

2009年7月18日実施 「分子遺伝学」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細胞受容体やB細胞受容体に代表される抗原受容体の細胞質領域には、共通して(ア)と呼ばれるモチーフが存在している。抗原受容体の活性化は、この(ア)中の(イ)残基が、Lck や Lyn 等の Src ファミリー分子によって(ウ)されることで細胞内へと伝えられる。T細胞の場合、(ウ)された(ア)に二つの 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 $\gamma$ 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)ITAM

イ)チロシン

ウ)リン酸化(チロシンリン酸化)

エ)ZAP-70

(2) Ras/MAP キナーゼ経路について間違った記述を選びなさい。

- (A) Raf はセリン／スレオニンキナーゼである。
- (B) Ras は脂質修飾を受けて細胞膜に局在している。
- (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: RafはMEK1/2をリン酸化して活性化するセリン／スレオニンキナーゼである。よって、○。

B: ○。ちなみに、Rasの脂質修飾を阻害する薬剤が抗がん剤として注目されている。

C: ○。

D: ○。

E: MAP キナーゼはセリン/スレオニンキナーゼであり、転写因子のセリン残基・スレオニン残基をリン酸化することで、その転写活性を調節している。よって、×。

(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 PIP<sub>2</sub> をリン酸化して PIP<sub>3</sub> を生み出す。
- (C) PI3K の活性化にしたがい、MH 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の形で存在している。

#### 解答・解説

A: ○。非常に多くのがんにおいて *Pten* 遺伝子の変異が見つかっている。

B: ○。

C: ×。PIP<sub>3</sub> が結合するのは pleckstrin homology (PH) ドメイン。

D: ○。Akt 自身もがん原遺伝子産物として機能する。

E: ○。クラス IA PI3K の場合、p85α を代表とする制御サブユニットと触媒サブユニット p110α/β/δ とのヘテロダイマーとして機能する。クラス IB PI3K の場合は、制御サブユニット p84/p101 と触媒サブユニット p110γ のヘテロダイマー。

(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チロシンキナーゼである。
- (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 はチロシンリン酸化されることで核内へと移行する。

- (D) Smad4 は、がん抑制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 の発現を阻害する。

### 解答・解説

A:他の増殖因子受容体とは異なり、TGFβ 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 は転写因子であり、刺激に伴い細胞質から核へと移行する。よって X。

C: X。セリン／スレオニンキナーゼである TGFβ 受容体によってリン酸化された Smad (R-Smad と呼ばれる)は、Smad4 と結合することで NLS (核内移行シグナル)が露出し、Ran/Importin のシステムにより能動的に核内へと運ばれる。

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 O。

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 X。

### (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 の増殖シグナルを効率よく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)  $\alpha$  鎖 (IL-2R $\alpha$ 、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) 表面抗原として CD4 を発現している。
- (B) Th1 細胞は IL-10 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) 制御性 T 細胞 (Treg) は自己免疫疾患の発症を抑制している。
- (E) IL-17 を生産するヘルパーT 細胞は Th17 細胞と呼ばれる。

### 解答・解説

A: ○。ちなみに、CD8 を発現している T 細胞は細胞傷害性 T 細胞。

B: 抑制性のサイトカインである IL-10 を大量に生産するのは Tr1 細胞であり、Th1 細胞は IFN $\gamma$  などの炎症性サイトカインを生産する。よって X。

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

D: ○。

E: ○。ちなみに、Th17 細胞が各種の自己免疫疾患発症に深く関与すると考えられつつある。

(7) 樹状細胞について間違った記述を選びなさい。

- (A) 好中球に比べてはるかに強い抗原提示能を示す。
- (B) MHC クラス I 分子を発現している。
- (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) を介した異物認識によって活性化する。

(E) B 細胞の活性化には関与しない。

### 解答・解説

A: 全ての細胞の中で最も強力な抗原提示能を持ち、プロフェッショナル抗原提示細胞と呼ばれる。よって、○。

B: 他の多くの細胞と同様に MHC クラス I も発現しており○。

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: TLR を代表とする PAMPs 受容体を介して “Danger Signal” を受け取るので○。

E: BAFF や APRIL といった液性因子の分泌を介して B 細胞を直接活性化することができる。よって、×。

(8) がん遺伝子・がん抑制遺伝子について間違った記述を選びなさい。

(A) 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。

(B) がん抑制遺伝子に変異が生じると速やかにアポトーシスが誘導される。

(C) 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。

(D) Ras の変異はヒトのがんで高頻度に認められる。

(E) Rb は世界で初めて同定されたがん抑制遺伝子である。

### 解答・解説

A: ○。

B: 遺伝子の異常を感知してアポトーシスを誘導する役割は、p53 などのがん抑制遺伝子産物によって担われている。がん抑制遺伝子に異常が生じるとむしろアポトーシスが起こりにくくなるので X。

C: ○。

D: RasV12 に代表される Ras の恒常的な活性化をもたらす変異がヒトの腫瘍で高頻度で見つかっており○。

E: ○。

(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、間違った記述を選びなさい。

- (A) G1 チェックポイントが働くとサイクリンの発現によって細胞周期が進行する。
- (B) がん抑制遺伝子 p53 は G1チェックポイントに関係している。
- (C) がん抑制遺伝子 p53 が強力に活性化されるとアポトーシスが誘導される。
- (D) 機能が低下すると発がんのリスクが高まる。
- (E) 遺伝子の異常を感知して細胞周期を停止させる。

#### 解答・解説

A: G1 チェックポイントは、遺伝子の「傷」を感知して DNA の複製(=細胞周期の進行)をストップさせる機構であり、その際に発現するのは CDK 阻害因子である。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: 遺伝子が傷つくと、p53 は CDK 阻害因子の発現を介して DNA の複製過程をストップさせ傷の修復を試みる。しかし、それでも修復しきれない場合には、さらに BH3-only 分子と呼ばれる因子の発現を介して、細胞にアポトーシスを誘導する。このように、遺伝子の傷に応じて p53 の活性が変化することが知られており、この文章は○。

D: 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、○。

E: 細胞周期チェックポイントの定義そのもので○。

(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

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)分子が多量体化して細胞膜にポアが形成される。
- (E) アポトーシスを起こした細胞は周囲の貪食細胞によって貪食される。

#### 解答・解説

A: プログラム細胞死の定義そのものであり、○。

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: タンパク質分解酵素であるカスパーゼの内、イニシエーターカスパーゼと呼ばれる分子群(カスパーゼ8、カスパーゼ9)は多量体化することでお互いを切断し合い活性型に変化する。細胞膜にポアを形成するわけではないので、この文章は×。

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。よって、○。