2021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　視覚経路に関する以下の文章を読んで，**問1～7**に答えよ。

“百聞は一見に如かず”という諺にもあるように，私たちの日常生活は視覚からの情報に大きく依存している。外界の明暗，物体の色や形，そして，その動きといった視覚情報は，すべて光信号として眼球内の網膜で処理され，電気信号に変換されたのちに，脳内へと送られる。この視覚の伝導経路（視覚経路）について詳しく見てみよう。

眼球に射した光は湾曲した［　ア　］において大きく屈折し，水晶体による調節を経て，網膜上に焦点を結ぶ。脊椎動物の場合，網膜の最外層には桿体細胞と錐体細胞の2種類の視細胞からなる視細胞層が形成され，入力した光を受容する場として働いている。(1)視細胞は膜に局在するロドプシンや［　イ　］などの視物質を介して特定の波長域の光を吸収し，(2)光信号を受容器電位と呼ばれる電気信号へと変換する。この受容器電位の発生に伴う細胞内の膜電位変化は，視細胞から双極細胞，そして，双極細胞から網膜神経節細胞へと，細胞間をつなぐ［　ウ　］において伝達され，(3)神経節細胞の興奮を促し，閾値を超えることで［　エ　］を引き起こす。その後，［　エ　］は，(4)神経節細胞の軸索が束となった［　オ　］を通じて大脳皮質の視覚野に伝えられ，複雑な情報処理を経ることにより，私たちは外界の視覚情報を正確に認識することが可能となる。

問1　文章内の空欄［　ア　］～［　オ　］に当てはまる語句を答えよ。

問2　下線部（1）のように，桿体細胞や錐体細胞は，特定の波長域の光をよく吸収し反応する性質をもつ（**図1**）。このような視細胞の性質は色を区別する上で重要であるが，**桿体細胞のみでは色を区別することができない**。その理由を，錐体細胞の働きによって色を認識するしくみを踏まえて説明せよ。

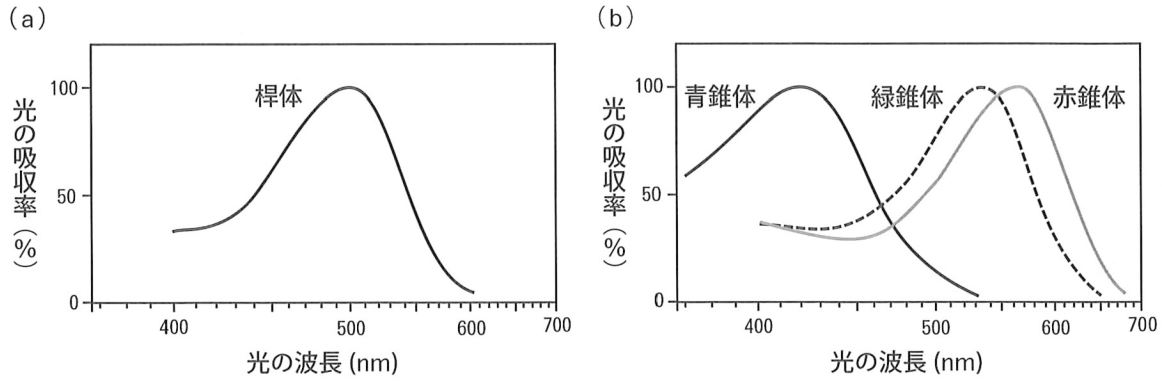


図1．ヒト桿体細胞（a）および3種類の錐体細胞（b）の光吸収率

横軸は光の波長の対数値，縦軸は吸収極大波長の値を100%とした相対値で表している。

問3　下線部（2）に記された「光信号から電気信号への変換」は，視物質がGタンパク質共役型受容体（GPCR）として機能することで始まる。以下の問いに答えよ。

問3－1　視物質が光信号を電気信号に変換するしくみを，GPCRの機能的特徴を踏まえて説明せよ。

問3－2　また，生体内で機能しているGPCRを，視物質以外で1つ挙げよ。

問4　下線部（3）の「興奮」とは，網膜神経節細胞がどのような状態にあることを指しているか，答えよ。

問5　大学生A君は，桿体細胞に発現する**ロドプシンが視物質として機能している**ことを再検証するために，以下の実験を行った。

実験1：ロドプシン遺伝子（*Rho*）を欠いた遺伝子改変マウス（*Rho*欠損マウス）を作製した。このマウスは正常に成長し，また，視細胞の形態異常も認められなかった。

実験2：正常マウスおよび*Rho*欠損マウスから桿体細胞を単離した。単離した細胞に光を当てると，正常マウス由来の標本は大きな受容器電位を示したが，*Rho*欠損マウス由来の標本はまったく応答を示さなかった。

実験3：*Rho*欠損マウスの桿体細胞に，ロドプシン内に存在する光感受性部位を除去した変異型ロドプシンを外来的に遺伝子導入した。遺伝子導入した細胞に光を当てると，予想していた通り，光依存的な受容器電位は観察されなかった。

これらの結果から，A君は**ロドプシンが視物質として機能している**と結論付けた。

A君が出した結論について，賛否とその理由を述べよ（尚，この実験において，導入した変異型ロドプシンの発現量や局在様式は，内在性のロドプシンと相違ないものとする）。

問6　下線部（4）に関して，眼球から中枢神経系に軸索を伸ばす網膜神経節細胞の投射様式を動物種ごとにまとめた（**図2**）。魚類や鳥類の場合，すべての神経節細胞が片眼から正中部を交差し，反対側の大脳皮質に入力している（**対側投射**）。一方，サルやヒトの場合，神経節細胞の約40％が正中部を交差せずに，同じ側の大脳皮質に入力している（**同側投射**）。以下の問いに答えよ。

問6－1　網膜神経節細胞が正中部で交差する部位の名称を答えよ。

問6－2　**図2**をもとに，神経節細胞の**同側投射の生理的意義**について簡潔に述べよ。

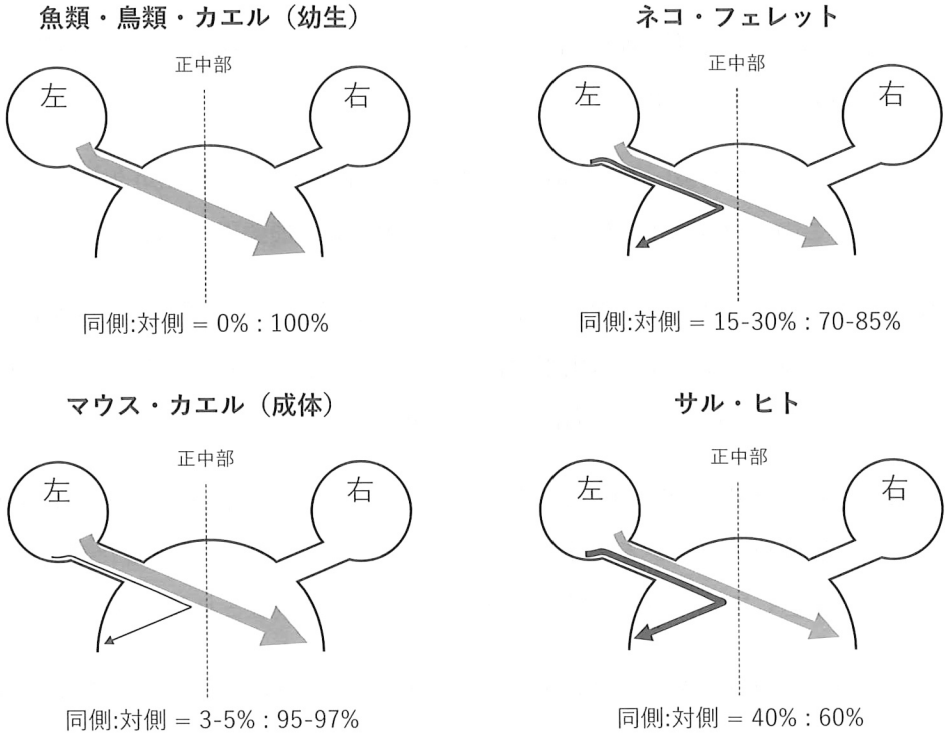


図2．各動物種における網膜から大脳皮質への投射様式

線の太さは同側投射（黒矢印）と対側投射（灰色矢印）との割合（％）を表している。
これらの図では，左眼からの投射のみを図示した。

Petros TJ *et al.*, (2008) *Annu Rev Neurosci* 31, 295-315 より改変

問7　1981年にノーベル生理学・医学賞を受賞したHubelとWieselの両博士は，成熟したネコ（3歳齢）の大脳皮質視覚野に存在する神経細胞から電気活動を記録し，片眼を光刺激した時に応答する細胞の数を計った（**図3**）。彼らは，記録細胞に対して対側の眼球への光刺激にのみ応答する（**対側入力**のみをもつ）細胞群を**グループ1**，同側の眼球への光刺激にのみ応答する（**同側入力**のみをもつ）細胞群を**グループ7**とし，それ以外は対側入力と同側入力の割合に応じて**グループ2－6**の計7グループに分類した。

生後発達期に正常の視覚環境下で飼育されたネコ［**条件1**］では，グループ1－7のすべてのグループに分類される細胞が検出された（**図3（a）**）。次に，生後開眼直後の90日間だけ片眼を遮蔽（しゃへい）したネコ［**条件2**］と1歳齢以降から記録を行う直前まで片眼を遮蔽したネコ［**条件3**］を用い，遮蔽した眼球の対側の視覚野神経細胞から記録すると，それぞれ**図3（b）**と（c）のような結果が得られた。以下の問いに答えよ。

問7－1　**図3**から読み取れる結果を箇条書きで示せ。

問7－2　HubelとWieselはこの実験で何を明らかにしたかったのか。推論して述べよ。

問7－3　上記実験の結論は，視覚系のみならず，他の感覚系においても当てはまる。その感覚系を答えるとともに，具体例を1つ挙げよ。

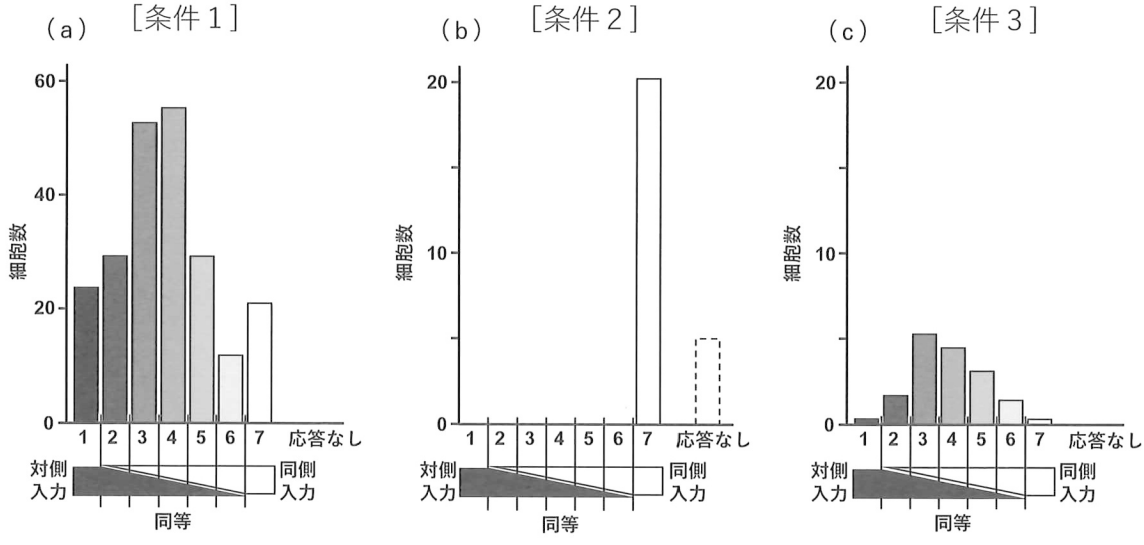


図3．成熟期ネコ（3歳齢）の片眼を光刺激した時に応答する視覚野神経細胞の数

Hubelと Wieselは，記録した細胞を，対側入力と同側入力の割合に応じて7グループに分類した（**グループ1－7**）。

Wiesel & Hubel, (1963) *J Neurophysiol* 26, 1003-1017; Purves, (2010) Brains: How They Seem to Work － The Visual System and the Brain: Hubel and Wiesel (FT press) より改変

—— 下書き計算用 ——

Ⅱ　生物毒に関する以下の文章を読み，**問1～6**に答えよ。

毒を持つ生物は多種多様なものが存在し，生物学的のみならず，医学的にも非常に重要である。世界的には毒ヘビの被害が非常に多く，WHOによれば世界で年間500万人以上が毒ヘビに噛(か)まれ，10万人を超える死者が出ている。よって，毒素の理解とそれに応じた治療法の確立が重要である。

かつてより，毒素の研究には生化学的手法が用いられてきた。日本でも，(1)マムシの毒素を理解するため，マムシの毒腺(どくせん)より毒素を抽出し，その性質を調べる研究が行われてきた。このように毒素を直接抽出し用いる手法は，治療にも役立てられた。マムシやハブに噛まれた場合，治療としては抗毒素血清が用いられる。このような抗毒素血清は，ヘビから抽出した毒液を，ウマなどの大型動物に少量接種し，これらの動物により産生される抗毒素抗体を含む血清を用いたものである。しかし，このような治療薬製造プロセスは非常に多くの労力とコストがかかり，また(2)得られる抗毒素血清の質もばらつくことから，新たな抗毒素抗体の作製法が求められている。

近年では，遺伝子工学技術の発達により，生化学的手法に加えて有毒生物のゲノムの解読，解析なども行われるようになった。(3)遺伝子の情報が分かることにより，抗毒素抗体の開発も，均質で効率的な薬剤の製造に向け，新たな局面を迎えようとしている。また，(4)種々の有毒生物のゲノムの解析から，生化学的な手法のみでは分からなかった，毒素の進化などに関する新たな知見も得られるようになった。更に，このような遺伝子レベルでの解析は，(5)有毒生物とそれに関連する生物との密接な進化の様相も明らかにしている。このようにして様々な手法が統合的に用いられることにより，我々の毒素に関する生物学的な理解が深められていると共に，(6)医学への応用も模索されている。

問1　下線部（1）に関し，マムシの毒素の生化学的解析について記した下記の文章の空欄［ア］～［エ］に入る適切な語句を答えよ。

毒素を生理食塩水に溶解した溶液（毒液）をそのまま動物に注射したところ，主に出血と筋組織の壊死(えし)が起こり，致死的であった。ここで，この毒液を70℃で5分，或いは100℃で1分加熱処理したところ，出血および致死作用が消失した。これは熱による［ア］によるものと考えられ，同様の現象は，毒液の［イ］を変化させることでも起こった。一方，熱処理によっても筋組織の壊死は完全には無くならず，この症状をもたらす成分はホスホリパーゼと呼ばれる酵素の一つであることが分かった。このような耐熱性の酵素は他にも多々知られており，遺伝子工学においては，遺伝子増幅に用いられる技法である［ウ］において必須の酵素である［エ］に耐熱性のものが使われている。

問2　下線部（2）に関し，何故ばらつくのか，考えられる理由を一つ挙げよ。

問３－１　下線部（３）に関し，毒素の遺伝子情報を用いることで，どのような抗毒素抗体の産生が可能となるか。その産生プロセスを，下記の例を参考にして説明せよ（プロセスの数は適宜変更して良い）。

【例】（A）毒ヘビから毒液を抽出する。（B）（A）の毒液を大型動物に接種する。（C）（B）の動物から抗毒素抗体を含む血清を得る。

問３－２　問３－１の手法では抗毒素抗体産生の効率化が期待できるが，一部の毒素に関しては，抗体による治療の効果が現在の方法より下がる可能性も考えられる。遺伝情報とタンパク質の情報の対応性に着目し，どのような場合に，何故効果が下がると懸念されるか，答えよ。

問４　下線部（４）に関し，近年，インドコブラの遺伝情報の解析が進められた。インドコブラは他の毒ヘビと同様，多数の毒素成分を毒腺で発現している。毒腺で発現する毒性のタンパク質をコードする遺伝子群（SV）と，類似の配列を持ちながら毒性が無いタンパク質をコードする遺伝子群（NV）について解析を行った。各遺伝子を一定の長さの領域に分け，それぞれの領域ごとに，SV および NV それぞれのグループ内における遺伝子間の塩基置換率を調べた。**同義置換となる塩基置換発生率**（K_S）と**非同義置換となる塩基置換発生率**（K_A）を算出し，**図１**に示した。なお，アミノ酸の変化をもたらさない塩基の置換を同義置換，もたらす置換を非同義置換という。

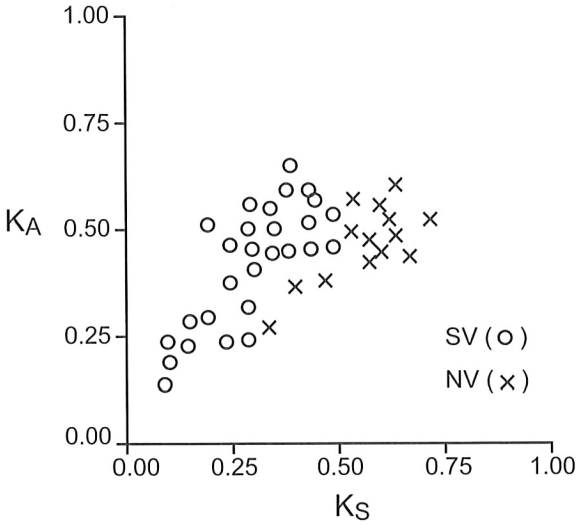
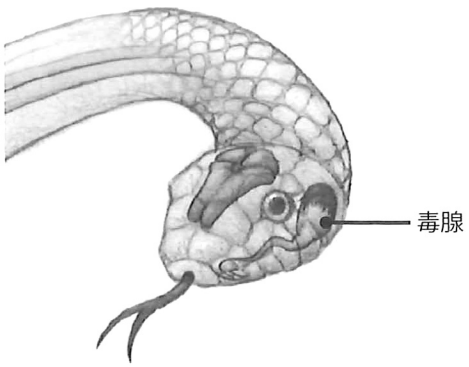


図１．インドコブラの毒性タンパク質（○）および非毒素タンパク質（×）遺伝子の塩基置換率の図

K_S，K_Aの算出にあたっては，どの塩基も他の３つの塩基と同等の確率で置換され得ると仮定できるように，化学的な変化の起こり易さの違いを補正してある。

Suryamohan K. *et al.*, (2020) より改変



インドコブラの毒腺

Suryamohan K. *et al.*, (2020) より改変

問4－1　同義置換はコドンのどの部位で一番起こりやすいか答えよ。

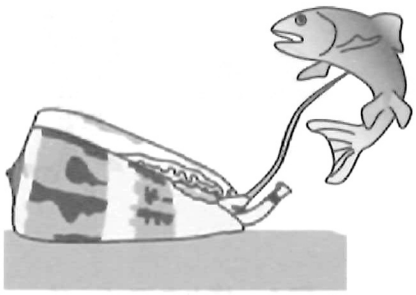
問4－2　動物の生存において特に必須な遺伝子で同様の解析をした場合，K_A/K_S の値はどのようになると考えられるか，理由と共に答えよ。

問4－3　**図1**のデータから，SV の特殊性が読み取られる。興味深いことに，この特殊な性質は，インドコブラの SV のみならず，ハブなど他のヘビ，更にはイモガイの毒素の遺伝子にも見られる，多くの毒素に共通のものであることが分かった。**図1**に示される SV の特殊性を説明し，それを基に毒素がどのようにして進化してきたかを推論して述べよ。

問4－4　近年，哺乳類としては珍しく毒素を持つ，カモノハシの研究も行われた。ここから，カモノハシの毒素の成分となっている酵素群が，機能的に，毒ヘビのものと非常に似たものであることが明らかとなった。このような進化を何と呼ぶか，答えよ。

問5　下線部（5）に関し，ヘビを捕食するマングースは，抗毒素抗体を持っていない場合でも，毒ヘビの毒素に対する耐性を持つことが知られている。エジプトマングースの場合，特に，ブンガロトキシンという神経毒に対する耐性を進化の過程で獲得したことが分かった。このブンガロトキシンは，ある特定のチャネルタンパク質に選択的かつ強く結合することから，他の動物の組織を用いたこのタンパク質の精製や機能解析などの研究にも大きな役割を果たした。これらのことから，マングースがどのように耐性を獲得したかを推論して述べよ。

問6　下線部（6）に関し，毒素の研究は医薬品の開発に繋(つな)がることも多々ある。例として，イモガイが魚の捕食に用いる毒素の一つ，ωコノトキシンがある。ωコノトキシンは電位依存性カルシウムチャネルの強力な阻害剤であるが，その性質を利用した痛みの治療薬としての応用が模索されている。ωコノトキシンはどのようにして痛みの治療薬としての効果を示すと考えられるか，推論して述べよ。



魚を捕食するイモガイ

Jin A.H. *et al.*, (2015) より改変

Ⅲ　アメーバ類と他の生物の共生に関する文章を読み，**問1～12**に答えよ。

生物は生物同士の複雑な関係の中で生きている。アメーバのような単細胞の生物であっても，生き延びるため多様な進化を遂げてきた。ナベカムリやツボカムリなどのように殻を持つアメーバ（**図1A-D**）では，その殻になんらかの防御機能があると考えられるが，殻のない裸のアメーバも大小様々な種が存在している。オオアメーバ*Amoeba proteus*（**図1E**）のような大型種の中には1 mmに達するものもあるが，アカントアメーバ*Acanthamoeba castellanii*は20 μmほどの大きさである。アカントアメーバの生活環には，活動期のトロフォゾイトと休眠状態のシストの2つの時期があり，餌の欠乏や乾燥などの悪条件を厚い被膜で守られたシストの形態で生き延びることができる。シストの被膜には(1)セルロースやセルロース結合タンパク質が含まれている。アカントアメーバは(2)土壌中などでバクテリアを食べて生活する原生生物であるが，逆に，このアメーバの細胞内で生活できるバクテリアも知られている。このアメーバは，土壌や湖沼以外に，ヒトの空調設備や入浴施設，コンタクトレンズの表面などでも繁殖できる。

ヒトで肺炎を引き起こすレジオネラ（*Legionella*）というバクテリアは，1976年にアメリカの在郷軍人会（the Legion）の集会で集団発生した肺炎の病原菌として発見された。冷却塔から出るエアロゾルにレジオネラが含まれており，それが肺のマクロファージに感染して増殖していた。このバクテリアは一般的な方法では培養が困難だったが，1980年以降，(3)アカントアメーバを宿主とする培養によって研究が進んだ（**図2**）。イギリスで1992年に起こった肺炎の集団感染でも，病院の冷却塔が原因として疑われ，その水をアメーバに接種することにより病原菌の探索が行われた。その結果，いくつかのレジオネラ菌が見つかった。さらに「ブラッドフォード球菌」と名付けられたものも見つかっていたが，これは(4)rRNAの遺伝子による系統解析が成功せず，10年以上も正体がつかめないまま謎として残っていた。ところが，それは実際にはバクテリアではなく(5)巨大なウイルス（直径約600 nm）で，バクテリアの中で最小のもの（例えば直径200 nmのマイコプラズマ）よりも大型であった。

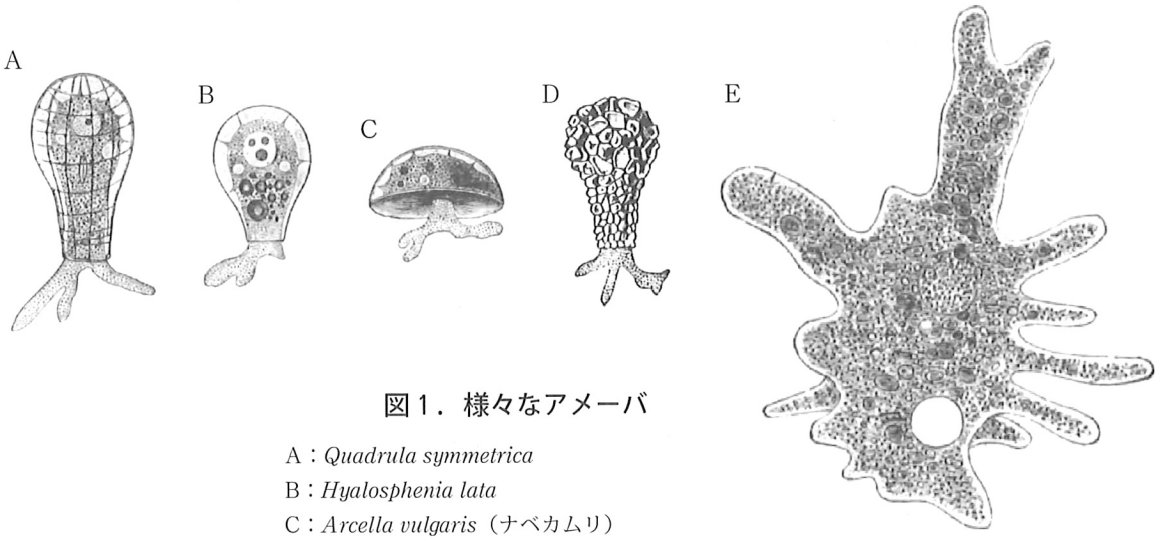


図1．様々なアメーバ

A：*Quadrula symmetrica*
B：*Hyalosphenia lata*
C：*Arcella vulgaris*（ナベカムリ）
D：*Difflugia pyriformis*（ツボカムリ）
E：*Amoeba proteus*（オオアメーバ）

Parker & Haswell (1899) A Manual of Zoology より改変

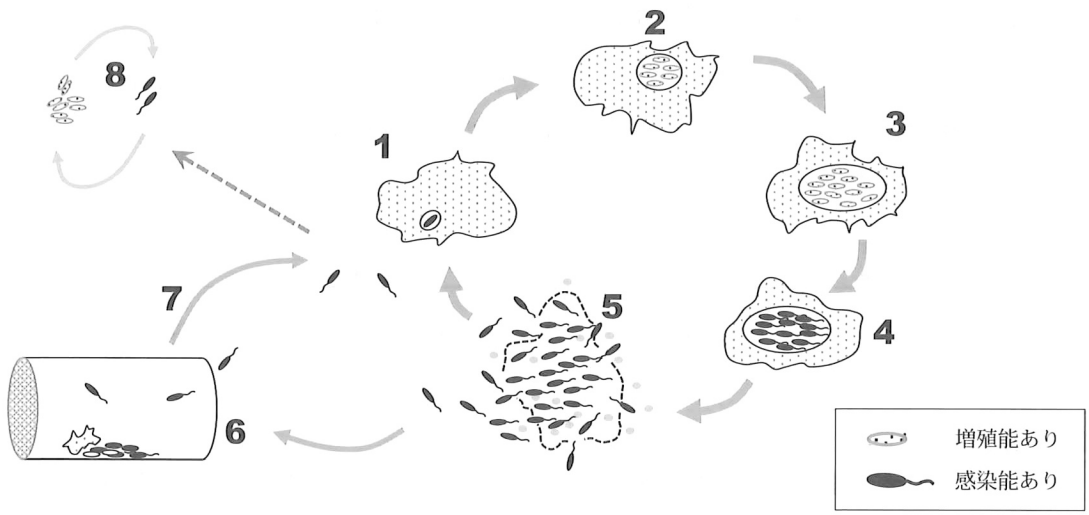


図２．レジオネラの生活環

〔**アメーバ細胞で**〕１：レジオネラがアメーバ細胞に取り込まれる。２：増殖期に入り細胞分裂によって増殖する。３－４：増殖が止まり感染力を持つレジオネラが蓄積する。５：アメーバ細胞外へ感染性レジオネラが放出される。
〔**野外や人工的環境で**〕６－７：水中で，あるいは水中の基質に付着したバクテリア層の中などで次の宿主を待つ。
〔**実験室で**〕８：無菌培養系

Molofsky & Swanson (2004) Mol. Microbiol. 53:29-40 および Oliva et al. (2018) Front. Cell. Infect. Microbiol. 8:3 を参照して作図

問１　下線部（１）の他に，セルロースを主成分とする構造を持つ生物を下の選択肢から記号で２つ選び，その構造の名称を答えよ。

a ブナ　　b アサリ　　c シイタケ　　d ムラサキウニ
e 大腸菌　　f シャジクモ　　g サソリ

問２　下線部（２）の説明があてはまる生物を下から１つ選べ。

ミドリムシ　　ダンゴムシ　　センチュウ
ヒルガタワムシ　　アカパンカビ　　タマホコリカビ

問３　下線部（３）の研究はマクロファージとアメーバの類似性から発想された。また，1980年には実験によりヒト単球(1)にレジオネラが感染することも確認された(2)。これらヒト細胞とアメーバはどのように似ているか，顕微鏡で観察できる類似した特徴を２つ簡潔に述べよ。

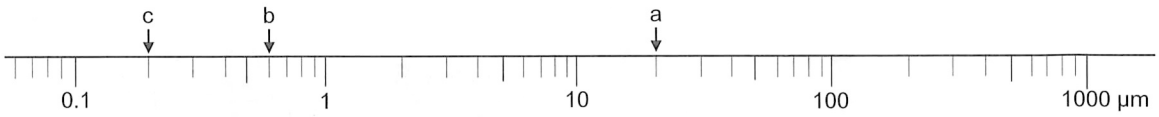
（１）分化してマクロファージとなる白血球。
（２）Horwitz & Silverstein (1980) J. Clin. Invest. 66:441-450

問４　レジオネラは，アメーバとマクロファージ両方に，ほぼ同じメカニズムで感染することがわかってきた。レジオネラの研究でアメーバを用いることの医学研究上の利点を考えて述べよ。

問５　下線部（４）で，rRNA の遺伝子による系統解析ができなかったのはなぜか。

問6　下線部（5）に関連し，例a－cにならって，下のd－gの大きさを示せ。

a　アカントアメーバ　　b　巨大ウイルス　　c　マイコプラズマ
d　ヒト赤血球　　e　インフルエンザウイルス
f　ゾウリムシ　　g　大腸菌



クラミジア科のバクテリアのいくつかはヒトで感染症を起こす。それと近縁のプロトクラミジア科のものはアメーバ類に感染する。これらはいずれも宿主から離れた状態では増殖できないことが知られている。そのうちの1種 *Protochlamidia amoebophila*（Pa菌）とアカントアメーバとの関係，さらにレジオネラとの関係を調べるため，次の【実験1】～【実験3】を行なった。（アカントアメーバは無菌の人工的な培養液中で増殖できる。）

【実験1】バクテリアに感染していない（非感染）アメーバとPa菌に感染したアメーバを別々に培養し，それぞれの増殖する様子を4日間観察した（**図3**）。

【実験2】非感染アメーバとPa菌感染アメーバを10：1の比率で混合して培養を開始し，培養中のPa菌感染アメーバの比率を調べた(注)（**図4**）。

【実験3】非感染アメーバとPa菌感染アメーバの各培養皿にレジオネラを加え2時間後に培養皿を緩衝液で洗浄した。各培養皿に付着して残ったアメーバを別々の培養皿に移して培養し，5週間後に，各アメーバの増減を調べた（**図5**）。

（注）Pa菌に特異的な遺伝子配列と相補的な蛍光オリゴヌクレオチドを用いてPa菌を標識し，全アメーバのうち蛍光を発するアメーバの比率を求めた。

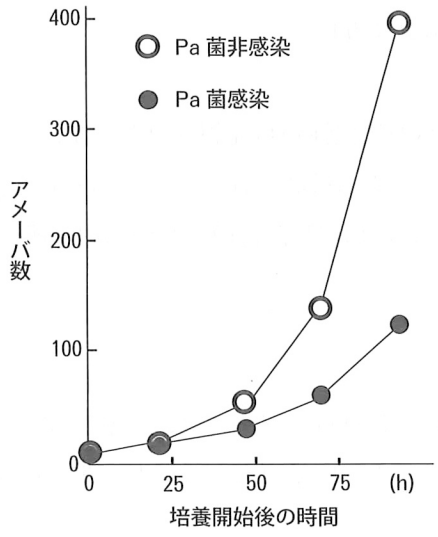


図3．各アメーバの増殖曲線

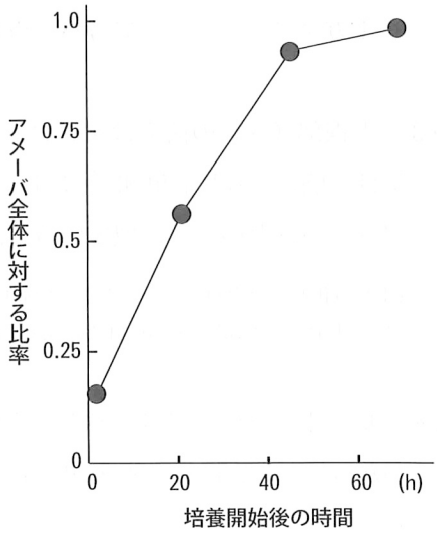


図4．混合培養でのPa菌感染アメーバの比率変化

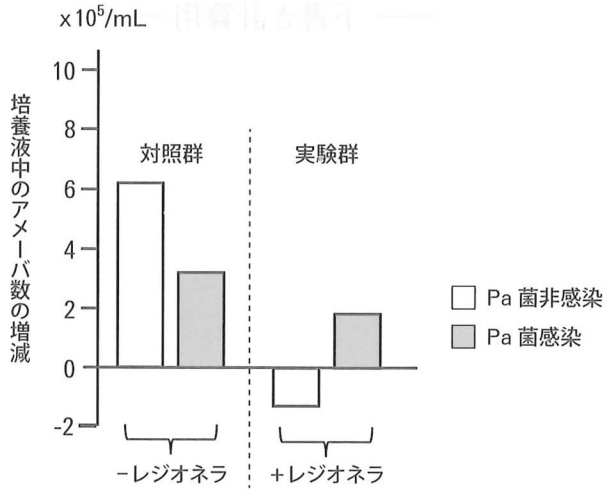


図5．レジオネラがアメーバ増殖に与える影響

図3～図5は König *et al.* (2019) mBio 10:e00333-19 より改変

問7　プロトクラミジア（Pa 菌）がアメーバの繁殖に与える影響について，**図3**を参照し記述せよ。

問8　上の結果（**図3**）を踏まえ，実験2（**図4**）ではどのようなことが起こったと考えられるか説明せよ。

問9　**実験3**で，2時間後にいったん培養皿を洗浄した意味について記述せよ。

問10　生物の環境適応の度合いを，繁殖成功度（どれだけ子孫を残せるか）により評価するならば，Pa 菌との共存はアメーバにとってどのような意味を持つことになるか。**図5**を参照し記述せよ。

レジオネラとプロトクラミジアの他にも様々なバクテリアがアメーバに感染でき，これらの各バクテリアはアメーバ細胞を舞台として［　ア　］を繰り広げていると考えることができる。アメーバにとってそれが有利なのか不利なのかは，状況によって変わり得ると考えられる。最近の研究では，ナベカムリ類のアメーバにおいても広くレジオネラが感染していることが確認され，また，植物の菌根とナベカムリ類の関連を示唆する結果もある。おそらく，アメーバ類と他の生物の共生について判明している事象は氷山の一角にすぎない。さらに，アメーバには巨大ウイルスも感染して死をもたらすが，その他に直径50 nm の小型ウイルスの塩基配列がアメーバのゲノムに組み込まれると，それが巨大ウイルスに対して干渉的な作用を起こすこともわかってきた。アメーバからヒトに目を転じれば，そのゲノムには大量のウイルス由来配列が含まれており，またヒト細胞も様々なバクテリアの感染を受ける。これらの複雑な共存関係は非常に古く深く，(6) 真核生物が誕生した当初から続いていると考えるのが自然かもしれない。

問11　上の文章中の空欄［　ア　］に適切な生物学用語を入れよ。

問12　下線部（6）で真核生物が生じた際に起こったと考えられる出来事について記述せよ。

—— 下書き計算用 ——

—— 下書き計算用 ——