

2021年度

京都大学大学院生命科学研究科修士課程入学試験

一般入試

筆答試験

共通専門科目

問題

注意事項

- 1) 解答時間は、60分間である。
- 2) 満点は、100点である。
- 3) 全部で問題は4つある。問題1は必ず解答せよ。また問題2～問題4の3問題から1問題を選択して解答せよ。問題2～問題4から2問題以上に解答した場合は、選択問題の全答案を無効とする。
- 4) 解答用紙は2枚配布する。問題ごとに解答用紙1枚を使用すること。解答欄が不足する場合は裏面を使用すること。
- 5) 解答時には、まず問題番号をそれぞれ所定の欄に明記すること。
- 6) 特に指示のない場合は、英語で解答してもよい。

問題 1

次の (A) と (B) の文章を読み、問 1～問 10 の全てに答えよ。

(A) 生体のタンパク質は、(ア) 種類のアミノ酸で構成される。アミノ酸は、1つの分子内にアミノ基とカルボキシ基を有しており、両官能基が同じ α -炭素原子に結合している。各アミノ酸に固有の (イ) がそれぞれの化学的性質の決定に重要である。タンパク質はアミノ酸が (ウ) 結合で連なった鎖状高分子であり、2個のアミノ酸の一方のアミノ基ともう一方のカルボキシ基から (エ) が除かれる縮合反応により形成される。

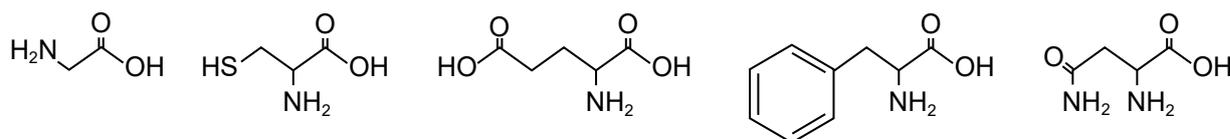
(ウ) 結合は、二重結合性を持つため (①) 状構造となる。(ウ) 結合で連なったアミノ酸 2 個で構成される分子を (オ)、アミノ酸 3 個で構成される分子を (カ) と呼ぶ。アミノ酸 3 個で構成される分子の一つにグルタチオンがある。②グルタチオンは、グルタミン酸、システイン、グリシンがこの順番で連なった分子であるが、グルタミン酸とシステインの結合は、グルタミン酸 (イ) の γ -カルボキシ基とシステインの α -アミノ基との間で形成される。③グルタチオンは、多くのプロテアーゼに対して耐性を示す特徴を有する。

問 1. (ア) ～ (カ) に当てはまる最も適切な語句を答えよ。

問 2. (①) に入る語句を、下の a ～ c から 1 つ選び、解答用紙にアルファベットを記せ。

- a. 直鎖 b. 平面 c. ら旋

問 3. 下線部②に関して、以下のアミノ酸の構造式を参考にしてグルタチオンの構造式を図示せよ。ただし、光学異性は問わない。以下の構造式は、グルタミン酸、システイン、グリシンと、他 2 つのアミノ酸を示している。



問 4. 下線部③の理由について、1～2行で説明せよ。

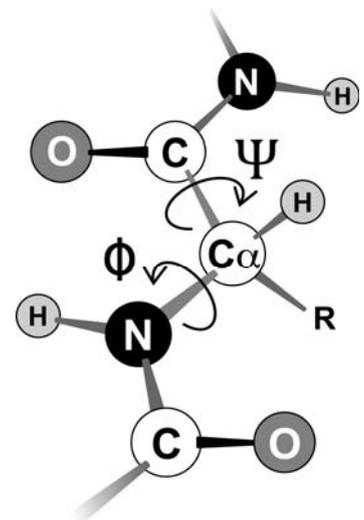
問 5. グルタチオンと特異的に結合するタンパク質にグルタチオン S-転移酵素 (GST) がある。この性質を利用して、GST に融合させたタンパク質を、グルタチオンビーズを使用して精製する方法がよく用いられる。この精製法では、精製操作で使用するバッファーに 2-メルカプトエタノールと同じ働きを期待してジチオスレイトール (DTT) を加えることがあるが、その理由について、グルタチオンの構造上の特徴をふまえて、2～3 行で説明せよ。

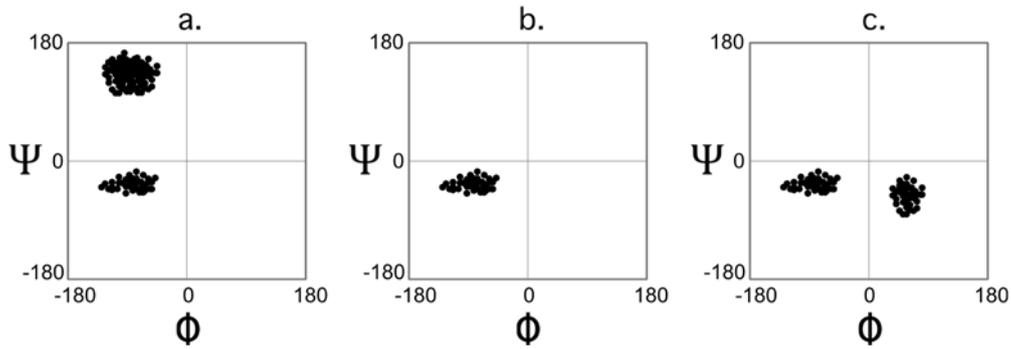
(B) タンパク質は、複雑な構造と精巧な機能をもっている。タンパク質のアミノ酸配列は一次構造と呼ばれ、一次構造で規定される鎖状分子がとる局所的な立体構造を二次構造と呼ぶ。このうち、規則的な繰り返し構造をとるものとして、④αヘリックスや (キ) などがある。αヘリックスが数本巻きついてできる構造である (ク) は、(ケ) のような繊維状のタンパク質によく見られる構造である。二次構造の配置を含めた分子全体のコンホメーションを三次構造と呼び、タンパク質が複数のサブユニットの組み合わせでできている場合、その全体構造を四次構造という。タンパク質分子には、他とは独立して密で安定な構造に折りたたまれている領域が存在しており、その領域は (コ) と呼ばれる。⑤タンパク質の中には、小分子が結合することで初めてその機能を発揮できる場合も多く、ヘムは小分子の代表例の一つである。ヘムと結合して機能するタンパク質である⑥ヘモグロビンとミオグロビンは、酸素の運搬や貯蔵に必須となるタンパク質として知られる。

問 6. (キ)～(コ) に当てはまる最も適切な語句を答えよ。(ケ) には具体的なタンパク質名を答えよ。

問 7. 下線部④の特徴をあらわすラマチャンドラン・プロットを、次頁の a～c から 1 つ選び、解答用紙にアルファベットを記せ。また、その理由について、3～5 行で説明せよ。

ラマチャンドラン・プロットとは、アミノ酸の α-炭素原子とカルボニル基の炭素原子との結合 (Cα-C) と、α-炭素原子と窒素原子との結合 (Cα-N) のそれぞれの回転角 (ねじれ角) (右図参照) をプロットしたものである。前者はプサイ (Ψ)、後者はファイ (Φ) で示されている。



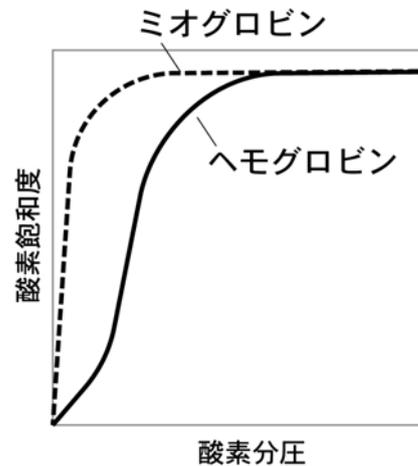


問 8. 下線部⑤に関して、小分子として適切なものを以下の a ~ f から全て選び、解答用紙にそのアルファベットを記せ。

- a. 鉄 b. ビオチン c. レチナール d. モリブデン
 e. ブタノール f. エチレン

問 9. 下線部⑥に関して、ヘモグロビンとミオグロビンはどちらも酸素と結合するが、それらの酸素飽和曲線は下の模式図のように大きく異なる。この理由を以下の2つの語句を用いて2~4行で説明せよ。

「四量体」 「アロステリック」



問 10. マッコウクジラのみオグロビンは、X線結晶構造解析で初めて立体構造が明らかにされたタンパク質であり、154アミノ酸で構成される。複数のアミノ酸がヘムと結合しているが、その中でも94番目のヒスチジンが重要である。GenBankのデータベースに登録されているマッコウクジラのみオグロビンのmRNAは1,067塩基あり、3'非翻訳領域が537塩基であった。このmRNAで94番目のヒスチジンをコードするコドンはCAUである。このCAUのシトシンは、mRNAの5'末端から何番目の塩基になるか、計算式を含めて答えよ。

問題2

次の文章を読み、問1～問5の全てに答えよ。

真核細胞には、①細胞骨格と呼ばれるタンパク質線維からなる構造体が存在する。細胞骨格はアクチン線維、微小管、中間径フィラメントで構成されており、細胞を形作る骨組みとして働いている。各細胞骨格線維はそれぞれ異なる単量体タンパク質の重合体である。

微小管は α と β の2種類の(ア)分子が重合して形成される中空のフィラメントであり、重合・脱重合は(ア)に結合するヌクレオチドの状態に依存する。すなわち、GTP結合型(ア)が微小管の端に重合すると、線維構造が安定化して伸長を続ける。重合後、(ア)に結合しているGTPの加水分解が起こりGDP結合型になる。線維端までGDP結合型(ア)になると脱重合しやすくなり、速やかに短縮する。この伸長と短縮を繰り返す性質は微小管に特徴的なもので、(②)と呼ばれる。

細胞骨格が様々な細胞内機能を遂行するために協働するタンパク質として、(イ)の加水分解で生じたエネルギーを使って、細胞骨格線維をレールとして移動する③モータータンパク質が知られている。アクチン線維をレールとするモータータンパク質はミオシンファミリーに属するタンパク質であり、そのほとんどは(ウ)端に向けて移動する。ダイニンとキネシンは微小管をレールとするモータータンパク質であり、ダイニンは微小管の(エ)端に向けて、キネシンの多くは(オ)端へ向けて移動する。

アクチン細胞骨格は、ミオシンと相互作用する他にも、④線維端に単量体アクチンが重合してアクチン線維が伸長することによって力を発生する。細胞内では、アクチン線維の重合・脱重合は、(⑤)ファミリー低分子量Gタンパク質や、一部の⑥アクチン結合タンパク質により制御される。

中間径フィラメントは大きな力学的負荷がかかる細胞に多く発現しており、細胞に構造的な強度を与え、細胞内構造を保守する働きを持つ。中間径フィラメントが、アクチン線維、及び、微小管と大きく異なる点は、(カ)を持たないことである。

問1. 文章中の(ア)～(カ)に当てはまる適切な語句を答えよ。ただし、(ウ)、(エ)、(オ)は、プラス、または、マイナスで答えること。

問2. 文章中の(②)と(⑤)に当てはまる最も適切な語句を、次の(あ)～(え)の選択肢からそれぞれ1つ選び、番号とともに答えよ。

② (あ) トレッドミリング (い) 遷移状態 (う) 動的不安定性 (え) フィー

ドバック

⑤ (あ) Run (い) Rho (う) Rab (え) Ran

問3. 下線部①に関して、以下のA～Dの全ての記述について、正しいものには○、誤ったものには×を記せ。

- A. 中間径フィラメントは、細胞膜の内側で細胞皮層と呼ばれる網目構造を形成し、細胞膜を安定化させている。
- B. 有糸分裂の前中期では、染色体は動原体を介して紡錘体微小管に結合する。
- C. 細胞周期の間期にある培養線維芽細胞を、微小管重合阻害剤コルヒチンで処理した場合、細胞小器官の細胞内での配置は処理前と比べて変化する。
- D. 骨格筋細胞では、筋小胞体から Ca^{2+} が放出されると筋収縮が起こる。

問4. 下線部③と下線部④に関して、下記A～Fのそれぞれについて、最も関係の深い語句を以下の(あ)～(え)の選択肢から1つずつ選び、答えよ。

- A. 神経細胞軸索輸送の細胞体から軸索末端に向かう輸送 (順行性輸送)
- B. 移動する細胞先端の細胞膜伸展
- C. 動物細胞の細胞質分裂
- D. 鞭毛運動
- E. 神経細胞軸索輸送の軸索末端から細胞体に向かう輸送 (逆行性輸送)
- F. 筋収縮

あ) ミオシン (い) ダイニン (う) キネシン (え) アクチン重合

問5. 下線部⑥に関して、アクチン線維とアクチン結合タンパク質との間の結合の強さを数値で表す解離定数を算出するため、以下に示す生化学実験を行った。この実験は、アクチン線維が遠心分離で沈殿する性質を利用しており、アクチン線維共沈実験と呼ばれる。アクチン線維と結合タンパク質を混合したのち遠心分離を行うと、アクチン線維と、線維に結合したタンパク質は、共に沈殿画分に回収される。一方、結合しなかった遊離のタンパク質は上清画分に回収される。上清と沈殿の各画分をドデシル硫酸ナトリウム (SDS) ポリアクリルアミドゲル電気泳動により分離し、染色後、タンパク質バンドの濃さを測定することで各画分に存在する結合タンパク質の割合を求める。このデータから、遊離型と結合型のそれぞれのタンパク質濃度を定量し、解離定数を求めることができる。以下のアクチン線維共沈実験例について、

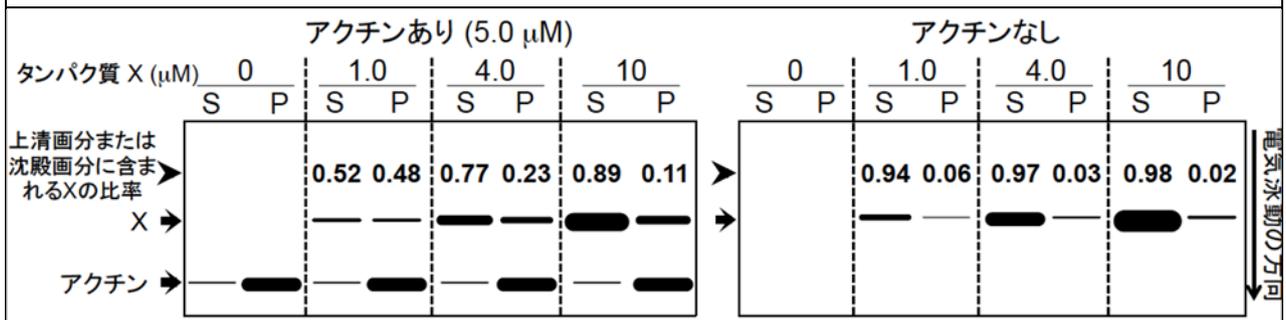
5-1) ~ 5-4) の全ての小問に答えよ。

アクチン線維共沈実験例：以下の1~5の手順で実験を行った。

- 手順1. 最終濃度 0、1.0、4.0、10 μM のアクチン線維結合タンパク質 X と、最終濃度 5.0 μM のアクチンをバッファー中で混合し、室温で 30 分間静置した。対照実験として、アクチンなしの条件で同様の操作を行った。なお、タンパク質 X はアクチン線維に結合する性質のみを有し、アクチン線維の重合・脱重合には影響しない。
- 手順2. 各試料について、 $100,000 \times g$ 、20 分間の遠心分離処理を行った。
- 手順3. 上清画分を回収した後、沈殿に上清と等量のバッファーを加えて懸濁し、沈殿画分を回収した。沈殿は微量で、上清画分と懸濁後の沈殿画分の容量は等量とする。
- 手順4. 上清画分と沈殿画分に、SDS を含む試料用バッファーを加え、 95°C で加熱処理後、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動によりタンパク質 X とアクチンを分離した。
- 手順5. 泳動後のゲルをクマシーブリリアントブルー (CBB) 染色し、それぞれの試料について、上清 (S)、沈殿 (P) の各画分に含まれるタンパク質 X の割合を定量した。CBB 染色後のゲルの模式図と、上清と沈殿の各画分に含まれるタンパク質 X の比率を図1に示す。

図1 電気泳動像 (模式図)

左はアクチンあり (5.0 μM)、右はアクチンなしの条件で実験を行なった CBB 染色像を示す。S は上清画分、P は沈殿画分を表す。矢印は各染色像におけるアクチンとタンパク質 X のバンドを示す。矢じりが指す数字は、上清と沈殿の各画分を合わせた全体を 1 としたときの、それぞれの画分に含まれるタンパク質 X の比率を示す。



- 5-1) タンパク質の分離法である SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動について、試料用バッファー中の SDS にはどのような役割があるかを、1~3行で述べよ。
- 5-2) アクチン線維に結合するタンパク質 X の比率を正確に求めるため、アクチンありの沈殿画分のタンパク質 X の比率から、アクチンなしの沈殿画分のタンパク質 X の比率を差し引いた。その理由を1~2行で述べよ。

5-3) 図1の上清画分と沈殿画分に含まれるタンパク質 X の比率をもとに、各試料における遊離型タンパク質 X の濃度、結合型タンパク質 X の濃度、遊離型タンパク質 X の濃度に対する結合型タンパク質 X の濃度の割合 [(結合型タンパク質 X の濃度) / (遊離型タンパク質 X の濃度)] を求め、下の表の a ~ h にあてはまる数値を有効数字二桁で記せ。

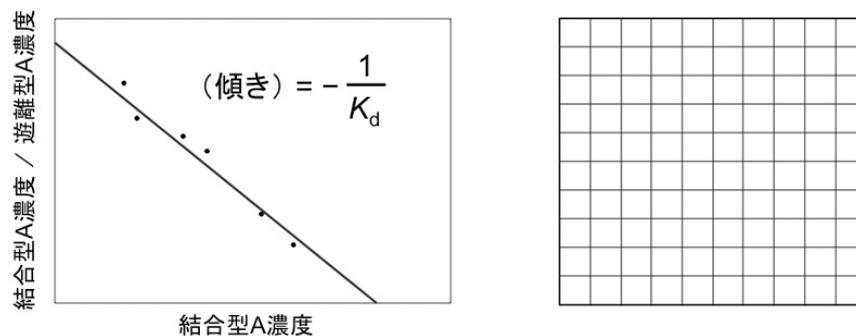
試料中のタンパク質 X の濃度 (μM)	遊離型タンパク質 X の濃度 (μM)	結合型タンパク質 X の濃度 (μM)	結合型タンパク質 X の濃度 / 遊離型タンパク質 X の濃度
1.0	0.58	a	b
4.0	c	d	e
10	f	g	h

5-4) 結合型と遊離型のタンパク質濃度の定量データから、結合の強さを数値で表す解離定数 K_d を計算する方法の一つに、スキャッチャードプロットがある。図2にスキャッチャードプロットによる解離定数の求め方を示す。5-3) で作成した表をもとに、アクチン線維結合タンパク質 X の解離定数 K_d を求め、求めた値に最も近い値を以下の (あ) ~ (お) の中から一つ選べ。

- (あ) 83 nM (い) 0.75 μM (う) 2.1 μM (え) 3.4 μM (お) 12 μM

図2 スキャッチャードプロットによる解離定数の求め方

分子 A と分子 B の結合と解離が平衡状態にあるとき、分子 A の濃度を変化させて結合型 A の濃度と遊離型 A の濃度を測定し、遊離型 A の濃度に対する結合型 A の濃度の割合 [(結合型 A の濃度) / (遊離型 A の濃度)] を結合型 A の濃度に対してプロットすると、左グラフのような近似直線が得られる。その傾き $-1/K_d$ より解離定数 K_d が求められる。右の方眼は解答の補助に利用してもよい。



問題 3

次の文章を読み、問 1～問 5 の全てに答えよ。

哺乳類の身体の表面・管腔・体腔などには上皮組織が存在しており、外界とのバリアの形成や、吸収・ろ過・分泌などに関与している。上皮組織を構成する上皮細胞では、種々の細胞接着装置が発達している。細胞接着装置のうち、(①) は、古典的カドヘリン(クラシカルカドヘリン)という 1 回膜貫通型タンパク質が細胞接着分子として主要な役割を担っており、(ア) イオン依存性のホモ結合によって機能している。古典的カドヘリンの細胞内領域は、 α - (②) や、 β - (②) といったタンパク質を介して、細胞骨格系であるアクチン線維と連結している。

上皮組織においては、(①)に加えて、他の細胞接着装置も重要な働きを担っている。例えば、(③) は水分子さえも通過できないほど強固な細胞接着装置である。(③) は、脳の血管では (イ) として機能している。そのため、脳に送り込める薬剤が制限されている。(③) に関与する主たる接着分子としては、クローディンやオクルディンなどが知られている。また、隣接する上皮細胞間で、中間径フィラメントを中継し、細胞の形を保つ細胞接着装置として、(④) が知られている。加えて、上皮の基底部分において、細胞外基質と細胞内の中間径フィラメントを結合させる細胞接着装置としてヘミデスマソームがあり、細胞外基質とアクチン線維を結合させる細胞接着装置として (⑤) が知られている。(⑤) における主要な接着分子は、(ウ) である。

また、脳神経系において、⑥神経細胞(ニューロン)同士が情報伝達を行う場所はシナプスと呼ばれており、情報が出力される側の細胞をシナプス前細胞、入力側をシナプス後細胞と呼ぶ。シナプス形成の過程においても、様々な細胞接着分子が重要な働きを担っており、シナプス結合の一部は上皮で見られる (①) と酷似した形態をしている。シナプスには、化学シナプスと電気シナプスが存在している。このうち電気シナプスは一般に、(エ) と呼ばれる細胞接着装置を形成しており、そこでは (オ) というタンパク質複合体が 2 つの細胞の細胞膜を貫通している。(オ) は単量体タンパク質が六角形に配列した 6 量体構造をとっており、中央に小孔が存在する。この小孔を通じてイオンなどが通過できるため、電気シナプスはニューロンの膜電位変化を直接的に次のニューロンに伝えることができる。そのため、電気シナプスの情報伝達速度は、化学シナプスより速い。

問 1. (①) ~ (⑤) に入る最も適当な語句を次頁の a~k の中から選んで解答せよ。

- a. 焦点接着 (フォーカルアドヘージョン) b. デスモソーム
c. 高密度接着 (ハイデンスアドヘージョン) d. コヒーシン
e. シトクローム C f. 接着結合 (アドヘレンスジャンクション)
g. ヘミアタッチメント h. カテニン i. 膜接触 (メンブレンタッチ)
j. カテキン k. 密着結合 (タイトジャンクション)

問2. (ア) ~ (オ) に入る最も適切な語句を答えよ。語句に略語がある場合はそれを解答としても良い。

問3. 下線部⑥について、ヒトの脳神経系は様々な形態や機能をもったニューロンによって構成されている。大脳皮質に存在する、錐体細胞と呼ばれるニューロンについて、その典型的な細胞形態を模式図で示し (略図でよい)、樹状突起・細胞体・軸索の各部位を図中に記入せよ。また、各部位の代表的機能について、それぞれ1~2行で簡潔に記述すること。

問4. 個々の細胞は、静止状態において、細胞内の電位 (膜電位) は細胞外に比べて負になっていることが知られている。一般的なニューロンの静止膜電位は -70 mV である。すなわち、ニューロンの細胞外の電位を 0 mV とした時に、細胞内の電位は -70 mV である。このような静止膜電位が形成されるためには、ニューロンの細胞内外のイオン分布が異なること、および、細胞膜に特定のイオンを通すチャネルが存在することが重要である。あるイオンAを通すイオンチャネルにおいて、正味のイオンの流れが無くなる膜電位、すなわち平衡電位 E_A は、細胞膜内外のイオン組成から、次のNernst (ネルンスト) の式で算出できる。

$$\text{平衡電位 } E_A = 26.7 \times \ln \frac{[A]_{\text{out}}}{[A]_{\text{in}}} \text{ (mV)}$$

ただし、 $[A]_{\text{out}}$ と、 $[A]_{\text{in}}$ は、それぞれ細胞外と細胞内のイオンAの濃度を、 \ln は自然対数を表す。

ニューロンの細胞膜には、ナトリウムイオンのみを通すナトリウムチャネルと、カリウムイオンのみを通すカリウムチャネルの2種類だけが存在すると仮定し、また、ニューロンの細胞内外の陽イオンの組成が、次頁の表1の値であった場合に、以下の4-1) ~ 4-3) の小問全てに答えよ。ただし、ナトリウムイオンやカリウムイオンを能動的に輸送するイオンポンプや、隣接する細胞間のイオンの流出入の影響は無視で

きるものとする。

	細胞内	細胞外
Na ⁺	15	150
K ⁺	150	5

- 4-1) ニューロンのナトリウムチャネルだけが恒常的に開いている場合の平衡膜電位 E_{Na} と、カリウムチャネルだけが恒常的に開いている場合の平衡膜電位 E_K をそれぞれ求めよ。解答用紙には、正負の記号(+もしくは-)を付して記入すること。ただし、 $\ln 2 = 0.69$ 、 $\ln 3 = 1.10$ 、 $\ln 5 = 1.61$ とし、小数第一位を四捨五入して整数で解答すること。
- 4-2) 静止状態(膜電位が -70 mV)で主に開いているチャネルはどちらであると考えられるか解答せよ。ただし、細胞膜中のナトリウムチャネルとカリウムチャネルの数は等しく、また、ナトリウムイオンとカリウムイオンの通りやすさも等しいと仮定する。
- 4-3) 以下の説明文を読んで、(A)、および、(B)にあてはまる数値を解答せよ。いずれも、必要な場合は小数第二位を四捨五入して、小数第一位まで解答すること。

本来のニューロンにおいては、イオンごとに、細胞膜中のチャネルの数や、細胞膜の通りやすさは異なっている。平衡状態において、細胞膜をナトリウムイオンとカリウムイオンだけが透過するとした時、図1のような並列等価回路モデルによって、細胞膜を透過するイオンの移動を理解することができる。

この時、以下の式の関係が成立する。

$$I_{Na} = g_{Na} (V_m - E_{Na}), \quad I_K = g_K (V_m - E_K)$$

ただし、 V_m は静止膜電位(-70 mV)を表す。

静止膜電位が形成されている時は、 $I_{Na} + I_K = (A)$ となるので、4-1)で求めた E_{Na} と E_K の値を使用すると、 $g_K/g_{Na} = (B)$ となる。

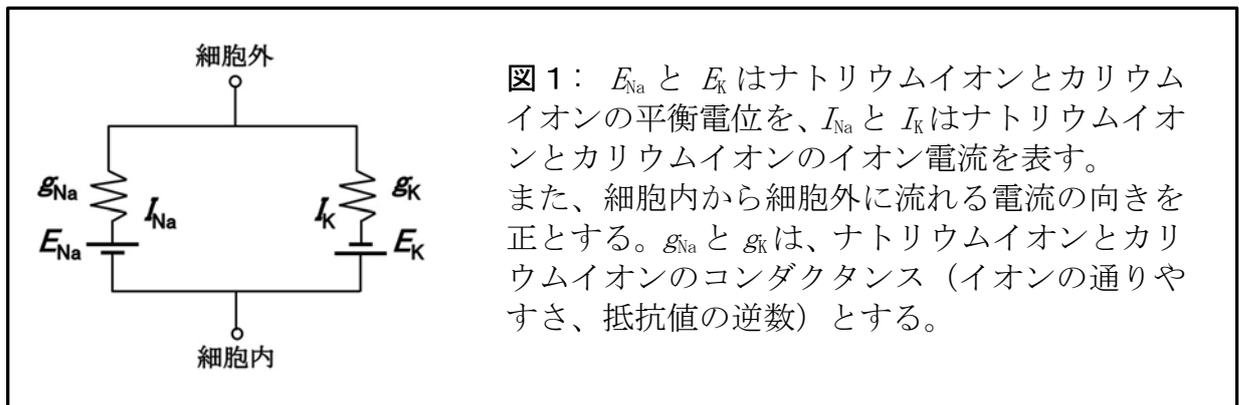


図1: E_{Na} と E_K はナトリウムイオンとカリウムイオンの平衡電位を、 I_{Na} と I_K はナトリウムイオンとカリウムイオンのイオン電流を表す。また、細胞内から細胞外に流れる電流の向きを正とする。 g_{Na} と g_K は、ナトリウムイオンとカリウムイオンのコンダクタンス(イオンの通りやすさ、抵抗値の逆数)とする。

問5. ヒトの脳神経系について次の文章を読み、5-1) ~ 5-3) の全ての小問に解答せよ。

ニューロンが興奮すると、神経末端が接続しているシナプス後細胞にシグナルが中継される。シナプス前膜とシナプス後膜を隔てる領域は、⑦シナプス間隙と呼ばれている。化学シナプスにおいては、神経末端のシナプス小胞中に⑧神経伝達物質があらかじめ蓄えられており、エキソサイトーシスによってシナプス間隙に放出される。このエキソサイトーシスには、⑨電位依存性カルシウムチャネルの活性化が重要である。

5-1) 化学シナプスにおいて、下線部⑦が形成するシナプス間の典型的な距離について、以下の a~d の中から最も近いものをひとつ選べ。

- a. 2 nm b. 20 nm c. 200 nm d. 2,000 nm

5-2) 下線部⑧について、以下の文の中から正しいものを全て選べ。

- a. 興奮性神経伝達物質はおもにグルタミン酸やアセチルコリンであり、その受容体はリガンド依存性陽イオンチャネルである
- b. 興奮性神経伝達物質はおもに γ -アミノ酪酸 (GABA) やグリシンであり、その受容体はリガンド依存性陽イオンチャネルである。
- c. 抑制性神経伝達物質はおもにグルタミン酸やアセチルコリンであり、その受容体はリガンド依存性陰イオンチャネルである。
- d. 抑制性神経伝達物質はおもに γ -アミノ酪酸 (GABA) やグリシンであり、その受容体はリガンド依存性陰イオンチャネルである。

5-3) 下線部⑨について、以下の文の中から正しいものを全て選べ。

- a. 電位依存性カルシウムチャネルが活性化すると、シナプス前神経末端から細胞外にカルシウムイオンが放出される。
- b. 電位依存性カルシウムチャネルが活性化すると、シナプス前神経末端に細胞外からカルシウムイオンが流入する。
- c. シナプス小胞の放出にとって重要なのは、電位依存性カルシウムチャネルの活性化が引き起こす、シナプス前神経末端におけるカルシウムイオンの濃度変化である。
- d. シナプス小胞の放出にとって重要なのは、電位依存性カルシウムチャネルの活性化が引き起こす、シナプス前神経末端におけるさらなる膜電位の変化である。

問題 4

次の文章を読み、問 1～問 8 の全てに答えよ。

生体内の様々な刺激を多様な種類の細胞が感知し、適切に応答していくためには、細胞同士の精緻な情報伝達が不可欠である。情報を受ける細胞は刺激の伝達役となる分子に対する受容体を持ち、複数の刺激に対して同時に情報処理を行う。

細胞間のシグナル伝達は、隣接する細胞から遠隔領域に存在する細胞まで、多様な距離間で行われる。これらのシグナル伝達様式は接触型、(ア)型、パラクリン型、①内分泌型に大別することができる。比較的分子量の小さい物質や(イ)性の低い細胞間シグナル伝達物質は②標的細胞の細胞膜を通過し、細胞内で直接酵素を活性化したり、細胞内に存在する受容体に結合することで機能する。しかし、増殖因子に代表されるような多くのシグナル伝達物質は比較的分子量が大きく、(イ)性が高いため、細胞膜を通過できない。これらの分子はリガンドとして標的細胞が持つ受容体と結合する。このようにして伝えられた刺激は、標的細胞内で cAMP やジアシルグリセロールなどの(ウ)を介した③細胞内シグナルに変換される。リガンドに対する受容体は④イオンチャネル型受容体、⑤G タンパク質共役型受容体、(エ)共役型(内蔵型)受容体に大別される。

例えば、(エ)共役型(内蔵型)受容体である⑥上皮成長因子受容体(EGFR)を介した細胞内シグナル伝達経路は、リガンドである EGF や TGF- α などが細胞膜表面上の EGFR と結合することで刺激を細胞内に伝える。EGFR はリガンドが結合すると、それ自身、または ErbB ファミリー受容体と結合して(オ)を形成する。(オ)を形成すると、細胞内領域にあるキナーゼ部位は ATP を利用して(カ)残基をリン酸化する。これが契機となり、一連の細胞内シグナルが次々と活性化し、その情報は(キ)まで伝わる。その結果、遺伝子の発現様式が変化することで細胞の機能や形態を変化させる。

問 1. 文章中の(ア)～(キ)に当てはまる最も適切な語句を答えよ。語句に略語がある場合はそれを解答としても良い。

問 2. 下線部①に関して、内分泌型のシグナル伝達を担う代表的な分子にホルモンがある。

ホルモンに関する以下の小問 2-1)、2-2)に答えよ。

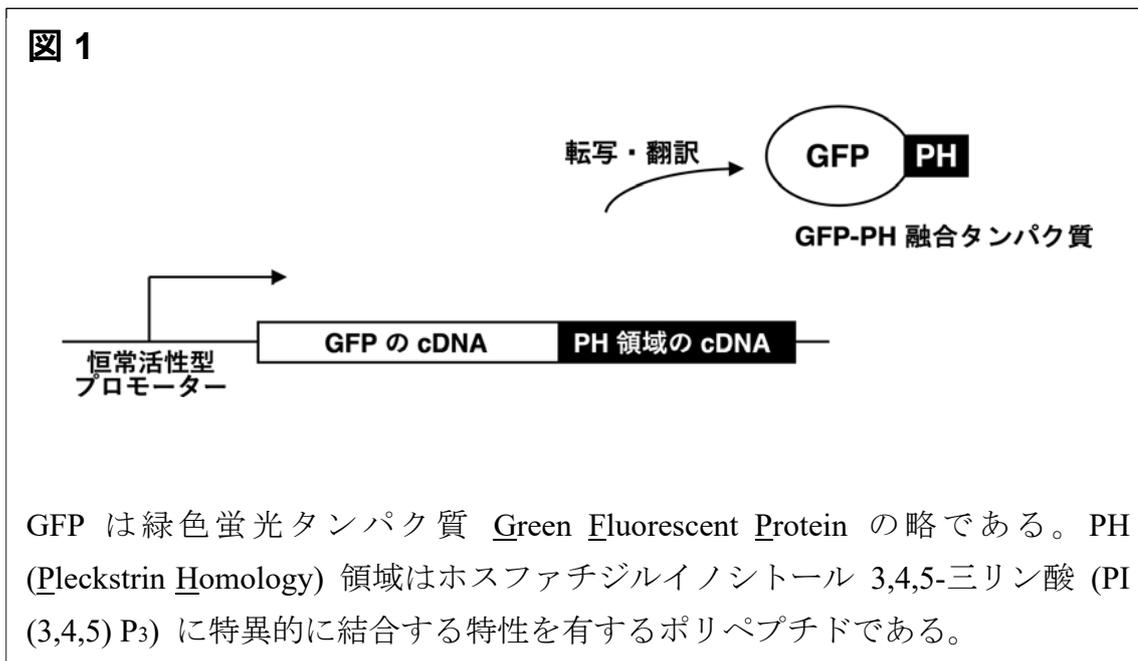
2-1) アミン・アミノ酸誘導体ホルモンの例を 1 つ挙げよ。

2-2) ホルモンが標的細胞に到達するまでの移動様式を1～2行で答えよ。

問3. 下線部②の特徴を有する分子に一酸化窒素 (NO) がある。NO による細胞間シグナル伝達に関する以下の文章の (a) ～ (c) に当てはまる最も適切な語句を答えよ。(b) には具体的なタンパク質名を答えること。

血管内皮細胞で産生された NO は隣接する血管平滑筋を (a) させる作用がある。この作用において、血管平滑筋に存在する (b) は NO と結合することで活性化する。(b) によって産生される (c) も細胞内のシグナル伝達分子として機能する。

問4. 下線部③に関して、図1はインスリンシグナルの活性を調べることができるレポーター遺伝子の構造を示した略図である。このレポーター遺伝子を導入した細胞にインスリン受容体を活性化する刺激を与えて蛍光顕微鏡下で観察を行った場合、どのような観察結果が得られると考えられるか。理由も含めて5行程度で述べよ。インスリン受容体を活性化しなかった場合との差がわかるように記述すること。なお、実験に用いた細胞にはインスリン受容体が発現しており、インスリンに対する細胞内シグナル応答が認められるものとする。



問5. 下線部④に関して、イオンチャネル型受容体に関する以下のA~Eの全ての記述について、正しいものには○、誤っているものには×をつけよ。

- A. イオンチャネル型受容体にリガンドが結合することで、特定のイオンが能動輸送を受ける。
- B. 神経伝達物質はイオンチャネル型受容体を介して細胞内に流入し、神経情報伝達を担う。
- C. バルビツール酸系の催眠剤は、神経伝達物質と受容体との結合を阻害することで神経活動を抑制する。
- D. シナプス後細胞では、イオンチャネルが神経伝達物質の電気シグナルを化学シグナルに変換する。
- E. 重症筋無力症は、アセチルコリン受容体等に対する自己抗体によって神経・筋伝達が阻害される自己免疫疾患である。

問6. 下線部⑤のGタンパク質共役型受容体に関して、膜タンパク質としての構造上の特徴と、(ウ)を産生するメカニズムの概要を、以下の語句を全て用いて3~5行で答えよ。

「G α 」「エフェクタータンパク質」「三量体」「GTP」

問7. 下線部⑥について、EGFRならびにRasを介するシグナル伝達経路に関する以下のA~Eの全ての記述について、正しいものには○、誤っているものには×をつけよ。

- A. EGFRの自己リン酸化を促進すると下流シグナルの活性化を誘導できる。
- B. EGFRはエンドサイトーシスを受け、リソソームで活性化する。
- C. 活性化したRasは受容体と結合し、標的分子の転写を直接促進する。

D. Ras は ATP と結合することで活性化する。

E. 多くのがんで変異型 Ras の発現が認められる。したがって Ras はがん抑制因子である。

問 8. 下線部⑥について、ヒト EGFR の成熟 mRNA の開始コドンのはじめの塩基から終始コドンの終わりの塩基までの長さは 3,633 塩基である。EGFR の一次構造の略図を図 2 に示した。単量体として細胞膜に発現する EGFR の分子量を、計算式とともに答えよ。予想される翻訳後修飾は、図 2 から得られる情報のみを考慮すること。アミノ酸 1 残基の分子量は 110 として計算せよ。

