

生 物

問 題

2019年度

〈H31130017〉

注 意 事 項

1. この問題冊子は、解答パターンがBおよびCの受験生に配付されます。
2. この科目では、この問題冊子、および解答用紙（生物その1、生物その2）を配付します。
3. 試験開始の指示があるまで、問題冊子および解答用紙には手を触れないでください。
4. 問題は4～11ページに記載されています。試験中に問題冊子の印刷不鮮明、ページの落丁・乱丁および解答用紙の汚損等に気付いた場合は、手を挙げて監督員に知らせてください。
5. 解答はすべて、HBの黒鉛筆またはHBのシャープペンシルで記入してください。
6. 解答用紙記入上の注意
 - (1) 解答用紙の所定欄（2カ所）に、氏名および受験番号を正確に丁寧に記入してください。
 - (2) 所定欄以外に受験番号・氏名を記入した解答用紙は採点の対象外となる場合があります。
 - (3) 受験番号の記入にあたっては、次の数字見本にしたがい、読みやすいように、正確に丁寧に記入してください。

数 字 見 本	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

- (4) 受験番号は右詰めで記入し、余白が生じる場合でも受験番号の前に「0」を記入しないでください。

	万	千	百	十	一
(例) 3825番⇒		3	8	2	5

7. 解答はすべて所定の解答欄に記入してください。所定欄以外に何かを記入した解答用紙は採点の対象外となる場合があります。
8. 下書きは問題冊子の余白を使用してください。
9. 試験終了の指示が出たら、すぐに解答をやめ、筆記用具を置き解答用紙を裏返しにしてください。
10. 問題冊子は持ち帰ってください。
11. いかなる場合でも、解答用紙は必ず提出してください。

このページは下書きに使用してよい。

〔I〕 以下の問題文を読み、答えを解答欄に記入しなさい。

ヒトを含めた哺乳類では、血液中のグルコース（血糖）が、体内のさまざまな細胞のエネルギー源として利用される。細胞内に取り込まれたグルコースは、酸素が十分に利用できる状況ではミトコンドリアで二酸化炭素と水に完全に酸化されるが、酸素が十分に利用できない場合には解糖により（あ）に代謝される（問2，問3）。

血糖値は、膵臓から分泌されるインスリンやグルカゴン、副腎髄質から分泌されるアドレナリンなどのホルモンによって厳密に制御される。それらの中で、インスリンは、膵臓内ランゲルハンス島のB細胞から分泌され、血糖値の降下作用を示す重要なホルモンである。生体内では、血糖値の上昇を膵臓が直接感知することで、またその上昇を視床下部で感知し（い）を通じて膵臓に伝えることで、B細胞からのインスリンの分泌量が増える。

インスリンが作用する主な臓器は、骨格筋、脂肪組織と肝臓である。骨格筋と脂肪組織にインスリンが作用すると、血液中のグルコースの組織内への取り込みを促進することで血糖値の上昇を抑制する。肝臓は、血中のインスリン濃度に依存せず、血糖値の上昇に応答して血液中のグルコースの取り込みを行い血糖値の上昇を抑制する一方で、肝臓に取り込んだグルコースをインスリンの作用のもとグリコーゲンに代謝し貯蔵する。また、肝臓は、絶食時にグルコースを産生する経路（糖新生）を活性化させ、血液中へグルコースを放出することで血糖値を維持するが、インスリンはこの作用を抑制する。

生体内の血糖値の調節と肝臓のインスリン応答の関係性を調べるために、肝臓のインスリン受容体の遺伝子を欠失させた変異マウス（KOマウスと表記する）を作製し、以下の実験を行った。以下の全ての実験では、KOマウスと野生型マウス（WTマウスと表記する）を、朝7時から夜19時までの間だけ照明を点灯した環境で飼育した。マウスは夜行性で主に暗環境で餌を摂取するが、特に表記がない場合には、マウスは自由に餌と水を摂取できるものとする。また、KOマウスとWTマウスの体重と餌の摂取量に大きな違いはなかった。

実験1

夜19時より16時間絶食したマウスと、絶食をしていない夜22時の時点でのマウスそれぞれから採血を行い、表1の結果を得た。16時間絶食後の肝臓のグリコーゲン量はKOマウスとWTマウスの間で差がなかった。

表1

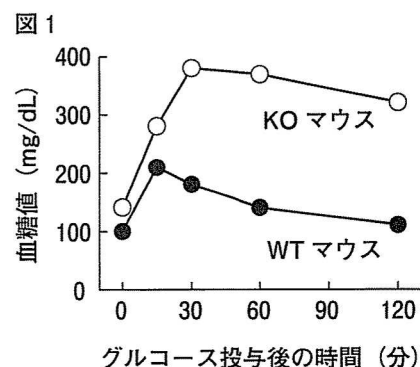
	WTマウス	KOマウス
16時間絶食後の血糖値 (mg/dL)	100	130
絶食をしていない夜22時の血糖値 (mg/dL)	180	355
16時間絶食後の血中インスリン値 (ng/mL)	0.5	4.5
絶食をしていない夜22時の血中インスリン値 (ng/mL)	3.0	72.0

実験2

KOマウスとWTマウスを夜19時より16時間絶食した。その後、これらのマウスにグルコース溶液を飲ませて血糖値の変化を経時的に測定したところ、図1の結果を得た。

実験3

肝臓のインスリン受容体に特異的に結合してインスリンの作用を阻害する薬剤Xを、WTマウスに1週間連続して投与した。投与終了後の夜22時の時点でこのマウスの採血を行った結果、血糖値と血中インスリン値は、それぞれ350 mg/dLと70 ng/mLであった。



実験 4

WT マウス, KO マウスおよび薬剤 X を 1 週間連続して投与した WT マウスのそれぞれの膵臓を採取し, ランゲルハンス島の大きさ (細胞数と正の相関がある) を測定した。その結果, WT マウスのランゲルハンス島の大きさを 100 とした場合, KO マウスと薬剤 X を投与した WT マウスのランゲルハンス島の大きさはそれぞれ 200 と 209 であった。

実験 5

WT マウス, KO マウスおよび薬剤 X を 1 週間連続して投与した WT マウスのそれぞれの血清を採取した。これらの血清を添加した培養液を用いて, WT マウスから採取した膵臓のランゲルハンス島の細胞を同じ細胞数シャーレに入れ 2 日間培養した後, 細胞数を数えた。その結果, WT マウスの血清を添加した培養液で培養した細胞数を 100 とした場合, 表 2 のような結果を得た。一方, WT マウスの血清と薬剤 X を同時に添加した培養液で培養した場合の細胞数は 105 であった。また, それぞれのマウスから得られた血清を, 80℃ で 1 時間加熱した後に, 同じ実験を行ったところ, 加熱処理していない WT マウスの血清を加えた培養液で培養した場合と比較し, いずれも大きな違いが認められなかった (表 2)。

表 2

	血清の熱処理	
	なし	あり
WT マウスの血清の添加	100	98
KO マウスの血清の添加	210	105
薬剤 X を投与した WT マウスの血清の添加	205	102
WT マウスの血清と薬剤 X の同時添加	105	100

問 1 空欄の (あ) と (い) に当てはまる適切な語句を答えなさい。

問 2 酸素が十分に利用できない場合, 細胞は解糖を持続的に働かせるために, なぜグルコースを (あ) に代謝する必要があるのか説明しなさい。

問 3 十分な酸素が利用できる環境下にもかかわらず, 常にグルコースを解糖のみで代謝する正常な細胞がヒトの体の中に存在する。その細胞の名称を答えなさい。また, その細胞は酸素が十分に利用できる環境下でも, なぜグルコースを解糖のみで代謝するのか理由を説明しなさい。

問 4 実験 1 の 16 時間絶食したマウスにおいて, KO マウスの血中インスリン値が WT マウスよりも高いにもかかわらず, なぜ KO マウスの血糖値が WT マウスよりも高いのか, 考えられる仮説を答えなさい。また, なぜそのような仮説を立てたのか理由を説明しなさい。

問 5 実験 2 において, グルコース投与後 120 分の時点で, なぜ KO マウスの血糖値が WT マウスよりも高いのか。問 4 の解答以外に考えられる仮説を 2 つあげなさい。また, 考えた仮説を証明するためには, どのような実験を行い, どのような結果が得られればよいのか答えなさい。

問 6 実験 4 において, 薬剤 X を投与した WT マウスで認められたランゲルハンス島の大きさの増加は, どのような理由で生じたと考えられるのか, 実験 5 の結果も考慮しながら答えなさい。

〔Ⅱ〕 以下の問題文を読み、答えを解答欄に記入しなさい。

血小板は大きさ約 $2\mu\text{m}$ の核を持たない細胞であり、止血の機能(問1)を担っている。血小板は、(あ)や白血球と同様に(い)で産生される。(い)には造血幹細胞やさまざまな血球の前駆細胞があり、前駆細胞は造血を促進する種々のタンパク質(造血因子)によってそれぞれの血球細胞に分化する。前駆細胞を(あ)へ分化させる造血因子は、血中の酸素濃度が低くなると(う)の尿管間質細胞において産生が増える。血小板の造血因子であるタンパク質Aは、アルブミンなどの血しょうタンパク質と同様に(え)で作られる。図1に示したようにタンパク質Aは巨核球前駆細胞の表面にある受容体と結合することによりこの細胞の増殖を刺激し、さらに成熟巨核球への分化を促進する。巨核球は、細胞分裂を伴わずに核分裂を繰り返すことによって複数の核が集合(多倍体化)した巨大な核を持ち、血管壁面に開いている細かい穴(類洞)から細胞突起を血管の内側に出している。この突起がじゅうず状になって分断され多数の血小板が血流中に放出される。このようにして1個の成熟巨核球から数千個の血小板が産生される。血小板は1週間程度で分解され、その分解の場は(あ)と同様に主として(お)である。血小板は常に産生されており、血中の血小板の数(血小板数)は、一定の範囲内に調節されている。血小板数が少なすぎると出血しやすくなるし、血小板数が多すぎると血液凝固のリスクが増加する。それでは、この血小板数がどのように調節されるのかを、タンパク質Aとの関係で以下の実験から考察してみよう。

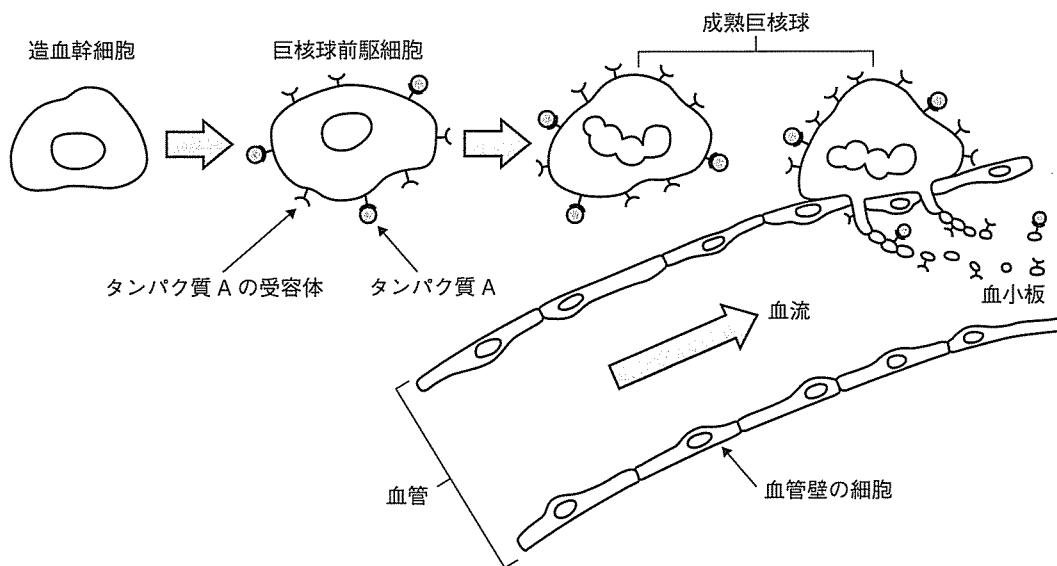


図1 巨核球への分化と血小板の産生の過程

実験1

DNAの複製を選択的に抑制する作用のある薬剤Yをウサギに投与して、血小板が減少したウサギを作製した。具体的にはまず、薬剤Yを投与する前に採血を行い、血小板数を測定した。次に薬剤Yを1回だけ投与し、その後経時的に採血を行い、血小板数を測定した。その結果、図2(A)に示すように血液中の血小板数は徐々に減少し(問3)、15日前後で極度の血小板減少症に陥った。その後徐々に血小板数は増加してほぼ元の血小板数に戻った。

実験2

薬剤Yを投与した後15日目のウサギに、別の正常なウサギから得た血小板を投与した。その後、採血を行った。血小板数は、図2(B)に示したように、一過性の上昇を示した後、徐々に減少した。その後ゆっくりと上昇して薬剤Y投与前の元の血小板数に戻った(問4)。

実験3

実験1と実験2で採血した血液から血しょう成分を得た。この血しょう成分を巨核球前駆細胞に添加し培養すると、多倍体化した巨核球へ成熟した。図3(A)と図3(B)では、横軸は実験1と実験2それぞれの採血日を、縦軸は多倍体化した巨核球の倍数性(問6)を示している。

実験4

実験3において、人工的に合成したタンパク質Aの受容体を血しょう成分と同時に加えた場合には、倍数性はどれも大きく低下した。

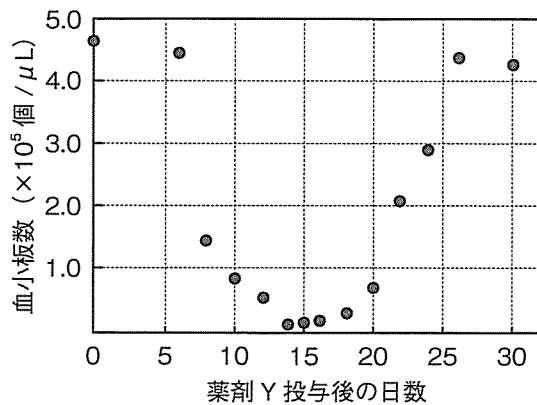


図 2 (A) 実験 1 で薬剤 Y を投与した後の血小板数の推移

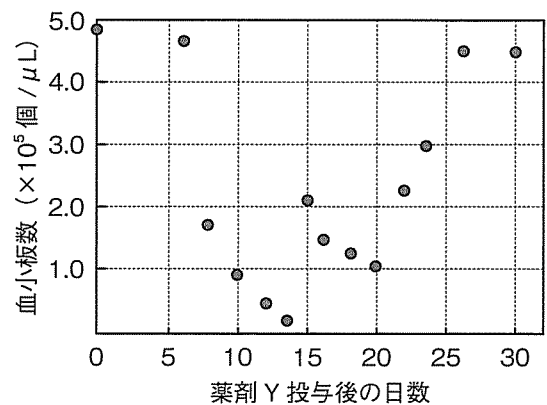


図 2 (B) 薬剤 Y を投与後 15 日目に血小板を投与した実験 2 の血小板数の推移

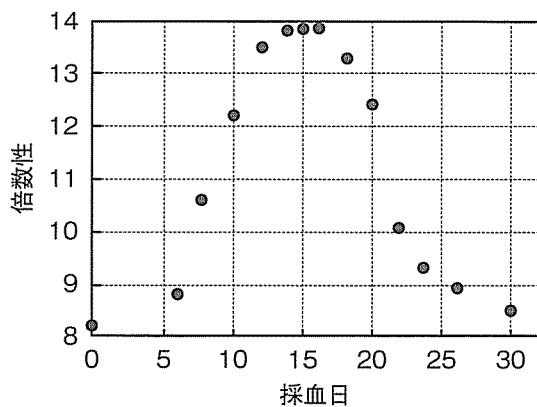


図 3 (A) 実験 1 の採血日と巨核球の倍数性の関係

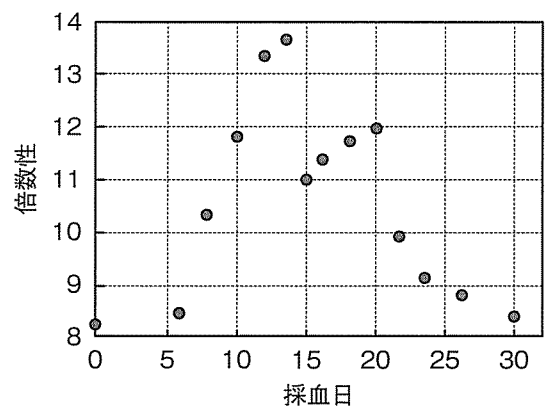


図 3 (B) 実験 2 の採血日と巨核球の倍数性の関係

問 1 傷口から出血すると血べいが傷口をふさいで止血が起こる。その機構を、血小板、血しょう、凝固因子、フィブリン、血球の全ての語を用いて説明しなさい。

問 2 空欄 (あ) ~ (お) に入る適当な語句を答えなさい。

問 3 実験 1 において、薬剤 Y の投与により血小板数が減少した理由を説明しなさい。

問 4 実験 2 において、血小板の投与後に下線部のように血小板数が推移した理由を説明しなさい。

問 5 実験 2 において血小板の投与日を 10 日目に変更した場合、投与後 5 日目の血小板数は 0.4×10^5 個/μL となった。15 日目に投与した場合に比べて、血小板数が減った理由を説明しなさい。

問 6 種によって染色体の基本数は決まっており、休止した状態のウサギの体細胞に含まれる染色体の倍数性は 2 である。図 3 (A) の採血日 0 での倍数性は 8.2 であった。なぜ倍数性が増えて、整数にならないのか説明しなさい。

問 7 実験 3 において、実験 2 の 15 日目の血しょうを巨核球前駆細胞に添加した場合、図 3 (B) のように倍数性が低下した。その理由を実験 3 と実験 4 の結果から答えなさい。

問 8 何らかの異常により自己の血小板を認識する抗体が作られ、血小板が破壊されることによって血小板減少症が発症する。このタイプの血小板減少症を呈するウサギの血小板数は、実験 1 で薬剤 Y の投与後 15 日目の血小板数とほぼ同値であった。しかし、このタイプの血小板減少症を呈するウサギから得た血しょう成分を巨核球前駆細胞に添加した場合の倍数性は、図 3 (A) に示した採血日 15 での倍数性と比べて低かった。この理由を説明しなさい。

〔Ⅲ〕 以下の問題文を読み、答えを解答欄に記入しなさい。

2017 年のノーベル生理・医学賞の研究対象分野は「体内時計」であった。受賞者はショウジョウバエで時計遺伝子を発見し、*period* と名付けた。その後、これと相同の時計遺伝子 *period1* や *period2* が哺乳動物でも発見された。*period1* や *period2* の mRNA 量は概日リズムを示し、同様に翻訳産物である PERIOD1 や PERIOD2 のタンパク質の量もリズム性に変動することが分かった。細胞質で十分量になった PERIOD1 や PERIOD2 のタンパク質は核内に入り、負のフィードバック（問 3）で *period1* や *period2* の遺伝子発現を抑制的に転写調節することが出来る。このように転写過程が抑制されることで PERIOD1 や PERIOD2 のタンパク質の量が少なくなると、再び *period1* や *period2* の転写が促進され mRNA 量が増えてくる。この一連の反応に約 24 時間を要することが知られている。

実験 1

シクロヘキシミドという薬剤は、真核生物のタンパク質合成を阻害する。この薬剤を培養細胞に添加し、*period1* や *period2* の mRNA 発現量の概日リズムの周期性を調べた。また、この薬剤を長期的に作用させても細胞は死なないことを確認した。

問 1 この薬剤を添加した後、*period1* や *period2* の mRNA 発現量の概日リズムの周期はどのように変化していくか、説明しなさい。

実験 2

PERIOD1 や PERIOD2 のタンパク質は、遺伝子 *z* の転写も調節し、遺伝子 *z* の mRNA 量も概日リズムを示す。遺伝子 *z* の変異マウスは、行動をはじめ多くのリズム現象に目立った異常は見られなかった。一方、*period1* や *period2* の遺伝子変異マウスは、行動をはじめ多くのリズム現象の周期が大きく変化するなど体内時計に明らかな異常を示した。

問 2 遺伝子 *z* の変異マウスと、*period1* や *period2* の遺伝子変異マウスで、なぜこのような違いが起こるのか、説明しなさい。

問 3 下線部の『負のフィードバック』について、遺伝子発現の調節だけでなく、器官を含む生体システムでも負のフィードバックが働いている場合がある。チロキシンを例として説明しなさい。

実験 3

細胞にノルアドレナリンや副腎皮質ステロイドホルモンを添加すると、いずれの物質も *period1* や *period2* の遺伝子発現を転写調節することにより約 24 時間の概日リズム周期を 24 時間周期に正確に合わせる（同調）ができた。

問 4 ノルアドレナリンと副腎皮質ステロイドホルモンを添加した後の転写調節に至る細胞の反応の違いについて、以下のすべての語句を使って説明しなさい。

水溶性、脂溶性、細胞膜受容体、細胞内受容体

実験 4

体内時計は、外界の明暗サイクルに同調する。哺乳類では、この光同調に必要な光は網膜で受容される。網膜で受け取った外界の光情報は、ある脳部位の神経組織 X において、シナプス前ニューロンで作られた神経伝達物質を介して、興奮性シナプス後電位 (EPSP) をシナプス後ニューロンに発生させる。ここで、神経組織 X のシナプス支配について調べた (図 1)。神経組織 X には EPSP を発生させるシナプス (Ea) と、同じく EPSP を発生させるシナプス (Eb) の形成が見られ、また抑制性シナプス後電位 (IPSP) を発生させるシナプス (Ia) の形成も見られた。特殊な状況で十分な刺激を行うと活動電位 (図 2 A) を発生させることができる。一方で、Ea と Eb に対応するシナプスの一回刺激によって生じる EPSP (それぞれ図 2 B, 図 2 C) では活動電位を発生させなかった。このことから、活動電位の発生には、シナプス後電位の加重が重要であることが分かる。ここで、神経組織 X の 2 か所のシナプス (図 1 の Ea, Eb) で同時に EPSP を発生させると、EPSP の空間的加重が起こった (問 5-1)。また、神経組織 X の 1 か所のシナプス (図 1 の Ea) に 2 回続けて EPSP を発生させると、EPSP の時間的加重が起こった (問 5-2)。次にすべてのシナプス (図 1 の Ea, Eb, Ia) を解答欄の「問 5-3 の場合」のように刺激すると、IPSP (図 2 D) と EPSP (図 2 B, 図 2 C) で空間的かつ時間的加重が起こった (問 5-3)。

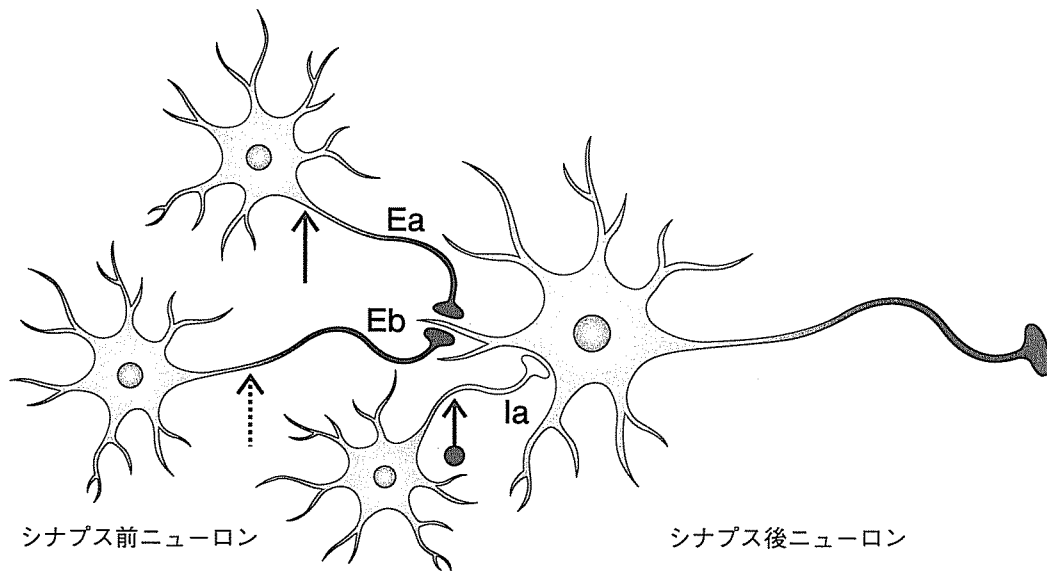


図 1 神経組織 X におけるシナプス入力

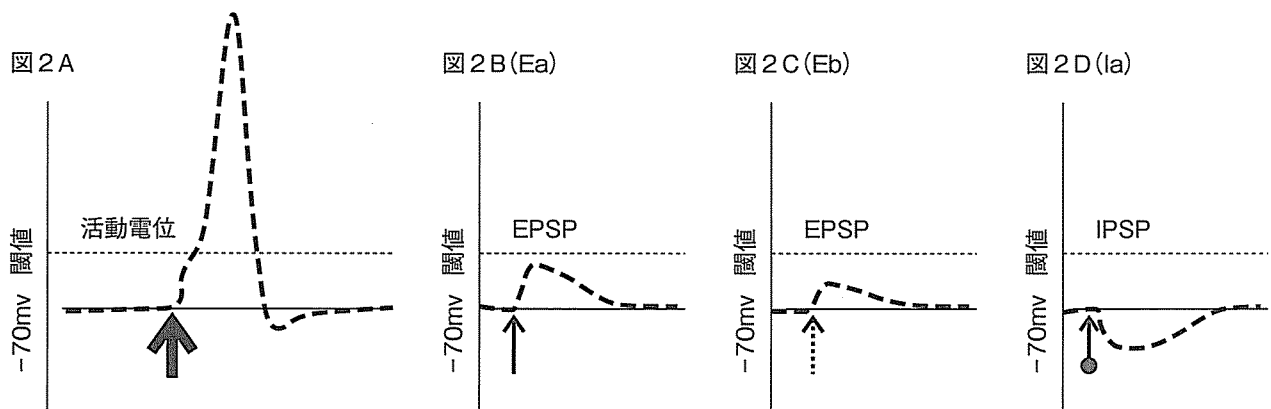


図 2 神経組織 X における活動電位ならびに EPSP や IPSP の発生

問5 実験4について以下の問いに答えなさい。

問5-1 解答欄に破線で示した各 EPSP を空間的加重した後の EPSP を実線で描きなさい。活動電位が発生する場合は、その波形を点線で上書きしなさい。

問5-2 解答欄に破線で示した各 EPSP を時間的加重した後の EPSP を実線で描きなさい。活動電位が発生する場合は、その波形を点線で上書きしなさい。

問5-3 解答欄に破線で示した各 EPSP と IPSP を空間的かつ時間的加重した後のシナプス後電位を実線で描きなさい。活動電位が発生する場合は、その波形を点線で上書きしなさい。

問6 EPSP を引き起こす神経伝達物質はシナプス前ニューロンへ回収されるが、この回収を阻害する薬物を与えたとき、EPSP は大きくなるか、小さくなるか、変化しないかを答え、その理由も書きなさい。

問7 EPSP を引き起こす神経伝達物質は分解もされるが、この分解を阻害する薬物を与えたとき、EPSP は大きくなるか、小さくなるか、変化しないかを答え、その理由も書きなさい。

実験5

外界の光刺激は *period1* や *period2* の遺伝子発現を転写調節することにより約 24 時間の概日リズムの周期を正確な 24 時間周期に合わせている (同調)。夜行性のマウスを用いて図 3 A の飼育環境において以下の実験を行った。12 時間の明期と 12 時間の暗期の部屋で飼育し (1—3 日の明暗条件)、その後このマウスを常に暗い状態の部屋で飼育すると (4—14 日の恒暗条件)、行動リズムのパターンは図 3 B のようになった (問 8)。次に別のマウスを用いて図 4 A の飼育環境において以下の実験を行った。12 時間の明期と 12 時間の暗期の部屋で飼育し (1—2 日)、その後明暗周期を 6 時間前進させた (3—10 日)。11 日から明暗周期を 6 時間後退させ (11—16 日)、元の明暗環境で飼育した。このときのマウスの行動リズムの位相を模式的に示したものが図 4 B である。明暗周期を前進させたときになぜ行動リズムが前進するかを考えてみる。3—10 日目では、1—2 日目の明暗周期の暗期の後半にあたるタイミングの (a) に光が当たる。このことが体内時計の位相前進をもたらした。一方、11—16 日目では、3—10 日目の明暗周期の暗期の前半にあたるタイミングの (b) に光が当たる。このことが体内時計の位相後退をもたらした。

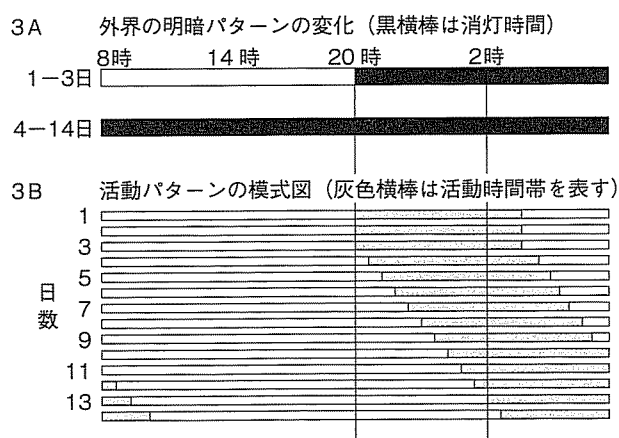


図3 マウスの行動リズム実験

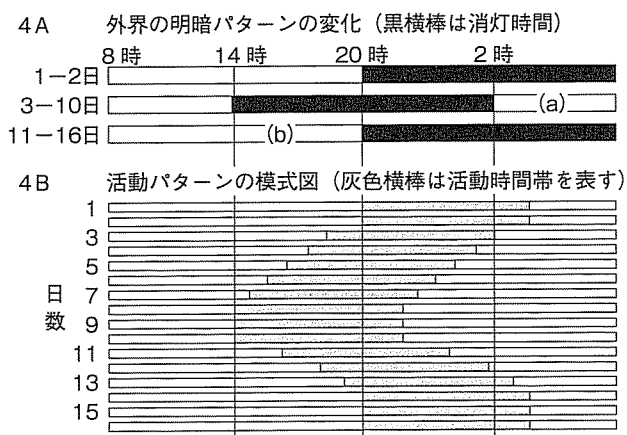


図4 マウスの行動リズム実験

問8 このマウスは明暗環境下においては、活動開始時刻を24時間周期で刻んでいるが、恒常暗環境下では周期が変化して、活動開始時刻が徐々にずれていく。恒常暗環境下での周期は何時間何分であるか、理由とともに答えなさい。

問9 人が海外旅行に行くときに、日本からの時差の絶対値がいずれも6時間で、同一緯度の東方向の都市、または西方向の都市に行く場合は、いずれの方が一過性の時差ボケの続く日数が長いと考えられるか、マウスを用いた図4Bの結果を参考にし、理由も答えなさい。

一過性時差ボケとは、現地の実時間と自分の体内時計の時間が合っていないと生じる現象であり、健康問題が出やすい。

問10 問9の東方向の都市に行って2日目の夜になったので寝始めたが、一過性の時差ボケで3時間後に目が覚めた。自分の体内時計を現地時間に早く合わせるという意味では、このとき光をつけて本などを読むことと、我慢してそのまま光を避けることとではどちらがよいと考えられるか、理由も含めて答えなさい。

〔以下 余 白〕

