

平成 27 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]

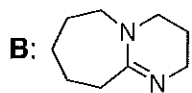
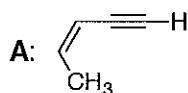
解答作成上の注意

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.

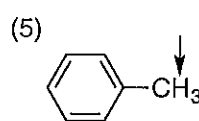
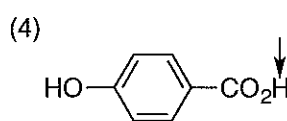
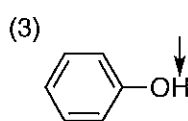
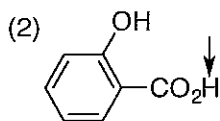
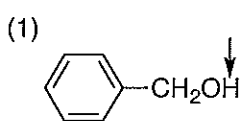
1. 次の化合物 **A** および **B** の IUPAC 名 (英語で記載せよ), ならびに化合物 **C** および **D** の構造式を書け.



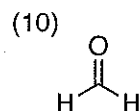
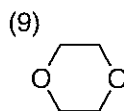
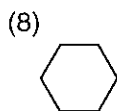
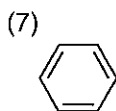
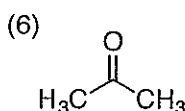
C: 2,4-dihydroxy-6-pentylbenzoic acid

D: (3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihydroxy-1-cyclohexene-1-carboxylic acid

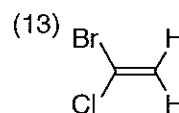
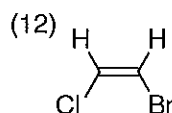
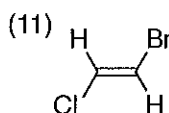
2. 次の化合物 (1) ~ (5) について, 矢印で示した水素の酸性度が高いものの順に左からその番号を並べよ.



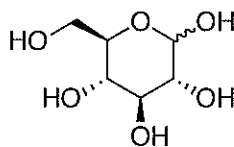
3. 次の化合物 (6) ~ (10) について, ^1H NMR においてシグナルがより低磁場に観測されるものの順に左からその番号を並べよ.



4. ^1H NMR において, 次の化合物 (11) ~ (13) の 2 つのプロトン間の結合定数はそれぞれ異なる. どのように異なるか説明せよ.



5. 水中において D-グルコース (下図) は主に 2 つの立体異性体として存在する. これら 2 つの立体異性体の安定配座をそれぞれ図示し, それぞれの配座が安定である理由を立体効果・立体電子効果に基づき説明せよ.

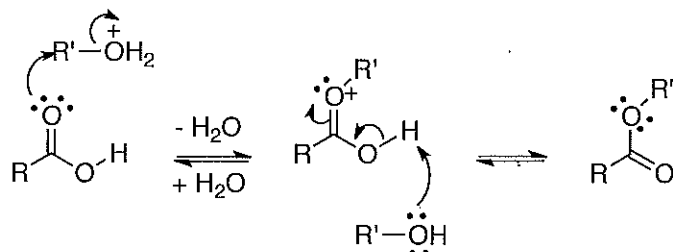


B. カルボン酸 (RCO_2H) に関する次の各問に答えよ.

1. カルボン酸は分子量の類似したエーテルやアルコールに比較して一般に沸点が高い. その理由を構造式を用いて説明せよ.
2. カルボン酸のカルボキシ基部には主に 2 つの安定配座が存在する. その 2 つの配座の構造を示せ.

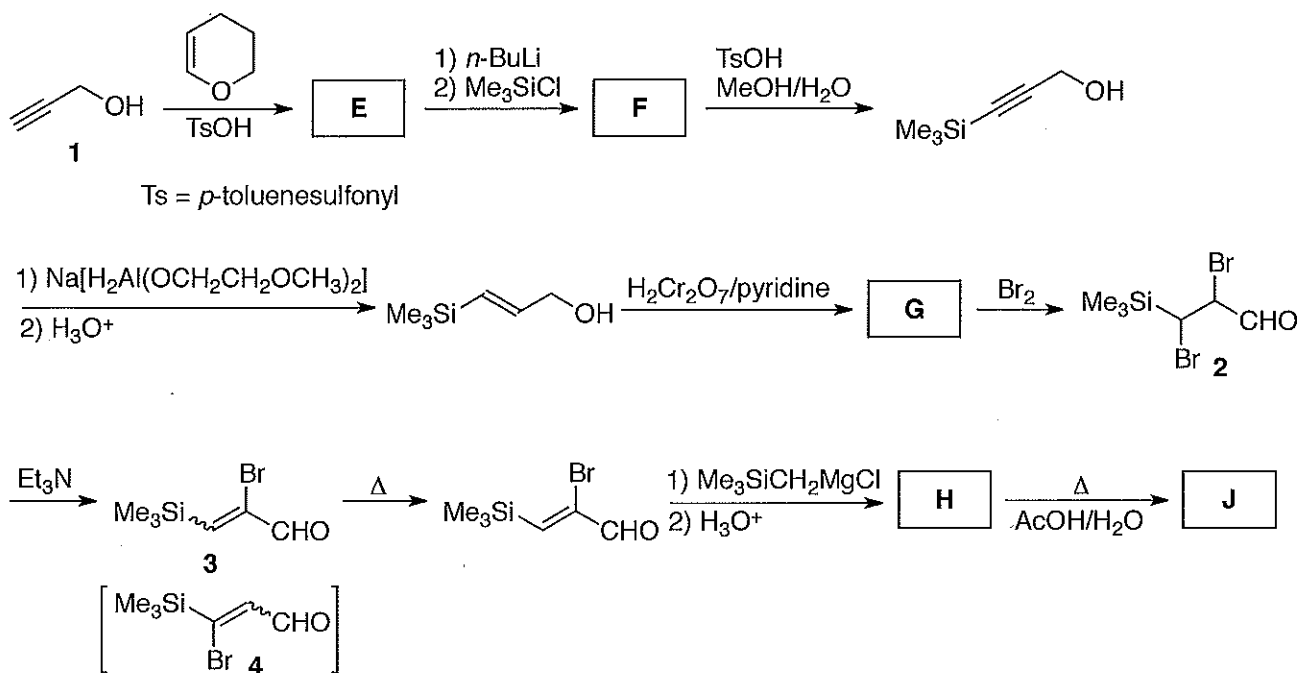
(次ページに続く)

3. 上で答えた2つの配座は水中では容易に相互変換する。その相互変換機構を示せ。
4. 下図に示すアルコール (R'OH) とカルボン酸 (RCO₂H) から酸触媒でエステル (RCO₂R') が生成する機構は正しいか否かを答え、もし正しくない場合には、正しい反応機構を示せ。



5. オルトエステル [(R'O)₃CR] は、例えばオルトギ酸エチル [(EtO)₃CH] のように安定に存在しうるが、酸触媒下でのエステルとアルコール (R'OH) の反応では通常合成できない。その理由を述べよ。
6. カルボン酸とジアゾメタン (CH₂N₂) の反応生成物を反応機構とともに示せ。

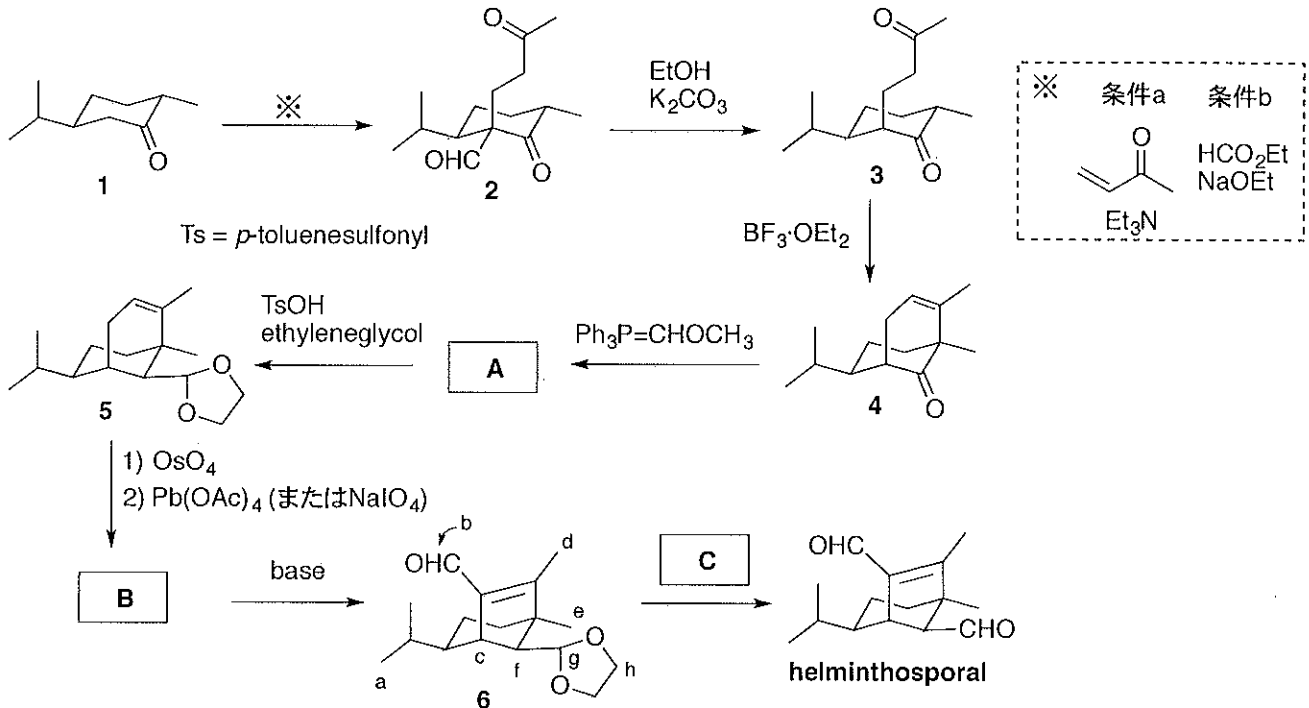
C. 以下の反応スキームに関する次の各問に答えよ。



- 化合物 E~H, J の構造式を書け。
- プロパルギルアルコール 1 を化合物 E に変換する理由を説明せよ。
- 化合物 2 の構造を立体化学が分かるように記し、その異性体が立体選択的に生じる反応機構を説明せよ。
- 化合物 2 からの脱臭化水素において、位置選択的に化合物 3 が得られ、化合物 4 は生じない。この位置選択性の理由を説明せよ。

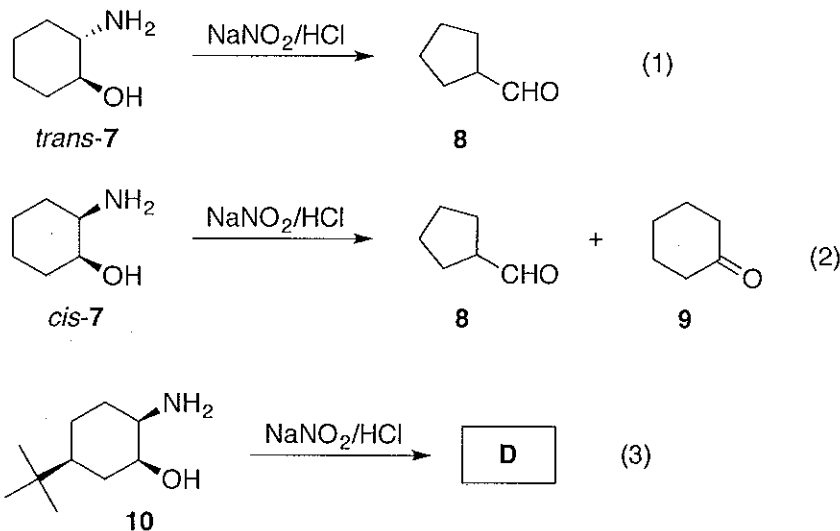
有機化学 II (反応と合成) (問題は2ページある)

A. 以下に helminthosporal の合成経路を示す。次の各問に答えよ。



- 1→2 の合成では、条件 a と b の 2 つの反応 (※印) を用いるが、その順番が重要である。どちらを先に行うべきかを記し、またその理由を述べよ。
- 3→4 の反応では、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ をルイス酸として用いている。この反応機構を記せ。ただし $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ は LA と表記して良い。
- 化合物 A, B の構造式を記せ。
- 化合物 6 は $^1\text{H NMR}$ スペクトルにおいて、 δ 9.90 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 2.00 (s, 3H) に特徴的なピークを持つ。これらのピークが 6 の構造式中 a~h のどのプロトンに対応するか、9.90 → x のようにそれぞれ記せ。
- 試薬 C を記せ。ただし試薬は 1 つとは限らない。

B. *trans*-7 を式(1)に示した条件で反応させると、立体選択的に生成物 8 が得られた。一方、*cis*-7 を同様の条件で反応させたところ、生成物 8 と 9 が得られた (式(2))。次の各問に答えよ。

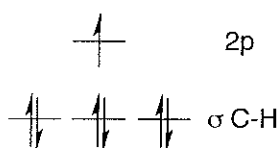


- 式(1)で **8** が生成する反応機構を、遷移状態の立体化学がわかるように記せ。
- 式(2)の反応において **8** と **9** の両方が生成するのは何故か。その理由をそれぞれの遷移状態の立体化学がわかるように説明せよ。
- 式(3)の反応で予想される主生成物 **D** の構造を記せ。また、**D** が主に生成すると考えられる理由を遷移状態の立体化学に基づき説明せよ。

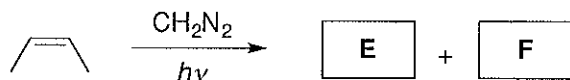
C. ジアゾメタン (CH_2N_2) を光で活性化した時にできるカルベンに関する次の各問に答えよ。

- このカルベンの一重項状態及び三重項状態の時の電子配置を下の例にならって示せ。

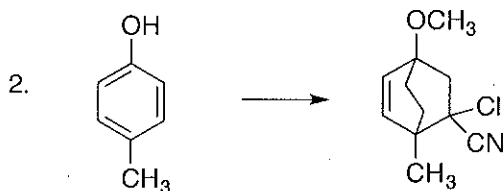
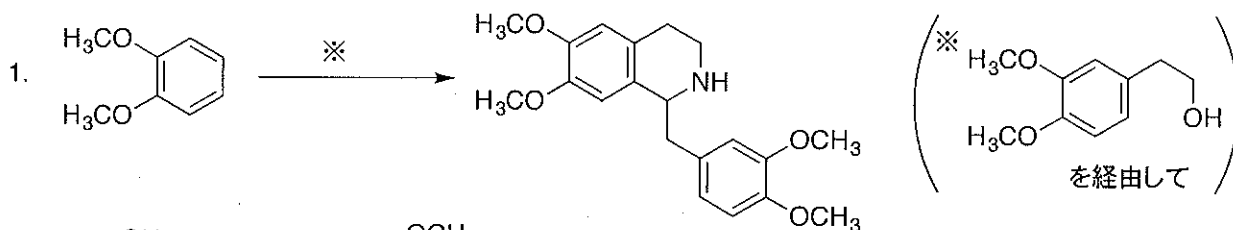
例) $\cdot\text{CH}_3$ (メチルラジカル)



- 下記の反応において、一重項状態のカルベンとの反応では単一の生成物 **E** が得られ、三重項状態のカルベンからは2種類の生成物 **E** と **F** が得られた。生成物 **E** 及び **F** の構造を反応機構とともに記せ。



D. 指示された出発物質と必要な有機化合物あるいは無機化合物から、次のそれぞれの化合物の合成経路を考えよ。



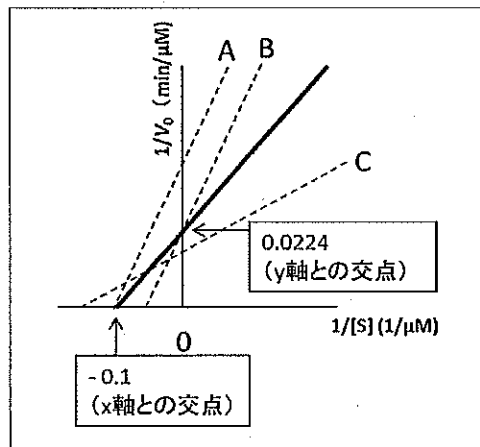
A. タンパク質とα-アミノ酸に関する以下の問いに答えよ。

1. 酸性アミノ酸の名称を二つ記せ。
2. pK_a が約 6.0 のアミノ酸の名称を記せ。
3. Anfinsen は、透析によって還元剤である 2-メルカプトエタノールと変性剤である尿素を取り除くと、変性されたリボヌクレアーゼの酵素活性が戻ることを見出した。この実験から導き出された最も重要な意義を説明せよ。
4. 以下の文中の (a) ~ (c) にあてはまる最適な語句を記せ。
 特異的な部位でのタンパク質切断（プロセッシング）はタンパク質を活性化させる手段の一つである。切断前の不活性な酵素のことを (a) と呼ぶ。血液凝固において、プロトロンビンは切断を受け活性化型のトロンビンとなる。その後、トロンビンは血漿中の可溶性タンパク質である (b) を切断し、不溶性の (c) に変換させる。
5. セリンプロテアーゼファミリーに属するキモトリプシン、トリプシンの基質特異性の違いを生み出す S1 ポケット構造について述べよ。

B. 酵素の反応速度論に関する以下の問いに答えよ。

ミカエリス・メンテンのモデルに従う酵素について考える。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 とすると、ミカエリス・メンテンの式は $V_0 = V_{max} \times (a)$ となる。

1. 文中の (a) にあてはまる最適な数式を記せ。
2. 基質濃度を K_M の 4 倍使用したときに、その反応速度は最大速度の何%となるか、その数値を記せ。
3. 実験的に得られた反応速度から K_M 値と V_{max} 値を算出するために、Lineweaver-Burk プロットが使用される。下図の太線で示した Lineweaver-Burk プロットから K_M 値と V_{max} 値を求めよ。単位も記載のこと。



4. 3. の酵素反応に競合阻害剤を添加した際の Lineweaver-Burk プロットは A, B, C のどの点線になるか記せ。
5. アロステリック酵素はミカエリス・メンテンの式に従わない。この理由を説明せよ。
6. 肝臓には同じ反応を触媒するヘキソキナーゼとそれよりも K_M 値の高いグルコキナーゼが存在する。これら二つの酵素が肝臓に存在する意義をこれら酵素の調節機構と K_M 値の違いを加味して説明せよ。

(次ページに続く)

C. 代謝とその制御に関する以下の問いに答えよ。

グルコースは解糖系によりピルビン酸へ変換され、この過程でATPが産生されると共にNAD⁺がNADHへ還元される。解糖系においてNAD⁺が還元されるのは(a)から(b)を産生する反応であり、(イ)により触媒される。(b)は(ロ)により(c)へ変換され、この反応において最初のATPが産生される。クエン酸回路においてNAD⁺がNADHへ還元される反応は(ハ; 2, 3, 4)個あり、このうち最初の反応を触媒する酵素は(ニ)であり、(ホ)が産生される。細胞内のNAD⁺量は限られているため、解糖やクエン酸回路を継続させるにはNADHからNAD⁺が再生される必要がある。NAD⁺は主にミトコンドリアにおいて(ヘ; 酸化リン酸化, β酸化経路)により産生するが、運動中の骨格筋のように酸素の量が制限されている条件下では、解糖系で生じたピルビン酸の一部は(ト)により(d)へ還元され、この際にNAD⁺が産生する。(ト)には骨格筋で主要なM型と心筋で主要なH型のアイソザイムが存在する。高濃度のピルビン酸により阻害を受けるのは(チ; M型, H型)である。

解糖系において最も重要な制御を受ける酵素である(リ)はフルクトース6-リン酸から(e)を産生する反応を触媒する。①肝臓において(リ)は二機能酵素が産生する(f)により(ヌ; 正, 負)に制御されている。(f)は糖新生経路において(ル)を負に制御する。骨格筋において(リ)の活性はpHの(ヲ; 上昇, 低下)により負に制御される。

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)～(ヲ)にあてはまる最適な語句を記せ。(ハ), (ヘ), (チ), (ヌ), (ヲ)は括弧内の語句から選んで記せ。
3. 下線部①に関して、肝臓において(リ)の活性が(f)により制御される生理的意義について述べよ。

【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. ジヒドロキシアセトンリン酸
9. 1,3-ビスホスホグリセリン酸
10. 2-ホスホグリセリン酸
11. ホスホエノールピルビン酸
12. 3-ホスホグリセリン酸
13. ピルビン酸
14. アセトアルデヒド
15. エタノール
16. 乳酸
17. アセチル CoA
18. スクシニル CoA
19. マロニル CoA
20. オキサロ酢酸
21. リンゴ酸

D. 以下の問いに答えよ。

1. ATPのミトコンドリア内膜を横切る輸送について、輸送タンパク質の名称を記せ。また、輸送機構の特徴について下記のキーワードを用いて簡潔に説明せよ。ただし、括弧内のキーワードはいずれか1つを選んで用いよ。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】ATP, ADP, マトリックス, 細胞質, (単輸送体, 共輸送体, 対向輸送体)

2. 以下の文中の(a)～(c)にあてはまる最適な語句を記せ。(b), (c)は括弧内の語句から選んで記せ。

呼吸鎖を構成する4つの酵素複合体のうち、プロトンポンプの機能を持たないものは(a)である。(a)は(b; NADH, FADH₂)の電子を電子伝達体(c; ユビキノン, ユビキノール, シトクロム c, 酸素)に受け渡す。

3. 以下の文中の(a)～(c)にあてはまる最適な語句を記せ。

脂肪酸分解や(a)が触媒するピルビン酸の酸化脱炭酸により産生するアセチル CoA は通常(b)と縮合しクエン酸回路に入る。飢餓状態や糖尿病では(b)が主に糖新生経路に使われるためアセチル CoA はクエン酸回路に入ることができず、(c)やD-3-ヒドロキシ酪酸, アセトンなどのケトン体の産生に廻される。

4. グリコーゲンホスホリラーゼはグリコーゲン分解の鍵となる酵素である。この酵素の反応に必要な補酵素の名称を答えよ。

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。

(解答用紙に A~D の問題番号を記載すること。)

A. 以下の文章の()に適切な言葉を下記の語群から選び、対応するアルファベットを記載せよ。

DNA 複製開始には、DNA 上の複製開始領域とその配列を認識して結合するタンパク質が必須である。前者を(1)、後者を(2)と呼び、1つの複製単位を(3)と呼ぶ。DNA 合成を司る酵素を(4)と呼ぶ。(4)は鋳型 DNA と(5)である 4dNTP を必要とするが、同様な反応形式をとる RNA 合成を司る酵素と異なり、 $\text{O}-\text{OH}-3'$ を有する(6)なくして新たな鎖を合成することができない。 $\text{O}-\text{OH}-3'$ の O に相当するものは DNA, RNA, タンパク質であり、環状 DNA の複製開始には通常(6)として RNA が用いられ、この合成酵素を(7)と呼ぶ。DNA 複製の伸長には、鋳型 DNA 鎖を開裂する必要があり、開裂させる酵素を(8)と呼び、(8)は通常 ATP 分解酵素である(9)活性を有する。

真核細胞染色体末端領域を(10)と呼ぶが、DNA は直鎖状であるので複製のたびに(10)末端の長さが短くなる。しかしながら、無限増殖を行うがん細胞では(10)末端が(11)によって修復される。(11)は(12)を含有する酵素で、(13)の一種である。修復反応の異常は重篤な疾患原因となる。例えば、早老症を呈する疾患である(14)は(9)遺伝子変異が原因である。また、紫外線照射による DNA 損傷を修復できない疾患として XP と呼ばれる(15)がある。

語群：

a テロメア, b レプリコン, c プライマー, d ヘリカーゼ, e ウェルナー症候群,
f イニシエーター, g DNA ポリメラーゼ, h レプリケーター, i テロメラーゼ,
j 逆転写酵素, k ATPase, l プライマーゼ, m 色素性乾皮症, n 基質, o RNA

B. 下記の文章を読み、問いに答えよ。

真核生物の遺伝子発現過程では転写に加えて、転写産物の(a)末端への(b)の付加、スプライシングによる(c)の除去など複数の反応が協調して起こる。協調性を担う機構の代表例に RNA ポリメラーゼ II (Pol II) C 末端部のリン酸化がある。ヒトでは Pol II C 末端に YSPTSPS の 7 アミノ酸残基が 52 回繰り返すリピート配列があり、その 2 番目と 5 番目の Ser 残基 (Ser2, Ser5) のリン酸化が他の反応に働くタンパク質と Pol II の結合を調節することで、転写と他の反応が協調して進行する。実際、そのリン酸化パターンは転写の開始時や伸長時で異なり、転写の開始時は Ser5 のリン酸化レベルが高く、伸長反応が進むと Ser5 のリン酸化は減少して Ser2 のリン酸化が亢進する。

(次ページに続く)

1. (a) ~ (c) を埋めよ.
2. 遺伝子発現過程で核内で起こる反応を上記に述べたもの以外で一つ挙げよ.
3. タンパク質の特定配列のリン酸化検出には部位特異的リン酸化抗体を用いた方法がある.
この方法の長所と短所を他のリン酸化検出法と比較して説明せよ.
4. 下線部の転写とリン酸化状態の関係を以下のクロマチン免疫沈降実験で調べることにした.
DNA と Pol II を化学的に架橋した後に細胞可溶化, DNA 断片化を行い, Pol II C 末端部のリン酸化 Ser2 もしくはリン酸化 Ser5 の抗体を用いた免疫沈降により, 各リン酸化型 Pol II とそれに結合した DNA 断片を回収する. この DNA 断片を鋳型とし, 遺伝子の各領域を特異的なプライマーを用いて PCR で増幅することで, リン酸化型 Pol II と各遺伝子領域の結合を検出する. この実験で下線部の解釈が導かれる実験結果はどのようなものか説明せよ.

C. 以下の a もしくは b 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(a もしくは b)を記載すること.

- a. ある細胞質タンパク質の遺伝子を改変し, 人工的に 2 つの細胞内選別シグナルを持たせたと仮定する. 一つは分泌タンパク質のシグナルであり, もう一つは核搬入(「核移行」または「核局在」とも言う)シグナルである. この遺伝子を細胞に発現させた場合, 発現したタンパク質の運命はどうか? あなたの考えとその理由を述べよ.
- b. 細胞は進行方向へ向かって突起を形成し移動する. この突起の形成には, 細胞骨格系タンパク質が働いている. どのような細胞骨格タンパク質が, どのような仕組みで脱重合を行い突起形成に役割を果たしているのか? その分子機構を説明せよ.

D. 次の文章を読み, 問いに答えよ.

細胞膜上の受容体は, リガンドと結合してエンドサイトーシスされたのち, 受容体の種類に応じて異なる細胞内の経路をたどる.

1. 受容体が再利用される場合と分解される場合について, それぞれ具体的な例をあげ, 受容体および結合したリガンドがたどる経路を説明せよ.
2. これらの経路における各細胞小器官の内部 pH の特徴とその意義について説明せよ.

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)～(3)に答えよ。必要であれば、物理量は各自で定義して用いよ。

室温において水溶性の薬物 B に関して、水に溶解する際の標準溶解エンタルピー変化 ΔH° を求めたいため、次のように考えた。実験は理想溶液で行われるとする。R は気体定数、T は絶対温度を表す。また、 $\ln X$ は X の自然対数である。

水溶液中での B の化学ポテンシャル $\mu_{B(\text{溶液})}$ は以下のように書ける。

$$\mu_{B(\text{溶液})} = \mu_{B(\text{溶液})}^\circ + RT \ln x_B \quad (\text{A-1})$$

ここで、 $\mu_{B(\text{溶液})}^\circ$ は溶液中での B の標準化学ポテンシャル、 x_B は溶媒に溶けている B のモル分率を表している。飽和溶液では平衡が成り立っているため、固体状態の溶質の化学ポテンシャル $\mu_{B(\text{固体})}^\circ$ と、溶液中の化学ポテンシャル $\mu_{B(\text{溶液})}$ は等しい。従って、溶解に伴う標準反応ギブズ自由エネルギー変化 ΔG° は

$$\Delta G^\circ = \mu_{B(\text{溶液})}^\circ - \mu_{B(\text{固体})}^\circ = -RT \ln x_B \quad (\text{A-2})$$

と導ける。これを利用すると次の(A-3)式が導け、実験的に ΔH° を求めることが可能となる。

$$\ln x_B = -\frac{\Delta H^\circ}{RT} + C \quad (C \text{ は定数とする}) \quad (\text{A-3})$$

- (1) 定圧変化におけるエンタルピー H の一般的な定義を、数式を使って簡単に説明せよ。
- (2) (A-3)式を導け。
- (3) (A-3)式を使用すると、標準溶解エンタルピー変化 ΔH° を実験的に求めることができる。その方法を簡潔に記述せよ。

(次ページに続く)

B. 反応速度論に関する以下の設問(1)～(3)に答えよ。必要であれば、物理量は各自で定義して用いよ。

Aが分解される n 次反応の微分型速度式を、以下のように表す。

$$v = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]^n$$

- (1) 積分型反応速度式を求めよ。
- (2) 半減期を求める式を導け。
- (3) 半減期から反応の次数を実験的に求める方法に関して簡潔に記述せよ。

C. 電磁波について以下の設問(1)～(3)に答えよ。

- (1) 分子による電磁波の吸光度に関して、ランベルト・ベールの法則(Lambert-Beer's law)がある。これは、入射光と透過光と吸光度の関係を表したものであるが、吸光度とはどのように定義される物理量か。
- (2) 物質と光の相互作用に関し、旋光性と円二色性という性質が観測されることがある。両者の違いがわかるように、それぞれの性質を簡潔に説明せよ。
- (3) 蛍光とリン光の特徴を挙げ、その違いについて電子のエネルギー状態を踏まえて説明せよ。

D. 水素原子の不連続な輝線スペクトルについて、ボーアモデルに基づき、適切な式と図を用いて説明せよ。ただし、以下の語句を全て含むこと。
電子の質量 m 、電子の電荷 e 、真空誘電率 ϵ_0 、プランク定数 h 、
リュードベリ定数 R_H 、バルマー系列、量子数

E. ヘリウム分子は存在しないが、ヘリウム分子イオンは存在できる。これについて、その理由を説明せよ。ただし、はじめに分子軌道法の原理を説明し、それを踏まえて説明すること。

E. ホウ素についての以下の問いに答えよ。

- (1) ホウ素原子の第一イオン化エネルギーは、ベリリウム原子よりも小さい。その理由について電子配置を用いて説明せよ。
- (2) ホウ素分子は常磁性を有するが、(1)と同様に電子配置を基に説明せよ。

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. 代謝あるいは再取り込みによる生理活性アミンの不活性化に関わる酵素あるいはトランスポーターに作用する薬物を下欄の薬物群から6つ選び、それら薬物の作用機序（作用標的分子を明らかにすること）および臨床適用を、下記の解答例にならって記せ。
- B. 生理活性アミンあるいは生理活性ペプチドの受容体に作用する薬物を下欄の薬物群から9つ選び、それら薬物の作用機序（標的となる受容体サブタイプも明らかにすること）および臨床適用を、下記の解答例にならって記せ。
- C. イオンチャネル（イオンチャネル内蔵型受容体は除く）に作用する薬物を下欄の薬物群から5つ選び、それら薬物の作用機序（作用標的分子を明らかにすること、Ca²⁺チャネルについてはL型、N型、T型のいずれのタイプかも明らかにすること）および臨床適用を、下記の解答例にならって記せ。

薬物群

アミオダロン	アンベノニウム	イミプラミン
エナラプリル	エンタカポン	オキシコドン
カルピドパ	カンデサルタン	クロルプロマジン
ジゴキシン	ジルチアゼム	シルニジピン
セレギリン	タリペキソール	タンドスピロン
ニトログリセリン	パロキセチン	ピレンゼピン
ベクロニウム	ペロスピロン	ミルタザピン
メキシレチン	リドカイン	リバスチグミン

解答例

ミルナシプラン

セロトニントランスポーターおよびノルアドレナリントランスポーターを阻害する。
うつ病の治療に用いる。

プロプラノロール

βアドレナリン受容体拮抗薬。高血圧、狭心症、不整脈の治療に用いる。

薬 剤 学

(問題は2ページある)

A. 界面活性剤およびエマルション製剤に関して下記の問いに答えよ.

1. エマルションの沈降がストークスの式に従うとき, 本製剤のクリーミングを防ぐ方法を2つ述べよ.
2. 下記の(a)~(e)に当てはまる語句を答えよ.

界面活性剤の親油部と親水部のバランスを表す指標は(a)値と呼ばれる. 親油性の高い方がこの値は(b), (c)型のエマルションを形成しやすい.(a)の値が4.0と12.0である2種の界面活性剤を1:2で混合した際, (a)の値はおよそ(d)となる. 非イオン性界面活性剤においては, 低温では親水基が水和して水中に溶存しているが, 温度上昇とともに脱水和してミセルサイズが大きくなり, 一定の温度以上の高温となると水中に溶解できずに二層分離がおこる. この温度を(e)という.

3. 界面活性剤の水溶液を考える. 気-液界面(表面)における単位面積あたりの界面活性剤の吸着量(Γ)の値は, 界面活性剤の濃度(C)と表面張力(γ) とすると, 下記の式で表される.

$$\Gamma = -\frac{1}{RT} \cdot \frac{d\gamma}{d \ln C}$$

なお, R と T は, それぞれ気体定数 ($8.3 \text{ J/mol} \cdot \text{K}$) と絶対温度 (K) を表す. このとき, 下記の問いに答えよ.

- (1) 上記の式の名称を答えよ.
- (2) 30°C の溶液において, 臨界ミセル濃度に達する直前の濃度における表面張力を界面活性剤濃度の自然対数に対してプロットした時, その傾きは, -0.115 N/m であった. このとき, 表面への最大吸着量を mol/m^2 の単位で求めよ.
なお, $1 \text{ (J)} = 1 \text{ (N} \cdot \text{m)}$ である.

B. 薬物の吸収・排泄に関する記述の (ア) ~ (コ) に当てはまる語句を答えよ.

1. 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 (イ) という. また (ア) による膜透過は (ウ) の法則に従い, 膜透過速度は濃度勾配に比例し, (エ) に反比例する.
2. 水酸化アルミニウムを含む制酸剤とノルフロキサシンを併用すると (オ) が形成されるため, 吸収が (カ) する.
3. 薬物の腎排泄は (キ), (ク), (ケ) の3つの異なる経路を考慮する必要がある.
4. Na^+ , Cl^- の (ケ) を抑制し尿中への排泄を増加させる薬物である (コ) は, 炭酸リチウムの (ケ) を促進し, 血中濃度を上昇させるため併用に注意を要する.

(次ページに続く)

C. 肝臓における薬物の消失に関する以下の設問に答えよ。

肝血流速度を Q 、薬物の流入濃度を C_{in} 、流出濃度を C_{out} とすると、肝臓における薬物の消失速度は以下の式で表される。

$$\text{消失速度} = Q \cdot (C_{in} - C_{out})$$

この時、

① $E = (C_{in} - C_{out})/C_{in}$ とすると、

肝クリアランス (CL_h) は、次のように表される。

$$CL_h = Q \cdot E$$

② 組織内および血管中の薬物が十分に攪拌されて濃度が均一であるという仮定にもとづいて、 CL_h を Q 、 fu (タンパク非結合型分率)、および ③ $CL_{int,h}$ を用いて表すことができる。

1. 下線①について、 E を何と呼ぶか答えよ。また、これについて簡単に説明せよ。
2. 下線②を仮定するモデルを何というか答えよ。
3. 下線③について、 $CL_{int,h}$ を何と呼ぶか答えよ。また、これについて簡単に説明せよ。
4. CL_h を Q 、 fu 、および $CL_{int,h}$ を用いて表す式を示せ。
5. 肝臓で代謝される薬物が (ア) 血流律速、(イ) タンパク結合非感受性の代謝律速、(ウ) タンパク結合感受性の代謝律速の3つに分類されることを、上の問4で示した式を用いて説明せよ。
6. 以下の薬物のうち血流律速のものはどれか。2つ選び記号で答えよ。
a. テオフィリン b. アンチピリン c. リドカイン d. フェニトイン
e. プロプラノロール f. ワルファリン

D. ある患者 (体重 50 kg) に薬物 A を用いて治療を開始したい。薬物 A の体内動態は1コンパートメントモデルに従うことがわかっており、血中濃度半減期は3時間、分布容積は0.25 L/kg 体重として以下の問いに答えよ。必要があれば、 $\ln 2 = 0.693$ として用いよ。

1. 薬物 A を最高血中濃度が 12 $\mu\text{g/mL}$ になるように静脈内に急速投与したいときの投与量を求めよ。
2. 薬物 A の消失速度定数を求めよ。
3. 問1で求めた投与量と同量を6時間毎に繰り返して投与する場合の蓄積率を求めよ。なお、蓄積率の算出には、以下の式を用いよ。(有効数字3桁)

$$\text{蓄積率} = \frac{1}{(1 - e^{-k_e \tau})}$$

e : 自然対数の底, k_e : 消失速度定数, τ : 時間

4. 問3の投与方法で繰り返し投与を続けたときの定常状態の最高血中濃度を求めよ。
5. 問4のときの最低血中濃度 (投与直前値) を求めよ。
6. この患者が炎症を起こし、分布容積が20%増大した。このとき全身クリアランスは変化しないとする。血中濃度半減期はどうか。「短くなる」、「長くなる」、「変わらない」のいずれかで答えよ。