

令和6年度

北海道大学大学院生命科学院  
生命科学専攻（生命医薬科学コース）  
修士（博士前期）課程入学試験問題

〔専門科目〕

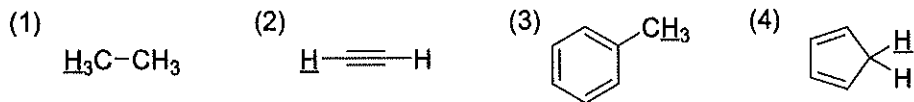
## 解答上の注意

1. 受験科目名（例 有機化学Ⅰ）及び受験番号は必ず解答用紙の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. 選択した科目は別に配付される「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及んでも差し支えない。ただし、その場合は、上部を綴じるので裏面では下部を上にして書くこと。
5. 解答用紙は3枚ある。試験終了後、解答用紙は3枚とも回収する。
6. 下書き用紙は3枚ある。下書き用紙は回収しないので、試験終了時までには解答用紙から取り外しておくこと。

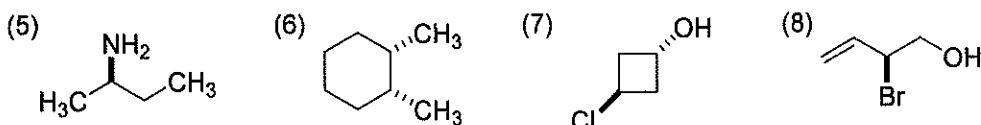
# 有機化学 I (構造・物性・基本的反応) (問題は2ページある)

A. 次の各問に答えよ.

1. 以下の(1)から(4)を, 下線の水素の酸性度が高い順に並べよ.



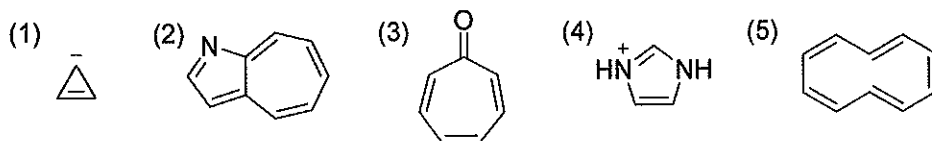
2. 以下の(5)から(8)のうち, 絶対配置が S の不斉炭素をもつものをすべて選べ.



3.  $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$  の分子式をもつ化合物の構造異性体をすべて記せ (立体異性体を考慮する必要はない). また, キラルな異性体の構造をすべて丸で囲め.

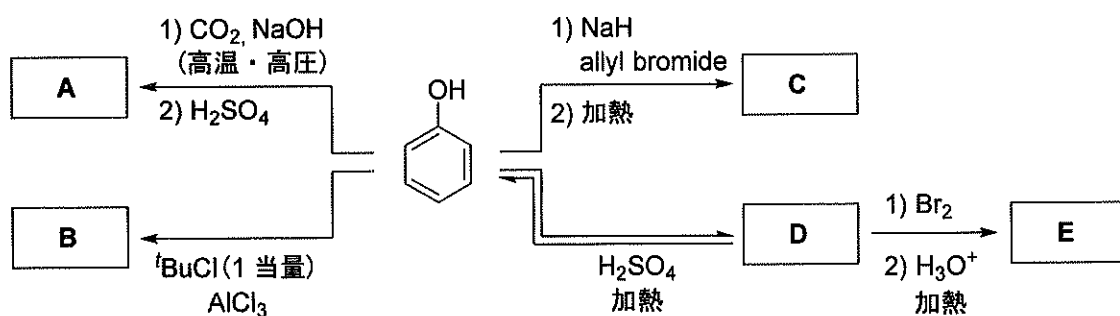
B. 次の各問に答えよ.

1. 以下の(1)から(5)のうち, 芳香族性を示すものをすべて選べ.

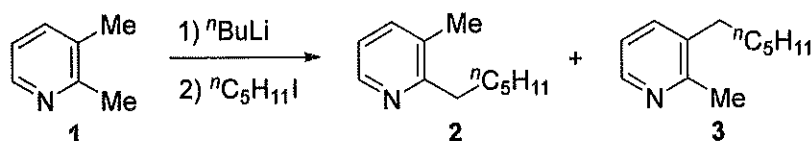


2. 芳香族求電子置換反応を利用して, アニリンから *p*-ブロモアニリンを選択的に合成する手法を記せ (多段階でも構わない).

3. フェノールを基質とする変換反応を以下に示した. 化合物 A から E の構造式を記せ.



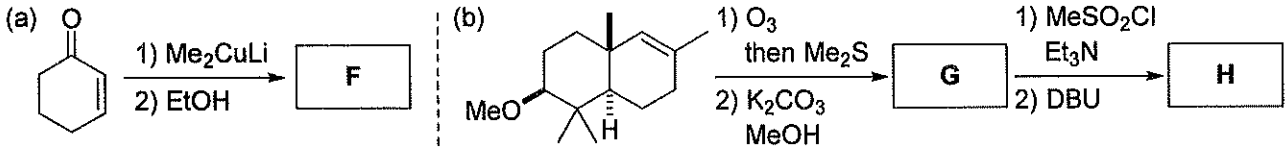
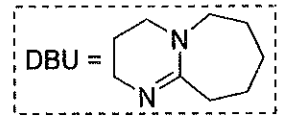
4. 以下の 2,3-ジメチルピリジン 1 のアルキル化反応において, 化合物 2 と 3 のいずれが主生成物であるかを答え, その理由を述べよ.



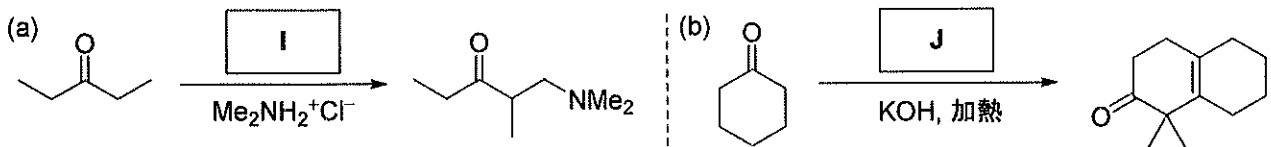
(次ページに続く)

C. 次の各問に答えよ。

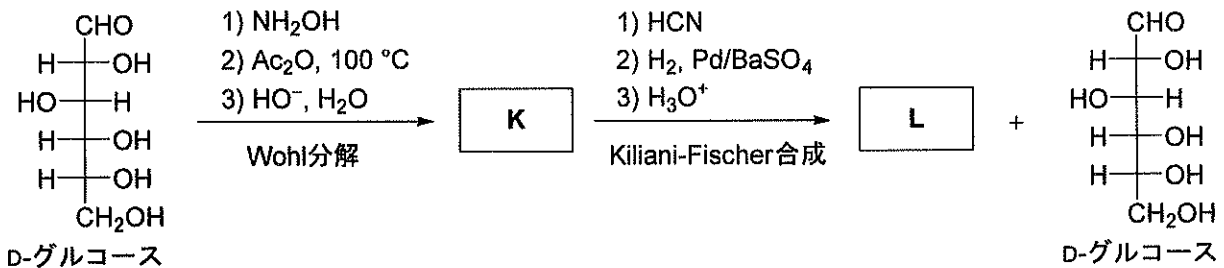
1. 次の各反応によって生じる化合物 F から H の構造式を記せ。



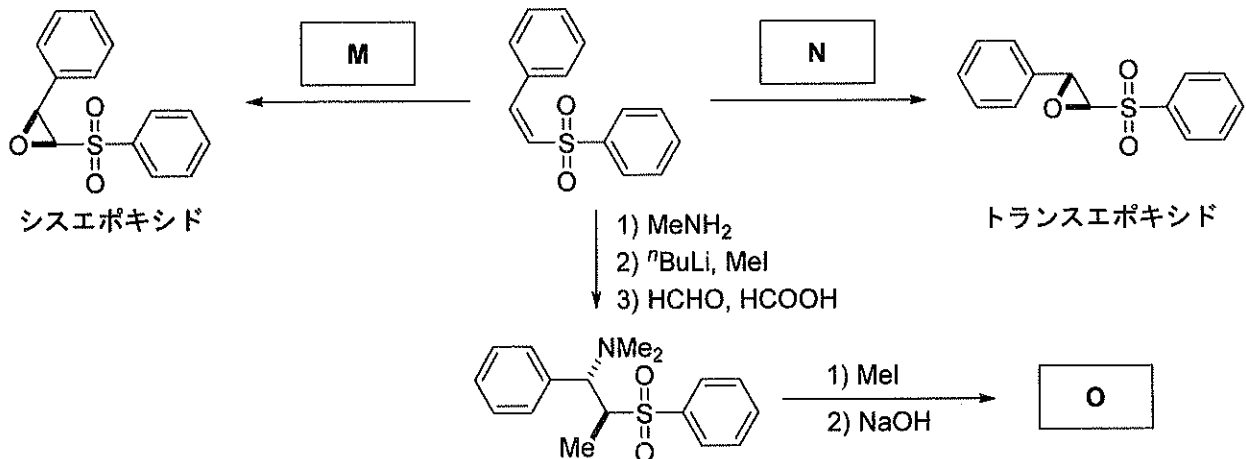
2. 次の各反応に必要な化合物 I および J の構造式を記せ。



3. D-グルコースを Wohl 分解すると化合物 K が得られる。化合物 K は Kiliani-Fischer 合成により再び D-グルコースに変換できるが、同時に化合物 L が生成する。化合物 K および L の構造を Fischer 投影式で記せ。



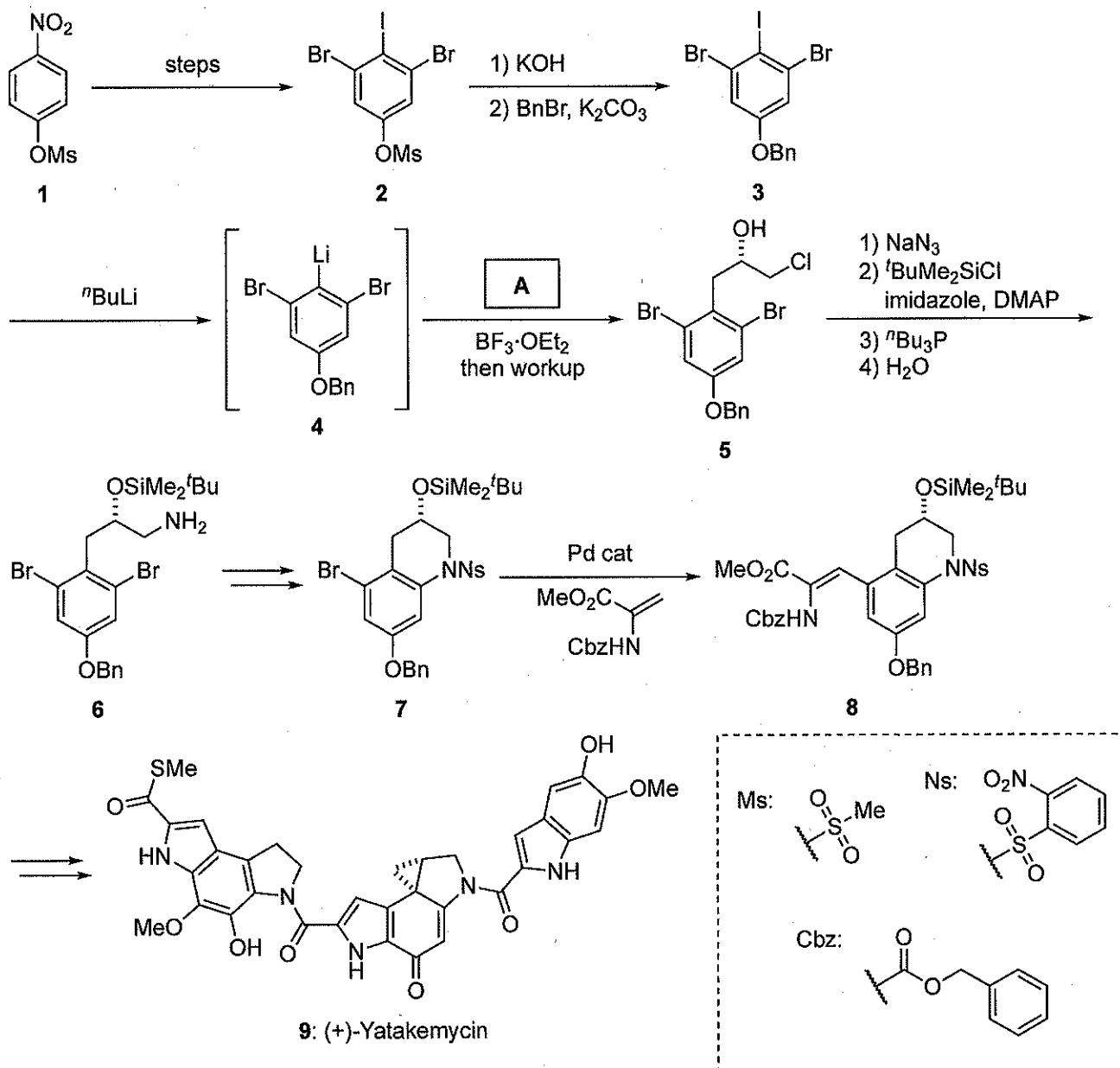
D. 以下の反応スキームに関する次の各問に答えよ。



1. M および N に当てはまる試薬を記せ (ただし試薬は一つとは限らない)。
2. 試薬 N によりトランスエポキシドができる反応機構を書け。また、トランス体が優先して生成する理由を 30 文字程度で説明せよ。
3. 化合物 O として最も適切な構造式を立体化学が分かるように一つ記せ。

# 有機化学 II (反応と合成) (問題は3ページある)

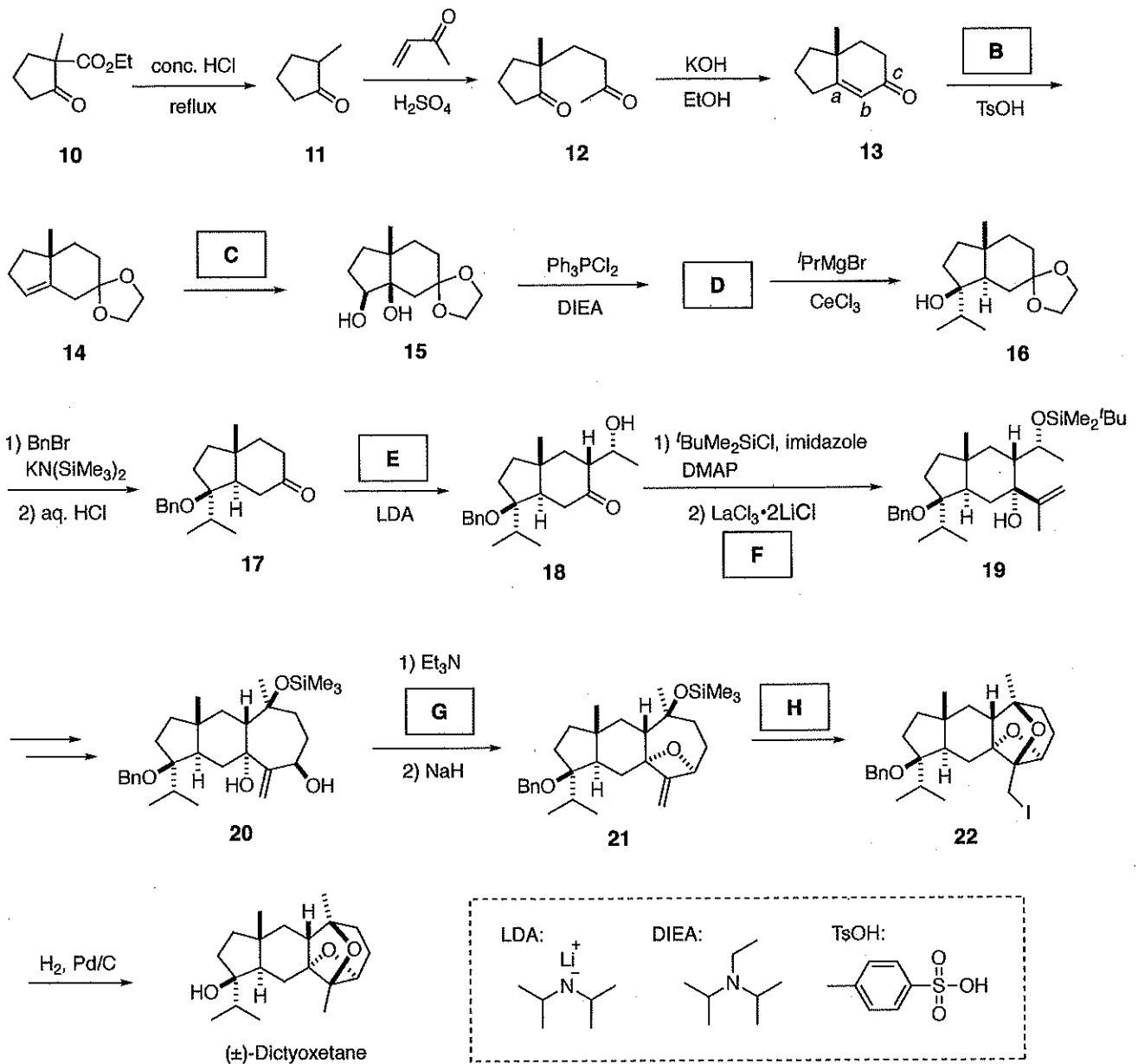
A. (+)-Yatakemycin の合成について、次の各問に答えよ。



- 1 から 2 の合成経路を記せ (多段階でもよい)。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。
- 化合物 A の分子式は C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>ClO である。A の構造式を記せ。
- 5 から 6 の第 1 級アミン合成において、アンモニアによる求核置換反応を使用しない理由を答えよ。
- 7 から 8 の変換は人名反応である。反応の名称を答えよ。

(次ページに続く)

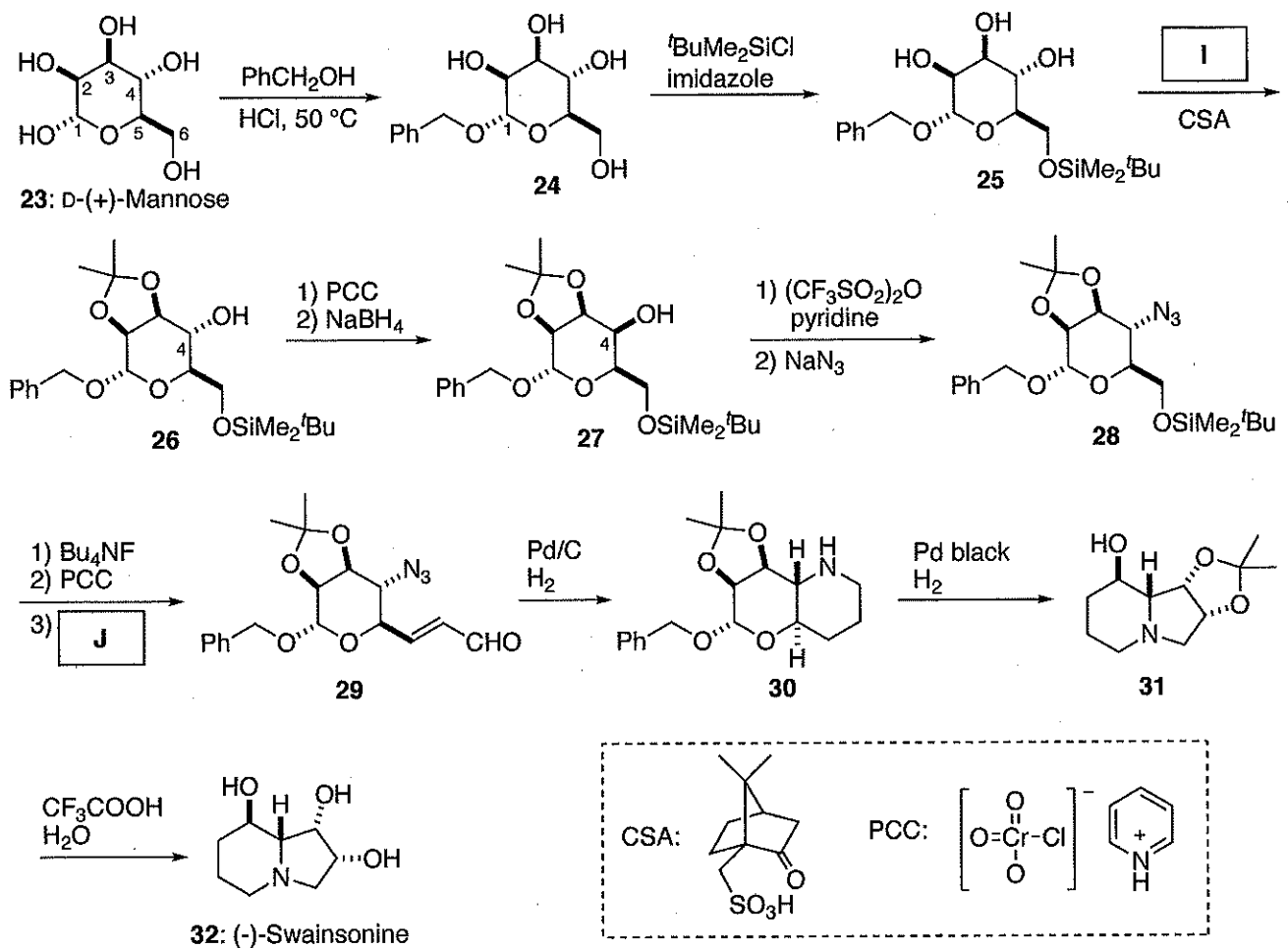
B. (±)-Dictyoxetane の合成について、次の各問に答えよ。



1. 10 から 11 の反応機構を記せ。
2. 11 から 13 の変換に相当する人名反応の名称を答えよ。また、その反応機構を記せ。
3. 化合物 13 の  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルにおいて、炭素 a~c に該当する 3 つのシグナル、 $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.7, 178.8, 121.2 が得られた。それぞれのシグナルを帰属せよ。
4. B および C に該当する試薬または化合物 (一つとは限らない) を記せ。
5. 化合物 D の構造式を記せ。
6. E, F, G および H に該当する試薬または化合物 (一つとは限らない) を記せ。

(次ページに続く)

C. (-)-Swainsonine の合成について、次の各問に答えよ。



- 23 から 24 の反応機構を記せ。また、この反応で C1 位の立体化学が  $\alpha$  体の生成物のみが選択的に得られた理由を説明せよ。
- 化合物 I の構造式を記せ。
- 26 から 27 への変換では、C4 位の水酸基の立体化学の反転が起こっている。この理由を説明せよ。
- 化合物 J の構造式を記せ。
- 29 から 30 への変換ではどのような反応が起こっているのか、中間体の構造を記して説明せよ。
- 30 から 31 への変換ではどのような反応が起こっているのか、中間体の構造を記して説明せよ。

A. タンパク質に関する以下の問いに答えよ。

タンパク質は酵素として働くだけでなく、シグナル伝達、遺伝子制御、輸送や構造的役割を担う多機能高分子である。酵素は反応の(1)を低下させることで、反応速度を増加させる。酵素が基質と結合することで触媒能を発揮できる構造に変化することを(2)とよぶ。この過程において酵素の活性部位は(3)状態の基質と最大限結合できるように構造変化する。その結果生み出された基質と酵素間の結合エネルギーが(1)の低下を引き起こす。キモトリプシンが触媒する反応における基質の(3)状態は(4)中間体である。(4)中間体はキモトリプシンの(5)と呼ばれる領域によって安定化される。キモトリプシンの触媒三残基はセリン、ヒスチジン、(6)残基である。

シグナル伝達に関わる受容体のうち、グルカゴンの受容体は7回膜貫通型受容体である。一般的に膜貫通領域(膜貫通ドメイン)は疎水性アミノ酸残基を多く含む20アミノ酸程度からなる(7)によって構成されている。疎水性アミノ酸のうち、側鎖を構成する炭素数が4つのものは(8)と(9)である。インスリンは21アミノ酸残基からなるA鎖と30アミノ酸残基からなるB鎖で構成されている。A鎖とB鎖の(10)残基同士は(11)結合によって連結されている。インスリン受容体は(12)残基に対してリン酸化活性を示すプロテインキナーゼドメインをサイトゾル側にもつ。

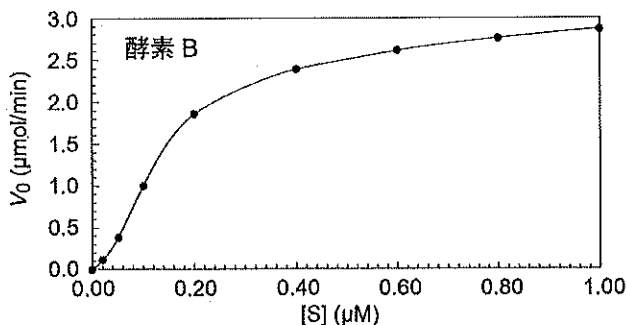
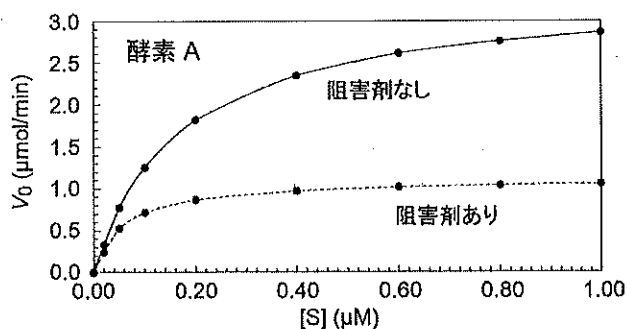
遺伝子制御に関わるタンパク質として転写因子やヌクレオソームの構築に関わるヒストンが挙げられる。ヒストンは翻訳後修飾を受けることが知られており、リシン残基が(13)化される。ヒストンH3の9番目と27番目のリシン残基の(13)化は転写の活性化を引き起こす。輸送に関わるタンパク質にはトランスポーター、血漿リポタンパク質、小胞輸送関連因子が含まれる。グルコーストランスポーターのうち、インスリン依存的なものは(14)である。タンパク質の構造的な役割には細胞骨格や細胞外マトリックスの形成が挙げられる。細胞外マトリックスを構成するコラーゲンの(15)残基は翻訳後にヒドロキシ化される。

- 文中の(1)～(15)にあてはまる最適な語句を記せ。ただし、(7)は二次構造名である。
- 酵素と基質の相互作用に関して、(2)モデルが提唱される以前に「鍵と鍵穴」モデルが提唱された。このモデルがどのようなものであるか簡単に説明した後、このモデルでは酵素が触媒能を発揮することができない理由を説明せよ。
- グルカゴンシグナルによって調節される酵素の名称を2つ答えよ。

B. 酵素反応と反応速度論に関する以下の問いに答えよ。

2つの酵素AとBに対して基質濃度([S])を振ってアッセイを行った結果、下図のような結果を得た(酵素Aに関しては実線を参照のこと)。

- 酵素AとBのうち、協同性を示す酵素はどちらか?
- 酵素Aの最大速度( $V_{max}$ )の値として $3.4 \mu\text{mol}/\text{min}$ が得られた。この酵素Aのミカエリス定数( $K_M$ )として、(0.14; 0.17; 0.20)のうちから最も適当なものを選び、単位と共に記せ。ただし、酵素Aによる反応はミカエリス・メンテンの式に従うものとする。
- 酵素Aの代謝回転数を単位と共に記せ。ただし、アボガドロ数は $6.0 \times 10^{23}$ として計算せよ。
- 酵素Aによる反応の溶液中に阻害剤を添加すると破線のような結果(見かけ上の $V_{max}$ の値; $1.2 \mu\text{mol}/\text{min}$ )を得た。この阻害剤の阻害様式の名称をその答えを導き出した理由と共に記せ。
- 酵素Aと酵素BをSDS-PAGEとゲル濾過クロマトグラフィーで分析した結果、見かけ上の分子量として片方がSDS-PAGEで30 kDa、ゲル濾過クロマトグラフィーで120 kDa、もう片方がSDS-PAGEで40 kDa、ゲル濾過クロマトグラフィーで40 kDaの値を示した。前者の値を示したのは酵素Aと酵素Bのどちらかを、理由とともに答えよ。



(次ページに続く)

C. 代謝に関する以下の問いに答えよ。

解糖系で生じた (1) は好气的条件下ではミトコンドリアにおいて (2) 複合体によってアセチル CoA に変換される。(2) 複合体による反応では、(1) の酸化的脱炭酸によって生じたアセチル基は補欠分子族である (3) と一旦結合し、その後 CoA に移される。(2) 複合体の活性はエネルギー充足率に応じてアロステリック制御や①リン酸化による調節を受ける。アセチル CoA はミトコンドリアにおいて脂肪酸の (4) によっても生成する。(4) において、偶数鎖の脂肪酸からはアセチル CoA のみが生成するのに対し、奇数鎖の脂肪酸からはアセチル CoA に加えて②プロピオニル CoA も生成する。アセチル CoA は (5) と縮合してクエン酸回路に入る。動物細胞のクエン酸回路における主な制御点となる酵素は (6) と (7) 複合体であり、これらは細胞のエネルギー充足率が高いと阻害される。(6) の阻害はクエン酸の蓄積につながり、その一部はサイトゾルへ運ばれて解糖系酵素である (8) の阻害や脂肪酸合成の律速段階の反応を触媒する (9) の活性化に関わる。(9) はアセチル CoA から (10) を生成する酵素である。クエン酸回路の構成要素が他の生体分子の生合成などに利用された場合、その不足分は (1) から (5) への変換によって補充される。この反応は (11) が触媒し、補欠分子族として (12) を必要とする。クエン酸回路の構成要素の補充につながるこの反応は (13) 反応と呼ばれる。(1) からの (5) の産生は糖新生経路の一部でもあり、(5) はその後、脱炭酸とリン酸化を受けて (14) へ変換される。一方、解糖系において (14) から (1) への変換は (15) によって触媒される一段階の反応であり、この際、(1) に加えて (16) が生成する。この (16) の産生様式はミトコンドリアにおける酸化的リン酸化に対して (17) のリン酸化と呼ばれる。

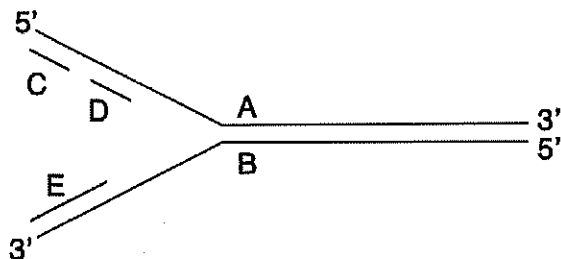
1. 文中の (1) ~ (17) にあてはまる最適な語句を記せ。ただし、(2), (6), (7), (8), (9), (11), (15) は酵素名である。
2. 下線部 ① に関して、(2) 複合体を脱リン酸化するホスファターゼを欠損したヒトでは (2) 複合体の制御不全により、アシドーシスと中枢神経系を含む多くの組織の機能異常をきたす。この疾患の患者において (2) 複合体が活性化あるいは不活性化された状態のどちらにあるか記せ。また、機能異常を引き起こす原因について考察せよ。
3. 下線部 ② に関して、プロピオニル CoA はカルボキシ化と引き続く 2 つの反応を経てクエン酸回路の構成要素となる。この構成要素の名称を記せ。

D. 以下の文中の (1) ~ (5) にあてはまる最適な語句を記せ。

- (a) ペントースリン酸回路は多くの生体分子の生合成の際に用いられる電子の活性型担体 (運搬体) である (1) の重要な供給源であり、1 分子の (2) から酸化的脱炭酸によって 1 分子のリブローズ 5-リン酸と 2 分子の (1) が生成する。
- (b) クエン酸回路で生じる電子の活性型担体のうち、(3) の電子は複合体 I, (4) の電子は複合体 II を介して (5) に受け渡される。



A 下図は複製フォークの簡略図である。DNA複製に関する以下の(1)～(8)の問いに答えよ。



- (1) 図中のAのセグメントの一部のDNA配列は5'-GAATTCGCGAGG-3'である。このDNAを鋳型として複製されると、どのようなDNAフラグメントが合成されるか、そのDNA配列を答えよ。ただし、配列は問題文中にあるように5'末端を先頭に記述すること。
- (2) DNAを傷つける化学物質の影響で(1)のDNA配列の5'末端から9番目のシトシンが脱アミノ化された場合、この(1)の領域の2本鎖DNAが複製されてできる2種類の配列を答えよ。ただし、変異はすぐには修復されないものとし、答えは2本鎖DNAとして答えよ。
- (3) 図中のCのセグメントが合成される方向を図を用いて矢印で説明せよ。その際にどうしてそのように考えたか、その根拠も答えよ。
- (4) 図中のセグメントCとDについて、どちらが先に合成が開始されるか、記号で答えよ。
- (5) Dのセグメントに関する正しい記述は以下のうちどれか、記号で答えよ。
  - (A) 制限酵素によってつくられる。
  - (B) mRNAの一部から生じる短いRNA断片である。
  - (C) 異なる領域を複製した際に合成されるDNA断片である。
  - (D) DNAの5'末端に少数のリボヌクレオチドが結合した断片である。
- (6) 図中のセグメントCとDを結ぶ酵素は、以下のどれが適当か記号で答えよ。
  - (A) 複製を行うDNAポリメラーゼ
  - (B) 修復に働くDNAポリメラーゼ
  - (C) エンドヌクレアーゼ
  - (D) RNAポリメラーゼ
  - (E) DNAリガーゼ
- (7) 図中のEのセグメントが合成される方向を図を用いて矢印で説明せよ。また、ここで合成されているDNA鎖は一般にどのような名称か答えよ。
- (8) 複製フォークの内部でヘリカーゼがDNAをほどくと、フォークの外側ではDNAがきつく巻かれることになる。すなわち2本鎖DNAにねじれが生じる。このねじれを解消するタンパク質を答えよ。また、このタンパク質の作用からどのようにねじれが解消されるかも説明せよ。

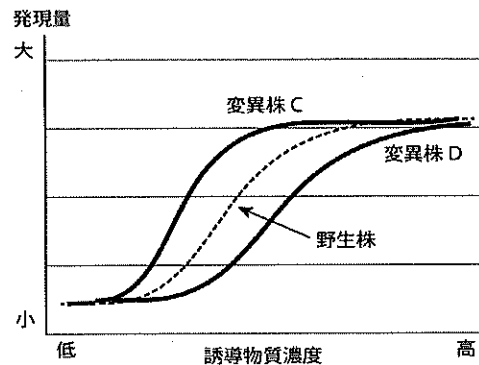
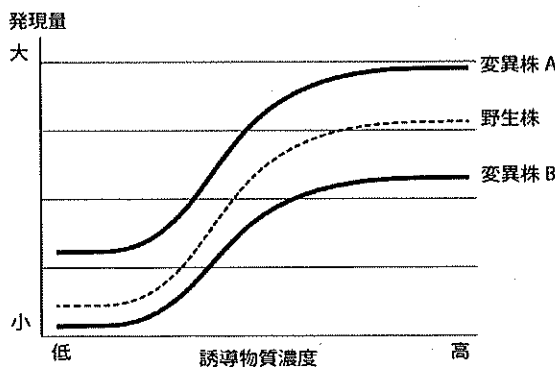
(次ページに続く)

B. 遺伝子発現制御に関する下記の文章を読み、以下の(1)～(7)の問いに答えよ。

原核生物と真核生物はゲノム DNA からの転写を RNA ポリメラーゼが行う点は共通であるが、その制御機構には大きな違いがある。真核生物は原核生物と比較して長大なゲノムを持ち、プロモーターだけでなく (a) と呼ばれる領域による転写活性化や、ヌクレオソームの翻訳後修飾を介した発現調節など様々な仕組みが存在する。同じ DNA 配列であってもクロマチンの状態に応じて遺伝子発現を変化させられるエピジェネティックな遺伝子発現制御は、多細胞生物に特徴的な遺伝子発現制御の一つである。

一方、原核生物の転写制御にはオペロンによる発現制御が知られ、大腸菌の *lac* オペロンはその代表例である。*lac* オペロンの発現制御はグルコース欠乏を検知して転写を活性化する CAP と、転写抑制因子 LacI の 2 種類の転写調節タンパク質の働きで説明できる。LacI はラクトース存在下で産生されるラクトース類似物質のアロラクトースや人工的な誘導物質イソプロピル-β-チオガラクトピラノシド (IPTG) が存在すると立体構造を変化させて転写抑制を解除し、CAP による転写活性化が誘導される。

- (1) 原核生物と比較して真核生物の RNA ポリメラーゼの特徴を簡潔に説明せよ。
- (2) (a) に入る言葉を記し、その機能の特徴を簡潔に説明せよ。
- (3) エピジェネティックな遺伝子発現制御の多細胞生物における重要性を簡潔に説明せよ。
- (4) *lac* オペロンには、転写制御のためタンパク質コード領域の上流に 3 種類の DNA 配列が存在する。この 3 種類の配列の役割を CAP、RNA ポリメラーゼ、LacI の 3 つのタンパク質との関係から説明せよ。
- (5) LacI の機能ドメインには (b) 結合ドメインと (c) 結合ドメインがある。(b)、(c) に当てはまる言葉を記せ。
- (6) *lacI* 変異株を作成し、培地に添加する IPTG 濃度に応じた遺伝子発現を観察したところ、下図に示すような、野生型と異なる応答特性を示す変異株 A～D が得られた。変異株 A～D は上記 2 つの機能ドメインのどちらかにおける 1 アミノ酸置換変異である。また、A と B、C と D はそれぞれ同じドメインに起こった変異であるが、ドメインの機能には反対の効果を示す。下図は横軸に誘導物質濃度、縦軸にオペロンの遺伝子発現量として、野生型と比べた変異株 A～D の誘導物質への遺伝子発現応答を模式的に示している。LacI の機能ドメインに及ぼす各変異の効果を考察せよ。



(次ページに続く)

C. 翻訳について以下の問 1, 2 に答えよ.

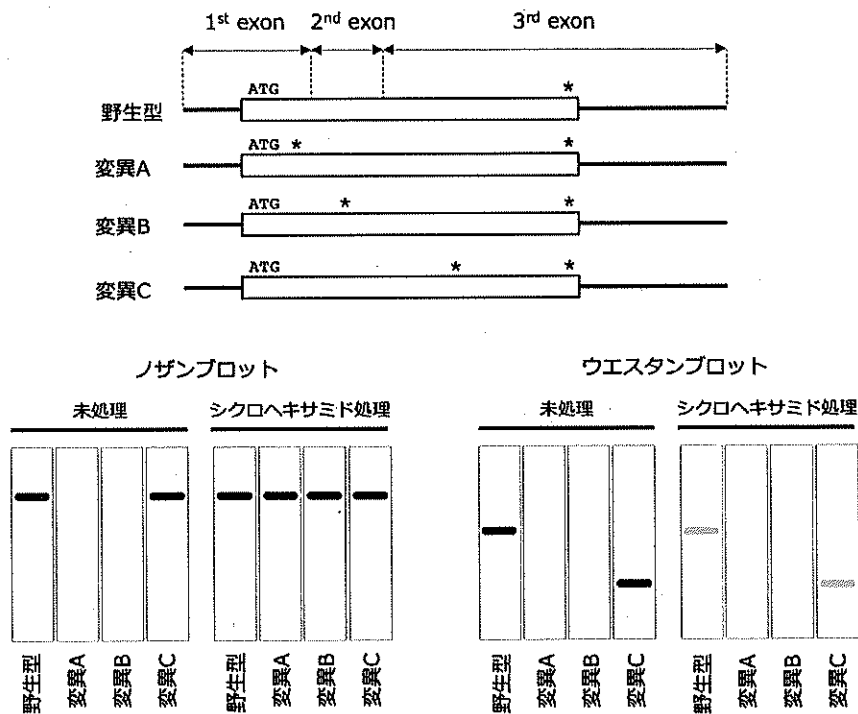
問 1 以下の文章の正誤を判定せよ.

1. 真核生物においては一つの mRNA から原則として一種類のタンパク質しか翻訳されない.
2. 開始メチオニンとそれ以外のメチオニンは異なる種類の tRNA によって認識される.
3. 真核生物の開始メチオニンは第 1 エクソンに存在する.
4. エクソンの切れ目はコドンの切れ目に対応している.
5. 終止コドンは tRNA ではなくタンパク質によって認識されている.
6. リボソームにおいてペプチジル転位反応の活性中心付近を作っているのはリボソームタンパク質でなくリボソーム RNA である.
7. テトラサイクリン, ストレプトマイシン, クロラムフェニコールなどの抗生物質はいずれも翻訳を阻害する.
8. ペプチジル転位反応に必要なエネルギーは A サイトに結合したアミノアシル tRNA によって供給される.
9. mRNA の 5' -UGG-3' コドンで認識する tRNA のアンチコドン配列は 5' -CCA-3' である.
10. 一種類の tRNA が複数のコドンで認識する事がある.

(次ページに続く)

問 2

翻訳過程において、鋳型となる mRNA からタンパク質が作られるだけでなく、鋳型 mRNA の安定性を制御するメカニズムがあることが知られている。下図は3つのエクソンからなるマウスの遺伝子 X から転写された成熟 mRNA の模式図である。X はタンパク質をコードしており、その開始メチオニンは第一エクソン (1st exon) に、ストップコドン (\*) は第三エクソン (3rd exon) に存在する。ここで3種類の変異マウス、変異 A、変異 B、変異 C が存在し、それぞれ、遺伝子 X の第一エクソン、第二エクソン、第三エクソンにストップコドンが生じている。ここで、野生型、および変異マウス由来の細胞から mRNA とタンパク質を抽出し、遺伝子 X の mRNA 転写産物およびタンパク質産物を、それぞれノザンブロットとウエスタンブロットによって検出した。また、それらの細胞を翻訳阻害剤であるシクロヘキサミドで処理し、同様の実験を行った。この実験により、下図のような結果を得た。



- (1) 核から細胞質に輸送されたばかりの mRNA のエクソンとエクソンのつなぎ目には EJC (exon-junction complex) と呼ばれるタンパク質複合体が結合していることが知られている。また、EJC はリボソームが通過すると mRNA から解離することも知られている。これらの事実を踏まえ、図の実験結果を説明できるモデルを作り、説明せよ。特に、なぜ変異 A、変異 B では mRNA が消失する一方で変異 C では mRNA の発現がみられるのか、なぜシクロヘキサミドで処理した細胞ではすべての細胞で mRNA の発現がみられるのかについて説明を加えること。
- (2) このような仕組みが存在することで細胞にどのようなメリットがあるのかを説明せよ。

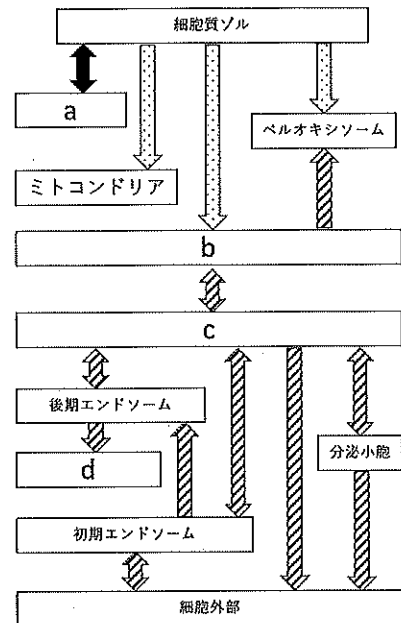
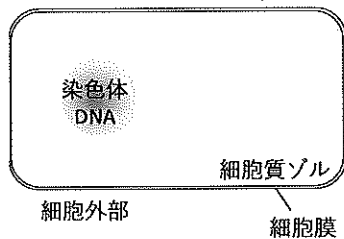
## 細胞生物学 (問題は2ページある)

A. 次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

右の図は、動物細胞における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ない。

問1. 図中の枠内 a, b, c, d に入るオルガネラの名称をそれぞれ答えよ。

問2. 細胞内のオルガネラ a, b, 及びミトコンドリアの3つについて、下図のような細胞の模式図を描いたうえで、膜の形態的特徴に注意しつつ記入せよ。記入にあたっては文字で説明を加えても構わない。



説明: ■ =ゲートで制御される輸送  
 □ =膜を通過する輸送  
 ▨ =小胞輸送

問3. オルガネラ b, 及びペルオキシソームについて、特徴をそれぞれ記述せよ。記述にあたっては、下記のキーワードのうち関連するものを全て選び、用いよ。

キーワード: SKL 配列, シグナル認識粒子(SRP),  $Ca^{2+}$ , ペルオキシシン, 分泌タンパク質, KDEL 配列, カタラーゼ, 過酸化水素

B. 次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

アポトーシスにおいては、共生細菌に由来して生じたと考えられているミトコンドリアが中心的な役割を果たしており、ひとたびミトコンドリアからシトクロムCが放出されると細胞は非可逆的に死に至る。

問1. ミトコンドリアからのシトクロムC放出機構について、「Bcl-2ファミリー」という言葉を使って説明せよ。

問2. 「アポトーシスの実行にシトクロムCが重要である」ことを証明したい。証明に必要な実験を2つ考え、例にならって説明せよ。例: XXにYYを行ってZZを観察する。

問3. 下線部に関連して、共生細菌に由来すると考えられているのは何故か。理由を1つ挙げよ。

問4. 下線部に関連して、何故共生細菌由来のミトコンドリアがアポトーシス実行を担うようになったか、可能性を1つ挙げよ。

(次ページに続く)

C. 次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

細胞は細胞周期の(ア)期に、(イ)分裂と細胞質分裂を経て二つの娘細胞へと分裂する。(イ)分裂の開始を制御するのは、酵素である(ウ)に、その活性化を担う(エ)が結合した複合体である。(イ)分裂では、微小管が二極性の紡錘体を形成し、姉妹染色分体が分離される。倍加した細胞小器官である(オ)が、紡錘体の二つの極となる。放射状に組織された微小管の一部は姉妹染色分体の(カ)領域に形成される(キ)と呼ばれるタンパク質複合体に結合し、分体を紡錘体両極の間に整列させる。その後、(ク)と呼ばれる複合体の活性化を契機として、姉妹染色分体を接着させている(ケ)複合体がセパラーゼによって分解され、分離した分体は紡錘体極に向けて移動する。さらに微小管のプラス端に向かって動く(コ)とマイナス端に向かう(サ)という二つのモータータンパク質ファミリーのはたらきによって、紡錘体極自体が互いに離れる方向に移動する。細胞質分裂では、アクチン繊維と(シ)繊維を中心とした(ス)と呼ばれる構造体が形成され、細胞質が二分される。

問1. 文中の(ア)～(ス)にそれぞれ最適な語句を記入せよ。

問2. (イ)分裂が開始されるために細胞が満たすべき条件を、簡潔に述べよ。

問3. 下線部の機序について、紡錘体の構造を微小管の極性をふまえて図示しつつ、説明せよ。

D. 次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

上皮組織では、上皮細胞が相互に結合した層構造が見られる。クローディンとオクルディンは、頂頭部の近くに(ア)結合を形成し、上皮細胞間の間隙を塞ぐ。膜貫通接着タンパク質ファミリーである(イ)は同種親和性の接着を行ない、細胞内のアクチン繊維に連結して(ウ)結合を形成する。(エ)ファミリータンパク質は、細胞外マトリックスが特殊化した基底膜に結合するとともに、細胞内で中間径フィラメントの一種である(オ)フィラメントに連結し、(カ)と呼ばれる接着構造を形成する。

基底膜の下層に存在する(キ)組織は、細胞外マトリックスに富む。細胞外マトリックスの成分は主に(ク)細胞によって産生される。(ケ)は二糖の繰り返し単位が連結した多糖鎖であり、その多くはコアタンパク質に共有結合して(コ)を形成する。繊維状タンパク質のコラーゲンは、(サ)本のポリペプチド鎖が巻きつきあったロープ状の超らせん構造を持つ分子であり、コラーゲン原繊維を形成して皮膚や骨の成分となる。

問1. 文中の(ア)～(サ)にそれぞれ最適な語句を記入せよ。

問2. 中間径フィラメントは、他の細胞骨格と比べてどのような特性を持つか。2つ簡潔に述べよ。

問3. 下線部に関して、通常、コラーゲン原繊維は(ク)細胞の内部には認められない。原繊維の形成過程をふまえて、その理由を説明せよ。

物理化学・分析化学 (問題は2ページある)

A. 分子間に働く相互作用についての以下の設問 (1), (2) に答えよ.

- (1) ハロゲン  $F_2$ ,  $Cl_2$ ,  $Br_2$ ,  $I_2$  の沸点を低いものから高いものの順に並べよ. また, その順番となる理由について, 相互作用の名前を挙げて説明せよ.
- (2) ハロゲン化水素  $HF$ ,  $HCl$ ,  $HBr$ ,  $HI$  の沸点を低いものから高いものの順に並べよ. また, その順番と分子量との関係について見られる傾向を述べよ. 次に, その傾向と異なるハロゲン化水素を挙げて, 分子間に働く相互作用の観点から傾向と異なる理由を説明せよ.

B. タンパク質や核酸などの生体高分子の構造解析を行う上で有益な情報を与える旋光分析に関しての以下の設問 (1) ~ (3) に答えよ.

(1) 旋光計を用いた旋光度計測の原理について, 以下の用語を全て用いて説明せよ.

偏光子, 検光子, 検出器, 試料セル, 光源, モノクロメーター,  
ナトリウムランプ, 平面偏光, 回転角度, 光学活性物質, 旋光度

(2) 次の語句について説明せよ.

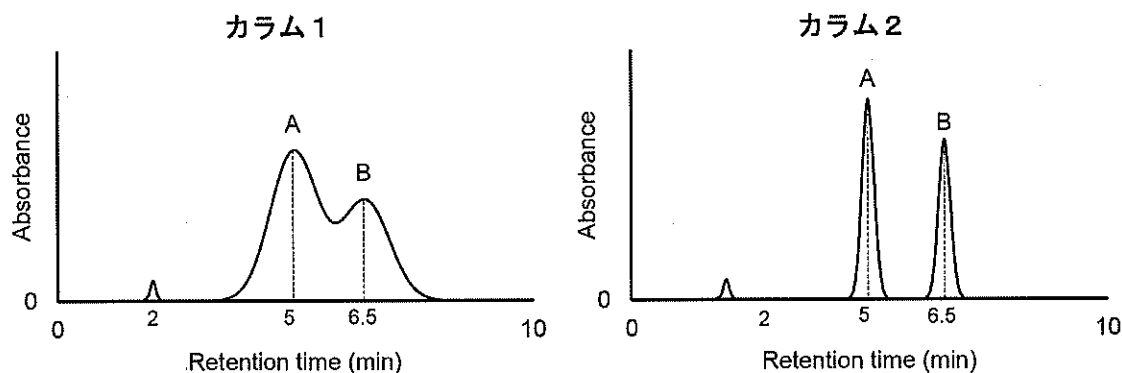
(ア) 旋光分散 (イ) コットン効果 (ウ) 円偏光二色性 (エ) 比旋光度

(3) 吸収帯波長領域における円偏光二色性スペクトル, 旋光分散スペクトル, 吸収スペクトルの関係を横軸に波長 (nm) として模式図に示せ. また, 各スペクトルの極大波長, 極小波長の関係性について説明せよ.

(次ページに続く)

- C. 以下の文章を読み、設問 (1) ~ (3) に答えよ。有効数字は2桁とする。計算の過程も記すこと。

化合物 A と B の混合物の水溶液を、紫外可視分光検出器付きの逆相高速液体クロマトグラフィーを用いて、移動相がアセトニトリル/10 mM リン酸緩衝液 (pH 6.2) の条件で分析した。カラム 1 を用いると左のクロマトグラムが得られ、完全に分離できなかったため、固定相の粒子径が異なるカラム 2 を用いると右のクロマトグラムが得られた。いずれの場合も、一つ目のピークは溶媒先端、二つ目のピークは A、三つ目のピークは B である。粒子径以外の条件は、カラム 1 とカラム 2 を用いた場合で同じとする。



- (1) 下線部の緩衝液を 500 mL 作成する場合、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (分子量 120) と  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (分子量 142) が何 mg 必要か。リン酸の  $\text{p}K_{\text{a}}$  は  $\text{p}K_{\text{a}1} = 2.1$ ,  $\text{p}K_{\text{a}2} = 7.2$ ,  $\text{p}K_{\text{a}3} = 12$  とする。
- (2) カラム 1 を用いた時のピーク幅は A と B いずれも 2.0 分、カラム 2 を用いた時のピーク幅は A と B いずれも 0.60 分だった。カラム 1 とカラム 2 を用いた時の A と B の分離度  $R$  をそれぞれ求めよ。
- (3) カラム 1 とカラム 2 で分離度が向上した理由について、粒子径の観点から述べよ。

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

- (1) 蛍光分子 A (終濃度  $5.0 \mu\text{M}$ ) の水溶液と、蛍光分子 B (終濃度  $2.0 \mu\text{M}$ ) の水溶液を調製し、紫外可視分光光度計で吸収スペクトルを測定したところ、波長  $\lambda$  (nm) における吸光係数は、A の水溶液が  $3.0 \times 10^4 \text{ (M}^{-1} \text{ cm}^{-1}\text{)}$ 、B の水溶液が  $5.0 \times 10^4 \text{ (M}^{-1} \text{ cm}^{-1}\text{)}$  であった。これらの水溶液を光路長 1.0 cm のセルに入れ、蛍光分光光度計を用いて  $\lambda$  (nm) で光励起し、蛍光スペクトルを測定したところ、A と B の蛍光スペクトルの積分比は 4:5 だった。蛍光分子 B の  $\lambda$  (nm) の励起光に対する蛍光量子収率が 0.50 である場合、蛍光分子 A の  $\lambda$  (nm) の励起光に対する蛍光量子収率を求めよ。なお、測定装置以外の条件は、吸収スペクトルを測定した場合と蛍光スペクトルを測定した場合で同じであり、A と B の蛍光スペクトルの積分比は A と B から放出される蛍光の光子数の比に近似できるものとする。
- (2) 蛍光分子を溶媒に溶かして蛍光分析をする場合、濃度もしくは温度が上がると蛍光強度が弱まることがある。蛍光強度が弱まる理由を説明せよ。



# 衛生化学

A. 文中の空欄 ( 1 ) ~ ( 15 ) に最も適切な用語または数値を入れよ。

- 糖質、脂質、タンパク質の三大栄養素の摂取によりどのくらいのエネルギーが得られるかを表した換算係数を( 1 )という。( 1 )を用いて 100 g のうどん(糖質 30 g, 脂質 0.5 g, タンパク質 8 g を含む)のカロリーを計算すると, ( 2 ) kcal となる。食事摂取に伴う代謝亢進による一過的なエネルギー消費の増大現象のことを( 3 )という。それによるエネルギー消費量は栄養素の種類によって異なり, 一定カロリーの糖質、脂質、タンパク質の中では( 4 )が最も大きい。芳香族アミノ酸のうち, 必須アミノ酸であるものは( 5 )と( 6 )である。
- 食物アレルギーのアレルゲンになる頻度の高い7品目[卵, 乳, ( 7 ), 落花生, エビ, カニ, そば]は, 特定原材料として食品への表示が義務づけられている。
- ビタミン摂取不足は特有の欠乏症を起こす。( 8 )欠乏症には脚気や脳障害がある。ビタミン B<sub>12</sub>と( 9 )は核酸合成に必要であり, それらの欠乏は巨赤芽球性貧血を起こす。( 10 )が欠乏すると, くる病や骨軟化症を呈する。一方, イシナギの肝臓を摂食すると起こる激しい頭痛や嘔吐を伴う食中毒は, 脂溶性ビタミンの( 11 )の摂取過剰が原因となる。
- CYP1A1, CYP2E1, CYP3A4 による化学物質のエポキシ化が発がんの引き金になる例として, ベンゾ[a]ピレンは( 12 )に, アフラトキシン B<sub>1</sub>は( 13 )に, ベンゼンや塩化ビニルモノマーは( 14 )によりそれぞれエポキシ化されて代謝活性化される。また, 芳香族アミン類(2-ナフチルアミン等)や食品中で生成するヘテロサイクリックアミンは, CYP1A2 による( 15 )化とそれに続いて形成されるエステル体が発がん性を示す。

B. 以下の用語についてそれぞれ簡潔に説明せよ。

- (1) メイラード反応 (2) 特定保健用食品 (3) アレルギー様食中毒 (4) HACCP (ハサップ)

C. 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)に基づく感染症類型に従い, 二類および五類に属するものをそれぞれ, 以下の語群の疾病よりすべて選び記号で答えよ。

【語群】 a: 麻しん, b: マラリア, c: 結核, d: インフルエンザ(鳥インフルエンザおよび新型インフルエンザ等感染症を除く), e: サル痘, f: エボラ出血熱, g: 梅毒, h: 腸チフス, i: 百日咳, j: 急性灰白髄炎(ポリオ), k: ジフテリア, l: 風しん, m: 狂犬病, n: 鳥インフルエンザ(H5N1), o: マールブルグ病, p: SARS コロナウイルスによる重症急性呼吸器症候群, q: コレラ

D. 油脂の変敗に関する以下の設問に答えよ。

油脂の変質を調べる試験には, 油脂の分解により生成する( 1 )酸を検出する酸価, 生成する過酸化物を検出する過酸化価, 生成するカルボニル化合物を検出するカルボニル価, 生成する( 2 )などのアルデヒドを検出するチオバルビツール酸試験, 不飽和脂肪酸の( 3 )を定量するヨウ素価, などがある。これら試験値の油脂の変質に伴う経時変化はそれぞれ異なる(図 1)。

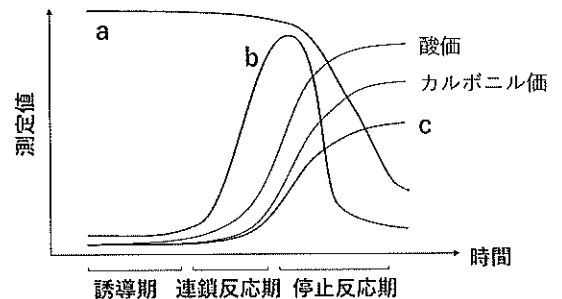


図1. 油脂の変質試験値の経時変化(概念図)

問 1 文中の空欄 ( 1 ) ~ ( 3 ) に最も適切な用語を入れよ。

問 2 図 1 中の a, b, c が示す試験値はそれぞれ何か, 名称を答えよ。

問 3 油脂の酸化の誘導期に起こる開始反応(ペルオキシラジカルの生成)の過程について, 【 】内の語句をすべて用いて説明せよ。

【光や熱, 水素原子, 空気中の酸素, 二重結合, 活性メチレン, ラジカル, 多価不飽和脂肪酸】

問 4 食品酸化防止剤としてエチレンジアミン四酢酸(EDTA)塩が添加される。どのような作用によるか簡潔に説明せよ。

E. 下表は, ある農薬 A の毒性試験データである。これ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	12.0
慢性毒性試験	ウサギ	10.0
催奇形性試験	ラット	8.0
生殖毒性試験	ラット	16.0

問 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。

問 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。

## 薬理学

下欄の薬物群にある各薬物名は設問A～D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)に示した疾患・病態の治療、あるいは、手術における麻酔時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)～(3)については2つずつ、(4)～(13)については1つずつ選択し、各々の薬物の作用標的分子（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) アルツハイマー病      (2) パーキンソン病      (3) うつ病  
(4) 統合失調症      (5) 各種癌における疼痛      (6) 不眠症における入眠困難の改善  
(7) 局所浸潤麻酔      (8) 麻酔時の筋弛緩      (9) 気管支喘息  
(10) 胃・十二指腸潰瘍      (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. 腎臓に作用して利尿作用を示す薬物として最も適切な薬物を下欄の薬物群から3つ選択し、腎臓における作用部位・作用機序を述べよ。

- C. 心筋に作用して心収縮力を増強する薬物として最も適切な薬物を下欄の薬物群から2つ選択し作用機序を述べよ。

- D. 血管平滑筋に作用して血管拡張作用を示し、狭心症あるいは高血圧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2つ選択し作用機序を述べよ。

### 薬物群

アムロジピン	イストラデフィリン	オンダンセトロン	ジゴキシシン
ガランタミン	キシロカイン	クレンプテロール	スピロノラクトン
ソリフェナシン	デノパミン	デュロキセチン	トリアムテレン
ナフトピジル	ニトログリセリン	ピレンゼピン	フェンタニル
プラミペキソール	フルボキサミン	フロセミド	ベクロニウム
メマンチン	ラメルテオン	リスペリドン	

# 薬剤学

(問題は3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. 薬物の生体膜輸送に関する以下の記述について、(1)～(3)の設問に答えよ。

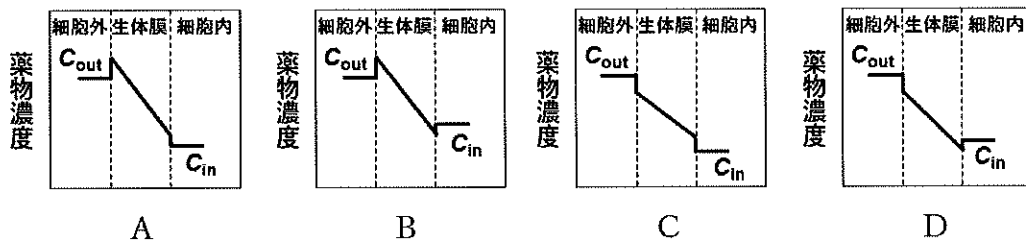
薬物の生体膜輸送機構は、受動輸送、トランスポーターを介する担体介在型輸送、さらに細胞膜の形態変化で生じた小胞内に包み込まれて細胞内に取り込む膜動輸送の3つに大別される。

(a) 受動輸送では、薬物は(ア)勾配に従って透過し、その透過速度は(イ)の法則に従う。担体介在型輸送は促進拡散と能動輸送に分類される。担体介在型輸送では、構造類似物質の共存により透過速度は(ウ)することがある。また、膜動輸送は分子量が(エ)物質を細胞膜に包み込んで輸送する機構であり、物質を細胞の外側から内側へ輸送する(オ)と内側から外側へ輸送する(カ)に分類される。

(1) (ア)～(カ)に当てはまる語句を記せ。

(2) 下線部(a)に関連して、以下に示す図は薬物が単純拡散により生体膜を透過する際の定常状態における模式図である。細胞外へ薬物溶液を入れたときの薬物濃度の特徴を説明するのに最も適した図はどれか、(A)～(D)のうち記号を1つ選べ。ただし、この薬物の分配係数(生体膜/水)は1より大きいとし、細胞外および細胞内液成分は水と仮定する。

$C_{out}$ : 細胞外の濃度     $C_{in}$ : 細胞内の濃度



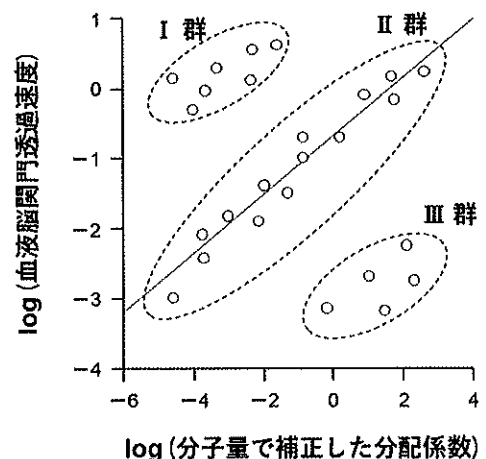
(3) 促進拡散と能動輸送について、エネルギー利用の観点から両者の輸送機構の違いを説明せよ。

2. 薬物が脳内へ移行するためには、薬物は脳毛細血管内皮細胞自体を透過する必要がある。図は薬物の血液脳関門透過速度と1-オクタノール/水分配係数の関係を示したものである。なお、II群の薬物においては血液脳関門透過速度と分子量で補正した分配係数との間に図に示す直線関係がみられている。以下の(1)および(2)の設問に答えよ。

(1) I群、II群およびIII群に属する薬物のうち、P糖タンパク質により細胞外へ排出されると推測される薬物はどの群に属するか、I-IIIのうち記号を1つ選べ。また、その記号を選んだ理由を答えよ。

(2) 以下の(A)～(C)に示す薬物もしくは生体内物質は、それぞれの群に属するか、I-IIIのうち記号を1つ答えよ。なお、記号は複数回用いても構わない。

- (A) レボドパ      (B) グルコース  
(C) シクロスポリン



(次ページに続く)

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

- (1) 薬物の腸管吸収過程において, 非攪拌水層の影響は膜透過性が低い薬物ほど受けやすい.
- (2) 鼻粘膜から吸収された薬物は, 肝臓を経ずに全身循環に入ることができる.
- (3)  $pK_a$  値が 5.0 の弱酸性薬物 A について, pH 7.0 における分子形濃度とイオン形濃度の比 (分子形濃度 : イオン形濃度) は, 100 : 1 である.

B. 薬剤の物理化学的特性に関する次の問いに答えよ.

1. 固体表面のぬれに関する以下の記述の ( a ) ~ ( h ) に当てはまる語句を記せ. ただし, ( d ), ( f ), ( h ) は角度を記載すること.

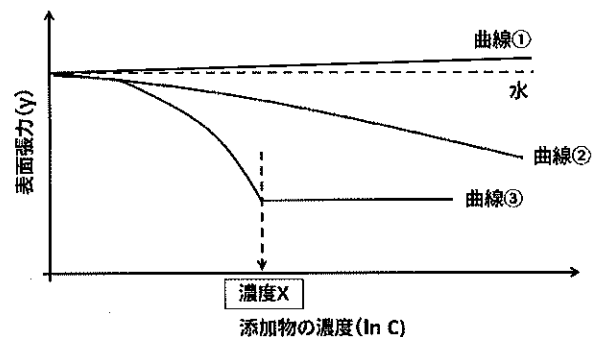
ぬれとは, 固体表面に接触している気体が ( a ) に置換される現象のことである. 固体表面のぬれやすさの目安として, ( b ) が用いられ, ( b ) が小さい固体表面ほどぬれやすい. ぬれは以下の 3 つのタイプに分類できる.

- ( c ) : 液体が固体表面を薄膜となって広がる現象. ( b ) = ( d ) で起こる.
- ( e ) : 液体が毛細管現象で固体表面をぬらしていく現象. ( b ) < ( f ) で起こる.
- ( g ) : 液体が固体表面に広がらずに球形に近い形状を保つ現象. ( b ) < ( h ) で起こる.

2. 界面化学に関する下記の文章を読み, 問いに答えよ.

溶液中へ溶質を添加すると, 添加した物質の種類や濃度に応じて, 表面張力 ( $\gamma$ ) は図に示す 3 種類の曲線のような変化を示す.

- (1) 曲線①のように表面張力 ( $\gamma$ ) が添加物の濃度増加に応じて増加する場合, 単位面積あたりの溶質の吸着量 ( $\Gamma$ ) はどのように変化するか, 「正」か「負」で答えよ.
- (2) 曲線③のように表面張力を顕著に低下させる物質のことを何と呼ぶか答えよ.
- (3) 曲線③において, 添加物の濃度が濃度 X 以上になると表面張力はほぼ一定になる. この濃度の名称を答えよ.
- (4) 曲線③において, 添加物の濃度が濃度 X 以上になると表面張力はほぼ一定になる理由を説明せよ.



3. 粉体の充てん性は, カプセル充てんなど, 製造プロセスにおいて重要な粉体物性である. 充てん性を表す指標にはいくつかあるが, そのうちの 3 つを挙げよ.

(次ページに続く)

C. 薬物 A 100 mg を急速静脈内投与した後の血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) は  $100 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{L}$  であり、未変化体の尿中総排泄量は 25 mg であった。また、薬物 A 200 mg を経口投与した後の AUC は  $60 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{L}$ 、代謝物の尿中総排泄量 (未変化体換算量) は 120 mg であり、経口投与した薬物のうち 60% が門脈に流入した。この薬物 A 200 mg を経口投与したときの体内動態に関する以下の問いに答えよ。ただし、薬物 A の消化管管腔内での代謝・分解は無く、静脈内投与後は肝代謝と腎排泄によるのみ消失し、消化管管腔内への分泌、胆汁中排泄は無いものとし、薬物 A の体内動態は 1-コンパートメントモデルに従うものとする。なお有効数字は 2 桁とし計算過程も記載すること。必要な場合は単位も付記すること。

1. 生物学的利用率を計算せよ。
2. 薬物の消失過程における肝代謝の寄与率を計算せよ。
3. 肝抽出率を計算せよ。
4. 初回通過効果により消失した薬物量を計算せよ。
5. 小腸利用率 (小腸アベイラビリティ) を計算せよ。
6. 糞中未変化体排泄量を計算せよ。