

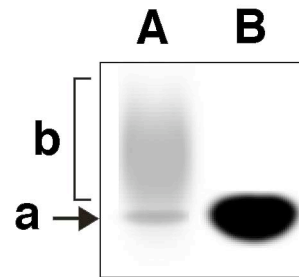
### 問題 3 (生物学)

以下は仮想の神経疾患の研究に関する記述である。文章を読み、各問に答えよ。

ある神経変性疾患では、特定のタンパク質 (タンパク質 A) が中枢神経細胞内に徐々に蓄積し、非常に大量のタンパク質 A が蓄積した細胞では高い頻度で細胞死が起こっていることが知られていた。しかし、タンパク質 A の蓄積と細胞死の因果関係及びタンパク質 A の蓄積の分子機構は不明であった。そこで、これらの解明を目的として、以下の研究を行った。

まず、この神経変性疾患患者の神経細胞及び正常な人の神経細胞から、細胞抽出液を調製しタンパク質 A の解析を行った。

実験：それぞれの抽出液から、等量のタンパク質を SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDS-PAGE)によって分離し、抗タンパク質 A 抗体を用いてウエスタンブロッティング法でタンパク質 A を検出した。タンパク質 A のアミノ酸残基の数から推定される分子量は、**a** で示した位置に相当する。



抗タンパク質A抗体による  
Western Blotting

**A:** 正常な人の細胞

**B:** 神経変性疾患患者の細胞

- 問 1) 一般に特定のタンパク質が蓄積する分子機構にはいくつもの異なる機構が考えられる。その中で大きく異なる機構を 3 つ挙げよ。
- 問 2) 正常な人の細胞で見られる SDS-PAGE 上で移動度の遅いバンド **b** は、タンパク質 A に何が起こったものであるか、考えられる可能性を挙げよ。

次に、タンパク質 A の遺伝子を解析した結果、神経変性疾患患者の一部は特定のアミノ酸残基が置換される変異があることがわかった。さらに、この置換変異を正常なタンパク質 A 遺伝子に導入し、正常な神経細胞で発現させると SDS-PAGE 上でのバンド **b** の消失及びタンパク質の蓄積が起こることが明らかになった。従って、この置換変異がタンパク質 A の蓄積の原因であると考えられる。しかし、残りの患者には、タンパク質 A 遺伝子の変異は見つからなかった。

- 問 3) すべての神経変性疾患の患者の細胞において、タンパク質 A は上の実験で示したような量の増加及び SDS-PAGE 上で **b** のバンドの消失という特徴を示す。残りの患者は他の遺伝子に変異があると仮定した場合、その変異のある遺伝子産物の役割はどのようなものであると考えられるか述べよ。問 2 で答えた「何が起こった」かの可能性と関連させて、具体的に記述せよ。
- 問 4) マウスをモデル動物とした実験の結果、タンパク質 A の蓄積が細胞死を誘導することが証明されたとする。以上の結果をふまえて、この神経変性疾患発症の分子機構の概要を述べよ。その際、問 2 で答えた「何が起こった」かの可能性と関連させて、具体的に記述せよ。