

受験  
番号

2027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28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      | 5～6   | Ⅰ-3  |        |
| 有機化学系（Ⅱ）    | 有機化学      | 7～8   | Ⅱ-1  |        |
|             | 合成化学      | 9～10  | Ⅱ-2  |        |
|             | 天然物化学     | 11～12 | Ⅱ-3  |        |
| 生物科学系（Ⅲ）    | 生化学       | 13～15 | Ⅲ-1  |        |
|             | 分子生物学     | 16～17 | Ⅲ-2  |        |
|             | 細胞生物学     | 18～19 | Ⅲ-3  |        |
| 医療薬科学系（Ⅳ）   | 薬剤学・薬物動態学 | 20～21 | Ⅳ-1  |        |
|             | 薬理学・薬物治療学 | 22～24 | Ⅳ-2  |        |
|             | 微生物学・免疫学  | 25～26 | Ⅳ-3  |        |

< 白 紙 >

|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

【 専 門 科 目 （ I - 1 ） 】

次の文章を読み、以下の問に答えよ。気体定数は  $R = 8.31 \text{ J}/(\text{mol}\cdot\text{K})$  とし、温度  $T$  は各問で指定する。計算に必要な値は問題中に与える。解答は解答欄に記せ。

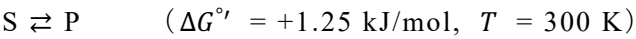
細胞内では、多数の代謝反応が同時に進行している。ある反応がどちら向きに進みやすいかは、標準状態だけで決まるのではなく、実際の細胞内における基質や生成物の濃度にも依存する。なお標準状態とは、反応に関わる各物質を基準濃度（溶質では  $1 \text{ mol/L}$ 、気体では  $1 \text{ bar}$ ）にそろえ、一定の温度・圧力を定めた仮想的な基準状態をいう（以降、 $\text{mol/L}$ は $M$ と表す）。生化学では温度  $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ・ $1 \text{ bar}$  という条件に加えて、 $\text{pH } 7.0$  ( $[\text{H}^+] = 10^{-7} \text{ M}$ ) を基準とした「生化学的標準状態」を用いることが多い。反応の進みやすさは、熱力学における状態量の一つである（ **A** ）の変化  $\Delta G$  によって表すことができ、一般に

$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln Q$$

と示される。ここで  $\Delta G^{\circ'}$  は生化学的標準状態における（ **A** ）の変化、 $Q$  は反応商である。反応商は、反応系における生成物の濃度（活量）と反応物の濃度（活量）の比に、化学量論係数を反映させた量であり、実際の反応物・生成物の濃度によって決定される。反応が自発的に進みやすい向きでは、 $\Delta G$  は一般に（ **B** ）の値をとる。近年、細胞内代謝物の濃度を網羅的に測定する研究が行われており、多くの代謝物について実際の細胞内濃度が明らかになっている。こうした濃度のデータは、上式を通じて反応の進む向きを定量的に評価することを可能にする。細胞内の代謝反応の多くはミカエリス・メンテン型の酵素反応として記述可能であり、反応速度が最大速度の（ **C** ）となる基質濃度をミカエリス定数という。

- 問1. 文章中の空欄（ **A** ）～（ **C** ）に最も適切な語句を記せ。ただし、同じ記号の空欄には同じ語句が入る。
- 問2. 次の記述のうち、正しいものをすべて選べ。
- a.  $\Delta G^{\circ'}$  が等しい反応でも、細胞内の基質・生成物の濃度が異なれば、 $\Delta G$  の符号が逆になることがある。
  - b.  $\Delta G = 0$  の状態は、その反応が熱力学的に平衡にあることを意味する。
  - c. 温度・圧力が一定であれば、基質・生成物の濃度が変化しても  $\Delta G$  の値は変わらない。
  - d. 酵素は、基質と生成物の間の  $\Delta G$  を負にすることによって、反応を熱力学的に進行可能にしている。

問3. 大腸菌に含まれる低分子化合物（代謝物）を網羅的に調査した研究によると、解糖系における多くの反応が平衡近傍（ $\Delta G \approx 0$ ）にあり、反応商のわずかな変化で正味の流れの向きが切り替わりうることが示されている。このことを理解するために、基質 $S$ と生成物 $P$ についての次の可逆反応を考える。



なお、平衡定数  $K_c$  と生化学的標準状態における（ **A** ）の変化  $\Delta G^{\circ'}$  の間には、以下の関係が成り立つ。

$$\Delta G^{\circ'} = -RT \ln K_c$$

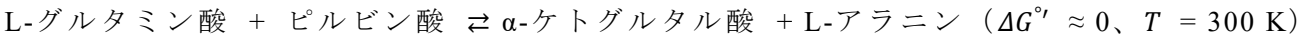
必要なら  $RT = 2.5 \text{ kJ/mol}$ 、 $\ln 0.5 = -0.69$ 、 $e^{-0.50} = 0.61$  を用いよ。（ **A** ）は文章中の空欄のものと同一である。

- (1) この反応の平衡定数  $K_c$  を求め、有効数字2けたで記せ。
- (2) ある細胞内で  $[\text{S}] = 0.30 \text{ mM}$ 、 $[\text{P}] = 0.15 \text{ mM}$  と測定された。この条件での  $\Delta G$  を求め、有効数字2けたで記せ。
- (3)  $Q$  と  $K_c$  の大小、および  $\Delta G$  の符号にもとづき、正味の反応方向を答えよ（「正反応  $S \rightarrow P$ 」と「逆反応  $P \rightarrow S$ 」のいずれかを○で囲め）。

|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

【 専門科目（Ⅰ－１） 】

次に、代謝反応として、アラニンアミノ基転移酵素が触媒する反応を考える。



上記の網羅的な調査によると、グルタミン酸は大腸菌の細胞内で最も豊富な代謝物（96 mM）であり、アミノ基転移反応の  $\Delta G^{\circ}$  は 0 と近似できる。細胞内濃度を [L-グルタミン酸] = 96 mM、[α-ケトグルタル酸] = 0.44 mM、[L-アラニン] = 2.6 mM、[ピルビン酸] = 0.10 mM とする。必要なら  $RT = 2.5\text{ kJ/mol}$ 、 $\ln 1.2 = 0.18$ 、 $\ln 11.4 = 2.43$ 、 $\ln 10 = 2.30$  を用いよ。

- (4) 反応商  $Q$  を求め、有効数字2けたで記せ。
- (5) この条件での  $\Delta G$  を求め、有効数字2けたで記せ。
- (6) もし [L-グルタミン酸] だけが 1.0 mM（他は同じ）であったとすると、 $\Delta G$  の符号は正・負のどちらになるか、正しい方を○で囲め。

問4. 大腸菌の細胞内に含まれる代謝物の多く（約 83%）が、その責任酵素のミカエリス定数を上回る濃度で存在し、酵素の活性部位が基質によって半分以上占有されていることが示されている。一方で、構造の似た代謝物どうしが同じ活性部位を奪い合う「競合」もしばしば起こる。ある酵素について、その活性部位が基質  $S$  によって占有されている割合（飽和度） $f$  は、基質のミカエリス定数  $K_m$  を用いて次式で与えられる。

$$f = \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

さらに、解離定数  $K_i$  をもつ競合阻害剤が濃度  $[I]$  で共存すると、基質から見た見かけのミカエリス定数  $K_m'$  は

$$K_m' = K_m(1 + [I]/K_i)$$

となる（このとき飽和度は  $K_m$  を  $K_m'$  に置き換えた式で表される）。以下の問に答えよ。ミカエリス・メンテン型の酵素反応の基本的な性質は既知としてよい。

- (1) 阻害剤が存在しないとき、飽和度  $f$  を0.90とするには、基質濃度  $[S]$  を  $K_m$  の何倍にすればよいかを求め、有効数字2けたで記せ。
- (2) ある酵素の基質に対する  $K_m$  が 0.90 mM、競合阻害剤の  $K_i$  が 0.15 mM であるとする。  
阻害剤Iを 0.30 mM 加えたときの見かけのミカエリス定数  $K_m'$  を求め、有効数字2けたで記せ。
- (3) (2) の条件で基質濃度が  $[S] = 0.90\text{ mM}$  のとき、阻害剤存在下での飽和度  $f$  を求め、有効数字2けたで記せ。

解答欄

問 1 .

|     |     |     |
|-----|-----|-----|
| (A) | (B) | (C) |
|-----|-----|-----|

問 2 .

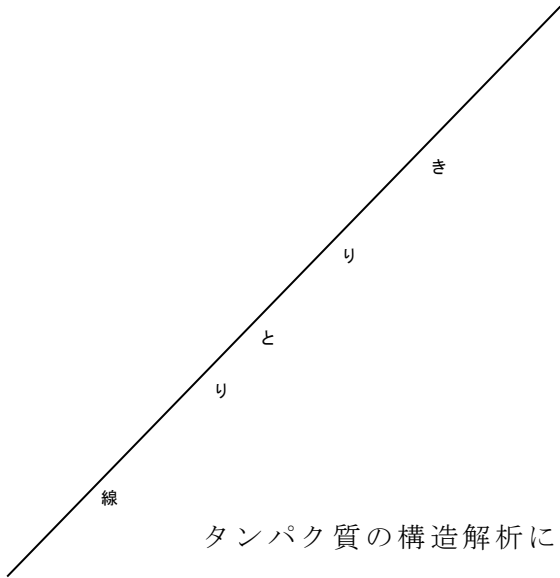
|  |
|--|
|  |
|--|

問 3 .

|     |            |               |
|-----|------------|---------------|
| (1) | (2) kJ/mol | (3) 正反応 ・ 逆反応 |
| (4) | (5) kJ/mol | (6) 正 ・ 負     |

問 4 .

|     |        |     |
|-----|--------|-----|
| (1) | (2) mM | (3) |
|-----|--------|-----|



|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

【 専門科目（I-2） 】

タンパク質の構造解析に関する以下の文章を読み、問1～4に答えよ。解答は解答欄に記せ。

従来の構造生物学において、タンパク質の立体構造解析は、高分解能での構造決定に優れたX線結晶構造解析が主流であった。しかし近年、単粒子解析技術の進展に伴い、クライオ電子顕微鏡が急速に台頭している。

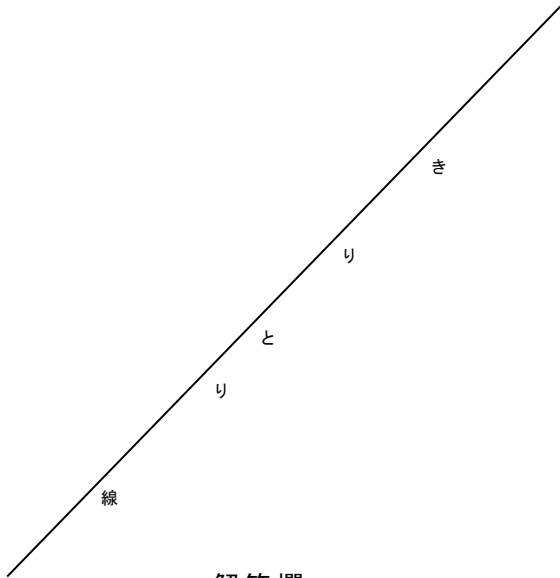
ただし、これら両者は得られる構造情報の物理的な意味合いが異なることに注意する必要がある。前者のX線結晶構造解析は主として原子の（ア）による散乱を観測するものであり、得られる構造情報は（イ）として視覚化される。一方、後者のクライオ電子顕微鏡で観測されるものは、（ア）と（ウ）の両者によって形成される（エ）相互作用（（エ）ポテンシャル）に基づく散乱であり、得られる構造情報は（オ）マップと呼ばれる。

また、上記2つの手法以外にも、核磁気共鳴法（NMR）という重要な立体構造解析手法も存在する。

一方、近年、深層学習を用いたタンパク質立体構造予測技術も発展してきた。

- （問1） 空欄（ア）～（オ）に当てはまる最も適切な語句や学術用語を記せ。
- （問2） X線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡を比較したとき、それぞれの手法における構造解析上の利点と欠点を、対象とするサンプルの調製や得られる構造の性質に着目して簡潔に述べよ。
- （問3） 核磁気共鳴法（NMR）の構造解析における利点と欠点を、対象とするタンパク質の分子量および状態に言及しながら、簡潔に述べよ。
- （問4） 深層学習を用いたタンパク質立体構造予測技術について、従来の実験的手法と比較した際の特徴を、簡潔に述べよ。

解答欄は次のページ



|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

【 専門科目（Ⅰ－2） 】

解答欄

問 1

|   |   |
|---|---|
| ア | イ |
| ウ | エ |
| オ |   |

問 2

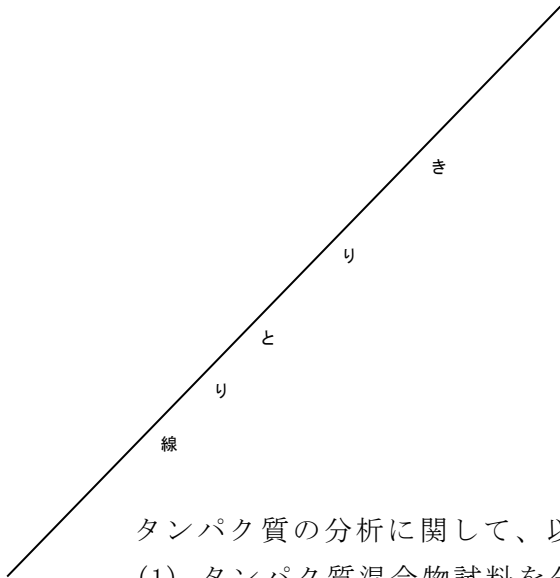
|  |
|--|
|  |
|--|

問 3

|  |
|--|
|  |
|--|

問 4

|  |
|--|
|  |
|--|



|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

【 専門科目（Ⅰ－3） 】

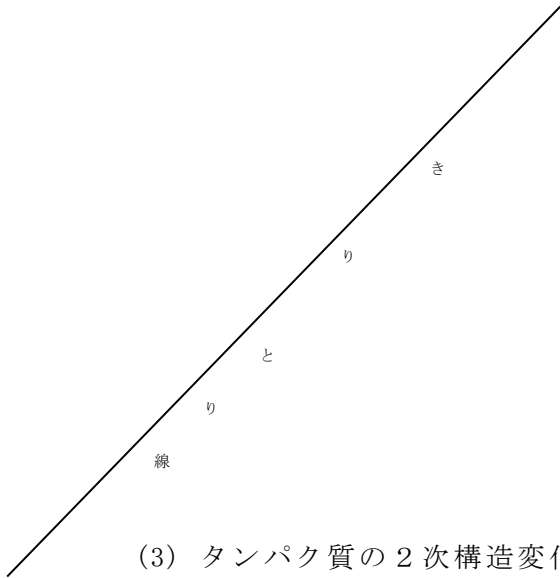
タンパク質の分析に関して、以下の3つの問題に答えよ。解答は解答欄に記せ。

(1) タンパク質混合物試料を分離する手法として、液体クロマトグラフィーと電気泳動があげられる。これらの手法について、それぞれの測定原理、長所および短所を簡潔に説明せよ。

|      |             |
|------|-------------|
| 解答欄  |             |
| 方法 1 | 液体クロマトグラフィー |
| 測定原理 |             |
| 長所   |             |
| 短所   |             |
| 方法 2 | 電気泳動        |
| 測定原理 |             |
| 長所   |             |
| 短所   |             |

(2) タンパク質の分子量を計測する方法（電気泳動を除く）を2つ例示せよ。また、それぞれの測定原理、長所および短所を簡潔に説明せよ。

|      |  |
|------|--|
| 解答欄  |  |
| 方法 1 |  |
| 測定原理 |  |
| 長所   |  |
| 短所   |  |
| 方法 2 |  |
| 測定原理 |  |
| 長所   |  |
| 短所   |  |



|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

【 専門科目（I-3） 】

(3) タンパク質の2次構造変化を計測する分光法（磁場を用いるものを除く）を2つ例示せよ。また、それぞれの測定原理、長所および短所を簡潔に説明せよ。

解答欄

|      |  |
|------|--|
| 方法 1 |  |
| 測定原理 |  |
| 長所   |  |
| 短所   |  |
| 方法 2 |  |
| 測定原理 |  |
| 長所   |  |
| 短所   |  |

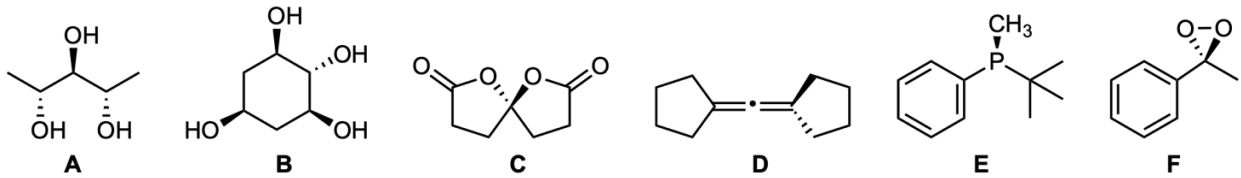
【 専門科目（Ⅱ-1） 】

問 1 次の (a)–(g) に示す化合物の構造式を例にならって示せ。非共有電子対と不対電子、形式電荷があれば全て明示せよ。共有結合は実線で示せ。複数の共鳴構造があれば寄与の大きい構造を一つ示すこと。

|     |                                |                                |                                 |                                 |
|-----|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 化合物 | (例) nitric acid                | (a) formamide                  | (b) acetonitrile                | (c) methyl isocyanide           |
| 分子式 | HNO <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> NO             | C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N | C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N |
| 構造式 |                                |                                |                                 |                                 |
| 化合物 | (d) carbodiimide               | (e) diazomethane               | (f) dichlorocarbene             | (g) nitric oxide                |
| 分子式 | CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> | CCl <sub>2</sub>                | NO                              |
| 構造式 |                                |                                |                                 |                                 |

問 2 次の示す化合物 **A–F** について次の問いに答えよ。

- (a) ジアステレオマーの関係にある立体異性体が存在する化合物を全て選び、記号で答えよ。  
(b) 常温でキラリティーを示す化合物を全て選び、記号で答えよ。



|     |  |
|-----|--|
| (a) |  |
| (b) |  |

問 3 ピルビン酸 (2-oxopropanoic acid) を、軽水-重水混合液 (H<sub>2</sub>O/D<sub>2</sub>O 体積比 9:1) に溶かし、塩酸と水酸化ナトリウム水溶液で pH を調整した後、25 °C で <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定した。すると pH 4.6 では、化学シフトが 2.37 ppm と 1.48 ppm にいずれも一重線の信号が観測され、その積分面積は 2.37 ppm の方が大きかった。これら 2.37 ppm と 1.48 ppm の信号の化学シフトはそれぞれ pH 1–3 と pH 2–4 の範囲で pH が低下するにつれて徐々に低磁場シフトし、pH 0.9 ではそれぞれ 2.45 ppm と 1.57 ppm に観測された。また pH 低下に伴い信号の積分比も変化したし、pH 0.9 での積分面積は 1.57 ppm の信号の方が大きくなった。なお D<sub>2</sub>O 混合による pH 補正は考慮せず、測定値を pH と表記する。次の問いに答えよ。

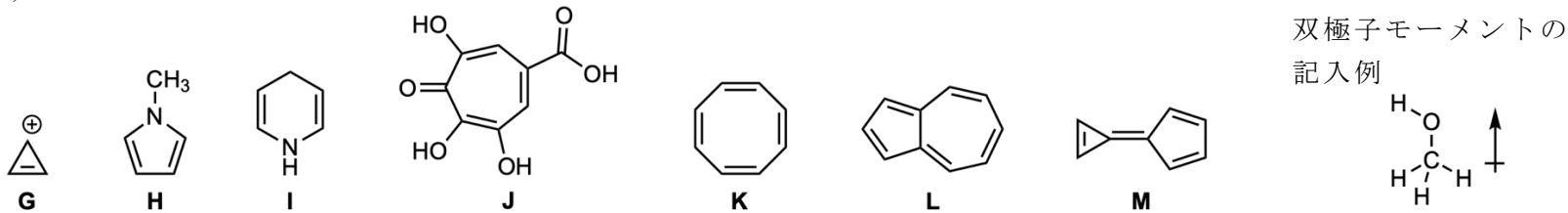
- (a) ピルビン酸は水中で酸解離する。その平衡反応式を示せ。  
(b) ピルビン酸は水と反応して水和体を生じる。その平衡反応式を示せ。  
(c) ピルビン酸とその水和体では、どちらの pK<sub>a</sub> が小さいか、その理由とともに示せ。  
(d) pH 4.6 における 2.37 ppm と 1.48 ppm の信号について、それぞれ該当する化合物の構造式を示し、帰属されるプロトンに下線を引け。また、これらの信号の積分比が pH の低下によって変化した理由を簡潔に説明せよ。

|     |                  |                  |      |
|-----|------------------|------------------|------|
| (a) |                  | (b)              |      |
| (c) |                  |                  |      |
| (d) | 2.37 ppm<br>構造式: | 1.48 ppm<br>構造式: | 理由 : |

【 専門科目 (Ⅱ-1) 】

問 4 次の化合物 **G-M** について次の問いに答えよ。

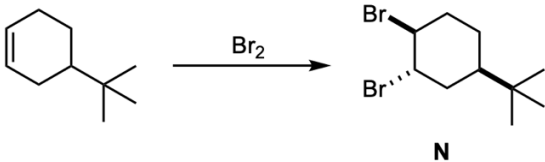
- (a) **G-K** の中で芳香族性を示すものを全て選び記号で示せ。また、それぞれについて判断した根拠を共鳴構造式と  $\pi$  電子数を示して説明せよ。
- (b) **L** は中性の炭化水素だが双極子モーメントをもつ。記入例にならって **L** の双極子モーメントの向きを示せ。
- (c) **L** が双極子モーメントをもつ理由を、図を用いて説明せよ。
- (d) **M** が双極子モーメントをもつか判断し、その根拠を図を用いて説明せよ。



|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| (a) |  |     |  |
| (b) |  | (c) |  |
| (d) |  |     |  |

問 5 4-*t*-Butylcyclohexene に速度論的な条件で臭素を作用させると、下の化合物 **N** が主要なジアステレオマーとして得られる。

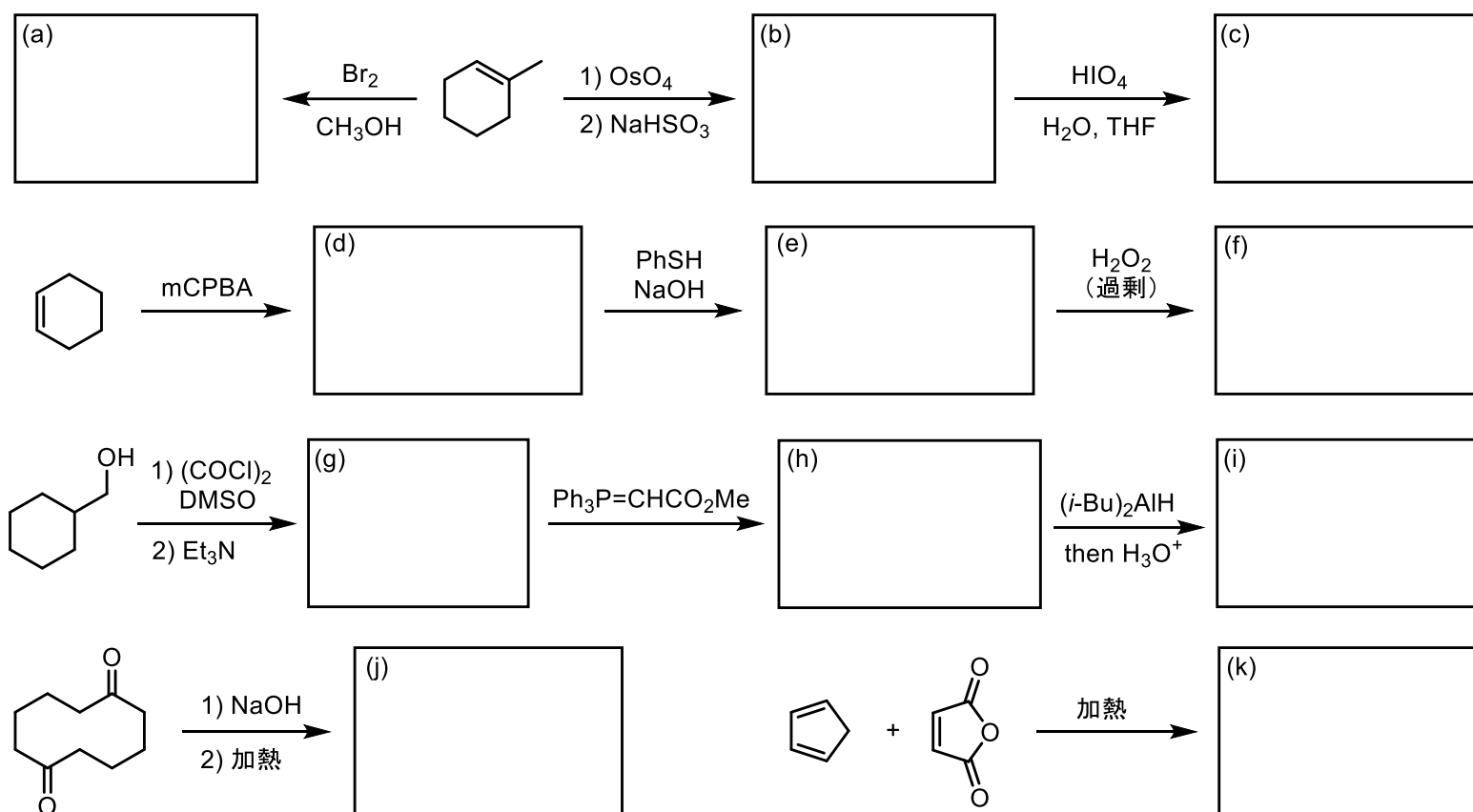
- (a) 4-*t*-Butylcyclohexene の最も安定な立体配座を示せ。
- (b) 臭素化反応におけるジアステレオ選択性について、化合物 **N** が主要なジアステレオマーとして得られる理由を遷移状態の図を示しながら説明せよ。
- (c) 化合物 **N** の最も安定な立体配座を示せ。



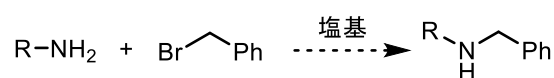
|     |  |         |     |
|-----|--|---------|-----|
| (a) |  |         |     |
| (b) |  | 遷移状態の図： | (c) |
|     |  |         |     |

【 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。(a), (b), (e), (f), (h), (i), (k) については立体化学(相対配置)も示すこと。ただし、mCPBA = 3-chloroperoxybenzoic acid, DMSO = dimethyl sulfoxide である。



問2 アミン (R-NH<sub>2</sub>) のモノベンジル化を行いたい。ハロゲン化ベンジルを用いる下記の反応において生じやすい副生成物の構造式を2つ示し、問題点を説明しなさい。また、これらの副生成物が生じない合成戦略を立案し、合成戦略①(2段階以内)と合成戦略②(3段階)のスキームを示しなさい。ただし、合成スキームには反応剤と中間体の構造式を明示すること。



ベンジルブロミドを用いる反応の問題点

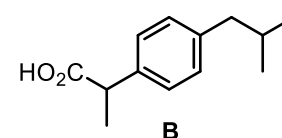
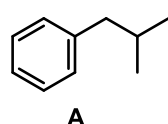
副生成物①

副生成物②

合成戦略①(2段階以内)

合成戦略②(3段階)

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、いずれかの工程で塩化アセチル(CH<sub>3</sub>COCl)を必ず用いるものとする。各段階の反応溶媒は省略して良いが、反応剤は明記すること。問1のスキームと同様に、関連する段階をまとめて記載しても良いが、少なくとも2つの合成中間体を示すこと。

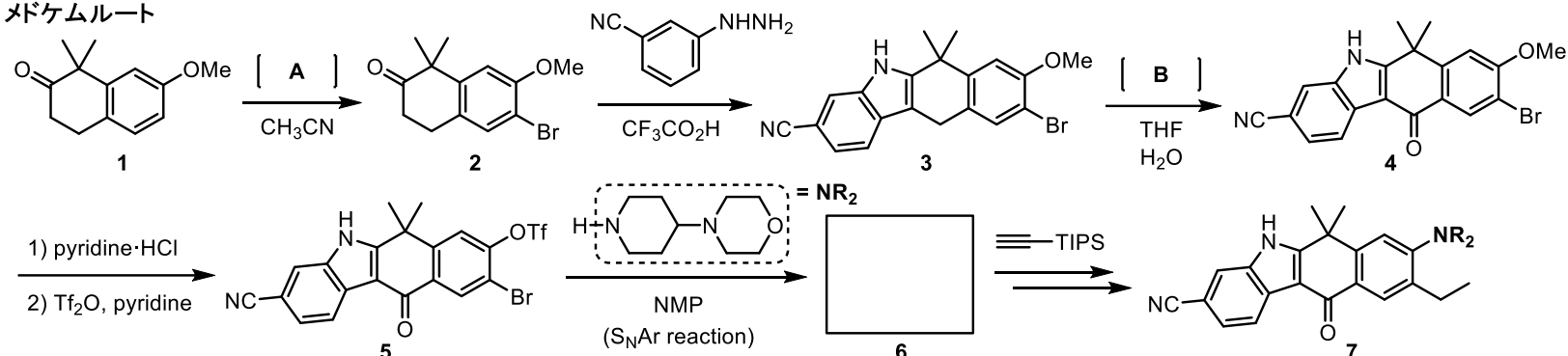


問題は次のページに続く

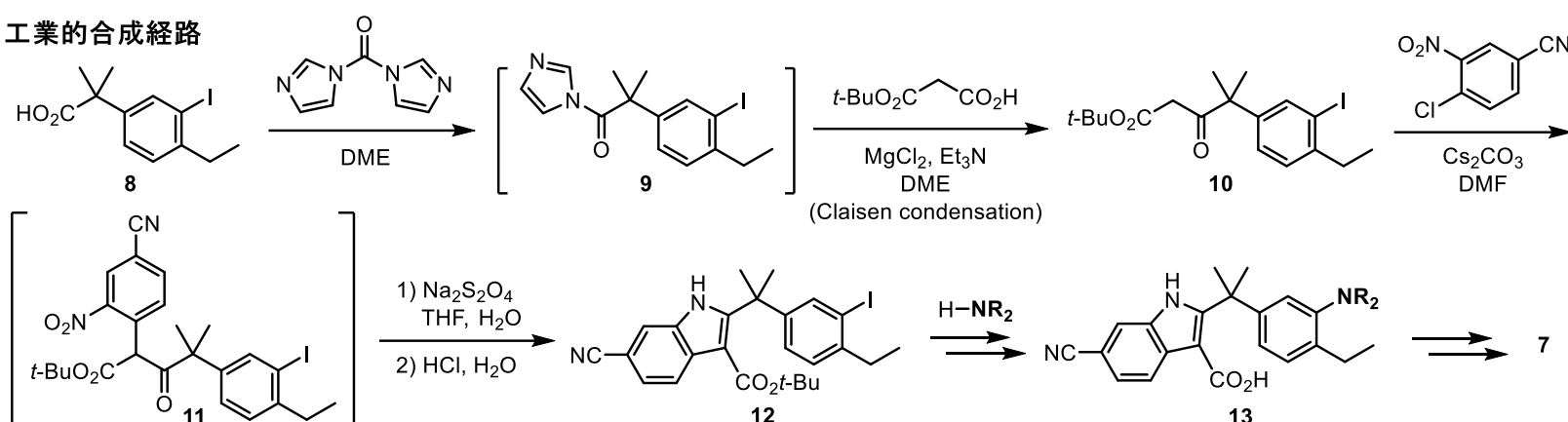
【 専門科目 (Ⅱ-2) 】

問4 以下はALK阻害薬アレクチニブ (7) のメドケムルート (リード化合物の構造最適化に用いる合成経路) と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、Tf = CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, NMP = *N*-methylpyrrolidone, TIPS = triisopropylsilyl, DME = 1,2-dimethoxyethaneである。

メドケムルート



工業的合成経路



- 空欄 **A** および **B** 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。
- 化合物 **3** を得る反応において、**3** とほぼ同量の異性体 **3'** が生じた。異性体 **3'** の構造式を示せ。
- 空欄 **6** の化合物の構造式を示せ。ただし、導入するアミノ基はスキームに従って NR<sub>2</sub> と省略せよ。
- TIPS アセチレンを用いて化合物 **6** を 3 段階以内でアレクチニブ (**7**) に変換する合成経路を示せ。ただし、各段階の反応溶媒は省略して良いが、反応剤は明記すること。また、導入するアミノ基はスキームに従って NR<sub>2</sub> と省略せよ。
- 化合物 **10** は、中間体 **9** の Claisen 縮合と脱炭酸によって生成する。反応系内で生じる金属エノラートの構造式を示しながら、中間体 **9** から **10** が生成する反応機構を電子の動きをあらわす矢印を使って示せ。
- 本メドケムルートにおいては、合成中間体の溶解性が低い問題があった。この問題が工業的合成経路においてどのように解決されたかについて、合成戦略の観点から説明せよ。また、本メドケムルートが構造最適化を行う上で優れている点を説明せよ。

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |                                |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------|-----|
| (a) A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | B | (b)                            | (c) |
| <p>(d)</p> <p>6 <math>\longrightarrow</math> <math>\longrightarrow</math> <math>\longrightarrow</math> 7</p>                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |                                |     |
| <p>(e)</p> <p> <math>t\text{-BuO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N}]{\text{MgCl}_2}</math> <math>\xrightarrow{\text{Intermediate 9}}</math> <math>t\text{-BuO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{O}^-)-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{I} \xrightarrow{\text{H}^+}</math> <b>10</b> </p> <p style="text-align: center;">金属エノラート</p> |   |                                |     |
| <p>(f) 溶解性の問題を解決した工業的合成経路の戦略</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   | <p>構造最適化においてメドケムルートが優れている点</p> |     |

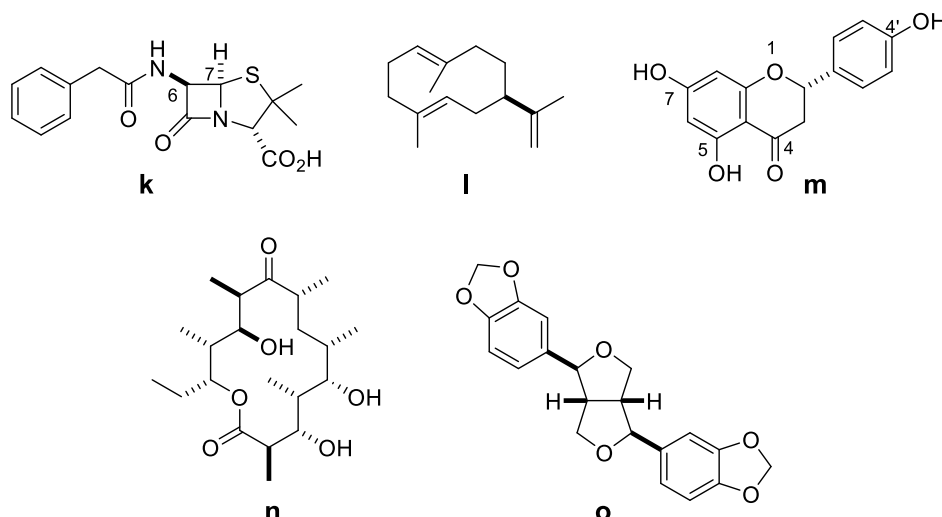
【 専門科目 (Ⅱ-3) 】

問1. 次の(1)～(3)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～j)及び構造式(k～o)の記号をA欄(由来)、B欄(構造的分類)、C欄(構造式)からそれぞれ選び、解答欄(1～15)へ記せ。但し、各選択肢は1回のみ使用すること。

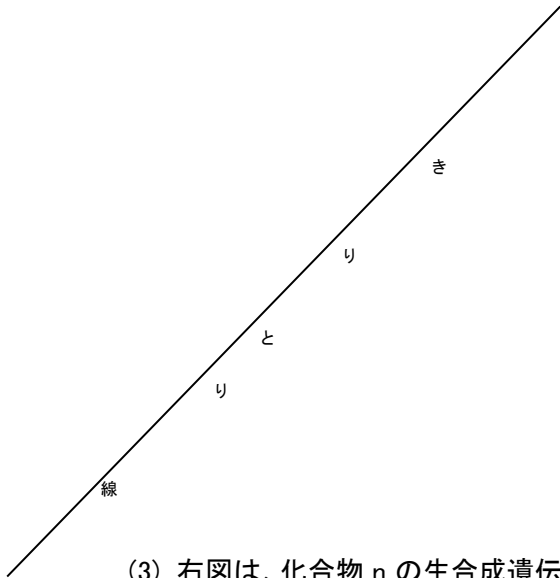
| 天然物            | A欄(由来) | B欄(構造的分類) | C欄(構造式) |
|----------------|--------|-----------|---------|
| 6-デオキシエリスロノリドB | (1. )  | (2. )     | (3. )   |
| ゲルマクレンA        | (4. )  | (5. )     | (6. )   |
| セサミン           | (7. )  | (8. )     | (9. )   |
| ナリンゲニン         | (10. ) | (11. )    | (12. )  |
| ペニシリンG         | (13. ) | (14. )    | (15. )  |

A欄: a. ゴマ b. 放線菌 c. ヨモギ d. グレープフルーツ e. 糸状菌  
 B欄: f. フラバノン g.  $\beta$ -ラクタム h. ポリケチド i. セスキテルペン j. リグナン  
 C欄:



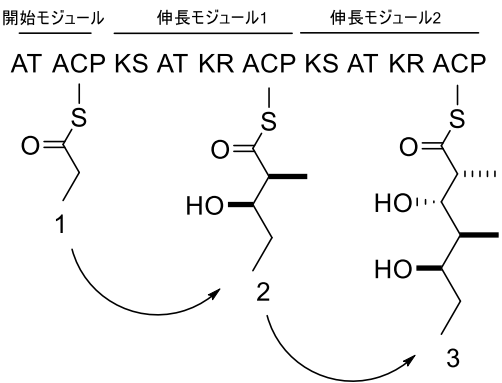
- (2) i) 化合物 k の 6 位、7 位の絶対配置を *R,S* 表記で解答欄 16 へ記せ。また、化合物 k は、ペプチドグリカントランスペプチダーゼ TP の活性中心の Ser 残基(TP-Ser-OH と表示してよい)と反応し、酵素活性を阻害するが、その結合体の構造式を解答欄 17 に記せ。  
 ii) 化合物 l は、*trans, trans*-ファルネシルニリン酸から生合成される。その生合成機構を解答欄 18 へ記せ。  
 iii) 化合物 m は、4-hydroxycinnamoyl-CoA と 3 × malonyl-CoA から生合成される。その生合成機構を解答欄 19 へ記せ。  
 iv) 化合物 m の  $^1\text{H}$  NMR (溶媒  $\text{CDCl}_3$ )において、5 位、7 位、4' 位の水酸基のうち、最も低磁場側に観測される水酸基を理由とともに解答欄 20 へ記せ。

|                                                                                                                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 16<br>6位;                      7位;                                                                                                                                                              | 17. |
| 18<br><br><i>trans, trans</i> -ファルネシルニリン酸                                                                                                                                                       |     |
| 19<br><br>$\text{CoAS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} + 3 \times \text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{SCoA} \rightarrow$ |     |
| 20<br>5位OH, 7位OH, 4' 位OH (より低磁場OHに○)<br>理由:                                                                                                                                                     |     |



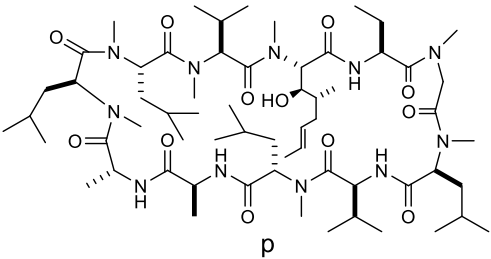
(3) 右図は、化合物 n の生合成遺伝子クラスターから翻訳された生合成酵素が触媒する反応模式図の一部である。  
(AT; acyltransferase, ACP; acyl carrier protein, KS;  $\beta$ -ketoacyl synthase; KR; ketoreductase)

伸長モジュール 2 内の KR が失活していた場合、化合物 3 に代わる推定生成物の化学構造を解答欄 21 へ記せ。また、このような生合成遺伝子クラスターを解明することは、“創薬シーズ開発”の観点からどのような利点があるかを考察し、解答欄 22 へ記せ。

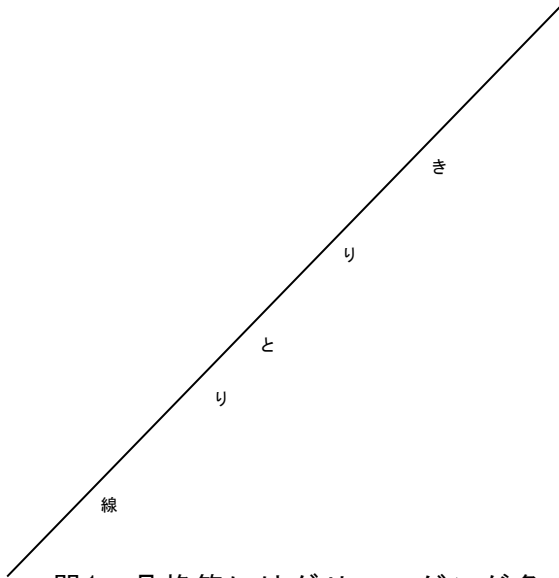


|    |         |    |
|----|---------|----|
| 21 | ACP<br> | 22 |
|----|---------|----|

- 問2. 次の(1)から(4)の設問に答えよ。
- (1) 化合物pは、糸状菌由来の免疫抑制剤シクロスポリン A である。構造的特徴を 2 つ解答欄 23 へ記せ。
  - (2) 化合物 p の構成アミノ酸の立体化学を決定する手法の概略を解答欄 24 へ記せ。
  - (3) 化合物 p の細胞内標的タンパク質(結合タンパク質)の探索・同定手法の概略を解答欄 25 へ記せ。
  - (4) 化合物 p が薬効を発揮するための作用機序を解答欄 26 へ記せ。



|    |
|----|
| 23 |
| 24 |
| 25 |
| 26 |



|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

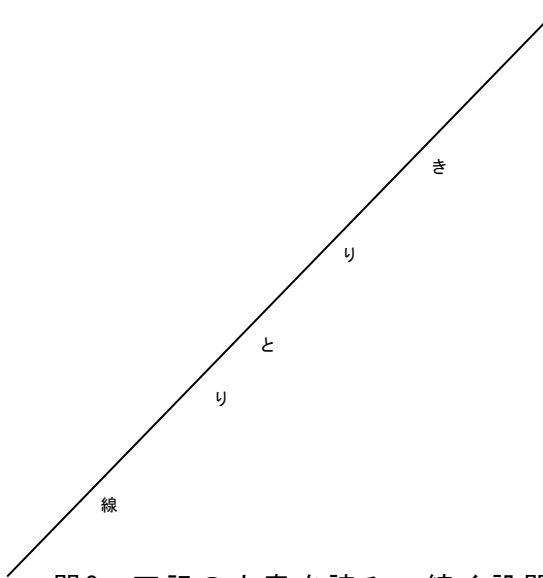
【 専門科目（Ⅲ－１） 】

問1. 骨格筋にはグリコーゲンが多く蓄えられているが、骨格筋のグリコーゲン分解は血糖維持に直接的には寄与しない。この理由について、以下の語句をすべて用いて説明せよ。

語句：  
グルコース-6-リン酸、グリコーゲンホスホリラーゼ、グルコース-1-リン酸、骨格筋

問2. 細胞内コレステロールが不足すると、コレステロール合成が促進されるだけでなく、細胞外からのコレステロールの取り込みも増加する。合成経路と取り込み経路が共に促進される仕組みを、以下の語句をすべて用いて説明せよ。

語句：  
HMG-CoA、SREBP、メバロン酸、LDL、小胞体、ゴルジ体



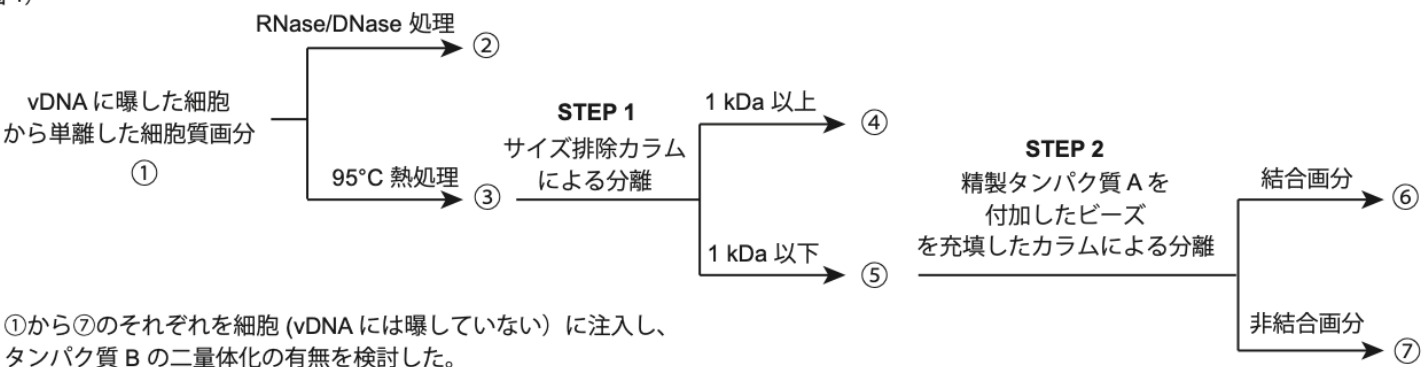
|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

【 専門科目 (Ⅲ-1) 】

問3. 下記の文章を読み、続く設問に答えなさい。

大学院生の京大花子さんは、ある新規タンパク質 A の解析に着手した。所属研究室のこれまでの研究結果から、タンパク質 A は、小胞体局在タンパク質であり、細胞をウイルス由来の DNA (vDNA) に曝すと活性化すること、またその活性化の下流ではタンパク質 B が二量体を形成することがわかっている。興味深いことに、vDNA に曝した細胞の細胞質画分を単離して別の細胞に注入したところ、vDNA に曝した時と同様にタンパク質 A が活性化し、タンパク質 B が二量体を形成することが明らかとなった。この結果は、vDNA に曝した細胞の細胞質画分にタンパク質 A を活性化する未知の因子が存在することを示唆する。花子さんは、この因子 (Factor X と呼ぶ) を同定する実験を行った。花子さんは、vDNA に曝した細胞の細胞質画分に対して様々な処置を行ったものを細胞に注入し、タンパク質 B の二量体形成 (タンパク質 A の活性化を反映する) の有無を検討した。その実験手順と結果を、図1 に示す。

(図 1)



①から⑦のそれぞれを細胞 (vDNA には曝していない) に注入し、タンパク質 B の二量体化の有無を検討した。

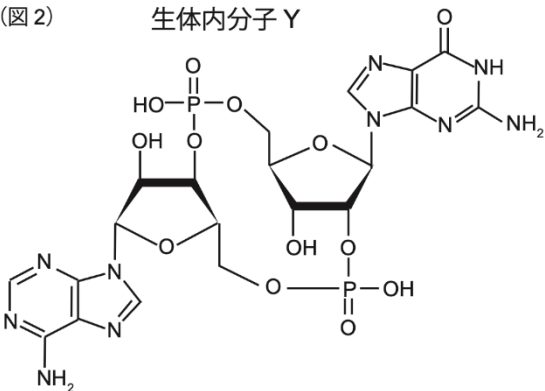
| 画分               | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ |
|------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| タンパク質 B の二量体化の有無 | ○ | ○ | ○ | × | ○ | ○ | × |

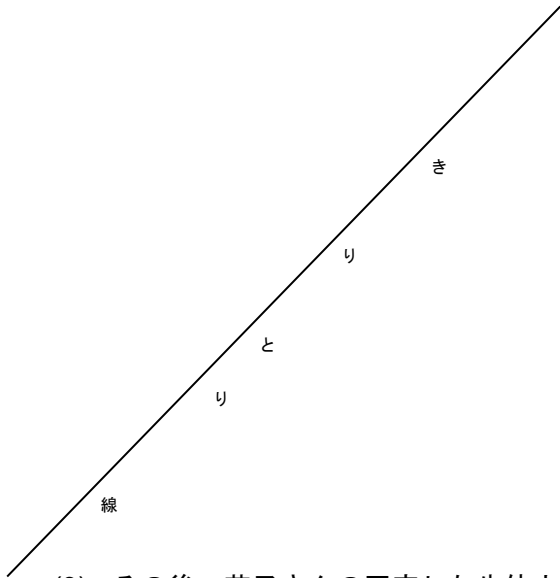
○: 有  
×: 無

(1) 画分②、③、⑤において活性が保持されたことに基づいて、Factor X がどのような生体内分子であると考察されるか、理由とともに述べなさい。

(2) 画分⑥で活性が見られたことから、画分⑥に含まれる Factor X はタンパク質 A に結合して、タンパク質 A の活性化を引き起こすと考えられる。画分⑥から Factor X を質量分析等によって同定したところ、図 2 に示すような生体内分子 Y であることがわかった。この分子構造から Factor X は、生体内に存在する 2 つの小分子から合成されることが予想された。その小分子として最も適当なものを下記の (ア) ~ (キ) の中から 2 つ選びなさい。

(ア) ATP    (イ) アセチル CoA    (ウ) CTP  
(エ) レチノイン酸    (オ) GTP  
(カ) トリアシルグリセロール    (キ) グルコース





|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

【 専門科目（Ⅲ－１） 】

(3) その後、花子さんの同定した生体内分子 Y（以下 Y）とタンパク質 A の複合体について構造解析を行った結果、タンパク質 A を構成するアミノ酸残基のうち、Yに隣接するチロシン残基が小分子との結合に必須であることが明らかとなった。チロシン残基、及び Y の構造的特徴（図 2 を参照のこと）をふまえ、チロシン残基のどのような化学構造が、Y のどのような化学構造と、どのような相互作用で結合しているか、可能性を複数あげて考察しなさい。

(4) タンパク質 A は小胞体に局在することがわかっているものの、その詳細な局在様式はわかっていなかった。そこで花子さんは、細胞分画法を用いて単離した小胞体に対し、次の 2 つの実験を行った。

実験 1：Proteinase K（タンパク質分解酵素）を添加したところ、タンパク質 A は部分的に分解された。

実験 2：高塩濃度の溶液に曝して静電的相互作用や水素結合を弱めたのちに遠心したところ、タンパク質 A は沈殿画分に現れた。

これらの実験結果から予想されるタンパク質 A の小胞体における局在様式を考察しなさい。

(5) さらに研究を進めたところ、二量体化したタンパク質 B は核内に移行して、I 型インターフェロンの転写誘導を引き起こすことが明らかとなった。したがって、タンパク質 A はウイルス感染防御に重要であると考えられる。一方で、花子さんは、タンパク質 A は活性化後にリソソームで分解されることも見出した。タンパク質 A の分解機構の存在意義を生体恒常性の観点から考察しなさい。

(6) タンパク質 A は vDNA だけでなく、宿主由来の DNA によっても活性化する。核以外でこのような DNA の発生源となり得る細胞小器官を答えよ。

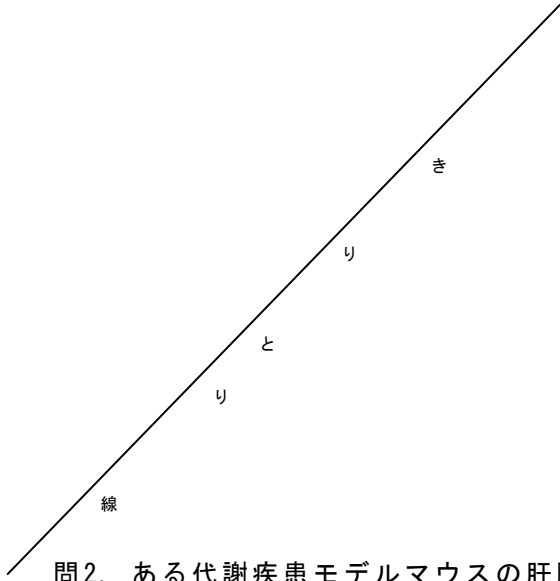
|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

- 問1. 次の文章を読んで以下の問いに答えよ。解答は解答欄に記しなさい。
- アプタマーは特定の標的分子に強固に結合する(ア)一本鎖オリゴヌクレオチドである。DNAアプタマーの作製手順を以下に示す。
- 両端に特定のプライマーが結合する共通配列を持ち、中央にランダムな塩基配列（可変領域）を含む一本鎖DNAオリゴヌクレオチドの混合物（(イ)ライブラリ）を調製する。
  - ライブラリを、標的分子が固定化された担体を充填したカラムに通す。
  - カラムを素通りした（未結合の）DNA分子を除去し、カラムに結合したDNA分子を溶出により回収する。
  - 回収されたDNA分子をテンプレートとして、(ウ)ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）により増幅する。
  - 増幅された(エ)二本鎖DNAを一本鎖に解離させ、標的分子に結合する候補となる鎖のみを回収する。
  - 5で回収された一本鎖DNAを、次ラウンドのライブラリとして手順2に用いる。この2～5の一連の操作を繰り返すことにより、標的分子に高い親和性で結合するDNA分子を濃縮する。
- (1) 下線部(ア)について、アプタマーが二本鎖ではなく一本鎖であることの利点を述べよ。
- (2) 下線部(イ)について、ライブラリの多様性に関する次の文章の【X】および【Y】に入る数を答えなさい。ただし、 $2^{10}$ は $10^3$ として計算し、空欄【X】、【Y】は  $A \times 10^B$ （A は1桁の整数、B は整数）の形式で数値を記入せよ。また、アボガドロ定数は  $6 \times 10^{23} / \text{mol}$  とする。
- 「可変領域の長さが30ヌクレオチドである場合、ライブラリの配列多様性は、理論上およそ【X】種類である。いま、一本鎖DNA濃度  $10 \mu\text{M}$  のライブラリ溶液  $100 \mu\text{L}$  を用いて1回目のカラム操作（手順2）を行う場合、この反応系に供される初期ライブラリの配列多様性は最大で【Y】種類となる。」
- (3) 手順2～5の一連の操作を繰り返しても、標的分子に結合する一本鎖DNAが濃縮されない場合、いくつかの理由が考えられる。そのうち、(2)で算出したXとYの数値の比較から考察される理由について述べなさい。
- (4) 下線部(ウ)について、アプタマーの選別プロセスにおいて、PCR溶液にマンガンイオン（ $\text{Mn}^{2+}$ ）を添加し、DNAポリメラーゼによる相補鎖合成の正確性を意図的に低下させる手法が用いられることがある。
- $\text{Mn}^{2+}$ を添加して増幅を行う利点を「ライブラリ」という語を用いて説明しなさい。
  - 一般的なPCRにおいて用いられる金属イオンは何か、イオン式で答えなさい。
- (5) 下線部(エ)に関連して、次の問いに答えなさい。
- 二本鎖DNAを一本鎖DNAに解離させる方法の一つは、溶液のpHを適切に変えることである。この方法に関して、次の文章の(オ)～(ク)に入る適切な語句を下の語群から選んで書きなさい。

「DNA溶液を(オ)にすると、(カ)の1位の窒素、および(キ)の3位の窒素で(ク)が生じるため塩基対形成が壊れる。なお、RNAは(オ)の条件下で、リボース部分が分解されやすい性質をもつ。」

【語群】 酸性、アルカリ性、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、プロトン化、脱プロトン化
  - 二本鎖DNAをほどいて一本鎖にする酵素は何と呼ばれるか、答えなさい。
  - ①や②の方法以外で、二本鎖DNAを一本鎖DNAに解離させる方法を一つ挙げ、その原理を簡単に述べなさい。

|          |     |    |    |     |          |          |
|----------|-----|----|----|-----|----------|----------|
| (1)      |     |    |    |     |          |          |
| (2)      | 【X】 |    |    | 【Y】 |          |          |
| (3)      |     |    |    |     |          |          |
| (4)<br>① |     |    |    |     |          | (4)<br>② |
| (5)<br>① | オ.  | カ. | キ. | ク.  | (5)<br>② |          |
| (5)<br>③ | 方法  |    | 原理 |     |          |          |



|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

問2. ある代謝疾患モデルマウスの肝臓において脂質代謝に着目して、RNAシークエンス（RNA-seq）、プロテオーム解析およびメタボローム解析を組み合わせた解析を行った。その結果、以下のデータが得られた。

- ・ RNA-seq：脂質代謝関連遺伝子群の発現が上昇した。
- ・ プロテオーム解析：脂質代謝酵素群のうち、一部の酵素のみ増加した。
- ・ メタボローム解析：中性脂肪および脂肪酸中間代謝物の蓄積が認められた。

(1) RNA-seqに関する以下の文の空欄に入る適切な語句を答えよ。

RNA-seqは、細胞や組織に存在するRNAを網羅的に解析する手法である。一般的なRNA-seqでは、まず抽出した全RNAから、真核生物の成熟mRNAがもつ（①）構造を利用してmRNAを濃縮する。あるいは、全RNAの大部分を占める（②）を選択的に除去する方法も用いられる。得られたRNAは断片化された後、（③）酵素によって相補的DNA（cDNA）へと変換される。さらに、塩基配列決定に必要なアダプター配列を付加して、シーケンス用ライブラリーを作製する。代表的な次世代シーケンサーでは、ライブラリー中のDNA断片をフローセル上に固定し、各断片を増幅して多数のクラスターを形成させる。塩基配列の決定には、DNA合成反応に伴って取り込まれる蛍光標識ヌクレオチドを一塩基ずつ検出する（④）法が広く用いられている。次世代シーケンサーから得られる短い塩基配列データは（⑤）と呼ばれる。これらを参照ゲノムまたは転写産物配列に対応づける操作を（⑥）という。各遺伝子に対応づけられた配列数を数えることで、遺伝子ごとの発現量を推定できる。この他、RNA-seqでは塩基配列データを得るため、遺伝子発現量の比較に加えて、エキソンの組み合わせが異なる（⑦）や、既知でない転写産物の検出も可能である。

|   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| ① | ② | ③ | ④ |
| ⑤ | ⑥ | ⑦ |   |

(2) RNA-seqとプロテオーム解析の結果が一致しない理由を説明せよ。

(3) プロテオーム解析において脂肪酸中間代謝物を産生する酵素群の発現に変化がなかった。プロテオーム解析とメタボローム解析の結果が必ずしも一致しない理由について説明せよ。

(4) (3)で考察した可能性を検証する方法の1つとして代謝フラックス解析が用いられる。この解析法の原理について、安定同位体という言葉を用いて説明せよ。さらにこの解析から代謝においてこういった情報が得られるか述べて。

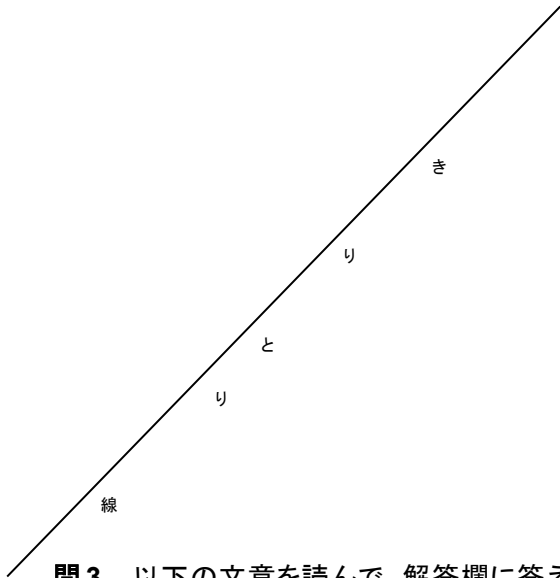
|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

問1. 細胞骨格に関する以下の問いに答えよ。

- (1) アクチンフィラメント、微小管、中間径フィラメントについて、主な構成タンパク質を1つずつ答えよ。
- (2) 中間径フィラメントは微小管やアクチンフィラメントとは異なり、明確な極性をもたない。その理由を中間径フィラメントの分子構造の観点から説明せよ。
- (3) 神経細胞の軸索輸送では、キネシンが小胞輸送を担っている。キネシンが移動する際に結合する細胞骨格の名称を答えよ。また、その細胞骨格のプラス端とマイナス端のどちらの方向へ移動するか答えよ。
- (4) 中間径フィラメントは細胞や組織に機械的強度を与え、外力による変形や破壊から細胞を保護する機能をもつ。アクチンフィラメントや微小管ではなく、中間径フィラメントがこの機能に適している理由を、中間径フィラメントの分子構造に基づいて説明せよ。
- (5) 微小管重合阻害薬であるノコダゾールを増殖中の培養細胞に加えるとどのような異常が生じるか。細胞分裂の観点から答えよ。
- (6) アクチンフィラメント、微小管、中間径フィラメントのうち、白血球の血管外遊走に最も重要な細胞骨格を一つ選び、理由を説明せよ。

|     |             |      |            |
|-----|-------------|------|------------|
| (1) | アクチンフィラメント: | 微小管: | 中間径フィラメント: |
| (2) |             |      |            |
| (3) | 細胞骨格:       | 方向:  |            |
| (4) |             |      |            |
| (5) |             |      |            |
| (6) |             |      |            |

問2. 細胞のストレス応答の一つとして小胞体関連分解(ER-associated degradation; ERAD)がある。ERADの基質となったタンパク質の運命を、次の用語をすべて用いて説明せよ。 プロテアソーム、逆輸送、小胞体、ユビキチン



|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

【 専門科目（Ⅲ－３） 】

問3. 以下の文章を読んで、解答欄に答えを記せ。

小胞体は電子顕微鏡下で観察される形態の違いから( ① )小胞体と( ② )小胞体に分類される。小腸の上皮細胞には( ① )小胞体が( ② )小胞体よりも発達する一方、ステロイドホルモンを放出する副腎の皮質細胞では( ② )小胞体が( ① )小胞体より発達している。

(1) 文章中の(    )の中にあてはまる語句を答えよ。

|   |   |
|---|---|
| ① | ② |
|---|---|

(2) 小腸上皮細胞と副腎皮質細胞において小胞体の形態が異なる理由をそれぞれの細胞機能の違いに基づいて説明せよ。  
なお解答にはリボソームという用語を用いよ。

問4. 糖尿病ではしばしば多尿が認められる。糖尿病において多尿が生じる機序を、尿細管腔内の浸透圧変化と、腎集合管細胞における水再吸収の分子機構に基づいて説明せよ。なお解答にはアクアポリンという用語を用いよ。

問5. ポジティブフィードバックによって生じる生理応答の特徴を、血管損傷時の一次止血のメカニズムを例に説明せよ。なお、説明の際には次の用語をすべて用いよ。コラーゲン、血小板、ADP、トロンボキサンA<sub>2</sub>

【 専 門 科 目 （Ⅳ－ 1 ） 】

以下の問1～3の問題について答えよ。解答はすべて解答欄に記入せよ。

問 1 健康人に対し、0.05 mg/kg のミダゾラムを 30 分間点滴静注すると同時に、点滴開始時に 4 mg の <sup>15</sup>N<sub>3</sub>-ミダゾラムを溶液製剤として経口投与した。さらに、同一被験者に 500 mg のクラリスロマイシンを 1 日 2 回、7 日間経口投与した後、同様の投与試験を行った。なお、<sup>15</sup>N<sub>3</sub>-ミダゾラムはミダゾラムの窒素原子を安定同位体 <sup>15</sup>N で標識した化合物であり、体内動態はミダゾラムと同じであることが確認されている。これについて、以下の問いに答えよ。

学術論文（J.C.Gorski et al, Clin Pharmacol Ther, 64, 133, 1998）の Figure 2を引用改変して使用

図1  
クラリスロマイシン非投与時および反復投与後の健康人において、ミダゾラムを点滴静注、<sup>15</sup>N<sub>3</sub>-ミダゾラムを経口投与により同時投与した際のそれぞれの薬物の血中濃度  
(Clin Pharmacol Ther, 64, 133, 1998より引用改変)

表 1 各投与条件におけるミダゾラムおよび <sup>15</sup>N<sub>3</sub>-ミダゾラムの薬物動態パラメータ（平均 ± SD）

学術論文（J.C.Gorski et al, Clin Pharmacol Ther, 64, 133, 1998）のTable 1を引用改変して使用

AUC, 血中濃度時間曲線下面積； t<sub>1/2</sub>, 消失相の半減期； Vd, 分布容積（Clin Pharmacol Ther, 64, 133, 1998 より引用改変）

- (1) 図 1 に示すように、点滴静注では、クラリスロマイシン反復投与後もミダゾラムの最高血中濃度（C<sub>max</sub>）はほとんど変化しない。一方、経口投与では、<sup>15</sup>N<sub>3</sub>-ミダゾラムの C<sub>max</sub> が大きく上昇している。この理由を投与方法の違いに基づき説明せよ。
- (2) 表 1 に示した薬物動態パラメータに基づき、クラリスロマイシンの反復投与によってミダゾラムの吸収、分布および消失に関する速度過程がどのように変化したかを定量的に説明せよ。なお、ミダゾラムの腎排泄は無視でき、ヒトの肝血流量は 70 L/h とする。
- (3) クラリスロマイシンの反復投与により(1)および(2)の変化が生じた機序について、反復投与で作用が顕著になる理由を含めて説明せよ。

【解答欄】

|     |  |
|-----|--|
| (1) |  |
| (2) |  |
| (3) |  |

【 専 門 科 目 （Ⅳ－1） 】

問2 バイアスピリン錠は、日本薬局方の崩壊試験において、崩壊試験第1液中では規定時間内に崩壊せず、第2液中で崩壊した。表2は、バイアスピリン錠、またはこれと同量のアスピリンを含む素錠を経口投与した後に測定した、血漿中アスピリンおよびその主な代謝物であるサリチル酸の薬物動態パラメータを示している。以下の問いに答えよ。

- (1) 表2の製剤AおよびBのうち、バイアスピリン錠に該当するものを選び、○で囲め。また、その判断理由を、日本薬局方崩壊試験の結果および薬物動態パラメータに基づいて説明せよ。
- (2) バイアスピリン錠に施されていると考えられる製剤学的な工夫について、その目的および方法を説明せよ。

表2 経口投与後の薬物動態パラメータ

バイアスピリン錠インタビューフォーム、33ページ、  
表Ⅶ-4を引用改変して使用

(バイアスピリン錠インタビューフォームより引用)

【解答欄】

|     |     |
|-----|-----|
| (1) | A B |
| (2) |     |

問3 同一の塩基配列を有する15塩基のアンチセンスオリゴヌクレオチドについて、リン酸ジエステル結合を有する未修飾体（PO型）と、すべてのリン酸ジエステル結合をホスホロチオエート結合に置換したPS型を設計合成し、マウスに同じ投与量で静脈内投与した。これについて、以下の問いに答えよ。

- (1) アンチセンスオリゴヌクレオチドが標的となるタンパク質の発現を抑制するメカニズムを2つ挙げて説明せよ。
- (2) ホスホロチオエート結合への置換によって全身クリアランスが低下した。その理由を、腎排泄と代謝の観点から説明せよ。

【解答欄】

|     |       |
|-----|-------|
| (1) |       |
|     |       |
| (2) | （腎排泄） |
|     | （代謝）  |

|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

【 専 門 科 目 （Ⅳ－2） 】

以下の問1～2の問題について答えよ。解答はすべて解答欄に記入せよ。

問1 アゴニストが受容体を刺激して生じる最大反応の大きさを、標準薬に対する比で表した指標を [ ア ] という。完全作動薬では [ ア ] = 1、部分作動薬では 0～1 の値をとり、インバーシアゴニストでは負となる。また、競合的アンタゴニストの強さは、作動薬の濃度-反応曲線を 2 倍だけ高濃度側へ移動させる濃度の負対数値 [ イ ] で表される。

中枢神経系に作用する薬物の例として、統合失調症治療薬の [ ウ ]（商品名：エビリファイ）は、統合失調症治療薬の主要標的である [ エ ] 受容体の部分作動薬として作用する。慢性の不安には、[ オ ] 受容体のアゴニスト（タンドスピロン等）が用いられる。受容体に結合し、ベンゾジアゼピン（BDZ）系薬物とは逆に不安を惹起する [ カ ] は、インバーシアゴニストの代表例である。また、モルヒネはオピオイド [ キ ] 受容体の完全作動薬として鎮痛作用を発揮する。一方、副作用である呼吸抑制には、その競合的アンタゴニストである [ ク ] が解毒に用いられる。解離性麻酔薬の [ ケ ] は、グルタミン酸NMDA受容体の非競合的アンタゴニストである。

ジアゼパムに代表されるBDZ系薬物はGABA<sub>A</sub>受容体のBDZ結合部位に結合し、GABA存在下でCl<sup>-</sup>流入作用を増強する。GABA<sub>A</sub>受容体に結合するフルマゼニルは、BDZ系薬物の急性中毒には有効であるが、バルビツール酸系薬物の中毒には無効である。

（1）本文中の空欄 [ ア ] ～ [ ケ ] に入る語句を、以下の用語集から1つ選んで答えよ。

|                |                |                 |                    |                    |                  |                |
|----------------|----------------|-----------------|--------------------|--------------------|------------------|----------------|
| 内活性            | 比活性            | 力価              | 5-HT <sub>1A</sub> | 5-HT <sub>2A</sub> | D <sub>1</sub>   | D <sub>2</sub> |
| M <sub>2</sub> | M <sub>3</sub> | pA <sub>2</sub> | pA <sub>50</sub>   | pD <sub>2</sub>    | pD <sub>50</sub> | β              |
| δ              | μ              | λ               | β-カルボリン            | アリピプラゾール           | カルバマゼピン          | クロルプロマジン       |
| ケタミン           | ドンペリドン         | ナロキソン           | ハロペリドール            | フェンタニル             | プロポフォール          | リドカイン          |

（2）受容体Xを発現させた培養細胞を用いて、化合物A、B、Cを添加した実験を行ったところ、以下の図1に示す濃度－反応曲線が得られた。なお、受容体Xを発現しない培養細胞では化合物A、B、Cともに無反応であること、また、化合物Aと化合物Cは受容体Xの同一の部位に競合的に結合することが、それぞれ別の実験でわかっているものとする。

(a) 化合物Bが受容体Xに対する競合的アンタゴニストであることを示すために、上記の実験材料を用いてどのような実験を行うか、その手順を簡潔に説明せよ。また、この実験において、化合物Bの濃度を変化させた際に、どのような濃度－反応曲線が得られるか、解答欄の図に曲線を示せ。

(b) 化合物Cの半数最大効果濃度（EC<sub>50</sub>）の負対数値（pEC<sub>50</sub>）を、有効数値1けたで答えよ。

(c) 化合物Aと化合物Cを共処置する場合を考える。化合物Aと化合物CをそれぞれのEC<sub>50</sub>に等しい濃度で同時に添加した条件下において、何%の反応が得られるか、有効数値2けたで答えよ。

(d) 化合物Aと化合物Cを共処置する場合を考える。化合物Aが一定濃度（10<sup>-5</sup> mol/L）の条件下において、化合物Cの濃度変化に対してどのような濃度－反応曲線が得られるか、解答欄の図に曲線を示せ。

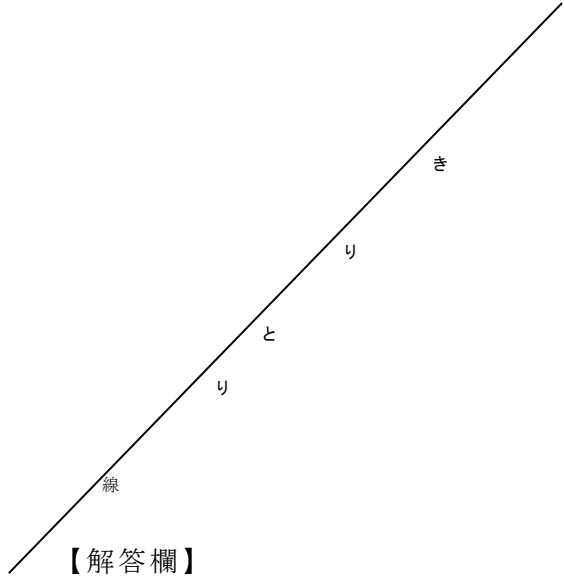
| Compound Concentration (mol/L) | Compound A Response (%) | Compound B Response (%) | Compound C Response (%) |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 10 <sup>-9</sup>               | 0                       | 0                       | 0                       |
| 10 <sup>-8</sup>               | 0                       | 0                       | 0                       |
| 10 <sup>-7</sup>               | 10                      | 0                       | 25                      |
| 10 <sup>-6</sup>               | 50                      | 0                       | 45                      |
| 10 <sup>-5</sup>               | 90                      | 0                       | 50                      |
| 10 <sup>-4</sup>               | 100                     | 0                       | 50                      |

図1 化合物A、B、Cの濃度－応答曲線

（3）本文中のBDZ系薬物・バルビツール酸系薬物・フルマゼニルに関する記述を踏まえ、下記に答えよ。

(a) 致死的な呼吸抑制を起こしやすいのはBDZ系薬物とバルビツール酸系薬物のどちらか、正しい選択肢を丸で囲め。GABA非存在下で単独でCl<sup>-</sup>チャネルを開口させ得るか、また中枢抑制の最大の強さに上限があるか、の2点に触れて、致死的な呼吸抑制を生じうる理由を説明せよ。

(b) フルマゼニルの受容体結合部位および薬理学的特性の観点から、フルマゼニルがBDZ系薬物の急性中毒には有効でバルビツール酸系薬物の中毒には無効である理由を説明せよ。



【 専 門 科 目 （Ⅳ－2） 】

【 解 答 欄 】

|     |                                                                    |   |     |                |
|-----|--------------------------------------------------------------------|---|-----|----------------|
| (1) | ア                                                                  | イ | ウ   |                |
|     | エ                                                                  | オ | カ   |                |
|     | キ                                                                  | ク | ケ   |                |
| (2) | (a) 説明：                                                            |   | (b) | (c)            |
|     | <p>濃度－反応曲線の記入：</p> <div><p>細胞応答 (%)</p><p>化合物B濃度 (mol/L)</p></div> |   |     | <p>_____ %</p> |
| (3) | (a)                                                                |   | (b) |                |
|     | <p>選択肢：    BDZ系薬物                      バルビツール酸系薬物</p> <p>説明：</p>   |   |     |                |

【 専 門 科 目 （Ⅳ－2） 】

問 2 糖尿病に対する下記の 5 種類の薬物と、以下の患者への薬物治療について、下記の問いに答えなさい。解答はすべて解答欄の枠の範囲に記入しなさい。

薬物 A： SGLT2 阻害薬(ダパグリフロジン)

薬物 B： GLP-1 受容体作動薬(リラグルチド)

薬物 C： DPP-4 阻害薬(シタグリプチン)

薬物 D： チアゾリジン系薬(ピオグリタゾン)

薬物 E： スルホニルウレア系薬(グリメピリド)

患者は、 68 歳男性、2 型糖尿病、BMI 28.5(肥満)、腎機能 eGFR 25 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>(重度低下)。食事療法と運動療法を行っているが、直近の検査でHbA1c 7.8%とコントロール不良である。

- (1) 薬物 A の作用部位と血糖降下のメカニズムを述べなさい。
- (2) 薬物 A の血糖降下作用に影響を与える患者側の因子について述べなさい。
- (3) 薬物 B と薬物 C の薬理作用の違いを、生体内ホルモンの動態の観点から説明しなさい。
- (4) 薬物 D が結合する細胞内の標的受容体の名称を挙げ、インスリン抵抗性を改善する機序を説明しなさい。
- (5) 薬物 E の標的タンパク質を挙げ、インスリン分泌に至る細胞内メカニズムを述べなさい。
- (6) 薬物 E は遷延性の低血糖を起こしやすいとされる。この理由を、高齢者であることおよび腎機能低下の 2 つの視点から説明しなさい。
- (7) 糖尿病患者は心血管疾患を合併するリスクが高く、糖尿病治療薬の選択にあたっては、その薬物が循環器系に及ぼす影響を考慮することが極めて重要である。A～E の薬物の中から、心不全に対してリスクを有する薬物を 1 つ選び、その理由を述べなさい。

|     |      |      |
|-----|------|------|
| (1) |      |      |
| (2) |      |      |
| (3) |      |      |
| (4) |      |      |
| (5) |      |      |
| (6) |      |      |
| (7) | 薬 物： | 理 由： |

|        |
|--------|
| * 整理番号 |
|        |

以下の問 1 ～ 3 の問題について答えよ。解答は全て解答欄に記入せよ。

問1 細菌に関する次の問いに答えよ。

- (1) 抗菌薬は細菌（原核生物）とヒト（真核生物）の相違点を作用点とすることが多い。抗菌薬の作用点となる合成経路を3つ挙げよ。

|    |    |    |
|----|----|----|
| 合成 | 合成 | 合成 |
|----|----|----|

- (2) プロバイオティクスの定義を述べよ。

|  |
|--|
|  |
|--|

- (3) 細菌の薬剤耐性機構を3つ挙げ、それぞれの概略を説明せよ。

|            |
|------------|
| 機構：<br>説明： |
| 機構：<br>説明： |
| 機構：<br>説明： |

問2 ウイルスに関する次の問いに答えよ。

- (1) 下記の表の①～④の4種類のウイルスについて、ゲノム核酸と極性・科(Family)・エンベロープの有無・ゲノム分節数について、例を参考に表に記入せよ

| ウイルス             | ゲノム核酸と極性 | 科(Family)   | エンベロープ | ゲノム分節 |
|------------------|----------|-------------|--------|-------|
| 例) インフルエンザウイルスA型 | 一鎖1本鎖RNA | オルソミクソウイルス科 | あり     | 8分節   |
| ① エボラウイルス        |          |             |        |       |
| ② ハンターンウイルス      |          |             |        |       |
| ③ 麻疹ウイルス         |          |             |        |       |
| ④ ノロウイルス         |          |             |        |       |

【 専 門 科 目 （Ⅳ－3） 】

(2) 麻疹ウイルス感染細胞において観察される代表的な細胞変性効果 (CPE) の名称を答えよ。また、その形成に関わるウイルス糖タンパク質 (HとF) の機能を次の語句をそれぞれ1回以上用いて説明せよ。  
語句：「Hタンパク質」、「Fタンパク質」、「SLAM」、「Nectin-4」、「膜融合」

|             |
|-------------|
| (2) CPEの名称： |
| (2) 説明：     |

(3) DNAウイルスのB型肝炎ウイルス（HBV）とRNAウイルスのヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）は、互いに異なるボルチモア分類群に属するにもかかわらず、両者の生活環には共通する必須のウイルス酵素がある。それは何か答えよ。

|     |
|-----|
| (3) |
|-----|

問3 免疫に関する次の問いに答えよ。  
(1) 補体系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。  
補体の活性化経路には、抗原抗体複合体を起点とする（ ① ）経路、微生物表面で自発的に活性化される（ ② ）経路、および微生物表面の糖鎖を認識する分子を起点とする（ ③ ）経路がある。これらの経路はいずれも補体成分（ ④ ）の活性化に収束する。その結果生じる（ ⑤ ）は、食細胞上の補体受容体に認識されることにより、微生物の貪食を促進する。また、補体活性化の終末段階では、複数の補体成分からなる（ ⑥ ）が形成され、標的細胞膜に孔を形成する。

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

(2) ウイルス感染細胞内で合成されたウイルスタンパク質が、CD8 陽性 T 細胞に抗原提示されるまでの過程を、以下の語句をそれぞれ 1 回以上用いて説明せよ。  
語句：「プロテアソーム」、「TAP」、「MHC クラス I」、「小胞体」、「ペプチド」

|     |
|-----|
| (2) |
|-----|

(3) 新生児が母体由来の抗体を獲得する二つの経路を挙げ、それぞれ主に移行する免疫グロブリンのクラスを答えよ。さらに、そのうち 1 つの経路を選び、その経路の概要とそれが果たす機能を簡潔に説明せよ。

|        |             |        |             |
|--------|-------------|--------|-------------|
| (3)    | 免疫グロブリンのクラス |        | 免疫グロブリンのクラス |
| を介する経路 |             | を介する経路 |             |
| 選んだ経路： | 経路と機能の説明    |        |             |
| を介する経路 |             |        |             |