

2023 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

第二次募集

(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。

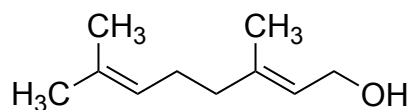
《指示があるまでひらかないでください》

〔 I 〕 有機化学系

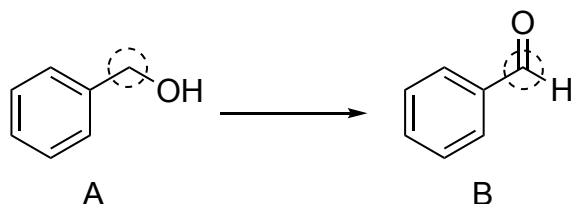
以下の 1.~3. に答えなさい。

1. 以下の問 1 ~ 問 5 に答えなさい。

問 1 下記の化合物を IUPAC 命名法に基づいて命名しなさい。



問 2 下記の化合物 A から化合物 B を合成する反応について、以下の設問に答えなさい。



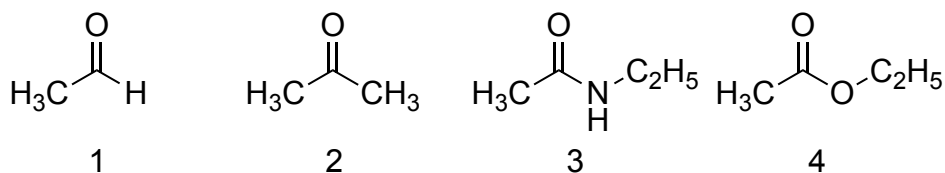
(1) 酸化反応であることを点線で囲んだ炭素原子の酸化数を用いて示しなさい。

(2) この反応に適した試薬は以下の 1-4 のうちどれか。

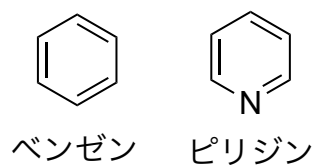
- 1 KMnO_4 2 MnO_2 3 CrO_3, H^+ 4 OsO_4

(3) (2) の試薬を用いた場合の反応機構を、二電子の動きを示す矢印を用いて描きなさい。

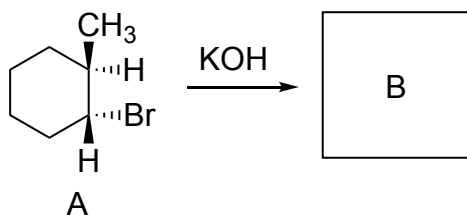
問 3 以下のカルボニル化合物 1-4 について、求核剤との反応性が高い順に並べなさい。また、なぜその順番であるのか説明しなさい。説明には図を用いてもよい。



- 問 4 ベンゼンとピリジンについて、芳香族求電子置換反応が進行しやすいのはどちらか。また、その理由を説明しなさい。

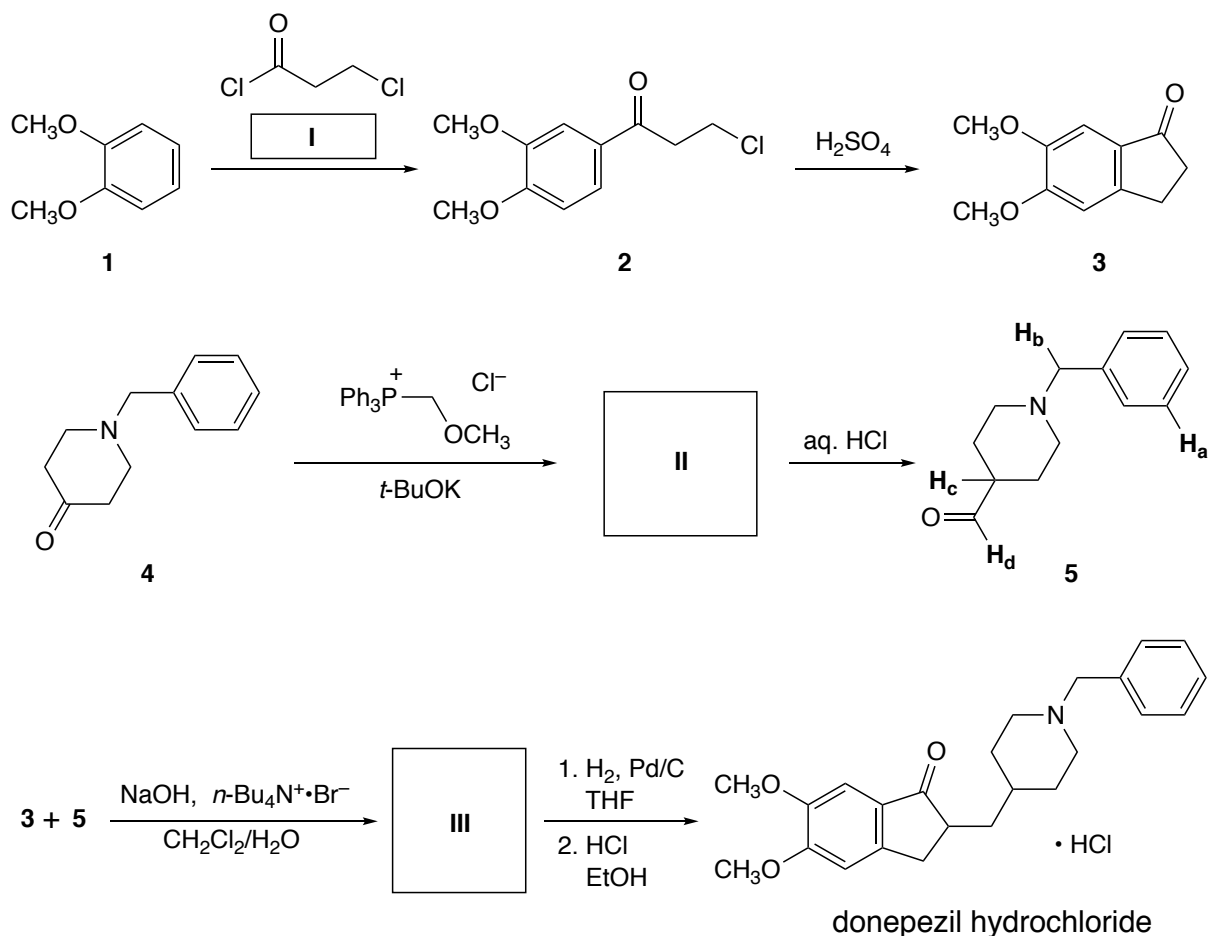


- 問 5 下記の化合物 A を塩基で処理すると化合物 B が生じた。二電子の動きを示す矢印を用いて反応機構を描き、化合物 B の構造を示しなさい。



(以下余白)

2. 抗認知症薬 **donepezil** 塩酸塩の合成ルートを示した。以下の問 1～問 5 に答えなさい。



問 1 **1** から **2** を得る塩化 3-クロロプロピオニルとの反応において、**I** に適切な試薬を以下の 1–5 から選びなさい。また、本反応の反応名を答えなさい。

1 NaCl 2 MgCl₂ 3 AlCl₃ 4 BaCl₂ 5 Cl₂

問 2 問 1 の反応において、基質をメトキシ基を持たないベンゼンに換えると反応速度が大きく低下する。その理由を答えなさい。

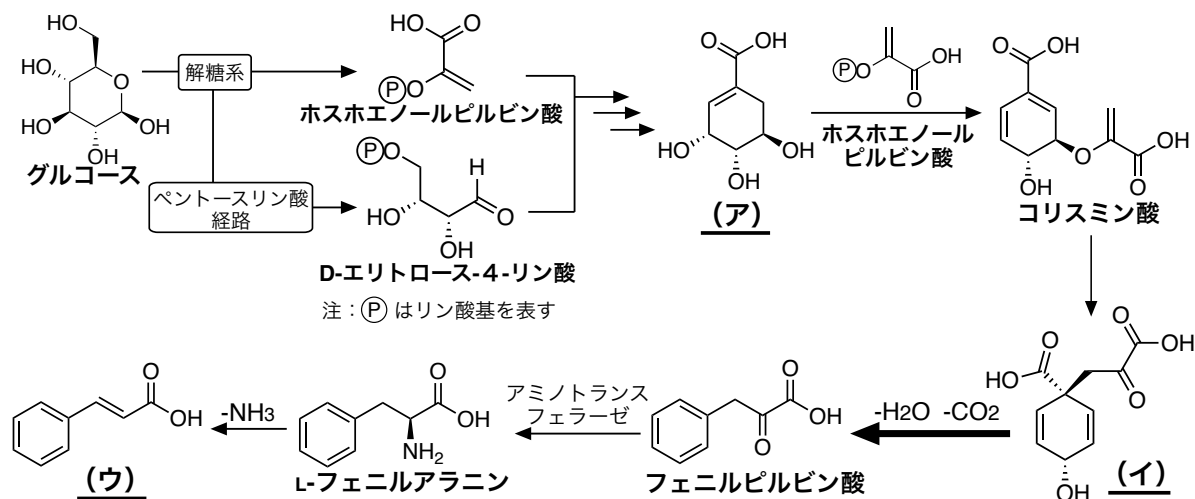
問 3 **4** に対する Wittig 反応の生成物 **II** の構造式を、スキーム中の構造式にならって描きなさい。また、その際に共生成物として得られるリン化合物の構造を、立体構造を明示して描きなさい。

- 問 4 **II** の酸加水分解で得られる **5** の ^1H NMR スペクトルを測定した。構造式中の 4 種類のプロトン H_a , H_b , H_c , H_d の化学シフト値を推定し、低磁場側から高磁場側の順に並べなさい。
- 問 5 **3** と **5** のアルドール縮合の生成物 **III** の構造式を、スキーム中の構造式にならって描きなさい。

(以下余白)

3. 以下の天然有機化合物の生合成や構造決定の過程等に関する問 1 ～問 3 に答えなさい。なお、化合物 A~D はいずれも、水素原子・炭素原子・酸素原子のみから構成されている。必要に応じて次の原子量を用いること。 H = 1, C = 12, O = 16

問 1 脂肪族化合物から芳香族化合物を新たに生み出す生合成経路のひとつに (ア) 経路がある (下図)。グルコースの代謝物から生合成される (ア) は、コリスミン酸、(イ) を経てベンゼン環を有したフェニルピルビン酸となり、L-フェニルアラニンを生じる。さらに、L-フェニルアラニンから脱アンモニア反応によって生じる (ウ) は C₆-C₃ 構造を有した (エ) と呼ばれる二次代謝産物の出発物質となる。



- 文章中の (ア) ～ (ウ) にあてはまる化合物名、(エ) にあてはまる化合物のグループ名をそれぞれ記しなさい。
- 図中に太い矢印で示した、(イ) からフェニルピルビン酸が生じる反応について、二電子の動きを矢印で描き表すことでその反応機構を示しなさい。

- 問 2 セリ科植物より得られた化合物 **A** の分子式は $C_{14}H_{18}O_3$ である。化合物 **A** を薄層クロマトグラフィーで分析した際に観測されるスポットは、塩化鉄(III) 試液を噴霧したときに呈色しなかった。化合物 **A** を水酸化ナトリウム水溶液中で加熱し加水分解すると、化合物 **B** および **C** がそれぞれ同じ物質量ずつ得られた。化合物 **B** の分子式は $C_5H_{10}O_2$ 、化合物 **C** の分子式は $C_9H_{10}O_2$ である。化合物 **B**, **C** の 1H NMR スペクトルデータを以下に記す。

化合物 **B**: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 11.90* (br.s, 1H), 2.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.09-2.17 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

化合物 **C**: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.31* (br.s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.23 (dt, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.10* (br.s, 1H).

ただし、* を付したシグナルは、重クロロホルム溶液に少量の重水を添加して 1H NMR スペクトルを測定した際にいずれも消失した。

- (1) 1H NMR スペクトルデータをもとに、化合物 **B**, **C** の化学構造をそれぞれ推測し描きなさい。
- (2) 化合物 **A** の化学構造を描きなさい。またその構造を推測した過程を簡潔に記しなさい。

- 問 3 セリ科植物より蛍光性を示す化合物 **D** が得られた。化合物 **D** の分子式は $C_9H_6O_4$ であり、問 1 に示した経路によって生合成される。以下に示した化合物 **D** の 1H NMR および ^{13}C NMR スペクトルデータをもとに、化合物 **D** の化学構造を推測し描きなさい。

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7.82 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.98* (br.s, 1H), 5.55* (br.s, 1H). (ただし、* を付したシグナルは、重ジメチルスルホキシド溶液に少量の重水を添加して 1H NMR スペクトルを測定した際にいずれも消失した。)

^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) δ 170.1, 150.4, 148.5, 144.5, 142.9, 112.4, 111.6, 110.8, 102.7.

(以下余白)

〔Ⅱ〕物理・分析系

以下の 1.~3. に答えなさい。

1. 以下の問 1 ~ 問 2 に答えなさい。

問 1 物質が溶媒に溶けて、構成成分がイオンに解離する現象を (①) という。また、同種の分子が分子間力によって 2 個以上集合し、1 つの分子のようにふるまう現象を (②) という。物質が (①) も (②) も起こさずに有機相と水相に分配する場合、各相の物質濃度の比 K_D (有機相に存在する物質濃度/水相に存在する物質濃度) のことを (③) という。一方、有機相と水相中で物質が (①) または (②) して、異なる化学種として分配する場合、これらの化学種を含む各相の全物質濃度の比 D (有機相に溶解している物質の全濃度/水相に溶解している物質の全濃度) のことを (④) という。

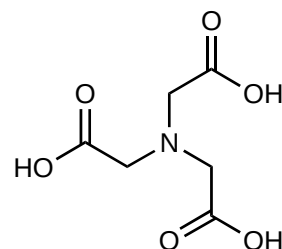
(1) ①~④に当てはまる語句を答えなさい。

(2) 物質 A 1.0 g を水 100 mL に溶解させ、100 mL のジクロロメタンで抽出した場合の抽出率と、ジクロロメタンを 2 回に分けて 50 mL ずつ繰り返し抽出した場合の抽出率をそれぞれ有効数字 2 桁で答えなさい。ただし、 $D = 3.0$ とする。

(3) 物質 B が有機相と水相に分配している時、NaCl などの無機塩を多量に加えると、物質 B の分配にどのような影響があるか、理由を含めて 50 字程度で答えなさい。

問 2 樹脂に固定した金属イオンに対する親和性によって、物質を分離または精製するクロマトグラフィー法に関する以下の問に答えなさい。

ニトリロ三酢酸 (右図) は、(①) 座配位子であり、分子内に (①) 個の配位原子を有する。ニトリロ三酢酸を固定化した樹脂に、2 価のニッケルイオン (Ni^{2+}) を加えると、ニトリロ三酢酸と Ni^{2+} が (②) を形成する。このとき、 Ni^{2+} の空いた配位座には水分子



などが配位する。ニトリロ三酢酸を介して Ni^{2+} を固定化した樹脂は、ポリヒスチジンタグを融合した組み替えタンパク質 (P) の精製に汎用される (下記プロトコル)。

【プロトコル】

1. P を含む細胞抽出液 (10 mL, pH 8.0) を、樹脂 (1 mL) を詰めたカラムの上から加え、樹脂を通過させた。
2. 次に、20 mL の溶液 A (300 mM の塩化ナトリウムと 20 mM のイミダゾールを含む 50 mM のリン酸ナトリウム緩衝液, pH 8.0) を、カラムの上から加え、樹脂を通過させた。
3. さらに、5 mL の溶液 B (300 mM の塩化ナトリウムと 250 mM のイミダゾールを含む 50 mM のリン酸ナトリウム緩衝液, pH 8.0) を、カラムの上から加え、樹脂を通過させ、P を含む溶出液を回収した。

- (1) ①、②にあてはまる語句を答えなさい。
- (2) プロトコルの 1 において、P が樹脂に吸着する理由を「配位子置換反応」という用語を含めて 50 字程度で答えなさい。ただし、P を含む細胞抽出液を加える前の状態では、樹脂上の Ni^{2+} にはニトリロ三酢酸と水分子が配位しているものとする。
- (3) 溶液 B を加えることで P が溶出した。この理由を 50 字程度で答えなさい。
- (4) プロトコル中のすべての溶液の pH を 8.0 から 6.0 に変更すると、P の樹脂への結合にどのような影響が生じるか、「非共有電子対」という用語を含めて 70 字程度で説明しなさい。ただし、ヒスチジン側鎖のイミダゾールの pK_b は約 7 であり、pH を変更したことによる P の立体構造の変化はないものとする。

(以下余白)

2. 以下の問 1 ～問 4 に答えなさい。

化学ポテンシャル μ は、純物質では 1 mol 当たりの (①) エネルギーであり、(②) 状態関数である。すなわち、化学ポテンシャル μ_1 をもつ純物質が n mol ある場合、それがもつ (①) エネルギーは (③) と表される。物質 A と B からなる混合物では、A と B のそれぞれの化学ポテンシャルを μ_A 、 μ_B とし、A と B の物質量を n_A 、 n_B とした場合、その混合物の (①) エネルギーは (④) と表される。A の標準化学ポテンシャルを μ_A^* 、混合物中の A のモル分率を x_A とすると、 $\mu_A = \mu_A^* +$ (⑤) となる。 $x_A =$ (⑥) のとき、 $\mu_A = \mu_A^*$ となる。

下図は、一定圧力下で、ある純物質の固相の温度を上げていったときに固相、液相、気相に変化する際の温度 T の変化に伴う化学ポテンシャルの変化を示す。固相、液相、気相の化学ポテンシャルはそれぞれ μ_s 、 μ_l 、 μ_g で示されている。各相における化学ポテンシャルの直線の傾きは (⑦) を表す。温度 T_1 は (⑧) 点であり、温度 T_2 は (⑨) 点であり、これらの温度では (⑩) 状態にある系において混在する 2 つの相の化学ポテンシャルは等しい。また温度 T_2 以上では、 μ_l と μ_g の大小関係は (⑪) となり自発的に気相に変化する。

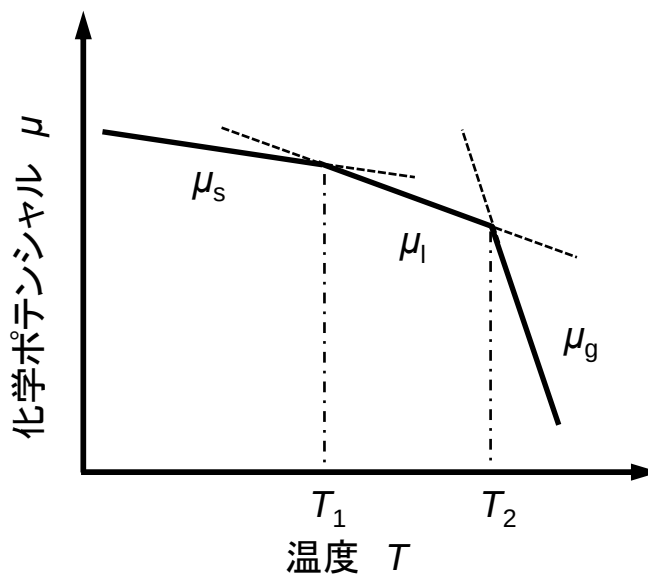


図 1 純物質の化学ポテンシャルの固相、液相、気相における温度依存性

問 1 ①～⑥にあてはまる適切な語句を答えなさい。

問 2 ⑦～⑪にあてはまる適切な式を答えなさい。ただし、絶対温度は T 、気体定数は R と表す。

問 3 ギブズの相律より温度 T_2 における自由度を答えなさい。その計算過程も書きなさい。

問 4 液体を冷却していくとき、温度を T_1 より下げても液相が観察されることがある。

(1) この状態を何と呼ぶか答えなさい。また、この状態は図 1 中のどこの部分であるか、解答用紙に簡単な図を描き示しなさい。

(2) この状態について、下記の語句を用いて 50 字程度で説明しなさい。

熱力学的、準安定相、固相、相転移

(以下余白)

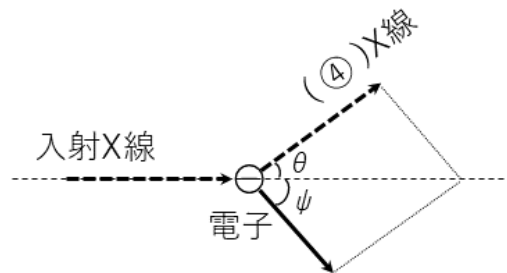
3. 以下の問 1 ～問 2 に答えなさい。

電子は負の電荷を有する (①) であるが、波動としての性質も有する。電子の波動性は、電子線が (②) 現象を示すことから確かめられた。

一方、光 (電磁波) は、波動としての性質だけでなく、(①) としての性質を有する。光 (電磁波) の (①) 性を反映する現象の一つに (③) 効果がある。波長 λ の X 線を物質に当てると、その X 線は物質を透過するものの他に (④) されるものがある。この (④) X 線には、入射 X 線と同じ波長 λ の X 線の他に、それより (⑤) い波長 λ' の X 線が含まれる。米国の物理学者 (③) は、この波長の変化 ($\lambda' - \lambda$) は、X 線の (④) 角に関係することを発見した。

問 1 ①～⑤にあてはまる適切な語句を答えなさい。

問 2 波長 λ の入射 X 線を静止している電子に衝突させたところ、下図に示すように、(④) X 線は波長 λ' となり、(④) 角は θ であった。一方、電子は入射 X 線の向きから角度 ψ の向きへ速さ v で弾き飛ばされた。ここで、プランク定数を h 、光の速さを c 、電子の質量を m とする。



- (1) 波長 λ の X 線の運動量およびエネルギーを書きなさい。
- (2) 速さ v 、質量 m の電子の運動量およびエネルギーを書きなさい。
- (3) X 線と電子との衝突の前後で、エネルギー保存則が成り立つ。エネルギー保存則の成立を示す、X 線の波長 λ 、 λ' および電子の衝突後の速さ v の関係式を書きなさい。
- (4) X 線と電子との衝突の前後で、運動量保存則が成り立つ。これを利用して、X 線の入射方向と、入射方向に垂直な方向における運動量保存則の成立を示す関係式をそれぞれ書きなさい。

- (5) (3) と (4) を利用して、電子との衝突の前後における X 線の波長の変化 $(\lambda' - \lambda)$ と (④) 角 θ との関係式を導きなさい。
 $\lambda/\lambda' + \lambda'/\lambda \doteq 2$ の近似を用いてよい。

(以下余白)

〔Ⅲ〕 生命・生物系

以下の 1.～3.に答えなさい。

1. 細胞骨格に関する下記の文章を読み、以下の問 1～問 4 に答えなさい。

細胞骨格は構成タンパク質と形態的特徴から、アクチンフィラメント、微小管、中間径フィラメントの3種類に分類される。アクチンフィラメントはアクチン分子が有する (①) 活性により、微小管は (②) が有する (③) 活性により、その重合と脱重合が制御される。また、細胞骨格の機能異常は多様な疾患を引き起こす。例えば、中間径フィラメントタンパク質の一つである (④) は、核膜の裏打ち構造を形成するが、その遺伝子変異により、(⑤) が発症する。

細胞骨格は、^a細胞分裂や細胞接着など多様な細胞機能に関与する。細胞接着において、細胞骨格は接着部位を裏打ちすることがある。^b正常な上皮細胞はお互いに接着することで、お互いの増殖を抑制し合う。この現象は接触阻害と呼ばれており、上皮系がん細胞では接触阻害が働かず、単層ではなく多層にわたって増殖が進行する。

細胞骨格の培養細胞における機能を調べるために、以下の^c実験を行い、次のような結果を得た。

実験 1 : 神経細胞にノコダゾールを最終濃度 10 μ M で 30 分間処理した結果、神経伝達物質の放出が抑制された。

実験 2 : がん細胞にノコダゾールを最終濃度 100 nM で 24 時間処理した結果、細胞増殖が抑制された。

問 1 文章中の①～⑤にあてはまる最も適切な語句を答えなさい。

問 2 文章中の下線部 a について、細胞分裂におけるアクチンフィラメントの機能を、30～50 字程度で説明しなさい。

問 3 文章中の下線部 **b** について、正常な上皮細胞間の接着結合の構造と接触阻害の仕組みを以下の用語をすべて用いて、120～150 字程度で説明しなさい。

[用語]

β カテニン、 Ca^{2+} 、裏打ち、カドヘリン、細胞増殖、ホモフィリック結合

問 4 文章中の下線部 **c** について、実験 1 と実験 2 でそれぞれどのような現象が起こっているかを、微小管の重合の観点から、それぞれ 80～100 字程度で説明しなさい。

(以下余白)

2. 絶食時における代謝反応に関する下記の文章を読み、問 1～問 4 に答えなさい。

絶食時の肝臓はまず (①) を分解し、その後は (②) を行なって血糖値を保つことで、脳などのグルコースを必要とする末梢組織のエネルギー代謝を維持する。(②) は、肝臓以外でも (③) で起こり、絶食が長引くと (③) の (②) における貢献度が高まる。(②) ではグリセロール、乳酸、糖原性アミノ酸が基質として利用されるが、絶食時には主に筋肉分解で生じた糖原性アミノ酸が使われる。^a糖原性アミノ酸は異化反応によってピルビン酸やクエン酸回路の中間体を生じる。絶食状態が続くと、肝臓は脂肪組織から動員した脂肪酸の β -酸化によって生じた (④) から^bケトン体を合成して、末梢組織に供給する。そのため、絶食時には血中ケトン体濃度が正常時と比較して大幅に上昇する。ケトン体濃度の過度な上昇は^cケトアシドーシスを引き起こす。

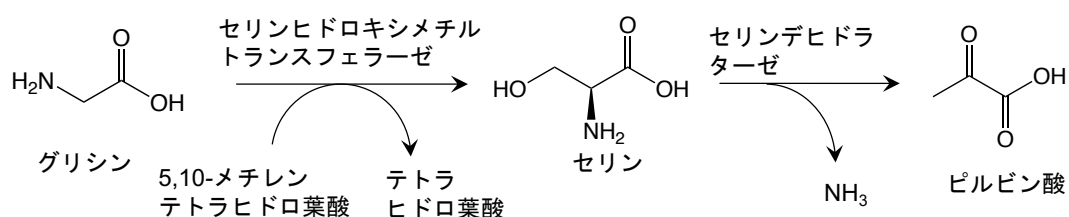
絶食時には細胞内の ATP 量が低下し、相対的に AMP 量が増加する。このような細胞内エネルギーの低下は (⑤) の活性化を促す。(⑤) は複数の酵素活性を調節することで、ATP を産生する分解経路を活性化し、逆に生合成経路を阻害する。例えば、肝臓において (⑤) は (⑥) 合成の律速酵素であるアセチル CoA カルボキシラーゼや、コレステロール合成の律速酵素である (⑦) の活性を抑制する。その結果、生合成に消費される ATP を節約し、生命維持に必須な細胞機能に ATP を回すことが可能となる。

問 1 ①～⑦にあてはまる最も適切な語句を答えなさい。

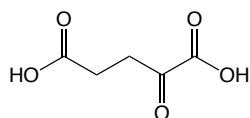
(以下余白)

- 問 2 下線部 a に関して、グルタミンからクエン酸回路の中間体である化合物 A が生成される代謝経路を、以下の例にならって示せ。なお、本代謝経路ではグルタミン以外に H_2O と NADP^+ を必要とする。また、化合物 A の化学構造式は以下に示すとおりである。

(例：グリシンからピルビン酸の生成)



(A の化学構造式)



- 問 3 下線部 b に関して、血液中に検出される代表的なケトン体を 3 つ挙げ、それぞれの構造式を示しなさい。
- 問 4 下線部 c に関して、糖尿病患者では高血糖にも関わらずケトアシドーシスを示す場合がある。その理由について 100～150 字程度で説明しなさい。

(以下余白)

3. 臓器移植と免疫応答に関する以下の文章を読み、問 1 ～問 3 に答えなさい。

臓器移植では、(①) から (②) に移植片 (グラフト) が提供される。一卵性双生児間の移植を除いて、通常は (②) の免疫細胞が (①) の組織や細胞を異物と見なして攻撃するため拒絶反応が生じる。拒絶反応は、発症する時期により ^a 超急性期反応、急性期反応、慢性期反応 に分類される。また、拒絶反応においては (③) が主な標的抗原となる。(③) には 2 種あり、クラスⅠは全ての有核細胞に発現しており、クラスⅡは、(④) や (⑤)、(⑥) に発現している。

一方、造血幹細胞移植では、グラフト中に含まれる (⑦) がレシピエントの正常組織を認識して攻撃することで (⑧) が起こる。

ただし、^b 免疫抑制剤が開発され、これらの有害な免疫反応のコントロールが可能になり、移植医療の成績が向上している。

また、近年ドナー不足を解消するために、ブタを初めとする動物の臓器を患者に移植する (⑨) 移植の研究が世界的に行われている。しかし、ヒトからヒトへの (⑩) 移植に比べて、より強い拒絶反応が起きるため、あらかじめ免疫関連遺伝子を改変した動物が使用される。

問 1 文章中の (①) ～ (⑩) にあてはまる最も適切な語句を以下の用語から選んで答えなさい。

[用語]

異種、移植片対宿主病、移植片対白血病効果、好中球、好酸球、抗体、自家、生着、同系、同種、樹状細胞、ドナー、半同系、マクロファージ、抑制、レシピエント、ABO 抗原、B 細胞、HLA、NK 細胞、T 細胞

問 2 臓器移植において、患者に輸血歴や妊娠歴がある場合に共通して起こりやすい拒絶反応を下線部 a に示した 3 つの反応の中から 1 つ選び、その理由を 50 字程度で説明しなさい。

- ① 超急性期拒絶反応
- ② 急性期拒絶反応
- ③ 慢性期拒絶反応

問 3 下線部 **b** の免疫抑制剤として使用されているシクロスポリンの作用機序について、以下の用語をすべて用いて 100 字程度で説明しなさい。

[用語]

カルシニューリン、シクロフィリン、脱リン酸化、IL-2、NFAT

(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 2 種類のリガンド A, B は、ある受容体 R に対して同一の結合部位に作用する。

図 1 は、放射性同位体で標識されたリガンド A あるいは B を用いて受容体結合実験を行った結果をプロットしたものである。縦軸は全受容体のうちリガンドが結合した受容体の割合を、横軸は受容体に結合していない遊離のリガンドの濃度を、それぞれ表す。次の設問 (1) ～ (3) に答えなさい。

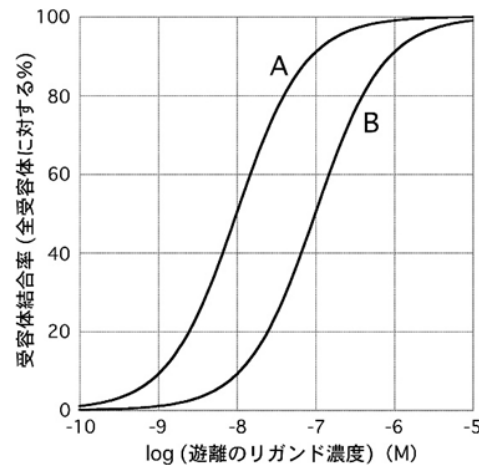


図1

- (1) 受容体 R のリガンド A および B に対する解離定数 K_d の値をそれぞれ答えなさい。
- (2) 10^{-7} M の非標識リガンド B の存在下で、標識リガンド A を用いて受容体結合実験を行った。全受容体のうちリガンド A が結合した受容体の割合が 50% であるとき、遊離のリガンド A の濃度を求めなさい。なお、リガンド B は受容体 R に対して過剰に存在するものとする。
- (3) 10^{-8} M の受容体 R の存在下で、ある濃度のリガンド A を加えたところ、全受容体のうちリガンド A が結合した受容体の割合は 80% であった。このとき、遊離のリガンド A の濃度を求めなさい。

- 問 2 胃の切除後に貧血を発症することがあるが、鉄欠乏性貧血以外にどのような機序が考えられるか、以下の用語全てを用いて 100 字程度で説明しなさい。

用語群

ビタミン B₁₂、内因子、赤芽球、DNA

- 問 3 表 1 は、種々の薬物に関する「薬物」、「標的分子」、「臨床応用」の対応関係を記載したものである。空欄①～⑤に該当する標的分子を、下記の用語群からそれぞれ 1 つ選びなさい。

表 1 各薬物の標的分子および臨床応用

薬物	標的分子	臨床応用
ツロブテロール	①	気管支喘息
ピレンゼピン	②	消化性潰瘍
バルサルタン	③	高血圧症
ドネペジル	④	アルツハイマー病
ケタミン	⑤	全身麻酔

用語群

GABA_A 受容体、NMDA 型グルタミン酸受容体、コリンエステラーゼ、
 アンギオテンシン変換酵素、アンギオテンシン AT₁ 受容体、
 アドレナリンβ₁ 受容体、アドレナリンβ₂ 受容体、ムスカリン M₁ 受容体、
 ムスカリン M₃ 受容体、ニコチン性アセチルコリン受容体

2. 以下の問 1 ～問 4 に答えなさい。

問 1 表 2 は、2021 年 10 月 1 日現在の我が国の年齢区分別人口割合を示したものである。設問 (1) ～ (3) に答えなさい。

表 2 年齢区分別の人口割合

年齢区分	人口割合(%)
15歳未満	11.7
15～64歳	59.4
65歳以上	28.9

- (1) 表 2 より、年少人口指数を求めなさい。
- (2) 表 2 より、従属人口指数を求めなさい。
- (3) 表 2 より、老年化指数を求めなさい。

問 2 図 2 は、2021 年の我が国の男性、女性における悪性新生物の部位別に見た死亡数を示している。①～④は、肝臓、肺、胃、大腸の悪性新生物による死亡数のいずれかを表している。①および③に該当する悪性新生物の部位を答えなさい。

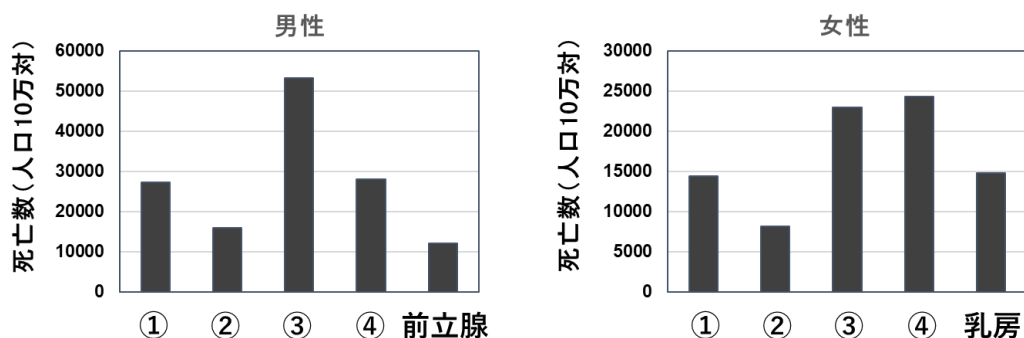


図2 悪性新生物の主な部位別に見た死亡数

出典：厚生労働省
「2021年人口動態総計(確定数)」

問 3 植物性自然毒に関する以下の文章を読み、設問 (1)、(2) に答えなさい。

トリカブトの根茎に含まれる (①) は、不整脈、しびれ、麻痺などの症状を引き起こす神経毒である。ジャガイモの発芽部位や緑皮部に含まれるアルカロイド配糖体である (②) は、(a) を阻害し、胃腸障害、嘔吐、めまい、縮瞳などの中毒症状を示す。また、青梅やアズキの種子に含まれる青酸配糖体である (③) は、それ自体は無毒であるが、腸内細菌が持つ (b) によって加水分解され、 CN^- (シアン化物イオン) が遊離することにより、毒性が発現する。 CN^- は、電子伝達系の (c) を阻害し、内呼吸を阻害する。

(1) ①～③にあてはまる植物性自然毒の名称を答えなさい。

(2) a、b、c にあてはまる酵素の名称を答えなさい。

問 4 表 3 は、2021 年の我が国の細菌性食中毒の事件数、患者数を示したものである。A～D にあてはまる原因細菌を選択肢から選び、番号で答えなさい。

表3 細菌性食中毒の事件数、患者数

原因細菌	総数	
	事件	患者
A	8	318
ぶどう球菌	18	285
ボツリヌス菌	1	4
腸炎ビブリオ	—	—
腸管出血性大腸菌	9	42
その他の病原大腸菌	5	2,258
B	30	1,916
C	5	51
D	154	764

(原因細菌)

1. ウェルシュ菌 2. セレウス菌 3. コレラ菌 4. 赤痢菌
5. サルモネラ属菌 6. カンピロバクター・ジェジュニ／コリ

3. 以下の問 1 ～問 2 に答えなさい。

問 1 次の文章を読み、設問 (1) ～ (3) に答えなさい。

肝炎ウイルス感染や脂肪肝などによる慢性肝炎が持続し、肝臓の線維化が進行すると肝硬変に至る。肝硬変ではアルブミンなどタンパク質の合成能が低下すると、血管内浸透圧が低下するため、腹水や下腿浮腫などが生じやすくなる。腹水に対する治療薬には (①) 受容体拮抗薬であるトルバプタンが挙げられる。また門脈圧亢進により (②) が腫大すると血小板が減少する。さらに肝臓で代謝されるアンモニアなどの有害物質が体内に留まることで (③) を発症することがある。

- (1) ①～③にあてはまる最も適切な用語を答えなさい。
- (2) 肝硬変に合併する糖尿病は、治療抵抗性となることが多い。血糖値維持における肝臓の役割について、50 字程度で簡潔に説明しなさい。
- (3) 主に肝臓より胆汁中に排泄される薬剤を 2 つ 選び、ア～オの記号で答えなさい。

- ア. アジスロマイシン
- イ. イリノテカン
- ウ. シスプラチン
- エ. セファゾリン
- オ. レボフロキサシン

問 2 次の文章を読み、設問 (1) ～ (3) に答えなさい。

血中カルシウムイオン濃度は、主に腸管からの吸収、骨からの動員、及び腎からの再吸収によって規定されており、(①) より分泌される PTH など複数の因子によって厳密に調節されている。(①) に生じた腺腫などにより PTH が過剰に産生されると、血中カルシウムイオン濃度は (②) する。PTH と相同性を有し、同一の受容体に結合する分子である PTHrP (PTH-related protein) は、胎生期の様々な組織で産生されているほか、成人では (③) からの産生が臨床的に問題になることがある。

テリパラチドは PTH の N 末端側の 34 アミノ酸に相当する合成ペプチドである。またアバロパラチドは PTHrP の N 末端側の 34 アミノ酸と 76%の相同性をもつ合成ペプチドである。共に PTH 受容体を刺激し、骨のリモデリング（新陳代謝）を活性化させることで骨粗鬆症患者の骨折を予防する効果がある。以下の図表では、閉経後の骨粗鬆症の女性を対象として、テリパラチドとアバロパラチドとプラセボの 3 群間で骨折リスクを比較したランダム化比較試験の結果を示す。

表 4

Variable	Abaloparatide (n = 824)	Placebo (n = 821)	Teriparatide (n = 818)
Age, mean (SD), y	68.9 (6.5)	68.7 (6.5)	68.8 (6.6)
Time since menopause, mean (SD), y	20.6 (8.3)	19.9 (8.1)	20.4 (8.2)
Weight, mean (SD), kg	61.1 (10.0)	61.2 (10.2)	61.2 (10.3)
Body mass index, mean (SD) ^a	25.0 (3.5)	25.1 (3.6)	25.2 (3.6)
Race, No. (%)			
White	663 (80.5)	655 (79.8)	645 (78.9)
Asian	128 (15.5)	131 (16.0)	137 (16.7)
Black or African American	26 (3.2)	23 (2.8)	24 (2.9)
Other	7 (0.8)	12 (1.5)	12 (1.5)
T score, mean (SD)			
Femoral neck	-2.2 (0.6)	-2.2 (0.7)	-2.1 (0.7)
Total hip	-1.9 (0.7)	-1.9 (0.8)	-1.9 (0.8)
Lumbar spine	-2.9 (0.9)	-2.9 (0.8)	-2.9 (0.9)
Bone mass density, mean (SD), g/cm ²			
Femoral neck	0.730 (0.091)	0.732 (0.099)	0.737 (0.096)
Total hip	0.766 (0.090)	0.767 (0.098)	0.773 (0.094)
Lumbar spine	0.829 (0.109)	0.823 (0.100)	0.831 (0.108)
≥1 Prevalent vertebral fracture(s), No. (%)	177 (21.5)	188 (22.9)	220 (26.9)
≥1 Prior nonvertebral fracture(s), No. (%) ^b	248 (30.1)	266 (32.4)	240 (29.3)
No history of prior fracture, No. (%)	305 (37.0)	307 (37.4)	308 (37.7)

^a Body mass index is calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

^b Assessed within the last 5 years based on fractures that occurred prior to visit 3 (day 1 of study). Excludes fractures of the spine, sternum, patella, toes, fingers, skull, and facial bones.

表 5

	Study Participants With Fracture, No. (%) ^a			Abaloparatide vs Placebo			Abaloparatide vs Teriparatide			Teriparatide vs Placebo		
	Abaloparatide (n = 824)	Placebo (n = 821)	Teriparatide (n = 818)	RD (95% CI) ^b	HR (95% CI) ^c	P Value ^d	RD (95% CI) ^b	HR (95% CI) ^c	P Value ^d	RD (95% CI) ^b	HR (95% CI) ^c	P Value ^d
Primary End Point												
New vertebral fracture	4 (0.6)	30 (4.2)	6 (0.8)	-3.64 (-5.42 to -2.10)	RR, 0.14 (0.05 to 0.39) ^e	<.001				-3.38 (-5.18 to -1.80)	RR, 0.20 (0.08 to 0.47) ^e	<.001
Secondary End Point												
Nonvertebral fracture	18 (2.7)	33 (4.7)	24 (3.3)	-2.01 (-4.02 to -0.00)	0.57 (0.32 to 1.00)	.049	-0.55 (-2.34 to 1.24)	0.79 (0.43 to 1.45)	.44	-1.46 (-3.50 to 0.58)	0.72 (0.42 to 1.22)	.22
Exploratory End Points												
Major osteoporotic fracture	10 (1.5)	34 (6.2)	23 (3.1)	-4.73 (-8.07 to -1.40)	0.30 (0.15 to 0.61)	<.001	-1.65 (-3.18 to -0.11)	0.45 (0.21 to 0.95)	.03	-3.09 (-6.53 to 0.36)	0.67 (0.39 to 1.14)	.14
Clinical fracture	27 (4.0)	49 (8.3)	35 (4.8)	-4.24 (-7.93 to -0.54)	0.57 (0.35 to 0.91)	.02	-0.73 (-2.89 to 1.43)	0.81 (0.49 to 1.33)	.40	-3.51 (-7.22 to 0.21)	0.71 (0.46 to 1.09)	.11

Abbreviations: HR, hazard ratio; RD, risk difference.

^a The percentage of new vertebral fractures was calculated using the modified intent-to-treat population at 18 months (placebo, n = 711; abaloparatide, n = 690; teriparatide, n = 717). The percentage of nonvertebral, major osteoporotic, and clinical fractures was cumulative Kaplan-Meier estimates using the intent-to-treat population at 19 months (the entire observational period including 18 months of treatment plus 1 month of follow-up).

^b The 95% CI for RD for new vertebral fractures was calculated using the Newcombe method¹⁹; 95% CIs for RDs for nonvertebral, major osteoporotic,

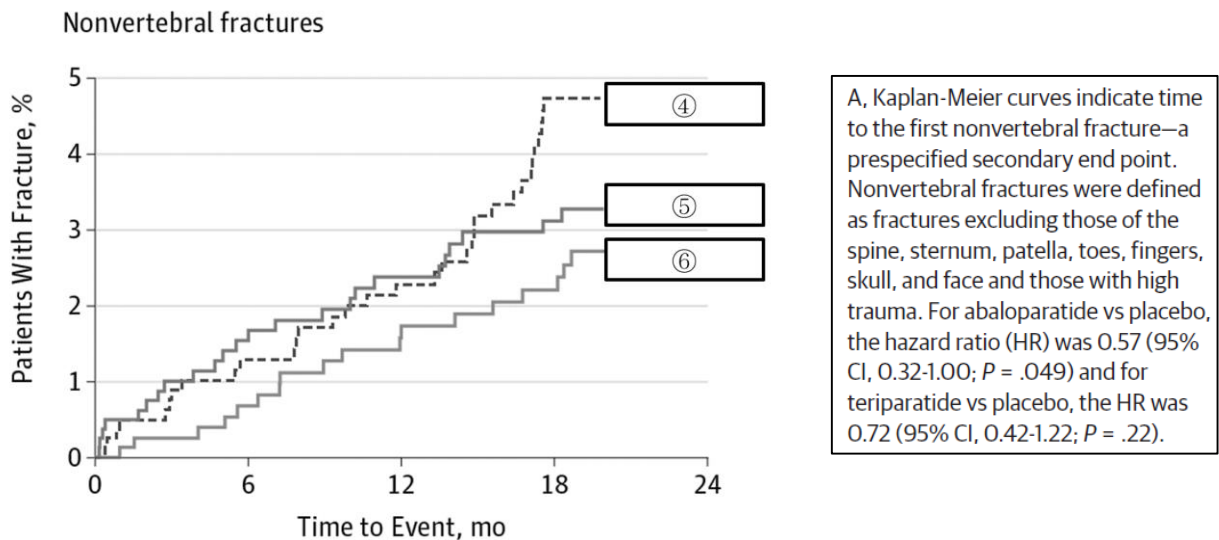
and clinical fractures were calculated using the normal approximation with difference in Kaplan-Meier estimates and standard error by Greenwood.²⁰

^c Values are reported as HR (95% CI) unless otherwise indicated.

^d P values for new vertebral fractures were derived using the Fisher exact test. P values for nonvertebral, major osteoporotic, and clinical fractures were calculated using the log-rank test.

^e Values comparing abaloparatide vs placebo, abaloparatide vs teriparatide, and teriparatide vs placebo are reported as relative risks (95% CIs) for new vertebral fractures.

図 3



(引用元: Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. JAMA 316:722-33, 2016)

- (1) ①～③にあてはまる最も適切な用語を答えなさい。
- (2) 図 3 の線④～⑥に対応する介入群として適切な組み合わせを、表を参考に、ア～カの記号で 1 つ答えなさい。

ア. ④ テリパラチド	⑤ アバロパラチド	⑥ プラセボ
イ. ④ テリパラチド	⑤ プラセボ	⑥ アバロパラチド
ウ. ④ アバロパラチド	⑤ テリパラチド	⑥ プラセボ
エ. ④ アバロパラチド	⑤ プラセボ	⑥ テリパラチド
オ. ④ プラセボ	⑤ テリパラチド	⑥ アバロパラチド
カ. ④ プラセボ	⑤ アバロパラチド	⑥ テリパラチド

- (3) 血中 PTH 値は、慢性腎臓病の進行状況を把握する際に有用な検査項目である。慢性腎臓病に伴って骨・ミネラル代謝に異常が生じるメカニズムを、以下の用語をすべて用いて 120 字程度で説明しなさい。

<用語> リン、石灰化、ビタミン D