

受験 番号	
----------	--

2024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]

- 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。
- 指示があれば直ちに、問題冊子の枚数（表紙、白紙を含めて26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。）
- この問題冊子は、切り離してはならない。
- 下記四つの系（ ， ， ）の12問（-1，-2，-3，-1，-2，-3，-1，-2，-3，-1，-2，-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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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 ()	基礎物理化学	1～2	-1	
	生物物理化学	3～4	-2	
	分析化学	5～6	-3	
有機化学系 ()	有機化学	7～8	-1	
	合成化学	9～10	-2	
	天然物化学	11～12	-3	
生物科学系 ()	生化学	13～14	-1	
	分子生物学	15～16	-2	
	細胞生物学	17～18	-3	
医療薬科学系 ()	薬剤学・薬物動態学	19～20	-1	
	薬理学・薬物治療学	21～22	-2	
	微生物学・免疫学	23～24	-3	

下 書 用 紙 (Memo)

2024年度

* 整理番号

【 専門科目 (I-1) 】

1. 以下の問い (1) ~ (3) に答えよ。

(1) ナトリウム (原子番号: 11)、およびスカンジウム (原子番号: 21) 原子の基底状態における電子配置を例にならい示せ。

例) 炭素: $1s^2 2s^2 2p^2$

(2) ナトリウムの炎色反応を行うと、波長 589 nm 付近に強い輝線スペクトルが観測される。この輝線がわずかな波長差で二本に分裂する理由について説明せよ。

(3) 原子から最外殻電子を 1 個奪うときに必要なエネルギー (第一イオン化エネルギー) は、核電荷が大きいほど大きくなるため、一般的に同一周期の原子内であれば周期表の右に行くほど大きくなる。しかし、酸素原子と窒素原子の場合、第一イオン化エネルギーは酸素 < 窒素となる。その理由を述べよ。

2. 静止しているイオンに高電圧を印加し、真空中で加速させた。イオンの質量を m 、速度を v とすると、イオンの運動エネルギーは **ア** と表せる。一方、電荷数 z のイオンに対して、一定の電圧 V を印加した際にイオンに与えられるエネルギーは、電気素量 e を用いて **イ** と表せる。エネルギー保存則により、電圧印加により加速されたイオンの速度は $v =$ **ウ** と表され、イオンの飛行速度は質量と電荷数の比に依存する。

以下の問い (1) ~ (2) に答えよ。

(1) ア、イ、ウに適切な式を記入せよ。

(2) 下線の原理を利用した、質量分析計で用いられているマスアナライザー (質量分離部) の名称を答えよ。

解答欄は次のページ

【 専門科目 (I-1) 】

解答欄 (書ききれない場合は裏面を用いて記載すること)

1

(1)	ナトリウム	
	スカンジウム	
(2)		
(3)		

2

(1)	ア		イ		ウ	
(2)						

【 専門科目 (I - 2) 】

リン脂質二分子膜に関して、以下の問いに答えよ。

(1) 一般に、両親媒性分子がつくる分子集合体の形は、その両親媒性分子の構造に依存する。

両親媒性化合物1分子が占める至適面積を a_0 、疎水基の体積を v 、疎水基の炭化水素鎖の最大有効長を l とすると、脂質二分子膜をつくる条件は、 $\frac{v}{a_0 l} \leq 1$ であることを示せ。

(2) アシル鎖のコンフォメーション、膜厚、脂質1分子が占める面積、脂質分子のパッキング、膜流動性は、ゲル状態と液晶状態の膜でどのように違うか、2本の飽和アシル鎖を疎水基としてもつリン脂質二分子膜の場合を例に簡潔に述べよ。

(3) 4 mol%の卵黄ホスファチジン酸を含むジミリストイルホスファチジルコリンからなる多重層リポソーム（脂質小胞）へのショ糖の封入率を測定したところ、それぞれの温度における分子量7万のデキストランの封入率を100%として、0°Cで87%、23°Cで0%、37°Cで30%であった。23°Cにおけるショ糖の封入率が著しく低い理由を考察せよ。

(4) 一枚膜リポソームに封入した化合物がFickの第1法則*に従って膜を透過してリポソームから流出するとき、リポソーム内化合物の残存率の経時的な減少は、指数関数で近似的に表されることを示せ。ただし、リポソーム内の水相の体積 V_i は、リポソーム外の水相の体積 V_0 より著しく小さいものとする。

*Fickの第1法則：流束（単位面積、単位時間に透過する化合物量）は化合物の濃度勾配に比例するという物質拡散に関する法則。

(5) 両親媒性ヘリックスが脂質膜の透過性を上げるメカニズムを1つ挙げ、図も用いて簡潔に説明せよ。

2024年度

* 整理番号

【 専門科目 (I - 2) 】

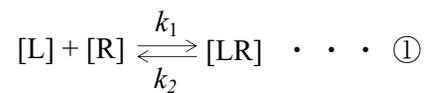
解答欄 (書ききれない場合は裏面を用いて記載すること)

(1)	
(2)	ゲル状態
	液晶状態
(3)	
(4)	
(5)	

【 専門科目 (I - 3) 】

問 1 . ラジオレセプターアッセイ(RRA)に関する次の文章を読み、(ア) から (ケ) にあてはまる適切な語句、式、グラフを解答欄に記せ。

RRAはホルモンや薬剤等のリガンドとそのレセプター (受容体) との特異的な結合を利用した臨床化学分析法である。RRAでは、微量のRI標識体を含むリガンド(L)を用いて、レセプター(R)への結合性を測定する。リガンドとレセプターとの結合反応は1対1で可逆的であり、[L]を非結合のリガンド濃度、[R]を非結合のレセプター濃度、[LR]をリガンド-レセプター複合体の濃度、 k_1 、 k_2 をそれぞれ結合速度定数、解離速度定数とすると、①式として表される。



平衡状態における解離定数 K_d は、 k_1 および k_2 を用いて表すと、 $K_d =$ (ア) 、[L]、[R]、[LR]を用いて表すと、 $K_d =$ (イ) となり、

$$K_d = \text{(ア)} = \text{(イ)} \dots \textcircled{2}$$

の関係式が成り立つ。

ここで反応溶液中のレセプター濃度 $[R]_{total}$ は、 $[R]_{total} = [R] + [LR]$ であるので、②式に代入し、 $[LR]/[L]$ を K_d 、 $[R]_{total}$ 、 $[LR]$ を用いて表すと、 $[LR]/[L] =$ (ウ) となる。

一定量のレセプターを含む生体試料に対し、異なる濃度のリガンド (微量のRI標識リガンドを含む) を加えて反応後、[LR]と[L]を分離してそれぞれの放射能を測定する。 x 軸に (エ) 、 y 軸に (オ) をプロットすると (カ) のようなグラフが描ける。(カ) のグラフの (キ) から $[R]_{total}$ が、(ク) から K_d が求められる。 K_d 値は (ケ) ほど、レセプターに対するリガンドの結合性が高いことを意味する。

(ア)	(イ)	(ウ)
(エ)	(オ)	(カ)
(キ)	(ク)	
(ケ)		

2024年度

* 整理番号

【 専門科目 (I - 3) 】

問 2 . 放射性標識抗体は、様々なインビトロ分析化学実験やインビボ動態分析実験に使用される。

(a) ^{111}In および (b) ^{125}I を用いて抗体を標識する方法について説明せよ。

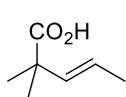
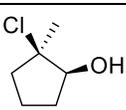
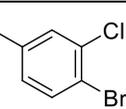
(a)
(b)

問 3 . 物理学的画像診断法であるMRI診断法およびX線診断法における骨・石灰化の画像情報に関して、それぞれの画像診断法の造影原理の観点から説明せよ。

MRI診断法
X線診断法

【 専門科目 (Ⅱ-1) 】

問1 次の化合物のIUPAC名を書け。(2) は絶対立体配置の表記も含めること。

(1)		
(2)		
(3)		

問2 (*R*)-2-ヨードブタンと水酸化カリウムとの反応によるブタン-2-オール合成において、次の実験結果が得られたとする。次の問い(1)~(3)に答えよ。

実験A アセトン-水 (95:5) 混合溶媒中の反応では、比旋光度 $[\alpha]_D$ が+13.0 (neat) のブタン-2-オールが得られた。

実験B アセトン-水 (30:70) 混合溶媒中の反応では、比旋光度 $[\alpha]_D$ が+2.6 (neat) のブタン-2-オールが得られた。

ただし、(*R*)-ブタン-2-オールの比旋光度 $[\alpha]_D$ は-13.0 (neat) であり、測定試料中では会合しないものとする。

- 実験A** において得られたブタン-2-オールの構造を、その立体化学がよくわかるように描け。
- 実験B** において得られたブタン-2-オールの (*R*)-体と (*S*)-体の存在比を計算せよ。
- 実験A** と**実験B** におけるブタン-2-オールの生成機構の違いとその理由について考察せよ。

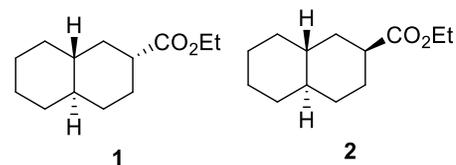
(1)		(2)	(<i>R</i>) : (<i>S</i>) =
(3)			

問3 有機化合物のうち、不斉炭素を含まないキラルな分子としてどのようなものが考えられるか。具体例を1つ図示するとともにキラルである理由を答えよ。

【 専門科目 (Ⅱ-1) 】

問4 ジアステレオマーの関係にある *trans*-デカリンカルボン酸エチル**1**および**2**について、以下の問いに答えよ。

- (1) **1**の最安定配座を描け。なお、エステル部位の配座は問わないので、「CO₂Et」と表記すること。
- (2) **1**と**2**のアルカリ加水分解は、どちらが速いと予想されるか答えよ。これらのアルカリ加水分解の律速段階は四面体中間体の生成過程にあるとする。
- (3) (2)でそのように答えた理由を述べよ (図を用いて説明すること)。



(1)		(2)	
(3)			

問5 アミン**3~6**の塩基性について、表1のデータを参考にして以下の問いに答えよ。

- (1) **3, 4, 5**について H₂O 中で塩基性が強い順に並べよ。
- (2) H₂O 中での **3, 4, 5** の塩基性の強弱の違いについて構造的観点から考察せよ。
- (3) DMSO 中での **4, 5, 6** の塩基性の強弱の違いについて構造的観点から考察せよ。

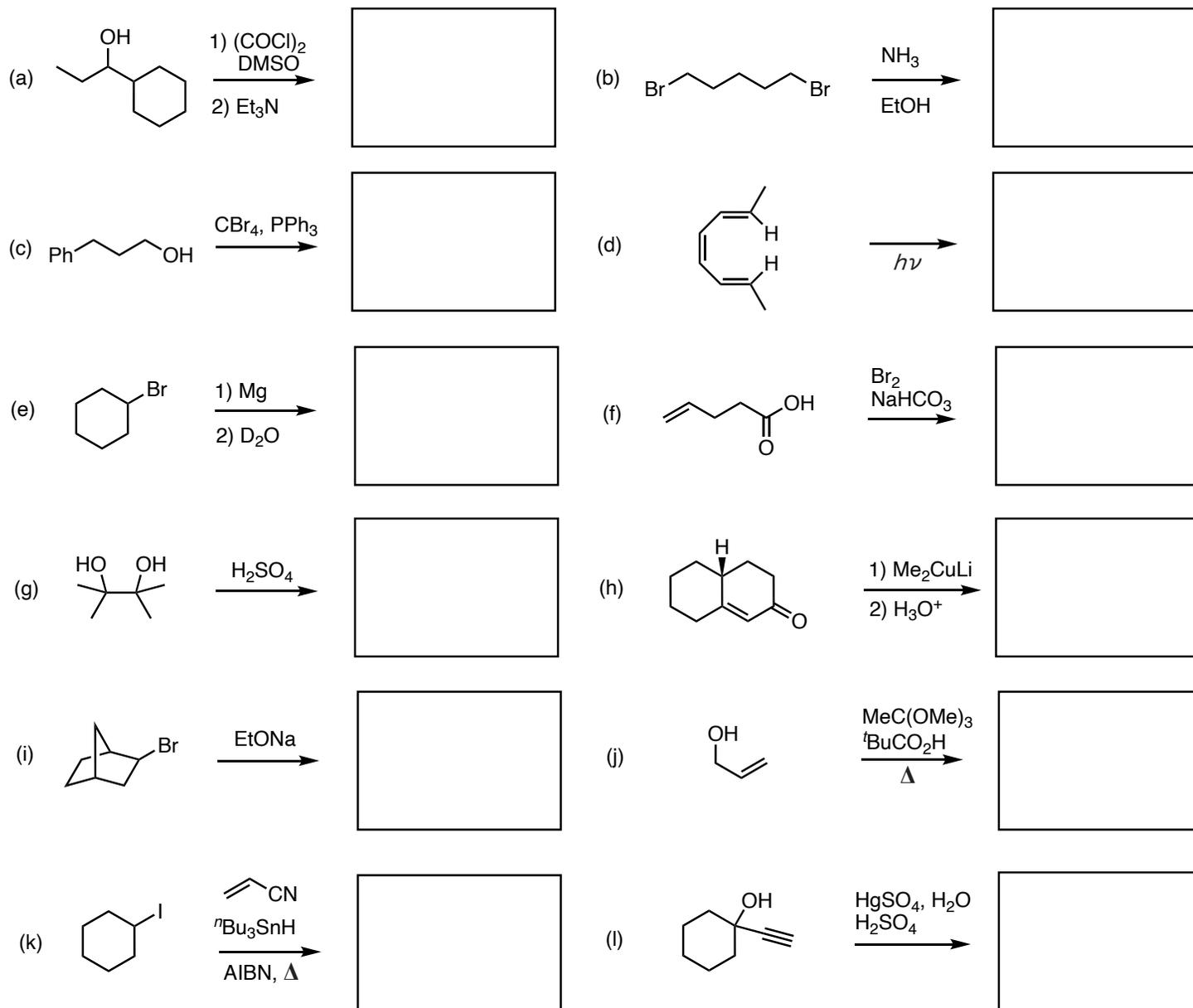
表1 アミンの共役酸の pK_a

	H ₂ O中	DMSO中
NH ₃ (3)	9.2	10.5
EtNH ₂ (4)	10.6	11.0
Et ₂ NH (5)	11.0	10.5
Et ₃ N (6)	10.7	9.0

(1)	(強い順) > >
(2)	
(3)	

【 専門科目 (II - 2) 】

問1 次の反応 (a) ~ (l) の主生成物の構造式を記せ。(d), (h) については立体化学も明記すること。



問2 ベンゼンから化合物 **A**, **B** にそれぞれ変換するための合成スキーム (5工程以内) を記せ。各段階の生成物と反応剤を明記すること。ただし、反応溶媒は省略してよい。



【 専門科目 (II - 2) 】

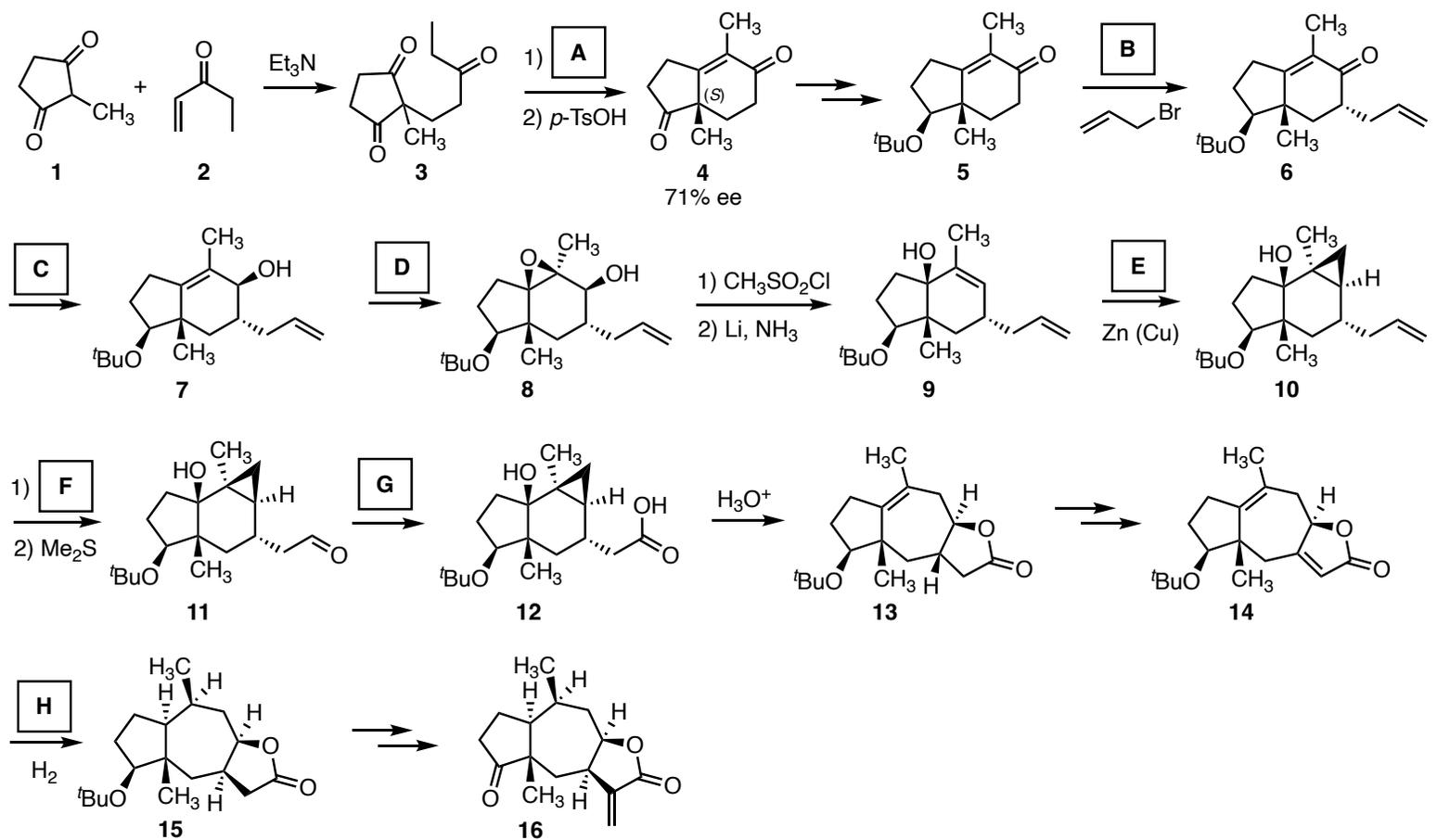
問3 化合物**16**の合成に関する以下の問い(a)~(c)に答えよ。

(a) 電子の動きを示す矢印を用いて、化合物**1**と**2**から化合物**3**を合成する反応機構を答えよ。

(b) 空欄**A**~**H**にあてはまる適切な反応剤を下の選択肢①~⑧から1つ選び、数字で答えよ。
ただし、選択肢は1回の使用に限る。

- ① Pd-C ② LiAlH₄ ③ *m*CPBA ④ O₃ ⑤ CH₂I₂ ⑥ LDA ⑦ Ag₂O ⑧ L-proline

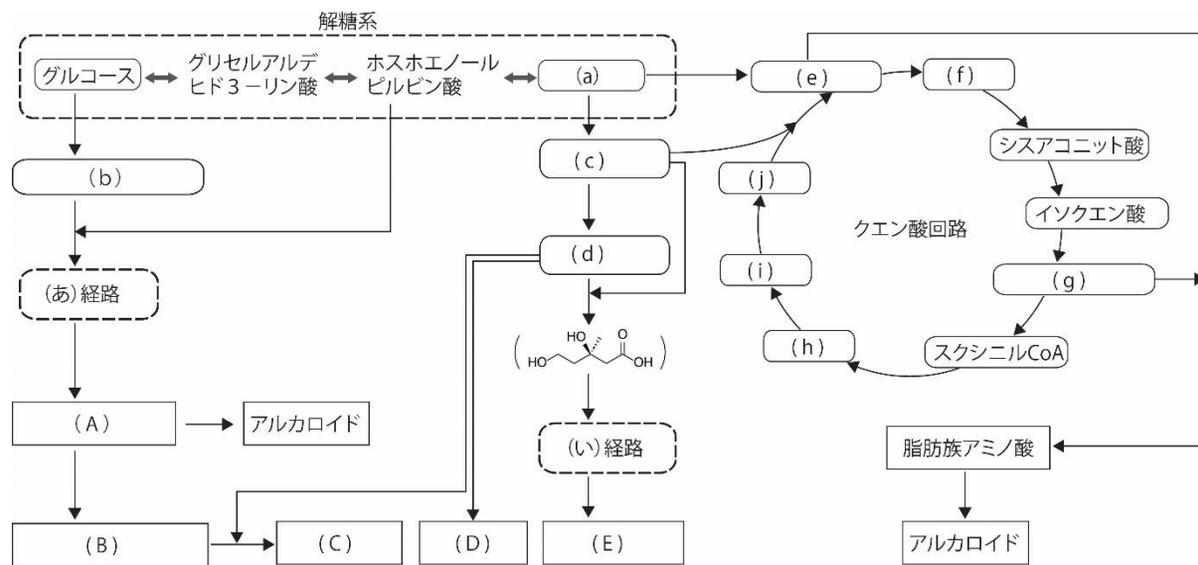
(c) 電子の動きを示す矢印を用いて、化合物**12**から化合物**13**を合成する反応機構を答えよ。



(a)								
(b)	A	B	C	D	E	F	G	H
(c)								

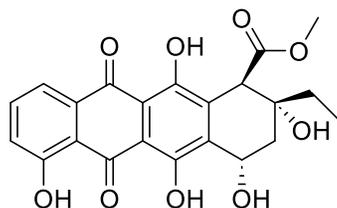
【 専門科目 (Ⅱ-3) 】

問 1. 図は生合成における一次代謝と二次代謝の相関を示している。以下の問いに答えよ。

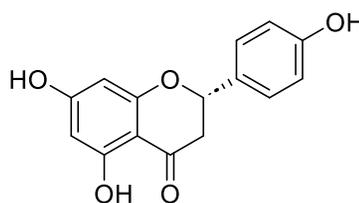


- (1) (a)から(j)の化合物の名称を記せ。
- (2) (A)は、三種類のL-アミノ酸を示している。それぞれのアミノ酸の名称を記し、それらの構造式を立体を明示して書け。
- (3) (B)から(E)の二次代謝産物の総称を記せ。
- (4) (あ)と(i)に入る生合成経路を記せ。
- (5) 次の天然化合物は (B) ~ (E) のどの部類に属するか。(B) ~ (E) の記号で答えよ。

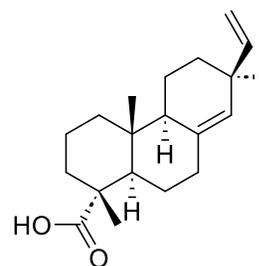
5 - 1



5 - 2

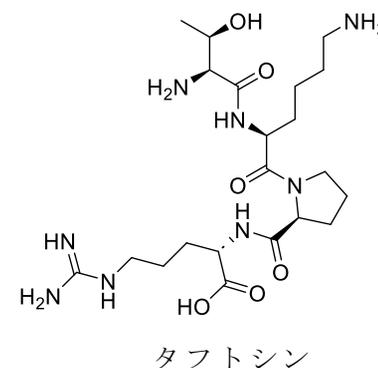


5 - 3

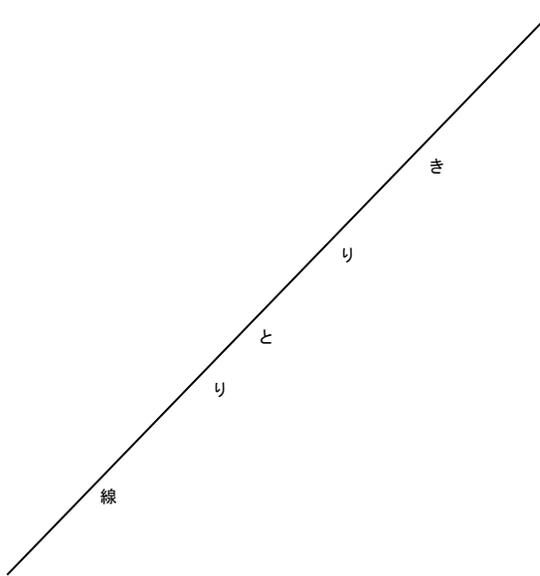


問 2. 次の生理活性ペプチドに関する問いに答えよ。

- (1) 下に示すペプチドは免疫を活性化する薬効を示すタフトシンである。この生理活性ペプチドは4つのL-アミノ酸からなっている。この4つのアミノ酸の名称と一文字記号をN末端側から書きなさい。
- (2) 血管内での血液凝固により生じる血栓は、虚血性脳卒中や全身性塞栓症など重篤な疾病の原因となる。それら疾病の治療薬開発を目指して、あなたは血液凝固を促進するタンパク質分解酵素の一つであるFactor Xaを阻害するトリペプチド(3つのアミノ酸からなるペプチド)を発見する研究を企画した。コンビナトリアル化学的手法であるスプリット・アンド・プール法により、20種類の天然アミノ酸をランダムに使ってトリペプチドを作製する場合、理論的に何種類のトリペプチドが作製できるかを答えなさい。ただし、適切に側鎖を保護したアミノ酸を用いるものとする。
- (3) あなたは上記(2)で作製したトリペプチドのコレクションの一つ一つのFactor Xa阻害能を試験管内で測定することで、Factor Xa阻害剤であるトリペプチドAを見出すことに成功した。しかし残念なことに、あなたが発見したトリペプチドAを血栓モデルマウスに注射したところ血液凝固阻害効果が見られなかった。なぜ効果がなかったのか推理して答えよ。また、ペプチド性医薬品の一つであるシクロスポリンに倣って、それらの弱点を克服するペプチドの構造展開方法を複数答えよ。



【 専門科目 (Ⅱ-3) 】



解答欄：

問 1.

(1)

a.	b.	c.	d.	e.
f.	g.	h.	i.	j.

(2)

名前		
構造式		

(3)

B.	C.	D.	E.
----	----	----	----

(4)

あ.	経路	い.	経路
----	----	----	----

(5)

5 - 1	5 - 2	5 - 3
-------	-------	-------

問 2.

(1)

名称			
一文字記号	→	→	→

(2)

--

(3)

理由
構造展開方法

【 専門科目 (Ⅲ-1) 】

問1 洗濯洗剤に配合されるタンパク質分解酵素に求められる生化学的性質(2つ以上)を解答せよ。

--

問2 以下の文中の(A)~(H)にあてはまる適切な語句を答えよ。

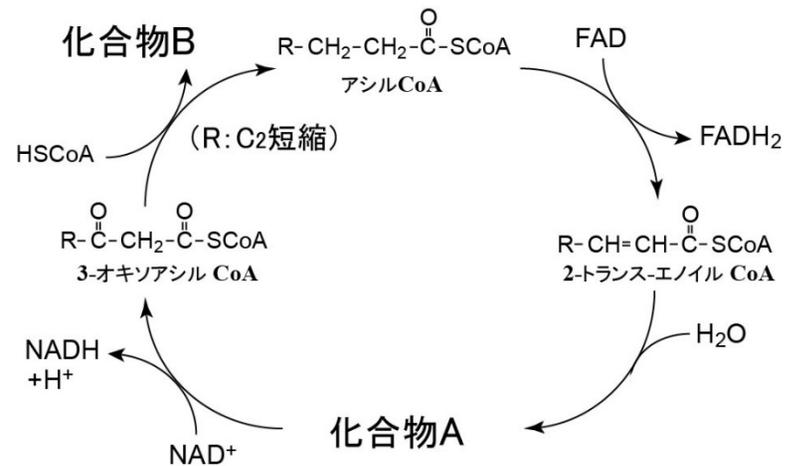
細胞骨格は細胞の形態形成、運動やオルガネラ分布に必要な繊維状タンパク質構造であり、マイクロフィラメント、(A)および微小管の3種に大別される。マイクロフィラメントは球状タンパク質の(B)が重合した二本鎖がより合って形成する直径約6 nmの繊維構造であり、細胞膜を網目状に裏打ちする。マイクロフィラメント上にはモータータンパク質である(C)がATP加水分解依存的に運動し、細胞分裂終期の細胞質分離や筋細胞収縮に寄与する。(A)は直径約10 nmの繊維構造であり、その構成タンパク質としては表皮の角化細胞(ケラチノサイト)に大量に含まれる(D)や、核膜を裏打ちする(E)が代表例である。微小管は(F)が重合した直径約25 nmの管状構造で、細胞分裂時に形成される(G)を構成するとともに、絨毛や神経軸索などの内部にも形成される。微小管上を運動するモータータンパク質としてキネシンと(H)が知られ、染色体分離や軸索輸送に寄与する。

A	B	C	D
E	F	G	H

問3 右図の脂肪酸β酸化に関する問いに答えよ。

1) 化合物AとBの名称と化学構造を右図にならぬ解答せよ。

A名称	A化学構造
B名称	B化学構造

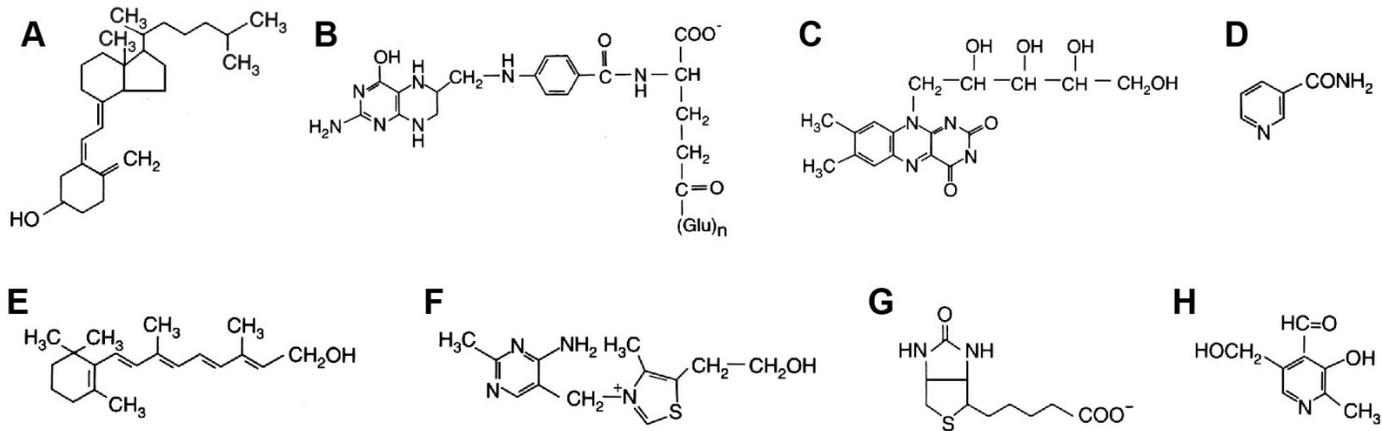


2) β酸化を担当するオルガネラを解答せよ。さらに、β酸化で生成するFADH₂とNADHの役割を簡潔に説明せよ。

--

【 専門科目 (Ⅲ-1) 】

問4 解答欄の化合物名に対応する化学構造をA~Hより選択し、それぞれの化合物の生物学的な役割を簡潔に解答せよ。



解答欄:

化合物名	化学構造	生物学的役割
ビタミンA (レチノール)		
ビタミンB1 (チアミン)		
ビタミンB2 (リボフラビン)		
ビタミンB6 (ピリドキサール)		
ビタミンD3 (カルシフェロール)		
ビオチン		

【 専門科目 (Ⅲ-2) 】

問1 真核生物において特定遺伝子を人為的に不活性化させることができるゲノム編集技術について1つ、その名称と原理を説明せよ。

名称：
原理：

問2 真核生物のゲノム上に外来遺伝子を人為的に導入することで、その遺伝子機能を調べるゲノム操作法がある。

(1) 肝臓特異的にX遺伝子cDNAを過剰発現させたトランスジェニックマウスの作製を行いたい。発現ベクターについて、5'から3'への方向で配列の正しい組み合わせの番号に○をせよ。

- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| 1. X遺伝子 + アルブミンプロモーター | 5. X遺伝子 + インスリンプロモーター |
| 2. アルブミン遺伝子 + X遺伝子 | 6. インスリン遺伝子 + X遺伝子 |
| 3. アルブミンプロモーター + X遺伝子 | 7. インスリンプロモーター + X遺伝子 |
| 4. X遺伝子 + アルブミン遺伝子 | 8. X遺伝子 + インスリン遺伝子 |

(2) (1)で作製したトランスジェニックマウスの個体間で、X遺伝子の発現量が大きく異なっていた。考えられる原因を説明せよ。

--

問3 マウスにおいて、ある特定遺伝子がいつ、どの組織で発現しているのか、その発現パターンを可視化したい。1つの手法として、ノックイン技術を用いた方法がある。その原理について説明せよ。

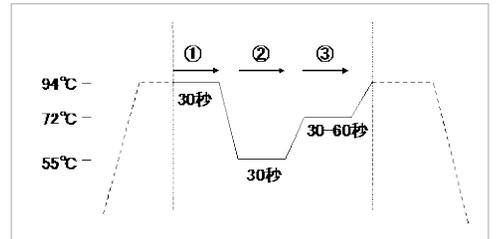
--

(問題は次のページに続く)

【 専門科目 (Ⅲ-2) 】

問4 PCR (ポリメラーゼ連鎖反応) について次の問に答えよ。

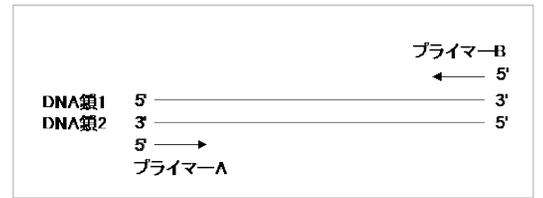
- (1) DNAの増幅のために、鋳型DNA、プライマー、耐熱性DNAポリメラーゼ、Mg²⁺含有バッファー以外に必要な試薬は何か。具体的に記せ。



- (2) PCRでは例えば右図のように異なる反応温度・条件を用いた①～③の操作を25～30回程度繰り返すことでDNAの増幅を行う。①～③のそれぞれの操作は何を目的としたものであるか。説明せよ。

操作	目的
①	
②	
③	

- (3) 右図のDNA鎖 (1と2) をプライマー (AとB) を用いてPCRで増幅させる際に、誤ってプライマーBを入れ忘れた。どのような事が起こると予想されるか? 両方のプライマーを入れた場合の結果と対比して答えよ。



プライマーAのみ加えた場合：

プライマーAとBの両方を加えた場合：

問5 細胞内でタンパク質Xとタンパク質Yが結合することが知られている。これを確認するために以下の実験を行った。まず、タンパク質Xとグルタチオン-S-トランスフェラーゼとの融合タンパク質を調製した。細胞を細胞溶解液で処理して得た抽出液に融合タンパク質、次いで、グルタチオンビーズを添加後、遠心沈降によりグルタチオンビーズを回収し、これに付着したタンパク質をSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (SDS-PAGE) で分析した。

- (1) このタンパク質相互作用解析法は一般に何と呼ばれるか。

- (2) 上記の実験において、タンパク質Yの他に、タンパク質Xとは結合しないタンパク質Zが検出された。考えられる理由を一つあげて説明せよ。

- (3) 細胞内でのタンパク質Xとタンパク質Yとの結合の検討を目的とする、両タンパク質に対する特異的抗体を用いた実験を立案せよ。

【 専門科目 (Ⅲ-3) 】

問1 トリプトファンから生合成される生理活性物質を下記からすべて選び、その番号を解答欄に記しなさい。

1. ヒスタミン 2. セロトニン 3. アドレナリン 4. ノルアドレナリン 5. ドパミン 6. アセチルコリン 7. メラトニン

--

問2 次の文章の()の中に入る適切な語句を解答欄に記しなさい。

ヒトの発生過程では、卵割、胞胚期を経て、原腸の内部陥入により胚葉分化が起こり、(①)胚葉、(②)胚葉、(③)胚葉の3つの胚葉に分かれる。これらの胚葉からはそれぞれに組織・臓器が発達してくる。大まかには(①)胚葉から表皮と神経系が、(②)胚葉から血管・筋肉組織が、(③)胚葉から消化管などが作られる。

①	②	③
---	---	---

問3 アポトーシスに関する以下の文章を読んで、(1)～(6)の問いに答えよ。

アポトーシスにより細胞死を起こした細胞は、ネクローシス(細胞壊死)により細胞死を起こした細胞とは異なり、組織に(ア)を引き起こさない場合が多い。その理由として、アポトーシスを起こした細胞は速やかに(イ)され、組織から排除されることが挙げられる。

アポトーシスを起こした細胞のDNAを抽出し、アガロースゲル電気泳動により分離すると、①180塩基対の整数倍の「はしご状」のDNAバンドが観察される。これは、アポトーシス細胞内で核内DNAの二本鎖切断が起こったからである。そのメカニズムとして、細胞質に存在する核酸分解酵素CADに結合したCAD阻害タンパク質 ICAD (Inhibitor of CAD) が②ある酵素によって分解され、これにより活性化した③CADが核内DNAを分解することが知られている。

- (1) (ア)(イ)に入る言葉をそれぞれ答えよ。
- (2) (イ)を行う細胞の名称を答えよ。
- (3) (イ)を行う細胞は、アポトーシスの初期段階で起こる細胞膜の変化を識別する。この細胞膜変化について説明せよ。
- (4) 下線①のような「はしご状」の DNA バンドが観察される理由を述べよ。
- (5) 下線②の酵素の名称を答えよ。
- (6) 下線③に関して、細胞質に存在する CAD が核内 DNA を分解する仕組みを説明せよ。

(1) (ア)	(イ)
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	(6)

【 専門科目 (Ⅲ-3) 】

問4 グルタミン酸を受容するAMPA受容体とγ-アミノ酪酸を受容するGABA_A受容体はともにリガンド依存性イオンチャネルであるが、その機能は対照的である。膜電位に与える影響を踏まえて2つの受容体の違いを説明せよ。

--

問5 細胞間接着に関する以下の文章を読んで、(1)～(6)の問いに答えよ。

上皮細胞間の接着は、タイトジャンクション(密着結合)、アドヘレンスジャンクション(接着結合)、デスモソーム(接着斑)、ギャップジャンクション(ギャップ結合)によって担われている。

個体発生やがんの浸潤・転移の過程において、細胞間の接着結合が緩むことによって①上皮細胞が間葉系の細胞形態へと変化し、運動能を獲得して生体内を移動することが知られている。

- (1) 密着結合の主要な役割を述べよ。
- (2) ギャップ結合の主要な役割を述べよ。
- (3) 接着結合は、細胞間で細胞骨格をつなげることで細胞どうしの強固な結合を実現する。細胞間の細胞骨格はどのようにしてつながるのか、細胞外と細胞内の構造をそれぞれ簡潔に説明しながら述べよ。
- (4) 接着結合を担う分子の発現量や種類が異なる細胞集団が混ざり合うと、それぞれの細胞集団の配置が分かれて細胞が選別される。「細胞選別」と呼ばれるこの現象に関して、接着分子の発現量が異なる2種類の培養細胞集団が細胞選別を引き起こす仕組みを、接着分子の具体例を挙げながら簡潔に説明せよ。
- (5) 下線①の細胞変化は何と呼ばれるか、名称を答えよ。
- (6) 下線①の細胞変化は、一群の転写因子(Snail、Twist、Slugなど)の働きによって引き起こされる。これらの転写因子が①を引き起こす仕組みについて、その標的となる接着分子の遺伝子の具体例を挙げながら簡潔に説明せよ。

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

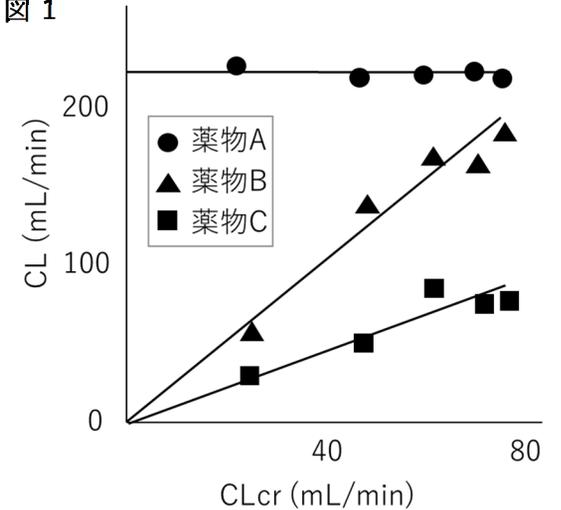
【 専門科目 (IV-1) 】

* 整理番号

問1 薬物A、B、Cをそれぞれ静脈内投与したときの全身クリアランス (CL) を、投与された患者のクレアチニンクリアランス (CLcr) に対してプロットすると図1のようになった。

- (1) クレアチニンクリアランスが血液検査で何の指標として用いられるかを答えよ。
- (2) 図1から分かる薬物A、B、Cの消失パターンの違いを説明せよ。

図1



【解答欄】

(1)	
(2)	

問2 薬物Xの体内動態パラメータをヒトの生理的パラメータとともに表1に示す。薬物Xの体内動態は1-コンパートメントモデルに従うものとし、次の問いに答えよ。計算には、 $\ln 2 = 0.7$ 、 $\ln 3 = 1.1$ 、 $\ln 5 = 1.6$ を用いよ。

- (1) 薬物Xを投与量 3.2 mg/kgで静脈内投与したとき、表1の値に従って推定される血中濃度プロファイルを解答欄のグラフ (縦軸を対数表記した片対数グラフ) に実線 (—) で記せ。
- (2) 肝血流量が2倍に増えたとき、薬物Xを投与量 3.2 mg/kgで静脈内投与したときの血中濃度プロファイルを (1) と同じグラフに点線 (-----) で記せ。
- (3) (2) のようにグラフを描いた根拠を表1に示すパラメータに基づいて説明せよ。

表1

全身クリアランス	1.4 (L/hr/kg)
分布容積	4.0 (L/kg)
静脈内投与後の尿中未変化体排泄率	0.02
肝血流速	1.4 (L/hr/kg)
腎血流速	1.1 (L/hr/kg)
糸球体ろ過速度	0.17 (L/hr/kg)

【解答欄】

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

【 専門科目 (IV-1) 】

問3 生理活性を持つタンパク質やペプチドの治療効果の持続を目的として、分子修飾やDDS製剤化が進められている。既承認のバイオ医薬品で利用されている修飾の方法を3つ挙げ、それぞれについて具体的なタンパク質あるいはペプチドの名称と、治療効果の持続に繋がるメカニズムについて説明せよ。

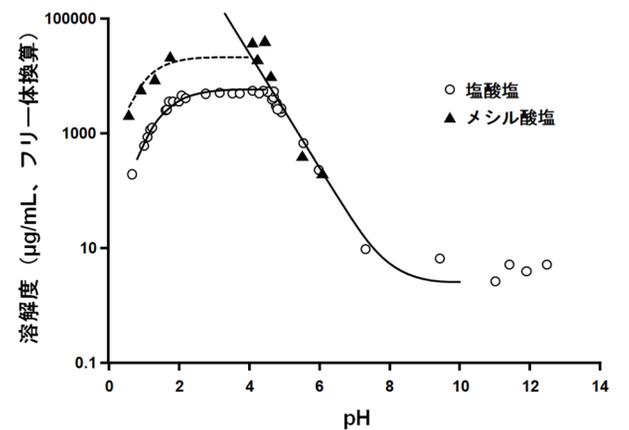
【解答欄】

	修飾の方法	タンパク質あるいはペプチドの名称	治療効果の持続に繋がるメカニズム
(1)			
(2)			
(3)			

問4 ハロペリドールの塩酸塩とメシル酸塩があり、それぞれを純水に懸濁した。高濃度の塩酸あるいは水酸化ナトリウムを少量ずつ添加し、十分時間をおきながら懸濁液のpHと各ハロペリドール塩の飽和溶解度を測定した。図2は、測定結果に基づき、pHと各塩の溶解度の関係をグラフに示したものである。次の各問に答えよ。

- (1) ハロペリドールは酸性薬物あるいは塩基性薬物のいずれか。また、それは、図2のどのような特徴として表れるか答えよ。
- (2) 塩の種類によって最大溶解度が異なるにもかかわらず、中性あるいは塩基性領域においては両者の溶解度が同じとなっている。この理由について説明せよ。
- (3) この溶解度試験において、酸性領域で溶解度が低下した理由を説明せよ。

図2



(S. Li et al., J. Pharm. Sci. 94, 2224, 2005より引用、一部改変)

【解答欄】

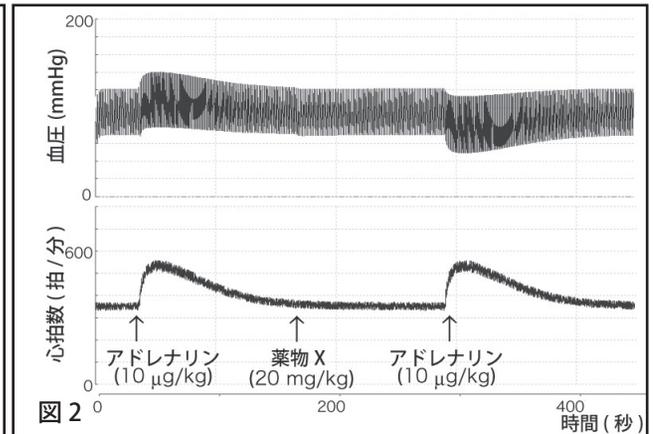
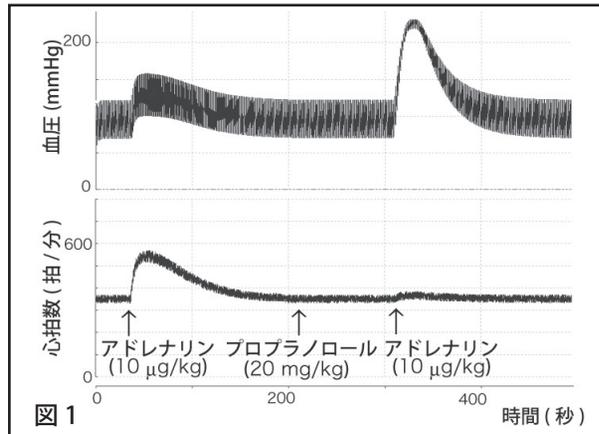
(1)	
(2)	
(3)	

【 専門科目 (IV-2) 】

問1 以下の文章を読んで、(1)~(5)に答えなさい。解答はすべて解答欄に記入しなさい。

プロプラノロールは、1960年代から用いられている非選択的βアドレナリン受容体アンタゴニストであり、インバースアゴニストとして作用することも知られている。一方で、βアドレナリン受容体に選択性をもつ薬物がこれまでに多数見いだされて、臨床使用されている。

アドレナリン受容体に作用する薬物の薬理作用を検討する目的で、ラットに各薬物を投与した際の血圧と心拍数のシミュレーション結果を図1と図2に示す。薬物は図中の用量で静脈内投与した。



迷走神経を介した中枢反射の影響を除外するために、ラットは人工呼吸・麻酔下、脊髄破壊条件下でシミュレーションを行っている。

プロプラノロールには新たな疾患に対する治療効果も見出されている。乳児血管腫は赤あざを呈する良性腫瘍であるが、別の疾患に罹患しプロプラノロールを処方された乳児の血管腫が偶然治癒した症例をもとに開発され、近年乳児血管腫の治療薬として臨床使用されるようになった。

- (1) 下線1について、インバースアゴニストとアンタゴニストの受容体活性に対する作用の違いを説明しなさい。
- (2) 下線2について、β₁アドレナリン受容体選択的なアンタゴニストと、β₂アドレナリン受容体選択的なアゴニストを、以下から1つずつ選び、記号で答えなさい。
(a; アテノロール、b; サルブタモール、c; イソプロテレノール、d; クロニジン、e; ソタロール)
- (3) 図1において、プロプラノロール投与前後でアドレナリン投与による血圧と心拍数の反応が異なる理由について説明しなさい。
- (4) 図2は、他のアドレナリン受容体サブタイプに対する選択的なアンタゴニストである薬物X投与下での同様の反応である。Xの候補となりうる薬物を挙げ、薬物X投与前後でのアドレナリン投与による血圧と心拍数の反応について説明しなさい。
- (5) 下線3のような、既存薬を転用して新たな疾患の治療薬として開発する手法の名称を答えなさい。また、この手法のメリットについて説明しなさい。

【 解答欄 】

(1)		
(2)	β ₁	β ₂
(3)		
(4)		
(5)	手法の名称；	

【 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) **ピロカルピン** ※**標的分子**『ムスカリン性アセチルコリン受容体』を、**疾患**『緑内障』を選択した場合

緑内障において眼圧の高い状態が続くと、視神経が損傷して視野の狭窄が起き、視力の低下や失明につながる可能性がある。ピロカルピンはムスカリン性アセチルコリン受容体の非選択的アゴニストであり、毛様体筋のM₂,M₃受容体を刺激する。その結果、毛様体筋が収縮し、シュレム管からの眼房水の排出が促進されて眼圧が低下するため、緑内障の治療に用いられる。

(1) **エシタロプラム**

[Blank box for answer to question 1]

(2) **フェノバルビタール**

[Blank box for answer to question 2]

(3) **カプトプリル**

[Blank box for answer to question 3]

(4) **ジゴキシン**

[Blank box for answer to question 4]

(5) **シメチジン**

[Blank box for answer to question 5]

標的分子) GABA_A受容体、ドパミンD₂受容体、ヒスタミンH₂受容体、ロイコトリエン受容体、HMG-CoA還元酵素、アンジオテンシン変換酵素、ジペプチジルペプチダーゼ-4、セロトニントランスポーター、Na⁺/K⁺ポンプ

疾患) 胃潰瘍、うっ血性心不全、うつ病、気管支喘息、高血圧症、脂質異常症、てんかん、統合失調症、糖尿病

【 専門科目 (IV-3) 】

問1 細菌に関する次の問いに答えよ。

(1) 下記の文章の括弧内にあてはまる適切な語句を答えよ。

細菌は、環境の変化に応じた外界からのシグナルを感知し、代謝や行動を変化させる。こうしたシグナルの例として、温度・pH・酸素濃度・浸透圧・栄養素濃度の変化、細菌の細胞密度変化などがある。特に、細胞密度を感知してその行動変化をもたらす機構を(①)という。その例として、菌体の発光現象や、抗生物質抵抗性に関わる(②)が知られている。応答に際して、外界からのシグナル受容ののち、細胞内へシグナルを伝達するシステムを利用している場合がある。このシステムは多くの細菌種で保存されており、2つの構成要素からなることから(③)と呼ばれる。(③)は、外界からのシグナルを感知する役割を持つ(④)と、(④)からの情報を受け取って作用を発揮する(⑤)からなる。

(2) 海洋細菌である *Vibrio fischeri* は、細胞密度を感知して発光することが知られている。その機構について、次のキーワードを全て用いて説明せよ。「オートインデューサー」「転写活性化」「閾値」

(1)-①	(1)-②	(1)-③
(1)-④	(1)-⑤	X
(2)		

問2 ウイルスに関する次の問いに答えよ。

- (1) ウイルスが自律的な増殖をすることができない理由を説明せよ。
- (2) ウイルス粒子が形成される際にゲノムの再集合を起こすウイルスはどのような性質を持つウイルスか記述せよ。また、再集合を起こすウイルスの例を1つ記載せよ。
- (3) ウイルス感染症に対して使用される弱毒生ワクチン、不活化ワクチン、サブユニットワクチン、核酸ワクチンについて、それぞれの抗原性を担う成分の特徴を説明せよ。

(1)	
(2)	
(3)弱毒生ワクチン：	(3)不活化ワクチン：
(3)サブユニットワクチン：	(3)核酸ワクチン：

--

問3 免疫に関する次の問いに答えよ。

- (1) 抗体の多様化の3つのメカニズムについての以下の文章の括弧内にあてはまる適切な語句を答えよ。
 メカニズム1：抗体H鎖はV、D、Jの3つの異なる遺伝子断片の遺伝子(①)により作られる。この時、V、D、J遺伝子断片の(②)はランダムに決まる。
 メカニズム2：遺伝子断片の(③)に(④)が余分に挿入される。
 メカニズム3：H鎖と(⑤)鎖が異なる組み合わせで抗体の(⑥)部位を形成する。
- (2) ナイーブT細胞は、補助刺激シグナル非存在下に抗原認識する場合がある。炎症環境下と非炎症環境下のどちらでそれが起こるか、このときT細胞はどうか(状態の名称と説明)、またその仕組みにどのような意義があると考えられるかを記述せよ。

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