

平成24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〕

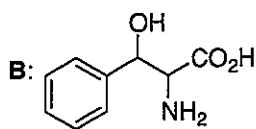
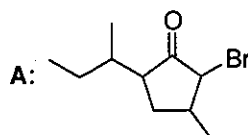
解答作成上の注意

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2題（Ⅰ、Ⅱ）、生物科学2題（Ⅰ、Ⅱ）、物理化学1題、薬理学1題、薬剤学1題、以上7題のうちから3題を選択して解答すること。
ただし、薬理学と薬剤学を同時に選択することはできない。
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。同じ題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・素反応）

A. 次の各問に答えよ。

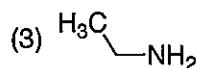
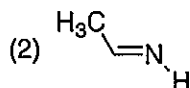
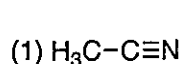
1. 次の化合物 **A** および **B** の IUPAC 名（英語で記載せよ），ならびに化合物 **C** および **D** の構造式を記せ。なお，化合物 **A** および **B** については相対配置および絶対配置は考慮しないものとする。



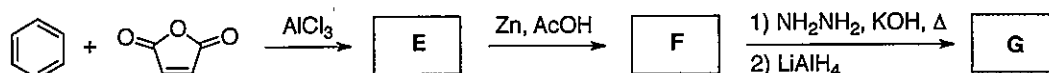
C: sodium 2-[3-(phenylamino)phenyl]propanoate

D: (E)-2,5,5-trimethyl-4-oxohept-2-enal

2. 次の(1)~(4)について，求核置換反応における脱離能の高い順に不等号を用いて並べよ。
 (1) CH_3COO^- (2) NH_2^- (3) H_2O (4) CH_3O^-
3. diazomethane の 2 つの共鳴構造式を書き，どちらの寄与が大きいかに記せ。またその理由を述べよ。
4. 酢酸の pK_a は水中では 4.8 である。一方，1,4-ジオキサン/水混合溶媒（混合比 82:18）中では pK_a は 10.1 となる。その理由を述べよ。
5. 次の 4 つの結合を，電気陰性度の差が大きい順に不等号を用いて並べよ。
 (1) C-O (2) C-H (3) C-F (4) C-I
6. 次の含窒素化合物(1)~(3)について，窒素原子の塩基性の大きい順に不等号を用いて並べ，その順番になる理由を述べよ。



B. 以下の反応スキームに関する次の各問に答えよ。



化合物 **E** の ^1H NMR データ（ CDCl_3 中で測定）

^1H NMR: δ_{H} 11.5 (br s, 1H, 交換性プロトン); 8.02 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H); 8.00~7.50 (m, 5H); 6.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H)

化合物 **F** の ^1H および ^{13}C NMR データ（ CDCl_3 中で測定）

^1H NMR: δ_{H} 11.4 (br s, 1H, 交換性プロトン); 7.99~7.47 (m, 5H); 3.32 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H); 2.82 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H)

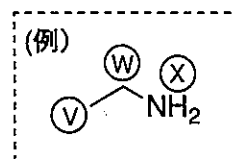
^{13}C NMR: δ_{C} (a) 197.8 (s, 1C); (b) 178.6 (s, 1C); 136.4 (s, 1C); 133.3 (d, 1C); 128.6 (d, 2C); 128.0 (d, 2C); 33.1 (t, 1C); 28.0 (t, 1C)

化合物 **G** の ^1H および ^{13}C NMR データ（ CDCl_3 中で測定）

^1H NMR: δ_{H} 7.33~7.18 (m, 5H); (c) 3.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H); (d) 2.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H); 1.77~1.53 (m, 4H); 1.50 (br s, 1H, 交換性プロトン)

^{13}C NMR: δ_{C} 142.3 (s, 1C); 128.4 (d, 3C); 125.8 (d, 2C); 62.9 (t, 1C); 35.7 (t, 1C); 32.3 (t, 1C); 27.6 (t, 1C)

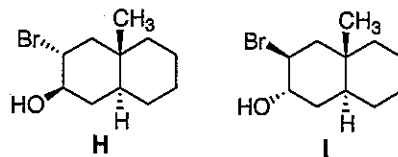
1. 化合物 **E**~**G** の構造式を書け。ただし，立体異性体が存在する場合は，立体化学が分かるように示せ。
2. 化合物 **F** の ^{13}C NMR シグナル (a) および (b) が，それぞれどの位置の炭素に該当するか，右の例にならって示せ。
3. 化合物 **G** の ^1H NMR シグナル (c) および (d) が，それぞれどの位置の水素に該当するか，右の例にならって示せ。



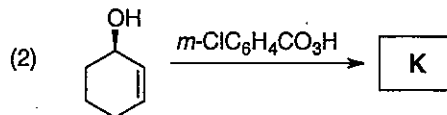
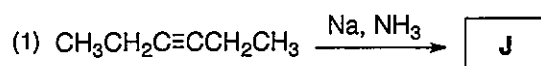
(次ページに続く)

C. 次の各問に答えよ.

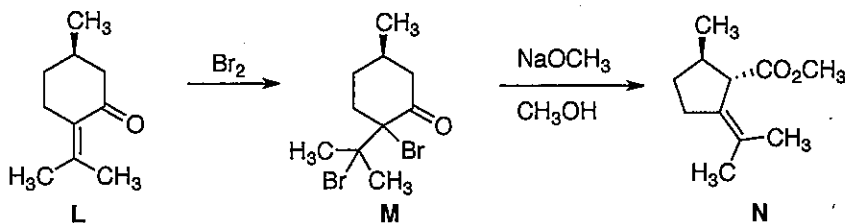
1. 右に示す化合物 **H** および **I** を K_2CO_3 で処理した場合の生成物の構造式を立体配置が分かるように記せ. どちらの反応がより速く起こると予想されるか, 理由とともに答えよ.



2. 次の各反応の主生成物の構造式を記し, 反応機構を図示して説明せよ. 立体異性体が生成する場合にはその立体化学も明示すること.



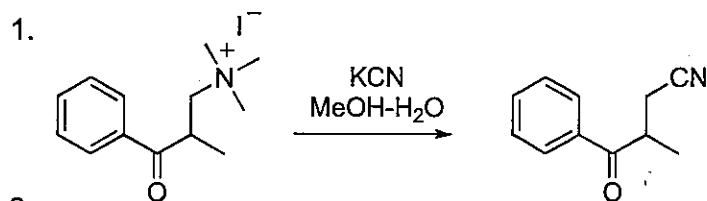
D. 次の反応について, 以下の問に答えよ.



1. 化合物 **L** のキラル中心の立体配置を *R*, *S* 表記で示せ.
2. 化合物 **M** は 2 種のジアステレオマーの混合物として生成する. それぞれの構造を立体配置が分かるように記し, 新たに生じたキラル中心の立体配置を *R*, *S* 表記で示せ.
3. 化合物 **M** の構造中で, 弱い酸性を示す水素原子はどれか.
4. 化合物 **M** の各ジアステレオマーから化合物 **N** が優先的に生成する反応機構を図示し, 要点を簡潔に説明せよ.

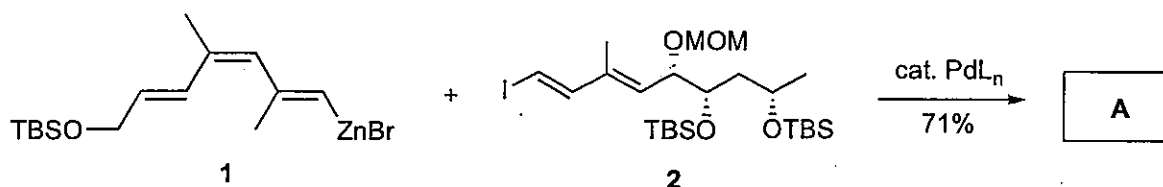
有機化学 II (反応と合成)

A. 次の反応の機構を示せ. 2. については立体化学が分かるように示せ.



Ts: *p*-toluenesulfonyl

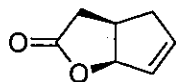
B. 昨年ノーベル化学賞がパラジウムを触媒とするクロスカップリング反応に対して授与された. 次のクロスカップリング反応について次の各問に答えよ.



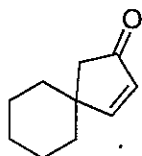
1. 上の反応の生成物 A の構造式を記せ.
2. この反応ではまず 0 価のパラジウムが化合物 2 と反応して 2 価のパラジウム化合物 B となる. この反応はパラジウムが酸化されるため酸化的付加反応と呼ばれる. パラジウムの部分を PdL_n (ただし, L は配位子) として化合物 B の構造式を記せ.
3. 次に化合物 B が化合物 1 と反応して 2 つの有機基がパラジウムに結合した化合物 C が生成する. この反応はトランスメタリゼーションと呼ばれる. 化合物 C の構造式を記せ.
4. 化合物 C から有機基がカップリングして生成物 A が生成する. このときパラジウムの酸化数はどうなると考えられるか.

C. 以下の化合物は有機合成化学上, 重要な合成中間体である.

1. 3-クロロシクロペンテンを出発原料として, この化合物の合成経路を記せ.



2. シクロヘキサンカルボン酸を出発原料として, この化合物の合成経路を記せ.



(次ページへ続く)

D. (-)-morphine の合成研究に関して、次の各問に答えよ。

1. 化合物 D の構造式と試薬 E~G を記せ。

を記せ。

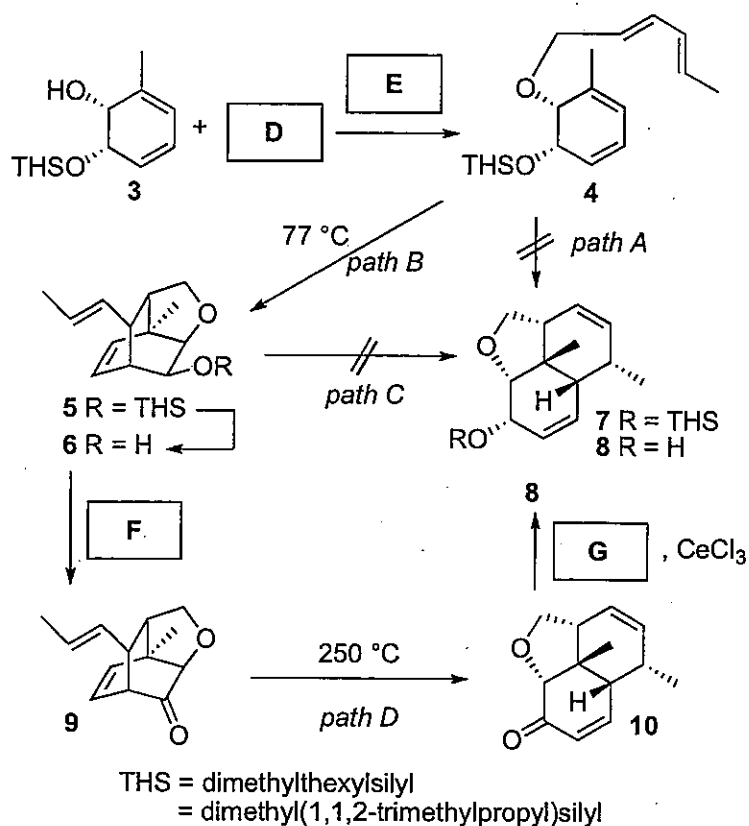
2. 化合物 4 から 5 が生成する反応の (1) 名称を記し、(2) 遷移状態を示せ。

3. 化合物 9 から 10 が生成する反応の (1) 名称を記し、(2) 反応機構を示せ。また、(3) 立体異性体が生成しない理由を述べよ。

4. *path B* (4 → 5) は進行するが、*path A* (4 → 7) は進行しない。

その理由を考察せよ。

5. *path D* は進行するが、*path C* (5 → 7) は進行しない。その理由を考察せよ。



A. アミノ酸とタンパク質に関する以下の問いに答えよ。

タンパク質は (a) 種類のアミノ酸 (α -アミノ酸) がペプチド結合により連結したポリペプチドである。アミノ酸はそれぞれ異なった化学的性質を持つ。ヒドロキシ基を持つアミノ酸には分子量の小さい順に (b), (c), (d) があり, これらはプロテインキナーゼにより (e) と呼ばれる翻訳後修飾を受ける場合がある。また, 硫黄原子を含んだアミノ酸として (f) と (g) がある。ポリペプチド中の2つの (f) 残基間の (h) 結合により, ポリペプチドは架橋されることがある。

ポリペプチドの主鎖は幾何学的配置を自由に与えられる訳ではなく, 制限を受ける。第一にペプチド結合は同一平面性を示す。第二に2つの α -炭素のペプチド結合に対する配置も立体障害から制限されており, タンパク質における殆どの配置は (i ; シス, トランス) 形である。

酵素としてのタンパク質は触媒活性に低分子化合物を必要とする場合がある。その場合, そのような低分子化合物を (j) と呼ぶ。(j) が結合していない状態の酵素を (k) 酵素と呼ぶ。(j) は金属と (l) に分類されるが, (l) の多くはビタミンを前駆体としている。例えば, ビタミン B₆からは (m) が作られ, (m) は酵素と (n) を介して結合する。

1. 文中の (a) ~ (n) に最適な語句を入れよ。ただし (i) は括弧内の語句から選んで記せ。
2. 下線部についてその理由を記せ。
3. ある機能未知のタンパク質の全アミノ酸配列が明らかになったとする。その配列を用いてどのような情報が得られるか, あるいはどのように利用できるか, 1) 機能の推定, 2) 局在の推定, 3) 検出法への利用という点についてそれぞれ答えよ。

B. 酵素の触媒機構, 反応速度論に関する以下の問いに答えよ。

- (1) 酵素と基質を混合すると, 酵素 E は基質 S と結合して ES 複合体を形成する。この時の速度定数を k_1 とする。ES 複合体は速度定数 k_{-1} で E と S に解離するか, 速度定数 k_2 で反応生成物 P となる。ES 複合体の量が一定の状態を (a) 状態と呼ぶ。ミカエリス定数 K_M をこれらの速度定数で表すと (b) となり, 濃度の単位で表される。 K_M は反応速度が最大速度の (c) になる時の基質濃度に等しいことから, K_M は有効な酵素反応が起こるのに必要な基質濃度の目安となる。 k_{cat} は (d) と呼ばれ, 酵素が基質で飽和された時, 単一の酵素分子により単位時間あたりに生成物へと変換する基質分子数のことであり, (e) が単位である。 K_M と k_{cat} を用いて表される特異性定数 (f) は触媒効率の尺度として用いることができ, (g) の値より大きくなることはない。これは酵素反応が, 溶液中の酵素と基質が拡散して衝突する速度が上限であることを示している。

【語群】

1. k_1
2. k_2
3. k_{-1}
4. $k_1 + k_2$
5. $k_1 + k_{-1}$
6. $k_1 + k_2$
7. $(k_1 + k_2)/k_1$
8. $k_1/(k_1 + k_2)$
9. $(k_1 + k_{-1})/k_2$
10. $k_2/(k_1 + k_{-1})$
11. $(k_1 + k_2)/k_{-1}$
12. $k_{-1}/(k_1 + k_2)$
13. k_{cat}/K_M
14. K_M/k_{cat}
15. $k_{cat} \cdot K_M$
16. 平衡
17. 定常
18. 遷移
19. 濃度
20. 時間
21. 時間の逆数
22. 代謝回転数
23. 解離定数
24. 初速度
25. 半分
26. 1倍
27. 2倍

- (2) 酵素は遷移状態の形成を容易にすることで反応を促進させる。(h) とは遷移状態と基質のギブズエネルギーの差のことを表すが, 酵素と基質との間の (i) が遷移状態で最大となることで, (h) を低下させる。この考えを基に, Linus Pauling は (j) が酵素の強力な (k) となることを提唱した。また, (j) と強い結合を示すタンパク質は (l) 活性を示す可能性があり, 実際にフェロケラターゼの (j) である N-アルキルポルフィリンを抗原として作成した抗体によりそのことが証明された。このような抗体を (m) と呼ぶ。

【語群】

28. 標準ギブズエネルギー
29. 活性化エネルギー
30. 結合エネルギー
31. エントロピー
32. エンタルピー
33. 発エルゴン
34. 吸エルゴン
35. 基質類似体
36. 遷移状態類似体
37. 生成物類似体
38. アロステリックエフェクター
39. 活性化剤
40. 阻害剤
41. アロステリック
42. 触媒
43. 協同的結合
44. アプザイム
45. アイソザイム
46. モノクローナル抗体
47. ポリクローナル抗体
48. 二次抗体

(次ページに続く)

- 文中の (a) ~ (m) に最適な語句をそれぞれの語群から選び、数字で答えよ。
- 下線部について、グルコーストランスポーター (Glut) を取りあげてみる。ほぼすべての臓器に発現している Glut1 と Glut3 のグルコースに対する K_M 値は約 1 mM である。肝臓とインスリンを分泌する膵臓 β 細胞に発現している Glut2 の K_M 値は 15~20 mM である。筋肉と脂肪組織に発現している Glut4 の K_M 値は約 5 mM である。ただし、Glut4 はインスリンに応答して働く。また、空腹時の血糖値は 4~6 mM である。これらのグルコーストランスポーターが示す K_M 値の違いが生理的にどのような意味を持つか、それぞれの臓器の役割を踏まえて説明せよ。

C. 糖代謝とクエン酸回路に関する以下の問いに答えよ。

- グリコーゲンはすぐに動員できるグルコースの貯蔵形態である。グリコーゲン中のグルコースの大部分は (a) 結合により連結されている。グリコーゲンは (イ) により加リン酸分解され (b) を生成する。(b) はホスホグルコミターゼにより解糖系の中間体である (c) へ変換される。
- 解糖系には 3 つの本質的に不可逆な反応が存在する。2 番目の不可逆反応を触媒する (ロ) は (d) の生成を触媒し、解糖系において最も重要な制御を受ける酵素である。肝臓の (ロ) の活性は ATP および (e) によってアロステリック阻害される。(e) は生合成前駆体の充足シグナルである。一方、肝臓の (ロ) は AMP と (f) によって活性化される。(d) はアルドラーゼにより (g) と (h) に開裂する。(g) と (h) は (ハ) により相互変換されるが、(g) が解糖の代謝経路へ直接進む。解糖系の中間体のうち、ATP より高いリン酸基転移ポテンシャルを持つものは (i) と (j) である。
- 糖新生系は (k) やアミノ酸、グリセロールなどの非糖質原料からグルコースを産生する。(k) は主に活動中の骨格筋で産生され、血中に放出され肝臓において代謝される。糖新生系は解糖系の逆反応ではなく、解糖系の本質的に不可逆な 3 つの反応が別の反応で置き換えられている。例えば、ピルビン酸は (l) を経由して (j) へと変換される。
- ピルビン酸はミトコンドリアで (ニ) による酸化的脱炭酸を受け (m) へ変換される。(m) は (l) と縮合しクエン酸回路に入る。クエン酸回路では燃料分子の酸化により高エネルギー電子が (n) と (o) により捕捉される。クエン酸回路では、(p) と (q) の酸化的脱炭酸および (r) の酸化の際に各 1 分子の (n) が還元される。ただし、(p) と (q) のうち (p) が先に酸化的脱炭酸を受ける。また、(s) の酸化の際に 1 分子の (o) が還元される。

- 文中の (a) ~ (s) に最適な語句を下記の語群から選び、数字で答えよ。
- (イ) ~ (ニ) にあてはまる酵素の名称を記せ。

【語群】

- α -1,4-グリコシド
- β -1,4-グリコシド
- α -1,6-グリコシド
- β -1,6-グリコシド
- グルコース
- グルコース 6-リン酸
- グルコース 1-リン酸
- ガラクトース
- ガラクトース 1-リン酸
- フルクトース 6-リン酸
- フルクトース 1,6-ビスリン酸
- フルクトース 2,6-ビスリン酸
- 1,3-ビスホスホグリセリン酸
- ピルビン酸
- グリセルアルデヒド 3-リン酸
- 2-ホスホグリセリン酸
- 3-ホスホグリセリン酸
- ジヒドロキシアセトンリン酸
- ホスホエノールピルビン酸
- クエン酸
- コハク酸
- オキサロ酢酸
- リンゴ酸
- 2-オキシグルタル酸
- スクシニル CoA
- イソクエン酸
- アセチル CoA
- 乳酸
- 酢酸
- NAD⁺
- NADH
- FAD
- FADH₂
- NADP⁺
- NADPH

D. 以下の問いに答えよ。

- ミトコンドリアにおける電子伝達と ATP 合成に関する Peter Mitchell の化学浸透圧説について説明せよ。
- ペントースリン酸回路の主な役割について 2 つ答えよ。
- 脂肪酸の伸長反応では 2 炭素単位が連続的に付加される。アセチル CoA カルボキシラーゼにより産生される 2 炭素単位の活性化供与体の名称を答えよ。

生物科学 II (問題は 2 枚ある)

A. 以下の文章を読み, (1)~(3) の問いに答えよ.

大腸菌はラクトースとグルコースの存在下ではまずグルコースを利用し, グルコースが枯渇して初めてラクトースを利用することが知られている. Jacob と Monod によるオペロン説はこの仕組みを説明したものであるが, オペロン説はただ大腸菌の代謝が切り替わる仕組みを説明しただけでなく, 一遺伝子一酵素説が信じられていた当時の生物と遺伝子の見方を大きく変えるものであった.

(1) オペロン説で説明される *lac* オペロンの調節機構を下記のキーワードを用いて説明せよ.

キーワード: ラクトースリプレッサー, CRP, オペレーター配列, LacZ

(2) 下線部に対応するオペロン説が示した重要な概念とは何かを説明せよ.

(3) ある遺伝子が別の遺伝子の発現を転写調節以外の段階で調節する仕組みを 2 つあげて説明せよ.

B. 真核生物ゲノムの特徴を示す以下の語句から **3 つ選び**, それぞれについて簡潔に説明せよ.

- (1) ヌクレオソーム (2) セントロメア (3) テロメア
(4) イントロン (5) 反復配列

C. 以下の文章の内容について, その正誤を判定せよ. 「誤」と判定した場合は, 判定理由を簡潔に記せ.

なお, 2 つの文章の内, 前半の文章は正しいものとする.

- (1) ゴルジ体の機能のひとつは, 細胞外タンパク質への糖鎖の付加である. 従って, 細胞内小胞輸送を阻害してゴルジ体を消失させた場合, 細胞内に蓄積される輸送途上の細胞外タンパク質には糖鎖は認められない.
- (2) ユビキチン・プロテアソーム系によるタンパク質分解の進行にはエネルギーが要求される. このエネルギーは標的タンパク質がユビキチン化される際に必要である.
- (3) 受容体型チロシンキナーゼは, その細胞内領域のチロシン残基がリン酸化されることにより活性化される. このリン酸化は, アロステリック酵素などに見られるように, 細胞外領域にリガンドが結合することで, 細胞内領域の高次構造が変化することにより引き起こされる.
- (4) 細胞内情報伝達に関与する分子群に見られる SH2, SH3 ドメインの「SH」とは, 「Src-Homology」の略であり, それぞれリン酸化チロシンおよびプロリンに富んだ領域に結合する機能ドメインである. SH1 ドメインは Src が翻訳後ミリスチル化修飾をうける領域を指す.

次ページに続く

D. 以下の設問 (1)～(3)から 2 題を選択して解答せよ。選択した問題番号を必ず記載すること。

- (1) 細胞骨格繊維の特徴として、構造をすばやく再編できることが挙げられる。この細胞骨格構造の柔軟性が細胞機能の維持や発現にどのように働いているのかを、例をあげて記載せよ。
- (2) 細胞の増殖と分化は異なる生物現象としての側面を持っている。どのように異なるのか、分子生物学的もしくは細胞生物学的に答えよ。
- (3) 多細胞生物の個体を形成している細胞は、お互いに結合し相互作用を行っている。このような細胞間の「接触」が生み出す生物現象を 1 つ挙げ、その分子機構を述べよ。

E. 次の文章を読み、(1)～(3)の問いに答えよ。

神経伝達物質受容体には、イオンチャネルと一体化したイオンチャネル型受容体と G タンパク質共役型受容体の 2 つのタイプがある。G タンパク質共役型受容体は、G タンパク質と共役して働き、アデニル酸シクラーゼを活性化して細胞内の (ア) 濃度を上昇させたり、ホスホリパーゼ C を活性化して (イ) とジアシルグリセロールを産生したりし、産生されたこれらの物質が情報を伝達する。

- (1) 文中の (ア) ～ (イ) に適する語を入れよ。
- (2) シナプス伝達には早い成分と遅い成分がある。2 種類の受容体の内、早いシナプス伝達を生じるのはどちらの受容体か。
- (3) 下線部のように、情報伝達物質が受容体に結合することにより細胞内で新たに産生され、細胞の機能などに影響を及ぼす情報伝達物質を何と呼ぶか。

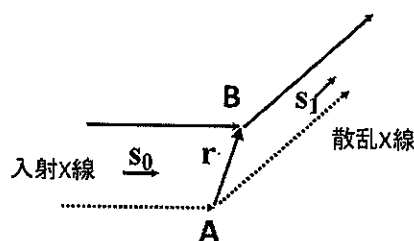
物理化学（問題用紙は全2枚である）

- A. 溶液中において、タンパク質Aおよびタンパク質Bが $A + B \rightleftharpoons AB$ の平衡状態によりAB複合体と共存している。この平衡時の関係により解離定数 K_D を定義し、Scatchard plotにより K_D を求める方法を説明せよ。

- B. 電子によるX線の回折理論について、空所（１） - （５）に適当な言葉、或いは式を与えよ。

分子にX線をあてて個々の原子からの散乱を考えるために、X線が直接散乱を受ける電子から発生する波の干渉を考える。振動する電場に置かれた荷電粒子は電場によって強制振動する。そして荷電粒子が振動するとX線が発生する。電子によるこの種のX線の散乱は（１）散乱と呼ばれており、コンプトン散乱と異なり波長の変化が（２）。ここでは個々の電子による散乱波の合成を考える。

X線の波長は十分に短いので、２つの波の行路に小さな差があることの影響を受ける。ただし検出点が遥か遠方にあるので、距離の差は観察方向を表すベクトル s_0 および s_1 へのABベクトル r の投影として表すことができる（ベクトル s_0, s_1 の絶対値は1）。つまり、A点を通る



波に比べて B 点を通る波の行路は、（３）だけ短い。（３）を使用すると、A 点を通る波と B 点を通る波の位相差は、波長 λ を用いて（４）となる。これを使用すると、入射波を $\Psi(t, x) = E_0 \exp\{2\pi i(\nu t - x/\lambda)\}$ とした場合に、A, B 点に存在する電子の散乱を考えると s_1 方向の合成波は（５）と書ける。ただし、 E_0 は振幅、 ν は振動数であり、 $\Psi(t, x)$ は時間 t と位置 x （A, B 点から見て遥か遠方にある）の関数である。

- C. 以下の設問（１），（２）に答えよ。

（１）酵母由来 NAD 依存型イソクエン酸エステルの脱水素酵素による酸化速度は、 k を反応速度定数として以下のようにかける。

$$\text{速度} = k [E] [S]^4 [A]^2 [N]^2 [Mg^{2+}]^2$$

ここで、E, S, A, N, Mg^{2+} はそれぞれ酵素、基質、AMP, NAD, マグネシウムイオンを表し、 $[E]$, $[S]$, $[A]$, $[N]$, $[Mg^{2+}]$ はそれぞれの濃度を表す。全反応の次数はいくつか？

（問題紙は次ページに続く）

(2) 全反応次数が m である速度定数の単位は何か? (濃度), (時間) を用いて表せ.

- D. 量子論で重要となる de Broglie (ド・ブローイ, ド・ブロイ) の式がある. これは, 物質が電磁波と同じく波の性質を持つことを提唱したものであるが, その式を書け. また, その式から, なぜ目に見える物質では波としての性質が観測されないかを説明せよ.
- E. 分子軌道法(LCAO)について知るところを, 結合性軌道と反結合性軌道の違いと化学結合との関連について触れながら, 図を用いて説明せよ.
- F. 酸素分子について, その電子配置を記述せよ. また, 酸素分子がなぜ常磁性を有するのか説明せよ.
- G. 赤外分光は, どのような分子振動を検出するものかを説明し, 具体的な応用についても述べよ.

薬理学

(下欄の薬物群の各薬物名は、A～Cまでの問題を通して、1回のみ使用可)

- A. 問1. ドパミンおよびセロトニンによる情報伝達について、ドパミン受容体およびセロトニン受容体を、それぞれ、サブタイプごとに分類し、それらの細胞内情報伝達について簡潔に答えよ。すなわち、Gタンパク質共役型受容体の場合は共役する主たるGタンパク質(Gs, Gi/o, Gqのいずれか1つ)を、イオンチャネル内蔵型受容体の場合は内蔵するイオンチャネルがカチオンチャネルであるかアニオンチャネルであるかについて答えよ。
- 問2. シナプス領域におけるドパミンおよびセロトニンの不活性化機構について、関連する酵素およびトランスポーター名をあげ、200字以内で説明せよ。
- 問3. 問1および問2で答えた受容体あるいはトランスポーターのいずれかに作用して薬効を示す薬物を下欄の薬物群から8つ選び、各々の薬物が作用する受容体あるいはトランスポーターを答えよ。受容体に作用する薬物の場合は作用する受容体サブタイプおよび作用様式(アゴニストであるかアンタゴニストであるかなど)についても答えよ。さらに、各薬物の臨床適用(どのような疾患の治療に用いられるかを15字以内で簡潔に、例:抗不安薬, 抗てんかん薬, 心不全治療薬)についても答えよ。
- B. GABA_A受容体に作用する薬物のうち、下記の1)～5)に該当する薬物を下欄の薬物群から選び薬物名を答えよ。
- 1) GABA結合部位に結合してアゴニスト作用を示す。
 - 2) ベンゾジアゼピン結合部位に結合して抗不安作用(長時間型), 抗けいれん作用を示す。
 - 3) ベンゾジアゼピン結合部位に結合して抗不安作用(短時間型)を示す。
 - 4) ベンゾジアゼピン類とは化学構造が異なるがベンゾジアゼピン結合部位に作用して催眠作用を生じる。超短時間型催眠薬である。
 - 5) GABA_A受容体分子の膜貫通領域に結合部位が存在すると考えられており、抗けいれん作用を示す。
- C. 高血圧の治療に用いられる薬物を下欄の薬物群から7つ選び、作用機序(作用部位や標的分子など), および副作用(類似の作用を示す他の薬物と比較して副作用が少ない場合にはその機序でもよい)について簡潔に(各薬物100字以内で)述べよ。

薬物群

アムロジピン	アリピプラゾール	エチゾラム
エナラプリル	カンデサルタン	グラニセトロン
ジアゼパム	シルニジピン	スマトリプタン
スピロノラクトン	ゾルピデム	タンドスピロン
ハロペリドール	フェノバルビタール	フルボキサミン
フロセミド	ブロモクリプチン	ムシモール
メチルドパ	モサプリド	レミフェンタニル

薬剤学 (問題は2ページある)

- A. 液体中での薬物の分解に関して、下記の () に正しい語句を入れよ。ただし、(カ) には、計算により求まる数値を答えよ。

1. 薬物 X が分解して分解物を生成するとき、その反応速度は見かけ上

$$v = \frac{d[X]}{dt} = -k[X]^p \quad (k \text{ は速度定数, } p \text{ は反応次数, } [X] \text{ は薬物濃度})$$

と疑 p 次反応式であらわせる。初期の濃度 X_0 の値が 2 倍になったとき、疑 0 次反応では半減期が (ア), 疑 1 次反応では半減期が (イ), 疑 2 次反応では半減期が (ウ) になる。

2. 一般には、分解速度は温度の上昇に伴って増加する。分解速度定数 k と絶対温度 T の関係は (エ) の式に従うことが知られており、下記の式であらわされる。

$$k = Ae^{-E_a/RT}$$

(A は頻度因子, R は気体定数 (8.3 J/K・mol), T は絶対温度 (K), E_a は (オ))
また、ある薬物の加速試験を行い、(エ) 式に基づいて反応速度定数 k の自然対数と絶対温度 T の逆数 ($1/K$) との関係プロットすると、直線関係が得られ、その回帰直線は

$$\ln k = 50.9 - 7400 \cdot (1/T)$$

* ($1/T$) の係数 7400 の単位は (K)

となった。この時、 E_a の値は (カ) J/mol である。

3. 実際の注射剤や点眼剤においては、種々の添加剤が加えられる。その一つとして緩衝剤が用いられるが、これらが酸や塩基として働き、触媒として反応は (キ) 酸-塩基触媒反応とよばれる。一方、溶液中の加水分解反応が水素イオン、水酸化物イオンによって触媒される反応は (ク) 酸-塩基触媒反応とよばれる。

- B. 薬物の吸収に関する記述の (ア) ~ (シ) に当てはまる語句を記せ。

1. 直腸下部以外の消化管 (胃, 小腸, 大腸) から吸収された薬物は、全身循環血に移行する前に (ア) を経て肝臓における (イ) を受ける。
2. 肝臓に移行した後、胆汁中に排泄された薬物が小腸で再び吸収を受け、肝臓に戻ることを (ウ) という。
3. 薬物の吸収は主に小腸で行われており、経口投与された薬物が胃から小腸へ移行する速度である (エ) およびそれにかかる時間である (オ) は、薬物の吸収に影響を及ぼす。食事の摂取により (エ) は (カ) する。
4. 薬物の消化管吸収にはトランスポーターが関与している。(キ)は、 β ラクタム系抗生物質やアンジオテンシン変換酵素阻害薬の吸収に寄与している。(キ)は、吸収上皮細胞膜近傍の微環境 pH により生じる (ク) を駆動力とする。
5. 小腸の吸収上皮細胞には様々な薬物を小腸粘膜から管腔内に能動的に排出 (分泌) するトランスポーターが存在する。シクロスポリンやジゴキシンは (ケ) により管腔内に排出されるために低吸収性である。(ケ)は、その分子内に ATP 結合領域を有し、ATP の加水分解エネルギーを利用して薬物を輸送する (コ) トランスポーターファミリーに属する。
6. セフェム系抗生物質セフジニルは (サ) と選択的にキレートを形成し、吸収が (シ) する。

- C. 薬物代謝に関する次の記述を読み、下記の問に答えよ。

肝臓における主要な薬物代謝反応は、第一相反応と第二相反応に大別される。

第一相反応には、(ア) 反応、還元反応、(イ) 反応が含まれる。第二相反応は抱合反応であり、薬物自体あるいは第一相反応の生成物が基質となる。

脂溶性の高い薬物は、これらの反応により極性化され水溶性が増し、尿中や胆汁中に排泄され

やすくなる。

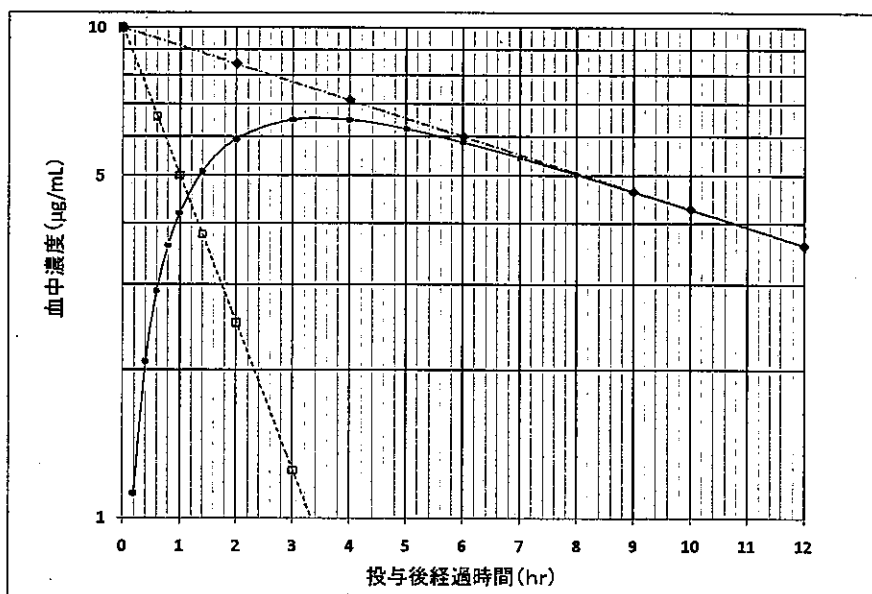
(ア) 反応に関与する代表的な酵素にシトクロム P-450 や (ウ) がある。(ウ) のある分子種の遺伝的多型による活性低下は、魚臭症候群の原因である。これらの酵素はいずれも細胞小器官である (エ) に局在し、細胞分画により (オ) に回収される。

抱合反応に関与する酵素のうち、(カ) はフェノール性およびアルコール性水酸基や芳香族カルボン酸、芳香族アミンなど幅広い化合物を基質とし、多くの薬物の代謝に関与する。本酵素は (キ) が (ク) により (イ) されて生成した活性代謝物である SN-38 を基質とし、(a) 生成した抱合体は胆汁中に排泄される。

多くの場合、代謝反応により薬効が減弱したり消失したりするが、(キ) のように薬物によっては、(b) 投与される薬物自体は薬理活性を持たず、代謝反応後の生成物が薬理活性を示す場合がある。このような薬物を (ケ) という。

1. (ア) ~ (ケ) に該当する語句を答えよ。
2. 抱合反応に関与する (カ) 以外の酵素を2つ挙げよ。
3. 下線(a)の過程において、抱合体を肝実質細胞内から胆汁中に分泌する機能を有するトランスポーターを答えよ。
4. 下線(b)と同様に、がん原物質などが代謝されて反応性が高く毒性のある代謝物が生成することを何というか答えよ。

D. 薬物 X (50 mg) を静脈内に急速投与したとき、投与直後の血中濃度は $5 \mu\text{g/mL}$ 、血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、 $7.21 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。グラフの実線は、同一被験者に同じ薬物 X (100 mg) を経口投与した後の血中濃度を時間に対して片対数プロットしたものであり、破線 (---) は十分長い時間を経過して血中濃度曲線が直線になったところから時間 0 に外挿したものである。また、点線 (.....) は破線の値と実線の値の残差を時間に対してプロットしたものである。



る。この薬物の動態について次の問に答えよ。なお、この薬物 X の吸収および消失過程は線形 1-コンパートメントモデルに従うものとする。また必要であれば、次の数値を利用すること。 $\ln 2 = 0.693$, $\ln 3 = 1.10$, $\ln 5 = 1.61$

1. 薬物 X の全身クリアランスを求めよ。
2. 薬物 X の分布容積を求めよ。
3. 薬物 X を坐薬として同量 (100 mg) を投与したとき、分布容積はどうなるか。「小さくなる」、「大きくなる」、「変わらない」のいずれかで答えよ。
4. 一般に吸収速度定数 (k_a) > 消失速度定数 (k_e) を示す薬物が多いが、徐放性製剤や難溶性薬物は $k_a < k_e$ を示すことがある。このことを何現象というか答えよ。また、薬物 X はこの現象を示しているか否かも合わせて答えよ。
5. 薬物 X の吸収速度定数 (k_a) を求めよ。