

平成 31 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]

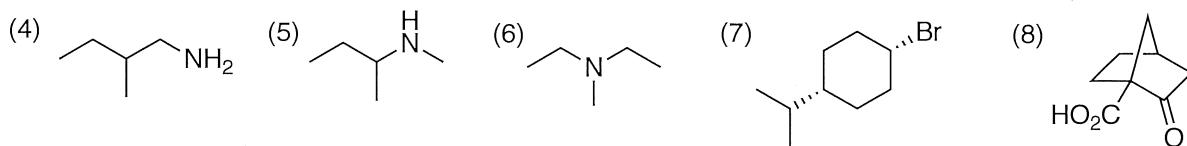
解 答 作 成 上 の 注 意

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・分析化学、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2ページある）

A. (1)～(8)に関する次の各間に答えよ。

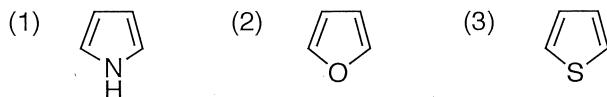
(1) 硝酸 (2) メチルカルベン (3) アジドイオン



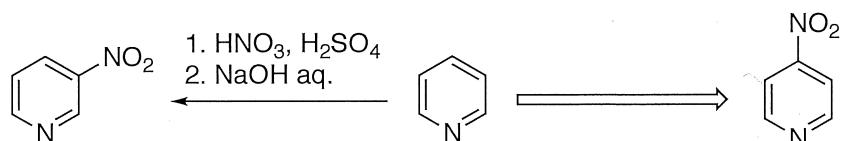
- (1)～(3)について、Lewis構造を記せ。
- (4)～(6)について、塩基性の強い順に不等号を用いて並べよ。
- (4)～(6)について、沸点の高い順に不等号を用いて並べよ。
- (4)～(6)の沸点の違いは、主にどのような要因によるか述べよ。
- (7)について、IUPAC名（英語）を記せ。
- (7)について、最安定配座を示せ。
- (7)について、ふね形配座の中で最も安定なものを示せ。
- 7で示したふね形配座について、C1-C2間のNewman投影式を示せ。
- (7)の<sup>1</sup>H NMRスペクトルにおいて、最も低磁場に観察されるプロトンの位置番号と、そのプロトンシグナルが有する結合定数の数を記せ。
- $\beta$ -ケトカルボン酸の脱炭酸反応は通常容易に進行するが、(8)は $\beta$ -ケトカルボン酸であるにもかかわらず脱炭酸反応が進行しにくい。その理由を説明せよ。

B. 次の各間に答えよ。

- 以下に示す3つの化合物について、芳香族求電子置換反応における反応性が高い順に不等号を用いて並べよ。また、その理由も述べよ。

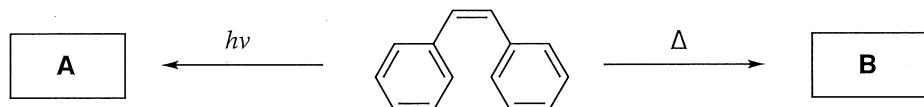


- 以下に示すように、ピリジンのニトロ化反応では、3-ニトロピリジンを主生成物として与えるため、4-ニトロピリジンを直接合成するのは難しい。ピリジンから4-ニトロピリジンを合成する方法を立案せよ（反応機構を提示する必要はない）。ただし、一工程とは限らない。



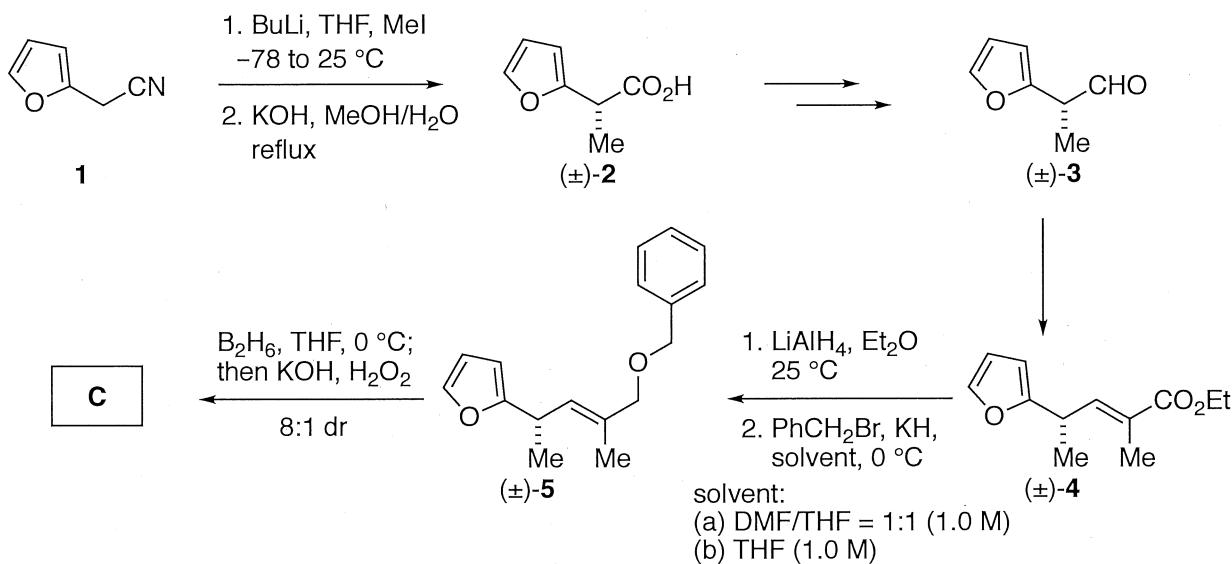
（次ページに続く）

3. 以下に示す不飽和化合物は、光反応及び熱反応により、それぞれ生成物 A 及び B を与える。生成物の立体化学を考慮して生成物 A 及び B の構造式を記せ。また、それぞれの反応機構を分子軌道の考え方に基づいて説明せよ。



4. アセトフェノンと過剰の臭素との反応を行なったところ、酸性条件及び塩基性条件ではそれぞれ異なる生成物を主生成物として与えた。主生成物として考えられる芳香族化合物をそれぞれ構造式で記せ。また、それらの反応機構も説明せよ。

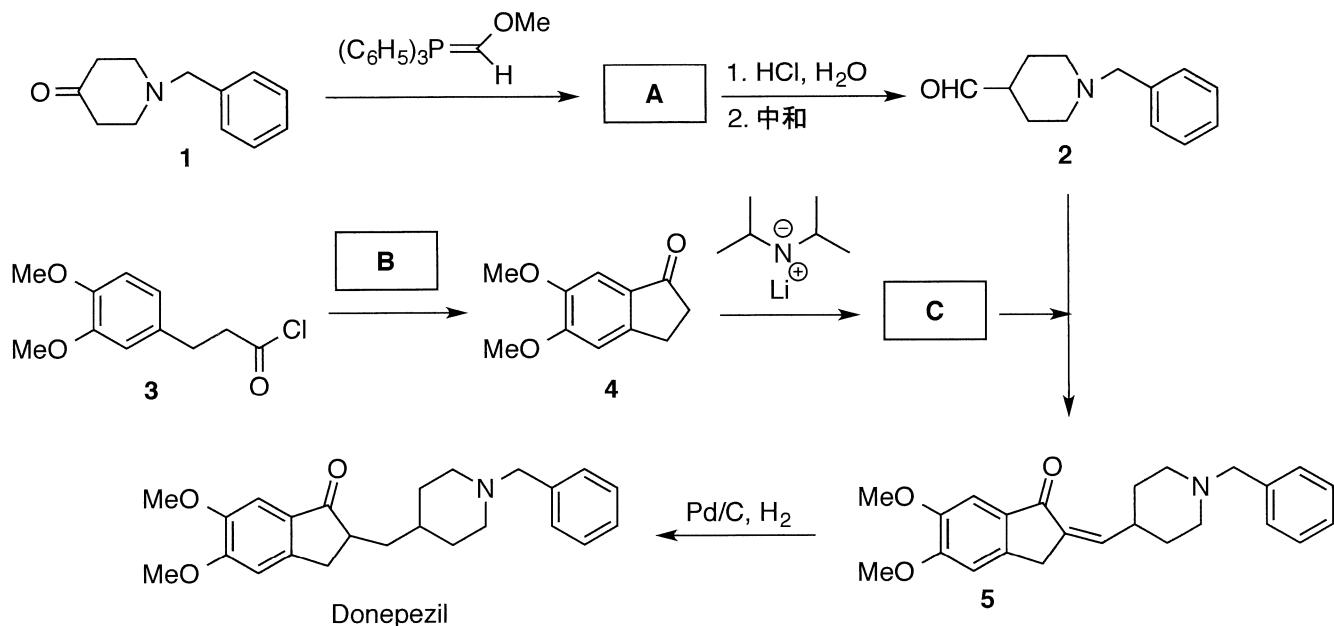
- C. 以下に示したモネンシンのフラグメント合成に関して、次の各間に答えよ。



- 化合物 1 から化合物 2 への変換反応の反応機構を記せ。
- 化合物 2 から化合物 3 への変換を行うための合成経路を一つ提案せよ。工程数は自由に設定してよいが、各変換反応で使用する試薬を具体的に示すこと。
- 化合物 4 から化合物 5 への変換反応の第二段階において、使用する溶媒 (solvent) の違いにより反応速度はどのように変化するか。 (a) DMF/THF = 1:1 混合溶媒 (1.0 M) と (b) THF 溶媒 (1.0 M) の 2 つの条件を比較し、反応速度の違いとその理由を記述せよ。
- 化合物 5 の安定配座を図示せよ。  $A^{1,3}$  ひずみ (アリルひずみ) を考慮すること。
- 生成物 C の主ジアステレオマーの構造を記せ。また、そのジアステレオマーが選択的に得られる理由を説明せよ。

## 有機化学 II (反応と合成) (問題は3ページある)

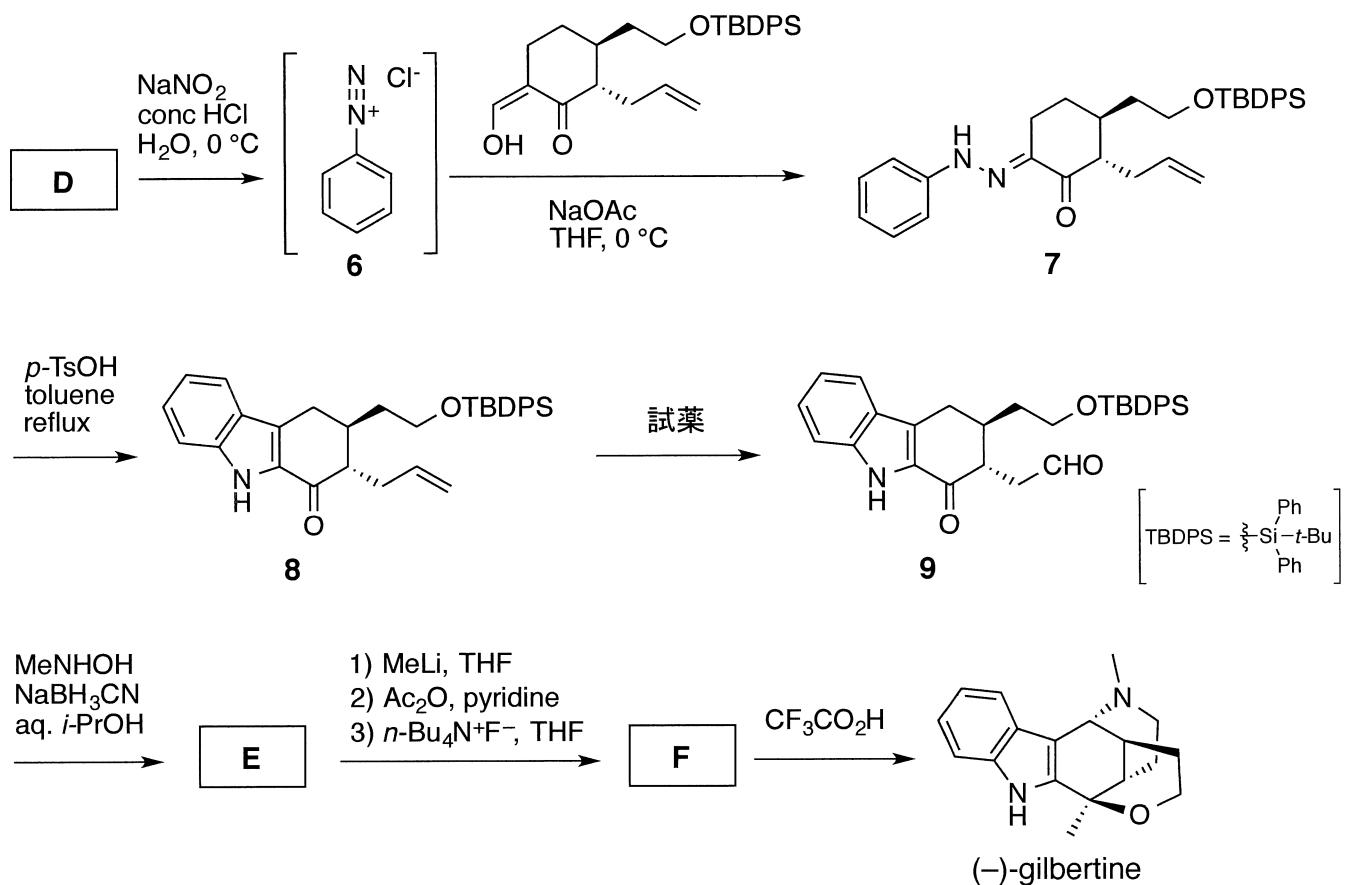
A. 以下にドネペジルの合成経路を示す。次の各間に答えよ。



1. **A** の構造を記せ。また、1 から **A** への変換反応は「人名反応」である。その名称を記せ。
2. **B** に当たる試薬を記せ。
3. 3 から 4 への変換反応は「人名反応」である。その名称を記せ。
4. 3 から 4 への変換反応の反応機構を記せ。
5. **C** の構造を記せ。
6. 2 と 4 から 5 が生成する反応は、通常塩基が存在すれば進行するが、本合成において 5 を収率よく得るためにには、4 をあらかじめ **C** へと変換する必要がある。その理由を簡単に説明せよ。
7. 本合成経路で生成するドネペジルはラセミ体である。光学活性体として合成したい場合、どの工程を不斉反応化する必要があるのか、答えよ。

(次ページに続く)

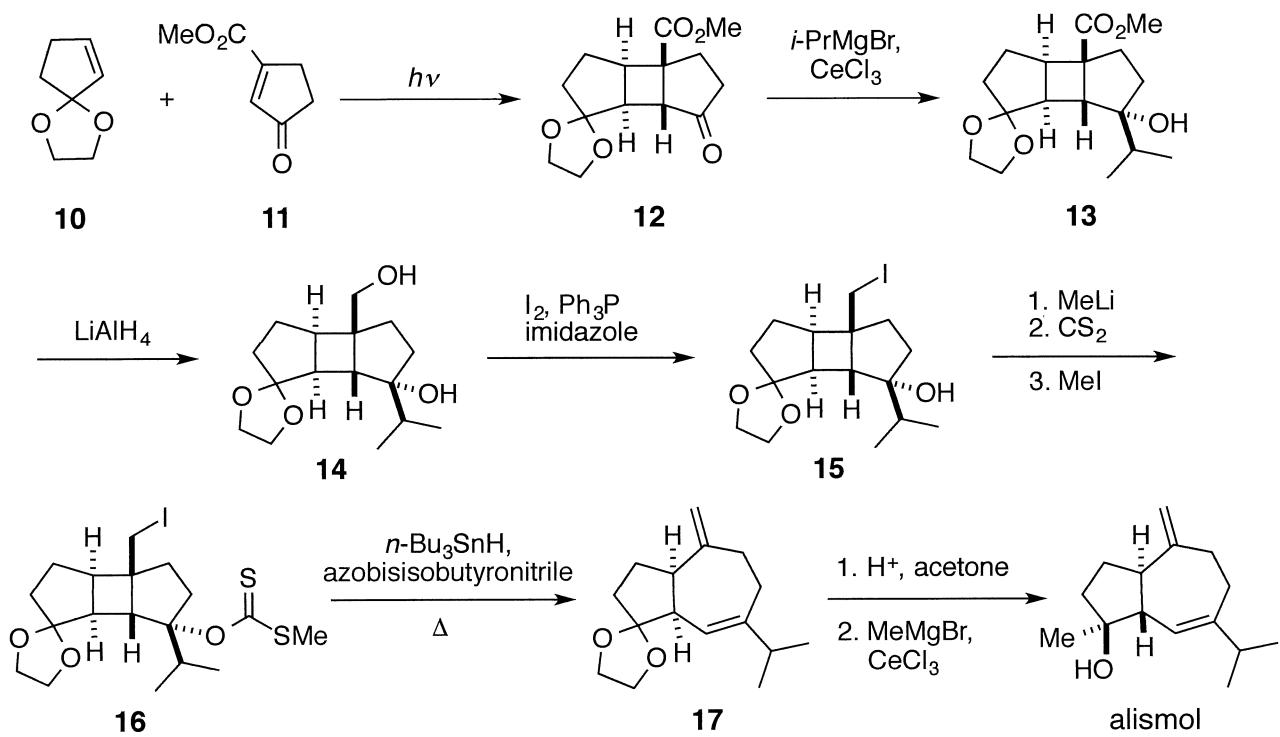
B. 以下に(−)-ギルベルチンの合成経路を示す。次の各間に答えよ。



1. 化合物 D の構造を記せ。
2. 7→8 の反応機構を記せ。
3. 8→9 の変換に必要な試薬類を記せ。ただし、一段階である必要はなく、また、試薬も一つとは限らない。
4. 化合物 E の構造を記せ。
5. 化合物 F の構造を記せ。

(次ページに続く)

C. 以下にアリスマールの合成経路を示す。次の各間に答えよ。



1. **10 + 11→12** の反応において生じる主要な副生成物の構造式を一つ示せ。
2. **12→13** の反応において CeCl<sub>3</sub> を加えるメリットを説明せよ。
3. **14→15** の反応機構を記せ。
4. **16→17** の反応機構を記せ。

## A. タンパク質の構造および翻訳後修飾に関する以下の問い合わせに答えよ。

タンパク質は 20 種類の  $\alpha$ -アミノ酸がペプチド結合によって連結したポリペプチドである。ペプチド結合は同一平面性を示し、ペプチド結合の両側に位置する 2 つの  $\alpha$  炭素はトランスまたはシス型配置が可能である。しかし、それぞれの  $\alpha$  炭素に結合している原子団同士の立体障害により、殆どのペプチド結合はトランス型配置である。タンパク質の二次構造には  $\alpha$  ヘリックスと  $\beta$  シートが含まれる。タンパク質中に見られる  $\alpha$  ヘリックスは (a ; 右巻き, 左巻き) が多い。 $\alpha$  ヘリックス中のアミノ酸残基の CO 基は (b ; C 末端側, N 末端側) に (c) 残基離れて存在するアミノ酸残基の NH 基と (d) 結合を形成している。 $\beta$  シートを構成するそれぞれのポリペプチド鎖は (e) と呼ばれ、隣接する 2 つ以上の (e) が (d) 結合によって相互作用することで  $\beta$  シートが形成される。

タンパク質は様々な翻訳後修飾によって活性の制御を受ける。例えば、プロトロンビンのグルタミン酸残基は (f) 化される。この翻訳後修飾はビタミン (g) 依存的である。

1. 文中の (a) ~ (g) にあてはまる最適な語句を記せ。ただし、(a), (b) は ( ) 内の語句から選んで記せ。
2. プロリン残基と N 末端側のアミノ酸残基の間のペプチド結合には例外的にシス型配置が多く見られる。その理由を簡潔に説明せよ。
3. 下線部に関して、ビタミン (g) の摂取不足が引き起こす病態について答えよ。

## B. タンパク質の精製・解析に関する以下の (ア) ~ (ウ) の各文の正誤を記せ。また、誤りのある文については誤っている箇所を指摘し、訂正せよ。

- (ア) SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動では分子量の小さいタンパク質は大きいタンパク質より早くゲル内を移動する。
- (イ) 酵素の比活性とは総活性をタンパク質質量で割った値のことで、精製度が高くなると値は大きくなる。
- (ウ) 沈降速度法とは、密度勾配遠心分離によって溶液中の溶質の分子量を求める実験法である。

## C. ヘモグロビンに関する以下の問い合わせに答えよ。

ヘモグロビンによる高効率の酸素運搬はいくつかのメカニズムによって達成される。まず、四量体からなるヘモグロビンは最大 4 分子の酸素を結合できるが、その酸素結合には (a) 性が見られる。また、赤血球内に存在する (b) はヘモグロビンに結合すると酸素親和性の (c ; 高い, 低い) T 状態を安定化させる。ただし、(b) は胎児ヘモグロビンには結合しない。さらに、ヘモグロビンは水素イオンあるいは (d) の多い組織環境に応答して酸素放出傾向が増す「(e) 効果」を示す。ヘモグロビン遺伝子の変異は貧血をもたらすが、その代表的疾患として鎌状赤血球貧血と (f) が知られている。

1. 文中の (a) ~ (f) にあてはまる最適な語句を記せ。(c) は ( ) 内の語句から選んで記せ。
2. 下線部の生理的意義を簡潔に説明せよ。

## D. 酵素反応に関する以下の問い合わせに答えよ。

酵素は酵素-基質複合体における基質の (a) 状態を安定化し、(b) を低下させることで反応速度を増加させる。ある化学反応において酵素を一定濃度で添加し、基質濃度を増していくと反応の初速度は最大速度に漸近していく。一方、触媒がない条件下での反応にはこのような飽和現象は見られない。ミカエリス定数  $K_m$  が 0.7 mM である酵素反応において、初速度が最大速度の 80% の値を示すときの基質濃度 [S] は理論的には (c) mM となる。

1. 文中の (a) ~ (c) にあてはまる最適な語句を記せ。
  2. 酵素反応が下線部のような性質を一般的に示す理由を簡潔に説明せよ。
  3. 酵素に関する以下の (ア) ~ (ウ) の各文の正誤を記せ。
- (ア) ミカエリス定数は酵素の濃度に依存する。
- (イ) タンパク質の脱リシン酸化はリシン酸化の逆反応である。
- (ウ) チモーゲンから活性化型酵素への変換は可逆的である。

E. 代謝に関する以下の問い合わせに答えよ。

異なったエネルギー源であるグルコースと脂肪酸が共通の生体分子である (a) へと代謝されることが、効率的なエネルギー産生を可能にしている。 (a) は (b) の触媒によって (c) と縮合してクエン酸となり、クエン酸回路で最終的に二酸化炭素にまで酸化される。この酸化によって得られた還元エネルギーは、NADHあるいはFADH<sub>2</sub>という分子状態で捕捉され、酸化的リン酸化によるATP産生に用いられる。このように代謝・エネルギー産生において重要な役割を果たす①(a), NADH, FADH<sub>2</sub>は分子内に共通の構造を有す。

解糖系の3つの大きな役割は、1) グルコースからのエネルギー(ATP)の産生、2) (a) へ変換可能な生体分子(d)の産生、3) 他の生体分子の前駆体の産生である。1)に関して、解糖系では1分子のグルコースから正味(e)分子のATPが産生される。解糖系におけるこのエネルギーの産生様式は、(f)のリン酸化と呼ばれる。解糖系は細胞内にATPが十分量存在する場合は進行しない。解糖系の酵素のうち(g)と(h)がATPによってアロステリック阻害されるからである。2)に関して、(d)は(i)の触媒によって(a)へと変換される。(d)は激しい運動をしている筋肉などの嫌気的な条件下では(j)へと変換される。②この反応を触媒する酵素は(k)である。また、糖新生では(d)は(l)の触媒により、(c)へと変換される。3)に関して、例えば解糖系の中間体である(m)は(n)回路によって五炭糖へと変換される。あるいは(m)は(o)と(p)を介してグリコーゲンへと変換される。(p)はグリコーゲン産生以外にもグルコースを付加する反応の活性型担体として機能する。また、(d)はアミノ酸である(q)へも代謝される。(q)は(g)をアロステリック阻害する。

1. 文中の(a)～(q)にあてはまる最適な語句を記せ。
2. 下線部①に関して、共通の構造の最大部分の名称を記せ。
3. 下線部②に関して、この酵素は心臓に多いH型と骨格筋に多いM型のサブユニットから構成される四量体であり、H<sub>4</sub>型アイソザイムはM<sub>4</sub>型アイソザイムに比べて(j)への親和性が高い。また、H<sub>4</sub>型アイソザイムは(d)によるアロステリック阻害を受けるが、M<sub>4</sub>型アイソザイムは阻害を受けない。これらの特徴の生理的意義を以下の( )内の語句を用いて説明せよ。(心臓、骨格筋、好気的、嫌気的)

F. 以下の問い合わせに答えよ。

1. クエン酸回路にはNADHの産生をともなう反応が3つある。これらのうち、炭素数5の化合物を基質とする反応について、その反応を触媒する酵素の名称および分子量が最も大きい生成物の名称を答えよ。
2. ウシの心臓から精製したATP合成酵素と好塩菌から精製した光駆動性のプロトンポンプであるバクテリオロドプシンをADPおよびリン酸と共に膜小胞に再構成した。この膜小胞に光を当てると何が起こるかについて、ATP合成に関する化学浸透圧説をふまえて説明せよ。
3. AMP依存性プロテインキナーゼは、脂肪酸合成の鍵となる反応を触媒する酵素をリン酸化によって調節する。この酵素の名称を答えよ。また、この調節がどのような生理的条件下で行われるか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)

### A. 下記の文章を読み、1~4の問い合わせに答えよ。

DNA複製を行う酵素であるDNAポリメラーゼはDNAの伸長反応を(a)の方向にしか行わないが、①複製そのものは複製起点から両側に進行する。細胞内で行われる複製の錆型に対する忠実度(fidelity)は非常に高く、複製に働くDNAポリメラーゼは忠実度の高さを維持するために②伸長活性以外の酵素活性を持つことが知られている。さらに、真核生物のゲノムDNAは原核生物と同じ仕組みだけではゲノムの複製に③構造上の問題があるため、真核生物独自の仕組みを持っている。

1. (a)の方向は $5' \rightarrow 3'$ と $3' \rightarrow 5'$ のどちらであるか。正しいほうを選べ。

2. 下線部①の分子機構を下記のキーワードを全て用いて説明せよ。

キーワード：【リーディング鎖、ラギング鎖、プライマーゼ、RNA、岡崎フラグメント、DNAリガーゼ】

3. 下線部②の酵素活性の名称を記し、それにより錆型に対する忠実度が上がる仕組みを説明せよ。

4. 下線部③の真核生物ゲノムの構造上の問題とは何か、またその問題を真核生物が回避する仕組みを説明せよ。

### B. 下記の文章を読み、1~4の問い合わせに答えよ。

小胞体は、膜でできた管や袋からなる大規模な網状の構造体であり、①さまざまな機能を持つ。小胞体の細胞質ゾル側表面には広範囲に、タンパク質合成を担う(ア)が付着する。分泌タンパク質や膜貫通タンパク質は、(イ)アミノ酸に富んだ小胞体シグナル配列を持って合成され、トランスロコン(タンパク質転送装置)とよばれる膜貫通タンパク質複合体を介して、小胞体内腔への取り込みや小胞体膜への組み込みを受ける。小胞体内では折りたたみや、②ジスルフィド結合の形成、主に(ウ)の付加などがなされてタンパク質の高次構造が形成されていく。折りたたみが不完全なタンパク質にはBiPなどの(エ)タンパクが結合し、凝集を防ぎながら小胞体内に留めて正しい折りたたみを促す。それでも正しい構造を取れないタンパク質は、細胞質ゾルに搬出されて(オ)の付加を受けたのち(カ)によって処理される。小胞体膜は、構造的には核膜の外膜とつながっている。しかし細胞分裂に際して、核膜は一旦崩壊したのち娘細胞で再び形成されるのに対し、小胞体は基本構造をほぼ保ったまま母細胞から娘細胞に分配され、③新規には形成されない。

1. 文中の(ア)～(カ)にそれぞれ最適な語句を以下の語群から選べ。

語群：【オペロン、オペーリン、シャペロン、デグロン、プロテアソーム、エンドソーム、リソソーム、リズチーム、リボザイム、リボソーム、リポソーム、アンキリン、ユビキチン、ユビキノン、リン酸基、アセチル基、メチル基、N-結合型糖鎖、O-結合型糖鎖、S-結合型糖鎖、疎水性、塩基性、酸性】

2. 下線部①に関して、以下の選択肢a～fのうち、小胞体の機能として適当なものをすべて選べ。

選択肢：【a RNAプロセッシング、b 脂質の合成、c 微小管の形成、d カルシウムイオンの貯蔵、e 有害物質の解毒、f 酸化的リン酸化】

3. 下線部②に関して、タンパク質のジスルフィド結合は通常、細胞質ゾル中では見られない。結合の性質をふまえて、その理由を簡潔に述べよ。

4. 下線部③に関して、もし細胞が小胞体を新たにつくり出そうとしても、細胞における小胞体の役割を考えると、原理的に極めて難しいことが予想される。なぜ難しいのか、文中の内容をふまえて考察せよ。

(次ページに続く)

C. 下記の 1, 2 の問い合わせに答えよ.

1. 下記の文章の正誤を判定し、正しいものには○を、誤りがあるものには×を記せ。
  - (1) 非相同末端結合による DNA の修復では挿入や欠失などの変異が起きる可能性がある。
  - (2) 原核生物の mRNA は複数のタンパク質の情報をコードすることができる。
  - (3) 真核生物のリボソームは原核生物由来の mRNA でも効率良く翻訳することができる。
  - (4) 真核生物の mRNA は 3' 位に水酸基が結合したリボースを両端に持っている。
  - (5) エンハンサーの配列はタンパク質をコードしていないため種間での保存性が低い。
  - (6) pre-mRNA スプライシングは mRNA が核外に輸送された後に行われる。
  - (7) 原核生物の転写制御因子は真核生物の DNA には結合することができない。
  - (8) スプライシングは核外輸送を促進する効果がある。
  - (9) 単独で酵素活性を持つ RNA が存在する。
  - (10) 多細胞生物においてゲノムサイズが大きい生物ほど細胞種の数が多い。
2. ある転写因子 X にアミノ酸置換を伴う変異を持つ酵母の変異株 A を単離した。変異株 A では野生株に比べ著しく増殖が低下していた。この変異株 A に変異原を与え、増殖が回復した変異株 B を得た。変異株 B ではどのような変異が起きたのだろうか。3 つの可能性を考え、変異株 B におきた変異によってなぜ増殖を回復したのか、その分子メカニズムを簡潔に説明せよ。

D. 下記の 2 つの文章を読み、1, 2 の問い合わせに答えよ。

(文章 1) 上皮組織では、上皮細胞が相互に結合して上皮と呼ばれる層を形成している。上皮は（ア）組織と異なり細胞外マトリックスは少なく、細胞層の下には（イ）とよばれる薄いマット状の構造がある。上皮では細胞と細胞は直接結合しており、細胞内部では細胞骨格纖維が接着部位から接着部位をつないでいる。また、上皮細胞は膜タンパク質である（ウ）を介して細胞-マトリックス間の結合を行っている。（ウ）が細胞内で細胞骨格纖維である（エ）と結合している場合と中間径フィラメントと結合している場合があり、中間径フィラメントと結合している場合をヘミデスモソームと呼ぶ。また、上皮細胞では隣接する細胞間の隙縫を閉じる（オ）結合も存在する。（オ）結合は、クローディンとオクルーディンから形成されている。（ア）組織の（カ）細胞は、マトリックスを構築する纖維状タンパク質等を分泌する。

(文章 2) 細胞周期では S 期に細胞の（キ）が倍加し姉妹染色分体を形成した後、M 期に有糸分裂と細胞質分裂が起こる。有糸分裂では、姉妹染色分体の（ク）に（ケ）が結合する。細胞周期は、タンパク質リン酸化酵素である（コ）が（サ）と複合体を形成して周期的に活性化されることで制御されている。

1. 文中の（ア）～（サ）にそれぞれ最適な語句を以下の語群から選べ。

語群：【 MAP キナーゼ、ギャップ、フィブロイン、纖維芽、キネシン、カルモジュリン、メチル、インテグリン、容積、混合、フィラミン、コラーゲン、ノッチ(Notch)、クラスリン、アクチン纖維、隔膜、ミオシン、微小管、サイクリン、結合、チューブリン、基底膜、PKC、密着、DNA、融合、外皮、核、GTP、セントロメア、平滑筋、コンドロイチン、中心体、衛星、Cdk、中央体、内胚葉、アセチル、動原体、原形質膜、デルタ(Delta)、RNA、カルシウム/カルモジュリン依存タンパクキナーゼ】

2. 下線部の細胞間結合は、どのようなタンパク質によって形成されているのか。構成タンパク質名を挙げて、その機能特性を記載せよ。

## 物理化学・分析化学 (問題は2ページある)

必要に応じ、以下の値を使用し計算すること。

$$\sqrt{2} = 1.41, \sqrt{3} = 1.73, \sqrt{5} = 2.24, \log_{10} 2 = 0.301, \log_{10} 3 = 0.477, \log_{10} 5 = 0.699,$$

$$\ln 2 = 0.6931, \ln 7 = 1.946, \ln 10 = 2.303$$

$$\text{気体定数 } R = 8.31 \text{ J/K}\cdot\text{mol}, \text{ ファラデー一定数 } F = 96500 \text{ C/mol}$$

A. 以下の設問(1)～(4)に答えなさい。ただし、波動関数  $\psi$ 、電子の質量  $m_e$ 、電子の電荷  $-e$ 、電子のエネルギー  $E$ 、真空誘電率  $\epsilon_0$ 、プランク定数  $h$ 、電子と核の距離  $r$ とする。

- (1) 水素原子の電子のシュレーディンガー方程式を記述しなさい。
- (2) 上記の方程式の解として、電子エネルギーと波動関数が得られ、同時に3つの量子数  $n, l, m$  が導かれる。量子数  $n$  とその電子エネルギー  $En$  との関係を記述しなさい。次に、得られた波動関数と電子の確率密度との関係について記述しなさい。
- (3) 3つの量子数  $n, l, m$  それぞれについて、名前、取りうる値、およびその量子数と原子軌道の特徴との関係について記述しなさい。
- (4) 電子の状態を規定する量子数として4つ目の量子数  $m_s$  が存在する。量子数  $m_s$  の名前を記述しなさい。さらに、 $m_s$  を用いて、酸素原子を例にパウリの排他原理を説明しなさい。

B. 以下の設問(1), (2)に答えなさい。

- (1) 1,3-ブタジエンの水素化熱は  $-239 \text{ kJ/mol}$  であり、1,4-ペンタジエンの水素化熱は  $-254 \text{ kJ/mol}$  であり、1,3-ブタジエンの方が安定である。その理由を分子軌道法を踏まえて、図等を用いて説明しなさい。
- (2) 1,3-ブタジエンは特定の波長( $217 \text{ nm}$ )の紫外線を吸収するが、分子軌道を踏まえて、その現象を説明しなさい。

C. ある薬物は一次反応で分解し、60時間で30%進行した。ただし、初期の分解量は0とし、有効数字は3桁とする。

- (1) 薬物の初濃度を  $C_0$  としたとき、時間  $t$  における濃度  $C$  を  $k, t, C_0$  で示せ。
- (2) この反応の一次反応速度定数を求めよ。
- (3) この薬物の半減期は何時間かを求めよ。
- (4) 90%分解するのは何時間後と予想されるか。

(次ページに続く)

D. クロマトグラフィーについて以下の文章を読み、設問（1）、（2）に答えなさい。

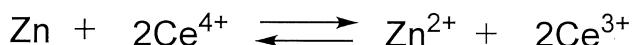
クロマトグラフィーは色素を分離する方法として発見されたもので、ギリシャ語で「色」を意味する"Chroma"と「記録」を意味する"Graphos"から命名されたと言われており、現在でも混合物の分離・分析に広く用いられている。分析対象となる試料は移動相によって運ばれ、試料中の各成分は固定相との相互作用の大小によって分離される。相互作用の種類により、様々な分離機構のものが利用されている。例えば、極性の異なる化合物の分離には分配クロマトグラフィーが、血清サンプルから抗体を精製したい場合には（ア）クロマトグラフィーが、リポソームなどの高分子と低分子薬剤とを分離したい場合には（イ）クロマトグラフィーが用いられる。分配逆相クロマトグラフィーでは一般に（ウ）型はカラムに保持されやすく、（エ）型では保持されにくいため、移動相のpHが分離に影響を与える場合も多い。

液体クロマトグラフィーの検出器には重水素ランプとタンゲステンランプを備えた（オ）検出器が最も広く用いられている。ガスクロマトグラフィーでは、感度は低いが非破壊的検出方法でありキャリアガス以外のほとんどの物質を検出できる（カ）検出器が用いられることが多い。得られたクロマトグラムにおいて、試料注入からピークの頂点が溶出するまでの時間を（キ）といい、これに移動相の流速を乗じたものを（ク）という。同じ長さのカラムであれば、理論段数が（ケ）いほど分離能は高い。同一のカラムで分析中に理論段数に変化が無い場合、保持時間が遅いピークほど半値幅は（コ）くなる。

- (1) (ア)～(コ)に当てはまる語句を記せ。ただし、(ウ)、(エ)は「分子」または「イオン」、(ケ)、(コ)は「大き」または「小さ」である。
- (2) 下線部の原理を利用し、分配逆相クロマトグラフィーを用い、酸性官能基をひとつだけ持つ色素A( $pK_a$  4.8)と色素B( $pK_a$  1.9)の混合物から色素Aを分離精製したい。移動相には緩衝液とアセトニトリルの混合液を用いる。Aの90%以上を(ウ)型としBの(ウ)型は10%未満とすることで、それぞれの色素のカラムへの保持能を変えて分離をする場合、用いることができる緩衝液のpHの範囲はいくらか。計算の過程も記すこと。有効数字は2桁とする。

E. 以下の設問（1）、（2）に答えなさい。温度は25°Cとする。

- (1) 次の酸化還元反応の平衡定数を $K$ とする時,  $\log K$ を有効数字2桁で求めなさい。ただし、標準酸化還元電位は $E^0_{Zn^{2+}/Zn} = -0.76\text{ V}$ ,  $E^0_{Ce^{4+}/Ce^{3+}} = 1.72\text{ V}$ とし、各イオンの活量係数は1とする。

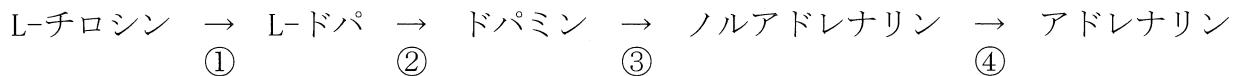


- (2) 以下の半電池反応が起こっているとき、その単極電位を有効数字3桁で求めなさい。ただし、 $[MnO_4^-] = 10^{-2}\text{ mol/L}$ ,  $[Mn^{2+}] = 10^{-3}\text{ mol/L}$ , 標準酸化還元電位 $E^0_{MnO_4^-/Mn^{2+}} = 1.51\text{ V}$ とし、溶液のpHは5とする。



## 薬理学

- A. カテコラミンは、L-チロシンから以下のような段階的な反応により合成される。



反応①～④を触媒する酵素名を答えよ。また、これらの酵素のうち、薬物治療において重要な標的となっている酵素を1つ選び、酵素を標的とする薬物の一般名（1つでよい）、臨床適用（疾患名）、および、この酵素の阻害が疾患の治療にどのように寄与するかを説明せよ。

- B. 以下の(1)～(5)の疾患・病態の治療・診断に適用される最も適切な薬物を下欄の薬物群から選択し、それぞれの作用機序について、作用標的分子や作用部位（作用する臓器、組織、細胞など）がわかるように、簡潔に((1)から(4)は50字以内、(5)は100字以内で)記述せよ。ただし、各薬物名は1回のみ使用できる。

- (1) 術後腸管麻痺、排尿困難
- (2) 緑内障
- (3) 消化性潰瘍
- (4) 頻尿・尿失禁および過活動膀胱
- (5) 重症筋無力症

ピロカルピン、プロピペリン、ベタネコール、ピレンゼピン、エドロホニウム

- C. Gタンパク質共役型受容体を標的とし、以下の(1)～(5)の疾患・病態の治療に用いられる薬物、および、イオンチャネル内蔵型受容体あるいはイオンチャネルを標的とし、以下の(6)～(8)の疾患・病態の治療や(9)および(10)の目的で用いられる薬物として最も適切な薬物を下欄の薬物群から選択し、各々の薬物の作用について、標的が受容体の場合は、受容体名（受容体サブタイプも答えること）と作用様式（作用薬／拮抗薬／その他のいずれかで答え、「その他」の場合は作用機序を簡潔に説明せよ）、イオンチャネルの場合にはチャネル名と作用様式（遮断／開口のいずれか）を答えよ。ただし、各薬物名は1回のみ使用できる。

- (1) 癌性疼痛
- (2) 不眠症
- (3) 統合失調症
- (4) うつ病
- (5) 高血圧
- (6) 高血圧
- (7) アルツハイマー病
- (8) てんかんの痙攣発作
- (9) 麻酔時の筋弛緩
- (10) 浸潤麻酔や硬膜外麻酔などの局所麻酔

アムロジピン	アリスキレン	アリピプラゾール	イミプラミン
エナラプリル	オキシコドン	ジアゼパム	シロスタゾール
スピロノラクトン	フルボキサミン	ベクロニウム	ミルタザピン
ミルナシプラン	メマンチン	リドカイン	ラメルテオン
レセルピン	レベチラセタム	ロキソプロフェン	ロサルタン

- D. 狹心症治療薬ニトログリセリンの作用機序について、下欄の語句を用いて説明せよ。下欄の語句については複数回使用してもよい。

冠、静脈、動脈、血管、弛緩、拡張、可溶性、還流量、平滑筋、後負荷、前負荷、低用量、高用量、一酸化窒素(NO)、キナーゼ、シクラーゼ、スティール現象

# 薬 剂 学 (問題は3ページある)

A. 薬物の生体膜輸送と吸収・代謝に関する以下の問い合わせに答えよ。

1. 薬物の生体膜輸送に関する記述のうち ( a ) ~ ( e ) に当てはまる語句を記せ。

- (1) 単純拡散による輸送速度は薬物濃度差に ( a ) するが、促進拡散および能動輸送では輸送速度に ( b ) がみられる。
- (2) 単純拡散において高分子薬物は、低分子薬物と比べて透過性が ( c )。
- (3) pH 分配仮説において弱酸性薬物の場合、( d ) よりも低い pH 領域では生体膜透過が起こりやすくなる。
- (4) Fick の法則において透過速度は膜の厚さに ( e ) する。

2. 薬物の吸収・代謝に関する記述のうち ( a ) ~ ( e ) に当てはまる語句を記せ。

- (1) 消化管に最も多く発現する CYP 分子種である ( a ) は、種々の薬物の代謝に関与している。
- (2) 食物摂取により ( b ) が減少し、リボフラビンの吸収量は増加する。
- (3) 直腸下部の粘膜から吸収された薬物は、肝臓での ( c ) を受けない。
- (4) 肺からの低分子薬物の吸収は基本的には pH 分配仮説に従い、( d ) で吸収される。
- (5) 表皮の最も外側は ( e ) とよばれ、薬物の皮膚透過のバリアーとなる。

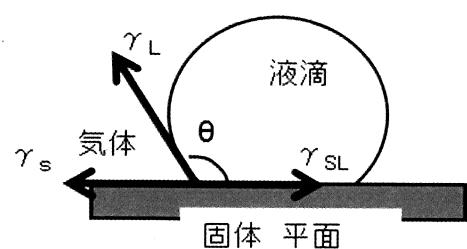
3. 以下の説明文が正しければ○、誤っていれば×を記せ。また誤っている場合はその箇所を指摘し、正しく修正せよ。

- (1) 一次性能動輸送によって生じたイオンを駆動力として物質が輸送される形式を二次性能動輸送という。
- (2) D-グルコースの生体膜透過は担体介在輸送によって効率よく起こり、促進拡散と能動輸送の2種類の機構が存在する。
- (3) P-糖タンパク質を介する薬物の生体膜透過においては、 $\text{Na}^+$ 勾配が駆動力となる。
- (4) 小腸の P-糖タンパク質の遺伝子変異による発現低下は、基質薬物の血漿中濃度を低下させる。
- (5) ペプチド輸送担体 PEPT1 は小腸上皮細胞頂側膜に発現し、 $\text{Na}^+$ 勾配を利用してジペプチドを能動的に輸送する。

B. ぬれ性およびレオロジーに関する以下の問い合わせに答えよ。

1. ぬれ性に関する以下の記述の ( a ) ~ ( f ) に当てはまる語句を記せ (f には式を記載すること)。

ぬれ性は、錠剤の崩壊、薬物の溶出に關係する重要なパラメータである。固体平面に水滴を垂らした際の模式図を右図に示す。この時、 $\theta$  は ( a ) とよばれ、この角度が ( b ) ほどぬれやすい。 $\theta$  が  $0^\circ$  の時、( c ) ぬれ、また、 $\theta$  が  $0 < \theta \leq 90^\circ$  のとき、( d ) ぬれと呼ばれる。また、 $\gamma_s$  と  $\gamma_{SL}$ 、 $\gamma_L$  の関係は ( e ) の式で表され、( f ) の関係式で記述される。

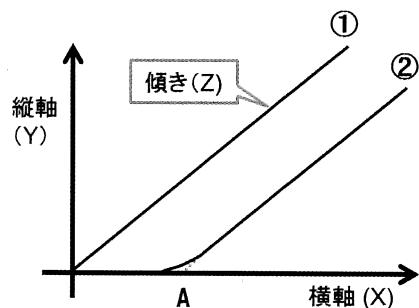


2. 右図のレオグラムに関する下記の問い合わせに答えよ.

- (1) 直線①はニュートン流動を示す流体のレオグラムである. 右図の縦軸(Y), 横軸(X), 傾き(Z)が何を示しているかそれぞれ答えよ (例: 時間).

(2) ニュートン流動を示す流体の例を2つ挙げよ.

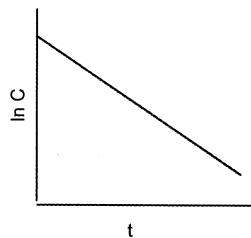
(3) 曲線②を示す流体の流动名および点Aの名称を答えよ.



3. サスペンション(懸濁液)に関して, ケーキング(自由沈降により再分散が困難になる現象)を防ぐ工夫としてどのようなことが考えられるか, 3つ挙げよ.

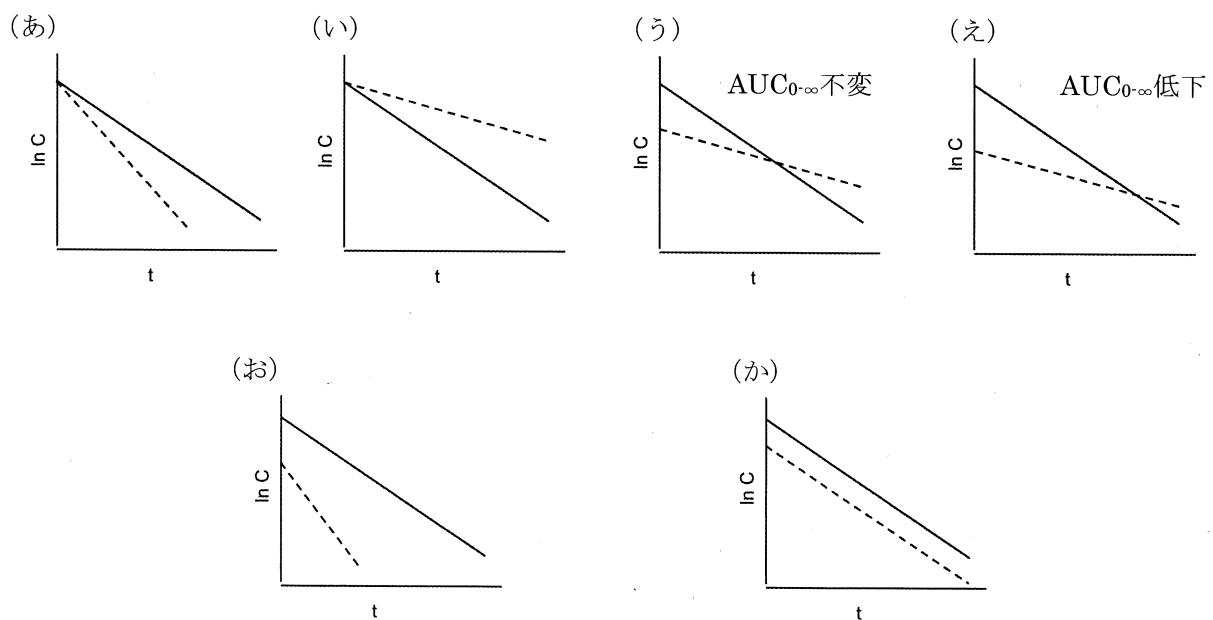
C. 薬物動態に関する以下の問い合わせに答えよ.

1. 下記のグラフは, 1コンパートメントモデルに従うある薬物Aの静脈内急速投与後の血中濃度推移を示したものである. 横軸に時間(t), 縦軸に血中濃度(C)の自然対数値を示す. 以下の(1), (2)のように薬物動態パラメーターが変化した場合, この薬物Aの血中濃度推移はどのように変化するかを選択肢(a)~(か)のグラフから選べ. 変化後の血中濃度推移直線は破線で示されている. なお投与量などその他の条件に変更はないものとする.



(1) 全身クリアランスが低下した場合

(2) 分布容積と全身クリアランスがともに上昇し, 分布容積の変化率の方が大きい場合



(次ページに続く)

2. 1コンパートメントモデルに従うある薬物 B 100 mg を患者に静脈内急速投与し、尿中排泄量を測定したところ、以下の表に示す結果が得られた。また、投与 9 時間後の血中濃度は 2.5 mg/L であったとき、以下の問い合わせに答えよ。ただしこの薬物 B は代謝を受けず、腎のみから排泄されるものとする。

採尿時間	尿中排泄量
0~3 時間	30 mg
3~6 時間	20 mg
6~9 時間	15 mg

- (1) 下線部について、薬物が腎臓から尿中へ排泄される経路を二つ答えよ。
- (2) 下線部について、薬物の血漿蛋白結合率は腎排泄にどのように影響するか答えよ。
- (3) この薬物 B の投与 6 時間後の体内残存量 (mg) を求めよ。
- (4) この薬物 B の分布容積 (L) を求めよ。
- (5) この薬物 B の全身クリアランス (L/hr) を求めよ。なお有効数字は 3 桁とする。