

受験番号\*

2024年度入学  
大学院薬学研究科博士前期課程(第1回)  
入学者一般選抜試験・筆記試験問題

科目名

I 化学系

得点

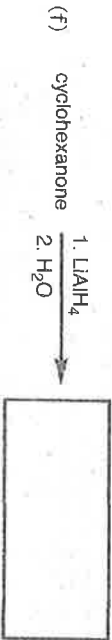
1

問1 次の(1)~(3)の問いに答えよ。  
(1) 次の(a)~(e)の化合物の粗について、[ ]内に示した性質を表す値または尺度が大きい方の化合物を構造式で示せ。解答は解答欄に記せ。

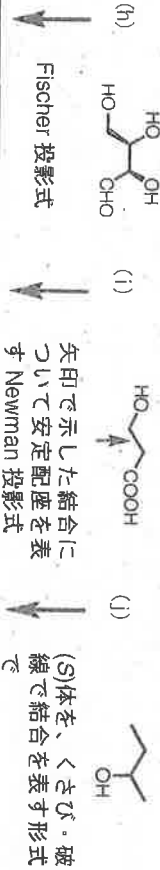
- (a) [pKa] 4-nitrophenol / 4-methoxyphenol
- (b) [塩基性度] pyridine / pyrrole
- (c) [水素化熱の絶対値] 1,3-cyclohexadiene / 1,4-cyclohexadiene
- (d) [芳香族求電子置換反応の速さ] toluene / anisole
- (e) [加水分解速度] ethyl 4-methoxybenzoate / ethyl 4-nitrobenzoate

解答欄	(a)	(b)	(c)
(a)			
(b)			
(c)			
(d)		(a)	

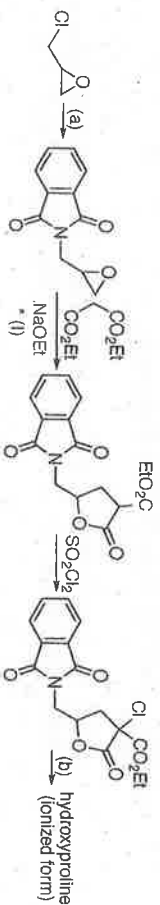
(2) 次の(f), (g)に示した反応について空欄に当てはまる主生成物の最安定配座を示せ。



(3) 次の(h)~(j)の化合物について、指示された方法で構造式を書き換えよ。



問2 ヒドロキシプロリンは、コラーゲンに多く含まれるアミノ酸である。ラセミ体のヒドロキシプロリンの合成法を以下に示す。以下の問いに答えなさい。



(1) 天然のヒドロキシプロリンの IUPAC 名は(2S,4R)-4-hydroxyproline-2-carboxylic acid である。構造式を書きなさい。

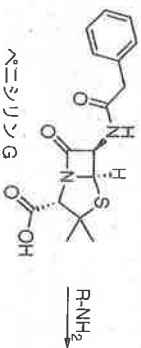
(2) (a)に必要な反応剤、(b)に必要な反応条件を書きなさい。

(a)

(b)

(3) 上記合成スキームの(1)の反応機構を示せ。

問3 ペニシリン G は細菌の細胞壁形成を阻害する抗生物質で、細菌のタンパク質のプロミノ基 (R-NH<sub>2</sub>) と反応することで活性を示す。以下の問いに答えなさい。



(2) ペニシリン G に耐性をもつ細菌は、ペニシリン G を加水分解する酵素を分泌する。加水分解生成物の構造と、抗菌活性がなくなる理由を書きなさい。

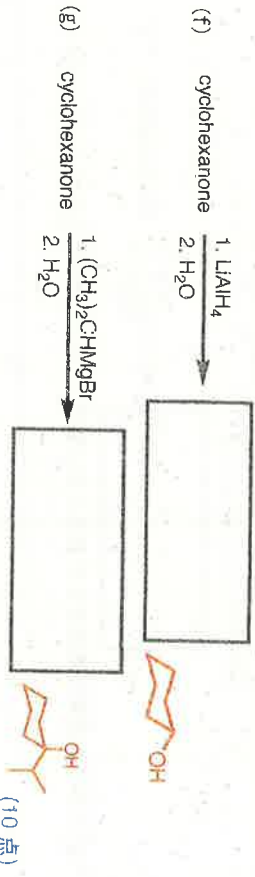
問1 次の(1)~(3)の問いに答えよ。  
(1) 次の(a)~(e)の化合物の組について、[ ]内に示した性質を表す値または尺度が大きい方の化合物を構造式で示せ。解答は解答欄に記せ。

- (a) [pKa] 4-nitrophenol / 4-methoxyphenol
- (b) [塩基性度] pyridine / pyrrole
- (c) [水素化熱の絶対値] 1,3-cyclohexadiene / 1,4-cyclohexadiene
- (d) [芳香族求電子置換反応の速さ] toluene / anisole
- (e) [加水分解速度] ethyl 4-methoxybenzoate / ethyl 4-nitrobenzoate

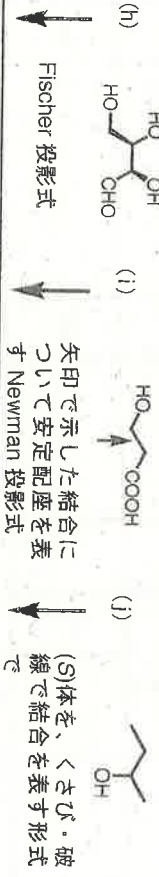
解答欄			
(a)		(b)	
(d)		(e)	

(25点)

(2) 次の(f),(g)に示した反応について空欄に当てはまる主生成物の際安定配座を示せ。



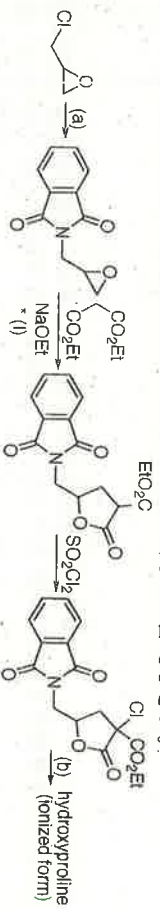
(3) 次の(h)~(j)の化合物について、指示された方法で構造式を書き換えよ。



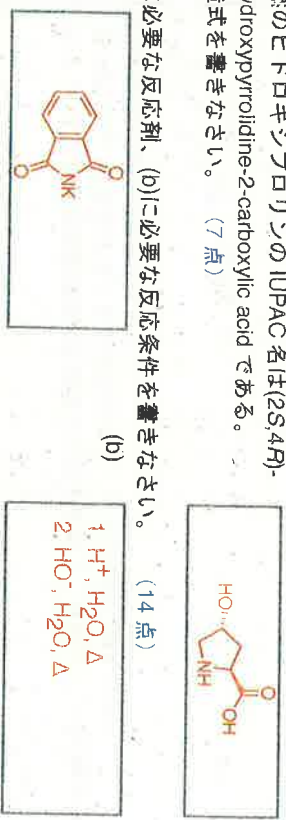
--	--	--

(15点)

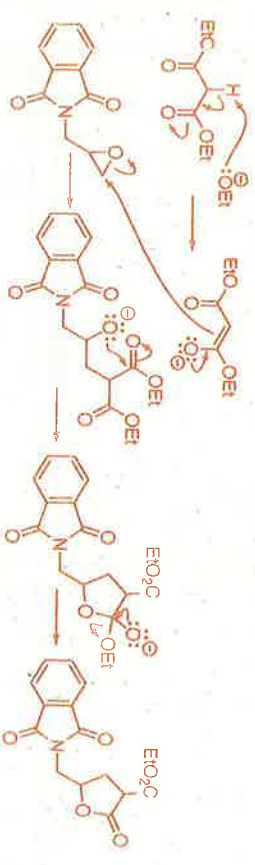
問2 ヒドロキシプロリンは、コラーゲンに多く含まれるアミノ酸である。ラセミ体のヒドロキシプロリンの合成法を以下に示す。以下の問いに答えなさい。



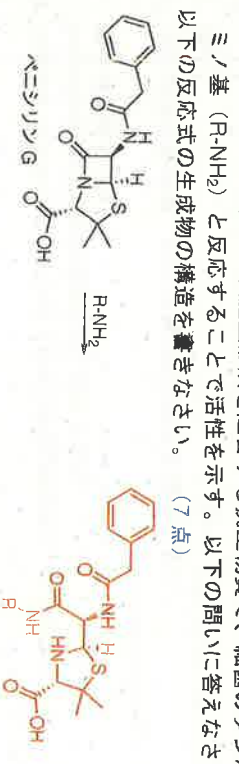
(1) 天然のヒドロキシプロリンの IUPAC 名は(2S,4R)-4-hydroxyproline-2-carboxylic acid である。構造式を書きなさい。(7点)



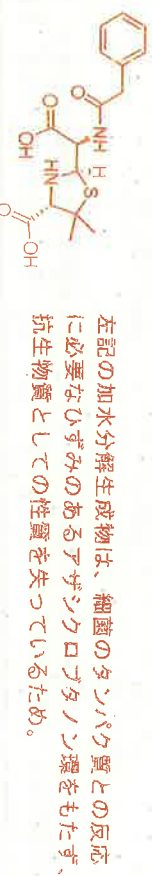
(3) 上記合成スキームの(1)の反応機構を示せ。(15点)



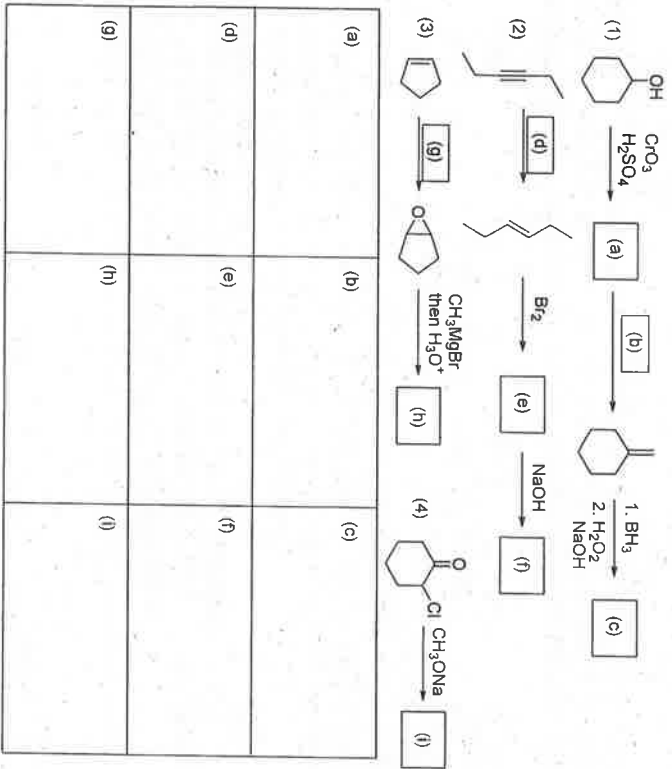
問3 ペニシリン G は細菌の細胞壁形成を阻害する抗生物質で、細菌のタンパク質のアミノ基 (R-NH<sub>2</sub>) と反応することで活性を示す。以下の問いに答えなさい。(7点)



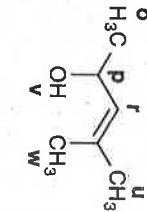
(2) ペニシリン G に耐性をもつ細菌は、ペニシリン G を加水分解する酵素を分泌する。加水分解生成物の構造と、抗菌活性がなくなる理由を書きなさい。(7点)



問1 次の反応の(a)~(i)に適した主生成物の構造または反応剤・反応条件を記せ。生成物の鏡像異性体は区別しなくて良い。

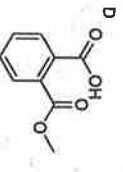
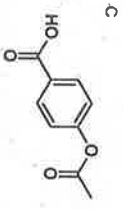
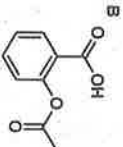
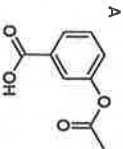


問2 以下に示すスペクトルデータに基づいて、化合物の構造式を下記のA~Dより選択せよ。また、a~jの<sup>1</sup>Hシグナルは、各化合物のどの位置の水素に帰属されるか、選択した構造式上に右の記載例にならって示せ。

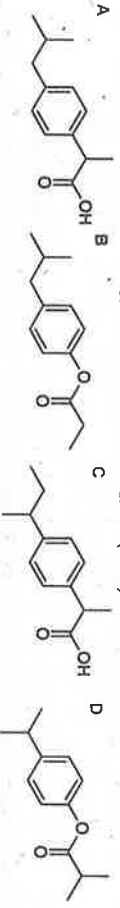


s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet.

(1) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 8.12 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz: a), 7.63 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.5 Hz: b), 7.36 (1H, ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz: c), 7.14 (1H, dd, J = 8.0, 1.0 Hz: d), 2.35 (3H, s: e), 分子式: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>, IR (KBr): 1754 and 1693 cm<sup>-1</sup>



(2) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.22 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.71 (1H, q, J = 6.5 Hz: f), 2.45 (2H, d, J = 7.0 Hz: g), 1.84 (1H, m: h), 1.50 (3H, d, J = 6.5 Hz: i), 0.90 (6H, d, J = 6.5 Hz: j), 分子式: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>, IR (KBr): 1721 cm<sup>-1</sup>

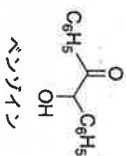


問3 光学活性な5クロロ-2-ヘキサノールにメタノール中 KOH を作用させると、分子内反応が起こって[α]<sub>D</sub> = 0 の化合物が得られた。  
(1) 推測される原料の構造を全て、立体化学が分かるように示せ。  
(2) 光学不活性な化合物が得られた理由を説明せよ。

問4 ニトロソ基 (N=O) はベンゼン環を不活性化するが、オルト-パラ配向性を示す。  
(1) オルト-パラ配向性を示す理由を説明せよ。

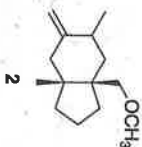
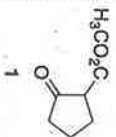
(2) ベンゼン環を不活性化する理由を説明せよ。

問5 ベンズアルデヒドにメタノール中で NaCN を作用させるとベンズインが生成する。  
(1) 反応機構を示せ。



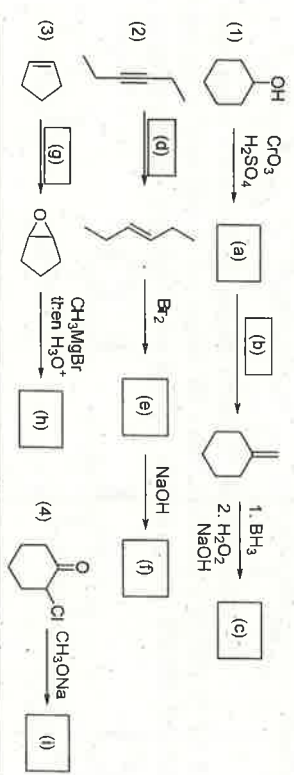
(2) NaCN を NaOH に代えるとベンズインが得られない理由を説明せよ。

問6 β-ケトエステル1を出発物質として化合物2を合成する方法を示せ。





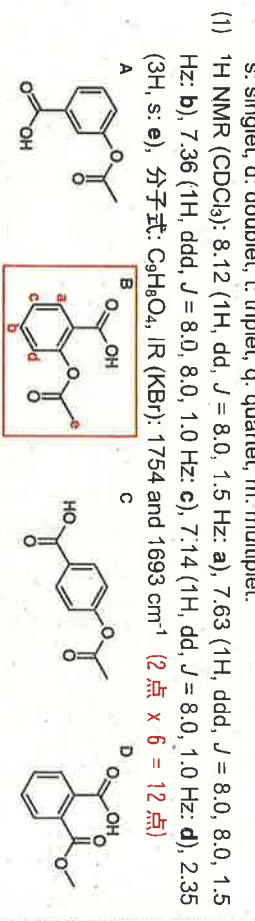
問1 次の反応の(a)~(i)に適した主生成物の構造または反応剤・反応条件を記せ。生成物の鏡像異性体は区別しなくて良い。(各4点 × 9 = 36点)



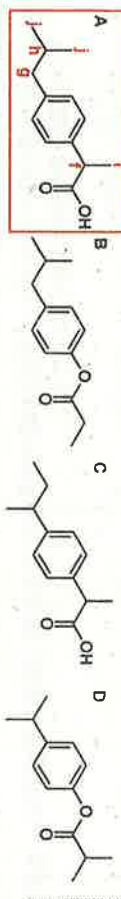
(a)	<chem>C1CCC(=O)C1</chem>	(b)	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+\text{CH}_3 \text{Br}^-$ <chem>C4H9Li</chem>	(c)	<chem>C1CCC(O)C1</chem>
(d)	<chem>C1CCC1</chem>	(e)	<chem>CC(Br)C(Br)C</chem>	(f)	<chem>CC=C</chem>
(g)	<chem>C6H5COOH</chem>	(h)	<chem>CC(O)C1CCC1</chem>	(i)	<chem>C1CCC(C)C1</chem>

問2 以下に示すスペクトルデータに基づいて、化合物の構造式を下記のA~Dより選択せよ。また、a~jの<sup>1</sup>Hシグナルは、各化合物のどの位置の水素に帰属されるか、選択した構造式上に右の記載例にならって示せ。

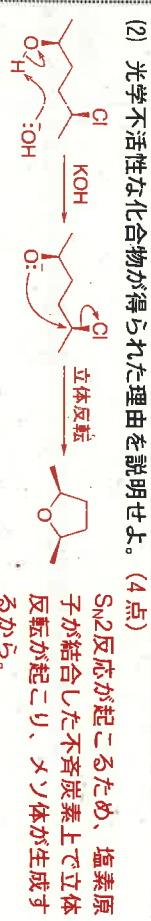
s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet.



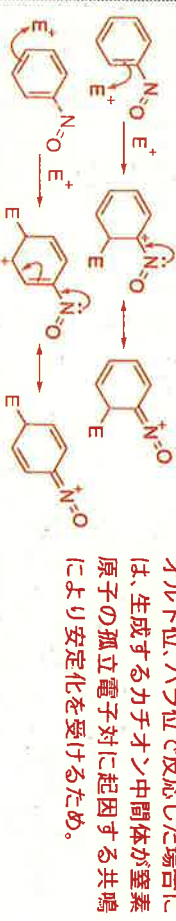
(2) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.22 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.71 (1H, q, J = 6.5 Hz; f), 2.45 (2H, d, J = 7.0 Hz; g), 1.84 (1H, m; h), 1.50 (3H, d, J = 6.5 Hz; i), 0.90 (6H, d, J = 6.5 Hz; j), 分子式: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>, IR (KBr): 1721 cm<sup>-1</sup> (2点 × 6 = 12点)



問3 光学活性な5-クロロ-2-ヘキサノールにメタノール中 KOH を作用させると、分子内反応が起こって[α]<sub>D</sub> = 0の化合物が得られた。



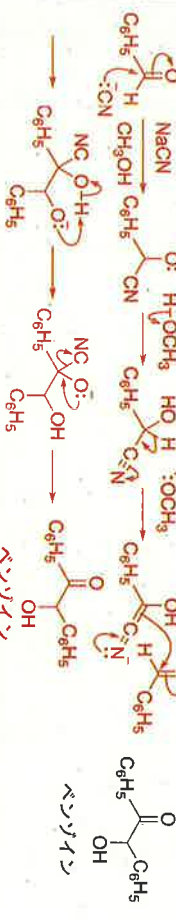
問4 ニトロロ基 (N=O) はベンゼン環を不活性化するが、オルト-パラ配向性を示す。



(2) ベンゼン環を不活性化する理由を説明せよ。(4点)

(1) で示したようにニトロロ基は共鳴による電子供与効果をもつが、共鳴効果を上回る電子求引性誘起効果を示すことから、結果的にベンゼン環の電子密度を下げる。

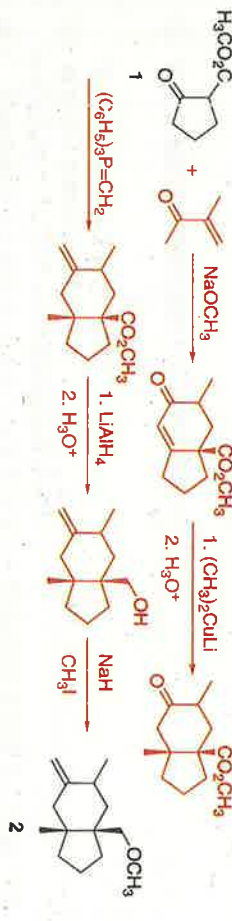
問5 ベンズアルデヒドにメタノール中で NaCN を作用させるとベンズインが生成する。



(2) NaCN を NaOH に代えるとベンズインが得られない理由を説明せよ。(2点)

ホルミル基に-CN が付加するとアルデヒドの水素がニトリルのα水素となり容易に脱プロトン化されるが、-OH が付加しても負電荷を安定化できず酸性度は上がらないため。

問6 β-ケトエステル1を出発物質として化合物2を合成する方法を示せ。(15点)



3	科目名 <b>Ⅱ 物理系</b>  ①	得点	2024年度入学 大学院薬学研究科博士前期課程(第1回) 入学者一般選抜試験・筆記試験問題	受験番号*  _____
---	------------------------------	----	---	--------------------

1. 次の各問に答えよ。

(1) 熱力学の第1法則について説明せよ。

(2) 仕事として「体積変化による仕事」(PV仕事)のみを考えると、ある系の内部エネルギー $U$ の微小変化 $dU$ を、エントロピー $S$ および体積 $V$ の微小変化( $dS$ および $dV$ )を用いて表せ。

(3) (2)のとき、ギブズの自由エネルギー $G$ の微小変化 $dG$ を、圧力 $p$ および温度 $T$ の微小変化( $dp$ および $dT$ )を用いて表せ。計算の過程も示すこと。

(4) 熱力学の第2法則について説明せよ。

2. 次の各問に答えよ。

(1)  $H^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ の各イオンについて、水中でのモル伝導率の大きさの順を述べ、またその理由を説明せよ。

(2) 強電解質の水溶液の電気伝導率 $\kappa$ と電解質濃度 $C$ の関係をグラフに模式的に描き、またなぜグラフがそのような形状になるかを説明せよ。

(3) 強電解質溶液に関するデバイーヒュッケル理論と、静電遮蔽の概念について、それぞれ説明せよ。

3. 水素原子中の電子について、次の各問に答えよ。

(1) 電子は水素原子核(陽子)からクーロン力を受ける。原子核の中心からの距離を $r$ として、そのポテンシャル $U(r)$ の式を書け。

(2) 水素原子中の電子のエネルギー準位を求める方法を簡単に説明せよ。

3	科目名	得点	2024年度入学 大学院薬学研究科博士前期課程(第1回) 入学者一般選抜試験・筆記試験問題	受験番号*
	Ⅱ 物理系 ①			

1. 次の各問に答えよ。

(1) 熱力学の第1法則について説明せよ。

系が外部より仕事 $W$ および熱 $Q$ を得た結果、系の内部エネルギーが $U_1$ から $U_2$  ( $U_2 - U_1 = \Delta U$ )に変化したとき、 $\Delta U = Q + W$ である。(10点)

(2) 仕事として「体積変化による仕事」(PV仕事)のみを考えると、ある系の内部エネルギー $U$ の微小変化 $dU$ を、エントロピー $S$ および体積 $V$ の微小変化( $dS$ および $dV$ )を用いて表せ。

微小変化について $dU = dQ + dW$ であり、 $dQ = TdS$ 、 $dW = -pdV$ より、 $dU = TdS - pdV$  (10点)

(3) (2)のとき、ギブズの自由エネルギー $G$ の微小変化 $dG$ を、圧力 $p$ および温度 $T$ の微小変化( $dp$ および $dT$ )を用いて表せ。計算の過程も示すこと。

$G = U + pV - TS$ より、 $dG = dU + pdV + Vdp - TdS - SdT = (TdS - pdV) + pdV + Vdp - TdS - SdT = Vdp - SdT$  (10点)

(4) 熱力学の第2法則について説明せよ。

孤立系のエントロピーの値は、増加するか、一定(平衡状態)である。(10点)

2. 次の各問に答えよ。

(1)  $H^+$ 、 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ の各イオンについて、水中でのモル伝導率の大きさの順を述べ、またその理由を説明せよ。

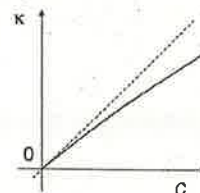
$H^+$ イオンによる水中での電気伝導は、プロトンブリッジを介して起きるため、非常に大きい。

他のイオンは実際に水中を移動して電気伝導が生じるが、水和水まで含めると、 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ の順に、サイズが小さくなり、動きやすい。

このため、伝導率は、大きいものから順に、 $H^+$ 、 $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Li^+$ である。(10点)

(2) 強電解質の水溶液の電気伝導度 $\kappa$ と電解質濃度 $C$ の関係をグラフに模式的に描き、またなぜグラフがそのような形状になるかを説明せよ。

右に模式図を示す(5点)。イオン間の相互作用が無視できる場合、 $\kappa$ は $C$ に比例すると見なせるが、イオン間の電氣的な相対により電気伝導度は減少し、また $C$ とともに相互作用の影響が大きくなるため、グラフの形状になる。(10点)



(3) 強電解質溶液に関するデ바이-ヒュッケル理論と、静電遮蔽の概念について、それぞれ説明せよ。

デバイ-ヒュッケル理論は、溶液中でのイオン間の相互作用をイオン雲モデルから計算するものである。(5点)

イオンの静電ポテンシャルはイオン間距離と共に減衰するが、イオン濃度が高いほど減衰が早いことが計算される。イオンによる減衰を静電遮蔽と呼ぶ。(10点)

3. 水素原子中の電子について、次の各問に答えよ。

(1) 電子は水素原子核(陽子)からクーロン力を受ける。原子核の中心からの距離を $r$ として、そのポテンシャル $U(r)$ の式を書け。

$e$ を電気素量とすると、電子および陽子の電荷は $-e$ および $e$ であるので、クーロンポテンシャルは $U(r) = -(e^2 / (4\pi\epsilon_0)) / r$ ただし $\epsilon_0$ は真空の誘電率である。(10点)

(2) 水素原子中の電子のエネルギー準位を求める方法を簡単に説明せよ。

(1)で求めた $U$ を用い、シュレディンガー方程式を解くことで、電子のエネルギー準位が求められる。

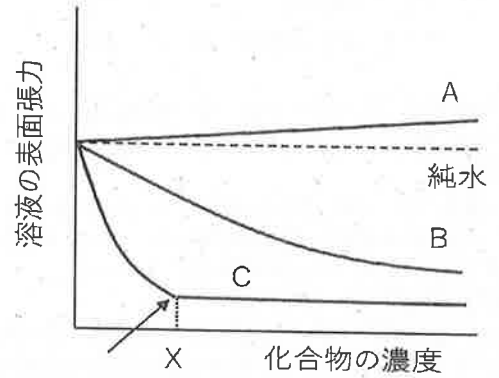
(または半古典的なモデル(円運動を仮定)を使っても求められる。)(10点)

4	科目名	得点	2024年度入学 大学院薬学研究科博士前期課程(第1回) 入学者一般選抜試験・筆記試験問題	受験番号* _____
	II 物理系 ②			

問題1 右の図は、ある3種類の化合物の水溶液中の表面張力と化合物の濃度の関係を表したものである。水溶液は容器に入っており、溶液と空気の界面が存在する。以下の問いに答えよ。

1) 図中のA、B、Cは、それぞれ、エタノール、ドデシル硫酸ナトリウム、塩化ナトリウムのいずれかの結果を示す。それぞれの化合物に該当するか答えよ。

- A (                    )  
 B (                    )  
 C (                    )



2) 化合物Cのグラフは図中矢印で示した濃度(以下Xとする)の前後で傾向が異なっている。溶液内、および溶液/空気界面でどのような変化が起きているか。それぞれ説明せよ。

溶液内:  
 溶液/空気界面:

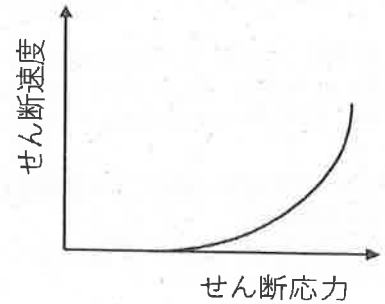
3) 化合物Cの浸透圧の濃度依存性は、濃度がXより低い領域、および高い領域でそれぞれどのように変化するか、説明せよ。

問題2 右の図は、あるセルロース系ポリマーの水溶液(ハイドロゲル)を回転粘度計で測定したときの、せん断応力とせん断速度の関係を示している。

1) せん断応力の増加に伴い、溶液の見かけの粘度はどのように変化するか、答えよ。

2) 上記の問1)について、なぜそのようになるかを、ポリマーの構造の変化に着目して説明せよ。

3) ポリマー濃度の減少に伴い、せん断速度とせん断応力の関係を示す曲線はどのように変化するか説明せよ。



問題3 医薬品の懸濁剤を調製したところ、粒子が速やかに沈降して使用しにくかった。そこで、沈降速度を調整するため、医薬品粉末の粒子径を1/4の大きさとし、また、分散媒を密度が同じで、粘度が2倍の液体に変更した。このとき、沈降に要する時間はもとの何倍になるか。ただし、医薬品は同一粒子径の球形粒子からなり、分散媒には溶解しないものとする。また、粒子の沈降はストークスの式に従うものとする。

問題4 環状オリゴ糖であるシクロデキストリンは、難水溶性薬物(化合物)の溶解性を改善する手段の一つとして使用されている。溶解性改善の原理について、①包接、②可溶化の2つのキーワードを用いて説明せよ。

問題5 粉体の特性を評価する指標に安息角がある。粒子径30 μmの粉末粒子を造粒機で加工し、300 μmの顆粒を調製した。はじめの粉末粒子と顆粒では、どちらの安息角が大きいか、理由とともに説明せよ。ただし説明には、粒子径が小さいほど粒子の付着凝集性が高いことを用いてよい。

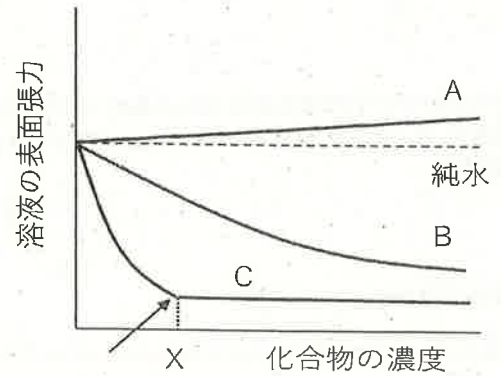


4	科目名	得点	2024年度入学 大学院薬学研究科博士前期課程(第1回) 入学者一般選抜試験・筆記試験問題	受験番号*
	Ⅱ 物理系 ②			

問題1 右の図は、ある3種類の化合物の水溶液中の表面張力と化合物の濃度の関係を表したものである。水溶液は容器に入っており、溶液と空気の界面が存在する。以下の問いに答えよ。

1) 図中のA、B、Cは、それぞれ、エタノール、ドデシル硫酸ナトリウム、塩化ナトリウムのいずれかの結果を示す。それぞれの化合物に該当するか答えよ。

- A ( 塩化ナトリウム ) 3点  
 B ( エタノール ) 3点  
 C ( ドデシル硫酸ナトリウム ) 4点



2) 化合物Cのグラフは図中矢印で示した濃度(以下Xとする)の前後で傾向が異なっている。溶液内、および溶液/空気界面でどのような変化が起きているか。それぞれ説明せよ。

溶液内:

Xの濃度の部分では、界面活性剤が会合しミセルを形成し始める(臨界ミセル濃度、cmc) cmcより低い濃度では、界面活性剤はモノマーとして存在するが、cmc以上では、モノマー以外にミセルの数が増加していく。(10点)

溶液/空気界面:

cmcより低い濃度では、界面活性剤は溶液表面に疎水部分を大気中に、親水部分を水溶液中に向けて、界面に吸着する。cmc以上では、界面活性剤の分子が溶液表面をすでに被覆していることから、界面活性剤の吸着量はほとんど変化しない。(10点)

3) 化合物Cの浸透圧の濃度依存性は、濃度がXより低い領域、および高い領域でそれぞれどのように変化するか、説明せよ。

cmc以下では、溶液の束一的性質により、濃度が増えるにつれて浸透圧は増加する。

cmc以上では、ミセルの数が大きく変化する一方、浸透圧はほとんど変化しない。(10点)

問題2 右の図は、あるセルロース系ポリマーの水溶液(ハイドロゲル)を回転粘度計で測定したときの、せん断応力とせん断速度の関係を示している。

1) せん断応力の増加に伴い、溶液の見かけの粘度はどのように変化するか、答えよ。

せん断応力を増加させていくにつれて、粘度は減少していく(図の曲線の傾きは、1/粘度だから)。

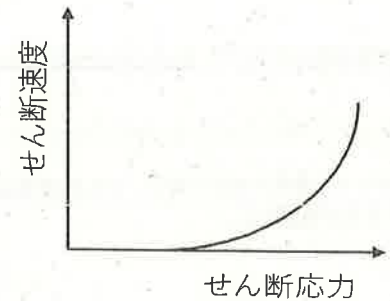
(なお、回転粘度計による測定では、降伏値以下の粘度は、非常に高い)(10点)

2) 上記の問1)について、なぜそのようになるかを、ポリマーの構造の変化に着目して説明せよ。

せん断応力を加えることによりポリマーの弱い網目構造が流線方向に整列することが想定され、流動に対する抵抗性が低下するため、見かけの粘度が小さくなると考えられる。(10点)

3) ポリマー濃度の減少に伴い、せん断速度とせん断応力の関係を示す曲線はどのように変化するか説明せよ。

降伏値が減少するとともに傾きが増加し、かつ直線的に変化する。(10点)



問題3 医薬品の懸濁剤を調製したところ、粒子が速やかに沈降して使用しにくかった。そこで、沈降速度を調整するため、医薬品粉末の粒子径を1/4の大きさとし、また、分散媒を密度が同じで、粘度が2倍の液体に変更した。このとき、沈降に要する時間はもとの何倍になるか。ただし、医薬品は同一粒子径の球形粒子からなり、分散媒には溶解しないものとする。また、粒子の沈降はストークスの式に従うものとする。

32倍(ストークスの式より、 $4 \times 4 \times 2 = 32$ )(10点)

問題4 環状オリゴ糖であるシクロデキストリンは、難水溶性薬物(化合物)の溶解性を改善する手段の一つとして使用されている。溶解性改善の原理について、①包接、②可溶化の2つのキーワードを用いて説明せよ。

難水溶性薬物の疎水性部分がシクロデキストリンの空洞に取り込まれ、包接体を形成する。

包接体は水溶液中に分散しており、難水溶性薬物が可溶化している。(10点)

問題5 粉体の特性を評価する指標に安息角がある。粒子径30 μmの粉末粒子を造粒機で加工し、300 μmの顆粒を調製した。はじめの粉末粒子と顆粒では、どちらの安息角が大きいのか、理由とともに説明せよ。ただし説明には、粒子径が小さいほど粒子の付着凝集性が高いことを用いてよい。

粒子径の大きい顆粒にすることで流動性が増すため、顆粒の安息角は最初の粉末粒子よりも小さくなる。(10点)



5	科目名 <b>Ⅲ 生物系</b> ①	得点	2024年度入学 大学院薬学研究科博士前期課程(第1回) 入学者一般選抜試験・筆記試験問題	受験番号* _____
---	--------------------------	----	---	----------------

問1 細胞表面の受容体について、以下のA~Fの空欄を埋めよ。

細胞表面に存在する受容体は ( A ) 型、( B ) 共役型、酵素共役型の大きく3つに分類される。(A) 型受容体は (A) を含む受容体であり、リガンドの結合や ( C ) 等に応じて、特定のイオンの流入や流出が特異的に制御され、迅速な生体応答に利用される。(B) 共役型受容体は細胞膜受容体のうちで最も多く存在するものであり、細胞外リガンドのシグナルを受け、細胞内の (B) を活性化させる。活性化した (B) は、( D ) やIP3といったセカンドメッセンジャーを介してさまざまな生理的応答を引き起こす。酵素共役型受容体はリガンドの結合により受容体内部の酵素活性が制御される。例えばインスリン受容体やEGF受容体は、リガンドが結合すると ( E ) 化もしくは受容体内部の構造変化が誘導され、受容体内部の ( F ) 残基がリン酸化される。

問2 幹細胞について、以下のG~Mの空欄を埋めよ。

幹細胞とは、複数の細胞種に (G) する能力を持ち、( H ) が可能な細胞のことを指す。体内には特定の細胞種への (G) が可能な状態で存在し、死細胞の補填や組織再生に関与する組織幹細胞が存在する。骨細胞、筋細胞、脂肪細胞への (G) が可能な間葉系幹細胞や、全ての血液細胞に (G) が可能な ( I ) 幹細胞がある。また、全ての組織細胞や生殖細胞に (G) する能力を ( J ) とよぶ。(J) 幹細胞には胚盤胞から採取される ( K ) 細胞や、体細胞に特定の転写因子を導入して作製される ( L ) 細胞がある。これらの細胞を適切な条件下で培養することで ( M ) とよばれる三次元のミニ臓器を形成することができる。

問3 動物の減数分裂の手順について以下の用語をすべて用いて説明し、子孫の遺伝的多様性を生む仕組みを述べよ。

【第一減数分裂 第二減数分裂 交差 一倍体 二価染色体】

問4 主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) の二つのクラスの違いを説明せよ。

問5 p53 ががんを抑制する機構について説明せよ。

5	科目名 <b>Ⅲ生物系</b>  ①	得点   	2024年度入学 大学院薬学研究科博士前期課程(第1回) 入学者一般選抜試験・筆記試験問題	受験番号*  <hr/>
---	-----------------------------	----------------	---	--------------------

問1 細胞表面の受容体について、以下のA~Fの空欄を埋めよ。(各3点 計18点)

細胞表面に存在する受容体は ( A **イオンチャネル** ) 型、( B **Gタンパク質** ) 共役型、酵素共役型の大きく3つに分類される。(A)型受容体は(A)を含む受容体であり、リガンドの結合や ( C **膜電位** ) 等に応じて、特定のイオンの流入や流出が特異的に制御され、迅速な生体応答に利用される。(B)共役型受容体は細胞膜受容体のうちで最も多く存在するものであり、細胞外リガンドのシグナルを受け、細胞内の ( B ) を活性化させる。活性化した ( B ) は、( D **cAMP/cGMP/DAG等** ) や IP3 といったセカンドメッセンジャーを介してさまざまな生理的応答を引き起こす。酵素共役型受容体はリガンドの結合により受容体内部の酵素活性が制御される。例えばインスリン受容体や EGF 受容体は、リガンドが結合すると ( E **二量体** ) 化もしくは受容体内部の構造変化が誘導され、受容体内部の ( F **チロシン** ) 残基がリン酸化される。

問2 幹細胞について、以下のG~Mの空欄を埋めよ。(各3点 計21点)

幹細胞とは、複数の細胞種に ( G **分化** ) する能力を持ち、( H **自己複製** ) が可能な細胞のことを指す。体内には特定の細胞種への ( G ) が可能な状態で存在し、死細胞の補填や組織再生に関する組織幹細胞が存在する。骨細胞、筋細胞、脂肪細胞への ( G ) が可能な間葉系幹細胞や、全ての血液細胞に ( G ) が可能な ( I **造血** ) 幹細胞がある。また、全ての組織細胞や生殖細胞に ( G ) する能力を ( J **多能性/pluripotency** ) とよぶ。(J)幹細胞には胚盤胞から採取される ( K **ES** ) 細胞や、体細胞に特定の転写因子を導入して作製される ( L **iPS** ) 細胞がある。これらの細胞を適切な条件下で培養することで ( M **オルガノイド** ) とよばれる三次元のミニ臓器を形成することができる。

問3 動物の減数分裂の手順について以下の用語をすべて用いて説明し、子孫の遺伝的多様性を生む仕組みを述べよ。(21点)

【第一減数分裂 第二減数分裂 交差 一倍体 二価染色体】

**第一減数分裂**では相同染色体同士が対合して**二価染色体**を形成し、**交差**による組換えが起こる。第一分裂後、相同染色体は別々の方向に分かれる。**第二減数分裂**では姉妹染色分体が別の方向に分かれ、4つの**一倍体**の細胞が形成される。すなわち減数分裂時に組換えによって遺伝子の組み合わせを多様化させ、異なる染色体を生成する。これにより、子孫の遺伝的多様性が生まれる。

問4 主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) の二つのクラスの違いを説明せよ。(20点)

**クラスI MHC**はほとんど全ての細胞で発現しており、**細胞内由来のペプチド**を提示し、**CD8陽性T細胞**により認識される。ウイルス感染細胞やがん細胞では非自己の抗原を提示され、T細胞を活性化させる。**クラスII MHC**はマクロファージや樹状細胞などの**抗原提示細胞**に発現し、**エンドサイトーシス**で取り込まれた**外来抗原**を提示し、**CD4陽性T細胞**により認識され、活性化させる。

問5 p53 ががんを抑制する機構について説明せよ。(20点)

DNAが損傷を受けた場合、p53はCDKインヒビターであるp21の発現を上昇させ、**細胞周期を停止**させる。またDDB2をはじめとしたDNA修復タンパク質の発現を上昇させ、**DNA修復を誘導**する。このように増殖を止めDNA修復の時間を確保してもDNA損傷が修復不可能であることが判明した場合、アポトーシス関連因子の発現**上昇**により、**細胞死を誘導**する。このようにp53は**DNA損傷を抑制**することで細胞のがん化を防ぐ。

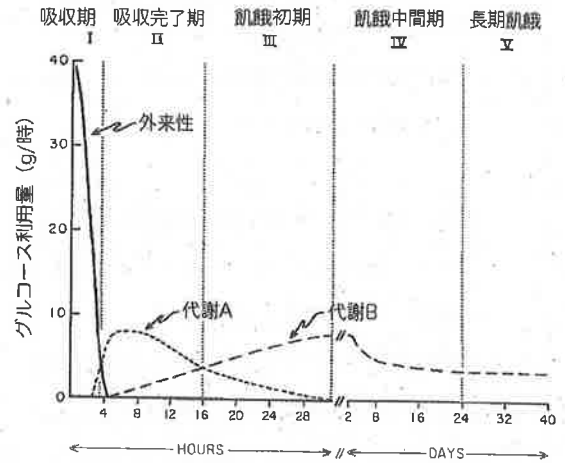
6	科目名 <b>Ⅲ生物系</b>	得点	2024年度入学	受験番号*
	②		大学院薬学研究科博士前期課程(第1回) 入学者一般選抜試験・筆記試験問題	

1. 図には、体重 70 kg の男性がグルコース 100 g を摂取した後、40 日間絶食した場合のグルコースの利用状況を示している。

(1) 図中の吸収期 I (最初の 4 時間) において、外来性のグルコースは肝臓においてどのような代謝を受けて貯蔵されるか。

(2) 図中の吸収完了期 II においては、肝臓のどのような代謝により血中グルコース濃度が維持されているか。

また、この代謝 A は、膵臓  $\alpha$  細胞から分泌されるホルモンによって調節を受ける。そのホルモンのシグナルを受けてグルコースの産生に至る代謝経路の詳細について説明しなさい。



(3) 図中の飢餓初期 III においてグルコースを供給する代謝 B は何か。

2. ペントースリン酸経路は、グルコース 6-リン酸をペントースに変換する代謝経路であり、還元型補酵素 **A** と、DNA や RNA の合成に使用される **B** の必要性に応じて完結する反応ステップが異なる。たとえば、①脂肪組織では、脂肪酸の合成のために大量の **A** が必要になり、グルコース 6-リン酸は完全酸化されるが、②活発に増殖する細胞では、**A** と **B** の両方が必要となり、非酸化的段階中の **B** の合成段階で反応が完結する。

化合物 **A** と **B** は何か。また、①と②のそれぞれのケースでの反応収支 (化学量論式) を答えなさい。

3. ヒト代謝疾患の代表例であるフェニルケトン尿症の原因となる酵素遺伝子の名称と、その酵素が触媒する反応式、およびその酵素反応ではたらく補酵素の名称を答えなさい。

4. 大腸菌の転写終結のうち、 $\rho$  因子に依存しない内因性の転写終結のメカニズムを説明しなさい。

6	科目名 Ⅲ 生物系	得点	2024年度入学 大学院薬学研究科博士前期課程(第1回) 入学者一般選抜試験・筆記試験問題	受験番号*
	②			

1. 図には、体重 70 kg の男性がグルコース 100 g を摂取した後、40 日間絶食した場合のグルコースの利用状況を示している。

(1) 図中の吸収期 I (最初の 4 時間) において、外来性のグルコースは肝臓においてどのような代謝を受けて貯蔵されるか。

グリコーゲン合成 (5 点)

(2) 図中の吸収完了期 II においては、肝臓のどのような代謝により血中グルコース濃度が維持されているか。

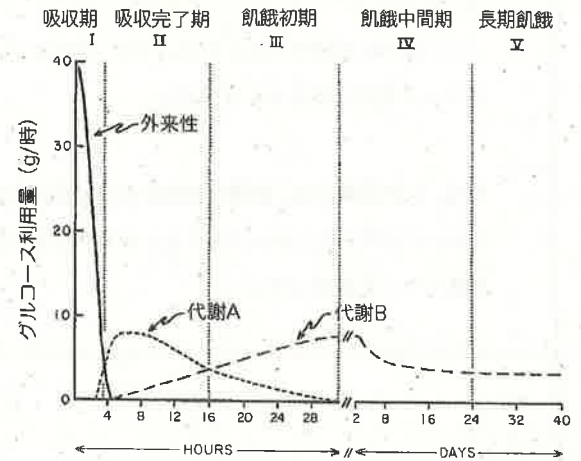
グリコーゲン分解 (5 点)

また、この代謝 A は、膵臓α細胞から分泌されるホルモンによって調節を受ける。そのホルモンのシグナルを受けてグルコースの産生に至る代謝経路の詳細について説明しなさい。

膵臓α細胞から分泌されるグルカゴンは、肝臓のグルカゴン受容体に作用して A キナーゼを活性化し、これがホスホリラーゼキナーゼをリン酸化により活性化し、さらにグリコーゲンホスホリラーゼのリン酸化(活性化)により、グリコーゲンの加リン酸分解が促進されて、グルコースが産生される (20 点)。

(3) 図中の飢餓初期 III においてグルコースを供給する代謝 B は何か。

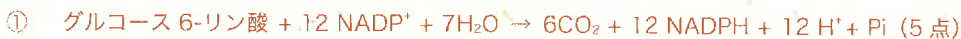
糖新生 (5 点)



2. ペントースリン酸経路は、グルコース 6-リン酸をペントースに変換する代謝経路であり、還元型補酵素 [A] と、DNA や RNA の合成に使用される [B] の必要性に応じて完結する反応ステップが異なる。たとえば、①脂肪組織では、脂肪酸の合成のために大量の [A] が必要になり、グルコース 6-リン酸は完全酸化されるが、②活発に増殖する細胞では、[A] と [B] の両方が必要となり、非酸化的段階中の [B] の合成段階で反応が完結する。

化合物 [A] と [B] は何か。また、①と②のそれぞれのケースでの反応収支 (化学量論式) を答えなさい。

[A] : NADPH (5 点)、 [B] : リボース 5-リン酸 (5 点)

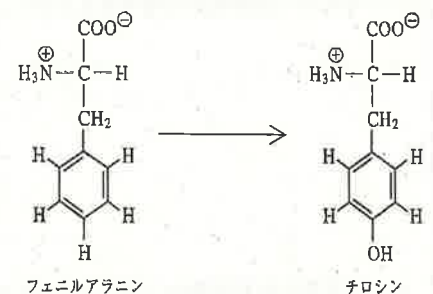


3. ヒト代謝疾患の代表例であるフェニルケトン尿症の原因となる酵素遺伝子の名称と、その酵素が触媒する反応式、およびその酵素反応ではたらく補酵素の名称を答えなさい。

酵素遺伝子の名称: フェニルアラニン水酸化酵素 (5 点)、

その酵素が触媒する反応式: フェニルアラニンからチロシンの合成反応 (右図) (10 点)、

補酵素の名称: テトラヒドロビオプテリン (5 点)



4. 大腸菌の転写終結のうち、ρ因子に依存しない内因性の転写終結のメカニズムを説明しなさい。

この転写終結を使う遺伝子の 3'末端には、二つの配列要素からなる内因性転写終結配列が存在し、そのうち逆方向の反復配列が RNA に転写されるとその RNA はヘアピン構造を形成するため、DNA から解離し転写終結を促す。またそれに続く U の連続配列も DNA と最も弱い AU 塩基対を形成するため、さらに DNA からの解離を促進し、ρ因子のようなタンパク質の助けなしに転写が終結する (25 点)。



7	科目名 IV医療薬科学系 ①	得点	2024年度入学 大学院薬学研究科博士前期課程(第1回) 入学者一般選抜試験・筆記試験問題	受験番号*
---	----------------------	----	---	-------

1. 神経伝達物質のグルタミン酸の受容体を、3種類取り上げて、その特徴を説明せよ。

2. 神経伝達物質の GABA の受容体に対して異なる薬理作用を持つ薬品を、3種類取り上げて、その薬理作用を説明せよ。

3. 薬理作用の異なるアルツハイマー型認知症の治療薬を、2種類取り上げて、その薬理作用を説明せよ。

4. パーキンソン病の病因を、脳の回路レベルと神経細胞レベルの2つの組織学的な視点から説明せよ。

7	科目名 <b>IV医療薬科学系</b> ①	得点	2024年度入学 大学院薬学研究科博士前期課程(第1回) 入学者一般選抜試験・筆記試験問題	受験番号*
---	-----------------------------	----	---	-------

1. 神経伝達物質のグルタミン酸の受容体を、3種類取り上げて、その特徴を説明せよ。(30点)

- ・AMPA 受容体: チャネル型受容体で、陽イオン( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ )を透過させ、膜を脱分極して神経細胞を興奮させる。
- ・NMDA 受容体: チャネル型受容体で、グルタミン酸の結合に加えて、脱分極が起きると、細胞内の  $\text{Mg}^{2+}$  ブロックが外れて陽イオンを透過させ、特に  $\text{Ca}^{2+}$  イオンの流入に重要である。神経発達、学習、記憶において重要な役割を果たす。
- ・カイニン酸受容体: チャネル型受容体で、AMPA 受容体と同様に陽イオンの透過を引き起こす。活性化にはグルタミン酸のほか、カイニン酸などの関連化合物との相互作用も関与する。
- ・(別解例)代謝型(Metabotropic) 受容体: 三量体型 G タンパク質共役型の重要体で、Gs、Gi、Gq、などを活性化するサブタイプが存在する。シグナル伝達経路を介して細胞内の二次メッセンジャーシステムを活性化します。興奮性または抑制性の効果を持つ。

2. 神経伝達物質の GABA の受容体に対して異なる薬理作用を持つ薬品を、3種類取り上げて、その薬理作用を説明せよ。(30点)

- ・バルビツール酸系薬剤(例: フェノバルビタール、チオペンタール):  $\text{GABA}_A$  受容体に直接結合して、GABA による開口時間を延長して活性化。中枢神経系を抑制し、鎮静、睡眠誘導、抗てんかんなどの効果を発揮する。
- ・ベンゾジアゼピン系薬剤(例: ダイアゼパム、ロラゼパム):  $\text{GABA}_A$  受容体に直接結合して、GABA による開口頻度を増加して活性化。中枢神経系を抑制し、鎮静、睡眠誘導、抗てんかんなどの効果を発揮し、抗不安薬や睡眠導入剤として広く使用される。
- ・バクロフェン:  $\text{GABA}_B$  受容体を活性化し、GABA の抑制作用を増強する。特に脊髄レベルでの神経伝達を調節し、筋痙攣の緩和や運動障害の改善作用を示す。
- ・(別解例)フルマゼニル:  $\text{GABA}_A$  受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合してベンゾジアゼピンの作用を拮抗するアンタゴニストであり、ベンゾジアゼピン中毒時に解毒薬として用いられる。

3. パーキンソン病の病因を、脳の回路レベルと神経細胞レベルの2つの組織学的な視点から説明せよ。(20点)

- ドネペジル(ガランタミン、リバスチグミン): 中枢神経でコリンエステラーゼを阻害することで、アセチルコリン作用を増強する。
- メマンテン: NMDA 型グルタミン酸受容体に拮抗する。

4. パーキンソン病の病因を、脳の回路レベルと神経細胞レベルの二つの組織学的な視点から説明せよ。(20点)

- 回路レベルでは、大脳基底核の中脳黒質部から線状体に投射するドーパミン神経系の変性による機能低下が主な変化である。
- 神経細胞レベルでは、ドーパミン神経内にタウタンパク質が貯留することにより神経変性が引き起こされる。

8	科目名 IV医療薬科学系 ②	得点	2024年度入学 大学院薬学研究科博士前期課程(第1回) 入学者一般選抜試験・筆記試験問題	受験番号*
---	----------------------	----	---	-------

問1. 以下に示す薬物の生体膜透過機構の特徴について説明しなさい。

1)単純拡散

2)促進拡散

3)一次性能動輸送

問2. イリノテカンの副作用発現にはある遺伝子多型が関わる。関与する遺伝子多型と重篤な副作用発現の可能性が高くなる理由を説明しなさい。

問3. 以下の代謝酵素の誘導機構について説明しなさい。また、それぞれの代謝酵素を誘導する代表的な物質についても答えなさい。

1)CYP1A2

2)CYP3A4

問4.

1)ピタバスタチンとシクロスポリンの相互作用に関わるトランスポーターとその機序について説明しなさい。

2)上記の結果、引き起こされる薬物の体内動態の変動について、以下に示す語句を2つ以上用いて説明しなさい。

吸収速度定数、消失速度定数、半減期、クリアランス、分布容積、タンパク結合率、AUC、吸収率、肝抽出率、糸球体ろ過速度

8	科目名 <b>IV医療薬科学系</b> ②	得点	2024年度入学 大学院薬学研究科博士前期課程(第1回) 入学者一般選抜試験・筆記試験問題	受験番号* _____
---	-----------------------------	----	---	----------------

問 1. 以下に示す薬物の生体膜透過機構の特徴について説明しなさい。

1) 単純拡散

薬物が細胞内外の濃度勾配に依存して透過する。薬物の  $pK_a$  や脂溶性によって透過速度が決定される。吸収速度は薬物濃度に比例する。(10点)

2) 促進拡散

薬物が濃度勾配に従って輸送されるが、トランスポーターを介する。能動輸送に似た特徴を有するが、濃度勾配に従うためエネルギーは必要としない。(10点)

3) 一次性能動輸送

トランスポーターによって輸送される。薬物の濃度勾配とは逆方向への輸送が可能である。ATP を駆動力として利用する。吸収速度は薬物濃度の上昇に伴い飽和が認められる。(10点)

問 2. イリノテカンの副作用発現にはある遺伝子多型が関わる。関与する遺伝子多型と重篤な副作用発現の可能性が高くなる理由を説明しなさい。

イリノテカンは肝臓でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物の SN-38 に変換される。SN-38 は UGT1A1 によってグルクロン酸抱合を受け、不活性化されるが、UGT1A1 に多型(\*6, \*28)を有する場合、その代謝能が低下し、SN-38 の血中からの消失が遅延するため、骨髄抑制などの重篤な副作用があらわれる可能性が高くなる。(25点)

問 3. 以下の代謝酵素の誘導機構について説明しなさい。また、それぞれの代謝酵素を誘導する代表的な物質についても答えなさい。

1) CYP1A2

核内受容体である AhR にリガンドが結合すると細胞質から核内に移行する。そして、Arnt とヘテロダイマーを形成し、これが異物応答配列に結合することで、転写が促進する。代表的な物質は芳香族炭化水素である。(10点)

2) CYP3A4

核内受容体である PXR にリガンドが結合すると細胞質から核内に移行する。そして、RXR とヘテロダイマーを形成し、これが異物応答配列に結合することで、転写が促進する。代表的な物質はリファンピシンである。(10点)

問 4.

1) ピタバスタチンとシクロスポリンの相互作用に関わるトランスポーターとその機序について説明しなさい。

ピタバスタチンの肝細胞内への取り込みには OATP(OATP1B1) が関与する。シクロスポリンは肝細胞に発現する OATP を阻害することで、ピタバスタチンの血管側から肝細胞内への取り込みを阻害する。(15点)

2) 上記の結果、引き起こされる薬物の体内動態の変動について、以下に示す語句を2つ以上用いて説明しなさい。

吸収速度定数、消失速度定数、半減期、クリアランス、分布容積、タンパク結合率、AUC、吸収率、肝抽出率、糸球体ろ過速度  
 ピタバスタチンのクリアランスの低下および AUC の上昇が認められる。(10点)