

令和2年度

大学院生命科学院修士（博士前期）課程入学試験

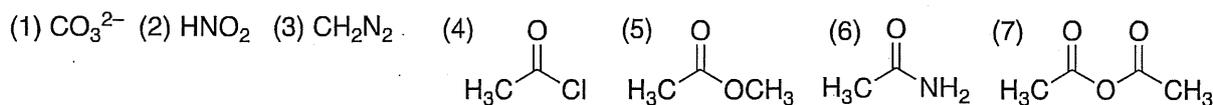
〔専門科目〕

解答作成上の注意

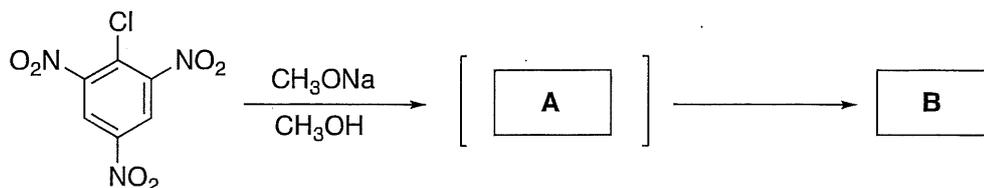
1. 受験科目名（例 有機化学Ⅰ）および受験番号は必ず所定の箇所に記入すること。
2. 有機化学Ⅰ、有機化学Ⅱ、生化学、分子生物学、細胞生物学、物理化学・分析化学、衛生化学、薬理学、薬剤学の9科目から3科目を選択して解答すること。
3. 選択した問題は別紙「選択表」の所定の欄に○印を記入すること。
「選択表」は試験終了の35分前に回収する。
4. 1科目について1枚の解答用紙を用いること。同じ科目の解答を複数の解答用紙に書いてはならない。解答は用紙の裏面におよんでも差し支えない。ただし、その場合は、上部を綴じるので下部を上にして書くこと。
5. 解答用紙は3枚ある。
6. 草案紙は3枚ある。草案紙は回収しない。

有機化学 I (構造・物性・基本的な反応) (問題は 2 ページある)

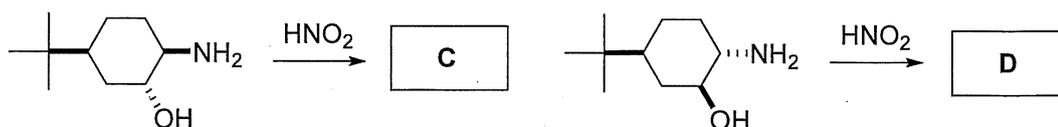
A. 次の各問に答えよ.



- (1)~(3)について, Lewis 構造を記せ.
- (4)~(7)について, IR スペクトルにおいて C=O に由来する吸収波数が大きい順に不等号を用いて並べよ.
- フッ素の電気陰性度は塩素よりも大きい, CH_3F の双極子モーメントは CH_3Cl よりも小さい. その理由を説明せよ.
- 次の反応について, 中間体 **A** と生成物 **B** の構造式を記せ.

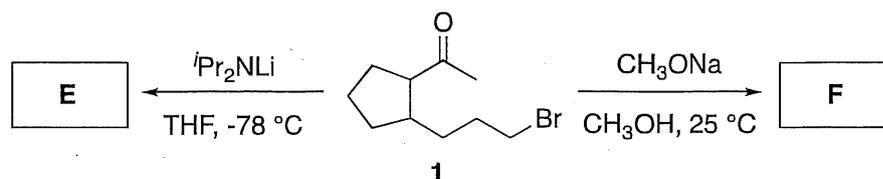


- 次の反応で得られる生成物 **C** 及び **D** は同一の組成式を有する. 立体化学がわかるように **C** 及び **D** の構造式を記せ.



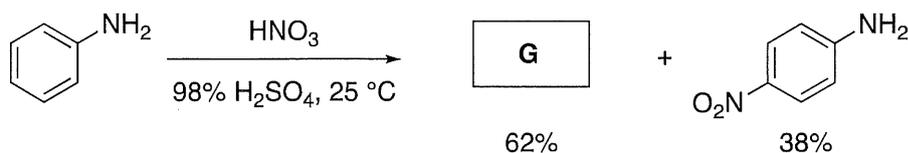
B. 次の各問に答えよ.

- シクロヘキセンから, *cis*-および *trans*-1,2-シクロヘキサンジオールをそれぞれ立案せよ.
- 以下に示す化合物 **1** をそれぞれの塩基性条件下で反応させると, 異なる主生成物 **E** 及び **F** を与える. 生成物 **E** 及び **F** の構造式を記せ.



(次ページに続く)

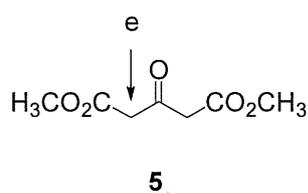
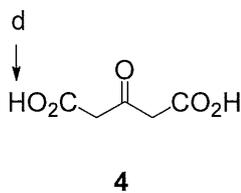
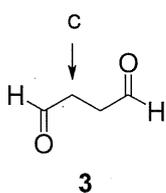
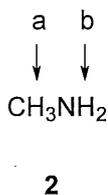
3. 以下に示すアニリンのニトロ化反応の主生成物 **G** の構造式を記せ。また、**G** が主生成物として得られる理由を答えよ。



4. 以下に示す反応の生成物 **H** の構造式を記せ (立体化学も明示すること)。また、反応機構を分子軌道の考え方に基づいて説明せよ。



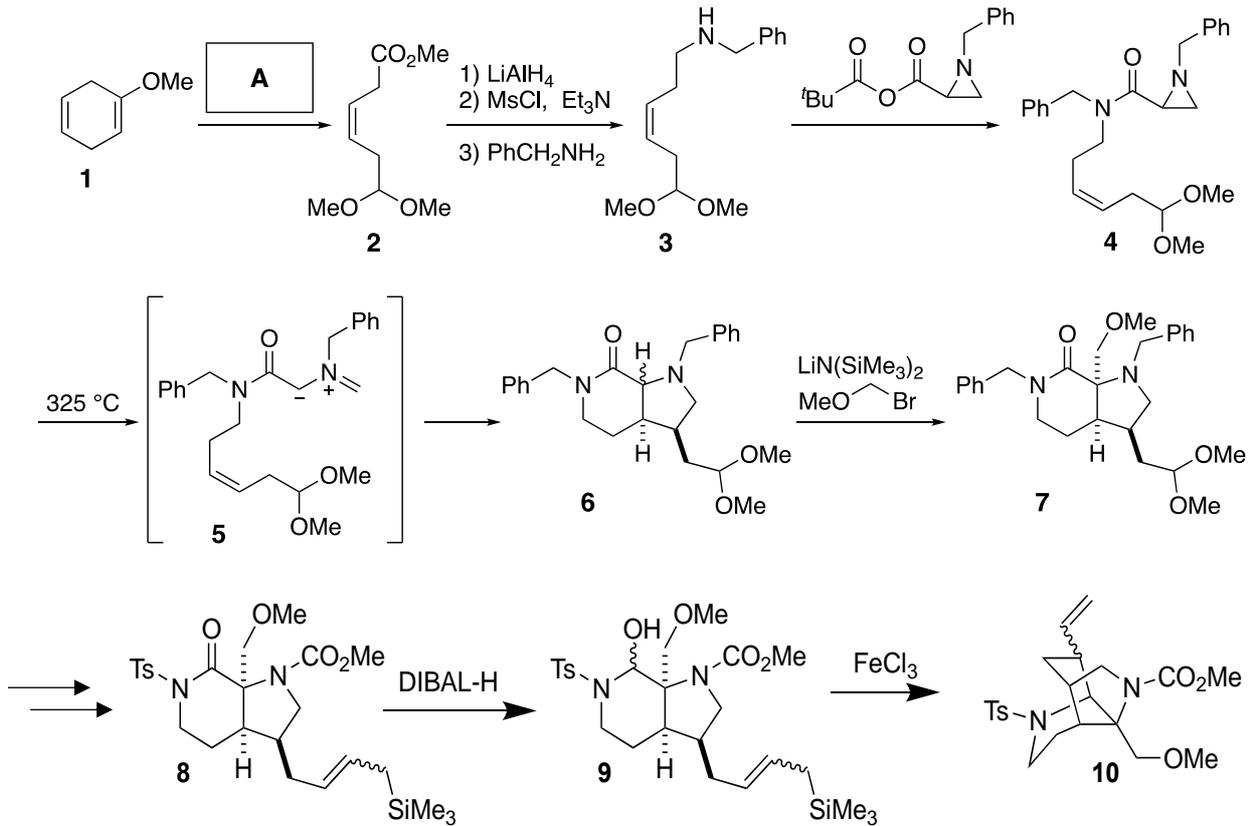
- C. 以下の4つの化合物に関する各問に答えよ。



- 塩基性条件下におけるa-eの水素の解離のしやすさを、不等号を用いて低い順に並べよ。
- 化合物**2**を合成すべく、等量のヨウ化メチルとアンモニアを反応させた。しかし**2**以外の化合物も複数得られた。これらの構造式を記せ。
- 等量の**2**と化合物**3**を混合して、*N*-メチルピロリジンを合成する場合に必要な試薬を記せ。
- 化合物**4**を加熱したところ、気体が発生した。この気体の名称を記せ。
- 化合物**5**を2当量の Pr_2NLi と処理したのちに、1,2-ジブロモエタンを加えたところ化合物**6**が得られた。**6**の構造と反応機構を記せ。
- 化合物**2-4**すべてを混合して加熱したところ、分子量140を有する化合物**7**が得られた。**7**の構造と反応機構を記せ。

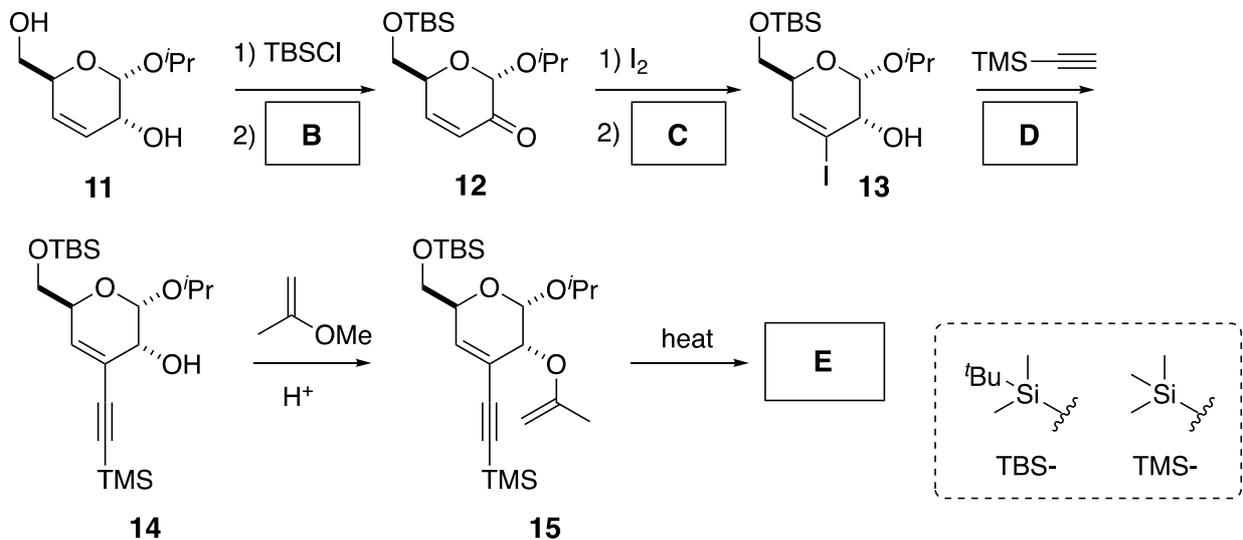
有機化学 II (反応と合成) (問題は 2 ページある)

A. 以下に Sarain 類の合成経路の一部を示す. 次の各問に答えよ.



- 1→2 の変換に必要な試薬類 **A** を記せ (ただし, 多段階反応となってもよい).
- 4→6 の変換では中間体 **5** が生成する. **5**→**6** の反応機構を記し, その立体選択性を説明せよ.
- 6→7 の変換において, **7** が立体選択的に生成する理由を簡潔に説明せよ.
- 9→10 の変換の反応機構を記せ.

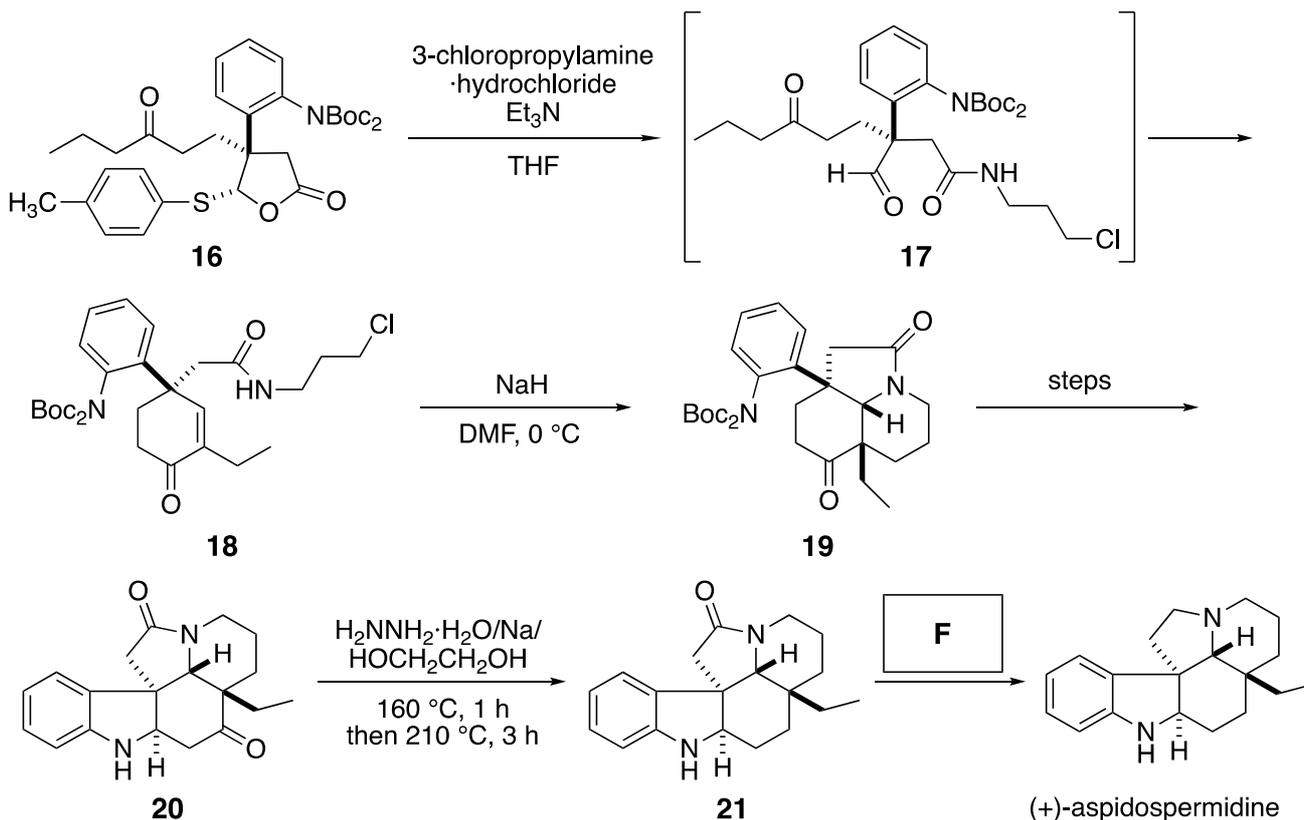
B. 以下に Tetrodotoxin の合成経路の一部を示す. 次の各問に答えよ.



(次ページに続く)

1. 試薬類 **B** を記せ.
2. 試薬類 **C** を記せ.
3. 試薬類 **D** を記せ.
4. **14**→**15** の反応機構を記せ (説明の際, 化合物 **14** の構造を R-OH と略記しても構わない).
5. 化合物 **E** の構造を記せ.

C. 以下に(+)-Aspidospermidine の合成経路の一部を示す. 次の各問に答えよ.



1. **16**→**18** の変換では中間体 **17** が生成する. **17**→**18** の反応機構を記せ.
2. **18**→**19** の反応機構を記せ.
3. **20**→**21** の反応は人名反応である. 反応の名称を答えよ.
4. 試薬類 **F** を記せ.

A. アミノ酸とタンパク質に関する以下の問いに答えよ。

タンパク質を構成する 20 種類の α -アミノ酸のうち、硫黄原子をもつものは分子量の大きい順に (a) と (b) である。また、トリプシンによりポリペプチド内でカルボキシ側が切断されるアミノ酸残基は pK_a の大きい順に (c) と (d) である。 α ヘリックスはタンパク質がもつ主要な二次構造の 1 つであり、らせん 1 回転当たりの残基数はおよそ (e) である。すべてのアミノ酸が α ヘリックス構造をとりやすいというわけではなく、例えば①バリン残基、トレオニン残基、イソロイシン残基は α ヘリックスを形成しづらい傾向がある。毛髪の構成成分である α ケラチンは 2 本の α ヘリックスが (f) と呼ばれる超らせん構造を形成している。皮膚や骨、腱の主要な繊維成分であるコラーゲンは (g) 本のポリペプチド鎖からなる超らせんケーブルを形成している。②コラーゲンのそれぞれのポリペプチド鎖にはグリシン-プロリン-ヒドロキシプロリンという配列がしばしば繰り返される特徴がある。

- 文中の (a) ~ (g) にあてはまる最適な語句を記せ。ただし、(e)、(g) は数値を記せ。
- 下線部①に関して、その理由をこれらのアミノ酸の共通構造を踏まえて考察せよ。
- 下線部②に関して、繰り返し配列にこれらの残基が含まれることの必要性をそれぞれの残基の構造に基づいて説明せよ。
- SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動がタンパク質を大きさに基づいて分離する原理を「実効電荷」および「分子ふるい」という語句を使って簡潔に説明せよ。

B. プロテアーゼに関する以下の問いに答えよ。

プロテアーゼはペプチド結合の加水分解によりタンパク質を切断する。セリンプロテアーゼに属するキモトリプシンでは、195番目のセリン残基のヒドロキシ基からプロトンが引き抜かれて生じる (a) イオンがペプチド結合のカルボニル炭素原子を求核攻撃する。195番目のセリン残基からプロトンを引き抜くのは57番目の (b) 残基である。ペプシンが属する (c) プロテアーゼでは、活性部位に存在する一対の (c) 残基により (d) 分子が活性化され、ペプチド結合のカルボニル炭素原子を求核攻撃する。

- 文中の (a) ~ (d) にあてはまる最適な語句を記せ。
- 発色性の基質を用いた反応速度論的研究により、キモトリプシンによるペプチド結合の加水分解が 2 段階で進行することが明らかにされている。この 2 段階の触媒機構について簡潔に説明せよ。

C. 酵素反応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反応について考える。酵素 E と基質 S が結合して ES 複合体を形成する速度定数を k_1 、ES 複合体から反応生成物を産生する速度定数を k_2 、ES 複合体が酵素 E と基質 S に解離する速度定数を k_{-1} とする。ここで、律速段階は ES 複合体から反応生成物を産生する段階とする。ミカエリス定数 K_M はこれらの速度定数を用いて (a) と表される。 K_M は最大反応速度 V_{max} の (b) を与える基質濃度に等しい。 $k_{-1} \gg k_2$ のとき、 K_M は ES 複合体の (c) とほぼ等しくなる。酵素が基質で十分に飽和しているとき、単位時間内に 1 分子の酵素によって反応生成物に変換される基質分子の数を (d) と呼び、 V_{max} と全酵素濃度 $[E]_T$ を用いて (e) と表される。律速段階の速度定数と K_M の比は k_1 、 k_{-1} 、 k_2 を用いて (f) と表され、酵素の触媒効率の尺度として用いることができる。 $k_2 \gg k_{-1}$ のとき、(f) は (g : k_1 , k_{-1} , k_2) に近づく。これは、酵素反応において溶媒中における基質の (h) が律速となることを意味する。

アスパラギン酸カルバモイルトランスフェラーゼ (ATCアーゼ) は複数の触媒サブユニットと調節サブユニットからなるアロステリック酵素であり、その活性はスクレオチドの (i) によるフィードバック阻害を受ける。基質であるアスパラギン酸の ATCアーゼに対する協同性は協奏モデルで説明できる。

- 文中の (a) ~ (i) にあてはまる最適な語句あるいは数字を記せ。ただし、(g) は () 内の語句から選んで記せ。
- 下線部に関して、協奏モデルを「T 状態」および「R 状態」という語句を使って簡潔に説明せよ。

(次ページに続く)

D. 代謝に関する以下の問いに答えよ。

ATPには生体内の本来熱力学的に不利な生体内の化学反応を駆動させる役割と、リン酸基の供与体としての役割がある。共にATPからADPとオルトリン酸への加水分解の高いエネルギー ($\Delta G^{\circ} = -30.5 \text{ kJ/mol}$) が基盤となっており、後者に関して①ATPは高いリン酸基転移ポテンシャルをもつと言える。しかし、ATPのリン酸基転移ポテンシャルは生体内で最も高いわけではなく、②解糖系中間体にはATPよりも高いリン酸基転移ポテンシャルをもつ (a) と (b) が存在する。生体にはATPのADPとオルトリン酸への加水分解のエネルギーを供給するだけでは十分に駆動できない化学反応も存在する。その場合には、③ATPのAMPとピロリン酸への加水分解 ($\Delta G^{\circ} = -45.6 \text{ kJ/mol}$) を反応と共役させる場合がある。

解糖系からクエン酸回路にかけてグルコースが二酸化炭素へ酸化される過程で得られた還元エネルギー (電子) は NAD^+ あるいは FAD に受け渡され、それらは NADH あるいは FADH_2 に変換される。 NADH が生じる反応を触媒する酵素は解糖系では (c), クエン酸回路では (d), (e), (f) である。また、解糖系とクエン酸を結びつける反応、すなわち解糖系の最終産物であるピルビン酸を (g) へ変換する反応でも NADH は産生される。これらの NADH が産生される細胞内での場所 (細胞内局在) は同じではない。解糖系では NADH は (h) で産生されるのに対し、クエン酸回路および (g) の産生では NADH は (i) で産生される。解糖系からクエン酸回路にかけての一連の反応を持続させるためには、 NADH を NAD^+ に再生する必要がある。(i) での NAD^+ の再生の過程では、 NADH の電子が (j) によって (k) へと伝達される。一方、(h) で産生された NADH の電子は、(l) シャトルを介して (k) へと伝達されるか、 NADH が (m) シャトルを介して (i) に輸送された後に (j) によって (k) へと伝達される。ただし、④嫌気的条件下では、(h) で産生された NADH は別の方法で NAD^+ へ再生される。

脂肪酸は (n) の状態で (i) へ輸送される。また、(i) では (n) は (o) へ変換され、 β 酸化を受ける。 β 酸化では (o) は (p), (q), (p), 開裂という連続した4つの反応を受けることで、(g) と2炭素短くなった (o) となる。 β 酸化における (p), (q), (p) という連続した反応は、反応の種類、関与する酸化剤の種類という点でクエン酸回路における (r), (s), (t) が産生される連続した反応と類似している。

1. 文中の (a) ~ (t) にあてはまる最適な語句を記せ。ただし、(c), (d), (e), (f), (j) は酵素名あるいは複合体名である。
2. 下線部①について、ATPが高いリン酸基転移ポテンシャルをもつ理由について3つ記せ。
3. 下線部②について、解糖系にATPよりも高いリン酸基転移ポテンシャルをもつ分子が存在する意義について述べよ。
4. 下線部③に当てはまる生体における具体的な反応を1つ選んで、基質と生成物名とその反応を触媒する酵素名を答えよ。
5. 下線部④について、 NADH を NAD^+ へ再生する哺乳類での反応について説明せよ。

分子生物学

A. 翻訳について以下の問いに答えよ

- 以下の文章の正誤を判定し、正、誤のいずれかを記入せよ。
 - 1) アミノアシル tRNA 合成酵素は tRNA のアンチコドン配列に直接アミノ酸を共有結合させる。
 - 2) 終止コドンは3種類の tRNA によって認識されている。
 - 3) リボソームはリボソーム RNA とリボソームタンパク質からなる RNA-タンパク質複合体である。
 - 4) クロラムフェニコールはペプチジル基転移反応を阻害する抗生物質である。
 - 5) 開始コドンの認識機構は真核生物と原核細胞で共通である。
 - 6) 原核生物でも真核生物でも1種類の mRNA は1種類のタンパク質をコードしている。
 - 7) mRNA 上には複数のリボソームが結合して同時に翻訳反応を進行させることができる。
 - 8) 遺伝暗号は現存する全ての生物で共通である。
- ある mRNA がコードするタンパク質の最初の4アミノ酸の配列は MKFA であった。この mRNA をコードする遺伝子に変異が入り、開始メチオニン AUG の直後に G が一塩基挿入された mRNA がつくられるようになった。この時、最初の4アミノ酸の配列として考えられるものを全て記せ。ただし、コドン表は以下のものを使用すること。

codons	AGA											UUA											AGC				
	AGG											UUG											AGU				
	GCA	CGA											CUA											UCA	ACA	GUA	
	GCC	CGC											CUC											CCC	UCC	ACC	GUC
GCG	CGG	GAC	AAC	UGC	GAA	CAA	GGG	CAC	AUA	AUC	CUG	AAA	UUU	CCG	CCG	UCG	ACG	UAC	GUC	UAG							
GCU	CGU	GAU	AAU	UGU	GAG	CAG	GGU	CAU	AUU	CUU	AAG	AUG	UUU	CCU	UCU	ACU	UGG	UAU	GUU	UGA							
amino acids	Ala	Arg	Asp	Asn	Cys	Glu	Gln	Gly	His	Ile	Leu	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Trp	Tyr	Val	stop						
	A	R	D	N	C	E	Q	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V							

B. 1. の文章の () 内に当てはまる語句を答えよ。ただし、(イ) (ウ) については選択肢から選べ。また、2. の文章を読み、問いに答えよ。

- 真核細胞の染色体は、DNAがタンパク質と複合体を形成して高度に凝集した(ア)と呼ばれる状態で存在し、間期の(ア)の大半は電子顕微鏡では繊維状に観察される。この構造の最小単位はヒストンの(イ)量体に約(ウ)塩基のDNAが巻き付いた(エ)である。分裂期染色体は高度に凝縮し、(オ)領域に紡錘体が結合して染色体が娘細胞に分配される。間期染色体では、凝集度の低い(カ)と凝集度の高い(キ)が観察され、一般的に(カ)では転写が活発で、(キ)では転写が休止していると考えられている。また、ヒストンの尾部の(ク)化や(ケ)化などの翻訳後修飾は転写活性の調節などに関わっている。また、間期においても染色体の配置はランダムでなく、それぞれの染色体が特定の空間を占めており、(コ)はリボソームRNA遺伝子が集まる特徴的な核内構造体である。

選択肢 [2, 4, 6, 8, 10, 50, 80, 100, 150, 200, 250]

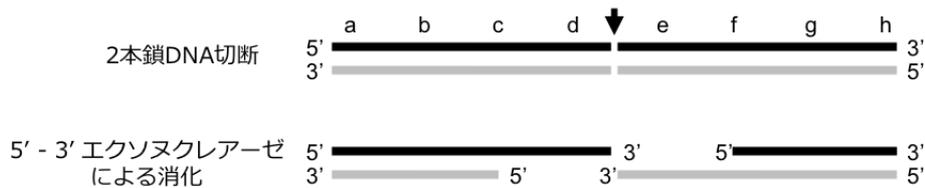
- 通常、タンパク質を変性しない穏和な条件で真核細胞からDNAを含む画分を回収すると、そのままではDNAはヒストンに結合した状態であるが、高濃度の塩で処理するとヒストンからDNAが解離する。DNAがどのような様式でヒストンと結合しているかを、ヒストンにどのようなアミノ酸が多いかを含めて説明せよ。

C. RNAのプロセッシングについて下記の問いに答えよ。

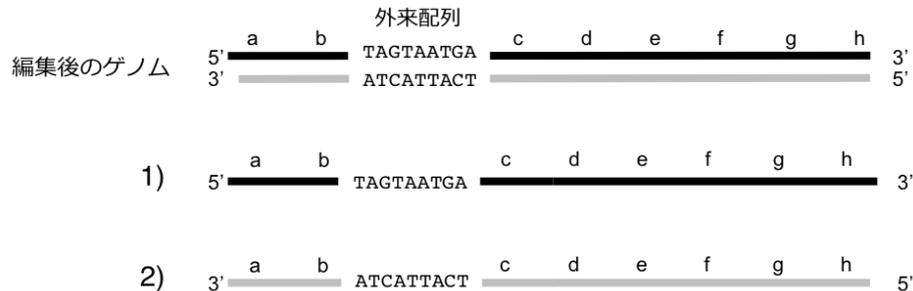
- 真核生物mRNAの5'末端の構造と機能について下記のキーワードを全て用いて説明せよ。
キーワード：キャップ構造, メチル基, グアニン, 安定性, 輸送, 翻訳
- 真核生物mRNAの3'末端の構造と機能について下記のキーワードを全て用いて説明せよ。
キーワード：ポリアデニル化, 切断, アデニン, 安定性, 輸送, 翻訳

D. DNAの複製と修復について以下の問いに答えよ.

- 以下の文章の正誤を判定し、正、誤のいずれかを記入せよ。
 - 真核生物ゲノムでは複製起点は1つの染色体あたり1個存在している。
 - A-Tの塩基対はG-Cの塩基対と比べて離れやすいために複製起点にはA-T配列の多い部分が含まれることが多い。
 - 岡崎フラグメントはRNAヌクレアーゼによって除去される。
 - DNAポリメラーゼはDNAリガーゼの活性も持っている。
 - DNAポリメラーゼは誤って取り込まれた塩基を取り除く3'-5'エクソヌクレアーゼ活性も持っている。
 - テロメラーゼは鋳型非依存的なDNA合成酵素である。
 - 生体内で起きるDNAの変異のほとんどは自然放射線によるものである。
 - メチル化シトシンが脱アミノ化されて生じたチミンは異常塩基として認識される。
- ゲノム編集技術では、特定の箇所をCRISPR-Cas9によって切断することで相同組換えを誘導し、外来のDNA配列を挿入することが頻繁に行われる。2本鎖DNA切断が起きると、内在性の5'-3'エクソヌクレアーゼの働きで一本鎖部分が露出し、この3'末端がプライマーとなって外来のDNAを鋳型とした修復が行われる。



上の例の場合、DNAの+鎖が黒線で、-鎖が灰色線で示されており、a-hはゲノム上の位置を示している。dとeの間の領域をCRISPR-Cas9で切断すると、エクソヌクレアーゼによる消化によって上図に示したような末端が作られる。ここで、bとcの間に外来配列を挿入し、下図の「編集後のゲノム」に示されるようなゲノム編集を行うために、相同組換えの鋳型として1)、2)の2種類の鋳型一本鎖DNAを用意した。目的の外来配列を導入することができるのはどちらの鋳型一本鎖DNAであるか。理由とともに記せ。必要であれば図を用いて良い。



細胞生物学（問題は2ページある）

A. 次の2つの文章を読み、文章1の（ア）～（カ）および文章2の（キ）～（ト）にそれぞれ最適な語句または数字を記入せよ。

（文章1）真核細胞のタンパク質は、（ア）と色素体のリボソームで合成されるものを除き、全て細胞質のリボソームで合成が始まり、アミノ酸配列に含まれる選別シグナルに従って目的地へ導かれる。分泌タンパク質や細胞膜上で機能する膜タンパク質は、翻訳と同時に（イ）へ取り込まれる。この過程では、多くの場合でタンパク質のN末端側に（ウ）アミノ酸が連続した（イ）シグナル配列が（エ）により認識され、一度翻訳を停止させて（エ）受容体にポリペプチド鎖を受け渡す。その後（イ）膜上のタンパク質転送装置を介して（イ）内にタンパク質を送り込みつつ翻訳が完成する。シグナル配列は、（オ）により切断を受け切り離される。この際、全てのポリペプチド鎖が（イ）内腔に入った場合、このタンパク質は細胞外に分泌されるが、翻訳の途中で（ウ）アミノ酸が連続した輸送停止シグナルが現れると、タンパク質は膜に固定され膜タンパク質となる。（イ）に入ったタンパク質は、（カ）を経由して細胞膜等に輸送されるが、タンパク質のC末端にKDEL配列などの（イ）保留（回収）シグナルある場合は（カ）から（イ）に返送される。

（文章2）動物細胞には3種類の細胞骨格繊維がある。このうち、極性を示す細胞骨格繊維は、（キ）と（ク）である。（キ）は α （ケ）と β （ケ）が交互に並んで重合したプロトフィラメントが（コ）本平行に並び、中空の円柱構造を形成している。 α （ケ）と β （ケ）には（サ）が結合しており、 β （ケ）に結合している（サ）が（シ）に変わると脱重合しやすくなる。（キ）上をプラス端方向に動く分子モーターとして（ス）、マイナス端方向に動く分子モーターとして（セ）が知られている。（ク）は、単量体の（ソ）が重合したプロトフィラメント（タ）本が巻きついてらせんを作っている。（チ）を結合している（ソ）は（ツ）を結合している（ソ）よりも重合し伸張しやすい。（ク）上を動く分子モーターとして（テ）が知られている。細胞分裂の時に、（キ）は、姉妹染色分体の（ト）に結合し染色体を分離させる。（ク）は細胞質分裂の時に収縮環を形成し細胞をくぶり切る。

（次ページに続く）

B. 次の1, 2の事項について, それぞれ関連するタンパク質を挙げて説明せよ.

1. 上皮層における密着結合の役割と構造
2. 細胞周期における分裂促進因子のはたらき

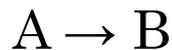
C. 次の文章を読み, 1~4の問いに答えよ.

動物細胞のさまざまな細胞内区画は, それぞれの機能を発揮するために適切なpHに調節されている. エンドソームは, 膜に存在するH⁺ポンプのはたらきによって, 内腔側が酸性に保たれている. エンドソーム膜には他にCl⁻チャネルも含まれており, Cl⁻チャネルの機能不全によっても酸性化の異常が生じる.

1. イオンポンプとイオンチャネルの相違点を述べよ.
2. 初期エンドソームについて, 酸性化の阻害によって生じると考えられる機能異常を, 説明せよ.
3. エンドソームの他に内腔が酸性に保たれている細胞小器官を一つ挙げ, 酸性環境が機能にはたす役割を簡潔に説明せよ.
4. Cl⁻チャネルの機能不全によって酸性化の異常が生じるメカニズムを考察し, 説明せよ.

物理化学・分析化学 (問題は3ページある)

- A. 等核二原子分子について、以下の設問(1)、(2)に答えなさい。
- (1) 水素分子が安定に存在する理由を、図を用いて分子軌道法により簡潔に説明しなさい。
 - (2) 酸素分子がなぜ常磁性を持つかを電子配置を用いて簡潔に説明しなさい。
- B. 次のような化学反応の化合物Aの濃度Cは下記のように変化した。以下の設問に答えなさい。有効数字は3桁とする。



t (h)	0	5	10	15	20
C (mg/mL)	0.250	0.166	0.125	0.100	0.0830

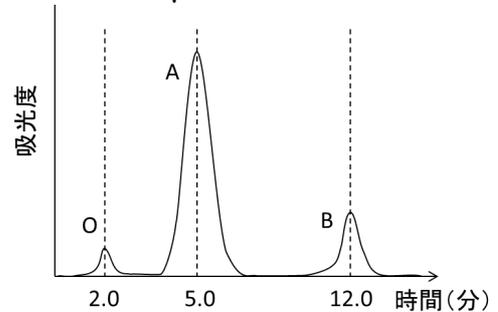
- (1) 化合物Aの濃度Cの逆数を時間 t に対してプロットしたグラフを描きなさい。
 - (2) この反応の反応次数と反応速度定数を求めなさい。
 - (3) 化合物Aが85.0%分解するのに要する時間を求めなさい。
- C. 固体のうち、それを構成する原子、分子、イオンなどが規則正しく三次元的に配置されている物質を結晶という。以下の設問に答えなさい。
- (1) 下記に挙げる結晶の種類のうち2つを選択し、簡潔に説明しなさい。
1. 金属結晶, 2. イオン結晶, 3. 共有結合結晶, 4. 分子結晶
 - (2) 次の結晶系の分類に関する文章を読んで、(ア)～(エ)に当てはまる語を書きなさい。また、下線部aについて、7種類全て挙げなさい。
結晶中では、原子や分子が秩序よく三次元的に配列して結晶格子が形成され、その最小となる単位を(ア)という。結晶には高度な(イ)性があり、回転、並進などの(イ)操作の集まりは群をなし、三次元空間のこれらの群を(ウ)とよぶ。(ア)の形は3つの軸の長さ(a, b, c)とそれらを挟む角度(α, β, γ)で表され、格子の取り方は任意であるが、より規則性の高い格子に変換されてa 7種類の結晶系、14パターンの(エ)に分類される。

(次ページに続く)

D. 以下の文章を読み、設問（1）～（5）に答えなさい。有効数字は2桁とする。

酸性薬物 A（一塩基酸， pK_a 6.0）の合成をする際、反応後の混合物から A を分離するため、クロロホルム（50 mL）と a pH 5.0 の緩衝液（50 mL）を用いて抽出操作を行った。

次に、得られたクロロホルム層について、クロロホルムを留去したのち順相クロマトグラフィーで分析した。10 mL の溶媒に再溶解しそのうちの 10 μ L について分析した結果、A（分子形）（ピーク A）と不純物 B（ピーク B）を含む右のクロマトグラムを得た。ピーク面積から b 絶対検量線法によりカラムに導入された A（分子形）の量を算出したところ、10 μ mol であった。なお、ピーク O はカラムに保持されない溶媒のピーク（溶媒先端）であり、A（イオン形）は分析溶液中に含まれないものとする。

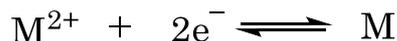


- （1）下線部 a の緩衝液を、一塩基酸 C (pK_a 4.0)を用いて調製したい。0.10 mol/L の C の水溶液 50 mL に、0.10 mol/L の NaOH を何 mL 加えれば良いか答えよ。計算の過程も記すこと。
- （2）抽出操作後に下線部 a の緩衝液中に残存する、酸性薬物 A の全化学形を合計した総 mol 数を答えよ。計算の過程も記すこと。ただし、A（分子形）のクロロホルム/水での分配係数は 5.0 であり、A（イオン形）はクロロホルムに溶解しない。また、A のクロロホルムへの抽出に不純物 B は影響を及ぼさない。
- （3）A（分子形）および不純物 B の保持比（キャパシティブクター）、また、ピーク A, B の分離係数を答えよ。計算の過程も記すこと。
- （4）A（分子形）と不純物 B について、脂溶性が高いのはどちらか答えよ。
- （5）下線部 b について、内部標準法に比較した絶対検量線法の利点および欠点を 1 つずつ挙げよ。

（次ページに続く）

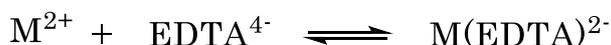
E. 以下の設問 (1) ~ (3) に答えなさい。有効数字は2桁とする。

右の図の装置を用いて、金属 M とエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) の錯生成定数 K_f を測定するための実験を行った。指示電極として白金電極を備えた右側の容器には、0.10 mmol の M^{2+} と 0.60 mmol の EDTA を含む pH6.0 の緩衝液 100 mL を加えた。参照電極を備えた左側の容器には緩衝液を加え、右側の容器と塩橋で連結した。右側の容器では M^{2+} と EDTA が錯体を形成するが、錯体を形成していない M^{2+} がわずかに残っている。 M^{2+} の半電池反応は



であるため、電位差計の電位が 0.39 V の時、 M^{2+} の濃度は (ア) mol/L である。

M^{2+} と EDTA の錯体生成反応は、

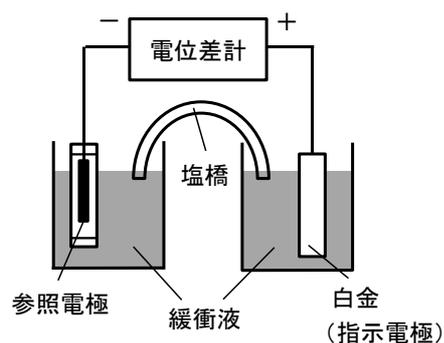


であり、 K_f は次のように表すことができる。

$$K_f = \frac{[M(EDTA)^{2-}]}{[M^{2+}][EDTA^{4-}]} = \frac{[M(EDTA)^{2-}]}{[M^{2+}][EDTA]Z_{EDTA^{4-}}}$$

ここで、 $[EDTA]$ は金属イオンに結合していない全ての EDTA の化学種の濃度、 $Z_{EDTA^{4-}}$ は $[EDTA]$ に対する $[EDTA^{4-}]$ の割合である。

$[M^{2+}]$ は非常に小さいため全ての M^{2+} が錯体を形成したと考えると、 $[M(EDTA)^{2-}]$ は (イ) mol/L、 $[EDTA]$ は (ウ) mol/L である。よって、(ア)~(ウ)で求めた数値を用いると K_f は (エ) (mol/L)⁻¹ である。



- (1) (ア)に入る数値を求めなさい。計算の過程も記すこと。ただし、参照電極の電位 $E^0 = 0.22$ V、金属 M の標準酸化還元電位 $E^0_{M^{2+}/M} = 1.2$ V であり、イオンの活量係数は 1.0 とする。なお、 $(RT/F)\ln X = 0.059 \log_{10} X$ とする (R は気体定数、F はファラデー定数、T は絶対温度、X は任意の値を表す)。
- (2) (イ)~(エ)に入る数値を求めなさい。計算の過程も記すこと。ただし、pH6.0 において $Z_{EDTA^{4-}} = 1.8 \times 10^{-5}$ とする。
- (3) EDTA の構造式を書きなさい。また、一般に金属-EDTA 錯体は低い pH における条件生成定数(条件安定度定数)が小さい。その理由を答えなさい(40 字程度)。

衛生化学（問題は2ページある）

A. 健康と疾病の概念について、空欄（a）～（j）にあてはまる語句を入れなさい。

- 健康の定義について WHO 憲章第一項では「健康とは肉体的、(a)ならびに社会的に完全に良好な状態であって、単に (b)にかかっていない、あるいは虚弱でないということではない」と定義されている。
- 1946年に設立された WHO は感染症撲滅のために国際的な協力事業を展開し、ついに1980年には、(c)の撲滅宣言がなされるに至っている。
- 死亡に関する指標として、死亡率(粗死亡率)、年齢調整死亡率、乳児死亡率、(d)、平均余命、平均寿命などがある。とくに、(d)は発展途上国を含めた国際間の比較に便利である。
- 病気に関する指標としては、罹患率、(e)、有訴者率、受療率、などがある。現在は人口の高齢化が深刻になっており、高齢人口において(e)の増加とともに寝たきり老人の増加が懸念されている。
- 2000年からは第3次国民健康づくり対策として(f)が国の基本方針として示された。(f)では、すべての国民が健康で明るく元気に生活できる社会を実現するため、(g)予防を重視して中高年の死亡を減らし、(h)を伸ばすことが目標とされている。2002年、(f)の基本方針に沿った保健事業を各自治体が円滑に進められることを目的に(i)法が制定された。この第25条には(j)を防止する旨の規定がある。2018年の改正(i)法では(j)対策がルール化された。

B. 次の記述に該当する食中毒菌を下欄 (a-h) からそれぞれ選び、記号で答えよ。また、それぞれの発症の様式（感染型または毒素型）を答えよ。

- グラム陽性桿菌で嫌氣的保存食品が原因になることが多く、細菌性食中毒のなかでは致死率が最も高い。
- グラム陰性桿菌で海産魚介類(生食)の摂取による起こることが多く、中毒件数が最も多い。
- グラム陰性桿菌で動物のし尿により汚染された鶏卵、食肉の摂取により起こることが多い。
- グラム陽性球菌で化膿症状の人が調理した食品の摂取により起こることが多く、嘔吐などを主症状とする食中毒を起こす。
- グラム陽性桿菌で食中毒のほか、創傷感染症を起こしてガス壊疽の原因となる。

a. <i>Staphylococcus aureus</i>	b. <i>Escherichia coli</i>	c. <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	d. <i>Bacillus cereus</i>
e. <i>Clostridium perfringens</i>	f. <i>Clostridium botulinum</i>	g. <i>Salmonella</i>	h. <i>Campylobacter jejuni/coli</i>

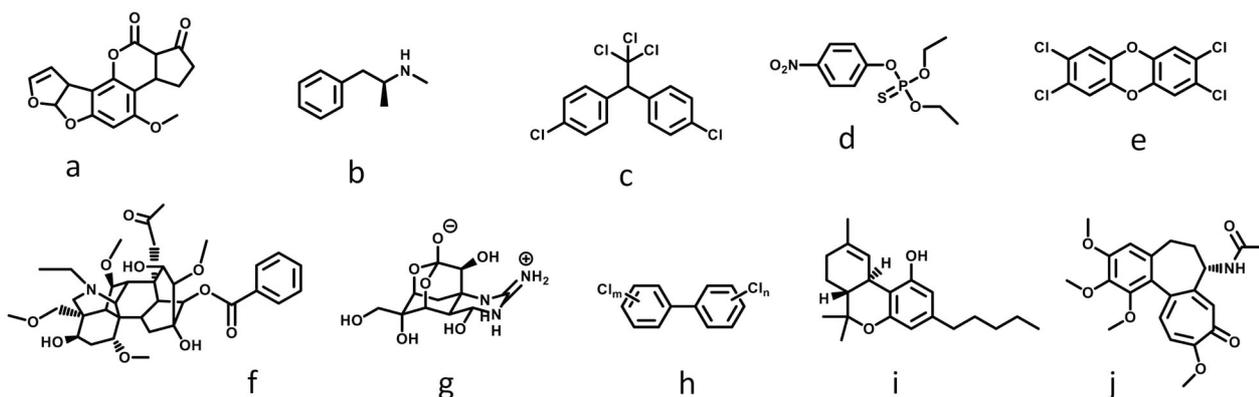
C. 次の記述（下線部）の間違いを指摘し、訂正せよ。例）ナイアシン→ビタミンK

- アスパルテームはトリプトファンとアスパラギン酸からなるジペプチドで甘味料として用いられる。
- エリソルビン酸はL-アスコルビン酸の立体異性体でビタミンとしての作用はないが食品に保存料として添加される。
- ジャガイモ、ソテツ、青梅にはそれぞれソラニン、スコポラミン、アミグダリンと呼ばれる毒物を含む。
- 農薬のペンタクロロフェノール、パラコートはそれぞれ酸化的リン酸化、アコニターゼを阻害する。
- 放射性核種 ^{90}Sr が体内に取り込まれた際は甲状腺が長期にわたりβ線にさらされ、機能障害を起こす。
- カドミウムはイタイイタイ病の原因物質と考えられており、肝臓の機能障害を引き起こす。
- 河川の水質汚濁の指標としては短期間の酸素消費が特に重要で 20°C 、10日間のBODが標準とされる。
- 水の富栄養化とは水中の炭素と硫黄濃度が上昇して植物プランクトンなどの生物生存量が多くなった状態のことで、水質汚濁の原因のひとつである。
- 紫外線による光化学オキシダントの生成には炭素酸化物、窒素酸化物、酸素が必要とされる。
- プラスチックごみの海洋投棄による汚染はバーゼル条約によって規制されている。

（次ページに続く）

D. 1～5 の記述に最も該当する化合物名を記し、それぞれ該当する構造式を a-j から選択せよ。

1. オクソン型代謝物としてコリンエステラーゼ阻害作用を発揮し、かつては汎用されていた農薬であるが、人体への作用が強く、毒物及び劇物取締法で特定毒物として規制されている。また、解毒にはプラリドキシムヨウ化物が使用される。
2. ギョウジャニンニクと間違えて摂取する誤食事故が後を絶たないユリ科の球根植物であるイヌサフランの球根や種子に含まれるアルカロイドで、痛風発作の緩剤としても知られる。
3. 1939 年にスイスのパウル・ヘルマン・ミュラーによって殺虫効果を見出され、第二次世界大戦中に発疹チフスやマラリアの駆除に貢献したが、その蓄積性や難分解性により、現在は多くの先進国で使用が禁止されている。
4. 我が国で最も乱用薬物事犯の検挙者数が多い覚せい剤である。
5. 酸、アルカリに安定で、耐熱性や電気絶縁性を有することから、絶縁材、潤滑油などとして大量に生産され世界中で広く用いられ、1968 年のカネミ油症事件の原因物質としても知られる。



E. 下表は、ある農薬 A の毒性試験データである。この結果に関する下記の問いに答えよ。

毒性試験	動物種	NOAEL (mg/kg 体重/日)
慢性毒性試験	イヌ	7.0
慢性毒性試験	ウサギ	4.0
催奇形性試験	ラット	9.0
生殖毒性試験	ラット	5.4

1. NOAEL(無毒性量)とはどのようにして求められる値か、簡潔に説明せよ。
2. ある野菜から農薬 A が 0.02 ppm (0.02 mg/kg) 検出され、体重 20 kg の子どもがこの野菜を 1 日に 20 g 摂取したとき、子どもが摂取した農薬 A の量(kg 体重あたりの量)は、この農薬の許容一日摂取量(ADI)の何%に相当するかを表の数値を用いて計算せよ。ただし、安全係数を 100 とする。
3. 残留農薬の規制について、以下の文中の空欄 (a)～(e)に適切な語句を入れよ。

2003 年の食品衛生法改正により、農薬等の規制に (a)制度が導入された。食品中に残留するすべての農薬等に残留基準(一律基準を含む)を設定し、農薬等が基準値を超えて残存する食品は (b)および輸入が禁止されている。残留基準は内閣府に設置される (c)が定める ADI をもとに設定されリスト化されている。残留基準が定められていない農薬等においてはヒトの健康被害を勘案し一律に (d)ppm の基準が適用される。これにより、従来は規制できなかった農薬の残留を規制できるようになった。収穫後の農作物におけるカビなどの繁殖を抑止するため、ポストハーベスト農薬が諸外国で使用される。日本ではポストハーベスト農薬の使用は認められていない。ただし日本ではこれらを食品添加物の防かび剤として扱う形では使用が認められており、(e: 防かび剤名)などに使用基準が設定されている。

薬理学

以下の問A～Fに答えよ。薬物名については下の枠内の薬物群より選び解答せよ。

- A. 生理活性アミンの代謝酵素を標的とする薬物のうち、パーキンソン病治療に用いられる薬物とアルツハイマー型認知症治療に用いられる薬物を2つずつ選び、各々の薬物の標的となる酵素名を答えよ。
- B. 中枢神経系で機能する生理活性アミンの受容体を標的とする薬物のうち、統合失調症治療に用いられる薬物とうつ病治療に用いられる薬物を1つずつ選び、各々の薬物の標的となる受容体名を答えよ。受容体名は受容体サブタイプもわかるように記載せよ。
- C. 中枢神経系で機能する神経ペプチドの受容体を標的とする薬物を2つ選び、各々の薬物について、標的となる受容体名、作用様式（作用薬か拮抗薬か）、臨床上の用途を答えよ。受容体名は受容体サブタイプもわかるように記載せよ。
- D. イオンチャネルあるいはイオンチャネル内蔵型受容体を標的とする薬物を4つ選び、各々の薬物について、標的となるイオンチャネルあるいはイオンチャネル内蔵型受容体の名称と臨床上の用途を答えよ。
- E. ムスカリン受容体に結合することにより作用を示す薬物を3つ選び、各々の薬物について、標的となる受容体サブタイプ、臨床上の用途、作用機序について答えよ。各薬物につき75字以内で簡潔に答えること。
- F. 心拍出量が低下すると、交感神経緊張が亢進し、心筋の収縮力を高めると同時に、血管を収縮させ、心拍出量と血圧を維持しようとする。これらの機構は血行動態を安定させる働きがあるが、慢性的な心不全では、心臓への負荷を高め、心筋（心臓）リモデリングを来し心機能をさらに悪化させて悪循環に陥る。交感神経緊張亢進により心臓への負荷が高まる機構について、下欄の語句を用いて説明せよ（同じ語句を複数回使用してもよい）。ただし、解答文章中には3種類の受容体名と2種類の酵素名を含むようにすること。さらに、これらの受容体あるいは酵素に作用し、心不全あるいは高血圧の治療薬として用いられる薬物を4つ選び、各々の受容体あるいは酵素とそれに作用する薬物の組合せがわかるように記載せよ。

I, II, β , アルドステロン, アンギオテンシノーゲン, アンギオテンシン, レニン, 腎, 後負荷, 前負荷, 再吸収, 受容体, 循環血液量, 変換酵素, 傍糸球体細胞

薬物群

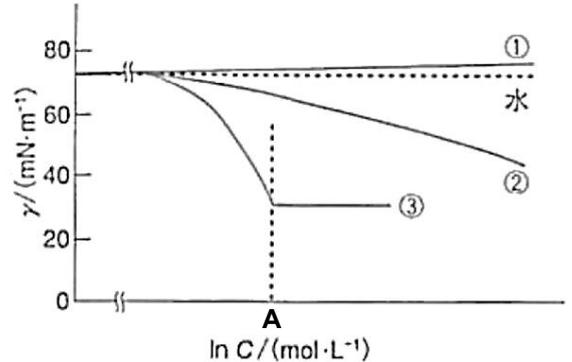
アリスキレン	エナラプリル	エンタカポン	オキシコドン
カンデサルタン	セレギリン	スピロノラクトン	ゾピクロン
ソリフェナシン	ドネペジル	ピレンゼピン	ピロカルピン
ベクロニウム	ミルタザピン	メマンチン	ラメルテオン
リスペリドン	リドカイン	リバスチグミン	ロキソプロフェン

薬 劑 学 (問題は2ページある)

A. 製剤の物理化学的性質に関する以下の問いに答えよ。

1. 溶質の種類, 吸着様式, 界面張力に関する以下の記述の (a) ~ (f) に当てはまる語句を記せ。

溶液中へ溶質を添加すると, その添加物質の種類と濃度により, 表面張力 γ には 3 通りの変化がみられる(右図参照)。曲線①のように濃度 C とともにわずかに γ が増加する溶質には (a) があり, 吸着様式は (b) 吸着である。曲線②を示す溶質には (c), 曲線③を示す溶質には (d) があり, いずれも吸着様式は (e) 吸着である。また, 点 A は (f) 濃度である。

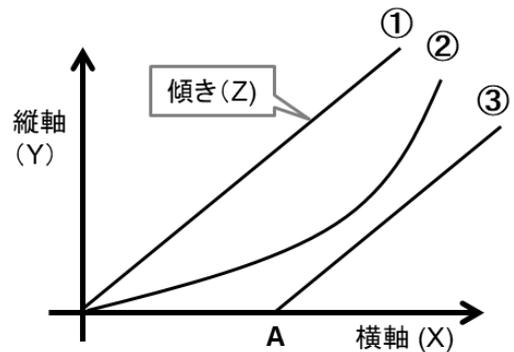


2. 右図のレオグラムに関する下記の問いに答えよ。

(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)の名称を答えよ (例: 時間)。

(2) 曲線②を示す流体の例を 2つ挙げよ (例: 水)。

(3) 曲線③を示す流体の流動名および点Aの名称を答えよ。



3. 薬物の溶解度を増加させるための製剤の工夫について, 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。

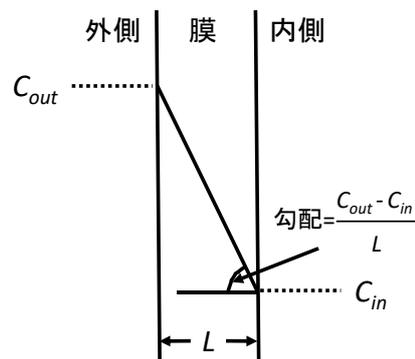
1. 薬物の吸収に関する記述のうち (a) ~ (j) に当てはまる語句を記せ。

経口投与された薬物が胃を通過して小腸へ移行する速度である (a) は, 薬物の吸収に大きな影響をもたらす。通常, 食事をとると (a) は (b) する。高脂肪食を摂取すると (c) の分泌が亢進し, その (d) 作用により, 脂溶性の高い薬物の吸収量は (e) する。プロパンテリン等の抗コリン薬の服用は (a) を (f) させる一方で, メトクロプラミドの服用は (a) を (g) させる要因となる。

また薬物の非イオン形分子のみが生体膜を透過することを前提として, pH の変化に伴う解離の程度と薬物分子の脂溶性をもとに薬物の吸収を説明しようとする理論を (h) という。(h) において弱酸性薬物の場合, pH が低下すると分子型分率が (i) し, 吸収が (j) する。

(次ページに続く)

2. 以下の説明文が正しいければ○，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) 直腸下部の粘膜から吸収された薬物は，肝臓での初回通過効果を受ける．
 - (2) 口腔粘膜から吸収される薬物は，肝臓での初回通過効果を回避できるが，小腸と比較して速やかな吸収は期待できない．
 - (3) ペプチド性薬物のデスマプレシン酢酸塩は，中枢性尿崩症の治療を目的として経皮吸収型製剤として用いられる．
 - (4) 小腸の P-糖タンパク質の発現上昇は，基質薬物の血漿中濃度を上昇させる．
 - (5) 下記の図は細胞膜の外側と内側における薬物の濃度勾配を示している．膜の厚さ (L) が薄いほど膜透過速度は小さくなる．



C_{out} : 高濃度側の薬物濃度, C_{in} : 低濃度側の薬物濃度, L : 膜の厚さ

C. 薬物動態に関する以下の問いに答えよ．

1. ある患者に薬物 X を 6 mg/hr の一定速度で静脈内投与した．その後定常状態に到達したところで尿を 4 時間にわたって採取したところ，尿量は 500 mL，尿中薬物未変化体濃度は 9 $\mu\text{g/mL}$ ，そのときの血漿中濃度は 2.5 $\mu\text{g/mL}$ であった．この薬物 X の分布容積は 20 L とする．以下の問いに答えよ．

- (1) 下線部について，定常状態に到達するまでに，消失半減期の何倍程度かかるか答えよ．
- (2) 薬物 X の腎クリアランスを求めよ．単位を明記すること．
- (3) 薬物 X の全身クリアランスを求めよ．単位を明記すること．
- (4) 薬物 X を上記と同じ速度で静脈内投与をするとき，投与直後から定常状態の濃度到達させるために必要な投与量 (mg) を求めよ．

2. 次の情報が得られている場合の薬物 A および薬物 B の肝抽出率と肝クリアランスを求めよ (単位を明記すること)．なお，肝血流量はいずれの場合も 1.5 L/min とし，有効数字は 3 桁とする．

- (1) 薬物 A を静脈内投与後，ある時間における肝動脈血中および肝静脈中の薬物 A の濃度を測定したところ，それぞれ 4.5 $\mu\text{g/mL}$ および 0.9 $\mu\text{g/mL}$ であった．
- (2) 薬物 B の肝固有クリアランスは 80 L/min，血漿タンパク結合率は 90% であった．