

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

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 7(2025) 年度
2025 School Year
大学院入学試験問題
Graduate School Entrance Examination Question Booklet

専 門 科 目
Specialties

令和 6 年 8 月 6 日(火)

Tuesday, August 6, 2024

10:00~12:00

注意事項 Instructions

- 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.
- 本冊子の総ページ数は 26 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 26 pages. If you find missing, misplaced, and/or unclearly printed pages, notify it to the staff.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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) の問いに答えなさい。

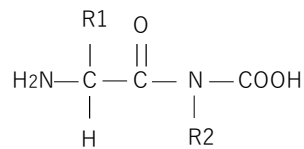
(1) タンパク質を構成するアミノ酸はいくつあるか。ただし、炭素、水素、酸素、窒素、および硫黄を含むアミノ酸に限る。また、遺伝暗号 (コドン) は合計何種類あるか。それぞれ答えなさい。

(2) ヒスチジン以外の塩基性アミノ酸を 2 つ答えなさい。

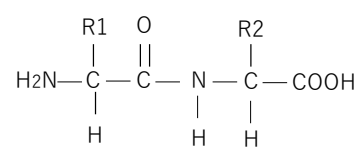
(3) アミノ酸の中で硫黄原子を含むアミノ酸を 2 つ答えなさい。

(4) 側鎖に R1, R2 をもつ 2 つのアミノ酸からなるジペプチドの化学構造を以下の (A) - (D) から 1 つ選びなさい。

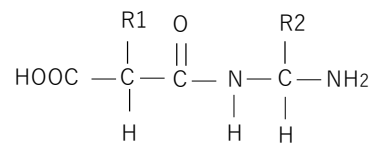
(A)



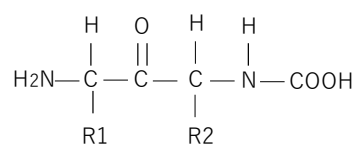
(B)



(C)



(D)

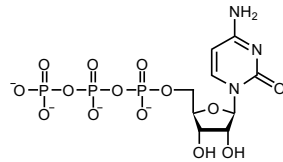


(5) あるタンパク質は pH 9.0 の水溶液中で正味の電荷がゼロになる。このタンパク質は pH 7.0 の水溶液中ではプラスの電荷を帯びるか、それともマイナスの電荷を帯びるか。どちらかを答えなさい。

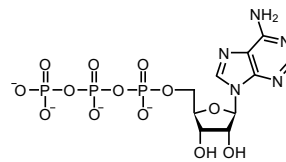
(問題 1 : 次ページに続く)

(6) 以下の 4 つのヌクレオチド (A) – (D) からプリン塩基をもつヌクレオチドを 2 つ答えなさい。

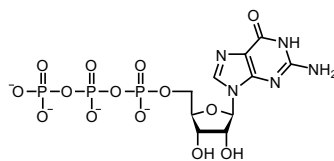
(A)



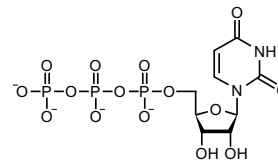
(B)



(C)



(D)



(7) ATP (adenosine triphosphate) と dATP (deoxyadenosine triphosphate) の分子量はどちらがどれだけ大きいか答えなさい。

(8) tRNA は、その 5' 末端にリン酸基を持っている。tRNA をアルカリフォスファターゼで処理した後、電気泳動で分離すると、tRNA の移動度は処理前と比べて大きくなるか、小さくなるか、あるいは処理前後で変わらないか、答えなさい。

(9) タンパク質と同様に、化学反応を触媒することができる RNA 分子の総称を答えなさい。また、生体内で化学反応を触媒する RNA 分子の例を 1 つ挙げなさい。

(10) 大腸菌において、タンパク質合成の開始に最も使用されるコドン、またそのコドンが指定するアミノ酸をそれぞれ答えなさい。

B. 以下の (1) ~ (9) の問いに答えなさい。

(1) あるタンパク質溶液を光路長が 0.5 cm の吸光度計を用いて、280 nm での吸光度 (A_{280}) を測定したところ 0.28 であった。このタンパク質溶液の濃度を計算しなさい。このタンパク質の 280 nm におけるモル吸光係数 (ϵ) は $200,000 \text{ [M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}]$ とする。

(2) Michaelis-Menten の速度反応式に従う、ある酵素反応において基質の K_m 値が $1.0 \times 10^{-7} \text{ M}$ と算定された。また、基質濃度が $0.2 \text{ }\mu\text{M}$ のときの反応初速度が $1.5 \times 10^{-6} \text{ mol/min}$ であった。この酵素反応の最大速度 $V_{\max}$ を求めなさい。また、基質濃度が $1 \text{ }\mu\text{M}$ のときの反応初速度を求めなさい。

(3) 二本鎖 DNA の融解温度は、水溶液の塩濃度を高くすると上昇するか、それとも低下するか、どちらか答えなさい。また、その理由についても 100 字程度で答えなさい。

(4) タンパク質合成における tRNA の役割を以下の 5 つの語句を全て用いて 100 字程度で答えなさい。

[語句] リボソーム、mRNA、コドン、アミノ酸、3'末端

(5) アミノアシル tRNA 合成酵素が tRNA をアミノアシル化する 2 段階の連続した化学反応を、それぞれ 50 字程度で説明しなさい。

(6) 真核生物の mRNA の 5'末端にはキャップ構造が付加されている。キャップ構造の役割について、3 つあげ、それぞれ 20 字程度で答えなさい。

(7) 大腸菌の mRNA の翻訳開始コドンの数ヌクレオチド程度上流に、A あるいは G に富んだ連続した塩基配列を含む領域がある。この配列の名称を答えなさい。また、この配列の役割について 100 字程度で説明しなさい。

(8) 真核生物には核の DNA を RNA へ転写する RNA ポリメラーゼは何種類存在するか答えなさい。また、その名称をすべて答えなさい。それぞれの RNA ポリメラーゼによって転写される代表的な RNA を答えなさい。

(9) マイクロ RNA (miRNA) は 21-25 ヌクレオチド長の 1 本鎖 RNA である。真核生物における miRNA によるタンパク質合成の制御のメカニズムについて 100 字程度で説明しなさい。

(問題 1 終わり)

問題 2

A. 以下の（１）～（５）の問いに対する解答として最も適切なものを１つ選び、記号で答えなさい。

（１）30 億塩基対の DNA 鎖を直線状に伸ばすとどの程度の長さになるか。

- A. 1 μm
- B. 1 mm
- C. 1 cm
- D. 1 m

（２）ある変異が及ぼす表現型への影響を抑制する 2 番目の変異を何と呼ぶか。

- A. 条件変異
- B. ドミナントネガティブ変異
- C. ヌル変異
- D. サプレッサー変異

（３）タンパク質コード領域に中途（早期）の終止コドンが出現すると異常なタンパク質が合成されてしまうが、このような異常タンパク質の合成を防ぐ機構はどれか。

- A. 塩基除去修復 (base excision repair)
- B. ナンセンス変異介在 mRNA 分解 (nonsense-mediated mRNA decay)
- C. サルベージ経路 (salvage pathway)
- D. 変性タンパク質応答 (unfolded protein response)

（４）典型的な mRNA 前駆体のスプライシングにおいて投げ縄構造 (lariat) が形成される際に、分岐点 (branch point) のアデニン残基との間に新たに共有結合が形成されるのはどの末端か。

- A. イントロンの 3'末端
- B. イントロンの 5'末端
- C. エクソンの 3'末端
- D. エクソンの 5'末端

（５）膜タンパク質や分泌タンパク質の合成の場となる真核細胞の細胞内区画はどれか。

- A. 小胞体
- B. デスモソーム
- C. リソソーム
- D. ペルオキシソーム

B. 次の（１）～（１０）の記述は正しいか、誤りか。正しい場合には True（T と省略して良い）、誤りの場合は False（F と省略して良い）と答えなさい。

（１）DNA 複製において、ラギング鎖では、DNA プライマーゼが合成した短い RNA 鎖をプライマーにして DNA ポリメラーゼが DNA 鎖を合成する。

（２）テロメラーゼは、真核細胞の直線状の染色体 DNA の末端で RNA を鋳型にして反復 DNA 配列を合成する。

（３）ヒト体細胞の染色体 DNA には合計 46 ヶ所の複製起点がある。

（４）ヒト体細胞の分裂では、アクチンフィラメントが有糸分裂紡錘体を形成して、染色体 DNA を分配する。

（５）減数分裂では、父方由来と母方由来の染色体が分離する第一分裂の後、染色体 DNA の複製と第二分裂が起こることにより、合計 4 つの娘細胞に分裂する。

（６）二本鎖 DNA の切断が非相同末端連結（nonhomologous end joining）で修復されると、多くの場合、連結部位の塩基に欠失が生じる。

（７）染色体 DNA 中に 2 つの LoxP 部位が同方向に挿入された場合、Cre 組み換え酵素により LoxP 部位の間の領域の欠失が起こる。一方、2 つの LoxP 部位が逆方向に挿入された場合、Cre 組み換え酵素により LoxP 部位の間の領域の逆位が起こる。

（８）RNA ポリメラーゼは、DNA 鎖上を 5'から 3'の方向に進みながら、その DNA 鎖と相補的な RNA 鎖を 3'から 5'の方向に伸長する。

（９）リボソームは、mRNA 鎖上を 5'から 3'の方向に進みながら、遺伝暗号表に従って 3 アミノ酸ずつタンパク質を伸長する。

（１０）真核細胞の核内では、mRNA は核小体において合成される。

（問題 2：次ページに続く）

C. 次の文章を読み、(1)～(4)の問いに答えなさい。

(文章 1)

図 1 に示す転写因子を使った遺伝子スイッチについて、以下の問いに答えなさい。

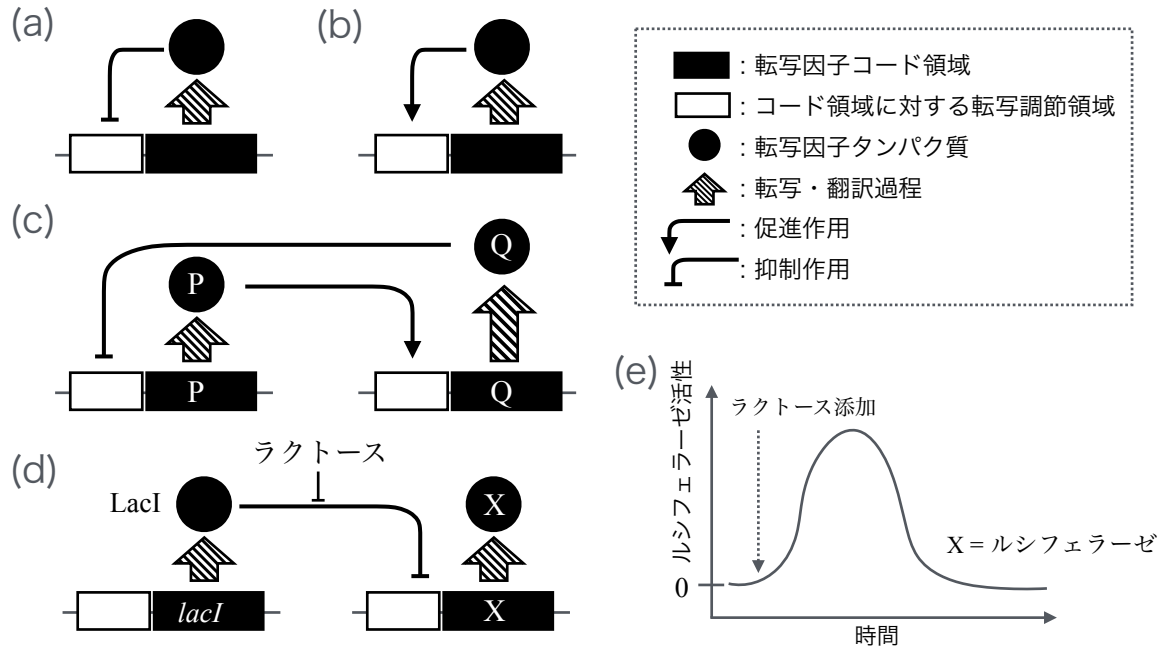


図 1

(1) 図 1 の(a)および(b)のような振る舞いの様式として最も適切な用語を以下の選択肢から選び、(a)-##, (b)-##のように答えなさい。

- A. 正のフィードバック制御
- B. 負のフィードバック制御
- C. アロステリック制御
- D. リサイクリング制御

(2) 図 1 の(c)のような作用をする 2 つのユニットを試験管内転写・翻訳系に導入して遺伝子回路としての振る舞いを観察した。まず転写因子 P を発現するユニット DNA を導入し、一定量の転写因子 P が発現した後に Q を発現するユニット DNA を導入した。このあと転写因子 P, Q のそれぞれの発現量はどのような変遷をたどるか 30 字程度で説明しなさい。

(文章 2)

図 1 (d)に示すような 2 つのユニットを 1 つのプラスミドベクターにより野生型大腸菌に導入することを考えた。ユニットの 1 つには、大腸菌ラクトースオペロンに由来し、ラクトース存在下で DNA 結合性を失う LacI を、もう 1 つは転写因子 X を用いた。試しに転写因子 X のかわりに、発現後の細胞内分解が速い不安定型ルシフェラーゼ遺伝子を転写レポーターとしてつなぎ、一定時間ごとにサンプリングして細胞のタンパク質総量で標準化して発現量を計測したところ、ルシフェラーゼは一過的に高発現し、図 1 (e)のようになった。この系について、以下の問いに答えなさい。

(3) ラクトースのかわりに IPTG を用いるとルシフェラーゼの発現はどのようなになるか 30 字程度で説明しなさい。

(4) 図 1 (e)と同様の微量ラクトース量を用いた条件下で X の発現がすぐに低下せず、できるだけ高発現状態が維持されるようにするためには、どのような転写因子 X を用いたら良いか。そのアイデアを 1 つ挙げ、50 字程度で説明しなさい。ただし、形質転換に用いる大腸菌、プラスミドなど、X 以外の条件は (3) と同様のものを用いることとし、また、ラクトース添加前の大腸菌内での X の発現はゼロと仮定する。

(問題 2 終わり)

問題 3

A. 以下の（１）～（８）の問いに答えなさい。

（１）突然変異により一塩基置換を起こすとき、アデニン塩基からシトシン塩基への置換とアデニン塩基からグアニン塩基への置換ではどちらが起こりやすいか。

（２）ルリアとデルブリュックは、複数の試験管で一定期間培養した大腸菌を等量ずつそれぞれ寒天培地プレートに塗布した。この培地にはバクテリオファージが含まれており大腸菌は通常死滅するが、耐性を持って生き残るものがあり、そのコロニーの数はプレートごとに大きくバラついていた（ゆらぎがあった）。これはなんという遺伝学的現象を観察したと考えられるか。最も適切なものを１つ選び、記号で答えなさい。

- A. 獲得形質
- B. 遺伝子再構成
- C. 形質導入
- D. 突然変異

（３）シャーガフはさまざまな生物の細胞から DNA を抽出し、ヌクレオチドの量を測定したところ、A:T と G:C はそれぞれ常にほぼ 1:1 であることを発見した。これにより DNA がどのような構造を取ることが支持されると考えられるか。最も適切なものを１つ選び、記号で答えなさい。

- A. α ヘリックス構造
- B. 二重鎖構造
- C. キャップ構造
- D. クロマチン構造

（４）20 世紀初頭、もしメンデルの法則が正しいなら、短指症は常染色体顕性（優性）であるとすると、子供の 4 人中 3 人が短指症を発症するから、時間の経過とともにどんどん増えて全人類の 4 人中 3 人は短指症になるはずである、としてメンデルの法則に対する批判があった。この考えは誤りであることを説明する、メンデルの法則に基づく遺伝学的な法則はどれか。最も適切なものを１つ選び、記号で答えなさい。

- A. ハーディ・ワインベルクの法則
- B. ジェイコブ・モノーの法則
- C. モルガンの法則
- D. クライバーの法則

(5) 近親婚が多い集団において、そうではない集団と比較して、あるバリエントのヘテロ接合体の頻度はどのように異なるか。最も適切なものを1つ選び、記号で答えなさい。

- A. 高い
- B. 変わらない
- C. 低い
- D. 不定である

(6) 塩基配列決定法として適切でないものを2つ選びなさい。

- A. ジデオキシ法
- B. サンガー法
- C. エドマン分解法
- D. ダイターミネーター法
- E. マキサム・ギルバート法
- F. ウェスタンブロット法

(7) ヒト細胞において、一般的に転写が活性化されている遺伝子のプロモーター領域周辺に見られる現象を2つ選びなさい。

- A. ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基のアセチル化
- B. クロマチンアクセシビリティの増加
- C. ポリ A テールの付加
- D. CpG アイランドの高 DNA メチル化

(8) DNA メチル化解析手法であるバイサルファイトシーケンスについて、() の中に入る塩基を答えなさい。(a)- ○○、(b)- ○○、(c)- ○○のように答えなさい。
非メチル (a) が (b) に変換され、(c) としてシーケンスされる。

(問題3 : 次ページに続く)

B. 次の文章を読み、（１）～（６）の問いに答えなさい。

ゲノム配列の特定の位置における DNA 配列の違いをバリエーションという。ヒトでは一人当たり 300 万箇所以上の DNA 配列の違いがあるため、患者のゲノム解析を行うとき、病気でない人が持たない配列を見つけたからといって直ちに病気の原因だということとはできない。そこでバリエーションの生物学的機能を評価する必要がある。塩基置換がエクソン配列に早期終止コドン⁽¹⁾を生成するもの、エクソン・イントロン境界のバリエーションによりスプライシング・パターンが変わるもの⁽²⁾、また挿入・欠失によるフレームシフト・バリエーション⁽³⁾は通常は DNA 配列から解明することができる。これらは機能的な影響も大きく、機能喪失型バリエーションと言う。

そのほかにタンパク質コード配列にあるバリエーションには、同義的バリエーションと非同義的バリエーションなどがある。同義的バリエーションは DNA 配列は異なるがアミノ酸は変わらない⁽⁴⁾もので、これがそのタンパク質について病的意義を持つ可能性は低い。一方、アミノ酸を変えるような変異は非同義的バリエーションと言う。アミノ酸が変わればタンパク質機能に影響があるかと言うと必ずしもそうではないが、かといってその全ての機能を実験で解明するのは現実的ではないため、バリエーション機能の予測が行われる。最新のものとして、AlphaMissense がある。この手法では、翻訳されるタンパク質のアミノ酸配列の三次元構造や前後配列を言語モデルにより文脈として学習し、ヒトや霊長類のバリエーション頻度データでファインチューニングする⁽⁵⁾ことで病的意義を予測する。全ヒトタンパク質について AlphaMissense の予測病原性スコアの平均値をアミノ酸ごとに計算すると、最も病原性が高くなるものの 1 つとしてシステイン残基が挙げられる⁽⁶⁾などの予想通りの結果が得られている。

（１）下線 1 について、終止コドンとなる mRNA 上での塩基の組み合わせは何通りあるか。数を答えなさい。

（２）下線 2 について、これに対してエクソン・イントロン境界以外の場所にあるバリエーションが、その遺伝子のスプライシングに影響を与えることがあるが、これはどのような機構によるものか。いくつかの可能性があるが、そのうち一つを挙げて、30 字程度で説明しなさい。

（３）下線 3 について、筋ジストロフィーの原因遺伝子 DMD に起こる同じような場所の欠失のサイズを見てみると、軽症のベッカー型筋ジストロフィーではそれぞれ 150, 186, 195 塩基対の欠失であったのに対し、重症のデュシェンヌ型筋ジストロフィーでは 148, 173, 176 塩基対の欠失がみられたことを観察した。この場合に重症度が異なる理由としてどのようなことが考えられるか、100 字程度で述べなさい。

（４）下線 4 について、なぜエクソンの DNA 配列が変わるのに、翻訳されるアミノ酸が変わらないということが起こるのか。30 字程度で説明しなさい。

(5) 下線 5 について、人類や霊長類のアレル頻度データをファインチューニングすることがなぜ遺伝的バリエーションの機能予測に有用か。80 字程度で説明しなさい。

(6) 下線 6 について、なぜシステイン残基の変異が病原性が高いことが予想通りであるのか。AlphaMissense について文中で示す特性も考えつつ、60 字程度で答えなさい。

C. 次の文章を読み、(1)～(4)の問いに答えなさい。

大規模シーケンス技術の発達、特に第二世代（次世代）シーケンサーの登場により、ゲノム配列の解読⁽¹⁾や遺伝子発現解析⁽²⁾がより速く簡便に実施できるようになった。次世代シーケンサーは、数十～数百塩基対の短い DNA 配列を大量に解読できる計測機器である。

あるヒト細胞サンプルより RNA を抽出し、RNA-seq 解析をしたところ、2 億行の FASTQ ファイルが取得できた。そのうち、90%のリードがヒトゲノムリファレンス配列にマップできた。⁽³⁾その後、各遺伝子の rpkm を計算した。FASTQ ファイルは、1 行目がリード ID、2 行目が配列、3 行目がリード ID（もしくは空白）、4 行目が塩基クオリティで構成され、4 行で 1 リードに対応している。rpkm (reads per kilobase of exon per million reads mapped) は、マップされた総リード数を 100 万としたときのリード数に変換して正規化し、さらに転写産物の長さを 1 kb として補正した値である。

(1) 下線 1 について、ヒトがん組織のゲノム DNA を用いてシーケンス解析を実施したところ、ある遺伝子に体細胞突然変異（G から T への一塩基置換）が検出された。変異が検出されたゲノム位置にマップされたすべてのリードを調べると、一部のリードでは実際にこの一塩基置換（T）が見られた。しかし、その他のリードではこの一塩基置換は見られず、塩基は G のままであった。考えられる理由を 1 つ 50 字程度で簡潔に述べなさい。

(2) 下線 2 について、RNA-seq 解析を行うために、フェノール・クロロホルム抽出法を用いて RNA を抽出した場合、RNA は水層とフェノール層のどちらに主に含まれるか答えなさい。また、量・濃度の他に、RNA の品質として何を確認すべきか、測定項目を 1 つ挙げなさい。

(3) 下線 3 について、この RNA-seq 解析で取得された合計リード数とマップされたリード数をそれぞれ答えなさい。

(4) 下線 3 について、この RNA-seq 解析では、ある遺伝子 X のエクソン領域に、54 リードがマップされていた。遺伝子 X のエクソン長が 1.2 kb である場合、遺伝子 X の発現量 (rpkm) を途中の計算式を含めて答えなさい。

(問題 3 終わり)

問題 4

A. 以下の（１）～（１０）の問いに答えなさい。

（１）下記のうち、RNA ウイルスに分類されるものを１つ選びなさい。

- A. インフルエンザウイルス
- B. 単純ヘルペスウイルス
- C. アデノウイルス
- D. 水痘帯状疱疹ウイルス
- E. エプスタイン・バーウイルス（EBV）

（２）下記の病原体とそれによって引き起こされる疾患の組み合わせのうち、誤っているものを１つ選びなさい。

- A. エプスタイン・バーウイルス（EBV） — バーキットリンパ腫
- B. ヘリコバクター・ピロリ — 胃がん
- C. 単純ヘルペスウイルス — 脳炎
- D. ヒト乳頭腫ウイルス（パピローマウイルス） — 子宮体がん
- E. B 型肝炎ウイルス — 肝細胞がん

（３）HIV-1 についての以下の記述のうち誤っているものを１つ選びなさい。

- A. レトロウイルス科に分類される。
- B. HIV 関連リンパ腫は HIV 感染細胞が腫瘍化して発症する。
- C. 感染時の共受容体として CXCR4 または CCR5 を用いる。
- D. 初回治療には複数の抗 HIV 薬を組み合わせる。
- E. CD4 陽性ヘルパーT 細胞に感染する。

（４）プリオンおよび関連疾患について、以下の記述のうち誤っているものを１つ選びなさい。

- A. クロイツフェルト・ヤコブ病はプリオンによっておこる疾患の１つである。
- B. 異常な折り畳みをしたプリオンタンパク質が正常なタンパク質の折り畳みを自身と同じ異常な構造に変換する。
- C. プリオンのアミノ酸配列は宿主ゲノムにコードされている。
- D. クールー病はパプアニューギニアの風土病である。
- E. プリオンは経口感染しない。

(5) 以下のうちで原虫感染症でないものを1つ選びなさい。

- A. シャーガス病
- B. トキソプラズマ症
- C. マラリア
- D. レジオネラ症
- E. アメーバ赤痢

(6) 病原体に対する最初の生体防御機構として正しいものを1つ選びなさい。

- A. B 細胞
- B. T 細胞
- C. 皮膚と粘膜
- D. ナチュラルキラー細胞 (NK 細胞)

(7) ヒト T 細胞の分化経路で正しいものを下記の A - F から 1つ選びなさい。

- A. 胸腺 → 骨髄 → 脾臓
- B. 脾臓 → 骨髄 → 胸腺
- C. リンパ節 → 胸腺 → 脾臓
- D. リンパ節 → 脾臓 → 胸腺
- E. 骨髄 → 胸腺 → リンパ節
- F. 骨髄 → リンパ節 → 胸腺

(8) 主に自然免疫に関わる細胞に発現し、細菌や二本鎖 DNA などの様々な外来のパターンを認識する受容体の総称を答えなさい。

(9) 哺乳類の免疫グロブリン (Ig) の主なクラス 5つを全て答えなさい。またそのうち主に2次免疫応答で産生され、血中の割合が最も高いクラスを1つ答えなさい。

(10) 「免疫記憶」の生物学的意義について、50字程度で簡単に説明しなさい。

(問題4：次ページに続く)

B. 次の文章を読み、（１）～（４）の問いに答えなさい。

ウイルス粒子はウイルスゲノムが１種類ないし数種類のタンパク質の殻に包まれており、この殻のことを（ a ）と呼び、ウイルスゲノムと（ a ）を合わせて（ b ）と呼ぶ。またウイルスはエンベロープに包まれているものと包まれていないものに分類することができる。インフルエンザウイルス、HIV-1 などはエンベロープを持つウイルスであり、感染性胃腸炎を起こすノロウイルスはエンベロープを持たない。⁽¹⁾

病原体は細胞外病原体と細胞内病原体に分類される。ウイルスは代表的な細胞内病原体であり、宿主細胞への侵入と脱出の巧妙な仕組みを持っている。HIV-1 は宿主細胞の受容体に結合すると、エンベロープと宿主細胞の（ c ）が（ d ）し、エンベロープの内容物を細胞質内に放出する。一方、インフルエンザウイルスは受容体に結合後、（ e ）によって細胞内に取り込まれ、（ f ）から内容物が放出される。

宿主細胞内で複製されたウイルスが細胞外に放出される時にも、巧みに宿主細胞の機能を利用している。HIV-1 では（ b ）が宿主細胞の機能を利用して細胞外に出芽していく。⁽²⁾

（１）（ a ）、（ b ）に入る適切な言葉を答えなさい。

（２）下線 1 について、インフルエンザウイルスとノロウイルスのうちアルコール消毒が有効なのはどちらか答えなさい。また、その理由について 50 字程度で答えなさい。

（３）（ c ）、（ d ）、（ e ）、（ f ）に入る適切な語をそれぞれ以下から 1 つ選びなさい。

【語群】

細胞膜，細胞壁，小孔を形成，融合，食作用（ファゴサイトーシス），
エンドサイトーシス，トロゴサイトーシス，ヌクレオソーム，エンドソーム

（４）下線 2 について、HIV-1 が出芽する時にどのように宿主機能を利用しているか、下記語群を使って 60 字程度で説明しなさい。

【語群】

脂質，エンベロープ

C. 次の文章を読み、（１）～（５）の問いに答えなさい。

リンパ球は獲得免疫に不可欠な細胞種である。細胞障害性 T 細胞 (CTL)⁽¹⁾ は獲得免疫システムの一部であり、異物や異常な細胞を攻撃する役割⁽²⁾を持つ。サイトカイン⁽³⁾は、主に免疫系細胞から分泌されるタンパク質で、標的細胞表面に存在する特異的受容体を介して生理作用を示し、CTL を含む細胞間の情報伝達を担う。CTL はウイルスなどの外来因子による感染症だけでなく、がん細胞に対する免疫応答においても重要な働きを持つため、この性質を利用した様々ながん免疫療法⁽⁴⁾が開発されている。

（１）下線 1 について、CTL が標的細胞を識別する方法として正しいものを下記の A - E から 1 つ選びなさい。

- A. リンパ球受容体に結合する
- B. CD4 分子に結合する
- C. CD8 分子に結合する
- D. MHC I 分子に結合する
- E. MHC II 分子に結合する

（２）下線 2 について、CTL が放出する細胞傷害性顆粒に含まれる分子を 1 つ答えなさい。

（３）下線 3 について、サイトカインを 1 つ挙げ、その分子の特徴的な機能を 100 字程度で答えなさい。

（４）サイトカインの生体内半減期は非常に短い。その生物学的意義を 50 字程度で答えなさい。

（５）下線 4 の観点から、イピリムマブ（ヒト化抗 CTLA-4 単クローン抗体）が有する CTL に対する抑制作用の機序を 50 字程度で説明しなさい。

（問題 4 終わり）

問題 5

A. 以下の（１）～（１０）の問いに答えなさい。

（１）中胚葉由来の細胞はどれか。当てはまるものを以下の選択肢から全て選びなさい。

- A. 神経細胞
- B. ミクログリア
- C. 腸管上皮細胞
- D. 破骨細胞

（２）山中因子と呼ばれる iPS 細胞を作るために必要な 4 つの分子の名前を全て答えなさい。またこのうち、最も造腫瘍能が高いものを 1 つ答えなさい。

（３）胚の体節形成と器官のパターン形成に関与する *HOX* 遺伝子の発現を正に制御する複合体は次のうちどれか。最も適切なものを 1 つ選びなさい。

- A. Polycomb 複合体
- B. Trithorax 複合体
- C. DNA メチル化酵素複合体
- D. カドヘリン複合体

（４）細胞間接着を制御するタンパク質のうち、主に細胞外マトリックスと細胞内シグナル伝達経路を連携する役割を持つものは何か。最も適切なものを 1 つ選びなさい。

- A. インテグリン
- B. コラーゲン
- C. アクチン
- D. フィブロネクチン

（５）クローン性造血で高頻度に変異が認められる DNA メチル化酵素は次のうちどれか。最も適切なものを 1 つ選びなさい。

- A. DNMT1
- B. DNMT3A
- C. DNMT3B
- D. TET2

(6) 以下の(a)と(b)に当てはまる適切な用語を、A - D の選択肢から 1 つずつ選びなさい。
(a)を用いたゲノム編集技術を活用することで、(b)における相同組み換えを用いた従来の方法に比べて、ノックアウト動物を短期間に作製できるようになった。

- A. キナーゼ
- B. ヌクレアーゼ
- C. ES 細胞
- D. 未受精卵

(7) 以下の(a)と(b)に当てはまる適切な用語を、A - D の選択肢から 1 つずつ選びなさい。
DNA 複製は、細胞周期の(a)に行われる。染色体は、細胞周期の(b)に観察できる。

- A. G1 期
- B. G2 期
- C. S 期
- D. M 期

(8) 性染色体数の異常が原因となるものはどれか。当てはまるものを以下の選択肢から全て選びなさい。

- A. ターナー症候群
- B. クラインフェルター症候群
- C. ダウン症候群
- D. プラダー・ウィリ症候群

(9) 哺乳類では、胎生期の造血幹細胞は主にどこに存在するか。最も適切なものを 1 つ選びなさい。

- A. 心臓
- B. 腎臓
- C. 肝臓
- D. 脾臓

(10) 以下のうち、胎盤に分化する能力を持つのはどれか。最も適切なものを 1 つ選びなさい。

- A. ES 細胞
- B. 造血幹細胞
- C. 間葉系幹細胞
- D. 受精卵

(問題 5 : 次ページに続く)

B. 次の文章を読み、（１）～（４）の問いに答えなさい。

アルゼンチンの現大統領ハビエル・ミレイ氏は、愛犬家として有名である。2017年に愛犬「コナン」が死亡すると、アメリカの会社にコナンの皮膚組織を送ってクローン犬の作製を依頼し、コナンと同じゲノムを持つ子犬を手に入れた ⁽¹⁾。

初めてクローン犬「スナッピー」の作製に成功 ⁽²⁾したのは、ソウル大学(当時)の黄禹錫博士のチームである。黄禹錫博士はヒト ES 細胞 ⁽³⁾に関する論文が不正と認定され学会から追放されたが、民間の後援者を得て研究を継続し、愛犬のクローンを製造するクローン犬ビジネスに携わっている。飼い主のペットロスによる喪失感を埋めることのできるクローン犬には大きな需要があるが、一方で倫理的な問題も指摘されている ⁽⁴⁾。

（１）下線 1 について、皮膚組織からクローン犬を作る方法を、100 字程度で説明しなさい。

（２）下線 2 に関連して、世界で最初に哺乳類の体細胞から作られたクローン動物は何か。動物の種類と、その個体につけられた名前を答えなさい。

（３）下線 3 に関連して、ヒト ES 細胞の起源は次のうちどれか。最も適切なものを以下の選択肢から 1 つ選びなさい。

- A. 栄養外胚葉 (Trophectoderm)
- B. 内部細胞塊 (Inner cell mass)
- C. 桑実胚 (Morula)
- D. 内胚葉 (Endoderm)

（４）下線 4 について、クローン動物作製についての倫理的な問題とは何か。100 字程度で説明しなさい。

C. 以下の（１）～（２）の問いに答えなさい。

（１）Spemann と Mangold は、体色の異なる 2 種類のイモリを使ってオーガナイザーの存在を証明した。彼らがどのような実験を行ったのかについて、なぜ 2 種類のイモリを使ったのかに触れつつ 100 字程度で説明しなさい。

（２）「全胎状奇胎」では、核が不活化または消失した卵子内で精子由来の核のみが増殖し、父親由来の遺伝子のみで構成される 46XX の染色体が形成される。この場合、個々の遺伝子や染色体数は正常にもかかわらず全例が胎生致死となるのはなぜか。ゲノムインプリンティングという言葉を使って 100 字程度で説明しなさい。

（問題 5 終わり）

問題 6

A. 以下の（１）～（１１）の問いに答えなさい。

（１）がんは、発生母地となる組織・細胞によって分類されている。筋・結合組織から発生する悪性腫瘍の名称として最も適切なもの以下の選択肢から１つ選びなさい。

- A. Teratoma
- B. Carcinoma
- C. Lymphoma
- D. Sarcoma

（２）胚細胞変異を模倣するために最も適切な実験系を以下の選択肢から１つ選びなさい。

- A. CRISPR/Cas9 によるゲノム編集
- B. レンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入
- C. siRNA による遺伝子発現抑制
- D. 定量的 PCR

（３）テロメアの短縮が原因として生じるゲノム異常として、以下の選択肢から最も適切なものを１つ選びなさい。

- A. プロモーター領域のメチル化
- B. 染色体転座
- C. 一塩基変異
- D. ヘテロ接合性の消失

（４）v-Src と c-Src の “v” と “c” の意味はそれぞれ何か答えなさい。

（５）ある種のがんは、ホルモンによってがんの増殖シグナルが活性化される。この様ながんとホルモンの組み合わせを１つ答えなさい。

（６）がん幹細胞の特徴として誤っているものを、以下の選択肢から１つ選びなさい。

- A. がん幹細胞は抗がん剤や放射線に高感受性である。
- B. がん幹細胞マーカーとして CD133 が用いられる。
- C. がん幹細胞は分化能をもつ。
- D. がん幹細胞は腫瘍形成能がある。

（問題 6 : 次ページに続く）

(7) p53 タンパク質は通常ホモ 4 量体を形成して機能する。4 量体は形成できるが正常な活性を妨害するような変異が p53 遺伝子の片方のアレルに入った場合、4 量体 p53 のうち正常活性を持つものの割合 (%) を答えなさい。

(8) プログラム細胞死とも呼ばれる、能動的な細胞死の形態を何というか答えなさい。

(9) がんの多くは間質細胞に支持されている。間質細胞に分類される細胞を 2 つ答えなさい。

(10) 上皮間葉転換の際にがん細胞において発現が低下する分子として、以下の選択肢から最も適切なものを 1 つ選びなさい。

- A. E-カドヘリン
- B. ビメンチン
- C. N-カドヘリン
- D. フィブロネクチン

(11) 肺腺がんでは変異が頻出し、分子標的薬ゲフィチニブやエルロチニブ、オシメルチニブの主要なターゲットである遺伝子名を答えなさい。

B. 以下の (1) ~ (4) の問いに答えなさい。

(1) ある集団において、肺がん罹患患者数が 30,000 名、喫煙率が 25%、喫煙による肺がんリスクの相対危険度が 3 倍であるとする。この集団において、喫煙により増加した肺がん罹患患者数は何名か答えなさい。

(2) Lynch 症候群の原因となる 遺伝子を 1 つ 解答し、その遺伝子変異によって異常を生じる DNA 修復経路の名称 を答えなさい。また Lynch 症候群において最も高頻度に発症する がんを 1 つ 答えなさい。

(3) KRAS はミスセンス変異によって活性型になる。その機序を、以下の語句を用いて 100 字程度 で説明しなさい。

【語句】 GDP、GTPase 活性

(4) 近年注目を集めている治療法として CAR-T 細胞療法がある。この治療法について、以下の語句を用いて 100 字程度 で説明しなさい。

【語句】 CD19、遺伝子導入

(問題 6 終わり)

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。

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

$c (\geq 1)$ を定数とするとき、各問題を証明せよ。

- (1) $f(n) = 2^n + n^2$ ならば $f(n) \in O(2^n)$
- (2) $f(n) = n^3 2^n$ ならば $f(n) \in O(2^{2n})$
- (3) $f(1) = c, f(n) = 2f(n-1) + cn \ (n > 1)$ ならば $f(n) \in O(2^{2n})$
- (4) $f(1) = c, f(n) = 2f(\lfloor n/2 \rfloor) + cn \ (n > 1)$ (ただし $\lfloor x \rfloor$ は実数 x 以下の最大の整数) ならば $f(n) \in O(n \log n)$

問題 8

以下で $\mathbb{R}^{n \times m}$ は n 行 m 列実数値行列の集合を表すものとする。

正則行列 $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ の特異値分解は以下で与えられる ($n \geq 2$)。

$$A = U \Sigma V^T$$

ここで、 $U \in \mathbb{R}^{n \times n}$ 、 $V \in \mathbb{R}^{n \times n}$ は $U^T U = I_n$ 、 $V^T V = I_n$ をみたし、 $\Sigma = \text{diag}(\sigma_1, \dots, \sigma_n) \in \mathbb{R}^{n \times n}$ は対角行列でその対角成分は $\sigma_1 \geq \dots \geq \sigma_n > 0$ を満たす。ただし、 M^T は行列 M の転置を表し、 $I_m \in \mathbb{R}^{m \times m}$ は単位行列である。

A のランク r 近似 $\hat{A}$ を以下で定義する ($1 \leq r < n$)。

$$\hat{A} = \hat{U} \hat{\Sigma} \hat{V}^T$$

ここで、 $\hat{U} \in \mathbb{R}^{n \times r}$ 、 $\hat{V} \in \mathbb{R}^{n \times r}$ は U 、 V の最初の r 列からなる行列であり、 $\hat{\Sigma} = \text{diag}(\sigma_1, \dots, \sigma_r) \in \mathbb{R}^{r \times r}$ である。 $\hat{A}$ は以下の最適化問題の一つの解 X を与えることが知られている。

$$\underset{X}{\text{minimize}} \|A - X\|^2 \text{ subject to } X \in \mathbb{R}^{n \times n}, \text{rank}(X) = r$$

ただし、 $\|M\|^2 = \text{trace}(M^T M) = \sum_{i,j} (M_{ij})^2$ である。

以下の問いに導出も含めて答えよ。

(1) $\hat{A}^T \hat{A}$ 、 $\hat{A} \hat{A}^T$ の特異値分解を求めよ。

(2) $\hat{A}^+ = \hat{V} \hat{\Sigma}^{-1} \hat{U}^T$ とするとき、 $A \hat{A}^+ A = \hat{A}$ を示せ。

(3) 次の最適化問題の解を求めよ。

$$\underset{X}{\text{minimize}} \|A - X X^T A\|^2 \text{ subject to } X \in \mathbb{R}^{n \times r}, X^T X = I_r$$

(4) 次の最適化問題の解を求めよ。

$$\underset{X}{\text{maximize}} \text{trace}(X^T A A^T X) \text{ subject to } X \in \mathbb{R}^{n \times r}, X^T X = I_r$$

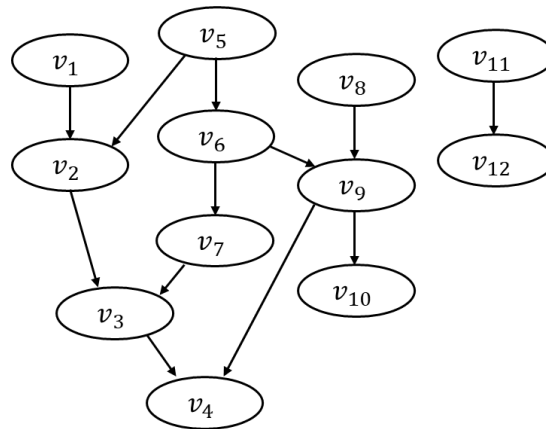
(5) $B \in \mathbb{R}^{n \times n}$ 、 $C \in \mathbb{R}^{n \times n}$ を用いて $A = BC$ と書けるとする。次の最適化問題の解を求めよ。

$$\underset{X}{\text{minimize}} \|BC - BXC\|^2 \text{ subject to } X \in \mathbb{R}^{n \times n}, \text{rank}(X) = r$$

問題 9

ゲノム解析パイプラインにおける計算タスク間の依存関係を有向非巡回グラフ $G = (V, E)$ で表す。頂点 $v \in V$ は個々の計算タスクを表している。計算タスク v_i の出力を計算タスク v_j の入力とするために v_j より先に v_i の計算が終了している必要がある場合には辺 $v_i \rightarrow v_j$ を加えて依存関係の制約を表す。グラフ G は非巡回グラフであり、閉路を含まない。

- (1) 計算タスクの順列であって依存関係の制約に違反しない計算順序を「正しい計算順序」と呼ぶことにする。以下のグラフにおいて、正しい計算順序を 1 つ示せ。



- (2) 任意の有向非巡回グラフ G が与えられたとき、正しい計算順序を一つ出力する時間計算量 $O(|V| + |E|)$ のアルゴリズムを示せ。ただし、入力グラフは隣接リスト表現で与えられており、 $|V|$ 、 $|E|$ はそれぞれ V 、 E の要素数を表す。
- (3) 任意の有向非巡回グラフ $G = (V, E)$ および各計算タスク $v \in V$ に対して非負の計算時間 $T(v)$ が与えられている。計算機は無限にあり、計算タスクは任意の数だけ同時並行で実行できるものとする。また、計算機間でデータを移動するための通信時間は無視する。依存関係の制約に違反せずに全ての計算が終わるまでの最短時間を求める時間計算量 $O(|V| + |E|)$ のアルゴリズムを示せ。ただし、入力グラフは隣接リスト表現で与えられているものとする。

問題 10

同じ長さ n の m 本の塩基列がある。塩基列は4種の塩基 a 、 c 、 g 、 t からなっている。一方の塩基列の最初の x 塩基（接頭辞）ともう一方の塩基列の最後の x 塩基（接尾辞）が等しくなるような塩基列のペアを全て見つけたいとする ($x < n$)。

P はサイズ m の配列で全ての塩基列へのポインタをひとつずつ格納しており、塩基列の辞書式順序で整列されているとする。

Q はサイズ m の配列で全ての塩基列へのポインタをひとつずつ格納しており、塩基列の最後の x 塩基に関して辞書式順序で整列されているとする。

- (1) 一方の塩基列の最初の x 塩基ともう一方の塩基列の最後の x 塩基が等しくなるような塩基列のペア（接頭辞—接尾辞マッチ）を全て出力するアルゴリズムの疑似コードを書け。ただし、一つの塩基列で最初と最後の x 塩基が同じ場合に、同一塩基列をペアとしては出力しないものとする。アルゴリズムの計算時間は m と出力サイズの和に線形比例しなければならない。

アルゴリズムでは以下の関数を用いてよい。

prefixSuffixCompare は第一引数の長さ x の接頭辞と第二引数の長さ x の接尾辞を比較する関数で以下のように呼ばれる。

`prefixSuffixCompare( $P[i]$ ,  $Q[j]$ ,  $x$ )`

この関数は辞書式順序で比較して接頭辞が接尾辞より小さければ -1 を返し、同じであれば 0 を返し、大きければ $+1$ を返す。この関数は定数時間で計算終了すると仮定して良い。

output は塩基列のペアを出力する関数で以下のように呼ばれる。

`output( $P[i]$ ,  $Q[j]$ )`

これらの例では $0 \leq i < m$ および $0 \leq j < m$ を満たすものとしている。

- (2) 次に長さ $x + 1$ の全ての接頭辞—接尾辞マッチを見つけないとする。全ての塩基列へのポインタをひとつずつ格納しており、塩基列の最後の $x + 1$ 塩基に関して辞書式順序で整列されているような、サイズ m の配列 R を構築するアルゴリズムの疑似コードを書け。計算時間は m に線形比例していなければならない。

アルゴリズムの記述には以下の記法を用いて良い: $0 \leq z < n$ とするとき、 $Q[i][z]$ は $Q[i]$ が指す塩基列の位置 z における塩基を表すものとする。

問題 1 1

連続確率変数に関する以下の質問に答えよ。

- (1) Y を $\left[-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}\right]$ 上の一様分布に従う確率変数とする。 Y の累積分布関数を求めよ。
- (2) 確率変数 $Z = c \tan Y$ の確率密度関数を求めよ。ここで、 c は正の定数であり、また、 $\frac{d}{dx} \tan^{-1} x = \frac{1}{1+x^2}$ という関係を用いてよい。
- (3) 確率変数 X の積率母関数は、期待値が存在すれば、 $M_X(t) = E(e^{tX})$ と定義される。ここで t は実数である。二つの独立な確率変数 X_1, X_2 の和の積率母関数 $M_{X_1+X_2}(t)$ は、各々の確率変数の積率母関数の積 $M_{X_1}(t)M_{X_2}(t)$ で表されることを証明せよ。
- (4) 平均 μ 、標準偏差 σ の正規分布の積率母関数が、 $e^{\mu t + \frac{\sigma^2 t^2}{2}}$ であることを証明せよ。

問題 1 2

整数 $1 \leq i < L, 1 \leq j \leq M, 1 \leq k \leq M$ に対して定義された $g(i, j, k) > 0$ を用いて、整数列 $\pi_1, \dots, \pi_L$ ($1 \leq \pi_i \leq M$) のスコア $S(\pi_1, \dots, \pi_L)$ を以下のように定義する。

$$S(\pi_1, \dots, \pi_L) = \sum_{i=1}^{L-1} g(i, \pi_i, \pi_{i+1})$$

$S(\pi_1, \dots, \pi_L)$ を最大にする $\pi_1, \dots, \pi_L$ を求める方法に関して、以下の問いに答えよ。

- (1) $V(t, k)$ を、 $\pi_t = k$ である場合の $\pi_1, \dots, \pi_{t-1}$ に関する $S(\pi_1, \dots, \pi_t)$ の最大値とするとき、 $V(t, k)$ の t に関する漸化式を V と g を用いて示せ。
- (2) (1) の漸化式を用いて、 $S(\pi_1, \dots, \pi_L)$ の最大値を計算する動的計画法のアルゴリズムの疑似コードを書け。
- (3) (2) のアルゴリズムを実行するのに必要な時間と空間の計算量を答えよ。
- (4) $S(\pi_1, \dots, \pi_L)$ を最大にする列 $\pi_1, \dots, \pi_L$ の一つを求めるアルゴリズムの疑似コードを書け。

(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)

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

