

受験
番号

2025年度

京都大学大学院薬学研究科修士・一貫制博士課程学生募集

入学試験問題（専門科目）

受験番号

氏 名

*整理番号

[注 意 事 項]

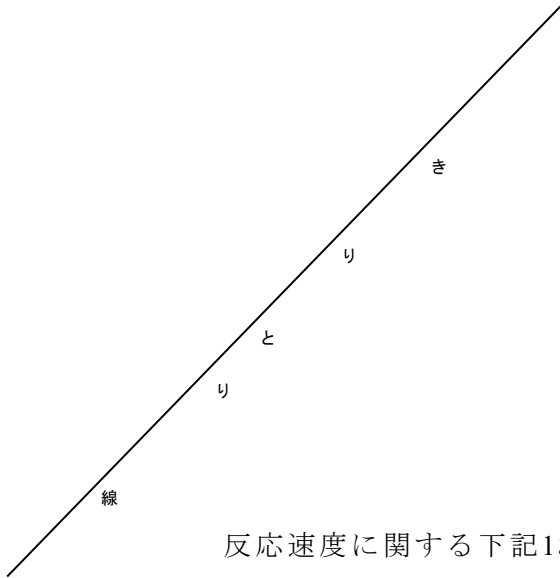
1. この問題冊子は、「解答を始めなさい。」の指示があるまで開いてはならない。
2. 指示があれば直ちに、問題冊子の枚数（表紙、白紙を含めて24枚）を確認し、表紙に受験番号（2ヶ所）及び氏名を記入すること。（「整理番号」欄は記入しないこと。）
3. この問題冊子は、切り離してはならない。
4. 下記四つの系（Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ）の12問（Ⅰ-1，Ⅰ-2，Ⅰ-3，Ⅱ-1，Ⅱ-2，Ⅱ-3，Ⅲ-1，Ⅲ-2，Ⅲ-3，Ⅳ-1，Ⅳ-2，Ⅳ-3）の中から第1志望分野が募集要項で指定する系からの1問を含め3問を選択し、表紙の「選択した問題」欄に○印を付すこと。
4問以上選択した場合には、専門科目を0点とする。
5. 選択しない問題（9問）の問題用紙には、全面に大きく斜線を付すこと。
解答が記入されていても、斜線が付されている場合は選択しない科目として取り扱う。
6. 裏面を解答用に使用してもよいが、左上の「きりとり線」より上部には、記入しないこと。
7. 一つの問題番号の問題が複数ページに渡っていることもあるため、解答をする際には、問題用紙上部に記載された問題番号を十分確認すること。
8. 各問題の配点は、それぞれ100点とする。

記

系	教科（科目内容）	ページ	問題番号	選択した問題
物理・ 分析化学系 （Ⅰ）	基礎物理化学	1～2	Ⅰ-1	
	生物物理化学	3～4	Ⅰ-2	
	分析化学	5	Ⅰ-3	
有機化学系 （Ⅱ）	有機化学	6～7	Ⅱ-1	
	合成化学	8～9	Ⅱ-2	
	天然物化学	10～11	Ⅱ-3	
生物科学系 （Ⅲ）	生化学	12	Ⅲ-1	
	分子生物学	13～14	Ⅲ-2	
	細胞生物学	15～16	Ⅲ-3	
医療薬科学系 （Ⅳ）	薬剤学・薬物動態学	17～18	Ⅳ-1	
	薬理学・薬物治療学	19～20	Ⅳ-2	
	微生物学・免疫学	21～22	Ⅳ-3	

線
り
と
り
き

< 白 紙 >



* 整理番号

【 専門科目（Ⅰ－１） 】

反応速度に関する下記1および2の文章を読み、（ア）から（ソ）にあてはまる適切な語句、式、数値を解答欄に記せ。また下線(a)についてはグラフを作成の上、その理由を説明せよ。

1. ある薬物Aの溶液中での分解反応を考える。Aが*n*次反応に従い分解するとき、時間*t*におけるAの濃度[A]、反応速度*v*、反応速度定数*k*との間には、

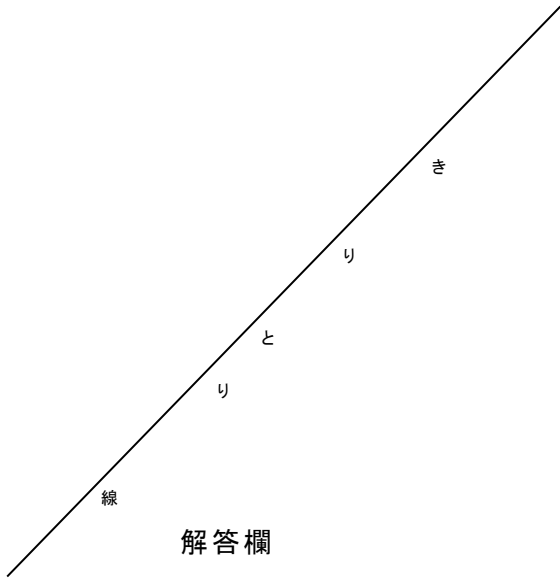
$$v = -\frac{d[A]}{dt} = \text{（ア）}$$

が成立する。これより、0次反応に従い分解する場合、初濃度を[A]₀とすると、[A] = （イ）、1次反応に従い分解する場合、[A] = （ウ）、2次反応に従い分解する場合、[A] = （エ）の関係式が成立する。ここで、Aが0次反応、1次反応、2次反応に従い分解する場合、半減期(*t*_{1/2})はそれぞれ、（オ）、（カ）、（キ）となる。Aの分解反応の*t*_{1/2}は、[A]₀が2.0 mol/Lの時は30分、4.0 mol/Lの時は15分であった。[A]₀が3.0 mol/Lの時、*t*_{1/2}は（ク）分であり、3.0 mol/Lの90%が分解するのに要する時間は（ケ）分である。

2. 反応速度の温度依存性は、下記のアレニウスの式で表される。

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_a}{R \cdot T}}$$

本式において、*k*は反応速度定数、*T*は絶対温度、*A*は（コ）、*E*_aは（サ）、*R*は（シ）を表す。種々の*T*にて、*k*を測定し、X軸に1/*T*を、Y軸にln *k*をプロットしたものを、アレニウスプロットと呼ぶ。このプロットの傾きから（ス）、Y軸切片から（セ）を求めることができる。ここで、2種類の薬物BおよびCの分解反応について、種々の*T*にて、*k*を測定し、（ス）を求めたところ、それぞれ60 および 30 kJ/molとなった。またBおよびCは50℃で同じ速度で分解した。(a)BおよびCのアレニウスプロットを比較したところ、37℃では薬物（ソ）の方が安定に存在することが予想された。



* 整理番号

【 専門科目（I－1） 】

解答欄

1.

ア	イ
ウ	エ
オ	カ
キ	ク
ケ	

2.

コ	サ
シ	ス
セ	ソ
(a)	

* 整理番号

【 専門科目（I-2） 】

プロテインキナーゼは、基質となるタンパク質のSer, Thr, Tyr残基のOH基へATPのγリン酸基を転移する反応を触媒する。そのうちAblキナーゼの機能不全は慢性骨髄性白血病を引き起こすことから、その阻害剤の開発が盛んに行われてきた。また、Srcファミリーに属するキナーゼは、多様な細胞表面受容体によるシグナル伝達の制御において重要な役割を果たしており、Srcを含め構造のよく似た9つが知られている。Ablキナーゼ, SrcファミリーキナーゼいずれもTyr残基に特異的である。表1には、代表的な2つの阻害剤と両キナーゼに対する阻害の指標となる IC_{50} を示す。図1は、受容体に対するリガンド結合割合を示すuniversal binding isothermである。図2は、Ablキナーゼのキナーゼドメインとa)ADPおよびb), c)2つの阻害剤、それぞれの複合体のX線結晶構造解析の結果の模式図である。基質はこの向きのキナーゼドメインへ正面から接近する。各リガンド（黒色のスティックモデル）は、キナーゼドメイン上部のN末端サブドメインと下部のC末端サブドメインの間に挟まれるように結合している。タンパク質のN末端とC末端にはNとCを描き入れた。キナーゼドメインには活性型と不活性型の立体構造があり、その違いはC末端サブドメインの前面にあるVal379～Phe401のループ構造（黒色）の立体構造の違いに起因する。図2下段に、Ablキナーゼドメインに結合した化合物の構造式を示す。各構造式の向きは上段の結晶構造を上から見たときの状態に近づけてある。タンパク質内部に埋まっている部位は曲線で囲んである。点線はタンパク質との水素結合を示す。

表1 IC_{50} values* for kinase inhibitors

	STI-571	BMS-354825
Abl kinase	$11 \times 10^{-9} \text{ M}$	$<1.0 \times 10^{-9} \text{ M}$
Src kinase	$>10 \times 10^{-6} \text{ M}$	$0.5 \times 10^{-9} \text{ M}$

* IC_{50} value: Half maximal inhibitory concentration

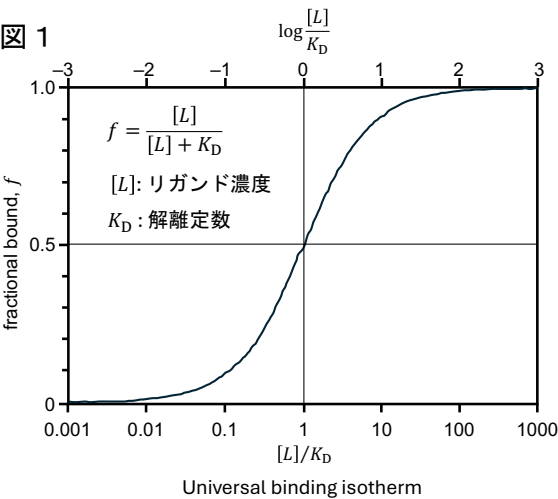
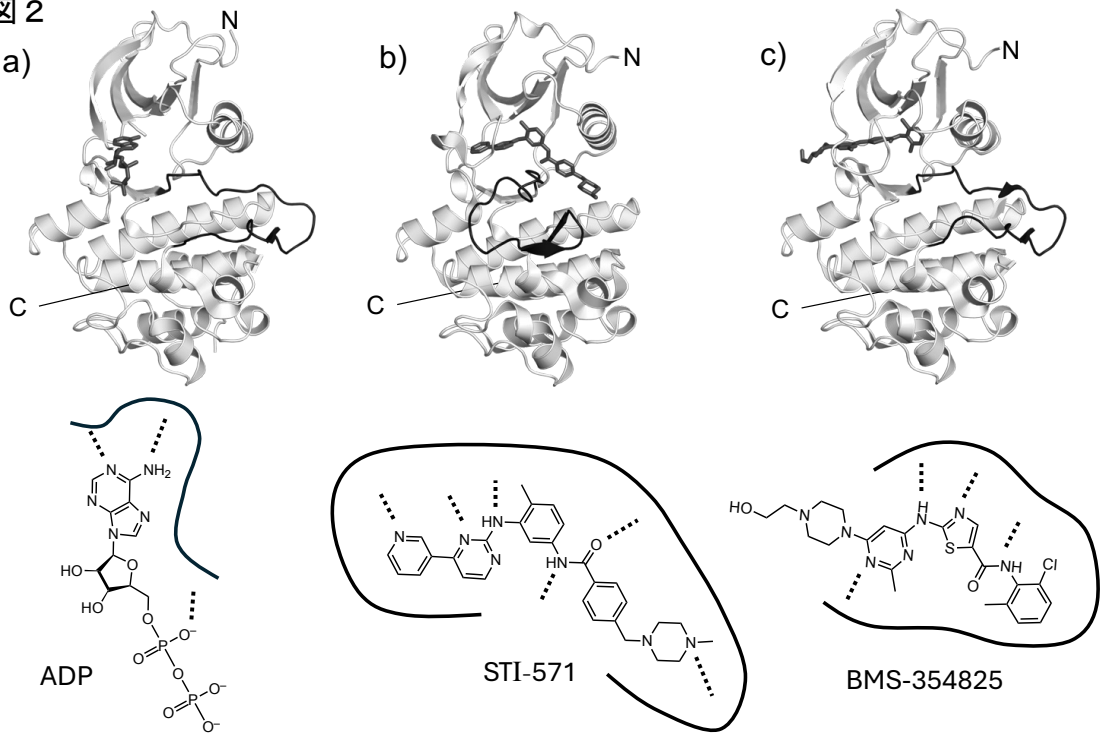
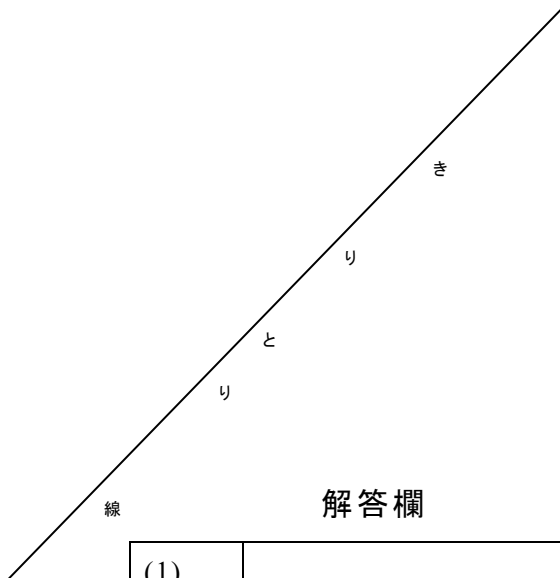


図2



以下の問（1）～（4）に答えよ。

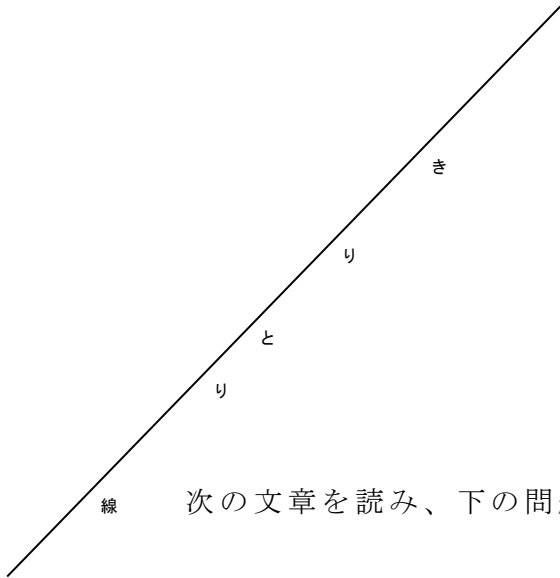
- （1）AblキナーゼとSrcキナーゼが水溶液中に共存する状態で、阻害剤STI-571を特異的にAblキナーゼへ作用させるためには、STI-571の濃度を何Mに設定すべきか、理由とともに答えよ。
- （2）表1の2つの阻害剤はいずれもATP(ミカエリス定数 K_M : $10 \mu\text{M}$)よりもAblキナーゼに対する親和性が高い。図2の構造情報をもとにその理由を分子間相互作用の観点から推定し簡潔に述べよ。
- （3）BMS-354825のAblキナーゼに対する IC_{50} はSTI-571よりも小さい。にもかかわらず、BMS-354825の両キナーゼに対する IC_{50} は同等であり特異性が低いのはどうしてか。図2の3者の立体構造情報を比較してその理由を推定せよ。
- （4）水溶液中の酵素と阻害剤の結合によって系全体のエントロピーは増大する（ $\Delta S > 0$ ）ことが多い。その理由として考えられるメカニズムを簡潔に述べよ。



【 専 門 科 目 (I - 2) 】

解答欄

(1)	
(2)	
(3)	
(4)	



* 整理番号

【 専門科目（Ⅰ－Ⅲ） 】

次の文章を読み、下の問題に答えよ。解答は解答欄に記入すること。

糖尿病治療薬として、様々なグルカゴン様ペプチド1（GLP-1）受容体作動薬が上市されている。そのなかで、リラグルチドはヒトGLP-1〔7－37〕の34位をアルギニンに置換し、26位リシンに*N*-パルミトイルグルタミン酸を付加したヒトGLP-1アナログである。内因性GLP-1は、血漿中でジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）により速やかにN末端2残基が切断され活性が消失する。一方、リラグルチドは血漿タンパク質結合率が高く、DPP-4による代謝に対し安定である。

ヒトGLP-1〔7－37〕：HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG

問題

リラグルチドの血漿中濃度定量法を設定したい。どのような方法が適切であるか、その概要を述べるとともに、その方法の優れている点や問題点についても述べよ。

解答欄（解答欄に書ききれない場合は、裏面を用いて記載せよ）

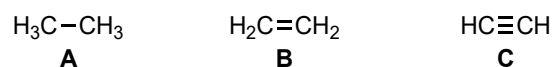
問1 次に示す化合物の構造式を記せ。(b) は立体配置を、(c) は絶対立体配置を明示すること。

- (a) 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸
(b) (Z)-2-ペンテン-1-オール
(c) (1S,2S)-2-アミノシクロヘキサノール

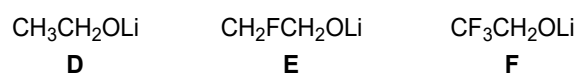
(a)	(b)	(c)
-----	-----	-----

問2 次の化合物群 (a)–(f) について、下記に示した項目の順に左からアルファベット記号で並べよ。

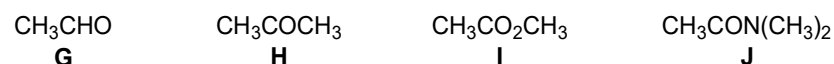
(a) 酸性度が高い順。



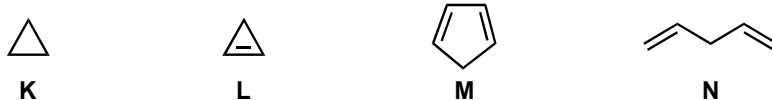
(b) 塩基性度が高い順。



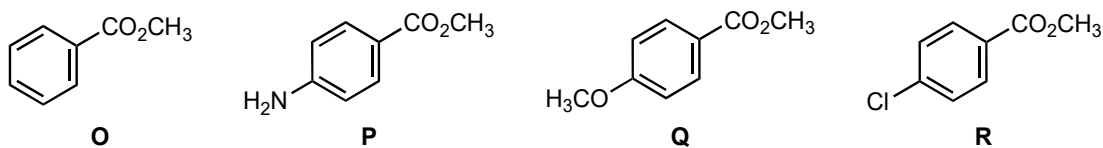
(c) 酸性度が高い順。



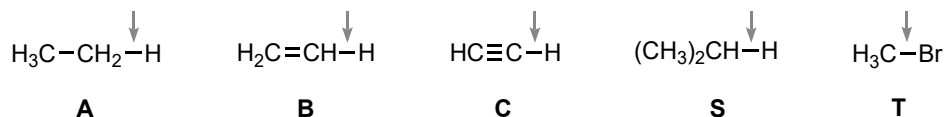
(d) 酸性度が高い順。



(e) 塩基性条件で加水分解されやすい順。



(f) 矢印で示した結合の結合解離エネルギーが小さい順 (均等開裂しやすい順)。



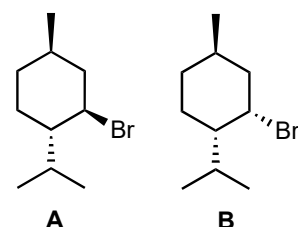
(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
(f)

問3 右に示す化合物 **A** および **B** の塩基性条件下における脱離反応について、化合物 **A** からは **C** のみが得られたのに対し、化合物 **B** からは二つの化合物 **C** および **D** の両方が得られた。以下の問に答えよ。

(a) 化合物 **A** について最も安定なす型配座を記せ。

(b) 化合物 **C** と **D** の構造式を立体配置を含めて記せ。

(c) 化合物 **A** から **C** のみが得られたのに対し、**B** からは **C** と **D** の両方が得られた理由を、図を用いて説明せよ。



(a)	(c)
(b)	

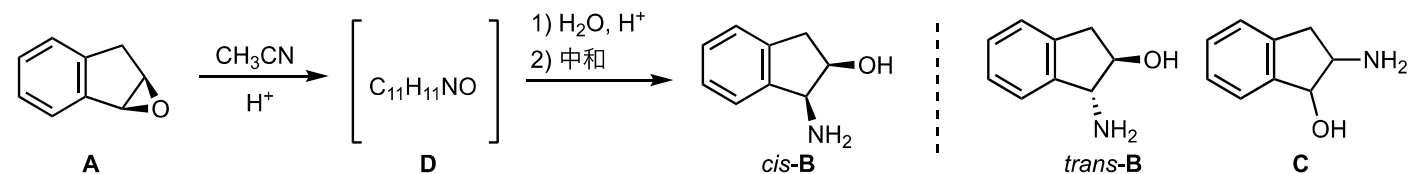
【 専門科目 (Ⅱ-1) 】

問4 ペンタン-2,4-ジオンを CDCl_3 中、室温下 ^1H NMR で測定すると二つの化学種 **A** と **B** が観測された。2.03 ppm と 5.48 ppm には **A** に由来するシグナルが、2.22 ppm と 3.50 ppm には **B** に由来するシグナルが、いずれも一重線で観測された。また、積分比から算出した **A** と **B** の存在比は 84:16 であった。以下の問に答えよ。

- (a) 化学種 **A** と **B** の構造式を記せ。また、上述の四つの ^1H NMR シグナルがそれぞれどの水素に由来するか帰属せよ。
 (b) 化学種 **A** に含まれる二つのメチル基の水素が一つのシグナル（一重線）として観測される理由を説明せよ。
 (c) いくつかの溶媒を用いて ^1H NMR を測定したところ、**A** と **B** の存在比は $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$ 中では 91:9, CD_3CN 中では 60:40 であり、溶媒の誘電率が大きいほど **A** に対する **B** の存在比が大きくなることがわかった。この理由を説明せよ。

(a)	(b)
(c)	

問5 次の反応において、*cis*-**B** が主生成物として得られた一方で、*trans*-**B** と **C** はほとんど生成しなかった。

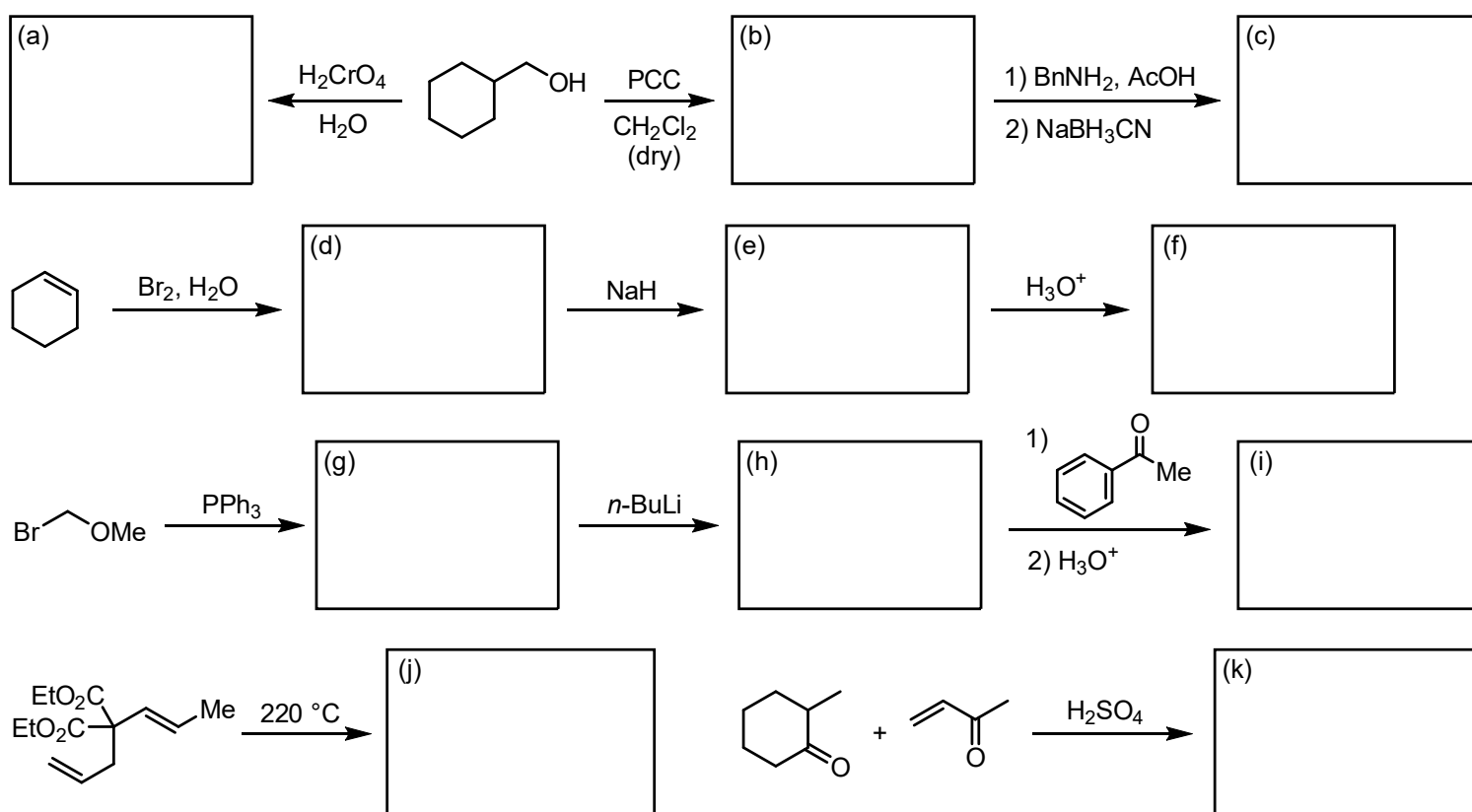


- (a) 上の反応では $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ の組成式からなる中間体 **D** が生成する。中間体 **D** の構造式を立体配置を含めて記せ。
 (b) 上の反応における位置選択性と立体選択性について、構造式を用いてそれぞれ説明せよ。
 (c) 化合物 **A** から *trans*-**B** を効率的に得るための方法を記せ。

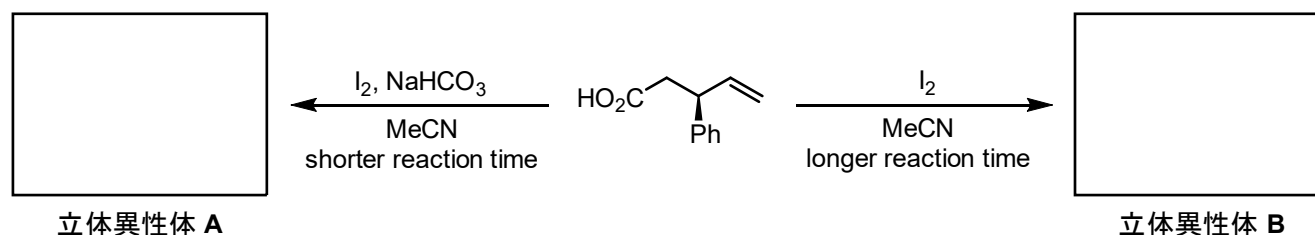
(a)	(a)
(b)	
(c)	

【 専門科目 (Ⅱ-2) 】

問 1 次の反応の予想される主生成物の構造式を空欄に書きなさい。(d), (f) については立体化学 (相対配置) も示すこと。ただし、PCC は pyridinium chlorochromate, Bn はベンジル (PhCH₂) 基を示す。



問 2 以下に示す反応において、NaHCO₃ 存在下における短時間の反応では立体異性体 **A** が主生成物として得られた。一方、塩基を用いない条件下で反応を長時間行くと、立体異性体 **B** が主生成物として得られた。本反応に関する以下の問に答えなさい。



(a) 立体異性体 **A** および **B** の構造式を上記の反応式の空欄に示せ。

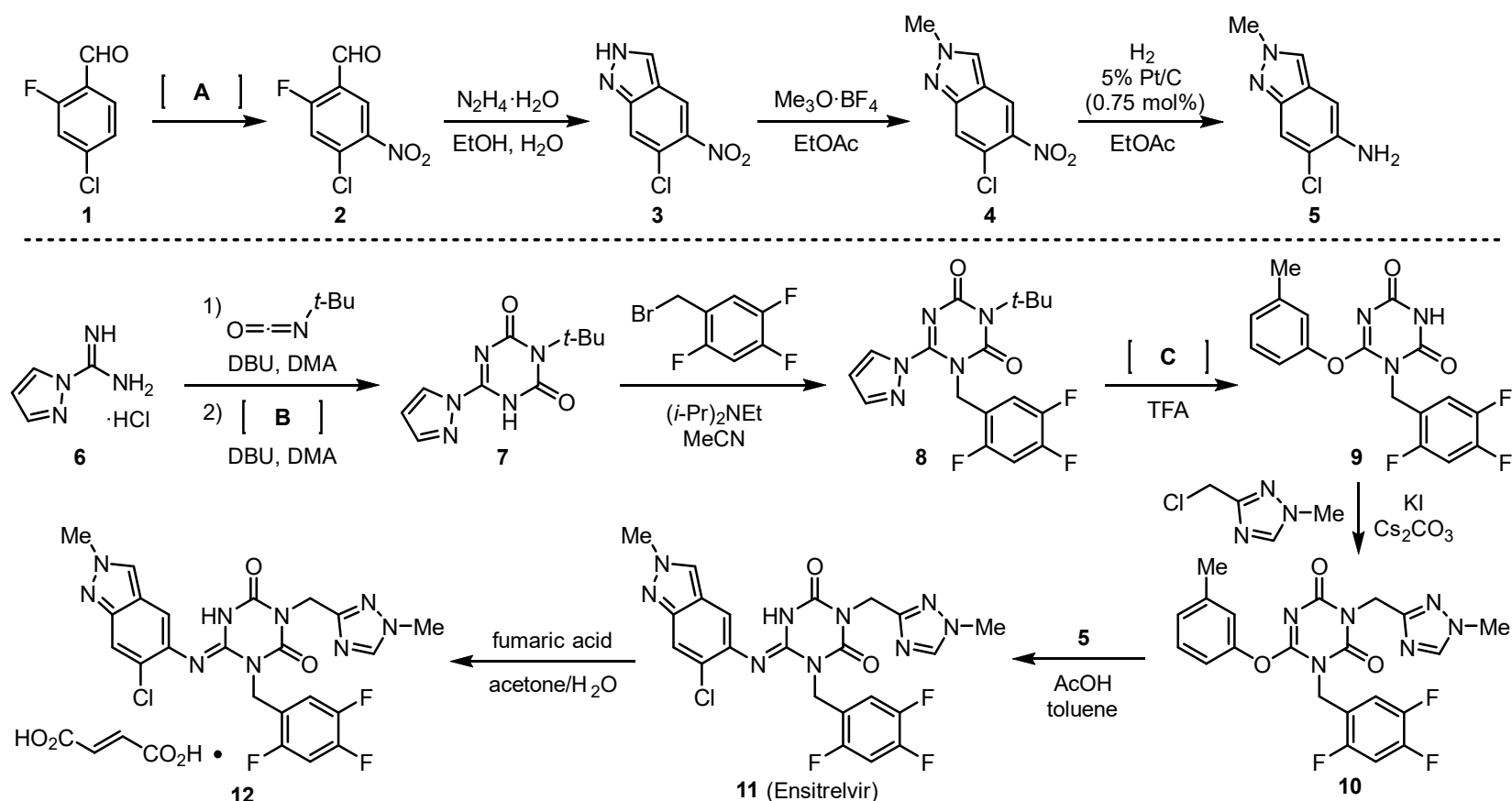
(b) 塩基を用いない条件下において立体異性体 **B** が主生成物となった理由について、反応機構を示して説明せよ。

問 3 化合物 **A** から化合物 **B** を 4 段階以内で得るための合成スキームを記せ。ただし、各段階での反応剤と生成物を明記すること。反応溶媒は省略して良い。



【 専門科目 (Ⅱ-2) 】

問 4 以下は経口 COVID-19 治療薬 エンシトレビル フマル酸塩 (12) の工業的合成経路を示している。本合成に関する以下の問に答えなさい。ただし、DBU は 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene, DMA は *N,N*-dimethylacetamide を示す。



Kawajiri, T. *et al.*, *ACS Cent. Sci.* **2023**, 9, 836を一部改変

- (a) 空欄 **A**, **B** および **C** として適当な反応剤を示せ。ただし、必要な場合は複数の反応剤の組み合わせを記入すること。
- (b) 化合物 **3** を得る反応において、1.1 当量の N_2H_4 を用いた際には高温条件が必要であったが、3 当量の N_2H_4 を用いると、低温で反応が効率的に進行した。このことは、2 分子の N_2H_4 が共有結合を形成した中間体 **D** を経由して反応が進行していることを示唆している。中間体 **D** の構造式と、少量の N_2H_4 を用いた際に生じやすい副生成物または中間体の構造式を 1 つ示せ。
- (c) 化合物 **4** を得る反応において、通常の塩基性条件下での *N*-メチル化反応は副生成物が多く生成したため、副生成物を抑制するために Meerwein 試薬 ($Me_3O \cdot BF_4$) が用いられた。これらの反応において生じる副生成物の構造式を 2 つ示せ。
- (d) 化合物 **10** を得る反応において KI を加える必要性について、構造式を示して説明せよ。
- (e) リード化合物の構造最適化に用いる合成経路 (メドケムルート) とプロセス合成では、重視されるポイントが異なる。メドケムルートで許容されるが、プロセス合成では許容されにくいポイントを 3 つ挙げなさい。

(a) A	B	C
(b)	少量の N_2H_4 を用いた際に生じやすい副生成物/中間体	(c)
(d)		
(e)		

【 専門科目 (Ⅱ-3) 】

問1. 次の(1)～(4)の設問に答えよ。反応機構は、電子の動きを示す矢印を用いて記せ。

(1) 次の天然物について、関連する語句(a～n)及び構造式(o～s)の記号をA欄(由来)、B欄(主な薬効/用途)、C欄(構造的分類)、D欄(構造式)からそれぞれ選び、解答欄(1～19)へ記せ。但し、各選択肢は1回のみ使用すること。

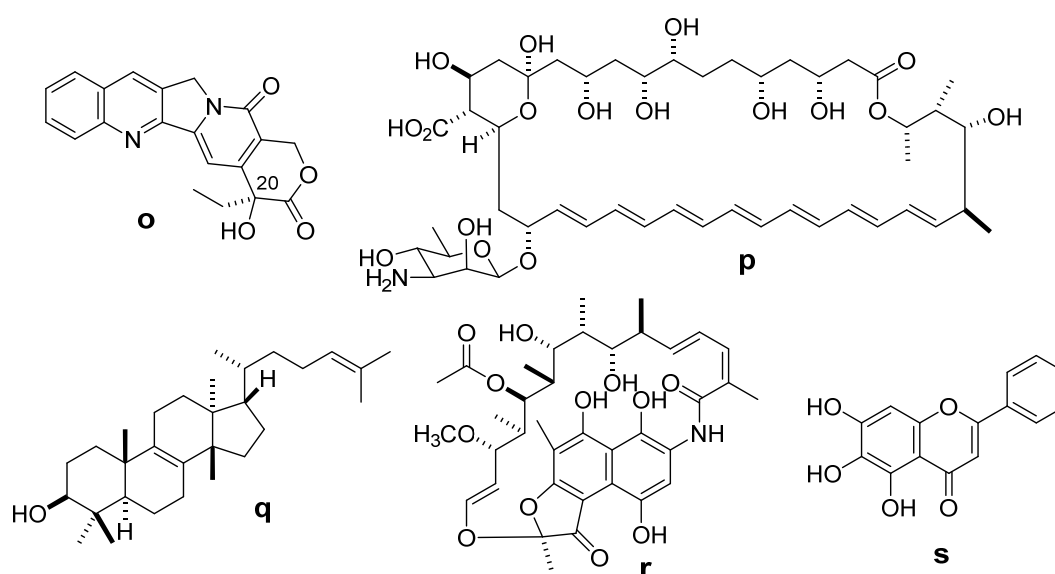
天然物	A欄(由来)	B欄(主な薬効/用途)	C欄(構造的分類)	D欄(構造式)
カンプトテシン	(1.)	(2.)	(3.)	(4.)
オイホール	(5.)	(6.)	(7.)	(8.)
アムホテリシンB	(9.)	(10.)	(11.)	(12.)
バイカレイン	(13.)	(14.)	(15.)	(16.)
リファマイシンSV	放線菌	(17.)	(18.)	(19.)

A欄: a. 放線菌 b. カレンボク c. オウゴン d. サボテンダイギク

B欄: e. 抗結核 f. 保湿 g. 抗がん h. 抗真菌 i. 抗アレルギー

C欄: j. フラバノン k. トリテルペン l. アルカロイド m. アンサマイシン n. ポリエンマクロリド

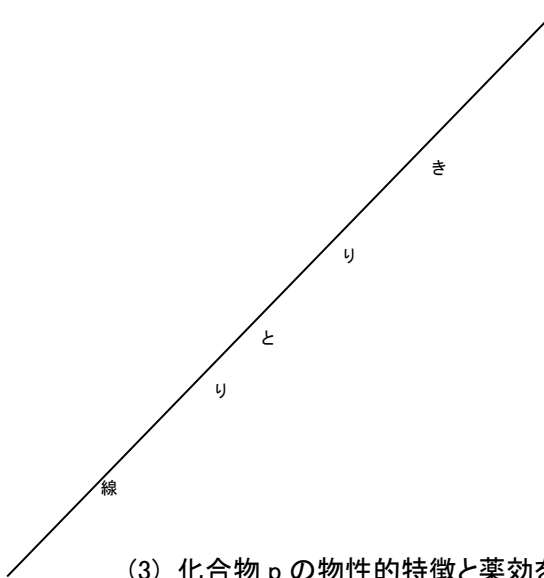
D欄:



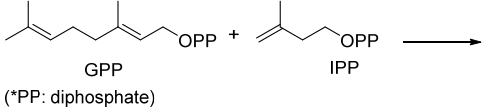
- (2) i) 化合物oの20位の絶対配置を*R,S*表記で解答欄20へ記せ。
 ii) 化合物oの生合成原料となる芳香族アミノ酸の名称を解答欄21へ記せ。
 iii) 化合物oを化学修飾した化合物tの生物学的利用能(バイオアベイラビリティ)を向上するための方法を考察し解答欄22へ記せ。

20	21
22 化合物t	

(問題は次のページに続く)



- (3) 化合物 p の物性的特徴と薬効を発揮するための作用機序を解答欄 23 へ記せ。
- (4) i) 2,3-オキシドスクアレン(chair-chair-chair-boat 型配座)から、化合物 q が生合成される際の反応機構を解答欄 24 へ記せ。
ii) 2,3-オキシドスクアレンの前駆体スクアレンは、2分子のファルネシルニリン酸(FPP)の縮合を経由して生合成される。FPPは、ゲラニルニリン酸(GPP)とイソペンテニルニリン酸(IPP)から生合成されるが、このFPPが生合成する反応機構を解答欄25へ記せ。

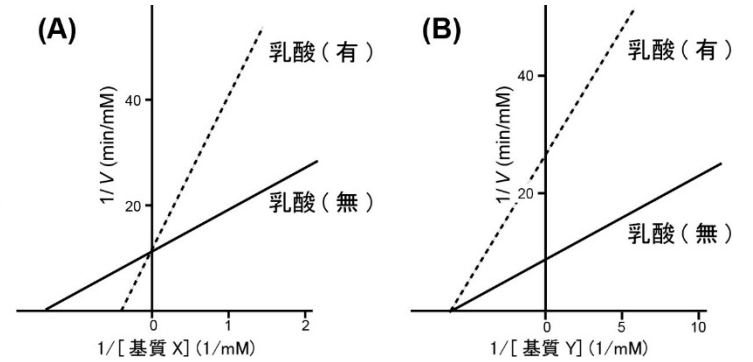
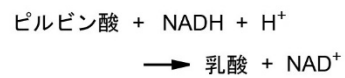
23 物 性 的 特 徴 : 作用 機 序 :
24 
25 

- 問2. 次の(1)、(2)の設問に答えよ。
- (1) 微生物の培養液や植物などから有機溶媒を用いて抽出して得られた粗抽出液には複数の成分が含まれる。粗抽出液から、各成分を精製するために用いられるカラムクロマトグラフィーについて、原理の異なる2つの手法を解答欄26へ記せ。
- (2) 化合物u(分子式: C₅H₁₂O)の¹H NMRデータは下記の通りである。化合物uの化学構造を推定し解答欄27へ記せ。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (3H, t, J=7 Hz), 1.20 (6H, s), 1.50 (2H, q, J=7 Hz), 1.64 (1H, br. s)

26 手法1: 手法2:
27

問1. 骨格筋型乳酸脱水素酵素の反応は、乳酸の添加により抑制される。乳酸存在下と非存在下において、基質であるピルビン酸またはNADH濃度を変動させて酵素反応実験を行い、右図の(A)と(B)のラインウィーバー・バークプロットを得た。それぞれのプロットはいずれの基質濃度を变化させたものであるかを解答し、その理由を K_m と V_{max} の変動に基づき簡潔に記述せよ。

乳酸脱水素酵素の触媒反応



(A) 基質X: _____

(B) 基質Y: _____

問2. 正常な肝細胞の細胞質における以下に示す濃度比について、a) 約1である、b) 1より大きい、c) 1より小さいのいずれかを解答し、その濃度比となる仕組みと意義を簡潔に記述せよ。

[ATP] / [ADP] 解答: _____

[NADPH] / [NADP⁺] 解答: _____

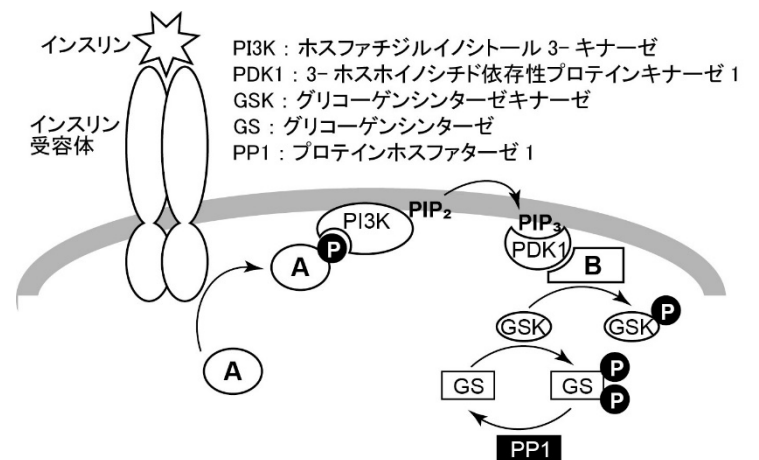
問3. 右図は肝細胞におけるインスリンによるグリコーゲン合成の調節に関する情報伝達を示している。

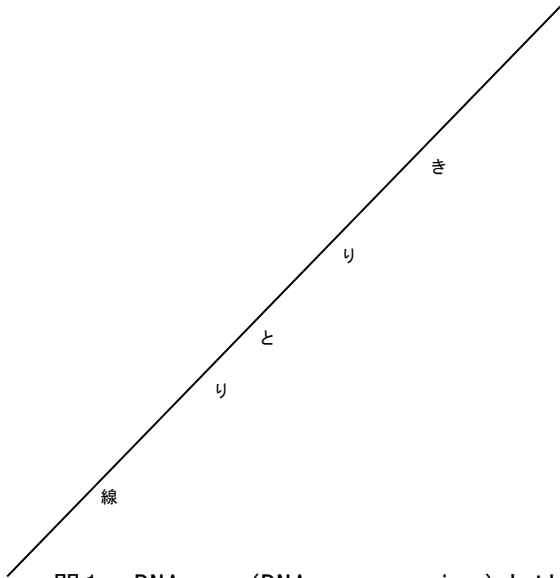
1) タンパク質AとBの名称を解答せよ。

A: _____

B: _____

2) インスリンによるグリコーゲン合成の変化について各酵素のリン酸化による活性調節を、図示されている情報伝達に基づき簡潔に説明せよ。





* 整理番号

【 専門科目（Ⅲ－２） 】

問1. RNA-seq(RNA sequencing)とは、次世代シーケンサーを使用して生体サンプル中の RNA 分子の種類と量を明らかにし、サンプル内の遺伝子群における発現を網羅的に解析する技術のことをいう。

(1) RNA-seqの基本的な流れはRNAの抽出・その断片化、cDNAへの逆転写、ライブラリー調製、シーケンシング、データ解析であるが、そのうちのライブラリー調製の工程について簡潔に説明しなさい。

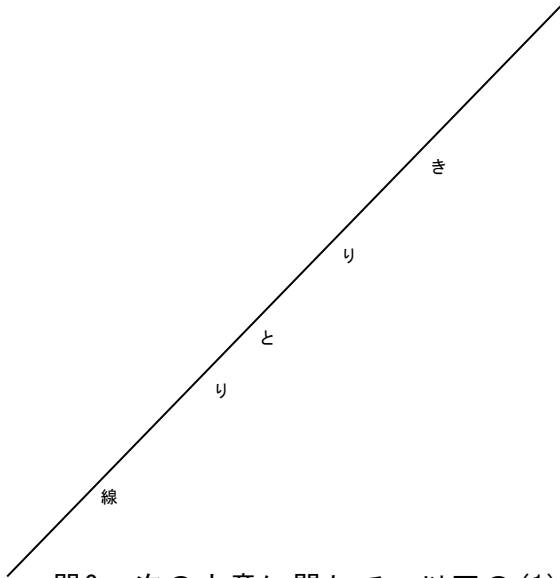
(2) RNA-seqとマイクロアレイの違いについて簡潔に説明しなさい。

(3) シングルセルRNA-seq (scRNA-seq) の利点と欠点を述べなさい。またscRNA-seqを利用した研究例を挙げなさい。

問2. 全ゲノムの塩基配列決定のためには、莫大な時間と労力を費やすため、現在までに様々な塩基配列決定法が考案されてきた。

(1) ショットガン法および階層的ショットガン法について簡潔に説明しなさい。

(2) ショットガンメタゲノムシーケンスとは、試料中の生物種のゲノムを一度に解析する手法である。その有用性について説明しなさい。



* 整理番号

【 専門科目（Ⅲ－２） 】

問3. 次の文章に関して、以下の(1)～(3)に答えなさい。
自然界の生物は異物の侵入から身を守るシステムを備えており、制限酵素やCRISPR-Casシステムも感染防御に関わる。このうち、タイプⅡ制限酵素とCRISPR-Cas9システムは遺伝子工学の道具として応用されている。

(1) 制限酵素が関わる防御機構に関して、外敵と自己を見分ける機構も含めて説明しなさい。

--

(2) タイプⅡ制限酵素が遺伝子工学の道具として適している理由を述べなさい。

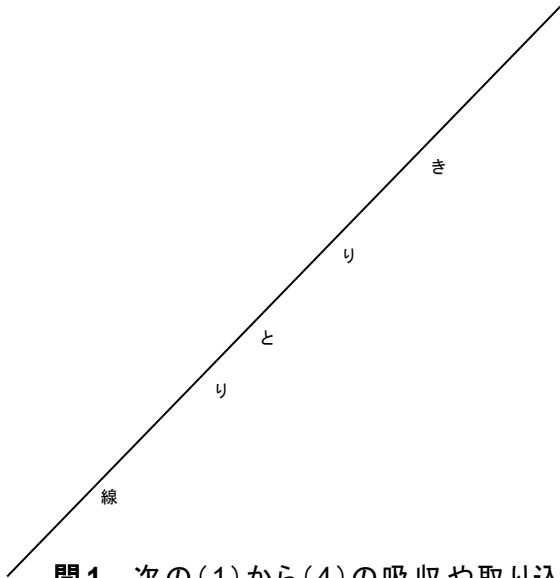
--

(3) CRISPR-Cas9システムを用いたゲノム編集技術の仕組みを説明しなさい。

--

問4. 次に挙げる酵素はどのような反応を触媒するか、また、それぞれの特徴に基づいた遺伝子工学における利用法に関して説明しなさい。

	(1) <i>Taq</i> DNAポリメラーゼ	(2) Creリコンビナーゼ
反 応		
利 用 法		



* 整理番号

問1. 次の(1)から(4)の吸収や取り込みが起きる仕組みを解答欄の[]内に示す語句を用いて説明しなさい。
なお説明にあたっては、それぞれの仕組みが 能動輸送、二次性能動輸送、受動輸送 のどれにあたるかを示しなさい。

(1) 腎集合管細胞が水を吸収する。

[アクアポリン2(AQP2), 浸透圧]

(2) 食後、肝細胞がグルコースを取り込む。

[グルコーストランスポーター2(GLUT2), グリコーゲン]

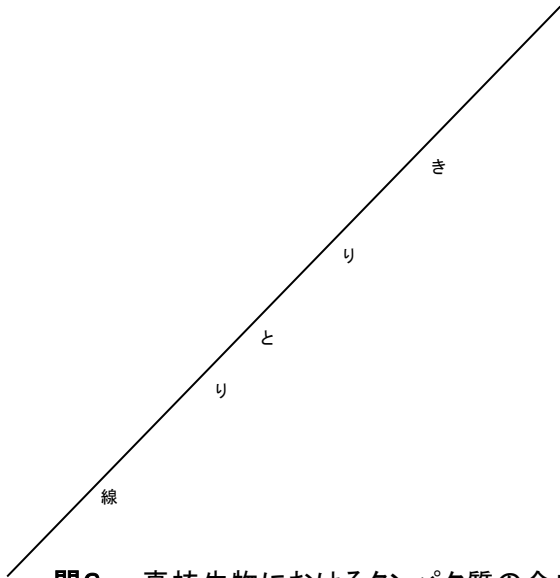
(3) 小腸上皮細胞がグルコースを吸収する。

[ナトリウム・グルコース共輸送体1(SGLT1), 濃度勾配]

(4) 心筋細胞において筋小胞体がCa²⁺イオンを取り込む。

[Ca²⁺ポンプ(SERCA2), ATP]

問2. 摘出血管にアセチルコリンを作用させると血管が拡張するが、この作用は血管内壁を構成する細胞Xを取り除くだけで消失してしまう。このような現象が起こる理由を細胞間で働く情報伝達物質と細胞Xの名称を明記して説明せよ。



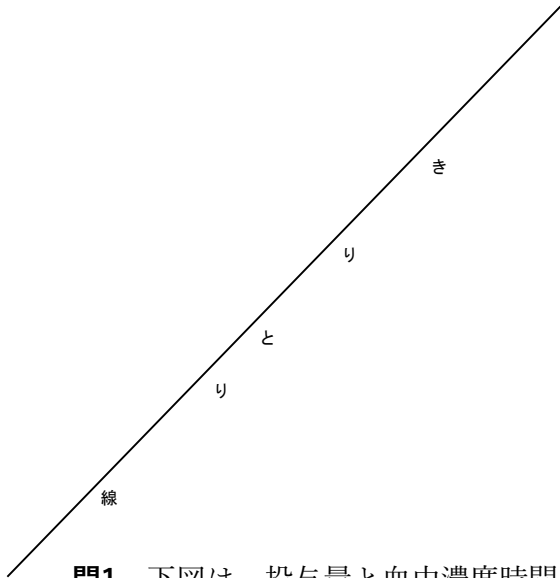
* 整理番号

問3 真核生物におけるタンパク質の合成とその品質管理に関する以下の文章を読んで、(1)～(6)の問に答えよ。

細胞内の小胞体で合成される膜タンパク質や分泌タンパク質は、(ア)の作用によって適切な折り畳み(フォールディング)を受ける①ことで、正常なタンパク質機能を発揮するようになる。このフォールディングがうまく働かず、フォールディング異常を起こしたタンパク質が蓄積すると、これを解消するための複数の細胞応答②が発動する。この細胞応答の1つとして、小胞体に存在するあるキナーゼ③が新たなタンパク質の生合成を抑制する④という応答機構が存在する。また、小胞体に存在する膜タンパク質がある転写因子の発現を誘導する⑤ことで、その標的である(ア)の発現を上昇させるという応答機構も存在する。

- (1) (ア)に入る分子の総称を答えよ。
- (2) 下線部①に関して、(ア)がタンパク質のフォールディングを促す仕組みを簡潔に述べよ。
- (3) 下線部②の細胞応答は何と呼ばれるか、名称を答えよ。
- (4) 下線部③のキナーゼをノックアウトしたマウスはI型糖尿病様の表現型を呈する。その理由を簡潔に説明せよ。
- (5) 下線部④の機構を簡潔に述べよ。なお、キナーゼの具体的な分子名を記述する必要はない。
- (6) 下線部⑤の機構を簡潔に述べよ。なお、膜タンパク質や転写因子の具体的な分子名を記述する必要はない。

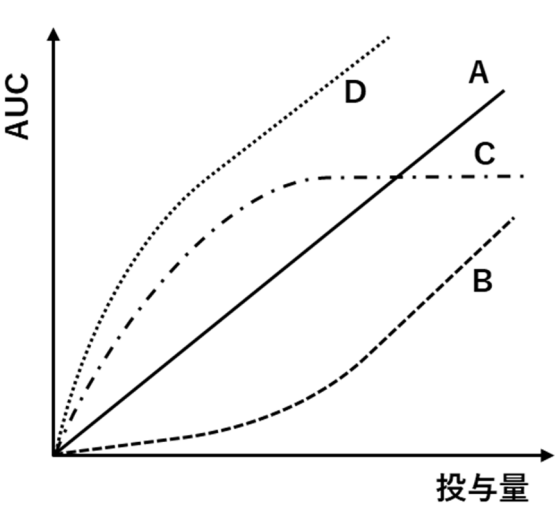
(1)
(2)
(3)
(4)
(5)
(6)



* 整理番号

【 専門科目 (Ⅳ-1) 】

問1 下図は、投与量と血中濃度時間曲線下面積(AUC)との間の関係を示したものである。図中のAは線形プロファイルを表し、図中B~Dは非線形プロファイルを表す。B~Dはプロファイルを示す薬物動態学的現象を挙げ、簡単に説明せよ。この際、必ず投与経路を明記せよ。



【解答欄】

B	
C	
D	

問2 シクロデキストリンの特徴について、化学構造、物性、製剤学的用途の観点からそれぞれ説明せよ。

【解答欄】

化学構造	
物性	
製剤学的用途	

問3 製剤均一性試験法には、含量均一性試験法と質量偏差試験法の2種類がある。素錠の場合、有効成分の含量が25 mg未満では含量均一性試験法を、それ以上では質量偏差試験法を用いることが規定されている。このように素錠では含量によって試験方法が使い分けられている。しかし、糖衣錠では有効成分の含量に関わらず含量均一性試験を、軟カプセル液剤では質量偏差試験法を用いることが規定されている。各剤型の特徴に鑑みて、異なった試験法が採用されている理由をそれぞれ説明せよ。

【解答欄】

* 整理番号

【 専門科目（Ⅳ－１） 】

問 4 ある薬物 Z を健常人に 300 mg 経口投与した。投与後の血中濃度および尿中排泄のデータを解析したところ、表に示す薬物動態パラメータが得られた。これについて以下の問に答えよ。なお、薬物 Z の消化管吸収率（ F_aF_g ）は 100 % であることはわかっている。

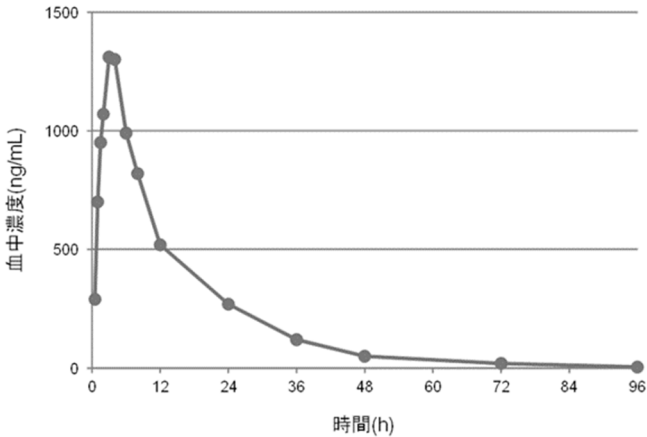


表 薬物Zを300 mg経口投与したときの薬物動態パラメータ

最高血中濃度到達時間 $T_{\max}$ (h)	3
最高血中濃度 $C_{\max}$ (ng/mL)	1,300
血中濃度時間曲線下面積 AUC (ng·h/mL)	20,000
消失半減期 $T_{1/2}$ (h)	15
血中非結合型分率 f_{uB}	0.05
尿中未変化体排泄率 f_R	0.05

- (1) 薬物 Z の腎クリアランスを計算し、単位とともに答えよ。腎臓での局所薬物動態にはどのような特徴があるか、そのように判断できる根拠とともに説明せよ。なお、健常人における糸球体ろ過速度（GFR）は約 120 mL/min である。
- (2) 薬物 Z の肝抽出率を有効数字 2 桁で計算し、肝消失における律速過程がどこかを根拠とともに説明せよ。なお、健常人における肝血流量は 1,500 mL/min である。
- (3) 薬物 Z の消失半減期は 15 時間と長いにもかかわらず、血中濃度は投与後 3 時間でピークの 1,300 ng/mL に達した後、投与後 12 時間には約 500 ng/mL まで低下する様子も認められる。これから何が推察されるか、その薬物動態学的特徴について述べよ。

【解答欄】

(1)	腎クリアランス	腎臓での局所薬物動態の特徴とそのように判断される根拠
(2)	肝抽出率	肝消失における律速過程とそのように判断される根拠
(3)		

【計算欄】（部分点を加点することがあるので消さずに残すこと）

【 専門科目 (Ⅳ-2) 】

問1 以下の文章を読んで、(1)~(4)に答えなさい。解答はすべて解答欄に記入しなさい。

下垂体後葉ホルモンであるバソプレシンは、抗利尿ホルモンとも呼ばれ、血漿浸透圧の上昇により分泌される。バソプレシンの作用は広く全身に及び、受容体としては、血管平滑筋や肝臓、中枢に V_{1a} 受容体、腎臓集合管に V₂ 受容体₁が発現する。V₂ 受容体の活性化は、水の再吸収が促進されることにより、尿の濃縮を起こす。極度の多尿を呈する尿崩症には、中枢性尿崩症（中枢神経系に疾患の原因がある）と腎性尿崩症（腎臓に疾患の原因がある）があるが、V₂ 受容体選択的アゴニストであるデスモプレシンは、中枢性尿崩症に対してのみ治療効果を発揮する。

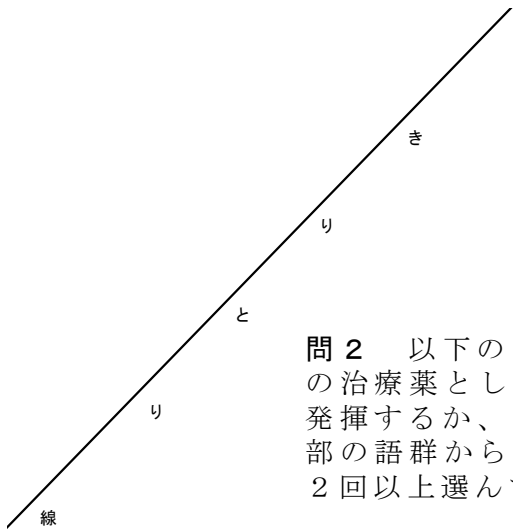
非ペプチド性の V₂ 受容体アンタゴニストであるトルバプタンは、この生理的な水の再吸収を阻害することにより強力な水利尿を示す。この薬は、「ループ利尿薬₂等の他の利尿薬で効果不十分な心不全や肝硬変における体液貯留」「異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群における低ナトリウム血症」などに対する適応となっている。「異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍」とは、生体内の下垂体後葉以外の場所（異所性）に出来てしまったバソプレシンを産生する腫瘍である。「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群」とは、水分が血漿中に十分に存在する状況でもバソプレシンの分泌が抑制されない病態を示す。

疾患に関与する V₂ 受容体の変異型としては、腎性尿崩症を示すタイプ₃が多く知られているが、血中のバソプレシンに上昇が認められないにも関わらず抗利尿ホルモン不適合分泌症候群と同様の症状を示す稀なタイプ₄も報告されている。

- (1) 下線部 1 について、V_{1a} 受容体、V₂ 受容体のシグナル伝達系について、以下の語群中から適当なものを用いて、それぞれ説明しなさい。
- 語群：[7 回膜貫通型受容体 1 回膜貫通型受容体 核内受容体 cAMP cGMP IP₃ G_q G_i G_s]
- (2) 下線部 2 について、V₂ 受容体アンタゴニストと、フロセミド等のループ利尿薬との利尿メカニズムの違いについて説明しなさい。
- (3) 下線部 3 について、V₂ 受容体変異型が、腎性尿崩症を起こすメカニズムを述べなさい。
- (4) 下線部 4 について、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群と同様の症状を示す V₂ 受容体の変異型は、受容体にどのような変化が起こっていると考えられるか述べなさい。

[解答欄]

(1)	V _{1a}
	V ₂
(2)	
(3)	
(4)	



【 専門科目 (Ⅳ-2) 】

問2 以下の(1)～(5)の薬物に関して、どの**標的分子**にどのように作用し、どの**疾患**の治療薬として用いられるか、その薬物がどのような病態に対して、どのような治療効果を発揮するか、について例にならって説明しなさい。なお、「**標的分子**」と「**疾患**」は、最下部の語群から1つずつ選び、それらを含めて記述しなさい。同じ標的分子や疾患を語群から2回以上選んで別の薬物の解答に使用してはいけない。

(例) **フェノバルビタール** ※**標的分子**『GABA_A受容体』を、**疾患**『てんかん』を選択した場合

てんかんでは、神経の過興奮により意識障害やけいれん発作が起き、これは抑制性神経伝達物質であるGABAの神経伝達により抑制される。フェノバルビタールは、Cl⁻透過性チャネルであるGABA_A受容体のバルビツール酸結合部位に作用するアロステリックな作動薬であり、GABAによる神経伝達を強化して、てんかんにおけるけいれん発作の発生や拡散を抑制する。

(1) **ドネペジル**

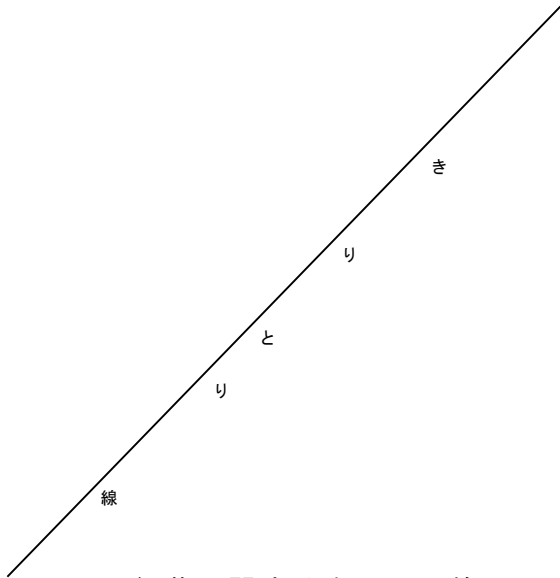
(2) **リドカイン**

(3) **ツロブテロール**

(4) **エドキサバン**

(5) **オメプラゾール**

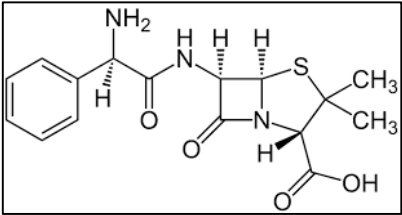
標的分子) α-グルコシダーゼ、H⁺/K⁺-ATPase (プロトンポンプ)、アドレナリンβ₂受容体、エストロゲン受容体、オレキシン受容体、コリンエステラーゼ、ホスホジエステラーゼ-4、活性化第Xa因子、電位依存性Na⁺チャネル
疾患) 悪性腫瘍、アトピー性皮膚炎、胃潰瘍、血栓塞栓症、気管支喘息、糖尿病、認知症、心室性不整脈、不眠症



* 整理番号

【 専門科目（Ⅳ-3） 】

問1 細菌に関する次の問に答えよ。
(1) 文章の括弧内にあてはまる適切な語句を答えよ。



抗 菌 薬 A

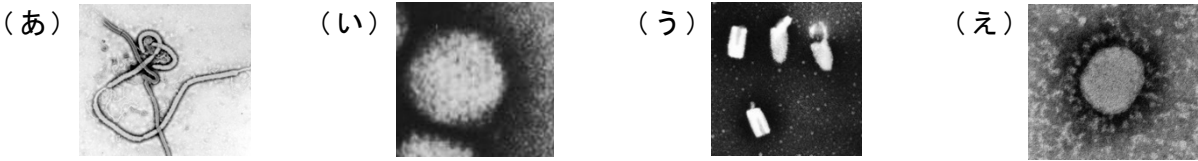
上記枠内に示す抗菌薬Aは、（ ① ）系抗菌薬と称される抗生物質のひとつである。この抗菌薬Aは、（ ② ）合成に関わる酵素（ ③ ）の活性中心に結合し、その酵素活性を不可逆的に阻害する。（ ② ）は細菌の（ ④ ）の重要な構成成分であるため、この抗菌薬Aの存在下では溶菌し、結果として細菌の生育が止まる。この抗菌薬Aに耐性を示す細菌に対しては、（ ⑤ ）など、（ ① ）構造を持たない抗菌薬が治療に使われることが多い。

(2) （ ⑤ ）で解答した抗菌薬が抗菌活性を示す作用機序について、菌体内の作用点を明記した上で説明せよ。

(1)-①	(1)-②	(1)-③
(1)-④	(1)-⑤	
(2)		

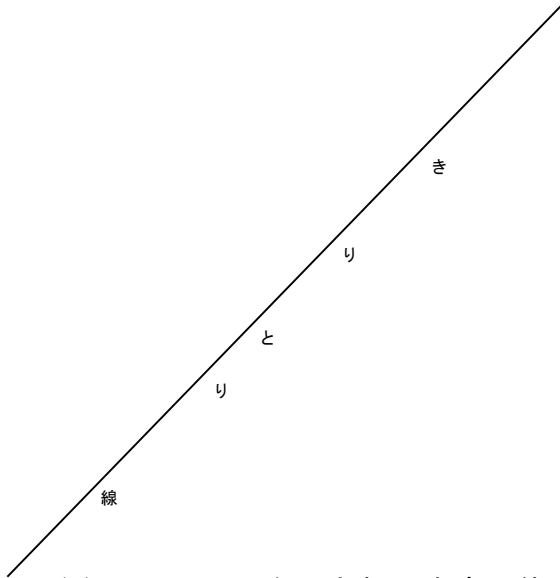
問2 ウイルスに関する次の問に答えよ。

(1) 以下の電子顕微鏡像は、次に示すどのウイルスのものか？それぞれ正しいものを①～⑨の選択肢から一つ選べ。



- ① SARS-CoV-2、② 麻疹ウイルス、③ バクテリオファージ、④ 狂犬病ウイルス、
⑤ ヘルペスウイルス、⑥ エボラウイルス、⑦ アデノウイルス、⑧ ノロウイルス、
⑨ インフルエンザウイルス

(あ)	(い)	(う)	(え)



* 整理番号

【 専門科目（Ⅳ-3） 】

(2) COVID-19 を引き起こす病原体である SARS-CoV-2 について、以下のキーワードを用いて①と②の問に答えよ。ただし、キーワードは①と②のいずれかで必ず1度は用いること。

キーワード：スパイク蛋白質、DNA、親和性、ゲノム、ポリメラーゼ、エピトープ、RNA

① SARS-CoV-2 は、出現以降、短期間に変異を繰り返している。その理由を簡潔に説明せよ。

② SARS-CoV-2 が変異を繰り返したことで、流行初期に作製された抗体医薬品による感染阻害効果が、変異を起こした流行株に対して低下するという現象がみられた。その理由を簡潔に説明せよ。

問3 免疫に関する次の問に答えよ。

- (1) T細胞受容体についての以下の文章の括弧内に適切な語句を記入せよ。
T細胞受容体は、抗体の（ ① ）に類似した構造を持つ。T細胞受容体は、シグナル伝達を担う（ ② ）と結合して複合体を形成し細胞表面に発現する。T細胞受容体には、（ ③ ）型と（ ④ ）型とがある。（ ③ ）型は、抗原提示細胞上の（ ⑤ ）に提示されたペプチドと、（ ④ ）型は抗原と直接、結合する。
- (2) ABO 式血液型で B 型の患者に対して、O 型の赤血球を輸血した場合と、A 型の赤血球を輸血した場合で、輸血を受けた患者の体内で起こる反応についてそれぞれ記せ。過敏反応が起こる場合は、過敏反応の型と症状についても記すこと。

(1)-①	(1)-②	(1)-③
(1)-④	(1)-⑤	
(2)		