

慶應義塾大学医学部 生物 傾向と対策

■ 概要

慶應義塾大学医学部の理科は2科目合計120分、200点満点。英数はそれぞれ150点で1次試験総点は500点です。生物は毎年3題で、例年実験考察型論述が中心の出題で安定しています。東大に比して標準的な大問が多く、全体的な得点率としては、理科2科目トータルで高い得点率が要求されます。まんべんなくほぼすべての小問に正確にアプローチすることが合格の条件と言えます。論述分量も他の難関・有名国公立大と同分量ですので確実に解答できる問題を必ず見切ったうえで、手早く論述答案を作成する訓練は全受験者にとって必須です。特に国立の併願として本学を受験しない方は、論述の訓練をおろそかにしないようにしたいものです。論述問題の質は2020年の第1問など、いわゆる知識論述は比較的長いものの、答えにくい問題は簡潔にまとめることができ、深掘りする必要がない論述が目立ちます。

長年他の理科の科目との得点調整は行われていません。入学試験案内に記されている1次試験合格最低点とは、1次試験受験を許可された300名ほどの受験者（推定）の最下位の点数であり、実質的な正規合格者は上位1/3ほど、そして補欠合格者は年によって変動が大きいという点からも試験案内掲載の1次合格最低点は合格最低点とはあまり関係ないと考えてよいでしょう。結果として、国立医学部二次試験合格最低点と同様の得点率（60%～60%後半）が補欠～正規ラインの境目であると考えられます。

難易度は標準的な大問が多く、うち2問は発展的な事項、特に高校で学習しない未知の題材を高校生物の範疇で考察・議論する問題が予想されます。そのため教科書レベルの必要な知識の漏れがないよう万全を期し、論述型生物の問題演習を積みまじょう。解答用紙は各科目規格に収まらない大きさのものが配布されますが、解答欄自体は1行程度（多くて2～3行程度）であることが多く、簡潔にポイントを絞った論述が求められます。

出題分野はまんべんなく出題されますが、必ず「系統分類」または「進化」の出題がどこかの**大問に小問として含まれる**か、大問として出題されることが特徴的です。また、2007年より**描図問題は毎年出題**されていることも特筆できます。

■ 予想

毎年各大問が実験考察問題であり、図表を読み解く問題が多く出題されています。とくに、**得られた結果のグラフや図の意味を説明させる問題が頻出**であり、過去問演習が効果的であるといえます。

出題分野の大きなトレンドとしては、毎年生物基礎・生物範囲からまんべんなく出題されているものの、「**受容器・効果器・動物の行動**」の範囲が頻出であることがあげられます。今年度描図問題が出題されるかは定かではありませんが、「系統分類」あるいは「進化」の出題は今後も枝問として踏襲されていく可能性はあります。

過去の出題傾向の推移をさかのぼると、2001年に前教授が赴任された後の2002年度入試から生物の分量は増加し、実験考察の割合も増加したことから当時としては新傾向の出題が目立ったようです。2015年には前教授最後（と推察される）の出題ではゴンスイの味覚を素材として、前教授ご専門の分野について最新の論文の議論を題材とした問題が含まれました。

例年第1問に前述した「受容器・効果器・神経」が出題されています。2020年では「神経筋接合部」、2019年には「電気的シナプス」が出題されました。本年は、「**シナプス形成 (NMDA 受容体・慣れと鋭敏化)**」や「**活動電位・静止電位の生じる仕組み (チャンネル病)**」、「**網膜の光受容**」に十分な注意が必要です。

慶應義塾大学入学試験予想

医 学 部

生 物

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を計算および下書きに用いてください。
5. この問題冊子の総ページ数は20ページです。解答開始とともにすべてのページがそろ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配布元まで問い合わせてください。
6. この問題冊子は、慶應義塾大学医学部入試を予想した模擬問題集です。
7. この冊子には演習問題と解答例、傾向と対策が収録されています。
8. この冊子の内容を無断で引用、転載することを禁じます。

生物

解答は解答用紙の所定の欄に記入すること。

I 時計遺伝子に関する以下の文章を読み、下の問いに答えよ。

ショウジョウバエは、人為的に突然変異を引き起こし、遺伝子機能を個体レベルで解析する実験に用いられてきた。EMS(エチルメタンサルホン酸)はゲノム DNA に突然変異を引き起こす試薬であり、遺伝子機能の欠損・亢進・減弱等の変異を誘導するのに利用される。遺伝性がみられる表現型の変異から、原因となる遺伝子を明らかにする方法を順遺伝学(フォワードジェネティクス)という。

ショウジョウバエを 24 時間昼夜の人工照明下で飼育すると、行動の活動期と休止期を 1 日周期で繰り返す「日内リズム」が観察される。さらに、明暗サイクルをなくした常に暗い(恒常暗)条件下ではおよそ 1 日周期の行動リズムが観察され、これを「概日リズム」とよぶ。

この行動リズムを指標として、EMS により突然変異を引き起こし、3 種類の概日リズム変異体を得た。図 1 は恒常暗条件下におけるショウジョウバエの行動時間帯を图示している。太い帯(■)は活動期を、線(—)は休止期を示す。野生型が 24 時間周期の行動リズムを示すのに対し、変異体 1 は無周期性を示し、変異体 2 と変異体 3 は行動リズム周期(○)が変化している。

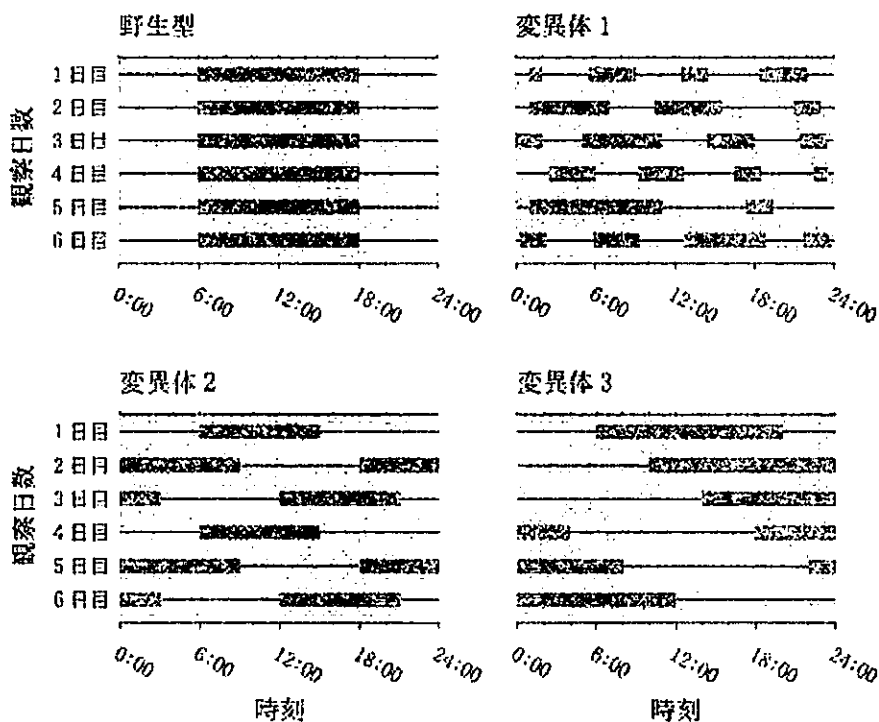


図 1

その後の解析により、行動概日リズムの表現型に変化をもたらした変異は X 染色体上にあると推測され、それらが同じ遺伝子(*period*)の変異であることが確認された。そこで、X 染色体上にある既知の突

然変異を用いて組換え価⁽⁹⁾を算出した。

遺伝子	表現型	組換え価
<i>m</i>	小さい羽	<i>m</i> と <i>v</i> =3.0%
<i>v</i>	朱色眼	<i>m</i> と <i>v</i> =33.7%
<i>y</i>	黄体色	<i>v</i> と <i>period</i> =29.4%
<i>period</i>	概日周期	<i>y</i> と <i>period</i> =1.3%

マウスの行動は 24 時間サイクルの明暗照明下で夜行性リズムを示す。さらに、ショウジョウバエと同様に、恒常暗に移行しても約 1 日周期の行動概日リズムが継続する。図 2 は 6:00~18:00 を明期, 18:00~6:00 を暗期とした明暗サイクル下で 4 日間, その後恒常暗で 12 日間, マウスの行動時間帯⁽⁹⁾を 図示した行動グラフである。太い帯(■)は活動期を, 線(—)は休止期を示し, 背景の白抜きは明期を, 灰色は暗期を示している。

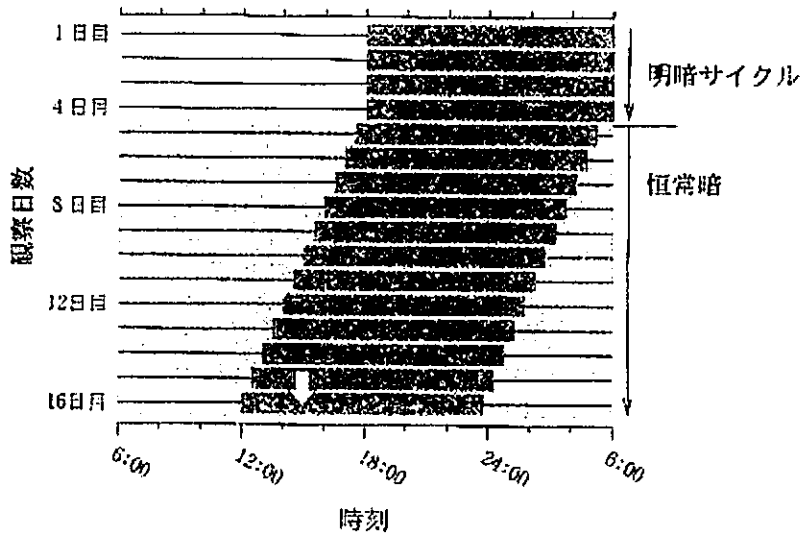


図 2

恒常暗条件下での行動概日リズムは, 光照射を受けることによって調節される。マウス活動休止期における光照射(図 3A)はリズムを変化させず(位相変位なし), 活動期前半の光照射(図 3B)はリズムを遅らせ(位相後退), 活動期後半の光照射(図 3C)はリズムを早める(位相前進)。

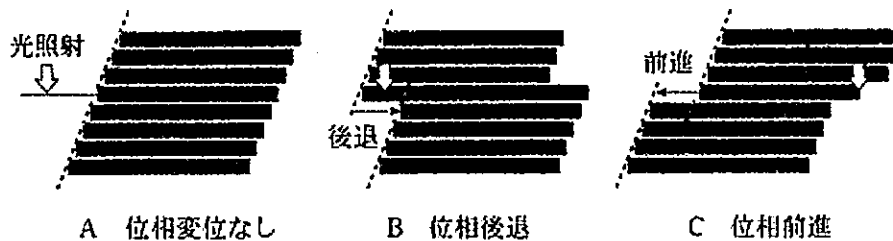


図 3

図4は光照射のタイミングとリズム位相変位を定量的に図示した「位相反応曲線⁽⁶⁾」である。位相反応曲線の「概日時刻」は実際の時刻に依らず、マウスの行動リズムによって定義される。マウスの行動リズムの一周期を概日時刻0～24に区切り、行動開始を概日時刻12と定めている。縦軸の位相変位量は実際の時間(1時間=60分)で示している。また、光を照射している時間の長さは無視できるほど短いものとする。

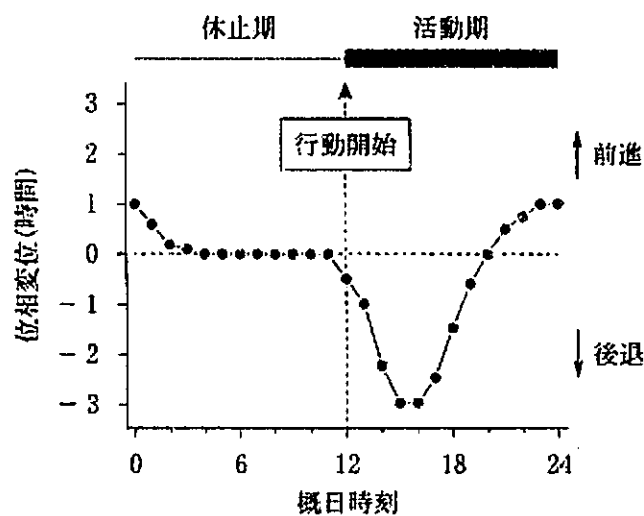


図4

図5に示すように、恒常暗で23.5時間の概日周期を示すマウスは、毎日定刻6:00に光照射(白矢印)を繰り返す条件下で、行動リズムが24時間周期に調整され、毎日6:00に活動開始するようになった。ただし位相変位は図4に示す位相反応曲線に従った。

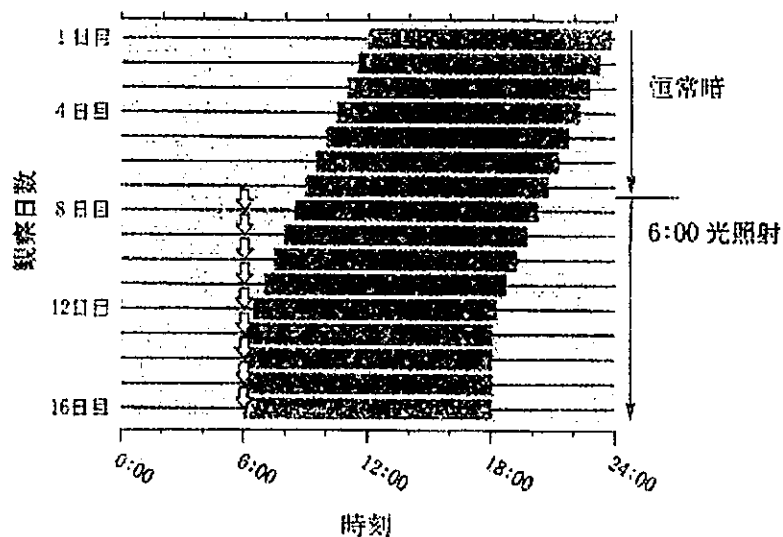
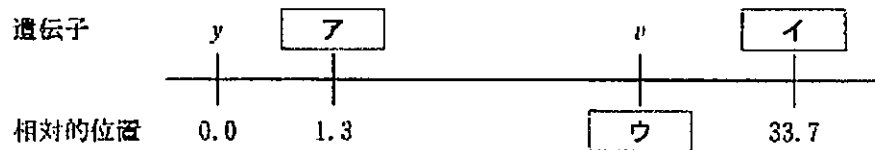


図5

問 1 図 1 に示した変異体 2 と変異体 3 の行動リズム周期はそれぞれ何時間か、図から読み取り数値を記せ。

問 2 組換え価をもとに染色体上にある遺伝子の相対的な位置を示す染色体地図を作成した。 y を基準(0.0)として空欄に適切な語句を記し、連鎖地図を完成させよ。



問 3 図 2 に示したマウスが恒常暗 13 日目(観察日数 17 日目)に活動を開始する時刻を答えよ。ただし、恒常暗条件下では概日リズムの周期は一定であるものとする。

問 4 図 2 の白矢印で示す時刻(15:00)に光照射を受けたマウスが翌日に活動を開始する時刻を答えよ。また理由を 60 字以内で述べよ。ただし位相変位は図 4 の位相反応曲線に従うものとする。

問 5 恒常暗で 25 時間の概日周期を示すマウスは、毎日定刻 6:00 に光照射を繰り返す条件下でどのような行動リズムを示すのか、45 字以内で述べよ。解答欄には計算過程も記せ。ただし光照射と位相変位の関係は図 4 に示す位相反応曲線に従い、初回の定刻光照射はマウスの概日時刻 24 に相当したものとする。

II グルコースの代謝に関する以下の文章を読み、下線部1～8に対応する下の問い（問1～問8）に答えよ。

ATP⁽¹⁾は細胞内でのさまざまな反応を進行させるために必要なエネルギー通貨であり、ヒトはそのATPを非常に効率よく生成しATPの枯渇を防いでいる。

ATPのターンオーバー（入れ替わり）は極めて素早く⁽²⁾、合成がほんのわずかの間途絶えるだけで体内のATPは枯渇する。そのため体内でATPの濃度は厳密な調節を受けており、ほぼ一定に保たれる。

呼吸は、解糖系、クエン酸回路、電子伝達系の3段階からなる。解糖系では、グルコースが全11段階の反応により複数の酵素の働きを受けてピルビン酸にまで分解される。ピルビン酸はミトコンドリアに取り込まれたのちクエン酸回路で消費される。図1は解糖系の反応の概略図である。解糖系における多くの反応は可逆的に進行するが、図中①～③の反応は不可逆反応である。これらの不可逆反応段階は反応速度がほかに比べて遅く、解糖系全体の反応速度を規定する要因となっている。①～③において働く酵素（HK、PFK、PK）といった酵素は律速酵素と呼ばれ、解糖系全体の反応速度はこの3酵素による反応により決定づけられるのである。なお、これらの律速酵素は、基質や基質以外の物質により活性化されたり阻害されたりする性質を持つ。

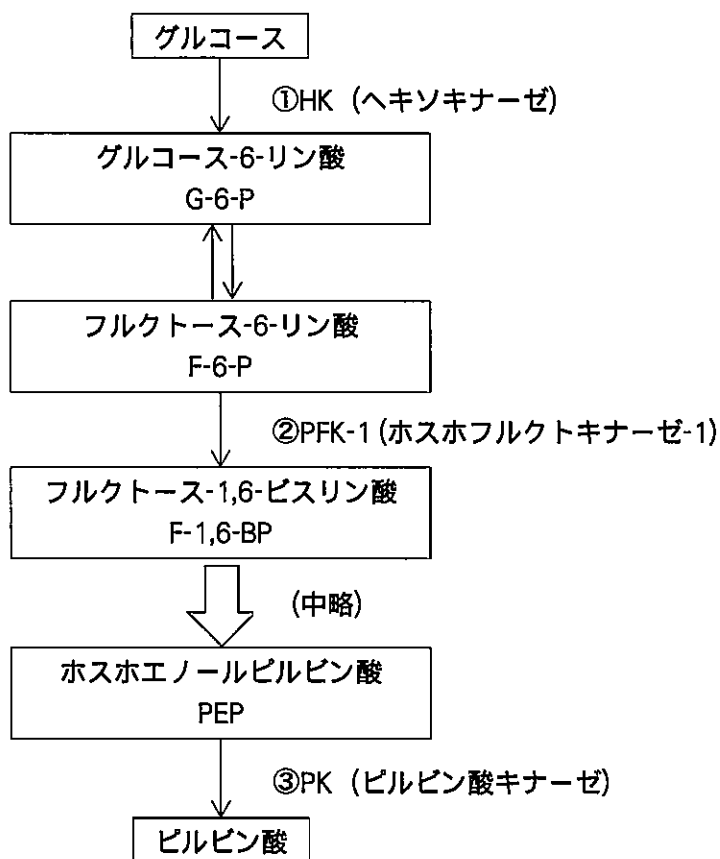


図1. 解糖系の反応概略

解糖系はすべての細胞で起こり、ミトコンドリアなどの細胞小器官をもたない細胞でも起こる上、嫌気的条件下でも生じることができる。反応①に働くHKは、血中より取り込んだグルコースを速やかにG-6-Pに変換する酵素である。この酵素には数種の重型が組織特異的に存在する。体内の多くの細胞で発現しているのはHK I（通称HK：ヘキソキナーゼ）であり、肝臓やすい臓ランゲルハンス島β細胞

などの組織では HKIV (通称 GK: グルコキナーゼ) という異なる HK が存在している。図2にHKとGKのグルコース濃度変化による相対酵素活性を示す。図から明らかなように、HKとGKの酵素であるグルコースに対して、両者には親和性の違いが存在する (3)。

反応①で合成される G-6-P はエネルギーを蓄えた分子であり、解糖系とは全く異なる回路によるグリコーゲン合成における開始分子でもある (4)。

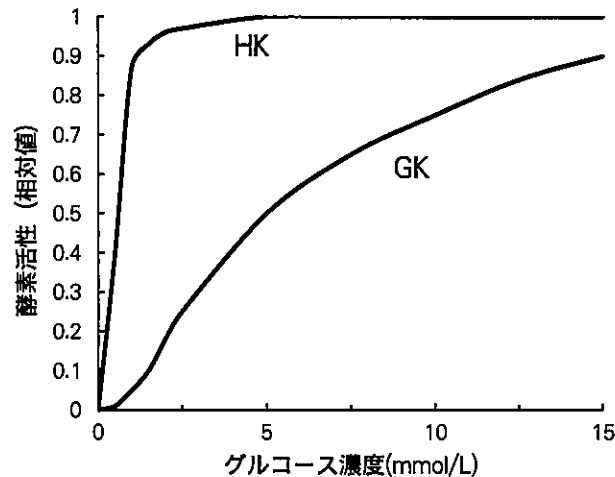
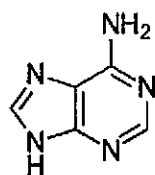


図2. HKとGKの酵素活性 (グラフの概形はやや強調してある)

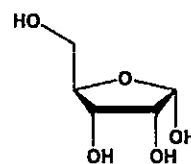
さて、反応②で働く PFK-1 は、F-6-P をリン酸化して F-1,6-BP を合成する酵素である。PFK-1 には アロステリック (5) 部位が存在し、それらに結合できる F-2,6-BP (フルクトース-2,6-ビスリン酸) や ADP により活性が上昇する。一方、ATP によって活性を阻害される。F-2,6-BP は、肝臓において F-6-P より PFK-2 という別の酵素によって合成される (6)。PFK-2 の活性は、cAMP により活性化される PKA の活性が高くなると活性化される。なお、PKA は様々なホルモンに応答し、アドレナリンなどによっても活性が上昇する (7)。

反応②の後には5つの反応段階を経て (図では省略した)、解糖系における最終反応である反応③へと至る。反応③における PK は、F-1,6-BP により活性化され、ATP により阻害される。PFK-1 の ATP による阻害と合わせて、解糖系全体の調整により細胞内 ATP 濃度は一定に調節されているのである (8)。

問1 ATPの構造式を、以下の構造式を参考に記せ。



アデニン



リボース

問2 下の文章の (ア), (イ) を埋めなさい。ただし、ATP の分子量を 507 とせよ。

1日 2,400kcal を栄養として消費するヒトにおいて、栄養から ATP を合成する際の変換効率を約 50% とする。ATP 1mol から取り出せるエネルギーが 7.3kcal であるとする、1日に合成される ATP

量は質量にして、(ア)gと計算できる。また、成人の体内にはATPが総量で約100g存在するといわれているため、体内のATPがすべて入れ替わる時間は(イ)秒であることがわかる。

問3 HKとGKのグルコースに対する親和性は、最大酵素活性が半分に達したときの基質濃度(これを K_m 値という)を指標として大きく異なる。この2つの酵素の基質に対する親和性の違いを参考に、空腹時はどちらの酵素が働き、食後はどのようにこれらの酵素が血糖値の維持機構に関与しているか説明しなさい。ただし、ヒトの空腹時血糖値(血中のグルコース濃度)は5mmol/L付近であり、満腹時には10mmol/Lに達するものとする。また、ATPはすい臓ランゲルハンス島 β 細胞におけるインスリンの分泌を促進する。

問4 肝臓におけるグルコース代謝にはHKとGKのどちらが適しているといえるか。理由とともに説明しなさい。

問5 一般に、アロステリック酵素がどのように反応生成物の濃度を調節しているか説明しなさい。

問6 すい臓ランゲルハンス島 α 細胞から分泌されるグルカゴンを受容した肝臓における細胞内では、cAMP濃度が上昇する。このときPFK-1の活性はグルカゴンを受容した際に通常時からどのように変化するか、説明しなさい。

問7 心臓では、他の組織と異なりグルコースよりも脂肪酸を呼吸基質として優先的に用いることが知られている。ところが運動負荷がかかるとグルコースの代謝が促進される。その理由を本文を参考に説明しなさい。ただし、PFK-2は心筋にも発現している。

問8 細胞内ATP濃度が低下した際に呼吸の反応全体が促進される仕組みを説明しなさい。

—下書き計算用—

III 免疫とがんに関する文章を読み、下の問い（問1～問5）に答えなさい。

生物の体内には細菌やウイルス、がん細胞などの異物を排除する免疫というしくみがあり、主に抗体を産生する[ア]免疫と直接異物に対して攻撃をする[イ]免疫に分けられる。異物は樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞によって貪食され、[ウ]細胞に情報が提示される。[ア]免疫では[ウ]細胞が[エ]細胞を活性化し、抗体産生細胞へと分化誘導し、増殖させる。[イ]免疫ではキラーT細胞が抗原に対して直接攻撃する。一方で自己抗原に対する免疫反応をしないように、また過剰な免疫反応を回避するために[オ]というシステムを有している。T細胞の[オ]には⁶⁰胸腺で行われる中枢性の機構と、リンパ組織などで行われる末梢性の機構がある。中枢性の機構は、まず修飾された自己抗原と胸腺内の抗原提示細胞上の⁶¹主要組織適合遺伝子複合体(MHC)との複合体が未熟T細胞に提示される。そして、その複合体を強く認識してしまうと多くのものはアポトーシスなどで除去される。しかし、胸腺に発現する自己抗原には限りがあり、組織特異的な自己抗原に反応するT細胞が末梢に出ていく可能性がある。そのため、⁶²末梢性の[オ]により、自己抗原を認識した成熟T細胞がそれ以降の抗原に対する応答性を示さなくなる。近年がん細胞の一部で類似した機構を有することが報告され、それを標的とした治療薬の臨床応用が始まっている。また、⁶³[オ]の破綻は自己抗原に対して過剰な免疫応答を引き起こす。これによって引き起こされる疾患を自己免疫疾患という。

問1 空欄[ア]～[オ]に適切な用語を入れよ。

問2 下線部(a)に関して、実験動物として胸腺の欠損したヌードマウスが多用される。ヌードマウスを使用する利点と原理を80字程度で述べよ。

問3 下線部(b)に関して、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)は骨髄移植時に重要であるが6種類もの遺伝子から規定されているため一致率が低い。そのため同じ両親から生まれた兄弟・姉妹同士の移植が多いが、理論的に期待される兄弟・姉妹間でのMHCの一致率を答えよ。

問4 下線部(c)について以下の実験1, 2を行った。以下の実験を読み、問いに答えよ。

実験1: マウスにリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)を感染させると、感染細胞を貪食した樹状細胞がタンパクA、またはBを細胞膜に発現することによりT細胞性の免疫反応を誘導する。ある遺伝子改変マウス(Tg1マウス)は、LCMVの感染の有無に関わらず、一部の樹状細胞の細胞膜にタンパクAを発現する特徴を持つ。そこでTg1マウスと野生型マウス(Wtマウス)にLCMVを感染させた後、脾臓を取り出し、脾臓内全キラーT細胞中のタンパクA、B各々に反応性を示すキラーT細胞の割合[%]を調べた。結果を図1に示す。

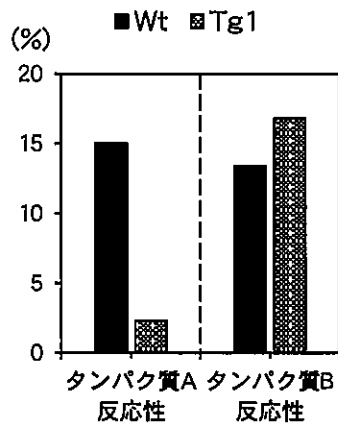


図1

実験 2：キラーT 細胞に発現している受容体 PD-1 と樹状細胞の膜に発現している受容体 PD-1 結合タンパク(PD-L1 タンパク質)の働きに着目して実験を行った。まず、受容体 PD-1 の発現を欠損させたマウス(Tg2)を作製した。さらに、Tg2 マウスと実験 1 で使用した Tg1 マウスの両者の形質を有したマウス(Tg3 マウス)を作製した。Tg1, Tg2, Tg3 マウスに LCMV を感染させた後、脾臓を取り出し、タンパク A, B 各々に反応性を示すキラーT 細胞の割合[%]を調べた。その結果を図 2 に示す。

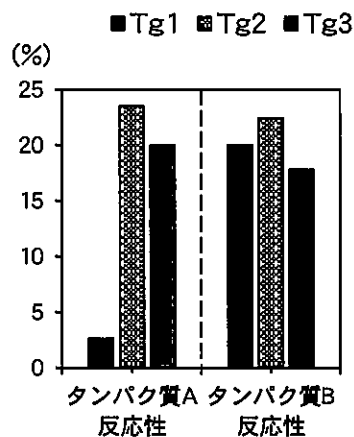


図2

問 4-1 実験 1, 2 に対して以下の考察を行った。当てはまる最適な用語を括弧内から選択し記入しなさい。

実験 1 から、Wt マウスと比べて Tg1 マウスではタンパク A に対する免疫反応は(A：抑制されている・変わらない・活性化されている)。一方実験 2 の結果から、キラーT 細胞の細胞膜に発現した受容体 PD-1 が欠損すると、異物に対する免疫反応は(B：抑制される・変わらない・促進される)が、末梢性の機構が働いていたタンパクに対しての免疫反応は(C：抑制されている・変わらない・活性化される)。つまり末梢性の機構には、受容体 PD-1 と PD-L1 タンパク質の結合によって免疫反応に対して(D：抑制性・促進性)のシグナルを伝えることが重要であると考えられる。

問 4-2 近年ある種のがん細胞は PD-L1 タンパク質を発現していることが明らかとなってきた。この事実を基に PD-L1 タンパク質を発現したがん細胞は発現していないがん細胞と比較して生存や増殖活性の点でどう異なるか考察せよ。

問 4-3 PD-L1 タンパク質を発現したがんに対する治療戦略として推察される正しい選択肢を全て選べ。

- (a) 受容体 PD-1 の阻害薬を用いることでがんの進行を抑制できる。
- (b) PD-L1 タンパク質の阻害薬を用いることでがんの進行を抑制できる。
- (c) 受容体 PD-1 刺激薬を用いることでがんの進行を抑制できる。
- (d) PD-L1 タンパク質の活性を増強させる薬を用いることでがんの進行を抑制できる。
- (e) 受容体 PD-1 や PD-L1 タンパク質はがんの治療標的にならない。

問 5 下線部(d)の機序で起こる自己免疫疾患を下記の中から全て選べ。

関節リウマチ, エイズ, バセドウ病, 花粉症,
ぜんそく, I 型糖尿病, II 型糖尿病

IV 霊長類の進化と遺伝子に関する以下の文章を読んで、問1～問10に答えなさい。文中につけた下線番号は、問の番号と一致している。

ヒトはおよそ6万年前にアフリカ大陸を出てその版図を世界中に広げてきた。我々ヒトは文明を生み出し、様々な文化を醸成させながら今日に至るまで発展してきた。特に科学技術の発展はヒトにとって大きな出来事であるとともに、それが地球温暖化や大気汚染などの弊害を生んできたこともまた事実である。たった一種でここまで地球環境を変えた生物は、生命の歴史上初めてであるが、ヒトはわずか6万年の間に、どのようにしてこれほどの力を手に入れたのだろうか。その謎を解く手がかりが、ヒトゲノムの研究から得られてきた。90年代に端を発した国際ゲノムプロジェクトにおける一連の研究^(2, 3)同様、この研究においてDNAの塩基配列を解読する方法として用いられたのがサンガー法⁽⁴⁾であった。

初期の人類として有名なアウストラロピテクス(猿人)の化石はアフリカの約300万年前の地層から発掘され、ゴリラやチンパンジーなどの類人猿と比べると、(ア)の大きさは類人猿と変わらないが、骨格の違いから(イ)していたと考えられる。約20万年前にアフリカに出現した現生人類ホモ・サピエンスは猿人の頭骨の化石と比べると、(ア)が大きく発達し、オトガイが形成され、(ウ)が小さいという特徴がある。一方、ネアンデルタール人の化石は中近東からヨーロッパのみで発見されており、骨格や(ア)の大きさは現生人類と同程度かむしろ大きい、オトガイは無い。ネアンデルタール人は約50万年前に現生人類との共通の祖先から分岐し、約3万年前に絶滅したと考えられており、ヨーロッパの現生人類とネアンデルタール人とが共存していた時期があることから混血があったかどうかはかねてからの謎であった。2014年までに、スウェーデンの生物学者であるスヴァンテ・ペーボ博士らを中心としてネアンデルタール人の高品質なゲノム配列の解読が行われ、世界各地の現代人1000人のゲノム配列と比較した結果、ヨーロッパおよび中東の現生人類はネアンデルタール人由来の遺伝子を1~3%含んでおり、他種との混血があったことがわかった^(6, 7)。アフリカ以外の現生人類のもつネアンデルタール人由来の遺伝子としてはケラチンに関係する遺伝子が多かった。また、全体として見ると、ネアンデルタール人由来の配列が含まれる割合は、遺伝子部分よりも非遺伝子部分で高く、また、X染色体よりも常染色体で高かった。そして、最も注目すべきは、FOXP2と呼ばれる遺伝子を比較したところ、現生人類のFOXP2遺伝子にはネアンデルタール人由来の領域と共有する部位が全くなかったことである。

そもそもFOXP2はスヴァンテ・ペーボ博士により、3世代にわたって独特の言語障害がみられるきわめて珍しいFOXP2変異家系から見つかった。この言語障害では、ヒトが話すときに必要となる咽頭、舌、唇などの筋肉の動きをスムーズに細かくコントロールする能力に問題が生じている。他の霊長類はこのように洗練された細かい筋肉のコントロール能力をもっていないことから、FOXP2遺伝子はヒトが言葉を発音できるような進化的躍進を可能にした重要な遺伝子の1つではないかと予想された。

そこで、ヒトの他に、代表的な霊長類であるチンパンジー、ゴリラ、オランウータン、アカゲザル(ニホンザルの近縁種)⁽⁸⁾、そして最も近縁関係の離れた哺乳類であるマウスにおけるFOXP2遺伝子の塩基配列解析が行われた。その結果、マウスと1億3千万年隔てて進化した霊長類との間で、FOXP2のアミノ酸配列の違いは1つのアミノ酸のみであり、ほとんど変化していなかった⁽⁹⁾のに対して、ヒトと700万年前に分岐した他の霊長類との間には2つのアミノ酸変化がみられた。このヒト特有のアミノ酸変化は、何らかの形で明瞭な話し言葉によるコミュニケーション能力の飛躍的発展につながり、強い正の自然選択を受けた可能性がある。

問1 空欄 (ア) ~ (ウ) にあてはまる語句を記せ。

問2 ヒトのゲノムは 30 億塩基対からなっており、アミノ酸をコードする翻訳領域は全体の 1.5%と推定されている。ヒトのゲノム中の個々の遺伝子の翻訳領域の平均塩基対数は次のうちどれか。

500 塩基対 1000 塩基対 2000 塩基対 10000 塩基対 20000 塩基対 40000 塩基対

問3 ヒトゲノムが解読されたときの驚きの 1 つは、ヒトの遺伝子数がセンチュウなどといったヒトよりも単純と考えられていた生物の遺伝子数と同程度だったことである。ヒトの遺伝子数が他の生物と比べて必ずしも多いわけではないにもかかわらず、ヒトが複雑な構造と機能を有している原因として考えられる分子メカニズムを説明しなさい。

問4 サンガー法によりどのように特定の塩基配列を解読できるか、説明しなさい。

問5 文中で述べられているネアンデルタール人のゲノム解析の知見から推測できない事実をすべて選択しなさい。

- (ア) 現生人類はアジアでネアンデルタール人と混血したといえる。
- (イ) ネアンデルタール人は言葉によるコミュニケーション能力が現生人類よりも劣っていたといえる。
- (ウ) ネアンデルタール人との混血は現生人類が寒冷地に適応するのに役立ったといえる。
- (エ) ネアンデルタール人と混血した現生人類が進化する過程で、ネアンデルタール人由来の遺伝子の多くを排除する選択圧が働いたといえる。
- (オ) ネアンデルタール人由来の遺伝子は女性の生殖能力の低下を引き起こしたといえる。

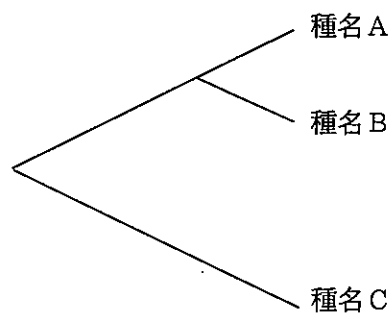
問6 ネアンデルタール人のゲノム解析が進行しているさなか、西シベリアのデニソワ洞窟（注：アルタイ地区に位置し、カザフスタンの北方にある）で2008年に発見された子どもの指骨のサンプルがペーボ博士のもとに届けられた。この骨から一部のDNA配列を決定したところ、その配列は、ネアンデルタール人とも現生人類とも異なるものだった。2010年に、この個体は現生人類ともネアンデルタール人とも異なる「デニソワ人」として報告された。そしてメラネシア（パプアニューギニアなどが位置する）の現生人類の遺伝子はデニソワ人の遺伝子と4～6%相同性があり、デニソワ人の遺伝子が伝わった可能性があることも分かった。デニソワ人の塩基配列の相同性は現生人類よりもネアンデルタール人よりも高かったことと、上記の文章を踏まえて、デニソワ人がどこでネアンデルタール人と分岐し、どのように移動して遺伝子を拡散させていったのか説明しなさい。

問7 2015年には、ネアンデルタール人由来の遺伝子を高頻度で含む現生人類の化石DNAの配列が報告された。ルーマニアで出土した約4万年前のこの現生人類の個体のゲノム配列は、ネアンデルタール人由来の長い染色体の部分配列を含んでおり、配列比較解析の結果からこの個体のゲノム配列の6～9%がネアンデルタール人由来であると推定された。この数値が正確に6.25%であったと仮定すると、この個体の何世代前の祖先にネアンデルタール人が1人いたと考えられるか、整数で答えなさい。ただし、この祖先から化石の個体に至る途中で2度目の混血はなかったと仮定する。

問8 霊長類に関して、それぞれ6つの表現形質(I～VI)をもつか(O)、もたないか(X)を調べた結果、以下の表のようになった。これについて問(a)～(c)に答えよ。

表現形質	形質 I	形質 II	形質 III	形質 IV	形質 V	形質 VI
ヒト	O	O	O	O	O	O
チンパンジー	O	O	O	O	X	X
ゴリラ	O	O	X	X	O	X
オランウータン	O	X	O	X	X	X
アカゲザル	X	X	X	X	X	X

(a) この表のデータから予想される5つの霊長類の系統関係として確率的に最も確からしいものを、以下の図の例にならって記せ。



(記入例)

(b) 形質 I に最もよくあてはまるものを、以下の(A)~(D)から一つ選び記号で答えなさい。

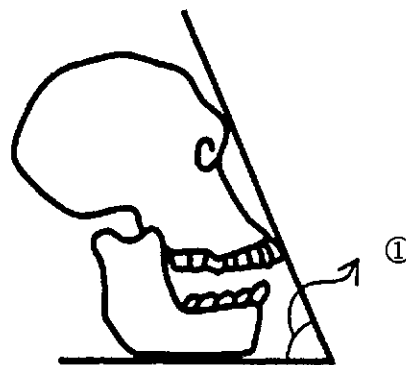
- (A) 直立二足歩行 (B) 色覚の復活
(C) 尾の退化 (D) 一夫一婦制

(c) 形質 VI にあてはまるものとして、大脳の発達が挙げられる。大脳の中でも特にヒトで発達している、言語・記憶・思考・判断・創造など複雑な精神活動を司る部分を何とよぶか、その語句を記入しなさい。

問 9 FOXP2 は非常に重要な機能をもつタンパク質であることがわかる。なぜアミノ酸変化が少ないと重要な遺伝子といえるのか、その理由を 2 行以内で説明しなさい。

問 10 類人猿や現代のヒトとでは直立二足歩行も含めさまざまな違いがみられる。次の文章で正しいものをすべて選べ。

- (a) 歯に注目すると、猿人と類人猿は犬歯が大きく、現代のヒトは犬歯が退化している。
(b) 歯列についてみると、類人猿は U 字型であるが現代のヒトは放物線状である。猿人も現代のヒトに近い。
(c) 次図の角度①の大きさは類人猿 < 猿人 < 現代のヒトの順に大きくなる。



(d) 類人猿の脳の容積は約 400cm^3 であるが、現代のヒトのそれは約 $1,400\text{cm}^3$ である。また、猿人の脳の容積は現代のヒトとほとんど変わらない。

—下書き計算用—

I

問 12 18 時間 3 28 時間

問 2ア *period* イ *m* ウ 30.7

問 3 11:30

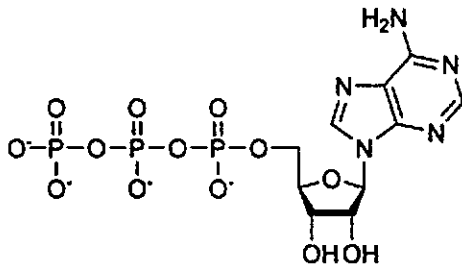
問 4 14:30

理由…16 日目の行動開始である 12:00 の 3 時間後に光照射を行っており、図 4 の行動開始時刻より 3 時間遅くなる
と考えられるから。

問 5 24 時間周期の行動リズムに修正され、毎日定刻 6:00 に活動を終了するようになると考えられる。

II

問 1



問 2 (ア) 83342 (イ) 103

$$\text{ア} \dots \frac{2400 \times 0.5 (\text{kcal})}{7.3 (\text{kcal/mol})} \times 507 (\text{g/mol}) = 83342 (\text{g})$$

$$\text{イ} \dots \frac{24 \times 60 \times 60}{\frac{83342}{100}} = 103 (\text{秒})$$

問 3 HK の活性は空腹時でも食後でも変化しないが、グルコースとの親和性の低い GK が空腹時血糖では作用が低く、食後の高血糖で活性が上昇する。これにより高血糖では低血糖に比べて解糖系が促進されることで ATP 産生量が高まる。そして ATP によりすい臓ランゲルハンス島 β 細胞のインスリン分泌が促進される。

問 4 高血糖においては肝臓で G-6-P の産生を増加させてグリコーゲン合成を進める必要がある。そのためグルコース濃度に応じて活性が変化する GK が適しているといえる。

問 5 反応生成物がアロステリック酵素のアロステリック部位に結合すると活性部位の立体構造が変化し基質と結合しにくくなる。その結果、反応生成物の合成速度が低下し、濃度が一定に保たれる。

問 6 cAMP 濃度が上昇すると、PKA が活性化され、PFK-2 の活性が上昇する。この結果、F-2,6-BP が上昇するので PFK-1 も活性化される。

問 7 運動負荷によって血中のアドレナリン濃度が増加する。心臓においてアドレナリンが PKA を活性化し、PFK-2 の活性を上昇させる。活性化した PFK-2 により、解糖系の律速酵素である PFK-1 の活性を高める F-2,6-BP の合成が促進されるので、解糖系が促進する。

問 8 細胞内 ATP 濃度が低下する際には細胞内 ADP 濃度は通常より高い状態となる。ADP により PFK-1 の活性が上昇し、反応②における F-1,6-BP の合成が促進され、これが PK を活性化させるので反応③を促進させる。これによりピルビン酸合成が促進され、クエン酸回路以降の酸化的リン酸化も促進される。

実際に現生物学教室教授が講義を担当されていた解糖系の講義内容をもとに、大学入試レベルで解糖系全体の速度を調節する機構を考察し、ATP 濃度を一定に保つ仕組みについて考えるオリジナル問題を出题しました。なお、本問から K_m 値が高い GK があるからこそ、血糖値が高い状態を正常な状態と区別できるということ理解されます。

III

問 1 ① 体液性 ② 細胞性 ③ ヘルパーT ④ B ⑤ 免疫寛容

問 2 胸腺が欠損しているため T 細胞が分化成熟しないマウスである。そのため免疫系は成立せず同種移植だけでなく、異種生物での移植を行っても拒絶反応が起こらないことから利用されている。

問 3 1/4

問 4

4-1 A 抑制されている B 変わらない C 活性化される D 抑制性

4-2 発現したがん細胞は受容体 PD-1 と結合でき免疫寛容により攻撃されず発現していないがん細胞に比べて生存しやすく増殖活性も高いと考えられる。

4-3 (a), (b)

問 5 関節リウマチ、バセドウ病、I 型糖尿病

本学頻出のテーマである「恒常性」から、免疫に関する基本的問題を出题しました。今回は世界の医学・生命科学の領域において、医学を中心とした諸科学の発展に寄与する顕著、かつ創造的な研究業績をあげた研究者を顕彰する「慶応医学賞」の昨年度受賞者である京都大学の本庶佑博士の研究から取り上げられた出題を扱いました。慶應義塾大学医学部であっても、標準的な大問が 1 問は出题されます。このような大問はなるべく素早く完答し、他の大問をじっくり考える余裕を生みたいものです。なお、腫瘍免疫については東京大学 2010 年前期・第 1 問文 2 も併せて確認しておきましょう。

IV.

問 1 ア：脳 イ：直立二足歩行 ウ：眼窩上隆起、あご などから一つ

問2 2000塩基対 (ヒトの遺伝子総数はおよそ22000個である事実を用いる)

問3 選択的スプライシングによって1つの遺伝子から複数種類のmRNAが生成されるため、実際の遺伝子数より多様なタンパク質を生産できる。

問4 DNAポリメラーゼを利用して、配列を解読したい1本鎖DNAを鋳型としてPCR反応を行う。このとき材料となるヌクレオチド三リン酸の中に、糖の酸素原子が1つ少ないデオキシリボヌクレオチド三リン酸を少量混ぜておくと、それを取り込んだところでDNAの合成が止まる。4種類の塩基ごとに異なる標識をつけておいて電気泳動し、DNAの長さの順番に末端の塩基を並べれば、それが鋳型の塩基配列となる。

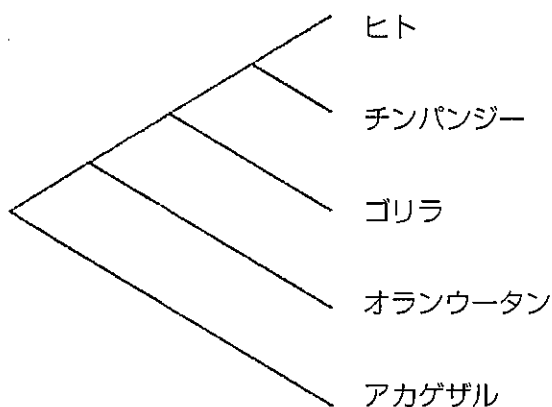
問5 (ア)

問6 アフリカを出て、中東を経てヨーロッパに拡がった集団がネアンデルタール人になったが、中東からアジア内陸部の方角でDenisova人はネアンデルタール人と分岐した。そしてアジア内陸部で現生人類の祖先と交雑し、メラネシアなどへ南下していったと考えられる。

問7 4世代前

問8

(a)



(b) (c)

(c) (大脳)新皮質

問9 アミノ酸の変化はタンパク質の構造と機能に影響するが、アミノ酸変化によりFOXP2の機能が少しでも変化した個体が淘汰されてしまうといえるから。

問10 (A), (C)

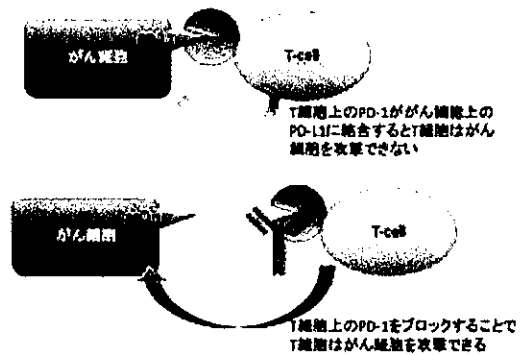
霊長類の進化と、人類の起源と分布に関するオリジナル問題を出題しました。例年進化系統分野は頻出ですが、「慶應医学賞」を昨年度受賞したペーボ博士の功績を中心に出題しました。なお、共通の祖先であるハイデルベルク人から現生人類は50万年前に分岐し、もう一方でネアンデルタール人とDenisova人はハイデルベルク人から分岐した共通の祖先から20~30万年前に分岐したと考えられています。

免疫チェックポイント阻害剤

■ オブジーボ

そもそもがん細胞は、T細胞により攻撃され、排除される。しかし、がん細胞表面にPD-L1があると、T細胞上にあるPD-1ががん細胞上のPD-L1に結合してしまい、T細胞はがん細胞を攻撃できない。(癌細胞による「T細胞からの防御」である。)

オブジーボ(ニボルマブ)という抗体医薬品は、T細胞上のPD-1に結合する抗体である。PD-1をオブジーボでブロックするとT細胞はPD-L1陽性(表面にPD-L1を発現している)のがん細胞を攻撃できる。癌細胞がPD-L1を発現していれば本医薬品の適応となる。(「医薬品の適応」とは薬剤の投与が、がん治療において正当性、妥当性があることを意味する)



■ モノクローナル抗体とポリクローナル抗体

モノクローナル抗体

脾臓やリンパ節からB細胞を回収する。(B細胞は与えた抗原に対する抗体を産生している。)これをミエローマ細胞(無限に増殖する細胞)と細胞融合し、B細胞が抗体を産生し、なおかつ無限増殖できるようにする。B細胞が作る抗体は全部同じのものであり、抗原の同じ部位にすべて結合するコピーであるから、無限に同一の抗体(モノクローナル抗体)を得ることが可能となる。

ポリクローナル抗体

抗原を与えた動物を全採血して、血清を生成する。血清中には抗体が大量に産生されているので抗体が得られる。なお、これらの抗体は、抗原は同じであっても抗原に結合する部位はバラバラである。(モノクローナルと違い、抗体はコピーではなくmixされている。)これがポリクローナル抗体と呼ばれる。結局動物は全血抜き取られたため安楽死させることになるので、1つの動物から採取できる血液の量には限りがある。(そのためウサギは大きな個体を使う)

《参考：完全ヒト化抗体》

ここで注意してほしいのは、ヒトの薬品用に動物に抗体を作らせようとしても抗体は免疫動物の抗体となってしまうため、ヒトの型とは異なるということである。そのためせっかくできた抗体をヒトに投与すると異物とみなされて排除されてしまう。したがって、他種の動物にヒト型の抗体を作らせる必要があるのである。

このため、完全にヒト型の抗体を作成してくれる完全ヒト化抗体マウス(HuMAb-Mouse human monoclonal antibody mouse)というものがMedarex社(2009年に Bristol-Myers Squibb が買収)により開発された。

まず、マウスにもともと存在する(マウス型の)免疫グロブリンを相同組換えによりノックアウトする。次いで、ヒト型の免疫グロブリンを導入する。(具体的には、抗体のL鎖とH鎖をヒト型のものにそっくりそのまま変えると考えればよい。)すると、マウスは抗体を作ろうとしても全部ヒト抗体として作成されてしまう。オブジーボは、このHuMAbの改良版により作製が可能である。