

2020年度

慶應義塾大学入学試験問題

医 学 部

理 科

注意事項

1. 受験番号と氏名は解答用紙の所定の記入欄にそれぞれ記入してください。
2. 受験番号は所定欄の枠の中に1字1字記入してください。
3. 解答は、必ず解答用紙の所定の欄に記入してください。
4. この問題冊子の余白および2, 3ページは計算および下書きに自由に用いてください。
5. この問題冊子の総ページ数は32ページです。試験開始の合図とともにすべてのページが揃っているかどうか確認してください。ページの脱落や重複があったら直ちに監督者に申し出てください。
6. この問題冊子は、試験終了後に持ち帰ってください。

— 下書き計算用 —

— 下書き計算用 —

生物

解答は解答用紙の所定の欄に記入すること。

I 神経系における興奮の伝達および伝導に関する下記の文章を読んで、問1～6に答えよ。

私たちの脳や体内に存在する神経細胞は、⁽¹⁾ 細胞内が負（－）に帯電した興奮性細胞である。神経細胞は隣接する神経細胞とシナプスを介して結合し、興奮情報を担う電気信号をシナプス前細胞（情報を送る細胞）からシナプス後細胞（情報を受け取る細胞）へと迅速に伝えるしくみを備えている。シナプスには、シナプス前細胞の軸索終末から分泌される と ⁽²⁾ シナプス後細胞に存在する受容体との相互作用により、シナプス後細胞の膜電位（細胞内外の電位差）を脱分極させる興奮性シナプスと、膜電位を させる抑制性シナプスがある。これらのシナプスはシナプス後細胞上に数多く形成され、複数のシナプス前細胞からの信号が重なり、膜電位を まで脱分極させると活動電位を誘発する。その後、発生した活動電位は ⁽³⁾ 軸索内にある間隔をもってすばやく伝導し、⁽⁴⁾ 筋肉をはじめ、さまざまな効果器へと興奮情報を伝える。

問1 空欄 ～ に当てはまる語句を答えよ。

問2 下線部（1）の状態は、おもに細胞膜上にある K^+ チャネルのはたらきによって保たれている。細胞内外へのイオン輸送を担う膜タンパク質として、イオンチャネルの他にポンプが知られているが、両者の違いを1文で説明せよ。

問3 下線部（2）に関して、下記の（い）～（は）の受容体がシナプスで活性化された場合、そのシナプスは興奮性と抑制性のどちらの性質を示すか。表1を参考にし、適当な方に○を付けよ。

（い） Na^+ を選択的に透過させるチャネル型受容体

（ろ） Cl^- を選択的に透過させるチャネル型受容体

（は）常時開いている K^+ チャネルの活性を抑制する受容体

表1. 神経細胞内外における各イオン濃度

	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-
細胞外 (mmol/L)	110	2.5	2	1.5	118
細胞内 (mmol/L)	15	124	0.00002	27	1.5

問4 下線部(3)の現象は、慶應義塾大学医学部出身である田崎^{いちじ}一二博士が最初に発見した。この活動電位の伝導のしかたを何というか。また、この伝導様式が観察される神経繊維の名称と、末梢^{まっしょう}神経系においてこの神経繊維の形成に必要な細胞名を記せ。

問5 下線部(4)のように、筋肉の収縮は、運動ニューロンと筋細胞の間で形成される神経-筋接合部(neuromuscular junction; NMJ)と呼ばれるシナプスでの興奮伝達を介する。1950年代、電気生理学者である Bernard Katz 博士らはウシガエルの NMJ 標本を用いた下記の実験を行い、シナプス伝達機構に関する重要な仮説を提唱した。以下の実験内容を読み、設問に答えよ。

[実験] 先端の細い記録用ガラス電極を NMJ 直下の筋細胞内に刺入し(図1(A))、NMJ につながる1本の運動ニューロン軸索を電気刺激すると、図1(B)のような一過性のシナプス応答が観察された。次に、運動ニューロンの軸索終末から放出される ア の量を低下させた条件下で運動ニューロンを電気刺激すると、図1(C)に示されるような、電気刺激直後に観察される小さなシナプス応答(灰色矢印)と、刺激に伴わない自発的な電気応答(白色矢印)が検出された。それぞれの応答の振幅を図1(D, E)のような度数分布グラフで示すと、電気刺激直後に観察されたシナプス応答の振幅は、刺激に伴わない自発的な電気応答振幅(X mV)の整数倍の値($0, X, 2X, 3X$ mV)にピークを有した。最後に、図1(B, C)において観察された一過性の電気応答は、筋細胞に発現する受容体 A の阻害剤投与によりほぼ完全に消失した。

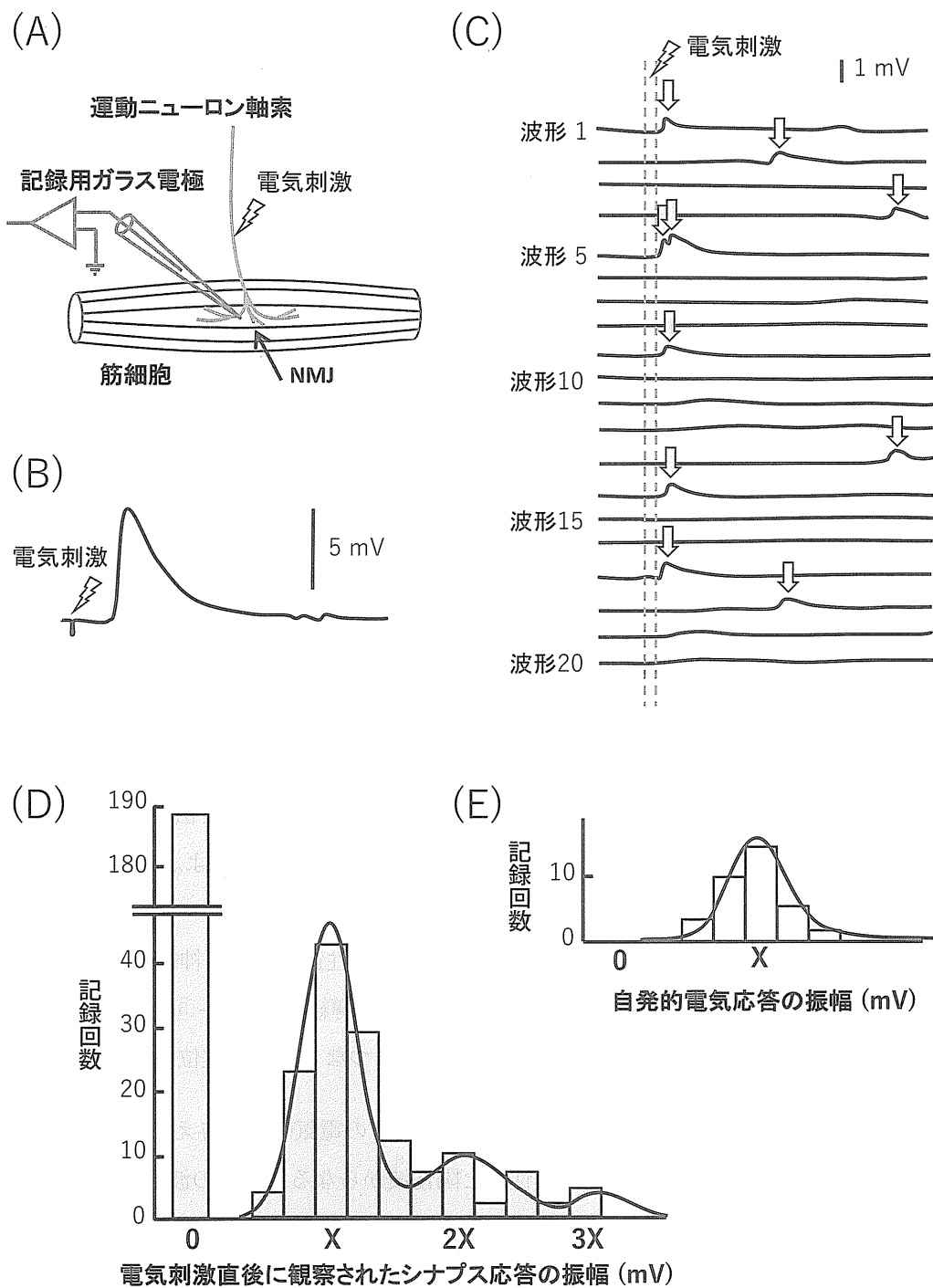


図 1. ウシガエル NMJ 標本から記録されたシナプス応答とその振幅の分布図

- (A) NMJ実験標本の模式図。
 (B) 1本の運動ニューロン軸索を電気刺激した時に観察されたシナプス応答。
 (C) アの放出量を低下させた条件下で運動ニューロン軸索を電気刺激した時に観察されたシナプス応答（灰色矢印）と刺激に伴わない自発的な電気応答（白色矢印）。ここでは実験開始後20回分の記録波形を表記している。
 (D, E) 電気刺激直後に観察されたシナプス応答の振幅 (D) と刺激に伴わない自発的な電気応答の振幅 (E) の分布図。
 del Castillo & Katz, *J. Physiol.* (1954) より改変

問5-1 図1(B)で示された、1本の運動ニューロン軸索を電気刺激した時に観察される一過性のシナプス応答の名称と、この応答を発生させた受容体Aの名称をそれぞれ答えよ。

問5-2 アの放出量を低下させるために実験者らが行った操作として適当なものを、以下の選択肢の中から1つ選べ。なお、運動ニューロン軸索への電気刺激は、いずれの操作後も必ず活動電位を誘発するものとする。

(い) 細胞外液の Na^+ 濃度を増加させた。 (ろ) 細胞外液の K^+ 濃度を低下させた。

(は) 細胞外液の Mg^{2+} 濃度を増加させた。 (に) 細胞外液の Ca^{2+} 濃度を低下させた。

(ほ) 細胞外液の温度を上げた。

問5-3 当時、アがどのようなしくみで分泌されるか不明であったことをふまえ、Katzらが提唱したシナプス伝達機構に関する仮説を、上記の実験結果をもとに推察せよ。

問5-4 Katzらの仮説は、同時期に報告された「電子顕微鏡を用いたシナプス構造の観察結果」によって強く支持された。この観察結果とはどのようなものかを、簡潔に記せ。

問6 活動電位の特徴をより理解するために、ウシガエル坐骨神経束^{ぎこつ}を伝導する活動電位を細胞外記録法により観察した。以下の実験内容をよく読み、設問に答えよ。

[実験1] 麻酔下のウシガエルから坐骨神経束(太さや性質が異なる神経軸索の束)を摘出し、図2(A)のように1cm間隔に並んだ5本の導線(導線①～⑤)上に神経束を乗せた。+極を導線①、-極を導線②にそれぞれつなぎ、その電位差を計測した。

[実験2] 導線①よりも左側の神経束部位に10mVの電気刺激を与え、活動電位を誘発させると、図2(B)のような陰性波^{いんせいは}と陽性波^{ようせいは}からなる二相性^{にそうせい}の波形が記録できた。

[実験3] 次に、図2(C)のように+極を導線④、-極を導線⑤につなぎかえ、実験2と同じ条件で電気刺激を与えると、今度は図2(D)のような波形が観察された。

[実験4] 電極の位置をそのままの状態にして、電気刺激を0, 2, 4, 6, …mVと徐々に強くし、各刺激強度での活動電位を記録すると、刺激強度に応じて波形が変化した。

[実験5] 実験2と同じ電極の位置で、10mVの電気刺激を2発連続して与えると、1発目と2発目の刺激間隔が短くなるにつれて、1発目の活動電位に対する2発目の活動電位の振幅比(2発目の振幅/1発目の振幅)がより小さくなった。

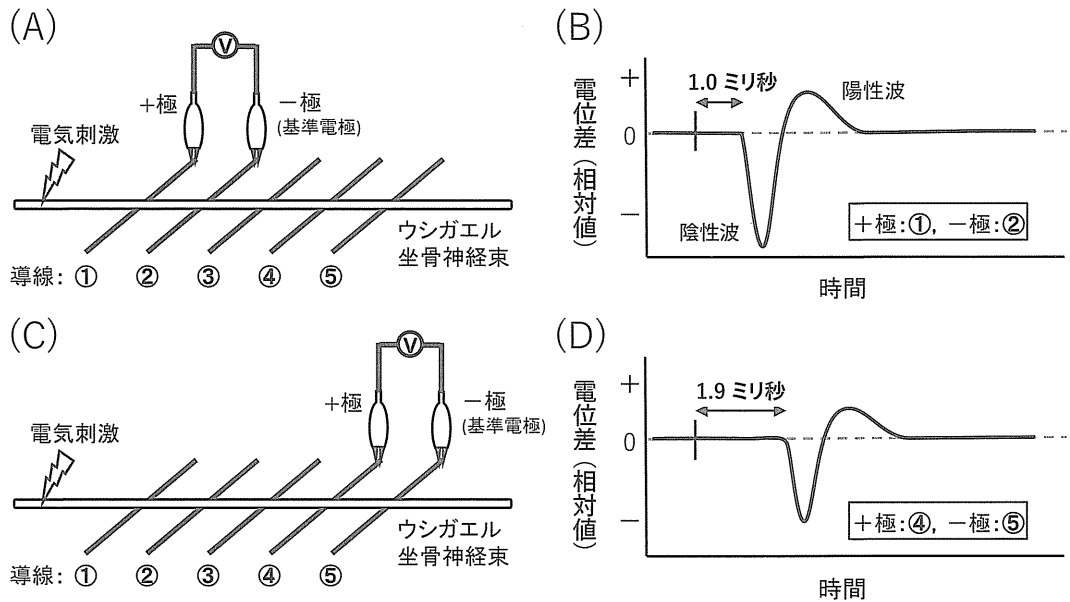


図2. 細胞外記録法を用いたウシガエル坐骨神経束からの活動電位記録

(A, C) 実験標本の模式図。

(B) +極を導線①, -極を導線②につないだ状態 (A) で記録した活動電位波形。

(D) +極を導線④, -極を導線⑤につないだ状態 (C) で記録した活動電位波形。

(B, D) 内の矢印は, 電気刺激を与えてから活動電位が記録されるまでの時間を表している。

問6-1 図2 (B, D) の2つの波形から, 坐骨神経束を伝導する活動電位の伝導速度 (m/秒) を小数第1位まで求めよ。

問6-2 実験4で観察された波形変化とはどのような変化か。また, 波形変化が生じた理由を, 細胞内記録法による1神経細胞由来の活動電位の特徴と比較し考察せよ。

問6-3 実験5で観察された現象は, 活動電位に特徴的な性質によって生じる。この性質をふまえ, 観察された現象を説明せよ。また, この性質が生体内における活動電位の伝導のしかたにどのように関与しているかを簡潔に記せ。

II 性に関する文A, Bを読んで, 問1~6に答えよ。

A ヒトの配偶子は 本の常染色体の他にXまたはYの を持つ。 上に を決定する遺伝子が存在し, XXで , XYで となり, ⁽¹⁾オス:メスの比は : となる。哺乳類は一般にヒトと同様の性決定のしくみを持つ。ショウジョウバエもXX/XY型の を持つが, 哺乳類とは異なり, ^(注)Xと常染色体の比率で性が決定する。鳥類はZまたはWの を持ち, ZZで , ZWで となる。これらは遺伝的に性が決定する例であるが, は虫類や魚類では環境要因により性が決定したり, あるいは性転換が起こったりすることも珍しくない。(注:常染色体の1組をAとすると $X/A=1$ でメス, $X/A=1/2$ でオスとなる)

ボネリムシ *Bonellia viridis* は, 体長が8 cmほどで海底に潜っており, ^{えさ}餌をとるための^{ふん}吻を1 mも海中に伸ばす特異な形態の動物である (図1 a, b)。この動物は200年前に報告されて以来50年間はメスしか見つからなかった。ようやく1868年にオスが発見されたが, オスの体長は^{わず}僅か1~3 mmで, メス体内に寄生するプラナリア状の生物だったのだ (図1 c)。その発生も面白い。ボネリムシの卵からは ⁽²⁾軟体動物や環形動物などで一般的な 幼生 (図1 d) が孵化する。この幼生をメスの入ったビーカーに入れて観察すると, ほとんどの幼生がメスの吻に付着し, 3日程度でオスの形に変態し, その後, メス体内に移動し体表には見られなくなる。一方, 海水のみのビーカーで培養すると, 多くは1ヶ月後には着底しメスに変態する。

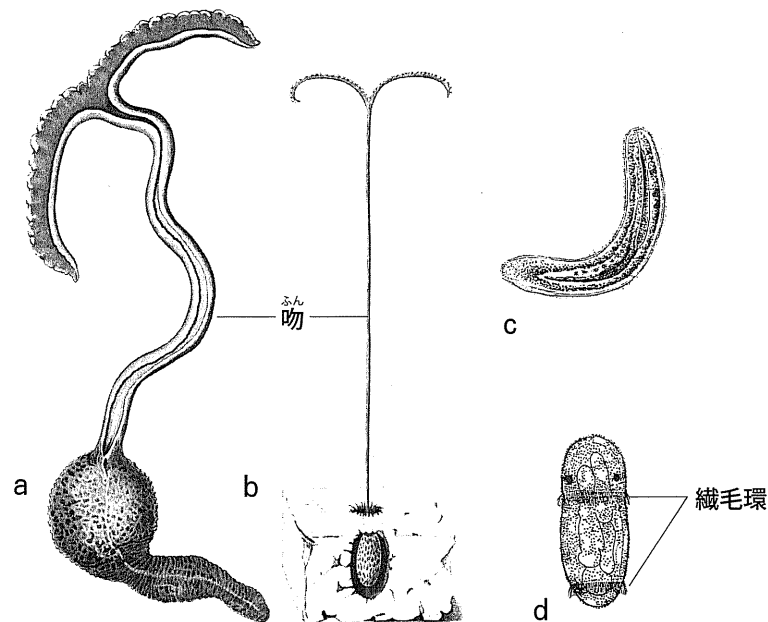


図1. ボネリムシ *Bonellia viridis*

a 成体 b 海底から吻を伸ばす成体 c オス d 幼生

(a, b) Lacaze-Duthiers, 1858 (c) Kowalewsky, 1875 (d) Spengel, 1879 より改変

問1 空欄を適切に埋めよ。ただし ア, キ, ク には整数, イ, サ には用語, ウ には X または Y, エ, オ, カ, ケ, コ にはオスまたはメスが入る。

問2 下線部(1)に関連し、ヒトのように遺伝的な性決定がされる場合でも、性比は理論値の通りにはならない。その原因を1つあげよ。

問3 下線部(2)に関連し、ボネリムシには明瞭な体節性は見られないが、最近では環形動物の1種だと考えられている。典型的な環形動物とはどんな生物か、例を1つあげよ。また軟体動物の例を2つあげよ。(どちらも種名である必要はない)

問4-1 ボネリムシの発生に関する観察と、遺伝的な性決定における性比の例をふまえ、ボネリムシの性決定に関する培養実験を行った(図2)。この実験がどのような仮説にもとづくものだったのか、その仮説を簡単に説明せよ。

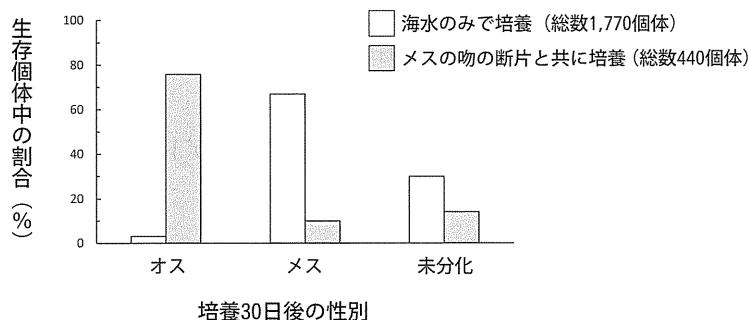


図2. ボネリムシ幼生の培養実験

培養30日後に生存していた個体(生存率:約90%)の性別を調べた。
(Leutert, R., J. Embryol. Exp. Morph. 32: 169-193, 1974より)

問4-2 海水のみでの培養実験をさらに詳しく行った(表1)。この結果から、上記の仮説では説明が困難な現象を2つ見つけ、問題点を指摘せよ。

表1. ボネリムシ幼生の海水のみでの培養51日後の性別

	(A) 単独培養		(B) 集団培養			
	個体数	生存数	メス	単独オス	付着オス*	未分化
A	1×99**	88	78	2	—	8
B	50	28	14	6	5	3
	50	45	32	3	3	7
	50	32	17	8	4	3
	50	34	19	5	6	4
	50	30	27	0	0	3
	50	33	23	0	0	10
	50	38	23	5	4	6
	50	41	16	12	4	9
	50	37	10	11	5	11
	50	38	16	11	6	5

* 集団培養中、幼生同士で付着ペアを形成し、その一方がオス、他方がメスとなった。

** 単独培養: 1個体×99例。

(Jaccarini, V. et al., J. Exp. Biol. Ecol. 66: 25-40, 1983より)

B オーストラリアに生息するフトアゴヒゲトカゲ (図3) は ZZ/ZW 型の 問1ーイ を持つ。ところが、このトカゲの胚発生中の温度と孵化後の性別 (表現型) の関係を調べると、図4のような結果が得られた。このうち高温での結果を死亡数とともに表2に示す。一方、野生のフトアゴヒゲトカゲ131個体の染色体を調べたところ、⁽³⁾ ZZ型のメスが11個体見つかり、これらのメスは繁殖力を有していた。

(Quinn *et al.*, Science 316:411, 2007; Holleley *et al.*, Nature 523:79, 2015)

問5-1 つねに遺伝のみにより性が決定する場合、^{ふらん} 孵化温度と性 (メスの比率) の関係はどのようなグラフになるか描け。

問5-2 22℃~32℃の範囲では、このトカゲの性はどのように決まっているか推定せよ。

問5-3 34℃以上の温度で孵化した場合に何が起こったのか推定せよ。

問6-1 下線部 (3) の事実から、野生のフトアゴヒゲトカゲで何が起きているかを推定せよ。

問6-2 最近 ZZ型のメス が増えつつあることを示すデータも得られている。地球温暖化が長期間にわたって続く場合、このトカゲの性決定様式はどうなっていくか。それについて推論し、また温度と性の関係がどのようなグラフになるかを予想して描け。

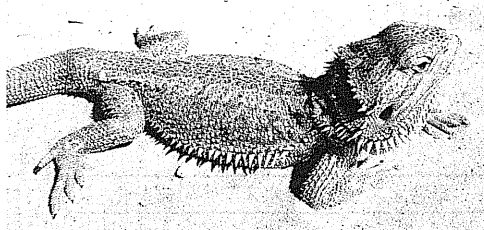


図3. フトアゴヒゲトカゲ

(写真: George Chernilevsky [Public domain])

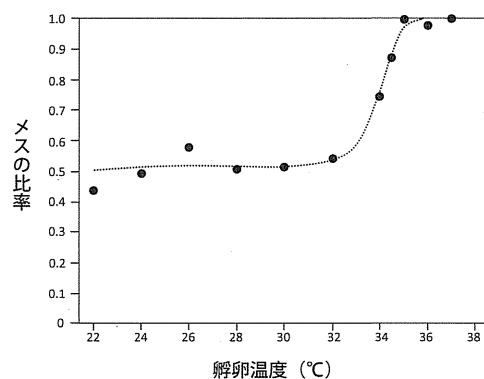


図4. フトアゴヒゲトカゲの孵化温度と性別の関係

(Quinn *et al.*, 2007 より改変)

表2. 高温での孵化と性別

孵化後に性別 (表現型) を調べ、孵化中に死亡したもの (性別不詳) の数とともに示した。

孵化温度 (°C)	オス	メス	死亡
34	9	28	7
34.5	6	52	13
35	0	49	8
36	1	25	4

III タンパク質のフォールディングに関する A と B の文章を読み、問 1～12に答えよ。

A (1) タンパク質は私たちの体を構成する有機物の中で、最も質量比の大きい物質である。タンパク質は、多数のアミノ酸がつながった **a** 鎖であり、生命活動の担い手である。アミノ酸は **b** 基と **c** 基をもつ化合物で、天然には多数の分子種が存在する。しかし (2) タンパク質を構成するアミノ酸は、バクテリアからヒトに至るまで地球上の全ての生物において、共通の20種類が使われている。

新たに翻訳されたタンパク質は、機能を発揮するための固有の立体構造（天然構造）をとるようにフォールディングされる。フォールディング機構の研究は1950年代に Anfinsen らによって幕をあけた。Anfinsen は、**図 1** に示すように試験管内において活性のあるリボヌクレアーゼという酵素を尿素と還元剤によって変性させた後、尿素を透析により除去しかつ再酸化したところ、活性をもったリボヌクレアーゼが再生することを示した。この結果より「天然構造のタンパク質の立体構造は、アミノ酸配列によって決まる」との結論が導かれた。換言すると、タンパク質は外的因子の補助なしに天然構造をとるように自発的にフォールディングするという考え方である。

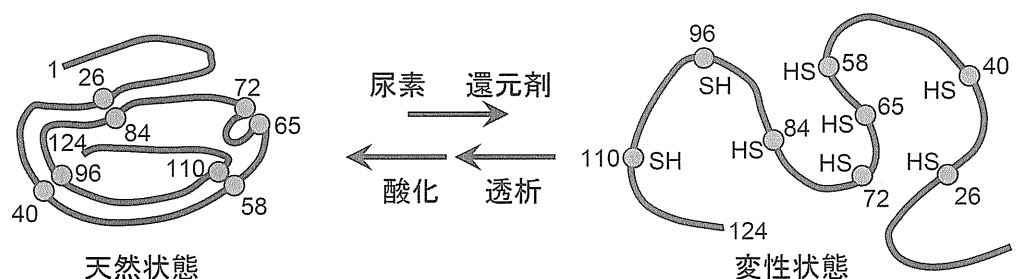


図 1. Anfinsen のリボヌクレアーゼの実験

天然状態とは機能を持ち正しくフォールディングされた状態を指す。
●はシステイン、数字はアミノ酸の配列順を示す。

問 1 下線部 (1) に関連して答えよ。ヒトの細胞を構成する分子として最も質量比の大きい物質は何か。おおよそ何%を占めるか。

問 2 タンパク質の機能には何があるか。次からすべて選べ。

(ア) 酵素 (イ) 抗体 (ウ) 受容体 (エ) 細胞骨格 (オ) 補酵素

問 3 空欄 a から c に適当な語句を入れよ。

問 4 下線部 (2) に関して答えよ。生物の進化を考える上で何を示唆しているか。一行で記せ。

問5 Anfinsen が実験で用いたリボヌクレアーゼには、8個のシステインが存在する。天然構造の活性型の酵素では、図1に示すように、離れた位置にある特定の2つのシステイン側鎖が共有結合し、4対のS-S結合を形成する。8個のシステイン側鎖は分子内のどの位置のシステイン側鎖とも結合でき、かつ4対のS-S結合がすべて形成されると仮定すると、何種類の異なる構造のタンパク質が形成されるか。

B ミトコンドリアに運ばれたタンパク質のフォールディングを助ける分子の発見

細胞内でタンパク質が翻訳される場である [d] は、Anfinsen の試験管内の単純な環境とは異なる。[d] では、タンパク質が約300 mg/mL という高濃度でひしめきあっており、高分子同士が高速で衝突する複雑な環境である。にもかかわらず、生体内でのタンパク質フォールディングに要する時間は秒単位以下と短い。どうやってそんなに速く完了できるのだろうか。1980年代には多くの研究者が自発的フォールディングとは別の積極的なフォールディング機構を探究し始めた。当時、タンパク質がミトコンドリアへ輸送されるしくみを研究していた Horwich からもその一派であった。

まず、ミトコンドリアでタンパク質が機能をもつようになるまでの過程をみてみよう(図2A, B)。ミトコンドリア内のタンパク質の大部分は、核ゲノムにコードされており、[d] で活性のないほどけた状態の前駆体タンパク質として合成される。前駆体タンパク質はミトコンドリアの [e] と [f] が接する部位を通して [g] へと輸送される。[g] の中で一部が切断されて分子量が小さくなったり、折りたたまれたりして、天然構造の活性型タンパク質へと成熟していく。そして最後に機能を発揮する場所へと移動すると考えられている。

Horwich らは、「ミトコンドリアへ輸送されてくる^{あまた}数多のタンパク質を一手にひきうけて、活性のある構造へと正しくフォールディングする分子マシンが存在する」という仮説を立てた(図2B)。彼らは、この分子マシンが機能しなければ細胞は生存できないと考えた。酵母を用い、次のような戦略で分子マシンを見つけ出した。まず、23℃で培養すると増殖するが、高温(35℃)に切り替えて培養すると、長時間は生存できない温度感受性変異体を選び、その集団の中から複数のタンパク質がミトコンドリアに輸送されるにも関わらず活性を持たない変異体を選び出した。その一つが α 143変異体である。次に、 α 143変異体にプラスミドを用いて様々な遺伝子を導入し、変異体を生存へと導く遺伝子、つまり分子マシンをコードする遺伝子を探し出した。そして遂に、ミトコンドリアに運ばれたタンパク質のフォールディングを助ける分子マシンの存在を証明した。

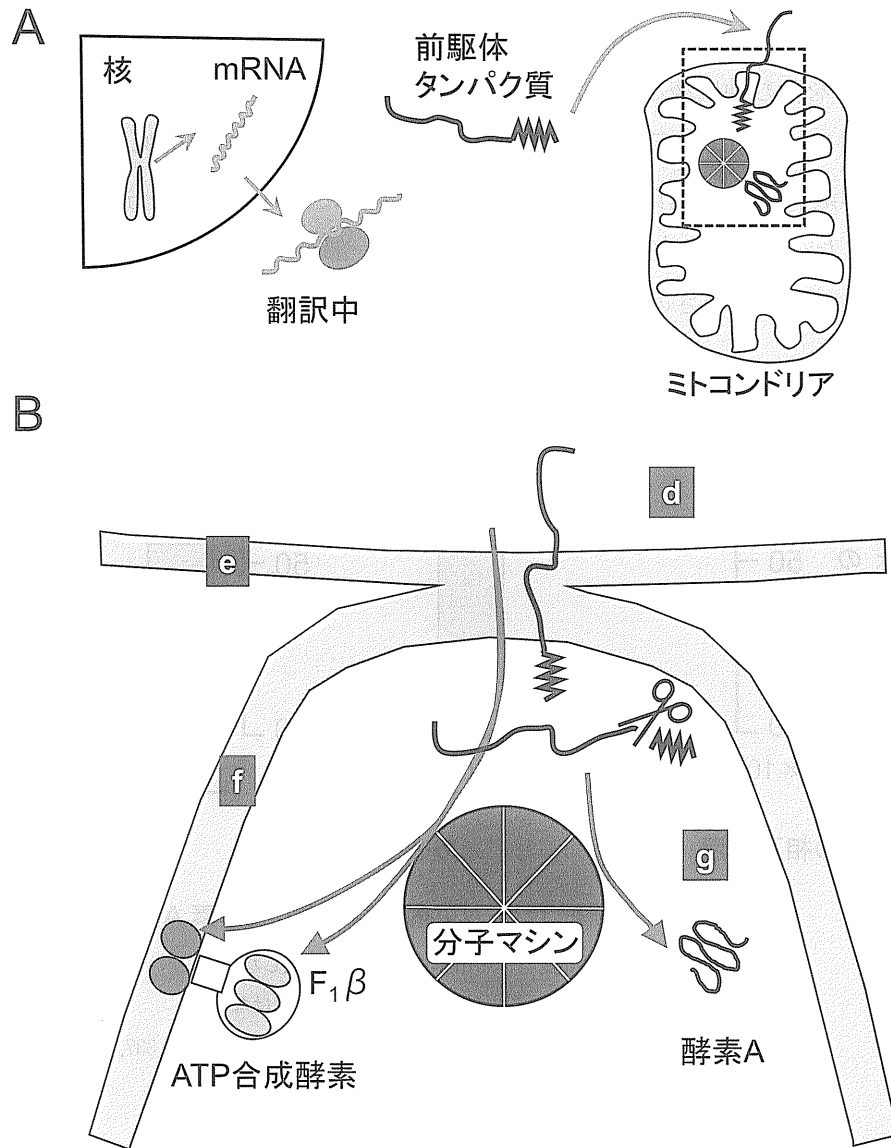


図2. ミトコンドリアへ運ばれたタンパク質は、分子マシンの介助によりフォールディングされる

A. タンパク質がミトコンドリアで活性をもつまでの過程。点線部の拡大図をBに示す。

B. 分子マシンは、酵素AやF₁βを含む^{あまた}数多のタンパク質を正しくフォールディングする。

図中のd～gは文Bのd～gに対応する。

以下はミトコンドリアへ輸送される^{あまた}数多のタンパク質の中から酵素AとF₁βの2種類のタンパク質を選び、それらの性質をα143変異体と野生型で比較した実験の一部である。

【実験1】

野生型および α 143変異体酵母を、23℃で培養した後35℃に移し2時間培養し、細胞を回収して酵素Aを含む抽出液を作った。まず、抽出液を酵素Aの基質と相互作用する画分としない画分に分離した。図3に示すように、野生型の酵素Aは、ほぼ100%基質を認識したのに対し、変異体の酵素Aは全く基質を認識しなかった。次に、それぞれの画分に含まれる酵素Aの分子量を測定した。分子量40,000の酵素A前駆体と、一部が切断された分子量36,000のより成熟した酵素Aとの2つの大きさの異なるタンパク質が検出された。

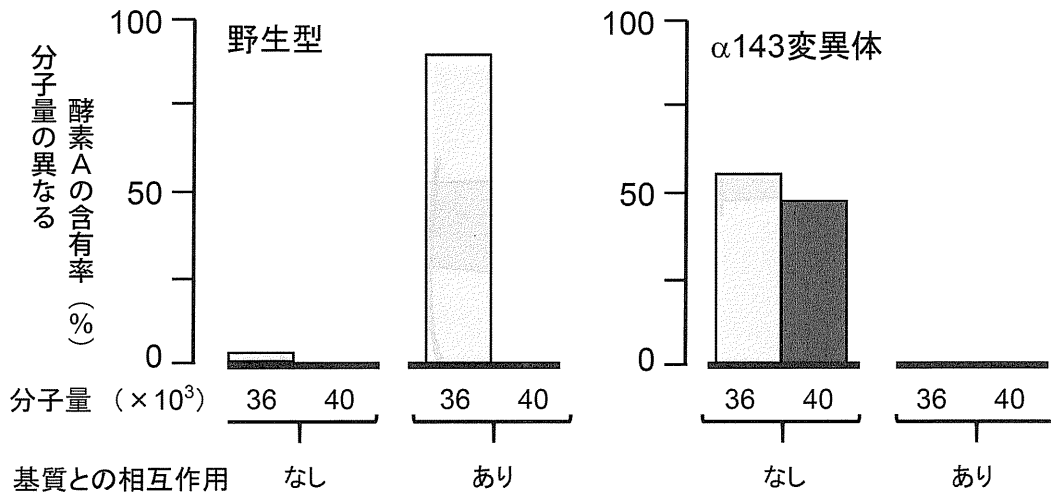


図3. ミトコンドリア内に輸送された酵素Aの解析

α 143変異体の酵素Aは基質を認識しない。

野生型と変異体での酵素Aの量に差はない。

Cheng MY *et al.*, Nature 337, 1989より改変

【実験2】

ATP合成酵素は、サブユニットと呼ばれる構成タンパク質が多数集合して複合体を形成することにより機能をもつ。 $F_1\beta$ は、ATP合成酵素のサブユニットの1つである(図2B)。野生型および α 143変異体を23℃で培養した後35℃に移し2時間培養し、放射性同位体である³⁵Sメチオニン存在下で30分培養することにより $F_1\beta$ を標識した。反応停止後、ミトコンドリアを分離して浮遊液を作った。ミトコンドリア浮遊液にクロロホルム*を添加して十分に攪拌した後遠心し、水相に分配される $F_1\beta$ の量を、特殊な電気泳動法を用いて野生型と変異体の間で比較した。図4に示すように、(3) 野生型では $F_1\beta$ が水相に分配されたのに対し、変異体では水相内に $F_1\beta$ は検出されなかった。なお、ATP合成酵素が正しく複合体を形成し活性をもつ場合、 $F_1\beta$ は水相に、複合体形成ができない $F_1\beta$ はクロロホルム相に分配される。

*クロロホルムはトリクロロメタン(CHCl₃)とも呼ばれ、疎水性の溶媒として使用された。

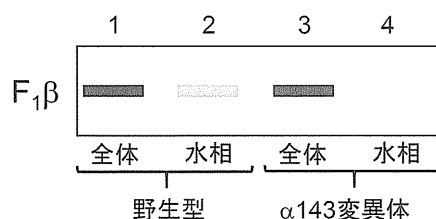


図4. ミトコンドリア内に輸送された $F_1\beta$ の解析

バンドの濃さはタンパク質の量を反映する。

Cheng MY *et al.*, Nature 337, 1989より改変

問6 空欄 d から g に適当な語句を入れよ。

問7 タンパク質のフォールディングを助けるはたらきを持つタンパク質の総称を何というか。

問8 実験1の結果について答えよ。変異体の酵素Aはなぜ基質を認識できなかったのか。その原因として考えられる可能性を1つあげよ。

問9 下線部(3)の結果は何を示唆しているか、記号で答えよ。

(ア) $F_1\beta$ は、正しくフォールディングした時だけ複合体に適切に配置される。

(イ) $F_1\beta$ が誤ったフォールディングをしたときは、非極性の中心部が分子の外側に露出され非極性の溶媒と相互作用する。

(ウ) (ア) と (イ) の両方。

(エ) 上記のいずれでもない。

問10 一般的に正しくフォールディングしたタンパク質は、個々のタンパク質分子が水和され、分子が分散し可溶化される。一方、タンパク質が正しくフォールディングされない場合、分子同士が凝集し本来の機能を果たすことができない。以上のことをふまえ、正しくフォールディングされなかったタンパク質が凝集するメカニズムについて考察せよ。

問11 親水性のアミノ酸、疎水性のアミノ酸をそれぞれ2つあげよ。

問12 問10に関連して答えよ。中枢神経系においてタンパク質の凝集が起こる^{しっぺい}疾病を2つあげよ。

