

2 0 2 0 年 度
薬学研究科博士前期課程一般入試問題

◎基礎科目の注意事項

物理化学 (問題[1])
有機化学 (問題[2])
生物科学 (問題[3])
計3問を必ず解答すること。

◎専門科目の注意事項

物理化学・分析化学領域 (問題 [4])
有機化学領域 (問題 [5] ~ 問題 [7])
生物・環境・医療領域 (問題 [8] ~ 問題 [12])
計9問から3問を選択して解答すること。

解答は、問題の番号と同じ番号の解答用紙に記入すること。

最終頁の下書き用紙は、適時、利用ください。

[1] 以下の問について答えなさい。ただし、計算結果は有効数字2桁で答え、計算の過程も記入すること。また、必要に応じてアボガドロ定数 $N_A = 6.0 \times 10^{23} [\text{mol}^{-1}]$ 、プランク定数 $h = 6.6 \times 10^{-34} [\text{J}\cdot\text{s}]$ 、電気素量 $e = 1.6 \times 10^{-19} [\text{C}]$ 、光の速さ $c = 3.0 \times 10^8 [\text{m}\cdot\text{s}^{-1}]$ 、 $\sqrt{2} = 1.4$ 、 $\sqrt{3} = 1.7$ を使ってもよい。

問1 3次元的な繰り返し構造を有する結晶は、最小構成要素である単位胞の長さ a, b, c と角度 α, β, γ で規定される。ポロニウムの結晶は立方晶系に属する。この結晶の格子定数 a, b, c 及び α, β, γ の間にはどのような関係があるか、それぞれ示しなさい。また、X線回折法で立体構造解析を行うため、波長 $\lambda = 4.7 \times 10^{-10} [\text{m}]$ の X線を結晶に照射したところ、観測された回折のブラッグの反射角度 θ は 45.0° であった。結晶面の間隔 $d [\text{m}]$ を計算しなさい。

問2 放射性元素は1次反応に従い、他の元素に壊変する。1秒間に壊変する原子の数を放射能と呼び、単位は $[\text{Bq}]$ で表す。 $1.0 \times 10^6 [\text{Bq}]$ の半減期 5.2年の ^{60}Co が 7.8年後に放出する放射能を計算しなさい。

問3 ある無機化合物溶液の紫外可視吸収スペクトルは 380 nm に吸収極大を示し、モル吸光係数は $\epsilon_{\text{max}} = 3.0 \times 10^4 [\text{cm}^{-1} \text{mol}^{-1} \text{L}]$ であった。光の透過距離 1.0 cm のセルを用いて、この化合物の紫外可視吸収スペクトルを測定したところ、同じ波長における吸光度は 0.81 であった。この溶液の濃度を計算しなさい。

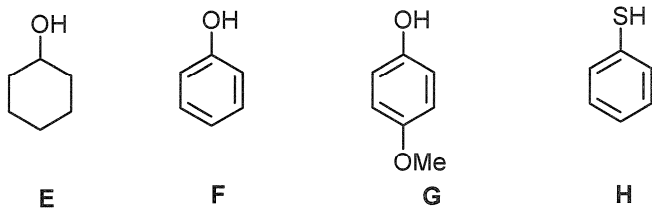
[2]

問1 次の a) ~ c) において、指定する順に記号を並べなさい。また、a) については、その理由を簡潔に説明しなさい。

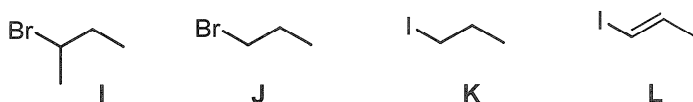
a) 沸点が高い順

butane (A) 1-propanamine (B) 1-propanol (C) methoxyethane (D)

b) 酸性度が高い順



c) シアン化物イオン (^-CN) との S_N2 反応が速い順

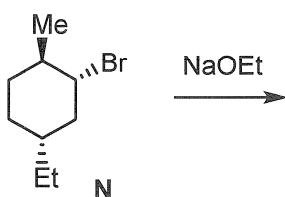
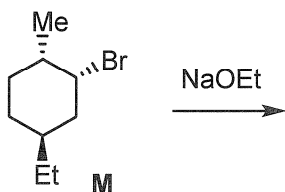


問2 次の脱離反応に関する問題に答えなさい。

a) 各反応の主生成物の化学構造を書きなさい。

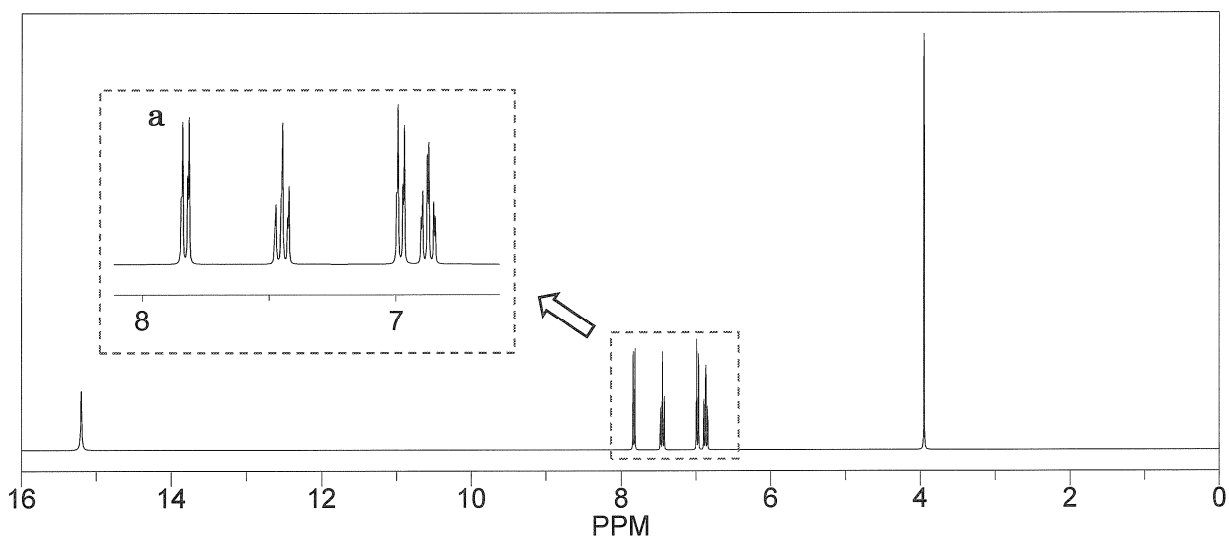
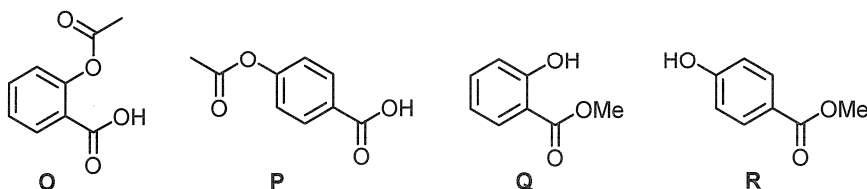
b) 化合物 M と N を全く同じ条件で反応させたとき、どちらが速く反応するか、記号で答えなさい。

c) 上記 b) の理由を、反応機構を書いて説明しなさい。なお、立体配座を考慮し、電子の移動を示す曲がった矢印を用いて答えること。

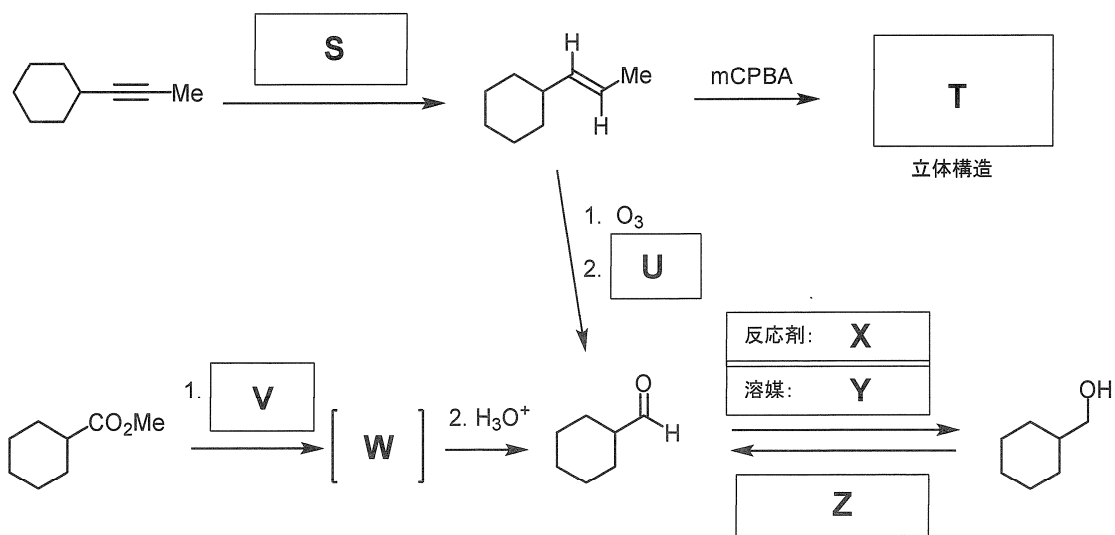


問3 芳香族化合物 **O**~**R** に関する次の問に答えなさい。

- 化合物 **O** と **P** の $^1\text{H NMR}$ データにおいて、芳香族プロトンのシグナルにはどのような違いがあるか、説明しなさい。
- 化合物 **O** と **Q** の $^1\text{H NMR}$ データでは、メチル基のケミカルシフトが大きく違う。それぞれ、おおよそ何 ppm に現れるか、整数値で答えなさい。
- 下の $^1\text{H NMR}$ チャートは **O**~**R** のうちのどの化合物か、記号で答えなさい。
- 下の $^1\text{H NMR}$ チャートのシグナル **a** は、doublet (二重線), $J = 8 \text{ Hz}$ である。どのプロトンのものか、構造式を書いて示しなさい。



問4 次の化学反応式の空欄に、主生成物の化学構造や最も適切な反応剤を書きなさい。なお、特に記載のない場合は、反応溶媒を書かなくてもよい。また、**W**には、エステルからアルデヒドを効率的に得る反応の中間体の化学構造を書きなさい。mCPBAは *meta*-chloroperbenzoic acid である。



[3] 次の文章を読み、以下の問に答えなさい。

細胞の生体膜は脂質二重層を形成しており、その中に膜タンパク質が埋め込まれている。膜の脂質分子の主なものは、(a)、(b)、(c)の3種類であり、いずれも疎水性領域と親水性領域との両方を持つ両親媒性分子である。脂質二重層は柔軟な流動体であり、脂質分子は同じ層内での側方拡散はできるが、一方の層から反対側の層へ移動する(d)と呼ばれる現象はほとんど起こらない。

細胞膜の脂質二重層は、含まれる脂質の種類が細胞外液側と細胞質側の各層で驚くほど異なっており、これは細胞膜の両面がそれぞれ異なる機能を持つからである。細胞膜に脂質分布の非対称性が生じる機序は、以下の①～⑥のように説明できる。

- ① (e) 膜の細胞質側に結合している生合成酵素が、遊離の脂肪酸から新たな(a)を合成する。
- ② 新たに合成された(a)は、(e)膜の二重層の細胞質側単分子層内に挿入される。
- ③ (f)が(a)を一方の単分子層から他方へとランダムに移動させ、各単分子層に均等に再配分する。
- ④ 輸送小胞を介して(g)に到達した脂質二重層は、(h)が細胞質に接していない側の単分子層からホスファチジルセリンやホスファチジルエタノールアミンといった特定の(a)を細胞質側の単分子層に移動させる。
- ⑤ 脂質に糖残基を付加する酵素群は(g)内にのみ存在するので、脂質二重層の細胞質に接していない側の層にだけ(b)が生成される。
- ⑥ (g)膜は輸送小胞の(i)と(j)によって細胞膜まで輸送される。この間も膜の脂質やタンパク質の方向性は一定に保たれており、細胞質側の面は常に細胞質側に向き、細胞質に接していない側の面は細胞膜となったときに細胞外液側へと露出する。

問1 文章の空欄(a)～(j)に適切な語句を入れなさい。

問2 生体膜において膜輸送タンパク質が介在する受動輸送(促進拡散)と能動輸送の物質輸送特性について、互いを対比させながら下記の6つの語句を全て使って説明しなさい。

【語句】 エネルギー、濃度勾配、輸送体、チャネル、一次性、二次性

[4] 以下の文章を読んで、問に答えなさい。

電磁場の影響のない環境中での遷移金属原子・イオンにおいては、d オービタルはすべて縮退している。しかしながら、例えば水溶液中の Ti^{3+} は、正 8 面体型の錯体【 A 】を形成し、5 つの 3d オービタルは、より安定な 3 重縮退の t_{2g} オービタル (d_{xy} , d_{yz} , d_{zx} 軌道から成る) と、より不安定な 2 重縮退の e_g オービタル (d_{z^2} , $d_{x^2-y^2}$ 軌道から成る) に分裂し、可視光を吸収して t_{2g} から e_g への【 B 】遷移が起こる。

問 1 文中における【 A 】に入る最も適切なイオン式、および【 B 】に入る最も適切な語句を答えなさい。

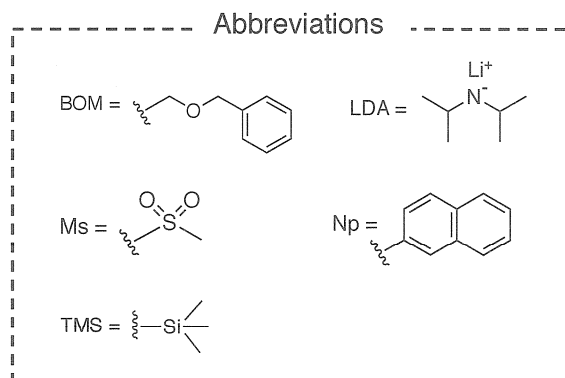
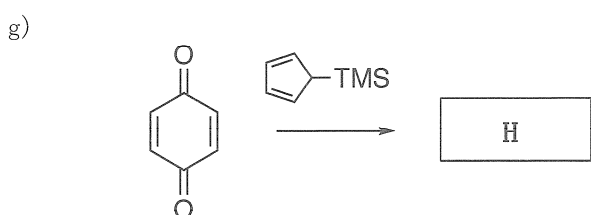
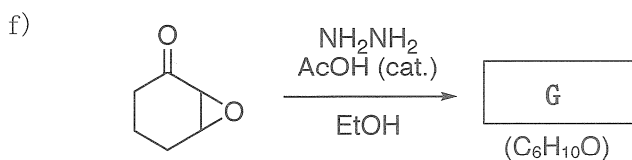
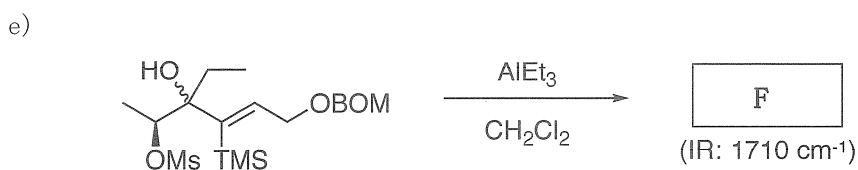
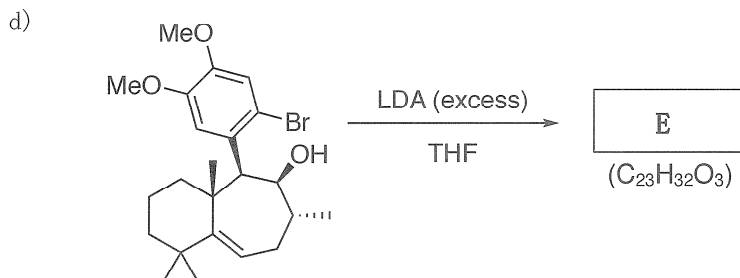
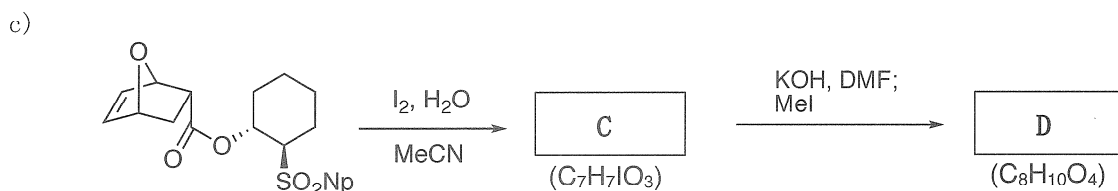
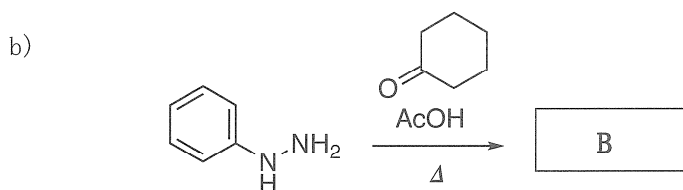
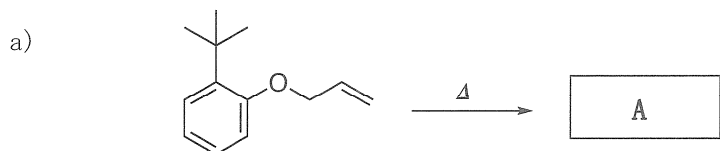
問 2 なぜこのように 3d オービタルのエネルギー準位が分裂するのか、配位子を負の点電荷とみなし、300 字以内で説明しなさい(必要なら枠外に図を使用してもかまわない。その際、図は字数に数えない)。

[5] 次の各問に答えなさい。

問1 下記の各反応の主生成物A~Hの化学構造を、必要に応じて立体化学を含めて示しなさい。

問2 d), e), f)の反応機構を、電子の移動を示す曲がった矢印を使って説明しなさい。

問3 生成物Hについて、何故その立体化学になるのか説明しなさい。



[6] 芳香族化合物に関する以下の問に答えなさい。

問1 次の化合物を塩基性の弱いものから強いものの順に記号で答えなさい。



A



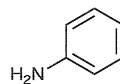
B



C

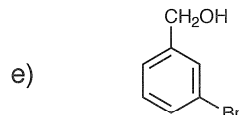
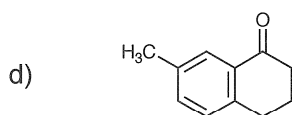
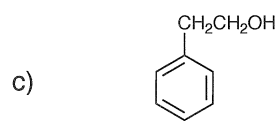
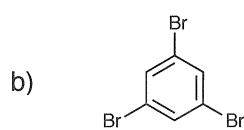
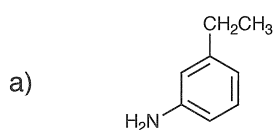


D

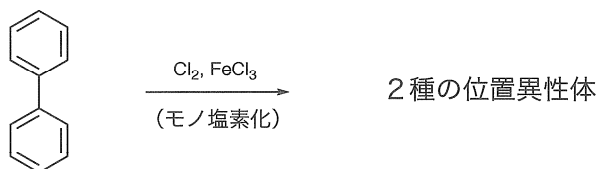


E

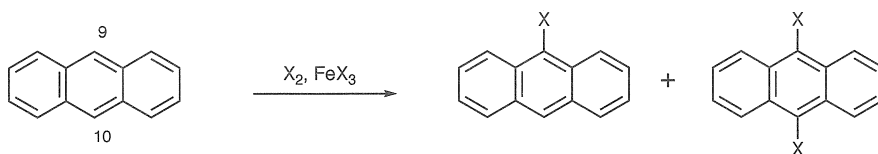
問2 以下の化合物を、ベンゼンまたはトルエンを出発原料として4工程以内で合成する方法を示しなさい。



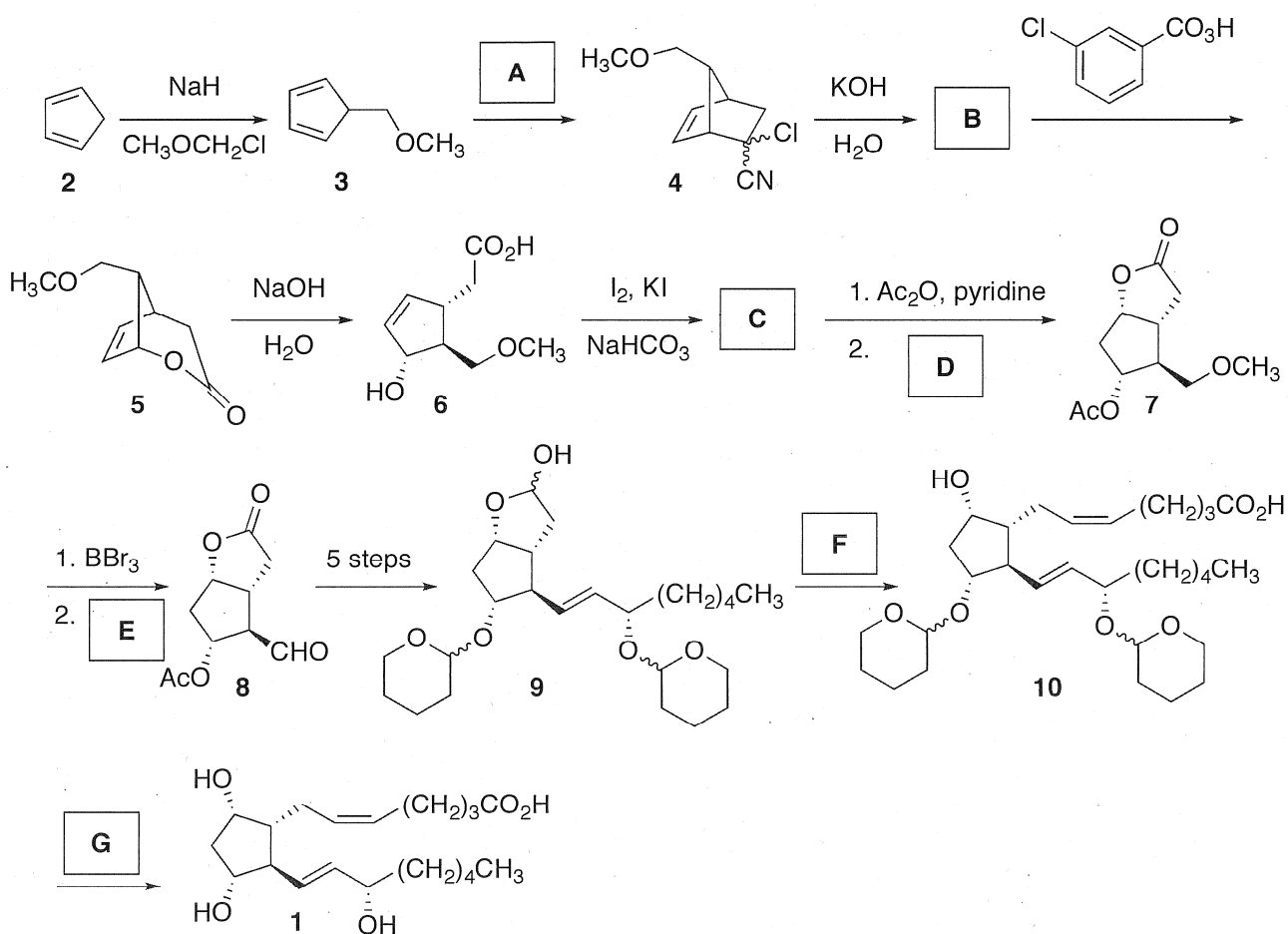
問3 ビフェニルに対するモノ塩素化反応は主生成物として2種の位置異性体を与える。その化学構造を示すとともに、モノ塩素化反応におけるカルボカチオン中間体の共鳴寄与体を用い、なぜその位置異性体を得られたかを説明しなさい。



問4 ナフタレンに対する芳香族求電子置換反応に比べ、アントラセンに対する芳香族求電子置換反応は容易に進行し、9位モノ置換体並びに9位、10位ジ置換体を与える。アントラセンの反応性が高い理由とその位置選択性について説明しなさい。なお、アントラセン、ナフタレン、ベンゼンの共鳴エネルギーはそれぞれ 84 kcal mol^{-1} , 61 kcal mol^{-1} , 36 kcal mol^{-1} として答えること。



[7] プロスタグランジン F_{2α} (**1**) の合成経路に関する以下の問に答えなさい。



- 問1 反応剤 **A**、**D**、**E**、**F**、**G** の化学構造を示しなさい。また、化合物 **B**、**C** の化学構造を示しなさい。
- 問2 化合物 **2** が水素化ナトリウムで容易に脱プロトン化される理由を記しなさい。
- 問3 化合物 **B** から **5** が生成する反応について答えなさい。
 a) この反応は人名反応としてよく知られている。本人名反応の名称を示しなさい。
 b) 反応機構を電子の移動を示す曲がった矢印を使って記しなさい。
 c) 位置異性体が生成しない理由を記しなさい。
- 問4 化合物 **10** から化合物 **1** の反応について、テトラヒドロピラニル (THP) 基が除去される反応機構を電子の移動を示す曲がった矢印を使って記しなさい。

[8] 以下の間に答えなさい。

問1 (①) ~ (⑤) に適語を入れて、以下の文章を完成させなさい。

自然免疫は、細菌やウイルスなどの病原体の固有成分である (①) に応じて誘導される。代表的な (①) としては、リポ多糖、フラジェリン、二本鎖 RNA などがある。(①) をリガンドとして感知し、自然免疫を誘導するのが (②) である。(①) を感知した (②) は、アダプタータンパク質やキナーゼなどを介してシグナル伝達を行い、NF- κ B ファミリーやIRFファミリーなどの (③) を活性化する。IRFファミリーの活性化は (④) の発現を誘導し、病原体、特にウイルスの排除に深く関わっている。一方で、NF- κ B ファミリーの活性化は tumor necrosis factor- α や interleukin-6 などの (⑤) の発現を誘導し、炎症の惹起に関わっている。

問2 MHC (major histocompatibility complex) クラスII を介した抗原提示について、下記の4つの語句を全て用いて、説明しなさい。

【語句】 樹状細胞、 ナイーブ T 細胞、 ヘルパーT細胞、 co-stimulatory molecule

【補足】 “co-stimulatory molecule” については、日本語訳である “共刺激分子”、 “共刺激因子”、 “補助刺激分子” などを代わりに説明に用いてもよい。

[9] 以下の問に答えなさい。

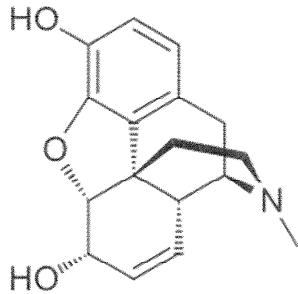
問1 薬物の吸収・分布・代謝・排泄(ADME)のうちから、2つの過程を選択し、それらの過程で起こる薬物動態学的相互作用の機序をそれぞれ200字以内で説明しなさい。

問2 薬力学的相互作用の機序を 200 字以内で説明しなさい。

[10] 同一の受容体のリガンドに関する下記の問題に答えなさい。

- 問1 アゴニストの作用に対する競合的アンタゴニストによる阻害様式と非競合的アンタゴニストによる阻害様式について、それぞれ説明しなさい。
- 問2 逆アゴニスト（インバースアゴニスト）について説明しなさい。また、逆アゴニストとアンタゴニストの違いを述べなさい。

[11] 以下の問に答えなさい。



化合物 1

- 問 1 化合物 1 は代表的な植物アルカロイドであり、強力な鎮痛作用を有する。化合物 1 の名称を答えるとともに、鎮痛作用を発揮するメカニズムについて、関与する受容体を挙げて簡潔に説明しなさい。また、その受容体に対する内因性の生理活性物質であり、同様に鎮痛作用を有する神経ペプチド（ニューロペプチド）を一つ挙げなさい。
- 問 2 生合成されたニューロペプチドは分泌小胞の中に貯蔵され、軸索輸送によって細胞体から神経終末部に移行し貯留する。ニューロペプチドが含有ニューロンから細胞外へと遊離される機構について 100 字以内で説明しなさい。
- 問 3 非疼痛下で化合物 1 を乱用すると精神依存が形成される。精神依存とはどのような状態か、100 字以内で具体的に説明しなさい。また、精神依存の形成のメカニズムについて、「GABA」、「ドパミン」の二つのキーワードを使って 100 字以内で説明しなさい。
- 問 4 依存性薬物はすべて精神依存を形成し、そのなかでも中枢抑制作用を有するベンゾジアゼピン誘導体とアルコールはともに身体依存（離脱症状）を生じる。一方、アルコール依存症における離脱症状の治療にはベンゾジアゼピン誘導体が用いられる。この理由について 200 字以内で説明しなさい。
- 問 5 抗てんかん薬として使用されるフェノバルビタールは、反復使用により薬物の効果が減弱し、耐性 (tolerance) が形成される場合がある。この薬物耐性の発現機構について 100 字以内で説明しなさい。

[12] 次の文章を読んで下記の間に答えなさい。

脂溶性ステロイドホルモンや脂溶性ビタミンなどは、細胞膜を透過して細胞内に入ることができる。細胞内にはこれらの分子（リガンド）と特異的に結合する受容体が存在し、（ a ）と呼ばれている。（ a ）は、（ b ）イオンと4個のシステインが配位結合する（ c ）モチーフと呼ばれる DNA 結合領域と、リガンド結合領域を持つ。多くの（ a ）は、リガンド結合領域にリガンドが結合すると機能を発揮し、標的遺伝子の転写を制御する。

エストロゲンをリガンドとする（ a ）の一種であるエストロゲン受容体は、性機能や骨代謝の調節に重要な役割を果たしている。骨組織は、骨芽細胞による（ d ）と破骨細胞による（ e ）の過程が繰り返されることによって、骨構造が維持されている。エストロゲンは主に（ e ）を抑制するが、閉経により生体内のエストロゲン量が低下すると（ e ）が（ d ）を上回り、結果として骨量の低下が誘発され、骨粗鬆症を引き起こす場合がある。そのためエストロゲン投与によるホルモン補充療法や、選択的エストロゲン受容体調節薬であるラロキシフェンによる治療が効果的である。

問1 （ a ）から（ e ）に入る適切な語句を答えなさい。

問2 下線部について、（ a ）はどのようにして標的遺伝子の転写を制御するのか、そのメカニズムについて、リガンドが結合している時と結合していない時を対比しながら、次の【 】内の語句を全て用いて200字以内で説明しなさい。

【リガンド結合領域、コンホメーション、コアクチベーター】

問3 リガンドと結合したエストロゲン受容体は標的遺伝子の転写を制御する。この機能を利用して、医薬品候補となるエストロゲン受容体のリガンドを、化合物ライブラリーから細胞株を用いてスクリーニングする方法を考案し、200字以内で述べなさい。

