

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

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 29(2017)年度
2017 School Year
大学院入学試験問題
Graduate School Entrance Examination Question Booklet

専 門 科 目
Specialties

平成 28 年 8 月 2 日(火)

Tuesday, August 2, 2016

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.

問題 1

A. 以下の (1) ~ (10) までの問いの文書を読み、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) 不斉炭素をもたないアミノ酸はどれか。

- A. アラニン
- B. イソロイシン
- C. グリシン
- D. メチオニン
- E. プロリン

(2) 280 nm 付近に極大をもつ紫外吸収スペクトルを示すアミノ酸の正しい組み合わせはどれか。

- A. ロイシン、イソロイシン、バリン
- B. トリプトファン、プロリン、グリシン
- C. トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン
- D. アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン
- E. チロシン、フェニルアラニン、スレオニン

(3) アラニルグルタミルグリシン ($\text{NH}_2\text{-Ala-Glu-Gly-COOH}$) の等電点(pI)に近い値はどれか。

- A. 1.9
- B. 3.3
- C. 6.0
- D. 7.4
- E. 9.7

(4) タンパク質リン酸化酵素の標的として、正しいアミノ酸の組み合わせはどれか。

- A. アスパラギン、セリン、スレオニン
- B. システイン、メチオニン、セリン
- C. アルギニン、リジン、ヒスチジン
- D. チロシン、トリプトファン、フェニルアラニン
- E. セリン、チロシン、スレオニン

(5) あるヌクレアーゼタンパク質は8つのシステイン残基をもち、これらが4つのジスルフィド結合を分子内で形成している。これを一旦還元し、すべてのジスルフィド結合をチオール型にしたのち、再び酸化して4つのジスルフィド結合を分子内で形成させた。生じる構造異性体の数はいくつか。

- A. 最大 16 種類
- B. 最大 64 種類
- C. 最大 105 種類
- D. 最大 192 種類
- E. 最大 336 種類

(6) タンパク質の分析方法として一般的でないものはどれか。

- A. 円偏光二色性測定と核磁気共鳴法
- B. イオン交換クロマトグラフィーとポリアクリルアミドゲル電気泳動法
- C. 質量分析とX線小角散乱法
- D. ウェスタンブロットティングと免疫沈降法
- E. サザンブロットティングとフローサイトメトリー

(7) タンパク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. ヘモグロビンは4量体である
- B. 尿素濃度を8.0Mにするとリゾチームは変性する
- C. アクチンとケラチンはともに細胞骨格を構成するタンパク質である
- D. ペプシンは炭水化物の分解酵素として働く
- E. 抗体は免疫グロブリンとも呼ばれるタンパク質である

(8) 次の官能基のうち、遺伝暗号で指定されるアミノ酸の中に存在しないものはどれか。

- A. イソプロピル基
- B. メトキシ基
- C. スルフヒドリル基
- D. グアニジノ基
- E. アリール基

(9) ミカエリス・メンテン式に従う酵素反応で、反応速度と基質濃度に関する以下の記述のうち誤っているものはどれか。

- A. 基質濃度が K_m の 1/9 倍のとき、反応速度は $0.1V_{max}$ に等しくなる
- B. 基質濃度が K_m の 1/4 倍のとき、反応速度は $0.25V_{max}$ に等しくなる
- C. 基質濃度が K_m と同じとき、反応速度は V_{max} の 1/2 になる
- D. 基質濃度が K_m の 9 倍のとき、反応速度は $0.9V_{max}$ に等しくなる
- E. 基質濃度が無限大のとき、反応速度は V_{max} に等しくなる

(10) DNA の融解温度に関する以下の記述のうち誤っているものはどれか。

- A. DNA の強い紫外吸収は、DNA 中の塩基に起因する
- B. DNA は 260nm に強い紫外吸収を持っている
- C. 二本鎖 DNA 溶液の温度を上げていくと、塩基対水素結合が切断され、二本鎖 DNA よりも吸光度が小さくなる
- D. 一般に DNA 配列中の GC 含量が多いほど、その DNA の融解温度は高くなる
- E. 二本鎖 DNA 融解温度は 0.2M 塩化ナトリウム存在下では、塩化ナトリウム非存在下より高くなる

(問題 1 : 次項に続く)

B. 以下の文章を読み、以下の(1)～(6)の問いに答えなさい。

あるタンパク質Aをトリプシンで充分時間処理したところ、以下のアミノ酸配列を有する4種のフラグメントが得られた。

Gly-Gly-Ile-Arg

Ser-Phe-Leu-Gly

Trp-Ala-Ala-Pro-Lys

Ala-Glu-Glu-Gly-Leu-Arg

また、同じタンパク質をキモトリプシンで充分時間処理したところ、以下のアミノ酸配列を有する3種のフラグメントが得られた。

Leu-Gly

Ala-Glu-Glu-Gly-Leu-Arg-Trp

Ala-Ala-Pro-Lys- Gly-Gly-Ile-Arg-Ser-Phe

(1) 上記のペプチドフラグメント分析を行うためのもっとも適した方法はどれか。

- A. $^1\text{H-NMR}$
- B. ELISA
- C. RT-PCR
- D. MALDI-TOF MS/MS
- E. SDS-PAGE

(2) 実験結果から、タンパク質Aのアミノ酸配列を推定せよ。

(3) 下表のデータを用いてタンパク質Aの理論分子量を算出せよ(小数点以下切り捨て)。

アミノ酸	分子量	アミノ酸	分子量
アラニン	89.0	ロイシン	131.2
アルギニン	174.2	リジン	146.2
アスパラギン	132.1	メチオニン	149.2
アスパラギン酸	133.1	フェニルアラニン	165.2
システイン	121.2	プロリン	115.1
グルタミン	146.2	セリン	105.1
グルタミン酸	147.1	スレオニン	119.1
グリシン	75.1	トリプトファン	204.2
ヒスチジン	155.2	チロシン	181.2
イソロイシン	131.2	バリン	117.2

(4) タンパク質Aの水溶液を光路長 0.5 cm のセルに入れて 280 nm における吸光度を測定したところ、その値は 2.85 であった。この水溶液 10 mL に溶解しているタンパク質Aの質量 w (mg) を求めなさい(有効数字2桁)。ただし、タンパク質Aのモル吸光係数 ϵ_{280} は $5700(\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1})$ とする。

(5) ゲルろ過クロマトグラフィー法でタンパク質Aの分子量を調べたところ、溶出位置から算出された見かけの分子量は上表から求めた値の2倍であった。理論分子量と異なる値が得られた理由について考察し、50字以内で記せ。

C. 以下の文章を読み、以下の(1)～(3)の問いに答えなさい。

あるタンパク質Bは特異的な配列をもつ短いRNA (RNA-X) に結合する。RNA-Xにはタンパク質B結合部位が1ヶ所存在する。

(1) 以下の文章の(ア)～(ウ)にあてはまる式、あるいは語句を答えなさい。

タンパク質BとRNA-Xの解離定数(K_d)は

[P]: 遊離しているタンパク質B濃度

[R]: 遊離しているRNA-X濃度

[P-R]: タンパク質B とRNA-Xの複合体濃度

とすると以下の式で表される。

$$K_d = (\text{ア})$$

一般に、小さい K_d 値は(イ)結合を意味する。

RNA-Xの全濃度を $[R_0]$ とすると、 $[R_0] = [R] + [P-R]$ となるから、タンパク質Bに結合したRNAの割合、 $F = [P-R]/[R_0]$ は[P]および K_d を用いて表すと以下の式で表される。

$$[P-R]/[R_0] = (\text{ウ})$$

(2) 以下の文章の(エ)～(カ)にあてはまる最も適切な数値を以下のA～Jの中から選びなさい。

タンパク質Bの濃度[P]が K_d 値に等しいとき、タンパク質Bに結合したRNA-Xの割合は(エ)%である。また、タンパク質B濃度[P]が K_d 値の10倍、2倍のときタンパク質Bに結合したRNA-Xの割合はそれぞれ、(オ)%、(カ)%である。

A. 100

B. 91

C. 83

D. 77

E. 67

F. 50

G. 33

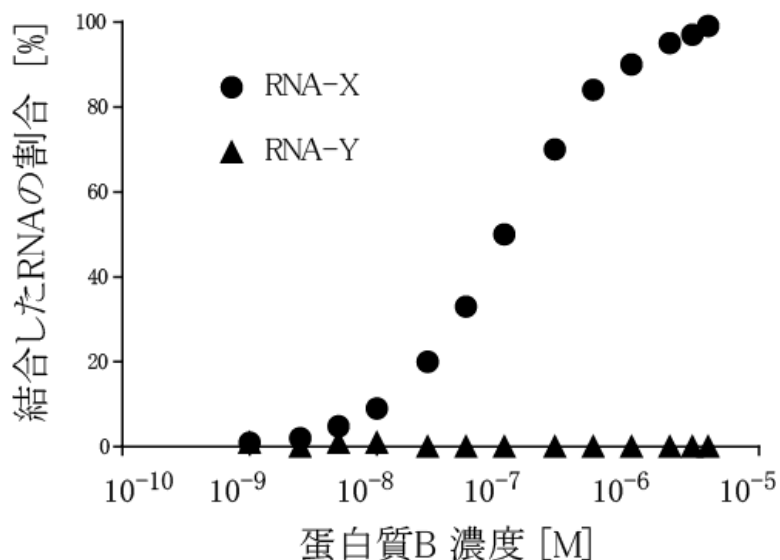
H. 17

I. 9

J. 0

(3) 以下の (キ)、(ク) の問いに答えなさい。

RNA-X(濃度: 10^{-11} M)と濃度を変えたタンパク質B(濃度: $10^{-9} \sim 4 \times 10^{-6}$ M)を混合し、RNA-Xとタンパク質Bの複合体形成割合を解析した (図●)。また、RNA-Xへ点変異を導入したRNA-Yについても解析した (図▲)。



(キ) 図からタンパク質BとRNA-Xの解離定数の値はおよそいくらになると考えられるか、答えなさい。

RNA-Xの配列を2つ結合したRNA (RNA-XX) を用いて、タンパク質Bとの解離定数を解析した。

全体の解離定数 K_2 は

[R]: 遊離しているRNA-XX濃度

[P]: 遊離しているタンパク質B濃度

[P2-R]: RNA-XXとタンパク質B複合体の濃度

とすると

$$K_2 = [P]^2 [R] / [P2-R]$$

で表せる。

解析の結果、RNA-XXとタンパク質Bとの全体の解離定数 K_2 の値は $6 \times 10^{-16} \text{M}^2$ であった。一方、RNA-XXの片方のRNA結合部位をRNA-Yと置き換えたもの(RNA-XYあるいはRNA-YX)のタンパク質Bとの解離定数はRNA-Xのそれとは変わらなかった。

(ク) タンパク質BのRNA-XXへの結合は協同的な結合か、それとも非協同的な結合か答えなさい。また、その根拠も150文字以内で答えなさい。

(問題1: 終わり)

問題 2

A. 以下の (1) ~ (5) までの問いの文章を読み、A~D の選択肢のうち最も適切な記述を一つを選び、(1) - A のように答えなさい。(6) ~ (10) までの問いについては二つを選び、(6) - C, D のように答えなさい。

(1) ゲノムの複製に関する以下の説明のうち、正しいものを一つ選びなさい。

- A. 岡崎フラグメントとは、DNA 複製フォークにおいて、ラギング鎖伸長の際の起点となる短い RNA のことである
- B. DNA 複製によって合成された新生鎖と親鎖（鋳型）DNA は、メチル化の有無やラギング鎖に存在するニックを指標に見分けることができる
- C. 最適な生育環境下では、大腸菌は 20 分から 30 分に 1 回分裂することが知られているが、ゲノムの複製に要する時間はその半分程度である
- D. 真正細菌でも真核生物でも染色体の複製開始点は一つである

(2) 真正細菌の DNA トポイソメラーゼの性質として誤っているものを一つ選びなさい。

- A. トポイソメラーゼは DNA の A 型、B 型、Z 型間の相互変換に関わる
- B. トポイソメラーゼ I は、スーパーコイル DNA のねじれを解消した状態に転換するが、この反応には ATP を必要としない
- C. トポイソメラーゼ II は、DNA ジャイレースとも呼ばれ、負のスーパーコイル DNA を作るが、この反応には ATP を必要とする
- D. トポイソメラーゼ反応の前後で、塩基配列の欠失や挿入は起きない

(3) 真正細菌の RNA ポリメラーゼに関する以下の説明のうち、正しいものを一つ選びなさい。

- A. 真正細菌の RNA ポリメラーゼでプロモーターを識別する機能を担っているのは σ サブユニットである
- B. 真正細菌の RNA ポリメラーゼの結合するプロモーター領域は、翻訳開始コドンから約 10 ~ 35 塩基上流の領域に位置する
- C. 真正細菌の RNA ポリメラーゼは、メッセンジャー RNA 上の終止コドンを認識し、メッセンジャー RNA を遊離する
- D. カナマイシンやハイグロマイシンは、真正細菌の RNA ポリメラーゼを阻害する抗生物質である

(4) 翻訳に関する以下の説明のうち、誤っているものを一つ選びなさい。

- A. 真正細菌においても真核生物においても、リボソームは、大小二つのサブユニットから構成されている
- B. 真正細菌では、転写と翻訳が共役しており、転写が完了する前に翻訳反応が開始する
- C. 一般に、真正細菌における翻訳速度は、真核生物における翻訳速度よりも速い
- D. リボソームにおけるペプチド転移反応は、大サブユニットに含まれるタンパク質のアミノ酸側鎖が触媒する

(5) 細菌の性質に関する以下の説明のうち、誤っているものを一つ選びなさい。

- A. グラム陰性細菌には、細胞内膜と細胞外膜の間にペリプラズムと呼ばれる層が存在する
- B. ペリプラズムに局在するタンパク質は、すべてシグナルペプチドを有している
- C. リゾチームは、細菌細胞壁の骨格であるペプチドグリカンに作用するペプチダーゼである
- D. ペニシリンやアンピシリンに代表される β ニラクタム系の抗生物質は、ペプチドグリカンの生合成を阻害する

(6) 環状 DNA ゲノムの複製に必要なものを二つ挙げなさい。

- A. プライマーゼ
- B. ヘリカーゼ
- C. プロテアーゼ
- D. テロメラーゼ

(7) 抗体の多様性を生む生物学的現象を二つ挙げなさい。

- A. アナジー
- B. 体細胞超突然変異
- C. 遺伝子再構成
- D. MHC (組織適合性抗原) 拘束

(8) 大腸菌のトリプトファン合成酵素遺伝子群の発現制御に必要な制御因子を二つ挙げなさい。

- A. プロモーター
- B. オペレーター
- C. サイレンサー
- D. エンハンサー

(9) mRNAからのタンパク質合成が行われるオルガネラを二つ挙げなさい。

- A. ミトコンドリア
- B. ゴルジ体
- C. 滑面小胞体
- D. 粗面小胞体

(10) 互いに連続している細胞内膜構造を一組挙げなさい。

- A. 核膜
- B. 小胞体膜
- C. リソソーム膜
- D. ミトコンドリア内膜

(問題2: 次項に続く)

B. 以下の文章は、Frederick Sanger が開発した DNA シーケンス解析手法についての説明である。以下の文章を読んで (1) ~ (3) の問いに答えなさい。

Sanger 法による DNA シーケンス解析では、一本鎖の鋳型 DNA に対し、放射性標識されたプライマーをハイブリダイズさせ、DNA ポリメラーゼを用いて伸長反応を行う。

この伸長反応の際、デオキシヌクレオチドの 4 種混合物 (dNTPs) 以外に、ジデオキシヌクレオチド (ddNTPs) を反応液に加える。DNA ポリメラーゼは、塩基に対する特異性はそのままに、dNTP の代わりに ddNTP を一定の割合で取り込む。ddNTP が取り込まれると伸長反応はそこで終結し、プライマーから ddNTP 取り込み位置までの鎖長の DNA 断片が生成される。

実際には、dNTP に加え、ddATP、ddGTP、ddCTP、または ddTTP のいずれか 1 種類を加えた反応を 4 種類別々に行う。各反応産物を 4 つのレーンにわけて変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離し、X 線フィルムに感光すると、1 塩基ずつ鎖長の異なるバンドがハシゴ (ラダー) 状に現れる。バンドの出現したレーンを一塩基刻みで追跡すると、それが ddNTP の取り込み位置と符合することから、塩基配列が判明するという仕組みである。

(1) 「放射性標識されたプライマー」を調製したい。以下の文章の () 内にあてはまる適語を選び、文章を完成させなさい。

オリゴヌクレオチドプライマーと (ア) 位に放射性 ^{32}P をもつ (イ) を緩衝液、(ウ) とともに混合し、プライマーの (エ) 末端をラベルした。反応後は、(オ) を行い、放射性 (イ) を分離除去した。

(ア) α 、 β 、 γ

(イ) ATP、AMP、NAD

(ウ) ポリヌクレオチドキナーゼ、DNA リガーゼ、ターミナルトランスフェラーゼ

(エ) 5'、3'

(オ) ゲルろ過、アガロースゲル電気泳動

(2) 一本鎖の鋳型 DNA の調製方法を一つ挙げなさい。

(3) 電気泳動を行う際に変性剤を添加する理由は何か？

(問題 2 : 次項に続く)

C. 次の文章を読み、(1)～(3)の問いに答えなさい。

真核生物の mRNA は染色体 DNA から転写された pre-mRNA から、アによるイントロンの除去や 5'末端へのイの付加、3'末端へのウの付加などの一連の修飾を経て作られる。アによるイントロンの除去には、当該イントロン内にある 1 箇所の (a)ヌクレオチド残基と、エキソン-イントロンの境界部分を含む 2 箇所の周辺配列が必要であり、そのような配列は U1、U2 などのエによって認識される。その際、U1 が 5'末端のエキソン-イントロン境界部を含む配列と塩基対を形成し、U2 がイントロン内の特定の配列を認識することなどによって、(b) 投げ縄 (ラリアット) 構造が形成され、それに続いてイントロンが除去される。

- (1) 文中の ア ～ エ に入る最も適切な語句をそれぞれ記せ。
- (2) 下線部 (a) に記された一ヶ所の配列のうち (b) の構造の形成の化学反応にかかわるヌクレオチド残基はなにか。アルファベット一文字で答えなさい。
- (3) ヌクレオチド残基 (a) は下線部 (b) に記された投げ縄構造に特徴的な化学結合を担う。この結合の特徴について 2 行以内で説明せよ。

(問題 2 : 終わり)

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

問題 3

A. 以下の(1)~(10)までの問いの文章を読み、続く選択肢の中から最も適切なものを選び、その記号を(1) -A、(2) -B、Dのように答えなさい。正解は一つとは限らない。

(1) ヒトゲノムの説明として正しいものを全て選びなさい。

- A. ヒト体細胞は2倍体ゲノムをもつ
- B. ヒトのゲノムはハプロイド当たり約30兆塩基対である
- C. ミトコンドリア内で機能する遺伝子産物は全てミトコンドリアゲノムにコードされる
- D. 核ゲノムとミトコンドリアゲノムのアミノ酸遺伝暗号は同じである
- E. ヒト細胞の遺伝子発現プロファイルはゲノムの塩基配列情報のみによって決定されている

(2) タンパク質の翻訳開始点の mRNA 上の塩基配列として正しいものを選びなさい。

- A. 5'-UAA-3'
- B. 5'-AGU-3'
- C. 5'-AUG-3'
- D. 5'-CAG-3'
- E. 5'-UGA-3'

(3) mRNA 上の翻訳終始コドンとして正しいものを選びなさい。

- A. 5'-UAA-3'
- B. 5'-AGU-3'
- C. 5'-AUG-3'
- D. 5'-CAG-3'
- E. 5'-UGA-3'

(4) 遺伝学の基本法則として正しいものを選びなさい。

- A. 優性の法則
- B. マーフィーの法則
- C. ガウスの法則
- D. ハーディー・ワインバーグの法則
- E. ダルトンの法則

(5) SNP (一塩基多型) について、下記の記述のうち正しいものを選びなさい。

- A. 健康なヒト集団内にも存在する
- B. ヒトの SNP は約 2 万 4 千種類存在する
- C. SNP のアレル頻度は日本人と欧米人でほぼ同程度である
- D. 個人識別にも利用される
- E. SNP は病気のリスクと関係がない

(6) ある SNP (一塩基多型) のマイナーアレル頻度が 5% のとき、この遺伝子多型がヘテロ接合体である人の頻度はどの程度か。

- A. 0.25%
- B. 4.75%
- C. 9.5%
- D. 90.25%
- E. 95%

(7) 血液型は、赤血球膜上のタンパク質の修飾の違いによって決定される。この修飾の違いは、ABO 遺伝子の遺伝子多型によって生じる。この多型について、ある国で A 型タイプのアレル頻度が 40%、B 型タイプのアレル頻度が 20% であったとき、この国の人々の血液型の推定頻度は、以下のどの組み合わせが適当か。

- A. O型16%、A型40%、B型20%、AB型24%
- B. O型16%、A型48%、B型20%、AB型16%
- C. O型32%、A型40%、B型20%、AB型8%
- D. O型48%、A型20%、B型10%、AB型22%
- E. O型72%、A型16%、B型 4%、AB型8%

(8) いとこ婚の場合、生まれる子供の常染色体劣性遺伝病の頻度が高くなる。1 万人の出生中に 1 人が患者となる常染色体劣性遺伝形式の単一遺伝子疾患があった場合、全く血縁関係のない夫婦の子供に比べ、いとこ婚の子供がこの疾患患者となる相対リスクを計算し、以下の中から最も近い数値を選びなさい。ただし保因者や患者が正常に生まれ、病的遺伝子変異のホモ接合体が全てこの病気を発症するものとする。

- A. 6.25 倍
- B. 12.5 倍
- C. 25 倍
- D. 50 倍
- E. 100 倍

(9) 私の父方の叔母が乳がんを発症し、遺伝子検査の結果、常染色体優性遺伝病である遺伝性乳がん卵巣がん症候群の原因遺伝子 **BRCA1** に、生殖細胞系列の病的変異が同定された。私の娘にその病的変異が存在する確率を求めよ。ただし、叔母以外の近親者の病歴や遺伝子型の情報が全くなく、この家系で新たな突然変異は起こらなかったものとする。

- A. 0%
- B. 6.25%
- C. 12.5%
- D. 25%
- E. 50%

(10) 常染色体優性遺伝病 X は 30 歳以後に発症し、発症頻度は年齢とともに直線的に増加して 80 歳で 100% に達する。私の母方の祖母が 75 歳でこの遺伝病 X と診断された。しかし 50 歳の母は健康で、この病気の症状や表現型はない。私が 80 歳までに X を発症する確率を計算し、以下の中から最も近い数値を選びなさい。ただし、この家系で突然変異が起こらなかったものとする。

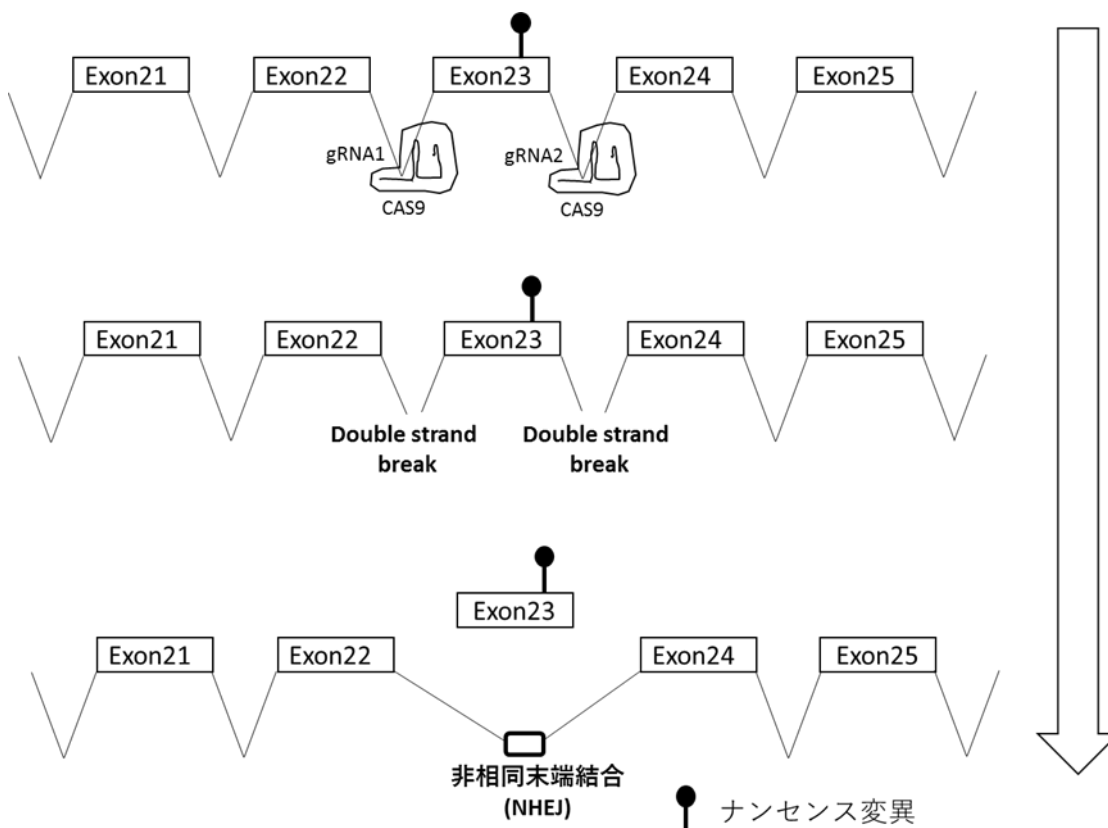
- A. 0%
- B. 12.5%
- C. 14%
- D. 19%
- E. 25%

(問題 3 : 次項に続く)

B. 遺伝子治療に関する次の文章を読み、以下の（１）～（５）の問いに答えなさい。

今日最も注目を集めているゲノム編集技術 CRISPR/Cas9 システムが、デュシェンヌ型筋ジストロフィーという疾患のモデルマウスの治療に有効であることが示された。デュシェンヌ型筋ジストロフィーは伴性劣性遺伝病で小児期より発症する。この疾患の原因は、ジストロフィンという大きな細胞内蛋白質をコードする遺伝子の異常である。ジストロフィンがない状態では、筋細胞が変性して筋力低下や筋障害を引き起こす。これまで様々な治療法が試みられたが、ジストロフィン遺伝子が大きすぎる、生涯にわたって骨格筋や心筋にジストロフィン蛋白質の発現を維持する事が困難であることなどの理由で失敗に終わっている。

CRISPR/Cas9 システムは、標的となるゲノム領域に対応した特定の塩基配列をもつ一本鎖ガイド RNA (gRNA) の存在下で、Cas9 (CRISPR-associated) ヌクレアーゼを標的 DNA 配列に誘導する。Cas9 ヌクレアーゼは、DNA 配列特異的に DNA 二本鎖切断を引き起こし、さらにこの切断部位が非相同末端結合(non-homologous end joining, NHEJ)によって修復（再結合）される。この際に生じる挿入や欠失変異などを利用して、現在多くの研究に用いられている。



デュシェンヌ型筋ジストロフィーのマウスモデルである mdx マウスは、ジストロフィン遺伝子の Exon23 にナンセンス変異を持っており、その結果ヒトと同様に筋ジストロフィー

を発症する。ある研究グループが、遺伝子治療用のアデノ随伴ウイルスベクターを用いて、CRISPR/Cas9によるゲノム編集に必要な要素を mdx マウスの筋細胞に導入した。今回の治療実験においては、一本鎖ガイド RNA を用いて Cas9ヌクレアーゼをジストロフィン遺伝子の Exon23 の両側の Intron 部分に誘導した（上図）。Cas9ヌクレアーゼによって切断を受けた DNA は、細胞が持つ非相同末端結合によって再結合され、その結果、ジストロフィン遺伝子の Exon23 を欠損したゲノム配列が再構築される。当初のゲノム編集の効率は2%程度だったが、アデノ随伴ウイルスベクターが導入後数ヶ月も筋肉内に存在しているため、ゲノム編集の効率は徐々に改善し、実際にマウスの筋症状も改善が見られた。

しかしながら、CRISPR/Cas9 を用いた治療にはいくつかの問題がある。CRISPR/Cas9 システムの精度は現在も改善されているものの、目的と異なるゲノム配列を切断する危険性がある。その為、CRISPR/Cas9 システムをヒトの治療に用いるには、安全性を更に高める必要がある。また治療中に、アデノ随伴ウイルスベクターや Cas9ヌクレアーゼ蛋白質、そしてジストロフィンに対する免疫応答の出現が懸念される。これらの問題については、色々な解決法が検討されているが、今回の研究のようにデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対して色々な治療法が開発されることが、最終的な治療の成功に繋がると期待される。

(New England Journal of Medicine 374;17 1684-1686 より改変)

参考：ヌクレアーゼ：DNA や RNA などの核酸を分解する酵素の総称

- (1) デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける遺伝子変異に関して、次の文章の() に適切な語句を選択肢から選び、1-A、2-B のように記入せよ。

ジストロフィン遺伝子の Exon 23 のナンセンス変異によって(1)が生じる結果、異常なタンパク質が作られる。さらに(2)によってジストロフィン遺伝子の mRNA が分解を受けることで、タンパク質の量にも異常が生じる。この遺伝子は X 染色体上にあるため、変異をもつ(3)の場合は正常なタンパク質が全く作られず疾患を発症する。

一方、(4)の場合は一方のアレルに変異を持っていても、もう一方のアレルから正常なタンパク質が転写翻訳されるため疾患を発症しない。伴性劣性遺伝病で(3)の発症率が 1/4000 の場合、(4)の保因者の割合はおおよそ(5)人に一人となる。但し疾患の浸透率を 100%とし、新たな突然変異を考えないものとする。

選択肢：

- A. フレームシフト、 B. 終止コドン、 C. アミノ酸変異、 D. 選択的スプライシング、
E. nonsense mediated decay、 F. epigenetic silencing、 G. micro RNA、
H. 初期化、 I. DNA メチル化、 J. ヒストンコード、
K. 1000、 L. 2000、 M. 4000、 N. 8000、
O. 男性、 P. 女性

- (2) CRIPSR/Cas9 を用いた治療法によって、Exon23 を欠損したゲノム配列が再構築される結果、なぜ症状が改善するかについて説明しなさい。
- (3) 仮に CRIPSR/Cas9 を用いた治療法を、ヒトのデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対して実施した場合、免疫応答以外にどのような問題が考えられるか。
- (4) ジストロフィンに対する免疫応答が生じる理由について述べなさい。
- (5) ジストロフィンなどの遺伝性疾患の治療以外に、CRIPSR/Cas9 の技術はどのような利用法があるか。例をひとつ挙げて答えなさい。

(問題 3 : 終わり)

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一つ選び、その記号を (1) -A のように答えなさい。

(1) I型インターフェロン (IFN) はウイルス感染に対する自然免疫応答において重要な役割を果たす。I型 IFN の作用機序に関する以下の記述のうち、正しいものはどれか。

- A. I型 IFN は、ウイルス RNA を分解するリボヌクレアーゼを活性化することにより作用する
- B. I型 IFN は、ウイルスのタンパク質分解酵素活性を阻害することにより作用する
- C. I型 IFN は、ウイルスのポリメラーゼ活性を阻害することにより作用する
- D. I型 IFN は、RNA ウイルスには作用するが、DNA ウイルスには作用しない

(2) 気道の粘膜表面には、ある特定のアイソタイプの免疫グロブリンが多量に見られる。この免疫グロブリンのアイソタイプは何か。

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

(3) 抗体あるいは補体成分 (主に C3b) が結合することによって、細菌などの微生物の食作用が増強される。この過程を何と呼ぶか。

- A. 補体活性化
- B. オプソニン作用
- C. 中和
- D. 凝集反応
- E. 沈降反応

(4) ウイルスの特徴に関する以下の記述のうち、誤っているものはどれか。

- A. ウイルスは、生きた細胞の中でしか増殖できない
- B. ウイルスは、その粒子表面に存在するタンパク質を使って宿主細胞に侵入する
- C. 抗生物質はウイルスに対して有効である
- D. ウイルスはゲノムとして DNA か RNA どちらか一方の核酸をもつ

(5) 飛沫核感染（空気感染）によって伝播するウイルスは、次のどれか。

- A. エプスタイン・バー（EB）ウイルス
- B. C型肝炎ウイルス
- C. 麻疹ウイルス
- D. ポリオウイルス
- E. デングウイルス

(6) ダニによって媒介される感染症は、次のどれか。

- A. 日本脳炎
- B. 重症熱性血小板減少症候群（SFTS）
- C. 腎症候性出血熱（HFRS）
- D. ジカウイルス感染症
- E. ウエストナイル熱

(7) B型肝炎に関する以下の記述のうち、正しいものはどれか。

- A. B型肝炎ワクチンには、免疫原として弱毒化ウイルスが含まれている
- B. B型肝炎ウイルス感染予防のためにHBs抗体含有ヒト免疫グロブリンを投与する
- C. B型肝炎ウイルスはエンベロープをもつRNAウイルスである
- D. B型肝炎ウイルスの主な伝播経路は糞口感染である

(8) 補体活性化の古典的経路は、何にC1成分が結合することで開始されるか。

- A. 抗原
- B. ハプテン
- C. B因子
- D. 抗原-IgG複合体
- E. 細菌のリポ多糖

(9) インフルエンザウイルスに関する以下の記述のうち、誤っているものはどれか。

- A. A型インフルエンザウイルスは飛沫感染によって伝播する
- B. A型インフルエンザウイルスの自然宿主はカモなどの野生水禽類である
- C. A型インフルエンザウイルスはエンベロープをもつRNAウイルスである
- D. A型インフルエンザウイルスの抗原連続変異（antigenic drift）はインフルエンザの世界的大流行の原因となる

(10) ウイルスベクターに関する以下の記述のうち、誤っているものはどれか。

- A. アデノウイルスベクターは細胞分裂の有無にかかわらず高効率に遺伝子導入が可能だが、染色体には組み込まれない
- B. レトロウイルスおよびレンチウイルスベクターは細胞分裂の有無に関わらず、目的の遺伝子を細胞のゲノムに組み込むことができる
- C. アデノ随伴ウイルスの増殖にはヘルパーウイルスが必要である
- D. 単純ヘルペスウイルスベクターは大きなサイズの外来遺伝子を組み込むことが可能であり、弱毒ウイルスによる腫瘍治療などが期待されている

(問題4：次項に続く)

B. 以下の (1) ~ (2) の問いに答えなさい。

(1) 以下の文章を読み、下線に関する問い (1-1) ~ (1-3) に答えなさい。

ウイルスがいったん細胞内に侵入すると、ウイルス感染細胞を排除するために、細胞性免疫応答が必要になる。ウイルス感染細胞が死滅すると、宿主とウイルスの両者に由来する物質を含んだ細胞破片が生じる。抗原提示細胞 (1-1) は、その細胞断片を取り込み、分解した後、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC: major histocompatibility complex) クラス II 分子に結合したペプチド断片を細胞表面に提示し、CD4⁺T 細胞と相互作用する。活性化された CD4⁺T 細胞は、サイトカインの放出を介して (1-2)、CD8⁺T 細胞を活性化し、CD8⁺T 細胞の細胞傷害性 T 細胞 (CTL: cytotoxic T lymphocyte) への分化を補助する。

細胞傷害性 T 細胞は、自身の活性化を促した MHC クラス I 分子とペプチド断片の複合体を発現した細胞を探し出し、その細胞を見つけると、さまざまな機序により破壊する (1-3)。

(1-1) 抗原提示細胞として働く細胞を三つあげよ。

(1-2) CD4⁺T 細胞により 産生されない サイトカインを一つ選び、記号で答えなさい。

- A. インターロイキン-2
- B. インターロイキン-4
- C. インターロイキン-5
- D. インターフェロンβ
- E. インターフェロンγ

(1-3) CD8⁺細胞傷害性 T 細胞 (CTL) がウイルス感染細胞を破壊するには、2通りの方法がある。それぞれの方法について 200 字以内で説明しなさい。

(2) ナチュラルキラー (NK) 細胞もある種の癌細胞やウイルス感染細胞を殺傷する能力をもつ。ナチュラルキラー (NK) 細胞に関連する以下の問いに答えなさい。

(2-1) ナチュラルキラー (NK) 細胞に関する以下の記述のうち、誤っているものを一つ選び、記号で答えなさい。

- A. CD16 (Fcγ RIII) 分子はナチュラルキラー (NK) 細胞の活性化経路の一つに関与している
- B. ナチュラルキラー (NK) 細胞は、T 細胞抗原レセプター (TCR: T cell antigen receptor) を発現している
- C. ナチュラルキラー (NK) 細胞は、B 細胞抗原レセプター (BCR: B cell antigen receptor) を発現してしない

- (2-2) ナチュラルキラー (NK) 細胞は、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞のような異常な細胞と正常な細胞を、どのようにして見分けているのかを、200 字以内で説明しなさい。

C. 以下の文書を読み、(1) ~ (3) の問いに答えなさい。

ある日、太郎くんが飼っていたマウスがひどいウイルス性下痢を起こして死んだ。太郎くんはこのマウスの便からウイルスを分離し、それをマウスとヒトの培養細胞に感染を試みたところ、ヒトの細胞は死ななかったがマウスの細胞は死んだ。そこで、死んだマウスの細胞から RNA 画分を抽出し、これをマウスとヒトの細胞内に導入したところ、どちらの細胞も死んだ。

- (1) このウイルスはどのような種類のゲノムを持つと考えられるか。理由と共に説明しなさい。
- (2) (1) で解答したウイルスで、下痢を引き起こすウイルス名を一つ書きなさい。
- (3) 分離したウイルスをかけてもヒトの細胞には感染しない理由として考えられることを書きなさい。

(問題 4 : 終わり)

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

問題 5

A. 以下の (1) ~ (10) までの問いの文章を読み、それぞれの質問に答えなさい。

(1) 体細胞を未分化状態に初期化する方法として、確立されていないものを一つ選びなさい。

- A. 酸性溶液による細胞刺激
- B. 遺伝子導入による iPS 細胞作成
- C. ES 細胞との細胞融合
- D. 核移植

(2) 次の細胞種のうち、分化が受精卵に最も近い未分化状態であると考えられるものを一つ選びなさい。

- A. ES 細胞
- B. Jurkat 細胞
- C. iPS 細胞
- D. HeLa 細胞

(3) ほ乳動物細胞における DNA のメチル化について、下記の記載で正しいものを一つ選びなさい。

- A. DNA のメチル化は遺伝子の翻訳段階で機能している
- B. DNA のメチル化は可逆的な反応である
- C. 精子や卵子の DNA は受精卵よりも低メチル化状態である
- D. 哺乳類ではすべての CpG 部位がメチル化されている

(4) 次の文章のうち、正しい記載のものを一つ選びなさい。

- A. ヒストンのアセチル化は遺伝子の転写活性に重要である
- B. ユークロマチンは凝縮度が高く転写的に非活性な状態にある
- C. ヒストンのリジンメチル化は遺伝子の翻訳を抑制する
- D. ヒストンのリジンメチル化は不可逆的な反応である

(5) 次の文章のうち、正しい記載のものを一つ選びなさい。

- A. 単為発生は自然現象であり、すべての生物種で見られる現象である。
- B. 哺乳類においても一種類の生殖細胞、すなわち二個の精子あるいは二個の卵子から個体発生は可能である。
- C. ゲノムインプリンティング（遺伝子刷り込み）には遺伝子修飾の初期化が必要である。
- D. ゲノムインプリンティングは胎盤を持つ哺乳類に特有の機構である。

(6) 次の文章のうち、正しい記載のものを一つ選びなさい。

- A. オートファジーは細胞が異物を処理する免疫機構の一つである
- B. オートファジーではミトコンドリアなどの大きな構造物は処理できない
- C. オートファジーは飢餓適応や初期胚発生に必要である
- D. ユビキチン・プロテアソーム系は非選択的なタンパク質分解系である

(7) 造血幹細胞から分化しないものを一つ選びなさい。

- A. 脂肪細胞
- B. 肥満細胞
- C. 破骨細胞
- D. 赤血球

(8) 有性生殖に関わりがないものを一つ選びなさい。

- A. 減数分裂
- B. 生殖細胞
- C. 体細胞分裂
- D. 接合子

(9) 次の文章のうち、間違っているものを一つ選びなさい。

- A. ES細胞は卵巣に存在する
- B. 表皮細胞の元になる幹細胞は真皮と表皮間の基底膜に存在する
- C. 小腸の上皮細胞の元になる幹細胞は陰窩（crypt）に存在する
- D. 赤血球や白血球の元になる幹細胞は骨髄内に存在する

(10) 神経幹細胞から分化しない細胞を一つ選びなさい。

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

(問題5: 次項に続く)

B. 次の文章を読み、以下の（１）～（７）の質問に答えなさい。

生物の特定の遺伝子の機能を調べるために、RNA 干渉 (RNAi)⁽¹⁾やノックアウトマウスなどが利用されている。ノックアウトマウスの作成には、遺伝子の相同組換え⁽²⁾⁽³⁾を利用した ES 細胞を用いた方法⁽⁴⁾が用いられている。この方法を用いて、標的遺伝子を蛍光タンパク質遺伝子と置換させるレポーターマウス⁽⁵⁾の作成も可能である。哺乳類では約 2 万 3 千個の遺伝子が存在するが、すべての遺伝子を ノックアウト⁽⁶⁾⁽⁷⁾するプロジェクトが世界規模で進行中である。

- (1) RNA 干渉とはどのような現象か。簡単に説明せよ (100 文字以内)。
- (2) 相同組換えとはどのような現象か。簡単に説明せよ (100 文字以内)。
- (3) 哺乳動物において、相同組換えが起きる生理現象として正しいものを全て選べ。
- A. 減数分裂
 - B. 体細胞分裂
 - C. 化学物質や放射線によって切断された DNA の修復
 - D. ウイルス感染
- (4) ES 細胞を用いたノックアウトマウスの作成の際に関係するマウスの種類として適切なものを一つ選べ。
- A. モザイクマウス
 - B. キメラマウス
 - C. クローンマウス
 - D. ファンシーマウス
- (5) レポーターマウスに汎用されている蛍光タンパク質として GFP が挙げられる。GFP 遺伝子はどの生物由来か、正しいものを一つ選べ。
- A. 大腸菌
 - B. 線虫
 - C. ホタル
 - D. オワンクラゲ

(6) ある遺伝子のヘテロマウスのオスとメスを交配させたが、ノックアウトマウスは生まれてこなかった。その理由はどのような可能性が考えられるか、50文字以内で説明せよ。

(7) 上記の(6)のような場合、ノックアウトマウスを作出するためにはコンディショナルターゲットを用いる。コンディショナルターゲットにはどのような方法があるか、そのうち一つについて100文字以内で説明せよ。

(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一つ選び、(1)-Aのように答えなさい。

(1) 癌の罹患者数が増加している原因として最もふさわしいものはどれか。

- A. 大気汚染の減少
- B. 平均寿命の延長
- C. 禁煙や分煙の推進
- D. 交通網の発達

(2) 癌の治療が難しい理由としてふさわしくないものはどれか。

- A. 遠隔臓器への転移
- B. 癌の個人差
- C. 癌遺伝子の空気感染
- D. 遺伝子異常の蓄積

(3) 癌増殖を促進する生体内反応はどれか。

- A. 免疫寛容
- B. アポトーシス
- C. 細胞老化
- D. 細胞萎縮

(4) 癌遺伝子産物 Src に関する学術論文での表記には、v-Src と c-Src のように「v」とか「c」がつくことがある。これら「v」や「c」の意味として正しいものはどれか。

- A. 「v」は viral を意味し、「c」は cancerous を意味する
- B. 「v」は viral を意味し、「c」は cellular を意味する
- C. 「v」は venous を意味し、「c」は cancerous を意味する
- D. 「v」は venous を意味し、「c」は cellular を意味する

(5) 癌抑制遺伝子産物の機能としてふさわしくないものはどれか。

- A. 癌化した細胞の増殖を抑制する
- B. 癌化した細胞の細胞死を抑制する
- C. DNA のミスマッチを修復する
- D. 細胞周期を停止させる

(6) 癌における上皮間葉転換に関して、以下の記述のうち誤っているものはどれか。

- A. 上皮間葉転換により癌の転移や浸潤が亢進する
- B. 上皮間葉転換は癌のカドヘリンの発現様式と関係する
- C. 上皮間葉転換により癌細胞の抗がん剤感受性が高まる
- D. 上皮間葉転換により癌細胞はより未分化な状態となる

(7) micro RNA(miRNA)と癌に関する以下の記述のうち正しいものはどれか。

- A. miRNA は遺伝子発現に対し抑制的に作用し、癌化した細胞においては miRNA の発現は低下している
- B. miRNA は相補的な特定の messenger RNA (mRNA)に作用し、がんの標的治療のための核酸医薬として有望視されている
- C. 癌細胞由来の miRNA は末梢血中からも検出され、その解析が癌の診断に有望視されている
- D. miRNA の長さは 20~25bp であり、mRNA の分解産物である

(8) エピゲノム異常を標的とした癌の治療薬の例として該当しないものは次のどれか。

- A. DNA メチル化酵素阻害剤
- B. ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤
- C. ヒストンアセチル化酵素阻害剤
- D. DNA ポリメラーゼ阻害剤

(9) 癌幹細胞の性質としてふさわしくないものはどれか。

- A. 転移能の喪失
- B. 自己複製能
- C. 非対称性の分裂
- D. 抗がん剤や放射線に対する強い抵抗性

(10) 腫瘍組織内には様々な宿主正常細胞が含まれており、こうした宿主正常細胞により制御される癌微小環境が癌悪性化に関与している。この癌微小環境に関する以下の記述のうち、正しくないものはどれか。

- A. 癌微小環境が癌細胞の多様性を生み出している
- B. 癌微小環境により癌細胞の均一性が保たれている
- C. 腫瘍組織内に含まれる制御性 T 細胞(Treg)は癌の増殖を促進している
- D. 腫瘍組織内の癌関連線維芽細胞(CAF)は癌の悪性化に関与している

(問題 6 : 次項に続く)

B. 以下の文章を読み、番号を付けた下線部に関連する以下の問い（1）～（4）に答えなさい。

癌分子標的治療薬は、癌治療成績の向上に多大な貢献を果たしている。こうした癌分子標的治療薬は、癌で特異的に変異している遺伝子産物または正常組織と比べ癌で高発現している分子などを標的 ⁽¹⁾ にした薬剤として開発され、主に標的分子の機能を阻害することで抗腫瘍効果を発揮⁽²⁾する。しかし、抗腫瘍効果の高い癌分子標的治療薬も万能ではなく、癌分子標的治療薬が効かない耐性化した癌細胞が数年以内に出現して再発が生じる。これまでの様々な研究から、癌分子標的治療薬耐性に関わる様々な分子機構 ⁽³⁾ が同定され、その耐性化機構を標的とした耐性克服薬のスクリーニング ⁽⁴⁾ が進められている。

- (1) 癌分子標的薬の開発とともに「個別化医療」の必要性が高まりつつある。癌分子標的薬の観点から、個別化医療について 200 字以内で説明せよ。
- (2) 臨床ですでに用いられている癌分子標的治療薬の 1 つに、イマチニブ / Imatinib という Bcr-Abl という癌遺伝子産物を標的にして開発された薬剤がある。Bcr-Abl がどのような分子であり、イマチニブ / Imatinib が Bcr-Abl のどのような機能を標的にして開発されたのか、200 字以内で説明せよ。
- (3) 癌分子標的治療薬が効かなくなる分子機構のひとつとして、標的分子の遺伝子変異が原因となるものがある。この標的分子の遺伝子変異を起点として治療薬耐性化が起こる機構を、200 字以内で説明せよ。
- (4) 耐性克服薬などのスクリーニング手法のひとつに、ドラッグ・リポジショニング (Drug Repositioning) という手法がある。このドラッグ・リポジショニングとは、安全性評価では問題なかったが臨床試験で薬効を示すことができなかった化合物や他の疾患に用いられている薬剤などを集めたライブラリーを用いてスクリーニングする手法である。ドラッグ・リポジショニングは、効能や安全性が未知の新規化合物を集めたライブラリーをスクリーニングする手法と比較した場合、どのような利点があるのかを 200 字以内で説明せよ。

(問題 6 : 終わり)

問題 7

(1) 整数 x が与えられたときに多項式 $f = \sum_{i=0}^n a_i x^i$ ($n, a_i (0 \leq i \leq n)$ は自然数) を計算する方法を考
える。扱う値の桁数に関わらず、1回の2つの値の加算または乗算は単位時間で完了するもの
として以下の問いに答えよ。

(A) $f_i = a_i x^i$ とおく。 f_0, f_1, \dots, f_n の値を個別計算し、最後に $f = \sum_{i=0}^n f_i$ を計算するアルゴリ
ズムの n に対する時間計算量を答えよ。

(B) $g_i = \begin{cases} a_n & (i = n \text{ のとき}) \\ g_{i+1}x + a_i & (i < n \text{ のとき}) \end{cases}$ とおく。このとき $f = g_0$ が成り立つ。 g_n, g_{n-1}, \dots, g_0 の値を
この順に計算し g_0 すなわち f を求めるアルゴリズムの n に対する時間計算量を答えよ。

(2) 2^{n+1} ビット整数 a, b それぞれに対して上位 2^n ・下位 2^n ビットを a_{hi}, b_{hi} および a_{lo}, b_{lo} とおく。 n が
非常に大きい場合に a, b の積を計算したい。乗算と比べて加算やシフト演算に必要な計算時間は
無視できるものとして以下の問いに答えよ。

(A) 2^{n+1} ビット整数の乗算は以下の式により 2^n ビット整数の乗算で構成できる。

$ab = r_2 2^{2n} + r_1 2^n + r_0$ 、ただし $r_2 = a_{hi} b_{hi}$ 、 $r_1 = a_{hi} b_{lo} + a_{lo} b_{hi}$ 、 $r_0 = a_{lo} b_{lo}$ 。この操作を再帰的に
繰り返すことで1回の乗算で扱う数字を計算機の基本語長以下に小さくすることができる。
 2^{n+1} ビット整数の乗算計算に必要な基本語長の乗算回数を $T(2^{n+1})$ としたとき、 $T(2^{n+1})$ を
 $T(2^n)$ の式で表せ。

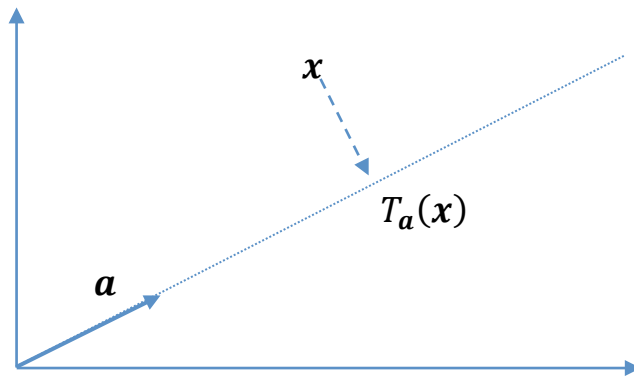
(B) (A) で答えた再帰方程式を解き、 $T(2^n)$ をランダウの O 記法で示せ。

(C) (A) の計算において、 $r_1 = r_2 + r_0 - (a_{hi} - a_{lo})(b_{hi} - b_{lo})$ として計算することで乗算回数を減ら
すことができる。この場合の $T(2^n)$ をランダウの O 記法で示し、それを証明せよ。

問題 8

線形代数に関する以下の設問に答えよ。

- (1) \mathbf{o} を原点を表す平面ベクトルとし、 \mathbf{a} を \mathbf{o} でない平面ベクトルとする。平面上の点 \mathbf{x} の \mathbf{a} に関する正射影を、 $T_a(\mathbf{x})$ と表す。このとき、以下が成り立つことを証明せよ。
- (1.1) 任意の平面ベクトル \mathbf{x} に対して、 $T_a(T_a(\mathbf{x})) = T_a(\mathbf{x})$
- (1.2) \mathbf{b} を \mathbf{o} でない平面ベクトルとし、 \mathbf{a} と直交しているとする。このとき、 $T_b(T_a(\mathbf{x})) = \mathbf{o}$



- (2) 実対称行列 P が、 $P^2 = P$ を満たすとする。 P の固有値は0または1であることを示せ。
- (3) 三次元空間における二次元部分空間の基底を表す列ベクトルを $\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2$ とする。この部分空間への射影行列を行列 $A = [\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_2]$ を用いて表せ。

問題 9

M を $n (\geq 1)$ 個の異なる整数値からなる配列とする。 M を昇順に並べるクイックソートとは、以下の 3 ステップからなるアルゴリズムである。

- A) M から元 x を選択し除く。 x をピボットと呼ぶ。
- B) M を x 以下の元からなる配列 M_1 と、 x 以上の元からなる配列 M_2 へ分ける。
- C) M_1 と M_2 をクイックソートで昇順にし、 M_1, x, M_2 をつなげ、答えとして返す。

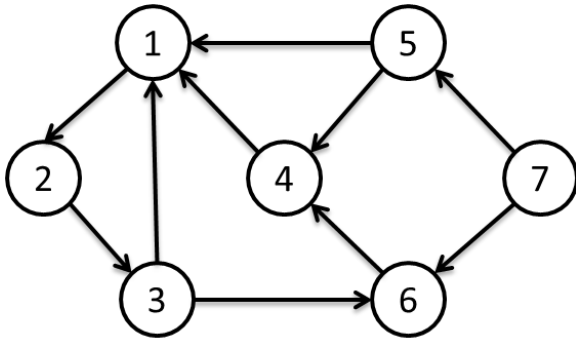
以下の問に答えよ。

- (1) クイックソートのステップ B を実装する手続きを記述せよ。
- (2) M の最初のを必ずピボット x とするとき、最悪計算時間が $O(n^2)$ となる配列の例を示し、なぜ $O(n^2)$ となるかを証明せよ。
- (3) ステップ A で M の位置を無作為に選び、その元をピボット x とするとき、どのような配列に対しても、平均計算時間が $O(n \log n)$ となることを示せ。
- (4) 配列の中で小さい方から $k (1 \leq k \leq n)$ 番目の要素を、平均計算時間 $O(n)$ で計算するアルゴリズムを示し、なぜ $O(n)$ であるかを証明せよ。

問題 1 0

グラフ上の頂点 i から頂点 j への最短距離は、 i から j への経路のうち辺の数が最小となる経路の辺の数で定義する。ただし、そのような経路が存在しない場合には最短距離は $+\infty$ 、 i と j が同じ場合には最短距離は 0 とせよ。

(1) 以下の有向グラフについて考える。



(A) このグラフの隣接行列を示せ。

(B) 頂点 i から頂点 j への最短距離を行列の要素 $s_{i,j}$ とする行列 S をこのグラフについて示せ。

(2) 頂点集合 $V = \{1, 2, \dots, n\}$ 、辺集合 E からなる単純な有向グラフ $G = (V, E)$ が与えられている。また、 E は行列 $D^{(0)} = (d_{i,j}^{(0)})$, $d_{i,j}^{(0)} = \begin{cases} 0 & (i = j \text{ のとき}) \\ 1 & (\text{辺 } i \rightarrow j \text{ が存在するとき}) \\ +\infty & (\text{それ以外するとき}) \end{cases}$

の形で与えられているものとする。

(A) 頂点集合 $V_{i,j}^{(k)} = \{1, 2, \dots, k\} \cup \{i, j\}$ とする。また、 E の辺で始点と終点が両方とも $V_{i,j}^{(k)}$ に含まれる辺の集合を $E_{i,j}^{(k)}$ とする。有向グラフ $G_{i,j}^{(k)} = (V_{i,j}^{(k)}, E_{i,j}^{(k)})$ 上で頂点 i から頂点 j までの最短距離を $d_{i,j}^{(k)}$ とし、行列 $D^{(k)} = (d_{i,j}^{(k)})$ と定義する。 $D^{(1)}$ を $D^{(0)}$ を用いてあらわせ。

(B) 以下の式を用いて $D^{(k)}$ から $D^{(k+1)}$ を計算することができる。下記の空欄に当てはまる式を答えよ。

$$d_{i,j}^{(k+1)} = \min\left(d_{i,j}^{(k)}, \boxed{} + \boxed{}\right)$$

(C) G が与えられたとき全頂点对間の最短距離を計算するアルゴリズムと、その n に対する時間計算量を示せ。

問題 1 1

$S = \{V_1, V_2, V_3, \dots\}$ を確率 p で値 1 をとり、確率 $(1 - p)$ で値 0 をとる、互いに独立な確率変数の列とする ($0 < p < 1$)。実数列 X_i ($i = 0, 1, 2, \dots$) を以下で定義する。

$$X_0 = 1$$

$$X_i = aX_{i-1} + V_i, (i \geq 1)$$

但し、 a は正の実数とする。以下の問に答えよ。

- (1) X_1 の期待値 $E(X_1)$ を求めよ。
- (2) X_1 の分散 $\text{Var}(X_1) = E(X_1^2) - (E(X_1))^2$ を求めよ。
- (3) X_i を a と S の要素で表わせ ($i \geq 1$)。
- (4) $E(X_i)$ を求めよ ($i \geq 1$)。
- (5) $x_\infty = \lim_{i \rightarrow \infty} E(X_i)$ を a と p の関数として求めよ。

問題 1 2

与えられた文字列 $x = x_1 \dots x_m$ の部分文字列の中で、最長の回文を求めるアルゴリズムを考える。

ただし、文字列 $y = y_1 \dots y_n$ が回文であるとは、任意の j ($1 \leq j \leq n$) について $y_j = y_{n+1-j}$ が成り立つ

ことであると定義する。任意の 1 文字からなる文字列は回文であり、2 文字からなる文字列 $y_1 y_2$ は $y_1 = y_2$ であるときに限り回文である。

以下の問いに答えよ。

(1) $x_i \dots x_j$ が回文であるとき $x_{i-1} \dots x_{j+1}$ が回文となる必要十分条件を示せ。

(2) $x_i \dots x_j$ が回文であるとき 1、そうでないとき 0 となる変数 $R(i, j)$ ($1 \leq i \leq m, i \leq j \leq m$) に関する、以下の漸化式の空欄 $\boxed{\text{A}}$ 、 $\boxed{\text{B}}$ 、 $\boxed{\text{C}}$ に入れるべき式を示せ。ただし、 $\delta(a, b)$ は $a = b$

であるとき 1、それ以外するとき 0 に値をとる。

$$R(i-1, \boxed{\text{A}}) = \delta(\boxed{\text{B}}, x_{j+1})R(\boxed{\text{C}}, j)$$

(3) $R(i, j)$ ($1 \leq i \leq m, i \leq j \leq m$) を上の漸化式を用いた動的計画法で計算するために、 $R(i, j)$ に与えるべきすべての初期値と、漸化式を実行する手順を示せ。

(4) $R(i, j)$ ($1 \leq i \leq m, i \leq j \leq m$) からどのようにして、文字列 $x = x_1 \dots x_m$ の部分文字列で、最長の回文を求めれば良いか説明せよ。