

令和 7 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. 以下のカルボン酸を酸性度が高い順に記号で並べよ.

(a) $\text{CH}_3\text{CHClCOOH}$ (b) $\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{COOH}$ (c) $\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{COOH}$ (d) $\text{CH}_3\text{CHBrCOOH}$

2. 以下の化合物名が示す分子の構造式を記せ.

(a) (*R*)-3-methylheptane

(b) (*E*)-dec-2-en-1-amine

(c) (2*R*,3*S*)-2,3-dichlorohexane

(d) 1-(1-methylethyl)cyclopropanol

3. 分子式 C_5H_6 をもつ化合物について, 次の各問に答えよ.

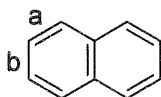
(a) 反芳香族性を示す化合物の構造式を記せ.

(b) 最も酸性な環状化合物の構造式を記せ. また, 酸性を示す理由を簡潔に述べよ.

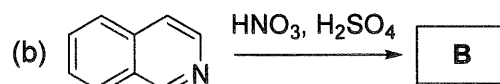
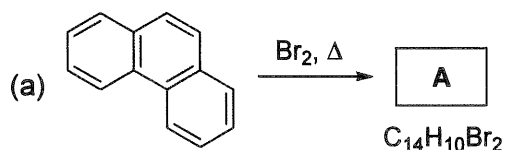
(c) ^1H NMRスペクトルで1.9 ppm付近に弱酸性の水素のシグナルをひとつ示し, IRスペクトルで $3333\text{--}3267\text{ cm}^{-1}$ に鋭く強い吸収と $2140\text{--}2100\text{ cm}^{-1}$ に弱い吸収をもつ化合物の構造式を全て記せ.

B. 芳香族化合物の反応と性質について次の各問に答えよ.

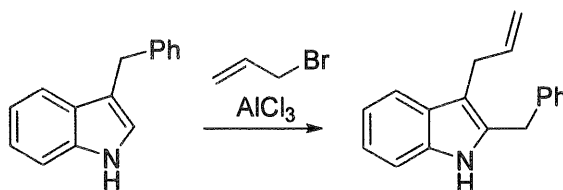
1. ベンゼンとは異なりナフタレンでは各炭素-炭素間の結合距離が等しくない. 下図に示す結合 a, bのうちから, より短い結合を選びその理由を簡潔に述べよ.



2. 以下の反応の主生成物の構造式を記せ. なお, 必要な場合は立体化学がわかるように示すこと.



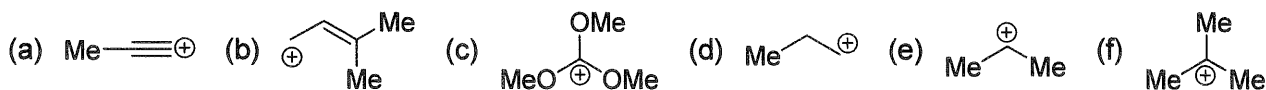
3. 以下の反応の反応機構を示せ.



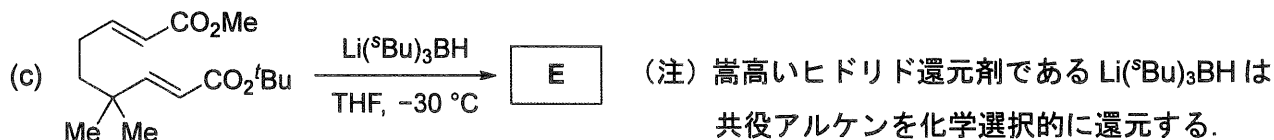
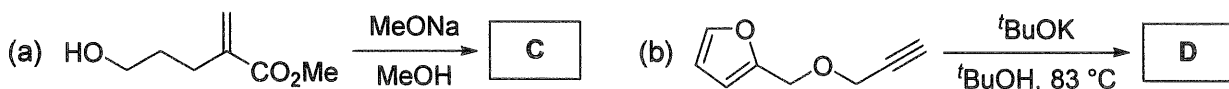
(次ページに続く)

C. 次の各問に答えよ。

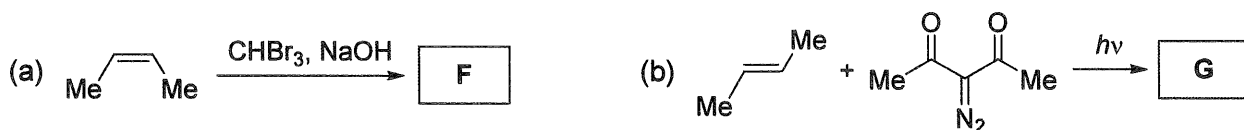
1. 以下のカルボカチオンを最も安定なものから順に記号で並べよ。



2. 以下の反応の主生成物の構造式を記せ。なお、必要な場合は立体化学がわかるように示すこと。

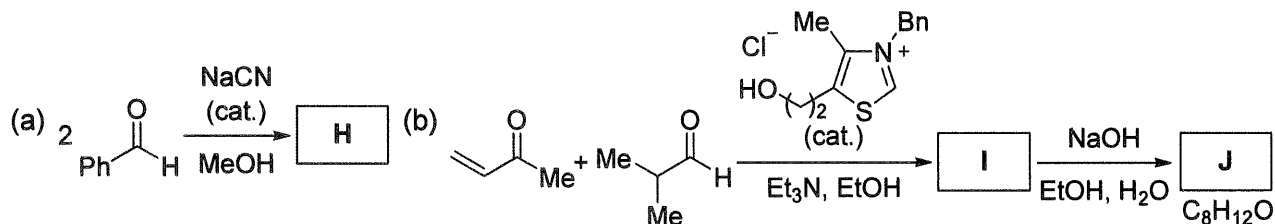


3. 以下の反応の生成物として適切な化合物の構造式を、立体化学がわかるように記せ。但し、生成物は1種類とは限らない。

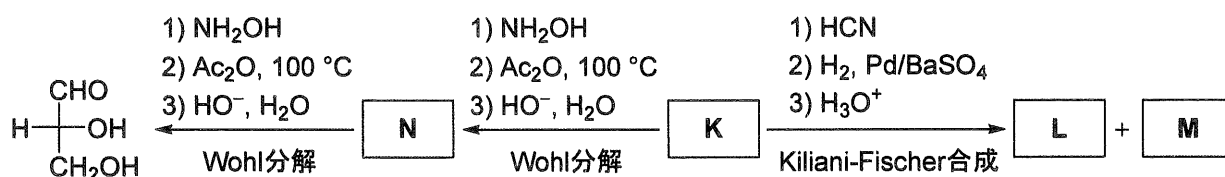


D. 次の各問に答えよ。

1. 以下の反応の主生成物の構造式を記せ。



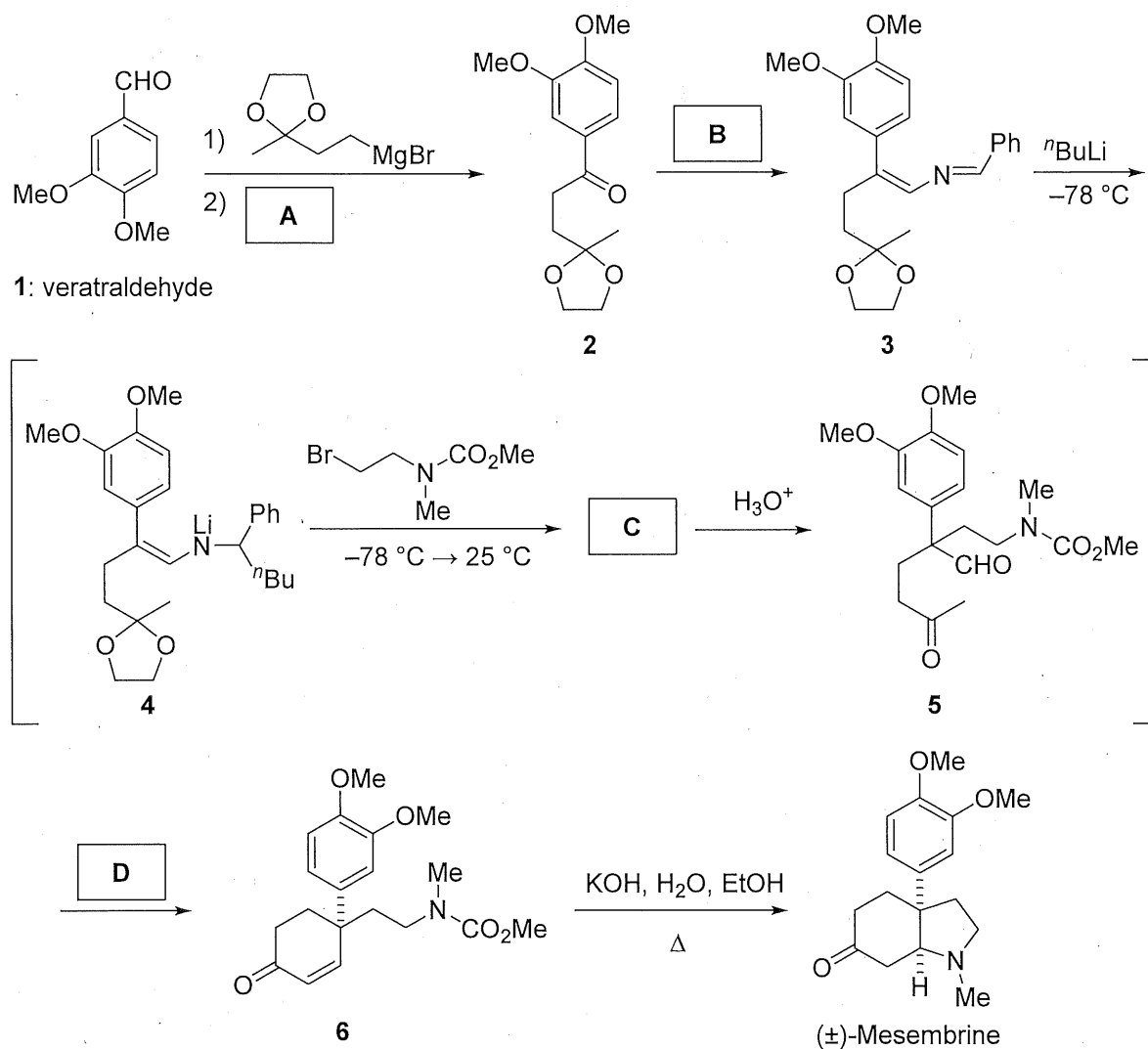
2. アルドペントースKのKiliani-Fischer合成により化合物LおよびMを得た。Lを NaBH_4 によって還元すると光学活性なポリオールが生じ、Mを還元すると光学不活性なポリオールが生じた。KのWohl分解によって得られた化合物Nを NaBH_4 によって還元すると、光学活性なポリオールが得られた。NをWohl分解するとD-グリセルアルデヒドが生じた。化合物KからNの構造をFischer投影式で記せ。



D-グリセルアルデヒド

有機化学 II (反応と合成) (問題は3ページある)

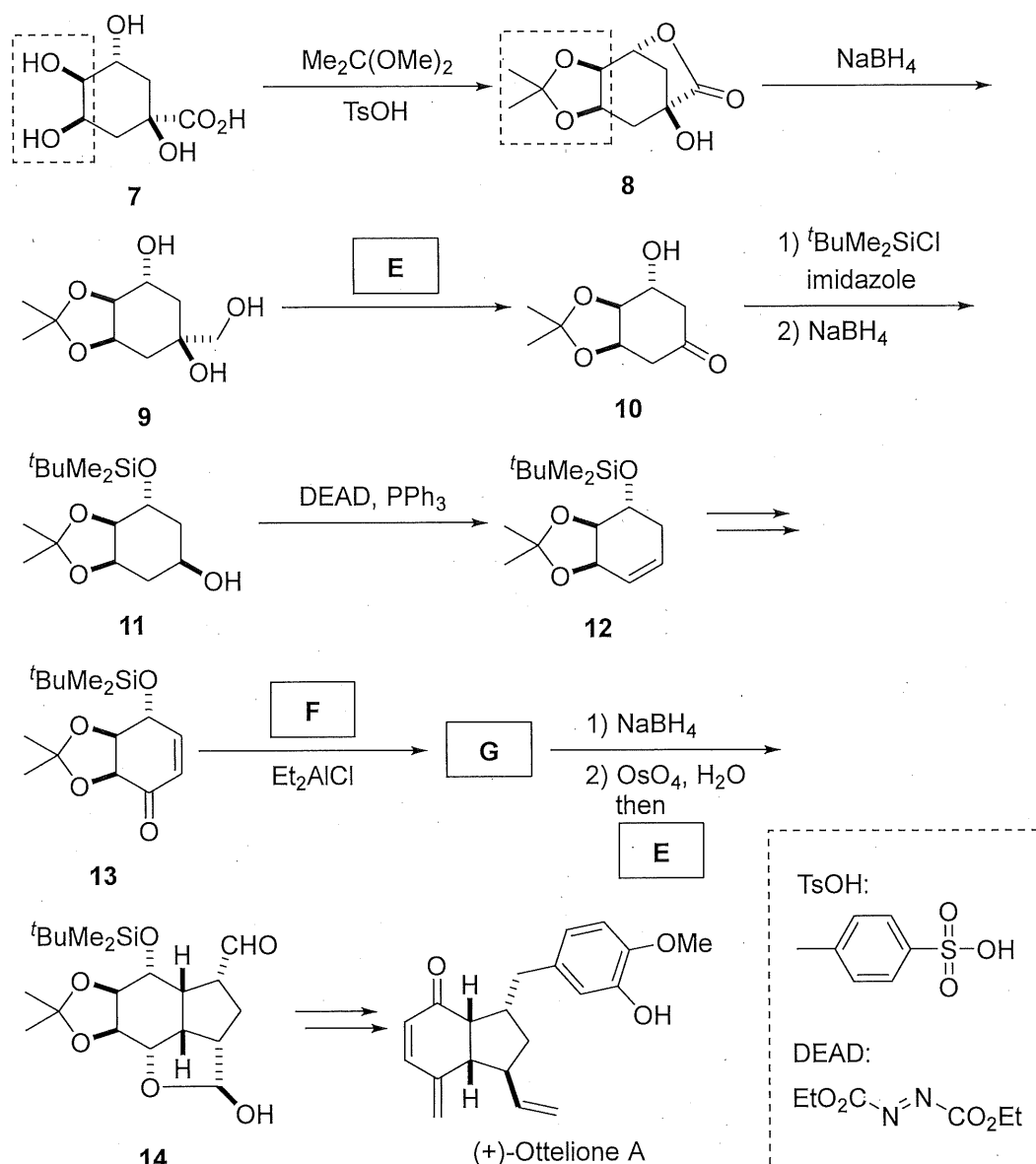
A. (±)-Mesembrine の合成について、次の各問に答えよ。



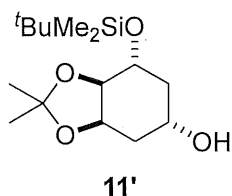
1. 試薬 A を記せ (試薬は一つとは限らない).
2. 試薬 B を記せ (試薬は一つとは限らない).
3. 化合物 C の構造式を記せ.
4. 試薬 D を記し、5 から 6 への反応機構を記せ.
5. この合成ではラセミ体の Mesembrine の合成を行っているが、この合成経路を使用して光学活性体を合成するためには、どの工程を不斉反応化する必要があるかを答えよ.

(次ページに続く)

B. (+)-Ottelione A の合成について、次の各問に答えよ。



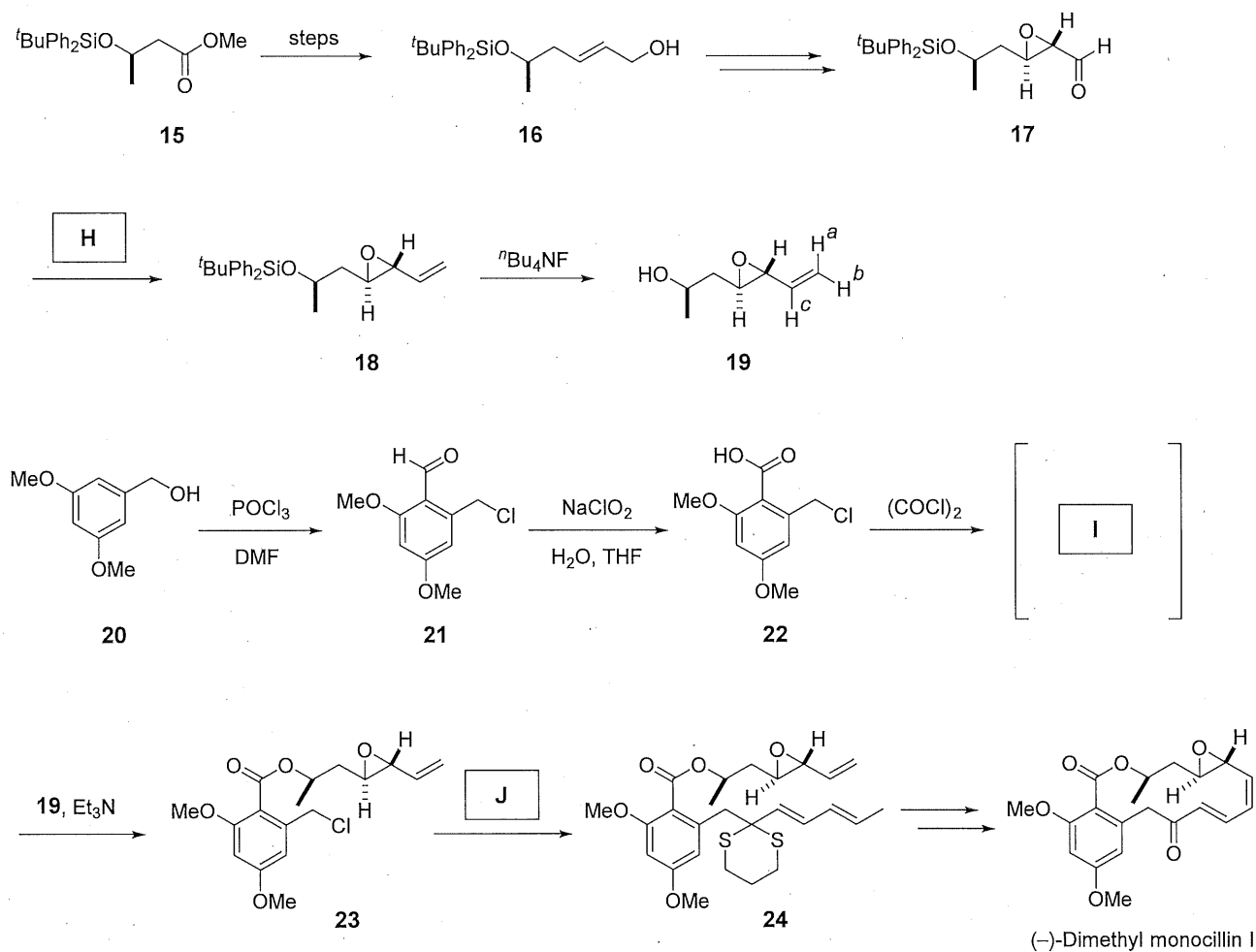
- 7 から 8 への変換の点線で囲った部分について反応機構を記せ。
- 試薬 E を記せ (試薬は一つとは限らない)。
- 11 から 12 への変換は光延反応と類似の活性種を経る。この反応機構を記せ。
- 11 から 12 への変換と同じ条件のもとで、11 の代わりに 11' を用いると 12 は全く生成しない。この理由を答えよ。



- 化合物 F の構造式を記せ。
- 化合物 G の構造式を記せ。立体化学も明示すること。

(次ページに続く)

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



1. 15 から 16 への合成経路を記せ。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. 試薬 H を記せ（試薬は一つとは限らない）。
3. 化合物 19 の ^1H NMR スペクトルにおいて、プロトン a~c に該当する 3 つのシグナル、 ^1H NMR (CDCl_3): δ 5.36 (ddd, $J = 17.0, 9.8, 3.0$ Hz), 5.26 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz), 5.07 (dd, $J = 9.8, 1.8$ Hz) が得られた。それぞれのシグナルを帰属せよ。
4. 20 から 21 の反応機構を記せ。
5. 化合物 I の構造式を記せ。
6. 試薬 J を記せ（試薬は一つとは限らない）。

A. タンパク質と酵素に関する以下の問いに答えよ。

タンパク質を構成する α -アミノ酸 (以降アミノ酸) のうち、イミダゾール基をもつアミノ酸は (1) であり、不斉炭素を2つもつ極性アミノ酸は (2) である。①中性 pH の水溶液中のアミノ酸は (3) イオンとして存在する。ポリペプチド鎖の二次構造としては α -ヘリックス、 β -シート、 β -ターンなどが存在し、これらは主として (4) 結合によって形成される。② α -ケラチンでは2本の α -ヘリックスが (5) と呼ばれる超らせん構造を形成している。

酵素の活性は③様々な制御によって変化する。アスパラギン酸カルバモイルトランスフェラーゼ (ATC アーゼ) は複数の触媒サブユニットと調節サブユニットからなるアロステリック酵素であり、T 状態と R 状態と呼ばれる二つの異なる状態をとる。④ATC アーゼは協同性を示し、その機構は (6) モデルでよく説明できる。ヌクレオチド (7) による ATC アーゼのアロステリック阻害は (8) 効果の一例である。

酵素の調節として、不活性な酵素前駆体である (9) を部分切断 (プロセッシング) によって活性化する機構がある。タンパク質分解酵素のトリプシンはその前駆体であるトリプシノーゲンがエンテロペプチダーゼまたは活性化されたトリプシン自身によって切断されることで活性化する。トリプシンはさらに他の消化酵素前駆体である⑤キモトリプシノーゲン、プロエラスターゼ、プロリパーゼなども部分切断し、活性化する。フィブリノーゲンをフィブリンに変換するタンパク質分解酵素の前駆体は (10) であり、その Gla ドメインは修飾を受けたアミノ酸残基である (11) を多く含む。(11) が (12) イオンと結合することで (10) は血小板の膜にリクルートされる。

- 文中の (1) ~ (12) にあてはまる最適な語句を記せ。
- 下線部 ① の状態にあるリシンの構造を記せ。
- 下線部 ② に関して、 α -ケラチンが柔軟なウールや堅固な爪のように特性の異なる繊維を形成する仕組みについて考察し、記載せよ。
- 下線部 ③ に関して、プロテインキナーゼAがサイクリックAMP (cAMP) による制御を受ける仕組みについて、次のキーワードを用いて記載せよ。
キーワード: プロテインキナーゼA, cAMP, 触媒サブユニット, 調節サブユニット, 偽基質配列
- 下線部 ④ について、ATCアーゼの協同性について説明せよ。
- 下線部 ⑤ について、トリプシンが多くの消化酵素の活性化に関わることの生理的意義を記載せよ。

B. 酵素反応と反応速度論に関する以下の問いに答えよ。

- ある生化学反応 $A \rightleftharpoons B$ のギブズエネルギー変化 ΔG は、標準ギブズエネルギー変化を ΔG° 、気体定数を R 、絶対温度を T とすると、 $\Delta G = \Delta G^\circ + RT \times \ln ([B]/[A])$ で与えられる。 $\Delta G^\circ = 298R$ 、 $T = 298 \text{ K}$ (25°C) のとき、この反応を $A \rightarrow B$ の向きに自発的に進行させるために必要な初期濃度条件を以下の (a) ~ (d) から1つ選択せよ。ただし、 $\ln$ は $\log_e$ であり、 e は自然対数の底である。
(a) $[B]/[A] < 1/e$ (b) $[B]/[A] > 1/e$ (c) $[B]/[A] < e$ (d) $[B]/[A] > e$
- ミカエリス・メンテンの式に従う酵素反応について、基質濃度がミカエリス定数 K_M の $1/4$ のときの反応の初速度 V_0 が $3 \mu\text{mol/min}$ であるとき、最大速度 $V_{\max}$ の値を求めよ。単位も記載のこと。
- 以下の文 (a) ~ (f) 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。ただし、ミカエリス定数を K_M 、最大速度を $V_{\max}$ とする。
(a) 酵素は反応のギブズエネルギー変化 ΔG を減少させる。
(b) ミカエリス・メンテンの式に従う酵素反応の二重逆数プロットの y 切片は $1/K_M$ である。
(c) 競合阻害では $V_{\max}$ の値が減少する。
(d) 非競合阻害では、阻害剤が酵素-基質複合体にのみ結合する。
(e) ヘモグロビンの酸素飽和度は pH 7.4 からの低下によって増加する。
(f) ビオチンはピルビン酸カルボキシラーゼの補欠分子族である。

(次ページに続く)

C. 代謝に関する以下の問いに答えよ。

- ATP は生体におけるエネルギー通貨であると共にリン酸基の供与体（活性型担体）でもある。解糖系においてリン酸化を伴う反応は3つある。1つ目はグルコースからグルコース 6-リン酸への変換であり、(1) が触媒する。2つ目はフルクトース 6-リン酸からフルクトース 1,6-ビスリン酸への変換であり、(2) が触媒する。3つ目は(3) から(4) への変換であり、(5) が触媒する。これらのうち、最初の2つの反応では ATP がリン酸基の供与体として働くのに対し、③3つ目の反応では例外的に無機リン酸が用いられる。
 - ②(1) のアイソザイムとして、肝臓には(6) が存在する。
 - 解糖系における 3-ホスホグリセリン酸から(7) への変換は(8) が触媒する。⑤この反応には触媒量の(9) が必要である。
 - ④代謝における電子の活性型担体は主に(10), (11), (12) である。このうち、還元型の(10), (11) の電子はそれぞれミトコンドリアでの呼吸鎖複合体 I と II を介して(13) へ受け渡される。クエン酸回路において還元型の(11) の産生を伴う反応を触媒するのは(14) である。還元型の(12) は(15) 回路によって産生される。この回路のグルコース 6-リン酸から 6-ホスホグルコノ- δ -ラクトンへの変換は(16) が触媒する。
1. 文中の(1) ~ (16) にあてはまる最適な語句を記せ。
 2. 下線部 ① に関して、無機リン酸がリン酸基の供与体となっていることの利点とこの反応ではなぜ無機リン酸がリン酸基の供与体となり得たかについて記載せよ。
 3. 下線部 ② に関して、なぜ肝臓では(6) が必要であるのかについて、(1) と(6) の酵素としての性質や制御の違いと共に記載せよ。
 4. 下線部 ③ に関して、反応における(9) の役割について記載せよ。
 5. 下線部 ④ に関して、代謝における(10), (11), (12) の使い分けについて記載せよ。

D. 以下の問いに答えよ。

1. グリコーゲン合成におけるグルコースの供与体（活性型担体）の名称を答えよ。
2. グリコーゲンシンターゼの調節機構について説明せよ。
3. 動物細胞を [^{14}C]セリンによって放射性同位体標識後、脂質を抽出し、薄層クロマトグラフィーで展開したところ、複数の脂質のバンドが検出された。検出された脂質の名称を答えよ。また、どのような反応によって [^{14}C]セリンがそれぞれの脂質に取り込まれたのかを説明せよ。

分子生物学

A. 翻訳について以下の問い1, 2に答えよ.

1. 以下の文章の正誤を判定せよ.

- (1) それぞれの tRNA は固有の単一のコドンの配列を認識する.
- (2) エクソンの切れ目はコドンの切れ目と必ずしも一致するわけではない.
- (3) 真核生物の mRNA を精製して原核細胞にインジェクションしても効率の良い翻訳は起きない.
- (4) 原核生物の mRNA を精製して真核細胞にインジェクションしても効率の良い翻訳は起きない.
- (5) 終止コドンで認識する tRNA は3種類存在する.
- (6) ナンセンス変異依存的分解は核内で起きる.
- (7) 翻訳には GTP の分解を伴う反応が必要である.
- (8) 異なるコドンで認識する tRNA のアンチコドン配列以外の塩基配列は高度に保存されている.
- (9) mRNA の 5' -GGA-3' コドンで認識する tRNA のアンチコドン配列は 5' -UCC-3' である.

2. 以下の文章を読んで(1) - (3)の問いに答えよ.

ヒト細胞において大多数のタンパク質の翻訳はメチオニンの取り込みから開始する. ところが, 2番目のアミノ酸がセリン, アラニン, スレオニン, グリシン, システイン, プロリン, バリンのタンパク質の多くは, N末端のメチオニンがメチオニンアミノペプチダーゼという酵素によって除去され, 2番目のアミノ酸がN末端のアミノ酸となる.

- (1) メチオニンアミノペプチダーゼは基質のタンパク質のアミノ酸配列のどのような特徴を認識しているのか簡潔に説明せよ.
- (2) 上記の7種類のアミノ酸の中でも, どのアミノ酸が2番目のアミノ酸になるかによって, メチオニンアミノペプチダーゼの認識効率は異なる. 最も認識されにくい2種類のアミノ酸を理由とともに記せ.
- (3) メチオニンアミノペプチダーゼを欠損する細胞ではその基質となるタンパク質にどのような影響が出るか簡潔に論ぜよ.

(次ページに続く)

B. 図 1, 2 を参照して, 以下の問い 1~3 に答えよ.

図 1

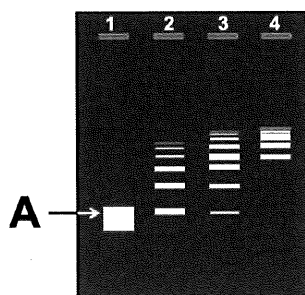
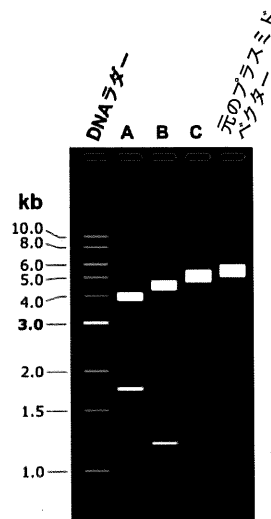


図 2



1. ヒト培養細胞から, 細胞膜および核膜を破壊してゲノム DNA を含むクロマチン画分を抽出した. 抽出したクロマチン画分に異なる濃度のデオキシリボヌクレアーゼを加えて反応させ, その後プロテアーゼ処理を行った後にアガロースゲルで電気泳動を行った. 図 1 に示される泳動結果について, 以下の問いに答えよ.

- (a) 図 1 のレーン 1~4 について, 加えたデオキシリボヌクレアーゼ濃度が濃い順に答えよ.
 (b) 図 1 のレーン 1 に見られる A のバンドに含まれる DNA の大きさについて, 以下ア~カの中からどれが最も近いかを答え, その理由を説明せよ.

ア 50 bp, イ 200 bp, ウ 500 bp, エ 1000 bp, オ 2000 bp, カ 5000 bp

2. 以下に, ある Open Reading Frame (ORF) とその周辺領域の DNA 配列を示す (一部省略). この領域の全長は 656 塩基対である. この領域の全長を PCR で増幅しようとした場合, PCR のプライマーとして用いるべき合成 DNA の配列は以下のどれが適切か, 次のア~クの中から全て答えよ.

配列: 5'-¹TCCCCTCTGGCTAGGTTTGGAAAATTAG²⁸GAATTCTTGTGCAACCCATGCGACTTCTTTTGAAT
 ATCTTGAAGAAAAATATGAAGAGCATTTGTATGAGCGCGATGAAGGTGATAAATGGC.....
CCCACAAATTGATAAATACTTGAAATCCAGCAAGTATAT
 AGCATGGCCTTTGCAG⁶⁰⁹ACGCGTGCAAGCCAC⁶²⁴GAATTCGTGGTGGCGACCATCCTCCAGTAAGAA⁶⁵⁶-3'

注: 制限酵素 EcoRI の認識配列 (GAATTC; 切断位置 28, 624) および,
 制限酵素 MluI の認識配列 (ACGCGT; 切断位置 609) を下線で示してある.

- | | |
|-----------------------------------|------------------------------|
| 選択肢: ア 5'-TCCCCTCTGGCTAGGTTTGG-3' | オ 5'-CGACCATCCTCCAGTAAGAA-3' |
| イ 5'-GGTTTGGATCGGTCTCCCCT-3' | カ 5'-AAGAATGACCTCCTACCAGC-3' |
| ウ 5'-AGGGGAGACCGATCCAAACC-3' | キ 5'-GCTGGTAGGAGGTCATTCTT-3' |
| エ 5'-CCAAACCTAGCCAGAGGGGA-3' | ク 5'-TTCTTACTGGAGGATGGTCG-3' |

(次ページに続く)

3. 問2で増幅した 656 bp の DNA 断片を制限酵素 EcoRI で消化し、同じく EcoRI で切断したプラスミドベクターに、DNA リガーゼを用いて連結する反応(ライゲーション)を行った。ライゲーションされたプラスミドを大腸菌に導入し、抗生物質であるアンピシリンを含む固形培地で培養し選択した。この場合、アンピシリン耐性遺伝子がコードされたプラスミドを持つ大腸菌だけが培地にコロニーを形成する。得られたコロニーの大腸菌からプラスミド DNA を回収した。以下の問い(a), (b)に答えよ。

ただし、プラスミドベクターにコードされる遺伝子と制限酵素部位の情報は下記の通りであり、他の制限酵素切断部位は存在しないものとする。また、問2で増幅した DNA 断片も、配列情報中に下線で示した 2 つの EcoRI 切断部位、1 つの MluI 切断部位以外は制限酵素切断部位は存在しないものとする。

表1 プラスミドベクター (全長 5467 bp) にコードされている遺伝子等

遺伝子	位置
複製起点	4758…5346
アンピシリン耐性遺伝子	3356…4150
緑色蛍光タンパク質遺伝子	1389…2117

表2 プラスミドベクター (全長 5467 bp) の制限酵素切断位置

制限酵素	切断配列	切断位置
BamHI	G↓GATCC	0
EcoRI	G↓AATTC	1407 1813
MluI	A↓CGCGT	241
XhoI	C↓TCGAG	128 2227

注1：それぞれの制限酵素は↓で DNA を切断する

注2：それぞれの遺伝子の位置、酵素の切断位置は BamHI 切断位置を 0 として示している

(a) 断片は計画通りプラスミドにライゲーションされたとする。そのプラスミドを制限酵素 XhoI で消化し、アガロースゲルで消化後の DNA 断片の大きさを確認する。アガロースゲル上で観察される DNA 断片の大きさを予想し、説明せよ。ただし、制限酵素は全ての切断部位を切断するのに十分な量を加えている。

(b) 培地上の異なる 3 つのコロニーからそれぞれプラスミドを回収した。回収したプラスミドはプラスミド A, B, C とする。これらのプラスミドをそれぞれ制限酵素 MluI で消化し、0.8%のアガロースゲルで DNA 断片の大きさを確認したところ、図2のような泳動結果になった。それぞれの断片の正確な大きさを答えよ。

泳動は 1 kb から 10 kb の数種類の大きさの DNA 断片を含む DNA ラダーと呼ばれる分子量マーカーとともにを行い、対照実験として元のベクタープラスミドを制限酵素 MluI で消化し同時に泳動した。

(次ページに続く)

C. 転写について以下の問い 1, 2 に答えよ.

1. 下記の文章の (a) - (j) 内に当てはまる言葉を記せ.

- (1) 真核生物の mRNA の 5' 末端に付加されるキャップ構造は mRNA の (a) を促進する.
- (2) 真核生物では mRNA の 3' 末端に (b) が付加される.
- (3) スプライシングには (c) の 5' と 3' 末端に保存された配列に加えて, (d) 構造の分岐点となる配列が必要である.
- (4) 世代を超えて継承されるエピジェネティックな遺伝子発現制御では (e) の (f) 化が重要な働きを持つ.
- (5) TATA ボックスは転写基本因子が結合する配列であり, (g) の一部である.
- (6) 細菌ゲノムに見られる (h) は複数の遺伝子が 1 つの転写産物として産生される特徴がある.
- (7) 原核生物では, (i) 配列が転写終結の合図となる.
- (8) 真核生物で, 標的遺伝子から遠く離れた位置からでもその転写活性化に寄与する配列があり, これを (j) 配列という.

2. 下記の文章を読み, (1)-(4)の問いに答えよ.

培養細胞から mRNA を含む画分を回収し, RNA をシトシンとウラシルを認識して切断するリボヌクレアーゼやグアニンを認識して切断するリボヌクレアーゼで消化したところ, どちらで処理しても数十塩基程度の^①ポリリボヌクレオチドが残存した. また, 転写阻害剤であるアクチノマイシン D で細胞を処理した後に同様の実験を行うと, このポリリボヌクレオチドは減少した. さらに別の低分子化合物コルディセピンで細胞を処理した場合にもこのポリリボヌクレオチドは減少した.

DNA を温和な条件でギ酸により加水分解するとプリン塩基を含むヌクレオチドで優先的に切断され, 残存する DNA 断片はピリミジン塩基で構成されたものとなる. そこで, 培養細胞から DNA を抽出してこの条件で処理し, そこに含まれるチミンが連続したポリ T の含量を測定した. すると, ②ゲノム DNA 中のポリ T は少なく, mRNA に含まれる①のポリリボヌクレオチドの量と対応しないことが示された. さらに, 人工合成した mRNA を培養細胞の核抽出液と反応させると, mRNA に①と同じ組成のポリリボヌクレオチドが付加され, mRNA の長さが伸長した. 一方, ③コルディセピンを加えて反応を行うと, 伸長した mRNA は観察されず, 代わりに元の人工合成 mRNA から一定の長さが短縮した mRNA の蓄積が観察された.

- (1) 下線部①のポリリボヌクレオチドはどの塩基で構成され则认为られるか.
- (2) 下線部②の結果から, 下線部①のポリリボヌクレオチドが生じる過程や由来についてどのようなことが考えられるか, 説明せよ.
- (3) mRNA への下線部①のポリリボヌクレオチドの付加は, 大きく分けて二つの段階を経て進行する. それぞれどのような反応か, 簡潔に説明せよ.
- (4) コルディセピンは下線部①のポリリボヌクレオチドが付加される過程のどこを阻害していると考えられるか, 下線部③の結果を基に簡潔に説明せよ.

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、動物細胞の主要な細胞内小器官(オルガネラ)を示した模式図である。

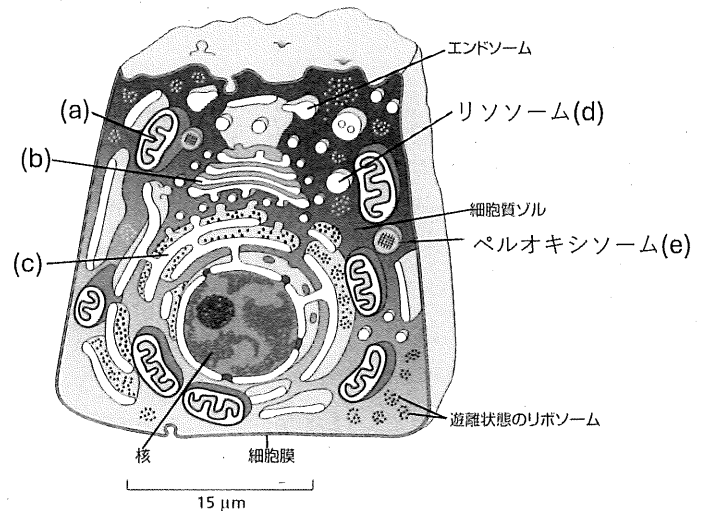
問1. 図中の(a), (b), (c)が示すオルガネラの名称をそれぞれ答えよ。

問2. 細胞内のオルガネラであるリソソーム(d)及びペルオキシソーム(e)について、細胞内における機能をそれぞれ記述せよ。

問3. オルガネラ(a)とオルガネラ(c)は近接して特別な膜接触領域を形成することが知られており、その膜接触領域を介して機能的な相互作用を行う可能性が考えられる。どのような機能的相互作用が考えられるか、それぞれのオルガネラの持つ機能に注目しつつ記述せよ。

問4. オルガネラ(a)とオルガネラ(c)の膜接触の機能を実験的に調べるにはどうしたらよいか。方法を1つ述べよ。

問5. オルガネラ(c)内では分泌タンパク質などの折りたたみが行われるが、誤って折りたたまれたタンパク質が蓄積すると unfolded protein response (UPR) が引き起こされる。この UPR はどのように「誤って折りたたまれたタンパク質の蓄積」を解消するか、方法を2つ記述せよ。



(細胞の分子生物学 第六版より改変して転載)

B. 次の文章を読み、(ア)～(コ)にそれぞれ最適な語句を記入せよ。

細胞の分泌経路では、合成されたタンパク質や糖質などが小胞輸送され、(ア)と呼ばれる機構によって細胞外に送られる。一方、細胞外の物質はこれとは逆向きの過程である(イ)によって輸送小胞に格納され、(ウ)というオルガネラに送られる。大部分の輸送小胞は細胞質ゾル側表面にタンパク質で出来た特徴的なカゴ状の覆いを持った(エ)として出芽するが、(エ)は表面のタンパク質の差異によって(オ)、(カ)、(キ)の3種類に区別される。輸送小胞が正しい標的に送られる過程は2段階に分かれて起こり、第一段階では(ク)が輸送小胞を正しい標的膜上の特異的な場所に導く。第二段階として輸送小胞に存在する(ケ)と標的膜に存在する(コ)が膜融合反応を触媒する。

(次ページに続く)

C. 次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

細胞周期は通常4つの時期で構成され、その進行には3つの主要なチェックポイント（遷移点）が存在する。順に、（ア）チェックポイントでは細胞増殖に適した環境であるか、（イ）チェックポイントではDNA複製が損傷なく完了しているかなどが確認され、紡錘体チェックポイントを経て有糸分裂が進行する。リン酸化酵素である（ウ）は、（エ）と複合体を形成し、特定の基質タンパク質をリン酸化することで細胞周期の進行制御に中心的な役割をはたす。細胞周期の最終段階である細胞質分裂では、（オ）と（カ）を主な構成成分とする（キ）と呼ばれる構造体が、細胞質を2つにくびり切る。（キ）の形成と機能は小分子GTPアーゼである（ク）の局所的な活性化によって促され、（オ）と（カ）の相互作用によって分裂の力が生じる。

二倍体の細胞は父親由来と母親由来の染色体を1セットずつ、合計2セット持っている。体細胞分裂では、二倍体の細胞1個から二倍体の細胞2個が生じる。一方、減数分裂では第一分裂と第二分裂によって、二倍体の細胞1個から（ケ）倍体の配偶子（コ）個が生じる。先天性疾患であるダウン症は、主に減数分裂における染色体不分離に起因し、第21染色体が1つ余分にある状態で生じる。

問1. 文中の（ア）～（コ）にそれぞれ最適な語句または数字を記入せよ。

問2. 細胞分裂の過程で倍加した染色体は、紡錘体に接続して配置されたのちに分離するが、体細胞分裂と減数第一分裂ではその様式に違いがある。体細胞分裂と減数第一分裂のそれぞれについて、倍加した染色体がどのように細胞内に配置されるか、紡錘体との位置関係を図示した上で特徴を簡潔に述べよ。図には父方由来と母方由来の染色体を区別して示すこと。

問3. ダウン症の原因となる染色体不分離は、主に卵母細胞の減数第一分裂で生じるが、まれに減数第二分裂での不分離も原因となる。これら二つの場合を、患者から得られた試料を用いてどのように区別できるか、その方法を提案せよ。

D. 次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

上皮組織では、隣り合った細胞の細胞骨格は、アドヘレンスジャンクション（接着結合）やデスモソームなどの細胞間接着構造により連結されている。

問1. デスモソームを構成する細胞骨格の種類を挙げ、その極性の有無を分子構造に基づいて説明せよ。

問2. アドヘレンスジャンクションによる細胞間の連結様式を図示せよ。図には主な接着分子、細胞内タンパク質、細胞骨格とそれらの名称を記すこと。

問3. 上皮細胞の連結過程において、アドヘレンスジャンクションとデスモソームはどのような順序で形成されると考えられるか。これらの接着構造の特徴を踏まえながら、具体的に論ぜよ。

物理化学・分析化学 (問題は3ページある)

必要に応じ、以下の値を使用し計算すること.

$$\log_{10}2 = 0.30, \log_{10}3 = 0.48, \log_{10}5 = 0.70$$

A. 以下の設問 (1) ~ (3) に答えよ.

- (1) 第1イオン化エネルギーは同一周期で1族から18族元素に向かって大きくなる傾向がある. この傾向となる理由を説明せよ.
- (2) (1)の傾向が異なる箇所を第2周期で2つあげよ (例えば, A元素—B元素の間で小さくなる). また, 異なる傾向となる理由について, 電子配置を用いて説明せよ.
- (3) 第2周期の元素の等核2原子分子では, 酸素分子が常磁性を示す. その理由について, 電子配置を用いて説明せよ.

B. X線結晶解析に関して, 設問 (1) ~ (3) に答えよ.

- (1) X線結晶構造解析法の原理について簡単に説明せよ. ただし, 以下の用語を用いること.

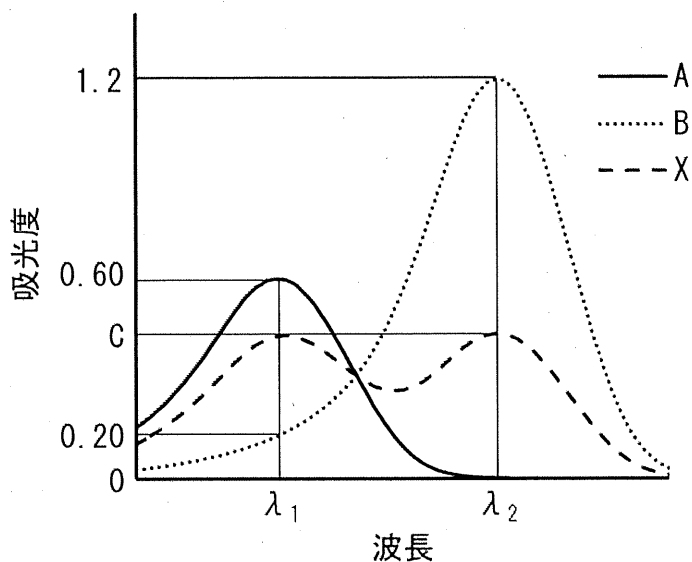
電子, 強度, 回折斑点, 散乱, 電子密度, 逆フーリエ変換, X線

- (2) X線回折斑点を得られる条件を表すことができるブラッグの式を導出せよ. ただし, 必要な物理量を定義すること.
- (3) 生体高分子のX線結晶構造解析では, 低分子のように直接法による位相決定が困難である理由を簡潔に述べよ. また, 解決する手法をひとつ挙げ, 簡潔に説明せよ.

(次ページにつづく)

C. 以下の文章を読み，設問（１）～（３）に答えよ．計算の過程も記すこと．

一塩基酸 HA を様々な pH の緩衝液に溶かして $10\ \mu\text{mol/L}$ の溶液を作成し，それぞれの吸収スペクトルを測定したところ，pH 2.0 の場合にスペクトル A，pH 10 の場合にスペクトル B，pH 6.0 の場合にスペクトル X を得た．スペクトル A は λ_1 ，スペクトル B は λ_2 ，スペクトル X は λ_1 と λ_2 に吸収極大を示した．また，スペクトル X の λ_1 と λ_2 における吸光度は一致し，その値は C だった．



（１）吸光度 C の値を有効数字 2 桁で求めよ．

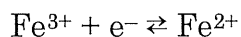
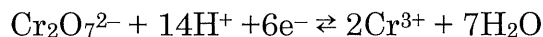
（２）HA の pK_a を有効数字 2 桁で求めよ．

（３）HA の濃度が $10\ \mu\text{mol/L}$ の緩衝液（pH 6.0，50 mL）から，HA をジクロロメタンで抽出する．ジクロロメタンを 50 mL ずつ新しく替えながら抽出操作を行う場合，HA の分配係数を 2.0 とすると，最低何回抽出操作を行えば 90% 以上の HA を有機層に回収できるか．計算過程も示せ．なお HA の分配係数は，HA の分子型のみのジクロロメタン中の濃度を $[\text{HA}]_{\text{oil}}$ ，水中の濃度を $[\text{HA}]_{\text{water}}$ とした場合， $[\text{HA}]_{\text{oil}}/[\text{HA}]_{\text{water}}$ で表され， A^- は有機層に移行しないものとする．

（次ページにつづく）

D. 以下の文章を読み，設問（１）～（３）に答えよ．計算の過程も記すこと．

$\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ と Fe^{3+} の酸化還元反応について考える．それぞれの半電池反応は以下の式で表される． $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}/\text{Cr}^{3+}$ の標準酸化還元電位は 1.33 V， $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ の標準酸化還元電位は 0.77 V，各イオンの活量係数を 1.0，温度は 25℃とし， Fe^{2+} の空気酸化は考慮しないものとする．



- （１）pH 2.0 で $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ と Fe^{2+} が平衡に達した時の平衡定数 K の対数 $\log K$ を整数値で求めよ．
- （２）濃度未知の Fe^{2+} 水溶液（pH 2.0，100 mL）を，5.0 mmol/L の $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ 水溶液で電位差滴定したところ，20 mL 加えたところで当量点に達した． Fe^{2+} の初期濃度と，当量点における電位差計の電位を有効数字 2 桁で求めよ．
- （３）（２）の測定を pH 1.0 もしくは pH 4.0 で行った場合，当量点における電位差計の電位は pH （ア）の方が，（イ）V 高い．ア，イに入る数値を有効数字 2 桁で答えよ．

衛生化学 (問題は2ページある)

A. 文中の空欄 (1) ~ (10) に最も適切な用語または数値を選択肢から選べ.

1. 「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、難分解性、(1)性及び(2)性又は高次捕食動物への慢性毒性を有する化学物質を第一種特定化学物質に分類し、製造や輸入等を規制している. 第一種特定化学物質には、食用油への混入による健康被害(カネミ油症事件)を起こした(3)などがある. 対象物質は逐次追加される. PFOS(ペルフルオロオクタンスルホン酸)や PFOA(ペルフルオロオクタン酸), さらに PFHxS(ペルフルオロヘキサンスルホン酸)が、ここ数十年で有害性が明確となり第一種特定化学物質に加えられた. これらの有機フッ素化合物は(4)と総称され、近年、世界中で規制の動きが強まっている.
2. 「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)」の感染症分類で、一類感染症としては(5)と(6)が、二類感染症には(7)が、三類感染症には(8)が含まれる.
3. ある高カロリー経腸栄養剤1缶から 373 kcal を摂取できるとき、その 1 缶あたりには糖質 51 g, 脂質 13 g, タンパク質 (9)g が含まれている. ただし糖質、脂質およびタンパク質の Atwater 係数をそれぞれ 4, 9 および 4 kcal/g とし、これら以外の成分のカロリーは無いものとする.
4. ある農薬について、動物実験の結果から無毒性量(NOEL)が 10 mg/kg 体重/日と求められているとき、安全係数を 100 とすると、その 1 日許容摂取量(ADI)は(10)mg/kg 体重/日となる.

【選択肢】

難燃、揮発、爆発、急性毒、長期毒、高蓄積、DDT、PCB、アルドリン、イマザリル、OFCs、PFAS、CFPCs、PRTR、レジオネラ症、マラリア、エボラ出血熱、エキノコックス症、破傷風、鳥インフルエンザ(H5N1)、麻しん、腸管出血性大腸菌感染症、ペスト、0.01、0.1、1、4、9、10、13、26、51、52、90、100、110、1000

B. 次の[I 群]の用語について、最も関連するものを[II 群]、[III 群]から1つずつ選び、解答例にならって記号で答えよ. ただし、同じ用語を2度選択してはならない. 解答例: 20-z-ん

[I 群]

- 1) 酸化防止剤
- 2) 亜硝酸塩
- 3) ビタミンA
- 4) ナイアシン
- 5) セレン(Se)
- 6) 富栄養化
- 7) トルエン
- 8) 麻痺性貝毒
- 9) アスベスト

[II 群]

- a) 壊血病
- b) 中枢神経毒性
- c) じん肺
- d) プロピオン酸ナトリウム
- e) 水の華
- f) 有毒渦鞭毛藻
- g) ペラグラ
- h) 克山(Keshan)病
- i) α -トコフェロール
- j) 夜盲症
- k) 口腔細菌

[III 群]

- あ) グルタチオンペルオキシダーゼ
- い) NAD^+
- う) EDTA 二ナトリウム
- え) ロドプシン
- お) シガトキシン
- か) 悪性中皮種
- き) サキシトキシン
- く) ジェオスミン
- け) ギラン・バレー症候群
- こ) ジメチルニトロソアミン
- さ) 馬尿酸

C. 以下の用語についてそれぞれ簡潔に説明せよ.

- (1) 活性酸素種 (2) HbA1c (3) 制限アミノ酸

(次ページに続く)

D. 以下の各記述を読み、問いに答えよ。

- (a) ノロウイルスはヒトの腸管内で増殖し、このウイルスを含むヒトの糞便が流入した河川・汽水域で水棲プランクトンがウイルスを取り込み、さらにプランクトンを摂取したカキなどの二枚貝によって生物濃縮が起こる。これを生食あるいは不十分な加熱で食すると食中毒が発症することがある。
- (b) 「ある化学物質がヒトや野生生物に悪影響を及ぼす可能性」(リスク)の評価を行うためには、その化学物質がどのような量でどのような毒性を示すのかを動物実験等で調べて「化学物質の有害性」(ハザード)の情報が得られれば十分である。
- (c) かつて患者数が多かった結核は BCG の予防接種や胸部 X 線検査、抗生物質や化学療法薬の開発によって患者数や死亡率が急激に減少した。特に 1980 年代後半から死亡率の低下割合がさらに大きくなった。WHO の推定患者数・死亡者数データ(2021 年時点)では、アジアやアフリカの発展途上国も含めてほぼ終息に到達している。
- (d) 有機リン系殺虫剤であるマラチオンはアセチルコリンエステラーゼを阻害し毒性を発揮する。殺虫効果に対し人畜への毒性は比較的低い、いわゆる「選択毒性」を示し、これはマラチオンを加水分解して解毒するカルボキシエステラーゼを哺乳類はもつが昆虫はもたないためである。

問 1 (a)-(d)のうち、正しい内容を述べているものはどれか、すべて選び、記号で答えよ。

問 2 (a)-(d)のうち、誤りを含むものすべてについてそれぞれ、どのような誤りであるかを具体的に説明せよ。

E. 食品とアレルギーに関して、下記の問いに答えよ。

食品によって引き起こされるアレルギー(様)症状には、① 免疫反応を介する「食物アレルギー」と、免疫反応を介さない「アレルギー様食中毒」がある。食物アレルギーによる健康被害の予防のため、② 発症数や重篤度に基づいて規定された 8 品目(特定原材料)は、食品への表示が法律で義務付けられている。

問 1 下線部①について、それぞれの症状発症過程を記述し、両者の違いを説明せよ。

問 2 下線部②に含まれる食品原材料 8 品目のうち、以下の記述(a), (b)に該当する品目をそれぞれ 1 つ答えよ。

- (a) 特に乳幼児期の食物アレルギーの原因食物として最も頻度が高いもの
- (b) アレルギー原因となる木の実類の中でも近年症例数が増加しており、2023 年に「特定原材料に準ずるもの」(表示推奨)から「特定原材料」(表示義務)に格上げされたもの

薬理学

問A～Fに答えよ。ただし、下欄の薬物群の各薬物名は問A～Fを通して1回のみ使用できる。

- A. 血管拡張作用を有し、高血圧あるいは狭心症の治療に用いられる薬物として最も適切なものを下欄の薬物群から4つ選択し、それら薬物が血管を拡張させる作用機序を、作用標的となる受容体や酵素、イオンチャネルなどを示しつつ説明せよ。
- B. 全身性あるいは局所的な鎮痛作用を有する薬物として最も適切なものを下欄の薬物群から4つ選択し、各薬物の作用機序を、作用標的となる受容体やイオンチャネル、トランスポーターを示しつつ説明せよ。
- C. 神経変性疾患の治療に用いられる薬物として最も適切なものを下欄の薬物群から4つ選択し、各薬物の適応症（アルツハイマー型認知症、パーキンソン病 など）と作用機序を、作用標的となる受容体や酵素などを示しつつ説明せよ。
- D. 精神疾患の治療に用いられる薬物として最も適切なものを下欄の薬物群から4つ選択し、各薬物の適応症（統合失調症、うつ病 など）と作用機序を、作用標的となる受容体やトランスポーターなどを示しつつ説明せよ。
- E. 催眠薬あるいは抗てんかん薬として用いられる薬物として最も適切なものを下欄の薬物群から4つ選択し、各薬物の適応症（不眠症、てんかん患者の部分発作 など）と作用機序を、作用標的となる受容体やイオンチャネルなどを示しつつ説明せよ。
- F. 消化器疾患あるいは泌尿器疾患の治療に用いられる薬物として最も適切なものを下欄の薬物群から4つ選択し、各薬物の適応症（胃・十二指腸潰瘍、過活動膀胱における尿意切迫感 など）と作用機序を、作用標的となる受容体を示しつつ説明せよ。

薬物群

アムロジピン	アリピプラゾール	イストラデフィリン	エスシタロプラム
エスゾピクロン	ガランタミン	スボレキサント	タペンタドール
タリペキソール	トルテロジン	ニザチジン	ニトログリセリン
バルサルタン	ピレンゼピン	フェンタニル	プレガバリン
ミラベグロン	ミルタザピン	メマンチン	ラモトリギン
リシノプリル	リスペリドン	レベチラセタム	ロピバカイン

薬 剤 学

(問題は3ページある)

A. 薬物の生体膜輸送、代謝および分布に関する以下の問いに答えよ。

1. 薬物の生体膜輸送について、(1)～(3)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) 単純拡散はFickの法則に従い、その透過速度は膜の表面積に反比例する。
 - (2) 能動輸送はトランスポーターを介して起こるが、単純拡散および促進拡散にはトランスポーターは関与しない。
 - (3) 弱酸性薬物の単純拡散では、pHが上昇すると分子形分率が低下して、透過係数が低下する。

2. 薬物の代謝に関する以下の記述について、(1)～(3)の設問に答えよ。

生体内での薬物代謝は第Ⅰ相反応と第Ⅱ相反応の2段階で行われる。第Ⅰ相は(ア)、(イ)および(ウ)反応、第Ⅱ相は(エ)反応が含まれる。(a)イリノテカン[®]は、(ウ)反応により活性代謝物へ変換され抗腫瘍効果を発揮するが、その活性代謝物は(エ)反応を受けて不活化される。

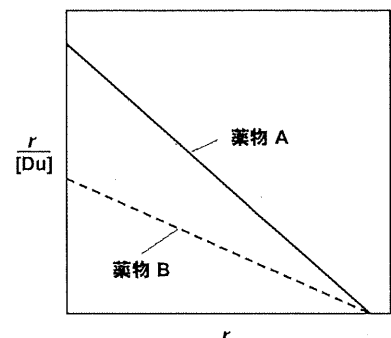
シトクロムP450 (CYP) は(ア)反応を担う代表的な代謝酵素であり、主に肝臓の(オ)に存在する。CYP (カ) による代謝寄与が高い薬物として、プロトンポンプ阻害薬オメプラゾールや抗血小板薬クロピドグレルが知られている。(b)クロピドグレルはCYP (カ) により代謝され、活性代謝物となることで抗血小板作用を発揮する。肝臓以外では小腸が重要な代謝臓器となっており、小腸に存在する代表的なCYPの分子種としてCYP (キ) が挙げられる。

- (1) (ア)～(キ)に当てはまる語句を記せ。ただし、(カ)および(キ)にはCYPの分子種を記せ。
- (2) 下線部(a)に関連して、(ウ)および(エ)反応に関与する酵素を答えよ。
- (3) 下線部(b)に関連して、未変化体には活性がなく代謝されて初めて薬理作用を発揮する薬物の総称を答えよ。また、CYP (カ) には酵素活性を低下させる遺伝子変異が知られている。その遺伝子変異を有する患者では、クロピドグレルの薬理効果にどのような影響があるか、説明せよ。

3. 薬物の分布に関する以下の記述について、(1)および(2)の設問に答えよ。

薬物Aと薬物Bの(a)血漿タンパク質に対する結合はLangmuir式に従い、右図に示す直線が得られた。

ただし、 $[Du]$ は非結合形薬物濃度、 r は血漿タンパク質1分子当たりの結合形薬物分子数とする。



- (1) 下線部(a)に関連して、薬物の血漿タンパク結合において重要な役割を果たしている代表的な血漿タンパク質を1つ答えよ。

(2) 次のうち正しい記述はどれか、(ア)～(エ)のうち記号をすべて選べ。

- (ア) この図はScatchard plotとよばれる。
- (イ) 薬物Aと薬物Bの結合部位数は等しい。
- (ウ) 薬物Aの方が薬物Bよりも結合定数は大きい。
- (エ) 薬物Aと薬物Bが同じ部位に結合する場合、薬物Aは薬物Bの結合を競合的に阻害する。

(次ページに続く)

B. 薬剤の物理化学的特性に関する次の問いに答えよ。

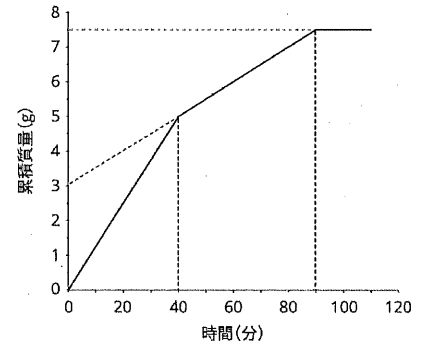
1. 粉体の粒子径測定に関する下記の (1)～(4) の測定法の原理を、選択肢 a～g より選べ (重複可).
解答は記号で記載すること。

(1) コゼニー・カーマン法 (2) コールカウンター法 (3) BET 法 (4) 光学顕微鏡法

【選択肢】

a 沈降速度 b 吸着 c X線の散乱 d 透過性 e 計数 f ふるい g 湿潤熱

2. 大小 2 種類の粒子径を有する同一物質の混合粒子の質量を、分散沈降法による沈降天秤を用いて測定したところ、右図に示す結果を得た。結果より、大粒子と小粒子の粒子径比は (h) : (i) であり、質量比は (j) : (k) であった。(h)～(k) に当てはまる数字を答えよ。



3. レオロジーに関する下記の文章を読み、問いに答えよ。

化粧品の乳液やクリームなどは (ア) 流体であり、せん断応力が大きくなるとともに見かけの粘度が低下する (イ) 流動を示すことが多い。(イ) 流動は濃厚な高分子溶液においてみられる。

(1) (ア) と (イ) に当てはまる語句を答えよ。

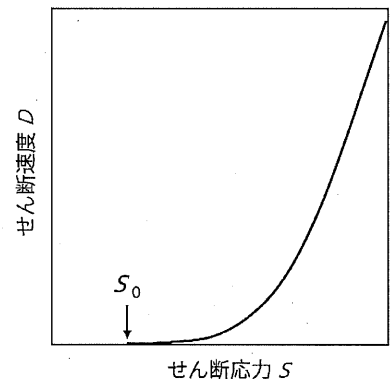
(2) 右図は (イ) 流動のレオグラムを示している。図内の S_0 は何か、答えよ。

(3) 下線の濃厚な高分子溶液に該当するものを以下の選択肢より 1 つ選べ。

【選択肢】

a アルコール b 60%デンプン懸濁液
c 1%メチルセルロース d 3%アルギン酸ナトリウム

(4) (ア) 流動では、せん断応力を加えてせん断速度を大きくするレオグラムと、せん断速度を小さくするレオグラムが一致しないことがある。この現象を何というか、答えよ。



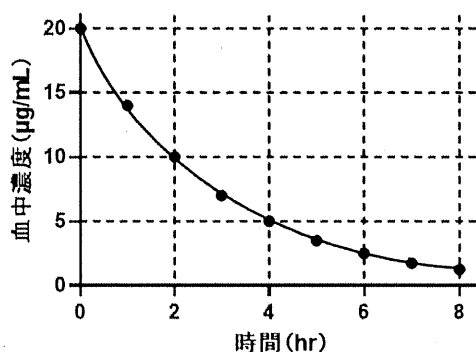
4. 分散系に関する下記の文章を読み、(ア)～(カ) に当てはまる語句を答えよ。

液相中に固体が分散している分散コロイドを (ア) と呼び、日本薬局方で (ア) を用いた製剤を (イ) と呼んでいる。また、液相中に液滴が分散している分散コロイドは (ウ) と呼ばれ、日本薬局方で (ウ) を用いた製剤を (エ) と呼んでいる。他にも、界面活性剤や両親媒性の高分子から形成されるミセルは (オ) コロイドと呼ばれる。(ウ) やミセルは、薬物を搭載することで薬物放出制御や標的部位への送達などを目的とした (カ) としても利用されている。

(次ページに続く)

C. 薬物の体内動態に関する以下の問いに答えよ。ただし、いずれの薬物もその体内動態は線形 1-コンパートメントモデルに従うものとする。

1. 右の図は、ある薬物 A を 200 mg で急速静脈内投与した時の血中濃度の時間推移を示したものである。必要に応じて $\ln 2 = 0.693$ を使用し、以下の問いに答えよ。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) 薬物 A の全身クリアランスを求めよ。
- (2) 薬物 A を 100 mg で急速静脈内投与した時の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を求めよ。
- (3) 薬物 A を 50 mg/hr の一定速度で静脈内に投与して少なくとも定常状態になるまで投与し続けた場合、投与開始 2 時間後の血中濃度を求めよ。
- (4) 薬物 A を 150 mg で経口投与した時の AUC は $20.0 \text{ mg} \cdot \text{hr/L}$ であった。薬物 A を 12 時間ごとに経口投与して定常状態における平均血中濃度を 800 ng/mL としたい場合、適切な投与量を求めよ。

2. 以下の文から正しいものを全て選べ。

- ア. 薬物の組織分布が平衡に達した時、薬物のタンパク非結合率は血漿中と組織中で等しい。
- イ. 心拍出量の増加により、肝クリアランスは低下する。
- ウ. 血漿中でのタンパク結合が阻害されると、肝クリアランスは低下する。
- エ. 投与した薬物の全てが腎排泄により消失する時、この薬物の腎クリアランスはクレアチニンクリアランスとほぼ等しい。
- オ. 経口投与した薬物の分布容積が増大した場合、最高血中濃度到達時間は遅延する。
- カ. 経口投与した薬物の消失速度定数が低下した場合、最高血中濃度到達時間は遅延する。

3. ある疾患の患者において、薬物 B の肝クリアランスが $1/3$ に低下したが腎クリアランスは 2 倍に増大した。この患者に対し、正常時に 100 mg を静脈内投与した時の 0.8 倍の AUC を得るためには、疾患時は何 mg の薬物 B を投与すれば良いか求めよ。ただし、静脈内に投与した薬物 B は肝代謝と腎排泄のみで消失し、正常時の肝クリアランスは全身クリアランスの 90% であるとする。単位および計算過程も明記すること。