

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

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 28(2016)年度
2016 School Year
大学院入学試験問題
Graduate School Entrance Examination Question Booklet

専 門 科 目
Specialties

平成 27 年 8 月 3 日(月)

Monday, August 3, 2015

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) ~ (12) 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) 次の糖のうち単糖を全て選びなさい。

- A. フルクトース (果糖)
- B. セルロース
- C. マルトース (麦芽糖)
- D. ラクトース (乳糖)
- E. スクロース (ショ糖)

(2) 次のタンパク質のうち繊維状構造を形成しないものをひとつ選びなさい。

- A. ケラチン
- B. アクチン
- C. ミオシン
- D. コラーゲン
- E. チューブリン

(3) 次の酵素のうち、タンパク質を分解しないものをひとつ選びなさい。

- A. ペプシン
- B. トリプシン
- C. パパイン
- D. カタラーゼ
- E. エンテロキナーゼ

(4) 次のアミノ酸のうち、側鎖に芳香環を持つものを全て選びなさい。

- A. ロイシン
- B. リジン
- C. スレオニン
- D. チロシン
- E. ヒスチジン

(5) 次の化学修飾のうち、タンパク質が翻訳後に受ける化学修飾に含まれないものを全て選びなさい。

- A. ポリアデニル化
- B. リン酸化
- C. ユビキチン化
- D. ミリストイル化
- E. グルコシル化

(6) 次の相互作用のうち、細胞内の球状タンパク質の立体構造形成に、もっとも寄与すると考えられるものをひとつ選びなさい。

- A. 水素結合
- B. 極性相互作用
- C. 疎水性相互作用
- D. ファンデルワールス力
- E. ジスルフィド結合

(7) 次の記述のうち、正しいものをひとつ選びなさい。

- A. 遺伝子の塩基配列は、生合成の伸長方向に合わせ 3'→5'の順に記述する。
- B. タンパク質の1次構造は、その生合成の伸長方向に合わせC末端→N末端の順に記述する。
- C. タンパク質の2次構造の基本構成要素として、 α ヘリックス、 β シート、ジンクフィンガーなどがある。
- D. タンパク質のシステイン残基間のジスルフィド結合は、立体構造の保持や安定化に重要である。
- E. タンパク質のN末端はアミド化されうる。

(8) 次の記述のうち、誤っているものをひとつ選びなさい。

- A. ヌクレオシドは五炭糖に塩基が結合した化合物である。
- B. 核酸の構成単位は、五炭糖と塩基とリン酸からなるヌクレオチドである。
- C. 核酸は、1つのヌクレオチドの五炭糖の3'位のOHと、別のヌクレオチドのリン酸が化学結合し、それが多数つながった鎖状の高分子化合物である。
- D. RNAがDNAと異なる化学構造上の特徴の一つは、五炭糖の2'位のOH基である。
- E. DNAを構成する4種類の塩基の内、ピリミジン塩基はアデニンとチミンである。

(9) 次の記述のうち、誤っているものをひとつ選びなさい。

- A. アミノ酸は分子中に塩基性のアミノ基と酸性のカルボキシル基の両方を持つ両性化合物である。
- B. タンパク質は特定の pH では分子全体の電荷の総和がゼロになり、これを酸解離定数 (pKa) という。
- C. アミノ酸もしくはタンパク質のカルボキシル基と、別のアミノ酸のアミノ基との間で脱水縮合が起こり、アミド結合ができる。
- D. 酵素タンパク質の活性はリン酸化などの化学修飾によって影響をうけることがある。
- E. 通常、タンパク質を構成するアミノ酸の光学活性は、グリシンを除き全て L 体である。

(10) タンパク質の性質を調べる以下の手法のうち、2次構造についての情報を得ることができるものをひとつ選びなさい。

- A. 円偏光2色性スペクトル法
- B. 等温滴定型熱量測定法
- C. 蛍光光度分析法
- D. 超遠心分析法
- E. SDS-PAGE 法 (ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法)

(11) 生物学分野で一般に用いる紫外可視分光光度計について、以下の記述で誤っているものをひとつ選びなさい。

- A. 光源から測定に用いる波長の光を単色化 (分光) し、その光が試料によってどれだけ吸収されるかを測定する装置である。
- B. 吸光度は試料濃度に比例するが、濃度が低すぎればノイズで正確な測定ができない。
- C. 吸光度と試料濃度の直線性が失われるほどの高濃度試料を測定する場合、試料を希釈して測定する他に、光路長の短い試料セルを用いて測定する方法もある。
- D. 核酸 (紫外波長 260 nm) やタンパク質 (紫外波長 280 nm) 溶液の濃度測定では、プラスチック製の試料セルも合成石英製やガラス製同様に用いることができる。
- E. 酵素反応の経時的追跡のような測定には、ダブルビーム分光光度計が適している。

(12) タンパク質などの生体高分子を精製する際に用いる一連のクロマトグラフィー法について、以下の記述から正しいものをひとつ選びなさい。

- A. 遺伝子改変でタグ配列を融合したタンパク質を、そのタグ配列と非共有結合性の強い親和性をもつ分子を樹脂に固相化したカラムを用いて単離する手法をケミカルクロスリンク法とよぶ。
- B. 疎水性クロマトグラフィー法では、担体と試料との非特異的吸着を防ぐため緩衝液中の塩濃度は 10 mM 程度と低く抑えてある。
- C. イオン交換クロマトグラフィー法では、吸着させた目的の試料を pH 勾配や塩濃度勾配を用いて溶出させる。
- D. 逆相クロマトグラフィー法は、変性作用が強いのでタンパク質の精製には用いられない。
- E. イオン交換クロマトグラフィー法などで分取するフラクション中のタンパク質試料は通常、導電率検出器を用いてリアルタイムに追跡する。

(問題 1 : 次項に続く)

B. 以下の文章を読み、以下の（１）～（５）の問いに答えなさい。

高温高压などの非通常環境下でないと迅速に進行しない化学反応の多くは、触媒が存在することによってより温和な条件下でも効率よく反応が進行する。多くの生物が生育する常温常圧中性環境下では、その環境で存在し働くことのできる生体触媒（酵素）が生体内の化学反応を司っている。一方、多くの古細菌のように極端な温度や pH 環境で生育できる生物も存在する。

上述のように触媒は、化学反応の速度を増加させるが、反応の進行する方向を変えるものではない。例えば、室温において水素と酸素から水が生成する反応は、この反応前後での（ア）が（イ）であるため触媒を用いると実効的な速度で反応を進行させることができる。一方、水が水素と酸素に分解する反応では、室温では（ア）が（ウ）であるため、どのような触媒を用いても自発的には進行しない。

（１）上記文中の空欄ア、イ、ウに入る適切な語句の組み合わせを下記からひとつ選び、その記号を書きなさい。

- A. ア：エンタルピー変化（ ΔH ）、イ：正、ウ：負
- B. ア：エンタルピー変化（ ΔH ）、イ：負、ウ：正
- C. ア：ギブス自由エネルギー変化（ ΔG ）、イ：正、ウ：負
- D. ア：ギブス自由エネルギー変化（ ΔG ）、イ：負、ウ：正
- E. ア：エントロピー変化（ ΔS ）、イ：正、ウ：負
- F. ア：エントロピー変化（ ΔS ）、イ：負、ウ：正

（２）以下の１～１２の記述について、正しいものには○、誤っているものには×で答えなさい。（解答例：1-○、1-×）

1. 触媒反応の前後では触媒自身の物質質量などの状態が変化する。
2. 触媒は反応物と反応中間体（遷移状態中間体）を形成することで、反応速度を加速させる。
3. 氷点下の寒冷環境で生息する魚類や微生物の細胞には、凝固点を下げる働きをする不凍タンパク質などの特殊な性質をもつ高分子が見つかることがある。
4. 酵素は、金属触媒などに比べ高度な基質特異性を持つのが特徴である。
5. 一生物種内で別のアミノ酸配列をもつ酵素が同じ生化学反応を行う場合があり、そのような酵素を互いにアイソザイム (isozyme) という。
6. 酵素反応速度は、一般に温度の影響をうけるが pH には影響されない。
7. ミカエリス定数 K_M は、酵素と基質の親和性を示し、その値が大きいほど親和性が高い。

8. ミカエリス定数 K_M は、反応速度が最大値 (V_{max}) の 2 分の 1 の時の基質濃度と等しい。
9. 酵素の触媒効率は、酵素反応の見かけの二次反応速度係数 (k_{cat}) で表される。
10. 阻害剤が酵素の活性部位に結合して直接的に基質の結合を妨げる阻害形式を拮抗阻害という。
11. 生化学研究でよく用いられるグッドのバッファーは、いずれも pH 7.0 で緩衝能が最も高い一連の緩衝液から構成される。
12. 緩衝液の pH は温度によって変化しない。
- (3) 極限環境微生物由来の生体高分子は、研究や日常生活のさまざまな局面で応用されている。具体例としてその分子名称をひとつ答えなさい。また、答えた分子のどのような特質がどのように利用されているのかを 1～2 行程度で簡潔に説明しなさい。
- (4) 生体触媒には純粋なタンパク質ではないものも知られている。具体例としてその名称をひとつ答えなさい。また、その生体内の機能について 1～2 行程度で簡潔に説明しなさい。
- (5) 次の平衡状態



において、温度 $T = 310 \text{ K}$ で ADP と P_i の濃度がそれぞれ 3 mM と 1 mM の時の ATP の濃度を求めなさい。ただし、この化学平衡における標準自由エネルギー変化 $\Delta G^0 = -30.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ 、気体定数 $R = 8.31 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ および $e^{11.8} = 1.3 \times 10^5$ とする。有効数字は小数点以下 1 桁とする。計算結果だけでなく、途中経過も記述すること。

(問題 1 : 終わり)

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、誤っているものあるいは正しいものをひとつずつ選び (問題により異なるので注意すること)、その記号を (1) - A のように答えなさい。

(1) DNA 複製に関する次の文章を読み、誤っているものを選びなさい。

- A. ラギング鎖は、不連続複製により合成される。
- B. DNA ポリメラーゼは、伸長中の鎖の 5' ヒドロキシ末端へのヌクレオチドの付加を触媒する。
- C. DNA の複製の際に起こるコピーエラーの多くは、DNA ポリメラーゼのもつ校正機能によって修正される。
- D. バクテリアにおける複製フォーク進行の速度は真核細胞のそれより速い。

(2) 細胞周期に関する次の文章を読み、誤っているものを選びなさい。

- A. 核分裂の際に、染色体は紡錘糸と結合する。
- B. バクテリアの増殖においてはDNA複製と細胞分裂が同時に進行することがある。
- C. 細胞の種類により細胞周期 1 サイクルの長さは大きく異なる場合があるが、これは主に S 期の長さの変動することによる。
- D. DNA複製が予期せぬ原因で止まると、細胞周期チェックポイント機構が作動し、それ以上S期を進行させないようなメカニズムが作動する。

(3) DNAの構造に関する次の文章を読み、正しいものを選びなさい。

- A. 細胞のDNAは主に左巻き二重らせん構造をとっている。
- B. グアニン 4 重鎖構造などの非B型構造は、真核細胞の染色体DNAには存在しない。
- C. 同一鎖長の場合、GCにとむ二本鎖DNA配列は、ATにとむ二本鎖DNA配列に比べて、通常熱変性しやすい。
- D. B型二重らせん構造は塩濃度が高い条件下でより安定である。

- (4) 遺伝コードに関する次の文章を読み、正しいものを選びなさい。
- A. すべてのコドンは必ずアミノ酸を一つ指定する。
 - B. 複数のコドンを有するアミノ酸を規定するために、どのコドンを使用するかというコドンバイアス（コドン嗜好性）は生物種を問わずほぼ一定である。
 - C. 化学的に類似したアミノ酸はコドンに一部共通性をもつ傾向がある。
 - D. 遺伝コードは、葉緑体、ミトコンドリアゲノムもふくめてすべての生物種で共通である。
- (5) 転写に関する次の文章を読み、正しいものを選びなさい。
- A. バクテリアのRNAポリメラーゼは、一般に自分自身で転写開始領域を認識して転写の開始を行う能力を有する。
 - B. 真核細胞のmRNAは、成熟の過程で3'末端にポリチミジル酸（poly T）が付加される。
 - C. 真核細胞の転写産物はスプライシングを受けるがこの過程は主に細胞質で進行する。
 - D. 真核細胞は一般に2種類のRNAポリメラーゼを有する。
- (6) 翻訳に関する次の文章を読み、正しいものを選びなさい。
- A. リボソームはタンパク質とRNAの複合体であるが、RNA成分は鋳型mRNAの翻訳開始部位の探索に機能をはたし、翻訳のペプチド形成反応においてはタンパク質成分のみが重要な役割をはたす。
 - B. バクテリア、真核細胞のどちらにおいても、ひとつのmRNA上で多くのリボソームが同時に翻訳を行う。
 - C. 真核細胞では、翻訳は核小体の中で起こる。
 - D. 真核細胞では、一つのmRNAから複数のタンパク質が合成されることはない。
- (7) ミトコンドリアに関する次の文章を読み、誤っているものを選びなさい。
- A. ミトコンドリアのATP合成酵素は、ミトコンドリア内のATP濃度を感知してATP加水分解反応を行うことがある。
 - B. 分子量約5000以下の非電解物質は、ほぼ自由に内膜を通過できる。
 - C. 内膜は、くし状に折れ曲がってクリステという構造をつくっている。
 - D. ミトコンドリアのATP合成酵素のFo部分は、内膜に埋め込まれている。

(8) 小胞体に関する次の文章を読み、誤っているものを選びなさい。

- A. 粗面小胞体の表面には、リボソームが結合している。
- B. 小胞体では、核タンパク質が合成される。
- C. 粗面小胞体内腔では、タンパク質に糖鎖が付加される。
- D. 滑面小胞体では、粗面小胞体に比べて脂質の代謝が盛んである。

(9) エネルギー代謝に関する次の文章を読み、誤っているものを選びなさい。

- A. 解糖系の反応は、細胞質でおこる。
- B. 解糖系は、ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化よりも効率的にATP生産を行う。
- C. クエン酸回路では、アセチルCoA が酸化される。
- D. クエン酸回路では、呼吸で排出する炭酸ガスの大部分が産生される。

(10) 減数分裂に関する次の文章を読み、誤っているものを選びなさい。

- A. 生殖細胞を形成する減数分裂期には、一度DNA複製を行った後に、間にDNA複製を介さずに二回連続して細胞分裂がおこる。
- B. 減数分裂期のDNA複製は、誤りを起こしやすくなっており、これが遺伝子の多様性に貢献している。
- C. 減数分裂期には、相同組換えの頻度が、体細胞分裂に比較して著しく増加する。
- D. 減数分裂期におこる第一細胞分裂では、姉妹染色分体が分離せずに分配される。

(問題 2 : 次項に続く)

B. 以下の文章を読み、(1) - (6) の問いに答えなさい。

ヒトは約60兆個の細胞で構成されている。各々の細胞は脂質二重層からなる細胞膜⁽¹⁾で覆われており、内部はさらに核と細胞質に区画される。細胞膜は通常、水溶性分子の透過を妨げているが、必要な物質を細胞内に取り込む機構⁽²⁾も存在する。細胞質にはミトコンドリア⁽³⁾、小胞体、ゴルジ体、リソソーム、ペルオキシソームなどの細胞小器官があり、各々がエネルギー生産、物質代謝など、独自の機能を発揮することで、さまざまな細胞機能を調節している。核は基本的には細胞あたり一つであるが、生体内には多核の細胞や⁽⁴⁾、無核の細胞も存在する。核膜には核膜孔と呼ばれる小孔があり、核と細胞質間の物質の移動はこの核膜孔⁽⁵⁾を介して行われる。小胞体で合成されたタンパク質は輸送小胞を介して、細胞膜やさまざまな細胞小器官に輸送されるほか、細胞外に分泌されることもある⁽⁶⁾。

(1) 細胞膜の性質に関するA~Cの記述のうち、正しいものをひとつ選び、記号で答えなさい。

- A. 膜脂質は頭部と尾部からなる両親媒性の分子であり、尾部を形成する炭化水素鎖の長さが短いほど、また、炭素原子間の二重結合の数が多いほど細胞膜の流動性が低下する。
- B. 小胞体で新たに合成されたリン脂質分子は、小胞体膜の細胞質側単分子層内にだけ付加されるが、フリッパーゼがこれらの分子の一部を反対側に運ぶ。
- C. 脂質二重層は非対称であり、ホスファチジルイノシトールは常に細胞膜の細胞質側単分子層に、一方、糖脂質やコレステロールは外側の単分子層にのみ存在する。

(2) 細胞膜内外の物質移動を担う膜輸送タンパク質のうち、輸送体(トランスポーター)とチャネルについて、その性質の違いを簡潔に説明せよ。

(3) ミトコンドリアに関する以下の設問に答えよ。

(3-1) ミトコンドリア内膜には酸化的リン酸化を担う電子伝達系が存在する。電子伝達系を構成する4種類のタンパク質複合体(I~IV)のうち、複合体Iの機能について簡潔に説明せよ。

(3-2) ミトコンドリアは、アポトーシスの制御にも関与する。このミトコンドリアを介したアポトーシス誘導メカニズムについて説明せよ。

- (4) 正常なヒト生体内に存在する多核細胞の例を二つあげよ。また、二つのうちどちらかを選び、どの様なプロセスを経て多核化するのか、簡潔に説明せよ。
- (5) 分子量 40K のタンパク質 X の細胞内局在を調べるため、特異抗体を用いて蛍光免疫染色を行ったところ、タンパク質 X は主に核に局在していた。タンパク質 X の核局在が、能動輸送であるのか、受動輸送であるのかを区別するには、どのような実験を行ったら良いか。簡潔に説明せよ。
- (6) タンパク質の細胞内輸送に関する以下の設問に答えよ。
- (6-1) 粗面小胞体で合成されるタンパク質に関する A~C の記述のうち、正しいものをひとつ選び、記号で答えなさい。
- A. 膜貫通タンパク質や分泌タンパク質は一般に、N 末端付近に小胞体シグナル配列と呼ばれる疎水性の β シート構造を持つ。
 - B. SRP (signal-recognition particle) は小胞体内腔に存在する RNA-タンパク質複合体分子であり、小胞体シグナル配列を認識して、翻訳中のリボゾームを小胞体膜に結合させる。
 - C. 膜貫通タンパク質は、ポリペプチド鎖の中ほどに輸送停止シグナルを有しており、トランスロコンから小胞体膜へ移動する。
- (6-2) 輸送小胞は標的細胞小器官にたどり着くと、正しい相手のみを識別して接着し、小胞膜が標的膜と融合してタンパク質が受け渡される。この様な小胞輸送の高度な選択性を規定する機構について、以下に示した用語群のすべてを用いて簡潔に説明せよ。

用語群 : Rab タンパク質、 SNARE、 係留タンパク質、 SM タンパク質

(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)～(12)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ひとつ選び、その記号を(1) - Aのように答えなさい。

(1) B細胞は最初にどこで産生されるか。

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

(2) B細胞への最初の抗原刺激で産生される免疫グロブリンアイソタイプはどれか。

- A. IgA
- B. IgD
- C. IgE
- D. IgG
- E. IgM

(3) ナチュラルキラー細胞は、下記の血球ファミリーのどれに属するか。

- A. 好塩基球
- B. 好酸球
- C. リンパ球
- D. 単球
- E. 好中球

(4) B細胞受容体とT細胞受容体の特徴に関する記述で誤っているものは、次のうちどれか。

- A. 免疫グロブリンは、B細胞受容体の分泌型である。
- B. B細胞受容体とT細胞受容体の多様性は、同じ分子機構でうみ出される。
- C. 免疫グロブリンの定常領域は免疫グロブリン間で異なるが、可変領域は保存されている。
- D. B細胞受容体とT細胞受容体は、細胞表面に膜蛋白質として発現している。
- E. T細胞受容体は、B細胞受容体よりも結合する抗原の範囲が限られている。

- (5) 免疫寛容に関する以下の記述のうち、正しいものはどれか。
- A. 免疫寛容が起きるためには、抗原に暴露することが必要である。
 - B. 免疫寛容は、誕生時に完全消失する。
 - C. 免疫寛容は、補体系によって実現される。
 - D. 免疫寛容は、選択的 RNA スプライシングによって実現される。
- (6) MHC の説明として正しいものはどれか。
- A. MHC タンパク質は、細胞表面に存在するタンパク質である。
 - B. MHC は、T 細胞免疫とは無関係である。
 - C. MHC は、抗体応答とは無関係である。
 - D. MHC は、臓器移植の拒絶反応とは無関係である。
 - E. MHC は単一遺伝子座でコードされ、多数の対立遺伝子が存在する。
- (7) 人のがんの原因として知られているウイルスには含まれないものはどれか。
- A. EBウイルス
 - B. B型肝炎ウイルス
 - C. 単純ヘルペスウイルス (HSV-1)
 - D. ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-1)
 - E. C型肝炎ウイルス
- (8) 寄生虫感染部位で多く見られる白血球は次のどれか。
- A. 好塩基球
 - B. 好酸球
 - C. リンパ球
 - D. 単球
 - E. 好中球
- (9) エリスロポエチンは赤血球の産生を促進するので、貧血の治療に使われている。エリスロポエチンはどの臓器で作られるか。
- A. 肝臓
 - B. 脾臓
 - C. 膵臓
 - D. 腎臓

- (1 0) 以下の文章のうち間違っているものはどれか。
- A. 食細胞表面の Toll-like レセプターは、菌体由来分子の認識に関与し、食細胞の活性化を誘導する。
 - B. NF- κ B の活性化は、サイトカインなどの遺伝子の発現を促進させる。
 - C. NK 細胞は、ウイルス感染に対して早期誘導免疫の防御因子として関与する。
 - D. 免疫グロブリンの V 領域は、H 鎖と L 鎖で個別の領域にコードされている。
 - E. ヒトの免疫グロブリンの L 鎖は、 κ 鎖または μ 鎖の 2 タイプがある。
- (1 1) 以下の文章のうち間違っているものはどれか。
- A. IL-2 に反応した T 細胞は、分化して抗体産生細胞になる。
 - B. ヒトの TCR には $\alpha\beta$ 型と $\gamma\delta$ 型がある。
 - C. インターフェロンには α 型、 β 型および γ 型があり、いずれも抗ウイルス活性を示す。
 - D. IL-4、IL-5 及び IL-6 は、B 細胞の分化、増殖に関係している。
- (1 2) DNA 結合モチーフをもつ分子はどれか。
- A. SOS (Son of Sevenless)
 - B. MAPK (Mitogen-activated protein kinase)
 - C. STAT (Signal transducer and activator of transcription)
 - D. SOCS (Suppressor of cytokine signaling)

(問題 3 : 次項に続く)

B. 以下の文章を読み、下線部(1)～(5)に関する以下の各問題に答えなさい。

AIDS(後天性免疫不全症候群)は、HIV(1)(ヒト免疫不全ウイルス)の感染により発症する。HIV は、エンベローブタンパク質である gp120 を使って、ヒトの CD4 と結合することができる。ただし、ウイルスが宿主細胞に侵入するためには、CD4 に加え、補助受容体としてヒトのケモカイン受容体を必要とすることが分かってきた。補助受容体の一つは樹状細胞やマクロファージ(2)では CCR5 である。HIV 初感染時には、まず CCR5 を認識するマクロファージ指向性の HIV が感染する(3)。その後、もう一つの補助受容体である CXCR4 を認識するリンパ球指向性の HIV が、休止状態ではなく活性化 CD4 陽性 T 細胞に好んで感染する(3)。一部の白人は CCR5 を遺伝的に欠損しているために HIV 感染に抵抗性を示すことが分かっている。

AIDS の世界的流行は 1980 年代初頭に始まり、現在でも HIV 感染者の数は世界で 1290 万人にのぼるとされている。HIV に対するゾクチン(4)治療が限定的になってしまう原因の一つは、ウイルスゲノムが RNA であることによる。RNA を鋳型として cDNA を合成する逆転写酵素が校正機能を備えていないために cDNA 合成時にエラーを起こしやすく、その結果 HIV ゲノムに変異が導入されるために、抗原が変化するウイルス変異株が出現するのである。人類を苦しめてきた AIDS に対して、1990 年代後半に開発された治療法である HAART (多剤併用療法) (5)は AIDS 発症を遅らせ、余命を延長するという点においてある程度の成果を挙げている。

(1) HIV の基本的性質に関する下記の問いに答えなさい。

(1-1) ヒトからヒトへの主な感染経路を複数あげなさい。

(1-2) HIV は以下のいずれの RNA ウイルスに分類されるか。ひとつ選び記号で答えなさい。

- A. プラス鎖一本鎖 RNA ウイルス
- B. マイナス鎖一本鎖 RNA ウイルス
- C. 二本鎖 RNA ウイルス

(1-3) 上の設問で答えた RNA ウイルスの分類上の特徴を説明しなさい。

(2) マクロファージや好中球などの貪食細胞が危険な細菌を殺傷する手段はどれか。ひとつ選び記号で答えなさい。

- A. 捕食消化
- B. 抗体産生
- C. 補体活性化
- D. T細胞活性化
- E. 炎症誘導

(3) 次の文章の下線部 (ア) ~ (ウ) に入る言葉の組み合わせとしてふさわしいものを、下の組み合わせA-Eからひとつ選び記号で答えなさい。

(文章) 典型的な感染の過程では、樹状細胞が最初に (ア) で病原体に出会い、これを (イ) へ運び、そこで病原体由来のペプチドが (ウ) に提示される。

- A. (ア) 二次リンパ組織、(イ) 感染した末梢の組織、(ウ) T 細胞
- B. (ア) 二次リンパ組織、(イ) 感染した末梢の組織、(ウ) B 細胞
- C. (ア) エンドソーム、(イ) 細胞表面、(ウ) MHC 分子
- D. (ア) 感染した末梢組織、(イ) 二次リンパ組織、(ウ) T 細胞
- E. (ア) 感染した末梢組織、(イ) 二次リンパ組織、(ウ) B 細胞

(4) 以下の問題に答えなさい。

(4-1) 不活性化ウイルスワクチンと弱毒化ウイルスワクチンの違いを述べなさい。
また、それぞれのワクチン手法の長所/短所についても簡潔に説明しなさい。

(4-2) 弱毒化ウイルスワクチンはどれか答えなさい。

- A. 麻疹ワクチン
- B. 経口ポリオワクチン
- C. B型肝炎ウイルスワクチン
- D. 破傷風ワクチン
- E. インフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチン

(5) 多剤併用化学療法 (HAART) は HIV 感染者の生命予後を劇的に改善した。HAART に関する下記の問いに答えなさい。

(5-1) 下記の中から、HAART に用いられている薬物の組み合わせとして正しいものを下記の A-D の中 からひとつ選び記号で答えなさい。

- A. <逆転写酵素阻害剤+プロテアーゼ阻害剤+インテグラーゼ阻害剤>
- B. <逆転写酵素阻害剤+免疫抑制剤+インテグラーゼ阻害剤>
- C. <広域抗生物質+プロテアーゼ阻害剤+インテグラーゼ阻害剤>
- D. <広域抗生物質+プロテアーゼ阻害剤+免疫抑制剤>

(5-2) HAART が有効であった理由の説明として正しいものを下記の A-D の中からひとつ選び記号で答えなさい。

- A. 免疫抑制剤の併用でリンパ球の活性化が抑制され抗ウイルス薬の効果が増強された。
- B. 広域抗生物質の併用で感染症をコントロールしながら治療できた。
- C. 作用点の異なる抗ウイルス薬を同時に用いることで、効果の増強と変異ウイルスの出現が阻止された。
- D. 抗生物質による抗菌作用と免疫抑制剤によるリンパ球の活性化抑制で抗ウイルス薬の効果が増強された。

(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ひとつ選び、その記号を (1) -A のように答えなさい。

(1) 膵臓から産生されるインスリンは血糖を下げ、グルカゴンは血糖を上昇させる作用がある。グルカゴンはどの臓器で作られるか？

- A. 肝臓
- B. 脾臓
- C. 膵臓
- D. 腎臓

(2) アポトーシスを誘導する因子はどれか？

- A. インターロイキン 10 (IL-10)
- B. 腫瘍壊死因子 α (TNF α)
- C. トランスフォーミング増殖因子 β (TGF β)
- D. 血小板由来増殖因子 (PDGF)

(3) 神経細胞間に形成されるシナプスで情報を伝達する分子はどれか？

- A. ニューロトロフィン
- B. 神経増殖因子 (NGF)
- C. アセチルコリン
- D. ホスファチジルコリン

(4) カドヘリンは細胞表面に存在する分子で細胞接着に関与する。その機能の発現に必要なイオンはどれか？

- A. Na^+
- B. Cd^{2+}
- C. Mg^{2+}
- D. Ca^{2+}

- (5) 細胞内のシグナル伝達にはタンパク質のチロシンリン酸化が重要な役割を果たす。リン酸化チロシンを認識するタンパク質のモジュールはどれか？
- A. SH2 (Src homology 2)
 - B. Helix-turn-helix
 - C. PH (Pleckstrin homology domain)
 - D. Zinc finger
- (6) 体細胞から iPS 細胞を作成すると細胞が受精卵に近いレベルまで若返りをするようになるが、その一つの指標として(6)が長いとされている。
- A. セントロメア
 - B. ポリアミノ酸
 - C. 微小管
 - D. テロメア
 - E. コラーゲン
- (7) 通常、父親由来、母親由来の両方の遺伝子が発現するが、幾つかの遺伝子では片方の親由来の遺伝子のみが発現することが知られている。これをゲノムインプリティンク(ゲノム刷り込み)というが、これはほとんどが DNA の(7)による転写調節によると考えられている。
- A. ユビキチン化
 - B. リプロラミング
 - C. アセチル化
 - D. メチル化
 - E. Sumo 化
- (8) 自然界に存在する生物である(8)は、体のどの部分を切り分けても、それぞれが再生して一個体を形成することができる。
- A. ミドリムシ
 - B. プラナリア
 - C. トカゲ
 - D. ゼブラフィッシュ
 - E. クマムシ

(9) 生物の発生の過程で、ある部位が他の部位に対して特定の分化をするように働きかけることを「誘導」と呼び、スーパーマンが発見したこの現象の中心となる部分のことを (9) と呼ぶ。

- A. オーガナイザー
- B. インデューサー
- C. コーディン
- D. リプレッサー
- E. ノギン

(10) 骨髄中で造血幹細胞の分化や自己複製を制御する微小環境のことを (10) と呼ぶ。

- A. ネスト
- B. ホーム
- C. ニッチ
- D. クラスター
- E. フィーダー

(問題 4 : 次項に続く)

B. 以下の（１）～（４）の問いに答えなさい。

（１）ホルモンとサイトカインの違いを簡潔に説明しなさい。

（２）ホルモンやサイトカインの産生細胞とそれらを受容する標的細胞が同じ場合と異なる場合が存在する。以下の文の（ ① ）（ ② ）に入る適切な用語を答えなさい。

ホルモンやサイトカインの産生細胞と標的細胞が同一の場合、その作用様式は（ ① ）と呼ばれる。一方、ホルモンやサイトカインの産生細胞と標的細胞は異なるが近接している場合、その作用様式は（ ② ）と呼ばれる。

（３）ホルモンやサイトカインは、リガンドとして特異的な受容体への結合を介して遺伝子発現に作用する。このような受容体には、細胞膜上でリガンドを結合し、細胞内へシグナルを伝達するものもあれば、一方で、自らが細胞内でリガンドを結合し直接遺伝子発現を制御するものもある。

（３-１）細胞膜に存在する受容体には構造的あるいは機能的に複数のグループに分類され、細胞膜受容体ファミリーとも呼ばれる。それぞれ特徴的なシグナル伝達分子の活性化を行う。次の中から正しいシグナル伝達様式をひとつ選び記号で答えなさい。

- A. EGF 受容体 → SOS → Ras → Raf-1 → MEK
- B. インターフェロン α 受容体 → TRAF → Ras → MEK
- C. TNF α 受容体 → JAK1 → STAT1 → MEK
- D. IL-1 受容体 → JAK3 → STAT5 → SOCS1

（３-２）低分子ペプチドやケモカインの受容体が含まれるファミリーは 7 回膜貫通ドメインをもち、3 量体（ ① ）共役型受容体である。受容体の活性化により、グアニンヌクレオチド結合タンパク質 α サブユニットが不活性化型（ ② ）結合型から活性化型（ ③ ）結合型に変換され、 $\beta \cdot \gamma$ サブユニットを乖離し、活性化型 α サブユニットと $\beta \cdot \gamma$ サブユニットはそれぞれ下流のシグナル伝達系を活性化する。

上記の（ ① ）～（ ③ ）に以下の選択肢 A～I から適当な単語をひとつずつ選び記号で答えなさい。

- A. 活性化
- B. 不活性化
- C. ATP
- D. ADP
- E. GTP
- F. GDP
- G. G タンパク質
- H. チロシンキナーゼ
- I. フォスファターゼ

(3-3) ステロイドホルモンに代表される細胞間情報伝達分子は (①) のため細胞膜を通過し、細胞質で (②) 受容体に結合し活性化させる。多くの②受容体は、リガンドを結合すると (③) し、(④) に移行し、ターゲットになる遺伝子の (⑤) を行う。

上記の①～⑤に適切な語をそれぞれ以下の選択肢群からひとつずつ選び記号で答えなさい。

- ①の選択肢: A. 水溶性、 B. 脂溶性、 C. 塩基性、 D. 酸性
②の選択肢: A. リパーゼ、 B. 細胞表面上、 C. 核内、 D. Gタンパク質共役型
③の選択肢: A. リン酸化、 B. 二量体化、 C. 凝集化、 D. 断片化
④の選択肢: A. ミトコンドリア、 B. 核、 C. 小胞体、 D. エクソソーム
⑤の選択肢: A. 転写制御、 B. 翻訳制御、 C. DNA 増幅、 D. RNA 抑制

(4) 以下の文章を読み、下線 (1) ～ (4) に関する問い (4-1) ～ (4-4) に答えなさい。

幹細胞は多分化能と自己複製能 (1) を兼ね備えた未分化な細胞と定義され、組織や臓器の発生、修復、維持を担っている細胞である。幹細胞は多能性幹細胞と組織幹細胞 (2) に大別される。代表的な多能性幹細胞である ES 細胞は受精後数日 (マウスでは受精後約 3.5 日) 経った段階の胚である胚盤胞を構成する細胞の一部を培養することによって樹立することができる。近年、分化した体細胞に転写因子を導入することによって ES 細胞と同様な能力を有する多能性幹細胞を誘導する iPS 細胞技術 (3) が確立された。さらに最近、ダイレクトリプログラミング (4) が開発された。

また、多能性幹細胞から網膜細胞や血液細胞などの機能細胞を分化誘導する技術も進歩していて、生殖細胞を作るということも視野に入ってきたと考えられる。今後は医療上のニーズと社会のコンセンサスとのバランスをとるための努力も必要である。

- (4-1) 多分化能と自己複製能をそれぞれ 40 字以内で説明しなさい。
(4-2) 多能性幹細胞と組織幹細胞それぞれの特徴を 40 字以内で説明しなさい。
(4-3) ES 細胞と iPS 細胞の相違点について再生医療的な観点から説明しなさい。
(4-4) ダイレクトリプログラミングとはどのような技術か説明しなさい。

(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、続く選択肢の中から最も適切なものをひとつ選び、その記号を (1) - A のように答えなさい。

(1) がん化した細胞の特徴としてふさわしくないものはどれか。

- A. 転移
- B. 無秩序な増殖
- C. 細胞老化
- D. 浸潤

(2) がん原遺伝子・がん抑制遺伝子の説明として誤っているものはどれか。

- A. がん原遺伝子は、異常活性化することによって細胞をがん化に導く。
- B. がん原遺伝子は、正常細胞においては機能していない。
- C. がん抑制遺伝子は、変異によって不活化し細胞のがん化に寄与する。
- D. がん抑制遺伝子は、発がんを抑制する機能を持つ。

(3) エピジェネティック制御に関わる因子としてふさわしくないものはどれか。

- A. DNA メチル化
- B. ヒストンアセチル化
- C. 染色体転座
- D. ヒストンメチル化

(4) シグナル伝達分子とその説明として誤っている組合せはどれか。

- A. Abl-非受容体型チロシンキナーゼ
- B. Ras-GTP 結合タンパク質
- C. PI3K-セリン/スレオニンキナーゼ
- D. EGFR-受容体型チロシンキナーゼ

(5) 細胞がアポトーシスを起こした際に起こる変化としてふさわしくないものはどれか。

- A. 核凝集
- B. ミトコンドリア膜電位の増大
- C. 膜ブレブ形成
- D. DNA の断片化

- (6) 下記の中で、アポトーシス経路において最も下流に位置するものはどれか。
- A. Caspase-3
 - B. Bcl-2
 - C. Bax
 - D. Fas
- (7) がん細胞にみられる解糖系の亢進を示す表現としてふさわしいものはどれか。
- A. パスツール効果
 - B. クレブス効果
 - C. エマーソン効果
 - D. ワールブルグ効果
- (8) がん幹細胞の性質として正しいものはどれか。
- A. 自己複製能と多分化能に加え、免疫不全マウスにおける腫瘍形成能をもつ。
 - B. iPS 細胞が腫瘍化したものであり、iPS 細胞の臨床応用上の課題となっている。
 - C. 未分化な性質をもつ細胞であり、抗癌剤や放射線に対する感受性が高い。
 - D. 増殖が活発な細胞群であり、癌の悪性度に寄与している。
- (9) ウイルス感染が発症に関与しているものとしてふさわしくないものはどれか。
- A. 上咽頭癌
 - B. 肺癌
 - C. 成人T細胞白血病
 - D. 子宮頸癌
- (10) 遺伝性腫瘍についての組合せとして不適切であるものはどれか。
- A. APC 遺伝子—大腸癌
 - B. BRCA1 遺伝子—卵巣癌
 - C. VHL 遺伝子—血管芽細胞腫
 - D. RB 遺伝子—神経芽細胞腫

(問題 5 : 次項に続く)

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(1)～(4)に答えなさい。

EML4-ALK 融合遺伝子は、キナーゼの ALK が、EML4 と融合することで活性化され、直接がんを誘導する。こうしたがんに特徴的な分子を標的とした、分子標的薬剤の開発が活発に行われている (1)。なかでも、がんで活性化しているキナーゼを標的とした薬剤の開発は、方法論の確立も相まって、ゲフィチニブやイマチニブといった有効な小分子化合物が数多く見出されてきた (2-1)。新たなキナーゼに対する薬剤開発も続々と行われており、例えば、がん細胞の増殖シグナルや栄養状態を感知する mTOR を標的とした小分子抗がん剤 (2-2) が開発されている。また、増殖因子やその受容体を標的として、トラスツズマブ (2-3) や ペバシズマブ (2-4) など多くの抗体医薬も開発されてきた。一方で、がんのより深い理解や新たな標的探索などに向け、がんのゲノム解析が幅広く行われている。実際、次世代シーケンサーの開発によりがん組織のゲノム解析は一気に加速した。しかしながら、ゲノム解析のみではがんのすべてを解き明かすことはできず、エピゲノムの解析 (3) や トランスクリプトームの解析 (4) も精力的に行われている。

(1) 下記の文章中、(①)～(③)に当てはまる適切な用語を、下の語群よりひとつずつ選びなさい。

分子標的薬剤の中でも、発がんやがん悪性化の直接的な原因となるような (①) 変異を標的としている薬剤は、非常に強力な抗腫瘍効果を示すことが明らかになってきた。これは、がん細胞が (①) 変異に依存して生存増殖しているためと考えられており、こうした状態を (②) と呼ぶ。一方で、薬剤の効果のある場合と無い場合がはっきりしているため、適応症例を特定できる (③) の開発が求められている。

語群： リード、バイオマーカー、ストレンジャー、ドライバー、パッセンジャー、ドミナント・ネガティブ、オンコジン・アディクション、ファミリー、トランスフォーメーション

(2) 以下の(2-1)～(2-4)の問いを読み、続く語群より適切な用語をひとつずつ選び答えなさい。

(2-1) ゲフィチニブなどの小分子キナーゼ阻害剤は、標的とするキナーゼが異なっても、それぞれのキナーゼの構造上の同様な領域に作用することが知られている。どのような領域か答えなさい。

語群：膜貫通ドメイン、細胞外ドメイン、SH2ドメイン、ATP結合部位、細胞内チロシンリン酸化部位、セリン・スレオニン残基

(2-2) mTORは免疫抑制剤ラパマイシンの標的として同定された。この免疫抑制剤はmTORのキナーゼ部位ではなく、その制御部位に作用する。このような作用様式を何と呼ぶか答えなさい。

語群：リガンド阻害、競合阻害、不可逆阻害、アロステリック阻害、時間依存性阻害、濃度依存性阻害

(2-3) トラスツズマブは、受容体型チロシンキナーゼを標的とする抗体医薬である。一般に、こうした抗体医薬は、受容体のどのような領域に作用するか答えなさい。

語群：リガンド、膜貫通ドメイン、細胞外ドメイン、ATP結合部位、チロシン残基、SH2ドメイン

(2-4) ベバシズマブは血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)に対する抗体医薬であり、腫瘍内の血管新生を阻害することが知られている。この作用には、抗体のどのような活性が利用されているか答えなさい。

語群：アゴニスティック活性、ADCC活性、CDC活性、中和活性、酵素活性、殺細胞活性

(3) 発がんにおけるエピゲノム異常について簡単に説明したうえで、細胞のがん化との関係について述べなさい。

- (4) がんゲノム解析においては、トランスクリプトーム解析が同時に行われることが多い。トランスクリプトーム解析により、はじめて得られる情報にはどのようなものがあるか。

(問題 5 : 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 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ひとつ選び、(1) - A のように答えなさい。

(1) ある二倍体の生物の 2 つの対立遺伝子が同祖である確率を何と呼ぶか。

- A. 交配率
- B. 近交係数
- C. 変異率
- D. 浸透率

(2) 二倍体の生物の一对の相同染色体上のある座位に、対立遺伝子 Q、対立遺伝子 R を持つメスと、対立遺伝子 S、対立遺伝子 T を持つオスの交配から生じる、次代の遺伝子型として不適切なものはどれか。

- A. QR
- B. QS
- C. RS
- D. RT

(3) 半倍数体の生物において一对の相同染色体上のある座位に対立遺伝子 U、対立遺伝子 V を持つメスと、その相同染色体に相当する一本の染色体上の同じ座位に遺伝子 W を持つオスの交配から生じる、次代のメスのこの座位の遺伝子型は何通りか。

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

(4) 同じ染色体上に遺伝子座 G1, G2, G3 があり、減数分裂時に G1 と G2 の間では 10% の確率で組換えが起こり、G1 と G3 の間では 24%、G2 と G3 の間は 16% で起こることが観察された場合、染色体上の遺伝子の最も確からしい相対位置はどれか。

- A. G1 - G2 - G3 である。
- B. G1 - G3 - G2 である。
- C. G2 - G1 - G3 である。
- D. 推定困難である。

(5) ヒトのエピジェネティクスにおいて、修飾を受ける DNA 塩基及び転移される官能基の組み合わせとして正しいものはどれか。

- A. グアニン-メチル基
- B. グアニン-アセチル基
- C. チミン-アセチル基
- D. シトシン-メチル基

(6) 不活性化された X 染色体がとる構造として最も適切なものを以下の中から選び、記号で答えなさい。

- A. コイルドコイル
- B. α -ヘリックス
- C. ヘテロクロマチン
- D. β -シート

(7) ヒトの性染色体に関して、正しいものはどれか。

- A. 男性は X 染色体を 2 本もち、女性は X, Y 染色体を 1 本ずつ持つ。
- B. X, Y 染色体の組み合わせをもつ細胞では、X 染色体は不活性化される。
- C. 性染色体以外の染色体は、常染色体と呼ばれ、22 対存在する。
- D. 母親の持つ Y 染色体上の遺伝子変異は、すべて娘に遺伝する。

(8) 4 個の対立遺伝子をもつ常染色体上の遺伝子座がとりうるホモ接合体、ヘテロ接合体の種類数はそれぞれいくつか。

- A. 1 と 4
- B. 4 と 4
- C. 4 と 6
- D. 4 と 16

- (9) メンデル型遺伝をする (浸透率 100%) の疾病原因遺伝子があり、その形質 (疾病) の出現がまれで、ほとんどの健常人がその (対立) 遺伝子を持たないと仮定できるとする。家系分析によりその遺伝子を同定しようとする場合の説明として、最も適切なものはどれか。
- A. その遺伝子が常染色体上にあり、形質が優性であれば、その形質保持者が健常人と結婚すれば、その子供は必ず同じ形質を示すという特徴がある。
 - B. その遺伝子が常染色体上にあり、形質が劣性であれば、他の環境要因などとの区別が困難なため、家系分析による同定は難しいことが多い。
 - C. X 染色体上にある遺伝子の形質の大部分は優性であるため、原因遺伝子が X 連鎖劣性という可能性は無視して良い。
 - D. X 染色体上にある遺伝子の形質が劣性の場合、その形質を示すのはほとんど女性であるため、男性がその形質を示す場合はこの可能性を無視できる。
- (10) フェニルケトン尿症の子が 10,000 人に 1 人の割合で誕生しており、これはある劣性遺伝子によって起こることが知られている、このとき、新生児におけるヘテロ接合体の割合は、およそいくらかと推定されるか。
- A. 1/5
 - B. 1/50
 - C. 1/500
 - D. 1/5000

(問題 6 : 次項に続く)

B. 以下の文章を読み、(1)～(5)の問いに答えなさい。

ヒトについて、いわゆる ABO 式血液型のように、4 種類の表現型 I, II, III, IV が知られていたとしよう。この形質を 163 人からなる集団に対して調べたところ、それぞれ、88, 44, 27, 4 人該当者があった。この観察事実を用いて、この形質の遺伝様式に関する 2 つの仮説の妥当性を検討してみよう。

仮説 1 は、「2 つの独立な (連鎖していない) 遺伝子座 X, Y があり、それぞれの座で一方の対立遺伝子 X, Y がもう一方の対立遺伝子 x, y に対して優性に働く」というものである。他方、仮説 2 は、「1 つの遺伝子座に 3 種類の対立遺伝子 U, V, W がある」とするものである。それぞれの仮説における、表現型と遺伝子型、観察数との対応が以下の表のように表されるとして、以下の問いに答えよ。ただし表中のマイナス記号は 2 つの対立遺伝子のうちのどちらでもよいことを示す。たとえば X- は、XX でも Xx でもよいという意味である。

表現型	遺伝子型		観察数 (人)
	仮説 1	仮説 2	
I	xx かつ yy	WW	88
II	X- かつ yy	UU または UW	44
III	xx かつ Y-	VV または VW	27
IV	X- かつ Y-	UV	4

- (1) ABO 式血液型の場合は、仮説 1 と仮説 2 のどちらが正しいか？
- (2) また、表現型 I, II, III, IV はそれぞれどの血液型に対応するか？
- (3) 仮説 1 における対立遺伝子頻度を p_X, p_x ($p_X + p_x = 1$), p_Y, p_y ($p_Y + p_y = 1$) などと表記し、対立遺伝子対が集団内で平衡状態にあるとすると、仮説 1 では、表現型 I の期待頻度はどのように示されるか？
- (4) 同様に 仮説 2 において、対立遺伝子の頻度を p_U, p_V, p_W ($p_U + p_V + p_W = 1$) と表記すると、表現型 I の期待頻度はどのように示されるか？
- (5) 仮説 1、仮説 2 に基づいて、それぞれの表現型に対する期待観察数を概算し、2 つの仮説のどちらが実際のデータに近いかを以下の手順で確認する。このとき、以下の (5-1)～(5-11) の下線部空欄を埋める適切な数式等を答えなさい。

仮説 1 において、表現型 II は、XX かつ yy、または Xx かつ yy のどちらかに相当す

るので、その期待頻度は (5-1) _____ + (5-2) _____ である。 $p_x + p_x = 1$ であることを用いて、 p_x を消去すると、(5-3) _____ になる。この期待頻度が実測値から推定される確率値に等しいとおき、上の(3)で求めた表現型 I の場合と合わせると、 p_y^2 が容易に計算できることがわかる。有効数字二桁で求めると(5-4) _____ になる (p_y ではなく、 p_y^2 を問うていることに注意)。同様に表現型 III の期待頻度の式が p_x, p_y を用いて、(5-5) _____ と表されることと、表現型 I の結果を用いて、 p_x^2 も容易に計算でき、その値は有効数字二桁で求めると 0.71 となる。

仮説 2 においても同様に、表現型 II に対する期待頻度を表す式は (5-6) _____ となり、上記 (4) で求めた表現型 I の期待頻度との和は、 $p_U + p_V + p_W = 1$ であることを利用すると、(5-7) _____ と表されるため、実測値から p_V を計算できる。有効数字二桁まで求めると、その値は(5-8) _____ となる。 p_U についても同様に計算すると、その値は 0.16 となり、残る p_W の値も計算できる。

これらの結果を用いて、仮説 1, 2 における表現型 I の期待観測数を有効数字二桁で求めると、それぞれ、(5-9) _____, (5-10) _____ となり、仮説(5-11) _____ の方が実測値に近いことがわかる。計算が煩雑なため、残りは省略するが、結果としてこのことは他の表現型についても確認でき、この場合 (5-11) の仮説がより適切であると結論づけられる。

(問題 6 : 終わり)

問題 7

自然数 $n (\geq 1)$ の大きさの入力データを処理するアルゴリズムの最悪計算時間を $T(n)$ 、実数 x 以下の最大の整数を $\lfloor x \rfloor$ と記述する。 $c (\geq 1)$ を定数とする。 $T(n)$ が $T(1) = c$ および $n > 1$ のとき以下の再帰的定義をみたす場合を各々考える。

(1) $T(n) = T(\lfloor 3n/4 \rfloor) + cn$

(2) $T(n) = 2T(n-1) + cn$

(3) $T(n) = T(n-1) + c(n^2 + n)$

(4) $T(n) = T(\lfloor n/2 \rfloor) + c$

(5) $T(n) = 2T(\lfloor n/2 \rfloor) + cn$

各再帰的定義を満たす $T(n)$ が属する最小のクラスを以下の計算量クラスから選び、その証明を示せ。

$$O(1), O(\log n), O(n), O(n \log n), O(n^2), O(n^3), O(3^n)$$

問題 8

線形代数に関する以下の設問に答えよ。

(1) 以下の行列の逆行列を計算せよ

$$\begin{pmatrix} 1 & 2 \\ 2 & 5 \end{pmatrix}$$

(2) 二次元空間に存在するデータ点 $(x_i, y_i), i = 1, \dots, n$ の x 軸、y 軸に関する分散、及び、共分散が、それぞれ、

$$\sigma_x = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2, \quad \sigma_y = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2, \quad \sigma_{xy} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$$

と定義されるとする。ここで、 \bar{x}, \bar{y} は、それぞれ、x 軸、y 軸に関する平均である。

A: 四つのデータ点 $(-2, -2), (2, 2), (1, -1), (-1, 1)$ に関する分散共分散行列

$$\begin{pmatrix} \sigma_x & \sigma_{xy} \\ \sigma_{xy} & \sigma_y \end{pmatrix}$$

を求めよ。

B: A で求めた分散共分散行列の全ての固有値、固有ベクトルを求めよ。

(3) 正則行列Aの固有値を $\lambda_1, \dots, \lambda_n$ とするとき、逆行列 A^{-1} の固有値は、 $1/\lambda_1, \dots, 1/\lambda_n$ であることを証明せよ。

問題 9

整数の配列 x を昇順に整列したい。整数の操作、例えば比較や加減算、メモリーからのロード、メモリーへのストアは単位時間で行えるものとして以下の間に答えよ。

- (1) それぞれが昇順に整列されている整数の配列 $x[s, s+1, \dots, m-1]$ および $x[m, m+1, \dots, e-1]$ の要素を併合し、昇順に整列された整数の配列 $y[s, s+1, \dots, e-1]$ を作りたい。(ア) および (イ) を埋めて以下の関数を完成させよ。必要であれば複数行で解答しても構わない。

```
void merge_two_arrays(int x[], int s, int m, int e, int y[]) {
    int i = s, j = m, k = s;
    while(i < m && j < e) {
        if(x[i] < x[j]) {
            

|     |
|-----|
| (ア) |
|-----|


        } else {
            

|     |
|-----|
| (イ) |
|-----|


        }
    }
    while(i < m) { y[k] = x[i]; k++; i++; }
    while(j < e) { y[k] = x[j]; k++; j++; }
}
```

- (2) 整数配列 $x[s, s+1, \dots, e-1]$ を入力とし、整列した配列を $x[s, s+1, \dots, e-1]$ に格納して返す以下の関数を (ウ) を埋めて完成させよ。ただし、 y は x と同じサイズの作業用配列とする。

```
void merge_sort(int x[], int s, int e, int y[]) {
    if(e - s <= 1) return;
    int m = (s + e) / 2;
    

|     |
|-----|
| (ウ) |
|-----|


    merge_two_arrays(x, s, m, e, y);
    for(int i = s; i < e; i++) { x[i] = y[i]; }
}
```

- (3) 要素数が n の整数配列を $\text{merge_sort}()$ で整列するときに必要な最悪時間計算量を答えよ。

- (4) `merge_sort()` による整列を高速化するために、3つの要素 `x1`, `x2`, `x3` を比較して最も小さい要素が `x1` であるときには 1 を、`x2` であるときには 2 を、`x3` であるときには 3 を返す関数 `cmp(x1, x2, x3)` をハードウェアで実装した。関数 `cmp()` およびその戻り値を用いた分岐はそれぞれ単位時間で実行できるものとして、関数 `cmp()` を利用して上記の `merge_sort()` を高速化する方法を示せ。

問題 10

有向グラフにおいて、ある点から有向辺を辿りある点に到達する過程で辿った有向辺の列をパスと呼ぶ。開始点と終了点在同一のパスを閉路と呼ぶ。各有向辺をただ1度だけ辿るパスをオイラーパス、オイラーパスが閉路のときオイラー閉路と呼ぶ。

次に文字列 $L = c_1c_2 \dots c_n (n \geq 2)$ から有向グラフを構成する。 L の i 番目の文字から始まる長さ $k (\geq 1)$ の連続部分文字列 $c_i \dots c_{i+k-1}$ を $s_{i,k}$ と記述する。頂点集合が $\{s_{i,k} \mid i = 1, \dots, n - k + 1\}$ 、ラベル付き有向辺集合が

$$\{(s_{i,k}, s_{i+1,k}, i) \mid i = 1, \dots, n - k, \text{第三引数 } i \text{ はラベル}\}$$

である有向グラフを $G_{L,k}$ と記述する。以下の間に答えよ。

- (1) $L = ACACA$ のとき、 $G_{L,2}$ の頂点集合は $\{AC, CA\}$ 、ラベル付き有向辺集合は $\{(AC, CA, 1), (CA, AC, 2), (AC, CA, 3)\}$ である。 $G_{L,2}$ のオイラーパスとオイラー閉路を列挙せよ。
- (2) $L = GCGCGCAGCG$ のとき、 $G_{L,3}$ と $G_{L,4}$ のオイラーパスとオイラー閉路を列挙せよ。
- (3) 点 v が平衡とは、点 v に入る有向辺の数と点 v から出る有向辺の数が等しい状態と定義する。すべての点が平衡である有向グラフを平衡と呼ぶ。任意の点から任意の点へのパスが存在するとき、有向グラフは連結と呼ぶ。有向グラフがオイラー閉路をもつならば、連結かつ平衡であることを示せ。
- (4) 逆に、有向グラフが連結かつ平衡ならば、オイラー閉路をもつことを示せ。

問題 1 1

壺に m 個の黒いボールと $(l - m)$ 個の白いボールが入っている ($0 < m < l$)。壺からランダムにボールを取り出し、そのボールを壺に戻す、という試行を n 回繰り返す ($n > 0$)。以下の問に説明をつけて答えよ。

- (1) k 回目の試行で初めて黒いボールがでる確率を求めよ ($1 < k < n$)。
- (2) k 回目の試行で初めて黒いボールがでたとする。残りの $(n - k)$ 回で、黒いボールが一回以上出る確率を求めよ。

X_j を、 j 回目に取り出したボールが黒いとき 1の値を取り、白いとき 0の値を取る確率変数とする ($j = 1, \dots, n$)。必要ならば、公式 $\sum_{j=1}^n j = n(n + 1)/2$ 、 $\sum_{j=1}^n j^2 = n(n + 1)(2n + 1)/6$ を使って良い。

- (3) X_j の期待値 $E[X_j]$ を求めよ。
- (4) $R = \sum_{j=1}^n jX_j$ とするとき、 R の期待値 $E[R]$ を求めよ。
- (5) R の分散 $\text{Var}[R] = E[R^2] - (E[R])^2$ を求めよ。

問題 12

2本の文字列 x_1, \dots, x_m 、 y_1, \dots, y_n の大域アラインメントを漸化式(A)を用いた動的計画法で求めることとする。

$$F(i, j) = \max \begin{cases} F(i-1, j-1) + s(x_i, y_j) \\ F(i-1, j) - d \\ F(i, j-1) - d \end{cases} \quad (A)$$

ただし、 $s(x_i, y_j)$ は文字 x_i と文字 y_j が整列する場合のスコア、 $F(i, j)$ は x_1, \dots, x_i 、 y_1, \dots, y_j の最大のアラインメントスコアであるとする。また、 $d > 0$ であり、長さ k のギャップに対してスコア $g(k)$ が与えられる。

以下の (1) から (5) 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、2つの文字列 x_1, \dots, x_m 、 y_1, \dots, y_n の最大のアラインメントスコアが $F(m, n)$ で得られるようにするために、 $i = 1, \dots, m$ における $F(i, 0)$ 、 $j = 1, \dots, n$ における $F(0, j)$ に代入すべき初期値を示せ。ただし、 $F(0, 0) = 0$ とする。

(3) 漸化式(A)を用いた動的計画法で2本の文字列 x_1, \dots, x_m 、 y_1, \dots, y_n のアラインメントの最大スコアを求める場合の計算時間を見積り、 m 、 n を用いて表せ。

(4) 漸化式(A)を $i = 1, \dots, m$ 、 $j = 1, \dots, n$ と更新するとき、 $\pi(i, j)$ を以下のように定義する。

$F(i-1, j-1) + s(x_i, y_j)$ 、 $F(i-1, j) - d$ 、 $F(i, j-1) - d$ のうち、

$F(i-1, j-1) + s(x_i, y_j)$ が最大の場合、 $\pi(i, j) = (i-1, j-1)$ 、

それ以外の場合で $F(i-1, j) - d$ が最大の場合、 $\pi(i, j) = (i-1, j)$ 、

それ以外の場合、 $\pi(i, j) = (i, j-1)$ 。

このアラインメントアルゴリズムで $\pi(i, j)$ が果たす役割について、5行以内で簡潔に説明せよ。

- (5) 2本の文字列が abc 、 $acbc$ である場合の、この動的計画法における行列 $F(i, j)$ を表に実際の値を入れて示し、その表を用いて最大スコアアラインメントを1個求めよ。
- ただし、 $s(a, a) = s(b, b) = 4$ 、 $s(c, c) = 3$ 、 $s(a, b) = s(b, a) = s(b, c) = s(c, b) = -2$ 、 $s(a, c) = s(c, a) = -4$ 、 $d = 3$ とする。