

【1】解答例

- ア セルロース
イ ペクチン
(ア、イは順不同)
ウ リグニン
エ コラーゲン
オ インテグリン
カ フィブロネクチン
キ 密着結合
ク 接着結合
ケ デスモソーム結合、デスモソーム
(ク、ケは順不同)
コ ギャップ結合
サ クロロディン
シ オクルロディン
(サ、シは順不同)
ス サイクリン
セ リン酸
ソ 糖、デオキシリボース
タ 塩基
(セ、ソ、タ、は順不同)
チヌクレオソーム
ツ テロメラーゼ
テ アミノアシル tRNA 合成酵素
ト 転写基本因子、転写因子
ナ 自然選択、自然淘汰
ニ ゲノム編集
ヌ 位置
ネ モルフォゲン
ノ 位置価

【2】解答例

問1

(ア) 遺伝子重複 (重複も可) (イ) トランスポゾン (動く遺伝因子または転移因子も可) (ウ) 水平伝播 (エ) 生殖

問2

遺伝子 *a* と遺伝子 *b*、遺伝子 *a* と遺伝子 *c* では、両方欠失した際の点変異頻度と単独欠失の点変異頻度が異なることから、各々異なる修復経路で働いていると考えられる。遺伝子 *a* と遺伝子 *b* の両方を欠失した際の点変異頻度は、単独欠失の点変異頻度の和よりも著しく高くなることから、遺伝子 *a* が働く修復経路と遺伝子 *b* が働く修復経路は修復する DNA 損傷がある程度共通しており、お互い補い合う関係であると考えられる。一方、遺伝子 *a* と遺伝子 *c* の両方を欠失したときの点変異頻度は単独欠失の点変異頻度の和となることから、遺伝子 *a* が働く修復経路と遺伝子 *b* が働く修復経路は独立しており、異なる DNA 損傷を修復していると考えられる。

遺伝子 *a* と遺伝子 *d* は単独欠失の点変異頻度が同一であり、これらの遺伝子を両方欠失した際の点変異頻度も単独欠失の点変異頻度と同じであることから、遺伝子 *a* と遺伝子 *d* は同じ修復経路で働いていると考えられる。

問3

真核生物ではクロマチン構造が遺伝子発現に多くの影響を与える。活発に転写されている領域のクロマチン構造はあまり凝集していない（ユークロマチン領域）。それに対して、クロマチン構造が極めて凝集している領域（ヘテロクロマチン領域）では転写が抑制される。

ade1 遺伝子はもともとユークロマチン領域にあり、アデニン生合成に必要な遺伝子産物が転写されていたため、この分裂酵母はアデニンの生合成が可能であり、生育にアデニンを必要とはしなかったと考えられる。しかし *ade1* 遺伝子をヘテロクロマチン領域に移動させたためクロマチン構造の凝縮による転写の抑制が起き、その分裂酵母株は生育にアデニンが必要となったと考えられる。

ただし、*ade1* 遺伝子の働きがアデニン生合成の抑制であると仮定した場合は、*ade1* 遺伝子がヘテロクロマチン領域からユークロマチン領域へ移動したことにより *ade1* 遺伝子が転写されるようになったためという可能性も考えられる。

問 4

エキソンに起きた変異の方が細胞の性質の変化を引き起こす可能性が高いと考えられる。エキソンは遺伝子内の翻訳領域、イントロンは非翻訳領域である。エキソン内の変異はその遺伝子がコードするタンパク質のアミノ酸配列や長さを変化させることがあるため、細胞の形質を変化させる可能性が高い。逆にイントロンに起きた小さな変異はその遺伝子がコードするタンパク質には大きな影響を与えないことが多いため、細胞の形質が変化する可能性は低い。

【3】 解答例

問1

- (a) 粗面
- (b) リボソーム
- (c) シグナル配列
- (d) トランスロコン
- (e) シグナルペプチダーゼ
- (f) COPII
- (g) 分泌

問2

膵臓ランゲルハンス島の β 細胞（B細胞）

問3

- (1) 分子シャペロン
- (2) BiP 等

問4

小胞体内部で正確に構造を形成できなかったタンパク質は、細胞質に輸送され、細胞質でプロテアソームにより分解される。小胞体関連分解と呼ばれる。

問5

融合する2つの膜上のSNAREが特異的な組み合わせで結合し、構造変化により膜融合を促進することで、細胞内で特異的に膜輸送がおきる。その他、Rab-GTPase やテザリング因子等の因子群も関与する。

問6

ステロイドホルモンは細胞膜を通過し細胞内の受容体と結合するのに対して、細胞膜を通過できないペプチドホルモンは、細胞膜に局在する受容体の細胞外ドメインに結合し、受容体が膜を貫通していることから細胞内に刺激を伝達し、下流の細胞内シグナル経路を活性化する。

【4】 解答例

問1

動物組織を構成する様々な細胞種に分化する能力（多分化能）を持ちながら、自己再生能力により自らを複製することができる細胞。

問2

ア 組織幹細胞（成体幹細胞、体性幹細胞） イ ニッチ（幹細胞ニッチ）
ウ 造血 エ 骨髄（造血幹細胞ニッチ） オ グリア細胞 カ 胚性幹細胞（ES細胞） キ iPS細胞（誘導多能性幹細胞、人工多能性幹細胞、iPSC）

問3

- ・成体から材料を採取するため、入手が比較的容易である。
- ・患者本人の細胞を材料とすることができるため、免疫拒絶反応が起こりにくい。
- ・ES細胞と比べて、倫理的な問題が少ない。

問4

（1）患者から皮膚の細胞を採取し、培養する。Oct3/4, Sox2, Klf4(c-Myc)の遺伝子をウイルスベクターにより導入し、iPS細胞を作製する。病態が現れる細胞に分化させる（たとえば、レチノイン酸投与により、神経細胞に分化させる）。分化させた細胞のRNA sequenceにより、分子病態を明らかにする。分化させた細胞の表現型を確認する。確認した表現型や分子病態をバイオマーカーとして、分化させた細胞にケミカルライブラリーを投与し、表現型や分子病態を正常化させる薬剤をスクリーニングする。

（2）このようなiPS細胞を用いた創薬方法は、分子病態が明らかでない稀少疾患を対象とするときに、数少ない患者からのiPS細胞作製により創薬が期待できる。また、複数の要因による病態が考えられる疾患では、患者の分子病態に合わせたオーダーメイド創薬が可能となる。

問5

妊娠マウスから初期胚を単離し、改変ES細胞を初期胚に注入し、一部が改変ES細胞由来の初期胚を作製する。この初期胚を偽妊娠マウスの子宮に導入し、出産させる。産まれてきたキメラマウスを野生型マウスと交配し、F1世代マウスを作る。全細胞で1対の対立遺伝子のうち一方が改変遺伝子に変わったヘテロ変異マウスを選び、ヘテロ変異マウス同士で交配させ、F2世代マウスを作ると、全細胞で両方の対立遺伝子が正常遺伝子から改変遺伝子に変わったホモ変異マウスが4分の1の確率で得られる。

【5】 解答例

A

問1

ア：一次、イ：二次、ウ：三次、エ：四次、オ：共鳴、カ：二重、キ：水素

問2

イオン結合：多くのタンパク質は生体中で中性の水溶液中に溶解しており、このような環境下ではアスパラギン酸やグルタミン酸の側鎖のカルボキシ基は解離し、負に荷電している。一方、リジンやアルギニンは水素イオンを結合して正に荷電している。これら正と負の電荷が引き合うことによって形成されるのがイオン結合である。

疎水性相互作用：水分子と水素結合をすることができない非極性の疎水性のアミノ酸残基は水溶液中では水との接触面をできるだけ小さくするように集合する。水溶性の球状タンパク質では、疎水性のアミノ酸残基は内部に集合し、タンパク質の芯を形成し、タンパク質全体の構造を支える役割を担っている。

ジスルフィド結合：タンパク質中の2組のシステインのチオール基が酸化されてできる共有結合でS-S結合ともいう。水素結合やイオン結合に比べて強固なため、タンパク質の立体構造の安定化に大きな役割を果たす。

問3

X線結晶構造解析：目的とするタンパク質等の生体高分子の純度を高めて結晶を作製する。結晶内ではタンパク質が規則正しく配列しているので、結晶にX線を照射すると結晶内で並んだ分子によってX線が回折される。結晶を回転させながら、様々な角度で回折実験を行い、回折X線を検出器で記録して回折強度データを集める。その後、分子置換法や重原子同型置換法、異常分散法などにより位相を決定すると電子密度が得られるので、これに従って分子モデルを構築することでタンパク質の構造が決定できる。得られる構造は結晶内で配向した分子の平均構造である。

クライオ電子顕微鏡単粒子解析：単離されたタンパク質等の生体高分子を急速凍結することにより薄い氷の中に包埋し、試料を電子顕微鏡で直接観察する(氷包埋法)。氷包埋した試料中には様々な配向の分子が存在するので、それらの像をなるべく様々な角度からたくさん取得する。その後、計算機上で3次元像再構成を行うことによって分子の立体構造を決定する手法である。

B

問1

a: $(k_{-1} + k_{+2}) / k_{+1}$ 、b: k_{-1} / k_{+1} 、c: 高い (大きい)

問2

基質が酵素に比べて過剰に存在する条件下では、ESの生成速度と解離速度は

等しいので、

$$k_{+1} [E] [S] = (k_{-1} + k_{+2}) [ES] \quad (1)$$

となる。

$$\begin{aligned} \text{酵素の初期濃度は、} & [E]_0 = [E] + [ES] \Rightarrow [E] = [E]_0 - [ES] \quad (2) \\ \text{基質の初期濃度は、} & [S]_0 = [S] + [ES] \end{aligned}$$

であるが、 $[S]_0 \gg [E]_0 > [ES]$ なので、

$$[S]_0 \cong [S] \quad (3)$$

となり、(1) 式に (2) と (3) を代入すると下記のように表すことができる。

$$k_{+1} ([E]_0 - [ES]) [S]_0 = (k_{-1} + k_{+2}) [ES] \quad (4)$$

式を変形すると、 $k_{+1} [E]_0 [S]_0 - k_{+1} [ES] [S]_0 = k_{-1} [ES] + k_{+2} [ES]$

$$[ES] (k_{-1} + k_{+2} + k_{+1} [S]_0) = k_{+1} [E]_0 [S]_0$$

両辺を k_{+1} で割ると、 $[ES] \{ (k_{-1} + k_{+2}) / k_{+1} + [S]_0 \} = [E]_0 [S]_0$

$(k_{-1} + k_{+2}) / k_{+1} = K_m$ なので、以下のように書き換えることができる。

$$[ES] (K_m + [S]_0) = [E]_0 [S]_0$$

$$[ES] = [E]_0 [S]_0 / (K_m + [S]_0) \quad (5)$$

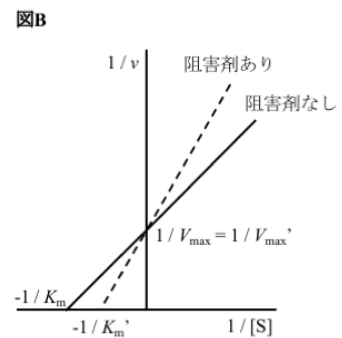
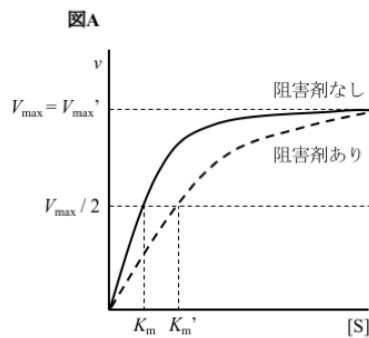
酵素反応速度は $v = k_{+2} [ES]$ であるから、(5) を代入すると、

$$v = k_{+2} [E]_0 [S]_0 / (K_m + [S]_0)$$

となる。

問 3

活性中心に基質と阻害剤が競合して結合する拮抗阻害では、阻害度は阻害剤濃度と基質濃度によって決まる。したがって、十分に基質濃度が高ければ V_{max} は変化せず、 K_m のみ大きくなる。



【 6 】 解答例

問 1

RNA-seq は、似た配列をもつ転写産物によるクロスハイブリダイゼーションの影響を受けないため特異性が高く、バックグラウンドノイズやシグナル飽和ノイズの影響が低いため、定量性に優れる。また、参照配列を必要とする転写産物特異的なプローブを設計する必要がないので、新規転写産物 (他、遺伝子融合、未知の多型による発現の違いなど)を検出することができる。

問 2 $n_i/(N/10^6 * L_i/10^3)$

問 3

1) 7789396

転写の向き (strand) が、 '+' のため、 chromStart 列が転写開始点。これは 0-based coordinate のため、1 足す

2) 2103 bp

blockSizes の数字をすべて足したもの

3) 219 bp

5' UTR は最初の exon にのみあるので、7789614 (thickStart) - 7789395 (chromStart)

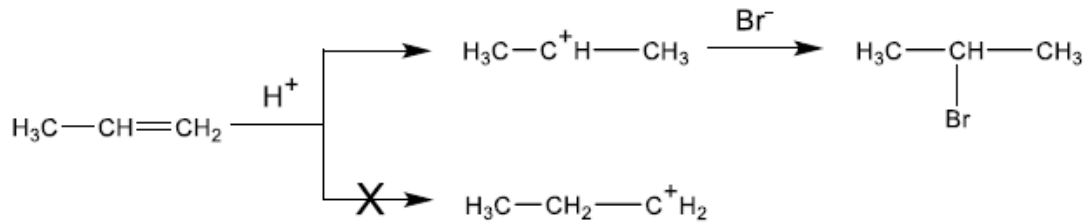
問 4

FPKM 値が得られている転写産物すべてについて、それぞれ遺伝子注釈の転写開始点の位置を基に、転写開始点近傍 (例えば転写開始点-1kb ~ 1kb の範囲) にマップされたリードの数を数え tag count とする。横軸を、全転写産物を発現量 FPKM が低い順から並べた時の順位 (もしくは対数変換した FPKM+1)、縦軸を tag count とするような散布図を図示する。この図が、右肩上がりの分布になっていれば仮説の通り、目的のヒストン修飾の度合いと転写量が正の相関を示していることがわかる。

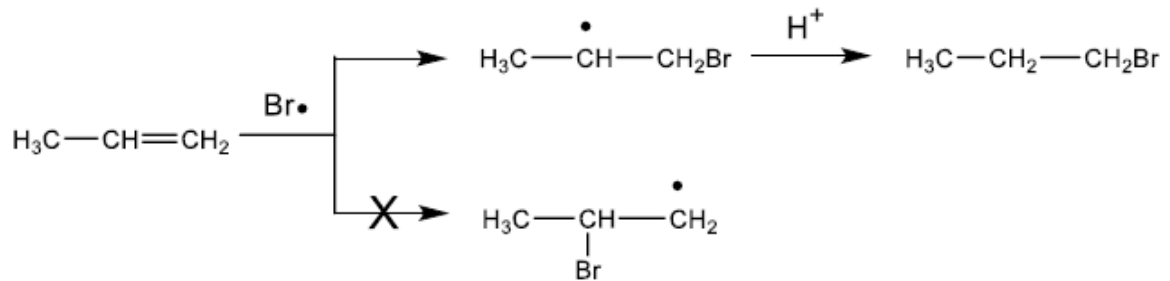
(他、FPKM の値やその大きさの順位によって、転写産物をいくつかのグループに分け、tag count の箱髭図を書く。転写量の順位順に、tag count の転写開始点周辺での密度を示すヒートマップを示す、などがある)

【7】 解答例

問 1

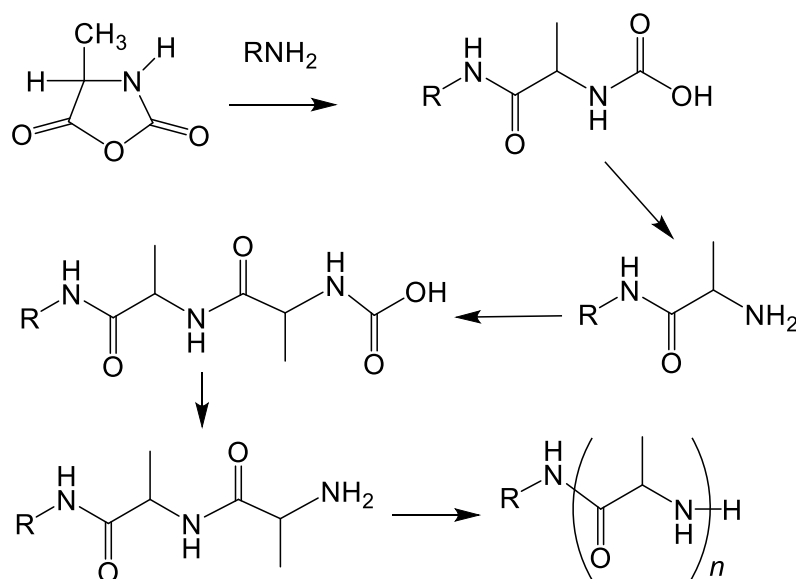


過酸化物が無いときには求電子付加反応により臭化イソプロピルが生成する。これはイソプロピルカチオン（第二級カチオン）が *n*-プロピルカチオン（第一級カチオン）よりも速く生成するからである。



臭化水素のアルケンへの付加反応では過酸化物効果が見られる。ラジカル反応では第二級遊離基が第一級遊離基よりも速く生成するため、臭化 *n*-プロピルが生成する。

問 2



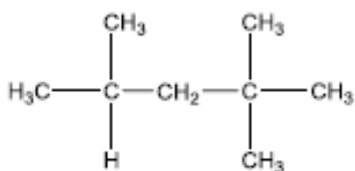
アラニン

-*N*-カル

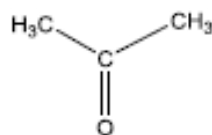
ボン酸無水物に一級アミンを加えると、五員環が開裂する。生成したカルバミン酸は不安定で、脱炭酸反応により新たに一級アミンが生成する。このアミンが五員環開環反応を促し、ポリアラニン誘導体が得られる。

問 3

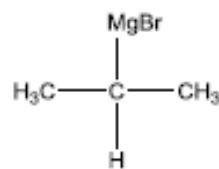
A



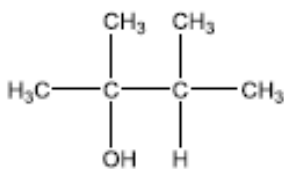
B



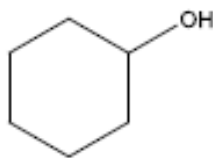
C



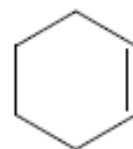
D



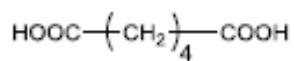
E



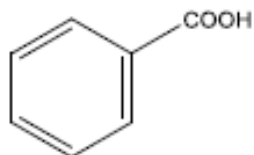
F



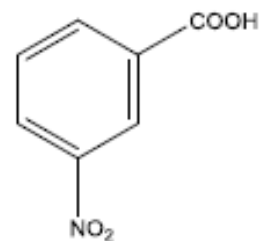
G



H



I



【 7 】 解答例

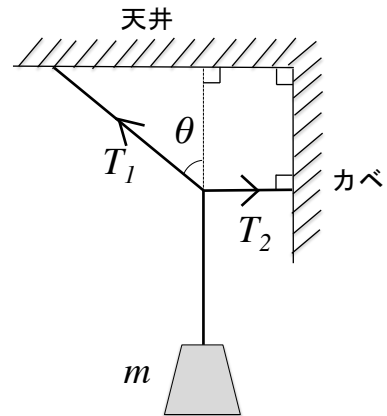
問1 時刻 t における位置が、二次元極座標 (r, ϕ) を用いて、 $r=A, \phi=\omega t$ と与えられる質点がある。この質点の加速度の大きさと方向を求めよ。 A と ω は定数である。

位置の x, y 座標は、 $(x, y) = (A\cos\omega t, A\sin\omega t)$ 。

加速度は、 $(d^2x/dt^2, d^2y/dt^2) = (-A\omega^2\cos\omega t, -A\omega^2\sin\omega t)$ 。

答： 大きさは $A\omega^2$ で、加速度は動径 r の原点 $r=0$ に向かう方向。

問2 図のように3本のヒモで質量 m の重りが吊つてある。重力加速度を g とする。ヒモ1は天井と角度 θ をなす ($0 < \theta \leq \pi/2$)。ヒモ2は天井と垂直なカベから水平に張っている。この系が釣り合いの状態にあるとして、ヒモ1に生じる張力 T_1 およびヒモ2に生じる張力 T_2 を、 m, g, θ を用いて表せ。



力の釣り合いの式を水平方向と垂直方向について立てると、

$$\begin{cases} T_1 \cos\theta = mg \\ T_1 \sin\theta = T_2 \end{cases}$$

答： $T_1 = mg/\cos\theta, T_2 = mg \tan\theta$,

問3 以下の運動方程式(1)の時間発展を表す解として $x(t) = \exp(\lambda t)$ がある。 λ を ω を用いて表せ。

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -\omega^2 x \quad (1)$$

$x(t) = \exp(\lambda t)$ を式(1)へ代入すると、

$$\lambda^2 \exp(\lambda t) = -\omega^2 \exp(\lambda t)$$

答： $\lambda = \pm i\omega$

問4 式(1)の時間発展を表す一般解を λ は用いずに ω と t を用いて求めよ。必要な定数（積分定数）があれば、適宜定義した上で用いること。

時間発展の一般解は、問3で求めた2つの解の和となる。その係数を C_1, C_2 と定義すると、

答: $x(t) = C_1 \exp(i\omega t) + C_2 \exp(-i\omega t)$.

オイラーの公式 $\exp(i\omega t) = \cos(\omega t) + i \sin(\omega t)$ を用いて、以下に変形もできる。

$$x(t) = (C_1 + C_2)\cos(\omega t) + i(C_1 - C_2)\sin(\omega t).$$

問5 問4について、 $t=0$ における2種類の初期条件 $(x, dx/dt)=(0, 1)$ および $(x, dx/dt)=(2, 0)$ それぞれに対する $x(t)$ を求めよ。問4で定数を定義した場合にはその定数は用いてはならない。

速度の一般解は、

$$dx/dt = -(C_1 + C_2)\omega \sin(\omega t) + i(C_1 - C_2)\omega \cos(\omega t).$$

初期条件 $(x, dx/dt)=(0, 1)$ を位置と速度の一般解に代入すると、

$$0 = (C_1 + C_2).$$

$$1 = i(C_1 - C_2)\omega.$$

$C_1=i/2\omega, C_2=-i/2\omega$ となるので、

答: $x(t) = \frac{\sin(\omega t)}{\omega}$.

初期条件 $(x, dx/dt)=(2, 0)$ を位置と速度の一般解に代入すると、

$$2 = (C_1 + C_2).$$

$$0 = (C_1 - C_2)\omega.$$

$C_1=1, C_2=1$ となるので、

答: $x(t) = 2\cos(\omega t)$.

問6 空気抵抗などの動摩擦が働く場合には、運動方程式は以下の式(2)で与えられる。 γ は摩擦係数である。(2)の時間発展を表す解として $x(t) = \exp(\lambda t)$ がある。 λ を ω と γ を用いて表せ。

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -\gamma \frac{dx}{dt} - \omega^2 x \tag{2}$$

$x(t) = \exp(\lambda t)$ を式(2)へ代入すると、

$$\lambda^2 \exp(\lambda t) = -\lambda \gamma \exp(\lambda t) - \omega^2 \exp(\lambda t).$$

$$\lambda^2 = -\lambda \gamma - \omega^2.$$

答: $\lambda = \frac{-\gamma \pm \sqrt{\gamma^2 - 4\omega^2}}{2}$.

問7 問6について、 $(\gamma, \omega) = (2, 2), (5, 2)$ の2通りの場合それぞれについて、 $t=0$ における初期条件 $(x, dx/dt) = (0, 2)$ に対する $x(t)$ を求めよ。それぞれの時間発展の違いを簡単に述べよ。

$(\gamma, \omega) = (2, 2)$ の場合には、

$$\lambda = \frac{-2 \pm \sqrt{4 - 16}}{2} = -1 \pm \sqrt{3}i.$$

問4と同様に一般解は定数 C_1, C_2 を用いて、

$$x(t) = C_1 \exp((-1 + \sqrt{3}i)t) + C_2 \exp((-1 - \sqrt{3}i)t) = \exp(-t) (C_1 \exp(\sqrt{3}it) + C_2 \exp(-\sqrt{3}it)) = \exp(-t) ((C_1 + C_2) \cos(\sqrt{3}t) + i(C_1 - C_2) \sin(\sqrt{3}t)).$$

$$\frac{dx}{dt} = C_1(-1 + \sqrt{3}i) \exp((-1 + \sqrt{3}i)t) + C_2(-1 - \sqrt{3}i) \exp((-1 - \sqrt{3}i)t).$$

初期条件 $(x, dx/dt) = (0, 2)$ を代入すると、

$$0 = (C_1 + C_2).$$

$$2 = C_1(-1 + \sqrt{3}i) + C_2(-1 - \sqrt{3}i).$$

$$C_1 = -\frac{i}{\sqrt{3}}, C_2 = \frac{i}{\sqrt{3}}.$$

答: $x(t) = \frac{2}{\sqrt{3}} \exp(-t) \sin(\sqrt{3}t).$

$(\gamma, \omega) = (5, 2)$ の場合には、

$$\lambda = -1, -4.$$

一般解は定数 C_1, C_2 を用いて、

$$x(t) = C_1 \exp(-t) + C_2 \exp(-4t).$$

$$\frac{dx}{dt} = -C_1 \exp(-t) - 4C_2 \exp(-4t).$$

初期条件 $(x, dx/dt) = (0, 2)$ を代入すると、

$$0 = C_1 + C_2.$$

$$2 = -C_1 - 4C_2.$$

$$C_1 = \frac{2}{3}, C_2 = -\frac{2}{3}.$$

答: $x(t) = \frac{2}{3} \exp(-t) - \frac{2}{3} \exp(-4t).$

答: $(\gamma, \omega) = (2, 2)$ の場合は振動しながら減衰（減衰振動）するのに対して、 $(5, 2)$ の場合には振動を伴わずに減衰する。