選びなさい。

- A. ラギング鎖
- B. 親鎖
- C. リーディング鎖
- D. 鋳型鎖

(4) UV 照射による DNA 損傷に対応する主な修復機構を以下から選びなさい。

- A. 相同組換え反応
- B. シトシンメチル化反応
- C. 塩基除去反応
- D. ヌクレオチド除去反応

- (5) 二本鎖 DNA 中の塩基組成について、アデニン(A)が 18%であるときに、他の塩基の組成について正しい物を選びなさい。
- A. シトシン(C) 32%, グアニン(G) 18%, チミン(T) 32%
 - B. シトシン(C) 32%, グアニン(G) 32%, チミン(T) 18%
 - C. シトシン(C)18%, グアニン(G) 32%, チミン(T) 32%
 - D. 決定不可能
- (6) ラクトースオペロンに作用する CAP タンパク質など、バクテリアに見られる転写因子の多くは二量体を形成している。これらの転写因子が認識する DNA 上の配列の特徴として最も適切なものを選びなさい。
- A. 2回対称性
 - B. メチル化配列
 - C. 一本鎖 DNA
 - D. 湾曲構造
- (7) 真核細胞の RNA ポリラーゼ II において、転写反応中に修飾を動的に受けることで RNA ポリメラーゼ II の機能モードを調節する領域は何と呼ばれているか。以下から選びなさい。
- A. TBP
 - B. シグマ因子
 - C. CTD 部位
 - D. オペレーター領域
- (8) 狂牛病感染の要因と考えられているタンパク質病原体物質は一般に何と呼ばれているか？ 以下から選びなさい。
- A. β アミロイド
 - B. アミノグリコシド
 - C. プリオン
 - D. 牛痘

(9) タンパク質に関する以下の記述のうち、正しいものを選びなさい。

- A. 正電荷を持つアミノ酸の代表例はアルギニン、リジン、およびトリプトファンである。
- B. α ヘリックスでは、ペプチド結合の N-H 基が、同じポリペプチド鎖上にある4つ離れたペプチド結合の C=O 基と共有結合を形成する。
- C. α ヘリックスや β シートなどの構造は三次構造の一種であり、これらが組み合わさってタンパク質分子が構成されている。
- D. タンパク質におけるほとんどのペプチド結合はトランス型であるが、プロリンを含む場合はシス型となる場合もある。

(10) 以下の記述のうち、誤っているものを選びなさい。

- A. 脂肪酸の β 酸化は、ミトコンドリアやペルオキシソームで行われる。
- B. クエン酸回路は、ミトコンドリアに存在する。
- C. ペントースリン酸回路は、ミトコンドリアに存在する。
- D. 解糖系は細胞質に存在する。

B. 次の文1と文2を読み、(I)~(V)の各問に答えなさい。

[文1]

遺伝子が発現する過程は、DNA の塩基配列の一部が RNA に写しとられる転写、転写された RNA の塩基配列がアミノ酸の配列に読みかえられる翻訳、の2段階からなる。真核細胞では(1)内で遺伝子から前駆体 mRNA が転写され、さらに前駆体 mRNA からイントロンを取り除き、前後のエクソン同士を結合させるスプライシング反応を経て成熟 mRNA が作られる。ヒトでは 70%以上の遺伝子で選択的スプライシング⁽¹⁾が起きており、mRNA の種類は遺伝子数よりも多く、それに伴って多種類のタンパク質が合成されている。選択的スプライシング⁽¹⁾でどのエクソンが mRNA に含まれるかは、前駆体 mRNA 上の特定の配列とそれに結合するタンパク質の相互作用によって制御される。例えば、エクソンに存在するエクソンスプライシングエンハンサー(ESE)とよばれる配列は、成熟 mRNA にそのエクソンが含まれるようにスプライシングを促進することが知られている。成熟 mRNA が(1)内から(2)へ運ばれると、mRNA の塩基配列に従って(3)上で翻訳が行われる。翻訳は(3)が mRNA に結合し、開始コドンを確認することによって始まる。mRNA のコドンと相補的なアンチコドンをもつ tRNA がコドンに対応したアミノ酸を(3)に運搬する。運ばれてきたアミノ酸が次々とペプチド結合することで、タンパク質の合成が進む。(3)が終止コドンを確認すると、終止コドンには対応する tRNA が存在せず、翻訳が終了する。生命にとって正確な遺伝子の発現は極めて重要であり、遺伝子の変異により異常なタンパク質が産生されるとしばしば疾患の原因となる。

[文2]

ある遺伝性ヒト疾患はタンパク質 x をコードする遺伝子 X の異常によって発症する。タンパク質 x や遺伝子 X について、以下のことが分かっている。遺伝子 X は5つのエクソン 1~5 を有し、それぞれの塩基数は 477、242、244、174、471 である。mRNA 上の開始コドンと終止コドンはそれぞれエクソン 1 とエクソン 5 に対応する領域に存在する (図 1-①)。タンパク質 x の機能に必要なアミノ酸配列はエクソン 1 とエクソン(4)にコードされており、それらのアミノ酸配列に変異が生じるとタンパク質 x は機能を失い、患者は重篤な症状を示す。一方、エクソン 1 とエクソン(4)以外のエクソンにコードされているアミノ酸配列に変異や欠失が生じて、タンパク質 x は弱いながらも機能を有するため、患者は比較的軽症を示す。

この疾患の症例 A-D において、遺伝子 X の変異のタイプや変異型遺伝子 X から発現する mRNA やタンパク質 x の配列について調べたところ、以下のことが分かった。尚、変異が入った mRNA やタンパク質は不安定になって存在量が著しく減少することがあるが、検出感度の高い分析方法で微量な mRNA やタンパク質の配列情報も得ることができた。

(症例 A) エクソン3において点変異が生じており⁽²⁾、患者の病状は重篤である。mRNA の長さは健常者と同じであるが、遺伝子の変異の箇所より下流にコードされたアミノ酸配列が欠失した変異型タンパク質 x が合成されていた(図 1-②)。薬剤 α を処方すると、mRNA の長さに変化はなかったが、健常者のタンパク質 x と同じ長さの変異型タンパク質 x が少量だが合成されるようになり、症状が軽減された(図 1-③)。

(症例 B) エクソン 2 において点変異が生じており、患者の病状は重篤である。変異によりエクソン 2 のスプライシングエンハンサーの機能が失われたため、エクソン 2 全体に対応する領域が欠失した mRNA が生じていた。変異型タンパク質 x の配列は、エクソン1にコードされたアミノ酸配列に続いて、健常者のタンパク質 x にはみられない短いアミノ酸配列が付加されていた⁽³⁾(図 1-④)。

(症例 C) エクソン 3 全体が欠失しており、患者の病状は重篤である。エクソン 3 全体に対応する領域が欠失した mRNA が生じていた。変異型タンパク質 x の配列は、エクソン1とエクソン 2 にコードされたアミノ酸配列に続いて、健常者のタンパク質 x にはみられない短いアミノ酸配列が付加されていた⁽³⁾(図 1-⑤)。エクソン2のスプライシングエンハンサーの機能を抑制する作用がある薬剤 β を処方すると、元々欠失していたエクソン3と更にエクソン 2 に対応する領域が欠失した mRNA が生じた。また、エクソン1、エクソン 4、およびエクソン 5 にコードされたアミノ酸配列が順に結合した変異型タンパク質 x が合成され、症状は軽減された(図 1-⑥)。

(症例 D) エクソン 4 全体が欠失しており、患者の病状は軽症である。エクソン 4 全体に対応する領域が欠失した mRNA が生じていた。またエクソン 4 にコードされたアミノ酸配列が欠失した変異型タンパク質 x が合成されていた(図 1-⑦)。

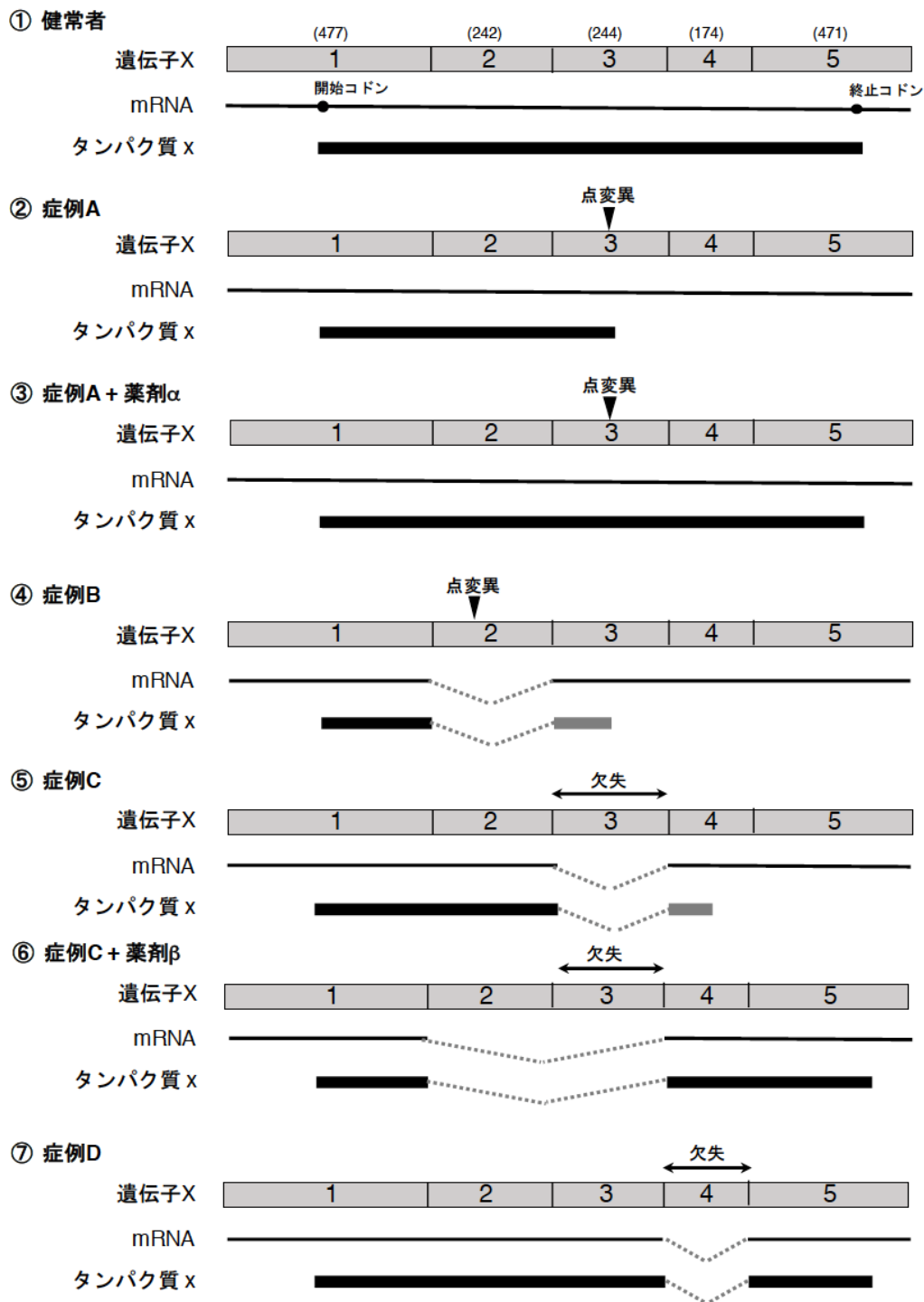


図1 症例 A-D における遺伝子 X の変異のタイプ、および変異型遺伝子 X から発現する mRNA やタンパク質 x の配列

灰色の長方形は遺伝子 X のエクソンを示し、中の番号はエクソン番号である。エクソンの上のカッコ内の数字は各エクソンの塩基数である。遺伝子 X のイントロンは省略されている。細い黒線は遺伝子 X から生じる mRNA、太い黒線はタンパク質 x を示す。太い灰色線は健常者のタンパク質 x にはみられないアミノ酸配列を示す。点線の領域は欠失していることを意味する。

[問]

(I) (1) ~ (3) にあてはまる最も適した語句をそれぞれ次の選択肢から選びなさい。

核 細胞質 小胞体 ミトコンドリア ゴルジ装置
ペルオキシソーム リソソーム リボソーム プロテアソーム

(II) 下線部(1)について、選択的スプライシングとはどのような現象か、説明しなさい。

(III) (4) にあてはまる数字を答えなさい。

(IV) 下線部(2)について、症例 A におけるエクソン 3 の点変異とはどのようなものだと考えられるか？また、薬剤 α のどのような作用によって、全長のタンパク質 x が合成されるようになったと考えられるか？それぞれ説明しなさい。

(V) 下線部(3)について、症例 B や C の変異型タンパク質 x に、健常者のタンパク質 x にはみられない短いアミノ酸配列が付加されていた理由を説明しなさい。

(問題2はこれで終わりです。)

(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) までの問いの文章を読み、答えなさい。

(1) 遺伝学に関する記述について、最も適切なものを一つ解答せよ。

- A. 特定の突然変異の表現型が、他の突然変異により、元の表現型に戻ることを遺伝的抑制という。
- B. ある遺伝子の正常産物に変異産物に対して優位に働く場合をドミナントネガティブ作用という。
- C. 遺伝子の中には、重複して複数コピー存在するものがあるが、発現量を正常化するために 1 コピー以外の遺伝子からの発現を抑制する。これをゲノムインプリンティングと呼ぶ。
- D. ヒトの遺伝性疾患のほとんどは顕性(優性)遺伝形式を示す。

(2) 染色体に関する記述について、最も適切なものを一つ解答せよ。

- A. 二価染色体とは体細胞分裂における分裂期に、二本の相同染色体が全長にわたり並行に対合したものを言う。
- B. 一部の染色体の数に異常をきたした状態を異数性と呼び、ダウン症の多くは先天的に 21 番染色体が 3 本あるトリソミーである。
- C. 染色体の一部が切断され、同じあるいは他の染色体に付着・融合することを転座と呼ぶ。染色体転座はどの領域で起こっても細胞に生物学的異常を生じる。
- D. 染色体末端のテロメア構造は非常に安定で、正常体細胞は分裂を経てもその長さは不変である。

(3) 集団のバリエーション頻度の変化をもたらす因子として不適切なものを一つ解答せよ。

- A. 遺伝的浮動
- B. 進化論的選択圧
- C. 連鎖不平衡
- D. 突然変異

(4) 遺伝性腫瘍とその原因遺伝子の組み合わせとして適切なものをすべて解答せよ。

- A. 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群—*BRCA1*
- B. リンチ症候群—*MSH2*
- C. 家族性大腸ポリポーシス—*PTEN*
- D. Li-Fraumeni 症候群—*TP53*
- E. 網膜芽細胞腫—*TSC1*

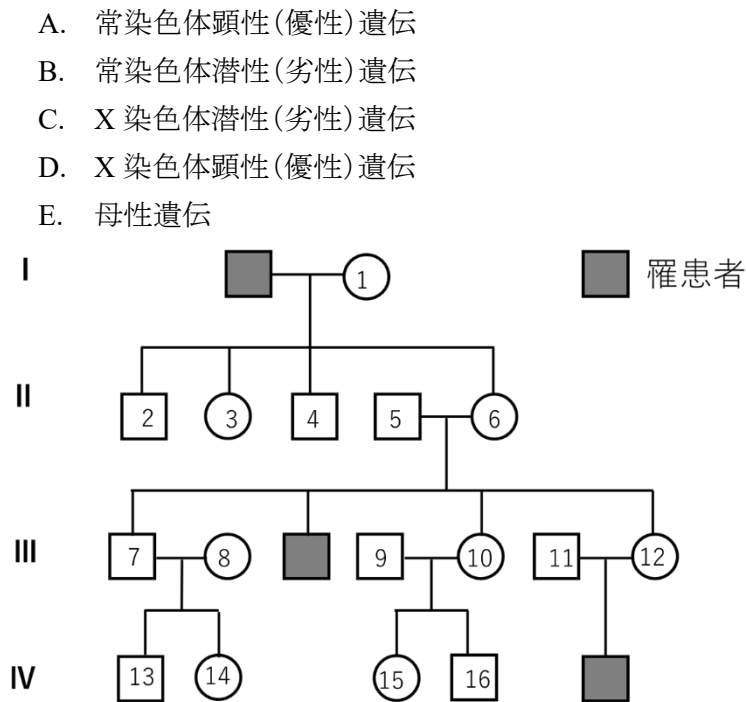
(5) 性染色体の異常によって生じる疾患とその染色体異常の組み合わせとして適切なものをそれぞれ一つ選択し、1-(A)、2-(B)のように解答せよ。

1. Klinefelter syndrome

2. Turner syndrome

- (A) 47, XXY
- (B) 47, XYY
- (C) 45, X
- (D) 45, Y

(6) 以下の家系図はある遺伝性疾患をしめしている。遺伝形式として最も適切なものを一つ選べ。また、保因者を1から16より3名選び、解答せよ。



(7) DNA メチル化パターンを検出する bisulfite sequencing 法では、バイサルファイト変換によって塩基を変換する。最も適切なものを一つ解答せよ。

- A. メチル化シトシン → ウラシル
- B. 非メチル化シトシン → ウラシル
- C. メチル化シトシン → チミン
- D. 非メチル化シトシン → メチル化シトシン

(8) RNA シークエンスの結果より、ある遺伝子 Q の発現量を計算したい。エクソン上にマップされた総リード数が X、遺伝子 Q のエクソンにマップされたリード数が Y であった場合、遺伝子 Q の発現量 RPKM (Reads per kilobase of exon per million mapped reads)はいくつか。遺伝子 Q のエクソン長は Z 塩基とする。下記の a-b-c-d-e の組み合わせについて最も適切なものを一つ解答せよ。

$$(\text{遺伝子 Q の RPKM}) = [a] \times [b] / [c] \times [d] / [e]$$

- A. Y - 1,000,000 - X - 1,000 - Z
- B. X - 1,000,000 - Y - 1,000 - Z
- C. Y - 1,000,000 - X - 1,000,000 - Z
- D. X - 1,000,000 - Y - 1 - Z

(9) 2022 年前半、T2T (Telomere-to-Telomere) コンソーシアムがヒトゲノムの解読における画期的な研究論文を Science 誌に発表した。どのような研究報告を行ったか、下記より最も適切なものを一つ解答せよ。

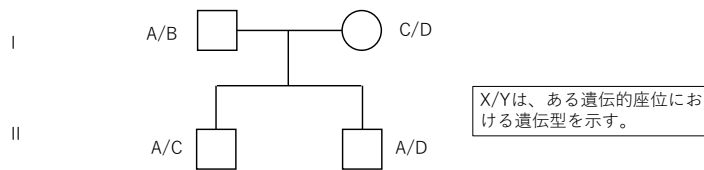
- A. ヒトを構成するあらゆる細胞種について、シングルセル解析を行い、アトラスを作成した。
- B. セントロメア領域などの、これまで解読が難しかった反復配列領域を含むゲノム配列を決定した。
- C. ヒトゲノムの各染色体を一本のシークエンスリードで読み切ることが可能な、超長鎖シークエンス技術を開発した。
- D. さまざまな民族のゲノム配列を、ショートリードシークエンサーを用いて解読し、ヒトゲノム配列のバリエーションをカタログ化した。

(10) 常染色体顕性(優性)遺伝病について適切でないものを一つ解答せよ。

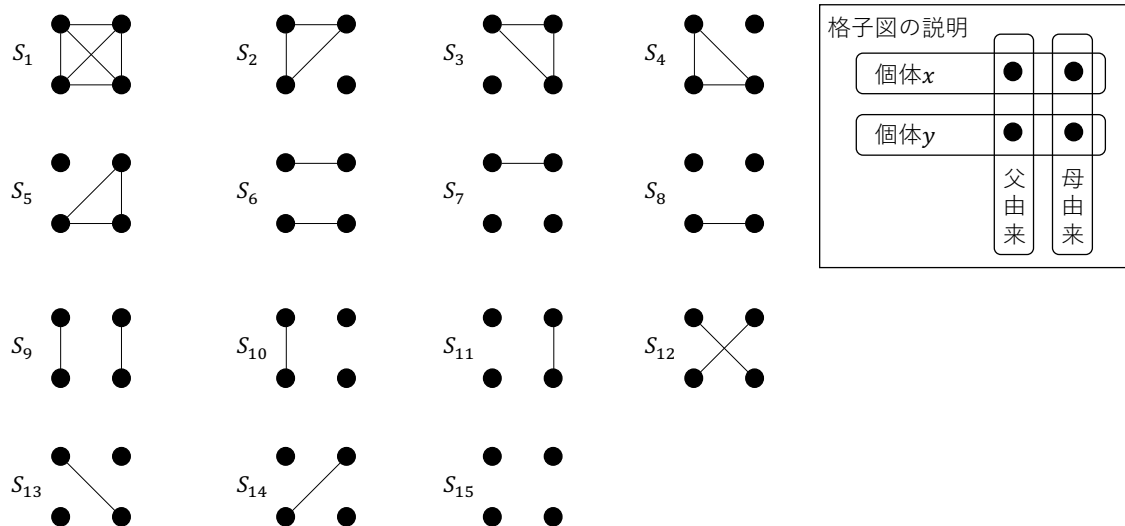
- A. 通常、罹患者の親の少なくとも片方は罹患者である。
- B. 両親が近親婚の場合、罹患する確率が上昇する。
- C. 両親の片方が罹患者、もう片方が非罹患者である時、子が罹患者となる確率は 50% である。
- D. 一般にハンチントン病は常染色体顕性(優性)遺伝形式を取る。

B. 以下の文章を読み、(1)～(6)の問いに答えなさい。

二つの遺伝的アレルが、過去の同一人物の単一のアレルに由来する場合、同祖 (Identity by descent, IBD) である、と言う。たとえば次の家系図では、きょうだいの一人目の遺伝型は A/C、二人目は A/D である。アレル A はいずれも父親に由来するため、同祖である。この時、この二人の間では、この遺伝的座位において、一つのアレルが IBD である、と言う。この問題では特に、直近数世代までの過去の同一人物について同祖であるアレルを扱うものとする。



以下の図は、ある遺伝的座位における二人の個体の二本の常染色体のアレルについての可能な同祖関係を著した図である。点はアレルを表し、同祖である時線で結ばれる。四角形を形づくる4つの格子の点のうち、上の二つの点は二人の個体のうち片方(個体x)、下の二つの点はもう片方の個体(個体y)のアレルを表す。また、左側は父から伝達されたアレル、右側は母から伝達されたアレルである。例えば上の家系図で表されるように、父親由来のアレルが二人の個体で同祖であることを表す関係は S_{10} である。このとき次の問いに答えなさい。



- (1) 二人の個体の両親同士(四人)がいずれも直近数世代までの間で血縁的に無関係であることを示す最も適切な同祖関係を一つ解答せよ。ただし S_i として答えなさい。このとき i には1から15までの整数が入る。以下、同祖関係について答えるときは同様にすること。
- (2) $S_1 \sim S_8$ の関係では、二人の個体のいずれかで、一個人の持つ父親由来と母親由来のアレルが同祖であることが示されている。このような関係の原因となる結婚をなんと呼ぶか。
- (3) 二人の個体が一卵性双生児の関係にあることを示す最も適切な同祖関係を一つ解答せよ。ただし両親に血縁関係はないものとする。
- (4) 二人の個体がきょうだいの関係があるときに、遺伝子座ごとにとりうる同祖関係はどれか、全て挙げなさい。ただし両親に血縁関係はないものとする。
- (5) 血縁係数(kinship coefficient)とは、二人の個体からそれぞれ一つずつ無作為に取り出したアレルが同祖である確率を言う。きょうだいの血縁係数はどれくらいか。パーセントではなく、確率の数値で答えなさい。
- (6) ヒトの同じ常染色体上の連続したゲノム領域では通常二人の個体の IBD の状態(IBD であるアレルの個数)は同じであるが、一卵性双生児または親子の関係を除くと、ある場所を境に変化する。この IBD 状態の変化はなぜ起こるか。

(問題3はこれで終わりです。)

(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適切なものを選びなさい。解答例:“(1) - a” (一つ選ぶ時) または“(2) - b, c” (複数選ぶ時)

(1) 下記の中から正しいものを一つ選びなさい。

- a. 全てのバクテリアは核膜を持つ。
- b. バクテリアはゴルジ体を持つ。
- c. ミトコンドリアは真核生物に存在する。
- d. 内毒素 **endotoxin** 活性の主成分となっている菌体の部位は細胞膜である。
- e. バクテリアのペプチドグリカン^{ペプチドグリカン}は細胞膜の主成分となっている。

(2) 下記の中から誤っているものを一つ選びなさい。

- a. バクテリアの染色体は環状構造をとることがある。
- b. 全てのバクテリアのプラスミドは一本鎖 RNA である。
- c. ガンマ線は染色体 DNA の突然変異率を高める。
- d. プラスミドは細胞質内で複製する。
- e. プラスミドには耐性因子をコードするものがある。

(3) 下記の中から誤っているものを一つ選びなさい。

- a. 水痘は接触感染する。
- b. 結核は空気感染する。
- c. 梅毒は飛沫感染する。
- d. 流行性角結膜炎は接触感染する。
- e. インフルエンザは飛沫感染する。

(4) バクテリオファージの溶菌サイクルに含まれないものを一つ選びなさい。

- a. ファージ DNA が宿主細胞内に入り込む。
- b. ファージ DNA が複製される。
- c. ファージ DNA はバクテリアのゲノムに組み込まれ、プロファージになる。
- d. ファージ DNA から転写、翻訳されてファージのタンパク質が合成される。
- e. ファージが放出される。

(5) プラスミドや染色体の中で移動する DNA 配列はなにか？一つ選びなさい。

- a. トランスフェクション
- b. トランスエレメント
- c. トランスフォーメーション
- d. トランスファクター
- e. トランスポゾン

(6) 下記選択肢のうちで、獲得免疫反応として誘導されないものを一つ選びなさい。

- a. 抗体
- b. NK 細胞
- c. 細胞傷害性 T リンパ球
- d. ヘルパー T リンパ球

(7) 下記の選択肢のうちで、正しいものを一つ選びなさい。

- a. エンベロープウイルスもノンエンベロープウイルスも石鹼やアルコールで不活化できる
- b. エンベロープウイルスは石鹼やアルコールで不活化できるが、ノンエンベロープウイルスは石鹼やアルコールで不活化できない
- c. エンベロープウイルスは石鹼やアルコールで不活化できないが、ノンエンベロープウイルスは石鹼やアルコールで不活化できる
- d. エンベロープウイルスもノンエンベロープウイルスも石鹼やアルコールで不活化できない

(8) 下記の選択肢のうちで、正しいものを二つ選びなさい。

- a. CD4 陽性 T リンパ球の T 細胞受容体は、HLA class I と結合して提示された標的エピトープを特異的に認識する。
- b. CD4 陽性 T リンパ球の T 細胞受容体は、HLA class II と結合して提示された標的エピトープを特異的に認識する。
- c. CD8 陽性 T リンパ球の T 細胞受容体は、HLA class I と結合して提示された標的エピトープを特異的に認識する。
- d. CD8 陽性 T リンパ球の T 細胞受容体は、HLA class II と結合して提示された標的エピトープを特異的に認識する。

(9) 下記のウイルスのうち、レトロウイルスを一つ選びなさい。

- a. B 型肝炎ウイルス(HBV)
- b. C 型肝炎ウイルス(HCV)
- c. ヒト T 細胞白血病ウイルス(HTLV)
- d. ヒトパピローマウイルス(HPV)

(10) ワクチンに関する説明文のうち、間違っているものはどれか。

- a. ワクチン製剤の抗原はタンパク、ペプチド、糖鎖以外に抗原遺伝子をコードした mRNA やプラスミドDNAの形態をとる場合もある。
- b. ワクチンのデリバリーシステムにはウイルスやバクテリアのベクター、リポソームやミセルなどのナノ粒子などが使われている。
- c. ワクチンのアジュバントの免疫学的作用機序は主に抗原の徐放作用である。
- d. ワクチンの薬効は製剤そのものではなく、ワクチンに対する生体の免疫反応である。

B. 以下の問いに答えなさい。

1. SARS コロナウイルス(SARS-CoV)感染症は 2003 年のアウトブレイクで問題となったが、パンデミックには至らなかった。一方、2019 年から流行した新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は、パンデミックを引き起こした。パンデミックを生じた原因として、SARS-CoV-2 のどのような特徴が最も寄与しているかを、一文で答えなさい。

2. 上記のようなウイルス感染に抑制的に作用する宿主免疫反応として、中和抗体反応と細胞傷害性 T リンパ球(CTL)反応が知られている。両者の作用機序について述べた下記の文章の括弧内(2a と 2b)に入る最も適切な言葉を答えなさい。

中和抗体は、ウイルス(2a)に特異的に結合して、感染能を阻害する。一方、CTL は、ウイルス(2b)を特異的に傷害する。

3. 抗ウイルス薬には、大別して、ウイルスタンパク質に作用するものと、ウイルスが相互作用する宿主因子に作用するものがある。抗 HIV 薬の中では、前者の例としてウイルス酵素阻害剤があり、後者の例としてケモカイン受容体阻害剤(CCR5 阻害剤)がある。このようなウイルス蛋白質と相互作用する抗ウイルス薬および宿主因子と相互作用する抗ウイルス薬の特徴について、特に、耐性変異の観点と副作用の観点から、比較して述べなさい(二文程度)。

4. mRNA ワクチンとアデノウイルス(AdV)ベクターワクチンの抗原産生過程の違いについて、転写、翻訳、核内、細胞質、抗原という言葉を使用して、説明しなさい(二文程度)。

(問題 4 はこれで終わりです。)

(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、続く選択肢の中から適切なものを1つ選び答えなさい。解答例:(1)－A、(2)－B。

(1)幹細胞について、正しいものを1つ記号で選べ。

- A. ES細胞は全能性を持つ。
- B. 腸管の幹細胞は多分化能を持つ。
- C. 精原細胞は多分化能を持つ。
- D. 脳には幹細胞は存在しない。

(2)多能性幹細胞の特徴として、誤っているものを1つ記号で選べ。

- A. 体を構成する様々な細胞に分化することができる。
- B. 初期胚の細胞と同一の性質を持つ。
- C. 多能性幹細胞由来の分化細胞は再生医療への応用が期待されている。
- D. マウスとヒトでは性質が異なる。

(3)iPS細胞の特徴として、誤っているものを1つ記号で選べ。

- A. 遺伝子を破壊することが可能である。
- B. エピジェネティック修飾に異常が見られることがある。
- C. 患者由来のiPS細胞を使って疾患の再現が可能である。
- D. 血液細胞からは作製できない。

(4)ゲノムインプリンティングについて、誤っているものを1つ記号で選べ。

- A. 正常の個体発生に必須である。
- B. 生殖細胞の発生の過程で消失する。
- C. 主にヒストン修飾によって形成、維持される。
- D. 組織幹細胞では安定的に維持される。

(5) ES 細胞/iPS 細胞が分化できない細胞はどれか、正しいものを 1 つ記号で選べ。

- A. 始原生殖細胞
- B. 造血幹細胞
- C. 栄養膜細胞
- D. 神経幹細胞
- E. 神経堤細胞

(6) 抗体分子を産生する細胞を 1 つ記号で選べ。

- A. プレ B 細胞
- B. 記憶 B 細胞
- C. 形質細胞
- D. ナイーブ B 細胞

(7) B 細胞受容体と T 細胞受容体の遺伝子再構成に必須の分子を 1 つ選べ。

- A. Btk
- B. RAG-1
- C. Notch
- D. Kit

(8) 骨髄系前駆細胞に由来する細胞として、誤っているものを 1 つ記号で選べ。

- A. 樹状細胞
- B. 赤血球
- C. NK 細胞
- D. マクロファージ

(9) 下記のうち抗体遺伝子の組み換えの順を正しく述べたものを1つ記号で選べ。

- A. 重鎖遺伝子 V-D 組み換え → 軽鎖遺伝子 V-J 組み換え → 重鎖遺伝子 VD-J 組み換え
- B. 重鎖遺伝子 D-J 組み換え → 重鎖遺伝子 V-DJ 組み換え → 軽鎖遺伝子 V-J 組み換え
- C. 軽鎖遺伝子 V-J 組み換え → 重鎖遺伝子 D-J 組み換え → 重鎖遺伝子 V-DJ 組み換え
- D. 重鎖遺伝子 V-D 組み換え → 重鎖遺伝子 VD-J 組み換え → 軽鎖遺伝子 V-J 組み換え

(10) 胸腺における T 細胞の正しい発生順序を1つ記号で選べ。

- A. DP (CD4+CD8+) → DN (CD4-CD8-) → SP (CD4+ or CD8+)
- B. DN (CD4-CD8-) → DP (CD4+CD8+) → SP (CD4+ or CD8+)
- C. SP (CD4+ or CD8+) → DN (CD4-CD8-) → DP (CD4+CD8+)
- D. DN (CD4-CD8-) → SP (CD4+ or CD8+) → DP (CD4+CD8+)

B. 以下の文章を読み、(1)～(2)の問いに答えなさい。

卵と精子が受精してマウスの個体発生が開始する。受精卵は、2細胞、4細胞、8細胞へと卵割し、発生が進行する。胚性幹細胞(ES細胞)は胚盤胞期の(a)と呼ばれる細胞集塊から樹立される細胞であり、体内の様々な細胞に分化できる(b)を持つ。8細胞期の初期胚はバラバラにしても細胞を再凝集させることで個体の発生を持続させることができる。異なる2つの初期胚をバラバラにして混ぜ合わせると遺伝的に異なる細胞が混在するキメラマウスを作製することが可能である。また、バラバラにした8細胞期の細胞をES細胞と凝集させても、ES細胞由来の細胞と初期胚由来の細胞からなるキメラマウスを作製可能である。雄のES細胞はキメラマウス発生に伴い、(c)を経て一部は(d)へと分化し、生殖巣へ移動した後、(e)となる。

(1) 空欄 (a) ～ (e)に適する言葉を、下記の語群から選んで答えよ。

【語群】始原生殖細胞 / 原始内胚葉 / 自己複製能 / 体節 /
胚体外胚葉(エピブラスト) / 栄養外胚葉 / 内部細胞塊 /
配偶子(精子) / 神経堤 / 多能性

(2) 常染色体上にある遺伝子 A のノックアウトマウスを作製することにした。遺伝子 A のノックアウトマウスを作製する二つの方法を以下の語群中の単語を全て用いて200字以内で説明しなさい。

【語群】受精卵 / ES細胞 / 相同組み換え / CRISPR-Cas9 /
ヘテロ欠損マウス / ガイド RNA

C. 以下の文章を読み、(1)～(2)の問いに答えなさい。

男性と女性は性染色体に違いあり、女性は2本のX染色体、男性はX染色体とY染色体を一本ずつ持っている。結果として、女性の細胞はX染色体上の遺伝子を男性の2倍持つことになる。X染色体上には1,000以上の遺伝子が存在するため、遺伝子量の違いを制御する機序がある。哺乳類のメスの細胞では、2本のX染色体のうち一本が(a)を形成して不活性化型になる。このX染色体不活化は胚発生の初期段階にそれぞれの細胞の中で(b)に選ばれたX染色体に起こる。それ以降は細胞分裂の際、子孫細胞では2本のうち(c)X染色体が不活化される。

(1) 空欄 (a) ～ (c)に適する言葉を下記の語群から選んで答えよ。

【語群】ユークロマチン / 親細胞と異なる / 親細胞と同じ /
先天性 / ランダム / ヘテロクロマチン /
ヌクレオソーム / 染色分体

(2) 三毛猫はほとんどメスである理由を200字以内で説明しなさい。

(問題5はこれで終わりです。)

(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適切なものを 1 つ選びなさい。解答例: 1-①、2-②。

1. 発がんに関する以下の文の中で、正しいものを1つ選べ。

- ① 生体内の免疫監視システムは、がんの発生・増殖を抑制する。
- ② がん化に伴い、テロメア分解酵素テロメラーゼが活性化する。
- ③ 活性酸素は主にゴルジ体で産生され、DNA に損傷を与える。
- ④ 持続的な炎症は細胞増殖を遅延させ、発がんを抑制する。

2. 感染とがんに関する以下の文の中で、誤っているものを1つ選べ。

- ① ヒトパピローマウイルスの E6 タンパク質はがん抑制遺伝子産物 p53 のユビキチン化と分解を促進する。
- ② 肝臓がんの発症リスクを上昇させるがんウイルスのうち、B 型肝炎ウイルスは DNA ウイルス、C 型肝炎ウイルスは RNA ウイルスである。
- ③ Epstein-Barr ウイルスは生涯にわたって持続感染し、主に成人 T 細胞白血病を発症させる。
- ④ ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)は、CagA などの病原因子を介して胃がんの発症リスクを上昇させる。

3. がん遺伝子に関する以下の文の中で、誤っているものを1つ選べ。

- ① *KRAS* 遺伝子はコドン 12 などのミスセンス変異によりがん遺伝子として働くようになる。
- ② がん遺伝子は変異のみならず、発現レベルの上昇によってもがんを引き起こす。
- ③ がん遺伝子は細胞老化を誘導する因子のひとつである。
- ④ 上皮成長因子受容体 *EGFR* 遺伝子に T790M 変異をもつ肺がんは、EGFR 阻害剤ゲフィチニブの治療効果が期待できる。

4. がん細胞・がん組織の特性と対応する分子異常の組み合わせの中で、誤っているものを1つ選べ。

- ① 持続的な細胞増殖シグナル --- *HER2* 遺伝子の増幅
- ② 増殖抑制シグナル不応性 --- *PTEN* 遺伝子の機能喪失変異
- ③ 無限の細胞複製能 --- *TERT* 遺伝子プロモーターの機能獲得変異
- ④ 浸潤・転移能の獲得 --- *CDH2*(N-カドヘリン)遺伝子の機能喪失変異

5. がんの不均一性に関する以下の文の中で、誤っているものを1つ選べ。
- ① がんの不均一性はゲノムのみならずエピゲノムの変化によっても生じる。
 - ② 単一の腫瘍塊の中にも、異なるクローン進化を遂げた複数のがん細胞集団が含まれる。
 - ③ 不均一性の高いがんであっても、個々のがん細胞の細胞周期は同調していることが多い。
 - ④ がん幹細胞と呼ばれる一部の細胞集団は、自己複製能や造腫瘍性が高く、がんの再発の一因となる。
6. がんの転移に関する以下の文の中で、誤っているものを1つ選べ。
- ① マトリックスメタロプロテアーゼによる基底膜の破壊はがん転移を促進する。
 - ② 大腸がんは骨に転移しやすいが、前立腺がんは骨に転移しにくい。
 - ③ 上皮間葉転換はがん転移を促進するメカニズムの一つである。
 - ④ がんが転移する主要な経路として血管とリンパ管が挙げられる。
7. 各種臓器がんに関する以下の文の中で、誤っているものを1つ選べ。
- ① がん抑制遺伝子 *RBI* は、乳幼児にみられる網膜芽細胞腫の原因遺伝子のひとつである。
 - ② 大腸がんにおいて、がん抑制遺伝子 *APC* と *TP53* (p53) の両者がともに不活性化していることはきわめて稀である。
 - ③ 前立腺がんの多くは、核内受容体の一つであるアンドロゲン受容体のシグナル伝達によってその生存と増殖が支えられている。
 - ④ エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、*HER2* がいずれも陰性の乳がんをトリプルネガティブ乳がんという。
8. がんの治療薬に関する以下の文の中で、正しいものを1つ選べ。
- ① *ABC* トランスポーターの発現低下は多剤耐性を引き起こす。
 - ② 抗体医薬は通常、分泌タンパク質や細胞膜タンパク質を標的とする。
 - ③ ドキソルビシンは微小管の重合を阻害して殺細胞効果を発揮する。
 - ④ エルロチニブは、*EML4-ALK* 融合遺伝子をもつ肺がんの治療に用いられる。

9. がん分子標的治療薬に関する以下の文の中で、正しいものを1つ選べ。

- ① がん遺伝子 *KRAS* を活性化した肺がんでは、ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療効果が期待できる。
- ② がん抑制遺伝子 *BRC1* を欠損した卵巣がんでは、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤の治療効果は期待できない。
- ③ がん遺伝子 *KRAS* を活性化した大腸がんでは、抗上皮成長因子受容体(EGFR)抗体の治療効果が期待できる。
- ④ フィラデルフィア染色体をもつ慢性骨髄性白血病では、ABL チロシンキナーゼ阻害剤の治療効果が期待できる。

10. がんの免疫療法に関する以下の文の中で、正しいものを1つ選べ。

- ① パニツムマブは CTLA-4 を認識する免疫チェックポイント阻害剤である。
- ② マイクロサテライト不安定性を有するがんは抗 PD-1 抗体の治療効果が期待できない。
- ③ Tリンパ球が浸潤していないがんは抗 PD-1 抗体の治療効果が期待できる。
- ④ CAR-T 療法では、患者から単離された T 細胞にキメラ抗原受容体遺伝子が導入される。

B. 以下の文章を読み、1～8の問いに答えなさい。

2000年、Hanahan博士と(a)Weinberg博士は、雑誌Cellに「The Hallmarks of Cancer」という総説を発表した。この総説では、がん細胞の6つの特性として、①持続する増殖シグナル、②増殖抑制の回避、③細胞死への抵抗、④無制限な複製能、⑤血管新生の誘導、⑥浸潤能および転移能の活性化、が提示された。

2011年、両教授は新たな知見を加えた総説「Hallmarks of Cancer: The next generation」を発表した。この総説では上記6つの性質に加え、⑦エネルギー代謝の異常、⑧腫瘍免疫からの逃避、⑨腫瘍が促進する炎症、⑩ゲノム不安定性と変異、の4つが、新たながんの特性として提示された。がんの複雑な性質を10の原理にまとめたこの総説は、引用回数が極めて多い論文として知られている。

現在、がんのこれらの特性を標的とした様々な薬剤が開発されている。また、(b)がんを早期発見するための診断法の改良も進んでいる。

1. 下線(a)の Robert Weinberg 博士は、最初に発見されたがん遺伝子(ア)と、最初に発見されたがん抑制遺伝子(イ)の両方の発見に貢献した。(ア)(イ)に入る遺伝子名の組み合わせとして正しいものを、以下の選択肢から一つ選べ。

- I. (ア) *TP53* (イ) *MYC*
- II. (ア) *BRCA1* (イ) *PTEN*
- III. (ア) *RAS* (イ) *RBI*
- IV. (ア) *JAK2* (イ) *ERK*
- V. (ア) *BCR-ABL* (イ) *EGFR*

2. 2000年に発表された6つの特性のうち、5つについては良性腫瘍でも認められることがあるので「がんの特性」とは言えない、という批判がある。文中の①～⑥の特性のうち、良性腫瘍では絶対に認められない、悪性腫瘍に特異的な性質はどれか？数字を一つ選べ。

3. 「③細胞死への抵抗」を標的とする治療薬として、最近アポトーシスを誘導する Venetoclax という薬が複数のがんに効果を示し、注目されている。Venetoclax が機能を阻害する分子は次のうちどれか？

- I. p53
- II. BAX
- III. BCR-ABL
- IV. EGFR
- V. BCL2

4. 「⑤血管新生の誘導」には、2019年のノーベル生理学・医学賞の対象となった低酸素応答が関与している。これに関する以下の説明文の空欄(A～E)に当てはまる単語を、続く選択肢(1～10)の中から選び、A-1、B-2、C-3、D-4のように答えなさい。

【説明文】

がんの内部では、多くの場合過剰な細胞増殖や血管からの距離が遠くなることで、低酸素状態となる。低酸素状態になると転写因子(A)が活性化し、血管新生誘導因子(B)を含む様々な下流標的遺伝子の発現を上昇させる。(A)は通常の条件下では(C)残基が水酸化されており、E3 ユビキチンリガーゼ(D)によってユビキチン化修飾を受け、速やかに分解される。一方、低酸素状態では(A)の水酸化修飾が減少し、(D)との結合が外れ、結果として(A)が安定化して低酸素応答反応が活性化する。がんが多発する遺伝性疾患(E)の患者では(D)遺伝子の変異しており、そのため恒常的に(A)が活性化している。

【選択肢】

(1.PD-L1、2.RAS、3.セリン・スレオニン、4.プラダー・ウィリー症候、5.HIF1、6.プロリン、7. VEGF-A、8. CXCR4、9.フォン・ヒッペル・リンドウ症候群、10.VHL)

5. 「⑦エネルギー代謝の異常」の一つとして、がん細胞におけるワールブルグ効果が有名である。ワールブルグ効果とは何か、またワールブルグ効果を応用したがんの検査法は何か、あわせて100字以内で説明しなさい。
6. 2011年に「がんの10の特性」が発表された後に大きく進展した研究分野の一つとして、エピジェネティクス研究が挙げられる。「エピジェネティクス」とは何か、またエピジェネティクスとがんとの関連について、あわせて150字以内で説明しなさい。
7. 下線(b)に関して、最近「リキッドバイオプシー」という手法が注目されている。リキッドバイオプシーとは何か、200字以内で説明しなさい。
8. 50歳のメディカル太郎さんは、リキッドバイオプシーで「がんの可能性あり」と診断された。太郎さんが本当にがんである可能性はどのくらいか？最も近いものを選べ。ただし、50歳男性のがん罹患率を5%、リキッドバイオプシーの感度を90%、特異度を60%とする。

- A. 90%
- B. 60%
- C. 30%
- D. 10%
- E. 5%

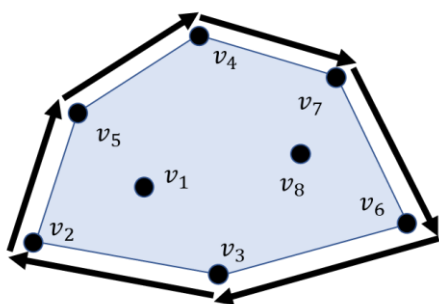
(問題6はこれで終わりです。)

(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

点集合 $P = \{v_1, \dots, v_n\} (v_i \in \mathbb{R}^2)$ に対し、凸包 C_P とは P の部分集合を時計回りに並べた凸多角形 $\{v_{x_1}, v_{x_2}, \dots, v_{x_m}\} (m \leq n)$ であって、 P の全ての点を凸多角形内部または周に含むものと定義する。以下に一例を示す。



$$P = \{v_1, v_2, v_3, v_4, v_5, v_6, v_7, v_8\}$$

$$C_P = \{v_2, v_5, v_4, v_7, v_6, v_3\}$$

- (1) 以下のアルゴリズムは P から C_P を求めるアルゴリズムである。4-7 行目の計算量を $O()$ 記法で示し、理由を説明せよ。実数の加減乗除は無限精度であり、単位時間で計算できる。また、 $cw(a, b, c)$ は \vec{ab} と \vec{bc} が時計回りの関係（外積 $\vec{ab} \times \vec{bc}$ が負）のときに真を返す関数である。
 - 1: s を空のスタックとする。以下、 s_i は s の上から i 番目の要素を指す。
 - 2: P の中で最も左にある点を選び、その中で最も下にある点を v_s とする
 - 3: P から v_s を除き、 v_s から v_i への直線の傾きが大きい順にソートし、結果を P' とする
 - 4: for v in P' :
 - 5: while s のサイズ > 1 かつ not $cw(s_2, s_1, v)$:
 - 6: s から要素を一つ pop する
 - 7: s に v を push する
- (2) 配列 $X = \{x_1, \dots, x_n\} (x_i \in \mathbb{R})$ が与えられている。 $y_i = (x_i, x_i^2)$ とおき、 $Y = \{y_1, \dots, y_n\} (y_i \in \mathbb{R}^2)$ に対して凸包 C_Y を求めた。 C_Y が与えられれば X を整列した配列を (n に対して) 線形時間で求められることを示せ。
- (3) n 点の凸包を求める計算量 ((1) で示したアルゴリズムとは限らないことに注意) は n 要素の配列をソートする計算量より小さくないことを示せ。
- (4) 真または偽を 50% ずつの確率で返す乱数関数 $r()$ を用い、1 から n までの整数について可能な順列の一つを等確率で出力するためには $r()$ を $\log_2 n!$ 回以上呼び出す必要があることを示せ。
- (5) 配列 X をソートする最も計算量の小さいアルゴリズムが、二つの要素の比較演算に基づいてソートを行うアルゴリズムであるような計算モデル上では凸包を求める (1) のアルゴリズムの計算量は本質的に $\Theta(n \log n)$ であることを示せ。必要に応じてスターリングの近似公式 $\ln(n!) = n \ln(n) - n + O(\log n)$ を用いても良い。

問題 8

- (1) 次の行列の固有値と固有ベクトルを求めよ (λ は実数)。

$$A_\lambda = \begin{pmatrix} \lambda & 1 & 1 \\ 1 & \lambda & 1 \\ 1 & 1 & \lambda \end{pmatrix}$$

- (2) A_λ が半正定値である λ の範囲を求めよ。
- (3) 対角成分が全て b であり、非対角成分が全て a であるような $n \times n$ 対称行列を考える。
 $|b| > |(n-1)a|$ のとき、この行列が非特異であることを示せ。

問題 9

閉路の無い有向グラフ $G = (V, E)$ の V が 1 から $n (\geq 3)$ までの整数の集合とする。一方 E は下記の集合を考える。

$$E_1 = \{(1, i), (i, n) \mid i = 2, \dots, n-1\}$$

$$E_2 = \{(i, i+1) \mid i = 1, \dots, n-1\} \cup \{(i, i+2) \mid i = 1, \dots, n-2\}$$

- (1) 各辺 $(u, v) \in E$ に対し $f(u) < f(v)$ を満たす V から V への全単射関数 f を考える。各 E_1, E_2 について、異なる f の総数を、理由とともに答えよ。
- (2) 各 E_1, E_2 について頂点 1 から n への異なる道の総数の値（もしくは総数の漸化式）を、理由とともに答えよ。
- (3) 任意の閉路の無い有向グラフ $G = (V, E)$ について、 s と t を任意の頂点とすると、 s から t までの道の総数を $O(|V| + |E|)$ 時間で計算するアルゴリズムを理由とともに示せ。

問題 10

2次元ユークリッド平面上に2点 A, B と 2^n 個のデータ点 P_1, \dots, P_{2^n} がある。2点 A, B 間の距離 ε および点 A から各データ点への距離 a_1, \dots, a_{2^n} が与えられているとする。

点 B から各データ点への距離 b_1, \dots, b_{2^n} は与えられていないが、以下で定義される関数 $f(P_i, P_j)$ を用いて $1 \leq i < j \leq 2^n$ に対し、 $b_i - b_j$ の符号を得ることができる。

$$f(P_i, P_j) = \operatorname{sgn}(b_i - b_j) = \begin{cases} 1 & \text{if } b_i - b_j > 0 \\ 0 & \text{if } b_i - b_j = 0 \\ -1 & \text{if } b_i - b_j < 0 \end{cases}$$

また、任意の a_i, a_j ($1 \leq i < j \leq 2^n$) に対して、 $|a_i - a_j| > \varepsilon$ であるとする。

- (1) P_1, \dots, P_{2^n} を、点 A からの距離によって昇順に並べ替える最悪計算時間が $O(n2^n)$ となるアルゴリズムの擬似コードを示せ。
- (2) (1) で示したアルゴリズムの最悪計算時間が $O(n2^n)$ となる理由を説明せよ。
- (3) $a_i - a_j > 2\varepsilon$ ならば $b_i > b_j$ であることを証明せよ。
- (4) P_1, \dots, P_{2^n} が、既に点 A からの距離によって昇順に並べ替えられている時、 P_1, \dots, P_{2^n} を点 B からの距離によって昇順に並べ替えるアルゴリズムで、関数 f を呼ぶ回数が最も少ないものを1つ示し、その回数を見積もれ。

問題 1 1

非負整数のランダム数列 $\{x_t | t = 0, 1, 2, \dots\}$ が以下のルールで生成されるとする。

- (i) $x_t > 0$ のとき、確率 p で $x_{t+1} = x_t + 1$ 、確率 $q = (1 - p)$ で $x_{t+1} = x_t - 1$
- (ii) $x_t = 0$ のとき、確率 1 で $x_{t+1} = 0$

以下では、 $p \neq q$ を仮定する。また初期値が $x_0 = k$ (k : 非負整数) のとき、時刻 $t = T$ で $x_T = 0$ となる確率を $u_k^{(T)}$ とおく。このとき以下の問に答えよ。

- (1) $x_0 = 1$ のとき $x_3 = 2$ となる確率
- (2) $x_0 = 2$ のとき $x_4 = 0$ となる確率
- (3) $u_k^{(T)}$ を $u_{k+1}^{(T-1)}$ と $u_{k-1}^{(T-1)}$ を用いて表わせ ($k > 0, T \geq 1$)。
- (4) $u_k = \lim_{T \rightarrow \infty} u_k^{(T)}$ とするとき、(3) を用いて u_k がみたす式を導け。
- (5) (4) の式において、 $\lim_{k \rightarrow \infty} u_k = 0$ となる解 u_k が存在するために p がとるべき範囲と、解 u_k を求めよ (解として $u_k = z^k$ の形を試してみよ)。

問題 1 2

ランダムなタンパク質配列に文字列 **FRED** が現れる確率を知りたいとする。タンパク質配列は文字集合 A から独立にサンプルされた文字の列で、各文字 $a \in A$ の出現確率は $p(a)$ であるとする。 $Q(i, X)$ を、長さ 4 の文字列 X を終端に持つ長さ i のランダム配列に **FRED** が出現する確率とする。

(1) $X \neq \mathbf{FRED}$ のとき $Q(4, X)$ を答えよ。

(2) $X = \mathbf{FRED}$ のとき $Q(4, X)$ を答えよ。

X' を X から最後の文字を除いた文字列とする。また、 $a \cdot X$ を X の先頭に文字 a を付け加えた文字列とする。これらの定義を以下の問題への解答で利用しても良い。

(3) $X \neq \mathbf{FRED}$ のとき、 $Q(i+1, X)$ を $Q(i, Y)$ で表わせ。ただし Y は任意の長さ 4 の文字列とする。

(4) $X = \mathbf{FRED}$ のとき、 $Q(i+1, X)$ を答えよ。

$P(X)$ を文字列 X の各文字についてその出現確率の積をとったものとする。また、 A^4 を長さ 4 の全ての可能な文字列の集合とする。これらの定義を以下の問題への解答で利用しても良い。

(5) 長さ n のランダム配列に **FRED** が現れる確率を $Q(n, X)$ を用いて表わせ。

(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)

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