

平成29年度

大学院生命科学院修士（博士前期）課程入学試験

〔専門科目〕

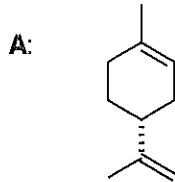
## 解答作成上の注意

1. 受験科目名（例 有機化学Ⅰ）および受験番号は必ず所定の箇所に記入すること。
2. 有機化学Ⅰ、有機化学Ⅱ、生物科学Ⅰ、生物科学Ⅱ、物理化学、薬理学、薬剤学の7科目から3科目を選択して解答すること。
3. 選択した問題は別紙「選択表」の所定の欄に○印を記入すること。  
「選択表」は試験終了の35分前に回収する。
4. 1科目について1枚の解答用紙を用いること。同じ科目の解答を複数の解答用紙に書いてはならない。解答は用紙の裏面におよんでも差し支えない。ただし、その場合は、上部を綴じるので下部を上にして書くこと。
5. 解答用紙は3枚ある。
6. 草案紙は3枚ある。草案紙は回収しない。

# 有機化学 I (構造・物性・基本的な反応) (問題は 3 ページある)

A. 次の各問に答えよ。

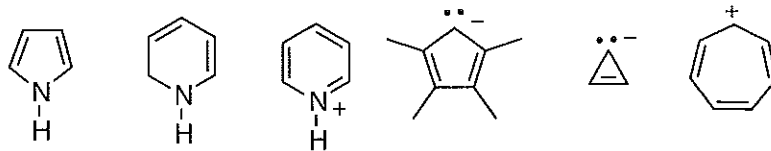
1. 次の化合物 A の IUPAC 名 (英語で記載せよ), ならびに化合物 B および C の構造式を記せ。  
 なお, 化合物 A については不斉中心の絶対配置を *R/S* 表記で記せ。



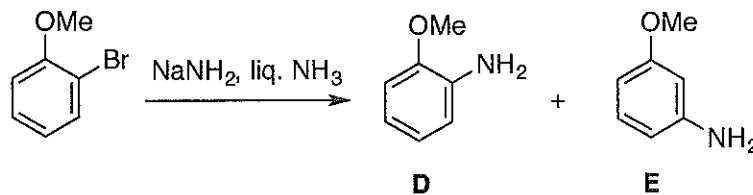
B: 4-bromo-6-methoxyquinoline

C: (2*S*,3*R*)-3-methyl-2-phenyloxiran-2-ol

2. 下記の化合物を芳香族化合物, 反芳香族化合物, 非芳香族化合物に分類せよ。



3. 下記に示す反応の主生成物は D あるいは E のどちらか答えよ。また, その理由を述べよ。



4. 下記に示す 2 つの脱離反応 (1), (2) のうち, どちらが速く進行するか答えよ。また, その理由を述べよ。必要ならば図を用いても良い。



5. 次の化合物 (3) から (6) の下線を付けた水素原子について, 塩素ラジカルによって引き抜かれやすい順に不等号を用いて並べよ。なお, 水素原子の数は考慮せずに C-H 結合の相対的反応性についてのみ解答すること。

(3) Ph-H

(4) PhCH<sub>2</sub>-H

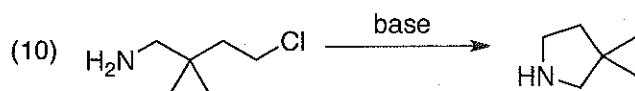
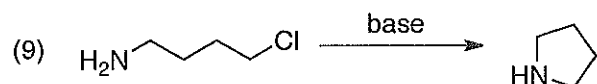
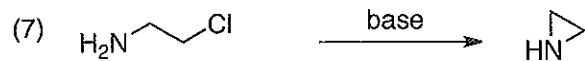
(5) PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-H

(6) PhCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-H

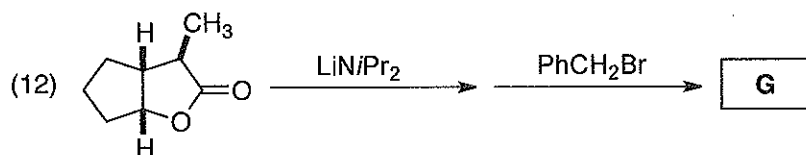
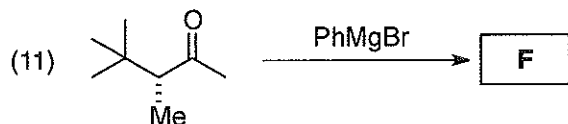
(次ページに続く)

B. 次の各問に答えよ。

1. 次の閉環反応(7)から(10)について、反応速度が速い順番に不等号を用いて並べよ。また、その順番とした理由について「活性化エントロピー」「活性化エンタルピー」に言及しながら簡潔に説明せよ。



2. 下記の反応(11), (12)における生成物のうち、主たるジアステレオマー F および G の構造式を記せ(立体化学も明示すること)。また、立体選択性の理由について簡潔に説明せよ。必要ならば図を用いても良い。

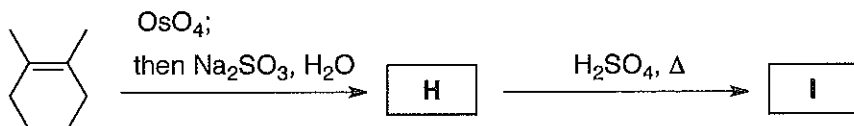


3. 次の反応における生成物 H および I の構造式を記せ(必要ならば立体化学も明示すること)。なお、化合物 I のスペクトルデータは以下のとおりである。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.39 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), and 1.02 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  216.0, 45.2, 41.0, 38.1, 27.5, 25.6, and 21.6.

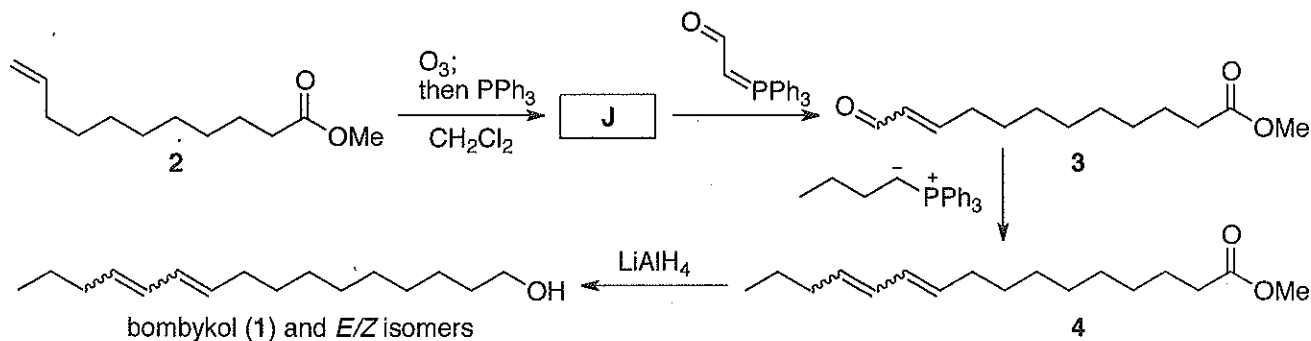
IR (neat):  $\lambda_{\text{max}}$  1705  $\text{cm}^{-1}$



(次ページに続く)

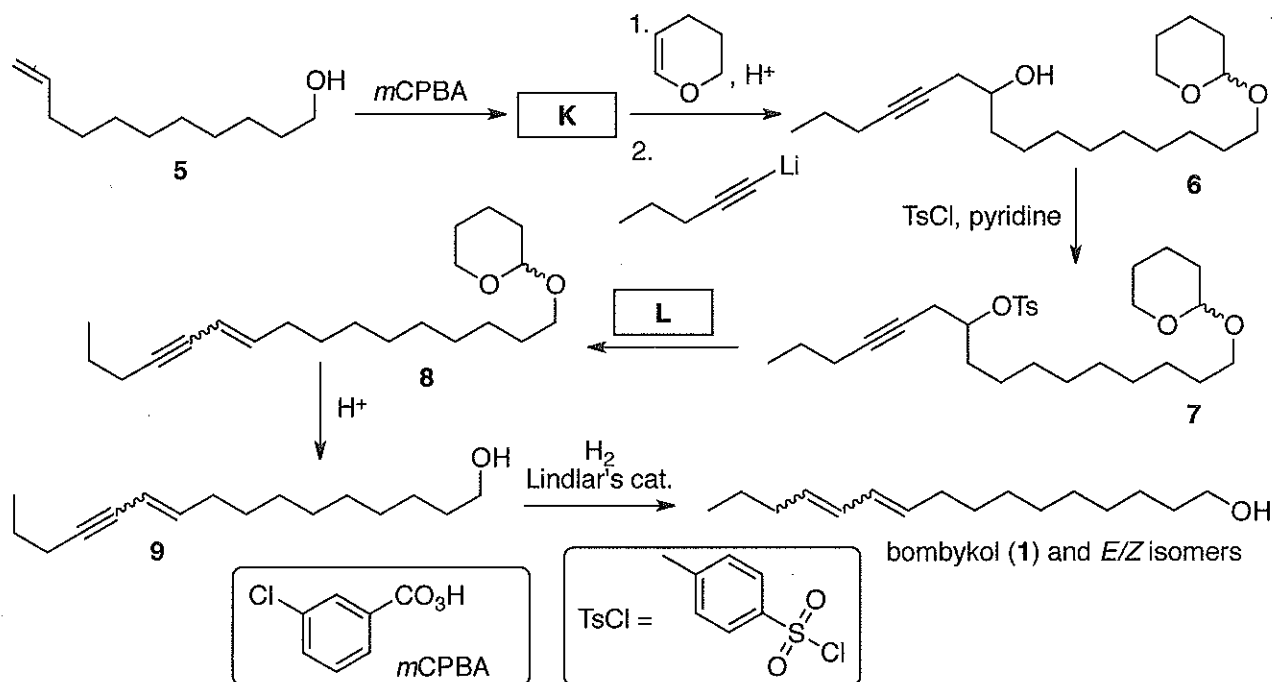
C. 以下に示したボンビコール(1)の2つの合成経路に関して、各問に答えよ。

合成経路1



1. 化合物 J の構造式を記せ。
2. 化合物 2 から化合物 J への変換反応において、反応機構を記せ。
3. 上記合成経路で得られる化合物 4 の幾何異性体混合物のうち、主たる異性体の構造式を記せ。

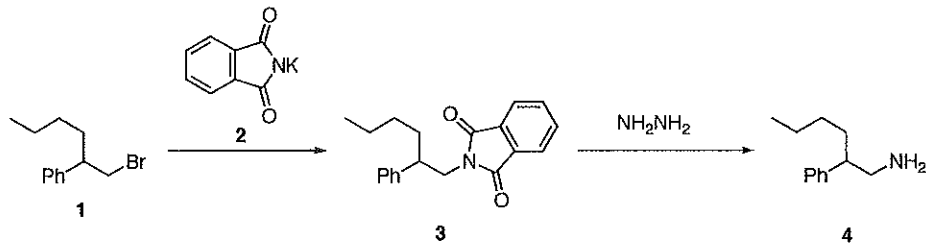
合成経路2



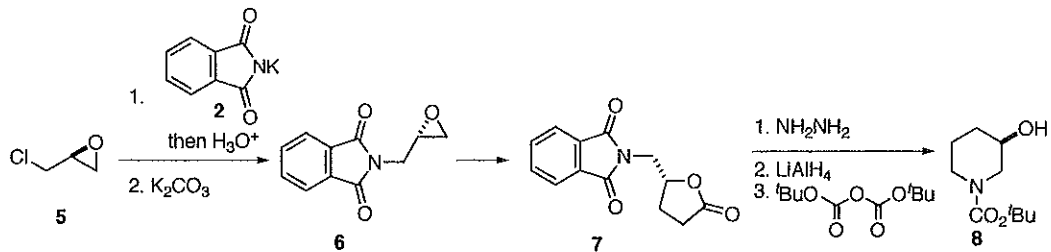
4. 試薬 L として適切な化合物を記せ。
5. 化合物 K の構造式を記せ。
6. 化合物 5 から化合物 K への変換反応において、反応機構を記せ。

## 有機化学 II (反応と合成) (問題は2ページある)

A. アミン類の合成に関し、次の各問に答えよ.

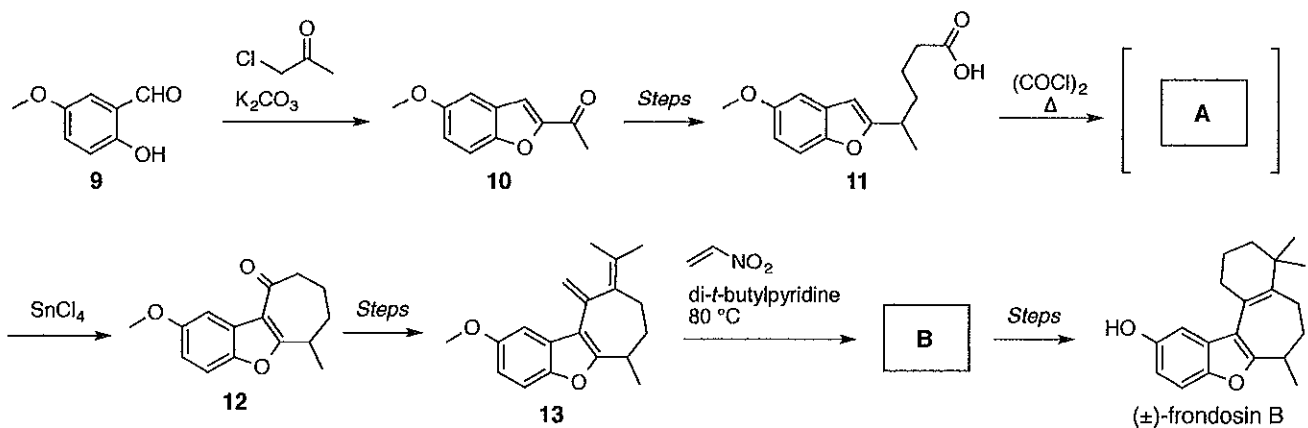


1. 1→4の変換における窒素源としてアンモニアを使うのは適切ではない。理由を述べよ。
2. 3とヒドラジンの反応において4と共に生成する有機化合物の構造を記せ。
3. 下記は医薬品合成中間体として重要なアルコール8の合成経路を示している。5→6の変換について反応機構を記せ。



4. 6から7を合成するためにはどのような変換を行えば良いか提案せよ(反応機構を提示する必要はない)。ただし変換は一段階とは限らない。

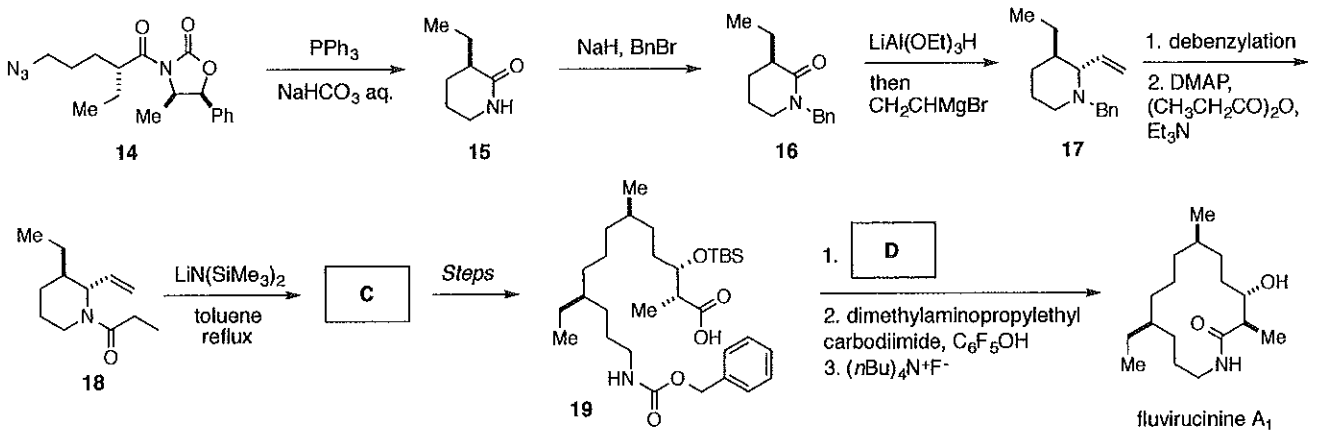
B. 以下に (±)-frondosin B の合成経路を示す。次の各問に答えよ.



1. 9→10の反応機構を記せ。
2. 化合物Aの構造式を記せ。
3. 11→[A]→12の反応機構を記せ。
4. 化合物Bの構造式を記せ。

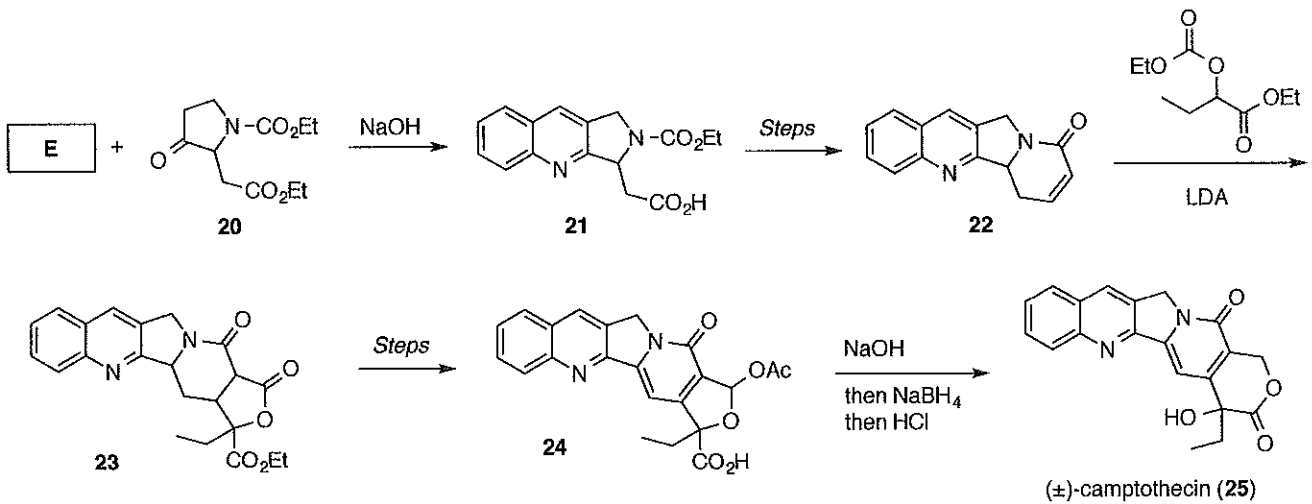
(次ページに続く)

C. 以下に fluvirucinine A<sub>1</sub> の合成経路を示す. 次の各問に答えよ.



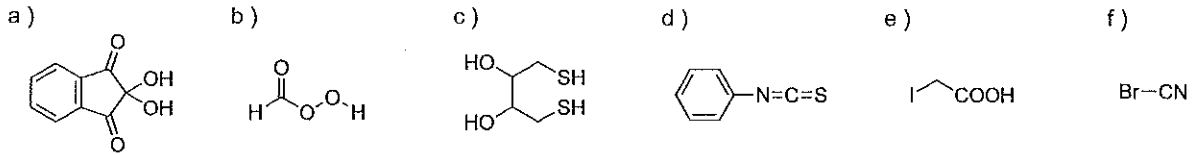
1. 14→15 の反応機構を記せ.
2. 16→17 の反応機構を記せ.
3. 化合物 C の構造式を記せ.
4. D にあてはまる反応条件を記せ. ただし試薬は一つとは限らない.

D. 以下に (±)-camptothecin の合成経路を示す. 次の各問に答えよ.



1. 化合物 E の構造を記せ.
2. 22→23 の反応機構を記せ.
3. 24→25 の反応機構を記せ.

A. タンパク質の解析方法に関する以下の問いに答えよ。



- (1) 本試薬はタンパク質中のメチオニン残基特異的に切断する。この際、メチオニン残基の (①) 側が切断される。
  - (2) 本試薬をポリペプチドの末端アミノ基と反応後、穏やかな酸性条件下で処理すると末端アミノ酸の環状誘導体が切り出され、クロマトグラフィー法によってアミノ酸を同定できる。この方法を繰り返すことで、N末端側からポリペプチドのアミノ酸配列を同定できる。この方法は (②) と呼ばれる。
  - (3) タンパク質中のシステイン残基同士が結合した (③) 結合を含むポリペプチドを還元、分離してから再結合を防ぐために本試薬を用いて保護したのち、アミノ酸配列の決定を行う。
  - (4) ポリペプチドを 6 M 塩酸中、110 °C、24 時間で反応後、(④) 交換クロマトグラフィーによる分離を行う。本試薬による発色を吸光度により測定することで、アミノ酸組成を決定する。
- (1) ~ (4) の文章で用いられている化合物を a) ~ f) の中から選び、記号で答えよ。
  - (①) ~ (④) に最適な語句を入れよ。

B. タンパク質研究における免疫学的手法に関する以下の問いに答えよ。

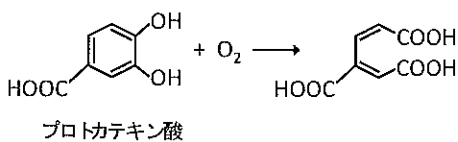
免疫学的手法はタンパク質を研究するための重要な手段となっており、標的タンパク質に対する抗体のきわめて強い結合特異性を利用している。また、標識した抗体は標的タンパク質の分離や定量、視覚化を可能にする。標的タンパク質の抗体を作成した場合、標的タンパク質を (a) と呼ぶ。ほとんどの (a) はいくつかの (b) をもつ。(c) 抗体は不均一な混合物であり、それぞれの抗体が (a) の何種類もある (b) のひとつひとつに対する特異性をもっている。(d) 抗体は一個の抗体産生細胞からつくられる完全に均一な抗体であり、(d) 抗体は一個の特異的な (b) を認識する。(d) 抗体を産生する不死化した細胞株はがん細胞の一種である (e) 由来である。(d) 抗体を用いることにより再現性の高いタンパク質の免疫学的解析が可能となっている。

- (a) ~ (e) 内に最適な語句を入れよ。
- 共通の一次構造を有するが、分子量の異なる A, A' の二種のタンパク質の混合物と、その混合物に対して作成した抗血清があるとする。免疫学的手法を用いて A, A' のそれぞれの分子量を明らかにしたい。その方法を簡単に記せ。

C. 酵素反応に関する以下の問いに答えよ。

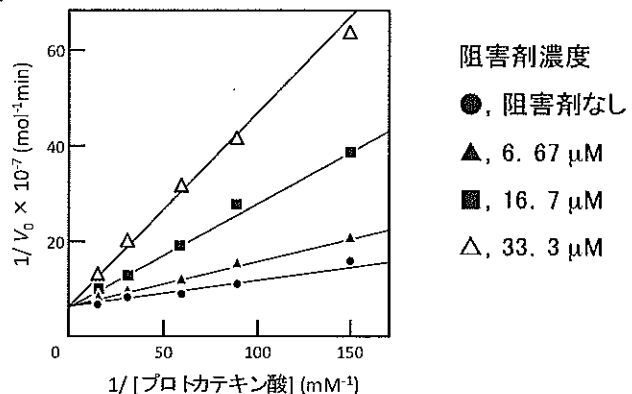
プロトカテキン酸 3,4-ジオキシゲナーゼが触媒するプロトカテキン酸のオルト開裂反応 (図 1) について考える。反応はミカエリス・メンテンのモデルに従うものとする。反応に用いられる酵素はプロトカテキン酸に対して過剰にあり、反応はプロトカテキン酸についての擬一次反応として近似できるとする。図 2 はプロトカテキン酸濃度を変化させて反応速度を計測する実験の結果をラインウィーバー・バークプロット (二重逆数プロット) により示したものであり、①この反応の阻害剤を各種濃度で添加した場合の結果も併せて示してある。

図 1



K. Hori, T. Hashimoto & M. Nozaki,  
J. Biochem., 74, 375 (1973) より改変

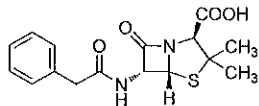
図 2



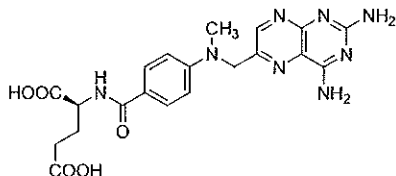
- 初速度を  $V_0$ 、最大速度を  $V_{max}$ 、基質濃度を  $[S]$ 、ミカエリス定数を  $K_m$  とし、ミカエリス・メンテンの式を記せ。また、基質濃度  $[S]$  が高い場合には  $V_0$  が  $[S]$  によらず一定となることについて、その数式を用いて説明せよ。

2. ラインウィーバー・バークプロットは、ミカエリス・メンテンの式の両辺の逆数を取り、 $y = 1/V_0$ ,  $x = 1/[S]$  として一次関数をあらわす式 ( $y = ax + b$ ) に変形して作成する。定数である直線の傾き  $a$  と、 $y$  切片  $b$  はそれぞれ、速度論的パラメータ ( $V_{max}$ ,  $K_m$ ) を用いてどのように表されるか、記せ。
3. 下線部①に関してこの阻害剤による阻害様式の名称を答えよ。また、その根拠を簡潔に説明せよ。
4. 図 2 から値を読み取ると、阻害剤  $33.3 \mu\text{M}$  存在下のプロット ( $\Delta$ ) の近似直線の傾きが、阻害剤なしのプロット ( $\bullet$ ) の近似直線の傾きに比べて 8.3 倍大きくなっていった。このとき、阻害定数  $K_I$  の値を求めよ。単位も記載のこと。なお、この阻害様式では、見かけ上の  $K_m$  ( $K_m^{app}$ ) は以下のように表される。 $K_m^{app} = K_m (1 + [I] / K_I)$
5. 以下の a) ~ d) の化合物のうち、プロトカテキン酸 3,4-ジオキソゲナーゼの阻害剤としてはたらく化合物として最も妥当であると考えられるものを一つ選び、記号で答えよ。

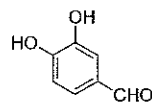
a)



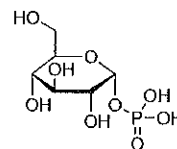
b)



c)



d)



D. 糖代謝とその制御に関する以下の問いに答えよ。

グルコースはグルコーストランスポーター (GLUT) により細胞に取り込まれる。このうち、(イ; GLUT3, GLUT4, GLUT5) はインスリン応答性を示し、おもに筋肉および脂肪組織へグルコースを取り込む。取り込まれたグルコースは(ロ)によるリン酸化により(ア)へ変換される。肝臓には(ロ)のアイソザイムとして(ア)によるフィードバック阻害を受けない(ハ)も存在する。解糖系において、グリセルアルデヒド 3-リン酸はグリセルアルデヒド 3-リン酸デヒドロゲナーゼにより(ニ)へ変換される。この反応では(ニ; ATP, GTP, 正リン酸)が反応の基質となる。(ニ)は(ホ)により(セ)へ変換され、その際に ATP が産生される。解糖系において ATP を産生するもう一つの反応は(ド)を(エ)へ変換する反応であり、(エ)により触媒される。糖新生において 2 分子の(エ)がグルコースに変換されると ATP が(ト)分子、GTP が 2 分子消費される。糖新生および解糖系はキナーゼドメインとホスファターゼドメインを持つ二機能酵素が産生・分解する(フ)により調節される。(フ)は糖新生経路において(チ)を阻害し、糖新生を負に制御する。二機能酵素の活性はリン酸化により調節され、リン酸化は(フ)の(リ; 合成, 分解)活性を促進する。

1. 文中の (a) ~ (f) に最適な語句を下記の語群から選び、数字で答えよ。ただし、同じ語句は一度しか選んではならない。
2. (イ) ~ (リ) にあてはまる最適な語句を記せ。(イ), (ニ), (リ) は括弧内の語句から選んで記せ。
3. 肝臓のグルコース-6-ホスファターゼの欠損は糖原病 I 型の原因として知られている。その症状について考察・記述せよ。

【語群】 1. グルコース 1-リン酸 2. グルコース 6-リン酸 3. フルクトース 1-リン酸  
4. フルクトース 6-リン酸 5. フルクトース 1,6-ビスリン酸 6. フルクトース 2,6-ビスリン酸  
7. ジヒドロキシアセトンリン酸 8. 1,3-ビスホスホグリセリン酸 9. 2-ホスホグリセリン酸  
10. ホスホエノールピルビン酸 11. 3-ホスホグリセリン酸 12. ピルビン酸 13. アセチル CoA

E. 以下の問いに答えよ。

1. 以下の文中の (a) ~ (f) にあてはまる最適な語句を記せ。(e) は括弧内の語句から選んで記せ。ピルビン酸はチアミン二リン酸を補酵素とする (a) によりアセチル CoA へ変換され、クエン酸回路へ入る。クエン酸回路を構成する酵素または酵素複合体のうち、(a) と同様にチアミン二リン酸を補酵素とするのは (b) である。(b) による反応産物である (c) は (d) へ変換される際に (e; NADH, FADH<sub>2</sub>, ATP) を生成する。動物細胞ではアセチル CoA から実質的にグルコースを合成できない。しかし、植物と一部の細菌には (f) 回路が存在し、アセチル CoA から 3 つの反応を経てクエン酸回路で利用可能な (d) を合成する。(d) はクエン酸回路と糖新生経路の組み合わせによってグルコースへと変換される。
2. 以下の文中の (g) ~ (j) にあてはまる最適な語句を記せ。ミトコンドリアの呼吸鎖複合体 I は NADH が持つ電子を (g) に受け渡す。この際、4 つの (h) がマトリックスから汲み上げられる。クエン酸回路に加え、脂肪酸の  $\beta$  酸化も呼吸鎖への電子供給源である。 $\beta$  酸化経路において、飽和アシル CoA は 4 つの反応により炭素原子 2 個分短くなり、アセチル CoA および NADH, FADH<sub>2</sub> が生成される。このうち、NADH を生成する反応は (i) 番目の反応である。電子伝達と ATP 合成はミトコンドリア内膜を横切る (h) の勾配によって共役している。これはミッチェルにより提唱され、(j) 説と呼ばれる。



## 生物科学 II (問題は2ページある)

### A. 下記の文章を読み、問いに答えよ。

あるマウス遺伝子の特定領域をプローブとして、マウスの各組織から抽出したRNAでノーザンブロットィングを行ったところ、1組織間で長さの異なる複数のバンドが出現した。ある組織のRNAから逆転写反応とPCRによりこの遺伝子のcDNAを増幅し、クローニングした。このcDNAの塩基配列をサンガー法(ジデオキシ法、チェーンターミネーター法)で解読しようと考えたが、サンガー法に使用する試薬のうちdNTP溶液\*が枯渇しており、急遽この溶液を作成することにした。ただ、dNTP溶液濃度が不明であったため1 mMと10 mMの二種類の濃度で作成した。2この溶液を残っていた酵素やddATP, ddTTP, ddCTP, ddGTPなどの試薬と組み合わせ、解読したいDNAとそれに対応する放射性標識プライマーを用いてシーケンス反応を行い、生成物を電気泳動で解析した。

\*dNTP溶液: dATP, dTTP, dGTP, dCTPの混合液

1. 下線部1の複数のバンドが同じ遺伝子に由来する場合、同一遺伝子から異なる長さのmRNAが産生されたと考えられる。これについて考えうる機構を一つ挙げよ。
2. 逆転写反応に用いられる逆転写酵素の自然界での由来や働きを説明せよ。
3. 下線部2の実験で、1 mMと10 mMのように濃度が大きく異なるdNTP溶液を使用した場合、結果にどのような違いが生じるか、サンガー法の原理を踏まえて考察せよ。

### B. 下記の文章を読み、以下の設問1~3から二題を選択し、それぞれ3~10行程度で答えよ。

細胞の構造や機能は、細胞骨格によって支えられている。ノコダゾールはチューブリンの重合を阻害する薬剤であり、細胞生物学研究に広く用いられている。

1. 細胞培養においてノコダゾールは、細胞群の細胞周期をそろえる目的で用いられることが多い。ノコダゾールを用いた細胞周期同調の機構について、説明せよ。
2. 細胞では通常、ゴルジ体が中心体の近傍に局在しているのに対し、小胞体は核付近から細胞膜付近まで網目状に広がっている。ノコダゾールを作用させると、ゴルジ体は細かく断片化して細胞質全体に散らばり、小胞体は核付近に凝集する。これらの知見に基づいて、ゴルジ体および小胞体の維持機構についてそれぞれ細胞骨格の役割を中心に考察し、説明せよ。
3. ノコダゾールによる過剰な処理は、細胞にアポトーシスを引き起こす。ひとたびアポトーシスが誘導されると、ノコダゾールを洗い流してチューブリンの重合能を回復させたとしても、その過程は進行する。アポトーシス反応における細胞内シグナル伝達機構の不可逆性について、分子レベルで説明せよ。

(次ページに続く)

C. 下記の問いに答えよ。

細胞膜に存在する一回膜貫通型の膜タンパク質は、N末を細胞外に向けているタンパク質とC末を細胞外に向けているタンパク質が存在する。N末を細胞外に向けている一回膜貫通型の膜タンパク質は、どのような仕組みで、そのような存在形態を取っているのか説明せよ。

D. 下記の文章を読み、問いに答えよ。

脊椎動物のゲノム DNA の CG 配列中のシトシンヌクレオチドの多くは5位の炭素原子が、メチル化修飾を受け、5-メチルシトシンとなっている。このメチル化修飾は細胞分裂を超えて引き継がれ、DNA の塩基配列の変化を伴わないエピジェネティックな遺伝子発現制御に関わっている。

シトシンの4位のアミノ基が偶然に脱アミノ化されると **1** となるが、DNA 中に RNA 構成成分である塩基が存在することを異常として感知するシステムによって速やかに除かれ、元の配列に修復される。一方、5-メチルシトシンが脱アミノ化されると **2** となるために、その鎖、および相補鎖の DNA 配列に変異が生じる。従って、特別な選択圧がない限り、CG 配列は **3** もしくは **4** 配列へと置き換わっていくことになる。実際、脊椎動物の CG 配列はプロモーター領域に固まって見られることが多く、そのような領域は CG アイランドと呼ばれる。

1. 下線部1について、シトシンのメチル化修飾時に、メチル基を供与する物質の名称を記せ。

2. 文中の空白1, 2に入る語句を次の中から選べ。

アデニン チミン シトシン グアニン ウラシル

3. 文中の空白3, 4に入る語句を次の中から選べ。

CG CC CA CT GG CG AG TG

4. 下線部2について、タンパク質をコードしている領域のCG配列の5-メチルシトシンの脱アミノ化によって DNA 配列に変異が生じた時、どのようなアミノ酸置換が起こり得るか。下のコドン表を参考に、考えられる全てのアミノ酸置換を、考え方ともに記せ。

		2nd codon				
		U	C	A	G	
1st codon	U	UUU   Phe UUC   UUA   Leu UUG	UCU   Ser UCC   UCA   UCG	UAU   Tyr UAC   UAA   Stop UAG	UGU   Cys UGC   UGA   Stop UGG   Trp	U C A G
	C	CUU   Leu CUC   CUA   CUG	CCU   Pro CCC   CCA   CCG	CAU   His CAC   CAA   Gln CAG	CGU   Arg CGC   CGA   CGG	U C A G
	A	AUU   Ile AUC   AUA   AUG   Met	ACU   Thr ACC   ACA   ACG	AAU   Asn AAC   AAA   Lys AAG	AGU   Ser AGC   AGA   Arg AGG	U C A G
	G	GUU   Val GUC   GUA   GUG	GCU   Ala GCC   GCA   GCG	GAU   Asp GAC   GAA   Glu GAG	GGU   GGC   Gly GGA   GGG	U C A G

物理化学 (問題は2ページある)

A. 熱力学に関して、以下の設問(1)～(5)に答えよ。導出問題では導出過程を記すこと。絶対温度を  $T$ 、エンタルピーを  $H$ 、気体定数を  $R$  とする。必要であれば、物理量を各自で定義して用いよ。

- (1) 物理量である熱容量およびエンタルピーを説明し、これらを関連づけて説明せよ。
- (2) 定圧変化( $p = \text{一定}$ )においては、ギブズ自由エネルギー (Gibbs's free energy)  $G$ 、 $T$ 、 $H$ の間において、(A-1)式の関係 (ギブズ・ヘルムホルツの式; Gibbs-Helmholts equation) が知られる。ギブズ自由エネルギーの定義式 (A-2)を用い、これを導出せよ。

$$\left\{ \frac{\partial}{\partial T} \left( \frac{G}{T} \right) \right\}_p = - \frac{H}{T^2} \quad (\text{A-1})$$

$$G = H - TS \quad (\text{A-2})$$

- (3) 純物質及び混合物のギブズエネルギーに関し、以下の括弧 ( a ) に適切な語句を、( ア ) ～ ( キ ) に適切な式または数値を入れよ。

化学ポテンシャル  $\mu$  とは、純物質では 1 mol 当たりの ( a ) であり、 $n$  mol の純物質がもつギブズエネルギーは、 $G =$  ( ア )、その変化量  $dG$  は  $dG =$  ( イ ) となる。A と B の物質からなる混合物の系では、A と B のそれぞれの化学ポテンシャルを  $\mu_A, \mu_B$ 、A と B の物質量を  $n_A, n_B$  とすると、 $G =$  ( ウ ) となる。この混合物の系で A の量が  $dn_A$  変化したときに系のギブズエネルギーが  $dG$  だけ変化した場合、 $dG/dn_A =$  ( エ ) となる。これをふまえると、化学ポテンシャルとは、多成分からなる系に 1 mol (または 1 個) の成分を加えた場合の、系のギブズエネルギーの変化量に相当することを示している。混合物では、各成分の化学ポテンシャルはその組成の関数となる。例えば、混合物中の成分 A のモル分率を  $x_A$  とすると、 $\mu_A = \mu_A^\ominus +$  ( オ ) となる。 $x_A =$  ( カ ) のとき、 $\mu_A = \mu_A^\ominus$  となる。混合物における反応を考えた場合、反応過程で生じるギブズエネルギー (反応ギブズエネルギー) を  $\Delta G$  とすると、反応の平衡定数  $K$  および標準反応ギブズエネルギー  $\Delta G^\ominus$  を使用して、反応ギブズエネルギーは以下のようにかける。

$$\Delta G = \Delta G^\ominus + \quad (\text{キ}) \quad (\text{A-3})$$

- (4) (A-3)式を用いると平衡に達した場合、実験により標準反応エンタルピー ( $\Delta H^\ominus$ ) および標準反応エントロピー ( $\Delta S^\ominus$ ) をファンツォッフプロット (van't Hoff plot) により求めることができる。ファンツォッフプロットをおこない、両者を求めるための式 (プロットの目的関数) を導出せよ。
- (5) 実際例として、尿素 1 mol を室温で水と混合すると、溶解してその溶液の温度は低下する。 $\Delta H^\ominus$  の正負や、 $\Delta S^\ominus$  の正負をどのように論ずることができるか?

(次ページに続く)

- B. 一本鎖に変性した DNA の二本鎖への再生反応は、次の反応式で示されるようなタイプの二次反応に近似でき、その速度定数は  $k$  である。



以下の設問 (1) ~ (3) に答えよ。導出問題では導出過程を記すこと。必要であれば、物理量は各自で定義して用いよ。

- (1) 時間  $t$  の時の濃度  $C$  を表す微分型速度式を書け。
- (2) (1) を積分し、積分型の速度式を求めよ。初濃度を  $C_0$  とする。
- (3) 半減期  $t_{1/2}$  を表す式を導け。

C.  $\pi$  電子共役系の直鎖ポリエンについて、以下の設問 (1) ~ (3) に答えよ。

- (1) これらは 1 次元の自由電子模型モデルとして近似的に取り扱うことができるが、その理由を記述せよ。
- (2) 電子 (質量  $m$  とする) が長さ  $a$  の範囲 ( $x=0$  から  $x=a$  まで) で自由に動く 1 次元自由電子模型モデルについて、波動関数  $\psi(x)$  を規格化された形で求め、これに対応するエネルギーを求めよ。ただし、ポテンシャルエネルギー  $V(x)$  は、 $x=0$  から  $x=a$  までが  $V(x)=0$  であり、それ以外は、 $V(x)=\infty$  とする。
- (3)  $\beta$  カロテンには、10 個の単結合と 11 個の二重結合が交互に存在する。この  $\beta$  カロテンが 1 次元自由電子模型モデルに適用できるとした場合、最高占有状態と最低非占有状態の間のエネルギー差 (単位 J) および光吸収の最大波長 (単位 nm) を計算し、数値で答えよ。なお、 $\beta$  カロテンの有効分子長は 1850 pm とする。

D. 赤外分光法についての以下の設問 (1) ~ (3) に答えよ。

- (1) 分子のどのような性質が赤外領域の電磁波の吸収につながるのか説明せよ。
- (2) 赤外活性と赤外不活性となる性質を、 $\text{CO}_2$  と  $\text{H}_2\text{O}$  を例として適切な図とともに説明せよ。
- (3) 赤外吸収スペクトルから分子の特徴が同定できる。以下の語句を全て用いて、説明せよ。  
官能基, 特性吸収帯, 波数, カルボニル基, ニトリル類,  $2210 - 2260 \text{ cm}^{-1}$ ,  
 $1650 - 1750 \text{ cm}^{-1}$

E. 窒素と酸素についての以下の設問 (1) ~ (3) に答えよ。

- (1) 窒素原子と酸素原子の電子配置を書け。
- (2) 窒素原子と酸素原子の第一イオン化エネルギーはどちらが大きいかを答え、その理由を説明せよ。
- (3) 窒素分子と酸素分子について常磁性を有する方を答え、その理由を説明せよ。

## 薬理学

- A. 下欄1の薬物群から、統合失調症治療薬（抗精神病薬）、抗うつ薬、抗てんかん薬、催眠薬、アルツハイマー病治療薬、パーキンソン病治療薬、抗不整脈薬を各々2つずつ選び、各薬物について、標的分子を下欄2から選ぶとともに、その作用（標的分子が、受容体の場合は作用薬か拮抗薬か、酵素の場合はどのような生合成あるいは代謝過程を阻害あるいは活性化するか、チャネル・トランスポーターの場合は阻害するか活性化するか）を答えよ。下欄1の各薬物名は、1回のみ使用できる。最も適切な薬物名を答えること。一方、下欄2の標的分子については、複数回使用してもよい。

### 1. 薬物

アミオダロン	アリピプラゾール	ガラントミン
カルバマゼピン	キニジン	セレギリン
ゾルピデム	タリペキソール	デュロキセチン
バルプロ酸	ミルタザピン	メマンチン
ラメルテオン	リスペリドン	

### 2. 標的分子

アドレナリン $\alpha_1$ 受容体	アドレナリン $\alpha_2$ 受容体	アドレナリン $\beta$ 受容体
ドパミンD <sub>1</sub> 受容体	ドパミンD <sub>2</sub> 受容体	セロトニン5-HT <sub>1A</sub> 受容体
セロトニン5-HT <sub>1D</sub> 受容体	セロトニン5-HT <sub>2A</sub> 受容体	セロトニン5-HT <sub>2C</sub> 受容体
セロトニン5-HT <sub>3</sub> 受容体	セロトニン5-HT <sub>4</sub> 受容体	グルタミン酸AMPA受容体
グルタミン酸NMDA受容体	GABA <sub>A</sub> 受容体	GABA <sub>B</sub> 受容体
オピオイド $\mu$ (MOP) 受容体	オレキシン受容体	メラトニン受容体
Na <sup>+</sup> チャネル	Ca <sup>2+</sup> チャネル	K <sup>+</sup> チャネル
チロシンヒドロキシラーゼ		ドパミントランスポーター
ノルアドレナリントランスポーター		セロトニントランスポーター
モノアミンオキシダーゼA (MAO-A)		モノアミンオキシダーゼB (MAO-B)
カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ		芳香族-L-アミノ酸デカルボキシラーゼ
ニコチン性アセチルコリン受容体		ムスカリン性アセチルコリン受容体
コリンアセチルトランスフェラーゼ		アセチルコリンエステラーゼ
グルタミン酸デカルボキシラーゼ		GABAトランスアミナーゼ

- B. 心不全は、心臓の収縮・拡張機能低下により生体の代謝要求に応えるだけの血流量を供給できない状態であり、治療には、ジギタリス製剤、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB)、抗アルドステロン薬などが用いられる。一方、狭心症は、心筋への酸素供給と心筋の酸素消費のバランスが崩れ、心筋の一部が一過性に酸素欠乏に陥る状態であり、治療には、硝酸薬、 $\beta$ 遮断薬、カルシウム拮抗薬が用いられる。下欄の語句を用い、これら疾患の病態を説明するとともに、上記の治療薬の作用機序を述べよ。下欄の語句については、複数回使用してもよい。

冠, 動脈, 静脈, 血圧, 血管, 攣縮, 労作, 安静, 心筋, 収縮, 弛緩, 拡張, 狭窄, 利尿, 肥大, 交換, 交感, 神経, L型, 線維化, 心拍出量, 前負荷, 後負荷, 平滑筋, 静脈還流量, 一酸化窒素 (NO), レニン, リモデリング, キナーゼ, チャネル, グアニル酸シクラーゼ, ATPアーゼ, cGMP, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>

# 薬 劑 学 (問題は2ページある)

A. 粉体と界面化学に関する以下の問いに答えよ.

1. 以下の記述の ( a ) ~ ( m ) に当てはまる語句を記せ.

(1) 粉体の粒子径測定で用いられる顕微鏡法では, ( a ) 顕微鏡あるいは電子顕微鏡を用いて直接粒子径を測定し, ( b ) 基準の粒子径分布が得られる. 本方法では一定のルールに従い粒子径が定義されており, ( c ) 径は粒子の投影面積と同じ面積を持つ円の直径であらわしたものの, ( d ) 径は一定方向の直径が粒子の投影面積を 2 等分する線分の長さをあらわしたものである. その他の測定法として, ( e ) 基準の粒子径分布が得られる ( f ) 法, 沈降法, ( b ) 基準の粒子径分布が得られる ( g ) 法がある.

(2) 界面活性剤は, 分子内に ( h ) と親油基をもつため ( i ) ともいわれ, 気相と液相あるいは液相と液相界面に吸着し, ( j ) を著しく低下させる. 界面活性剤の ( h ) と親油基のバランスを表す指標は ( k ) 値と呼ばれ, 親水性の高い方がこの値は ( l ) . ( k ) の値が 3 の界面活性剤 X と ( k ) の値が ( m ) の界面活性剤 Y を 1:2 で混合した際, ( k ) の値はおおよそ 9 となる.

2. 水中では, 界面活性剤分子同士が会合して親油基を水から遠ざけ, 水から隠す. この際に形成する会合の状態を 3 つ挙げよ.

B. 薬物の生体膜輸送と薬物吸収に関する以下の問いに答えよ.

1. 以下の記述の ( ア ) ~ ( ク ) に当てはまる語句を記せ.

( ア ) による輸送速度は薬物濃度差に比例し, ( イ ) の法則に従う. 一方で, ( ウ ) 及び ( エ ) の輸送速度は飽和性が認められ, どちらも ( オ ) 介在輸送である. これらの違いとして ( ウ ) は ( カ ) を必要とするが, ( エ ) は必要としない. また ( カ ) を直接利用して物質の輸送を行う ( オ ) の例として P-糖タンパク質が挙げられるが, 小腸では ( キ ) に発現して薬物を細胞外に排出し, 肝細胞では胆管側膜上に発現して薬物を ( ク ) 中に排泄する.

2. 次の説明文が正しければ○, 誤っていれば×を記せ. また, 誤っている場合はその箇所を指摘し正しく修正せよ.

(1) pH 分配仮説において薬物の生体膜透過は非イオン型分子によるものと仮定し, 非イオン型分率はノイエス・ホイットニーの式で求められる.

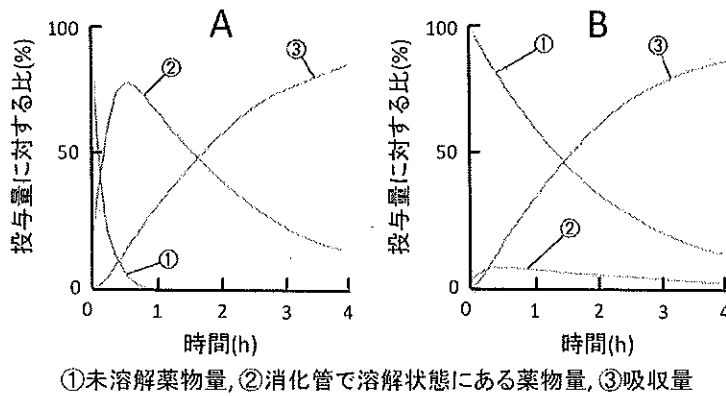
(2) pH 分配仮説において弱塩基性薬物の場合,  $pK_a$  よりも低い pH 領域では生体膜透過が起こりやすくなる.

(3) 小腸上皮細胞内には CYP3A4 が存在し, 種々の薬物の初回通過効果に関与している.

(4) 直腸下部の粘膜から吸収された薬物は, 肝での初回通過効果を受けない.

(次ページに続く)

(5) 下記の図はある製剤からの溶出と吸収に関するモデルを示している。Aは溶出速度が吸収の律速となり、Bでは膜透過が吸収の律速となる。



C. 薬物動態に関する下記の問いに答えよ。

1. 経口投与された薬物の量的バイオアベイラビリティ ( $F$ ) は、消化管膜透過率 (消化管からの吸収率) ( $F_a$ )、消化管非代謝率 (小腸上皮細胞の初回通過率) ( $F_g$ )、肝アベイラビリティ (肝臓の初回通過率) ( $F_h$ ) の (あ) で表される。肝クリアランス ( $CL_h$ ) は、肝血漿流速 ( $Q$ ) と組織の入口と出口における血漿中濃度 ( $C_{in}$ ,  $C_{out}$ ) を用いて【式1】で算出でき、肝臓に流入した薬物濃度の減少率は肝抽出率 ( $E_h$ ) と呼び【式2】で表される。肝クリアランスは見かけのクリアランスであり、肝臓では遊離型薬物のみが代謝を受けるのにもかかわらず、その点が考慮されていない。そこで、組織が持つ真のクリアランスを表す固有クリアランス ( $CL_{int}$ ) が組織分布モデルを使って解析されている。その組織分布モデルの一つに、組織および血管中の薬物は十分混ぜ合わされており、いずれの場所によらず均一な濃度を示すことを仮定した (い) がある。このモデルを仮定して、肝組織中の薬物消失速度 ( $dx/dt$ ) を、 $CL_{int}$ 、薬物遊離型分率 ( $f$ )、 $C_{out}$  を用いて表すと【式3】となる。一方、 $CL_h$  と  $C_{in}$  を用いて薬物消失速度を表すと【式4】となる。式1から式4を用いて、 $CL_{int}$  を  $E_h$ ,  $f$  および  $Q$  で表す【式5】が誘導できる。

- (1) 二重下線で示した式1～式5を答えよ。ただし、式5については他の式から誘導し、その過程を書くこと。変数は文章中の表現を用いること。
- (2) (あ), (い) 内に入る適切な語句を答えよ。

2. ある薬物Aを50 mg 静脈内に急速投与したときの血漿中薬物濃度・時間曲線下面積 ( $AUC_{iv}$ ) が  $0.7 \text{ hr} \cdot \text{mg/L}$ 、同じ薬物Aを100 mg 経口投与した時の  $AUC_{po}$  は  $0.35 \text{ hr} \cdot \text{mg/L}$  であった。また経口投与した時の尿中代謝物排泄量 (未変化体換算) が55 mg、尿中未変化体排泄量は7.5 mg であった。この薬物Aは肝臓のみで代謝され、未変化体、代謝物ともにすべて尿中に排泄されること、血漿中蛋白結合率は90%で一定であり、1-コンパートメントモデルに従うものとする。なお、有効数字は3桁とし、単位を明記すること。

- (1) 薬物Aの量的バイオアベイラビリティを求めよ。
- (2) 薬物Aの肝クリアランスを求めよ。
- (3) 肝血漿流速を求めよ。
- (4) 薬物Aの肝固有クリアランスを求めよ。