

小論文問題についての説明

この小論文試験は、あなたの生物学の基礎知識の理解、および、論理的な思考の能力とそれを文章や模式図などで表現する能力を知ることを目的としています。問題の設定は架空です。解答にあたっては、(問題文の設定の範囲内で)自分で状況を設定して考えても、実在する生物や生命現象に基づいて考えても、どちらでも構いません。いずれの場合も、どのように考えたかを明確に表現することに留意してください。

評価にあたっては、受験生一人一人の経歴や志望研究分野による問題の難易度の違いを考慮します。

なお、前の問題が解けなくても後の問題が解けることがあります。

以下の問題文を読み、問1～5に答えてください。

- ※ 必要に応じて、模式図や表などを効果的に用いることが推奨されます。
- ※ 複数解答が求められているときには、できるだけ異なった観点からの解答が望まれます。
- ※ 解答は解答用紙の指定のスペースからはみ出さないように鉛筆で記述してください。
- ※ 解答の準備のために、配布のメモ用紙を使用することが出来ますが、メモ用紙に記載の内容は評価に使用されません。解答は必ず解答用紙に記載してください。

ヒトのいくつかの集団において、腸管の幹細胞が過剰に増殖する現象、ISCO（「腸管幹細胞過増殖」の英語 ”Intestinal Stem Cell Overproliferation” の略）がみつかっています。ISCO 個体の腸管細胞（内部の腸管幹細胞を含む）では、通常個体の腸管細胞に比べて高濃度の Isco タンパク質が存在することがわかっています。Isco タンパク質は、モデル動物 X を含め、多くの多細胞生物のゲノムにコードされています。

Isco タンパク質のはたらきを調べるために、Isco の mRNA をモデル動物 X の腸管細胞で過剰発現させる（Isco 遺伝子の転写を人為的に促進させる）実験を行いました。Isco 過剰発現個体を解剖して調べると腸管幹細胞が過剰に増殖していました。

動物 X の野生型個体および Isco 過剰発現個体について、ふ化後の腸管幹細胞数の変化を調べた結果を図 1 に示します。

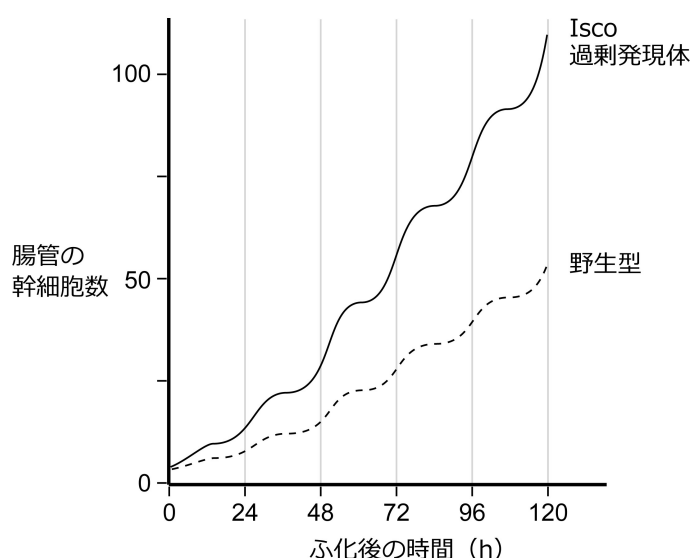


図 1 野生型及び Isco を腸管で過剰発現させた動物 X におけるふ化後の腸管幹細胞数の変化

問1-1 図 1 のグラフに示される結果の主な特徴を述べてください。

問1-2 (a)なぜ、野生型と Isco 過剰発現体の双方において、腸管幹細胞の増殖速度は一定ではなく、図 1 のような変動を示すのでしょうか。その理由となる仮説を一つ挙げてください。(b)さらに、その仮説を検証するための実験方法を提案するとともに、どのような結果が仮説を支持するかまたは支持しないか簡潔に述べてください。

問 2 Isco mRNA を腸ではなく、筋肉や肝臓で過剰発現させても腸管幹細胞は過増殖することがわかりました。Isco タンパク質が腸管幹細胞の過増殖を引き起こす分子メカニズムのうち、この結果からわかることを述べてください。

ISCO 現象について調べるために、動物 X の染色体上の Isco 遺伝子座 (Isco タンパク質をコードする部分だけでなく、プロモーター等、非転写領域及び非翻訳領域も含まれます。) にそれぞれランダムに点変異を導入した個体群を用意しました。なお、変異を導入した染色体領域には Isco 遺伝子以外の遺伝子は存在しません。各変異体に導入された点変異をゲノムシーケンシングによって特定しました。さらに各変異体における Isco mRNA 及び Isco タンパク質の濃度と、ふ化 10 日後の腸管幹細胞数も調べました。その結果を表 1 に示します。

	Isco mRNA の 濃度 (相対値)	Isco タンパク質の 濃度 (相対値)	腸管の幹細胞数
野生型	1	1	102
変異体 A	1	1	34
変異体 B	1	8	360
変異体 C	0.3	0.4	38
変異体 D	1	1	104

表 1 動物 X の野生型及び Isco 遺伝子座にそれぞれ異なる点変異を導入した変異体 A-D における、Isco mRNA 濃度、Isco タンパク質濃度と腸管幹細胞数。それぞれ野生型または同一の変異体 10 個体の平均値を示す。mRNA 濃度とタンパク質濃度は野生型を 1 としたときの相対値を示す。

問 3 表 1 の結果に基づいて、点変異 A、B、C および D がそれぞれ Isco 遺伝子および Isco タンパク質にどのような影響を与えたか仮説を述べてください。

さらに研究をすすめたところ、化学物質 α 、 β または γ を飲み水に加えて動物 X の Isco 過剰発現体に与えると、腸管幹細胞の過増殖が抑えられることがわかりました。

次に、各化学物質を腸管に直接作用させることで、それらの腸管肝細胞増殖への効果を調べようと考えました。そこで、各化学物質を染みこませたビーズを、ふ化直後の野生型と Isco を腸または筋肉で過剰発現させた動物 X の腸管に埋め込みました。また、化学物質を染みこませなかったビーズを腸管に埋め込んだ個体と、ビーズを埋め込まなかった個体も用意しました。その結果を表 2 に示します。

	ふ化 10 日後の腸幹細胞数				
	ビーズなし	ビーズのみ	ビーズ+ α	ビーズ+ β	ビーズ+ γ
野生型	102	203	98	198	201
Isco 過剰発現体（腸管）	518	514	136	519	131
Isco 過剰発現体（筋肉）	432	427	113	429	426

表 2 動物 X の野生型及び Isco を腸または筋肉で過剰発現させた個体に各処理を行った後の腸管幹細胞数。ふ化直後の個体にビーズを埋め込み、ふ化 10 日後に細胞数を数えた。それぞれ 10 個体の平均値を示す。

問 4-1

- (a) 「ビーズなし」と「ビーズのみ」の実験の目的を 2~3 行で述べてください。
- (b) 化学物質を染みこませなかったビーズを移植しただけで、野生型の腸管幹細胞が過増殖しました（表 2）。ビーズ移植のみによって幹細胞が過増殖した原因は何だと考えられますか。それぞれ異なる仮説を二つ述べてください。

問 4-2 表 2 の結果において、重要と考えられる事柄を文章にまとめてください。

問 4-3 表 2 の結果に基づいて、化学物質 α 、 β 及び γ はそれぞれどのようなにはたらくと考えられますか。それぞれのはたらき方を、図も用いて記述してください。問 4-2 の解答を説明できる内容を記載してください。

問 5 今後、ISCO に関する研究を続ける場合、あなたならどのような研究を進めますか。ここまでの問題文に示された結果に関する内容でも、その他の側面からの研究でも構いません。研究にタイトルをつけて、研究の目的、実験や解析の概略、期待される結果と結論について説明してください。なおヒトを実験材料とすることはできませんが、もし必要な場合は、ヒトの培養細胞またはその他の動物を実験材料として用いることができます。

Instructions:

This examination is aimed at measuring your creativity, your abilities in logical thinking and writing (including drawing schematics), and your basic knowledge in biology. The setting of the question is basically imaginary. You are free to choose experimental settings unless they are described, but please describe your settings clearly in the answer sheet.

When we evaluate the answers, we will take your research background and future research interests into consideration.

Even if you cannot answer a given question (or a part of a question), you may be able to answer subsequent questions (or subsequent parts of a question).

Read the following story and answer Questions 1 to 5.

- * *Effective use of schematics and/or tables is highly recommended.*
- * *When multiple answers are requested, answers from different angles are preferable.*
- * *Please write and draw your answers within the assigned spaces in the answer sheet by pencil.*
- * *You may use the provided scratch paper for your own notes but only material in the assigned spaces will be evaluated.*

Intestinal stem cell overproliferation (ISCO) is a condition found in several human populations. The concentration of the Isco protein in intestinal cells (these include the stem cells that reside in the inner region of the tube) is higher in ISCO individuals than in “normal” individuals. Isco protein is encoded in the genomes of many multicellular organisms including the model animal X.

In order to examine the function of the Isco protein, mRNA encoding Isco was overexpressed (transcription was elevated) in the intestinal cells of animal X. When the overexpresser was dissected, it was found that intestinal stem cells had overproliferated. Figure 1 shows changes in the intestinal stem cell number of the wild-type and Isco overexpressing animal X individuals after hatching.

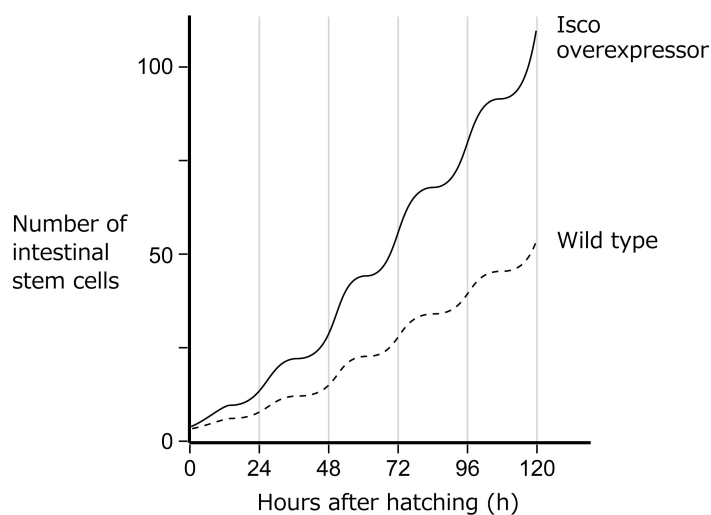


Fig. 1. Changes in the intestinal stem cell number of the wild-type and Isco overexpressing animal X individuals after hatching.

Q1-1 Please describe the main patterns in the graph.

Q1-2

- (a) Please propose a hypothesis to explain why the rate of increase in stem cell number is not constant over time (the pattern occurs in both wild type and Isco overexpresser).
- (b) Propose an experiment(s) to test your hypothesis and briefly indicate how your proposed experiment(s) will support/refute your hypothesis.

Q2 Overexpression of Isco mRNA in muscle or liver rather than intestine also causes ISCO. Based on this observation, propose a molecular basis for how the Isco protein causes ISCO.

In order to characterize ISCO, point mutations were randomly introduced into the chromosomal region of the Isco gene of animal X (this region includes the protein coding region, untranslated regions and untranscribed regions such as the promoter sequence). The region does not include any other genes. The point mutations were confirmed by sequencing and Isco mRNA and protein concentrations and numbers of intestinal stem cells 10 days after hatching were examined in respective mutants. The results are summarized in Table 1.

	Relative concentration of Isco mRNA	Relative concentration of Isco protein	Intestinal stem cell number
Wild type	1	1	102
Mutant A	1	1	34
Mutant B	1	8	360
Mutant C	0.3	0.4	38
Mutant D	1	1	104

Table 1. Isco mRNA and protein concentrations and numbers of intestinal stem cells 10 days after hatching. The values shown are average of 10 individuals for respective mutants. Concentrations of Isco mRNA and protein are relative to wild type.

Q3 Based on the results shown in Table 1, please propose hypotheses for how each of the respective point mutations A, B, C, and D affect the Isco gene and protein.

Further studies revealed that addition of chemicals α , β , or γ to the drinking water of animal X suppresses ISCO in Isco overexpressing individuals.

Localized concentration of these chemicals was employed to test their effect on intestinal stem cell growth. For this experiment, beads, in which particular chemicals were absorbed, were embedded in the intestine of animal X (the wild type and individuals overexpressing Isco either in intestine or muscle) immediately after hatching. The experiments included individuals with intestinally embedded beads without any chemical and other individuals with no beads. The results are shown in Table 2.

	Intestinal stem cell number 10 days after hatching				
	No bead	Bead only	Bead+ α	Bead+ β	Bead+ γ
Wild type	102	203	98	198	201
Isco OE (intestine)	518	514	136	519	131
Isco OE (muscle)	432	427	113	429	426

Table 2. Number of the intestinal stem cells in wild-type and Isco mRNA overexpressing (OE) individuals after respective treatments. Beads were embedded in individuals immediately after hatching and the intestinal stem cell number was counted 10 days after hatching. Each number is an average for 10 treatments (10 individuals).

Q4-1

(a) Please explain the purpose of the “no bead” and “bead only” experiments in two or three sentences.

(b) Beads without any chemical induced overproliferation of the intestinal stem cells in wild-type individuals (Table 2). Please propose two different hypotheses that can explain the overproliferation.

Q4-2 Please summarize the key results in Table 2.

Q4-3 Based on the results in Table 2, please propose mechanisms of action for chemicals α , β , and γ . Please use schematics to describe your idea and be sure to address the patterns you noted in Q4-2.

Q5 You are asked to conduct research related to ISCO on any topic or finding described above that you consider to be especially interesting. Please propose the following: “title of the research”, “research aims”, “outline of experiments/analyses” and “expected results and conclusions”. The specific research questions and how they will be addressed should be clear in your answer. Note that experiments with humans are prohibited but you can use human cell cultures or animals other than humans if your study plan requires.

問1-1 図1のグラフに示される結果の主な特徴

問 1-2 (a) 腸管幹細胞の増殖速度が一定ではない原因に関する仮説

問 1-2 (b) 1-2a で述べた仮説を検証するための実験方法と、どの様な結果が仮説を支持するか又は支持しないかの簡潔な説明

問 2 Isco タンパク質が腸管幹細胞の過増殖を引き起こす分子メカニズム

解答用紙： 受験番号

氏名

問3 点変異 A、B、C および D がそれぞれ Isco 遺伝子および Isco タンパク質にどのような影響を与えたかの仮説

変異 A

変異 B

変異 C

変異 D

解答用紙： 受験番号

氏名

問 4-1 (a) 「ビーズなし」と「ビーズのみ」の実験の目的

問 4-1 (b) ビーズ移植のみによって幹細胞が過増殖した原因についての仮説

仮説 1

仮説 2

問 4-2 表 2 の結果において重要と考えられる事柄

解答用紙： 受験番号

氏名

問 4-3 化学物質 α 、 β 及び γ のはたらき方

※ 図も用いて記述してください

※ 問 4-2 の解答を説明できる内容を記載してください。

問 5 ISCO に関する研究提案

研究のタイトル

研究の目的

実験や解析の概略

期待される結果と結論

Q1-1 The main patterns in the graph in Fig. 1

Q1-2 (a) A hypothesis that explains why the rate of increase in stem cell number is not constant

Q1-2 (b) An experiment(s) to test your hypothesis (your answer to Q1-2a) and brief explanation for how your proposed experiment(s) will support/refute your hypothesis.

Q2 A molecular basis for how the Isco protein causes ISCO

Answer sheet : Number

Name

Q3 Hypotheses for how each of the respective point mutations A, B, C, and D affect the Isco gene or protein

Mutation A

Mutation B

Mutation C

Mutation D

Q4-1 (a) The purpose of the “no bead” and “bead only” experiments

Q4-1 (b) Two different hypotheses that can explain the overproliferation caused by beads w/o any chemicals

Hypothesis 1

Hypothesis 2

Q4-2 Key results in Table 2

Answer sheet : Number

Name

Q4-3 Mechanisms of action for chemicals α , β , and γ

*Please use schematics to describe your ideas.

*Your answer should address the patterns you noted in Q4-2.

Q5 A proposal of your research related to ISCO

Title of research:

Research aims:

Outline of experiments/analyses:

Expected results and conclusions: