

平成24年度岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
博士前期課程 薬学基礎科目試験問題

1群（有機化学群）

P 1～P 2 有機化学

P 3 医薬化学

P 4～P 5 生薬学・天然物化学

2群（物理化学群）

P 6 物理化学

P 7 分析化学

P 8 薬剤学

3群（生命科学群）

P 9～P 10 生物化学（2題）

P 11 薬効解析学（薬理学）および生理学

P 12～P 13 微生物学（感染症治療学）および生体防御機能学（免疫学）

P 14 衛生薬学

答案作成上の注意

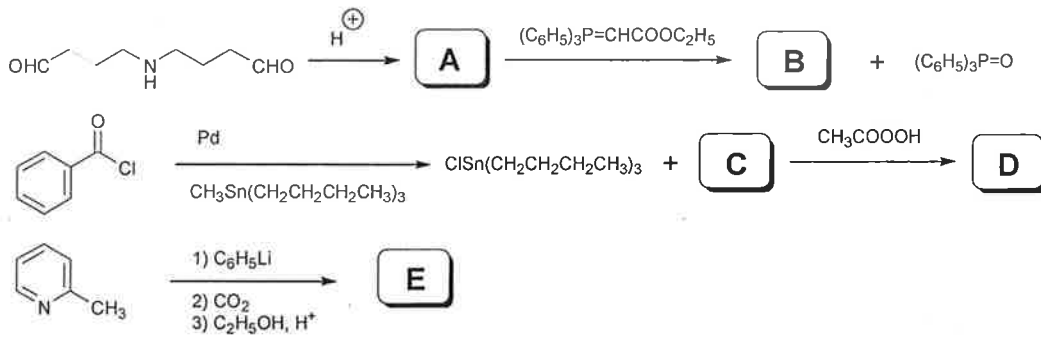
1. 薬学基礎科目は11題（生物化学2題を含む）のうち、最低2群から5題を選択してください。
2. 解答用紙に【受験科目名】及び【受験番号】を記入してください。  
解答は科目毎に別の解答用紙に書いてください。
3. 問題冊子は持ち帰ってください。

# 有機化学群・有機化学

## 第1問

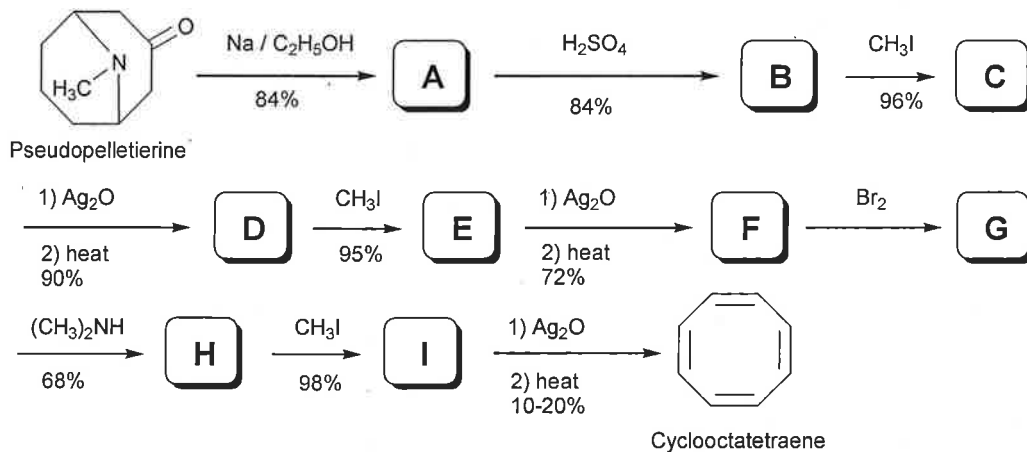
以下の問1の**ア**～**ウ**には、オクテット則を満足するルイス構造式(形式電荷を含む)を、問2の**A**～**E**には、主反応成績体の構造式を記せ。

問1 **ア** 水の共役酸 **イ** 硝酸の共役塩基 **ウ** 三フッ化ホウ素ジメチルエーテル錯体  
問2



## 第2問

以下の反応は、1911年に Willstätter によって達成された、天然物 (pseudopelletierine) からの cyclooctatetraene の合成法である。問1～5に答えよ。



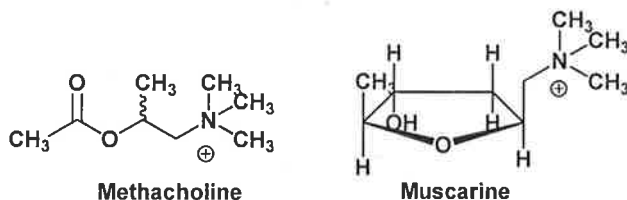
- 問1 化合物Aを与える反応で用いられた試薬は、現在では、 $\text{NaBH}_4$  で代用できる。化合物Aの構造式を記せ。
- 問2 化合物Bの構造を記せ。
- 問3 化合物D, F, および cyclooctatetraene が得られる反応に共通する反応名を記せ。
- 問4 化合物Gは、化合物Fの共役トリエン部位への選択的な 1,6 臭素付加体である。本反応が選択的に進行する理由を熱力学的な観点から記せ。
- 問5 臭素と cyclooctatetraene との反応は、付加生成物を与えた。この実験事実から、cyclooctatetraene の芳香族性について記せ。

## 有機化学群・医薬化学

### 第1問

以下の問1~3に答えよ。

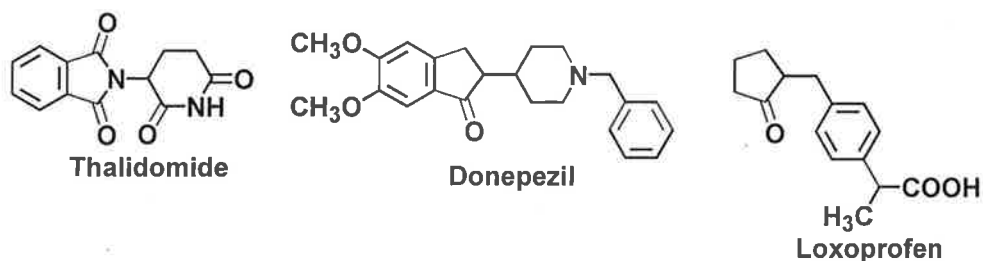
- 問1 メタコリンは、ムスカリン様作動薬である。メタコリンには、一対のエナンチオマーが存在する。各エナンチオマーの立体構造を、*RS*配置を明記して記せ。
- 問2 いずれのエナンチオマーがよりムスカリン作動活性が強いと考えられるか。ムスカリンの構造と比較して記せ。
- 問3 メタコリンは、アセチルコリンの生体内での不安定性の克服を目指して創製された化合物である。メタコリンの安定性がアセチルコリンのそれよりも向上する理由について記せ。



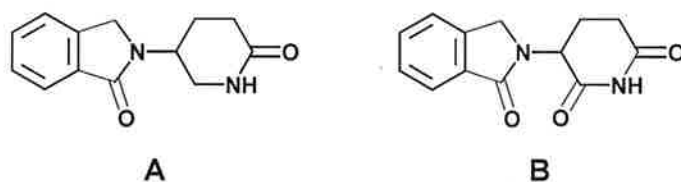
### 第2問

以下の問1~2に答えよ。

- 問1 以下に示す3種の医薬品は、いずれもラセミ体で販売されている。その理由として、生体内で容易にラセミ化(あるいはエピメリ化)を起すためとされている。この現象を、構造上の特徴をふまえて、化学的に記せ。



- 問2 以下に示すサリドマイドおよびその誘導体(A, B)について、生体内でラセミ化が起り易い順について理由を添えて記せ。



## 有機化学群・生薬学・天然物化学

### 第1問

次の文章を読み、以下の問1～6に答えよ。

学名(ラテン名)として① *Papaver somniferum* と呼ばれる植物は、薬用資源として重要である。② 本植物の未熟果に傷をつけることによって分泌される物質をかきとって得られる生薬には、多様な③ ベンジルイソキノリンアルカロイドやその関連化合物が成分として含まれる。その中の④ 主要成分の一つとされる化合物は、塩酸塩などとして鎮痛薬として利用されるが、麻薬として法的な規制を受ける。他方、止瀉作用も持つため、この作用に基づく副作用が問題となる場合がある。この化合物の水酸基の一つがメチル化されたコデインも成分として含まれ、コデインの⑤ 分子内の二重結合1個が飽和して得られる半合成の化合物とともに、リン酸塩として鎮咳薬とされる。

問1 下線部①に該当する植物の科名は次のどれか、記号で示せ。

ア ミカン科    イ キンボウゲ科    ウ キョウチクトウ科    エ ケシ科

問2 下線部②で示される生薬名を記せ。

問3 下線部③で示される化合物群は次のどれから生合成されるか、次のうちで最も適当なものを記号で示せ。

ア トリプトファン    イ オルニチン    ウ グルタミン酸    エ チロシン

問4 下線部④について、この文章の記述に適合する化合物の構造を構造式群から選び、その記号および化合物の名称を記せ。

問5 下線部④をリード化合物として開発された化合物は非麻薬性の合成鎮痛薬とされる。この化合物を構造式群から選び、その記号および化合物の名称を記せ。

問6 下線部⑤に相当する化合物を構造式群から選び、その記号および化合物の名称を記せ。

### 第2問

次の文章を読み、以下の問1～4に答えよ。

植物中でイソペンテニルニリン酸(IPP)を生合成する主要な経路は二つあり、その一つは化合

物 I を経て生合成される。他方, 1-デオキシ-D-キシルロース-5-リン酸から化合物 II を経て IPP を生合成する経路も知られている。IPP は異性化してジメチルアリルニリン酸 (DMAPP) となるが, この DMAPP と IPP とから, ゲラニルニリン酸 (GPP) が形成される。

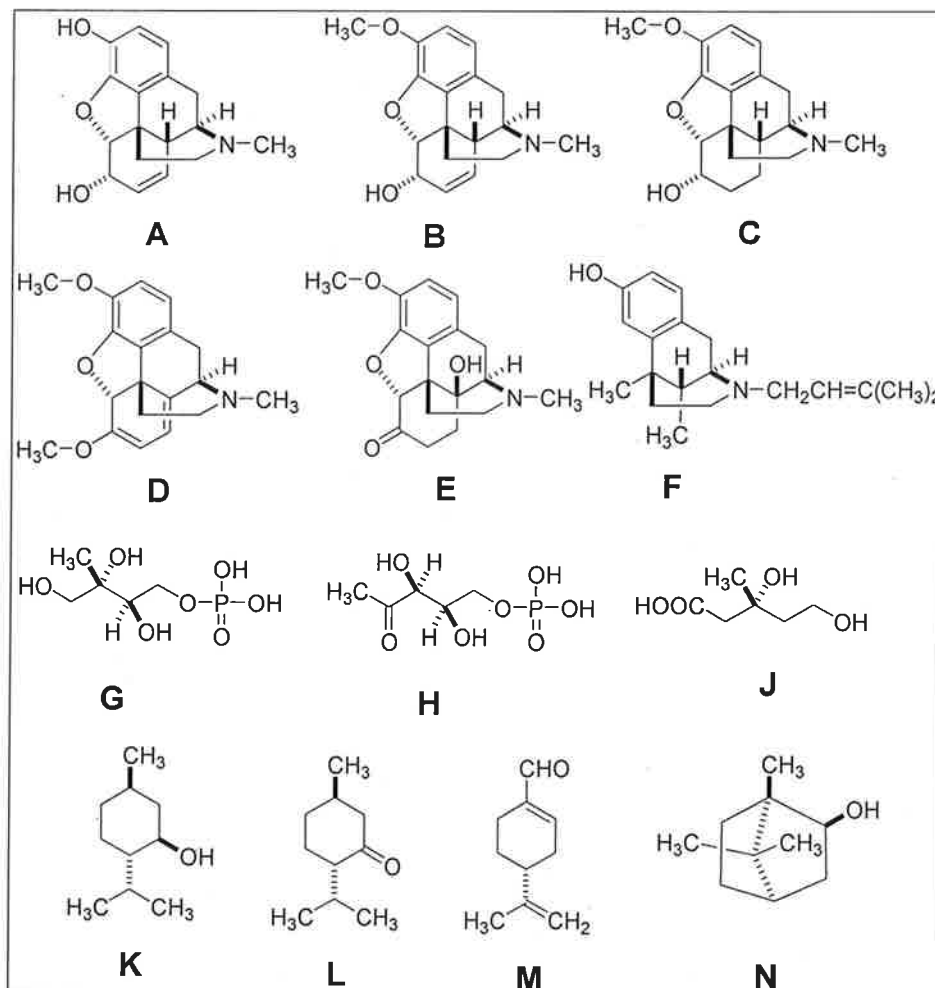
問1 化合物 I および化合物 II の構造を構造式群から選び, 記号で記せ。また, それぞれの名称を化合物 I と化合物 II を区別して記せ。

問2 *l*-メントールは GPP から炭素数の増減なしで形成される。この *l*-メントールのように, GPP から炭素数の増減なしで形成される化合物の総称 (化合物群名) を記せ。

問3 *l*-メントールの構造を構造式群から選び, 記号で記せ。

問4 *l*-メントールは何個の不斉炭素を有するか, またその立体異性体は *l*-メントール自身を除いて何種類あるかを記せ。

【構造式群】



## 物理化学群・物理化学

### 第1問

次の文章を読み、以下の問1～2に答えよ。

化学反応  $aA + bB$  (反応系)  $\rightarrow cC + dD$  (生成系) に伴うギブズエネルギー変化 $\Delta G^0$ は、この化学反応の平衡定数を  $K$  とすると (1)式  と記述できる。また、ギブズエネルギー変化 $\Delta G^0$ はエンタルピー変化 $\Delta H^0$  とエントロピー変化 $\Delta S^0$ との間に (2)式  の関係がある。(1)式と(2)式を組み合わせると、平衡定数の温度依存性を示すファンツホッフの式が得られる。ただし、気体定数は  $R$ 、絶対温度は  $T$  とせよ。

問1 (1)式と(2)式の  内に入る適切な式を記せ。

問2 平衡定数の温度依存性を示すファンツホッフの式を記せ。

### 第2問

ショウノウの融点は  $178^\circ\text{C}$  である。 $0.50\text{ g}$  のショウノウに  $0.019\text{ g}$  のナフタレン(分子量: 128)を加えて融解混和したものの融点は  $166^\circ\text{C}$  であった。以下の問1～3に答えよ。

問1 ショウノウ中のナフタレンの質量モル濃度( $\text{mol kg}^{-1}$ )を有効数字2桁で答えよ。

問2 ショウノウのモル凝固点降下定数  $K_f$  ( $\text{K kg mol}^{-1}$ )を有効数字2桁で答えよ。

問3  $0.40\text{ g}$  のショウノウに  $0.024\text{ g}$  の有機化合物 A を加えて融解混和したものの融点は  $162^\circ\text{C}$  であった。A の分子量を有効数字2桁で答えよ。

## 物理化学群・分析化学

### 第1問

水に難溶性の電解質  $\text{MX}_2$  では、微量の  $\text{MX}_2$  が水に溶け、次式の溶解平衡が成立する。



$\text{MX}_2$  の溶解度積および溶解度に関して、以下の問1～2について答えよ。

問1  $\text{MX}_2$  の溶解度積  $K_{\text{sp}}$  を  $\text{M}^{2+}$  と  $\text{X}^-$  のモル濃度を用いて記せ。ただし、 $\text{M}^{2+}$  と  $\text{X}^-$  のモル濃度は、それぞれ  $[\text{M}^{2+}]$  および  $[\text{X}^-]$  とせよ。

問2  $\text{MX}_2$  の溶解度を  $S$  (mol/L) としたとき、 $\text{MX}_2$  の溶解度積  $K_{\text{sp}}$  と溶解度  $S$  との間で成り立つ関係式を記せ。

### 第2問

以下の問1～2について答えよ。

問1 0.010 mol/L 酢酸の pH を有効数字 2 桁で答えよ。ただし、酢酸の  $\text{p}K_{\text{a}}$  は 4.8 とせよ。

問2 0.010 mol/L 酢酸 100 mL に 0.010 mol/L 酢酸ナトリウム 200 mL を加えたときの pH を有効数字 2 桁で答えよ。ただし、 $\log 2 = 0.30$  とせよ。



## 物理化学群・薬剤学

弱酸性薬物 A は  $pK_a$  が 5.0 で、分子形の溶解度が 0.01 mol/L である。また、イオン形は pH に依存せず、すべて水に溶解するものとする。以下の問1～2に答えよ。

**問1** 薬物 A の結晶 0.11 mol を希塩酸 1 L に懸濁し、さらに塩基性薬物 B の結晶を少量ずつ添加・溶解し、溶液の pH を変化させた。以下の(1)～(4)に mol/L 単位で答えよ。ただし、塩基性薬物 B は速やかに溶解し、薬物 A との直接的な相互作用はないものとする。また、薬物 A の溶解による体積変化や塩基性薬物 B の添加による体積変化は無視する。

- (1) pH 5 のときの薬物 A の分子形のモル濃度およびイオン形のモル濃度を答えよ。
- (2) pH 5 での薬物 A の溶解度を答えよ。
- (3) pH 6 のときの薬物 A の分子形のモル濃度およびイオン形のモル濃度を答えよ。
- (4) pH 6 での薬物 A の溶解度を答えよ。

**問2** 薬物 A を緩衝液に溶解させ、pH 5 と pH 8 の 2 種類の溶液(いずれも 0.001 mol/L)を調製した。これらの溶液を用いて、薬物 A の小腸粘膜透過実験を行ったとき、どちらの溶液で、より高い膜透過性が観察され则认为られるか、理由とともに記せ。ただし、薬物 A の小腸粘膜透過は、受動拡散により起こるものとする。

## 生命科学群・生物化学 1

遺伝暗号の同定と蛋白質の生合成について述べた下記の文章に関して、以下の問1～5について答えよ。

DNA 配列に書き込まれている遺伝情報は mRNA に転写された後、リボソームで蛋白質の合成に使われる。①DNA から蛋白質への一方向的な遺伝情報の流れは分子生物学の初期においての非常に重要な発見であった。ガモフは DNA が4種の塩基の配列であるのに対して蛋白質中のアミノ酸は 20 種類あるので、遺伝暗号は3つの塩基が一組になってアミノ酸を記述しているものと推定した。ニーレンバーグらはコドンとアミノ酸の対応関係を明らかにするために、次の実験を行った。

大腸菌破碎液を超遠心で細胞膜等を取り除いて細胞質スーブを単離した。これを②透析した後、マグネシウム、20 種のアミノ酸、合成 RNA と各種ヌクレオチド(ATP, GTP, CTP, UTP)を加えて反応させた。この時、アミノ酸のうち1種類のみを放射標識した。その後、合成されたペプチドを酸不溶性画分としてフィルターで回収し、ペプチド合成量を測定した。③ポリウラシルからなる RNA を合成して用いたところ、ポリフェニルアラニンの生成が認められた。

問1 下線①を示す用語を記せ。

問2 下線②の透析細胞質スーブに含まれている蛋白質合成に必要な成分を5つ記せ。

問3 下線③の実験において、ニーレンバーグらは細胞質スーブに酵素処理を施している。この処理が必要な理由と用いた酵素を記せ。ただし、蛋白質の失活、開始コドンの問題はないものとする。

問4 大腸菌の開始コドンで使用されるアミノ酸を記せ。

問5 真核生物のリボソームは細胞質に存在するものと小胞体に結合しているものがある。小胞体のリボソームで合成されるタンパク質の代表例を記せ。

## 生命科学群・生物化学2

糖質の代謝およびそれに関連する以下の問1～問5について答えよ。

解糖系は（ア）的経路であり、グルコースを分解してエネルギーを獲得する経路である。解糖系の反応を触媒する酵素はすべて（イ）に存在する。解糖系は、1分子のグルコースが（ウ）分子の（エ）になる反応系であり、トータルで（オ）分子のATPが産生される。また、①2分子のNADHも生成し、ATP産生に利用される。この経路で生じた（エ）は、さまざまな生体成分の中間代謝物である（カ）に変換され、クエン酸回路に取り込まれる。

クエン酸回路は、（カ）がオキサロ酢酸と縮合してクエン酸を生じる反応で始まる。この回路のほとんどの反応は、ミトコンドリアの（キ）の中で起こる。クエン酸回路では、1分子の（カ）から1分子のGTP、3分子のNADHおよび1分子のFADH<sub>2</sub>が生成し、最後は（ク）として回路から出ていく。

この回路で生成したGTPは、末端のリン酸基がヌクレオシド二リン酸キナーゼによりADPに転移されATPに変換される。一方、②NADHとFADH<sub>2</sub>は、ミトコンドリアの内膜の電子伝達系により酸化され、その電子はチトクローム酸化酵素によりO<sub>2</sub>に渡されて、H<sub>2</sub>Oが生じる。この過程で生じたエネルギーを用いてATPが生成される。このATP生成を（ケ）といい、解糖系などによるATP産生と区別している。

問1 （ア）～（ケ）に適切な語句あるいは数字を記せ。

問2 下線①のNADHが、下線②のようにATPに変換されるためにはある輸送機構を利用しなければならない。その輸送機構の名称を二つ記せ。

問3 グルコースのみから構成され、エネルギー（ATP）産生のできる植物性及び動物性単純多糖類を一つずつあげ、それらの化学的および構造的特徴を答えよ。

問4 問3で挙げた単純多糖がグルコースまでに分解されるために必要な消化酵素をすべて記せ。

問5 解糖系あるいはクエン酸回路においてNADH及びFADH<sub>2</sub>が生成する。これらの前駆体となるビタミン名を記せ。

## 生命科学群・薬効解析学(薬理学)・生理学

次の文章を読み、下記の間1～間3に答えよ。

血中グルコース濃度はホルモンによって厳密にコントロールされている。この濃度が高くなると膵臓ランゲルハンス島の(ア)細胞から(イ)が分泌される。一方、低くなると(ウ)細胞から(エ)が分泌される。(イ)は分子内に二つの(オ)結合を有している。このホルモンが脂肪細胞や筋肉細胞などの標的蛋白質(受容体)に結合すると(カ)が活性化され、受容体のβサブユニットを含めた様々な蛋白質の(キ)残基がリン酸化される。特にグルコースの取り込み作用には、基質であるIRSのリン酸化に引き続く(ク)キナーゼの活性化が必須である。

問1 (ア)～(ク)に適切な語句あるいは数字を記せ。

問2 (イ)のおよその大きさ(分子量)と構造上の特性を電気泳動から確かめることとする。その際に、1)サブユニット毎に検出する場合、あるいは、2)構造を保持したまま検出する場合がある。それぞれ、どのような条件にすることで可能かを説明し、具体的な試薬名と使用する理由を記せ。

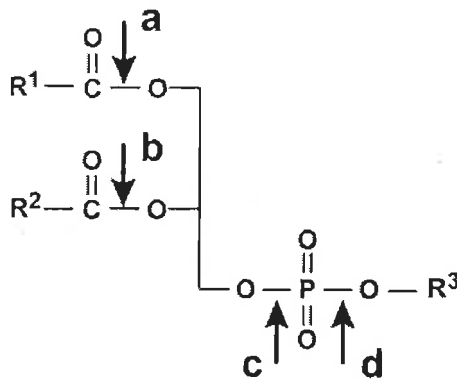
問3 (イ)は細胞増殖においても重要な働きを担っている。(イ)が低分子量 G タンパク質 Ras を介して、最終的に MAP キナーゼ(ERK)を活性化する情報伝達系を詳細に記せ。

生命科学群・微生物学(感染症治療学)・生体防御機能学(免疫学)

リン脂質に由来する生理活性物質に関する次の文を読み、以下の問1～問5に答えよ。

哺乳類の細胞において、リン脂質は細胞膜の構成因子であるだけでなく、細胞が刺激に反応して産生する生理活性物質の供給源でもある。下図はリン脂質の化学構造を模式的に表したものであり、様々な部位が酵素反応による加水分解の対象となる。例えば、T細胞が抗原提示を受けると、T細胞受容体下流の一連のシグナル伝達機構が活性化され、①リン脂質の一種である(ア)が酵素(イ)により加水分解され、(ウ)およびイノシトール 1,4,5-三リン酸(IP<sub>3</sub>)が生じる。IP<sub>3</sub>は小胞体に存在する受容体に結合し、小胞体からサイトゾルへとCa<sup>2+</sup>が遊離する。その後、形質膜上のカチオンチャンネルの一種が活性化し、細胞外からCa<sup>2+</sup>が流入する。サイトゾルにおけるCa<sup>2+</sup>濃度の増大は様々な応答を惹起するが、(エ)はCa<sup>2+</sup>が直接結合するセンサー分子の代表例で、Ca<sup>2+</sup>-(エ)依存性キナーゼをはじめとする種々の標的分子に作用する。T細胞の活性化応答では、サイトゾルのCa<sup>2+</sup>濃度の上昇に応じた転写因子NF-ATの活性化は極めて重要であり、IL-2を始めとする獲得免疫に重要なサイトカイン遺伝子が転写される。

一方、②加水分解酵素(オ)がリン脂質に作用すると、不飽和脂肪酸である(カ)が生じる。(カ)は酵素(キ)により速やかに代謝され、プロスタノイドが合成される。これには様々な種類があるが、炎症、発熱、痛み、血液凝固、分娩といった様々な生理応答に関与することが知られている。



問1 (ア)～(キ)に適切な語句を記せ。

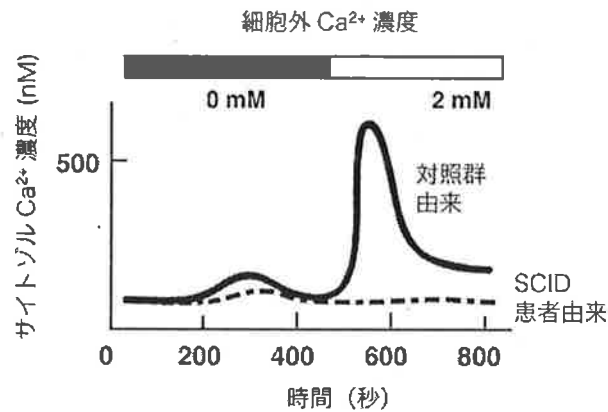
問2 下線部①の加水分解反応が図の a~d のどの位置で起こるかを記せ。

問3 下線部②の加水分解反応が図の a~d のどの位置で起こるかを記せ。

問4 (キ)の阻害剤は解熱鎮痛剤としてよく知られるが、阻害剤として作用する低分子化合物の

例を記せ。

問5 重症複合型免疫不全症(SCID: severe combined immunodeficiency)には、原因の異なる様々なものがある。下図のような活性化応答を示す T 細胞をもつ SCID 患者が重篤な免疫不全症となるメカニズムを記せ。



このグラフは、SCID の患者から T 細胞を単離し、T 細胞受容体刺激に対する細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  応答を経時的に調べた結果を示している。サイトゾルの  $\text{Ca}^{2+}$  濃度変化は蛍光指示薬 Fura-2/AM を用いてモニターし、T 細胞受容体の刺激(矢印)は細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  非存在下の条件で行い、その後細胞外の緩衝液に最終濃度 2 mM となるように  $\text{Ca}^{2+}$  を加えている。

## 生命科学群・衛生薬学

食品衛生に関する以下の問1～問4について答えよ。

問1 以下の(ア)～(オ)に適切な語句を記せ。

食品が成分変化を引き起こし、食用に耐えられなくなる現象を(ア)という。食品の成分の(イ)が微生物によって分解され、有害物質を生じる現象を(ウ)と呼ぶ。(ウ)を引き起こす細菌は食品によって異なるが、肉では *Bacillus* 属や *Pseudomonas* 属などが、加工食品では *Bacillus* 属や *Clostridium* 属などがあげられる。一方、脂質や(エ)などは化学的な反応による変化が主であり、これを(オ)という。(ア)のうち、微生物によって有機酸やアルコールなど有用な物質を生成する過程を発酵といい、(ウ)とは区別される。

問2 食品中のタンパク質の分解過程において生ずる様々な産物の中には、強い生理作用を示すものがある。細菌毒素や細菌の増殖が原因ではなく、こうした分解産物によって引き起こされる食中毒の名称を記せ。また、この食中毒の原因物質のもととなるアミノ酸名を記せ。

問3 *Bacillus* 属の細菌には病原性を有する細菌が含まれる。この菌の名前をあげ、その菌の特徴と引き起こされる疾病について記せ。

問4 食品中の油脂の酸化を防ぐために有効な方法を3つあげ、それぞれの原理を記せ。