練習問題

用語

問1

次のa～hの用語に最もよく合致するものを，下の1～8から選びなさい。

a　DNA多型
b　ハプロタイプ
c　RFLP
d　ASO
e　SNP
f　DNAフィンガープリント
g　ミニサテライト
h　遺伝子座

1　タンデムに反復する同じ配列からなるDNA配列
2　2つの異なるヌクレオチドが異なる人からのゲノムDNAの同じ位置に現れる。
3　多数の世代でいっしょに伝達される，複合した密に関連した遺伝子座の対立遺伝子の組合せ
4　染色体上での位置
5　2つ以上の異なる形で生じるDNA配列
6　選ばれたSNP遺伝子座で1つの対立遺伝子だけにハイブリッドを形成する短いオリゴヌクレオチドプローブ
7　1つのプローブを使用して多数の関連していない高度に多型な遺伝子座の遺伝子型を決めること。
8　制限酵素部位でのヌクレオチド変化のために特定のプローブによって検出される制限断片の長さの違い。

11.1

問2

眼で見てわかる表現型に関連した伝統的対立遺伝子に対して，名称のないDNAマーカーは遺伝地図の作成にどのような恩恵を与えるか？ また，名称のないDNAマーカーの地図作成に対する不利益は何か？

問3

名称のないDNA多型の遺伝様式を劣性，優性，不完全な優性，共優性として特徴づけて説明しなさい。

問4

SNPはヒトゲノムのタンパクをコードするDNAで見つかりそうか，あるいは非コードDNAで見つかりそうか？

問5

マイクロサテライト遺伝子座での変異は1×10^{-3}の頻度で起こり，それは他の遺伝子座での塩基置換の頻度より非常に高い。

a　マイクロサテライトの多型の性質は何か？
b　これらの多型はどのような仕組みで生じるのか？
c　ミニサテライトもまた相対的に高い頻度で変異する。これらの変異は同じ仕組みで起きるのか，それとも異なる仕組みで起きるのか？

問6

同じ種の異なる個体から2つの密接に関連しているが，同じではない遺伝子配列を比べるとき，これらの配列が1つの遺伝子の多型を表すか，2つの異なるパラログ遺伝子を表すのかをどのようにして区別するか？

11.2

問7

SNP多型を検出するのに，次のような試薬が使われる。これらの技術のそれぞれで使用されるプローブあるいはプライマーDNA配列に対して，多型はどこにあるのか？

a　対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド（ASO）
b　プライマー伸長オリゴヌクレオチド
c　RFLPプローブ

問8

*PAX-3*遺伝子の18 bp欠失によってワーデンバーグ症候群（低い頻度で起きるヒトの難聴の原因である常染色体優性疾患）になる。この変異のどの特徴が鎌状赤血球貧血症の原因であるβグロビン遺伝子の変異を検出したときに用いられた分子解析に使用されるか？

問9

下に示した2つの対立遺伝子と1塩基多型が起きる部位（配列に下線が引かれている）があると仮定すると，ハイブリッドの形成による遺伝子型のASO解析のためのオリゴヌクレオチドプローブとして，どの配列を使用するか。ただし，ASOプローブは通常，長さ19 bpと仮定する。

対立遺伝子1：
5′ GGCATTGCATGCTAACCCTATAAATGCGCTAGGCGTAGTTAGCTGGGAA
TAAAAGCT 3′

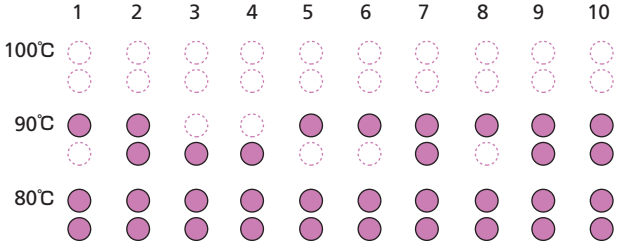
対立遺伝子2：
5′ GGCATTGCATGCTAACCCTATAAATGGGCTAGGCGTAGTTAGCTGGGAA
TAAAAGCT 3′

問10

鎌状赤血球貧血症について，10人の家族メンバーの遺伝子型を決定するため，ASO技術が使われた。下図の各々の対の点は1人の人のDNAに対するASO解析の結果を表す。上の列は正常のオリゴヌクレオチドとのハイブリッド形成法の結果を表し，下の列は変異オリゴヌクレオチドを使ったハイブリッド形成法の結果を表す。3つの分析の条件で行われ，100℃（上のセット），90℃（真ん中のセット），80℃（下のセット）で保温された。

a　なぜ同じ検体が3つの分析の条件で異なるようにみえるか？

b　個人の遺伝子型は何か？

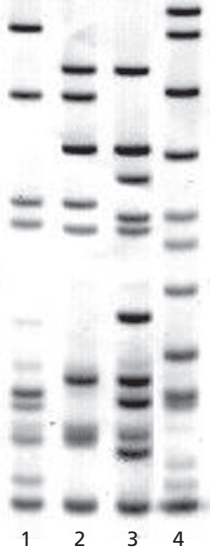


問11

アンジェラとジョージには1人の子どもがいて，アンジェラは鎌状赤血球貧血症である。彼らはもっと子どもがほしいが，この病気になってほしくない。彼らはまた胎児を堕胎したくないので，体外受精と胚のスクリーニングをすることを選んだ。この目的を達成するために，彼らがしなければならない段階を手短に列記しなさい。

問12

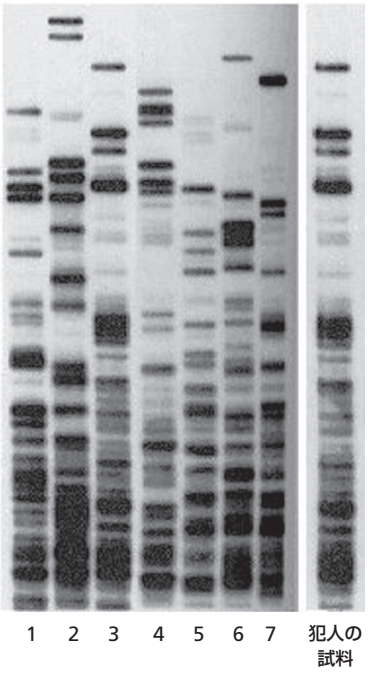
DNAフィンガープリントは父親の判定に関与する訴訟を解決するのに使われる。下に示されたDNAフィンガープリントでは，母親のDNA試料はレーン1に，娘のDNA試料はレーン2に，父親であるかもしれない人の2つのDNA試料はレーン3，4である。これらのデータから男性の1人が父親であるかどうかを決定できるか？



問13

警察はある夜，オフィスで遅くまで働いているときに残忍に殴られ，暴行された女性の死体を発見した。警察は7人の同僚のうちの1人が犯罪にかかわっていると疑った。この可能性を検査するために，警察は彼女の膣から精液を回収し，DNA試料を準備した。警察はまた同僚の各々からDNA試料を採取した。すべての8個の試料は制限酵素切断，ゲル電気泳動，サザンブロット，ミニサテライトでのプローブにもとづくDNAフィンガープリント解析を行った。この結果は下に示した写真のようになった。

彼女の同僚のうちの1人が犯罪の犯人と考えられるか？ それは誰か？ 警察が知らない他の人ではなく，この人物が犯人である可能性がどれくらい高いかを推定しなさい。



問14

ヒトβグロビン遺伝子でAからTへ変化する点変異に対してホモ接合体の人は鎌状赤血球貧血症になる。この領域の野生型の遺伝子配列を下に示す（上の鎖はRNA様コード鎖である）。

```
5′ ATGGTGCACCTGACTCCTGAGGAG 3′
3′ TACCACGTGGACTGAGGACTCCTC 5′
```

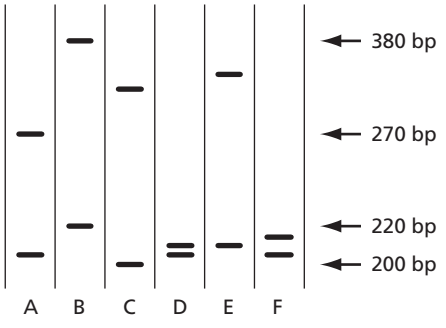
そして，鎌状赤血球貧血症の対立遺伝子配列は，下のようである。

```
5′ ATGGTGCACCTGACTCCTGTGGAG 3′
3′ TACCACGTGGACTGAGGACACCTC 5′
```

ホモ接合体の野生型，ヘテロ接合体，ホモ接合の鎌状赤血球貧血症の対立遺伝子の人のDNAを区別する，PCRにもとづく方法を工夫して考えなさい。方法は単一のAからTへの置換を利用し，「すべてかゼロか」という反応をつくらなければならない。すなわち，その反応では特定の1組のプライマーで増幅が起こるが，他の組のプライマーでは増幅が起こらない。

問15

6人の人のハンチントン病（*HD*）遺伝子座のトリヌクレオチド反復領域がPCRで増幅され，下図に示されるように電気泳動で解析された。右側の数字はPCR産物の大きさで，単位はbpである。DNAが解析された各々の人には病気になった1人の親がいる。



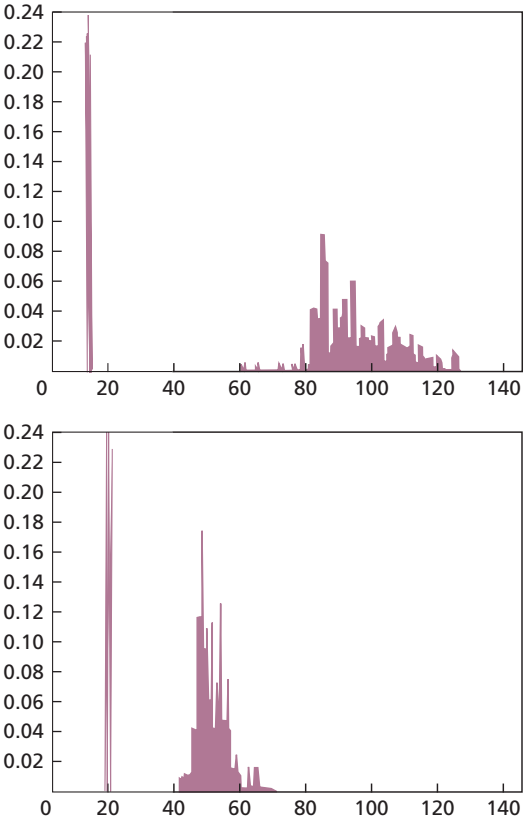
a　どの人が最もハンチントン病になりやすいか？ また，これらの人々の中で最も早く病気になるのは誰か？

b　どの人が最もこの病気になりにくいか？

c　トリヌクレオチド反復領域を増幅させるのに使用した2つのPCRプライマーを考えなさい。これらのプライマーのうち，1つの5′末端が最初のCAG反復配列の70ヌクレオチド上流にあるとすると，もう1つのプライマーの5′末端が見つかる最後のCAG反復配列の下流まで最大の距離はいくつか。

問16

ハンチントン病の影響を示し始めた2人の人から精子が採取された。これらの個々の検体について*HD*遺伝子のトリヌクレオチド反復領域の長さを調べるため，PCR解析を行った。次のグラフは，横軸が各々の精子のCAG反復の数を表し，縦軸が全精子に対する特定の大きさの割合を示している。上のグラフは変異*HD*対立遺伝子が（体細胞で測定して）62個のCAG反復をもっている。下のグラフで精子が解析された人は48個の反復をもつ変異*HD*対立遺伝子をもっている。



a　両方の患者のHD^{+}対立遺伝子のおよそのCAG反復の数はいくつか？

b　これらの結果が傾向を示していると仮定すると，変異*HD*対立遺伝子をつくる過程について何を結論できるか？ また，どの細胞でこの過程が起きるか？

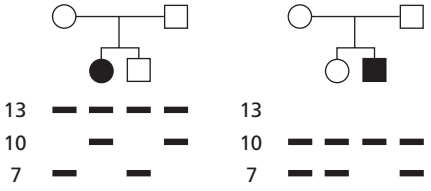
c　これらの結果は，約5～10％のハンチントン病の患者にこの病気の家族歴がないことをどのように説明するか？

d　1つの精子の代わりに，これらの患者の各々の1つの血液細胞で，同じPCR解析を行ったときの結果を予想しなさい。

問17

口臭症（foul mouth：FM）として知られる比較的数の多い，完全な浸透度の劣性の病気は最近クローニングされた，*FM*遺伝子のさまざまな変異によるものであることが明らかになった。酵素*Hpa*Iで切断し，放射性標識した*FM*遺伝子の断片でプローブしたヒトDNAのサザンブロット解析により，*Hpa*Iは遺伝子内では切断しないことが明らかになった。しかし，遺伝子を囲む*Hpa*I部位の位置は個人間で異なり，個

体群で少なくとも3つのRFLPをつくる。RFLPの大きさは13 kb，10 kb，7 kbである。下に示すのは2つの小さな家系図で，病気の人は黒色で示されている。各々の家系図の記号の下にFMプローブで解析されたサザンブロットのDNAの検体から得られた結果を示す。



a　左の家系図で示された父親の病気の変異にどの制限酵素断片が関連しているか？

b　右の家系図で示された母親の病気の変異にどの制限酵素断片が関連しているか？

c　左の家系図の男子が右の家系図の女子と結婚すると，その子どもが病気になる確率はどのくらいか？

d　cの子どもが保因者である確率はどのくらいか？

問18

劣性の疾患である嚢胞性線維症は大規模な**対立遺伝子異質性**を示す。*CFTR*遺伝子の800以上の異なる変異が世界中で嚢胞性線維症に関連していることが示されている。35人のアメリカ人のうち，約1人が*CFTR*の変異対立遺伝子の保因者である。これらの対立遺伝子のうちの1つ，コードしているタンパクから1個のフェニルアラニンを失う3個のヌクレオチドの欠失は，西欧の家系の母集団で，変異対立遺伝子の約70％を占めている。これらの事実より，嚢胞性線維症の全国的なスクリーニングをする計画を開始することは可能で，意味があることといえるか？ またそうだとすると，このスクリーニング計画はどのように行うべきか？

11.3

問19

ある特定の家族で，病気の形質の連鎖解析のためのDNAマーカーを選ぶとき，この選択に使われる最初の基準は何か？

問20

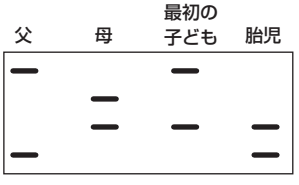
珍しい遺伝性の常染色体優性の病気を起こす遺伝子座から1 cM離れたところにあるSNPマーカーを同定したと考えよう。さらに近くのマーカーを検査し，連鎖解析に使用した1つの大家族の病気の遺伝子座内で，組換えを示さないマーカーを見つけた。さらに，すべての病気の人は変異染色体のSNPにG塩基をもっているのに対し，すべての野生型の染色体はこのSNPにT塩基をもっていることを発見した。あなたは病気の遺伝子座と原因の変異を見つけたと思ったが，他の可能性を考える必要性を認識した。

a　この結果において，他の可能性のある解釈とは何か？

b　塩基対の違いが疾患の原因であるという仮定を，支持あるいは排除する追加の遺伝的情報を得るにはどのように行うか？

問21

人口の約3％が嚢胞性線維症の原因になる*CFTR*遺伝子に変異対立遺伝子をもっている。この遺伝子座に新しい病気を起こす変異は，10^4配偶子に1の頻度で起きる。遺伝相談員は両親が*CFTR*変異の保因者であることがわかっている家族を調べている。ある両親の最初の子どもは病気をもって生まれたが，母親の中にいる新しい胎児もまた病気をもっているか，保因者か，あるいは*CF*遺伝子座が完全に野生型なのかを調べるために相談員のところにきた。家族と胎児のDNA検体を，*CFTR*遺伝子のイントロンの1つのうちのマイクロサテライトマーカーに対して，PCRとゲル電気泳動で検査し，次の結果が得られた。

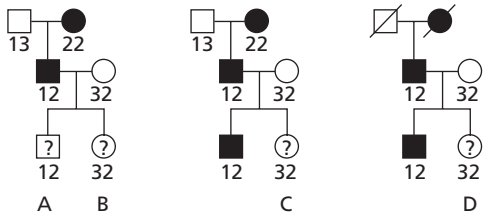


a　この胎児が成長して病気を示す子どもになる確率はいくらか？

b　この子どもが成長して結婚すると，彼女の子どものうちの1人がこの病気になる確率はいくらか？

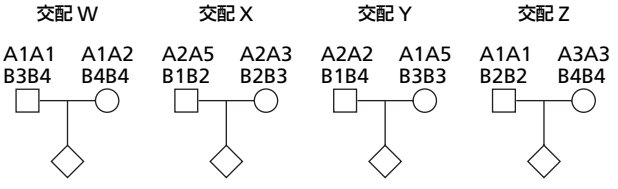
問22

下の家系図は，3つの対立遺伝子1，2，3のうちのマーカー遺伝子座から10 cMの距離にある優性の変異によって起きる病気を示したもので，同じ完全な浸透度の病気を発現する一員のいる家族から得られた。各々の生存者の遺伝子型に存在するマーカー対立遺伝子は，家系図記号の下に示されている。新たに生まれた個人（A，B，C，D）の表現型はわかっていない。これらの人々がそれぞれ病気になる確率はいくらか？



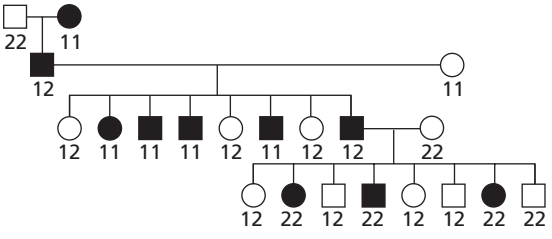
問23

ヒトの遺伝学者が直面する難しさの1つは，考えているような科学的目的で交配が行われず，家系図が必ずしもほしい情報を与えてくれないということである。一例として，次の交配について考える（W，X，Y，Z）。これらのうちのどの交配が名称のない遺伝子座AとB間の連鎖を検査するのに有益で，どの交配が無益か（A1とA2は遺伝子座Aの異なる対立遺伝子座で，B1とB2は遺伝子座Bの異なる対立遺伝子座など）。各々の交配に対して，あなたの答えを説明しなさい。



問24

あなたは，ピノキオ症という病気に取り組むことを決心した。この病気の人はうそをつくと鼻が大きくなる。この病気が次の家系図で示されたように分布している家族を見つけた。SNP1と呼ばれるSNP遺伝子座がピノキオ遺伝子に連鎖していると考え，このSNP遺伝子座の対立遺伝子1あるいは対立遺伝子2を認識するASOで，家族の各々の人を検査し，ここに示した遺伝子型の結果を得た。



a　ピノキオ症の最もありそうな遺伝的基盤は何か？

b　ピノキオ遺伝子座がSNP1遺伝子座に連鎖していることはありうるか，またはありえないか？

c　配列解読によってSNP1遺伝子座は，実際，コード領域の真ん中に存在することが示された。このコード領域がピノキオ遺伝子座と同等である可能性はどのくらいか？

問25

クローニングした大きな配列を解読して，ゲノム領域内に遺伝子を見つける，3つの独立した考え方の方法を列記しなさい。

問26

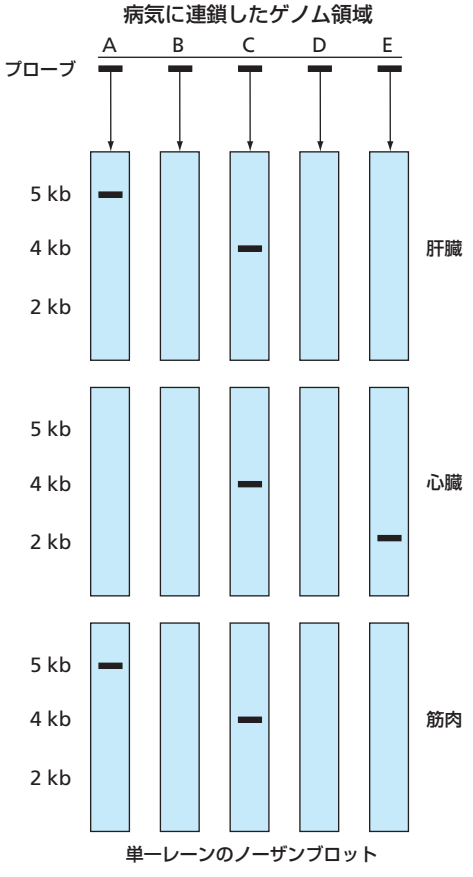
マウスは人々を苦しめる遺伝病を発現するように遺伝的に組換えられる。これらの変異マウスの株は，可能性のある治療を検査するモデルを医療生物学者に提供する。

a　コレステロールをつくる酵素を過剰発現する変異ヒト遺伝子から生じた高コレステロール血症の特定の型のマウスモデルをつくる最もよい方法は何か？

b　血友病のマウスモデルをつくる最もよい方法は何か？

問27

稀なヒトの病気に心臓の過大成長を起こすが，他の影響を病気の人に与えないものがある。小さな染色体領域に病気の遺伝子座の地図を決めるのにDNAマーカーを使った連鎖解析が使われた。この領域は5つのDNA断片（A～Eと名づけられた）に分けられ，標識され，病気でない人から採取された3つの組織（肝臓，心臓，筋肉）の1つのRNAの単一レーンを含むノーザンブロットをプローブするのに使用された。この結果を下に示す。

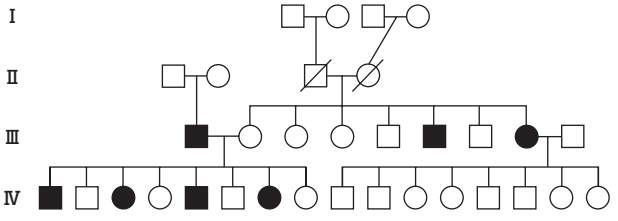


a　5つのDNA断片のうち，どれが遺伝子を含んでいるか？
b　ノーザンブロット解析によって，この領域にいくつの遺伝子が同定されたか？
c　ここで検出され遺伝子より多くの遺伝子がこの領域にある可能性はあるか？
d　5つのDNA断片のうち，この病気の原因遺伝子をおそらくどれがもっているか？
e　遺伝子を最ももっていそうな断片はどれか？
f　病気の原因因子として，候補遺伝子を検査する次の段階は何か？

11.4

問28

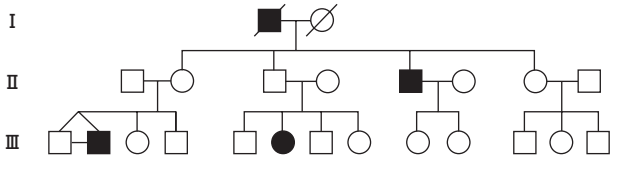
非常に稀な病気の形質を研究することにした。この病気を発現している兄弟姉妹ではない個体を幅広く探索し，ある大家系に行き着いた。家系図は次のようになった。



a　この病気の遺伝的な基盤は何であると思われるか？
b　家系の中で，病気の形質は発現していないにもかかわらず，病気の変異をもっているに違いない個体はいるか？もしいるならば，世代数（ローマ数字）と，世代中の個体の数（家系図全体で左から右へと数える）にしたがって，その個体を列挙しなさい。

問29

非常に稀な病気の形質を研究することにした。病気を発現している兄弟姉妹ではない個体が何人もいる大家系が見つかった。一卵性双生児の1組は，両方の個人の記号を水平な線でいっしょにつなぎ，頂点がいっしょになる傾斜線でつないである。家系図は次のようになった。



a　この病気の最もありそうな遺伝的な基盤は何だろうか？
b　この家系の中で，病気の形質は発現していないが，病気の変異をもっていると考えられる個体がいるか？もしいるならば，世代数（ローマ数字）と，世代中の個体の数（家系図全体で左から右へと数える）にしたがって，その個体を列挙しなさい。

問30

ヒトに悪い影響を与えている最もよくみられる病気は心臓病で，生活の質に重大な影響を与えるばかりでなく，予想外に早い死をむかえる。心臓病の大部分はより年をとった人がかかるけれども，30歳代の人の1%か2%，さらに20歳代の人でもこの病気で苦しめられる。この病気には，遺伝的な原因と環境の原因がある。これらの情報を使って，次の質問に答えなさい。

a　心臓病を起こす遺伝子の連鎖解析に参加してくれる家族を選び出すのにどのような方法が使えるか？
b　心臓病に重要な役割を果たしていると思われる遺伝子をクローニングしたとすると，どのようにしてこの役割を確認できるか？

11.5

問31

ヒトの第6染色体にはいくつかの密接に連鎖した遺伝子があり，ヒトの白血球抗原と呼ばれる細胞表面のタンパクをコードしている。この領域にある3つの遺伝子は，*HLA-A*，*HLA-B*，*HLA-C*と呼ばれており，非常に多型である。*HLA-A*には25の対立遺伝子，*HLA-B*には50の対立遺伝子，*HLA-C*には10の対立遺伝子が知られている。

a　これらの3つの遺伝子には，いくつの異なるハプロタイプがヒト集団中に存在しうるか？
b　いくつのディプロタイプ（すなわちハプロタイプの異なる対）が可能か？*HLA*対立遺伝子の次の家族の遺伝について考えなさい。

	HLA-A		*HLA-C*		*HLA-B*	
父	A23	A25	C2	C4	B7	B35
母	A3	A24	C5	C9	B8	D44
子ども1	A24	A25	C4	C5	B7	B8
子ども2	A3	A23	C2	C9	B35	B44
子ども3	A23	A24	C2	C5	B8	B35
子ども4	A3	A25	C4	C9	B7	B44

c　父親の2つのハプロタイプと，母親の2つのハプロタイプを図示しなさい。ただし，遺伝子は密接に連鎖しているので，これらの子どものいずれも両親での組換え反応の結果ではないものとする。
d　組織の移植がうまくいくには，供与された組織が受容する人の3つの*HLA*遺伝子の対立遺伝子と同じであるこ

とが最もよい。この家族に生まれた次の子ども（子ども5）が，子ども1（彼の姉）に骨髄移植の供与者となることができ，*HLA-A*，*HLA-B*，*HLA-C*抗原間の不和合性による拒絶反応を起こす危険性がない確率はどれくらいか？

問32

カナバン病は劣性の神経変性の症候群で，普通18ヵ月までに死亡する。カナバン病の頻度は特にユダヤ人の集団で高い。この病状を起こす遺伝子の地図をつくるために，5人の病気をもったユダヤ人と4人の病気をもっていないユダヤ人の対照群で，第17染色体において約100 kbの間隔で，10個のSNP（1～10）を見つけ出した。下に示した表では，それぞれの行は単一のハプロタイプを示しており，G，C，A，Tは示したSNPの場所での実際のヌクレオチドを示している。

a　病気を起こしている変異は，どのSNP対立遺伝子と連鎖不平衡にあるとみられるか？ もしそうならば，それはどれか？ なお，このデータはあまりにも少なすぎて，統計的に有意とはならないが，ここにみられたハプロタイプは代表的なものと仮定しなさい。

b　カナバン病の遺伝子が最もありそうな場所はどこか？ この領域のどのくらいの長さが，遺伝子に相当するか？

c　これらのデータから，いくつの独立した変異が示唆できるか？

d　個体2～9はアシュケナージ系のユダヤ人（彼らの祖先はユダヤ人がユダヤから紀元70年に追い出されて，以来ドイツとフランスのライン河の流域に住んでいた）のもので，個体1はセファルディク系のユダヤ人（アシュケナージ系ではない）のものである。これらの事柄はカナバン病を起こす変異の歴史についてどんな情報となるか？

e　ハプロタイプ関連による遺伝地図を作成するのに，どうしてある一定のサブ集団に的を絞るのがしばしば有効となるか？ この方法にはどんな不利益があるか？

f　ヒトの第17染色体は常染色体で，それぞれの個人には染色体のそれぞれの領域が2コピーずつある。このことを考慮した上で，どのようにしてこの表に示した各個人のハプロタイプを決めることができるのだろうか？

病人	SNP1	SNP2	SNP3	SNP4	SNP5	SNP6	SNP7	SNP8	SNP9	SNP10
1	G	T	G	T	T	T	C	A	G	T
2	A	T	G	T	T	T	C	A	G	T
3	G	T	G	T	T	T	C	A	G	C
4	A	A	G	T	T	T	C	T	C	C
5	G	A	G	C	C	T	G	A	C	C
対照群										
6	A	A	G	T	T	T	C	A	G	T
7	G	T	G	G	C	T	G	A	G	T
8	A	T	C	T	C	G	C	T	C	C
9	G	T	C	G	T	G	G	A	C	T