

2024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. 受験番号は各科目ごとに2か所の所定欄の枠の中に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。

# 生物

解答は解答用紙の所定の欄に記入すること。

I 次の文章を読み、問いに答えなさい。

代謝には多くの酵素が関わっている。酵素は、代謝反応が行われる細胞において、酵素をコードする遺伝子が発現して翻訳され、(1) 適切な立体構造を取り、細胞内の適切な部位に局在することで機能する。また、酵素の活性は、(2) 細胞内外における代謝基質および代謝産物の濃度や、ホルモン受容体等からのシグナルによって調節を受ける。

エタノール代謝や脂質代謝等の過程で生じたアルデヒド類は反応性が高く、DNA やタンパク質に反応して結合してしまうことから、反応性の低い物質に速やかに変換される必要がある。肝臓の細胞をはじめとして体内のさまざまな細胞で発現している酵素 X は、アルデヒド類を反応性の低いカルボン酸に変換する酵素であり、ヒトでは12番染色体上の遺伝子 X にコードされている。酵素 X は、(3) まず2つの単量体がそれぞれの活性部位を向かい合わせにして強く結合することで二量体を形成し、次に、2つの二量体が弱く結合することで最終的に四量体を形成している (図1)。

図2の反応式にある通り、酵素 X の反応には補酵素 Y が必要である。

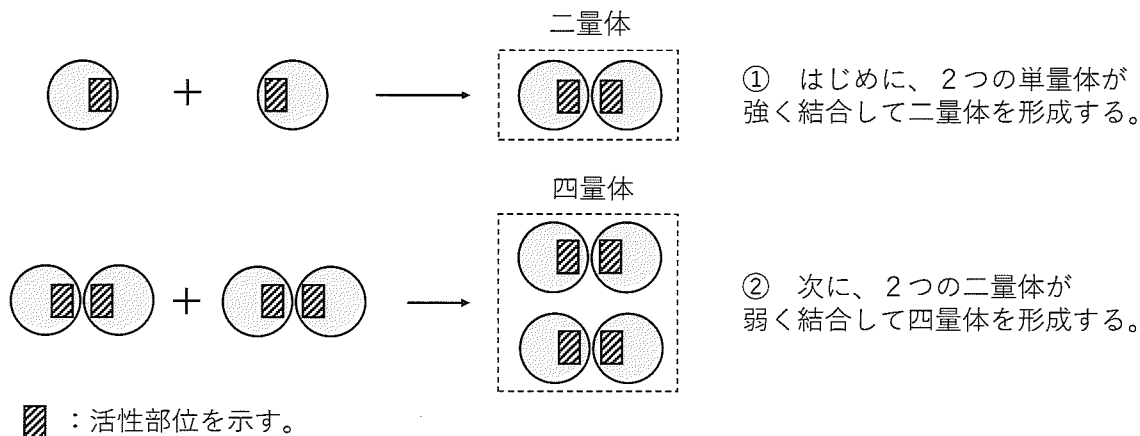


図1. 酵素 X の立体構造

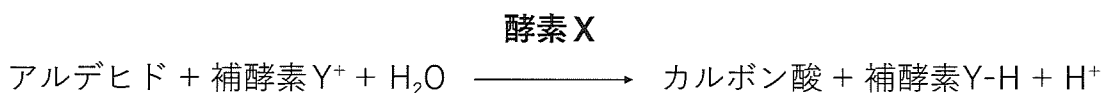


図2. 酵素 X が触媒する反応式

ここで、野生型の遺伝子  $X$  を  $X^A$  とし、遺伝子  $X^A$  から合成される酵素  $X$  を  $X^A$  とする。また、遺伝子  $X$  に見られる様々な一塩基多型のうち、酵素  $X$  の活性部位の近くにおけるアミノ酸置換を伴う一塩基多型を有する遺伝子  $X$  を  $X^B$  とし、遺伝子  $X^B$  から合成される酵素  $X$  を  $X^B$  とする。この時、酵素  $X$  の活性に関して、次の実験 1～3 を行った。

### <実験 1>

はじめに、遺伝子型が  $X^A X^A$  と  $X^B X^B$  のホモ接合体の場合における酵素  $X$  の活性を検討した。大腸菌に遺伝子  $X^A$  あるいは遺伝子  $X^B$  を発現するベクターを導入して、酵素  $X^A$  あるいは酵素  $X^B$  を合成させ、それぞれの酵素  $X$  を精製して実験に用いた。この実験で生じる酵素  $X$  の四量体は、 $X^A$  のみからなる四量体 ( $X^A_4$ ) と、 $X^B$  のみからなる四量体 ( $X^B_4$ ) である。

ここで、ミカエリス定数 ( $K_m$ ) を図 3 のグラフの通り、酵素反応の最大速度 ( $V_{max}$ ) の 1/2 の反応速度を与える基質あるいは補酵素の濃度として定義する。基質であるアルデヒドの濃度、あるいは補酵素  $Y$  の濃度を変化させて酵素反応速度を測定したところ、四量体  $X^A_4$  と四量体  $X^B_4$  における、アルデヒドに対する  $K_m$  の値 ( $K_m$  [アルデヒド])、および、補酵素  $Y$  に対する  $K_m$  の値 ( $K_m$  [補酵素  $Y$ ]) は表 1 の通りであった。また、適切な濃度の基質および補酵素  $Y$  の存在下において、四量体  $X^A_4$  がアルデヒドをカルボン酸に変換する際の酵素の活性を 1 とした時の、四量体  $X^B_4$  の酵素の活性を表 1 に示す。なお、結果の一部は実際の結果よりも単純化して示している。

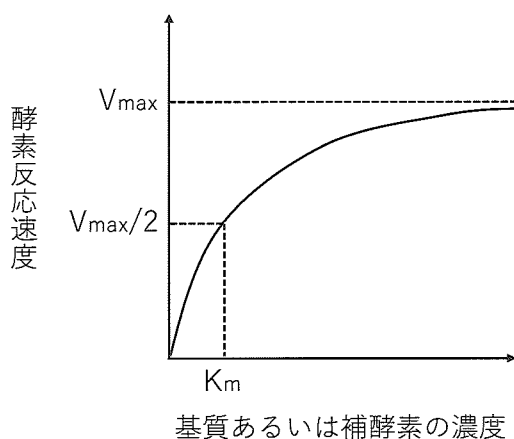


図 3. ミカエリス定数の図

表 1. 四量体  $X^A_4$ ,  $X^B_4$  における,  $K_m$  [アルデヒド],  $K_m$  [補酵素  $Y$ ] と酵素の活性

酵素の種類	$K_m$ [アルデヒド] の値	$K_m$ [補酵素 $Y$ ] の値	酵素の活性 (相対値)
四量体 $X^A_4$	0.6 $\mu\text{mol/L}$	28 $\mu\text{mol/L}$	1
四量体 $X^B_4$	1.4 $\mu\text{mol/L}$	7400 $\mu\text{mol/L}$	1/20

### <実験2>

次に、大腸菌にヒト遺伝子  $X^A$  と遺伝子  $X^B$  を同時に発現するベクターを導入し、遺伝子型が  $X^A X^B$  のヘテロ接合体の場合の酵素の活性を検討した。遺伝子  $X^A$  と  $X^B$  からは同等にタンパク質まで転写、翻訳され、発現した酵素  $X^A$  と  $X^B$  の単量体は、それぞれランダムに二量体、さらに四量体を形成するものとする。この場合、酵素  $X$  の四量体は、 $X^A_4$ 、 $X^A_3 X^B_1$ 、 $X^A_2 X^B_2$ 、 $X^A_1 X^B_3$ 、 $X^B_4$  の5パターンが考えられる ( $X^A_a X^B_b$  は、単量体  $X^A$  を  $a$  個、単量体  $X^B$  を  $b$  個含む多量体を意味する)。ここで、各パターンの四量体をクロマトグラフィーにて単離、精製し、それぞれ等濃度の酵素を用いて、アルデヒドからカルボン酸に変換する際の酵素の活性を測定すると表2の通りであった。なお、表2の結果は実際の結果よりも単純化して示している。

表2. 四量体  $X^A_4$ 、 $X^A_3 X^B_1$ 、 $X^A_2 X^B_2$ 、 $X^A_1 X^B_3$ 、 $X^B_4$  における酵素の活性

(四量体  $X^A_4$  における酵素の活性を1とする)

酵素の種類	酵素の活性 (相対値)
四量体 $X^A_4$	1
四量体 $X^A_3 X^B_1$	1/2
四量体 $X^A_2 X^B_2$	1/5
四量体 $X^A_1 X^B_3$	1/20
四量体 $X^B_4$	1/20

### <実験3>

タンパク質は一度発現すると経時的に分解されるが、その分解速度はタンパク質の種類によって異なる。ここで、酵素  $X$  が発現した後に分解される速度を検討したところ、酵素  $X$  の四量体を構成する4つの単量体に1つでも単量体  $X^B$  が含まれていると、それらの四量体 ( $X^A_3 X^B_1$ 、 $X^A_2 X^B_2$ 、 $X^A_1 X^B_3$ 、 $X^B_4$ ) が分解される速度は、四量体  $X^A_4$  が分解される速度の2倍になることがわかった。

- 問1 下線部(1)に関して、タンパク質の一次構造、二次構造、三次構造、四次構造についてそれぞれ1行で簡潔に説明せよ。
- 問2-1 下線部(2)に関して、多量体として機能する酵素 $\alpha$ が、一連の酵素反応の最終代謝産物(分子 $\beta$ とする)によるアロステリック阻害を受けるときの、分子 $\beta$ の濃度に対する酵素 $\alpha$ の反応速度のグラフの概形を解答欄に描け。ただし、この反応系における酵素 $\alpha$ の最大反応速度は解答欄において $V_{max}$ として与えられている。
- 問2-2 酵素が代謝産物によるアロステリック阻害を受けることは、代謝系の調節においてどのような意義があるか、問2-1で描いた反応速度曲線の特徴をふまえて簡潔に述べよ。
- 問3 実験1の結果から、どのようなことが推論されるか述べよ。
- 問4 実験2の結果ならびに下線部(3)の内容から、単量体 $X^B$ が単量体 $X^A$ に及ぼす影響についてどのようなことが推論されるか、次の語句を用いて答えよ。  
(語句：単量体 $X^A$ 、単量体 $X^B$ 、同じ二量体、別の二量体)
- 問5 実験2、3の結果から、ヘテロ接合体 $X^A X^B$ の細胞あたりの酵素Xの活性は、野生型ホモ接合体 $X^A X^A$ の同じ種類の細胞あたりの酵素Xの活性の何%になると予測されるか、求め方とともに、有効数字2桁で答えよ。野生型四量体( $X^A_4$ )に対する各四量体の酵素の活性の相対値は表2の値を用いよ。また、酵素が分解される速度が2倍になると、細胞内における酵素の発現量は $1/2$ になるものとして計算せよ。
- 問6 遺伝子 $X^B$ は、野生型の遺伝子 $X^A$ に対して顕性(優性)と潜性(劣性)のどちらの性質を示すと考えられるか、理由とともに答えよ。

II 次の文章を読み、問いに答えなさい。

(A) 細胞のなかで、核以外の部分を細胞質という。細胞質から細胞小器官を除いた部分をサイトゾルという。サイトゾルを電子顕微鏡で見ると、真核細胞では細い繊維が縦横に走っており、その一端は膜に結合していたり、核のすぐそばの細胞中心部から放射状に伸びていたりする。このサイトゾル全体に広がる繊維系は  とよばれている。<sup>(1)</sup> サイトゾルでもっとも太い繊維は微小管であり、チューブリンという球状タンパク質が多数結合した中空の管である。<sup>(2)</sup> 一番細い繊維が  で、どの真核細胞にも豊富にあるが、とりわけ筋肉細胞に多い。  と微小管の中間の太さの繊維が  で、動物細胞に強度を与えている。細胞の内部はいつも動いており、 は常に構成タンパク質が結合したり離れたりしている。一方、細胞内での小胞や細胞小器官も動いているが、微小管上での移動を担っているのが  と  という二つのモータータンパク質である。これらの二つのモータータンパク質以外にも、<sup>(3)</sup>  の上での移動を担っている  がある。

問1  ～  に当てはまる語句を答えよ。

問2-1 下線部(1)に関して、体細胞分裂の後期に染色体が両端に移動する機序を簡潔に説明せよ。

問2-2 下線部(1)に関連して、次の文章の  ～  に当てはまる語句を答えよ。

精子や多くの原生生物の推進装置を  と呼び、ヒトの気管の内側表面に存在する  は、気管内に引っかかった異物や死細胞を粘液とともに排出する働きがある。これらの運動は  が  の分解によって得られるエネルギーを利用して駆動する。

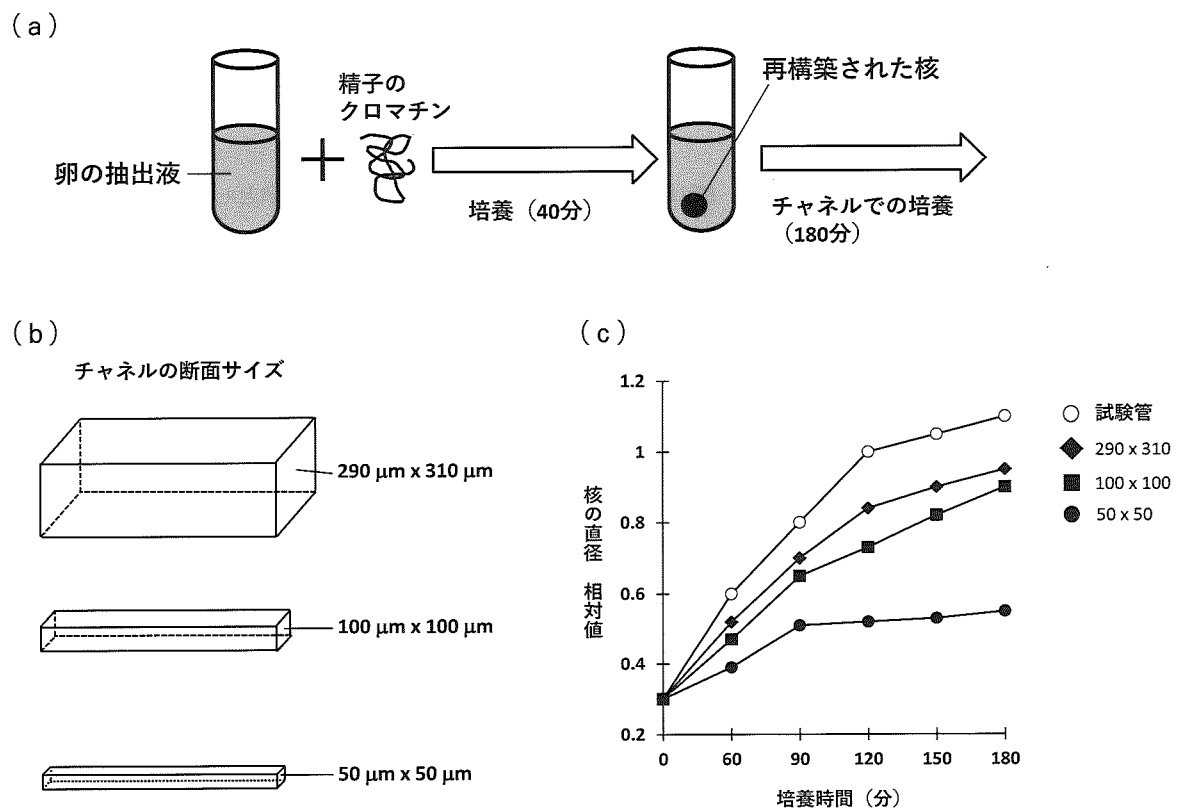
問3 下線部(2)に関して、細胞接着における  の役割について簡潔にのべよ。

問4 下線部(3)に関連する植物細胞などでみられる生理現象をあげよ。

(B) 核の大きさはつねに一定ではなく、発生の段階や細胞の種類によって大きく異なる。その核の大きさを規定する要因として、核の大きさと細胞全体の大きさのあいだに高い相関があることが知られている。これまでに、細胞質に存在する核を構成する材料の絶対量により核の大きさが規定されると考えられてきたが、<sup>(4)</sup> 同一の細胞質のなかに複数の核が存在する場合、さまざまな大きさの核が存在することが多い。つまり、それぞれの核の大きさの違いは、細胞全体の大きさ(材料の絶対量)に依存しないことになる。そこで核の周囲の空間が核の大きさの制御にどのような影響を与えるかを、アフリカツメガエルの未受精卵の抽出液を用いた無細胞系にて解析した。

### <実験1>

アフリカツメガエルの未受精卵の抽出液に、アフリカツメガエルの精子のクロマチンを加えて試験管内で培養すると、精子由来のクロマチンは次第に膨潤し、培養開始40分後にはクロマチンが核膜に包まれた核が再構築される(図1(a))。その後、核内のDNAは複製され、分裂期の状態が創り出される。この無細胞系に、<sup>(5)</sup> タンパク質合成阻害剤を添加して培養すると、小さな球状の核が再構築されたのち、培養により核を断続的に大きくすることが可能である。この実験系を用いて、培養40分後に形成される小さな球状の核を、断面積の異なる様々なサイズのチャンネル(流路のある容器)(図1(b))に移して培養を継続し、増大する核の直径を計測した(図1(c):核の直径の相対値は試験管内で120分培養した時の大きさを基準とした)。



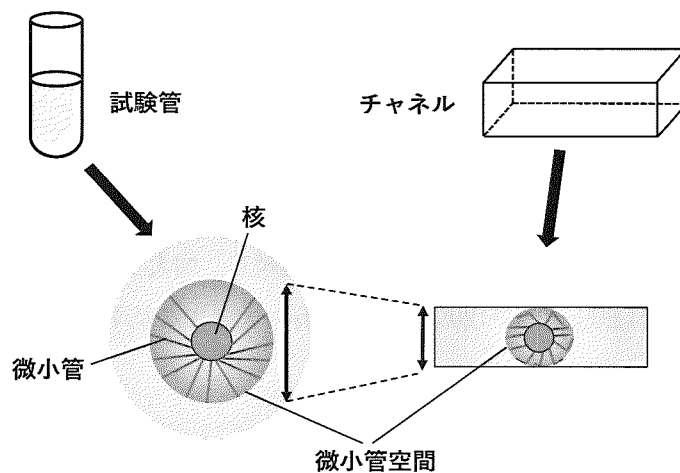
(Developmental Cell 33, 562-575, 2015 より改変)

図1. 実験1の結果

<実験 2 >

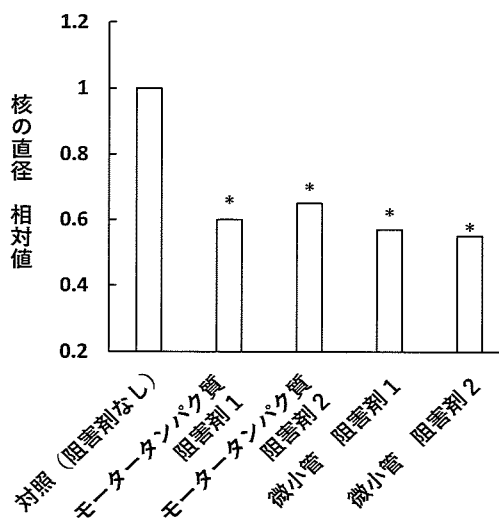
核の周囲には微小管が高密度で存在する構造体である微小管空間が形成されている (図 2 (a))。40分の培養で再構築された核の周囲にも微小管空間が形成され、培養を続けると微小管空間は断続的に大きくなった。さらに、実験 1 と同様に様々なサイズのチャンネル内で空間的な制約を与えて核の培養を続けると、空間的制約がない場合に比べて、形成される微小管空間は小さくなった。次に、十分な空間のある試験管内で、モータータンパク質、および微小管のそれぞれに対する機能阻害剤を複数用いて核の大きさへの影響を検討したところ、核の大きさの増大が抑制された (図 2 (b))。一方、細胞質内の細胞膜成分の分布を観察したところ、微小管上に分布しており、とくに、微小管空間の中でも、より核の近くに豊富に存在していた。

(a)



(b) 一定時間後の核の直径 核の直径の相対値は、対照の大きさを基準とした。

\*は対照群に対して統計的に有意に減弱していることを示す。



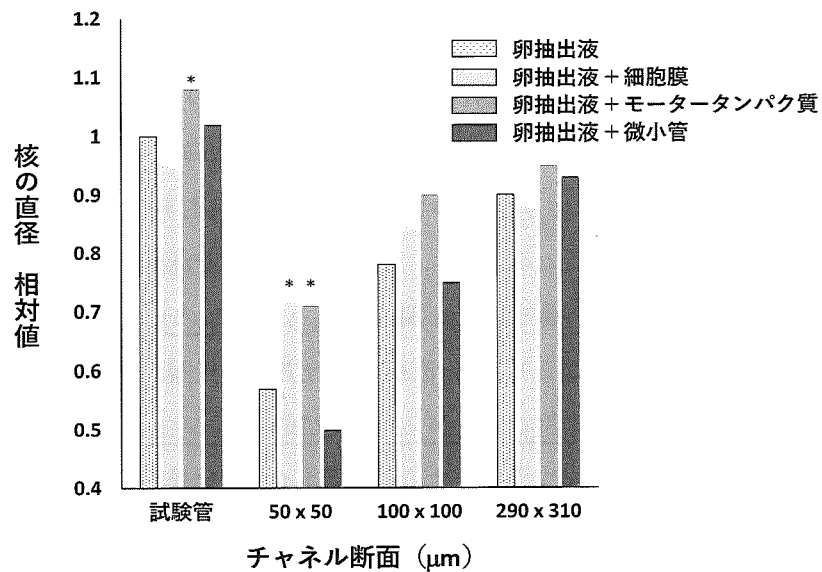
(Developmental Cell 33, 562-575, 2015 より改変)

図 2. 実験 2 の結果



### <実験3>

チャンネルを用いた空間的制約のもとで過剰な量の卵抽出液を供給すると、空間的制約のもとでも核の大きさの増大する速度は上昇し、空間的制約から受ける影響が減弱した。次に、卵抽出液を膜成分、モータータンパク質、微小管の成分に分画し、一定量の卵抽出液にそれぞれの画分を過剰に加えた状態で核を培養して、核の大きさの変化を観察した(図3)。その結果、細胞膜成分、モータータンパク質のいずれかを過剰に加えることにより、空間的制約のもとでも核の大きさが増大する速度への影響が弱まることがわかった。



(Developmental Cell 33, 562-575, 2015 より改変)

図3. 実験3の結果 一定時間後の核の直径

核の直径の相対値は試験管内で卵抽出液のみを加えた群の大きさを基準とした。

\*は卵抽出液添加群に対して統計的に有意な増加を示す。

問5 核の大きさの増大をみるうえで、下線部(5)は何を目的として添加しているか考察せよ。

問6 実験2の結果から、チャンネル内で微小管空間の制約を加えた状況で機能阻害剤を用いた実験を行うと、機能阻害剤の効果は、微小管空間の制約を加えない場合と比べて、どのような結果になるか。理由とともに答えよ。

問7-1 実験1~実験3の結果から、核の大きさの増大を制御する機序を推察し、下線部(4)が起こる理由について簡潔にのべよ。

問7-2 生体内では核膜と連続する膜構造がある。この構造名をあげよ。さらにこの構造があることで、核の大きさにどのように関与しているか推察せよ。

Ⅲ 次の文章を読み、問いに答えなさい。

微生物やウイルスの中には病原性を示すものがあるが、その作用は種特異的で、ある種では致死的な症状を引き起こすが、別の種では無症状となる。何度もパンデミックが記録されたコレラは病原性のコレラ菌 *Vibrio cholerae* によって引き起こされるが、ヒト以外の動物では発症しない。一方、30年ほど前に琵琶湖で発光するエビが大量に死んだことがあるが、その甲殻から分離された発光細菌は、コレラ毒素を生じない型の（ヒトには無害な系統の）コレラ菌であった。このような発光細菌は、一般に (1) 低密度では発光せず、高密度になると発光するという性質 があり、通常の海水中では光っていない。

日本近海に住む発光魚として有名なマツカサウオ（図1）の発光器には、コレラ菌と近縁の発光細菌 *Vibrio fischeri*（以降、Vf菌と呼ぶ）が共生しており、発光器内で高密度に増殖したVf菌の一部は、海水中に放出されることが知られている。ハワイの海岸に見られる *Euprymna scolopes* という小型の発光イカ（図2）も発光器の中にVf菌を住まわせている。日中は海底の砂に潜っているイカは、夜になると浅瀬を泳いで餌を探す。その際、発光器に備わる墨袋・反射板・レンズの働きで光を調節し、(2) 月や星の光に紛れてイカのシルエットを隠す効果 があると考えられる（図3）。孵化直後のイカでは発光器が未発達で、その原基内にVf菌はみられない。 (3) 孵化後数時間で海水からVf菌が取り込まれ、その後4日間で発光器の形態形成が起こる。面白いことにマツカサウオのVf菌はイカの発光器には定着できず、この共生がVf菌の系統に特異的な現象だとわかる。このように異なる生物どうしが相互に影響しあって、それぞれ環境に適応した形質を持つようになることを ア という。

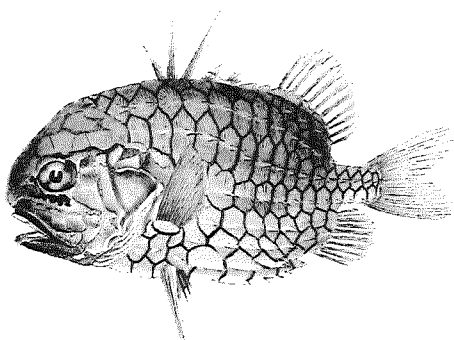


図1. マツカサウオ  
*Monocentris japonica* (Houttuyn, 1782)  
(川原慶賀 画, 1830. *Fauna Japonica* (1842) より)

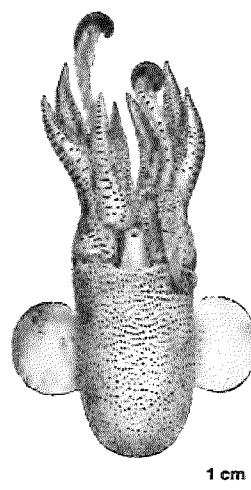


図2. *Euprymna scolopes* Berry, 1913  
(Berry SS (1914) *The Cephalopoda of the Hawaiian Island* より)

問1  に適切な語を入れよ。また  の例として他に知られている現象を一つ挙げよ。

問2 下線部(1)と関連し、イカと共生する Vf 菌も、一般に海水からは非常に少数しか見つからず、また、イカの生息するハワイの海岸から離れるほど低密度となっていた。このイカを材料として、つぎの実験1をおこなった。

### <実験1>

一晩絶食<sup>(注1)</sup>させた発光イカの体表を無菌海水で洗浄し、12時間暗：12時間明の明暗周期の条件下で無菌海水中におき、その水槽から一定時間毎に海水を採取した。その一部を寒天培地に塗布して生じるバクテリアのコロニー数を数えることにより、各時間における海水中のバクテリア数を推定し、また各時間の海水試料の発光強度を測定した(図4)。

(注1) この操作により、消化管内のバクテリアについては無視できる。

問2-1 図4上より、実験開始後12時間は海水が無菌に保たれていた。それ以降の海水中のバクテリア数の変化について説明せよ。

問2-2 海水の発光強度が図4下のように変化する理由を問2-1および下線部(1)を参考にし、考え、説明せよ。

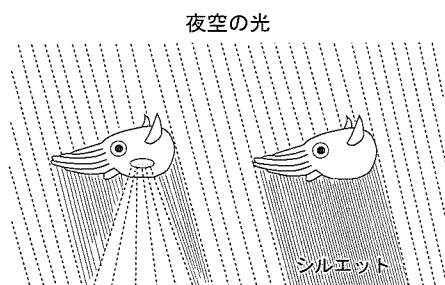


図3. イカ発光の効果(仮説)

(Stabb EV, Millikan DS (2009) より作図)

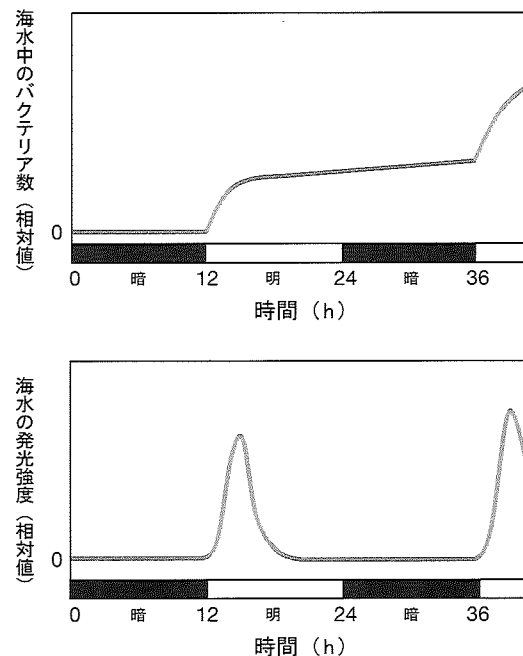


図4. 実験1の結果

(上) 培養海水を塗布した寒天培地に生じたバクテリアのコロニー数 (下) 培養海水の発光強度

(Lee K-H, Ruby EG (1994) *Appl Env Microbiol* 60: 1565-1571 より作図)

問3 下線部(2)の仮説(図3)を確かめるために、つぎの実験2をおこなった。

<実験2>

イカ水槽上部(イカの背方)から光を照射し、水槽底部に設置した測定器によって水槽内の発光強度を測定した。まずイカを入れない時の照射光の強度を図5に●で表した。同じ条件でイカを水槽に入れ、イカの発光強度を測定した。半透明のイカの体は照射光の一部を透過するため、イカ発光器の発光強度測定のためには、短時間消灯した直後に観測される光を測定した。

仮説が正しいとすれば、この実験でどのような結果が得られるだろうか。期待される結果(5分毎の測定値)を(解答欄の)図5に○で書き込め。

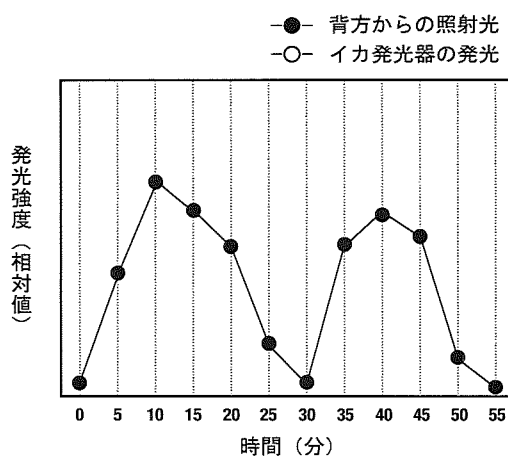


図5. 実験2の結果

(Jones BW, Nishiguchi MK (2004) *Mar Biol* 144: 1151-1155 より作図)

問4 海水中で自由生活するVf菌の増殖速度を調べるため、つぎの実験3を行った。

<実験3>

抗生物質耐性を持つVf菌をつくり、それを濾過海水または天然海水で培養した。一定時間で培養海水の一部を採取して、抗生物質を添加した寒天培地に塗布し、生じるバクテリアのコロニー数を数え、海水中的バクテリア数を推定した(図6)。

問4-1 この実験で、なぜ抗生物質耐性Vf菌を使用したのかを説明せよ。

問4-2 実験3の結果(図6)について、孔径0.22 μmと5 μmのフィルターによる結果の違いの意味を考え、各条件での菌の増殖について説明せよ。

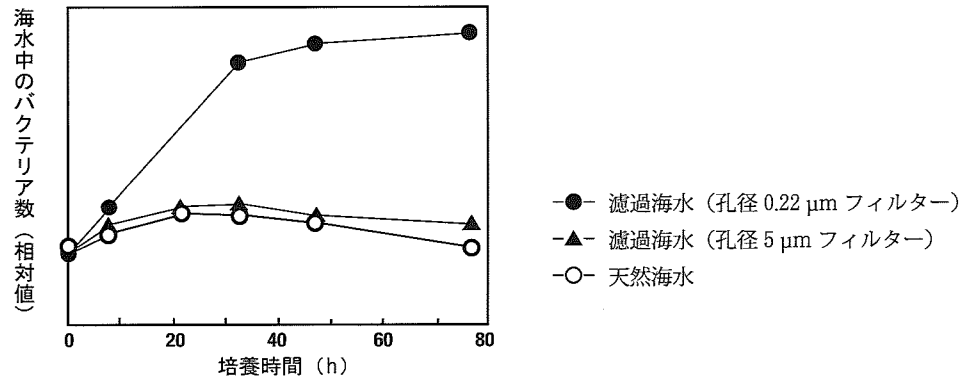


図 6. 実験 3 の結果

(Lee K-H, Ruby EG (1994) *Appl Env Microbiol* 60: 1565-1571 より作図)

問 5 イカにとって Vf 菌と共生する利点が Vf 菌による発光だとすれば、一方の Vf 菌にとってイカと共生する利点は何だろうか。問 2 と 4 で考えたことをもとに考察せよ。

問 6 下線部 (3) と関連して、孵化直後のイカを無菌海水で飼育すると、発光器は発達しない。しかしそれが未発達のままだもイカは死ぬことはなく、つまり生存のために Vf 菌が必須というわけではない。では、なぜこのような発光イカが進化したか、自然選択の考え方で説明せよ。

