

令和 8 年度 九州大学大学院生物資源環境科学府 修士課程一般入試問題

科 目 名：専門科目
専 攻：生命機能科学
教育コース：システム生物学
研 究 分 野：発酵化学

注意

1. 「解答はじめ」の合図があるまで問題用紙を開いてはいけません。
2. 問題用紙は 5 枚（表紙を含む）あります。試験開始後、まずすべての用紙がそろっていることを確認しなさい。
3. 解答のスペースが足りないときには、裏を使用しなさい。

第一志望研究分野	受験番号（自筆）
発酵化学	

問題 1. 酵母やカビなどの真核(微)生物は, 大腸菌などの原核(微)生物とは異なり, 細胞内に種々の小器官(オルガネラ)が存在している. これらのオルガネラは独自の膜で囲まれており, 細胞内の役割を分担している.

問 1. 主なオルガネラとその機能について簡潔に書きなさい.

問 2. 各オルガネラに新たに合成されたタンパク質を輸送する際には, タンパク質自身が持つ輸送シグナル(シグナル配列)が重要な役割を果たす. 各オルガネラへの輸送シグナルの特徴について, 知っていることを書きなさい.

解答は以下に記述(足りない場合は裏面を使用すること)

第一志望研究分野	受験番号（自筆）
発酵化学	

問題 2. 健康な人では通常は感染症を起こさないような微生物が原因として発症する感染症を, 日和見（ひよりみ）感染と呼ぶ. 日和見感染微生物の中でも, 酵母や糸状菌などの真菌が原因の場合には, 細菌が原因の場合よりも治療が困難である. 日和見感染を引き起こす真菌類の種類や性質について説明せよ. また、真菌による日和見感染症の治療が困難である理由を説明せよ.

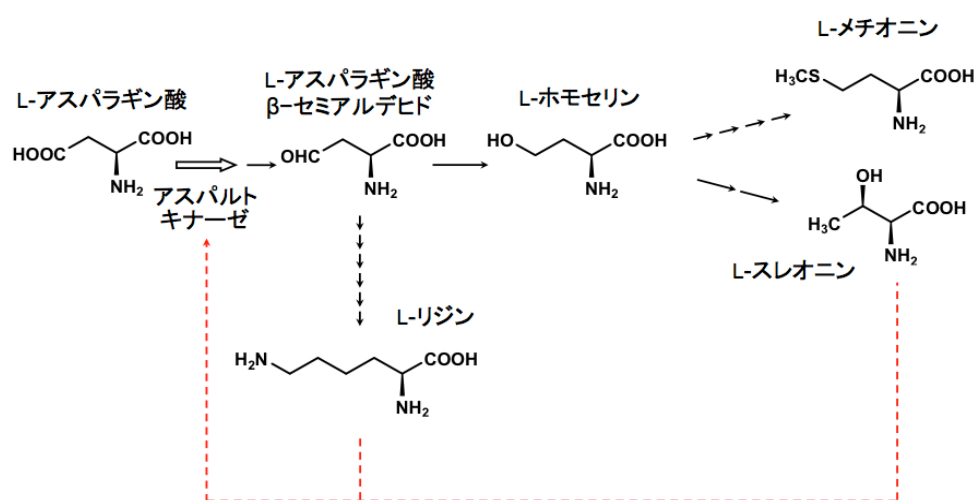
解答は以下に記述（足りない場合は裏面を使用すること）

第一志望研究分野	受験番号（自筆）
発酵化学	

問題3. 下の図はコリネバクテリウム属細菌のアミノ酸生合成経路の一部である。コリネバクテリウムにおいて、リジン（リシン）とスレオニンが蓄積した場合には、アスパルトキナーゼ活性を低下させることにより生合成の調節が行われている。

問1. このような調節機構は何と呼ばれているか。

問2. このような調節機構を解除して、細菌でリジンやスレオニンを大量に生産したい場合にはどのような手法を用いれば良いか。知っていることを書きなさい。



解答は以下に記述（足りない場合は裏面を使用すること）

第一志望研究分野	受験番号（自筆）
発酵化学	

問題 4. アレクサンダー・フレミングは 1928 年に糸状菌からペニシリンを発見した。微生物（細菌）の生育を抑制する抗生物質には，ヒトには影響が少なく特異的に原核微生物のみに作用する物質も多い。

問1. ペニシリンについて，（1）構造の特徴，（2）作用点について答えなさい。

問2. ペニシリンとは作用点の異なる抗生物質について，構造の特徴となぜ原核微生物の生育を阻害するのか答えなさい。

解答は以下に記述（足りない場合は裏面を使用すること）

回答例

問題 1

問 1

真核生物の細胞小器官（オルガネラ）は、それぞれ独自の機能を持っている。

オルガネラの主な機能:

核:遺伝情報を保管し、細胞の制御を司る。

ミトコンドリア:酸素呼吸を行い、エネルギーを産生する。

ゴルジ体:タンパク質の加工や輸送を行う。

エンドソーム:物質の取り込みやリサイクルを行う。

リソソーム（動物細胞):物質の分解を行う。

小胞体:タンパク質の合成やリサイクル、脂質の合成などを行う。

問 2

例えば粗面小胞体(ER)において、オルガネラへ輸送されるタンパク質には、細胞内輸送を指示する「輸送シグナル配列」と呼ばれる特定のアミノ酸配列が存在する。輸送シグナル配列である C-末端配列 DEL は、タンパク質が粗面小胞体から小胞体内のオルガネラに輸送される際に必要なシグナル配列である。具体的には、ER から細胞質への輸送を阻害することで、オルガネラ内に留まるよう指示する。

また、リソソームに輸送されるためのタンパク質には、特有の輸送シグナル配列が存在する。この配列は、タンパク質の N 末端や C 末端、またはタンパク質内の特定領域に存在し、リソソームへの輸送を誘導する。特に高等動物では、ゴルジ体においてタンパク質に付加した糖鎖部分にマンノース 6-リン酸で修飾されると、リソソーム受容体と結合し、リソソームに輸送される。

問題 2

日和見感染は健康な体では感染症を起こさないような微生物などが原因で発症する感染症である。日和見感染とは、宿主と病原体との間で保たれていたバランスが宿主側の抵抗力低下により崩れ、宿主の発病につながるものである。

真菌類によってヒトやその他の動物が感染する病気（感染症）として、白癬菌による白癬（水虫、たむし、およびしらくも）やカンジダによるカンジダ症、クリプトコックスによるクリプトコックス症、アスペルギルスによるアスペルギルス症、プネウモキスチス（ニューモシスチス）によるニューモシスチス肺炎などがあり、臨床的に問題となっている。人体と同じ真核生物であるため菌類の細胞だけに損傷を与えて人体組織に害の少ない薬物は非常に限られたものとなる。

問題 3

問 1

協奏フィードバック阻害

問2

微生物を利用したアミノ酸の製造法は主に4つに分類される。

- (1) 野生株による発酵法
- (2) 栄養要求性株による発酵法
- (3) アナログ耐性変異株を用いた発酵法
- (4) 前駆体添加法による発酵法

(1)の「野生株による発酵法」は特定のアミノ酸を培地中に大量に生成・蓄積する微生物を自然界から探す方法である。最初はこの方法がとられ、L-グルタミン酸、アラニン、バリンなどの生産微生物が発見され、特にL-グルタミン酸はこの方法により工業化が開始された。

しかし特定のアミノ酸を大量に生産する菌は自然界で不利であり、微生物はアミノ酸を過不足のないように必要量だけ作る代謝制御機構が存在する。そこで(2)と(3)の方法は、この制御を解除させて特定のアミノ酸を大量に生産する方法である。

(2)の「栄養要求性株による発酵法」は野生株に紫外線を照射したり、変異剤で処理して栄養要求性をつくる方法が開発された。

(3)の「アナログ耐性変異株を用いた発酵法」は近年最も活発に研究が行われている方法である。5-メチルトリプトファンなどのアミノ酸の同族体(アナログ)を培地中に添加すると菌の生育が阻害されるが、この物質に耐性の変異株は少量のトリプトファンが培地に蓄積することは古くから知られていた。リジンが生合成される過程で、過剰のリジンとスレオニンが作られた場合には協奏阻害によりアスパルトキナーゼ活性が阻害されることにより、制御されている。リジンのアナログである5-(2-アミノエチル)-L-システインに耐性の株はアスパルトキナーゼの阻害が起こらなくなり、過剰なリジンを生産することができる。このようなアナログ耐性株による代謝産物の発酵生産技術は現在工業化されている。

(4)の「前駆体添加法による発酵法」は化学的に合成したアミノ酸合成の中間体などの化合物を培地中に添加して、微生物を培養することで目的のアミノ酸へ変換させる方法で、 α -アミノ酪酸やD-スレオニンを添加するL-イソロイシンの製造法などが工業化されている。

問題4

問1 ペニシリンはフレミングによって青カビの一種 *Penicillium* 属から単離された抗生物質である。ペニシリンの β -ラクタムを含むL-Cys-D-Valの立体構造は、細菌の細胞壁を架橋する目的で生合成される、D-Ala-D-Alaの立体構造に酷似している。このため、細菌内に存在するトランスペプチターゼがペニシリンとD-Ala-D-Ala構造を誤認識し、細胞壁の架橋が行われなくなる。これにより菌の細胞壁が脆弱化し、浸透圧に耐えられなくなった菌は溶菌を起こし死滅する。ヒトの細胞にはこういった細胞壁構造が存在しないため、ペニシリンは全く作用しない。

問2

ペニシリンは β —ラクタム系抗生物質に属しており、それ以外の抗生物質には以下のような種類がある

化合物名	作用点
β —ラクタム系、グリコペプチド系	他細胞壁合成阻害
ポリエン系、ペプチド系他	細胞膜機能阻害
ピリドンカルボン酸系	核酸合成阻害
テトラサイクリン系、アミノグリコシド系、マクロライド系他	タンパク質合成阻害

構造の特徴と機能

アミノグリコシド系抗生物質の代表的な化合物にはストレプトマイシンがある。ワックスマンらによって単離された、放線菌の一種 *Streptomyces griseus* の産生する抗生物質である。アミノグリコシド系抗生物質は一般に、細菌の30Sリボソームに結合し、タンパク質の合成を阻害することによって抗生作用を示す。人間のリボソームは細菌のそれとは異なる構造をしているため、細菌だけに選択毒性を示す。特に結核の治療に良く用いられ、結核による死者を激減させるに至った、抗生物質のマイルストーンと呼べる存在である。しかし若干副作用が強く、聴神経障害や腎障害、過敏症などを引き起こすこともある。

出題の意図

問 1

本問題は、真核微生物に特徴的な細胞小器官の構造と機能、ならびにタンパク質輸送機構に関する理解を確認することを目的としている。問 1 では、主要なオルガネラとその役割を整理することで、真核細胞の基本的な構造・機能の知識を身につけているかを評価する。問 2 では、タンパク質輸送シグナルの特徴について説明させることで、分子レベルでの細胞内輸送の仕組みを理解し、単なる暗記ではなく知識を統合して記述できる能力を測る。

問 2

本問題は、真菌による日和見感染の原因や特徴を理解させ、細菌感染症との違いを認識させることを目的としている。まず、問の前半では、日和見感染を引き起こす代表的な真菌（例：カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッカス属など）の種類や生物学的性質について整理できているかを確認する。後半では、真菌細胞の構造（真核生物であること、細胞壁や細胞膜の特徴）や抗真菌薬の作用機序に基づき、なぜ治療が細菌感染に比べて困難であるかを説明できるかを評価する。この設問を通じて、病原微生物学の知識を臨臨床的視点と結びつけて理解する力を身につけているかを測ることを意図している。

問 3

本問題は、微生物におけるアミノ酸生合成経路の制御機構と、その産業利用における応用可能性について理解しているかを確認することを目的としている。問 1 では、代謝中間産物や最終産物による酵素活性の抑制機構（フィードバック阻害）の概念を正しく理解しているかを評価する。問 2 では、その抑制を解除して目的物質を高収量で得るための手法（例：変異株の取得、酵素の改変、遺伝子工学的手法など）を説明させることで、基礎知識を応用的に活用する力を測る。この問題を通じて、微生物の代謝調節の仕組みを理解し、それをバイオテクノロジーの観点から応用する視点を身につけているかを確認する。

問 4

本問題は、抗生物質の発見史的背景を踏まえつつ、その構造的特徴と作用機序を理解しているかを確認することを目的としている。問 1 では、ペニシリンの化学構造の特徴（ β -ラクタム環など）と作用点（細胞壁合成酵素の阻害）を説明させることで、原核生物と真核生物の細胞構造の違いを理解しているかを評価する。問 2 では、ペニシリンとは異なる作用機序をもつ抗生物質（例：リボソーム阻害など）を挙げ、その構造的特徴と作用特異性を説明させることで、抗生物質の多様性と選択毒性の原理を理解しているかを確認する。この設問を通じて、抗生物質の基礎知識を体系的に整理できる力と、原核微生物を標的とする選択的作用の原理を応用的に説明できる力を測ることを意図している。