

2018（平成30）年度

慶應義塾大学大学院

薬学研究科修士課程入学試験問題
第一次募集

（専門分野）

- 注意
1. 専門分野は下記の4系です。
〔有機化学系〕〔物理・分析系〕〔生命・生物系〕〔薬学系〕
このうちから2系を選択して解答してください。
 2. 解答用紙の専門科目欄に選択した系の名称を必ず記入してください。
 3. 解答用紙は裏を使用しないでください。
 4. 問題冊子は必ず持ち帰ってください。
 5. 午後の面接試験については、係員の指示に従ってください。

《指示があるまで開かないでください》

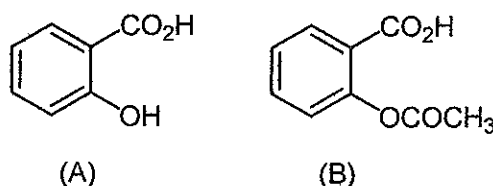
〔 I 〕 有機化学系

以下の問 1~3 に答えなさい。

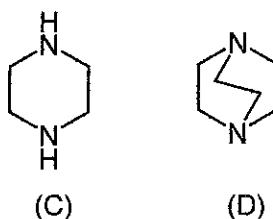
問 1. 以下の設問(1)~(6)に答えなさい。(1)~(5)については、以下のキーワード群から適切なものを用いて(複数・重複使用可)説明しなさい。説明に際し構造式、図等を加えても可とする。

キーワード群：Hückel 則、p 軌道、 sp^2 混成軌道、 sp^3 混成軌道、いす形立体配座、共鳴効果、共役塩基、共役酸、結合角ひずみ、電子求引性置換基、電子供与性置換基、非共有電子対、舟形立体配座、分子内水素結合、立体障害

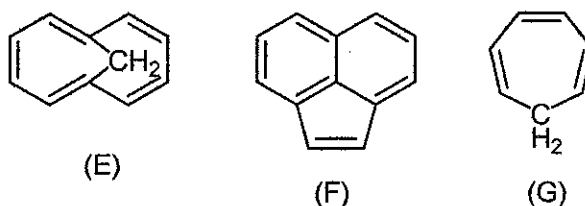
- (1) サリチル酸(A) (カルボキシル基の pK_a 2.8) のヒドロキシ基にアセチル基を導入すると、アセチル基の誘起効果に反し、アセチルサリチル酸(B)のカルボキシル基の pK_a は 3.5 に上昇する。この理由を説明しなさい。



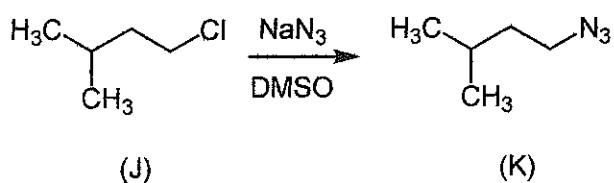
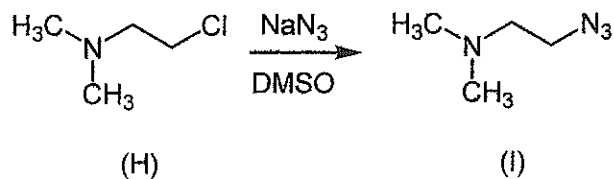
- (2) ピペラジン(C) (共役酸の pK_a 9.8) が、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(D) (共役酸の pK_a 8.8) より強い塩基性を示す理由を説明しなさい。



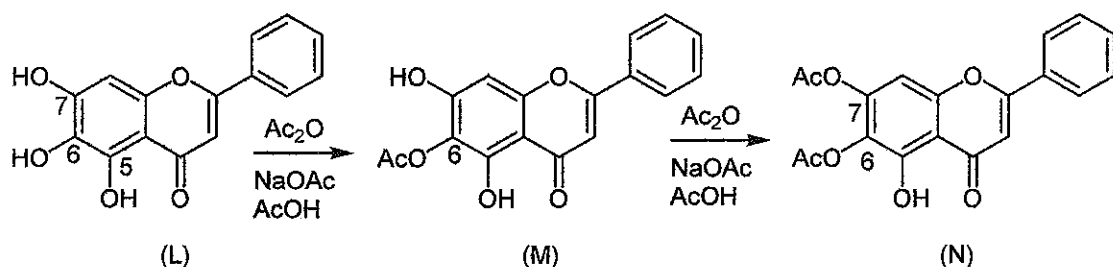
- (3) (E)~(G)それぞれについて、共役系全体が芳香族性を示すか示さないか、その理由を説明しなさい。



- (4) ハロゲン化物(H)に対するアジ化ナトリウムの求核置換反応で(I)が生じる速度と、ハロゲン化物(J)に対するアジ化ナトリウムの求核置換反応で(K)が生じる速度はどちらが大きいのか。その理由も説明しなさい

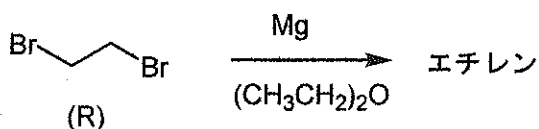
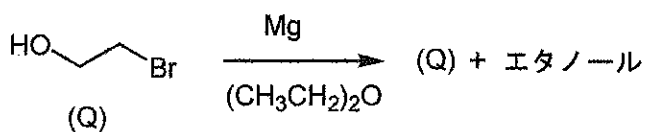
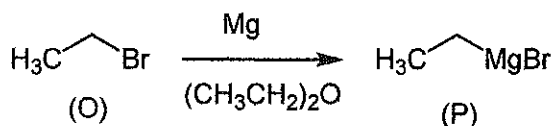


(5) バイカレイン (L) に過剰量の無水酢酸-酢酸ナトリウムを作用させたところ、反応の進行に伴い (M) → (N) の順に生成物が変化した。その理由を説明しなさい。



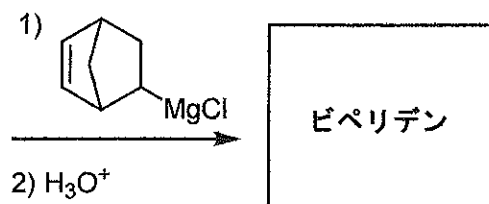
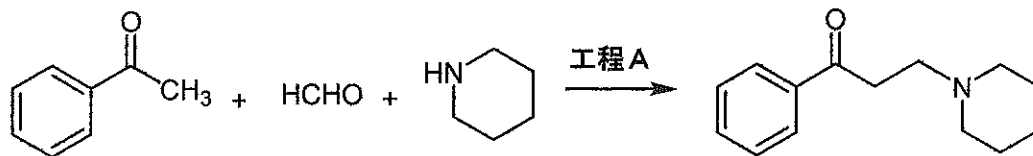
(6) 無水ジエチルエーテル中、ブロモエタン(O)に過剰量の金属マグネシウムを作用させると Grignard 試薬(P)が生成する。

- ① 2-ブロモエタノール(Q)に過剰量の金属マグネシウムを作用させても Grignard 試薬は得られず、2-ブロモエタノールが回収される以外には少量のエタノールが生じる。反応機構を説明しなさい。
- ② 1,2-ジブロモエタン(R) に過剰量の金属マグネシウムを作用させても Grignard 試薬は得られず、定量的にエチレンが生じる。反応機構を説明しなさい。

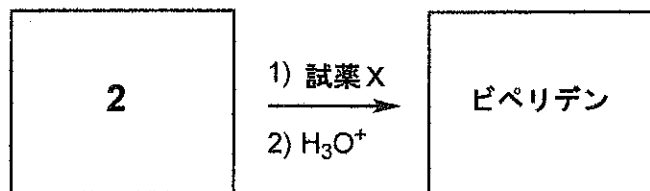
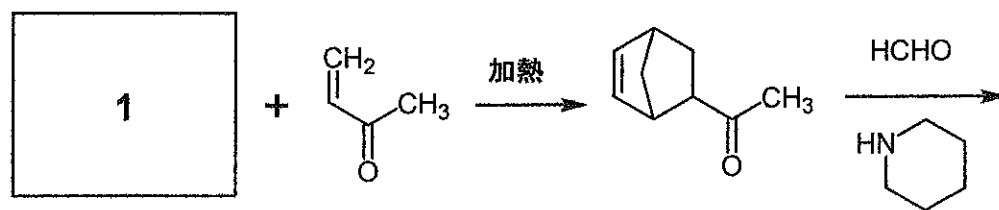


問 2-1. 下図は、抗パーキンソン病薬ピペリデンの 2 種類の合成ルートである。以下の設問(1)~(4)に答えなさい。

合成ルート1

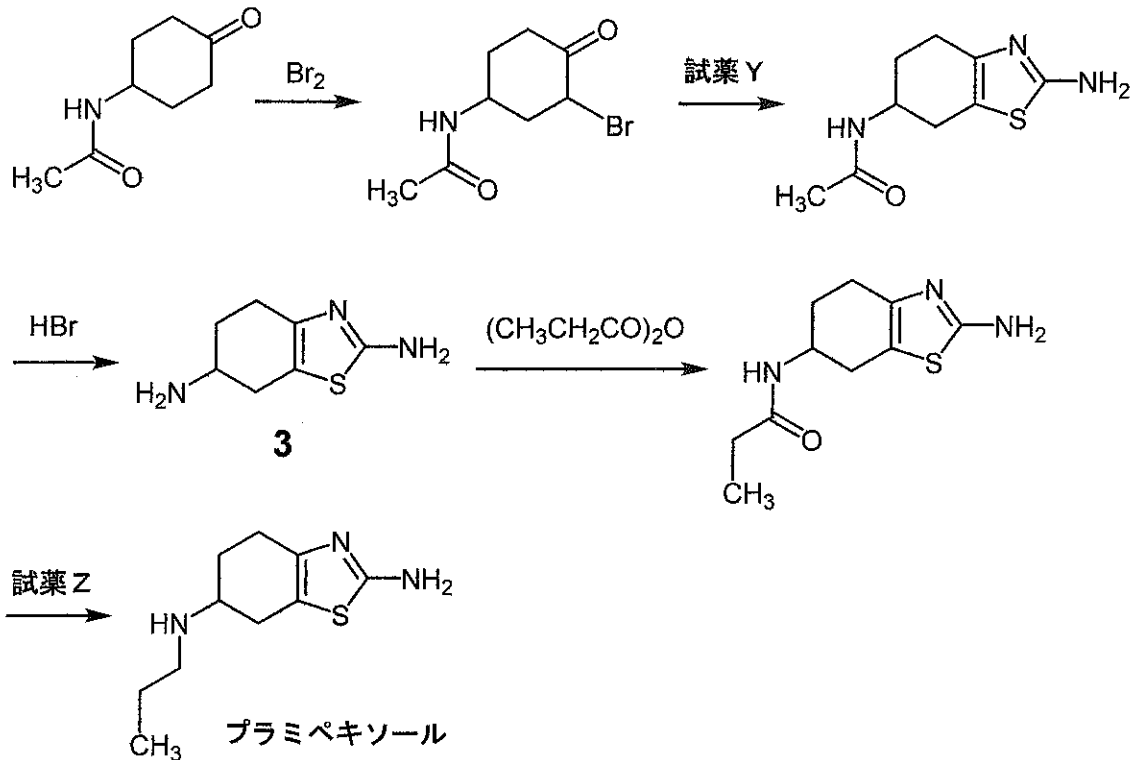


合成ルート2



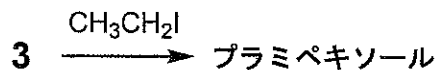
- (1) 工程 A における反応機構を電子の動きが分かる矢印を用いて描きなさい。
- (2) ピペリデンの構造式を描きなさい。なお、立体化学について示す必要はない。
- (3) 合成ルート 2 の空欄 1~2 に入る構造式を描きなさい。
- (4) 試薬 X の構造式を描きなさい。

問 2-2. 下図は同じく抗パーキンソン病の治療に用いられるプラミペキソールの合成ルートである。以下の設問(1)~(3)に答えなさい。

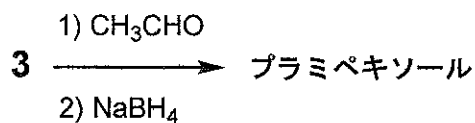


- (1) 試薬 Y として適切な名称を以下の選択肢から選びなさい。
- a) 2-アミノエタンチオール b) 2-アミノチアゾリン c) 2-アミノチアゾール
d) イソシアン酸メチル e) システイン f) チオ尿素
- (2) 試薬 Z として適切なものを以下の選択肢から選びなさい。
- a) B_2H_6 b) Fe, HCl c) NaBH_4 d) NaOEt e) N_2H_4 f) Pd/C, H_2
- (3) 中間体 **3** からプラミペキソールを合成する方法として、上記の他に以下の2つの方法も考えられる。(ア) と (イ) のどちらの合成法が優れているか。その理由も説明しなさい。

(ア)

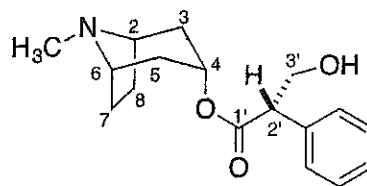


(イ)



(以下余白)

問3. ロートコンやベラドンナコンに含まれる(-)-ヒヨスチアミンについて、以下の設問(1)~(4)に答えなさい。



(-)-ヒヨスチアミン

- (1) (-)-ヒヨスチアミンのすべての不斉炭素を構造式に示した番号で答え、各々の不斉炭素の絶対立体配置を *R*, *S* で表しなさい。
- (2) (-)-ヒヨスチアミンは、容易に異性化して旋光性を持たない化合物に変化することが知られている。塩基性条件下で(-)-ヒヨスチアミンがラセミ化する過程を、構造式と電子の動きを示す矢印を用いて示しなさい。
- (3) (-)-ヒヨスチアミンを酸性条件下で反応させ、TLC で(-)-ヒヨスチアミンのスポットの消失を確認した。この反応液をジエチルエーテルで抽出し、主生成物として化合物 A と化合物 B の混合物を得た。さらに残りの水層をアンモニアでアルカリ性にした後、ジエチルエーテルで抽出し、主生成物として化合物 C を得た。なお、化合物 A は化合物 B より分子量が 18 小さく、以下に示す $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを示した。ここで得られた化合物 A, B, C の構造を推定し、(-)-ヒヨスチアミンの構造式に倣って示しなさい。

化合物 A の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータ

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 5.20 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 5.55 (1H, d, $J=1.1$ Hz), 7.40 (5H, m), 11.0 (1H, br s).

- (4) (-)-ヒヨスチアミンに発煙硝酸を加え①水浴上で加熱して蒸発乾固し、冷却した後、残留物を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、水酸化テトラエチルアンモニウム水溶液を加えると液は赤紫色~紫色を呈する。これは、Vital-Freeman 法などと呼ばれ、ロートコンなどの確認試験に用いられる。下線部①で起こる反応を説明しなさい。

(以下余白)

〔Ⅱ〕物理・分析系

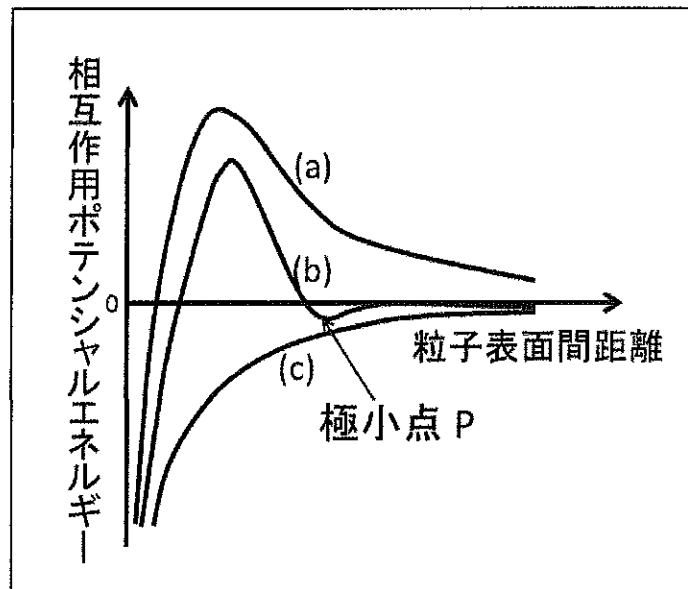
以下の問1～3に答えなさい。

問1 コロイドに関する以下の設問(1)、(2)に答えなさい。

(1) コロイドに関する文章中の、(ア)～(カ)の空欄に入る適切な語句を解答用紙に書きなさい。

コロイド溶液に側面から強い光を照射すると、光の通路が明るく見える。これは水分子に比べてコロイド粒子が大きいので、光を強く〔ア〕するために起こる現象で、これを〔イ〕現象という。このときの光の当たっている部分を限外顕微鏡で観察すると、コロイド粒子の不規則な運動が観察される。これは、〔ウ〕運動と呼ばれ、激しく熱運動している〔エ〕が、不規則にコロイド粒子に衝突するために起こる運動である。水酸化鉄(III)のコロイドは〔オ〕と呼ばれ、少量の電解質を加えると、粒子が凝集して沈殿する。この現象を〔カ〕という。

(2) 下図の曲線(a)～(c)は、異なる添加塩濃度におけるコロイド粒子間相互作用のポテンシャルエネルギーと粒子表面間距離との関係を示している。ただし、(a)及び(b)の極大点におけるそれぞれのポテンシャルエネルギーは粒子の熱運動エネルギーより十分大きい。コロイドの安定性に関して以下の①～③の問題に答えなさい。



- ① コロイド粒子が最も凝集しやすいのは、曲線(a)～(c)のどの場合か。
- ② 凝集したコロイド粒子を振とうによって再分散させることができるのは曲線(a)～(c)のどの場合か。また、その理由を100字程度で説明しなさい。
- ③ 添加塩の濃度が最も大きいのは、曲線(a)～(c)のどの場合か。また、その理由を60字程度で説明しなさい。

(以下余白)

問 2 以下の設問(1)、(2)に答えなさい。必要があれば次の値を参考にしなさい。
 $\log_{10} 2=0.30$ 、 $\log_{10} 3=0.48$ 、 $\ln 2=0.69$

(1) 1 価の弱酸 ($K_a=4.0 \times 10^{-5}$) である化合物 A に関して、以下①～④の問題に答えなさい。

- ① 化合物 A の 0.40 mol/L 水溶液の pH を答えなさい。
- ② 化合物 A の 0.40 mol/L 水溶液 40 mL に 0.80 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を 10 mL 加えよく混合したものを水溶液(ア)とする。水溶液(ア)の pH を答えなさい。
- ③ 水溶液(ア)の pH における化合物 A の溶解度は、化合物 A を 0.10 mol/L 塩酸に溶解したときの溶解度の何倍か、答えなさい。
- ④ 水溶液(ア)50 mL に対して 0.10 mol/L 塩酸を 20 mL 加えよく混合したものを水溶液(イ)とする。水溶液(イ)の pH を答えなさい。

(2) 化合物 B は水素イオンと水酸化物イオンのみの触媒作用を受けて加水分解され、そのときの加水分解速度定数 k は次の式で表される。

$$k = k_H \cdot [H^+] + k_{OH} \cdot [OH^-]$$

ここで、 k_H は水素イオンによる触媒反応の速度定数、 k_{OH} は水酸化物イオンによる触媒反応の速度定数である。また、加水分解速度が最小となるときの k を k_{\min} 、このときの pH を pH_{\min} とする。

- ① 化合物 B の pH 1.0 と pH 11.0 における k は、ともに 10 h^{-1} であった。 pH_{\min} および k_{\min} を答えなさい。ただし、pH 以外の条件は変化しないものとする。
- ② pH_{\min} における化合物 B の溶解度は、0.50 mol/L であった。 pH_{\min} に調整された緩衝液 0.10 L に 0.10 mol の化合物 B を懸濁させたとき、化合物 B の残存率が 25.0% になるのは何日後か。なお、溶解していない化合物 B の分解は無視できるものとする。

(以下余白)

問3 質量分析計は、試料導入部、イオン化部、質量分離部、イオン検出部からなる。質量分析計について以下の設問(1)~(4)に答えなさい。

- (1) イオン化部において物質はイオン化される。代表的なイオン化法の一つである MALDI 法とはどのような方法か。イオン化の原理と、解析対象とできる試料の特徴について、以下の語句をすべて用いて、200 字程度で説明しなさい。

語句：マトリクス、パルス、プロトン移動反応、レーザー光

- (2) イオン化された物質（以下、分子イオンと呼ぶ）は、距離 d だけ離れた電位差 V の電極間の一様な電界 E の中で加速され、質量分離部に導入される。分子イオンの電荷数を z ($z > 0$)、質量を m 、電気素量を e として、以下の①~③の量をそれぞれ z 、 e 、 m 、 d 、 V を用いて表しなさい。

- ① 電界の大きさ E
- ② 電界から分子イオンが受ける力の大きさ F
- ③ 電界を飛び出した瞬間における分子イオンの運動エネルギー ε

- (3) イオン化部でイオン化・加速された分子イオンは質量分離部に導入される。飛行時間型質量分析計において、分子イオンは検出器までの距離 L を等速直線運動する時間により分離される。(2)において加速された分子イオンが電界を飛び出してから検出器に到達するまでの時間を t とするとき、分子イオンの質量電荷比 m/z を t の関数として表しなさい。

- (4) 磁場セクター型質量分析計では、分子イオンは質量分離部において磁束密度 B の磁場を通過する。このとき、分子イオンは磁場によりローレンツ力を受け、半径 r の円運動をするため、分子イオンの質量電荷比は、磁束密度 B および円運動の半径 r に依存する。(2)において電位差 V で加速された分子イオンが、この質量分離部に導入されたとき、分子イオンの質量電荷比 m/z を e 、 V 、 B 、 r を用いて表しなさい。

(以下余白)

〔Ⅲ〕 生命・生物系

以下の問1～3に答えなさい。

問1. 細胞骨格に関する次の設問(1)～(3)に答えなさい。

真核細胞の内部にはタンパク質繊維の網目構造によって作られる細胞骨格が存在している。細胞骨格は、細胞の構成成分を細胞内に秩序正しく配置する役割を担っており、細胞分裂や細胞運動などに必要不可欠である。細胞骨格は、(①)、アクチンフィラメントおよび微小管と呼ばれる3種類のタンパク質繊維で構成されている。このうち、(①)はケラチン、ビメンチンなどの繊維状タンパク質で構成されており、細胞骨格のうちで最も頑丈である。(①)は(②)と呼ばれる細胞間接着装置を細胞の内側から裏打ちしている。一方、微小管は動的なポリマーであり、その構成タンパクである α/β -(③)のヘテロ二量体の重合と解離により伸長と短縮を繰り返す。動物細胞の微小管は、細胞の中央部に存在する(④)から発して細胞周辺部に広がり、細胞内の輸送網となっている。(⑤)の加水分解によって得られるエネルギーを駆動力として、アクチンフィラメントや微小管に沿って一定の方向に移動する分子を(⑥)と呼ぶ。筋肉の収縮に関わるミオシンは、アクチンフィラメントの(⑥)である。

(1) ①～⑥にあてはまる最も適切な用語を答えなさい。

(2) 抗がん剤として用いられる微小管阻害薬を一つ挙げ、その作用機序について40～50字程度で説明しなさい。

(3) 筋収縮の仕組みについて、以下の語句を全て用いて200字程度で説明しなさい。

語句：トロポニン、 Ca^{2+} 、ミオシン、アクチンフィラメント

(以下余白)

問 2. 脂質代謝に関する次の設問 (1)、(2) に答えなさい。

(1) 以下の文章中の①～⑨に当てはまる最も適切な用語を答えなさい。

脂肪組織に貯蔵された (①) は、長期の飢餓における主要なエネルギー源である。血糖値は 40 mg/dL 以上に保たれる必要があり、とくに (②) へのグルコースの供給が必須である。生体内では脂肪酸をグルコースに変換することはできないため、グルコースが不足すると、組織はグルコースに代わって脂肪酸や (③) をエネルギー源に用いるようになる。貯蔵脂肪の動員には、(①) を加水分解して脂肪酸と (④) にする必要がある。この過程は、(⑤) などにより活性化されるホルモン感受性 (⑥) によって開始される。(①) の分解で生じた (④) は、血中を流れて肝臓に運搬され、そこでリン酸化され、解糖系や糖新生で使用される。一方、遊離脂肪酸は (⑦) という経路で (⑧) に分解される。(⑧) は、解糖系由来の (⑨) と反応してクエン酸回路へ入るが、飢餓時には解糖系の低下により (⑨) が不足しており、(⑧) が縮合して (③) が生成する。こうして主に肝臓で生成した (③) は、組織のエネルギー源として利用され、通常はグルコースを利用する (②) においても、飢餓の際には (③) を利用する。すなわち、体内の (①) 蓄積量が飢餓時の生存期間を規定する。

(2) コレステロール生合成のフィードバック制御機構について、以下の用語を全て用いて 200～250 字程度で説明しなさい。

語句：SRE、SREBP、小胞体、ゴルジ体、HMG CoA レダクターゼ

(以下余白)

問 3. 大腸がんにおける発がんの分子機構に関する次の設問 (1) ~ (4) に答えなさい。

(1) 大腸がんにおいて TP53 遺伝子のエクソン 6 における変異 CGA→TGA (コドン 196) が報告されている。この大腸がん細胞において合成される p53 タンパク質は機能障害をもつと考えられるが、その理由を 50 字程度で答えなさい。

(2) (1) に示したような後天的にがん組織に認められる遺伝子変異は何と呼ばれるか。

(3) 大腸がんにおいて、細胞周期抑制因子である CDKN2A (p16) のプロモーター領域における DNA メチル化異常が報告されている。この異常がどのような分子機序で大腸発がんに関与しているか、50~100 字程度で答えなさい。

(4) 大腸がんの多段階発がん機構について、以下の語句を用いて 100~150 字程度で説明しなさい。

語句：腺腫、APC、KRAS、TP53、CDKN2A、遺伝子変異、エピジェネティクス

(以下余白)

〔Ⅳ〕 薬学系

以下の問 1～3 に答えなさい。

問 1. 次の設問 (1)～(3) に答えなさい。

(1) 次の文章の () 内に当てはまる適切な語句を答えなさい。

実験動物を用いた研究は、医薬品の開発において必要と考えられ、培養細胞を用いる (①) 内のみの研究では知り得ない生体内での疾患の発症過程やその病態の解明、さらに診断、治療への応用に大きな役割を担う。

とくに実験動物として用いる (②) は、哺乳類の中でも小さく性質が穏やかで飼育しやすく、性成熟や妊娠期間が短いうえに多産で繁殖させやすい。さらにヒトの遺伝子と多くの遺伝子が相同性を持つことから、遺伝子改変技術を用いて (③) (②) や (④) (②) を作製することにより特定遺伝子の機能解析に用いられる。(③) (②) では、発現させる外来性遺伝子を生殖系列細胞のゲノム DNA に挿入するため、外来性遺伝子は次世代に受け継がれる。この作製には、主に (⑤) ベクターを用いる方法と、受精胚の前核に DNA を注入する前核 (⑥) 法がある。一方、(④) (②) は、特定の内在性遺伝子の機能を破壊するために、多くの場合、同部位に異なる外来遺伝子を (⑦) することにより作製した (②) である。

近年の医薬品開発では、疾患の発症に最も関連が深いと思われる分子を探し出し、その活性を制御する薬の開発が行われている。こうした医薬品は、(⑧) 医薬品と呼ばれる。創薬の第一歩は、この分子を見つけ創薬の標的としてふさわしいかどうかを見定めることにある。その過程で (③) (②) や (④) (②) の果たす役割は大きい。次にこの分子に作用する物質を見つける必要がある。この物質を効率よく選別する過程を (⑨) と呼ぶ。この過程で、通常は (⑩) 化合物のライブラリーが用いられる。

(2) 設問 1) 2) に答えなさい。

脂質異常症を改善する治療戦略として主に次の 8 つが考えられる。

- ① 食事中的コレステロール及びカロリーの削減
- ② 体内コレステロール生合成経路 (HMG-CoA 還元酵素) の阻害
- ③ 胆汁酸排泄促進による体内コレステロールプールの低下
- ④ 肝細胞における超低密度リポタンパク質 (VLDL) 産生の抑制

- ⑤ リポタンパクリパーゼ (LPL) の活性化
- ⑥ 小腸コレステロールトランスポーターの阻害
- ⑦ 高密度リポタンパク質 (HDL) コレステロールの増加
- ⑧ 二次性脂質異常症の原因疾患の治療

1) このうち、②～⑥に当てはまる薬物を次の中からそれぞれ1つずつ選びなさい。

アカルボース、アルガトロバン、イコサペント酸エチル、エゼミチブ、コレスチラミン、シンバスタチン、ジソピラミド、ジダノシン、ニコチン酸、ファモチジン、ベザフィブラート、メトロニダゾール

2) 脂質異常症を改善しなければならない理由を40字程度でまとめなさい。なお、文中に「日本人の死因」を含むように書きなさい。

(3) 設問1)～3)に答えなさい。

嘔気や嘔吐を軽減する方法として以下の作用機序が考えられる。

- ① 中枢の化学受容器引き金帯 (CTZ) のドパミン受容体の遮断
- ② 中枢のヒスタミン受容体の遮断
- ③ CTZ のアセチルコリン受容体の遮断
- ④ CTZ 及び腸管のセロトニン受容体の遮断
- ⑤ 腫瘍周囲の炎症の抑制とプロスタグランジン合成の阻害

1) 抗がん剤誘発性の急性嘔吐の軽減には上記①～⑤のどの方法が適切か。1つ選びなさい。

2) 乗り物酔いの軽減には上記①～⑤のどの方法が適切か。2つ選びなさい。

3) ①～⑤それぞれの方法に当てはまる薬物を次の中から1つずつ選びなさい。

アセタゾラミド、塩酸アゼセトロン、カルバマゼピン、ジピリダモール、デキサメタゾン、ドンペリドン、ビダラビン、臭化ブチルスコポラミン、プリミドン、プロベネシド塩酸プロメタジン、塩酸ベラパミル

(以下余白)

問2. 以下の文章を読み、設問(1)～(3)に答えなさい。

消化性潰瘍の治療においては、NSAIDs服用歴と *Helicobacter pylori* 感染の有無を調べることが必須である。NSAIDs が中止できない症例では、⁽¹⁾ プロトンポンプ阻害薬 (PPI) を投与する。また、NSAIDs 非服用の *H. pylori* 陽性例では、⁽²⁾ 除菌療法 を原則とする。

(1) 胃粘膜壁細胞の胃酸分泌機構に関する下記文中の (①) ～ (⑥) に当てはまるもっとも適切な用語を答えなさい。

胃粘膜壁細胞はヒスタミン H₂ 受容体、(①) 受容体、(②) 受容体の3種類の受容体を有する。それぞれの受容体が刺激を受けると、管腔側に存在するプロトンポンプを介して (③) が放出され、その結果胃酸が分泌される。食物刺激でG細胞が分泌する (①) は、(④) 細胞を刺激し、(④) 細胞がヒスタミンを産生する。H₂ 受容体拮抗薬は、胃粘膜壁細胞のヒスタミン H₂ 受容体を選択的に阻害して胃酸分泌を抑制する。一方、PPI は胃酸分泌の最終段階を担うプロトンポンプを抑制するので、胃酸分泌抑制作用はヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬よりも (⑤) い。

(2) 下線(1)の ⁽¹⁾ プロトンポンプ阻害薬 (PPI) であるオメプラゾールおよびランソプラゾールでは、日本人に対する治療効果に個人差が認められる。この個人差について、薬物代謝酵素の観点から 150 字程度で説明しなさい。

(3) 下線(2)の ⁽²⁾ 除菌療法 に関する下記文中の (①) ～ (⑦) に当てはまるもっとも適切な用語を答えなさい。

H. pylori はグラム陰性桿菌で、胃粘膜上では数本の鞭毛をもったらせん状の形態をとる。通常の細菌は胃酸により殺菌されるが、*H. pylori* は (①) を分泌して胃液中の尿素を (②) と二酸化炭素に分解し、このうち (②) が塩酸を中和するため胃内で生育することができる。

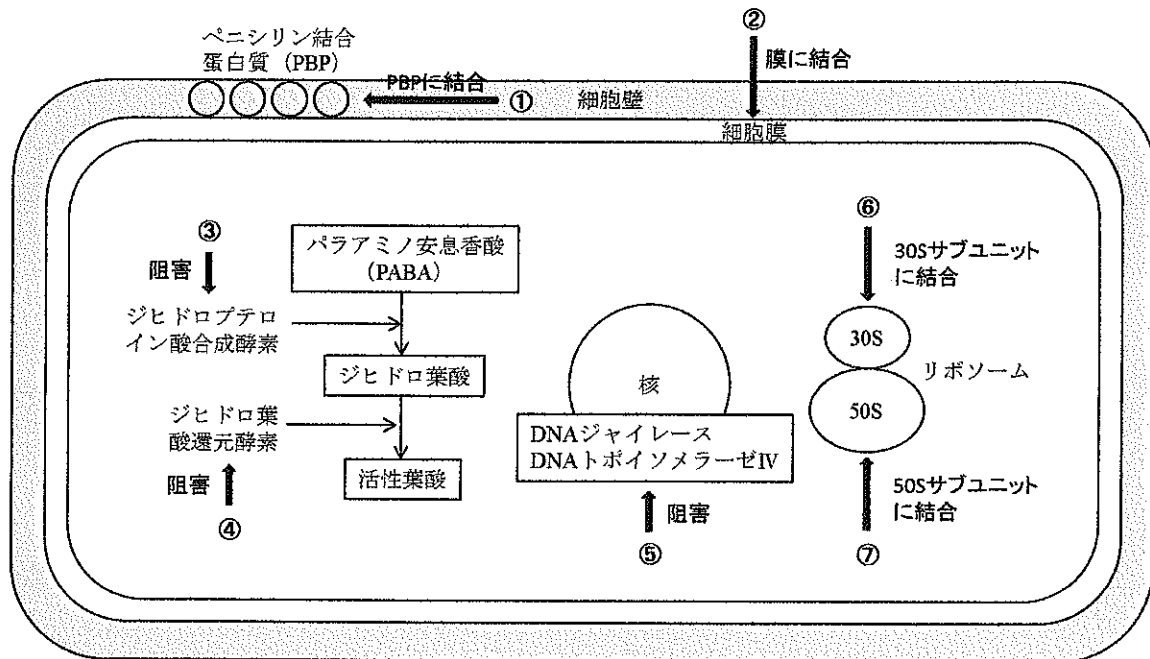
H. pylori が関与する疾患には胃・十二指腸潰瘍、(③) などが知られる。

H. pylori の除菌治療では、1 次除菌法としてアモキシシリンと (④)、PPI の 3 剤併用療法を (⑤) 週間続ける。2 次除菌法としてはアモキシシリンと (⑥)、PPI の 3 剤併用療法を (⑦) 週間続ける。

(以下余白)

問3. 以下の設問(1)～(5)に答えなさい。

(1) 下図はグラム陽性細菌の模式図である。抗菌薬の作用機序について、下図の①～⑧にあてはまる薬物をそれぞれ1つ選びなさい。



薬物：アンピシリン、クラリスロマイシン、スルファメトキサゾール、ダプトマイシン、トリメトプリム、ミノサイクリン、レボフロキサシン

(2) ③の抗菌薬が細菌に対して選択的に毒性を示す理由を30～50字で説明しなさい。

(3) ⑥、⑦の抗菌薬が細菌に対して選択的に毒性を示す理由を50～100字で説明しなさい。

(4) ピモジド服用中の患者には、クラリスロマイシンの併用は禁忌である。その機序と併用した際に発現する臨床症状について50～100字で説明しなさい。

(5) 成人女性に対し、ある抗菌薬を 12 時間毎に繰り返し静脈内投与するとき、定常状態における最高血中濃度が 90 mg/L となる 1 回投与量 (mg) を計算しなさい。ただし、この薬物の体内動態は 1-コンパートメントモデルに従い、500 mg を単回投与したときの最高血中濃度は 30 mg/L、血中消失半減期は 12 時間とする。

(以下余白)