

2008年6月25日実施 「分子遺伝学」問題解答例 (松田 担当分)

(1) がん遺伝子(**oncogene**)について正しい記述を選びなさい。

- (A) *Ras* はマウスに特有のがん遺伝子である。
- (B) がん遺伝子 *Rb* は、ヒト膀胱がん細胞の遺伝子を他の細胞に導入する実験(DNA クローニング法)により単離された。
- (C) ウイルスがコードするがん遺伝子と全く塩基配列が同一の遺伝子が正常細胞にも存在し、がん原遺伝子(proto-oncogene)と呼ばれる。
- (D) 細胞内の正常遺伝子(がん原遺伝子)は、点突然変異、遺伝子増幅、染色体転座などの機能喪失型変異(loss of function mutation)を受けることで、がん遺伝子として機能する。
- (E) 抗アポトーシス作用をもつ *Bcl2* や細胞周期に関わる *Cyclin D* も、高発現することで、がん遺伝子産物として機能する。

解答・解説

A: *Ras* の変異はヒトの腫瘍でも高頻度で見つかっており X。

B: *Rb* は細胞周期のブレーキ役として機能するがん抑制遺伝子であるため X。

C: がん原遺伝子がウイルスに取り込まれる過程で種々の変異が生じ、結果としてがん遺伝子として機能するようになっているものと考えられている。したがって X。

D: がん原遺伝子に機能獲得型変異(gain of function mutation)が生じる事で、がん遺伝子として機能するようになることから X。

E: *Bcl2* や *Cyclin D* は、染色体転座などで細胞内での発現レベルが上昇すると、細胞死の抑制(*Bcl2* の場合)や細胞周期の亢進(*Cyclin D* の場合)を介してがん化を引き起こすことが知られている。よって○。

(2) 細胞周期進行を監視するチェックポイントに関する次の記述のうち間違っている記述を選びなさい。

- (A) 複数の種類がある。
- (B) 機能が亢進すると発がんのリスクが高まる。
- (C) G1チェックポイントに、がん抑制遺伝子 p53 が関係している。

- (D) 一部の Cdk inhibitor が関係している。
- (E) 異常を感知したら、細胞周期進行を停止させる。

解答・解説

A: 遺伝子の「傷」を感知してDNAの複製をストップさせるチェックポイントや、細胞分裂をストップさせるチェックポイントなど、複数のチェックポイントが存在している。よって○。

B: チェックポイントは細胞分裂(細胞増殖)を抑制する「ブレーキ役」であり、がん細胞の示す無秩序な細胞増殖を妨げる役割を持っている。チェックポイントが正常に働かなくなるとがん化のリスクが高まるのであるから、この文章はX。

C: がん抑制遺伝子 p53 の最も大きな役割の一つは、遺伝子の「傷」を感知して、DNA複製をストップすることである。このような、DNA複製期(S期)の前のG1期で細胞周期をストップさせるチェックポイントをG1チェックポイントと呼んでいる。したがって○。

D: p53はCDK inhibitorであるp21の発現等を介して細胞周期の進行をストップさせている。よって○。

E: 細胞周期チェックポイントの定義そのもので○。

(3) ヘルパーT細胞について述べた次の記述のうち、正しいものを選びなさい。

- (A) 表面抗原としてCD8を発現している。
- (B) Th2細胞はIFN γ を大量に生産する。
- (C) IL-4はTh2への分化を促進すると同時にTh1への分化を抑制する。
- (D) 花粉症の発症に深く関与するのはTh1細胞である。
- (E) Th17細胞はIL-17によって誘導されるヘルパーT細胞である。

解答・解説

A: CD8を発現しているT細胞は細胞傷害性T細胞であり、X。

B: IFN γ を大量に生産するヘルパーT細胞はTh1細胞。よってX。

C: ○。逆にTh1細胞の生産するIFN γ はTh2分化を阻害することが知られている。

D: Th2細胞の生産するIL-4はB細胞が生産する抗体をIgEへとクラススイッチさせる役割を持っており、作られたIgEがマスト細胞に働いて各種のアレルギー症状を引き

起こす。Th1 細胞は Th2 分化を抑えることで、結果的にこれらの反応を抑制する。したがって X。

E: Th17 細胞は活性化によって IL-17 を大量に生産するヘルパー T 細胞であり、TGFβ と IL-6 によって誘導されると考えられている。よって X。

(4) 個体を構成する細胞に生じる細胞死について、正しい記述を選びなさい。

- (A) プログラム細胞死とは、細胞内外の環境悪化によって引き起こされる、いわば受動的な細胞死の様式である。
- (B) アポトーシス(apoptosis)とは、「木の葉が枝から離れて落ちる様子」を表現するギリシャ語から命名された、壊死(necrosis)の様式の1つである。
- (C) アポトーシスの特徴は、消失した細胞が存在した部位に炎症性細胞が集まり、細胞死の痕跡が明瞭なことである。
- (D) 神経のプログラム細胞死は、細胞膜受容体への神経栄養因子の結合によって引き起こされる。
- (E) アポトーシスの実行過程では、カスパーゼ(caspase)と呼ばれるタンパク質分解酵素によって様々な細胞内分子が分解される。

解答・解説

A: プログラム細胞死は、発生の過程で組織や器官を形作る過程で見られる現象であり、遺伝的にプログラムされた能動的な細胞死であるので X。

B: アポトーシスと壊死とは全く異なる細胞死の様式であり X。

C: アポトーシスを起こした細胞はマクロファージ等の細胞に貪食され、細胞死の痕跡は全く認められなくなるので X。

D: 神経細胞は神経栄養因子を受け取ることでアポトーシスを回避する。よって X。

E: 例えば、カスパーゼ 9 はカスパーゼ 3 を切断することで活性化を促し、活性化したカスパーゼ 3 は ICAD の分解を介して CAD の活性化とそれに引き続く DNA のフラグメンテーションを引き起こす。よって O。

(5) 次の文章を読み、空欄に入る適切な語句を答えなさい。

T細胞が抗原提示細胞上のMHC-ペプチド複合体を認識すると、T細胞受容体を構成する複合体の細胞内領域に存在する(ア)と呼ばれるモチーフのチロシン残基が、Lck や Fyn 等の(イ)ファミリー分子によってリン酸化される。チロシンリン酸化された(ア)には二つの(ウ)領域を持つZAP70が結合し、同じく(イ)ファミリー分子によってチロシンリン酸化を受ける。リン酸化されたZAP70は活性化状態となり、(エ)に局在するLATの持つ複数のチロシン残基をリン酸化できるようになる。チロシンリン酸化されたLATには、PLC γ 1 や Grb2、Gads 等の分子が(ウ)領域を介して結合し、下流へとシグナルが伝えられる。

解答・解説

ア)ITAM

イ)Src

ウ)SH2

エ)細胞膜

(6) ホスファチジルイノシトール3キナーゼ(PI3K)について正しい記述を選びなさい。

- (A) 細胞膜の構成成分であるPIP₂をジアシルグリセロールとIP₃とに分解する。
- (B) PI3Kの活性化にしたがい、PHドメインを持った分子が核内に集積する。
- (C) Aktの活性化を介して細胞の生存・増殖シグナルを制御する。
- (D) PI3Kと拮抗して働くPtenは、がん遺伝子産物の一種である。
- (E) PI3Kは3つのサブユニットによって構成されている。

解答・解説

A:PIP₂をジアシルグリセロールとIP₃に分解するのはホスホリパーゼ(PLC)である。よってX。

B:PHドメインを持った分子は、PI3Kによって生み出されるPIP₃に結合することが知られている。PIP₃は細胞膜をはじめとした膜上に存在するため、PHドメインを有する分子は膜上に集積することになる。よってX。

C:AktによるBadのリン酸化は生存シグナルを、またTSC2のリン酸化を介したmTOR

経路の活性化は細胞増殖をそれぞれ促す。よって○。

D:Pten は、PI3K 経路のシグナルを負に制御するがん抑制遺伝子として機能している
ので X。

E:細胞外からのシグナルに応答して活性化される PI3K は、触媒サブユニットと制御サ
ブユニットのヘテロダイマーとして存在しており X。

**(7) トランスフォーミング増殖因子 β (TGF β) を介したシグナル伝達
について間違った記述を選びなさい。**

- (A) 受容体は細胞膜に局在するチロシンキナーゼである。
- (B) Smad と呼ばれる転写因子が核内へとシグナルを伝える。
- (C) Smad はセリン/スレオニンリン酸化により活性化される。
- (D) ある種の Smad は、がん抑制遺伝子として機能している。
- (E) TGF β 経路の活性化は Cdk inhibitor である p15 の発現を誘導する。

解答・解説

A:他の増殖因子受容体とは異なり、TGF β ファミリーの受容体はセリン/スレオニンキ
ナーゼであり X。

B:Smad がリン酸化されて会合すると、NLS(核移行シグナル)が露出して核内へと移
行する。よって○。

C:○。

D:Smad4 の欠失によって膵がん等の消化器系のがんが高頻度で生じることが知られ
ており○。

E:核内に移行した Smad は転写因子として PAI や p15 などの転写を誘導する。よって
○。

(8) 次の文章を読み、空欄に入る適切な語句を答えなさい。

T 細胞が活性化すると、T 細胞自身の増殖を促すサイトカインである(ア)を生産・分
泌するとともに、(ア)受容体を構成する(イ)の発現が見られるようになる。(イ)を発現
していないT細胞は(ア)の増殖シグナルを受け取れないことから、(ア)と(イ)の発現と
いう二段階の調節機構の存在は、活性化していない T 細胞が非特異的に増殖するこ

とがないよう保証する役割を果たしている。(ア)のシグナルを受け取った T 細胞では、mTOR と呼ばれる分子を介して CDK 阻害分子の一つである p27 の分解が誘導され、細胞周期が進行する。免疫抑制剤である(ウ)と(エ)は、構造的には非常に類似した分子であるが、その作用点は全く異なっている。(ウ)が(オ)の活性抑制を介して T 細胞の活性化に伴う(ア)の生産を阻害するのに対し、(エ)は mTOR の活性抑制を介して(ア)刺激に伴う p27 の分解を阻害する。

解答・解説

- ア) IL-2(インターロイキン2)
- イ) IL-2R α (もしくは CD25)
- ウ) FK506(もしくはタクロリムス)
- エ) ラパマイシン(rapamycin もしくはシロリムス)

(9) 樹状細胞について正しい記述を選びなさい。

- (A) 抗原提示細胞として T 細胞の活性化に関与する。
- (B) MHC クラス II 分子のみを発現している。
- (C) 常に CD80/CD86 を高発現している。
- (D) Toll 様受容体 (TLR) を全く発現していない。
- (E) 活性化に伴い大量の抗体を作り出す。

解答・解説

A:○。

B:他の多くの細胞と同様に MHC クラス I も発現しているので X。

C:“Danger Signal”を受け取って活性化すると、それまでは低く抑えられていた CD80/CD86 の発現が高くなり T 細胞を活性化することができるようになる。したがって X。

D:TLR を介して“Danger Signal”を受け取るので X。

E:抗体を生産するのは B 細胞であり X。

(10) Ras/MAP キナーゼ経路について正しい記述を選びなさい。

- (A) ショウジョウバエには存在しない。
- (B) Ras は細胞質に存在する三量体 G タンパク質である。
- (C) GDP 結合型の Ras のみが Raf と結合できる。
- (D) MAP キナーゼは活性化すると核内へと移行する。
- (E) MAP キナーゼは転写因子のチロシン残基をリン酸化する。

解答・解説

A: ショウジョウバエにおいて Ras と MAP キナーゼ経路のリンクが証明されたという歴史がある。よって X。

B: Ras は低分子量 G タンパク質とも呼ばれ、単量体として膜に局在する。したがって X。

C: GTP を結合した Ras のみが Raf との結合能を有しているので X。

D: ○。ちなみに、MAP キナーゼは核内にシグナルを伝える最も重要なコンポーネントであり、真核生物として最も原始的な酵母にも存在している。

E: MAP キナーゼはセリン/スレオニンキナーゼであり、転写因子のセリン/スレオニン残基をリン酸化するので X。