

2008年9月20日実施 「分子遺伝学」再試験問題解答例 (松田 担当分)

(1) 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(ア)領域に存在する ITAM と呼ばれるモチーフの(イ)残基が、Lck や Fyn 等の Src ファミリー分子によって(ウ)される。(ウ)された ITAM には二つの SH2 領域を持つ(エ)が結合し、同じく Src ファミリー分子によって(ウ)を受ける。(ウ)された(エ)は活性化状態となり、細胞膜に局在する LAT の持つ複数の(イ)残基を(ウ)できるようになる。(ウ)された LAT には、PLC γ 1 や Grb2、Gads 等の分子が SH2 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) 細胞質(細胞内)
- イ) チロシン
- ウ) リン酸化(チロシンリン酸化)
- エ) ZAP70

(2) Ras/MAP キナーゼ経路について正しい記述を選びなさい。

- (A) 高等動物にのみ存在するシグナル伝達経路である。
- (B) Ras は細胞質に存在する三量体 G タンパク質である。
- (C) GTP 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外へと移行する。
- (E) MAP キナーゼは転写因子である。

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○。

D: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、活性化にともなって核内へと移行する。よって×

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

(3) ホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PI3K) について間違った記述を選びなさい。

- (A) PI3Kと拮抗して働くPtenは、がん抑制遺伝子産物の一種である。
- (B) 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。
- (C) PI3Kの活性化にしたがい、PHドメインを持った分子が細胞膜に集積する。
- (D) 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。
- (E) クラスI PI3Kは、触媒サブユニットと制御サブユニットからなるヘテロダイマーとして機能する。

解答・解説

A:Ptenは、PI3K経路のシグナルを負に制御するがん抑制遺伝子であり○。

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

C: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○。

D: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○。

E:細胞外からのシグナルに応答して活性化されるクラスI 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○。

(4) トランスフォーミング増殖因子β (TGFβ) を介したシグナル伝達について正しい記述を選びなさい。

- (A) 受容体は細胞膜に局在するセリン／スレオニンキナーゼである。
- (B) Smad と呼ばれるセリン／スレオニンキナーゼが転写因子をリン酸化する。
- (C) Smad は活性化されると細胞外に分泌される。
- (D) Smad4 は、がん遺伝子として機能している。
- (E) TGFβ 経路の活性化は Cdk inhibitor である p15 の発現を低下させる。

解答・解説

A:他の多くの増殖因子受容体がチロシンキナーゼ活性を有するのに対し、TGFβ ファミリーの受容体はセリン／スレオニンキナーゼ活性を持つ。よって○。

B:Smad はリン酸化にともなって核内へと移行する転写因子である。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、がん抑制遺伝子であることが分かる。よって×

E:核内に移行した Smad は転写因子として PAI や p15 などの転写を誘導し、発現を増大させる。よって×。

(5) 次の文章を読み、空欄に入る適切な語句を答えなさい。

(ア)細胞が活性化すると、(ア)細胞自身の増殖を促すサイトカインである IL-2 を生産・分泌するとともに、IL-2 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(ア)細胞は IL-2 の増殖シグナルを受け取れないことから、IL-2 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(ア)細胞が非特異的に増殖することがないように保証する役割を果たしている。IL-2 のシグナルを受け取った(ア)細胞では、(ウ)と呼ばれる分子を介して CDK 阻害分子の一つである(エ)の分解が誘導され、細胞周期が進行する。免疫抑制剤であるラパマイシンは、(ウ)の活性を抑制することで、(ア)細胞の増殖を阻害する。一方で、シクロスポリンと(オ)は、(ウ)とは別の作用点を介して免疫抑制作用を発揮する。すなわち、シクロスポリンはシクロフィリンと呼ばれる分子と、また(オ)は FKBP と呼ばれる分子とそれぞれ結合し、カルシニューリンによる NFAT の脱リン酸化を抑制する。NFAT の脱リン酸化とそれに引き続く核移行は IL-2 の生産に必須であることから、シクロスポリンや(オ)が強力な免疫抑

制剤として働く理由が理解できる。

解答・解説

- ア) T
- イ) IL-2R α (CD25)
- ウ) mTOR
- エ) p27(Kip1)
- オ) FK506(タクロリムス)

(6) ヘルパーT 細胞について述べた次の記述のうち、間違った記述を選びなさい。

- (A) クラス II MHC とペプチドの複合体を認識する。
- (B) Th1 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) IL-4 を生産するヘルパーT 細胞は Th4 細胞と呼ばれる。
- (E) Th17 細胞は IL-17 を生産するヘルパーT 細胞である。

解答・解説

- A: ヘルパーT 細胞の発現する CD4 はクラス II MHC に親和性を持っており、○。
- B: ○。
- 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: IL-4 を生産するヘルパーT 細胞は Th2 細胞と呼ばれる。よって×
- E: ○。Th17 細胞は各種の自己免疫疾患との関与が示唆されており、近年になって大きく注目されている細胞である。

(7) 樹状細胞について正しい記述を選びなさい。

- (A) 好中球に比べて弱い抗原提示能しか示さない
- (B) MHC クラス I 分子は発現していない。

- (C) 活性化にともなって CD80/CD86 を高発現する。
- (D) Toll 様受容体 (TLR) のうち TLR2 のみを発現している。
- (E) B 細胞受容体を介して異物の認識を行う。

解答・解説

A: 樹状細胞は免疫担当細胞の中で最も強力な抗原提示作用を有している。よって ×。

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 ○。

D: 複数の TLR を介して様々な “Danger Signal” を受け取る能力を持っており X。

E: 異物 (非自己) の認識に関与するのは TLR をはじめとした PAMPs 受容体であり X。

(8) がん遺伝子 (oncogene) について 間違った記述 を選びなさい。

- (A) *Ras* の変異はヒトのがんで高頻度に認められる。。
- (B) *Rb* は世界で初めて同定されたがん抑制遺伝子である。
- (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獲得型変異 (gain 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: ○。

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り ○。

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:○。機能喪失型変異(loss of function mutation)との違いに注意。

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○。

(9) 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、正しい記述を選びなさい。

- (A) ほ乳類では G1 チェックポイントのみが知られている。
- (B) G1チェックポイントに、がん遺伝子 p53 が関係している。
- (C) 機能が亢進すると発がんのリスクが高まる。
- (D) Cdk inhibitor の発現によって細胞周期が進行する。
- (E) 異常を感知したら、細胞周期を進行させる。

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: 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○。

C: 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×。

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: 異常を感知して細胞周期を停止させるのがチェックポイントの定義であり×。

(10) 個体を構成する細胞に生じる細胞死について、間違った記述を選びなさい。

- (A) プログラム細胞死とは、個体発生の過程で能動的に引き起こされる細胞死である。
- (B) アポトーシス(apoptosis)とは、ギリシャ語で「木の葉が枝から離れて落ちる様子」を意味する言葉が語源となっている。
- (C) 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抑制される。
- (D) 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。
- (E) 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。

解答・解説

A: プログラム細胞死は、組織や器官を形作る発生の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。よって○。

B: ○。

C: 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○。

D: 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○。

E: 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。