

令和 3 年 度  
薬学研究科博士前期課程一般入試(追試験)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] 次の文章を読み、以下の問に答えよ。なお、計算問題は計算過程も示し、解答欄に有効数字3桁で解答せよ。また、単位も示せ。ただし、必要であれば、以下に設定した数値を用いてもよい。

【絶対零度： $-273.2^{\circ}\text{C}$ 、 $\ln 2 = 0.693$ 、 $\ln 3 = 1.10$ 、 $\ln 5 = 1.61$ 、 $\ln 7 = 1.95$ 、 $\text{CS}_2(l)$ の標準モル蒸発エンタルピー $\Delta_{\text{vap}}H$ ： $26.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ 】

ゴムの加硫促進剤としても利用されている二硫化炭素 ( $\text{CS}_2$ ) は揮発性の高い液体 (融点： $-110.8^{\circ}\text{C}$ 、沸点： $46.8^{\circ}\text{C}$ ) である。冷凍庫 ( $-23.2^{\circ}\text{C}$ ) に長らく保管されていた炭化水素の液体には二硫化炭素が含まれており、この液体  $400 \text{ mg}$  を燃焼して  $\text{CO}_2(g)$  と  $\text{SO}_2(g)$  に変えたのち、発生した気体を全て吸収液に吸収した。この吸収液には過酸化水素が含まれており、硫黄の成分は硫酸イオン ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) の形で溶解させることができた。

この吸収液に  $5.00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  の濃度の  $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$  水溶液を過剰量加え、白色沈殿を生じさせた。さらに加え、合計で  $10.0 \text{ mL}$  を加えたところで止めた。上澄みの溶液に指示薬アルゼナゾ(III)を少量加え、 $5.00 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$  の希硫酸で滴定したところ、 $8.00 \text{ mL}$  加えた時に紫色だった溶液が赤くなり、滴定を終了した。

※ただし、上記の括弧内の記号  $l$  は液体、 $g$  はガスの状態を表す。

問1 炭素C、硫黄S、および液体の二硫化炭素 $\text{CS}_2(l)$ を燃焼し、 $\text{CO}_2(g)$  や  $\text{SO}_2(g)$  を生じる時の標準燃焼エンタルピー $\Delta_c H^\circ$ の絶対値は、それぞれ、 $393.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ 、 $296.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ 、および、 $1076.9 \text{ kJ mol}^{-1}$ である。 $25^{\circ}\text{C}$ における $\text{CS}_2(l)$ の標準生成エンタルピー $\Delta_f H^\circ [\text{CS}_2(l)]$ を計算せよ。

問2  $\text{CS}_2(l)$ の定圧モル熱容量  $C_{p,m}^\circ$  は  $75.0 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$  で、温度によらず一定であるとする。購入したばかりの純粋な $\text{CS}_2(l)$ を $1.00 \text{ mol}$ だけ冷凍庫から取り出し、徐々に温度をあげ、沸点に達したところで温度を一定に保った。冷凍庫から取り出し、全ての $\text{CS}_2(l)$ が気化するまでの過程における全エントロピー変化を求めよ。

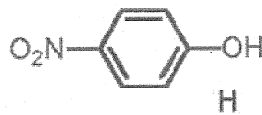
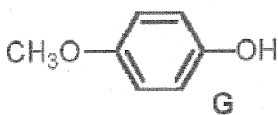
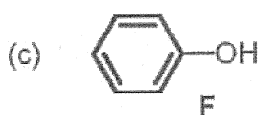
問3 保管されていた液体の二硫化炭素の割合 (重量%) を求めよ。ただし、二硫化炭素の分子量を $78.0$ として計算せよ。また、この液体には二硫化炭素以外の硫黄の成分は含まれていないものとする。

[2] 以下の間に答えなさい。

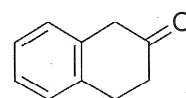
問1 次の(a)~(c)各群の化合物を、それぞれの各群で酸性プロトンの酸性度が高い順に並べ、その順位になる理由を述べなさい。

(a)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (A)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (B)  $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$  (C)

(b)  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (D)  $\text{PhCOOH}$  (E)



問2 ケトン (I) のエノラートをアルキル化に付すと、通常ジアルキル体 (J) が主成績体として得られ、モノアルキル体を得るのは難しい。

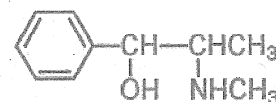


(a) 理論的にはジアルキル体の構造として何種類か考えられるが、ジアルキル体 (J) が優先的に得られる。予想されるジアルキル体 (J) の構造を記し、なぜこの化合物が優先的に得られるのかを考察しなさい。

(b) ケトン (I) からモノ-C-アルキル体 (K) を得る合成法を示すとともに、その構造を記しなさい。  
(アルキル基は R で記すこと)

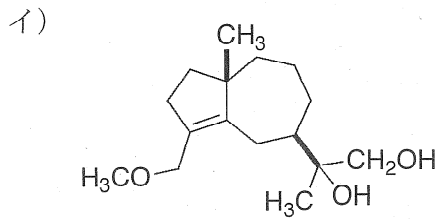
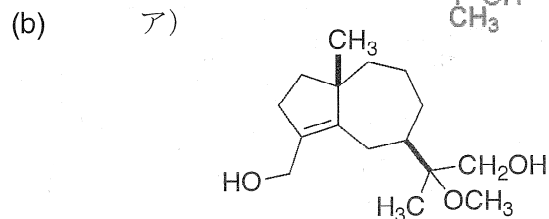
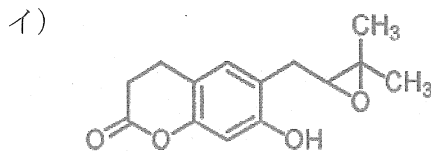
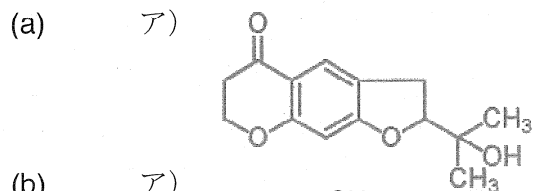
問3

(a) 右の化合物の光学異性体を含む全ての立体異性体を Fischer 投影式で示し、不斉中心を R, S 表示で示しなさい。



(b) このような化合物のエナンチオマー混合物を分離する方法を2種類考案しなさい。

問4 次の(a) (b)各群の化合物を化学反応や機器分析を使って互いに識別するにはどうすれば良いか。それぞれについて適当と思われる方法を2種示し、どのように識別できるか説明しなさい。



[3] 以下の間に答えなさい。

問1 次のクエン酸回路 (TCA 回路) に関する文章を読んで下記の間に答えなさい。

クエン酸回路は、哺乳類では細胞内の (ア) で行われる代謝経路である。解糖系によって生成された (イ) は、好気条件下では (ウ) へ変換され、クエン酸回路に入る。(ウ) は、脂肪酸の  $\beta$  酸化やアミノ酸の代謝からも得られる。

クエン酸回路の目的および存在意義は以下のとおりである。

1. (ウ) を酸化して2分子の二酸化炭素に変換する
2. (エ) を還元型の補酵素の形で捕捉する
3. ①アミノ酸代謝、尿素回路 (尿素サイクル)、糖新生などの他の経路の仲立ちをする (代謝の交差点)

哺乳類においては、解糖系とは異なり、クエン酸回路では (オ) が生成されず、この回路で生成した還元型の補酵素から (カ) によって (オ) が生成される。

(1) 空欄の (ア) から (カ) に適切な用語を入れなさい。

(2) 下線部①に示されたとおり、標準アミノ酸であるグルタミン酸とアスパラギン酸は代謝されてクエン酸回路を構成する物質に変換される。グルタミン酸とアスパラギン酸が変換されるクエン酸回路を構成する物質の名称とその分子式あるいは構造式をそれぞれ答えなさい。

問2 次の記述について、正しいか誤っているかを答え、誤っている場合はその理由を述べなさい。

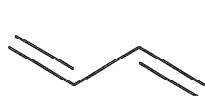
(1) トリアシルグリセロールは、グリセロール1分子に3つの脂肪酸がエステル結合した物質である。トリアシルグリセロールは哺乳類の重要なエネルギー源であり、またコレステロールと共に細胞膜の主要な構成成分である。

(2) グルタチオンは、グルタミン酸、システイン、グリシンからなるトリペプチドであり、生体内に存在する主なチオール類である。その血中濃度は細胞内濃度よりも100~1000倍高く、活性酸素から生体を保護する役割等を担う。

(次ページにつづく)

- (3) 真核生物の細胞周期は、M期、S期、G<sub>1</sub>期、G<sub>2</sub>期から構成され、M期では中期において染色体が紡錘体の赤道面に並ぶ。S期ではDNAの複製が行われ、G<sub>1</sub>期はDNA複製が終わってからM期に入るまでの間、G<sub>2</sub>期は細胞分裂が終わってからDNA複製が始まるまでの間を指す。
- (4) ミカエリス・メンテン (Michaelis-Menten) 式は、酵素の反応速度  $v$  に関する式であり、 $v = V_{\max}[S] / (K_m + [S])$  で表される。ここで  $[S]$  は基質濃度、 $V_{\max}$  は基質濃度が無限大のときの反応速度 (最大反応速度)、 $K_m$  はミカエリス・メンテン定数 (あるいはミカエリス定数) であり、 $K_m$  値が大きいほど酵素と基質の親和性が高い。

[4] Hückel 近似で、butadiene (a), cyclobutadiene (b; 平面分子とする) 両者の基底状態の全  $\pi$  電子結合エネルギーを求める過程を、以下に従って答えよ。



(a)



(b)

問1 (a)と(b)それぞれの Hückel 近似を使ったハミルトニアン行列  $H$  を、クーロン積分  $\alpha$ 、共鳴積分  $\beta$  を使って記せ。

問2 (a)と(b)それぞれ4個の  $\pi$  軌道エネルギーを  $\alpha$ 、 $\beta$  を使って全て記せ。但し、 $\pi$  軌道エネルギーは、安定な順に、butadiene の場合、 $\epsilon_{1a}$ ,  $\epsilon_{2a}$ ,  $\epsilon_{3a}$ ,  $\epsilon_{4a}$ 、cyclobutadiene の場合、 $\epsilon_{1b}$ ,  $\epsilon_{2b}$ ,  $\epsilon_{3b}$ ,  $\epsilon_{4b}$  とする。

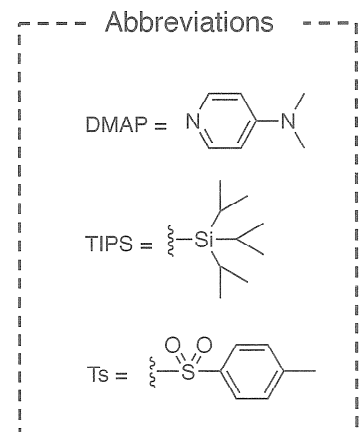
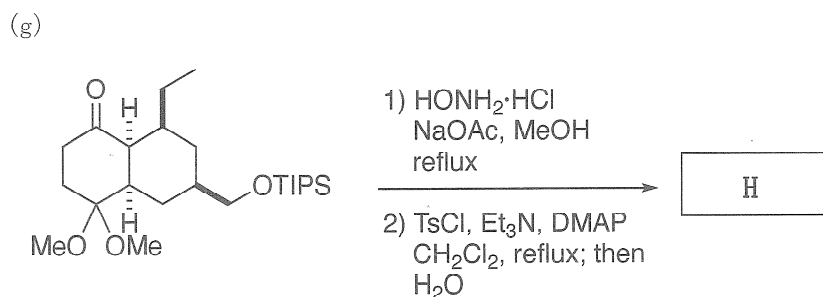
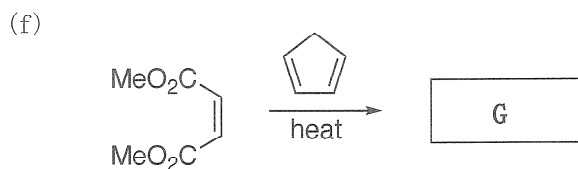
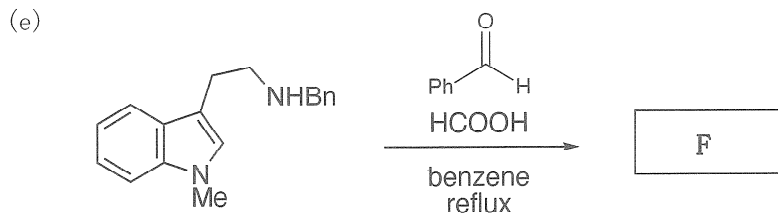
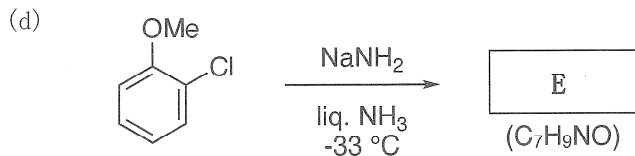
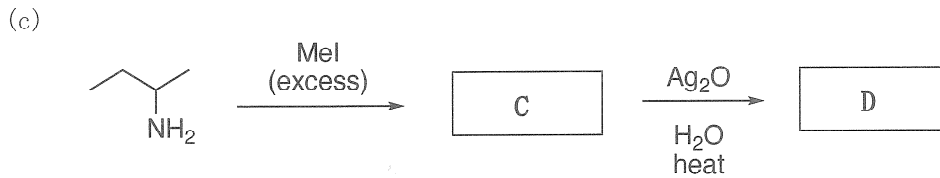
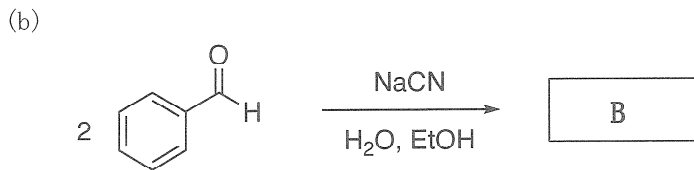
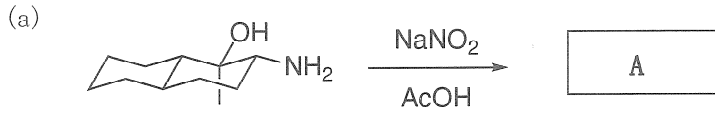
問3 (a)と(b)の全  $\pi$  電子結合エネルギーより、 $\alpha$ 、 $\beta$  が一定とすると、どちらが安定と推定されるか、理由とともに答えよ。

[5] 以下の間に答えなさい。

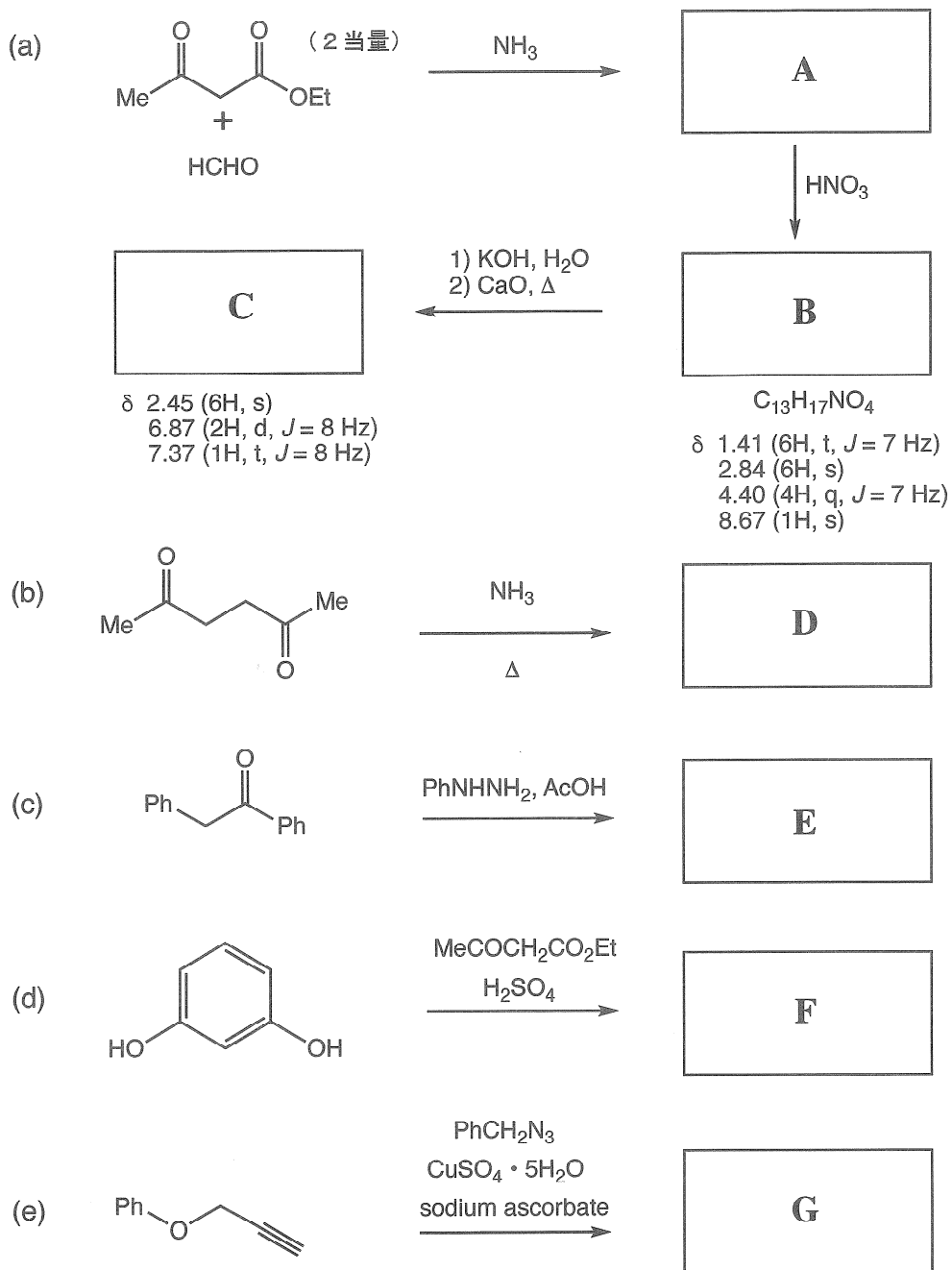
問1 下記の各反応の主生成物A~Hの化学構造を、必要に応じて立体化学を含めて示しなさい。

問2 (a), (e)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 Gが立体選択的に生じる理由を図と文章で説明しなさい。



[6] 複素環式化合物の合成経路を示した。以下の間に答えなさい。



問1 化合物 A から G の化学構造を示しなさい。

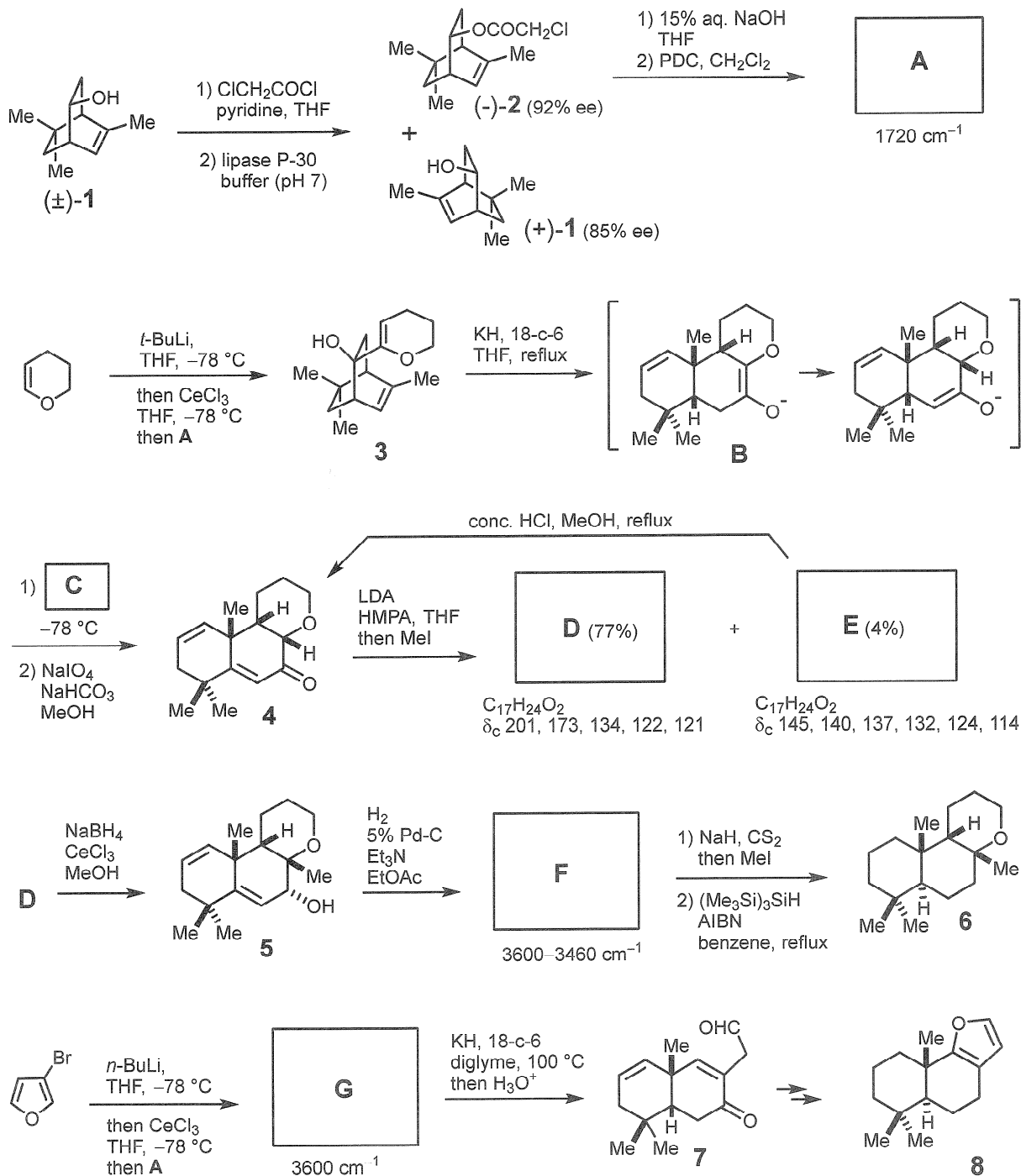
問2 (c)の反応の反応機構を、電子の移動を示す曲がった矢印を用いて説明しなさい。

問3 化合物 C, D, E の中で最も塩基性が高いものはどれか。理由とともに答えなさい。



[ 7 ] 下図は光学活性な香気成分の合成経路の一部である。以下の間に答えなさい。

- (a) 与えられたデータを参考にして、化合物 **A**, **D**~**G** の立体化学構造を示しなさい。  
 (b) 適切な反応剤 **C** の化学構造を示しなさい。  
 (c) 化合物 **3** から中間体 **B** が生成する反応機構を、化学構造を書いて説明しなさい。また、この反応で **KH** を用いる理由を述べなさい。



18-c-6: 18-crown-6  
 AIBN: azobis(isobutyronitrile)  
 diglyme: diethylene glycol dimethyl ether

HMPA: hexamethylphosphoric triamide  
 LDA: lithium diisopropylamide  
 PDC: pyridinium dichromate

[8] 次の文章を読んで下記の問いに答えなさい。

レトロウイルスゲノムは通常 7,000 から 12,000 塩基の RNA 分子からなる。これをタンパク質の外被が包み、さらにその外側をエンベロープタンパクを含んだ ( A ) からなるエンベロープが囲んでいる。レトロウイルスは細胞に吸着し、細胞内に侵入した後、( B ) がウイルス RNA 分子から一本鎖 DNA コピーをつくり、次にもう 1 つの DNA 鎖を作るため、RNA ゲノムを写し取った二本鎖 DNA ができる。その後、二本鎖 DNA は ( C )。

問 1 文章の ( A ) ( B ) に適当な用語を入れなさい。

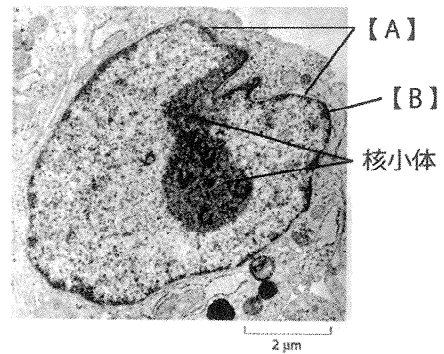
問 2 ( C ) を 15 字以内で適切に埋めなさい。

問 3 レトロウイルスの感染様式を利用して、外来遺伝子を細胞内に発現させるレトロウイルスベクターが開発され、生命科学領域で広く利用されている。レトロウイルスベクターの作製の原理、遺伝子導入・発現の特徴について 300 字以内で述べよ。

問 4 レトロウイルスベクターの問題点を補う遺伝子導入技術としてレンチウイルスベクターが知られているが、通常レンチウイルスベクターではエンベロープタンパクを水疱性口内炎ウイルス (Vesicular stomatitis virus) 由来の G タンパクに置換している。この理由を 100 字以内で述べよ。

[9] 下の写真は、間期のヒト線維芽細胞の電子顕微鏡写真である。次の文章を読んで下記の間に答えなさい。

核は【A】により囲まれており、核内にはクロマチンがあり細かい斑点状に広がって見える。【A】の構造は、①中間径フィラメントにより強化され支えられている。核内の一部には、特に密度の高い【B】領域が存在する。【B】は②遺伝子発現の少ない領域で、【A】のすぐ内側に位置する。濃い色の大きな領域が③核小体である。



Essential 細胞生物学 4 版より引用

- 問1 【A】と【B】に入る適切な用語を答えなさい。
- 問2 下線部①の中間径フィラメントで、早老症の原因となる分子の名前を答えなさい。
- 問3 下線部②とは反対に遺伝子発現の多い領域の名称を答えなさい。
- 問4 下線部③の核小体の主な機能について説明しなさい。
- 問5 近年、遺伝子発現情報を1つの細胞や1つの核レベルで解析する技術が開発されている。このように、細胞集団としてではなく、「単一細胞で解析する利点」と、「遺伝子発現を1つの細胞ではなく1つの核で解析することで初めて明らかになる研究」をそれぞれ40字以内で説明しなさい。

毒性試験は、一般毒性試験と特殊毒性試験に大別することができ、さらに、試験対象となる個々の化学物質（医薬品、農薬、食品添加物、一般化学物質など）について、その目的にふさわしい毒性試験法が設けられている\*。\*「スタンダード薬学シリーズ5 健康と環境 日本薬学会編」より抜粋

医薬品開発に際しての一般毒性試験について、①急性毒性試験（単回投与試験）、②亜急性毒性試験（反復投与試験）、③慢性毒性試験（反復投与試験）のそれぞれについて、④試験の目的とその必要性（単回投与試験と二つの反復投与試験との違いを含む）、⑤具体的な試験方法（試験の実施内容や観察項目など）を記述しなさい。

[11] 次の文章を読んで下記の問題に答えなさい。

Fifty years ago, the vigilance<sup>\*1</sup> of FDA medical officer Dr. Frances Kelsey prevented a public health tragedy of enormous proportion by ensuring that the sedative<sup>\*2</sup> thalidomide was never approved in the United States. As many remember, in the early 1960's, reports were coming in from around the world of countless women who were giving birth to children with extremely deformed limbs and other severe birth defects. They had taken thalidomide. Although it was being used in many countries, Dr. Kelsey discovered that it hadn't even been tested on pregnant animals.

Dr. Kelsey's reaction to thalidomide exemplifies the FDA's mission: protecting and promoting the health of the American people, using science for regulatory decision-making. Now I know that in some circles regulation is viewed as a roadblock to innovation and economic growth. ①But in actuality, when done right, regulation isn't a roadblock; it's the actual pathway to achieving real and lasting innovation.

Smart, science-based regulation instills consumer confidence in products and treatments. It levels the playing field for businesses. It decreases the threat of litigation<sup>\*3</sup>. It prevents recalls that threaten industry reputation and consumer trust, not to mention levying<sup>\*4</sup> huge preventable costs on individual companies and entire industries. And it spurs industry to excellence.

(Margaret Hamburg, M.D., 50 Years After Thalidomide: Why Regulation Matters, Feb 2012 より抜粋・一部改変)

問 下線部①に関する具体例を300字以内で説明しなさい。

なお、解答には、「条件付き早期承認制度」、「承認条件」、「市販後安全対策」、「レギュレーション」、「イノベーション」の語句を全て使用すること。

(注)

\*1 vigilance : 警戒

\*2 sedative : 鎮静剤

\*3 litigation : 訴訟

\*4 levy : 徴収する

[12] 次の文章を読んで下記の問題に答えなさい。

カテコラミンは、( ① ) と呼ばれる約 50 nm の大きさの神経終末貯蔵顆粒に貯蔵されている。①は、神経細胞体にある ( ② ) から作られ、軸索流によって神経終末へ送られる。細胞質で生成されたドパミンは顆粒に取り込まれ、( ③ ) によりノルアドレナリンが生成され、貯蔵される。

貯蔵されたカテコラミンは、シナプス前部の脱分極に伴う  $\text{Ca}^{2+}$  流入が引き金となり、( ④ ) によりシナプス間隙に放出される。放出されたカテコラミンは、( ⑤ ) 依存性トランスポーターにより神経終末へ取り込まれるか、( ⑥ ) や ( ⑦ ) により分解されて、情報伝達が終結する。神経終末には、( ⑧ ) があり、ノルアドレナリン、アドレナリンは、( ⑨ ) 受容体、ドパミンは、( ⑩ ) 受容体を介して、遊離したカテコラミン自身によって、カテコラミンの遊離が抑制される負のフィードバック機構が存在する。

問1 ①～⑩に当てはまる適切な用語を答えなさい。

問2 モノアミントランスポーターは基質を取り込むだけでなく細胞内のモノアミンを細胞外へ逆輸送することができる。メタンフェタミンが、シナプス間隙のドパミン濃度を上昇させる機構を 150 字以内で説明しなさい。

