

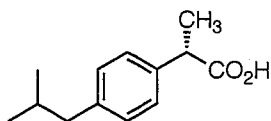
試験科目	専門科目	科目群	有機化学群	教科	有機化学
------	------	-----	-------	----	------

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

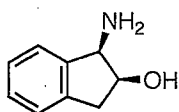
1

1. 次の(a)~(e)に示す化合物が、それぞれキラルかアキラルかを答えなさい。また、中心性キラリティを持つものについては、各不斉中心の絶対立体配置を *R/S* で示しなさい。

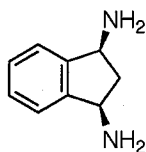
(a)



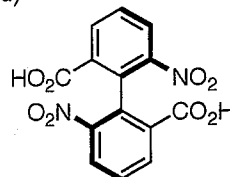
(b)



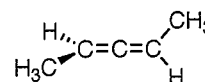
(c)



(d)

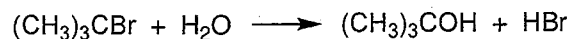


(e)



2. *N,N*-ジメチルホルムアミドの $^1\text{H NMR}$ スペクトルには、2.9、3.0、8.0 ppm に3つのシグナルが観測される。2つのメチル基が非等価に現れる理由を説明しなさい。

3. 次の $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応は三段階で進行する。この反応に関する以下の問い(1)~(5)に答えなさい。



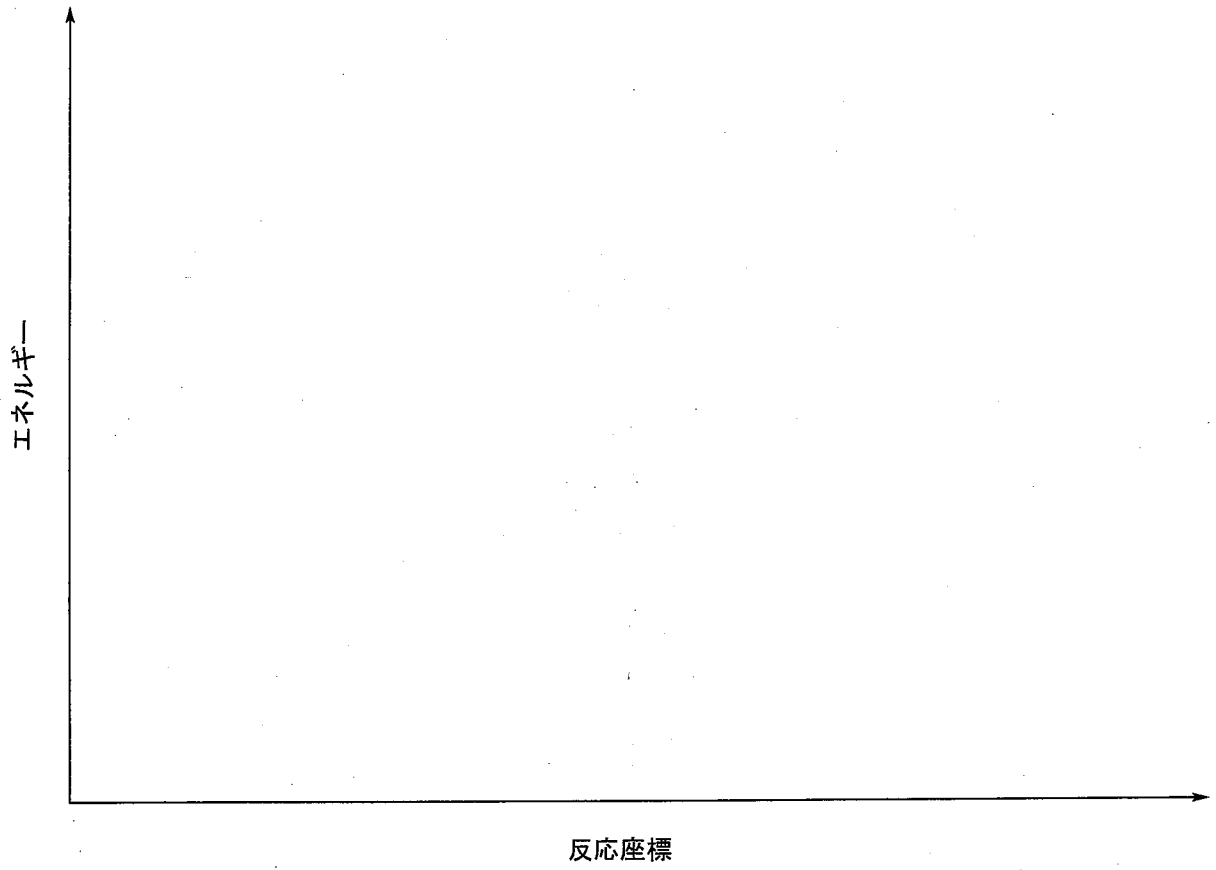
- 反応のエネルギー図を書き、反応物、反応中間体、生成物の位置に、それぞれの構造を書き入れなさい。
- 各段階の遷移状態の位置を、それぞれ図中に示しなさい。
- 各段階の活性化エネルギーの高さを、それぞれ図中に示しなさい。
- 律速段階は何段階目の反応か、答えなさい。
- この反応を水/エタノール混合溶媒中で行う際の反応速度についての記述(ア)~(ウ)のなかで、正しいものはどれか。記号で答えなさい。ただし、 $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$ の初濃度は同じものとする。

(ア) 水の比率を高くすると、反応速度は上がる。

(イ) 水の比率を低くすると、反応速度は上がる。

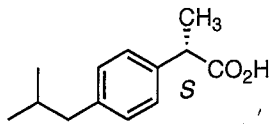
(ウ) 水の比率を変えても、反応速度は変わらない。

解答用紙に記載する図

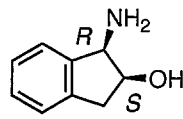


1. 作題意図：分子構造とキラリティに関する知識と理解を問う。

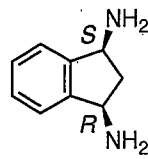
(a) キラル



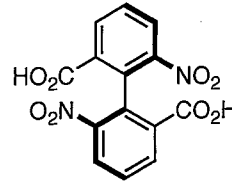
(b) キラル



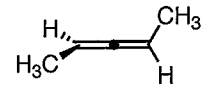
(c) アキラル



(d) キラル



(e) キラル



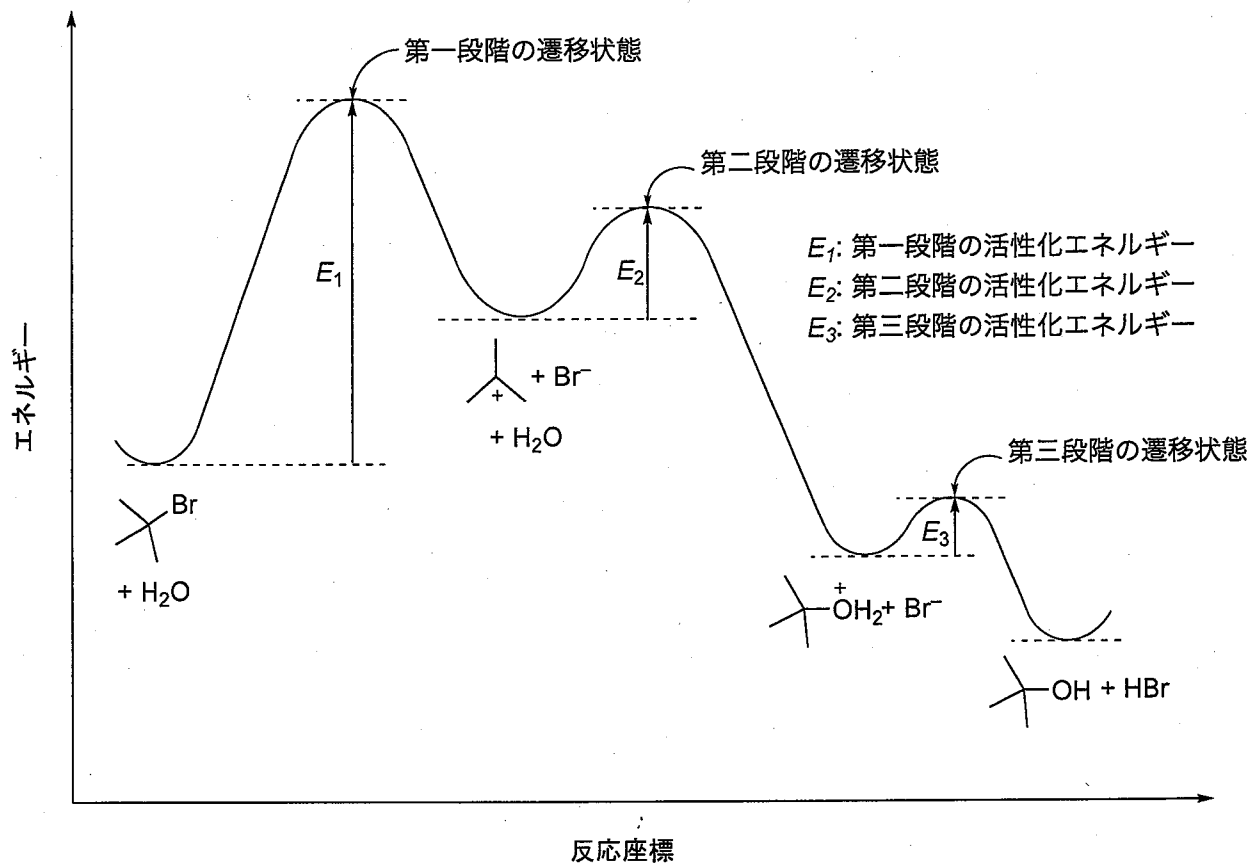
2. 作題意図：分子構造と¹H NMRスペクトルに関する知識と理解を問う。

解答例：DMFではアミドの共鳴によりC-N結合が二重結合性を持ち、NMRの時間スケールでC-N結合の回転が遅く非等価な環境にあるため、異なる2つのピークとして観察される。(81字)

3. S_N1 反応に関する知識と理解を問う。

解答例

(1)



(2) および (3) 図中に記載。S_N1 反応なので、 $E_1 > E_2, E_3$ が示してあれば良い。

(4) 第一段階

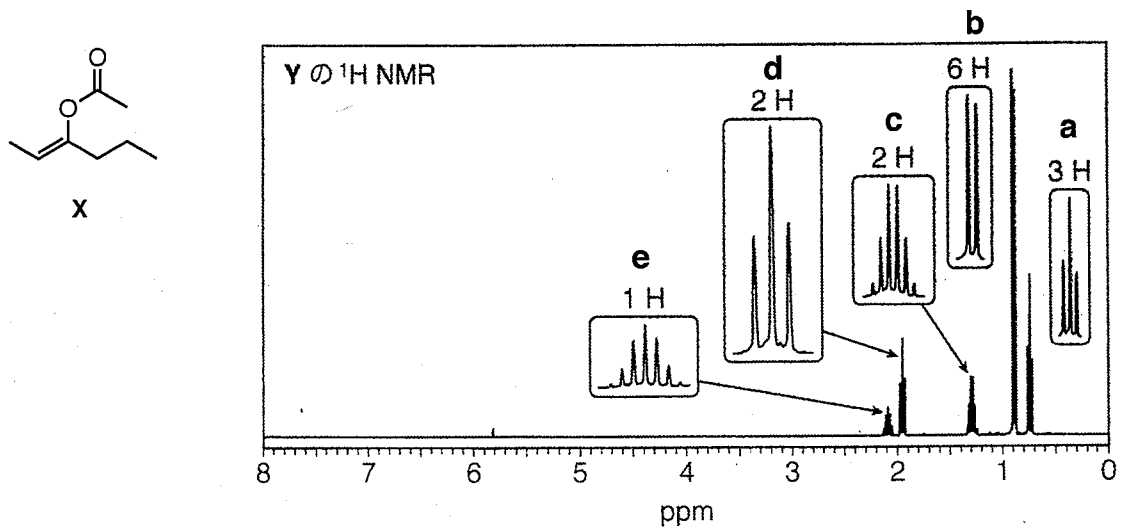
(5) (ア)

試験科目	専門科目	科目群	有機化学群	教科	有機化学
------	------	-----	-------	----	------

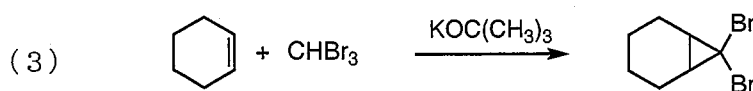
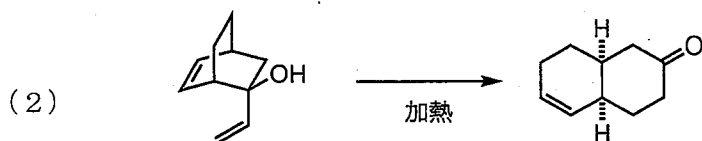
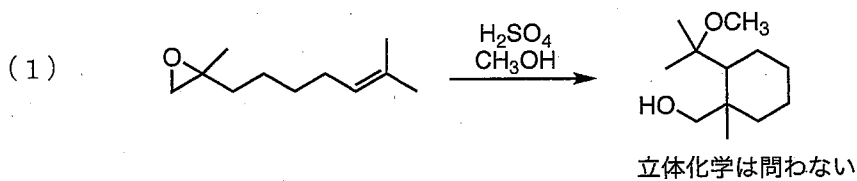
(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

2

1. 化合物 **X** に CH_3Li を作用させ、さらに CH_3I を加えたところ、化合物 **Y** ($\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$) が得られてきた。化合物 **Y** は赤外吸収スペクトルで 1713 cm^{-1} に強い吸収を示し、 $^1\text{H NMR}$ スペクトルでは以下に示したスペクトルが得られた。以下の問い (1) と (2) に答えなさい。
- (1) 化合物 **Y** の構造を決定するとともに、 $^1\text{H NMR}$ の各シグナル **a** ~ **e** が、化合物 **Y** のどのプロトンに由来するかを示しなさい。
- (2) 化合物 **X** から化合物 **Y** が生成する反応の機構を電子の矢印を使って段階的に示しなさい。



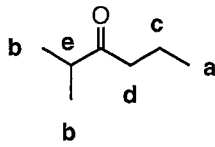
2. 次の反応 (1) ~ (3) の反応機構を、電子の矢印を用いて段階的に示しなさい。



作題意図：有機化合物のスペクトルによる構造決定と有機反応機構に関する知識と理解を問う。

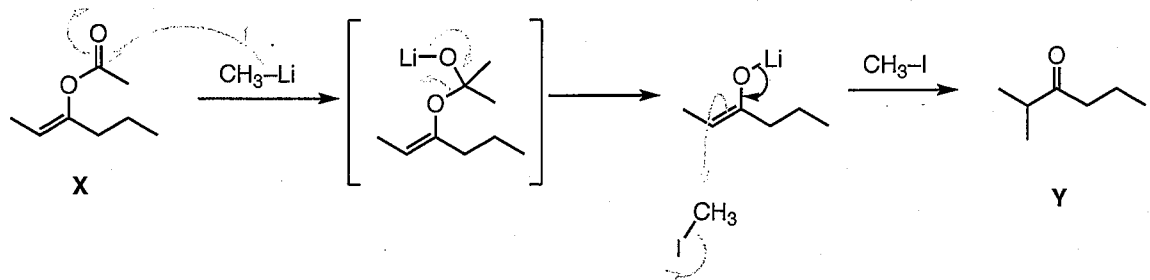
1.

(1)



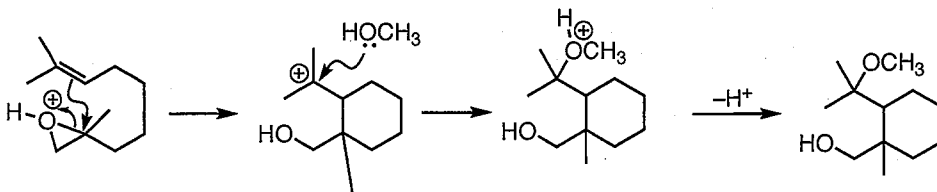
- a: 0.7 ppm t, 3 H
- b: 0.9 ppm d, 6 H
- c: 1.4 ppm sextet, 2 H
- d: 1.9 ppm t, 2 H
- e: 2.1 ppm m (hept), 1 H

(2)

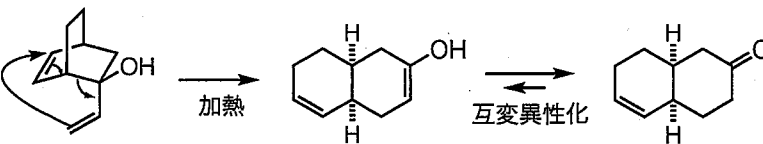


2.

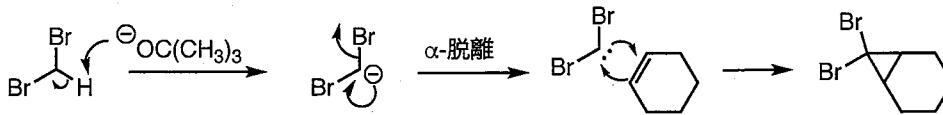
(1)



(2)



(3)



全体の意図：テルペンに関する知識と理解を問う。

(1) テルペンの一般知識に関する問い

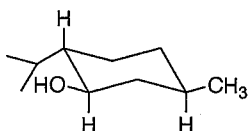
ゲラニルニリン酸 = l-メントール、ヒノキチオール

ファルネシルニリン酸 = マトリシン

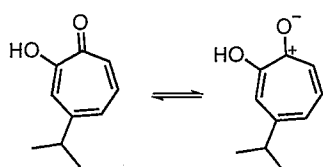
ゲラニルゲラニルニリン酸 = コチレニン A

スクアレン = β アミリン

(2) 安定な椅子型配座の理解に関する問い



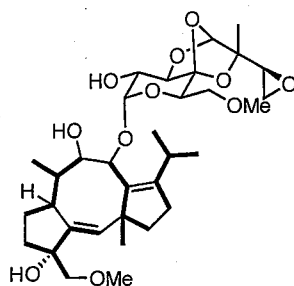
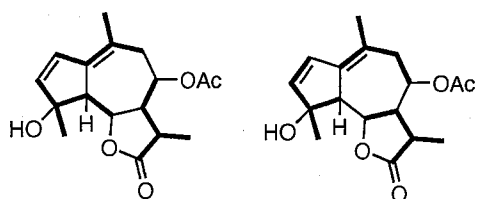
(3) 非ベンゼン系芳香族の一般知識に関する問い



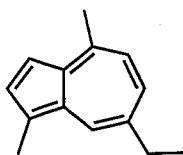
カルボニル基が共鳴により分極してカルボカチオンになることにより、平面性を有する完全に共役した環状 6π 電子系が形成されて、芳香族性を示す。

(4) イソプレニルールの理解に関する問い

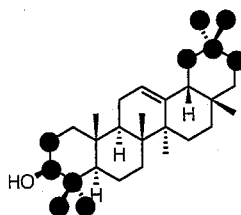
答え：



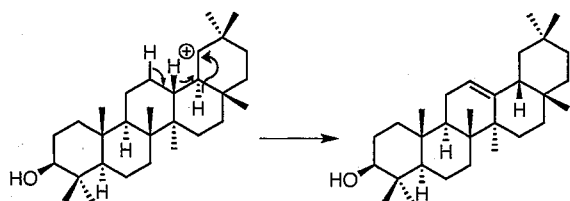
(5) 非ベンゼン系芳香族の理解と分子変換に関する問い



(6) イソプレニルールの理解と反応追跡に関する問い



(7) テルペン生合成に関する問い。化学構造変化をヒントに生合成機構を推測する能力を問う



試験科目	専門科目	科目群	物理・分析化学群	教科	物理化学
------	------	-----	----------	----	------

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

4

1. 以下の問い(1)～(3)に答えなさい。

(1) 可視吸収スペクトルについて以下の(ア)～(ウ)に答えなさい。

(ア) 吸光度2.0を有効数字1桁の透過率(%)に変換しなさい。

(イ) 吸光度の単位は無し(無次元量)になるがその理由を説明しなさい。

(ウ) 光は透過するものの薄く白く濁っている溶液の可視吸収スペクトルを測定すると、濁りはスペクトルにどのように反映されるか。簡単に説明しなさい。

(2) 2分子間の分子間相互作用に由来するポテンシャルエネルギー V が、以下の式で表せられるとする。 B および C は定数、 r は相互作用する2分子の間の距離である。 V の値が最小値となる分子間距離 r_e において2分子間で複合体を作る時、 r_e とそのときの V の値を B 、 C などを用いて表しなさい。

$$V = 4B \left(\left(\frac{C}{r} \right)^{12} - \left(\frac{C}{r} \right)^6 \right)$$

(3) ラマンスペクトルにおいて、ストークスラマン散乱とアンチストークスラマン散乱の違いについて簡単に説明しなさい。また、ある振動バンドのストークス側とアンチストークス側の強度比は分子の温度に依存する。その理由について簡単に説明しなさい。

2. 電解質溶液について以下の問い(1)～(3)に答えなさい。

(1) 強電解質は完全に電離しているにも関わらず、そのモル伝導率には濃度依存性が認められる。この理由としてイオン間の相互作用が挙げられる。このイオン間の相互作用に由来する効果の名称を2つ挙げなさい。また、それぞれの効果について簡潔に説明しなさい。

(2) 弱電解質のモル伝導率は濃度が高くなると低下するか上昇するか答えなさい。また、その理由を簡潔に説明しなさい。

(3) Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ のイオン伝導率を大きい方から順に並べなさい。また、その理由を簡潔に説明しなさい。

3. 界面活性剤について以下の問い(1)と(2)に答えなさい。

(1) イオン性界面活性剤の水溶液に塩を添加したとき、臨界ミセル濃度は上昇するか、低下するか答えなさい。また、その理由について簡潔に説明しなさい。

(2) 親水基が同じ界面活性剤は、アルキル鎖の鎖長が長くなると、臨界ミセル濃度は上昇するか、低下するか答えなさい。また、その理由について簡潔に説明しなさい。

試験科目	専門科目	科目群	物理・分析化学群	教科	物理化学
------	------	-----	----------	----	------

1. 以下の(1)～(3)に答えなさい。

(1) 吸光度の基礎的な理解の確認を行う

(ア) 1

(イ) 光強度の比をとっているため、光強度の単位は打ち消し合い無しになる。

(ウ) 吸収が無い領域でもゼロ以上の値をとるバックグラウンドを含んだスペクトルになる

(2) ポテンシャルエネルギーの基礎的な理解と簡単な計算を問うている

$2^{1/6}C$ 、 $-B$

(3) ラマン散乱の基礎的な理解を問っている。以下の内容と同等な解答であれば○

振動量子数が大きくなる遷移(ラマン散乱の波長が励起光よりも長波長側になる)がストークス散乱、振動量子数が小さくなる遷移(ラマン散乱の波長が励起光よりも短波長側になる)がアンチストークス散乱。振動量子数が $0 \rightarrow 1$ がストークス、 $1 \rightarrow 0$ がアンチストークスでも○

振動量子数が0と1の分布差はボルツマン分布で決まるため、0から1のストークスラマン散乱強度と1から0のアンチストークスラマン散乱強度の比はボルツマン分布に対応し、ボルツマン分布は温度に依存するから

2.

電解質溶液の特徴(イオン間の相互作用、イオン雰囲気をもたらす影響について問う問題)

(1) 非対称効果(または、緩和効果)

イオン雰囲気が形成されることにより電場をかけたとき、中心イオンの移動方向と逆向きの静電的引力が作用する効果

電気泳動効果:

イオン雰囲気(対イオン)は水和水を伴って中心イオンと反対方向へ移動する。このとき生じる水の流れによって中心イオンの移動が妨げられる効果

(2) (急激に)低下する:

解離度(電離度)が急激に低下して分子形(非解離状態)の割合が増えるため

(3) $K^+ > Na^+ > Li^+$:

(イオン半径としては Li^+ が最も小さくイオン伝導率が大きくなると予想されるが) 水和水を含めた水とイオン半径が大きい順にイオン伝導率は大きくなる。

3.

製剤材料の物性(界面活性剤の種類とその特性について問う問題)

(1) 低下する

塩の電離(解離)によって生じたイオンがミセル表面に吸着することで親水基同士の静電反発力が緩和し、ミセル形成に有利に働く。その結果、低濃度でミセル形成が可能になる

(2) 低下する

界面活性剤のアルキル鎖は疎水性相互作用により集合してミセルを形成しようとするが、このとき親水基はミセル形成に阻害的に作用する。アルキル鎖が長いほど疎水基のミセルへの移行に伴う安定化効果が大きくなる。したがって、低濃度からミセルを形成しやすくなる

試験科目	専門科目	科目群	物理・分析化学群	教科	分析化学
------	------	-----	----------	----	------

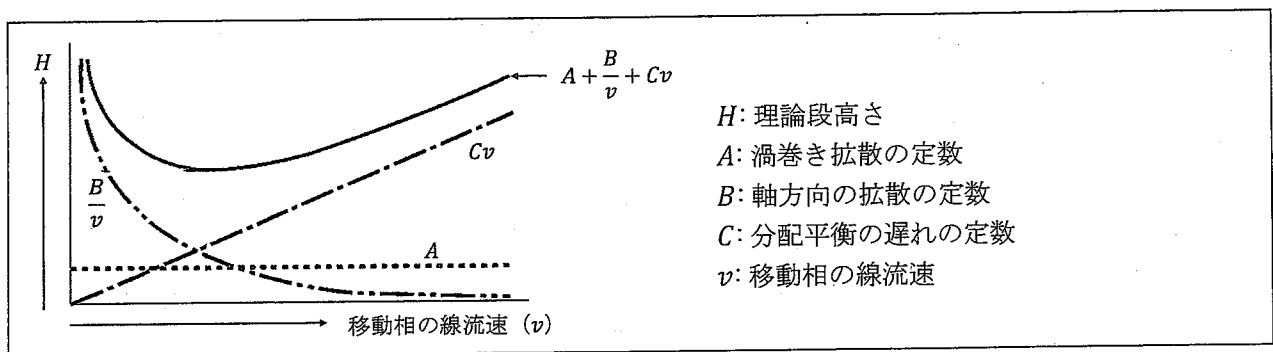
(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

5

1. 0.100 mol/L リン酸二水素一ナトリウム (NaH_2PO_4) 水溶液 10.00 mL を正確に量りとり、0.100 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和滴定する (共にファクターは 1.000 とする)。この滴定に関する以下の設問 (1) ~ (6) に答えなさい。ただし、リン酸 (H_3PO_4) は三塩基酸で $\text{p}K_{a1}=2.12$ 、 $\text{p}K_{a2}=7.21$ 、 $\text{p}K_{a3}=12.32$ とする。必要なら $\log_{10}2=0.301$ 、 $\log_{10}3=0.477$ を用い、pH の値は有効数字 3 桁で答えなさい。

- (1) 薬局方に従い 10.00 mL を正確に量りとるのに、使用する器具の名称を記しなさい。
- (2) 滴定開始前の 0.100 mol/L リン酸二水素一ナトリウム水溶液の pH を求めなさい。
- (3) 0.100 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を 9.00 mL 滴下後の、溶液の pH を求めなさい。
- (4) 0.100 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を 10.00 mL 滴下後の、溶液の pH を求めなさい。
- (5) この滴定終点 (10.00 mL 付近) の判別に適した指示薬を記しなさい。
- (6) 滴定開始前の (2) の溶液を 10 倍希釈したときの、溶液の pH を求めなさい。

2. ファン・デームテル (van Deemter) の式 ($H = A + \frac{B}{v} + Cv$) は、クロマトグラフィーの分離能と各種パラメーターの関係を示す式であり、下図の様なプロットになる。



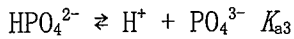
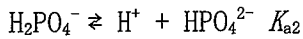
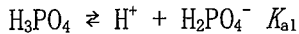
以下の記述で、正しいものの番号を全て選びなさい。

- (1) H が大きいほど分離が良い。
- (2) H はカラムの長さに依存しない。
- (3) A は中空キャピラリーカラムでは 0 となる。
- (4) 移動相の流速は、遅いほど分離が良い。
- (5) 軸方向の拡散は、流速に比例する。
- (6) 分配平衡の遅れは、流速に比例する。

試験科目	専門科目	科目群	物理・分析化学群	教科	分析化学
------	------	-----	----------	----	------

1. リン酸塩の中和滴定：「リン酸の解離」、「リン酸塩の pH」、「緩衝液の pH 計算」を問う。国試でも類似問題が出題（第 105 回 問 96）。

基本事項



$$pK_{a1}=2.12, pK_{a2}=7.21, pK_{a3}=12.32$$

- (1) 10 mL を正確に量るために、ホールピペットが用いられる。
- (2) 滴定前の NaH_2PO_4 は、完全解離して H_2PO_4^- (酸塩基として働く両性物質) として存在。
両性物質の pH の式より：
 $\text{pH} = (pK_{a1} + pK_{a2}) \div 2 = (2.12 + 7.21) \div 2 = 4.665 \approx \underline{4.67}$ (元数値が 3 桁なので)
- (3) 0.1 mol/L NaH_2PO_4 液 10 mL に 0.1 mol/L NaOH 液を 9 mL 加えると、 H_2PO_4^- と HPO_4^{2-} が 1:9 で存在する。リン酸緩衝液の調製と同じと気付けば、
緩衝液の式(ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式)より：
 $\text{pH} = 7.21 + \log_{10}([\text{HPO}_4^{2-}]/[\text{H}_2\text{PO}_4^-]) = 7.21 + \log_{10}9 = 7.21 + 2 \times \log_{10}3 = 7.21 + 2 \times 0.477 = 8.164 \approx \underline{8.16}$
- (4) 0.1 mol/L NaH_2PO_4 液 10 mL に 0.1 mol/L NaOH 液を 10 mL 加えると、リン酸一水素二ナトリウム Na_2HPO_4 を溶かしたのと同じ (HPO_4^{2-}) 状態になる (酸塩基として働く両性物質)。
両性物質の pH の式より：
 $\text{pH} = (pK_{a2} + pK_{a3}) \div 2 = (7.21 + 12.32) \div 2 = 9.765 \approx \underline{9.77}$ (元数値が 3 桁なので)
- (5) 滴定終点 (10 mL 付近) の検出には、アルカリ性で変色する フェノールフタレイン、チモールフタレイン が適する (pH 9.77 を変色域に含む一般的な指示薬はこの 2 つのみ)。
- (6) 両性物質は、希釈しても pH 変わらず (計算式に濃度項無し)。pH = 4.67

2. **ファン・デームテルの式**：クロマトグラフィーの基本で有名な式を問うている

正しいのは：2, 3, 6

- (1) ×：H が大きいほど分離が良い。
(2) ○：H はカラムの長さに依存しない。
(3) ○：A は中空キャピラリーカラムでは 0 となる。
(4) ×：移動相の流速は、遅いほど分離が良い。
(5) ×：軸方向の拡散は、流速に比例する。
(6) ○：分配平衡の遅れは、流速に比例する。

試験科目	専門科目	科目群	生命科学群	教科	生化学
------	------	-----	-------	----	-----

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

6

細胞内で、タンパク質がどのように輸送されるのかを知る目的で、以下の実験を行った。設問(1)～(4)に答えなさい。

細胞膜上に存在する膜貫通タンパク質 X には、温度依存性変異タンパク質 X'が存在している。この変異タンパク質 X'は、温度によって構造が変化し、異なる細胞小器官に蓄積することが知られている。変異タンパク質 X'と GFP (緑色蛍光タンパク質) の融合タンパク質 (X'-GFP) をコードする遺伝子を培養細胞に導入し、40℃で1晩培養し、X'-GFP を発現させた。この培養細胞を、3つの群に分け、①群では引き続き40℃で2時間培養した。②群では、40℃から32℃に温度を変更し、2時間培養した。③群では、40℃から20℃に温度を変更し、2時間培養した。この3つの群における X'-GFP の細胞内分布の時間経過を追って観察した結果は、次のようであった。なお、温度を40℃から32℃や20℃に変更したのちに、X'-GFP の新たなタンパク質合成はおこらないものとし、X'-GFP は温度変化により正常な輸送経路以外の細胞小器官に分布することはない。

- ・①群の細胞では、観察開始から2時間にわたり、X'-GFP の蛍光は細胞質全体に網目状に観察された。
- ・②群の細胞では、40℃から32℃に温度を変更した後30分までは、網目状に観察された X'-GFP の蛍光は、網目状の構造の近くで小さな球状になり、核近傍に集積した。その後、蛍光は核近傍から辺縁部に向かって移動し、細胞の辺縁部の蛍光が増強した。
- ・③群の細胞では、核近傍に X'-GFP の蛍光が集積していた。

- (1) 以下の文章の空欄 (A) ～ (E) に最も適した細胞小器官などの語句を記しなさい。
X'-GFP は、40℃では (A) に留まり、20℃では (B) に留まるが、32℃では (C) から (D) に輸送され、最終的に (E) に輸送される。
- (2) 以下の文章の空欄 (F) ～ (I) に最も適した細胞小器官などの語句を記しなさい。
②群の細胞では、40℃から32℃に温度を変更した後30分までは X'-GFP の (F) から (G) への輸送、30分から2時間までは、(H) から (I) への輸送が主に観察できる。
- (3) ③群において、温度を20℃から32℃に上げると、X'-GFP の蛍光の分布はどのように変化すると予想できるか、30字程度で答えなさい。
- (4) 正常な膜貫通タンパク質 X と GFP の融合タンパク質 (X-GFP) と、正常な分泌タンパク質 Y と GFP の融合タンパク質 (Y-GFP) を、それぞれ37℃で培養細胞に同様に発現させ GFP の蛍光を観察した。両者の蛍光分布の違いを答えなさい。また、このような輸送様式の名称を答えなさい。なお、GFP 融合はタンパク質 X あるいは Y の細胞内分布に影響を与えない。

解答例と配点

出題意図：温度依存性変異タンパク質を利用した実験内容と、タンパク質の細胞内輸送について理解しているか。

(1) (A) 小胞体、(B) ゴルジ体、(C) 小胞体、(D) ゴルジ体、(E) 細胞膜
各3点 合計15点

(2) (F) 小胞体、(G) ゴルジ体、(H) ゴルジ体、(I) 細胞膜
各3点 合計12点

(3) 核近傍に集積した場所から細胞の辺縁部に向かって移動する。(28字) 10点

(4) ゴルジ体からの輸送経路において、X-GFPは分泌小胞の膜に埋め込まれているのに対して、Y-GFPは分泌顆粒に内包されている(5点)。また、X-GFPでは、細胞の辺縁部の蛍光が増強するのに対して、Y-GFPでは細胞の辺縁部の蛍光は増強しない(5点)。輸送様式の名称は、エキソサイトーシス(開口分泌)(3点)

試験科目	専門科目	科目群	生命科学群	教科	生化学
------	------	-----	-------	----	-----

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

7

次の文章を読み、設問(1)～(6)に答えなさい。

プリンヌクレオチド生合成経路では、PRPP、アミノ酸、葉酸などを基質に10ステップの生合成反応を経て、共通する中間生成物である①が産生され、さらにAMP経路とGMP経路に分岐する。AMPに向かう経路において、①はまずアデニロコハク酸シンターゼによって、アミノ酸②と高エネルギー物質③を基質に反応中間体であるアデニロコハク酸に転換される。次に、アデニロコハク酸リアーゼによって、クエン酸回路の中間代謝物で④が遊離し、最終生成物であるAMPに変換される。一方、GMPに向かう経路では①はIMPデヒドロゲナーゼによって酸化されて⑤となり、続いてGMPシンターゼによって、高エネルギー物質⑥とアミノ酸⑦を基質に、⑦のアミド基転移でGMPが得られる。一方、ピリミジンヌクレオチド生合成経路は分岐しておらず、⑧とPRPPと結合し、脱炭酸を経て⑨がまず産生される。その後、⑨がリン酸化と⑦のアミド基転移を受け、⑩が得られる。

(1) ヌクレオチドの生合成経路に関して、①～⑩内に入る適切な代謝物を以下の選択肢から選び、記号で答えなさい。

(A) XMP	(B) AMP	(C) GMP	(D) IMP	(E) UMP	(F) ATP
(G) GTP	(H) CTP	(I) UTP	(J) アスパラギン酸	(K) アスパラギン	(L) グルタミン
(M) グルタミン酸	(N) コハク酸	(O) フマル酸	(P) オロト酸	(Q) ジヒドロ葉酸	(R) カルバモイルリン酸

(2) プリンヌクレオチドの生合成経路は様々なフィードバック制御を受け、各ヌクレオチドの存在量が至適になるように調節する。たとえば、プリンヌクレオチドを *de novo* 合成できる細胞において、AMP量が過剰に産生される一方でGMPが欠乏している場合、細胞はGMP濃度を増加させるためにどのようにプリンヌクレオチド合成を調節するかを記述しなさい。

(3) PRPPはペントースリン酸回路によって合成される。合成経路の途中で還元型NADPHが産生される。NADPHはデオキシリボ核酸の生合成に重要であるが、その理由を記述しなさい。

(4) デオキシリボ核酸の合成に対するメトトレキサートの作用を記述しなさい。

(5) ミトコンドリア障害を有する細胞を培養する場合、細胞増殖を促進するためにピリミジンヌクレオチドを添加する必要がある。その理由を記述しなさい。

(6) ある培養細胞が10分間のうちに *de novo* 経路で生成されるプリンヌクレオチドの量を測定するためには、どのような実験系を組めばよいか記述しなさい。

解答

(1)

- (1) D
- (2) J
- (3) G
- (4) O
- (5) A
- (6) F
- (7) L
- (8) P
- (9) E
- (10) H

(2)

AMP が過剰に産生された場合、AMP はアデニロコハク酸シンターゼを阻害し、IMP からの AMP 合成を抑制する。その結果、IMP からの GMP 産生が増加する。

(3)

デオキシリボ核酸の合成に不可欠であるリボヌクレオチド還元酵素(RNR)は反応の途中でシステイン残基が酸化されジスルフィド結合を形成する。NADPH はチオレドキシンの補酵素として RNR のジスルフィド結合の還元が必要であるため。

(4)

メトトレキサートはジヒドロ葉酸還元酵素の阻害剤である。メトトレキサートの投与により、5,10-メチレン THF 量が低下し、チミジル酸合成が障害される。

(5)

ピリミジンを合成する酵素のうち、DHODH はミトコンドリア内膜に局在する。ミトコンドリア障害を有する細胞では、DHODH の機能が低下するため、ピリミジン合成能が低下し、細胞増殖に必要な核酸が不足する。よって、ミトコンドリア障害を有する細胞を培養する場合、ピリミジンの添加が必要である。

(6)

培養細胞に安定同位体である C13 を含有するグルコース、ならびに安定性同位体である N15 を含むグルタミンを細胞に 10 分間添加し、その後、細胞内代謝物を回収し、安定同位体でラベルされている ATP・GTP とされていない ATP・GTP を質量分析で測定して定量する。安定同位体でラベルされているリボースと塩基を含む ATP・GTP は de novo 経路で生成されたプリンヌクレオチドである。

配点：

問1：各2点

問2：6点

問3：6点

問4：6点

問5：6点

問6：6点

試験科目	専門科目	科目群	生命科学群	教科	衛生・公衆衛生学
------	------	-----	-------	----	----------

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

8

次の文章を読み、設問(1)～(4)に答えなさい。

栄養素や生体構成分子からは多様な生理活性物質が産生される。脂質のうち、主要な細胞膜成分である(A)からはプロスタノイドなどが産生され、(B)はステロイドホルモンの前駆体や、カルシウムの吸収や骨の成長を促進する^(a)(C)の前駆体となる。(B)は、(D)に変換されることで脂質分解酵素の活性化や脂質吸収を促進する働きがある。

アミノ酸も生理活性物質やホルモンなどの材料となる。細胞の新陳代謝を活発にさせる^(b)甲状腺ホルモンは(E)から、また神経伝達物質である(F)はグルタミン酸から産生される。生体内の抗酸化物質として重要な(G)は、グルタミン酸、(H)、およびスルフヒドリル基(チオール基)を有する(I)の3つのアミノ酸から産生される。(G)は、化学物質代謝の^(c)第Ⅱ相反応である抱合にも利用される。また(H)や(J)はアミノ酸抱合に利用される。

- (1) 空欄(A)～(J)に最も適した語句を記せ。
- (2) 下線部(a)について、(C)が小児において不足することによって発症する欠乏症の名称を記せ。また室内に閉じこもりがちな生活をする^(c)と(C)が不足することがあるが、なぜ不足するのか、その理由を簡潔に説明せよ。
- (3) 下線部(b)について、甲状腺ホルモンの構成成分である微量元素を1つ挙げよ。また、この甲状腺ホルモンの構成成分である微量元素の欠乏によって、小児において成長遅延や精神発達障害を示す欠乏症の名称を記せ。さらに、この欠乏症は日本人で少なく、アンデスやチベット、アフリカ内部で暮らす人々で多く発症するが、その理由を簡潔に説明せよ。
- (4) 下線部(c)の第Ⅱ相反応に対して、化学物質代謝の第Ⅰ相反応とは何か、簡潔に説明せよ。

【出題意図】

栄養素や生体構成分子から産生される、ビタミンやホルモン、神経伝達物質などの多様な生理活性物質の生体内における機能および欠乏症などに関して、総合的な知識や理解を問う。

【解答例】

(1)

- A リン脂質、アラキドン酸
- B コレステロール
- C ビタミンD
- D 胆汁酸
- E チロシン
- F GABA
- G グルタチオン
- H グリシン
- I システイン
- J グルタミン

(2)

くる病

日光に含まれる紫外線が、ビタミンDの前駆体をビタミンDに変換する反応に必要なから。

(3)

ヨウ素、I

クレチン病

ヨウ素は海藻に多く含有されており、日本人は海藻を多く食するため、クレチン病になりにくい。海から遠い地域に住む人は海藻を食する機会が少なく、ヨウ素が欠乏しやすい。

(4)

第I相反応とは、酸化・還元・加水分解など、化学物質への水酸基のような被抱合官能基を導入する反応である。

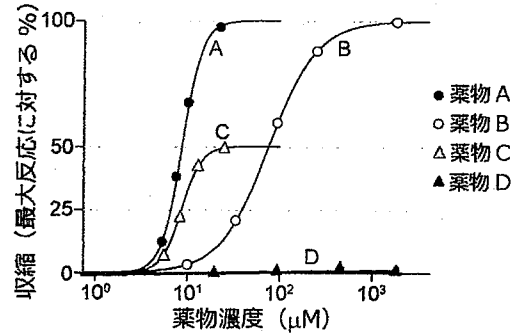
試験科目	専門科目	科目群	医療薬科学群	教科	薬理学
------	------	-----	--------	----	-----

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

9

以下の問い1、2に答えなさい。

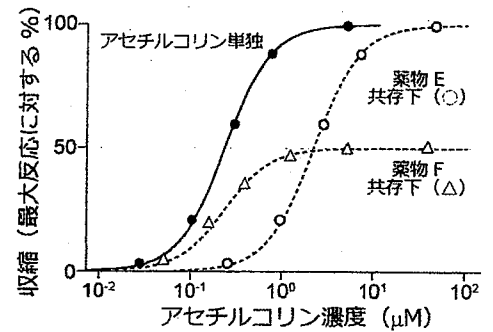
1. 右のグラフは、モルモット小腸片において、薬物A-Dによるアセチルコリン受容体を介した濃度-収縮反応曲線を示している。すべての薬物について、受容体への結合は可逆的であり、 $10^3 \mu\text{M}$ の濃度では受容体の占有率が100%であるとする。



(1) 以下の文章①~⑤について、正しければ○を、誤っていれば×を記し、どの部分の記述が誤っているか答えなさい。

- ① 薬物Aと薬物Cは、反応に必要な最小濃度が同じであるため、内活性は等しい。
 - ② 薬物Bは薬物Aよりも作用が弱い部分アゴニストである。
 - ③ 薬物Cの EC_{50} は、薬物Aと同じである。
 - ④ 薬物Dの内活性は0である。
 - ⑤ 薬物Bと薬物Dを、 $10^3 \mu\text{M}$ の濃度で同時に存在させると、収縮反応は100%になる。
- (2) 薬物A-DのEfficacyの大きさを、等号・不等号を用いて表しなさい(解答例 $A > B > C = D$)。
- (3) 薬物A-CのPotencyの大きさを、等号・不等号を用いて表しなさい(解答例 $A > B = C$)。

2. 右のグラフの実線は、モルモット小腸片のアセチルコリンによる濃度-収縮反応曲線である。また2つの点線は、アセチルコリンのアンタゴニストである薬物Eまたは薬物Fが 10^{-8}M の濃度で共存している場合のアセチルコリンによる濃度-収縮反応曲線である。以下の問い(1)~(4)に答えなさい。



- (1) 薬物Eはアセチルコリンに対して、競合的拮抗または非競合的拮抗のどちらの作用を示すアンタゴニストか答えなさい。また、そのような作用を示す代表的な薬物を1つ挙げなさい。
- (2) 薬物Fはアセチルコリンに対して、競合的拮抗または非競合的拮抗のどちらの作用を示すアンタゴニストか答えなさい。また、そのような作用を示す代表的な薬物を1つ挙げなさい。
- (3) 薬物Eの pD_2 値を答えなさい。 pD_2 値が存在しない場合は「×」を記しなさい。
- (4) 薬物Fの pD_2' 値を答えなさい。 pD_2' 値が存在しない場合は「×」を記しなさい。

試験科目	専門科目	科目群	医療薬科学群	教科	薬理学
------	------	-----	--------	----	-----

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

9

薬理学の基礎となる用量作用曲線が正しく理解できているか、またアゴニスト、アンタゴニストの作用機序が正しく定量的に説明できるか問う問題を出題した。

1

- (1) ①× 内活性は薬物 A が 1 であるのに対し、薬物 C は 0.5 である。内活性は薬物 C の方が低い。
 ②× 薬物 A と B は内活性が等しく、薬物 B のほうが最大反応を引き起こすのに高濃度が必要であるが、部分アゴニストではない
 ③○
 ④○
 ⑤× 薬物 D はアンタゴニストであり、単独では薬物 B と薬物 D は、 $10^3 \mu\text{M}$ において占有率が 100%となるとため、両方が同時に存在すると、収縮反応は 50%になると推測される。

各 5 点、×のものは理由も含めて

- (2) A=B>C>D
 (3) A=C>B

2

- (1) 競合的拮抗、アトロピンなど
 (2) 非競合的拮抗、パパベリンなど
 (3) ×
 (4) 8

試験科目	専門科目	科目群	医療薬科学群	教科	薬剤学・薬物代謝学
------	------	-----	--------	----	-----------

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

10

1. 線形1コンパートメントモデルに従い、肝代謝と腎排泄によって体内から消失する薬物Xを、ある患者に200 mg 静脈内投与した。その際の薬物Xの血中濃度推移を図1に、また、血中濃度とその測定時点における尿中排泄速度との関係を図2に示す。

このとき、以下の問いに有効数字2桁で、単位と共に答えなさい。

必要に応じて以下の値を用いること。

$$\ln 2 = 0.69 \quad \ln 3 = 1.1 \quad \ln 5 = 1.6$$

ただし、薬物Xの本患者における各薬物動態パラメータは以下のとおりとする。

全身クリアランス: 10.5 (L/hr)

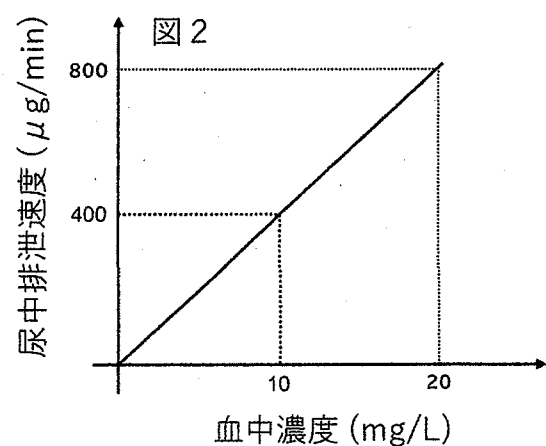
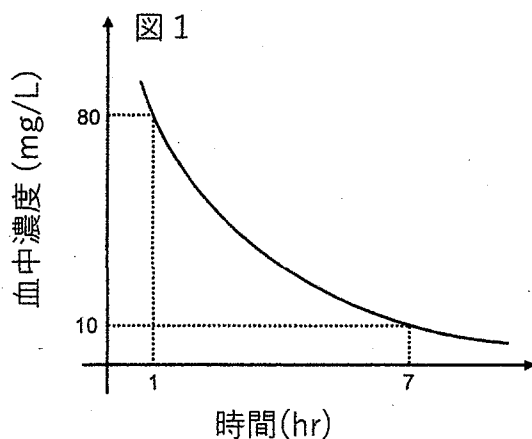
肝血流量: 90.0 (L/hr)

糸球体ろ過速度 (GFR): 20.0 (mL/min)

腎尿細管における再吸収: 20.0%

血漿中における蛋白結合率: 0%

- (1) 薬物Xの本患者における消失速度定数を求めなさい。
- (2) 薬物Xの本患者における分布容積を求めなさい。
- (3) 薬物Xの本患者における腎クリアランスを求めなさい。
- (4) 薬物Xの本患者における肝クリアランスと肝抽出率をそれぞれ求めなさい。
- (5) 薬物Xの本患者の腎臓における分泌クリアランスを求めなさい。
- (6) 薬物Xを本患者に2時間おきに300 mg ずつ繰り返し投与した際の、定常状態時における最大血中濃度 ($C_{ss, \max}$)、最小血中濃度 ($C_{ss, \min}$)、平均血中濃度 ($C_{ss, \text{ave}}$) をそれぞれ求めなさい。



(次頁に続く)

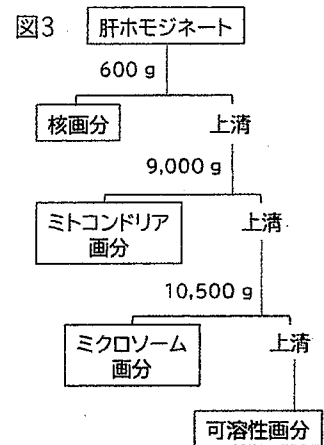
試験科目	専門科目	科目群	医療薬科学群	教科	薬剤学・薬物代謝学
------	------	-----	--------	----	-----------

(□で囲まれた各問題につき必ず1枚の解答用紙に解答すること。)

10

2. 図3は、遠心分離による細胞分画について示す。以下の代謝・抱合酵素のうち、ミクロソーム画分に多く存在するものを2つ選び、記号で答えなさい。

- | | |
|-------------------|-------------------|
| A. シトクロム P450 | B. 硫酸転移酵素 |
| C. グルタチオン S-転移酵素 | D. UDP-グルクロン酸転移酵素 |
| E. アミノ酸 N-アシル転移酵素 | F. N-アセチル転移酵素 |
| G. アルコール脱水素酵素 | H. アルデヒド脱水素酵素 |



3. 以下の文の正誤を答えなさい。正しい場合は○、誤りである場合は×で答えること。

- (1) 肝細胞の胆管側膜に存在するトランスポーターの多くは促進拡散により薬物を胆汁中に排泄する。
- (2) 分子量の小さな薬物ほど、胆汁中に排泄されやすい。
- (3) 薬物の組織結合が大きいほど、分布容積は大きくなる。
- (4) セファレキシンは、プロトン勾配を利用した担体輸送により消化管上皮細胞を透過する。
- (5) 担体輸送を介した消化管から吸収される薬物においては、胃内排出速度 (GER) が早くなるほど薬物の吸収量は上昇する。
- (6) 貼付剤により皮膚から吸収された薬物は肝初回通過効果をうけない。
- (7) シクロデキストリンは薬物と包接化合物を形成し溶解性を高める。
- (8) 製剤化における分級の過程は固体粒子の粒子径を小さくするための操作である。
- (9) パラシクロビルはアシクロビルのプロドラッグであり吸収が改善されている。
- (10) フルオロウラシルはテガフルのプロドラッグである。

答え

1.

(1) $k = \ln(80/10) / (7-1) = \ln 8 / 6 \text{ (hr)} = 3 \cdot \ln 2 / 6 = \underline{0.35 \text{ (1/h)}}$ 3点

(2) $V_d = CL/K = 10.5 \text{ (L/hr)} / 0.35 \text{ (1/hr)} = \underline{30 \text{ (L)}}$ 3点

(3) 図2より $CL_r = v/C = 400 \text{ (}\mu\text{g/min)} / 10 \text{ (}\mu\text{g/mL)} = \underline{40 \text{ (mL/min)}} = \underline{2.4 \text{ (L/hr)}}$ 3点

(4) $CL_h = CL \text{ (L/hr)} - CL_r \text{ (L/hr)} = 10.5 - 2.4 \text{ (L/hr)} = \underline{8.1 \text{ (L/hr)}}$ (あるいは 135 (mL/min))

$E = 8.1 \text{ (L/hr)} / 90 \text{ (L/hr)} = \underline{0.090}$ (あるいは 9.0%) 3点 x 2 = 6点

(5) $CL_r = (GFR + CL_{sec}) \times 0.8 = 2.4 \text{ (L/hr)}$

$GFR = 20 \text{ (mL/min)} = 1.2 \text{ (L/hr)}$ より

$CL_{sec} = \underline{1.8 \text{ (L/hr)}}$ (あるいは 30 (mL/min)) 3点

(6) $CL = 10.5 \text{ (L/h)}$ より $AUC = DOSE/CL = 300 \text{ (mg)} / 10.5 \text{ (L/h)} = 29 \text{ (mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L)}$

$C_{ss,ave} = 29 \text{ (mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L)} / 2 \text{ (h)} = \underline{14.5 \text{ (mg/L)}}$

一回投与後の $C_{1,max} = 300 \text{ (mg)} / 30 \text{ (L)} = 10 \text{ (mg/L)}$

2時間後の $C_{1,min} = 5 \text{ (mg/L)}$

図1より6時間で1/8になっていることから、半減期は2時間である。

従って、2時間おきに投与した際の蓄積率(R)=2

$C_{ss,max} = C_{1,max} \times R = \underline{20 \text{ (mg/L)}}$

$C_{ss,min} = C_{1,min} \times R = \underline{10 \text{ (mg/L)}}$ 2点 x 3 = 6点

2. A (シトクロム P450)

D. (UPD-グルクロン酸転移酵素) 3点 x 2 = 6点

3.

(1) × (一次性能動輸送担体)

(2) × (大きな薬物)

(3) ○

(4) ○

(5) × (減少する)

(6) ○

(7) ○

(8) × (上記は粉碎の説明))

(9) ○

(10) × (テガフルがフルオロウラシルのプロドラッグ)

2点 x 10 = 20点