

2019 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。

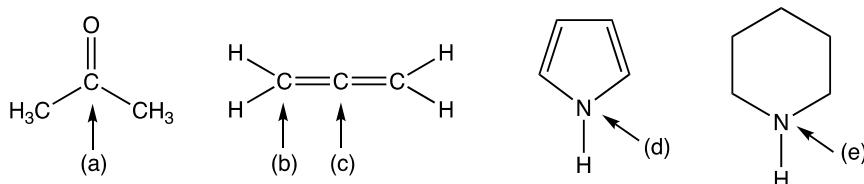
《指示があるまでひらかないでください》

[I] 有機化学系

以下の 1.~3.に答えなさい。

1. 以下の問 1 ~ 問 5 に答えなさい。

問 1 下図の化合物の矢印で示した炭素または窒素原子 (a)~(e) 各々の軌道の混成状態 (sp 、 sp^2 、 sp^3 混成軌道) を答えなさい。

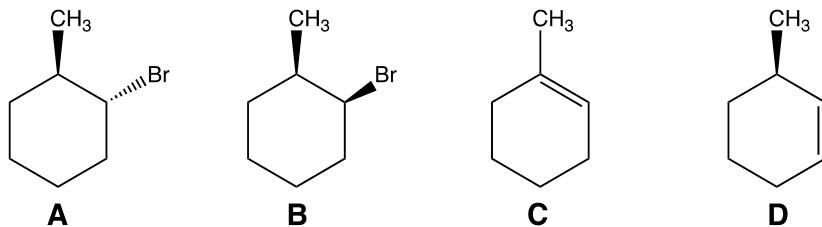


問 2 下表中の構造式 **X** と **Y** の関係が共鳴構造である組合せと、互変異性体である組合せを、各々記号 **a**~**d** すべて答えなさい。

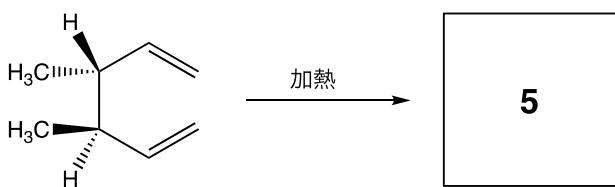
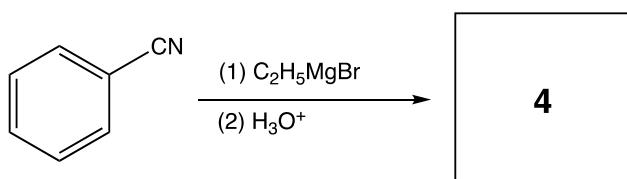
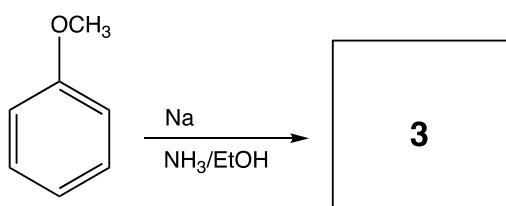
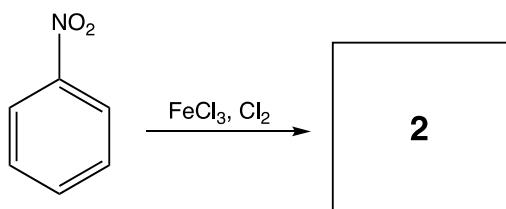
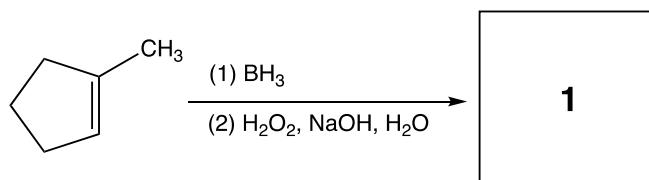
| | X | Y |
|----------|----------|----------|
| a | | |
| b | | |
| c | | |
| d | | |

問 3 ハロゲン化アルキルにおける求核置換反応の 1 種である S_N2 反応の「2」の意味を、反応機構と反応速度論を含めて説明しなさい。

問4 化合物**A**あるいは**B**を各々塩基で処理するとE2反応が起こり、化合物**C**あるいは**D**が主生成物として生成した。化合物**A**、**B**各々から生成する主生成物は化合物**C**、**D**のどちらか、理由と共に答えなさい。

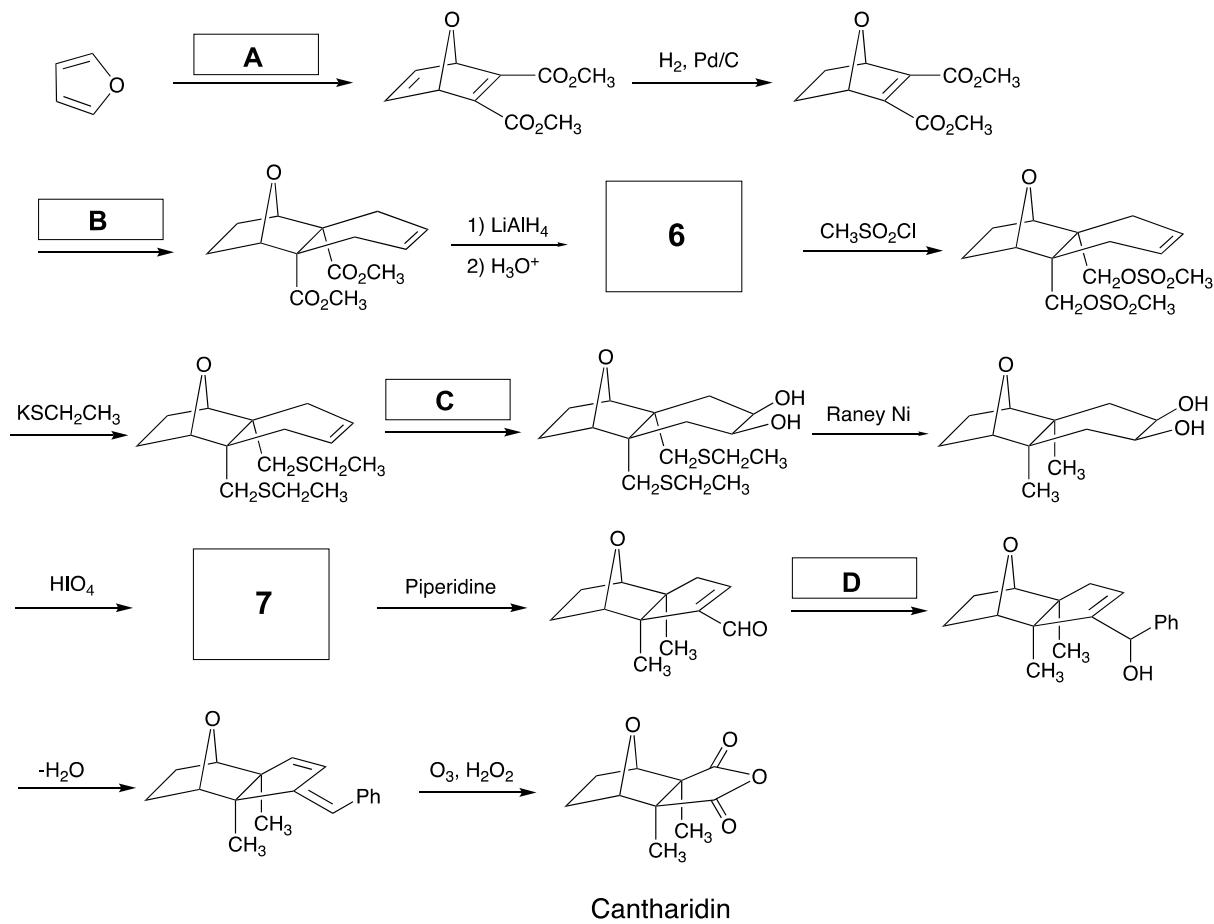


問5 次の反応の主生成物の構造式を描きなさい。なお、構造式**1**と**5**については立体化学も示しなさい。



(以下余白)

2. 下図は cantharidin の合成ルートである。以下の問 1～問 5 に答えなさい。



問 1 **6** および **7** に入る構造式を上記スキーム中の構造式にならい描きなさい。

問 2 **A**～**D** に入る適切な試薬名あるいは化学式（構造式）を書きなさい。

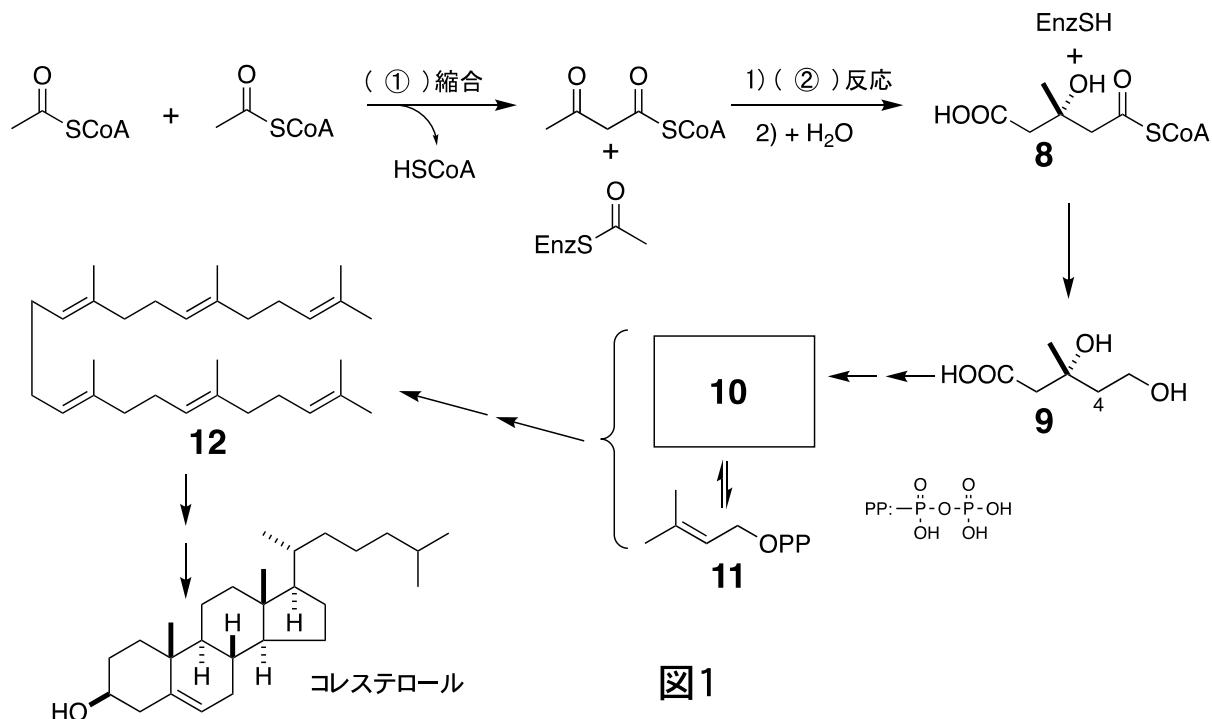
問 3 解答用紙に cantharidin の構造式を描き、全ての不斉炭素原子を○で囲みなさい。またそれらの絶対配置を *R*, *S* で表記しなさい。

問 4 Cantharidin にアンモニアを加えて加熱すると分子式 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ の化合物 **Z** が生成した。化合物 **Z** の構造式を書きなさい。

問 5 Cantharidin の ^1H NMR スペクトルデータを以下に記す。空欄ア～ウに入る適切な数字を書きなさい。

^1H NMR (CDCl_3 , δ): 1.24 (s, [ア] H), 1.78-1.80 (m, [イ] H), 4.78 (dd, [ウ] H).

3. 図1はコレステロールの生合成過程の一部を示している。この図に関して、以下の問1～問5に答えなさい。



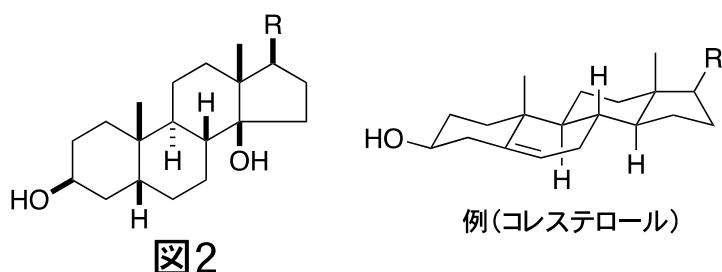
問1 (①)と(②)にあてはまる最も適切な反応名を答え、各々一般的にどのような反応かを説明しなさい。

問2 化合物**8**が生成する反応機構を、ステップ1)と2)各々について電子の動きを示す矢印を用いて描きなさい。

問3 **10**に入る構造式を図1中の構造式にならい描きなさい。

問4 4位を¹³Cでラベルした化合物**9**から生合成されたコレステロールにおいて、¹³Cでラベルされる炭素はどれか。解答用紙にコレステロールの構造式を描き、¹³Cでラベルされる炭素すべてに●を描いて示しなさい。

問5 センソに含まれる強心ステロイドは、コレステロールとは異なる立体構造を有している。図2に示す強心ステロイドの最も安定な構造を、立体化学がわかるように例にならって描きなさい。



[II] 物理・分析系

以下の 1.~3.に答えなさい。

1. 以下の問 1 ~ 問 3 に答えなさい。

問 1 次のクロマトグラフィーに関する記述（1）～（4）の空欄（①）～（⑦）に適切な語句を入れなさい。

- (1) クロマトグラフィーでは、互いに混じり合わない固定相と移動相との間の物質の（①）の差を利用して分離する。
- (2) 分配クロマトグラフィーにおいて、極性の高い固定相と極性の低い移動相とを組み合わせる場合を（②）クロマトグラフィー、極性の低い固定相と極性の高い移動相とを組み合わせる場合を（③）クロマトグラフィーと呼ぶ。
- (3) イオン交換クロマトグラフィーで用いられるイオン交換樹脂には、スルホン酸などの酸性イオン交換基を用いる（④）交換樹脂と、第4級アンモニウムイオンなどの塩基性イオン交換基を用いる（⑤）交換樹脂がある。
- (4) サイズ排除クロマトグラフィーの保持時間は、大きな分子ほど（⑥）なる。この性質は生体分子の分離や（⑦）の決定に用いられる。

問 2 次の設問（1）～（2）に答えなさい。

- (1) 次の記述（a）～（b）の空欄（①）～（④）に適切な語句を入れなさい。
 - (a) 試料が希薄な濃度範囲において、その吸光度は溶液層の長さと（①）に比例する。これらの関係は（②）の法則とよばれる。
 - (b) 紫外可視吸光度測定法において、物質の定量分析には（③）が、定性分析には（④）が利用される。
- (2) 分子量 400 の医薬品 A 8.00 mg を水に溶かして正確に 200 mL とし、この水溶液の 500 nm における吸光度を層長 1.0 cm のセルで測定した。このときの吸光度 A を求めなさい。ただし、この医薬品 A の 500 nm におけるモル吸光係数 ε は $2000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ とする。

(以下余白)

問 3 次の記述 (a)～(f)の正誤を答えなさい。

- (a) 蛍光分光光度計では光源にキセノンランプがよく用いられる。
- (b) 一般に蛍光の波長は励起光の波長よりも短い。
- (c) 蛍光物質の希薄溶液では、その蛍光強度は励起光の強度に反比例する。
- (d) 蛍光量子収率は 1 よりも大きい。
- (e) 蛍光強度は溶液の温度変化、pH 変化の影響を受けやすい。
- (f) 蛍光の寿命は、りん光の寿命よりも一般的に短い。

(以下余白)

2. 以下の問1～問2に答えなさい。ただし、気体定数 $R=8.3 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$ とする。

問1 単原子分子の理想気体 1.0 mol に、その体積を変えずに $1.0 \times 10^3 \text{ J}$ の熱を加えた。次の設問 (1) ~ (2) に有効数字2桁で答えなさい。

(1) このときの内部エネルギー変化は何 J か求めなさい。

(2) このときの温度変化は何 K か求めなさい。

問2 热力学に関する次の設問 (1) ~ (2) に答えなさい。

平衡定数 K の温度依存性は、 $d\ln K / dT = \Delta_r H^\ominus / RT^2$ の式で表され、(①) の式と呼ばれる。ただし、 T は熱力学温度、 $\Delta_r H^\ominus$ は標準反応エンタルピーを示す。この式の積分式をもとに、縦軸に (②)、横軸に (③) をそれぞれとり、プロットした図を (①) プロットと呼ぶ。得られた直線の傾き (④) が負を示すときは、(⑤) 反応を意味する。

(1) ①～③、⑤にあてはまる最も適切な語句、及び④にあてはまる式を答えなさい。

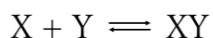
(2) 热力学関数のエントロピー S とギブズエネルギー G が示す自発変化の方向について以下の用語を4つ以上用いて説明しなさい。

(用語) : 不可逆、孤立系、宇宙、外界、増大、減少

(以下余白)

3. 化学平衡についての以下の問 1～問 2に答えなさい。

問 1 あるタンパク質 X とリガンド Y の水中での非共有結合性の結合・解離の化学平衡は、以下の式で表される。

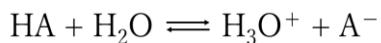


この結合・解離の化学平衡における、25°Cでの解離定数を K_d (mol/L)とする。25°Cにおいて、モル濃度がともに $2c$ (mol/L)の X と Y の水溶液を同体積ずつ混合し、上記の化学平衡が定常状態に達した溶液を溶液 Z とする。この溶液 Z における X の総分子数に対する複合体 XY の分子数の割合を α ($0 \leq \alpha \leq 1$)とする。

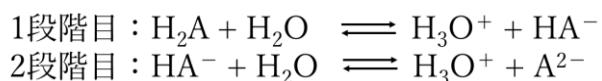
- (1) K_d と c の比(K_d / c)を r と定義する。このとき、 α を r を用いて表しなさい。
- (2) 次の場合の α を有効数字 2 術で求めなさい。ただし、 $\sqrt{5} = 2.24$ 、 $\sqrt{41} = 6.40$ とする。また、計算には適切な近似を用いてよい。
 - (ア) $K_d : c = 1 : 1$ のとき
 - (イ) $K_d : c = 1 : 10$ のとき
 - (ウ) $K_d : c = 1 : 100$ のとき

(以下余白)

問2 ある酸 HA は、水中で以下の電離平衡にある。



- (1) この平衡の酸解離定数を K_a とするとき、 $\text{p}K_a$ を平衡時のモル濃度 $[\text{HA}]$ 、 $[\text{A}^-]$ 、および pH を用いて表しなさい。
- (2) $\text{p}K_a$ とは酸のどのような性質をあらわすパラメータかを、以下の用語から必要なものを4つ以上用いて、50字以内で説明しなさい。
(用語)：電離、大きいほど、小さいほど、強い酸、弱い酸、 pH
- (3) ある二塩基酸 H_2A は、水中で以下の2段階で電離する。



1段階目、2段階目の酸解離定数 K_{a1}, K_{a2} を、それぞれ $1.0 \times 10^{-6.4}, 1.0 \times 10^{-9.9}$ (mol/L)とする。

- (ア) H_2A を初濃度 0.20 (mol/L)で水に溶かし、定常状態に達した。この水溶液の pH を有効数字2桁で求めなさい。ただし、 $\log_{10}2=0.30$, $\log_{10}3=0.48$ とする。
- (イ) (ア) の溶液に、同じ体積の 0.30 (mol/L)の水酸化ナトリウム水溶液を添加し、よく攪拌し、定常状態に達した。この水溶液の pH を有効数字2桁で求めなさい。

(以下余白)

〔III〕 生物系

以下の 1.~3.に答えなさい。

1. 細胞内シグナル伝達に関する次の問 1, 問 2 に答えなさい。

細胞表面や細胞内には、シグナル伝達分子に結合する受容体が存在する。細胞表面受容体には、(①) 内蔵型受容体、G タンパク質共役型受容体(GPCR)、酵素共役型受容体がある。(①) 内蔵型受容体には、ニコチン性アセチルコリン受容体のように、細胞膜を脱分極させるものがある。GPCR には、(②) を活性化する G_s タンパク質、(②) を不活性化する G_i タンパク質、そしてホスホリパーゼ C を活性化する G_q タンパク質などが共役している。(②) は、(③) である cAMP を產生し、リン酸化酵素である (④) を活性化する。一方、ホスホリパーゼ C は、細胞膜中のホスファチジルイノシトール二リン酸から (③) である (⑤) と (⑥) を產生する。(⑤) は、小胞体の (⑦) チャネルを開口させ、(⑦) を細胞質内へ流出させる。(⑥) は細胞膜上で、リン酸化酵素である (⑧) を活性化する。(⑧) は、(⑦) によっても活性化される。酵素共役型受容体には、上皮成長因子受容体 (EGFR) のように、細胞内に (⑨) 残基をリン酸化する酵素ドメインを持つものが存在する。

ステロイドホルモンのように、膜を容易に透過する (⑩) 性の高いシグナル分子は、標的細胞内の受容体に結合することで、転写調節因子として働いたり、酵素を活性化したりする。細胞内受容体には、細胞質や (⑪) 内に存在するものがある。

問 1 文章中の (①) ~ (⑪) に当てはまるもっとも適切な語句を答えなさい。

問 2 コレラ毒素と百日咳毒素はともに細胞内 cAMP 濃度を上昇させるが、両者の作用メカニズムは異なっている。その違いについて、以下の用語をすべて用いて、150 字程度で説明しなさい。

用語 : G_s タンパク質、G_i タンパク質、GTP 結合型、GDP 結合型、活性化、不活性化、ADP リボシリ化

2. 代謝に関する次の問1、問2に答えなさい。

問1 脂肪酸の異化経路について、以下の文章中の（①）～（⑩）に当てはまるもっとも適切な語句または数字を答えなさい。

脂肪酸の主な異化経路は（①）と呼ばれ、細胞内の（②）で起こる反応である。この経路では、アシル CoA のカルボキシ末端から順次（③）個ずつ炭素鎖が削られていき、（④）、NADH、FADH₂が産生される。1分子のパルミトイル CoA（16炭素）の酸化により、8分子の（④）、7分子の NADH、7分子の FADH₂が産生され、これらの分子から計（⑤）分子の ATP が産生される。しかし、パルミチン酸がパルミトイル CoA に活性化されるときに（⑥）分子の ATP が消費されることから、正味の ATP 産生量は（⑦）分子となる。細胞内に取り込まれた長鎖脂肪酸は CoA 誘導体となつた後、（②）内膜を通過するために（⑧）を担体として利用する。炭素数が（⑨）より短い短鎖・中鎖脂肪酸は（⑧）を必要としないで（②）内膜を通過することができる。また、炭素数が22以上の超長鎖脂肪酸は、（②）内での反応の前にまず細胞内の（⑩）で酸化される。

問2 高コレステロール血症治療薬であるスタチン系薬剤の作用機構について、以下の用語をすべて用いて、100～150字程度で説明しなさい。

用語： メバロン酸経路、HMG-CoA レダクターゼ、コレステロール合成、SREBP、律速酵素、LDL コレステロール、肝臓、LDL 受容体

（以下余白）

3. 免疫反応に関する次の問 1～問 3 に答えなさい。

免疫反応とは、生体を異物から守る防御反応である。免疫反応機構には、（①）免疫と、（②）免疫がある。（①）免疫とは、異物の侵入後早期に起こる反応で、マクロファージや樹状細胞が病原体を取り込み、病原体特有の分子構造を認識する。

一方、（②）免疫では、T 細胞表面上の T 細胞受容体または、B 細胞から產生される（③）が（④）を認識する。例えば、ウイルス感染細胞内では（⑤）化されたウイルス由来タンパク質が、（⑥）によってペプチドに分解された後、小胞体内に輸送され、⁽²⁾主要組織適合性抗原 (MHC) クラス I 分子と複合体を形成し、（⑦）に移動した後、細胞表面に提示されて、CD8⁺ T 細胞上の T 細胞受容体によって認識される。活性化した T 細胞では細胞表面に⁽³⁾免疫チェックポイント分子が発現し、これが標的細胞上のリガンドと結合すると、T 細胞が不活化し、免疫反応に終止符が打たれる。

問 1 文章中の（①）～（⑦）に当てはまるもっとも適切な語句を答えなさい。

問 2 (1) ヒトにおける主要組織適合性抗原 (MHC) 分子を何というか、
答えなさい。

(2) 臓器移植においてドナーとレシピエント間の本分子の相違によって
起きる免疫反応を 1 つ挙げなさい。

問 3 免疫チェックポイント機構について、以下の用語をすべて用いて
150～200 字程度で説明しなさい。

用語：阻害抗体、PD-1 分子、PD-L1 分子、免疫逃避、がん細胞

(以下余白)

[IV] 薬学系

以下の 1.~3.に答えなさい。

1. 以下の問 1 ~ 問 3 に答えなさい。

問 1 吸入麻酔薬に関する以下の文章を読み、設問（1）～（2）に答えなさい。

吸入麻酔薬の力価の指標として（①）が用いられることがある。（①）は、半数のヒトにおいて、侵害刺激（皮膚切開）によって生じる体動を抑制する吸入麻酔薬の肺胞内濃度（%）である。一般に（①）と（②）は逆相関することが知られている。

表：代表的な吸入麻酔薬の特徴

| | ハロタン | エンフルラン | イソフルラン | デスフルラン |
|-----------|-------|--------|--------|--------|
| 分子量 | 197.4 | 184.5 | 184.5 | 168 |
| 血液/ガス分配係数 | 2.5 | 1.9 | 1.4 | 0.45 |
| ② | 197 | 98.5 | 90.8 | 19 |
| ① | 0.75 | 1.58 | 1.28 | 6.0 |

- (1) ①～②にあてはまる最も適切な語句を答えなさい。
 (2) 上記のハロタン、エンフルラン、イソフルラン、デスフルランの中で麻酔の導入が最も速いのはどれか。1つ答えなさい。

問 2 片頭痛治療薬として用いられるトリプタン系薬物の作用機序を、以下の用語から 7 つを選んで 100～200 字で説明しなさい。

(用語)

ヒスタミン、セロトニン、CGRP、5-HT_{1A}受容体、5-HT_{1B}受容体、5-HT_{1D}受容体、5-HT トランスポーター、アゴニスト、アンタゴニスト、再取り込み阻害、三叉神経終末、神経原性炎症

問3 以下の表は、酵素を標的とする薬物に関する、「阻害する酵素」、「薬物」、「臨床応用」を記載したものである。空欄①～⑤に該当する薬物を、下記からそれぞれ1つ選びなさい。

〈薬物〉

アロプリノール、インドメタシン、エナラブリル、ガランタミン、セレギリン、モルヒネ

| 阻害する酵素 | 薬物 | 臨床応用 |
|---------------|----|----------|
| アセチルコリンエステラーゼ | ① | アルツハイマー病 |
| アンギオテンシン変換酵素 | ② | 本態性高血圧症 |
| シクロオキシゲナーゼ | ③ | 炎症、疼痛、発熱 |
| モノアミンオキシダーゼ B | ④ | パーキンソン病 |
| キサンチン酸化酵素 | ⑤ | 痛風 |

(以下余白)

2. 以下の問1～問3に答えなさい。

問1 次の説明文（1）～（3）に一致するヒトの薬物代謝酵素を下記から選びなさい。

〈薬物代謝酵素〉

CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4、NAT2、UGT1A1

- (1) CYP 分子種のうち肝臓内存在量が最も多く、リファンピシンやセントジヨーンズワートの服用により発現が誘導される。
- (2) テオフィリンの代謝に関与し、喫煙により発現が誘導される。
- (3) イソニアジドの代謝に関与し、日本人における活性の低い個体群の頻度は約 10% である。

問2 薬物 A の体内動態は、線形 1 - コンパートメントモデルにしたがい、ヒトにおける全身クリアランスは 3.2 L/hr、分布容積が 37 L である。次の設問（1）～（2）に答えなさい。必要であれば、 $\log_e 2 = 0.693$ を用いなさい。

- (1) 薬物 A の消失半減期を有効数字 2 衔で答えなさい。
- (2) 薬物 A を 10 mg/hr で定速静脈内投与するとき、投与開始から 8.0 時間経過時の血中濃度を有効数字 2 衔で答えなさい。

問3 薬物の結晶に関する次の設問（1）～（2）に答えなさい。

同一の薬物が結晶化するとき、結晶中で分子の3次元配列が異なって結晶化したものを（①）という。（①）のうち、融点が高く、溶解度が低いものを（②）と呼び、融点が低く、溶解度が高いものを（③）と呼ぶ。また、固体中で分子の三次元配列に一定の規則をもたないものを（④）という。

- (1) ①～④にあてはまる最も適切な用語を答えなさい。
- (2) 加温・冷却により（②）および（③）の間に起こる変化について、以下の用語をすべて用いて 50～80 字で説明しなさい。

(用語) 転移、互変形、単変形

3. 以下の問1～問3に答えなさい。

問1 ビタミンに関する次の設問（1）～（3）に答えなさい。

脂溶性ビタミンである（①）と（②）の2種類にはプロビタミンが存在する。（①）のプロビタミンであるβ-カロテンは、緑黄色野菜に多く含まれ、体内で2分子の（①）を生じる。（②）のプロビタミンは、皮膚に存在する7-デヒドロコレステロールであり、紫外線により（②）に変換される。

- (1) ①、②にあてはまる最も適切なビタミンの名称を答えなさい。
- (2) ビタミン①の欠乏症を答えなさい。
- (3) プロビタミンから生じたビタミン②は、そのままで不活性である。
ビタミン②の活性化機構を40～150字で説明しなさい。

問2 栄養素の消化と吸収に関する次の設問（1）～（2）に答えなさい。

食物中のデンプンは、唾液や胰液中に存在する、デンプンの α （1→4）結合を切断する酵素である（①）の作用により、主としてマルトース、一部はイソマルトースとグルコースに分解される。二糖は、小腸上皮細胞の微絨毛膜（刷子縁膜）上に存在する膜酵素により、単糖に分解される。

食物中のタンパク質は、胃内で（②）の作用によりその一部が分解される。次いで、小腸において、（③）、（④）、カルボキシペプチダーゼ、アミノペプチダーゼなどの作用を受けて、主にアミノ酸にまで分解される。（③）はアルギニン、リジンのカルボキシ基側のペプチド結合を特異的に加水分解する酵素であり、（④）は芳香族アミノ酸のカルボキシ基側のペプチド結合を特異的に加水分解する酵素である。

- (1) ①～④にあてはまる消化酵素の名称を答えなさい。
- (2) 下線のように分解され生じたグルコースの小腸管腔から血液中への吸収過程における輸送形式を、以下の用語をすべて用いて80～150字で説明しなさい。

(用語) 小腸管腔、小腸上皮細胞、血液、能動輸送、促進拡散、GLUT2、Na⁺依存性グルコース共輸送体(SGLT1)

問3 下の表は、植物性自然毒の含有植物、有毒成分、毒性・症状を記載したものである。空欄①～⑤に該当する有毒成分を下記からそれぞれ1つ選びなさい。

| 含有植物 | 有毒成分 | 毒性・症状 |
|----------------|------|---------------------|
| 青梅 | ① | 青酸中毒（シトクロムオキシダーゼ阻害） |
| ジャガイモの発芽部分、緑皮部 | ② | 縮瞳、下痢（コリンエステラーゼ阻害） |
| トリカブト | ③ | 口唇のしびれ、四肢のしびれ |
| タマゴテングタケ | ④ | コレラ様症状（RNAポリメラーゼ阻害） |
| チョウセンアサガオ | ⑤ | 散瞳、口渴（副交感神経遮断） |

<有毒成分>

アコニチン、 α -アマニチン、アミグダリン、イルジンS
サイカシン、スコポラミン、ソラニン、プタキロシド

(以下余白)