

令和 5 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〕

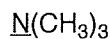
解 答 作 成 上 の 注 意

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. 選択した科目は別紙「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。

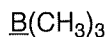
有機化学 I (構造・物性・基本的反応) (問題は2ページある)

A. 次の各問に答えよ.

1. 以下の 1 から 3 のルイス構造式を記せ.



1



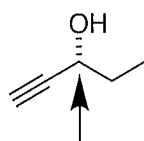
2



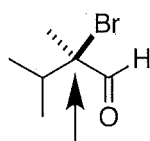
3

2. 上記 1 から 3 について, それぞれ下線を引いた原子の混成軌道の種類を示せ.

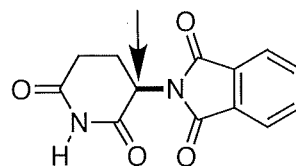
3. 以下の 4 から 6 において, 矢印で示す不斉炭素の絶対配置を *R*, *S* 表記で示せ.



4

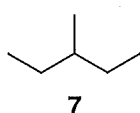


5

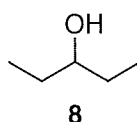


6

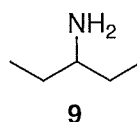
4. 下記の 7 から 9 について, 沸点の高い順に不等号を用いて並べよ. また, 沸点の差が生じる要因について簡潔に説明せよ.



7

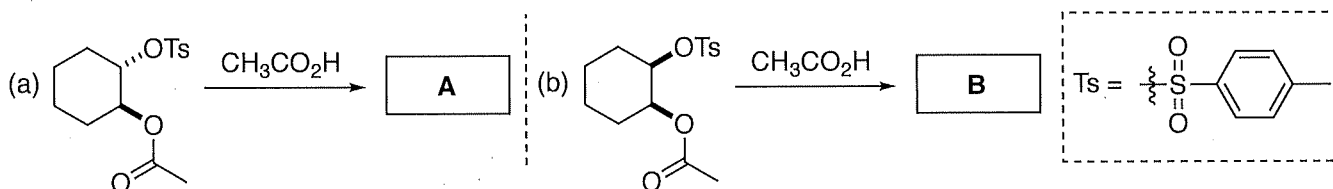


8

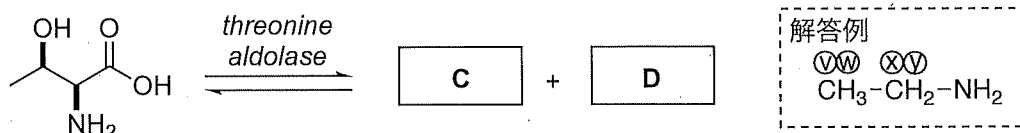


9

5. 次の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応 (a) および (b) で得られる主生成物 **A**, **B** の構造式をそれぞれ立体化学が分かるように記せ. また, それらが主生成物となる理由を反応機構とともに説明せよ.



B. トレオニンアルドラーゼは可逆的なアルドール反応を触媒する酵素であり, L-トレオニンを基質とした場合, **C** および **D** を与える. **C**, **D** のスペクトルデータは以下のとおりである.



C: ^1H NMR (D_2O): δ **a** 3.57 (s, 2H)

^{13}C NMR (D_2O): δ **b** 173.3, **c** 42.6

D: ^1H NMR (CDCl_3): δ **d** 9.79 (q, 1H, $J = 2.7$ Hz), **e** 2.21 (d, 3H, $J = 2.7$ Hz)

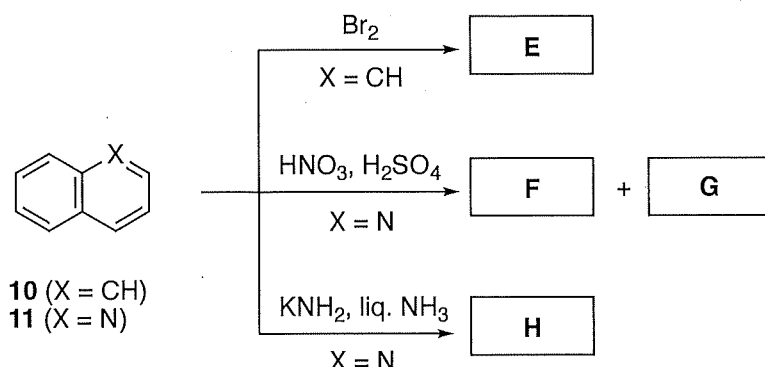
^{13}C NMR (CDCl_3): δ **f** 199.9, **g** 30.9

1. **C** および **D** の構造式を記せ.

2. **C** および **D** の ^1H NMR, ^{13}C NMR の各シグナル **a** から **g** はそれぞれどの水素と炭素に該当するか. 破線枠内の解答例にならって記せ. NMR で観測されないシグナルについて記す必要はない.

(次ページに続く)

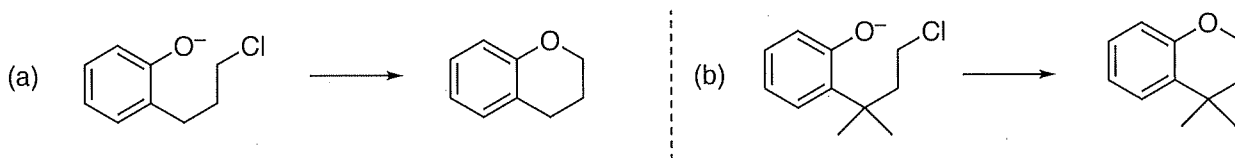
C. 次の各問に答えよ.



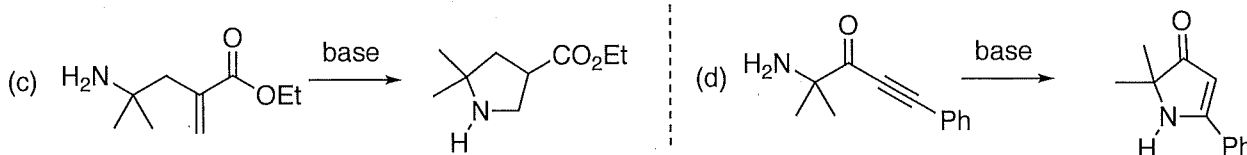
1. ナフタレン **10** (X=CH) のモノ臭素化反応の主生成物 **E** を構造式で記せ. また, モノ臭素化体 **E** が選択的に生成する理由も答えよ.
2. ナフタレン **10** (X=CH) は, 一般にベンゼンよりも求電子置換反応に対する反応性が高い. その理由を簡単に説明せよ.
3. ナフタレン **10** (X=CH) の X を窒素原子に置き換えた **11** (X=N) の一般名を答えよ. また, **11** のモノニトロ化反応を行なったときの生成物 **F** 及び **G** をそれぞれ構造式で記せ.
4. **11** (X=N) を KNH_2 と液体アンモニア中で反応させた時の主生成物 **H** を構造式で記せ. また, その生成機構も簡単に説明せよ.

D. 次の各問に答えよ.

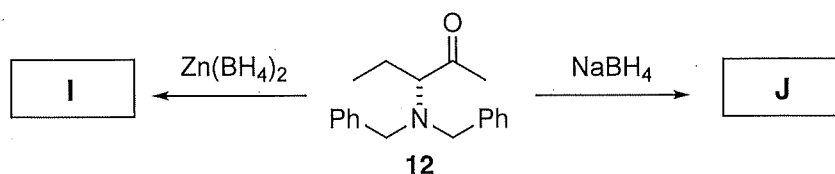
1. 次の閉環反応 (a) および (b) について, 反応速度の速い方の記号を記し, その理由を説明せよ.



2. 下記の2つの閉環反応 (c) および (d) のうち, 一方は容易に進行するのに対して, 他方は困難である (副反応が優先する). どちらの反応が容易に進行するか記号で回答せよ. また, アルケンとアルキンの π 軌道を図示しながら, 反応性に大きな差が出る理由について簡潔に説明せよ.

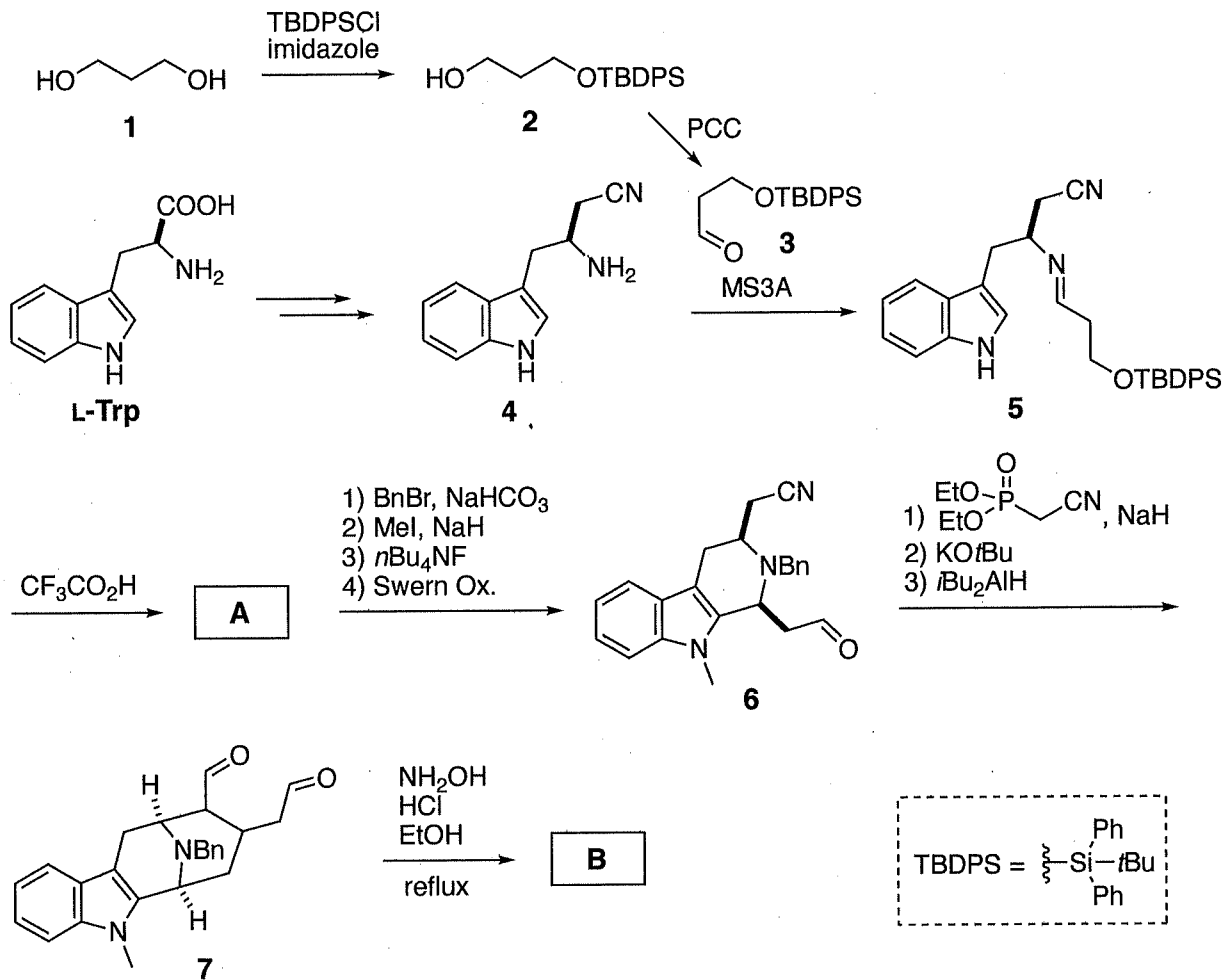


3. 下記のケトン **12** の還元反応において, 用いる試薬の違いによって立体異性体 **I** と **J** がそれぞれ主生成物として得られる. **I** および **J** の構造を記せ. また, 試薬の金属イオンの違いに注目し, **I** および **J** がそれぞれ立体選択的に得られる理由について, 適宜, 図を用いながら簡潔に説明せよ.



有機化学Ⅱ（反応と合成）（問題は3ページある）

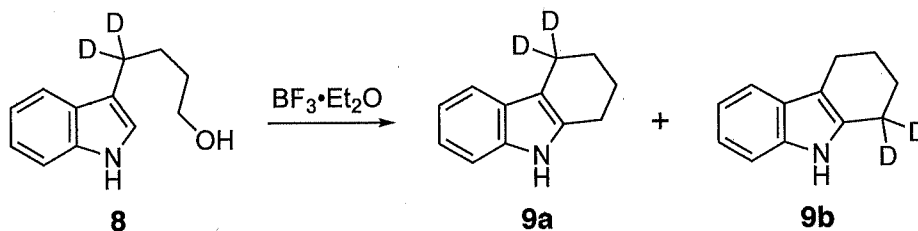
A. Suaveoline 誘導体の合成について、次の各問に答えよ。



1. 1 から 2 の反応機構を記せ.
2. 下記に示す実験結果を踏まえて, 5 から化合物 A の反応機構を記せ.

(実験結果)

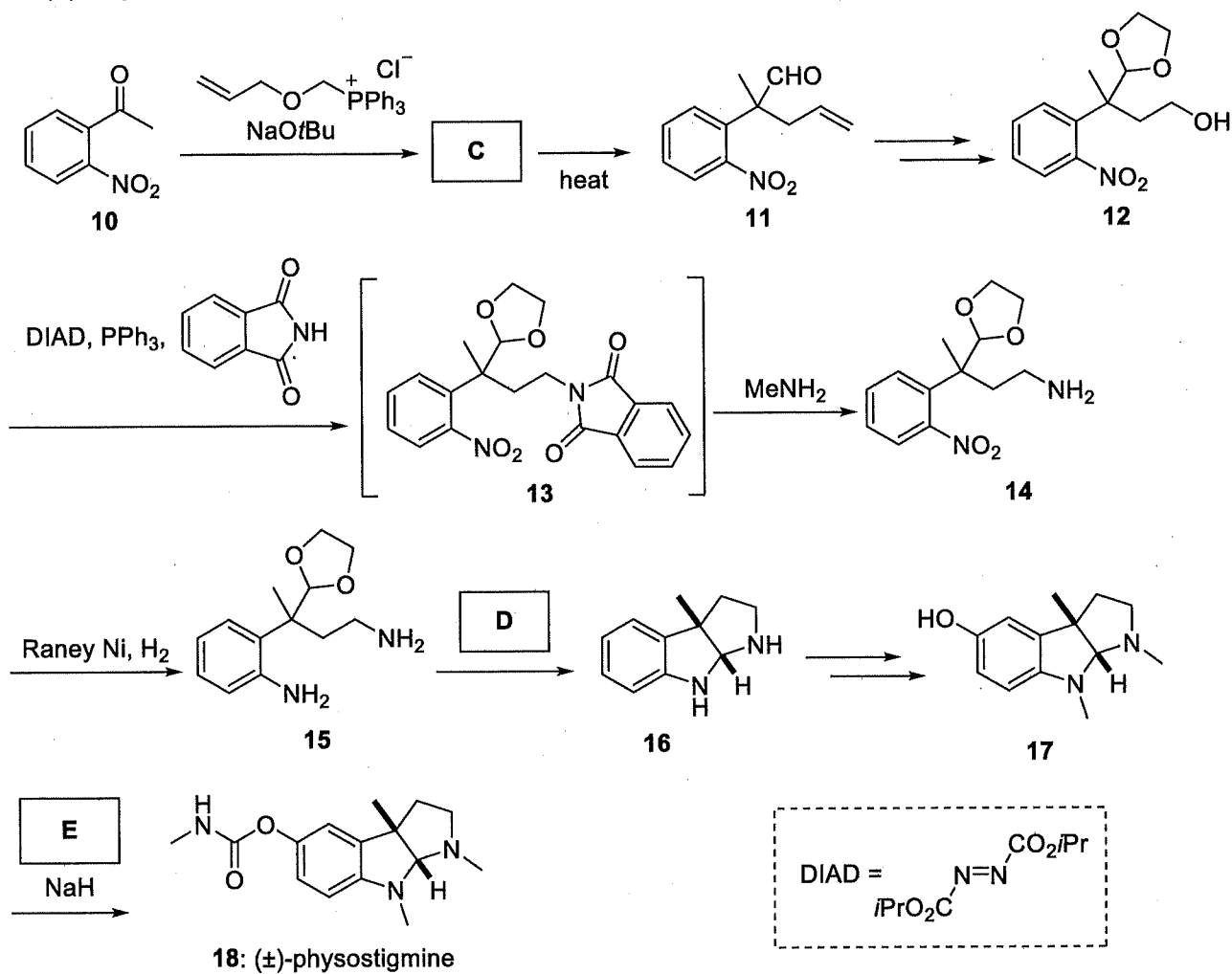
インドール環に隣接するメチレンを重水素標識した **8** をルイス酸で処理したところ、**9a** および **9b** が約 1 : 1 で生成した。



3. 化合物 **B** の構造式を記せ.

(次ページに続く)

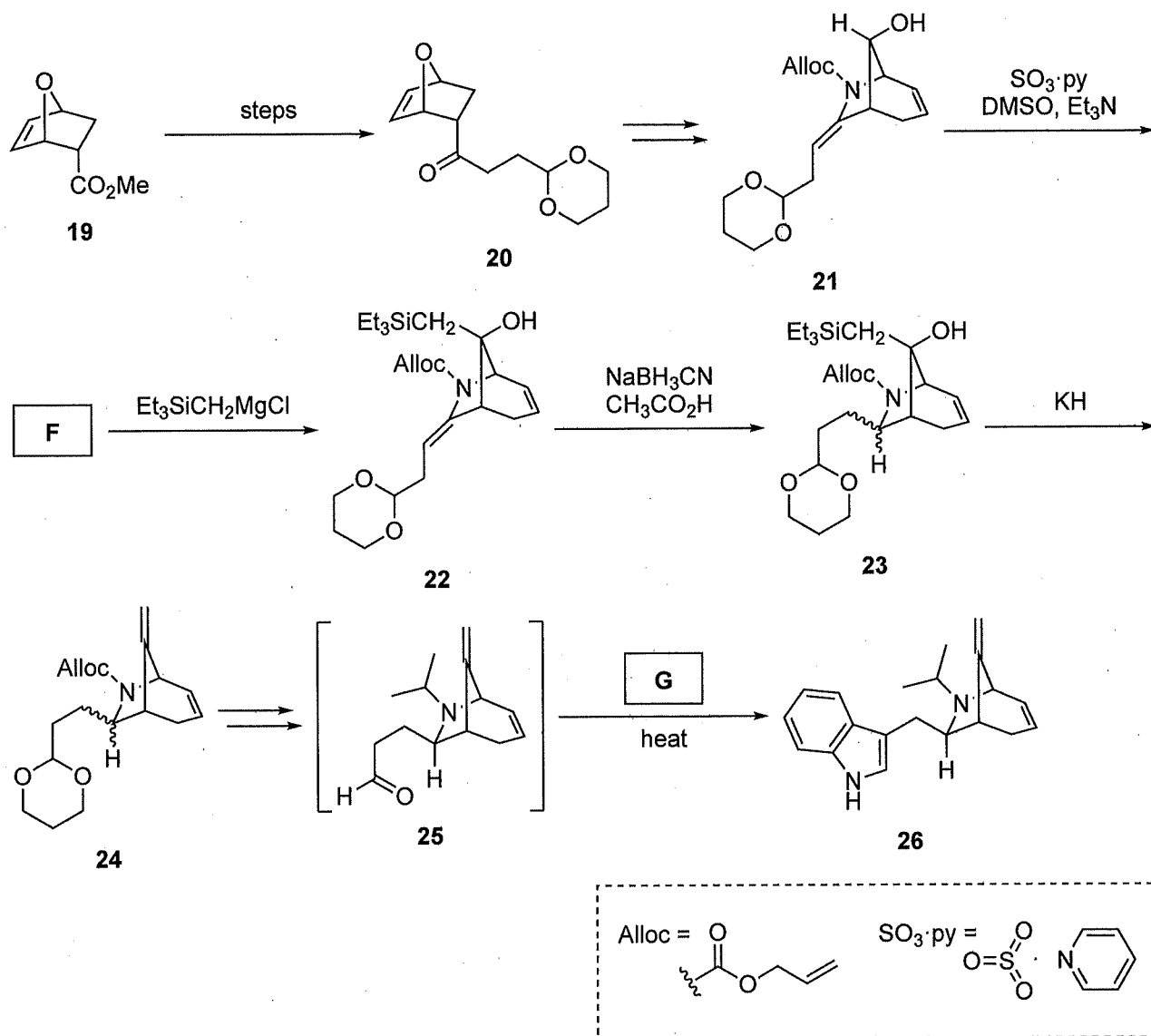
B. (±)-Physostigmine の合成について、次の各問に答えよ。



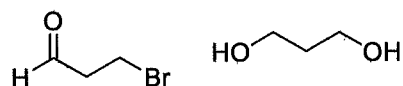
1. 化合物 C の構造式を記せ。
2. 12 から 13 の反応機構を記せ。
3. 15 から 16 への変換について、D に当てはまる適切な試薬等（一つとは限らない）を答え、反応機構を記せ。
4. E は C, H, N, O のみからなる化合物である。E の構造式を記せ。

(次ページに続く)

C. (-)-Peduncularine の合成について、次の各問に答えよ。



1. 19 から 20 の合成経路を記せ（多段階でもよい）。ただし、19 と下記の化合物を出発物質として必ず使用すること。解答においては、各段階に必要な試薬（一つとは限らない）と中間生成物を示し、溶媒・温度などの反応条件は記載しなくてよい。



2. 化合物 F の構造式を記せ。
3. 23 から 24 の変換は人名反応である。反応の名称を答えよ。また、その反応機構を記せ。
4. 25 から 26 の変換は Fischer インドール合成である。必要な試薬 G を答えよ（一つとは限らない）。

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に答えよ。

- α -アミノ酸の中で側鎖に窒素原子をもつのは(1)種類あり、このうち最も分子量が大いのは(2)、最も多くの窒素原子をもつのは(3)である。(3)の側鎖は中性pH下で(a; 1. 電荷をもたない, 2. 正電荷をもつ, 3. 負電荷をもつ)。メチオニンは(b; 1. 極性アミノ酸, 2. 疎水性アミノ酸)である。(4)はクエン酸回路の成分であるオキサロ酢酸からアミノ基転移反応によって生合成される。この反応を触媒するアミノトランスフェラーゼは補酵素としてビタミン(5)に由来する(6)を必要とする。
 - タンパク質は α -アミノ酸がペプチド結合で連結されたポリペプチドからなる。ペプチド結合は①二重結合性を帯びているため、同一平面性を示す。タンパク質の二次構造の1つである α ヘリックスは主鎖のNH基とCO基間の分子内水素結合によって形成されるらせん状構造体であり、 i 番目のアミノ酸残基のNH基は(7)番目のアミノ酸残基のCO基と水素結合を形成する。
 - タンパク質の翻訳後修飾の1つとして(8)化がある。分解されるタンパク質の(9)残基に76アミノ酸残基からなる(8)が鎖状に複数付加されると分解の目印となり、(10)と呼ばれるプロテアーゼ複合体により分解される。
- 文中の(1)～(10)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び、数字で答えよ。
 - 下線部①に関して、タンパク質におけるペプチド結合が主にシス型とトランス型のどちらであることを記し、さらにその理由を記せ。

B. 酵素反応と反応速度論に関する以下の問いに答えよ。

- ミカエリス・メンテンの式を示せ。ただし、反応初速度を V_0 、最大反応速度を $V_{\max}$ 、基質濃度を $[S]$ 、ミカエリス定数を K_M とする。
- ミカエリス・メンテンの式に従うある酵素について、測定データからラインウィーバー・バークプロット(二重逆数プロット)を作図したところ、横軸の切片が $-4.0 \mu\text{M}^{-1}$ 、縦軸の切片が $0.20 \text{ min}/\mu\text{mol}$ であった。この酵素の $V_{\max}$ 、 K_M の値を求めよ。単位も記載のこと。
- 2.の酵素の競合阻害剤存在下($15 \mu\text{M}$)における見かけの K_M 値は非存在下における K_M 値の4.0倍であった。この時の競合阻害剤の解離定数 K_i を求めよ。単位も記載のこと。
- 酵素阻害剤の作用機序が競合阻害であるかどうか調べるにはどのような実験を行い、どのような結果であれば競合阻害と判断できるか記せ。
- 酵素活性をもつ抗体であるアプザイムが触媒能を示す仕組みを遷移状態という言葉を用いて説明せよ。

C. 糖と脂質に関する以下の問いに答えよ。

- グルコースが β -1,4グリコシド結合によって結び付けられた分枝のない重合体の名称を答えよ。
- 生体膜を構成するグリセロリン脂質が水溶液中でミセルよりも脂質二重層を作りやすい理由を考察せよ。
- グリセロリン脂質の脂肪酸組成(鎖長と不飽和度)が生体膜の流動性に与える影響を考察せよ。

D. 骨格筋における代謝に関する以下の問いに答えよ。

骨格筋(主に速筋)は運動を持続できるように他の臓器とは異なるエネルギー利用と代謝制御の機構をもつ。骨格筋にはATPよりも高いリン酸基転移ポテンシャルをもつ(a)が存在し、運動によって量が低下した細胞内ATPの速やかな再生を行う。また、運動時には副腎髄質で産生される(b)に応答して、グリコーゲンがエネルギー産生に利用される。この(b)のシグナル伝達経路ではセカンドメッセンジャーである(c)の産生とその標的の(d)の活性化、さらに別のプロテインキナーゼである(e)の活性化、(e)による(f)の活性化と続く。

(次ページに続く)

(f) はグリコーゲンから①加リン酸分解によって (g) を遊離させる。(g) は解糖系中間体である (h) に変換後、解糖系によって最終的に (i) へと代謝される。(i) は (j) へ変換後、オキサロ酢酸と縮合してクエン酸となり、クエン酸回路で代謝される。一方、運動によって (i) の生成速度がクエン酸回路における消費速度を上回った場合、(i) は還元されて (k) になる。この還元反応は (l) が触媒し、還元剤として NADH が用いられる。NADH はこの反応によって酸化型の NAD^+ へ変換されるが、この変換は解糖系の持続のために重要である。解糖系では、(m) から (n) への変換の際に NAD^+ が NADH へと変換され、 NAD^+ が消費されるからである。②一方、呼吸においてはこの解糖系で生じた NADH は別の方法によって NAD^+ へ戻される。骨格筋で産生された (k) の多くは骨格筋から放出されて、肝臓や心筋で代謝される。肝臓では (k) は糖新生によってグルコースへと変換後、血液へ放出され、骨格筋でのエネルギー産生に利用できるようになる。この臓器間の回路のことを (o) 回路と呼ぶ。運動によって骨格筋で (k) や二酸化炭素が多く産生されると H^+ 濃度が上昇する。 H^+ 濃度の上昇は解糖系の酵素である (p) の活性をアロステリック制御によって抑制する。また、骨格筋における H^+ 濃度の上昇はヘモグロビンの酸素結合能を低下させる。このことによって、酸素は優先的に運動中の骨格筋へ供給される。このような H^+ (と CO_2) がヘモグロビンの酸素結合能に与える効果のことを (q) 効果と呼ぶ。長距離走では骨格筋が蓄えているグリコーゲンだけでは十分なエネルギー産生を賄えないので、肝臓のグリコーゲンや脂肪組織の脂肪酸もエネルギー源として利用される。骨格筋の細胞内に取り込まれた脂肪組織由来の脂肪酸は (r) へと変換後、さらに (s) へと変換されて (t) の内膜を透過し、再度 (r) へ戻される。(r) は β 酸化によって (j) へと変換後、オキサロ酢酸と縮合してクエン酸回路で代謝される。脂肪酸がステアリン酸の場合、この過程によって (u) 分子の (j) が生じる。

1. 文中の (a) ~ (u) にあてはまる最適な語句あるいは数字を記せ。
2. 下線部 ① に関して、加水分解ではなく、加リン酸分解が行われることについて、その利点を記せ。
3. 下線部 ② に関して、その方法について簡潔に記せ。

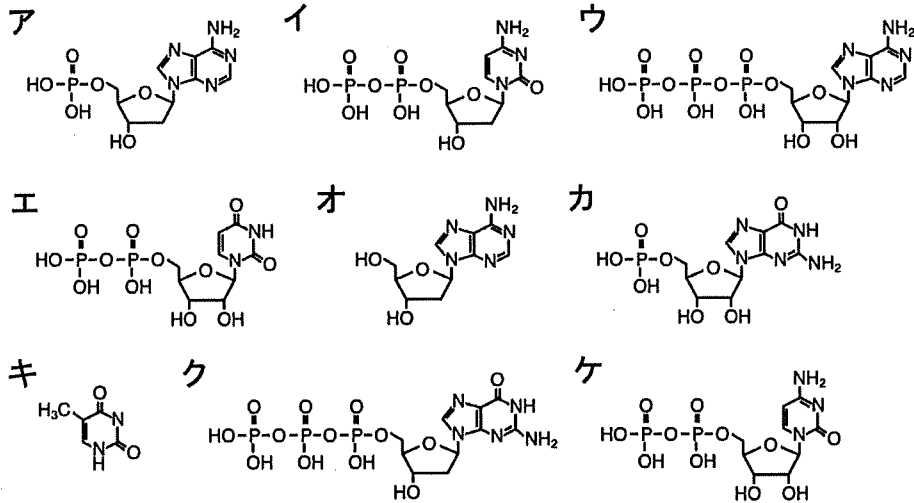
分子生物学

(問題は4ページある)

A PCRとシークエンシングについて記述した以下の文章を読み、問1、2に答えよ。

問1 ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)に関する以下の問いに答えよ。

- (1) 次のア～ケの化合物の中から、DNA断片を増幅するためにポリメラーゼ連鎖反応の基質として用いられるものを1つ選べ。



- (2) ポリメラーゼ連鎖反応では、例えば95℃、60℃、72℃といった異なる温度での異なる反応を連続して行う。この一連のサイクルを複数回繰り返すことで、DNAが増幅される。それぞれの温度で起きている反応を説明せよ。
- (3) 近年、ポリメラーゼ連鎖反応では、好熱性細菌から単離したDNAポリメラーゼが多く用いられている。大腸菌から単離したDNAポリメラーゼの代わりに好熱性細菌から単離したDNAポリメラーゼを用いることで、ポリメラーゼ連鎖反応はどのように改善されたか説明せよ。

問2 DNAシークエンシングに関する以下の問いに答えよ。

- (1) フレデリック・サンガーらが開発したDNAシークエンシングの手法は、ジデオキシリボヌクレオシド三リン酸を用いることから、ジデオキシ法とも呼ばれる。ジデオキシ法において、ジデオキシリボヌクレオシド三リン酸はどのような役割を果たすか、具体的な作用機序に基づき説明せよ。
- (2) ジデオキシ法で、ある一本鎖DNAの塩基配列を決定した。実施したジデオキシ法の塩基配列決定ゲルパターンを図1に示す。実験で決定されたこの一本鎖DNAの塩基配列を5'から3'の向きで記せ。

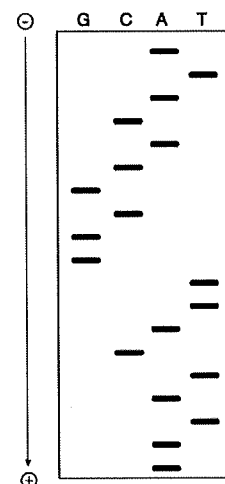


図1. シークエンシングの泳動図

(次ページに続く)

B. 遺伝子発現制御について記述した以下の文章を読み、問1, 2に答えよ。

問1 以下の文章の（ ）を埋めよ。

ゲノムには遺伝子発現を調節するための情報が様々な形で存在している。転写の開始には（１）と呼ばれるゲノム上の配列が必要である。真核生物のmRNAの場合は、（１）に基本転写因子が結合し、RNA合成酵素である（２）を含む転写開始複合体が形成されることで転写が始まる。その際に（２）のタンパク質の尾部、C末端領域の（３）化が重要な役割を果たす。原核生物のゲノムでは、一本のmRNAに複数の機能的な関連遺伝子が並んで転写される（４）構造が見られ、これにより環境応答に必要な協調的な転写制御を行っている。一方、真核生物の転写調節はより複雑で、（５）と呼ばれる領域が（１）活性を調節する。その特徴として、（５）は（１）との位置関係や距離に関わらず（１）の転写活性を調節できることが挙げられる。

転写開始後、真核生物のmRNAの5'末端には（６）基のついた（７）が付加される。転写終結は原核生物と真核生物で異なり、原核生物では（８）と呼ばれる配列が転写終結の合図となる。mRNAの（９）も遺伝子発現を調節する要素であり、真核生物ではタンパク質に翻訳される領域の下流の（１０）と呼ばれる領域が（９）の効率を左右することが多い。真核生物のゲノムは複雑な高次構造を形成しており、DNAが（１１）に巻きついた（１２）と呼ばれる構造や、これがさらに凝縮した（１３）構造を形成する。（１１）の（１４）残基の（１５）化や（１６）化のような（１７）な仕組みにより、（１３）構造が変化すると転写活性も変化する。（１３）の中でも、転写が不活性化して凝縮度が高い状態のものを（１８）、転写が活性化して凝縮度が低い状態のものを（１９）と呼ぶ。

問2 以下の文章を読み、問いに答えよ。

染色体の組換えにより、異なる染色体上にある二つの遺伝子が切断、接続されて融合遺伝子が生じることがある。これは進化の過程で新しい遺伝子が生じる機構の一つであるとともに、がんの原因になる場合も知られている。原核生物と比べて、真核生物ではこのような融合遺伝子が生じた場合、双方の遺伝子に由来する新たな機能を獲得したタンパク質が産生されやすいとされる。その理由として、真核生物特有の転写後のRNAプロセッシング機構の存在が挙げられる。このプロセッシングの仕組みを説明し、それが機能的な融合遺伝子の出現につながる理由を考察せよ。

（次ページに続く）

C. 翻訳について記述した以下の文章を読み、問1, 2に答えよ.

真核生物の翻訳の開始は真核生物のmRNAに特徴的な(ア)の認識から始まる。まず、リボソームの小サブユニットの(イ)に開始メチオニンtRNAおよび翻訳開始因子等が結合した複合体が(ア)を認識し、mRNAに沿って最初のAUGコドンを探す。最初のAUGコドンと開始メチオニンtRNAがコドン対を形成するとリボソームの大サブユニットが結合し、以降、リボソームの(ウ)へのアミノアシルtRNAの結合、ペプチド結合の形成、リボソームの移動、リボソームの(エ)に入ったtRNAの放出という伸長反応が起きる。ストップコドンはUAG, UAA, UGAの3種類が存在し、それらのコドンは(オ)によって認識される。従って、通常、真核生物のmRNAは一種類のタンパク質しかコードしないが、近年の解析により、多くのmRNAにおいて5'の非翻訳領域に読み枠 (upstream open reading frame: uORF) が存在し、それらが実際に翻訳されていることが明らかとなりつつある。

問1 (ア～オ)に入る語句を下記の選択肢から選べ。

選択肢：5'キャップ構造, エクソナーイントロン結合部位, ポリA配列, Eサイト, Pサイト, Aサイト, 終結因子, 終結tRNA

(次ページに続く)

問2 ヒトの血液凝固因子XII 遺伝子の5'非翻訳領域にはuORFを生じるような多型が存在している。特に、開始メチオニンから4塩基上流のCがTに置換された多型が知られており、そのようなヒトでは血液凝固因子XII タンパク質の発現が減少していることが知られている。この現象がどのような機構によって制御されているのかを調べるために、5'非翻訳領域と開始メチオニンを含む領域をルシフェラーゼ遺伝子につないだレポーター遺伝子を作製した（図2A）。ここで、ルシフェラーゼの読み枠は本来の血液凝固因子XIIタンパク質の読み枠に合せてある。また、5'非翻訳領域に様々な1塩基置換を導入した変異体のレポーター遺伝子も作製した（図2A）。これらのレポーター遺伝子を細胞に導入し、ルシフェラーゼの活性を調べた。その結果、変異の導入によって活性が50%程度に減少するものと（図2B、濃いグレー）、野生型とほとんど変化がないもの（図2B、薄いグレー）の大きく2つに分かれることが分かった。どのようなuORF産物ができるかに注目し、以下の（1）～（4）に答えよ。

- （1）野生型と変異1，2，3の結果を比較して何がわかるかを述べよ。
- （2）（1）の結論と変異4の結果からわかることを述べよ。
- （3）（1）の結論と変異5の結果からわかることを述べよ。
- （4）（1）の結論と変異6の結果からわかることを述べよ。

A

野生型 5'-ctattgatctggactcctggataggcagctggaccaacggacggacgccatgagggct ... ルシフェラーゼ-3'
 変異1 5'-ctattgatctggactcctggataggcagctggaccaacggacggagccatgagggct ... ルシフェラーゼ-3'
 変異2 5'-ctattgatctggactcctggataggcagctggaccaacggacggagccatgagggct ... ルシフェラーゼ-3'
 変異3 5'-ctattgatctggactcctggataggcagctggaccaacggacggatgccatgagggct ... ルシフェラーゼ-3'
 変異4 5'-ctattgatctggactcctggataggcagctggaccaacggatggacgccatgagggct ... ルシフェラーゼ-3'
 変異5 5'-ctattgatctggactcctggatggcagctggaccaacggacggacgccatgagggct ... ルシフェラーゼ-3'
 変異6 5'-ctattgatgtggactcctggataggcagctggaccaacggacggacgccatgagggct ... ルシフェラーゼ-3'

B

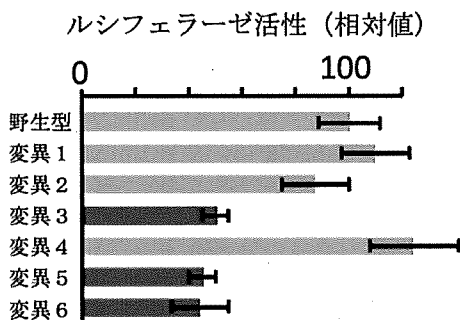


図2

(A) 作製したレポーター遺伝子のDNAの配列。導入した変異は太字の大文字で記している。下線は血液凝固因子XIIの開始コドンを示している。(B) レポーター遺伝子を細胞に導入してルシフェラーゼの活性を測定した。エラーバーは標準誤差を示す。薄いグレーのバーは野生型と活性がほぼ同じ実験区、濃いグレーのバーは野生型と比べ活性が減少した実験区を示す。同じ濃さの実験区では有意差はなかったが、異なる濃さの実験区については有意差が認められた。

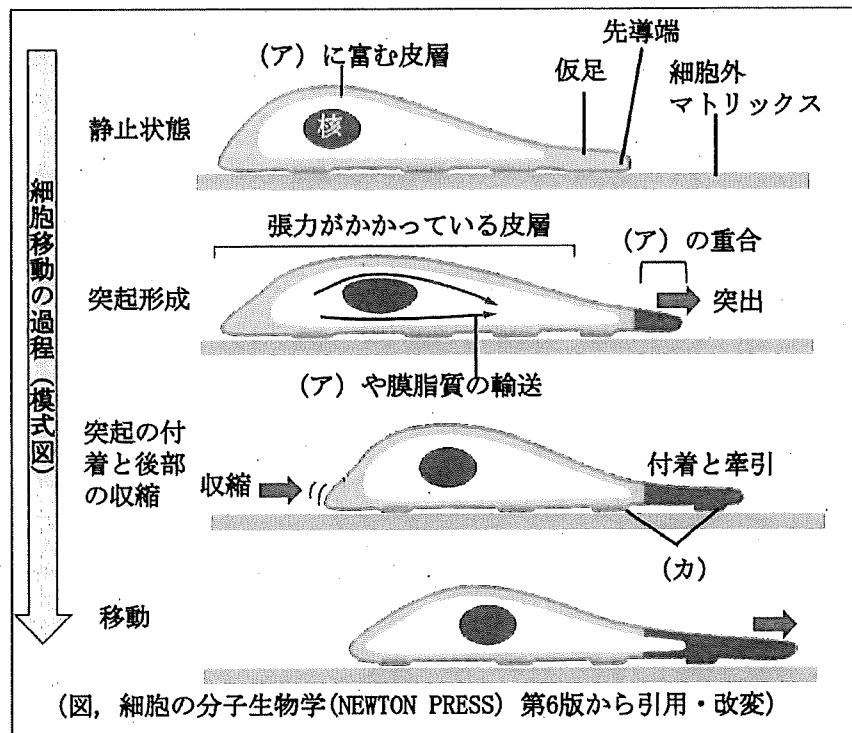
細胞生物学 (問題は2 ページある)

A. 細胞の移動と接着に関する模式図を参考にして次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

細胞の移動は、細胞膜直下の(ア)に富む皮層が担う複雑な過程である。移動の最初段階では仮足が(ア)の重合により形成される(図の突起形成)。このとき、(ア)繊維は先端端で(イ)が結合しているサブユニットが重合し、仮足の基部(後部)では(ウ)が結合しているサブユニットが繊維から解離するため、(ア)繊維の長さは同じであるが繊維構造が先端端へと前進する一種の(1)トレッドミル状態となっている。突出した突起では、膜貫通タンパク質である(エ)が細胞外マトリックス中のタンパク質と結合するとともに細胞内では(ア)繊維と結合することで、細胞-マトリックス間(オ)結合が形成される。それによって突起は(カ)を形成して細胞外マトリックスに付着する。細胞の前部(図の右側)に新しい(カ)が形成され、(2)後部(図の左側)の古い(カ)は壊される。こ

のサイクルが繰り返されることで、細胞は前部(図の右側)へと移動する。細胞の移動の過程では、前部の突起形成に必要な材料である(ア)や膜脂質などが後部から活発に輸送されている。このような細胞内物質輸送には、微小管上をプラス端方向へ移動する(キ)やマイナス端方向へ移動する(ク)などのモータータンパク質が機能している。微小管は α (ケ)と β (ケ)が結合した2量体サブユニットが重合して出来た(3)プロトフィラメントが(コ)

本、並行に結合し中空の円筒構造を形成している。



問1. 文中の(ア)～(コ)にそれぞれ最適な語句や数字を記入せよ。

問2. 下線部(1)の(ア)繊維トレッドミル状態の分子機構を説明せよ。

問3. 下線部(2)で起こる現象を(エ)の特性を考えて説明せよ。

問4. 下線部(3)の微小管構造が形成される仕組みを重合核の構造を考えて説明せよ。

(次ページに続く)

B. 次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

真核細胞では膜で囲まれた様々な細胞内区画の間で、小胞による輸送が行われている。輸送小胞の大部分は、特徴的なかご状の覆いを持った被覆小胞として出芽する。細胞が細胞外から物質を取り込む（ア）の際には、細胞膜の一部が陥入して（イ）被覆小胞が作られる。受容体を介した（ア）の場合、細胞外の積み荷分子に積み荷受容体が結合して細胞質側のアダプタータンパク質に捕捉され、そこに（イ）が結合することでかご状の網目構造を持った小胞が出芽し始める。そしてその根元に GTP 結合タンパク質である（ウ）がらせん状に巻きつくように集積し、他のタンパク質と協同して膜から小胞をくびりきる。小胞が形成されると被覆は除去され、積み荷と受容体を含む輸送小胞として、まず（エ）という細胞内区画に送られる。積み荷受容体は、その後大部分が細胞膜の元の領域に戻されて再利用されるが、一部は（オ）に送られて加水分解酵素によって分解される。また回収された部位とは別の細胞膜領域に送られる、（カ）とよばれる輸送過程を経るものもある。

問 1. 文中の（ア）～（カ）にそれぞれ最適な語句を記入せよ。

問 2. 下線部に関して、（イ）被覆小胞以外の被覆小胞を一つ挙げ、その細胞における役割を簡潔に述べよ。

問 3. 輸送小胞は、細胞内の様々な膜構造の中から標的膜を識別し、接着して融合する。その一連の過程が特異的かつ正確に行われるために重要な分子機構を二つ挙げ、説明せよ。

C. 次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

あらゆる生物の増殖において、「細胞周期」という倍化と分裂の機構が重要な役割を果たしている。この過程においては、（ア）期に染色体 DNA の複製が起こり、その後に（イ）分裂と（ウ）分裂が起こる（エ）期を経て 2 つの娘細胞が生まれる。（ア）期と（エ）期の間には「間の時期」である（オ）期と（カ）期が存在しており、細胞内外の状況が好ましくない場合、細胞は（オ）期の進行を遅らせて（キ）期という特殊な休止状態に入ることもある。細胞周期の進行には、タンパクキナーゼ（ク）と（ケ）と呼ばれるタンパク質の複合体による様々な基質のリン酸化が重要である。（エ）期の（イ）分裂の際には、（ク）（ケ）複合体が 5 つのサブユニットから成る（コ）をリン酸化することで染色体の凝集が促進される。また、（ク）（ケ）複合体は（サ）をリン酸化することにより核膜を崩壊させて分裂に備える。更に、（ク）（ケ）複合体によってリン酸化されて活性化した APC/C が（シ）を分解し、その結果（ス）が脱抑制されてコヒーシンが切断を受けることで染色体の分離が起こる。

問 1. 文中の（ア）～（ス）にそれぞれ最適な語句を記入せよ。

問 2. 下線部に関して、どのような状況が考えられるか。具体的な例を 1 つ挙げよ。

問 3. 正常細胞においては、異常な増殖シグナルはプログラム細胞死の一つであるアポトーシスを誘導することが知られている。このとき起こるアポトーシスの誘導機構について、「Bcl-2 ファミリー」，「シトクロム c」，「カスパーゼ」という言葉を用いて説明せよ。

物理化学・分析化学 (問題は2ページある)

A. 1,3,5-ヘキサトリエンについて、以下の設問 (1), (2) に答えよ。

- (1) 1,3,5-ヘキサトリエンは、ある範囲で電子が自由に動くことのできる 1 次元自由電子模型モデルとして近似的に取り扱うことができる。その理由を述べよ。また、長さ a の 1 次元自由電子模型モデルの場合のエネルギー E_n (量子数 n) を記せ。ただし、プランク定数を h 、電子の質量を m とする。
- (2) 1,3,5-ヘキサトリエンに、1,3-ブタジエン、1,3,5,7-オクタテトラエンを合わせた 3 つの化合物について、 $\pi-\pi^*$ 電子遷移の吸収極大波長を調べた。その結果、217 nm, 258 nm, 290 nm であることがわかった。それぞれの化合物に対応する吸収極大波長を選べ。また、その選んだ理由を述べよ。

B. オーフエン受容体 X のリガンド同定を目的とした研究を進めている大学院生の A さんは、ヒト培養細胞上清を用いた免疫沈降法により、分泌タンパク質 Y が受容体 X に結合するリガンドであることを発見した。さらに、このタンパク質 Y を分離・精製して解析を進め、タンパク質 Y が既存タンパク質 Z であることを同定した。以下の設問 (1) ~ (3) に答えよ。

- (1) A さんは、タンパク質 Y の質量を正確に測定するために質量分析を実施した。その際に適したイオン化法を下記よりすべて選べ。また、タンパク質 Y のような生体高分子の解析に適さないイオン化法をひとつ選び、適さない理由を簡潔に述べよ。

電子イオン化, エレクトロスプレーイオン化, 化学イオン化, 大気圧化学イオン化, 高速原子衝撃イオン化, マトリックス支援レーザー脱離イオン化

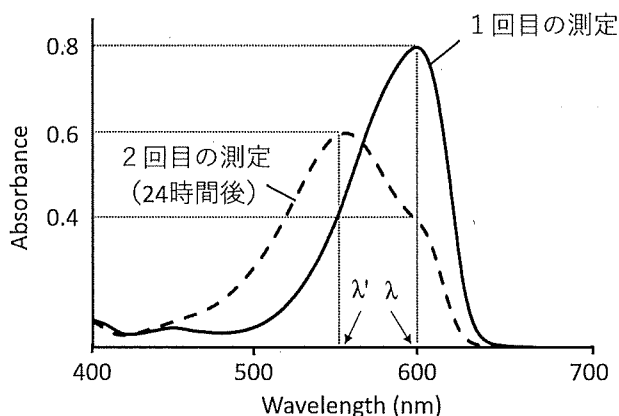
- (2) 下線部について、A さんは、質量分析法を用いたプロテオーム解析により同定に成功した。同定に至るまでの具体的なプロテオーム解析方法を簡潔に述べよ。
- (3) 質量分析法を用いずに、タンパク質のおよその分子量を推定する解析手法の名称をひとつ挙げ、その方法と留意すべき点を簡潔に述べよ。

(次ページに続く)

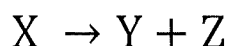
C. 緩衝液 (pH 2.5) とアセトニトリルの混合溶媒を移動相とした逆相 HPLC にて a 塩基酸 X ($pK_{a1} = 5.0$, $pK_{a2} = 9.0$) の水溶液を分析した。その結果, b ピークが 1 つ観測され, そのピークの保持時間は t , ピーク幅は w であった。以下の設問 (1) ~ (3) に答えよ。有効数字は 2 桁とする。

- (1) 下線部 a について, 0.10 mol/L の時の pH を求めよ。計算の過程を記すこと。
- (2) 下線部 b について, カラムだけ変更し, 他は同じ条件において同じ水溶液を分析したところ, 保持時間が 1.5 倍となった。また, 理論段数は同じであった。この時, ピーク幅は w の何倍となるか答えよ。
- (3) 以下の条件①または②に変更した時, t と異なる保持時間のピークが 1 つ観察された。保持時間は t に比較しどうなったか答えよ。また, その理由をそれぞれ簡潔に述べよ。
 ①緩衝液の pH を 11.0 とした場合, ②移動相の緩衝液の割合を増加した場合。

D. 蛍光物質 X を緩衝液に溶解して 1.0×10^{-5} mol/L の溶液を調製し, その吸収, 蛍光スペクトルを測定した (1 回目の測定)。測定した水溶液をそのまま放置し, 24 時間後に再び吸収スペクトルを測定したところ右図のように変化した (2 回目の測定)。以下の設問 (1), (2) に答えよ。有効数字は 2 桁とする。



- (1) 24 時間放置した後, 化合物 X の一部が分解し分解物 Y, Z が生じる以下の反応が起こった。



Y の吸収極大波長 λ' でのモル吸光係数が 6.5×10^4 (L/mol·cm) の時, 24 時間後の Y の濃度を求めよ。また, λ における Y のモル吸光係数を求めよ。ただし, Z は可視光領域に吸収をもたない。1 回目の測定には化合物 Y, Z は含まれず, 2 回目の測定 (24 時間後) には化合物 X, Y, Z が含まれる。吸収スペクトルの測定においては光路長 1 cm のセルを用いた。

- (2) 蛍光物質 X の溶液を異なる条件で調製し, 蛍光スペクトルを測定したところ, スペクトルの形状が異なった。どのような条件を変えた場合にスペクトルの形状が異なる可能性があるか, 2 つ答えよ。またその理由を簡潔に述べよ。

衛生化学

A. 以下の文中の空欄に最も適切な用語を入れよ。

1. ハム, ソーセージに使用されている発色剤(1)は, 食肉中のヘモグロビンと反応して安定な鮮紅色を呈する(2)を生成する. しかし, (1)は, 食品中に含まれる(3)と反応して発がん性物質(4)を生成するため添加量が制限されている.
2. 食用油に(5)が混入して起こった(6)事件を契機に制定された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)」では, (5)は(7)性, (8)性及び, 長期毒性又は高次捕食動物への慢性毒性を有する第一種特定化学物質に分類されている.
3. 青梅に含まれる配糖体の一つ(9)は腸内細菌などがもつ(10)により分解され, (11)を遊離し, これがミトコンドリアに存在する酵素(12)を強く阻害する. 結果, 細胞の呼吸障害を通じて毒性が現れる. 他の自然毒の例としては, ジャガイモの(13), ソテツの(14), トリカブトの(15), フグの(16)が知られている.
4. 芳香族アミノ酸のうち, 必須アミノ酸に含まれないものは(17)である.
5. グルタチオンはグルタミン酸, (18), グリシンからなるトリペプチドである. 人工甘味料のアスパルテームは(19)と(20)メチルエステルからなるジペプチドである.
6. ゴミ焼却炉で(21)を含有するプラスチック等が 300~500℃程度の低温燃焼したときに発生量が多くなる(22)類などは(23)レセプターを介して生体の正常なホルモン作用に悪影響を及ぼすため, (24)または環境ホルモンと総称される.

B. 以下の用語についてそれぞれ簡潔に説明せよ。

- (1) BMI (2) 食物繊維 (3) ADI

C. 細菌性食中毒の原因菌は感染型か毒素型に, グラム陽性かグラム陰性にそれぞれ分類される. 次の性質をもつ細菌性食中毒の原因菌の名称と分類を解答例にならって答えよ。

解答例: (e)下痢起因性大腸菌, 感染型, グラム陰性

- (a) 大阪でのシラス干し大規模食中毒事件で初めて分離された. 好塩性で, 淡水中では生残できない.
- (b) 缶詰やレトルト食品の汚染が知られ, 呼吸困難を引き起こし致死率が高い.
- (c) 原因食品は肉類, 鶏卵などが報告されるが, 近年 HACCP の普及で鶏卵を原因とする割合は低下した.
- (d) 汚染食品を摂取直前に加熱しても予防できない. 調理者の化膿部位が主な汚染源である.

D. 次の I, II, III 群の用語から互いに関連するものを選び, 6-か-f のように組み合わせを答えよ. ただし, 同じ用語を 2 度用いてはならない.

I	II	III
1. 無機鉛	あ. グルタチオンペルオキシダーゼ	a. 馬尿酸
2. カドミウム	い. ホルムアルデヒド	b. ヘム合成阻害
3. セレン	う. δ -アミノレブリン酸	c. 腎再吸収機能障害
4. トルエン	え. 安息香酸	d. 水銀
5. メタノール	お. メタロチオネイン	e. ギ酸

E. 水道水の塩素処理に関する以下の設問に答えよ。

- 問 1 水に塩素を注入したときの残留塩素のパターンは, 水質の違いによって, (1)清浄な水, (2)硫化物などの無機性還元物質を含む水, (3)アンモニア性窒素やアミノ酸などを含む水, の三種類観察される. 注入塩素量を横軸, 残留塩素濃度を縦軸としてそれぞれのパターンを模式的なグラフで示せ.
- 問 2 問 1 で解答したグラフのいずれかに「不連続点」が存在している. 不連続点が存在しているグラフに不連続点を矢印で示せ. また, 不連続点が生じる理由を説明せよ.
- 問 3 不連続点塩素処理には複数の目的がある. そのうち三つを答えよ.

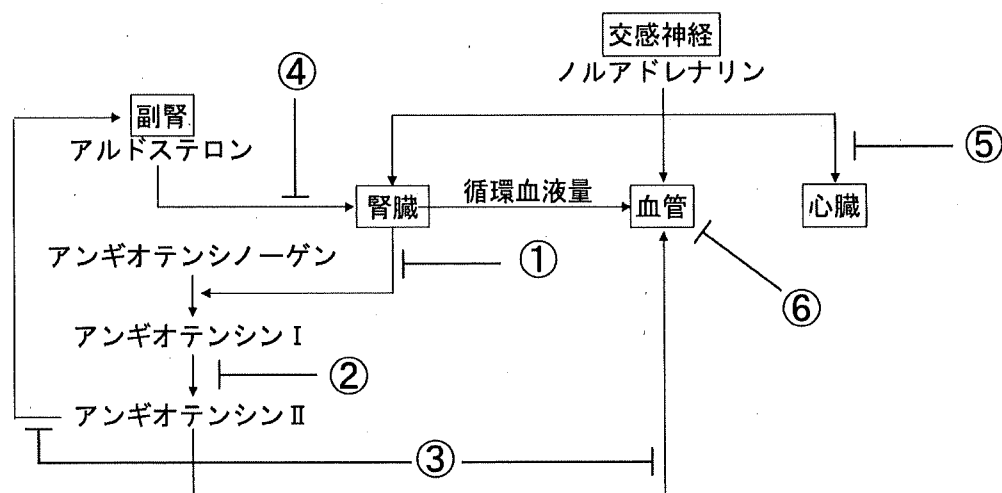
薬理学

下欄の薬物群にある各薬物名は設問A、Bを通して1回のみ使用できる。

- A. 中枢神経系あるいは末梢神経系（自律神経の標的臓器や神経筋接合部を含む）に作用し、以下の(1)～(13)の疾患・病態の治療または診断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)～(13)については1つずつ選択し、各々の薬物の作用標的（受容体、チャネル、トランスポーター、酵素などの名称、受容体の場合はサブタイプも答えること）と作用様式（作用薬か拮抗薬か、活性化するか抑制・阻害するかなど）を答えよ。

- | | | |
|-----------------------|------------------------|---------------|
| (1) てんかん | (2) 統合失調症 | (3) アルツハイマー病 |
| (4) うつ病 | (5) パーキンソン病 | (6) 不眠症 |
| (7) 気管支喘息 | (8) 胃・十二指腸潰瘍 | (9) 重症筋無力症の診断 |
| (10) 各種癌における疼痛 | (11) 前立腺肥大症に伴う排尿障害 | |
| (12) 抗悪性腫瘍薬投与に伴う悪心・嘔吐 | (13) 過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿 | |

- B. 下図は血圧調節に関わる生体内情報伝達を示している。情報伝達に関わる受容体・酵素を阻害し降圧作用を示す①から⑤の薬物、および、血管平滑筋に作用し降圧作用を示す⑥の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（受容体、酵素などの名称）を答えよ。



薬物群

アテノロール	アムロジピン	アリスキレン	アリピプラゾール
イストラデフィリン	イプラトロピウム	イミダフェナシン	イミダプリル
エシタロプラム	エズピクロン	エドロホニウム	オキシコドン
グラニセトロン	シロドシン	スピロノラクトン	スボレキサント
セレギリン	ドネペジル	バルプロ酸	ピレンゼピン
ブロナンセリン	ミルタザピン	メマンチン	レベチラセタム
ロサルタン			

薬 剤 学

(問題は2ページある)

A. 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. 以下の記述の (a) ~ (j) に当てはまる語句を記せ。同じ語句を用いても良い。ただし, c, d, e, g, j には「増加」または「減少」を記せ。

胃内容排出速度 (GER) とは, 経口投与した薬物が (a) から (b) へ排出される速度であり, 通常, 食事をとると GER は (c) する。プロパンテリン等の抗コリン薬の服用によっても GER は (d) する。また担体を介した薬物の吸収量は GER により影響を受ける場合がある。例として, リボフラビンの吸収は, GER が (e) することによって担体の (f) が生じにくくなるため, 吸収量は (g) する。また薬物の吸収に影響する要因として P-糖タンパク質 (P-gp) が挙げられる。P-gp は, (h) を直接利用して基質薬物を (i) へ輸送する。したがって P-gp を阻害する薬物の併用により基質薬物の血中濃度は, (j) する。

2. 次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) CYP3A4 の誘導は, タクロリムス等の基質薬物の血中濃度を上昇させる。
- (2) 抗がん薬のドキソルビシンは脂溶性が高いが脳移行性は低い。これはドキソルビシンの分子量が大きいために血液脳関門を透過することができないからである。
- (3) ペプチド輸送担体 PEPT1 は小腸上皮細胞頂側膜に発現し, Na^+ 濃度勾配を利用してジペプチドを能動的に輸送する, Na^+ /ジペプチド共輸送体である。
- (4) インスリン等のペプチド性薬物を経皮投与すると血液中へ良好に吸収される。
- (5) 薬物を肺胞に到達させるためには, 粒子径をなるべく小さくする必要がある。

B. 薬剤の物理化学的特性に関する次の問いに答えよ。

1. 薬剤の結晶に関する下記の問いに答えよ。

一次粒子は分子や原子の結合体でありその配列の仕方によって結晶と (a) に分類される。(a) は粒子を構成する分子や原子の配列が不規則なものであり, 溶解性は結晶に比べて (b)。また, 同一の化合物で数種の配列様式をもった結晶も存在する。このような結晶構造の異なるものを (c) という。また, 溶解性に関して, 水和物と無水和物を比較すると, 一般に溶けやすいのは (d) である。

(1) 上記の (a) ~ (d) に当てはまる語句を記せ。ただし, b には「高い」または「低い」を記せ。

(2) 下線となる理由を説明せよ。

(次ページに続く)

2. 界面活性剤に関する下記の問いに答えよ。

(1) 以下の記述の (a) ~ (f) に当てはまる語句を記せ。ただし、c, f には「増加」または「減少」を記せ。

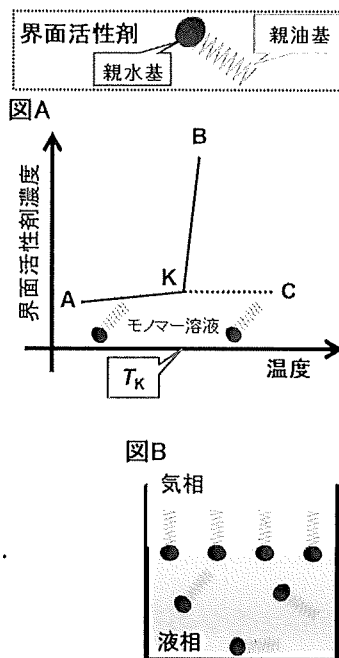
(a) 界面活性剤の場合、その溶解度は温度を上げていくと、(b) 形成が起こり溶解度が急激に (c) する。図 A は、(a) 界面活性剤の存在状態を図示している (X 軸: 温度, Y 軸: 界面活性剤濃度)。この時の温度を (d) という (図 A の T_K)。直線 KC の濃度の名称は (e) である。また、界面活性剤の炭素鎖が増加すると、(d) は (f) する。

(2) AKC 曲線より下部では界面活性剤はモノマーとして存在している (図 B に例示)。

(i) 図 B を参考に、AKB 曲線より上部の界面活性剤の存在状態を図示せよ。

(ii) 図 B を参考に、CKB 曲線より上部の界面活性剤の存在状態を図示せよ。

3. 医薬品の安定性試験 (製剤の安定性を評価するための試験) を 3 つ挙げよ。



C. 薬物の体内動態に関する以下の問いに答えよ。

1. 肝代謝が唯一の消失経路である薬物について、投与量に対する消化管粘膜透過率を F_a 、肝抽出率を E_h とおく場合、この薬物のバイオアベイラビリティ (F) はどのように表されるか。

2. 肝抽出率 E_h はどのように表されるか。ただし、肝クリアランスを CL_h 、肝血流量 Q_h として示せ。

3. 健常成人における糸球体ろ過の説明として、正しいものを全て選べ。

- A. 血漿タンパク結合率の変動の影響を受けない。
- B. 血漿タンパク質と結合した薬物はろ過されない。
- C. 1 日あたりの糸球体ろ過量は約 100-120 L である。
- D. イヌリンは糸球体ろ過のみで排泄されることから、腎機能検査薬として使用される。

4. ある患者に薬物 A 100 mg を静脈内投与したときの全身クリアランスは 1.0 L/min であった。同一人物にこの薬物 A 200 mg を経口投与したときの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) の値が 80 mg·min/L であるとき、絶対バイオアベイラビリティ (%) を求めよ。

5. ある患者に体内動態が線形 1-コンパートメントモデルに従う薬物 B を急速静脈内投与し、全身クリアランス 6 L/h、分布容積 30 L とデータを得た。必要に応じ、 $\ln 2 = 0.7$ を使用し、以下の問いに答えよ。

- (1) この薬物の消失速度定数を求めよ (単位を含む)。
- (2) この薬物の生物学的半減期を求めよ (単位を含む)。

問 題 補 足

令和5年度 大学院生命科学院修士(博士前期)課程入学試験
科目名 薬剤学

問題紙 19ページ B 2 (2)

図Bの拡大図を下記に示す

