

令和4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〕

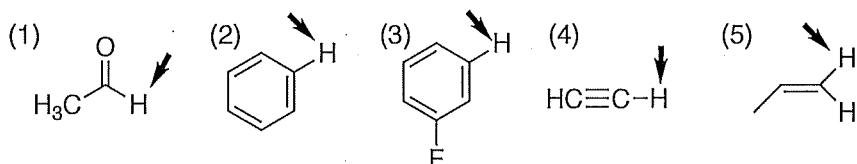
解 答 作 成 上 の 注 意

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。同じ科目的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。

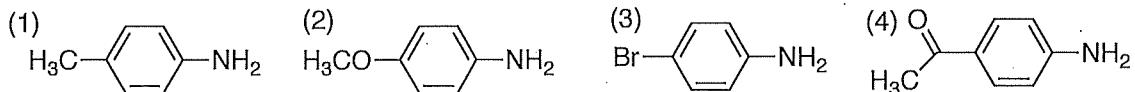
有機化学 I：構造・物性・基本的な反応（問題は2ページある）

A. 次の各間に答えよ。

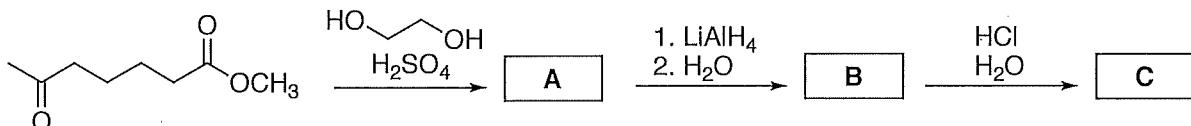
- 分子式が $C_9H_{11}NO_3$ であるタンパク質構成 α -アミノ酸について、a) 構造式を示し、b) IUPAC 方式で命名せよ。
- 次の化合物の 1H NMR スペクトルにおいて、矢印で示した水素について、a) 低磁場に観測される順に番号を左から並べて記し、b) 一重線（シングレット）として観察されるものの番号をすべて記せ。



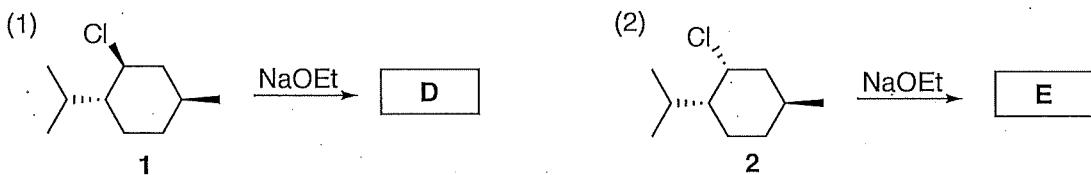
- 次のアニリン誘導体において、塩基性が高い順に番号を左から並べて記せ。



- 次の反応において生成する A, B, および C の構造を記せ。

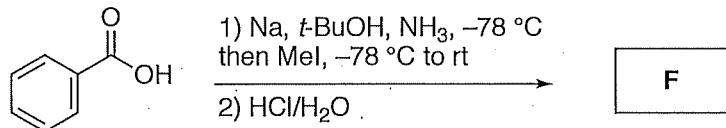


- 次の二つの脱離反応において、a) 主生成物の構造をそれぞれ記し、b) より反応が速く進行する化合物の番号とその理由を述べよ。



B. 次の各間に答えよ。

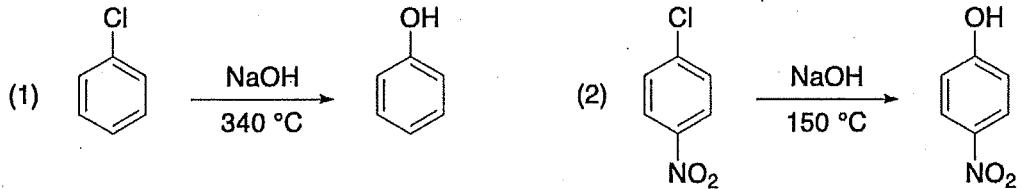
- 以下に示す反応の主生成物 F を構造式で記せ。また、その反応機構も簡単に説明せよ。



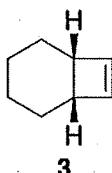
- アニリン及び N -メチルアニリンをそれぞれ塩酸中で亜硝酸ナトリウムと反応させた。それらの反応の主生成物を構造式で記せ。
- 芳香族求電子置換反応において、ピリジンはベンゼンよりも反応性が低い。一方で、ピロールはベンゼンよりも反応性が高い。この理由を答えよ。

(次ページに続く)

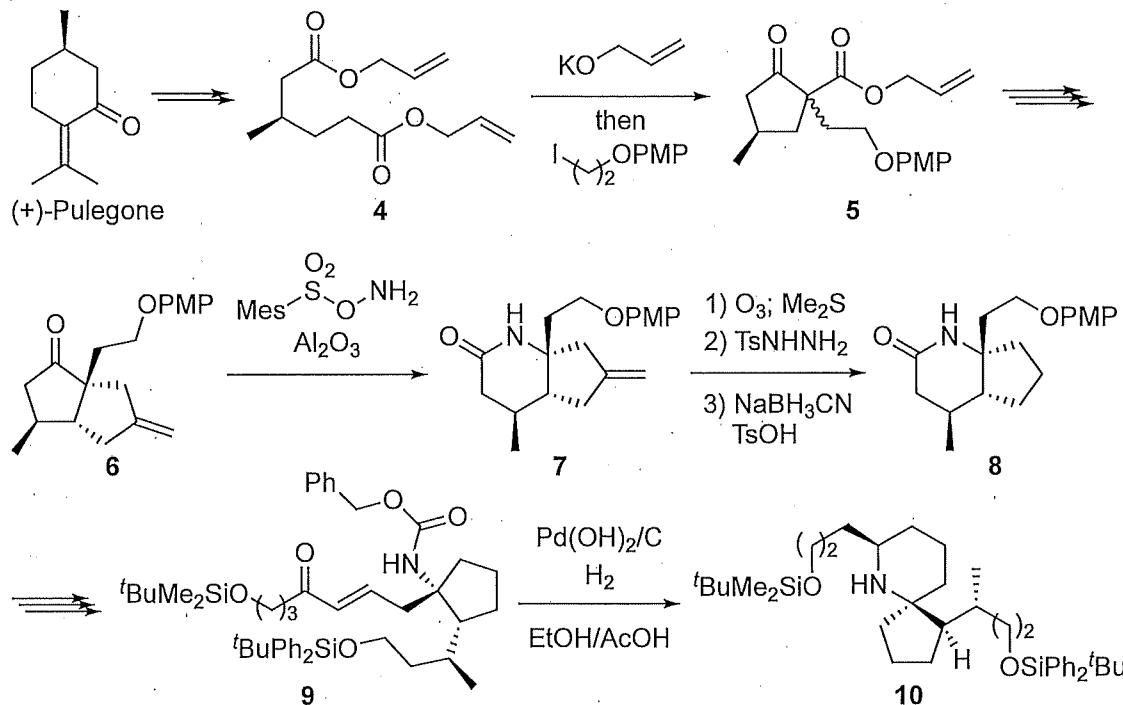
4. 以下に示す反応は、いずれもフェノール誘導体を与えるが反応機構が異なる。反応機構をそれぞれ簡潔に説明せよ。



5. ペリ環状反応に関する以下の問いに答えよ。**3** は熱反応条件で反応を行なっても開環反応が進行しない。その理由を分子軌道の考え方に基づいて説明せよ。



- C. (-)-Pinnacic acid の全合成における中間体 **10** を合成する以下のスキームについて各間に答えよ。

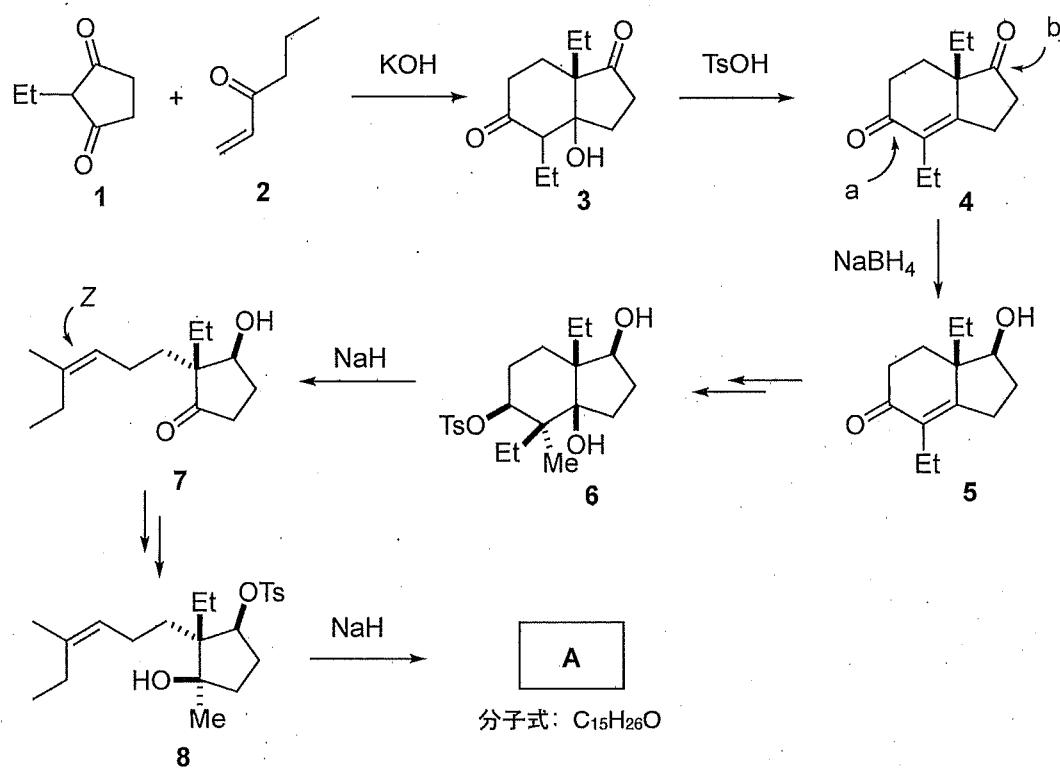


PMP = 4-methoxyphenyl
Mes = 2,4,6-trimethylphenyl

- 出発原料である(+)-Pulegone の絶対配置を R/S 表記法で表せ。
- 4 から 5 への変換反応の反応機構を示せ。
- 4 から 5 への変換反応で、塩基としてアリルアルコールのカリウム塩を用いている理由を説明せよ。
- 6 から 7 への変換反応は Beckmann 転位である。中間体のオキシムエステルの構造を幾何異性に注意して記せ。
- 7 から 8 への変換におけるオゾン分解では、反応終了後に Me₂S を加えることで生成物を得る。Me₂S の役割を説明するとともに、反応系に最初から Me₂S を添加しない理由を述べよ。
- 9 から 10 への変換に含まれる 4 つの反応について、例にならってそれぞれ 10 文字程度で説明せよ。[例) アルコールの酸化]

有機化学II：反応と合成（問題は3ページある）

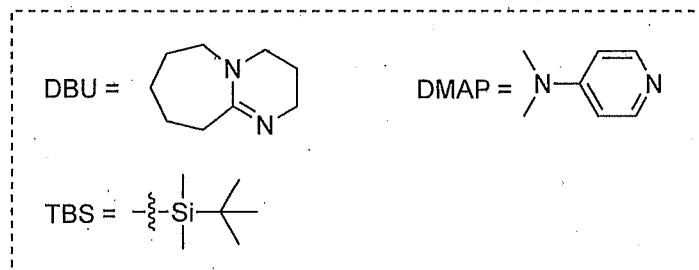
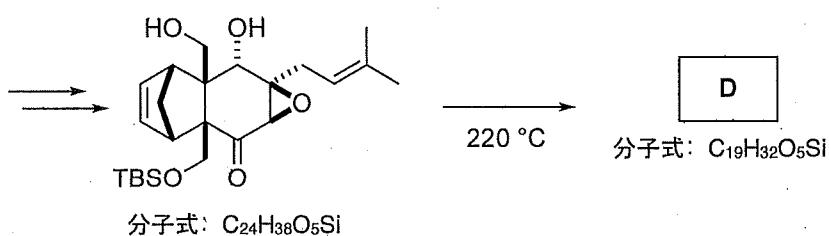
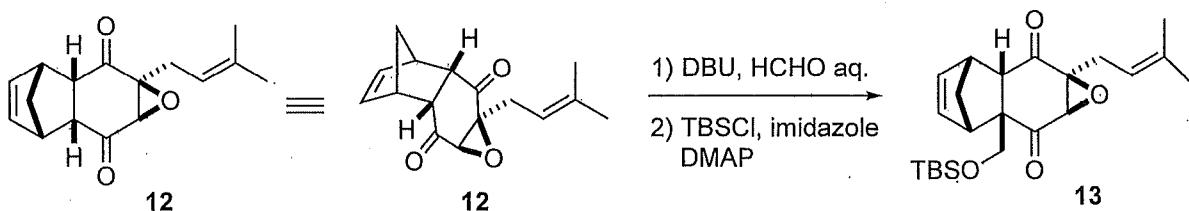
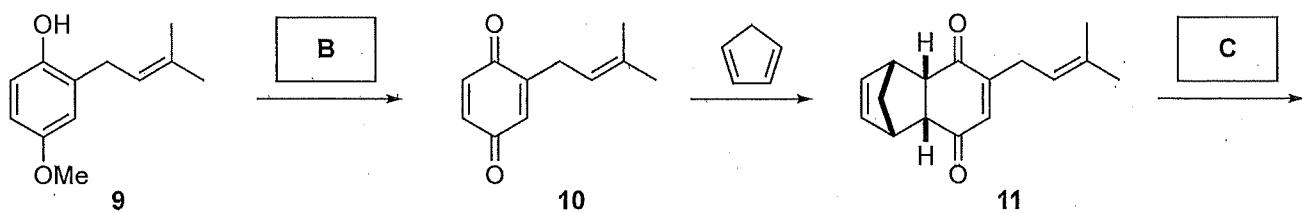
A. 以下に Juvenile hormone の合成経路の一部を示す。次の各間に答えよ。



- 1と2から3への変換反応の反応機構を記せ。
- 3から4への変換反応の反応機構を記せ。
- 4から5への変換反応において、ヒドリドがaではなくbのカルボニル炭素に選択的に反応する理由を述べよ。
- 6から7への変換反応の反応機構を記すとともに、Z-アルケンが選択的に得られる理由を述べよ。
- 6から7への変換反応と同様の反応により、8からAを合成した。Aの構造を立体化学を考慮して記せ。

(次ページに続く)

B. 以下に(\pm)-Jesterone の合成経路の一部を示す。次の各間に答えよ。



1. 9 から 10 の変換に必要な試薬類 B を次の(a)-(g)の中から一つ選べ。

- (a) H₂, Pd/C, MeOH
- (b) Na, NH₃, *t*-BuOH
- (c) BBr₃, CH₂Cl₂
- (d) Ce(NH₄)₂(NO₃)₆, CH₃CN/H₂O
- (e) NH₂NH₂, EtOH
- (f) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, EtOH/H₂O
- (g) TsCl, Et₃N, DMAP, DMF

2. 10 から 11 の反応について、立体選択性がわかるように反応機構を記せ。

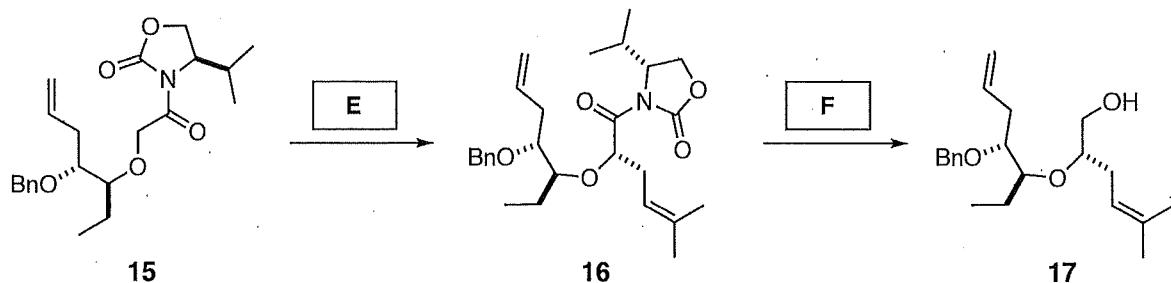
3. 11 から 12 の変換に必要な試薬類 C を記せ。(一つとは限らない)

4. 12 から 13 の変換の 1 工程目の反応の立体選択性を説明せよ。

5. 14 から D を合成した D の構造を記せ。

(次ページに続く)

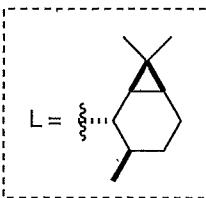
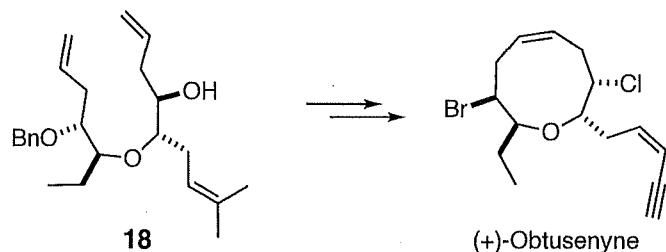
C. 以下に(+)-Obtusenyne の全合成経路の一部を示す。次の各間に答えよ。



1) $(COCl)_2$, DMSO
 CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$;
 Et_3N

2) L_2B Et_2O , $-78^\circ C$

3) $NaOH$, H_2O_2
 H_2O



- 15 から 16 の変換に必要な試薬類 E を記せ。 (一つとは限らない)
- 16 から 17 の変換に必要な試薬類 F を記せ。 (一つとは限らない)
- 17 から 18 の変換の 1 工程目の反応機構を記せ。その際、反応に直接関与しない基質の部分構造を R と表記すること。
- 17 から 18 の変換の 2 工程目の不斉アリルホウ素化は立体選択的に進行する。この反応の立体選択性を説明する 6 員環遷移状態構造を記せ。その際、ホウ素試薬のキラルな置換基を L、反応に直接関与しない基質の部分構造を R と表記すること。

A. タンパク質とその構成成分である α -アミノ酸に関する以下の問い合わせに答えよ。

- α -アミノ酸の中で唯一キラル中心を持たないのは(1)である。他の α -アミノ酸には光学異性体が存在するが、 α -アミノ酸のほとんど全てが(a; 1.L-異性体/S 絶対配置, 2.D-異性体/R 絶対配置)である。一方、分子内に2つのキラル中心を持つ α -アミノ酸は(2)と(3)である。このうち、(2)は極性アミノ酸であり、(3)は非極性アミノ酸である。(3)では α 炭素以外に(b; 1. β , 2. γ , 3. δ) 炭素がキラル中心である。
- タンパク質中に存在する2分子のシステイン残基は酸化により、①ジスルフィド結合を形成する場合がある。この結合システインは(4)と呼ばれる。
- タンパク質の活性制御の方法の1つに②プロセッシングと呼ばれる部分切断がある。例えば、消化酵素であるキモトリプシンはプロセッシングを受け、③不活性な状態であるキモトリプシノーゲンから活性化状態であるキモトリプシンへと変換される。プロセッシングはキモトリプシンの構造変化を引き起こし、④基質の遷移状態を安定化する(5)と呼ばれる部位や基質ポケットの形成を引き起こす。

- 文中の(1)～(5)にあてはまる最適な語句を記せ。
- 文中の(a), (b)に最適な語句をそれぞれの語群から選んで、数字で答えよ。
- 下線部①に関して、あるタンパク質が分子内にジスルフィド結合を持つか、持たないかを判別する実験方法を簡潔に記せ。
- 下線部②に関して、プロセッシングとは別の代表的なタンパク質の活性制御様式であるリン酸化を比較し、それぞれの長所と短所を記せ。
- 下線部③に関して、キモトリプシンが最初から活性化された状態で産生された場合の問題点について考察せよ。
- 下線部④に関してキモトリプシンが触媒する反応における基質の遷移状態について、どのようなものか簡潔に記せ。

B. 反応速度論に関する以下の文章に関して、正しい場合には○を、間違っている場合には×を記せ。また、間違っている場合は適切な文章に直せ。

- $A + B \rightleftharpoons C + D$ のように複数の基質(AとB)が存在する反応において、その反応を触媒する酵素の K_M の値は基質ごとに異なる。
- 酵素の V_{max} の値は反応温度によって変化しない。
- 酵素反応における定常状態とは、遊離の酵素(基質と結合していない酵素)の濃度が一定の状態である。
- アスパラギン酸に対して協同性を示すアスパラギン酸N-カルバモイルトランスフェラーゼの酵素反応はミカエリス・メンテンの式に従う。
- 酵素反応に競合阻害剤が存在する時、見かけ上の K_M の値は非存在下に比べて大きくなる。

C. 糖と脂質に関する以下の問い合わせに答えよ。

- タンパク質の糖による翻訳後修飾はN結合型とO結合型に分類されるが、N結合型では(1)残基が修飾される。
- プロテオグリカンの糖の部分は(2)と呼ばれる。
- タンパク質の脂質修飾であるパルミトイ化では、炭素数(3)のパルミチン酸はほとんどの場合、(4)残基に結合する。
- グリセロリン脂質は2つの脂肪酸、グリセロール、リン酸、アルコールで構成される。このうち、2つの脂肪酸+グリセロール+リン酸部分を(5)と呼び、アルコールとしてコリンを持つものを(6)と呼ぶ。スフィンゴ脂質は長鎖塩基(主にスフィンゴシン)と脂肪酸を骨格に持ち、(6)と同様にホスホコリンを極性基として持つものを(7)と呼ぶ。

(次ページに続く)

- 文中の（1）～（7）にあてはまる最適な語句または数値を記せ。
- 一般的な膜内在性タンパク質の膜貫通領域について、二次構造、構成するアミノ酸残基の特徴、1つの膜貫通領域あたりのおおよその構成アミノ酸残基数などの特徴について記載せよ。

D. 代謝に関する以下の問い合わせに答えよ。

解糖系は中間体を介して他の代謝経路とつながっている。グルコース 6-リン酸は解糖系酵素（a）によって（b）に異性化されるが、ペントースリン酸回路では酵素（c）によって 6-ホスホグルコノ- δ -ラクトンに酸化される。（b）が豊富に存在するとき、肝臓では（b）から合成された（d）が（e）を活性化し、解糖系を（f）促進する。ペントースリン酸回路において1分子のグルコース 6-リン酸がリブロース 5-リン酸へ代謝される過程で2分子の（g）が生じる。解糖系中間体の（b）と（h）はペントースリン酸回路でも生成する。（h）は解糖系では（i）の開裂により产生する。グルコース 6-リン酸は解糖系酵素（j）によるグルコースのリン酸化で生成するが、肝臓には（j）のアイソザイムである（k）も存在する。グルコース 6-リン酸はグリコーゲンの分解からも生成する。グリコーゲンの（l）分解で生成した（m）はホスホグルコムターゼによってグルコース 6-リン酸に異性化される。また、グルコース 6-リン酸は臓器によっては糖新生経路のグルコース-6-ホスファターゼによりグルコースへ変換される。このように、グルコース 6-リン酸の代謝は臓器によって異なる。

膵臓から分泌されるホルモンの（n）が脂肪組織に作用すると、トリアルギリセロールの分解が促進する。产生したグリセロールと遊離脂肪酸は血中に放出され、肝臓において前者は二段階の反応を経て解糖系中間体の（o）に変換され、後者はCoAを付加された後、ミトコンドリアにおける（p）酸化によりアセチルCoAへと変換され、その際に NADH と FADH₂ が生じる。アセチルCoA がクエン酸回路に入るには縮合相手である（q）が不可欠であるが、飢餓状態のように（q）が不足した状態では、アセチルCoA は（r）に変換され、脳でのエネルギー源として利用される。

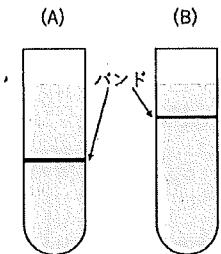
- 文中の（a）～（r）にあてはまる最適な語句を記せ。ただし、（a）、（c）、（e）、（j）、（k）は酵素名である。
- 下線部に関して、肝臓に比較的特異的にグルコース-6-ホスファターゼが存在することの生理的意義について説明せよ。また、この酵素の欠損により引き起こされる疾患の名称を記せ。
- FADH₂ は（p）酸化以外にクエン酸回路の反応でも生じる。クエン酸回路のこの反応における FADH₂ 以外の生成物（クエン酸回路中間体）の名称を記せ。また、FADH₂ を生じる（p）酸化の反応とクエン酸回路の反応の類似点を記せ。
- 脚気（ビタミンB₁の欠乏により引き起こされる病気）の症状が主として神経系に現れる理由を関連する酵素反応をあげて説明せよ。
- 電子伝達系における呼吸鎖複合体 I と II の類似点と相違点を説明せよ。

(問題は2ページある)

分子生物学

A. Matthew Meselson と Franklin Stahl による、「生物学で最も美しい実験」と称される DNA の半保存的複製を証明する実験に関する下記の問い合わせに答えよ。ただし、本問における大腸菌の1世代の培養とは、全ての大腸菌が全ゲノムを一回だけ複製して分裂を終え、分裂後に新たな DNA 合成には入らないような条件とする。

1. 大腸菌を2種類の培地でそれぞれ何世代にもわたり十分に培養した。2種類の培地とは一方は窒素同位体 ^{15}N を含む培地(A)で、もう一方は窒素同位体 ^{14}N を含む培地(B)である。培養後それぞれの大腸菌から染色体 DNA を単離し、高濃度の塩化セシウムと混合し、高速遠心機を用いて塩化セシウム密度勾配を形成させた。塩化セシウム密度勾配形成後、(A)と(B)で下図のような移動度の異なるバンドを形成した。なぜ移動度の異なるバンドが形成されたのか説明せよ。



2. 1の(A)で培養した大腸菌を取り出し、新しい(B)の培地に移した。この培地中で大腸菌をさらに1世代培養して、染色体 DNA を単離した。単離した DNA を1と同様の塩化セシウム密度勾配遠心法で分析した場合、どのような DNA のバンドが得られるか図を用いて、その理由とともに説明せよ。
3. 2の1世代培養した大腸菌を取り出し、もう一度新しい(A)の培地で、さらにもう2世代培養した。培養後に単離した染色体 DNA を用いた塩化セシウム密度勾配遠心法でどのような DNA のバンドが得られるか図を用いて、その理由とともに説明せよ。また、DNA のバンドが複数得られる場合は、それぞれの DNA の量の比を簡単な整数比で表せ。

B. 遺伝子発現は、RNA ポリメラーゼによる転写からリボソームによるタンパク質翻訳まで様々な段階で調節されている。転写と遺伝子発現調節について、下記の問い合わせに答えよ。

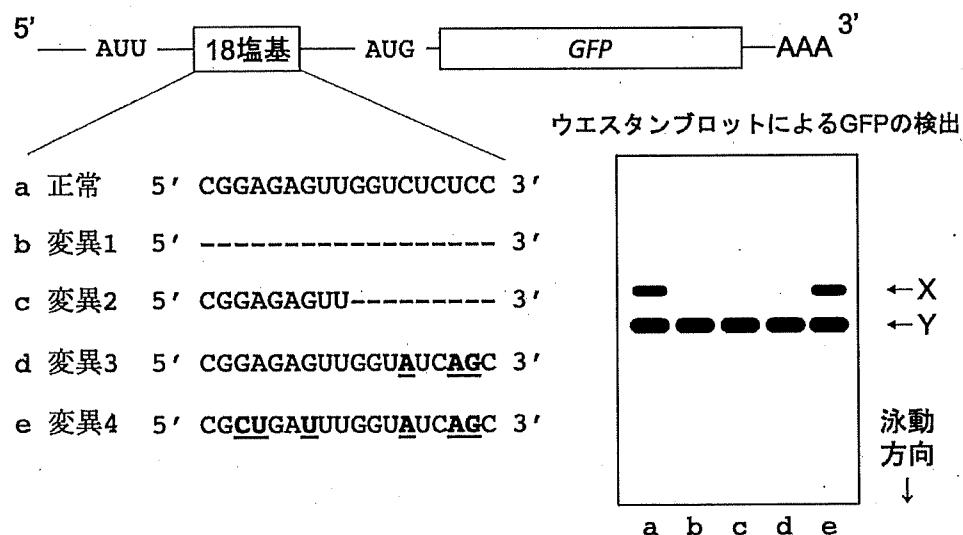
1. 真核生物の RNA ポリメラーゼ I, II, III が RNA 合成で果たす役割について、それぞれが産生する RNA 種の違いを含めて簡潔に説明せよ。
2. 真核生物でクロマチン修飾が転写の活性化に作用する仕組みについて、具体的な修飾の例を1つ挙げて説明せよ。
3. 真核生物特有の転写後の遺伝子発現制御の仕組みを2種類挙げ、なぜその仕組みが原核生物に存在しないのか、それぞれについて理由を考察し、説明せよ。

(次ページに続く)

C. 以下の文章を読んで、下記の問い合わせに答えよ。

真核生物の翻訳の第一段階では、(ア)がリボソームの(イ)の(ウ)に結合した複合体が(エ)を認識する。次にこの複合体がmRNA上をmRNAの5'から3'の方向にスキャンし、最も5'側にあるAUGコドンを認識して翻訳が開始する。ところが最近になって、AUGとは異なる配列を持つコドンが開始コドンとして認識される例が相次いで報告されるようになった。このような例では、AUGと一字だけ異なるコドン(NCC: Near cognate codon)が開始コドンとして認識されて翻訳が開始する。AUGコドンと比較して、NCCコドンの認識は、コドン周辺ならびに下流の配列に大きく依存している。ここで、ある遺伝子のNCCコドンの認識機構を調べるために以下の実験を行った。まず、この遺伝子の最も5'側にあるAUGコドンの直下にAUUコドンとフレームを合わせたGFP(緑色蛍光タンパク質)配列が挿入されたmRNAを発現するような「正常」レポータープラスミドを作製した。このプラスミドを細胞に導入して発現させたGFPタンパク質をウエスタンプロット解析によって検出したところ二本のバンドが確認された(下図のプロットのレーンa)。AUUコドンの上流にAUUというNCCが見られたことから、図の(オ)のバンドはAUUから翻訳が開始した産物に由来することが予想された。次に、AUUコドンの周辺の配列がこのコドンの認識に関わる可能性を検証するために、AUUの下流にある18塩基に、下図の変異1から変異4の変異を導入したプラスミドを作製した。ただし、-は欠失変異を、太字下線は塩基置換の変異を表している。これらのプラスミドを細胞に導入してウエスタンプロット解析を行ったところ、下図のプロットのレーンbからeの結果を得た。

プラスミドから転写されるmRNAの模式図



- (ア)～(オ)に当てはまる語句として最も適切なものを以下から選べ。
開始メチオニンtRNA, メチオニンtRNA, S-アデノシルメチオニン, 大サブユニット, 小サブユニット, Eサイト, Pサイト, Aサイト, 5'キャップ構造, ポリA配列, スプライシングジャンクション, X, Y
- b, c, d, eの結果からAUUの下流の18塩基はどのような機構でNCCコドンの認識に関わっていると考えられるか説明せよ。適宜図を用いても良い。

細胞生物学（問題は2ページある）

A. 次の文章を読み、以下の問い合わせに答えよ。

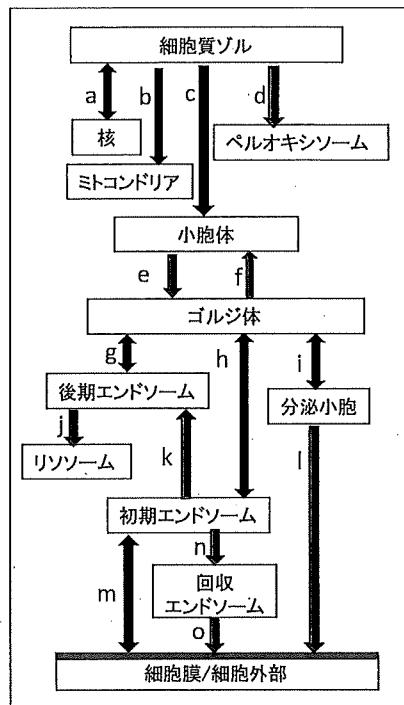
右の図は、真核細胞でのタンパク質輸送を矢印で簡略的に示した「経路図」である。なお、全ての輸送経路が記載されているわけでは無い。

問1. 図中の矢印a, b, hに当てはまる輸送を、(ア)～(ウ)から選択し解答せよ。

(ア) 小胞による輸送、(イ) 膜を通過する転送輸送、(ウ) ゲートで制御される輸送

問2. 次の設間に当てはまる輸送を矢印の左側に記したアルファベット(a～o)で選択し、解答せよ。なお、選択が複数ある場合は、複数記載せよ。

(1) 翻訳と輸送が共役している輸送経路、(2) COP被覆小胞が機能する輸送経路、(3) 外膜のTOM複合体、内膜のTIM複合体を使う輸送経路、
 (4) マンノース6リン酸がシグナルとなっている輸送経路、(5) 3個のアミノ酸からなる特定の配列(Ser-Lys-Leu)がシグナルとして認識される輸送経路。



B. 次の文章を読み、文中の(ア)～(ト)にそれぞれ最適な語句や数字を記入せよ。

主要な3種の細胞骨格繊維は、太い纖維から順に(ア)、(イ)、(ウ)である。(ア)では、(エ)と(オ)のヘテロ二量体から成るサブユニットが重合することでプロトフィラメントを形成し、(カ)本のプロトフィラメントが同じ向きに平行に並んだ円筒状の構造を作っている。(エ)と(オ)には(キ)が結合しており、(オ)の(キ)は(ク)に加水分解される。(ク)を結合している(オ)を纖維の末端に多く含む(ア)は短縮しやすい。(ア)の形成中心である(ケ)では、(エ)と(オ)に構造が似ている(コ)が重合核を形成するタンパクとして機能している。(ア)の上をプラス端に向かう分子モーターとして(サ)、マイナス端に向かう分子モーターとして(シ)が知られている。(ウ)は(ス)を結合した(セ)単量体が重合した(ソ)本のプロトフィラメントが同じ向きにらせんを形成した構造を取っている。纖維中の(ス)が加水分解を受けて(タ)を含む(セ)が多くなると纖維は解離しやすくなる。(ウ)の上をプラス端に向かう分子モーターとして(チ)が知られている。(イ)という名称は総称であり、様々な細胞に多様な分子が存在する。核膜の裏打ちタンパク質である(ツ)や上皮細胞の(テ)などが知られている。これらの(イ)は(ア)、(ウ)と異なり纖維は(ト)を示さず、纖維上を分子モーターが移動することは無い。

(次ページに続く)

C. 組織と細胞に関する以下の問い合わせに答えよ。

問1. 上皮細胞、線維芽細胞、細胞外マトリックスを含む組織について、その概要を図示せよ。そのうえで組織での各細胞の分布の特徴と、各細胞の細胞外マトリックスとの関係について、それぞれ簡潔に記せ。

問2. 上皮細胞における接着結合とデスマソームの構成について、類似点と相違点を示しながら説明せよ。

問3. 細胞の増殖は細胞外からの分裂促進因子の作用によって制御される。分裂促進因子によるシグナルは核に伝達されたのち、どのような仕組みで細胞増殖を促進するのか。その分子機構を説明せよ。

問4. 細胞周期における遷移点（チェックポイント）では、細胞分裂の過程で異常が生じた場合に細胞周期を停止させるような制御がはたらく。分裂過程の細胞がM期の途中の遷移点（チェックポイント）を通過するために満たすべき状態について、図を用いながら説明せよ。

物理化学・分析化学 (問題は3ページある)

A. 近年、生体高分子の構造解析においてクライオ電子顕微鏡を用いた解析法の発展が著しいが、これら電子顕微鏡の分解能は主に入射電子線の波長によって達成されている。これについて以下の設問(1)～(4)に答えよ。ただし計算上、電子1個がもつ電気素量を 1.6×10^{-19} [C]、電子の質量を 9.0×10^{-31} [kg]、プランク定数を 6.6×10^{-34} [J·s]とする。有効数字2桁で答えよ。

- (1) 電子が粒子性に波動性を伴う物質波としての性質をもつことを提唱したのは誰か答えよ。また、物質波の波長と運動量との関係を示した式を記せ。
- (2) 電子に 312.5 [kV] の電位差をかけて加速したとき、電子が得るエネルギーはいくらか答えよ。
- (3) (1) の関係式に基づき、(2) で加速された電子がもつ波長を計算せよ。
- (4) 電子顕微鏡により原子分解能で構造情報が得られる理由を説明せよ。

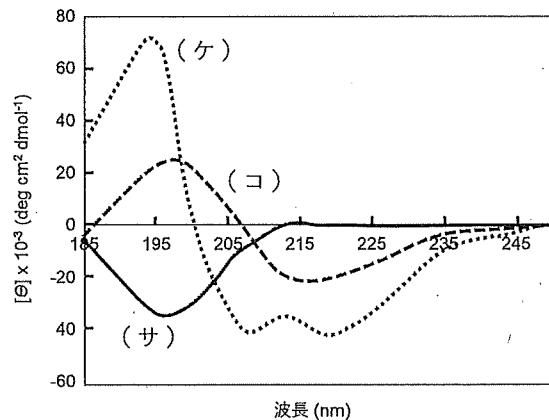
B. 生体分子の解析に用いられる分光法について、以下の設問(1)～(3)に答えよ。

- (1) 以下の文中の(ア)～(サ)に当てはまる語句を記せ。

自然光からひとつの平面内だけで振動する光のみを取り出したとき、この光を(ア)という。(ア)の電場ベクトルは左回りと右回りの2つの回転するベクトル成分の和であり、それを(イ)と(ウ)という。aある種の媒質中を(ア)が通過すると、その振動面が左右いずれかに回転する(エ)という現象が見られ、回転する角度を(オ)という。

また、(ア)が光学活性分子を通る時、その吸収波長領域における(イ)と(ウ)の(カ)が異なることがあり、この現象を(キ)といいう。b(キ)測定は、タンパク質の(ク)を推定することに有用であり、右図は、それぞれ(ケ)、(コ)、(サ)の典型的スペクトルを示す。

- (2) 下線部aの現象が観察される理由を簡潔に説明せよ。
- (3) 下線部bの応用例をひとつ挙げて簡潔に説明せよ。



(次ページに続く)

C. 分光分析法に関する以下の文章を読み、設問（1）～（4）に答えよ。

分光分析法を利用したセンサーが身近なところで利用されている。

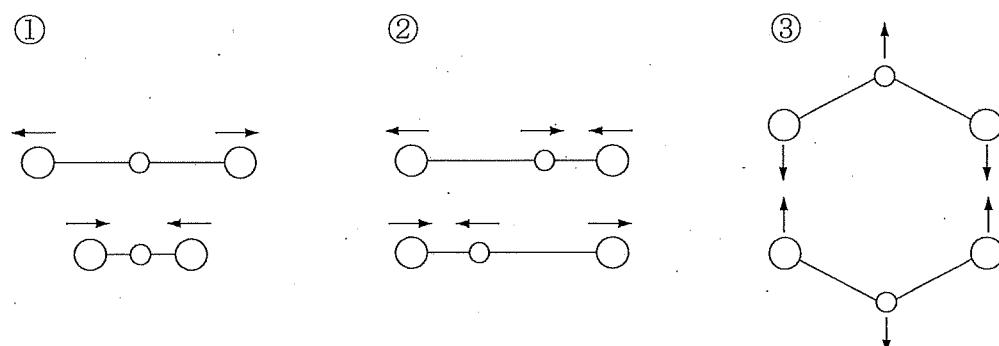
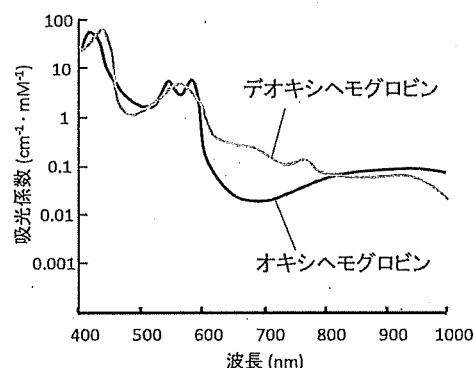
紫外可視近赤外吸光分析法は、分子がその分子の（ア）遷移に相当するエネルギーの電磁波を吸収することを利用した分析法である。（ア）遷移エネルギーは分子に特有であるため、波長走査により得られる吸収スペクトルはそれぞれの分子に特有の形となる。そこで例えば、デオキシヘモグロビンとオキシヘモグロビンの吸収スペクトルの違いを利用してすれば、a動脈血酸素飽和度を測定することができる。

赤外分光分析法は分子の（イ）準位のエネルギー差に相当する電磁波の吸収を利用した分析法である。原子間振動によって（ウ）が変化する場合に分子は赤外線を吸収する。（ウ）が変化しない分子においても、原子間振動が分子の（エ）に変化を与える場合には、ラマン分光分析法を用いることで、分子の（イ）スペクトルを得ることができる。室内換気の指標として CO_2 センサーが用いられるが、b CO_2 濃度は赤外分光分析法で測定することができる。

(1) (ア)～(エ)に当てはまる語句を答えよ。

(2) 下線部 a について、手指等に装着し使用するパルスオキシメータでは、赤色光 (665 nm) と近赤外光 (880 nm) を用いて動脈血酸素飽和度を測定する。ヘモグロビンの吸収スペクトル（右図）を参考に、パルスオキシメータによる動脈血酸素飽和度の測定原理を考察せよ。

(3) 下線部 b について、以下の①～③は CO_2 の振動モードを図示したものである。このうち、赤外分光分析法に用いることができる振動モードをすべて選べ。



(4) 下線部 b について、 CO_2 は水溶液中で重炭酸イオンになることを利用すれば、pH により吸収スペクトルが変わる色素（pH インジケータ）を用いた CO_2 濃度測定も可能である。一塩基弱酸の pH インジケータ (HIn) では、次の酸塩基平衡を形成する。



HIn と In^- は λ_1 , λ_2 にそれぞれ吸収極大波長を持つ。pH インジケータの pK_a が既知の時、この pH インジケータを含む溶液に溶解した CO_2 濃度は、波長 λ_1 および λ_2 における溶液の吸光度 A_1 , A_2 の比を求ることで測定することができる。この理由を説明せよ。

(次ページに続く)

D. 以下の設問（1）～（4）に答えよ。有効数字2桁で答えよ。計算の過程も記すこと。

近赤外領域に吸収、蛍光波長を有する化合物Xを合成した。a HPLCにて純度を確認したところ、b 図1のチャートのように不純物Yが含まれていた。精製後、水溶液中における蛍光量子収率を評価するために、化合物Xを緩衝液に溶解し、吸収、蛍光スペクトルを測定した。その結果、図2のc Aの吸収スペクトルとBの蛍光スペクトルが得られた。

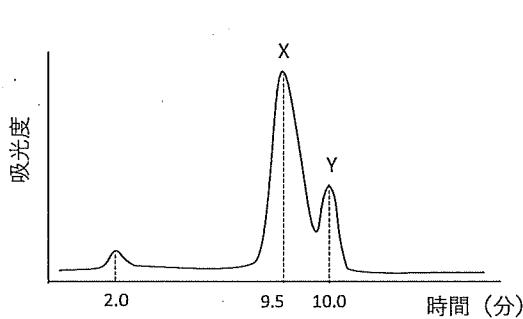


図1 化合物XのHPLCチャート

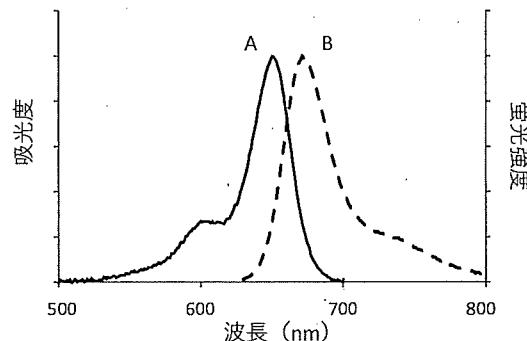


図2 化合物Xの吸収、蛍光スペクトル

- (1) 下線部aについて、液体クロマトグラフィーにはどのような分離モードがあるか3つ答えよ。そのうち1つを選び、分離の原理を簡潔に説明せよ。
- (2) 下線部bのXとYのピークの分離について考える。2つの溶質の分離度Rは以下の式で表される。

$$R = \frac{\sqrt{N}}{4} \left(\frac{\alpha - 1}{\alpha} \right) \left(\frac{k_2}{1 + k_2} \right)$$

ただし、Nは理論段数、 α は分離係数、 k_2 は2つの溶質のうち保持時間の遅い溶質のキャパシティーファクター（保持比、質量分布比）を表す。カラムの長さが200 mm、理論段高さが80 μm の時、図1のチャートのXとYの分離度Rを求めよ。ただし、2.0分のピークは溶媒先端である。また、XとYの分離度を1.5以上にする場合、カラムの長さを最低何mにすればよいか答えよ。

- (3) 蛍光以外の緩和過程にはどのような経路があり、どのような特徴をもつか説明せよ。
- (4) 下線部cの吸収スペクトルA、蛍光スペクトルBについて、蛍光極大波長が吸収極大波長よりも長波長化する理由を説明せよ。

衛 生 化 学 (問題は2ページある)

- A. 下記の記述1-9にはいずれも誤りがあり、語句を一つ訂正するか削除することにより正しく意味が通る文になる。記述1-9中の誤っている語句をそれぞれ指摘し、解答例にならって修正せよ。

例文： ファイザー／ビオンテック社は新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)スパイクタンパク質への抗体産生を誘導する不活化ワクチンを開発し上市した。

解答例①：不活化 → mRNA 解答例②：不活化を削除 (解答例①, ②はいずれも可とする)

1. 食品の褐変の原因の一つであるメイラード反応はアミノ酸やタンパク質のアミノ基と不飽和脂肪酸との間で起こる。
2. オレイン酸、 α -リノレン酸およびアラキドン酸はいずれも必須脂肪酸である。
3. 河川に大量の有機物が流入するとBODが減少する。
4. 化審法において第一種特定化学物質に指定されるのは難分解性、高蓄積性および急性毒性を有する物質である。
5. 水俣病の原因物質はメチル水銀であり、イタタイタイ病は鉛で汚染された農作物が原因で起きた。
6. Ames試験ではネズミチフス菌変異株に被験物質を添加後、ヒスチジン合成能の喪失を指標に変異原性を評価する。
7. アフラトキシンB1はP450による代謝によって還元されて活性型に変化し、DNAと不可逆的な共有結合を形成する。
8. 遺伝子多型によりアルデヒド脱水素酵素活性の低い人はイソニアジド投与時、代謝が遅れる結果、副作用をきたす。
9. 化学物質を実験動物に投与する毒性試験において死亡率が50%になる投与量のことをED₅₀という。

- B. 以下の化合物群の中に一つだけ他の化合物との共通性を欠くものが含まれている。それを例にならって解答せよ。

例：バリン、メチオニン、リシン、ロイシン、アルギニン

解答例：アルギニン以外は必須アミノ酸

1. 糖質：セルロース、マルトース、ラクトース、スクロース
2. ビタミン類：ビタミンB₂、ビタミンC、ビタミンD、葉酸
3. 農薬：DDT、パラチオン、ヘキサクロロシクロヘキサン(HCH)、クロルデン
4. 自然毒：アコニチン、アミグダリン、ニバレノール、ソラニン
5. 保存料：安息香酸、ソルビン酸、プロピオン酸、パラオキシ安息香酸エステル

- C. 以下の記述を読み、問い合わせよ。

1. 細胞外液の主成分の一つであり血漿浸透圧に寄与し体液量に影響をもつ。
2. 生体内で主に骨基質を形成している。また、生体膜や核酸の構成成分でもある。
3. 薬物代謝酵素P450の活性部位に存在する。
4. 吸収促進物質としてカゼインホスホペプチドが特定保健用食品に用いられる。
5. 血清タンパク質のセルロプラスミンの活性中心を構成する。欠乏によって貧血を起こす。

問 記述1-5に最も当たるミネラル成分を【元素】の中からそれぞれ一つ選択し、それらの各ミネラル成分に対する追加説明として最も適当なものを【関連記述】a-hからそれぞれ記号で一つ選択せよ。 (解答例: 10—Mg-z)

【元素】 Ca, Cu, Fe, I, K, Na, P, Se, Zn

【関連記述】 a. 水銀やカドミウムの毒性を軽減する。 b. ビタミンCにより3価から2価の状態へ還元されると吸収が促進される。 c. 欠乏症に味覚障害がある。 d. 過剰摂取が高血圧の原因となる。 e. 先天性代謝異常により欠乏症であるメンケス病や過剰症であるウイルソン病が起こる。 f. オキソ酸がセリン、スレオニン、チロシン側鎖に転移され、タンパク質機能や活性の変化が誘導される。 g. 甲状腺ホルモンの構成成分である。 h. カルシニューリンに結合してその活性化を起こす。

D. 以下の文章を読み、下記の問い合わせに答えよ。

生体は環境因子の変化に対して自己の恒常性を保ち生存していくための防御機構を備えている。それは免疫系を介するものと、①非免疫系によるものに大別される。例えば②病原微生物の感染に対する免疫系による排除、あるいは生体に取り込まれた様々な化学物質に対する薬物代謝酵素系による排除機構などである。③これらの能力が低い場合、あるいは何らかの原因で低下している場合に、防衛能力を超える環境因子変化が負荷されると健康障害を起こす。

- 問 1 下線部①の非免疫系の生態防御機構には薬物代謝系による解毒機構の他にどのようなものがあるか。防御機構に関わるタンパク質等の分子名を挙げながら一例を簡潔に説明せよ。
- 問 2 下線部②と関連して、経口感染症(赤痢、コレラ、チフスなど)の特徴について以下の【語句】をすべて用い一般的な感染型食中毒と対比させて簡潔に説明せよ。 【語句： 感染に必要な最小感染菌量、二次感染、食品の鮮度】
- 問 3 下線部③と関連して、新生児期・乳児期には免疫機能が十分に発達していないため種々の感染を受けやすい状態にあるが、必要な感染防御能はある程度、母子免疫によって供給される。この母子免疫が成り立つ機序について、以下の【語句】をすべて用いて簡潔に説明せよ。 【語句： 胎盤、母乳、IgG、IgA】
- 問 4 近年、デング熱や百日咳など、かつて流行した感染症のうちいったん沈静化していたものが再び流行して患者数が増加しているものがある。このような再興感染症出現の背景として考えられる要因を二つ答えよ。

E. 三大栄養素の体内エネルギー量換算係数である Atwater 係数に関して以下の問い合わせに答えよ。

- 問 1 三大栄養素である糖質、脂質およびタンパク質は、熱量計内で測定される燃焼熱がそれぞれ 4.7, 9.7 および 5.7 kcal/g である。一方、それらの Atwater 係数は、それぞれ 4, 9 および 4 kcal/g である。なぜ体内で利用されるエネルギーが物理的な燃焼熱より小さいのか、300 字程度で説明せよ。
- 問 2 ある高カロリー経口補給剤には1本あたり糖質 51 g、脂質 13 g およびタンパク質 13 g が入っている。成人男性が一日に必要なエネルギー約 2000 kcal を得るために、この高カロリー経口補給剤を何本摂取する必要があるか。小数点第二位を四捨五入し求めよ。

F. 食品衛生に関して以下の文章を読み、下記の問い合わせに答えよ。

食物アレルギーは近年非常に問題視されている免疫学的機序を介した疾患である。食物アレルギーは(a)型アレルギー反応が関わる代表的な疾患で、その責任細胞として(b)が知られている。食物アレルギー患者が原因食物抗原を摂取すると、(c)の細胞表面上に発現している受容体に結合した抗原特異的(d)が架橋されることで活性化し食物アレルギー症状が発症する。食物アレルギーを予防するため、政府は 7 品目について(e)として表示を義務化するとともに、(f)に準ずるものとして表示を推奨する20 品目を定めた。表示が義務化されている品目には乳幼児期の食物アレルギーの原因食品である(g)、牛乳および小麦、成人期以降の代表的な原因食品である(h)などがある。(i)に含まれるアレルゲン性タンパク質には最も含有量の多い(j)やオボムコイドなどがある。

一方、食物アレルギーに類似の症状を呈する疾患がいくつかある。(k)は牛乳を摂取すると非免疫学的な機序により消化器症状を呈し、その原因はラクターゼ活性が低下するからである。一方、アレルギー様食中毒は食品の腐敗により生成された(l)や②チラミンなどの腐敗アミンが原因で起こる食中毒である。モルガノ菌は(m)の生成に関わる酵素(n)をもつ腐敗細菌である。

- 問 1 (a)～(j)に適切な語句を記述せよ。
- 問 2 下線部①に含まれる 20 品目のうち植物由来食材を三つ挙げよ。
- 問 3 下線部②の生成前物質名と構造式、および生成に関わる酵素を記載せよ。

薬理学

下欄の薬物群にある各薬物名は設問A, B, Cを通して1回のみ使用できる。

- A. Gタンパク質共役型受容体を標的とし、以下の(1)～(10)の疾患・病態の治療に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、(1)～(6)については2つずつ、(7)～(10)については1つずつ選択し、各々の薬物の作用標的である受容体の名称（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、あるいは、その他のいずれか）を答えよ。作用様式が「その他」の場合には作用様式を簡潔に説明せよ。また、(8)については副作用の軽減に関与する受容体と、どのような副作用かについても答えること。

- (1) 不眠症 (2) 統合失調症 (3) パーキンソン病
(4) 胃・十二指腸潰瘍 (5) 気管支喘息 (6) 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿
(7) 前立腺肥大症に伴う排尿障害 (8) うつ病
(9) 心不全などにおける体液貯留 (10) 高血圧

- B. 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し、以下の(11)～(15)の疾患・病態の治療に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1つずつ選択し、各々の薬物の作用標的であ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作用様式（活性化あるいは阻害のいずれか）を答えよ。(15)については副作用の軽減に関与す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と、どのような副作用かについても答えること。

- (11) 不眠症 (12) 不整脈 (13) アルツハイマー病
(14) 抗悪性腫瘍薬投与に伴う恶心・嘔吐 (15) 高血圧

- C. 薬物自身あるいは薬物が生体内で代謝されて生成・放出される生理活性物質が酵素を標的とし、以下の(16)～(20)の疾患・病態の治療あるいは治療薬の副作用軽減に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(16)～(18)については2つずつ、(19)と(20)については1つずつ選択し、各々の薬物あるいは薬物が生体内で代謝されて生成・放出される生理活性物質の作用標的である酵素の名称と作用様式（活性化あるいは阻害のいずれか）を答えよ。(18)については副作用に関連して酵素に別名がある場合には、その別名と副作用の原因となる生理活性物質、どのような副作用かについても答えること。

- (16) パーキンソン病 (17) アルツハイマー病 (18) 高血圧
(19) 狹心症 (20) 重症筋無力症

薬物群

アリスキレン	アリピプラゾール	アンベノニウム	イストラデフィリン
イプラトロピウム	エスザビクリン	エナラブリル	エンタカポン
オンドンセトロン	カルビドバ	シルニジピン	スポレキサント
ソリフェナシン	タムスロシン	ドネペジル	トルバプタン
ニトログリセリン	ピレンゼピン	ファモチジン	プロカテロール
プロモクリプチン	ミラベグロン	ミルタザピン	メキシレチン
メマンチン	ラメルテオン	リスペリドン	リバスチグミン
ロサルタン			

薬剤学

(問題は2頁ある)

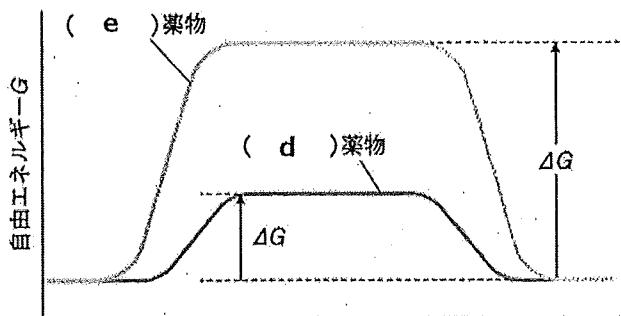
A. 生体膜輸送と薬物の吸収に関する以下の問い合わせに答えよ。

1. 生体膜輸送に関する記述のうち(a)～(i)に当てはまる語句を記せ。

単純拡散は、(a)を介さない生体膜透過機構であり、膜透過速度は(b)の法則に従い、(c)に比例する。分配係数は、薬物分子の(d)の指標であり、(d)が高いものは単純拡散で生体膜を透過しやすいが、(e)のものは透過しにくい。

右図は、薬物分子の透過過程における自由エネルギー変化を示している。(e)薬物は、生体膜の外側で多くの水分子と(f)

しているため、脂質二重層内へ移行しにくうことから生体膜透過に際して大きな活性化エネルギーを必要とする。グルコースは、(e)であるため単純拡散で生体膜を透過することができず、消化管腔中でSGLT1を介して小腸上皮細胞内へ入り、GLUT2を介して血液中へ移行する。SGLT1は、(g)濃度勾配を利用した二次性(h)により細胞内のグルコース濃度を上昇させる。細胞内のグルコース濃度が高くなると血液中のグルコース濃度との差が生じるため、この濃度勾配を利用してGLUT2は、(i)による輸送形式により、グルコースを血液側へ受動的に輸送する。



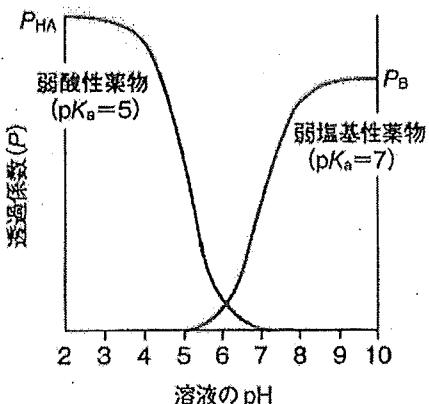
2. 薬物の吸収に関する記述のうち(ア)～(ク)に当てはまる語句を記せ。

(1) 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(ア)は、薬物の吸収に大きな影響をもたらし、通常、(ア)は食事をとると(イ)する。

(2) P-糖タンパク質(P-gp)は、小腸上皮細胞において(ウ)側に発現し、(エ)の加水分解で得られるエネルギーを利用して薬物を細胞外に排出する。したがってP-gp発現の低下は、基質薬物の血漿中濃度を(オ)させる。

(3) 薬物が弱電解質である場合、薬物の pK_a とpHに依存して(カ)と(キ)の割合が変化する。(カ)は、単純拡散で生体膜を透過する一方で、(キ)は、生体膜を透過しないため溶液のpHに依存して膜透過性が変化する。

右図は、単純拡散による弱電解質薬物の生体膜透過係数と溶液pHの関係を示したものであり、 P_{HA} または P_B は、弱酸性薬物あるいは弱塩基性薬物の(カ)の透過係数である。溶液のpHが薬物の pK_a に等しいとき、(カ)と(キ)の割合が1:1になるので、透過係数は P_{HA} または P_B の(ク)になる。



B. 薬剤の物理化学的特性に関する次の問い合わせに答えよ。

1. 下記の(1)～(4)に分類される溶解性改善が施された化合物・薬剤を、選択肢 a～i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) 水和物 (2) 非晶質化 (3) 固体分散体 (4) 化学構造の工夫

【選択肢】

a フェノバルビタール Na b テオフィリン c インスリン亜鉛 d リボフラビンリン酸エステル Na

e アンピシリン f プログラフ（タクロリムス+HPMC） g カフェイン安息香酸 Na

h ゼルボラフ（ベムラフェニブ+HPMC-AS） i ベネキサート・βシクロデキストリン

2. 粉体の粒子径測定に関する下記の問い合わせに答えよ。

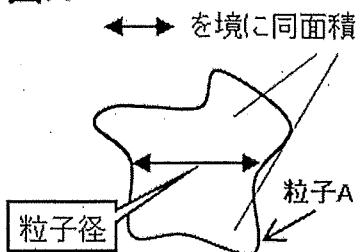
(1) 以下の記述の (a)～(d)に当てはまる語句を記せ。

粉体の粒子径測定で用いられる顕微鏡法では、(a)基準の粒子径分布が得られる。本方法では一定のルールに従い粒子径が定義されており、(b)径は粒子の投影面積と同じ面積を持つ円の直径であらわしたもの、(c)径は一定方向の粒子の最大幅を測定したものである。図Aで定義される粒子Aの粒子径は(d)径とよばれる。

(2) 図Aを参考にして、粒子Aのグリーン径を図示しなさい。

3. 薬剤のプロドラッグの目的について、4つ挙げよ。

図A



C. 薬物の体内動態に関する以下の問い合わせに答えよ。

1. ある薬物Aを150 mgで経口投与した時の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、100 mgで静脈内投与した時のAUCは1.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった。また、薬物Aの総尿中代謝物排泄量(未変化体換算)は、経口投与した時が130 mg、静脈内投与した時が75 mgであった。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として以下の問い合わせに答えなさい。ただし、薬物Aは肝臓のみで代謝され、未変化体と代謝物は全て尿中に排泄されることとし、その消失速度定数は 3.0 hr^{-1} であった。有効数字は3桁とし、単位および計算過程も明記すること。

(1) 全身クリアランスを求めなさい。

(2) 絶対的バイオアベイラビリティを求めなさい。

(3) 分布容積を求めなさい。

(4) 経口投与した時の消化管からの吸収率を求めなさい。

2. 下の図は、ある薬物の3種の製剤X、Y、Zを同量投与した際の血中濃度の時間曲線を示したものである。AUCを比較すると $X=Y>Z$ であり、最高血中濃度は $X>Y>Z$ であった。量的バイオアベイラビリティ(BA)と生物学的同等性に関する次の記述のうち正しいものはどれか。1つ選びなさい。

- ① XとYのBAは等しく、生物学的に同等である。
- ② XとYのBAは等しくないが、生物学的に同等である。
- ③ XとYのBAは等しいが、生物学的に同等ではない。
- ④ ZはXに比してBAが小さいが、生物学的に同等である。
- ⑤ ZはYに比してBAが小さいが、生物学的に同等である。

