

令和 3 年度

大学院生命科学院修士（博士前期）課程入学試験

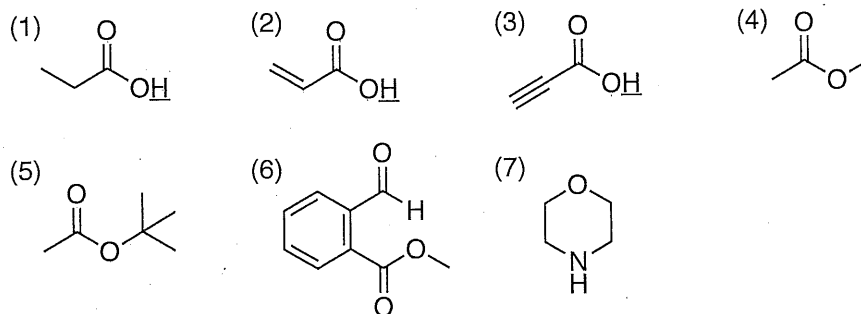
〔専門科目〕

## 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）

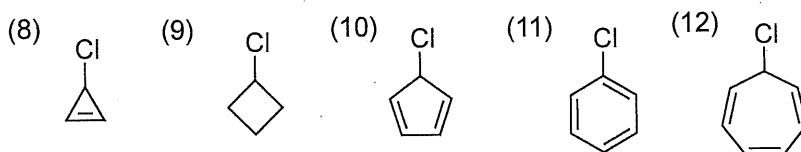
A. 化合物(1)～(7)に関する次の各問に答えよ。



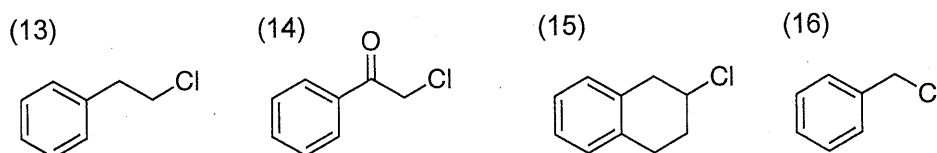
- (1)～(3)の下線を引いた水素について、酸性の強い順に不等号を用いて並べよ。
- (1)のIRスペクトルにおいて、ヒドロキシ基伸縮振動 ( $3520\text{ cm}^{-1}$  付近) が希薄溶液中では観測されるが、高濃度溶液または固体状態では観測されない。その理由を推察せよ。
- (4)の酸性条件での加水分解の反応機構を示せ。
- (4)の塩基性条件での加水分解の反応機構を示し、この反応が不可逆反応である理由を述べよ。
- (5)の酸性条件での加水分解の反応機構を示せ。
- (6)の加水分解は、(7)を触媒として分子内反応を経由して進行する。反応機構を示せ。

B. 次の各問に答えよ。

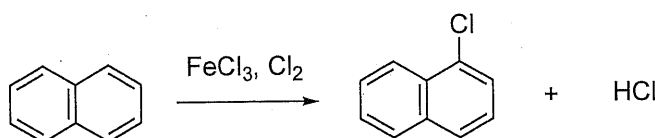
- 次の化合物(8)～(12)のうち、 $S_N1$  反応が進行しやすいものを全て選べ。また、その理由も答えよ。



- 下記の化合物(13)～(16)の  $S_N2$  反応における反応性を比較し、反応性の高い順に不等号を用いて並べよ。また、最も反応性の高い化合物の高反応性の理由を簡潔に説明せよ。必要ならば図を用いて説明しても良い。

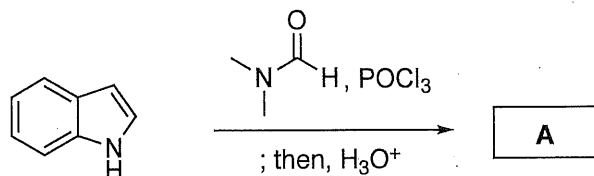


- ナフタレンの芳香族求電子置換反応は1位 ( $\alpha$ 位) での反応が優先する。下記の塩素を用いた塩素化を例にして、その理由を反応中間体の共鳴構造を記して説明せよ。



(次ページに続く)

4. インドールをジメチルホルムアミドおよびオキシ塩化リンと反応させたところ、化合物 **A** が生成した。**A** の構造式を記せ。なお、**A** のスペクトルデータは以下のとおりである。



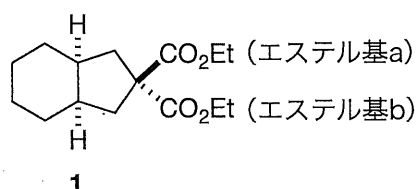
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.2 (s, 1H,  $\text{D}_2\text{O}$ 置換で消失), 9.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  184.9, 138.2, 137.1, 124.2, 123.4, 122.1, 120.6, 118.2, 112.4

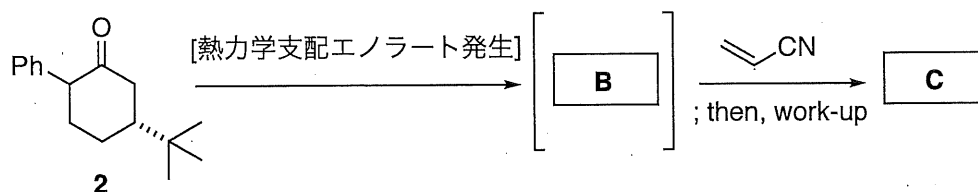
IR (KBr):  $\lambda_{\text{max}}$  1636  $\text{cm}^{-1}$

C. 次の各問に答えよ。

1. 下記の化合物 **1** の加水分解を行うと、二つのエステル基 a, b の一方が他方よりも速く反応する。どちらのエステル基の反応性が高いのか記号で記せ。また、その理由について簡潔に説明せよ。必要ならば図を用いて説明しても良い。



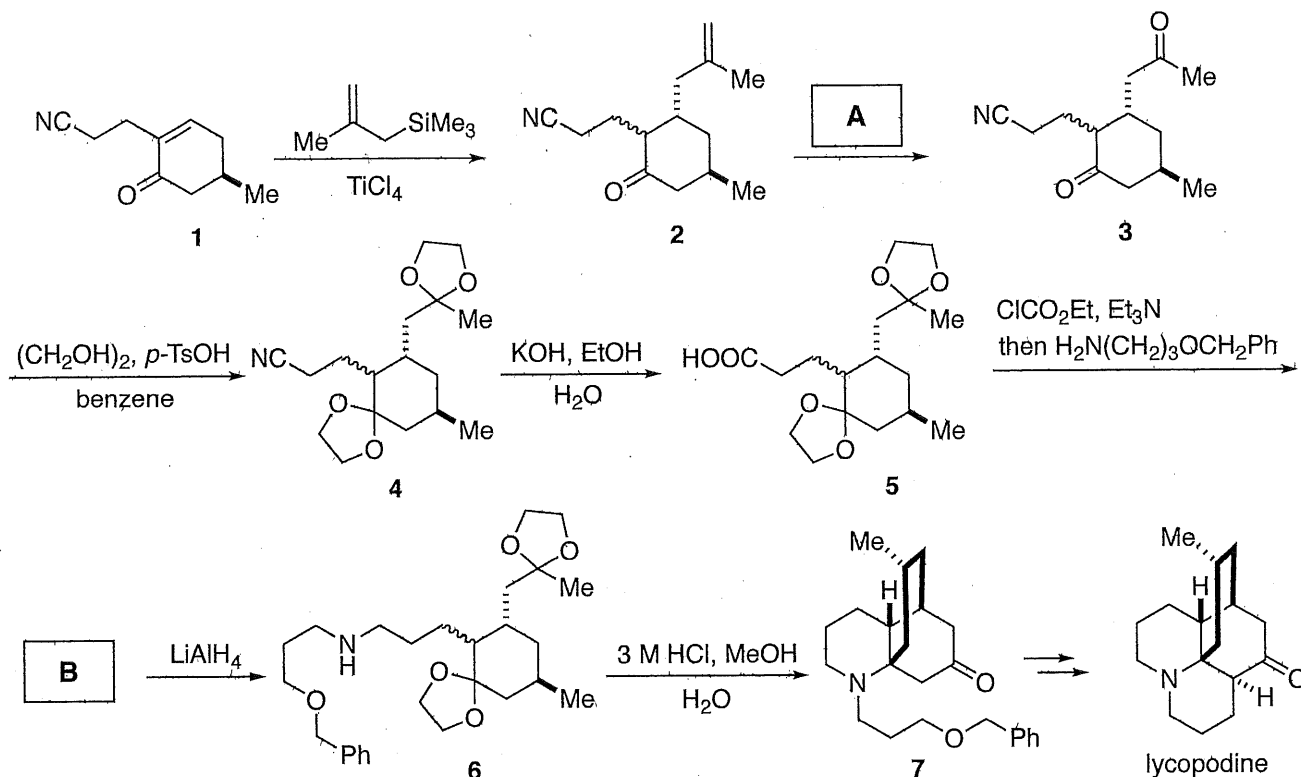
2. 下記の反応において、ケトン **2** から熱力学支配エノラート **B** を発生させるための適切な塩基、当量、反応温度、試薬を加える順番などについて、「速度論支配エノラート」との対比をしながら簡潔に説明せよ。



3. 熱力学支配エノラート **B** の構造式、および、**B** の安定な半イス形配座を図示せよ。
4. 熱力学支配エノラート **B** のアクリロニトリルへの共役付加反応で得られる主生成物 **C** の構造式を記せ。立体化学も明示すること。また、立体選択性発現の理由についても説明せよ。

## 有機化学 II（反応と合成）（問題は 3 ページある）

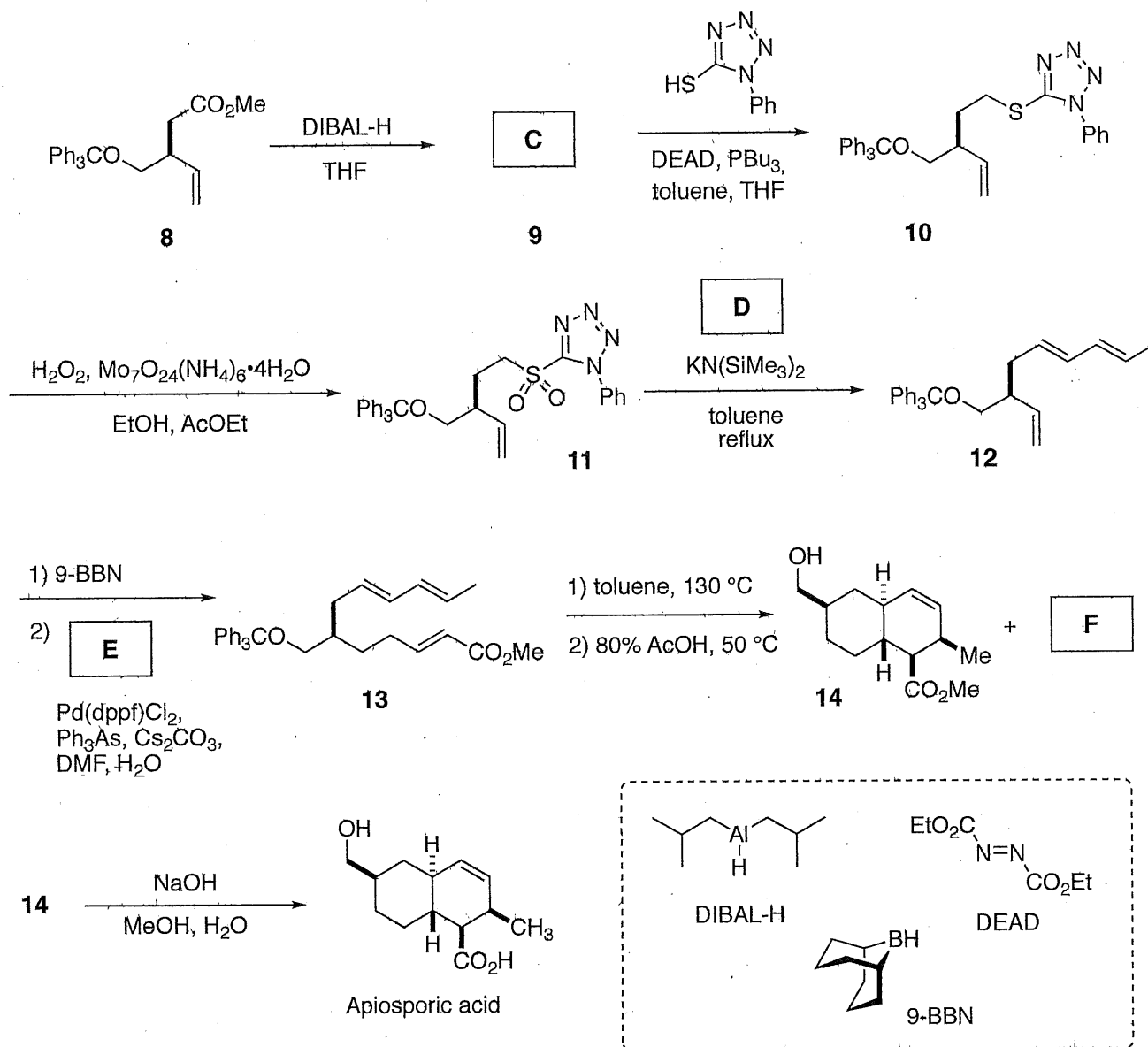
A. 以下に Lycopodine の合成経路の一部を示す。次の各問に答えよ。



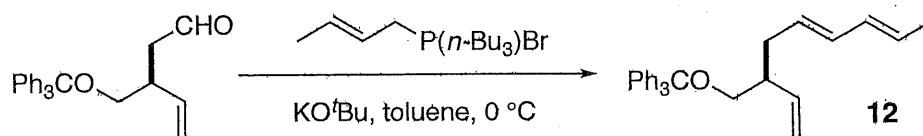
1. 2→3 の変換に必要な試薬 **A** を記せ（試薬は一つとは限らない）。
2. 3→4 の変換の反応機構を記せ。
3. 4→5 の変換の反応機構を記せ。
4. 化合物 **B** の構造を記せ。また、5→**B** の反応機構を記せ。
5. 6→7 の変換の反応機構を記せ。

（次ページに続く）

B. 以下に Apiosporic acid の合成経路を示す。次の各問に答えよ。



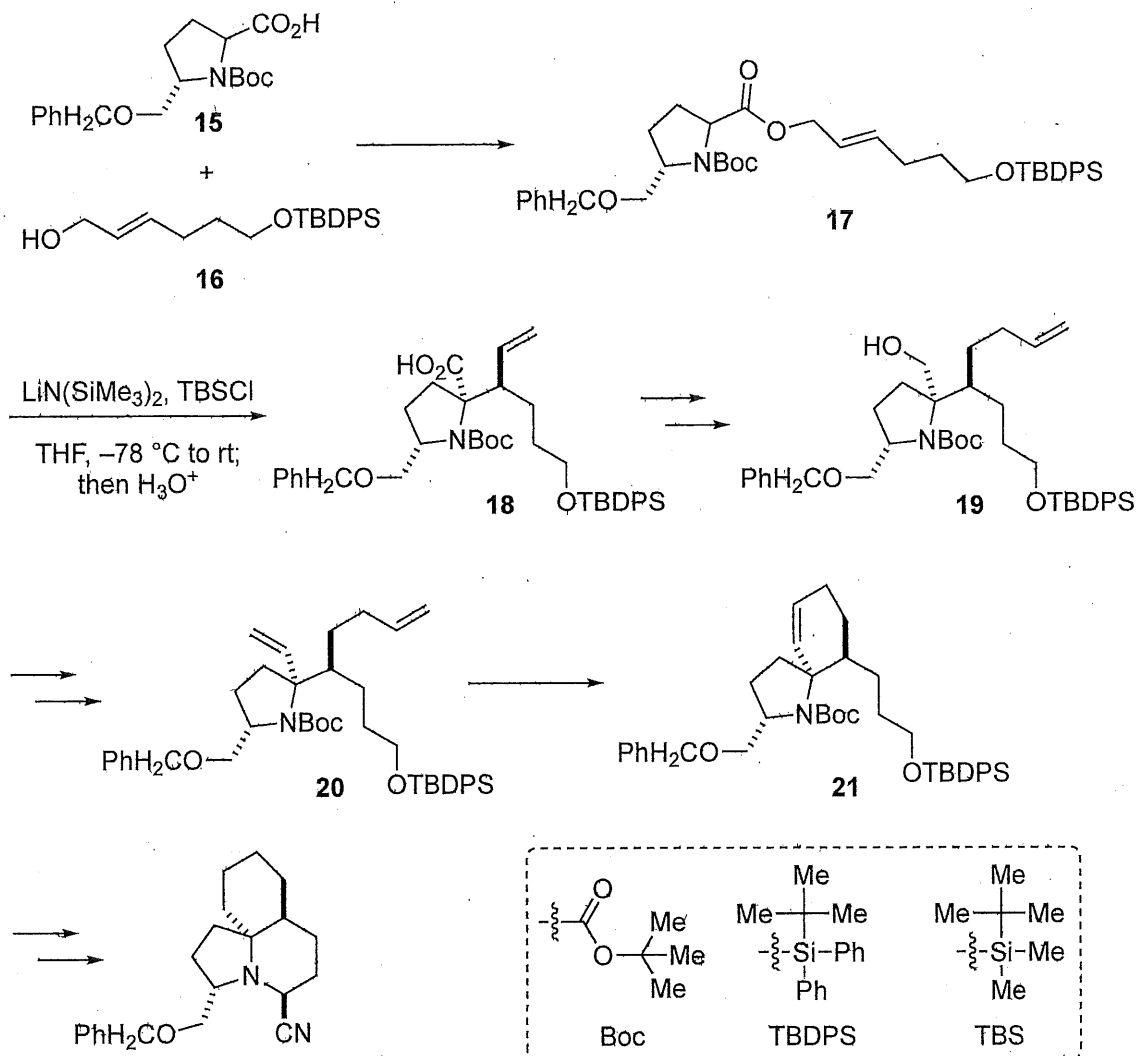
1. **C** にあてはまる化合物の構造を記せ。
2. **9**→**10** の反応は人名反応である。反応の名称を答えよ。
3. **D** にあてはまる化合物の構造を記せ。
4. 下図のように Wittig 反応を用いて **12** を合成した場合の問題点を説明せよ。



5. **E** にあてはまる化合物の構造を記せ。
6. **13**→**14** の反応で生じる副生成物 **F** の構造とその生成機構を答えよ。

(次ページに続く)

C. 以下に(-)-Lepadiformineの全合成の一部を示す。次の各問に答えよ。



1. 15 + 16  $\rightarrow$  17 の変換に必要な試薬類を記せ (ただし一つとは限らない).
2. 17  $\rightarrow$  18 への変換について、立体選択性がわかるように反応機構を記せ.
3. 19  $\rightarrow$  20 の変換に必要な試薬類を記せ (ただし一つとは限らず、多段階でもよい).
4. 20  $\rightarrow$  21 の変換は遷移金属触媒を用いた反応である。適切な触媒に含まれる遷移金属元素を元素記号で答えよ.

A. タンパク質に関する以下の問いに答えよ。

タンパク質はアミノ酸が①ペプチド結合により連結したポリペプチド鎖からなる。タンパク質を変性剤である尿素と還元剤である2-メルカプトエタノールで処理すると、ポリペプチド鎖の大部分は(a)構造をとるようになり、変性状態になる。Anfinsenは透析によって尿素と2-メルカプトエタノールを取り除くと、変性状態にあったリボヌクレアーゼの酵素活性が回復することを見出し、②タンパク質の高次構造の形成に関する重要な知見を得た。ただし、タンパク質によっては変性状態から元の構造に戻らず、凝集塊を形成してしまうものも存在する。細胞内には変性状態のタンパク質のフォールディングを補助する(b)と総称して呼ばれるタンパク質が存在する。

酵素には(c)と呼ばれる非タンパク質性の低分子を必要とするものが存在する。(c)にはビタミンを前駆体とするものが存在し、例えばチアミンニリン酸はビタミン(d)を前駆体とする。また、ピリドキシン(ビタミンB<sub>6</sub>)に由来する(e)は(f)などの酵素の(c)として働く。

酵素はタンパク質の部分切断によって活性化されることがある。切断前の不活性な前駆体は(g)と呼ばれる。キモトリプシノーゲンは(h)による切断を引き金として活性型のキモトリプシンになる。

1. 文中の(a)～(h)にあてはまる最適な語句を記せ。(f)には具体的な酵素名を1つ記せ。
2. 下線部①に関して、ペプチド結合は触媒非存在下では中性pHにおいて加水分解を受けづらい。ペプチド結合がこのような高い安定性を示す理由を説明せよ。
3. 下線部②に関して、具体的に説明せよ。
4. タンパク質を構成する20種類のアミノ酸は、 $\alpha$ ヘリックス、 $\beta$ ストランド、 $\beta$ ターンなどの二次構造の形成しやすさに対して異なる傾向を示す。例えば、プロリン残基は $\beta$ ターンを形成しやすく、 $\alpha$ ヘリックスや $\beta$ ストランドを形成しづらい。その理由をプロリンの構造式を図示しながら説明せよ。ただし、構造式は中性pHでの電荷を考慮して図示せよ。

B. ヘモグロビンに関する以下の問いに答えよ。

ヘモグロビンはヘムを持つ酸素結合タンパク質である。ヘムは(a)とその中心に位置する鉄イオンからなる。③ヘモグロビンは酸素結合に対して協同性を示し、酸素分圧(横軸)に対して酸素飽和度(縦軸)をプロットして得られる酸素結合曲線は(b)形を示す。ヘモグロビンAは $\alpha$ 鎖と $\beta$ 鎖からなるヘテロ四量体であるが、ヘモグロビンの遺伝性疾患である(c)ではヘモグロビンが片方のポリペプチド鎖のみからなるホモ四量体となり、協同性を示さない。協同性を説明するモデルとして④逐次モデルと(d)モデルがある。精製されたヘモグロビンは赤血球内のものより酸素親和性が高い。これは赤血球内にはアロステリックエフェクターである(e)が存在し、ヘモグロビンのT状態を安定化するからである。

1. 文中の(a)～(e)にあてはまる最適な語句を記せ。
2. 下線部①について、その生理的意義を説明せよ。
3. 下線部②について、どのようなモデルか説明せよ。
4. ボーア効果とは何か、またその生理的意義を説明せよ。

C. 反応速度論に関する以下の問いに答えよ。

基質は遷移状態を経て、生成物へと変換される。反応の活性化ギブズエネルギーとは、(a)状態のギブズエネルギーから(b)の状態のギブズエネルギーを引いたものである。酵素は反応の活性化ギブズエネルギーを低下させて、反応を加速させる。

$A \rightarrow B$ という同じ反応を触媒する酵素E1, E2があるとする。このように同じ反応を触媒する酵素のことを(c)と呼ぶ。それぞれの酵素の $K_M$ 値、1分あたりの代謝回転数、分子量は以下の通りである。

E1:  $K_M$ , 10  $\mu M$ ; 代謝回転数, 100; 分子量, 20,000

E2:  $K_M$ , 200  $\mu M$ ; 代謝回転数, 1,000; 分子量, 100,000

(次ページに続く)

同じモル数の酵素を使用した場合、E2の $V_{\max}$ の値はE1の(d)倍である。反応にそれぞれの酵素を1  $\mu\text{g}$  使用したとすると、E1の $V_{\max}$ の値は(e)  $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}$ 、E2の $V_{\max}$ の値は(f)  $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}$ である。また、その酵素量において、基質濃度が十分低い時、同じ基質濃度に対するE1の反応速度はE2の約(g)倍である。

1. 文中の(a)～(g)にあてはまる最適な語句または数値を記せ。ただし、反応速度とは反応の初速度のことである。
2. 下線部に関して、酵素が反応の活性化ギブズエネルギーを低下させる機構について、キモトリプシンの例をあげて簡潔に説明せよ。

D. 代謝に関する以下の問いに答えよ。

グルコース以外の単糖は解糖系中間体へと変換された後、解糖系の反応によってピルビン酸へと代謝される。二糖であるラクトースはラクターゼによってグルコースと(a)に加水分解される。(a)は三段階の反応を経て、グルコース 6-リン酸へと代謝され、解糖系に入る。ラクターゼの発現量が低下し、ラクトースの分解が損なわれる疾患に(b)がある。一方、別の二糖である(c)は加水分解されて、グルコースとフルクトースになる。肝臓においてフルクトースは、三炭素からなる解糖系中間体の(d)と(e)へと代謝される。この過程では、まずフルクトースがリン酸化されてフルクトース 1-リン酸となった後、フルクトース-1-リン酸アルドラーゼによって(d)と(f)に変換される。(f)はさらにトリオキナーゼによってリン酸化されて、(e)になる。(d)と(e)は解糖系の酵素(g)によって互いに異性化が可能である。解糖系で(e)は(h)によって1,3-ビスホスホグリセリン酸へと変換された後、最終的にピルビン酸へと代謝される。1分子のフルクトースが肝臓において2分子のピルビン酸へと変換される過程で(①)分子のATPと(②)分子のNADHが生み出される。

肝臓は血糖値の維持において重要な器官であり、低血糖条件下で産生されるホルモンである(i)に応答して、グリコーゲンの分解や糖新生を行う。(i)のシグナル伝達経路では、プロテインキナーゼである(j)が活性化され、下流の二機能酵素、(k)、(l)などをリン酸化する。二機能酵素はキナーゼドメインとホスファターゼドメインを持ち、解糖系の酵素(m)と糖新生経路の酵素(n)のアロステリックエフェクターである(o)を産生する。(k)は解糖系の酵素であり、(l)はグリコーゲンを分解する酵素をリン酸化する。

筋肉において解糖系の最終産物であるピルビン酸は状況に応じて乳酸、アセチル CoA、(p)へと代謝される。(p)はクエン酸回路の中間体である。また、ピルビン酸はグルタミン酸からのアミノ基の転移によって、アミノ酸である(q)へも変換される。

ステアリン酸はアシル CoA シンターゼによってステアロイル CoA へと変換後、脂肪酸 $\beta$ 酸化によって(③)分子のアセチル CoA へと変換される。この過程で(④)分子のNADH、(④)分子のFADH<sub>2</sub>が産生される。NADHの電子は、ミトコンドリアにおける呼吸鎖複合体I、III、IVを介して最終的に酸素に受け渡される。呼吸鎖複合体IとIII間、IIIとIV間の電子の伝達はそれぞれ(r)と(s)によって行われる。

1. 文中の(a)～(s)にあてはまる最適な語句を記せ。
2. 文中の(①)～(④)にあてはまる最適な数値を記せ。
3. 下線部に関して、ピルビン酸がそれぞれへと代謝される状況とそれぞれへの代謝へと方向付けるための分子機構について記載せよ。



## 分子生物学

### A. 以下の文章の正誤を判定し、正または誤のいずれかを記入せよ。

1. テロメア領域の複製にはDNAポリメラーゼも関わっている。
2. DNA配列は主溝を作る塩基からなる領域と副溝を作る塩基からなる領域が交互に並んでいる。
3. ヒストンのリシン残基がメチル化されると電荷の変化によってクロマチンが凝縮し、核タンパク質がDNAに近づきにくくなる。
4. ラギング鎖で見られる短いDNAはDNAポリメラーゼが合成したものである。
5. 複製中に誤った塩基が取り込まれてしまうとミスマッチ塩基対のどちらの塩基が誤って取り込まれたのかを見分けることはできない。
6. 一倍体の生物では相同組換え修復は行われない。
7. 相補的な配列を持つDNAとRNAはハイブリッドを形成して二重らせん構造を作る。
8. 細胞内ではDNAの合成は5'から3'の方向にしか進まない。
9. 生物によってゲノムDNAに含まれるプリン塩基とピリミジン塩基の割合は異なる。
10. ヒトのゲノムには逆転写酵素の遺伝子はコードされていない。
11. 1000塩基対のDNAが1  $\mu\text{g}$  ある場合、分子数は約3 pmolになる。ただし、デオキシリボヌクレオチドの平均分子量は330とする。

### B. 以下の文章を読み、問1～3に答えよ。

pre-mRNAスプライシングは(ア)領域の5'側と3'側の両末端部に存在するスプライス部位を認識して(イ)が(ウ)段階の反応で(ア)領域を切り出し、(エ)領域をつなぎ合わせる反応である。ヒトでは1つの遺伝子に平均で約7個の(ア)が含まれており、各(ア)がスプライシング反応で切り出される順番は(オ)によって転写される順番通りではないことが知られている。スプライシング反応は非常に柔軟であり、5'末端のスプライス部位と3'末端のスプライス部位が別々の(ア)に由来しても反応が進行する。この柔軟さから、スプライシング反応が順番通りに起こらない場合には副産物が生じる可能性が古くから提唱されている。実際に最近の網羅的転写産物解析で、ゲノム上では下流側にコードされる(エ)の3'末端が上流側の(エ)の5'末端に接続されたmRNAの配列が大量に発見されている。このような配列を含むRNAはスプライシング反応の副産物と推測されている。

1. (ア)～(オ)内に当てはまる言葉を下記の語群から選び、解答せよ。

解答用語群：mRNA, エクソン, miRNA, 5'スプライス部位, インترون, 1, 2, 3, 4, CRISPR, RNAリガーゼ, RNAポリメラーゼI, RNAポリメラーゼII, RNAポリメラーゼIII, リボソーム, プロテアソーム, エクソソーム, スプライソソーム, トランスクリプトーム

2. pre-mRNAスプライシング反応の概要とその過程で生じる中間体について、下記のキーワードを用いて説明せよ。  
キーワード：5'末端, 3'末端, 分枝部位, ラリアット中間体
3. 下線部のRNAは全体として、環状・直鎖状のうち、どちらの構造をとると予想されるか考察し、図を描いて説明せよ。

### C. 以下の文章を読み、問1～4に答えよ。

真核生物ではリボソームが翻訳のために効率よくmRNAを認識して結合するには<sup>①</sup>mRNAの5'末端にある特徴的な構造が必要である。この構造を翻訳開始因子が認識し、開始tRNAが結合したリボソームの(ア)サブユニットと複合体を形成することで、mRNA上のAUGを探す。AUGを認識すると翻訳開始因子の一部が外れ、リボソームの(イ)サブユニットが結合してきてリボソームが完成する。開始tRNAはリボソームの(ウ)部位に結合しているため、次のtRNAが

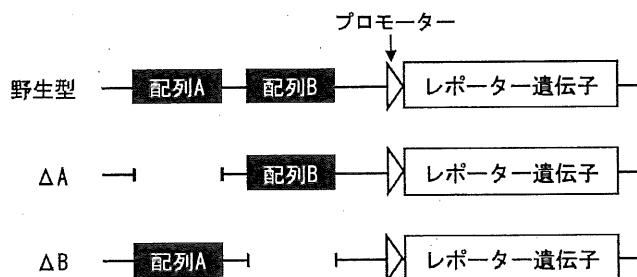
リボソームの(エ)部位に結合すると翻訳が開始できる。翻訳は終止コドンで終結する。また、<sup>2</sup>tRNAにアミノ酸を付加する反応の精度も翻訳の正確さを維持するのに重要である。

1. 下線部①の構造がどのようなものか、説明せよ。
2. (ア)～(エ)内に当てはまる言葉を下記の語群から選び、解答せよ。  
解答用語群：大、小、P、A、E
3. 終始コドンで翻訳が終結する仕組みを下記のキーワードを用いて簡潔に説明せよ。  
キーワード：リボソーム、翻訳終結因子、終止コドン、tRNA、タンパク質
4. 下線部②の反応を触媒する酵素の精度が低い場合に翻訳でどのような問題が生じると予想されるか、説明せよ。

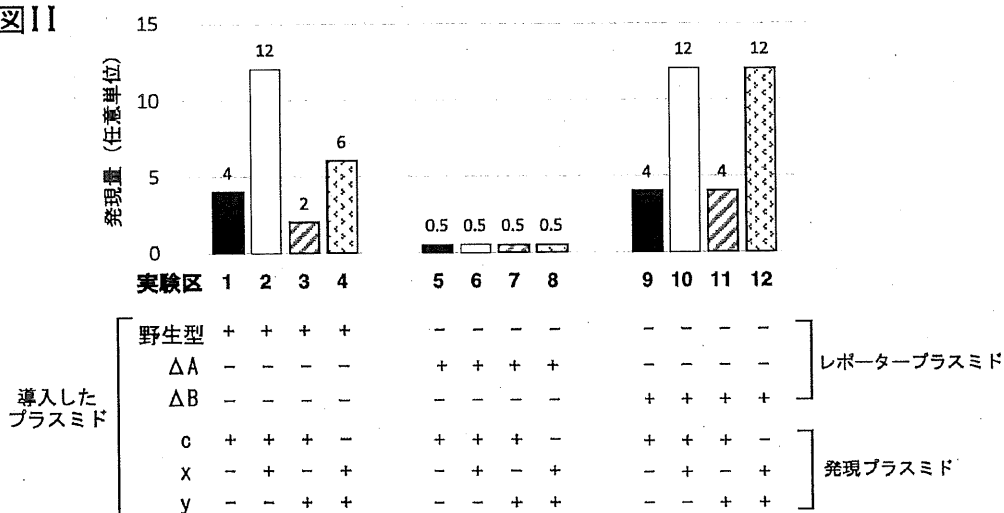
D. 以下の文章を読み、問1～3に答えよ。

ある遺伝子の転写制御領域を調べるために、プロモーターを含む上流の領域をレポーター遺伝子につないだプラスミド(野生型)、上流の領域のうち配列Aを欠失させたプラスミド( $\Delta A$ )、上流の領域のうち配列Bを欠失させたプラスミド( $\Delta B$ )を作製した(図I)。また、強いプロモーターとポリA付加配列を持つ強制発現用のプラスミド(c)に転写制御因子XのcDNAまたは転写制御因子YのcDNAを挿入し、転写制御因子Xを発現するプラスミド(x)と転写制御因子Yを発現するプラスミド(y)を作製した。これらのプラスミドを下図の実験区1～12に示す組み合わせで培養細胞株に導入し(+はプラスミドを加えた条件、-はプラスミドを加えていない条件を示す)、レポーター遺伝子の発現量を定量した(図II)。各実験区の実験は独立に3回行い、棒グラフの上の数値は平均値の数値を表している。平均値の数値が異なるものは全て有意差が認められた。

図I



図II



1. 実験区1～4の結果から推論されることを、実験区の数字を用いながら具体的に述べよ。
2. 実験区1～4の結果と実験区5～8の結果を比較して推論されることを、実験区の数字を用いながら具体的に述べよ。
3. 実験区1～4の結果と実験区9～12の結果を比較して推論されることを、実験区の数字を用いながら具体的に述べよ。

## 細胞生物学（問題は2ページある）

A. 次の文章を読み、文中の（ア）～（ツ）にそれぞれ最適な語句を記入せよ。

真核細胞の細胞分裂は、細胞周期という考えで説明できる。細胞周期は4つの時期、すなわち（ア）期、（イ）期、（ウ）期、（エ）期に区分される。（イ）期ではDNAの複製が行われ、その前の（ア）期では細胞が成長するだけでなく、DNAの複製に適する環境に細胞が存在しているかを検定する（オ）チェックポイント（遷移）が存在する。（ウ）期と（エ）期の間には、すべてのDNAの複製を完了したかを検定する（カ）チェックポイント（遷移）が存在する。（エ）期では（キ）分裂と（ク）分裂が起こり、2つの娘細胞が生まれるが、（キ）分裂を行う前に、すべての染色体が紡錘体へ付着しているかを検定する（ケ）チェックポイント（遷移）がある。細胞周期の制御では、（コ）と呼ばれる酵素に（サ）と呼ばれるタンパク質が結合することで活性化する酵素複合体が中心的な役割を果たしている。（サ）は（シ）化を受けて（ス）で分解されることで濃度が調節されている。（ア）期でDNA損傷が検出されると、正常時は（ス）で分解されている（セ）タンパクが活性化し、（コ）阻害タンパク質 p21 の遺伝子発現を増やし細胞周期を停止させる。しかしながらDNA損傷があまりに激しいと、細胞はアポトーシスを誘導する。DNA損傷を感知した細胞では、（ソ）から放出された（タ）が細胞質アダプタータンパク質に結合して（チ）を形成することで開始（ツ）を集合させ、集合化した開始（ツ）は自己切断によって活性化し、さらには実行（ツ）を活性化してアポトーシスを進める。

B. 次の文章を読み、文中の（ア）～（キ）にそれぞれ最適な語句を記入せよ。

上皮組織は、上皮細胞が相互に強く結合しているだけでなく、底部で細胞外マトリックスが特殊化した（ア）にも結合している。同種細胞間の接着を行っている代表的膜タンパク質は（イ）であり、マトリックス結合に重要な働きをしている膜タンパク質は（ウ）である。（イ）も（ウ）も細胞内では、細胞骨格繊維である（エ）や中間径フィラメントに付着している。（ア）の下層には、細胞外マトリックスに富む（オ）組織があり、マトリックス成分は主に（カ）細胞が分泌している。骨を作る（キ）細胞は、（カ）細胞の一種である。

（次ページに続く）

C. 次の文章を読み、1～3の問いに答えよ。

ゴルジ体は、膜で囲まれた偏平な「囊（のう）」（別名「槽（そう）」）が複数積み重なった層板構造をとる。層板の囊は、シス囊、中間囊、トランス囊などの異なる機能特性を持った区画に分けられる。新たに合成されたタンパク質（“積み荷”タンパク質）は、小胞体からシスゴルジ網に輸送され、層板をシス側からトランス側の方向に移動していく。囊には区画毎に特徴的な酵素群が常在しており、積み荷タンパク質は段階的に糖鎖修飾などの反応を受けていく。その後、トランスゴルジ網から細胞内の特定の目的地に選択的に送られる。

1. リソソームの加水分解酵素がゴルジ体からリソソームに至る過程を述べ、選択的な移動が生じる機構を説明せよ。
2. 動物細胞では通常、小胞体が細胞質全体に広がった網状構造をとるのに対し、ゴルジ体は、核付近で中心体の近傍に集約されている。このようなゴルジ体の細胞内配置に重要な細胞骨格線維の極性について、この線維の分子構成と構造をふまえて述べよ。そのうえで、ゴルジ体の配置の仕組みについて説明せよ。
3. ゴルジ層板におけるシスからトランスへの積み荷タンパク質の移動の機構については、安定した各囊のあいだを積み荷が輸送小胞によって運ばれるという「小胞輸送モデル」や、積み荷を含んだ囊自体がシス囊からトランス囊まで成熟しながら移動するという「囊成熟(槽成熟)モデル」が提唱されている。これらのモデルの機構について検討するうえで、どのような実験が有効であるか。考えを論理的に述べよ。

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。

$\log_{10} 2 = 0.301$ ,  $\log_{10} 3 = 0.477$ ,  $\log_{10} 5 = 0.699$ ,  $\ln 2 = 0.693$ ,  $\ln 10 = 2.30$

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

A. 以下の設問 (1), (2) に答えなさい。

- (1) 蛍光とりん光の違いについて、エネルギー準位の図と下記の語句を全て用いて簡潔に説明しなさい。また、りん光寿命が蛍光寿命より長い理由を、簡潔に説明しなさい。

放射遷移, スピン多重度, 一重項状態, 三重項状態, 項間交差

- (2) 赤外吸収スペクトルは分子のどのような特徴を明らかにできるのか,  $\text{CO}_2$  を例として, 下記の語句を全て用いて簡潔に説明しなさい。また,  $\text{CO}_2$  が赤外不活性となる場合について, 図を用いて説明しなさい。

伸縮, 変角, 遷移エネルギー, 低波数側, 赤外不活性, 双極子モーメント

B. 以下の設問 (1) ~ (3) に答えなさい。有効数字は2桁とする。計算の過程も記すこと。

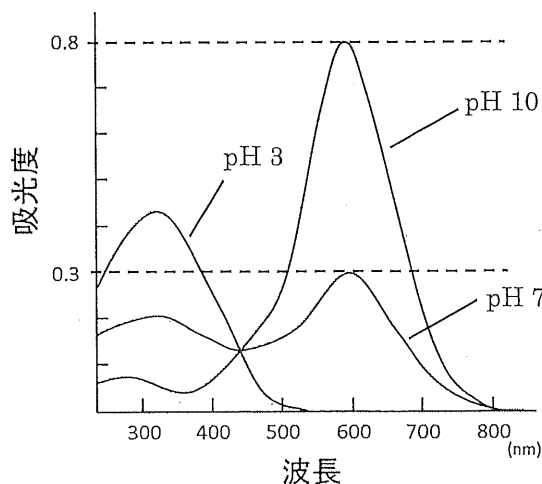


化合物 A の初濃度は  $1.5 \text{ mol/L}$ , 化合物 B と化合物 C の初濃度は  $0 \text{ mol/L}$  の条件で上記可逆反応を起こしたところ, 反応開始直後の化合物 A の減少速度は  $0.50 \text{ mol/L} \cdot \text{s}$  であった。

- (1) 正反応の一次反応速度定数  $k_1$  の値を求めよ。  
(2) この反応の平衡定数が  $K = 2.5 \times 10^{-1} \text{ mol/L}$  のとき, 逆反応の2次反応速度定数  $k_{-1}$  の値を求めよ。  
(3) この反応が平衡状態に達したときの化合物 A および化合物 B の濃度を求めよ。

C. 以下の文章を読み, 設問 (1) ~ (4) に答えなさい。有効数字は2桁とする。計算の過程も記すこと。

一塩基酸である酸性色素 HA がある。HA を  $0.10 \text{ mmol/L}$  となるように pH 3.0, pH 7.0, pH 10.0 の  $0.10 \text{ mol/L}$  リン酸バッファーに溶解した。次に, この各溶液について, 光路長  $1 \text{ cm}$  のセルを用い吸収スペクトルを測定したところ, 右図を得た。

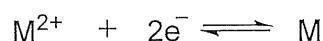
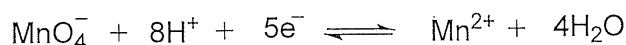


(次ページに続く)

- (1)  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (分子量 142.0) と  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (分子量 120.0) を用いて pH7.0 の 0.10 mol/L リン酸バッファーを 100 mL 作りたい.  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  と  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  はそれぞれ何 g 必要か答えよ. なお, リン酸の  $\text{p}K_{a1}=2.0$ ,  $\text{p}K_{a2}=7.0$ ,  $\text{p}K_{a3}=12.0$  である.
- (2) pH 7.0 での HA のイオン形 ( $\text{A}^-$ ) と分子形 (HA) の存在比を答えよ.
- (3) HA の  $\text{p}K_a$  を答えよ.
- (4) 各 pH で測定した吸光スペクトルが交わる点を等吸収点と呼ぶ. pH により HA のイオン形 ( $\text{A}^-$ ) と分子形 (HA) の存在比が変化するにも関わらず, 等吸収点が見られる理由を説明せよ (70 字程度).

D. 以下の設問 (1) ~ (3) に答えなさい. 有効数字は 2 桁とする. 計算の過程も記すこと.

$\text{MnO}_4^-$  と金属 M の酸化還元反応について考える. それぞれ半電池反応は以下の式で表される.



ただし, 標準酸化還元電位  $E^0_{\text{MnO}_4^-/\text{Mn}^{2+}} = 1.5 \text{ V}$  である. また, 各イオンの活量係数を 1.0, 温度は  $25^\circ\text{C}$  とする.

- (1)  $[\text{MnO}_4^-] = 1.0 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ ,  $[\text{Mn}^{2+}] = 1.0 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ , 溶液の pH が 3.0 の時,  $\text{MnO}_4^-/\text{Mn}^{2+}$  の単極電位  $E_{\text{Mn}}$  の値を求めなさい.
- (2)  $\text{MnO}_4^-$  と金属 M の酸化還元反応が平衡に達した時, 平衡定数  $K = 4.8 \times 10^{21}$  であった. 金属 M の標準酸化還元電位  $E^0_{\text{M}^{2+}/\text{M}}$  を求めなさい.
- (3) 以下の①~⑤に当てはまる語句を答えなさい. また, ⑥, ⑦に当てはまる値を答えなさい.

$\text{MnO}_4^-$  を使って M を酸化還元滴定する. M と  $\text{M}^{2+}$  が無色の時, 当量点付近では溶液の色は ( ① ) 色から ( ② ) 色に変化する. また, この酸化還元滴定においては溶液に硫酸を加え酸性にする. 十分な酸性ではない時,  $\text{MnO}_4^-$  から ( ③ ) が生じる反応が起こるからである. この際, 塩酸や硝酸は用いられない. 塩化物イオンが  $\text{MnO}_4^-$  と反応し ( ④ ) が生じたり, 硝酸イオンが ( ⑤ ) 剤として作用したりすることから, 正確に滴定できなくなるためである. 100 mL の M に対し, 0.10 mol/L の  $\text{MnO}_4^-$  を 10 mL 加えたところで, 当量点に達した. 最初の M の濃度は ( ⑥ ) mol/L である. 当量点における電位差計の電位は ( ⑦ ) V である. ただし, この時の pH は 1 である.

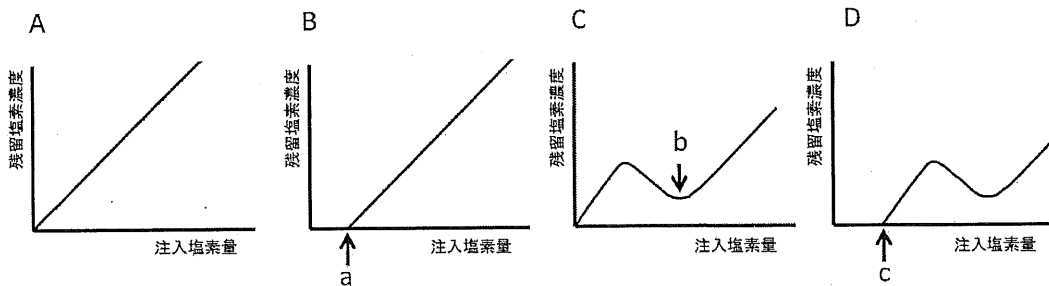
衛生化学（問題は2ページある）

A. 感染症に関する以下の各記述の正誤を判定し、正しいものは「○」、誤っているものは「×」で回答せよ。

- (ア) 母親から胎児/新生児に病原体が伝播する感染様式を水平感染という。
- (イ) エボラ出血熱、ペスト、マールブルグ病、痘そう(天然痘)はすべて感染症法の一類感染症に分類される。
- (ウ) マラリアの病原体はRNA ウィルスである。
- (エ) 妊娠中の麻しんウィルス感染により高確率で出生児に先天性心疾患が生じるとされている。
- (オ) エキノコックス症は人獣共通感染症である。
- (カ) AIDS の原因である HIV は主に B 細胞に感染し免疫不全を起こす。
- (キ) 成人 T 細胞白血病ウィルスは経胎盤感染により母親から胎児に感染する。
- (ク) 4種混合ワクチン(DPT-IPV)に用いられるポリオワクチンは生ワクチンである。
- (ケ) ボツリヌス菌は乳児が生ハチミツなどを食べることで起きる感染症の原因菌である。
- (コ) ジカウィルス感染症は蚊を媒介して起こる感染症である。

B. 水道水の消毒に関する以下の設問に答えよ。

水への塩素添加により遊離残留塩素である( 1 )や結合残留塩素である( 2 )が生成され、それらは殺菌効果をもつ。①水に塩素を注入したときの残留塩素濃度のパターンは下図(A-D)の様に示される。図中に示される注入塩素量 a, c と極小点 b はそれぞれ、a: ( 3 ) 量, b: ( 4 ) 点, c: ( 5 ) 量という用語で呼ばれる。塩素消毒では、塩素が土壌中の腐植質に由来する( 6 )と反応して発がん性の( 7 )を生成することがある。生活排水や畜産排水の影響より水源地の水質が悪化し、富栄養化や異臭味等の問題も起こることがある。このため各地の浄水場では②高度浄水処理の実施が増えており、藍藻類に由来するカビ臭物質である( 8 )や、カルキ臭の原因となるアンモニア態窒素などの物質の除去が行われている。



- 問1 文章中の空欄( 1 )～( 8 )にあてはまる最適な語句を記せ。ただし、同じ語句を繰り返して用いてはならない。
- 問2 下線部①について、図 A-D のそれぞれのパターンを示す水質の違いを簡潔に説明せよ。
- 問3 下線部②について、高度浄水処理法としては塩素消毒以外にどのような方法があるか、二つ答えよ。

C. 褐変反応に関する以下の設問に答えよ。

食品の褐変には酵素的なものと非酵素的なものがある。リンゴやバナナなどの切り口が空気に触れると褐色に変色するが、この反応は酵素である( 1 )によって起こる。この反応ではリンゴなどに含まれるオルトジフェノール類が酸素の存在下で( 2 )へと酸化され、さらに重合することで( 3 )を生成して、褐変する。一方、非酵素的褐変の代表例は( 4 )反応である。これは食品中の還元糖のカルボニル基とタンパク質のアミノ基が反応して( 5 )を形成したのちに( 6 )をすることで生じたケトアミンがジカルボニル化合物となり重合し褐色の( 7 )が生成されることで褐変する。ジャガイモなどに多く含まれる( 8 )が加熱条件下にグルコースと( 4 )反応を起こすことで生成される( 9 )は発がん性を有することで問題になる場合がある。①ヒトの体内でも( 4 )反応は進行しヒトの健康との関係が指摘されている。

- 問1 文章中の空欄( 1 )～( 9 )にあてはまる最適な語句を記せ。
- 問2 下線部①について、具体例を一つ挙げ、簡潔に説明せよ。

(次ページに続く)

D. 以下の記述に最も該当するビタミンについてヒトにおいてそのビタミン作用を示す化合物名を一つ記し、主な生理作用を一つ記せ。

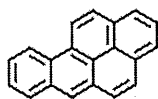
(解答例: アスコルビン酸, コラーゲンの合成)

- (ア) 腸内細菌叢が未発達である新生児で欠乏症が起こることがあるため、出生直後に投与が行われている。  
 (イ) 金属を含む唯一のビタミンである。  
 (ウ)  $\beta$ -カロテンが体内で分解されて生成される。

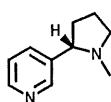
E. 以下の記述に最も該当する化合物の構造を a~h から選択し、それぞれ該当する化合物名を答えよ。

(解答例:  $\gamma$ -Z-ベンゼン)

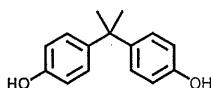
- (ア) 大豆に含まれるイソフラボノイドで、エストロゲン作用を有する。  
 (イ) 住宅の室内空気濃度指針値が設定されている化学物質で、飲酒後の呼気からも検出される。  
 (ウ) 足の臭い等の不快臭の原因として知られる化学物質で、そのエステルは香料として用いられる。  
 (エ) ポリカーボネート樹脂の原料で、樹脂の分解により生じるエストロゲン作用を有する化学物質である。



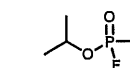
a



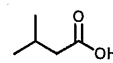
b



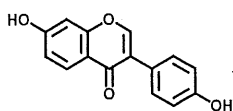
c



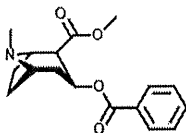
d



e



f



g



h

F. 下表は、喫煙と疾病罹患の要因対照研究の結果を示したものである。この結果に関する以下の設問に答えよ。ただし、交絡因子、喫煙中断者、追跡不能者はないものとする。

|        | 罹患率(対 10000 人) |      |
|--------|----------------|------|
|        | 喫煙者            | 非喫煙者 |
| 虚血性心疾患 | 1488           | 992  |
| 肺がん    | 428            | 107  |
| 慢性気管支炎 | 160            | 80   |
| 肝硬変    | 32             | 24   |

リスク比(相対危険度)が最も高い疾病は( 1 )であり、その値は( 2 )である。一方、リスク差(寄与危険度)が最も高い疾病は( 3 )であり、その値は( 4 )である。要因(喫煙)を除去した際に罹患しなくなると想定される人数が 3 番目に多い疾病は( 5 )である。

問 1 文中の空欄( 1 )~( 5 )にあてはまる最適な語句あるいは数字を記せ。

問 2 タバコ煙中に含まれるベンゾ[a]ピレンが発がん性を示すメカニズムを【 】内の語句をすべて用いて簡潔に説明せよ。

【究極発がん物質、酸化、核酸塩基、7,8-オキシド、CYP1A1、エポキシドヒドロラーゼ、7,8-ジオール-9,10-エポキシド】

問 3 CYP1A1 遺伝子発現はタバコ煙中の多環芳香族炭化水素等の化学物質に応答して誘導される。その分子機構を【 】内の語句をすべて用いて簡潔に説明せよ。

【ARNT, アリールハイドロカーボン受容体, Xenobiotic response element】



## 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。ただし、各薬物名は1回のみ使用できる。

- A. 主としてアセチルコリンによる神経情報伝達に関わる受容体や酵素を作用標的とする薬物を薬物群から4つ選び、各々の薬物について、主な適応症（治療の対象となる疾患）と作用機序を、薬物が標的とする受容体や酵素を示しつつ説明せよ。
- B. 主としてカテコラミン（ドパミン、ノルアドレナリン、アドレナリン）の受容体を作用標的とする薬物を薬物群から3つ選び、各々の薬物について、主な適応症（治療の対象となる疾患）と作用機序を、薬物が標的とする受容体を示しつつ説明せよ。
- C. 主として電位依存性Na<sup>+</sup>チャネルあるいは電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルを標的とする薬物を2つ選び、各々の薬物について、臨床適用と作用機序を、薬物が標的とするイオンチャネルや標的細胞を示しつつ説明せよ。
- D. 血圧調節に関わる生理活性ペプチドの生合成あるいは分解に関与する酵素を作用標的とする薬物を薬物群から2つ選び、各々の薬物が標的とする酵素名と、当該酵素が生合成あるいは分解に関与する生理活性ペプチドを答えよ。さらに、血圧調節に関わる生理活性ペプチドの受容体を作用標的とする薬物を薬物群から1つ選び、受容体名を答えよ。
- E. 狭心症治療薬として用いられる有機硝酸エステル（ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなど）が血管を拡張させるメカニズムについて、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、解答中には少なくとも4つの酵素名が含まれるようにし、そのうちの1つの酵素を作用標的として、くも膜下出血後の脳血管攣縮に用いられる薬物を薬物群から1つ選び作用標的となる酵素名を答えよ。

一酸化窒素 (NO), cGMP, キナーゼ, シクラーゼ, ホスファターゼ, ミオシン, 平滑筋

- F. モルヒネの鎮痛作用機序について、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）。また、モルヒネと同じ受容体に作用して鎮痛作用を示す薬物を薬物群から2つ選べ。

オピオイド, グルタミン酸, セロトニン, ノルアドレナリン, 一次, 下行（下降）性, 感覚, 橋・延髄, 後角, 受容体, 脊髄, 痛覚, 遊離, 抑制系

### 薬物群

|        |            |          |          |
|--------|------------|----------|----------|
| アリスキレン | アリピプラゾール   | イプラトロピウム | エナラプリル   |
| オキシコドン | ガランタミン     | シルニジピン   | タムスロシン   |
| トルテロジン | トリヘキシフェニジル | バルサルタン   | ブロモクリプチン |
| ファスジル  | フェンタニル     | ブピバカイン   | ロキソプロフェン |

# 薬 剤 学

(問題は 2 頁ある)

A. 薬剤の物理化学的特性に関する次の問いに答えよ。

1. レオロジーに関する下記の (1) ~ (4) に分類される流体を、選択肢 a ~ k より全て選びなさい。複数選択は可能であるが、重複はしないこと (解答は記号で記載すること)。

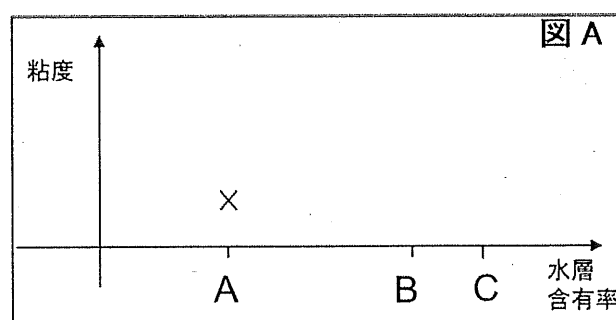
(1) ニュートン流体 (2) ビンガム流体 (3) ダイラタンシー流体 (4) チキソトロピー流体

【選択肢】

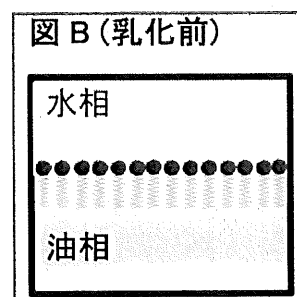
- a アルコール    b グリセリン    c 軟膏    d チンク油    e 1%メチルセルロース  
f 2-3%カルメロースナトリウム    g 60%デンプン懸濁液    h 懸濁注射剤  
i 30%デンプン懸濁液    j 2-3%メチルセルロース    k 1%カルメロースナトリウム

2. 右図のエマルションに関する下記の問いに答えよ。

水と油からなる溶液を、HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) = 3.5 の界面活性剤 A を用いて乳化した。このときの乳剤の水層含有率 [横軸]と粘度 [縦軸]を図 A の X で示す。この乳剤に水を少量ずつ添加して水層含有率を増加させ、粘度を測定した。この際に B 点において、急激な粘度変化が観察された。このとき、下記の問いに答えなさい。



- (1) 図 A を参考にして、B 点および C 点の粘度を X でプロットし、直線を加筆したグラフを作成しなさい。  
(2) C 点に添加した際に乳剤全体が染色される染色試薬を答えなさい。  
(3) 乳化 (エマルション形成) 前の界面活性剤の配置は図 B の通りである。A 点において形成されるエマルションを図 B を参考に図示しなさい (水、油、界面活性剤の配置関係を明確に示すこと)。  
(4) 界面活性剤 A と同様なタイプのエマルションを形成するためには HLB の値をどのように設定すべきかを答えなさい。

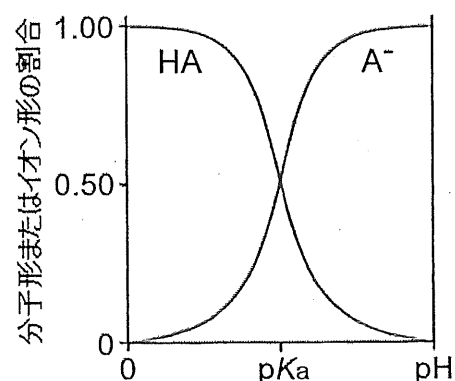


3. 薬剤の流動性を改善するための方法について、3つ挙げよ。

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 ) ~ ( k ) に当てはまる語句を記せ。

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 ( a ) 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 ( b ) という。 ( b ) において右図は溶液の pH を変化した時の ( c ) 薬物の分子形 (HA) およびイオン形 ( $A^-$ ) の割合を示している。pH が増大すると分子形分率は ( d ) し、吸収は ( e ) する。また ( a ) による膜透過は ( f ) の法則に従い、膜透過速度は濃度勾配に比例し、 ( g ) に反比例する。一方で ( h ) や ( i ) はどちらも ( j ) 介在輸送であり、 ( h ) 型の一つであるペプチドトランスポーター PEPT1 の駆動力は、 ( k ) 濃度勾配である。

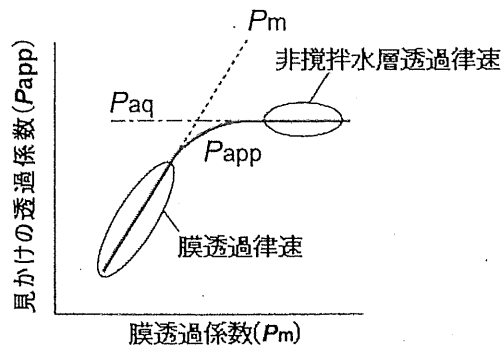


(次ページに続く)

2. 以下の説明文の（ ）に当てはまる語句を記せ.

- (1) 口腔粘膜から吸収された薬物は、肝臓での初回通過効果を（ ）.
- (2) （ ）は、表皮の最も外側に存在し、薬物の皮膚透過に対するバリアーとして機能している.
- (3) 抗コリン薬は、併用薬の吸収に影響を与えうる胃内容物排出速度を（ ）.
- (4) 消化管からリンパ管系を介して吸収された薬物は、胸管リンパから鎖骨下静脈に入り、（ ）を通らない.
- (5) 小腸上皮細胞の P-糖タンパク質は（ ）側に発現し、基質薬物を細胞外に排出する.

- (6) 右図は、非攪拌水層の透過係数 ( $P_{aq}$ ) および膜透過係数 ( $P_m$ ) と見かけの透過係数 ( $P_{app}$ ) の関係を示しており、脂溶性が高い薬物では（ ）の透過が律速となる.

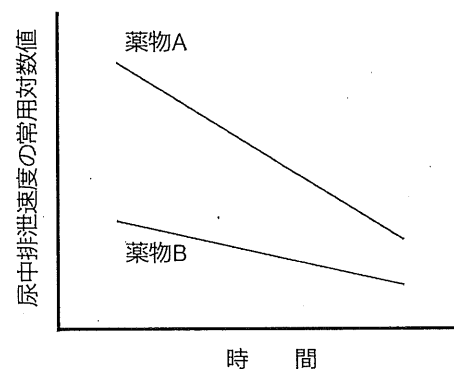


$P_{aq}$ : 非攪拌水層の透過係数,  $P_m$ : 膜透過係数,

$P_{app}$ : 見かけの透過係数

C. 体内動態が 1-コンパートメントモデルに従う薬物 A および薬物 B それぞれ 800 mg を被検者に静脈内急速投与した. 右の図は、投与された被検者から経時的に尿を採取し、各薬物の尿中排泄速度の常用対数値を、投与後の経過時間に対してプロットしたものである. 以下の問いに答えよ.

- (1) 薬物 A と薬物 B の動態パラメータの比較に関する記述のうち正しいのはどれか. 1 つ選べ. ただし、両薬物間の相互作用はないものとする.



- あ) 腎クリアランスは  $A > B$  である
- い) 消失速度定数は  $B > A$  である
- う) 全身クリアランスは  $A > B$  である
- え) 尿中排泄速度定数は  $A > B$  である
- お) 吸収速度定数は  $B > A$  である

- (2) 薬物 A を 800 mg 投与したときの採尿サンプルのうち、投与後 2~4 時間に採尿したものは、尿量 200 mL, 尿中薬物濃度 0.56 mg/mL であった.

①このときの尿中排泄速度を求めよ. 単位を明記すること.

②また、このデータをグラフ中にプロットする際、何時間目の値としてプロットするのが適切か答えよ.

- (3) 図中、横軸を X, 縦軸を Y としたとき、薬物 A について直線の回帰式は『  $Y = -0.085X + 2.0$  』となった. このときの薬物 A の尿中排泄速度定数および消失速度定数を算出せよ. 有効数字は 2 桁とし、単位および計算過程も明記せよ.

- (4) (3) のとき、薬物 A の尿中総排泄量を算出せよ. なお、単位および計算過程も明記せよ.