

2020 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

(専門科目)

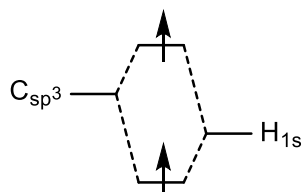
- 注意 1. 専門科目は下記の4系です。
〔有機化学系〕〔物理・分析系〕〔生命・生物系〕〔薬学系〕
このうちから2系を選択して解答してください。
2. 解答用紙の専門科目欄に選択した系の名称を必ず記入してください。
3. 解答用紙は裏を使用しないでください。
4. 問題冊子は必ず持ち帰ってください。

《指示があるまでひらかないでください》

〔 I 〕 有機化学系

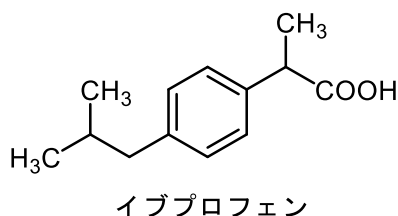
1. 問 1～問 8 の問題文中、下線を引いた部分が誤っているものから 5 問を選び、誤っている点を、文章（200 字以内）と図・式を適切に併用して、適切に修正しなさい。

- 問 1 炭素(sp^3 混成)－水素間の結合において、基底状態では電子は下図のように、静電的反発を避けて収容されている。

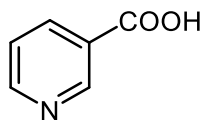


- 問 2 ピリジンに含まれる窒素原子の非共有電子対は芳香族性に寄与し、その結果ピリジンは塩基性を示さない。

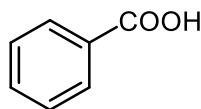
- 問 3 解熱鎮痛剤であるイブプロフェンの、IUPAC 組織名は、主基（カルボキシル基）を含む最長の炭素鎖の鎖長を考慮すると2-methyl-[4-(2-methylpropyl)phenyl]acetic acid である。



- 問 4 ニコチン酸は、環内に含まれる窒素原子の電気陰性度が高く、ピリジン環の電子密度がベンゼン環に比べ低いため、安息香酸より酸性度が高い。



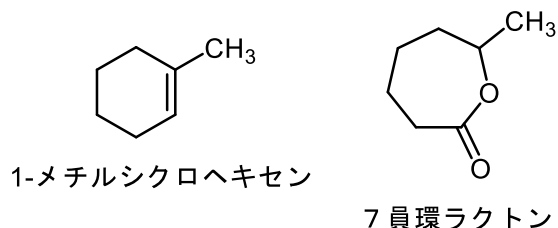
ニコチン酸



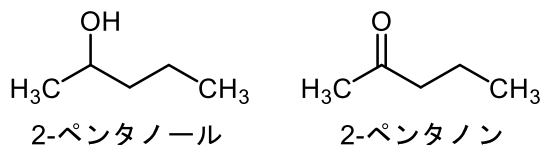
安息香酸

- 問 5 *tert*-ブチルアルコールの水溶液に 47% 臭化水素酸を加えると溶液は速やかに濁り、油状物質が分離する。

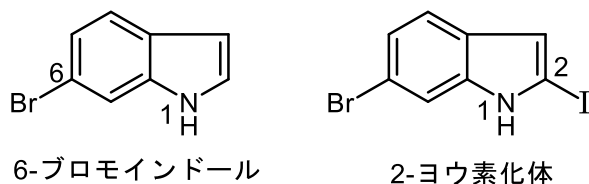
- 問 6 1-メチルシクロヘキセンにアセトン中、オゾンを反応させ、生じたオゾニドを過酸化水素水で酸化的に処理すると Baeyer-Villiger 酸化が起こり、下図に示す 7 員環ラクトンが生じる。



- 問 7 下図に示す 2-ペンタノールに酢酸存在下、過マンガン酸カリウムを反応させ 2-ペンタノンへと酸化する際、酢酸を加えると収率が向上する理由は、酸化反応の進行に伴い、生成物が分子間でアルドール縮合する副反応を抑制するためである。

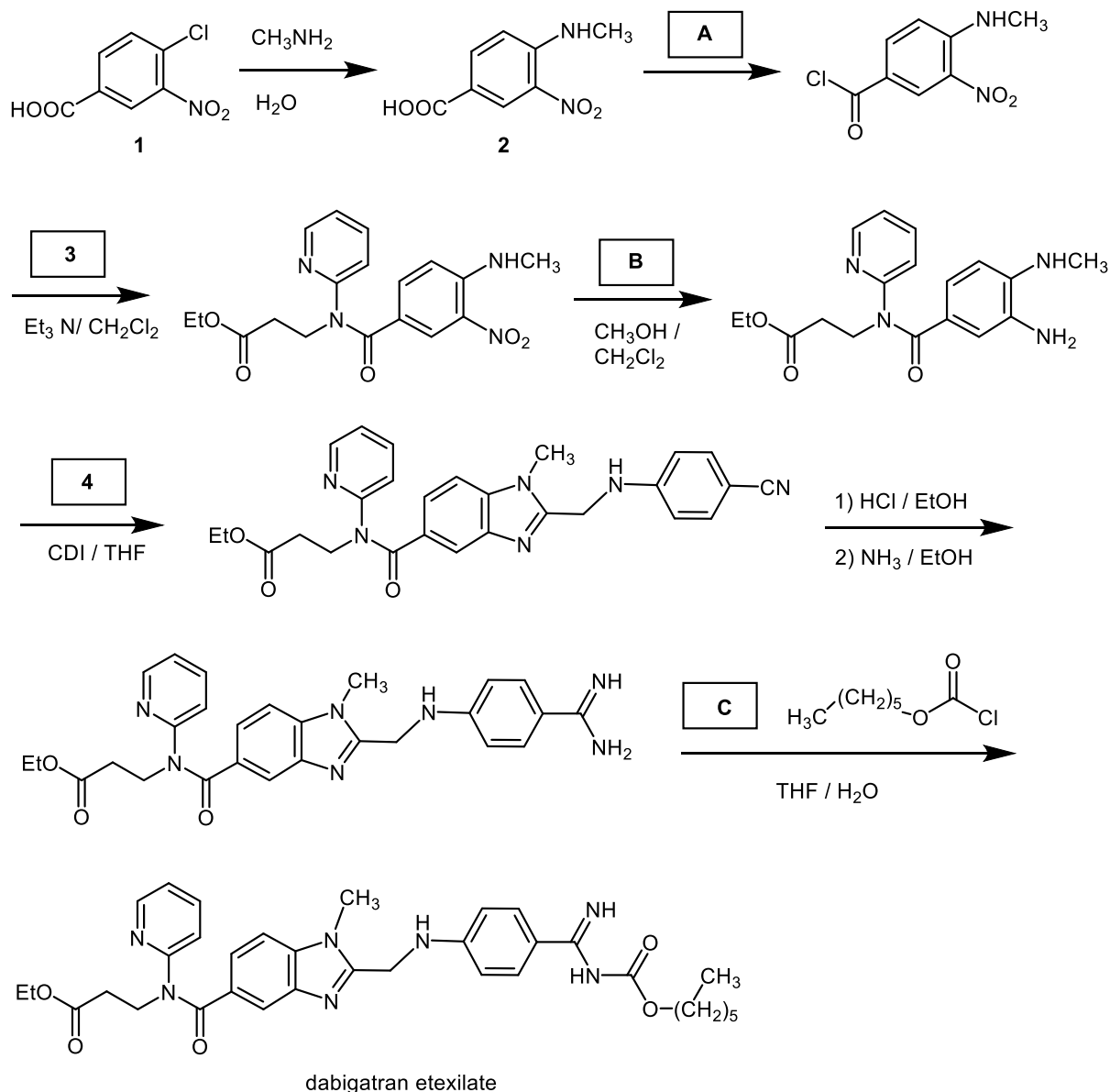


- 問 8 6-ブロモインドールにヨウ素と水酸化ナトリウムを加えると、芳香族求電子置換反応が進行する。この際、窒素原子の非共有電子対からの押し出しが働き、2-位にヨウ素原子が置換された化合物が生成する。



(以下余白)

2. 下に示すスキームは、抗凝血剤 **dabigatran etexilate** の合成ルートである。以下の問 1～問 4 に答えなさい。なお、スキーム中の **CDI** は 1,1'-carbonyldiimidazole の略語で、縮合剤として使われる化合物である。



- 問 1 **1** から **2** の反応では、**1** の分子中にニトロ基が存在することが重要である。その理由を 200 字以内で記しなさい。
- 問 2 **2** 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。また、化学シフト 8.60 ppm のプロトンはどの位置に帰属されるか。構造式を描いて矢印で示しなさい。
- ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.00 (d, $J=4.9$ Hz, ア H), 7.03 (d, $J=$ イ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=9.1$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 8.53 (q, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 12.8 (s, ウ H).

問 3 **A**～**C**に入る最も適切な試薬を以下の選択肢から選び記号を書きなさい。

ア) AlCl_3 イ) Cl_2 ウ) LiAlH_4 エ) HCl オ) $\text{H}_2, \text{Pd/C}$ カ) K_2CO_3 キ) SOCl_2

問 4 **3** および **4** に入る構造式を前ページに示したスキーム中の構造式に倣って描きなさい。なお、**4** の分子式は $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ である。

(以下余白)

3. D-グルコースおよびその異性体について、以下の問 1 ～問 5 に答えなさい。

- 問 1 図 1 に α -D-グルコピラノースをハース投影式で示す。D-グルコースの鎖状構造をフィッシャー投影式で描きなさい。また、描いたフィッシャー投影式の D,L を決定する不斉炭素に●印を付け、その絶対配置を R,S で答えなさい。

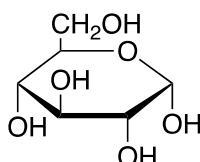


図 1

- 問 2 α -D-グルコピラノースを水に溶かすと、この溶液の旋光度は時間とともに変化し、やがて一定値に達する。この変化を、構造式を用いて説明しなさい。
- 問 3 ガラクトースは、グルコースの 4 位のエピマーである。グルコピラノースとガラクトピラノース各々について 3 位から 4 位を見たニューマン投影式を描き、重メタノール中で測定した $^1\text{H-NMR}$ の 3 位のシグナルの形状並びにスピンスピン結合定数の違いを、「二面角」および「結合定数」という言葉を用いて説明しなさい。
- 問 4 フルクトースは、2 位にカルボニル基を持つグルコースの異性体で、3 位から 5 位の立体配置はグルコースと同一である。D-フルクトースを NaBH_4 で還元して得られる 2 種類の化合物の構造を、フィッシャー投影式で描きなさい。
- 問 5 D-フルクトースは、溶液中でフラノース構造をとる。D-フルクトフラノースのアノマーのうちの一方をハース投影式で描き、そのアノマー位の絶対配置を R,S で答えなさい。

(以下余白)

〔Ⅱ〕 物理・分析系

適当でない出題がありましたので、公表いたしません。

〔Ⅲ〕 生命・生物系

以下の 1.~3.に答えなさい。

1. DNA 複製に関する以下の文章を読み、次の問 1、問 2 に答えなさい。

DNA の複製様式は (①) 複製である。つまり、親鎖の二本鎖が分離し、それぞれが娘鎖の鋳型となる。DNA ポリメラーゼによる複製には方向性があり DNA 鎖は (②) 方向にだけ延長される。親鎖 DNA 二本鎖の分離に働く酵素は (③) であり、その後 DNA 合成を開始するためには、まず 2~8 ヌクレオチドからなる短い (④) が合成されることが必要となる。真核生物の線状染色体の両端には長い反復配列で構成された (⑤) が存在する。

DNA 複製エラーは 10 億分の 1 と推定されており、複製は非常に正確に行われる。DNA ポリメラーゼは (⑥) 活性をあわせ持ち、複製中に生じた誤った塩基対を除去する。これは (⑦) とよばれている。(⑦) に見逃された誤対合塩基は、さらに (⑧) で修復される。この際、鋳型となった親鎖と新規に合成された娘鎖を見分ける必要があり、大腸菌では DNA の (⑨) が親鎖の目印となる。

問 1 文章中の (①) ~ (⑨) にあてはまるもっとも適切な語句を以下の用語の中から選びなさい。

【用語】

5'→3'、3'→5'、5'→3'エキソヌクレアーゼ、3'→5'エキソヌクレアーゼ、DNA ヘリカーゼ、DNA リガーゼ、トポイソメラーゼ、アセチル化、メチル化、DNA プライマー、RNA プライマー、オリゴ dT プライマー、塩基除去修復、ヌクレオチド除去修復、ミスマッチ修復、監視機能、校正機能、セントロメア、テロメア、半保存的、分散的、保存的

問 2 ゲノム編集技術で使われる CRISPR/Cas システムは標的とするゲノムの DNA 二本鎖を切断する。この技術では細胞が本来持っている二本鎖 DNA 修復機構を利用することでゲノム配列の任意の部位を切除、置換、挿入することが可能である。二本鎖 DNA 切断後に起こる標的遺伝子の改変について、以下の用語をすべて使って 100 字程度で説明しなさい。

【用語】

挿入欠失変異、遺伝子ノックイン、相同組換え修復、修復エラー、非相同末端連結

(以下余白)

2. 次の問 1、問 2 に答えなさい。

問 1 脂質の消化・吸収について記した以下の文章中の（ ① ）～（ ⑧ ）に当てはまるもっとも適切な語句を答えなさい。

経口摂取されたトリアシルグリセロールは、膵臓から分泌される（ ① ）により順次加水分解され、2-モノアシルグリセロールと長鎖（ ② ）が生成する。これらは胆汁酸と（ ③ ）を形成し、腸管粘膜上皮細胞から吸収される。腸管粘膜上皮細胞内の（ ④ ）において、長鎖（ ② ）からアシル CoA が生成し、2-モノアシルグリセロールが順次アシル化されることでトリアシルグリセロールが再合成される。疎水性の高いトリアシルグリセロールは（ ⑤ ）というリポタンパク質に組み込まれ、小腸の（ ⑥ ）を経て静脈系に入り、体内を循環する。食事に由来する脂質を加水分解する酵素の膵臓における分泌は、（ ⑦ ）、（ ⑧ ）などの消化管ホルモンによって調節されている。

問 2 嚢胞性線維症（膵臓の機能不全）や短腸症候群など脂質吸収不全において、短鎖・中鎖脂肪酸の摂取が食事療法の観点から重要である。その理由について 50 字以内で簡潔に説明しなさい。

（以下余白）

3. 抗体に関する次の問 1～問 3 に答えなさい。

抗体は、それぞれ (①) 本ずつの重鎖と軽鎖が (②) 結合したタンパク質であり、(③) 細胞が分化した (④) 細胞より産生され分泌される。構造としては、多様な抗原と特異的に結合する (⑤) 領域と、補体結合部位などを含み抗体の機能に関与する (⑥) 領域からなる。抗体は、(⑥) 領域の種類によって、②IgG、IgM、IgA、IgD、IgE の 5 つのクラスに分けられる。これらの抗体は、主に感染免疫において重要な役割を果たす。北里柴三郎は、破傷風菌を感染させたウサギの血清中に「抗毒素」が含まれることを発見し、血清療法を提唱した。この「抗毒素」は抗体のことであり、血清療法はその後の③ワクチンの開発にもつながった。近年は、抗体作製技術の向上により、ヒトの (⑥) 領域とマウスの (⑤) 領域を持つ (⑦) 抗体に加えて、さらにマウス由来のタンパク質の割合を減らした (⑧) 抗体や、ヒト由来タンパク質のみからなる (⑨) 抗体も作製できるようになり、数多くの医薬品として上市されている。

問 1 文章中の (①) ～ (⑨) にあてはまるもっとも適切な語句を答えなさい。

問 2 下線部(2)の各クラスの抗体の特徴について、正しい組み合わせを 2 つ選んで記号で答えなさい。

- a. IgA ——— 母乳を通して新生児に移行する
- b. IgD ——— 感染初期に産生される
- c. IgE ——— アレルギー性疾患で増加する
- d. IgG ——— 抗体クラスの中でもっとも血清中の濃度が低い
- e. IgM ——— 二量体として機能する

問 3 下線部(3)のワクチンの作用機序について、以下の用語をすべて用いて 200 字程度で説明しなさい。

用語：抗原、抗体、中和、貪食、予防、病原体、免疫記憶、メモリーB細胞

〔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 下表は、薬物 A と薬物 B の併用で起こりうる薬力学的相互作用を示す。空欄 ①～⑤にあてはまる薬物または相互作用を、下記の語群からそれぞれ 1 つ選びなさい。

薬物 A	薬物 B	相互作用
硝酸イソソルビド	①	血圧低下
アミトリプチリン	②	認知障害、せん妄
シプロフロキサシン	ケトプロフェン	③
アスピリン	④	血小板凝集抑制の減弱
ジゴキシン	プロプラノロール	⑤

〈薬物〉

イブプロフェン、シルデナフィル、トリヘキシフェニジル、ワルファリン

〈相互作用〉

けいれん、痛覚過敏、徐脈性不整脈、尿閉

問 2 古来より南米の原住民は、コカ葉を噛んで、その成分であるコカインを摂取し、長時間の肉体労働による疲労に耐えてきた。コカ葉を噛むことで、① 口内や舌のしびれ、② 気分高揚や多幸福感、が引き起こされる。①および②のそれぞれの作用機序を、標的タンパク質と関連付けて説明しなさい。

(以下余白)

問 3 下表は、イオンチャネルを標的とする薬物に関する、「標的イオンチャネル」、「薬物」、「臨床応用」を記載したものである。空欄①～⑥に該当する薬物を、下記の語群からそれぞれ 1 つ選びなさい。

〈薬物〉

アポモルヒネ、グラニセトロン、ソタロール、タモキシフェン、ドネペジル、ニフェジピン、フェニトイン、フェノバルビタール、メトホルミン、メマンチン

標的イオンチャネル	薬物	臨床応用
Ca ²⁺ チャネル	①	本態性高血圧
K ⁺ チャネル	②	不整脈
Na ⁺ チャネル	③	てんかん
グルタミン酸 NMDA 受容体	④	アルツハイマー病
セロトニン 5-HT ₃ 受容体	⑤	悪心・嘔吐
GABA _A 受容体	⑥	不眠

(以下余白)

2. 以下の問 1 ～問 3 に答えなさい。

問 1 ある患者におけるワルファリンの分布容積を 8.0 L とする。この患者においてワルファリンの血漿中濃度が定常状態であり、その濃度が 1.0 mg/L のとき、次の問いに答えなさい。ただし、この患者の血漿容積は 3.0 L とし、ワルファリンは血漿と組織のみに分布するものとする。

- (1) 体内に存在するワルファリンの総量を求めなさい。
- (2) 血漿中に存在するワルファリンの量を求めなさい。
- (3) 組織中に存在するワルファリンの量を求めなさい。
- (4) 体内に存在するワルファリンのうち、組織中に存在する割合を求めなさい。

問 2 ある患者においてフェニトインの経口投与量が 250 mg/day および 300 mg/day であるとき、定常状態の血漿中濃度はそれぞれ 9 µg/mL および 18 µg/mL であった。ただし、フェニトインのバイオアベイラビリティは 100% で、肝臓のみにて消失し、代謝速度は Michaelis-Menten 式に従うものとする。

- (1) フェニトインを代謝する主な薬物代謝酵素を 1 つ挙げなさい。
- (2) この患者におけるフェニトイン代謝の Michaelis 定数 K_m (µM) および最大代謝速度 V_{max} (mg/day) を求めなさい。

問 3 薬物 A の顆粒剤は以下の式に従った溶解速度を示す。

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{V\delta}(C_s - C)$$

ここで、 $\frac{dC}{dt}$ は溶解速度、 D は拡散係数、 S は顆粒剤の表面積、 V は溶液の体積、 δ は拡散層の厚さ、 C_s は薬物 A 顆粒剤の溶解度、 C は時間 t における溶液中の薬物濃度である。また、 $\frac{D}{V\delta}$ はみかけの溶解速度定数 k とみなされる。

薬物 A の顆粒剤 600 mg の表面積は 0.35 m² に相当する。薬物 A の顆粒剤 600 mg を用い、25°C において水 500 mL に溶解させる試験を行ったところ、試験開始 10 分後、70 mg が溶液に溶解した。この際、 S および δ は溶解の間、変化しないと仮定する。

- (1) 溶解度が 15 mg/mL である場合、溶液中薬物濃度 C は溶解度に対して著しく低く、シンク条件にある。このとき k (min⁻¹·cm⁻²) の値を求めなさい。
- (2) (1) の条件で、拡散層の厚さ δ が 5.0×10⁻³ cm であるとき、拡散係数 D の値を求めなさい。

3. 以下の問1～問3に答えなさい。

問1 ビタミンに関する以下の文章を読み、設問（1）～（3）に答えなさい。

（ ① ）は、最も古くに発見されたビタミンであり、活性化型が糖質代謝酵素の補酵素として働く。

（ ② ）は、 NAD^+ や NADP^+ が活性化型であり、酸化還元反応に関与する。

（ ③ ）は、腸内細菌によっても合成される脂溶性ビタミンであり、フィロキノン、メナキノンがある。（ ③ ）は、血液凝固因子の合成やカルシウムの代謝に関与する。

（1） ①、②、③にあてはまるビタミンの名称を答えなさい。

（2） ②の代表的な欠乏症を答えなさい。

（3） ③がカルシウムの代謝に関与する分子機構を以下の語群から必要な語句を選び、説明しなさい。

（語群）

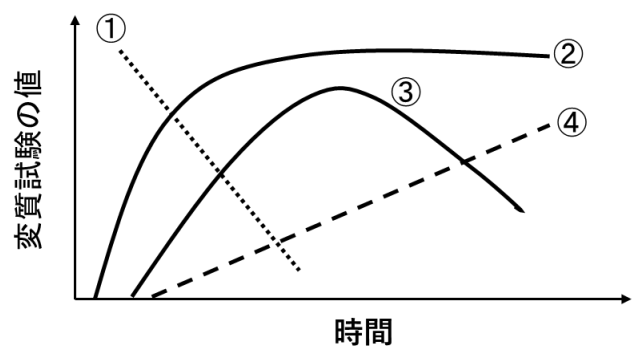
骨芽細胞、オステオポンチン、オステオカルシン、ガストリン、
グルタミン酸残基、チロシン残基、リジン残基、セリン残基、
水酸化、リン酸化、 γ -カルボキシル化、アセチル化、骨の石灰化

問2 油脂の変敗に関する次の文章を読み、設問（1）～（2）に答えなさい。

油脂が酸化されると、色調の変化や粘度の上昇が生じ、不快臭を発するが、これらの現象は油脂の変敗と呼ばれる。主な原因は、高度不飽和脂肪酸の自動酸化によるものである。油脂の変敗の程度は、1) 酸価、2) 過酸化物価、3) チオバルビツール酸試験値、4) ヨウ素価により評価される。

（1） エイコサペンタエン酸、オレイン酸、ドコサヘキサエン酸、リノール酸、リノレン酸について、自動酸化の速度が大きいものから順に答えなさい。

（2） 次の図は、油脂の変敗に伴う変質試験の値の変化を表したものである。下線で示した 1)～4) の値に適したグラフを、①～④から選びなさい。



問 3 下の表は、悪性新生物（がん）の種類と主なリスク因子を示している。①～④にあてはまる悪性新生物（がん）の種類を以下の選択肢から選びなさい。

悪性新生物 （がん）の種類	リスク因子
①	高食塩食、ヘリコバクター・ピロリ
②	喫煙、アスベスト、ビス（クロロメチル）エーテル
③	喫煙、塩化ビニルモノマー、アフラトキシン
④	β-ナフチルアミン、ベンジジン

（悪性新生物（がん）の種類）
肺がん、皮膚がん、胆管がん、前立腺がん、肝臓がん、胃がん、
腎臓がん、膀胱がん、乳がん、口腔がん、白血病

（以下余白）

For Admission in April 2020

Keio University

Graduate School of Pharmaceutical Sciences

Master's program Entrance Exam Questions

Primary Recruitment

(Specialized Subjects)

Cautions

1. This booklet is comprised of exam questions of following subjects:

[Biology] (生命・生物系)

[Pharmacy] (薬学系)

Answer the questions for two subjects which you have chosen at the time of application.

2. Write the subject name into the designated space on every answer sheet.
3. Do not write anything on the back of answer sheets.
4. Please bring back this booklet.

《DO NOT OPEN THIS BOOKLET UNTIL YOU ARE TOLD TO START》

[III] Biology

1. Read the following text, and answer the questions below Q1 and Q2.

DNA replication is (①) replication. That is, the double strands of the parent strand separate, and each becomes a template for the daughter strand. During DNA replication, DNA polymerase directionally synthesizes DNA from the (②) direction. (③) is an enzyme that separates the parental DNA duplex into two single strands of DNA. Short single-stranded nucleic acids, (④), are required for DNA polymerase to initiate DNA synthesis in living organisms. At both ends of the eukaryotic linear chromosome, there are long repeat sequences called (⑤).

DNA replication is highly accurate. The rate of replication error is extremely low. DNA polymerase has (⑥) activity that removes false base pairs generated during DNA replication. This (⑦) function helps to reduce the number of mistakes in DNA synthesis that would otherwise result in mutations. Some errors are not corrected by the (⑦) function. (⑧) is another system that works to correct replication errors such as misinsertions, deletions, and misincorporations of bases in newly synthesized DNA. The (⑧) machinery distinguishes the newly synthesized strand from the template. In gram-negative bacteria, DNA (⑨) is a marker for the parent strand.

Q1. Select the suitable word or phrase that applies to ① to ⑨ in the sentence from the following words and phrases.

[Words and Phrases]

3' to 5'	5' to 3'	3' to 5' exonuclease
5' to 3' exonuclease	endonuclease	topoisomerase
DNA helicase	acetylation	methylation
conservative	dispersive	semi-conservative
DNA primers	RNA primers	oligo dT primers
centromeres	telomeres	chromatids
base excision repair	mismatch repair	nucleotide excision repair
proofreading	surveillance	

Q2. The CRISPR/Cas system is a useful tool for genome editing technology, which can induce double-stranded DNA breaks on the targeted genome. With this technology, it is possible to edit any part of the genome by using the intrinsic DNA repair system in the cells. Describe the target gene modifications after double-stranded DNA breaks. Your description should be within 50 words and use all of the following terms.

[Terms]

insertion-deletion mutations (indel mutations), gene knock-in, homologous recombination, non-homologous end joining, repair errors

(Below margin)

2. Answer the questions below Q1 and Q2.

Q1. Read the following text about the metabolism of dietary lipids, and fill in the blanks (①)~(⑧) with the suitable words.

Dietary triacylglycerols (TAG) are enzymatically digested by pancreatic (①) to form 2-monoacylglycerol and long-chain length (②) in the intestines. These lipid digestive products form (③) with bile acids that facilitate the transport of hydrophobic lipids into the intestinal epithelial cells. Within the intestinal epithelial cells, a series of synthetic events occur resulting in the formation of TAG in the (④). The long-chain length (②) are first converted into fatty acyl-CoAs, and the 2-monoacylglycerols are converted to TAG through sequential reacylations in the (④). The newly synthesized TAGs are hydrophobic and are packaged into lipoproteins named (⑤). (⑤) are secreted from intestinal epithelial cells, follow the (⑥) and are then transported into veins where they enter the blood circulation. Pancreatic secretion of the hydrolytic enzymes that digest dietary lipids in the intestines is controlled by gastrointestinal hormones such as (⑦) and (⑧).

Q2. Short- and medium-chain length fatty acids are important in dietary therapy for individuals with lipid malabsorption disorders such as cystic fibrosis (poor lipid digestion resulting from pancreatic dysfunction) and short bowel syndrome (decreased lipid absorption). Briefly explain the reason within 30 words.

(Below margin)

3. Read the following text, and answer the questions below Q1~Q3.

Antibodies consist of (①) heavy chains and (①) light chains connected with (②) bonds. They are produced and secreted by (③) cells differentiated from (④) cells. Antibodies also contain a (⑤) region binding to antigens and a (⑥) region binding to complement proteins. They are classified into 5 types, (Q2)IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, dependent on the (⑥) region.

Antibodies play an important role in immune responses to infectious agents. Dr. Shibasaburo Kitasato found 'anti-toxin' in the serum of rabbits infected with *Clostridium tetanni*, and advocated 'serum therapy'. 'Anti-toxin' corresponds to the antibody, and 'serum therapy' led to the development of (Q3)vaccines.

Recently, technological development in molecular biology has enabled us to generate (⑦) antibodies, which contain both human-derived (⑥) region and mouse-derived (⑤) region. Moreover, (⑧) antibodies with less mouse-derived portion, or (⑨) antibodies made only from human-derived peptides are now on the market as pharmaceutical products.

Q1. Write the most suitable words for (①)~(⑨).

Q2. Select two sentences below describing the correct features of each class of antibodies.

- a. IgA is transmitted from mother to newborn via maternal milk.
- b. IgD is produced in the early phase of infection.
- c. IgE increases in allergic disease.
- d. IgG is the class found in lowest quantity.
- e. IgM functions in dimeric form.

Q3. Explain a vaccine's mechanism of action using all the words given below, within 100 words.

[Words]

antigens, antibodies, immunological memory, memory B cells,
neutralize, pathogens, phagocytic cells, prevention

[IV] Pharmacy

1. Answer the questions below Q1~Q3.

Q1. The table below describes possible adverse effects by using Drug A and Drug B together. Select one answer each for ①~⑤ from the choices below (drugs or adverse effects).

Drug A	Drug B	Adverse Effects (by drug interactions)
isosorbide dinitrate	①	drop in blood pressure
amitriptyline	②	cognitive disorder、delirium
ciprofloxacin	ketoprofen	③
aspirin	④	decrease in anti-coagulation
digoxin	propranolol	⑤

[Drugs]

ibuprofen, sildenafil, trihexyphenidyl, warfarin

[Adverse Effects]

epilepsy, hyperalgesia, bradycardia, arrhythmia, urinary retention

Q2. For a long time, Coca leaves have been chewed by South American Indians to endure long and severe physical labor in high mountain areas. Coca leaves contain cocaine as an active ingredient which gives rise to ① numbness in the mouth and tongue, and ② euphoria and sustained mood elevation. Describe cocaine's pharmacological mechanisms (including its target proteins) in terms of each action, ① and ②.

(Below margin)

- Q3. Many drugs are known to act on ion-channels for their drug targets and elicit their biological and clinical effects. Select one answer each for ①~⑥ from the choices below (drugs).

[Drugs]

apomorphine, donepezil, granisetron, metformin, memantine,
nifedipine, phenytoin, phenobarbital, sotalol, tamoxifen,

Ion Channel Target	Drug	Clinical Use
Ca ²⁺ channel	①	essential hypertension
K ⁺ channel	②	arrhythmia
Na ⁺ channel	③	epilepsy
NMDA glutamate receptor	④	Alzheimer's disease
5-HT ₃ serotonin receptor	⑤	nausea, vomiting
GABA _A receptor	⑥	insomnia

(Below margin)

2. Answer the questions below Q1~Q3.

Q1. Warfarin has a volume of distribution of 8.0 L. Assume that the volume of plasma is 3.0 L and that warfarin can be distributed only in plasma and the tissues. If the steady-state plasma concentration is 1.0 mg/L:

- (1) How much drug is in the body?
- (2) How much drug is in the plasma?
- (3) How much drug is in the tissues?
- (4) What percentage of the drug in the body is in the tissues?

Q2. The following steady-state plasma concentration (C_{ss}) of phenytoin have been observed in a subject following various constant daily oral dosages:

<u>Dosing Rate (mg/day)</u>	<u>C_{ss} ($\mu\text{g/mL}$)</u>
250	9
300	18

Bioavailability of phenytoin is assumed to be 100%, and it is eliminated only by metabolism in the liver. Elimination rate can be explained by a Michaelis-Menten kinetics.

- (1) What is the main enzyme responsible for phenytoin metabolism in human?
- (2) Calculate Michaelis constant, K_m (μM), and maximum elimination rate, V_{\max} (mg/day) for phenytoin metabolism in this subject.

(Below margin)

Q3. The dissolution rate of drug A granules is described by the following equation.

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{V\delta}(C_s - C)$$

where $\frac{dC}{dt}$ is the dissolution rate, D is the diffusion coefficient, S is the surface area of the exposed solid, V is the volume of solution, δ is the thickness of the diffusion layer, C_s is the solubility of the solid, C is the concentration of solute in the bulk solution at time t .

A preparation of drug A granules weighing 600 mg having a total surface area of 0.35 m^2 is allowed to dissolve in 500 mL of water at 25°C . After 10 min., 70 mg has passed into solution. The quantity $\frac{D}{V\delta}$ can be referred to as an apparent dissolution rate constant, k . C is considerably less than the solubility and assume *sink condition*.

- (1) If the solubility, C_s , of drug A granules is 15 mg/mL at 25°C , C is considerably less than the solubility. Assume *sink condition*, and calculate k ($\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$).
- (2) In addition to the condition of (1), the diffusion layer thickness is estimated to be $5.0\times 10^{-3} \text{ cm}$. Calculate D ($\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^2$).

(Below margin)

3. Answer the questions below Q1~Q3.

Q1. Answer the questions SubsetQ1A~SubsetQ1C regarding vitamins.

(①) was one of the first vitamins discovered and its active form acts as a coenzyme for carbohydrate metabolism enzymes.

(②) includes two active coenzymatic forms NAD^+ and NADP^+ , which are critical for oxidation-reduction reactions in the body.

(③) is a fat-soluble vitamin and synthesized by enterobacteria. Two main forms of (③) are phyloquinone and menaquinone. (③) is involved in blood coagulation and calcium homeostasis.

SubsetQ1A. Write the most appropriate name of vitamins missing in blanks ①~③.

SubsetQ1B. Write the name of the deficiency disease of ②.

SubsetQ1C. Explain the molecular mechanism by which ③ affects calcium homeostasis, by choosing the necessary words/phrases from the following:

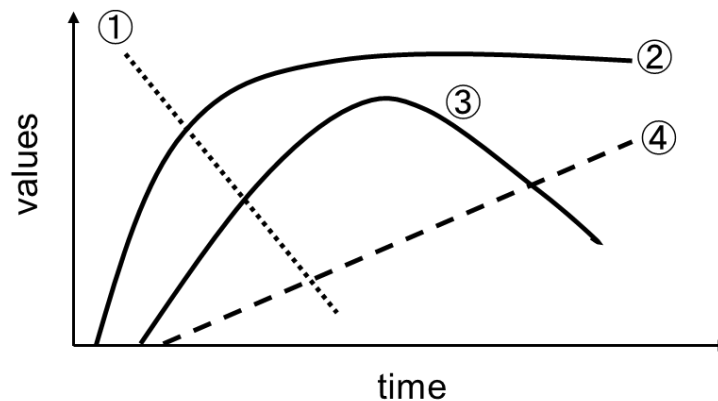
osteoblasts, osteopontin, osteocalcin, gastrin, glutaminic acid residue, tyrosine residue, lysin residue, serine residue, hydroxylation, phosphorylation, γ -carboxylation, acetylation, calcification of the bone

Q2. Answer the questions below SubsetQ2A~SubsetQ2B regarding the spoilage of oils and fats.

When oils and fats are oxidized, a change in color and an increase in viscosity occurs. This gives off an unpleasant smell. These phenomena are referred to as spoilage of oils and fats. The main cause is due to the autooxidation of the polyunsaturated fatty acids. The degree of spoilage of oils and fats is evaluated by 1) acid value, 2) peroxide value, 3) thiobarbituric acid test value, and 4) iodine value.

SubsetQ2A. About eicosapentaenoic acid, oleic acid, docosahexaenoic acid, linoleic acid, linolenic acid, answer in the order that express the susceptibility to autooxidation.

SubsetQ2B. The next figure shows the change of the values of 1) acid value, 2) peroxide value, 3) thiobarbituric acid test value, and 4) iodine value, accompanied with spoilage of oils and fats. Choose a graph from ①~④ which is suitable for the values above 1)~4).



Q3. The list below shows the type of the malignant neoplasm (cancer) and some main risk factors. Choose the most appropriate kind of a malignant neoplasm (cancer) in blanks ①~④ among the following choices.

Type of Malignant Neoplasm (Cancer)	Risk Factors
①	High salt content food, Helicobacter pylori
②	Smoking, asbestos, bis(chloromethyl) ether
③	Smoking, vinyl chloride monomers, aflatoxin
④	β -naphthylamine, benzidine

[Type of malignant neoplasm (cancer)]

lung cancer, skin cancer, bile duct cancer, prostate cancer,
 liver cancer, gastric cancer, renal cancer, bladder cancer,
 breast cancer, oral cancer, leukemia

(Below margin)