

令和8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〕

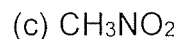
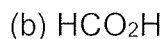
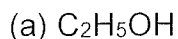
解答上の注意

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3ページある)

A. 次の各問に答えよ.

1. 以下の分子の構造を Lewis 構造式で記せ.



2. Cyclohexene を Br_2 で臭素化して得られる生成物の IUPAC 名を, 立体化学が分かるように英語で記せ.

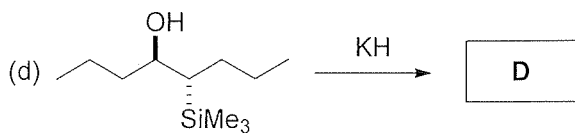
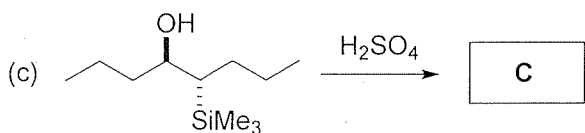
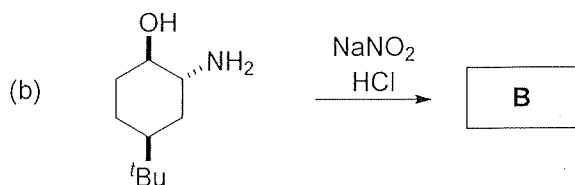
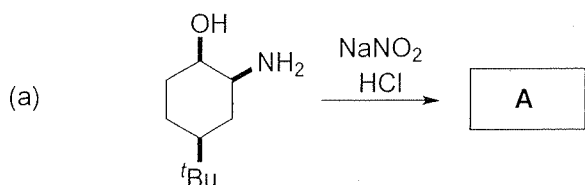
3. C_3H_9N の分子式をもつ化合物のうち, 最も塩基性の高いものの構造を記せ.

4. C_8H_{10} の分子式をもつ芳香族化合物のうち, 1H NMR において 2 本の 1 重線が 3 : 2 の積分比で観測されるものの構造を記せ.

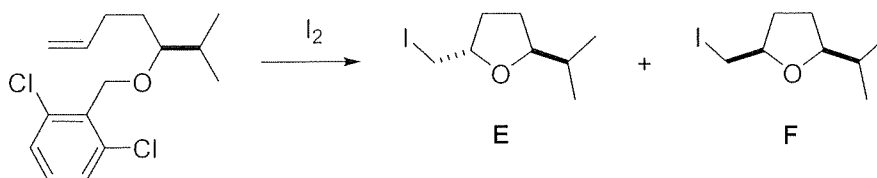
5. $C_3H_4Cl_2$ の分子式をもつ化合物の構造異性体をすべて記せ(光学異性体は考慮しなくてよい).

B. 次の各問に答えよ.

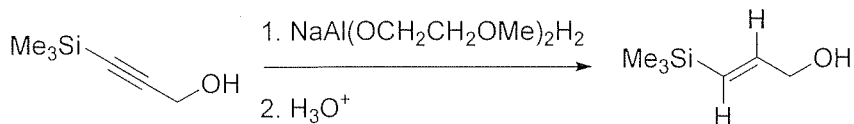
1. 以下の反応の主生成物の構造を立体化学がわかるように記せ.



2. 以下の反応は, 化合物Fを主生成物として与える. その理由を説明せよ.



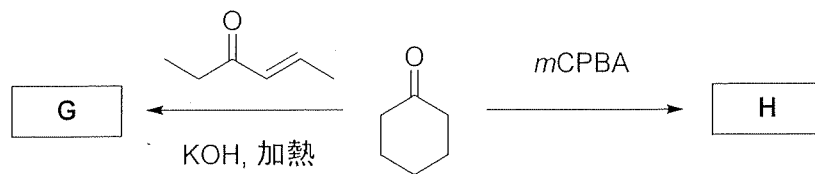
3. 以下の反応の反応機構を示せ.



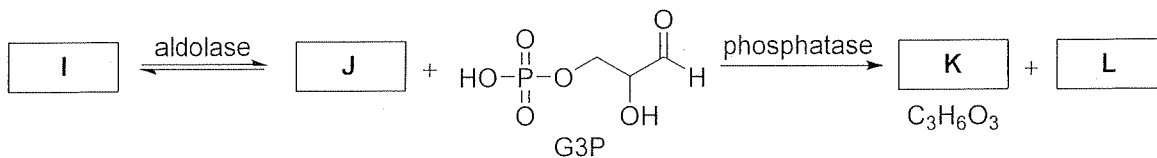
(次ページに続く)

C. 次の各問に答えよ。

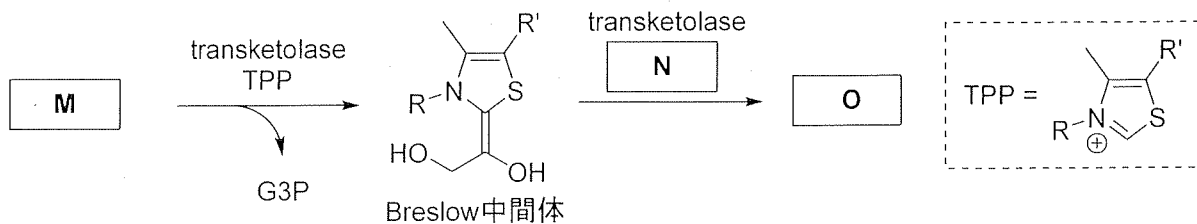
1. 以下の反応によって生じる化合物GとHの構造を記せ。



2. ビスリン酸化されたケトースIをアルドラーゼで処理したところ逆アルドール反応が進行し、モノリン酸化化合物Jとグリセルアルデヒド-3-リン酸 (G3P) が生じた。これらをホスファターゼで処理したところ、化合物Jからは $C_3H_6O_3$ の分子式をもつ化合物Kが、G3Pからは化合物Lがそれぞれ得られた。化合物I~Lの構造を記せ。ただし、立体化学は考慮しなくてよい。



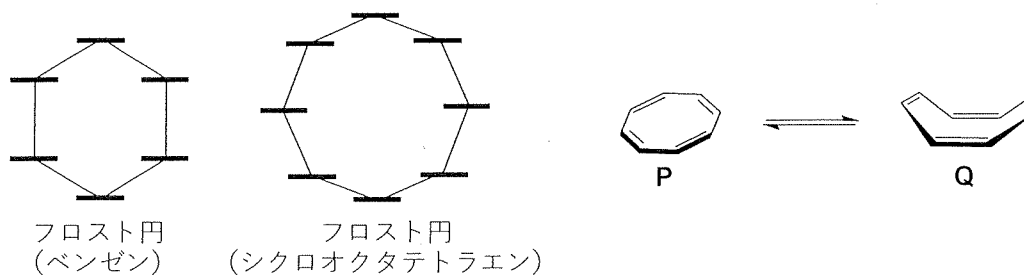
3. チアミンニリン酸 (TPP) 依存性のトランスケトラーゼは、リン酸化したケトースMからG3PとBreslow中間体を生じる。Breslow中間体はリン酸化したアルドースNと反応し化合物Oを生じる。化合物MとNは異性体の関係にある。化合物M~Oの構造を記せ。ただし、立体化学は考慮しなくてよい。



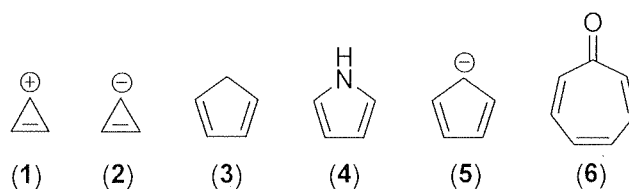
(次ページに続く)

D. 次の各問に答えよ.

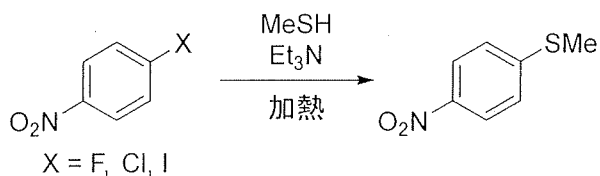
1. p 軌道が規則的に環状に並んで結合している分子軌道のエネルギー準位は、フロスト円と呼ばれる π 分子軌道のエネルギー準位図で予測することができる. 以下に示したベンゼンとシクロオクタテトラエンのフロスト円の図に、電子を示す矢印を加えてフロスト円を完成させよ. また、シクロオクタテトラエンの立体配座として、P、Q のどちらがより安定かを、フロスト円に基づいて説明せよ.



2. 以下の化合物 (1) ~ (6) を、芳香族化合物、非芳香族化合物、反芳香族化合物に分類せよ.

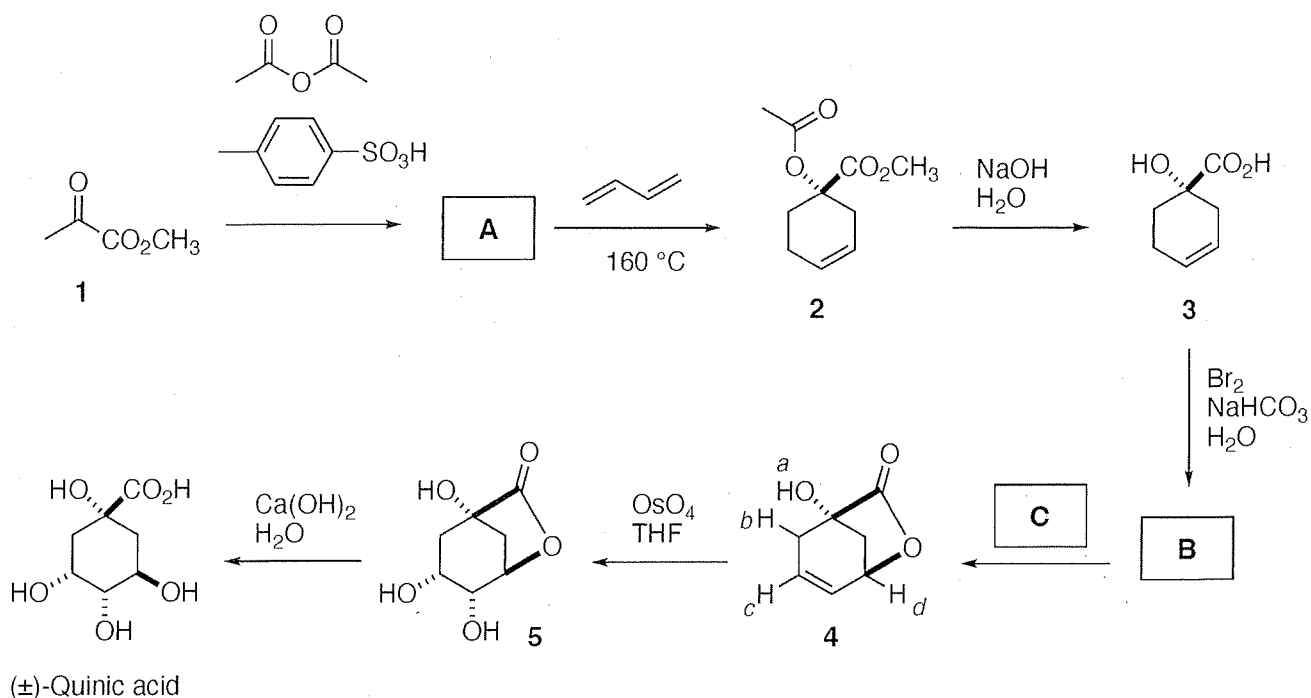


3. 以下の反応について $X = F$ のときの反応機構を示せ. またこの反応が起こりやすい順に置換基 X (F, Cl, I) を並べ、反応機構に基づいてその理由を説明せよ.



有機化学Ⅱ（反応と合成）（問題は3ページある）

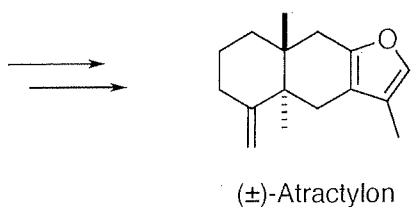
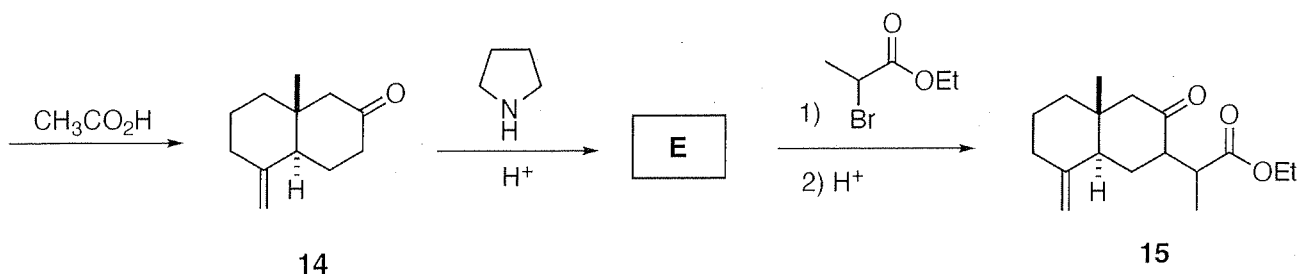
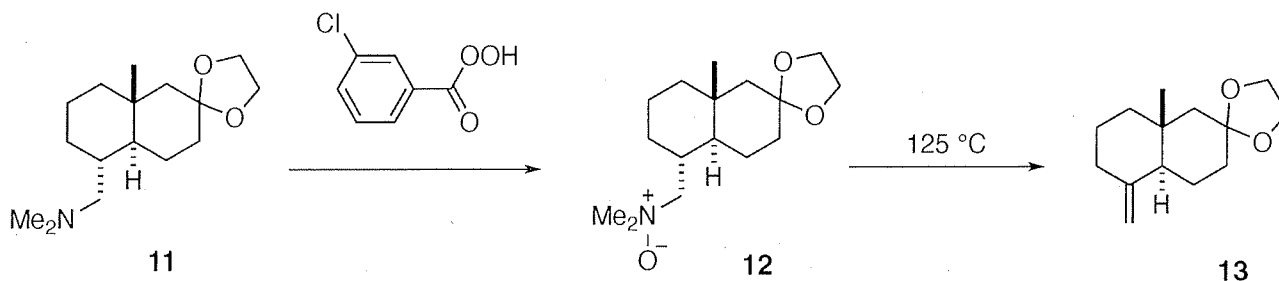
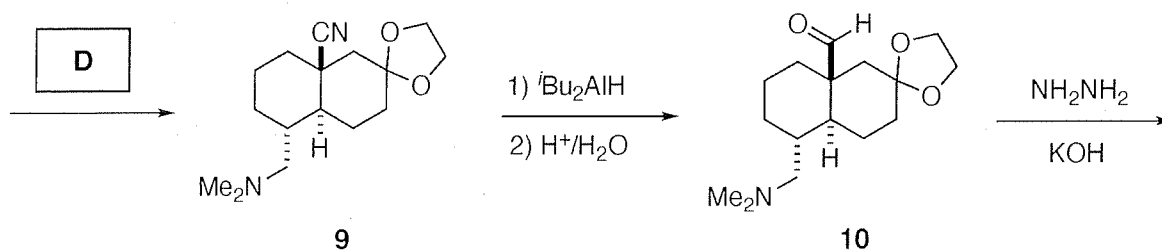
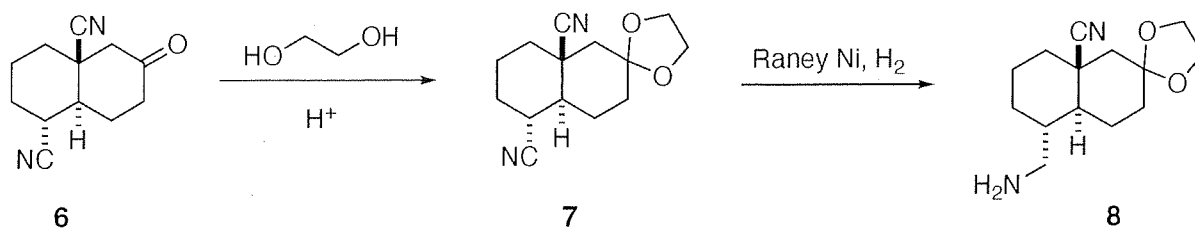
A. (±)-Quinic acid の合成について、次の各問に答えよ。



1. A の構造式を記せ。
2. 2 から 3 へ変換後、3 を単離する際の実験操作において、3 を有機溶媒で抽出したい。反応終了後にどのような操作をすべきかを述べよ。
3. B の構造式を記せ。また、3 から B が生成する際の反応機構を記せ。
4. B から 4 を合成する際に必要な試薬 C を答えよ。
5. CDCl_3 (δ 7.26) 中における 4 の ^1H NMR スペクトルを測定したところ、構造式中の a-d の水素原子に対応するピークが以下の化学シフトで観察された。a-d がどのピークに対応するか記せ。
 ① 2.8 ppm ② 3.9 ppm (重水置換で消失) ③ 4.8 ppm ④ 6.1 ppm
6. 4 から 5 へのシスジオール化は立体選択的に進行する。その理由を述べよ。
7. 酸素原子をすべて同位体 ^{18}O に置換した 1 を用いて合成をおこなった。(±)-Quinic acid の構造式を記し、 ^{18}O が導入され得る酸素原子に*印をつけよ。

（次ページに続く）

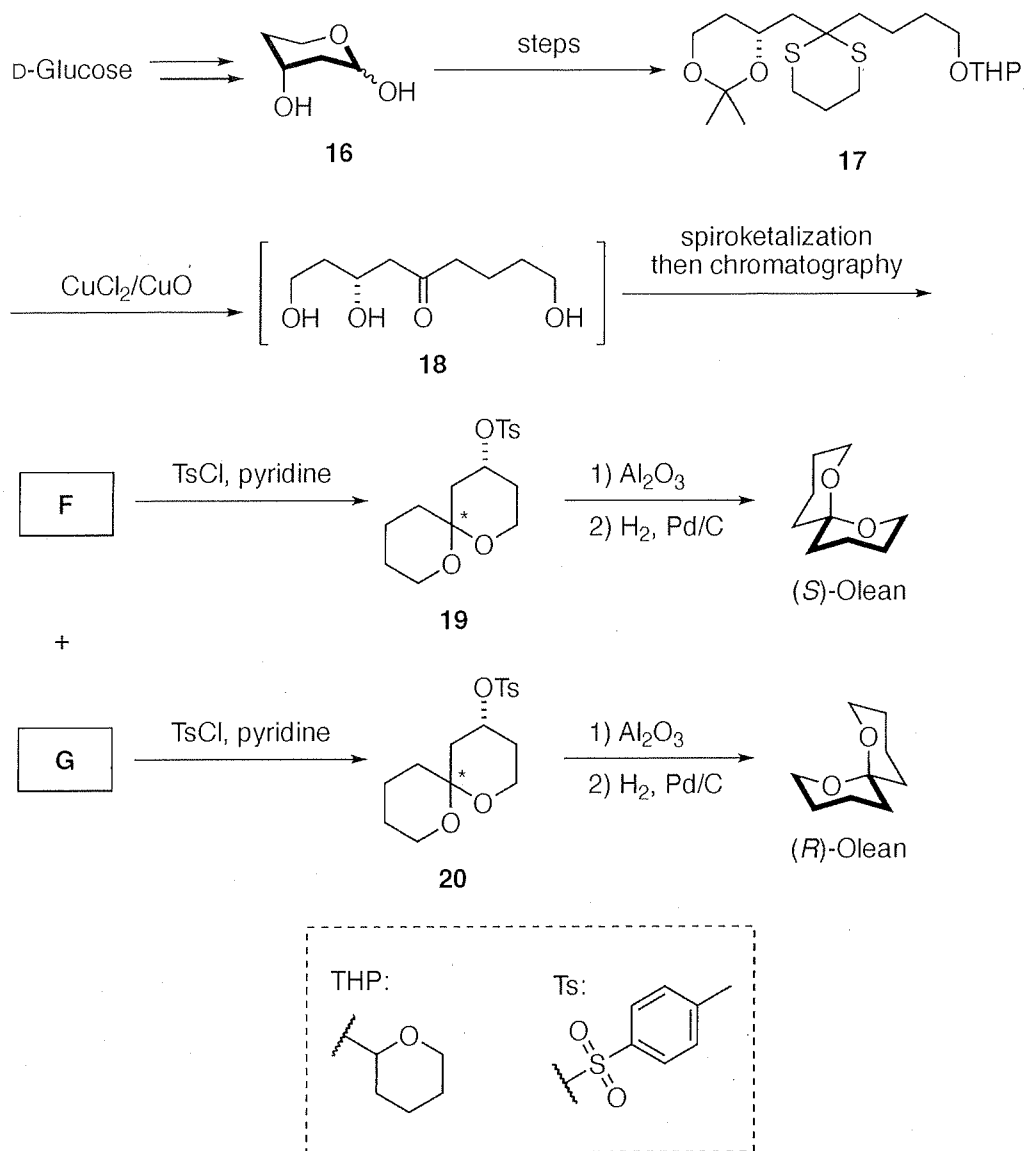
B. (±)-Atractylon の合成について、次の各問に答えよ。



- 6 から 7 の反応機構を記せ。
- 試薬 D を記せ (試薬は一つとは限らない)。
- 10 から 11 の反応機構を記せ。
- 12 から 13 の反応機構を記せ。
- E の構造式を記せ。

(次ページに続く)

C. 軸不斉を持つ天然物 (S)- および (R)-Olean の合成について、次の各問に答えよ。



- 16** から **17** 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。
- F** と **G** の構造式を記せ。(S)-および(R)-Olean の構造式に倣い、六員環いす型配座を用いて立体化学も明示すること。なお、**19** と **20** は互いにジアステレオマーの関係にある。
- F** と **G** の生成比は 3.5:6.5 であった。**G** が優先して生成する理由を答えよ。
- (S)-Olean の構造式においては、二つの六員環いす型配座からなる立体配座が三種類存在する (上に図示した構造はそのうちの一つである)。上に図示した構造を含む三種類の立体配座を記し、熱力学的に安定な順番に並べ、その順序になる理由を答えよ。

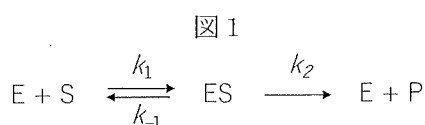
A. タンパク質に関する以下の問いに答えよ。

- タンパク質は様々な翻訳後修飾を受ける。たとえば、血液凝固カスケードにおいて働くプロトロンビン中の(1)残基は、ビタミン(2)依存的にγ-カルボキシ化を受ける。また、タンパク質の中には糖鎖修飾を受けるものがある。インフルエンザウイルスは、レクチンの1種である(3)を介して標的細胞のタンパク質あるいは脂質中の糖である(4)と結合する。オセルタミビルやザナミビルは、(4)を除去するウイルス酵素である(5)を阻害することで、感染細胞からのウイルスの放出を阻害する抗インフルエンザ薬である。
- タンパク質の一次構造の決定では、タンパク質を特定のプロテアーゼで切断して生じたペプチドのアミノ酸配列を、質量分析法や(6)により解析する。(6)は、フェニルイソチアネートによって標識したアミノ末端のアミノ酸残基を1つずつ切り出して配列を決定する手法である。
- セリンプロテアーゼファミリーに属するキモトリプシンによる触媒では、57番目のヒスチジン残基が195番目のセリン残基からプロトンを引き抜くことで生じる(7)イオンが、ペプチド結合のカルボニル炭素を求核攻撃する。生じた四面体型中間体はキモトリプシンの(8)と呼ばれる領域により安定化される。キモトリプシンは芳香族アミノ酸残基や(9)残基のC末端側のペプチド結合を切断する。同じセリンプロテアーゼファミリーに属するトリプシンは、キモトリプシンと異なる基質特異性を示す。

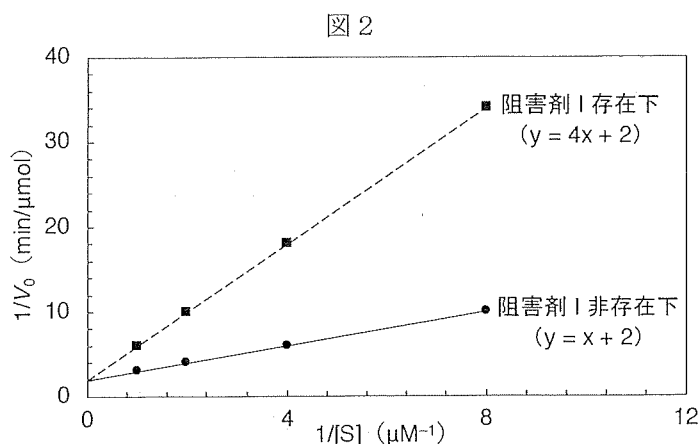
- 文中の(1)～(9)にあてはまる最適な語句を記せ。
- 下線部①の一つであるユビキチン化(ポリユビキチン化)を受けるアミノ酸残基の名称を記せ。また、そのアミノ酸の生理的pHにおける電荷を考慮した構造を記せ。
- 下線部②に関して、プロトロンビンがγ-カルボキシ化されることの生理的意義を説明せよ。
- 下線部③に関して、トリプシンが切断のために認識するアミノ酸残基の名称を2つ記せ。また、トリプシンがこれらのアミノ酸残基を含む配列を基質とすることができる基質ポケットの特徴についてキモトリプシンとの違いを含めて説明せよ。

B. 反応速度論に関する以下の問いに答えよ。

図1に示すような酵素反応を考える。酵素Eの反応の初速度 V_0 ($\mu\text{mol}/\text{min}$)を、阻害剤Iの非存在下あるいは存在下 ($100\ \mu\text{M}$)において、基質Sの濃度[S] (μM)を変えて測定する実験を行った結果、図2のようなラインウィーバー・バークプロットが得られた。実線は阻害剤Iの非存在下、点線は阻害剤Iの存在下におけるプロットの近似直線とその式を表す。なお、この酵素反応はミカエリス・メンテンモデルに従うものとする。



E: 酵素
S: 基質
ES: 酵素-基質複合体
P: 生成物
 k_1, k_{-1}, k_2 : 速度定数



ミカエリス・メンテンの式は最大速度 V_{max} 、基質濃度[S]、ミカエリス定数 K_m を用いて、 $V_0 = (1)$ と表される。阻害剤I非存在下における酵素Eの基質Sに対する最大速度 V_{max} の値は(2) $\mu\text{mol}/\text{min}$ 、ミカエリス定数 K_m の値は(3) μM である。一方、 $100\ \mu\text{M}$ の阻害剤I存在下における酵素Eの基質Sに対する見かけ上の最大速度 V'_{max} の値は(4) $\mu\text{mol}/\text{min}$ 、見かけ上のミカエリス定数 K'_m の値は(5) μM であることから、この阻害剤の阻害様式は(6) 阻害であることが分かる。

(次ページに続く)

得られた結果から、阻害剤 I の阻害定数 K_i を算出することができる。酵素 E の濃度を $[E]$ 、阻害剤 I の濃度を $[I]$ 、酵素 E-基質 S 複合体の濃度を $[ES]$ 、酵素 E-阻害剤 I 複合体の濃度を $[EI]$ とすると、 $K_m = [E] \cdot [S] / [ES]$ (式①)、 $K_i = [E] \cdot [I] / [EI]$ (式②) と表される。酵素 E の全濃度 $[E]_T = [ES] + [E] + [EI]$ (式③) であり、式①と式②より $[E]$ と $[EI]$ をそれぞれ K_m 、 K_i 、 $[ES]$ 、 $[S]$ 、 $[I]$ を用いて表すと、 $[E] = (7)$ 、 $[EI] = (8)$ となる。これらを式③に代入すると、 $[E]_T = [ES] + K_m \cdot [ES] / [S] \cdot (9)$ となる。この式を $[ES]$ について解くと、 $[ES] = [E]_T \cdot [S] / (10)$ (式④) が得られる。 $V_0 = k_2 \cdot [ES]$ 、 $V_{max} = k_2 \cdot [E]_T$ であることから、式④は $V_0 = V_{max} \cdot [S] / (10)$ となる。この式を (1) のミカエリス・メンテンの式と比較すると、阻害剤 I 存在下における見かけ上のミカエリス定数 K_m は、 K_m 、 K_i 、 $[I]$ を用いて $K_m' = (11)$ (式⑤) と表されることがわかる。式⑤より、この実験に用いた阻害剤 I の阻害定数 K_i は (12) μM となる。

- 文中の (1) から (12) にあてはまる最適な語句、数値あるいは数式を記せ。ただし、(12) は小数点以下を四捨五入して整数で記せ。
- ミカエリス定数 K_m は、 V_0 が最大速度 V_{max} の半分になるときの基質濃度と等しいことを示せ。

C. 代謝に関する以下の問いに答えよ。

- 解糖系における 10 の反応のうち、7 つは可逆反応であるため、糖新生でもその逆反応が使用され、正反応/逆反応とも同じ酵素が反応を触媒する。残りの 3 つは不可逆反応であり、解糖系独自の反応と酵素が使用される。一般的に不可逆反応を触媒する代謝酵素は制御を受ける。解糖系における不可逆反応を触媒する 3 つの酵素は解糖系の上流から下流の順に (1)、(2)、(3) である。①このうち、解糖系にとって最も重要な制御は (2) が受ける。(2) の制御のうち、(4) による活性促進は細胞内のエネルギー不足を解消させるためのものである。また、肝臓の (2) は (5) によって活性が抑制される。この場合、(5) は細胞内での生合成に必要な構成要素の量の指標である。(2) の反応によって、(6) は (7) へ変換される。一方、糖新生において (7) を (6) へ変換する酵素は (8) である。
- 脂肪酸合成の律速段階を触媒する酵素である (9) も (4) と (5) によって制御される。(4) はプロテインキナーゼである (10) の活性を上昇させ、(9) をリン酸化して不活性化させる。(5) は (9) の活性を促進させる。(9) はアセチル CoA を (11) へ変換する反応を触媒する。脂肪酸合成はサイトゾルで行われるが、脂肪酸の前駆体であるアセチル CoA は主にミトコンドリアで産生される。たとえば、解糖系で生じた (12) はサイトゾルからミトコンドリアへ運ばれ、(13) によってアセチル CoA へと変換される。また、アセチル CoA は脂肪酸の β 酸化によっても産生される。これらのアセチル CoA が (9) の基質として使用されるためにはミトコンドリアからサイトゾルへ輸送される必要がある。しかし、ミトコンドリア内膜にはアセチル CoA を輸送するトランスポーターが存在しないため、一旦アセチル CoA はミトコンドリア内でオキサロ酢酸との縮合によって (5) へと変換後、(5) の状態でサイトゾルへ輸送され、オキサロ酢酸とアセチル CoA へ戻る。生じたオキサロ酢酸はリンゴ酸を経て (12) へと変換される。このリンゴ酸から (12) への変換過程では NADPH が産生され、脂肪酸合成において利用される。一方、②脂肪酸合成にはこの NADPH だけでは足りず、不足分は主に (14) 回路から供給される。
- 解糖系の最後の反応は (3) によって触媒され、(15) が (12) へと変換される。一方、糖新生では (12) は直接 (15) へ変換されず、オキサロ酢酸を介して変換される。

- 文中の (1) ~ (15) にあてはまる最適な語句を記せ。
- 下線部 ① に関して、なぜ解糖系における最も重要な制御ポイントが最上流の (1) の反応ではなく、(2) の反応であるのか、その理由を (1) の反応であった場合の問題点を踏まえて説明せよ。
- 下線部 ② に関して、不足の理由を脂肪酸合成における反応 (1 サイクル当たり 4 つの反応によって構成) を考慮に入れて説明せよ。

D. 以下の問いに答えよ。

- ATP が高いリン酸基転移ポテンシャルをもつ理由を説明せよ。
- Peter Mitchell の化学浸透圧説を基に酸化的リン酸化によってエネルギーを生み出す機構を簡潔に説明せよ。
- アセチル CoA に由来するケトン体について、ケトン体に含まれる化合物の名称、ケトン体の産生が上昇する条件について簡潔に説明せよ。

A. 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) 大腸菌では恒常的にゲノムの全ての遺伝子が発現している.
- 2) 細菌のオペロンの中には、複数のタンパク質が1本の mRNA として転写されるものがある.
- 3) 細菌の mRNA ではオペレーター配列が核外輸送を制御している.
- 4) 真核生物では多くの場合、RNA ポリメラーゼがエンハンサーに結合することで転写が開始する.
- 5) 真核生物のエピジェネティックな仕組みでは、DNA の修飾は娘細胞に受け継がれるが、ヒストンの修飾は受け継がれない.

2. 原核生物の mRNA と比較したときの真核生物の mRNA の特徴を3つ説明せよ.

B. 以下の問い1, 2に答えよ.

1. 以下の文章の下線部の正誤を判定し、誤りがある場合は正しい用語を示せ.

- 1) リボソームが終結コドンに到達するとそれらを認識する tRNA が取り込まれてペプチド鎖の放出を促す.
- 2) 原核生物では原則として最も 5' 側にある AUG コドン から翻訳が始まる.
- 3) 伸長反応においてペプチジル基転移反応 (新しいペプチド結合を形成させる反応) を触媒しているのは リボソーム RNA である.
- 4) tRNA のなかには 複数のコドン を認識するものがある.
- 5) 真核生物 において転写中の mRNA は翻訳されない.

2. 翻訳開始には、開始コドン AUG を認識する専用のメチオニン tRNA (iMet-tRNA) が使われるが、翻訳の伸長段階で AUG を認識する際には、異なる種類のメチオニン tRNA (eMet-tRNA) が使われる。このように、同じ AUG コドンに対して異なる tRNA が使われる理由について、iMet-tRNA と eMet-tRNA の構造的・機能的違いを踏まえながら、リボソーム小サブユニット、A サイト、P サイト、ペプチジル tRNA、アミノアシル tRNA などの用語を用いて説明せよ。

(次ページに続く)

C. 以下の問い1, 2に答えよ.

1. 以下の文章の下線部の正誤を判定し, 誤りがある場合は正しい用語を示せ.

- 1) ヒトやマウスのゲノムで見られるシトシンの5'位のメチル化はCG配列に見られることが多い.
- 2) ヒトゲノム中に大量に存在するAlu配列はレトロウイルスである.
- 3) DNA複製では, プライマーRNAがDNAリガーゼによって除去される.
- 4) DNA誤対合修復機構は, 塩基の不对合箇所において鋳型鎖を選択的に切断して修復する.
- 5) テロメア伸長反応を司るテロメラーゼは逆転写酵素である.

2. 以下はある一本鎖DNAの一部の配列である.

5' -...AACTTCAGTCGCAGACTGTCAATGAAGGGGTCATTC...-3'

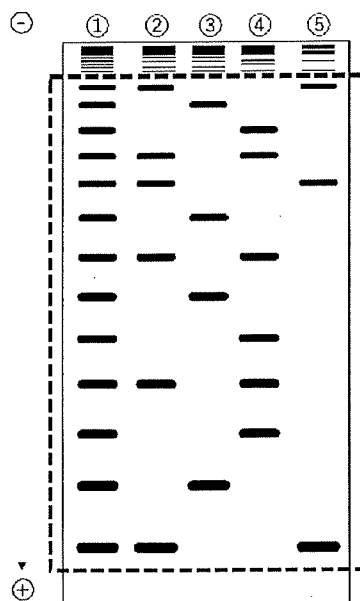
このDNA配列を確認するために放射性同位体で標識した合成オリゴDNA

(5'-GACCCCTTCATTGAC-3')をプライマーとして用い, ジデオキシ法でその配列を決定することを試みた. しかし, 実験の過程で反応の際に添加したジデオキシリボヌクレオチド(ddNTP)の種類がわからなくなった.

上記のDNA配列は正しいものとして, 下の泳動結果の模式図から, ②~⑤のレーンの反応で添加したddNTPを特定し記入せよ.

ただし, レーン①の反応では四種類全てのddNTPを添加したことはわかっており, ②~⑤については, 1つの反応に複数のddNTPを添加した可能性もある.

また, 泳動結果の陰極に近い部分は, バンドを正確に同定できなかったため, 泳動結果中の点線枠内の結果を参考に答えること.



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。

細胞の内部には、それぞれ特定の機能を持つオルガネラが厳密に区画化されている。植物細胞に存在する

(ア)は、光エネルギーを利用して光合成を行う主要なオルガネラである。このオルガネラへのタンパク質輸送は、まず外膜と内膜の二重膜を横切って内部の(イ)へと運ばれる。さらに、一部のタンパク質は光合成の場となる(ウ)の内部へと輸送される。ミトコンドリアは細胞のATP生産を担う主要なオルガネラであり、内膜は(エ)と呼ばれるひだ状の構造を形成する。ミトコンドリアは独自の(オ)と(カ)を持つが、その機能に必要なタンパク質の多くは細胞質で合成され、ミトコンドリア内の特定部位へ輸送される。ペルオキシソームは(キ)で囲まれたオルガネラで、脂肪酸の β 酸化や、ミエリンのリン脂質に最も多く含まれる(ク)の生合成の初期反応や、有害な(ケ)の分解を行う。特に、(ケ)の分解には(コ)という酵素が重要な役割を果たす。

問1. 文中の(ア)～(コ)にそれぞれ最適な語句を記入せよ。

問2. 核と細胞質間の物質輸送は、核膜孔複合体を通して厳密に制御されている。特定のタンパク質が核内へ、または核外へと輸送されるメカニズムを、Ran GTPaseの役割を含めて説明せよ。

問3. ミトコンドリアやペルオキシソームに輸送されるタンパク質は、小胞体(ER)を経由せずに細胞質から直接運ばれる。これらのタンパク質がどのようにそれぞれのオルガネラへと識別され、輸送されるかを、そのメカニズムに関わる主要な要素(例：シグナル配列、輸送装置)を挙げ、説明せよ。

B. 次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

細胞外分泌やゴルジ体、リソソームへ向かうタンパク質は小胞体(ER)内腔へ運ばれる。リボソームで合成されるポリペプチド鎖先端の(ア)が(イ)に認識されると、ER膜上の転送装置へ導かれる。ERを出たタンパク質は(ウ)被覆小胞によりゴルジ体へ輸送される。リソソームへ送る加水分解酵素には(エ)が付加され、これが(エ)受容体により認識され輸送小胞に積み込まれる。小胞と標的膜の特異的融合は、小胞膜の(オ)と標的膜の(カ)からなるタンパク質群が担う。単量体GTPaseである(キ)も輸送特異性に重要である。細胞外物質を取り込む(ク)は、(ケ)被覆小胞により行われ、取り込まれた物質は初期(コ)、後期(コ)を経てリソソームで分解される。

問1. 文中の(ア)～(コ)にそれぞれ最適な語句を記入せよ。

問2. ER内で誤って折りたたまれたタンパク質が蓄積した場合、細胞はどのような応答を引き起こし、その蓄積を解消しようとするか。方法を2つ説明せよ。

問3. 問2に関連し、蓄積が解消できない場合に細胞はプログラム細胞死の1つであるアポトーシスを誘導する。この時起こるアポトーシス誘導機構について、「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。

問4. 下線部に関して、リソソーム内部の加水分解酵素が輸送小胞から細胞質に漏れ出したとしても、細胞への被害が少ない主な理由を説明せよ。

(次ページに続く)

C. 次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

組織は単に細胞が集まったものではなく、細胞の外には細胞外マトリックス (ECM) と呼ばれる複雑な分子ネットワークが存在している。ECM の成分は組織の種類によって異なり、その組成が各組織の性質や働きに深く関係している。ECM を構成する主なタンパク質には、真皮や腱などの結合組織で主要な繊維状構造を形成する (ア)をはじめ、①エラスチン、結合組織で細胞接着を仲介するフィブロネクチン、基底膜の主要構成成分である (イ) などがある。大型で多数の電荷をもつ多糖である (ウ) は、タンパク質と共有結合した (エ) を形成する。これらのタンパク質や多糖類のほかにも、骨組織では、無機成分である (オ) が沈着し、骨の硬さを生み出している。多くの結合組織において、これら ECM の巨大分子は主に (カ) 細胞によって分泌される。②ECM では、組織や細胞の状態に応じて、構成成分の分解と新たな合成による活発なリモデリング (構造の再構築) が生じることも知られている。その過程には、ECM を分解する中心的な酵素群である (キ) や、セリンプロテアーゼが重要な役割をはたす。

組織にとって ECM と細胞の結合は、細胞同士の結合と並んで不可欠である。接着結合などの細胞間接着には、膜貫通型接着タンパク質である (ク) の同種分子同士の結合が重要な役割を果たしている。一方、細胞と ECM の結合は、膜貫通型接着タンパク質である (ケ) によって主に仲介される。(ク) や (ケ) はいずれも細胞質側でアクチンフィラメントや中間径フィラメントと連結する。例えば上皮細胞では、中間径フィラメントとして細胞質では (コ) が主成分であり、核では (サ) が核膜を裏打ちして強化している。(ケ) は (コ) に連結して、(シ) と呼ばれる細胞—ECM 間結合構造を形成する。微小管は、(ス) と (セ) という二種類の球状タンパク質が (ソ) 依存的に重合して構成された③極性を有する細胞骨格繊維であり、④細胞間結合や細胞—ECM 間結合の構造部分には直接含まれないことが一般的である。

細胞周期において、(タ) 期には、微小管が (チ) とよばれる特徴的な構造体を形成する。一方、⑤アクチンはモータータンパク質である (ツ) とともに (テ) を形成し、細胞分裂に関与する。アクチンの重合には (ト) が必要であり、フィラメントの動態はアクチン結合タンパク質によって調節される。例えば (ナ) はアクチン単量体のプラス端への付加を制御して (テ) やストレスファイバーなどの直線的なアクチン構造の伸長を誘導する代表的な分子である。

問1. 文中の (ア) ~ (ナ) にそれぞれ最適な語句を記入せよ。

問2. 下線部①に関して、エラスチンが特に豊富に含まれる二つの組織や器官等を挙げ、それらに共通する特性を簡潔に述べよ。

問3. 下線部②に関して、ECM リモデリングが関与する主な生理的あるいは病態生理的な現象を一つ挙げ、リモデリングがはたす意義について簡潔に述べよ。

問4. 下線部③に関して、微小管のプラス端とマイナス端の構造上の違いと、それぞれの端が担う役割について説明せよ。

問5. 下線部④に関して、微小管がこれらの結合構造に直接関わらないのはなぜか。考えられる理由を二つ挙げ、それぞれ簡潔に説明せよ。

問6. 下線部⑤に関して、(テ) ではアクチンとモータータンパク質 (ツ) はどのように細胞分裂に関与するか。その作用機序を簡潔に述べよ。

物理化学・分析化学 (問題は5ページある)

必要に応じ、以下の値を使用し計算すること。

気体定数 $R = 8.3 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, $\ln 2 = 0.693$, $\ln 3 = 1.10$, $\ln 5 = 1.61$, $\ln 7 = 1.95$,
 $\ln 10 = 2.30$, $\log_{10} 2 = 0.301$, $\log_{10} 3 = 0.477$, $\log_{10} 5 = 0.699$

A. 以下の問いに答えよ。

問1

状態関数と経路関数について、それぞれ説明せよ。また、以下の関数は、状態関数と経路関数のどちらに当てはまるか答えよ。

仕事, 内部エネルギー, 熱, エントロピー

問2

シリンダー内に 1.0 mol の理想気体がある。この気体を 298 K において、 1.0 L から 5.0 L に等温膨張させた。

この時、以下の2つの過程を考える。

過程 I 可逆的に等温膨張させる。

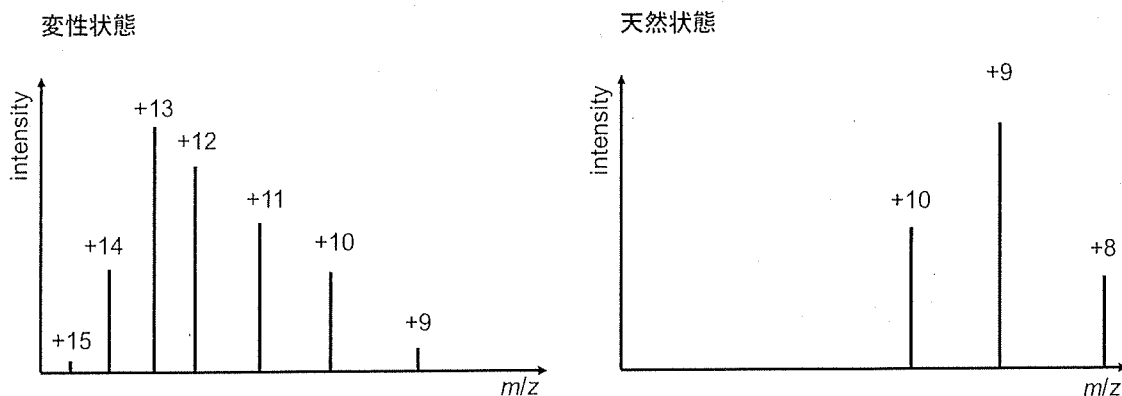
過程 II 外圧 $1.0 \times 10^5 \text{ Pa}$ にさからって、不可逆的に等温膨張させる。

- (1) 過程 I, および過程 II において系がした仕事をそれぞれ求めよ。有効数字は2桁とする。
- (2) 過程 I, および過程 II において、系、外界、宇宙全体のエントロピー変化をそれぞれ求めよ。有効数字は2桁とする。

(次ページにつづく)

B. タンパク質の質量分析法に関する問い(1)～(3)に答えよ。

- (1) 変性状態と天然状態のあるタンパク質をエレクトロスプレーイオン化(ESI)法により測定したところ、下図のような質量スペクトルを得た。2つの状態で異なる質量スペクトルパターンが観察された理由について簡潔に述べよ。
- (2) ESI法により下図のような多価イオンが得られる理由について、ESI法の原理とイオン化の過程に基づき簡潔に説明せよ。また、多価イオンが得られることによる測定上の利点をひとつ述べよ。
- (3) タンパク質などの生体高分子をイオン化可能な手法として、ESI法の他にマトリックス支援レーザー脱離イオン化(MALDI)法がある。MALDI法の原理とイオン化の過程を簡潔に説明せよ。



(次ページにつづく)

C. 緩衝液について以下の問いに答えよ。有効数字は2桁とする。

問1

一塩基弱酸 HA (pK_a 4.76, 分子量 60.0)を用いて, 濃度 0.10 mol/L, pH 5.0 の緩衝液を 100 mL 調製したい。以下の①~③の条件において溶液を調製する際の操作手順を, 秤量する試薬量を含めそれぞれ具体的に記述せよ。

なお, 温度は 25°C で一定に保たれており, 蒸留水・天秤・薬包紙・スパーテル・ビーカー・メスシリンダー・メスフラスコ・ピペットは自由に利用できるものとする。

- ① 共役塩基 A^- のナトリウム塩 (NaA, 分子量 82.0) が利用できる場合
- ② 上記①に加えて, pH メーターが利用できる場合
- ③ 上記②において NaA は利用できず, NaOH (分子量 40.0) が利用できる場合

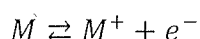
問2

問1で調製した緩衝液を 40°C に加温したところ, pH の変化が観察された。この pH 変化の原因を, 酸解離平衡の熱力学的性質 (平衡定数 K_a とエンタルピー変化 ΔH との関係) に基づいて説明せよ。

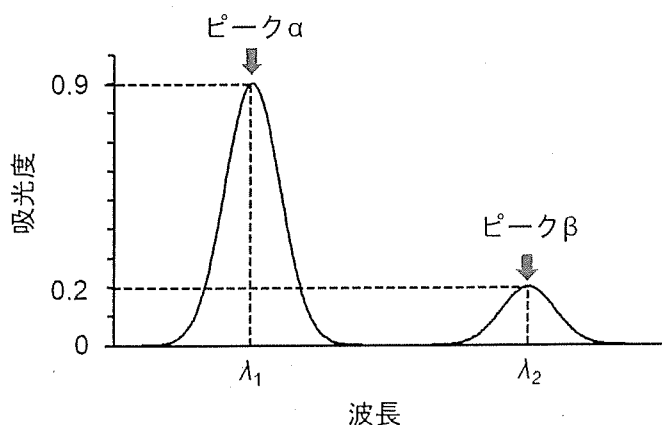
(次ページにつづく)

D. 以下の文章を読み、問い(1)～(3)に答えよ。計算の過程を示すこと。有効数字は2桁とする。

Aさんは酸化還元滴定のために、以下の酸化還元平衡を示す還元剤Mを0.10 mol/L含む溶液Xを用い、電位差計で電位を測定しながら滴定を行った。



しかし、(a)滴定中に当量点に達するまでの滴下量や当量点における電位が想定と異なっていたため、溶液Xを調製したBさんに確認したところ、「溶液Xは調製から1週間以上経過しており、酸化体M⁺が混入している可能性がある」と言われた。そこでAさんは、溶液Xの吸収スペクトルを測定したところ、M由来の吸収ピークα(吸収極大波長λ₁)の他に、M⁺由来の吸収ピークβ(吸収極大波長λ₂)も観測された(下図)。吸光度はLambert-Beerの法則に従うものとし、測定には光路長1 cmのセルを用いた。また、M/M⁺の酸化還元反応は1電子反応であり、25℃における標準酸化還元電位E⁰=0.60 Vであるとする。



(1) 還元剤Mのモル吸光係数が $10 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ である場合、酸化体M⁺のモル吸光係数($\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)を求めよ。ただし、Bさんが溶液Xを作成してからAさんが吸光度を測定するまでの間に、Mは化学量論的にM⁺に変化し、溶液X中の吸光度に寄与する成分はMおよびM⁺のみであるとする。

(次ページにつづく)

(2) Aさんが吸光度を測定した時点における、溶液 X の 25°Cにおける酸化還元電位を求めよ。ただし、気体定数を R 、温度 (K) を T 、ファラデー定数を F とするとき、25°Cにおいて以下の式が成り立つものとする。

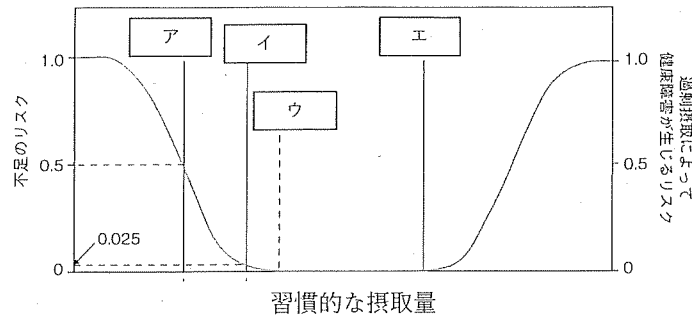
$$\frac{RT}{F} \log_{10} e = 0.0592$$

(3) 下線部 (a) に関連して、溶液 X 中の M^+ の割合が増加すると、当量点に到達するまでの溶液 X の滴下量と、当量点の電位はどのように変化するか。理由を含めて簡潔に説明せよ。

衛生化学 (問題は 2 ページある)

A. 栄養摂取状況と食事摂取基準 (2020 年版) に関する次の各問いに答えよ.

1. 食事摂取基準 (2020 年版) において, 下記のア~エにあてはまる指標を記入せよ.



2. 文章の () にあてはまる適切な語句を記入せよ. また選択肢がある場合は正しいものを選べ.

- 一般に日本人は総エネルギーの約 50 ~ 70% を三大栄養素の (a) から摂取する.
- 昭和 50 年に比べて, 炭水化物の摂取量は (b, 増加・減少) し脂肪の摂取量は (c, 増加・減少) した.
- 現在の日本人のカルシウム摂取量は, 男女ともに目標量を (d, 超えている・超えていない).
- 日本人のナトリウムの食事摂取基準 (食塩相当量として) (2020 年版) は, 18 歳以上の男性は (e) g 未満/日, 女性は (f) g 未満/日と設定されている.
- 食物繊維は (g, 冠動脈性心疾患による死亡リスク・非致死性心筋梗塞罹患の発生率) の低減に基づくデータにより目標量が設定された.
- エネルギー収支バランス維持の指標としては (h) が用いられ, (i, 体重・身長・体脂肪・腹囲) を (j, 体重・身長・体脂肪・腹囲) の (k) 乗で除したものとして計算される.

3. 食事摂取基準 (2020 年版) では, 高齢者の栄養評価の重要性が高まった. その理由を, 人口構造の変化と健康課題の観点から論述せよ. (50~100 字程度)

B. 栄養療法と病態に伴う代謝変化に関する以下の症状について, その主な原因をそれぞれ簡潔に説明せよ (50~100 字程度).

- (1) バクテリアルトランスロケーション
- (2) 乳酸アシドーシス
- (3) 外科的糖尿病状態

C. ある食品添加物 X に関して, 毒性試験ア~オの結果が得られた. 以下の問に答えよ.

ア 遺伝毒性: 認められず

イ マウスの 90 日間反復投与毒性試験による無毒性量: 1,000 mg/kg 体重/日

ウ ラットの 1 年間反復投与毒性/発がん性併合試験による無毒性量: 700 mg/kg 体重/日

エ イヌの 1 年間反復投与毒性試験による無毒性量: 200 mg/kg 体重/日

オ ラットの二世代繁殖毒性試験による無毒性量: 100 mg/kg 体重/日

1. この食品添加物の許容一日摂取量 (ADI, mg/kg 体重/日) を求めよ. 安全係数は 100 とする. また, 計算式も記載せよ.

2. 体重 60 kg の成人がこの添加物 X を 72 mg/日 摂取していた場合, ADI を超過しているか否かを判断し, その根拠を説明せよ.

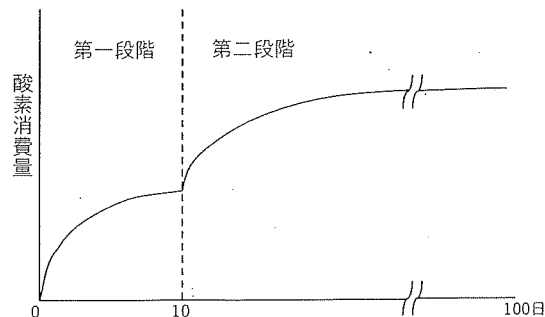
D. 水質汚濁指標に関する以下の問に答えよ

1. 文章の()にあてはまる適切な語句を記入せよ。また選択肢がある場合は正しいものを選び。

- 溶存酸素量は硫酸マンガンを用いた(a)法で測定される。
- 清浄な水の溶存酸素はその温度における(b)濃度に近い値となる一方、汚染水の溶存酸素の値は(c, 高い・低い)値を取る。
- 生物化学的酸素要求量(BOD)は水中の有機物などが(d)性微生物による溶存酸素を使用して消費する酸素量を言う。
- BODは通常(e)°Cで(f)日間の酸素要求量で表される。また(g)質などの難分解性有機物はBODに反映されにくい。
- 化学的酸素要求量(COD)の試験法には複数ある。最も酸化力が強いのは(h)法である。日本工業規格(JIS)が採用するのは(i)法となり、前処理として硝酸銀を添加し、逆滴定による測定を行う方法である。酸化力は弱いが塩化物イオンの影響を受けづらいのは(j)法である。
- CODとBODの値は相関(k, する・しない)。

2. BODとCODの測定対象の違いとその理由を説明せよ(50~100字程度)

3. 下図は溶存酸素消費量曲線である。第一段階と第二段階ではどのような反応が起きているか、それぞれ簡潔に説明せよ。



E. ある体育館の室内環境について、以下の数値を得た。暑さ指数(WBGT)を計算せよ。計算式と単位も解答用紙に書くこと。

アスマン通風乾湿計の乾球温度 30.0°C

アスマン通風乾湿計の湿球温度 21.5°C

黒球温度計の示度 32.5°C

湿度図表から求めた相当湿球温度 23.0°C (黒球温度に対応する湿球温度)

カタ係数 360 (mcal/cm²) のカタ温度計 38°Cから 35°Cに下降する時間 95 秒

アウグスト乾湿計の乾球温度 32.0°C

アウグスト乾湿計の湿球温度 26.0°C

薬理学

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

- A. 精神疾患あるいは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7つ選択し、各薬物の適応症（統合失調症，うつ病，不安症，パーキンソン病，アルツハイマー病など），および，作用標的となる受容体，酵素あるいはトランスポーターとそれに対する作用を答えよ。
- 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する薬物として最も適切なものを下欄の薬物群から7つ選択し，各薬物について，作用標的とな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それに対する作用，および，臨床上的用途を答えよ。
- C. ノルアドレナリン受容体あるいはムスカリン受容体に結合することにより作用を示す薬物として最も適切なものを下欄の薬物群から7つ選択し，各薬物の適応症（高血圧症，緑内障，胃・十二指腸潰瘍，過活動膀胱における尿意切迫感・頻尿，前立腺肥大に伴う排尿障害，気管支喘息など），および，作用標的となる受容体サブタイプとそれに対する作用を答えよ。
- D. レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系に作用して降圧作用を示す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，作用標的となる受容体あるいは酵素とそれに対する作用を答えよ。また，レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の活性化により血圧が上昇する機構について説明せよ。ただし，説明文章中には，「血管平滑筋」と「腎臓におけるNa⁺および水の再吸収」という語・語句に加え，選択した4つの薬物の作用標的となる受容体および酵素の名称と，それら受容体のアゴニストである生理活性物質の名称を含み，それらがどのように関連してレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系活性化による血圧上昇に関与しているかがわかるようにすること。
- E. 可溶性あるいは膜結合性グアニル酸シクラーゼの活性化を介して血管拡張作用を示す薬物として最も適切なものを下欄の薬物群から3つ選べ。また，グアニル酸シクラーゼ活性化により血管平滑筋が弛緩する機構について説明せよ。ただし，説明文章中には，「ミオシン軽鎖」と「アクチンとの相互作用」という語・語句に加え，3種類のリン酸化酵素（キナーゼ）と1種類の脱リン酸化酵素（ホスファターゼ）の酵素名を含むようにすること。

薬物群

アポモルヒネ	アリスキレン	アリピプラゾール	イミダプリル
エスゾピクロン	エトスクシミド	エンタカポン	カルバマゼピン
カルペリチド	サルブタモール	シルニジピン	スピロノラクトン
ソリフェナシン	タムスロシン	タンドスピロン	デュロキセチン
ドネペジル	ニトログリセリン	バルサルタン	ピレンゼピン
ピロカルピン	プレガバリン	ミラベグロン	ラベタロール
リオシグアト	リスペリドン	リドカイン	ロクロニウム

薬剤学

(問題は3ページある)

A. 薬物の体内動態に関する以下の問いに答えよ.

- 線形1コンパートメントモデルに従う薬物を400 mg, 8時間ごとに急速静脈内投与した. 分布容積が100 L, 消失半減期が8時間であるとき, 以下の問いに答えよ.
 - 1回目の急速静注した直後の血中薬物濃度を求めよ.
 - 2回目の投与直前の血中薬物濃度を求めよ.
 - 3回目の投与直後の血中薬物濃度を求めよ.
- 線形1コンパートメントモデルに従う薬物を400 mg, 12時間おきに急速静脈内投与したい. この時, 初回投与時から, 定常状態を得るようにするにはどうしたらよいかと医師から質問を受けた. 以下の問いに答えよ. ただし, この薬物の消失速度定数を $0.05775 \text{ (h}^{-1}\text{)}$ とし, 必要に応じ, $\ln 2=0.693$ を使用することとする.
 - この薬物の消失半減期を求めよ.
 - このような場合の負荷投与量 (mg)を求めよ.
- 健常なヒトの腎臓の構造と糸球体ろ過の説明として, 正しいものを全て選べ.
 - ネフロンは腎臓の最小構成単位であり, 腎臓一つあたり約100万個のネフロンが含まれる.
 - グルコースなどの栄養物質は受動拡散により尿細管で再吸収される.
 - 生成された原尿は, ナトリウムの再吸収に伴って, 99%の水が再吸収される.
 - パラアミノ馬尿酸は尿細管分泌も尿細管再吸収も受けず, 糸球体ろ過のみで尿中に排泄される.
 - 尿のpH低下に伴い, 一般的に酸性薬物の尿中排泄速度は増大する.
- ある患者に薬物Aを投与したとき, 臨床検査値ならびに薬物A投与時の定常状態における以下のデータを得た. 以下の問いに答えよ. ただし, 薬物Aは血漿タンパク質には結合しないものとする.

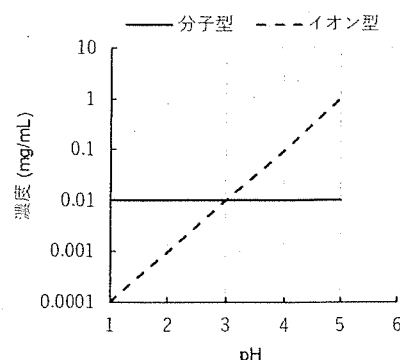
・血漿中薬物濃度	10 $\mu\text{g/mL}$
・糸球体ろ過速度 (GFR)	20 mL/min
・尿中薬物濃度	200 $\mu\text{g/mL}$
・毎分の尿量	2.0 mL/min
・尿細管での薬物の再吸収率	20%

 - 薬物Aの腎クリアランスを求めよ.
 - 薬物Aの尿細管分泌クリアランスを求めよ.
 - 薬物Aの尿細管における毎分の分泌量を求めよ.

(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。

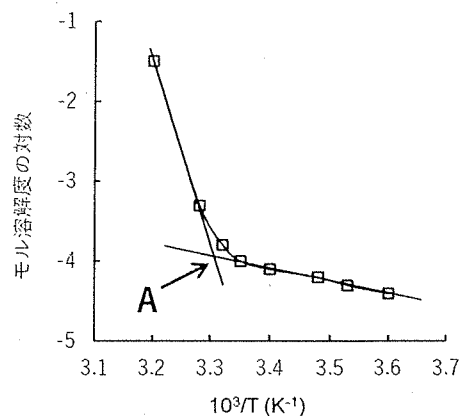
1. 25°Cにおいて固相が十分に存在する条件下、pHと一価の弱塩基性化合物Aの分子型とイオン型の溶解平衡時の濃度の関係を図に表している。以下の記述の(a)～(c)に当てはまる語句および数字(有効数字2桁)を答えよ。ただし、化合物Aの分子型とイオン型の溶解平衡時の濃度比はHenderson-Hasselbalchの式に従い、化合物Aの溶解やpH調整に伴う容積変化は無視できるものとする。必要に応じて、 $\log 2 = 0.30$, $\log 3 = 0.48$, $10^{1/2} = 3.2$ を用いて計算せよ。



- (1) 25°Cにおいて、化合物Aの溶解度はpH1.0からpH3.0に変化すると約(a)倍となり、また、pH5.0からpH6.0に変化すると約(b)倍となると予想される。
- (2) 25°Cにおいて、pH5.5のときに弱電解質Aの溶解度は(c) mg/mLと予想される。

2. 界面活性剤に関する下記の文章を読み、(a)～(f)に当てはまる語句を答えよ。

- (1) 界面活性剤Xの溶解度を様々な温度で測定し、そのモル溶解度の対数値を絶対温度の逆数に対して、右図のようにプロットした。このプロットから、界面活性剤Xは(a)性界面活性であることが分かり、交点Aは(b)点と呼ばれ、(b)点以下では(c)を形成しない。
- (2) (d)性界面活性剤の水溶液では、(e)点以上になると2相分離が起こり、溶液は白濁する。
- (3) 界面活性剤のHLB (hydrophile-lipophile balance) 値は親油性と親水性のバランスを表す値であり、ソルビタンモノステアレートはソルビタンモノラウレートよりもHLB値が(f)。



3. 医薬品の安定性に関する下記の文章を読み、(a)～(f)に当てはまる語句を答えよ。

- (1) 反応速度は、絶対温度の上昇とともに増加し、また(a)が大きくなるほど速度定数の温度依存性は減少する。
- (2) (b)によって分解する薬物では、保存する容器内の空気を窒素に置換すると安定性が改善される。
- (3) 水溶液中において同符号のイオン間の反応では、低極性のアルコールを加えることで溶媒の(c)が低下すると分解速度定数は(d)する。一方で、異符号のイオン間の反応で分解する医薬品は、溶液のイオン強度を増大させると安定性が(e)する。
- (4) 分解反応の反応次数が同じで(f)式に従い、(a)も同じ2種の医薬品の分解速度定数の比は、温度にかかわらず一定である。

(次ページに続く)

C. 薬物の体内動態（吸収・分布・代謝・排泄）に関する以下の問いに答えよ.

1. 薬物の吸収に関する記述のうち（ア）～（キ）に当てはまる語句を記せ.

経口から投与された薬物は、単純拡散や（ア）、（イ）などの機構により、消化管の上皮細胞を通過し、粘膜下層に分布する毛細血管や（ウ）に移行する。毛細血管に移行した薬物は、上腸管膜静脈等を経て、いずれも（エ）に入り、肝臓へと送られる。その後、全身循環血を介して体内に分布するが、薬物は元来異物であることから、中には全身循環に入る前に肝臓で（オ）効果を受けるものがある。一方、（ウ）に移行した薬物は、肝臓での（オ）効果は受けない。また、肝臓に移行した薬物が胆汁中に排泄され、その後小腸で再吸収されて再び肝臓に戻ることを、（カ）という。薬物の胆汁中排泄に関与する担体として多剤耐性関連タンパク質2（MRP2）が知られているが、この担体は（キ）を加水分解して得られるエネルギーを直接利用して基質を輸送する。

2. 薬物の代謝および排泄について、（1）～（4）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）ヒト肝組織中の存在量が最も多いシトクロム P450（CYP）分子種は CYP2C19 である。
- （2）フェノールスルホンフタレインは腎臓の排泄機能検査薬に用いられる。
- （3）血漿タンパク結合率の高い薬物は、糸球体濾過率が高い。
- （4）ジゴキシンとキニジンを併用すると、尿細管分泌を拮抗し合うため、ジゴキシンの血中濃度は単独投与時に比べて低下する。

3. 薬物 A の血中タンパク非結合率 f は 0.02、定速静脈内投与によって定常状態での血中濃度は $2 \mu\text{g/mL}$ であった。このとき薬物 B を併用した定常状態では、薬物 A の f は 0.06 に上昇し、血中濃度は $0.67 \mu\text{g/mL}$ となった。薬物 B 併用時において、薬物 A の薬理効果はどのように変化すると予想されるか、その理由とともに説明せよ。なお、薬物 A の投与速度は薬物 B の併用有無にかかわらず一定とする。

「薬剤学」補足説明紙

22ページ設問B. 1. の図は以下のとおりである。

