

2025 年度

慶應義塾大学大学院薬学研究科

薬科学専攻 前期博士課程（修士課程）

入学試験問題

（専門科目）

- 注意 1. 専門科目は下記の3系です。
〔有機化学系〕〔物理・分析系〕〔生命・生物系〕
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。

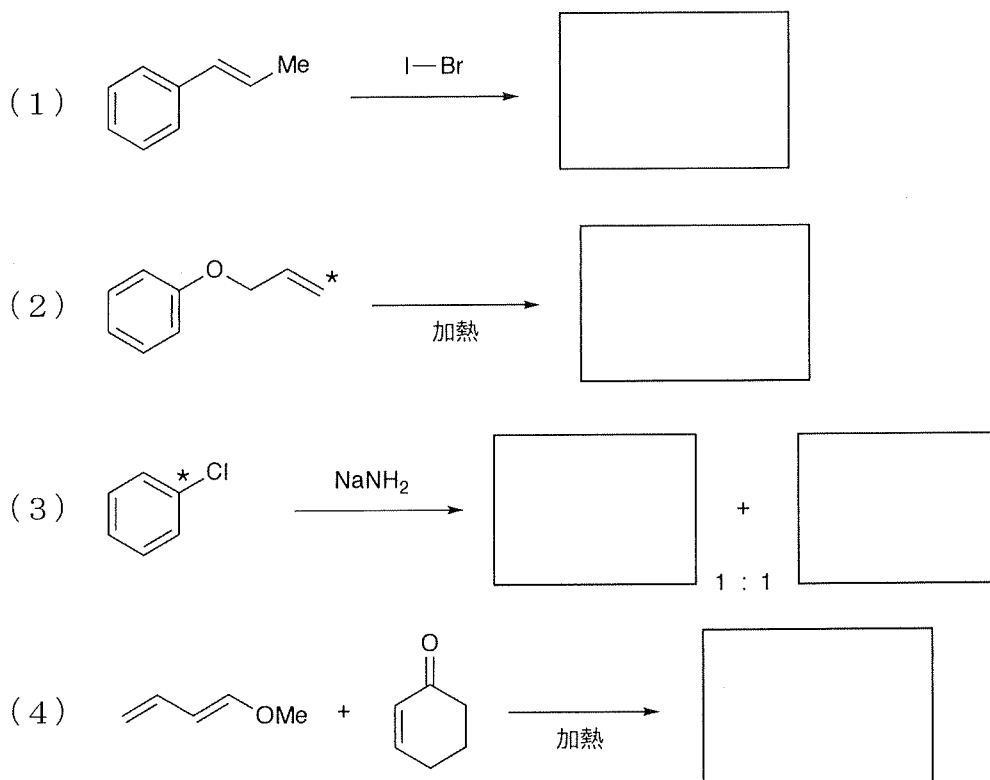
《指示があるまでひらかないでください》

〔 I 〕 有機化学系

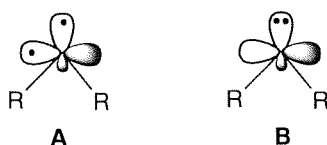
以下の 1.~3. に答えなさい。なお、すべての問題について、日本語または英語で解答しなさい。

1. 以下の問 1~問 3 に答えなさい。

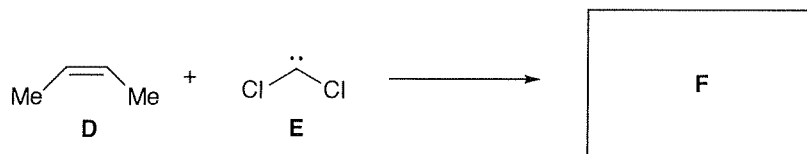
問 1 以下の反応式 (1) ~ (4) に示す 内に最も適切と思われる生成物の構造を描きなさい。(1)、(4) については立体化学がわかるように示すこと。また (2)、(3) については生成物内の ^{13}C 標識 (*) の位置を示すこと。



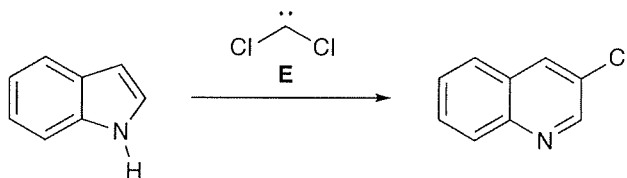
問 2 カルベン [carbene] は、最外殻電子数 [valence electrons] 6 個でオクテット則 [octet rule] を満たしていない炭素を持つ不安定中間体として知られている。カルベンには、不対電子 [unpaired electron] をそれぞれの軌道に有する構造 **A** と、非共有電子対 [lone pair electrons] と空軌道をもつ構造 **B** の二つの電子状態が存在し、それぞれの安定性は置換基 R によって変化する。



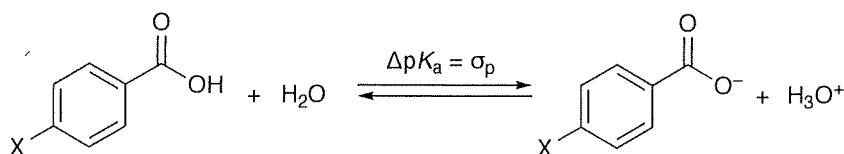
- (1) 置換基 **R** に **F** や **Cl** などのハロゲンやアルコキシ基、アミノ基を持つとき、構造 **B** は、構造 **A** よりも大きく安定化される。その理由を記しなさい。
- (2) アルケン **D** とジクロロカルベン **E** を反応させた際に得られると予想される生成物 **F** の構造を立体化学がわかるように示しなさい。



- (3) (2) の反応の結果をもとに、以下の式の反応機構を示しなさい。

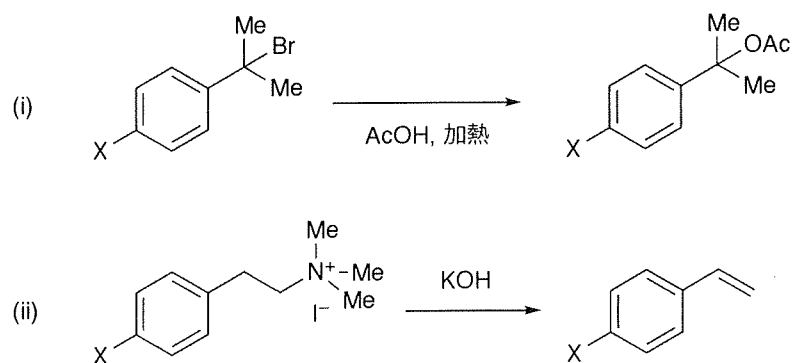


問 3 置換基の電子供与性/求引性 [electron donating/withdrawing ability] を評価する指標の一つに、Hammett の置換基定数 σ_p がある。この数値は安息香酸と置換安息香酸の水中での酸解離定数 pK_a の差 ΔpK_a により定義されている。下表の数値をもとに、問いに答えなさい。



置換基 X	Hammett σ_p
OMe	-0.27
F	0.06
Cl	0.23
CF ₃	0.54

- (1) 電気陰性度 [electronegativity] のより大きいフッ素が塩素より小さな σ_p 値を有する理由を記しなさい。
- (2) 以下の (i) および (ii) の反応では、無置換 ($X = H$) の基質と、置換基を芳香環のパラ位に導入した基質の相対反応速度 (k_X/k_H) の対数を縦軸に、置換基定数 σ_p を横軸にとり、プロットすると良い直線関係がみられた。それぞれの反応における直線の傾きが正か負か、または傾きが無いかを示し、そのようになる理由を簡潔に記しなさい。

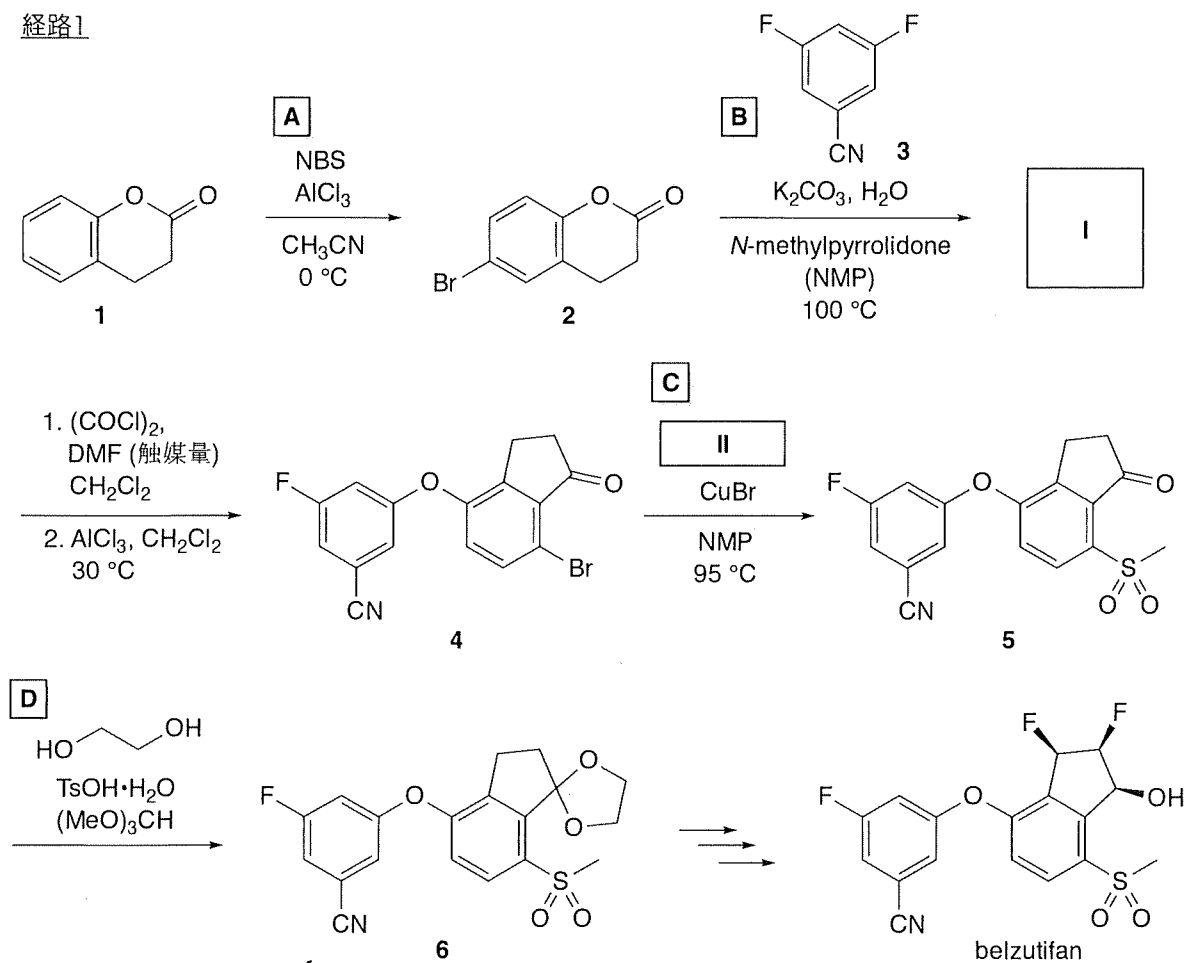


(以下余白)

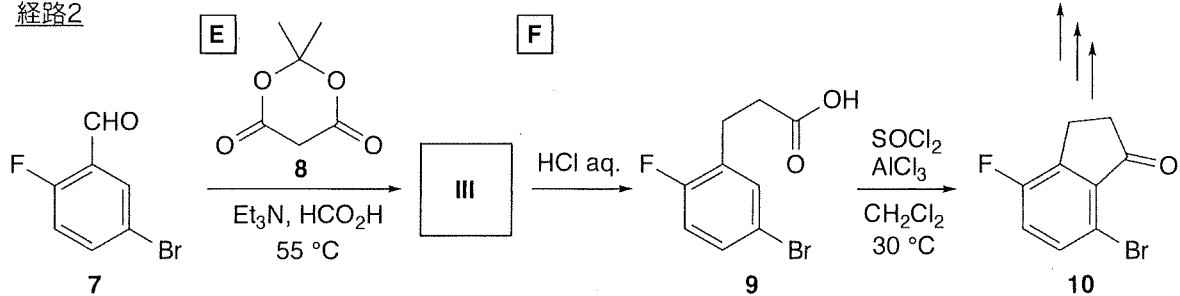
2. 腎細胞がん治療薬である belzutifan の合成経路を 2 例示した。

以下の問 1～問 6 に答えなさい。

経路 1



経路 2



問 1 反応 A において、位置選択的にブロモ化が起こる理由を説明しなさい。

問 2 反応 B で得られる生成物 I の構造式を、スキーム中の構造式にならって描きなさい。

問 3 反応 **B** に用いられる *N*-methylpyrrolidone (NMP) 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、NMP の溶媒特性として適切な記述を以下のア～エから一つ選びなさい。さらに、同様の特性を有する溶媒を一例挙げ、その名称を記しなさい。

ア) プロトン性極性溶媒

イ) プロトン性無極性溶媒

ウ) 非プロトン性極性溶媒

エ) 非プロトン性無極性溶媒

問 4 反応 **C** に用いられる含硫黄試薬 **II** の名称として適切なものを、以下のア～エから一つ選びなさい。また、その試薬中の硫黄の価数、生成物 **5** の硫黄の価数を答えなさい。

ア) sodium methanesulfonate

イ) sodium methansulfinate

ウ) sodium methanesulfenate

エ) sodium methanethiolate

問 5 反応 **D** において、 $(\text{MeO})_3\text{CH}$ の名称を記し、その役割を説明しなさい。

問 6 反応 **E** を起点とする経路 **2** は、安価大量合成が可能な代替合成経路である。 Et_3N と HCO_2H を溶媒かつ反応促進剤とする化合物 **7** と **8** の Knoevenagel (ノーベナーゲル) 縮合、続く HCO_2H を水素源とする還元反応により中間体 **III** が得られる。中間体 **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に関する問に答えなさい。なお、化合物 A~D には、水素原子・炭素原子・窒素原子・酸素原子以外の原子は含まれず、含まれる窒素原子は最大で 1 個である。また、不斉炭素原子や二重結合の存在によって生じる立体異性体は区別しない。

必要に応じて次の原子量を用いること。H = 1, C = 12, N = 14, O = 16

問 1 アルカロイド [alkaloid] は窒素原子を含む二次代謝産物の総称である。アルカロイドをその生合成過程によって分類したとき、含まれる窒素原子がアミノ酸に由来し、生合成過程においてアミノ酸の (ア) を伴うものを真正アルカロイドという。一方、窒素原子はアミノ酸に由来するが、生合成過程においてアミノ酸の (ア) を伴わないものを不完全アルカロイドという。また、窒素原子が直接的にはアミノ酸に由来しないものを (イ) という。

- (1) 文章中の (ア)・(イ) にあてはまる語をそれぞれ記しなさい。
- (2) 真正アルカロイドの基本骨格や窒素原子の由来となるアミノ酸を 3 つ挙げなさい。

問 2 水素・炭素・酸素・窒素・硫黄・ハロゲン原子から構成される有機化合物の化学構造を推定する際に、その整数分子量から得られる情報として「窒素ルール」 [nitrogen rule] がある。窒素ルールとは何か説明しなさい。

問 3 クスノキ科植物より 3 種の化合物 A, B, C が得られた。また、化合物 A と B を混合して適切な酸触媒下で加熱すると、植物内で起こるアルカロイドの生合成過程と類似した化学反応が起こり、化合物 C が得られた。以下に記す化合物 A, B, C の分子量と ^1H NMR スペクトルデータをもとに、化合物 A, B, C の化学構造をそれぞれ推測し描きなさい。

化合物 A (分子量 150) : ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.69 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H).

化合物 B (分子量 165) : ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.88* (br.s, 2H), 3.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).

化合物 C (分子量 297) : ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.35* (br.s, 1H), 4.05 (dd, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08-3.17 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 2.72 (dd, $J = 12.4, 9.6$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 12.4, 3.8$ Hz, 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。

- 問 4 マオウ科植物より得られた化合物 D の分子量と ^1H NMR スペクトルデータを以下に記す。化合物 D の化学構造を推測し描きなさい。

化合物 D (分子量 165) : ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.19-7.38 (m, 5H), 4.73 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.53* (br.s, 1H), 2.85 (qd, $J = 6.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.22* (br.s, 1H), 0.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

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。

(以下余白)

〔Ⅱ〕物理・分析系

以下の 1.~3.に答えなさい。なお、すべての問題について、日本語または英語で解答しなさい。

1. 以下の問 1、問 2 に答えなさい。

問 1 以下の文章を読んで、次の設問 (1) ~ (3) に答えなさい。ただし、設問はすべて 25°C、1 気圧とし、リン酸 [phosphoric acid] の pK_{a1} 、 pK_{a2} 、 pK_{a3} の値は、それぞれ 2.15、7.20、12.35 とする。また、計算に必要であれば以下の値を用いなさい。 $\log_{10} 2 = 0.301$ 、 $\log_{10} 3 = 0.477$ 、 $\log_{10} 7 = 0.845$

リン酸二水素ナトリウム [sodium dihydrogenphosphate] (①) g と、リン酸水素二ナトリウム [disodium hydrogenphosphate] (②) g を量り取り、全量が 1.00 L になるように精製水に溶解することで、pH が 7.20 となる 0.100 mol/L リン酸塩緩衝液を調製した。この溶液をよく攪拌しながら、①0.100 mol/L の NaOH 水溶液を徐々に加えた。②リン酸の第二(③)に達するのは、NaOH 水溶液を (④) L 加えたときであり、その前後で溶液の pH は急激に変化した。

- (1) ①~④に当てはまる適切な語句または数値を答えなさい。ただし、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムの分子量はそれぞれ 120、142 とし、数値は有効数字 3 桁 [3 significant figures] で答えること。
- (2) 下線部①について、0.100 mol/L の NaOH 水溶液を 0.250 L 加えたときの溶液の pH を有効数字 3 桁で答えなさい。また、計算過程も記しなさい。
- (3) 下線部②における pH を有効数字 3 桁で計算過程も記して答えなさい。また、このときの溶液中のリン酸二水素イオン (H_2PO_4^-) の濃度が、リン酸水素イオン (HPO_4^{2-}) の濃度の 1% 未満 [less than 1%] となることを数式を用いて示しなさい。

(以下余白)

問 2 以下の文章および図に関する設問 (1) ~ (2) に答えなさい。

基底一重項状態 (S_0) にある分子が光を吸収すると、より高いエネルギー準位 [energy level] である励起一重項状態 (S_1) に遷移する。さらに、 S_1 から励起三重項状態 (T_1) に遷移することを (①) という。また、それぞれの状態には、(②) 量子数 ν に応じたエネルギー準位が存在する。より高い (②) エネルギーが溶媒などとの衝突によって散逸し、 $\nu=0$ の状態へと遷移する過程を (②) 緩和という。このように、発光を伴わないエネルギーの放出過程を (③) という。一方、発光を伴うエネルギー放出過程には、 S_1 から S_0 への遷移である (④) や、 T_1 から S_0 への遷移である (⑤) があり、⑤ 後者の方が寿命が (⑥)。なお、(⑤) は、一般に試料を (⑦) して検出する。

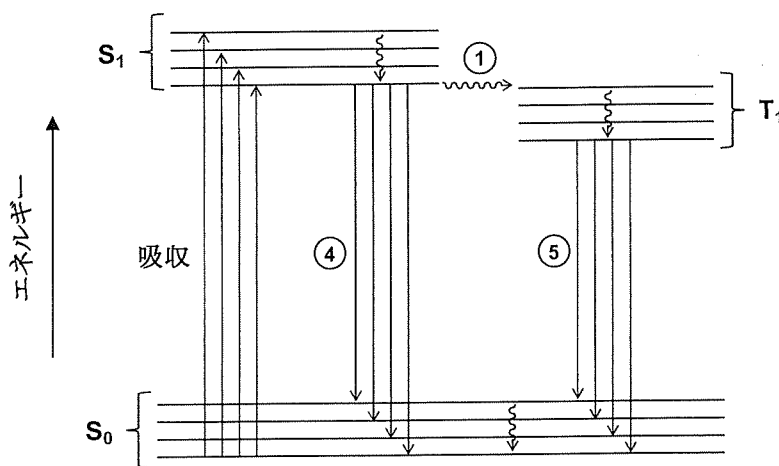


図 分子の励起と緩和過程におけるエネルギー準位間の遷移

(1) ①~⑦に当てはまる適切な語句を下記の語群から選び、記号で答えなさい。

<語群>

- a) π - π^* 遷移 [π - π^* transition] b) 垂直遷移 [vertical transition]
- c) 無放射遷移 [nonradiative transition] d) 禁制遷移 [forbidden transition]
- e) 振動 [vibration] f) スピン [spin] g) 蛍光 [fluorescence]
- h) 化学発光 [chemiluminescence] i) リン光 [phosphorescence]
- j) 消光 [quenching] k) 内部転換 [internal conversion]
- l) 重原子効果 [heavy-atom effect] m) 項間交差 [intersystem crossing]
- n) ストークスシフト (Stokes shift) o) 短い p) 長い
- q) 加熱 r) 冷却 s) 燃焼

(2) 下線部①の理由を 20 字程度 [about 10 words in English] で説明しなさい。

2. 以下の図についての問 1～問 6 に答えなさい。

①ベンゼン [benzene] とトルエン [toluene] を混合した場合、2つの溶液は混ざり合い、二成分系の相平衡 [phase equilibrium] として考えることができる。また、ベンゼンとトルエンの溶液は、理想溶液 [ideal solution] とみなすことができる。理想溶液とは、混合した物質のすべての (①) が等しいと仮定した溶液である。一方、3つの溶液を混合した三成分系の相平衡では、相律 [phase rule] における自由度は、相の数を P としたとき、(②: 式) と表される。したがって、三成分が均一に混ざり合ったときの自由度は (③) となり、② (③) つの (④: 示量性・示強性) 状態関数により、すべての平衡状態を表すことができる。

水とサリチル酸メチル [methyl salicylate]、イソプロパノール [isopropanol] の3つの液体の三成分混合系の状態図が、温度と圧力が一定の条件下で、下図のように三角座標を用いて表すことができるとする。図中の I は 2 相領域であり、II は 1 相領域である。一方、正三角形の頂点は各成分の純物質の状態を表している。辺 AB、BC、CA 上の点は、それぞれ A と B、B と C、C と A の 2 成分の混合組成を表す。また、三成分系の組成は、正三角形の内側の一点で表される。このように、三角座標を用いて、③各成分の質量% [mass%] と相の数を表すことができる。また、実験により求められる BFEH の相互溶解度曲線は (⑤) 曲線という。この曲線上で表される組成の混合物のうち、分離する 2 相の液量が等しく、かつ組成が等しい点は (⑥) という。

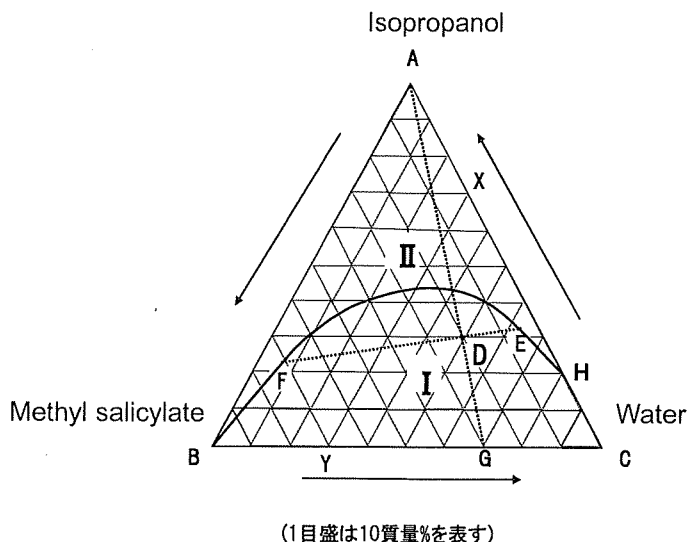


図 水—サリチル酸メチル—イソプロパノール系の状態図

問 1 (①) ～ (⑥) に当てはまる適切な語句、式、数字を書きなさい。
ただし、④に当てはまる語句は () 内から選択して書きなさい。

問 2 下線部①について、次の問 i)、ii) に答えなさい。

4.0 mol のベンゼンと 6.0 mol のトルエンを混ぜた混合液を作製した。なお、純粋なベンゼンとトルエンの蒸気圧は 20°C でそれぞれ 10.0 kPa と 3.0 kPa とし、混合液中のベンゼンとトルエンのモル分率は変化しないものとする。

i) 20°C にて、外圧を下げることによってこの溶液を沸騰させた。沸騰が始まったときの外圧の圧力を求めなさい。計算過程も記しなさい。

ii) i) のとき、蒸気中の各成分のモル分率を求めなさい。解答は計算過程も記し、有効数字 2 桁で答えなさい。

問 3 下線部②について、水—サリチル酸メチル—イソプロパノール系の三成分系の平衡状態を表すための状態関数をすべて書きなさい。

問 4 下線部③について、点 D と点 X の各成分の質量比 (水 : サリチル酸メチル : イソプロパノール) をそれぞれ答えなさい。ただし、点 D は直線 AG と FE の交点である。

問 5 水とサリチル酸メチル、イソプロパノールのうちの 2 成分の組み合わせで、すべての混合比において均一に混合できる溶液の組み合わせをすべて答えなさい。

問 6 図中の点 D の混合物にイソプロパノールを加えていくと、2 相から 1 相になる。解答用紙に三角座標を描き、この 1 相になるときの 3 成分の組成を表す点を矢印で示しなさい。また、このときの水とサリチル酸メチルの質量比 (水 : サリチル酸メチル) を答えなさい。

(以下余白)

3. 以下の問 1～問 6 に答えなさい。

ヨウ素 [iodine] は、ヨウ素デンプン反応や消毒液として一般に知られるとともに、原子炉内などで製造した放射性ヨウ素 [radioactive iodine] は、医学などの分野で利用されている。単体のヨウ素は常温、常圧では主に (①) であるが、(②) 性がある。そのため、放射性ヨウ素で標識されたヨウ化ナトリウム [sodium iodide] 溶液が入ったバイアル瓶を開封する場合には、注射器を用いて (③) 状のヨウ素を取り除くことにより汚染事故 [contamination accident] を防止する。

ヨウ素にはいくつかの放射性同位体 [radioisotope] がある。その中で ^{123}I は半減期 13.2 時間で ア 壊変し、159 keV の イ 線を放出する核種であり、 ウ での甲状腺機能の診断に用いられている。 ^{123}I の製造には ^{124}Te エ ^{123}I 反応や $^{124}\text{Xe}(p, 2n)^{123}\text{Cs}$ 反応などが利用される。また、① ^{125}I は半減期 59.4 日で ア 壊変し、35.5 keV の イ 線を放出する。クロラミン T を用いて オ 残基を ^{125}I で標識したタンパク質は、ラジオイムノアッセイに利用されている。一方、 ^{131}I は カ 壊変後、大部分は直ちに イ 線を放出し、 キ の安定同位体になる。 ^{131}I の ク 線は② がんの治療に、 ^{131}I の イ 線はがんの診断に利用されている。このような治療と診断を同時に行うがん医療は、 ケ と呼ばれている。

問 1 文中の (①) ～ (③) にあてはまる語句を下記の語群から選び、記号で答えなさい。

<語群> 1) 気体 2) 液体 3) 固体 4) 凝集 5) 昇華 6) 気化 7) 凝固

問 2 ア ～ ケ に当てはまる適切な語句を書きなさい。

問 3 下線部①について、10 MBq の ^{125}I の重量 (g) を有効数字 3 桁で求めなさい。ただし、アボガドロ定数は 6.0×10^{23} とし、計算過程も含めて解答用紙に記しなさい。

問 4 下線部②について、近年、 ^{225}Ac 標識薬剤による α 線を用いたがん治療が注目されている。がん治療における α 線の特徴について、下記の語句すべてを用いて 60 字程度 [about 40 words in English] で説明しなさい。

透過率・飛程・DNA
[penetration rate, range, DNA]

問 5 窓面直径 10 cm の GM 管式サーベイメータ [survey meter] を用いて、管理区域から持ち出したい物の ^{131}I の表面汚染を 1 分間測定したところ、4,800 カウント [counts] であった。次に、3 分間バックグラウンド [background] を測定したところ、900 カウントであった。正味の計数率 (cpm : count per minute) を標準偏差を付けて求めなさい。計算過程も含めて解答用紙に記しなさい。

問 6 ^{131}I の場合、汚染放射能の表面汚染密度 (As) が $4 \text{ Bq} \cdot \text{cm}^{-2}$ 以上であると管理区域から物を持ち出しができないが、問 5 の測定において管理区域からの物の持ち出しが可能か判定する必要がある。機器効率 (ε_d) を 0.6、線源効率 (ε_s) を 0.4 とし、問 5 のときの As ($\text{Bq} \cdot \text{cm}^{-2}$) を有効数字 3 桁で求めなさい。ただし、 As を求めるにあたり、 n 、 n_B 、 W 、 ε_d 、 ε_s を用いて下記の式を完成させた上で、計算過程も含めて解答用紙に記しなさい。

$$As = (\square - \square) \div (\square \times \square \times \square)$$

n : カウント値 (s^{-1})

n_B : バックグラウンドのカウント値 (s^{-1})

W : 検出器の窓面積 (cm^2)

ε_d : 機器効率 (検出器に入射した放射線が計測される割合)

ε_s : 線源効率 (放出された放射線のうち、表面から放出される割合)

(以下余白)

〔Ⅲ〕 生命・生物系

以下の 1.～3.に答えなさい。なお、すべての問題について、日本語または英語で解答しなさい。

1. 以下の問に答えなさい。

問 細胞内小器官 [organelle] およびタンパク質 [protein] に関する次の設問 (1)～(4) に答えなさい。

真核細胞には様々な細胞内小器官が存在し、それぞれ固有の役割を持っている。例えば ^aミトコンドリア [mitochondria] では、電子伝達系 [electron transport chain] により内膜に (①) 勾配が形成され、これを駆動力に ^bATP 合成が行われる。この一連の反応を (②) と呼ぶ。また、傷害を受けた機能不全ミトコンドリアは ^cオートファジー [autophagy] の経路により最終的にリソソーム [lysosome] を介して分解されることが知られている。小胞体 [ER] は多くの細胞で最も大きな表面積をもつ細胞内小器官である。構造的に大きく 2 種類に大別され、(③) では主に分泌タンパク質や膜タンパク質の合成が、(④) では主に脂質代謝、カルシウム貯蔵が行われている。各細胞内小器官には異なるタンパク質が局在することにより多彩な機能を発揮しており、多くの場合、タンパク質中の (⑤) 配列により局在が規定されている。また、タンパク質は翻訳後修飾 [post translational modification] によりその機能が維持、制御されている。例えばリン酸化 [phosphorylation] は、主にセリン残基、(⑥) 残基、(⑦) 残基のヒドロキシ基に起こる修飾であり、シグナル伝達をはじめとする様々な細胞機能の調節を担っている。ジスルフィド [disulfide] 結合形成は (⑧) 残基の (⑨) 基に起こる修飾であり、主に分泌タンパク質や小胞体内腔タンパク質に見られ、タンパク質の立体構造の形成や維持に重要な役割を担っている。

- (1) ①～⑨に当てはまる最も適切な語句を答えなさい。⑥～⑧はアミノ酸の構造式 [chemical structure] を合わせて示しなさい。ただし、立体構造は問わない。また、⑥、⑦の順序は問わない。

(以下余白)

- (2) 下線部 a に関して、ミトコンドリアの構造 [structure] と起源 [origin] について以下の語句を全て用いて日本語 150～200 文字程度または英語 80 words 程度 [about 80 words in English] で説明しなさい。

[日本語解答用の語句]

クリステ、好気性細菌、DNA、膜間腔、マトリックス

[英語解答用の語句]

cristae, aerobic bacteria, DNA, intermembrane space, matrix

- (3) 下線部 b に関して、細胞質 [cytosol] で行われる ATP 合成について、好气的条件 [aerobic condition] と嫌气的条件 [anaerobic condition] における違いに言及して日本語 100～150 文字程度または英語 40 words 程度で説明しなさい。

(以下余白)

- (4) 下線部 c について、オートファジーに関わる新規因子を同定する目的で実験を行い、以下の結果を得た。

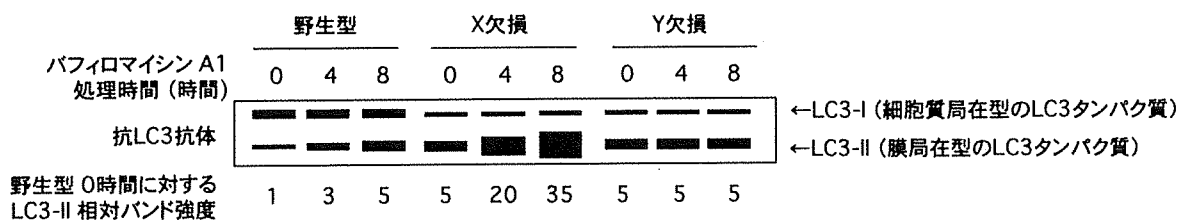
実験 1

ヒト [human] 細胞株 A に対し、CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノムワイドスクリーニング [genome wide screening] を実施し、定常状態のオートファジーに変化のある細胞株として、遺伝子 X 欠損細胞 [gene X-deficient cells]、および遺伝子 Y 欠損細胞を 1 株ずつ得た。

実験 2

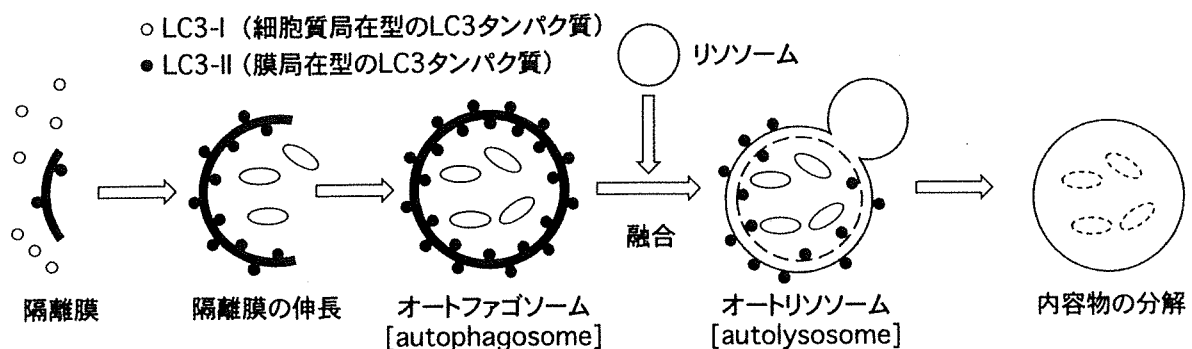
野生型細胞、X 欠損細胞、Y 欠損細胞について、バフィロマイシン A1 [bafilomycin A1] を 0、4、8 時間処理したのち細胞ライセート [lysate] を調製し、抗 LC3 抗体を用いてウエスタンブロッティング [western blotting] を行い以下の結果を得た。ただし、バフィロマイシン A1 は V-ATPase の特異的な阻害剤であり、リソソームの酸性化を阻害する。

【ウエスタンブロッティングの結果】



- * オートファジー経路の概略は以下に示す。
- * LC3 はオートファゴソーム [autophagosome] 上に集積するタンパク質である。
細胞質局在型を LC3-I、膜局在型を LC3-II と呼び、ウエスタンブロッティングにより区別できる。

【オートファジー経路の概略】



上記の実験結果から考えられる遺伝子 X と遺伝子 Y のオートファジーに対する機能について、それぞれ理由とともに日本語 250～300 字程度または英語 100 words 程度で述べなさい。

(以下余白)

2. 以下の問 1～問 3 に答えなさい。

問 1 細胞内の DNA、RNA、およびタンパク質合成に関する以下の文章を読み、文章中の①～⑩に当てはまる最も適切な語句を答えなさい。

「DNA 上の遺伝情報は mRNA へと写し取られ、タンパク質へ変換される」という、生物学における遺伝情報の流れを示す基本的な概念を (①) という。1950 年代にフランシス・クリック [Francis Crick] によって提唱されたこの概念は、時代とともに、その機構が解明されてきている。(①) の最初にあるのが遺伝子 DNA とその複製である。二重らせん構造を持つ DNA は、(②) の働きにより半保存的に複製され、鋳型 DNA [template DNA] が生成される。DNA 複製は、複製方向に向かうリーディング鎖と、反対方向に向かう (③) 鎖によって DNA 合成が進む。DNA 合成は、鋳型 DNA に対して (④) 方向に進行する。細胞がタンパク質合成を行う際、まず、鋳型 DNA の遺伝情報をもとに mRNA が作られるが、この機構を転写 [transcription] という。転写は (⑤) の働きにより、鋳型 DNA 上において、RNA の合成が (⑥) 方向に促進する。真核生物では、まず、mRNA 前駆体が形成される。その後、mRNA 前駆体から (⑦) が切り取られ、エキソン同士が連結される (⑧) を経て、mRNA が作られる。mRNA は RNA 編集と呼ばれる転写後修飾を受けたりした後、核膜孔から細胞質に出て (⑨) と複合体を形成する。一方、(⑧) によって切り取られる非コード RNA には、RNA 自身が触媒を持つリボザイムとして働くものがある。RNA には多彩な機能があり、二本鎖 RNA と相補的な配列をもつ mRNA が分解される遺伝子抑制機構である RNA 干渉などは、創薬標的としても注目されている。

(⑨) で mRNA の配列に対して、それぞれの配列に合わせた tRNA を介し、アミノ酸が順番につながりタンパク質が合成される。この過程を翻訳 [translation] と呼ぶ。翻訳では、mRNA の開始点である ATG からタンパク質合成が開始され、1 つのアミノ酸配列に適合した 3 つの mRNA 塩基である (⑩) に従ってアミノ酸をつなげていき、終止 (⑩) で終了する。その後、アミノ酸配列に従って立体構造が形成されることでタンパク質として機能する。

(以下、余白)

問 2 ヒト細胞における DNA 合成酵素は、鋳型鎖に対して不正確に DNA を合成することがある。例えば、鋳型 DNA 鎖に対し、一つ以上のヌクレオチドが DNA 配列に追加される場合、または、一つ以上のヌクレオチドが DNA 配列から欠落する場合がある。これらは、挿入または欠失変異と呼ばれる。遺伝子内に挿入または欠失変異が生じてアミノ酸の読み枠がずれると、変異タンパク質が発生する。下記のアミノ酸表を参考にし、一塩基の挿入または欠失変異が生じている変異体には、どのような塩基変化が生じているかを日本語 100～150 文字程度または英語 50 words 程度で説明せよ。

野生型 [wildtype] のアミノ酸配列：MVRSGNKAADVLC・・・

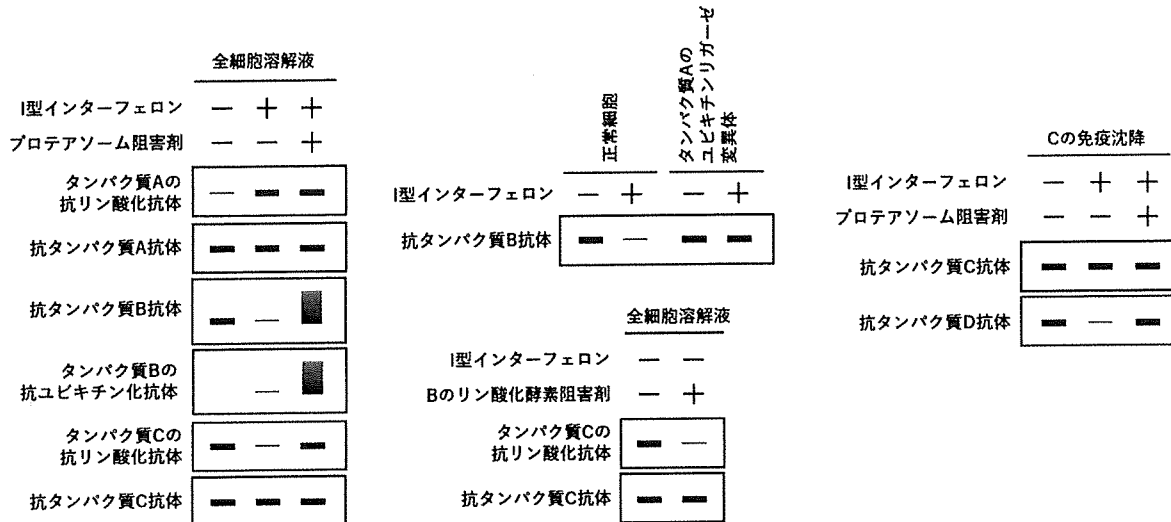
(DNA:5'-ATG GTG CGG TCG GGG AAT AAG GCA GCT GTT GTG CTG TGT-3')

変異体 [mutant] のアミノ酸配列：MVRSGNKAADVSAV・・・

		2 番目の核酸					
		U	C	A	G		
1 番目の核酸	U	UUU フェニルアラニン [Phenylalanine] (F)	UCU セリン [Serine] (S)	UAU チロシン [Tyrosine] (T)	UGU システイン [Cysteine] (C)	3 番目の核酸	U C A G
		UUC	UCC	UAC	UGC		
		UUA ロイシン [Leucine] (L)	UCA	UAA 停止	UGA 停止		
	C	UUG	UCG	UAG	UGG トリプトファン [Tryptophan] (W)		
		CUU	CCU	CAU ヒスチジン [Histidine] (H)	CGU		
		CUC ロイシン [Leucine] (L)	CCC	CAC	CGC アルギニン [Arginine] (R)		
		CUA	CCA	CAA グルタミン [Glutamine] (Q)	CGA		
	A	CUG	CCG	CAG	CGG		
		AUU	ACU	AAU アスパラギン [Asparagine] (N)	AGU セリン [Serine] (S)		
		AUC イソロイシン [Isoleucine] (I)	ACC	AAC	AGC		
		AUA	ACA	AAA リジン [Lysine] (L)	AGA アルギニン [Arginine] (R)		
	G	AUG メチオニン [Methionine] (M)	ACG	AAG	AGG		
		GUU	GCU	GAU アスパラギン酸 [Aspartate] (D)	GGU グリシン [Glycine] (G)		
		GUC バリン [Valine] (V)	GCC	GAC	GGC		
		GUA	GCA	GAA グルタミン酸 [Glutamate] (E)	GGA		
		GUG	GCG	GAG	GGG		

(以下、余白)

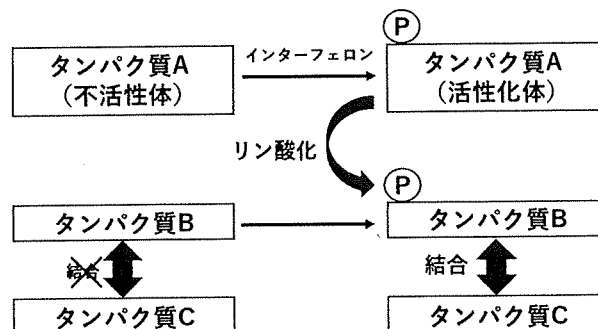
問3 タンパク質の翻訳後修飾はその活性化や機能を制御する。下記のウェスタンブロッティングの結果から、I型インターフェロン処理後、タンパク質A～Dがどのような翻訳後修飾を受けて制御されているのか、モデル図を作成し、さらにその制御機構について日本語 150～300 文字程度または英語 60 words 程度で説明せよ。モデル図は、下記の作成例を参考にせよ。



注釈：

1. タンパク質AはBのユビキチンリガーゼであり、タンパク質Aは表記以外のリン酸化酵素によってリン酸化される部位を有する。
2. タンパク質BはCのリン酸化酵素である。
3. タンパク質CとDは酵素活性を持たない。
4. タンパク質Cのリン酸化に対して脱リン酸化のターンオーバーは早いことを前提とする。

モデル図の作成例



(以下、余白)

3. 以下の問 1～問 3 に答えなさい。

問 1 血球細胞の分化に関する次の設問 (1) ～ (2) に答えなさい。

胎児肝に存在していた (①) 細胞は、生後、一次リンパ組織である骨髄に移動し、(②) 系共通前駆細胞 [common (②) progenitor] または (③) 系共通前駆細胞 [common (③) progenitor] に分化する。(②) 系共通前駆細胞からは、好中球などの顆粒球や、マクロファージ、樹状細胞、マスト細胞などが分化する。一方、(③) 系共通前駆細胞からは、T 細胞、B 細胞、(④) 細胞が分化する。

$\alpha\beta$ 型 T 細胞の分化過程では、骨髄から (⑤) へ移動した T 前駆細胞は、その後 a クローン毎に異なる T 細胞受容体 (TCR) を発現するようになる。新しくできた TCR は (⑤) 上皮細胞が発現する (⑥) -MHC 分子複合体と相互作用できるかどうか検査され、相互作用できる機能的な TCR を持ったクローンのみが生存シグナル [survival signal] を受け取る。この過程は (⑦) と呼ばれる。一方、(⑥) -MHC 分子複合体と強く結合しすぎるクローンは末梢組織で自己免疫応答 [autoimmune response] を起こす可能性があるため、アポトーシス [apoptosis] を起こして除去される。この過程は (⑧) と呼ばれる。結果的に、適度な強さで (⑥) -MHC 分子複合体と結合する T 細胞クローンのみが生存し、成熟して末梢循環に入る。

- (1) 文章中の①～⑧に当てはまる最も適切な語句で答えなさい。
- (2) 下線部 a の過程において TCR の多様性 [diversity] を増加させる仕組みを、以下の用語のうち 3 つを用いて、日本語で 80～100 字程度、または英語で 40 words 程度で説明しなさい。

[日本語解答用用語]

RNA 編集、V (D) J 遺伝子、共刺激因子、クラススイッチ、組み合わせ、結合部、体細胞高頻度突然変異、胚中心反応

[英語解答用用語]

RNA editing, V(D)J genes, co-stimulatory factor, class switch, combinations, junctions, somatic hypermutation, germinal center reaction

(以下余白)

問 2 T 細胞の移植に関する 2 つの実験の記述を読み、以下の間に答えなさい。

実験 1. レシピエント [recipient] であるヌードマウス [nude mouse] に、野生型マウス [wild-type mouse] の脾臓 [spleen] 由来の T 細胞集団から Treg 細胞を除去した T 細胞集団を移入した。

実験 2. レシピエントである野生型マウスに、野生型マウスの脾臓由来の T 細胞集団から Treg 細胞を除去した T 細胞集団を移入した。

なお、ヌードマウスは胸腺形成 [thymus organogenesis] に関わる遺伝子を欠損しているものの、それ以外の遺伝的背景は実験に用いた野生型と同じである。そのため、野生型およびヌードマウスに移植した T 細胞集団はすぐに排除されることはなく、一部のクローンは細胞増殖しながらそれぞれのレシピエントの体内に留まる。また 2 つの実験において、移植直後には同数の T 細胞が体内に存在する。実験に用いたマウスはいずれも specific pathogen-free (SPF) 条件下で維持されており、感染性微生物への暴露は無いものとする。

実験 1 と実験 2 を行った後、マウスを経過観察した際に、レシピエントが示す症状を予想し、その理由を含めて日本語 100～120 字程度、または英語 40 words 程度で述べなさい。

問 3 19 世紀後半にパスツール研究所のジュール・ボルデ [Jules Bordet] が実施した下記の実験に関する記述を読み、(1) ～ (2) に答えなさい。

実験 1: コレラ [cholera] 菌と、コレラ菌に特異的な抗体を含む抗血清 [antiserum] を 37°C でインキュベートすると溶菌反応 [bacteriolysis] が認められた。

実験 2: コレラ菌に特異的な抗体を含む抗血清を 56°C でインキュベートした後、コレラ菌とともに 37°C でインキュベートすると溶菌反応は認められなかった。

- (1) 実験 1 で溶菌反応が認められ、実験 2 で溶菌反応が認められなかった理由を日本語 60～70 字程度、または英語 30 words 程度で簡潔に答えなさい。
- (2) この実験結果に基づき、現在では、ウシ [bovine] 胎児血清を細胞培養液に加える前に、56°C でインキュベートして非働化 [heat inactivation] を行う。その理由について日本語 50～70 字程度、英語 30 words 程度で簡潔に答えなさい。