練 習 問 題

用語

問 1

次のa～iの用語に最もよく合致するものを，下の1～9から選びなさい。

a　増殖因子
b　腫瘍サプレッサー遺伝子
c　サイクリン依存性タンパクキナーゼ
d　アポトーシス
e　がん遺伝子
f　受容体
g　シグナル伝達
h　チェックポイント
i　サイクリン

1　これらの遺伝子の変異はがん形成に優性にはたらく。
2　プログラムされた細胞死
3　情報が伝わる一連の経路
4　細胞周期で周期的に活性化されるタンパク
5　DNA損傷に応答して細胞周期の進行を制御
6　これらの遺伝子の変異は，がん形成に対して細胞レベルでは劣性である。
7　細胞をG_0期からG_1期へ移行させるシグナル
8　タンパクをリン酸化する細胞周期に関する酵素
9　ホルモンと結合するタンパク

19.1

問 2

次の酵素やタンパクは細胞周期のどの時期で最も活性化されるか？

a　紡錘糸のチューブリン
b　セントロメアのモーター
c　DNAポリメラーゼ
d　出芽酵母のCDC28，あるいは分裂酵母のCDC2

問 3

条件による変異は，必須な過程の遺伝解析に有効である。例えば，酵母の温度感受性細胞周期変異では，37℃（非許容温度）では分裂できないが，30℃では分裂する。もう1つの条件による変異としては，低温感受性変異で，非許容温度は低温（23℃）である。酵母で低温感受性の細胞周期変異株を単離するのに必要な手順を述べなさい。

問 4

細胞周期に欠損がある多数の温度感受性の酵母の変異株は，1970年代に単離された。出芽していない時期に停止する変異株に対して，相補性試験をするために互いに交配した。表の中の＋の印は，高温（非許容温度）で増殖する2倍体ができたものを示している。これらの変異株にはいくつの相補性群（すなわちいくつの遺伝子）があることがわかるか？

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	−	+	+	−	−	+	+	+	+
2	+	−	+	+	+	+	+	−	+
3	+	+	−	+	+	−	−	+	−
4	−	+	+	−	−	+	+	+	+
5	−	+	+	−	−	+	+	+	+
6	+	+	−	+	+	−	−	+	−
7	+	+	−	+	+	−	−	+	−
8	+	−	+	+	+	+	+	−	+
9	+	+	−	+	+	−	−	+	−

問 5

1951年，Henrietta Lacksという名前の女性が，子宮頸がんにより死亡した。死の直前に，腫瘍の一部が摘出され，試験管内で増殖する細胞を得るために実験室で培養が試みられた。この試みは成功し，つくられた細胞株（HeLa細胞）は，さまざまな細胞生物学の研究のために世界中の実験室で，今日もなお使われている。典型的なHeLa細胞の細胞周期では，G_1期がおよそ11時間継続し，S期は8時間，G_2期は4時間かかり，そして分裂（M期）には1時間を要する。

a　培養細胞は一般に同調して増殖しない。すなわち，培養中の個々の細胞は，細胞周期全体にわたってランダムに分布している。HeLa細胞の試料を顕微鏡で観察すると，およそどんな割合で，染色体を見ることができるか（細胞は細胞質分裂後にも完全には分離されないので，2つの細胞が結合しているものは，1つとして数える）？
b　およそどのくらいの割合の細胞が間期にあるか？

問 6

細胞周期を調節する主要なタンパクの活性は，必要なときだけに出現する周期性をもっている。この周期的なタンパクの活性を示すために細胞が行っている3つの方法とは何だろうか？

問 7

次の文章は正しいか，誤っているか？

a　CDKはサイクリンが不在でもタンパクをリン酸化する。
b　サイクリンの分解には，細胞周期の進行が必要である。
c　CDKは誤った細胞周期の経過をチェックするのにかかわっている。

問8

チェックポイントは細胞周期において，いくつかの異なる時期で細胞のDNAの中味が損傷を受けていないかあるいは変動していないかをチェックしている。チェックポイントの欠損と，チェックポイントの欠如のために起こる結果を組み合わせなさい。

チェックポイントの欠損	チェックポイントの欠如の結果
a　G_1期からS期	1　異数体
b　G_2期からM期	2　一本鎖に起きた傷が複製され，遺伝子増幅が起こる
c　M期	3　二本鎖切断が修復されず，染色体の切断が起こる

問9

細胞内部および外部の分子は細胞周期を調節し，開始したり停止したりする。

a　外部の分子の例は何か？

b　細胞周期の調節にかかわっている細胞内の分子の例は何か？

問10

a　非許容温度でGTP結合型に固定されたままになっている温度感受性の*RAS*変異株を単離したとすると，非許容温度で細胞は分裂を続けるか，あるいは停止すると期待されるか？

b　高温でGDP結合型にとどまっている*RAS*の温度感受性変異株があったとき，何が期待されるか？

問11

次の各段階を正しい順序に並べなさい。

a　キナーゼ連鎖反応

b　転写因子の活性化

c　ホルモンの受容体への結合

d　標的遺伝子の核内での発現

e　*RAS*分子による変換

問12

細胞周期で，S期サイクリンとM期サイクリンの蓄積の様子を示すグラフを描きなさい。SCFとAPC（それぞれS期サイクリンとM期サイクリンにユビキチンを付加するタンパク複合体）はいつ活性化されるか？

問13

分裂後期の特徴の1つは，姉妹染色分体の分離である。姉妹染色分体はコヒーシンと呼ばれるタンパク複合体によりいっしょになっている。問12の解答にもとづいて，分裂後期に姉妹染色分体が分離する仕組みを提案しなさい。この提案した仕組みにより，すべての染色体が正しく分裂期紡錘体に結合するまで姉妹染色分体の分離が妨げられているM期チェックポイントをどのように説明することができるか？

19.2

問14

SV40ウイルスを感染させたマウスの組織培養細胞は，正常な増殖の制御を失い，トランスフォームしている。トランスフォームした細胞がマウスに移植されると腫瘍を形成する。このトランスフォームにかかわるSV40タンパクはT抗原と呼ばれる。T抗原は，細胞のタンパクであるp53と結合していることがわかっている。高度に発現するプロモーターと融合した*p53*遺伝子が組織培養細胞に導入されると，細胞はSV40を感染してもトランスフォームを起こさなくなる。

a　*p53*の発現が高くなると，どのようにしてT抗原によって細胞がトランスフォームしなくなるかについて説明する仮説を提案しなさい。

b　p53タンパクの機能ドメインをcDNAに変異を起こし，高発現プロモーターにつなぎ，細胞に導入することにより調べようと考えた。その結果は，次の表に示してある。変異1と変異2がp53の機能に及ぼす影響についてどのように説明できるか？

c　変異3がp53機能に対する作用は何か？

	細胞の形態	
p53	非感染細胞	SV40感染細胞
なし	正常	トランスフォーム
野生型	正常	正常
変異1	正常	トランスフォーム
変異2	正常	トランスフォーム
変異3	正常	正常

問15

がんの表現型の4つの特徴は何か？

問16

*p53*変異株でのDNA配列の増幅が電子顕微鏡により観察できる。

a　別の手法を使って，どのようにして特定の配列の増幅を検出できるか？

b　染色体DNAの大規模な遺伝子の再編（＞10メガベース）をどのようにして検出できるか？

問17

生殖細胞系列の変異はがんを起こしやすいが，環境因子（化学物質，放射線への被曝）は，がんが形成されるにいたる主要

な危険因子と考えられている。この2つのがんの原因は矛盾しているか，あるいはこれらをうまく説明することができるか？

問18

米国での大腸がんの発症はインドよりも30倍も多い。この統計には食生活の違いか，2つの人種間の遺伝的な違いが影響を与えている。これら2つの因子，それぞれの役割をどのように評価できるか？

問19

乳がんにかかりやすくしている遺伝子*BRCA1*を位置クローニングするための次のような手順をしかるべき順序に並べなさい。

a　転写産物に対応するDNAの場所を決める。
b　クローンを得るために物理的な遺伝地図を使う。
c　転写産物が存在している組織を決める。
d　他の生物での相同なDNAを探す。
e　RFLPと他の分子マーカーの連鎖地図をつくる。
f　がんになった個体のDNA配列を決める。

問20

がんの形成過程では変異が起こるので，DNA修復装置の欠陥が，がんのかかりやすさに関係があるだろうと考えられている。次の操作は，ミスマッチ修復の欠陥ががんにつながるかどうかを決めるために候補となる遺伝子を研究するときの各段階である。これらを適切な順序に並べなさい。

a　候補となる遺伝子が，がんにかかりやすい表現型と連鎖しているかどうかを決めるために，近くにある相同遺伝子を分子マーカーとして使用する。
b　酵母のミスマッチ修復遺伝子のヒト相同遺伝子を単離する。
c　がんにかかりやすい家系で，がんになった人とならなかった人のミスマッチ修復遺伝子のDNA配列を比較する。
d　酵母ミスマッチ修復遺伝子と相同なヒト遺伝子の遺伝地図上の位置を決める。

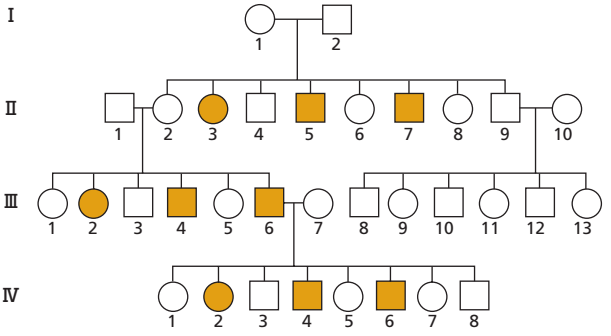
問21

次の出来事のうち，がんと関連がほとんどないのはどれか？

a　正常な2倍体の細胞で，細胞のがん原遺伝子に変異が起こる。
b　細胞のがん原遺伝子の近くに切断点をもった染色体の転座
c　細胞のがん原遺伝子の欠失
d　腫瘍サプレッサー遺伝子に欠失をもった細胞の分裂時の染色体不分離
e　細胞のがん遺伝子がレトロウイルスの染色体に取り込まれる。

問22

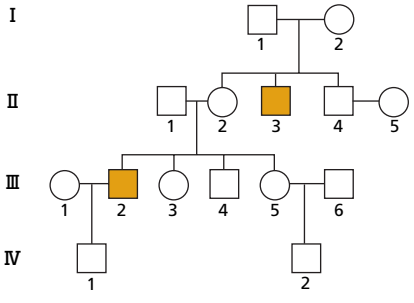
大腸がんに関連をもった遺伝因子を研究することにした。この病気は，家系のメンバーに若年のうちに現れ，モロッコ人の親族にみられること気がついた（家系図は下に示した）。この家族のメンバー個人は，16歳より前に大腸がんになるか，あるいはまったくならないかのどちらかである。



a　与えられた情報をもとに，もしあるとすれば，どんな証拠がこの病気の発症に遺伝的な影響を与えているか示しなさい。
b　家系図に示した36人全員の病歴を調べたところ，非常に大きな割合の人が毎日のように特別なコーヒーを飲んでいて，他の人は飲まないことがわかった。コーヒーを飲まないのは，Ⅰ-1，Ⅱ-2，Ⅱ-4，Ⅱ-9，Ⅲ-7，Ⅲ-13，Ⅳ-1およびⅣ-3の人だけだった。この特別なコーヒーを飲むことが，大腸がんに影響をしているだろうか？それについて説明しなさい。

問23

さらに大腸がんについての研究をするために，家族のうちの2人が16歳未満でこの病気になる米国の家族に気づいた。もし，この家族に優性になる遺伝的な変異が伝わっているとすると，どの個体が大腸の細胞に変異はもっているが，発病しないと予測できるか？



問24

*p53*遺伝子中の非常に特定な点突然変異が，腫瘍に関連している*p53*変異の大部分に相当していると考えた。次の手法の組合せのうち，がんの予測をするための簡単な検査を開発するのに，どれが最もよく使われるだろうか？

a　変異をはさんだオリゴヌクレオチドのプライマーによるポリメラーゼ連鎖反応（PCR）
b　制限酵素による消化とサザンブロット
c　RNAの単離とノーザンブロット
d　対立遺伝子に特異的なオリゴヌクレオチドのハイブリッド形成法

問25

19歳の女性の患者が，慢性骨髄性白血病（CML）と診断された。その症状は貧血と白血病性の白血球の大量増殖による内出血である。核型の分析により，この患者の白血病細胞は第9染色体と第22染色体の相互転座に関してヘテロ接合体である。しかし，白血病でない正常な細胞には，転座はみられなかった。次の文章のうち，どれが正しくどれが誤りであるか？

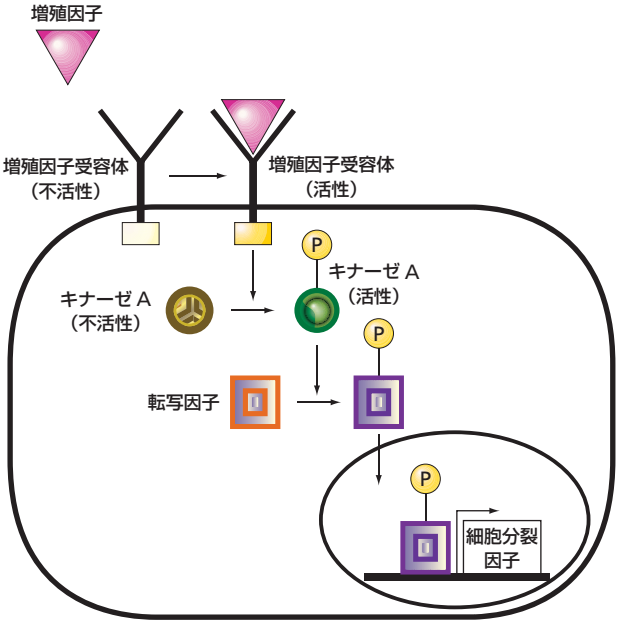
a　転座は腫瘍サプレッサー遺伝子の不活性化（機能喪失）を引き起こしている。
b　転座により，がん遺伝子の不活性化（機能喪失）が起こっている。
c　この患者の子どもはいずれもCMLになる確率が50%である。
d　この患者は核型については体細胞モザイクである。
e　この患者の白血病細胞から抽出したDNAが正常なマウスの組織培養細胞に取り込まれると，マウス細胞は，腫瘍を形成する可能性をもった細胞にトランスフォームする。
f　転座の切断点にある腫瘍サプレッサー遺伝子，あるいはがん原遺伝子が影響を受けている正常な機能は，細胞周期を進行させるサイクリンタンパクの機能を阻害している可能性がある。
g　この女性は，X染色体に連鎖した遺伝子はヘテロ接合体である。すなわち，この遺伝子の2つの対立遺伝子は区別のできる2つの変異型のタンパク産物をコードしている。体の別な部分の異なる正常細胞を見れば，タンパクの変異型だけを発現しているものもあり，また別の正常細胞は別の変異型を発現している。
h　この患者の異なる白血病細胞を，gに示したようなタンパクについて調べると，すべて同じ変異型のタンパクを発現している。
i　白血病細胞では，転座の切断点で腫瘍サプレッサー遺伝子，あるいはがん原遺伝子の2つのコピーが破壊されているという2つの稀なことが起こった。
j　白血病の可能な治療としては，白血病細胞の転座切断点にある腫瘍サプレッサー遺伝子，あるいはがん原遺伝子の発現を起こさせる薬剤が必要である。

問26

問25に述べた患者に投与した化学療法剤が完全に成功したかどうかを決める分子レベルの検査を述べなさい。つまり，患者の血液から白血病細胞がなくなったことを確認する方法を工夫しなさい。

問27

一般的なシグナル連鎖反応は，次の図に示すことができる。増殖因子（GF）は，増殖因子受容体に結合し，増殖因子受容体の細胞内ドメインのキナーゼ機能を活性化する。増殖因子受容体キナーゼの1つの基質は別のキナーゼ，キナーゼAであり，増殖因子受容体キナーゼにより，それ自身がリン酸化されたときにだけ酵素活性を示す。活性化されたキナーゼAは，転写因子をリン酸化する。リン酸化されていないときには，転写因子は活性がなく，細胞質にとどまっている。キナーゼAによってリン酸化されると，転写因子は核内に移動し，細胞分裂因子の遺伝子の転写を開始し，細胞の分裂を刺激するタンパク産物をつくる。



a　次のi～vは，それぞれのタンパクをコードしている遺伝子の名前が挙げられている。これらのうちのどれが，がん原遺伝子として作用する可能性をもっているか。どれが腫瘍サプレッサー遺伝子であるか。

i　増殖因子

ii　増殖因子受容体
iii　キナーゼA
iv　転写因子
v　細胞分裂因子

図示はしていないが，図の細胞にはフォスファターゼ，タンパクからリン酸基を除く酵素――この場合には転写因子――がある。フォスファターゼ自身もキナーゼAによって調節されている。

b　キナーゼAがフォスファターゼにリン酸基を付加したときにどんな作用が期待されるか？ これにより，酵素フォスファターゼは活性化されるか阻害されるか，説明しなさい。

c　**フォスファターゼ**遺伝子はがん原遺伝子だろうか，あるいは腫瘍サプレッサー遺伝子だろうか？

d　次のⅰ～ixにいくつかの変異を示した。それぞれ細胞が変異に対してホモ接合体の場合，ヘテロ接合体の場合，野生型の対立遺伝子である場合について，それぞれ変異が過剰な細胞の増殖を引き起こすか，あるいは細胞増殖を減少させるか。ただし，これらすべての遺伝子の正常な活性の50%があれば，正常な細胞増殖に十分であるものとする。

i　**フォスファターゼ**遺伝子のナル変異
ii　**転写因子**遺伝子のナル変異
iii　**キナーゼA**の遺伝子のナル変異
iv　**増殖因子受容体**の遺伝子のナル変異
v　恒常的に活性化された増殖因子受容体の生産を引き起こす変異で，そのキナーゼ機能は増殖因子がないところでも，活性化されている。
vi　恒常的に活性化されたキナーゼAを生産する変異
vii　**転写因子**遺伝子が非常に強力なプロモーター下に置かれている相互転座
viii　**フォスファターゼ**遺伝子のリン酸化を阻害する変異
ix　常にリン酸化されているように作用するフォスファターゼを生産する変異

問28

ゲノムや核型の不安定さは，がんの原因か結果か。

問29

Ⅰ型神経繊維腫（NF1，フォン・レックリングハウゼン病とも呼ばれる）は，優性遺伝性の病気である。表現型は普通，多くの皮膚神経繊維腫（神経をとり囲む繊維細胞の良性腫瘍）の形成が起こる。

a　*NF1*は，腫瘍サプレッサー遺伝子，がん遺伝子のどちらの可能性があるか？

b　*NF1*神経繊維腫を起こす変異は，病気の両親から病気の子どもへと遺伝しているが，機能喪失変異だろうか，機能獲得変異なのだろうか？

c　ニューロフィブロミンは*NF1*がつくるタンパクで，RASタンパクと会合していることが見つかっている。RASは増殖因子からの細胞外シグナルの伝達にかかわっている。RASの活性型（シグナル伝達の連鎖反応を開始し，増殖を引き起こす）はGTPと結合している。不活性型のRASはGDPと結合している。野生型のニューロフィブロミンタンパクはRAS–GTPとRAS–GDPのどちらの形成を促進しているか？

d　次のⅰ～ⅴの出来事のどちらが神経繊維腫を起こす対立遺伝子を遺伝した個人の正常細胞に起こり，細胞の子孫が神経繊維腫になっていくか？

i　病気をもった親から遺伝した*NF1*対立遺伝子に第二の点突然変異が起こる。
ii　正常な親から遺伝した*NF1*対立遺伝子に点突然変異が起こる。
iii　病気をもった親から遺伝した染色体から*NF1*遺伝子が除かれた大きな欠失が起こる。
iv　正常な親から遺伝した染色体から*NF1*遺伝子が除かれた欠失が起こる。
v　分裂により染色体の不分離あるいは染色体の喪失が起こる。
vi　*NF1*遺伝子と*NF1*をもった染色体のセントロメアの間の領域で，体細胞分裂時の組換えが起こる。
vii　*NF1*遺伝子と*NF1*をもった染色体のテロメアの間の領域で，体細胞分裂時の組換えが起こる。

e　『American Journal of Medical Genetics』は1999年に，Ⅰ型神経繊維腫の特定の患者で，病気になった両親をもつ人は，両親から特別な顔つきの異常を遺伝すると報告している。どうして，これらの患者がこのような二次的な表現型を受け継ぎ，Ⅰ型神経繊維腫を遺伝した大部分の他の患者には遺伝しないかということを，説明する簡潔な仮説を示しなさい。

f　体節性NF1と呼ばれる非常に稀な型のNF1がある。この病気の型では，患者のどちらの両親も臨床的な病気の徴候を示さない。患者の腫瘍は右足というように，体の一部だけに限られている。体節性NF1が発生し，どうして体の一部だけに限られているかという説明を示しなさい。