

平成26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〕

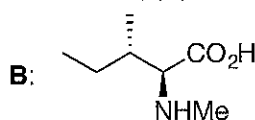
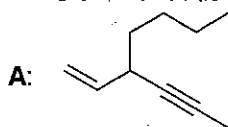
解答作成上の注意

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。
ただし、薬理学、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・基本的な反応 (問題は 2 ページある)

A. 次の各問に答えよ。

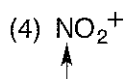
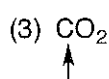
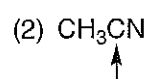
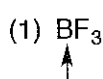
1. 次の化合物 **A** および **B** の IUPAC 名 (英語で記載せよ), ならびに化合物 **C** および **D** の構造式を記せ. なお, 化合物 **B** については不斉中心の絶対配置を *R/S* 標記で記せ.



C: 2-ethanoyl-5-(pentan-3-yl)benzonitrile

D: 1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one

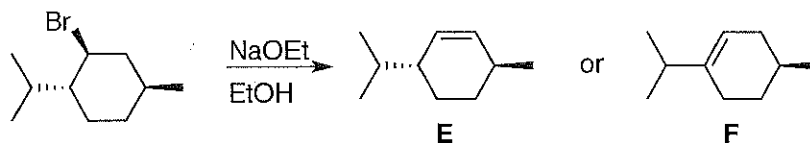
2. 次の化合物の矢印で記した原子について, 混成軌道の種類を記せ (例: sp^3).



3. 次の化合物において, 下線部の酸性度が高い順に不等号を用いて記せ.

(1) $\underline{CH_2}(CO_2CH_3)_2$ (2) $CH_3CO\underline{CH_2}COCH_3$ (3) $\underline{CH_3}COCH_3$ (4) $CH_3CO\underline{CH_2}CO_2CH_3$

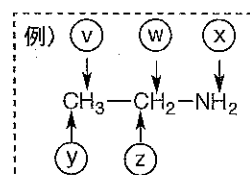
4. 次の反応において, **E** と **F** のいずれが主生成物となると考えられるか. その理由とともに記せ.



B. 化合物 **G** (分子式: $C_9H_{10}O_2$) は以下のスペクトルデータを示し, $NaBH_4$ と反応させると化合物 **H** (分子式: $C_9H_{12}O_2$) を与える. 次の各問に答えよ.

IR (CCl_4) ν 1682, 1604; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, (a)), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, (b)), 3.84 (s, 3H, (c)), 2.52 (s, 3H, (d)); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 196.7 (e), 163.4 (f), 130.5 (2C, (g)), 130.3 (h), 113.6 (2C, (i)), 55.4 (j), 26.3 (k).

1. 化合物 **G** の構造式を記せ. また, 1H NMR スペクトルの各シグナル (a ~ d) 及び ^{13}C NMR スペクトルの各シグナル (e ~ k) はそれぞれ, どの位置の水素及び炭素に該当するか, 右の例にならって記せ.



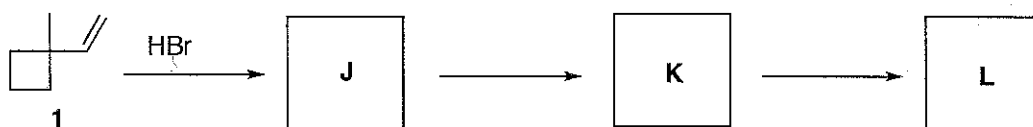
2. IR スペクトルにおける 1682 cm^{-1} 及び 1604 cm^{-1} の吸収は, それぞれ化合物 **G** 中に含まれるどの結合の振動に由来する吸収か, 下記の例にならって記せ.

例: 3100 (C-H 伸縮)

3. 化合物 **H** の構造式を記せ.

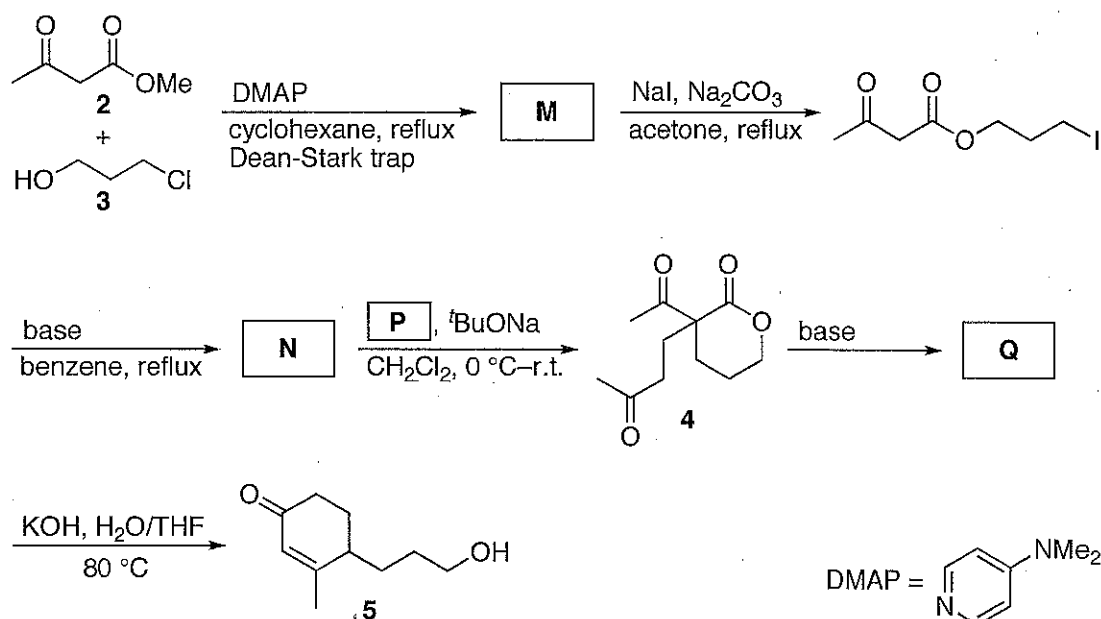
(次ページに続く)

C. 化合物 **1** と HBr が反応して化合物 **L** が生成する反応について、次の各問に応えよ。



1. この反応においては、**1** と HBr の反応でまず陽イオン中間体 **J** が生成する。**J** の構造を示せ。
2. **J** から生成する陽イオン中間体 **K** の構造を示せ。
3. **J** に比較して **K** はより安定であるが、その理由を立体効果および立体電子効果あるいは軌道相互作用に基づき説明せよ。
4. **L** は相対配置が異なる二種の立体異性体の混合物であり、マススペクトルにおいて、両立体異性体ともに強度のほぼ等しい二つの分子イオンピークが観察される。二種の立体異性体の構造をそれぞれ相対的な立体化学が分かるように示せ。ただし、鏡像異性体は考慮しない。
5. この反応は **1** から **J** が生成する過程が律速段階である発エルゴン（エネルギー放出）反応である。反応のエネルギー断面図（反応座標図）を描き、その図中に **1**, **J**, **K**, **L** を記号で表示せよ。

D. 以下の反応スキームに関する次の各問に答えよ。

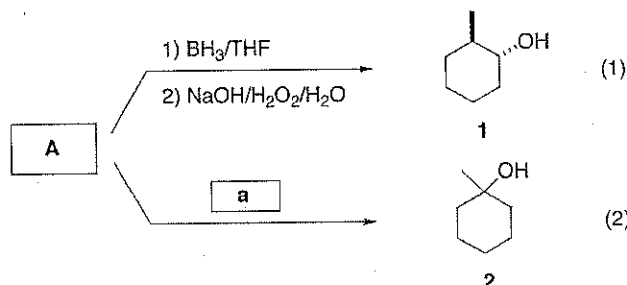


1. 化合物 **M**, **N**, **Q** および試薬 **P** (分子式: $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$) の構造式を書け。
2. 化合物 **2** と化合物 **3** を反応させる際の DMAP の役割を簡単に説明せよ。
3. 化合物 **2** と化合物 **3** を反応させる際に、溶媒としてシクロヘキサンを用いる理由を簡単に説明せよ。
4. 化合物 **4** から化合物 **Q** が得られる反応において、別の異性体の生成も考えられる。この異性体の構造を記すとともに、化合物 **Q** が選択的に得られる理由を簡単に説明せよ。
5. 化合物 **Q** から化合物 **5** が生じる反応機構を簡潔に示せ。

有機化学 II : 合成と反応

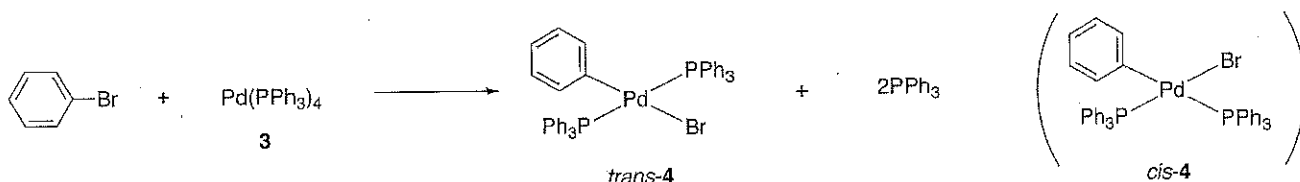
(問題は2ページある)

- A. 化合物 **A** をスキームの式(1)に示した条件で反応させると、立体選択的に生成物 **1** が得られた。一方、**A** を他の反応条件 **a** で反応させたところ生成物 **2** が得られた(式(2))。次の各問に答えよ。

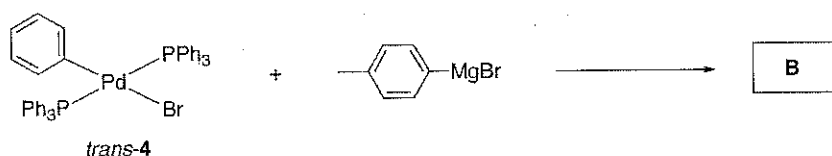


- 化合物 **A** の構造式を記せ。
- 式(1)の1)の反応は一般に何と呼ばれるか、その名称を記せ。
- 式(1)の反応において **1** が立体選択的に生成する機構を、遷移状態の立体化学がわかるように記せ。ただし、鏡像異性体は考慮しない。
- 式(2)の反応が進行する反応条件 **a** を記せ(ただし、複数の試薬が必要な場合はその全てを記し、多段階の反応が必要な場合は式(1)のように1), 2), などと区切って記すこと)。

- B. 臭化フェニルは **Mg** と反応し臭化フェニルマグネシウムを与える。この臭化フェニルマグネシウムは Grignard 反応剤として用いられる。臭化フェニルをパラジウム化合物である $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (**3**) と反応させると同様の反応が進行し、 PPh_3 分子が2分子脱離し **Pd** が臭化フェニルと反応した **Pd** 化合物 **4** が生成する。これについて次の各問に答えよ。



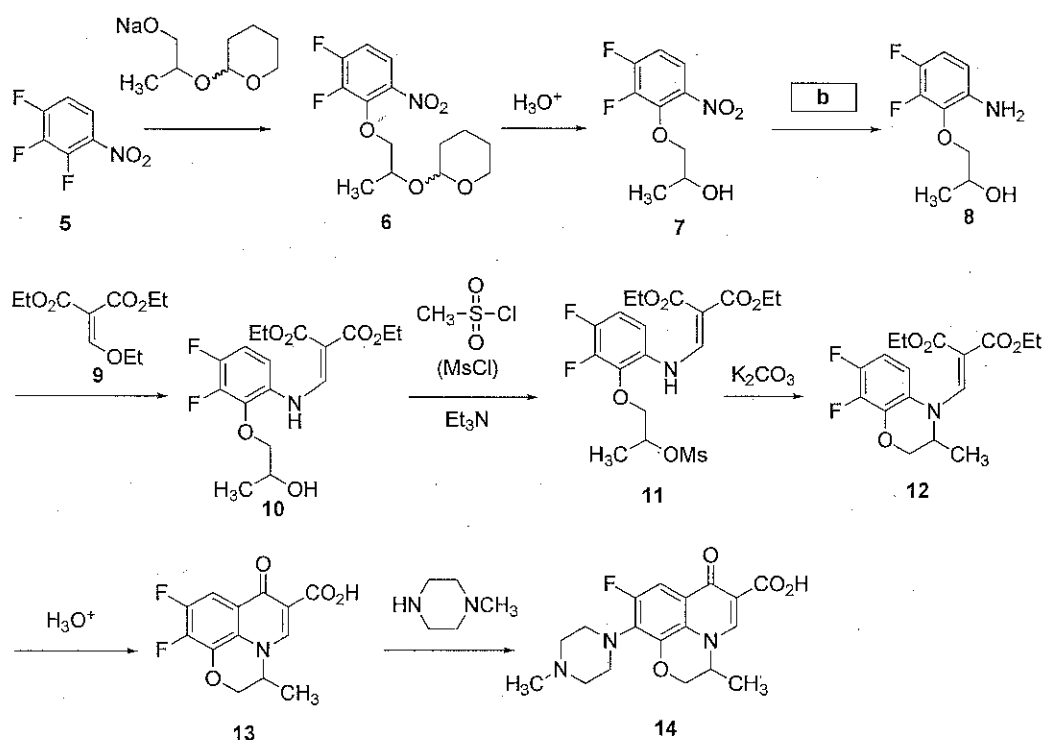
- Pd** 化合物 **4** は平面4配位の化合物であり、トランス体である。対応するシス体が生成することもあるが、なぜ *trans*-**4** が生成するのか考察せよ。
- cis*-**4** が *trans*-**4** に異性化するとしたら、どのような機構となるか考察せよ。
- trans*-**4** に臭化 *p*-トリルマグネシウムを反応させると、有機化合物 **B** が収率良く生成した。この化合物 **B** の構造式を記せ。

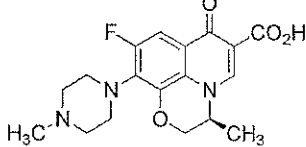


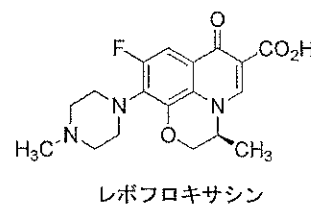
- 臭化フェニルと臭化 *p*-トリルマグネシウムとの反応は触媒量の化合物 **3** を用いても進行し、化合物 **B** が収率良く生成することが知られている。この反応の反応機構(触媒サイクル)を記載せよ。またこのような形式の反応は一般的に何と呼ばれているか記せ。

(次ページに続く)

C. 以下にニューキノロン系抗菌剤 **14** の合成経路を示す。次の各問に答えよ。



1. **6**→**7** の反応機構を記せ。
 2. **b** にあてはまる反応条件を記せ。ただし試薬は1つとは限らない。
 3. 化合物 **11** の NH の酸性度は高く、**11**→**12** の反応では比較的弱い塩基でも S_N2 反応が進行する。
この理由を述べよ。
 4. **12**→**13** の反応機構を記せ。
 5. 化合物 **13** に *N*-メチルピペラジンを反応させると、2つあるフルオロ基のうち一方のみが選択的に置換して **14** を与える。その理由を述べよ。
 6. ラセミ体 **14** はオフロキサシンと呼ばれるが、右に示す *S* 配置のエナンチオマーはより強い抗菌活性を示し、レボフロキサシンと呼ばれる。
上記合成経路によってレボフロキサシンを合成するために必要な試薬の構造式を記せ（立体化学も明記すること）。
- 



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 (b) 結合により連結している。各々のアミノ酸はカルボキシ基が結合した α 炭素と、それに結合する (c) 基、水素原子、特定の側鎖によって構成されている。側鎖の種類によって、アミノ酸は異なった化学的性質を持つ。例えば、極性の大きい側鎖により高親水性を示すアミノ酸のうち、中性 pH の条件でほとんどが正電荷を持つアミノ酸としては、分子量の小さい順に (d) と (e) がある。また、中性 pH において、(f) のイミダゾール基は約 10% が正電荷を持ち、その pK_a 値は約 (g) である。一方、中性 pH でほとんどが負電荷を持つアミノ酸としては、分子量の小さい順に (h) と (i) がある。

1. 文中の (a) ~ (i) に最適な語句あるいは数値を入れよ。
2. (f) はしばしば酵素の活性中心残基として見いだされるが、キモトリプシンの触媒反応における役割について簡潔に説明せよ。
3. あるタンパク質を精製する際に、その精製の過程が効果的かどうかを調べる方法を簡潔に述べよ。
4. 精製の際に使用されるカラムクロマトグラフィーの種類を2つ挙げ、その分離の原理を簡潔に説明せよ。

B. 糖代謝とその制御に関する以下の問いに答えよ。

解糖系には3つの実質的な不可逆反応が存在する。1つ目はグルコースを(a)に変換する反応であり(イ)により触媒される。2つ目は(b)を(c)に変換する反応であり(ロ)により触媒される。3つ目の反応は(d)をピルビン酸に変換する反応であり(ハ)により触媒される。これら3つの反応のうち、ATPを消費する反応は(ニ)つあり、ATPを産み出す反応は(ホ)つある。(ロ)、(ハ)はATPにより阻害を受ける。一方、(ロ)は肝臓と筋肉では異なる制御をうける。このうち肝臓でのみ受ける制御として(e)による活性化がある。

(イ)、(ロ)による反応の逆反応は糖新生においてそれぞれ(ヘ)、(ト)が触媒する。また、(ハ)による反応の逆反応は(チ)、(リ)による2つの反応に置き換えられている。(チ)による反応の生成物は(f)であり、(リ)は(f)を基質とし、(g)をエネルギーとして用いる。(チ)による反応は(h)により活性化され、細胞内小器官の(i)で起こる。生成した(f)は(i)の膜を通過できないため、(j)に還元され細胞質へ輸送されてから糖新生に利用される。(チ)による(f)の生成はクエン酸回路へ代謝中間体を供給する重要な働きも担っており、(ヌ)反応と呼ばれる。①ほとんどの臓器において糖新生は(a)の産生で終わるが、肝臓においては(ヘ)の触媒により(a)から遊離グルコースの生成まで進むことがある。

1. 文中の (a) ~ (j) 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) ~ (ヌ) にあてはまる最適な語句を記せ。(ニ)、(ホ) は数字である。
3. 下線部①に関して、ほとんどの臓器で糖新生が(a)の産生で終わる生理的意義および肝臓でグルコースが生成される生理的意義についてそれぞれ簡潔に述べよ。

【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. グリセルアルデヒド 3-リン酸
8. 1,3-ビスホスホグリセリン酸
9. ホスホエノールピルビン酸
10. 3-ホスホグリセリン酸
11. アセチル CoA
12. スクシニル CoA
13. マロニル CoA
14. オキサロ酢酸
15. 乳酸
16. アセトアルデヒド
17. AMP
18. ADP
19. ATP
20. GDP
21. GTP
22. UTP
23. 小胞体
24. ゴルジ体
25. ミトコンドリア
26. ペルオキシソーム
27. リンゴ酸
28. コハク酸
29. フマル酸
30. クエン酸

(次ページに続く)

C. 以下の問いに答えよ.

1. ユリ回路について下記のキーワードを用いて簡潔に説明せよ. 全てのキーワードを少なくとも1回は
用いること. 1つのキーワードを複数回用いても構わない.

【キーワード】 肝臓, 骨格筋, 乳酸, グルコース

2. 1分子の FADH_2 がミトコンドリア呼吸鎖において酸化される際に生じるプロトン駆動力は1分子の
 NADH が酸化される場合に比べて小さい. この理由を簡潔に説明せよ.
3. 以下の文中の (a) ~ (d) にあてはまる最適な語句を記せ. (c), (d) は括弧内の語句から選んで
記せ.

脂肪酸代謝の調節において重要な酵素である (a) はアセチル CoA からマロニル CoA の生成反応
を触媒する. (a) の活性はプロテインキナーゼである (b) による (c ; セリン, チロシン) 残
基のリン酸化で調節され, リン酸化により活性が (d ; 低下, 上昇) する.

4. 哺乳類のクエン酸回路において, スクシニル CoA のチオエステル結合の開裂と共役して形成されるヌ
クレオチドの名称を記せ.

D. ヘモグロビンの構造と調節に関する以下の問いに答えよ.

1. 酸素の貯蔵および運搬に関わるタンパク質であるミオグロビンとヘモグロビンは, 類似した構造と酸
素結合様式を示す. しかし, 一般的な組織における酸素分圧下での酸素親和性はミオグロビンの方が
圧倒的に高い. この差が何に由来するのか, 「酸素結合曲線」と「協同性」という2つのキーワードを
用いて簡潔に説明せよ.
2. 以下の文中の (a) から (d) に最適な語句を入れよ. また, (c) 効果の生理的意義について簡潔に
説明せよ.

生体内にはヘモグロビンの酸素親和性を調節する様々な機構が存在する. 例えば, (a) イオンと (b)
はヘモグロビンからの酸素の解離を促進する. このような酸素結合能の調節のことを1904年にこの
現象を述べた科学者の名前にちなみ, (c) 効果と呼ぶ. (a) イオンと (b) は, 酸素分子とは全く
異なる場所に結合することから, (d) エフェクターと呼ばれる.

3. ヘモグロビンを構成するサブユニットをコードしている遺伝子上の変異によって引き起こされる代表
的な疾患のうち1つを選択し, 疾患が起こるメカニズムについて簡潔に説明せよ.

生物科学 II (問題は 2 ページある)

以下の A～D の 4 題を解答せよ。

(解答用紙は 2 枚である。1 枚目に A と B, 2 枚目に C と D の解答を記入せよ。解答を記入しない場合も 2 枚とも記名して提出すること。)

A. 下記の文章を読み、問いに答えよ。

細菌に感染するウイルスは (a) と呼ばれ、複製されると宿主細胞を破壊して外部に脱出する場合がある。この過程を (b) と呼ぶ。一方ですぐには複製を開始せず、(c) 化と呼ばれる状態 (イ) でそのゲノムが宿主細胞に維持されるものも存在する。似たような状態 (ロ) でヒト細胞内で維持されるウイルスも存在し、そのようなウイルスは (d) ウイルス科に分類され、後天性免疫不全症候群を引き起こす (e) が含まれる。(d) ウイルスの感染による細胞ガン化の機構 (ハ) は、ウイルスゲノムが宿主細胞内で維持される機構と関連している。

1. (a) ～ (e) 内に入る言葉を答えよ。
2. 下線部 (イ) の状態がどのような状態かを説明せよ。
3. 下線部 (イ) の機構とトランスポゾンの働きを組み合わせると、細菌における薬剤耐性遺伝子の水平伝達機構の一端が説明できる。その仕組みを考察し、説明せよ。
4. 下線部 (ロ) の「似たような状態」が示す両者の共通点を簡潔に答えよ。
5. (d) ウイルスの生活環を下記のキーワードを用いて説明せよ。
キーワード：ウイルスゲノム, RNA, 逆転写酵素, LTR
6. 下線部 (ハ) の (d) ウイルスの感染による細胞ガン化の機構を説明せよ。

B. 下記の文章を読み、問いに答えよ。

近年、任意配列を認識して二本鎖 DNA を切断する人工制限酵素の作製技術が開発され、受精卵への mRNA 注入により酵素を発現させる手法によって、多様な生物種において特定遺伝子の破壊が可能となりつつある。

1. DNA の二本鎖切断が細胞内で修復される機構を説明せよ。
2. 任意配列で二本鎖 DNA の切断を誘発することにより遺伝子を破壊できる仕組みを説明せよ。

(次ページに続く)

C. 以下の1もしくは2の設問から1題を選択し答えよ。解答用紙には、選択した設問(1もしくは2)を記載すること。

1. 一般的に、細胞膜上に存在するI型の膜タンパク質はN末端側が細胞外、C末端側が細胞内に向かっている。その理由を考察して記せ。

2. 分子モーター(モータータンパク質)は、極性を持つ細胞骨格繊維に結合し、細胞の様々な機能を担っている。真核生物でみられるモータータンパク質の機能を1つ例に挙げ、その仕組みと役割を説明せよ。

D. 哺乳類の細胞構造に関する以下の問いに答えよ。

1. 光学顕微鏡の発明と改良によって細胞の微細構造の観察が可能となり、細胞内に存在する様々な構造体が発見された。しかし従来の光学顕微鏡の分解能は、通常 $0.2\mu\text{m}$ 程度が限界とされる。次の(ア)～(オ)の細胞内構造体のうち、大きさが光学顕微鏡の分解能を大幅に下回るものを一つ選び、その主な機能を1行程度で述べよ。

(ア) 核、(イ) リボソーム、(ウ) ミトコンドリア、(エ) 小胞体、(オ) ゴルジ体

2. 血液細胞の一つである赤血球では、成熟の過程で核、リボソーム、ミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体、中心体などの細胞内構造体が脱落する。これらの構造体を持たないことで、成熟赤血球においては生じ得ない事象を、次の(カ)～(シ)から選べ。ただし答えは一つとは限らない。

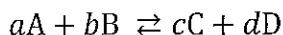
(カ) 細胞分裂、(キ) 染色体複製、(ク) ATPの産生、(ケ) mRNAの新規合成、(コ) タンパク質の新規合成、(サ) タンパク質のリン酸化、(シ) タンパク質の分解

3. 骨格筋では、細胞同士が融合して複数の核を持つ合胞体が形成されており、活動電位は筋線維を連続的に伝導する。一方、心筋では細胞同士は融合しておらず、心筋細胞は互いに介在板を介して連結している。したがって、心筋における活動電位の迅速な細胞間伝播は、ギャップジャンクション(ギャップ結合)の機能を必要とする。その細胞間伝播の機構を、ギャップジャンクションの機能をふまえて簡潔に説明せよ。

物理化学 (問題は2ページある)

A. 熱力学に関する、以下の設問 (1) ~ (5) に答えよ。必要であれば、物理量は各自で定義して用いよ。

- (1) 熱力学第一法則を説明せよ。
- (2) 熱容量, 比熱, エンタルピーを定義し, これらに関連づけて説明せよ。
- (3) エンタルピー変化量 ΔH の正負と, 発熱・吸熱の関係を示せ。
- (4) 熱力学第二法則は様々な表現ができるが, そのうち一つを示せ。
- (5) 物質 A - D による, 等温 (温度 T) での次の反応



に関して以下の問題 (ア) - (ウ) に答えよ。ただし, a - d は化学量論係数である。

(ア) A, B, C, D の標準化学ポテンシャルを $\mu_A^\circ, \mu_B^\circ, \mu_C^\circ, \mu_D^\circ$ としたとき, これらを用いて標準反応ギブズエネルギー $\Delta_r G^\circ$ を表せ。

(イ) 平衡定数 K を, T を使用して表せ。

(ウ) (イ) の結果を用い, ファンツホッフの式を平衡定数が温度依存であることをわかる形で示せ。

(エ) 温度と平衡定数の関係から標準反応エンタルピー $\Delta_r H^\circ$ および標準反応エントロピー $\Delta_r S^\circ$ を求める方法を答えよ。ただし $\Delta_r H^\circ, \Delta_r S^\circ$ は温度によらず一定とする。

B. 反応速度論に関する以下の設問 (1) ~ (2) に答えよ。必要であれば、物理量は各自で定義して用いよ。

- (1) 零次 (0 次) 反応である $A \rightarrow B$ における積分反応速度式は,
 $[A] = [A]_0 - kt$ と書ける。ただし, $[A]$ は A の濃度, $[A]_0$ は A の初濃度, k は零次 (0 次) 反応速度定数, t は時間である。
 - (ア) $[A]$ に対する反応速度のグラフを図示せよ。
 - (イ) t に対する $[A]$ のグラフを図示せよ。
 - (ウ) この反応の半減期を求める式を求めよ。
- (2) 一次反応とは, 反応速度が反応物の濃度に一次で依存するものである。一次反応において半減期 $t_{1/2}$ が反応物の初濃度に依存しないことを示せ。

(次ページに続く)

- C. 電磁波について以下の設問 (1) ~ (2) に答えよ.
- (1) 光学活性物質中をある種の電磁波が通過するとき、旋光分散 (旋光性) や円二色性といった現象が見られる. 物質とどのような相互作用の結果、両現象が起こるのかを述べよ.
- (2) 核磁気共鳴により有機化合物の同定や構造解析が行われる. これにはどのような電磁波が用いられるか、また得られる情報を 2 つ挙げて、それらがどのように解析に用いられるのか、答えよ.
- D. 古典論で説明が出来ない光電効果のコンプトン効果について、古典論で説明できない理由、および量子論から説明を書け. また、物質の粒子性と波動性をつなぐドブロイの式を書き、電子とゴルフボールの 2 つを例として、それぞれの粒子性と波動性について、述べよ.
- E. パウリの排他原理とフントの規則について、酸素原子の電子配置を例として、図と文章により説明せよ. さらに、酸素分子がなぜ常磁性を有するのか、電子配置を基に図と文章により説明せよ.
- F. 長さ L の範囲で 1 次元方向 (x 方向) に自由に動くことのできる分子を想定した 1 次元箱型ポテンシャルモデルの波動方程式を書き、規格化された波動関数と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 $U(x)$ は、
- $$0 \leq x \leq L \text{ の時, } U(x) = 0$$
- $$x < 0, x > L \text{ の時, } U(x) = \infty$$
- とする.
- このモデルを用いて、ヘキサトリエンのような共役分子の π 電子のエネルギー準位を近似した場合の分子の長さや吸収波長との関係について説明せよ.

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回のみ使用できる。
各問に対して最も適切な薬物名を答えること)

- A. 問1. アセチルコリン受容体をサブタイプごとに分類し、それらの情報伝達について、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チャネルを流れる主たるイオンとその流れが内向き (流入) であるか外向き (流出) であるかについて答えよ。
- 問2. 問1で答えた受容体の主たる作用標的である薬物を下欄の薬物群から3つ選び、各薬物について、作用機序 (作用する受容体サブタイプ, 作用薬か拮抗薬か, 臨床適用につながる薬理作用) と臨床適用を答えよ。
- B. パーキンソン病治療薬, アルツハイマー病治療薬, 抗うつ薬, 鎮痛薬 (消炎鎮痛薬を含む), および, レニン-アンギオテンシン系に作用する高血圧治療薬として用いられる薬物を下欄の薬物群から, それぞれ3つずつ選び, 各々の薬物の主たる作用標的分子を答えよ. 主たる作用標的は複数の場合もある. また, 作用標的分子が受容体で, サブタイプが複数存在する場合はそのサブタイプも答えよ。
- C. L型Ca²⁺チャネルを主たる作用標的とする薬物を下欄の薬物群から3つ選び, 3つの薬物の心血管系に対する作用の相違点を明確にしつつ, これら薬物の臨床適用とその薬理作用機序を述べよ。

薬物群

アムロジピン	アリスキレン	エナラプリル
エンタカポン	ガランタミン	ジルチアゼム
セレギリン	タリペキソール	デュロキセチン
ドネペジル	トラマドール	ピレンゼピン
ピロカルピン	フェンタニル	フルボキサミン
ベクロニウム	ベラパミル	ミルタザピン
メマンチン	ロキソプロフェン	ロサルタン

薬 剤 学 (問題は2ページある)

A. 物質の物理化学的性質に関する以下の問いに答えよ。

1. 以下の記述の (a) ~ (m) に当てはまる語句または値を記せ。

(1) 分散系について、固体微粒子が水中あるいは油中に分散している系を (a) と呼ぶ。一方、液体微粒子が相互に溶け合わない第2の液体中に分散している系を (b) と呼ぶ。特に後者に関して、水滴が油中に浮かんでいる場合を (c) 型の (b) という。(b) の系を安定化させるためには、(d) などをこれらの系に添加し、粒子表面に吸着させる。(d) は、その分子内に親水基と疎水基を有するものであるが、この親水性(親油性)の程度を数量的に表したのが (e) 値であり、親水基が大きくなればこの値は (f) なる。

(2) クエン酸水和物および白糖の 25°C における臨界相対湿度 (CRH) は、それぞれ 70.0% および 85.0% である。エルダーの仮説が成り立つとすると、両者を 2:1 (クエン酸水和物:白糖) で混合した試料の CRH (%) はおよそ (g) となる。

(3) 半固形製剤において、横軸にせん断応力、縦軸にせん断速度の関係をプロットして得られるグラフを (h) という。両者の関係が原点を通る直線になる場合を (i) 流動といい、本直線の傾きの逆数から (j) が求まる。流動曲線が原点を通らない場合は、(k) 流動や (l) 流動と呼ばれるが、特に (k) 流動においては、流動が起こっている際の傾きは一定である。この際、流動が起こり始めるせん断応力の値を (m) という。

2. 弱酸性薬物 ($\text{pK}_a = 5.0$) の $\text{pH} = 3.0$ における溶解度が 0.5 mg/mL である。溶解度がおよそ 1 mg/mL 、及び 50 mg/mL となる pH を求めよ。

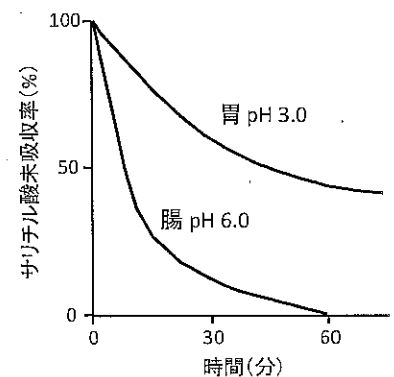
B. 薬物の吸収に関する以下の記述を読み、下記の問いに答えよ。

消化管からの主な薬物吸収は (ア) により行われるが、(イ) による吸収も行われる。(ア) による吸収では、吸収速度が薬物の上皮細胞膜内外の濃度勾配と吸収粘膜の (ウ) に比例する。薬物の多くは弱電解質であり、脂溶性の高い非イオン形分子が (ア) で吸収されるため、吸収部位における薬物の解離によって変化する脂溶性の違いが吸収に大きく影響する。このような考え方を (エ) という。また、薬物の吸収は、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 (オ) およびそれにかかる時間である (カ) の影響を受ける。食事の摂取により (オ) は (キ) する。小腸に分布する血液は (ク) を経て肝臓内に入った後に全身に循環する。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、肝臓に戻ることを腸肝循環という。

1. (ア) から (ク) に当てはまる語句を記せ。

2. 下線部の腸肝循環が行われる薬物を3つ挙げよ。

3. 右図のように、 $\text{pH} 3.0$ での胃からのサリチル酸 ($\text{pK}_a 3.0$) の吸収は、非解離形の割合が高いにもかかわらず、 $\text{pH} 6.0$ での小腸からの吸収よりも遅い。この現象がおこる理由を述べよ。

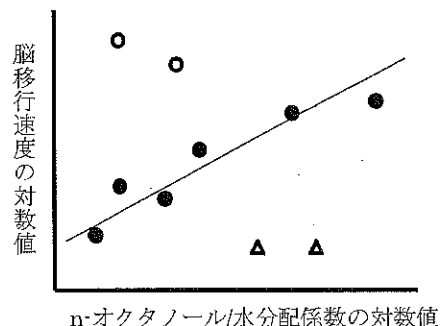


C. 薬物の脳移行に関する以下の問いに答えよ。

1. 以下の記述の（ア）～（カ）に当てはまる語句を答えよ。

一般に脳組織の薬物濃度は（ア）を介した薬物の透過速度に支配されていると考えられている。（ア）の実体は（イ）を構成する内皮細胞であり、細胞同士の接着面をつなぐ（ウ）により筒状の構造となっている。このため、（エ）の高い薬物のほうが低い薬物に比べて脳に移行しやすい。

右の図は物質の脳移行速度の対数値と n -オクタノール/水分配係数の対数値との関係を示したものである。●で示す物質は（オ）で脳に移行する可能性が高い。一方、○や△で示す薬物は（オ）以外の特殊な機構として、吸着やレセプターを介する（カ）やトランスポーターの関与が考えられる。



2. パーキンソン病治療薬であるレボドパは、○で示すような図中の直線より上方に位置する代表的な薬物である。その輸送に働くトランスポーターはどれか。1つ選べ。
 - a. グルコーストランスポーター b. モノアミントランスポーター
 - c. モノカルボン酸トランスポーター d. アミノ酸トランスポーター
 - e. オリゴペプチドトランスポーター f. ヌクレオシドトランスポーター
3. △で示すように、図中の直線より下方に位置する薬物の輸送に働くトランスポーターを1つ答えよ。
4. △に該当する薬物を1つ答えよ。

D. ある患者に 100 mg の薬物 A を急速静脈内投与したところ、AUC は 25 mg·hr/L と算出された。またこのとき、最終的な尿中未変化体排泄量は 25 mg であった。薬物 A は血中では 80% が蛋白結合しており、肝のみで代謝され、未変化体、代謝物ともすべて尿中に排泄されることがわかっている。また、この患者の肝血流量は 84 L/hr とする。薬物 A の体内動態は 1 コンパートメントモデルに従うとして、以下の問いに答えよ。有効数字は 2 桁とし、単位を示すこと。

1. 薬物 A の全身クリアランスを求めよ。
2. 薬物 A の肝クリアランスを求めよ。
3. 薬物 A を経口投与したときのバイオアベイラビリティを計算せよ。なお、消化管での吸収率は 80% とする。
4. Well-stirred model を仮定して、薬物 A の肝固有クリアランスを計算せよ。
5. この患者の肝機能が低下し、肝血流量が 1/2、肝固有クリアランスが 1/3 に低下したとき、全身クリアランスは何%低下するか答えよ。
6. 薬物 A を繰り返し経口投与し、平均血中濃度が 5 mg/L になるようにしたい。12 時間毎に投与するとき、1 回あたりの投与量を求めよ。