

平成 28 年度岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
博士前期課程 第 1 回 薬学基礎科目試験問題

ページ

受験科目名

P 1 ~ P 6 ① 有機化学

P 7 ~ P10 ② 物理化学・分析化学

P11 ~ P14 ③ 生命科学I

P15 ~ P18 ④ 生命科学II

答 案 作 成 上 の 注 意

1. 問題冊子 1 冊 (18 ページ) , 解答用紙は 3 枚です。
2. 薬学基礎科目は①～④の科目のうち, 3 科目を選択してください。
3. 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。
4. 問題冊子は持ち帰ってください。

2016
Entrance Examination
For
The Master Course
Okayama University
Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Basic Pharmaceutical Subjects

Subject 1:	P 1 ~ P 6	Organic Chemistry
Subject 2:	P 7 ~ P10	Physical Chemistry and Analytical Chemistry
Subject 3:	P11 ~ P14	Life Science I
Subject 4:	P15 ~ P18	Life Science II

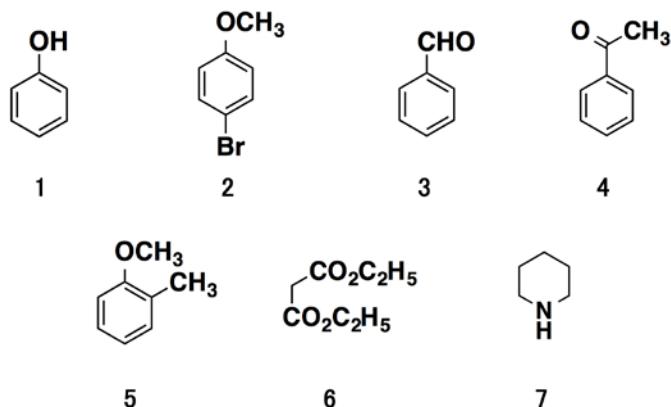
Instructions to international examinees:

- 1: There are one booklet and three answer sheets.
- 2: Answer three out of the four subjects **in English**.
- 3: Write your examinee number and your name on each answer sheet.
- 4: Write the subject name on each answer sheet.
- 5: Use a separate answer sheet for each subject. You may use both sides of the sheet.
- 6: You may take out this booklet.

①有機化学

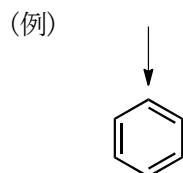
第1問

次の化合物 1～7 について以下の問1～問5に答えよ。



問1 化合物 1 の共鳴構造を全て記せ。

問2 化合物 2 をモノニトロ化するときの配向性（置換反応がおこる位置）を、下の例に従って矢印で記せ。



問3 化合物 3 と化合物 6 を化合物 7 の存在下、ベンゼン中で反応させると、化合物 8 が得られる。化合物 8 の構造式を記せ。

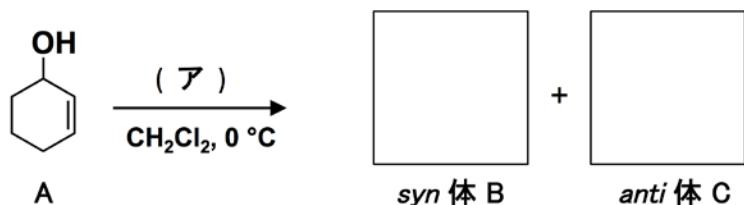
問4 化合物 4 と ホルムアルデヒドおよび化合物 7 を用いてエタノール中で反応させると、中間体のイオンの生成を経由して、化合物 9 を与える。中間体のイオンと化合物 9 の構造式をそれぞれ記せ。またこの反応名（人名反応）を記せ。

問5 化合物 5 と無水酢酸を塩化アルミニウム存在下、ジクロロメタン中で反応させると、化合物 10 が得られる。化合物 10 の構造式を記せ。なお化合物 10 の ¹H NMR スペクトルのデータは以下の通りである。

¹H NMR (CDCl₃) δ = 2.25 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.77 (d, 1H).

第2問

以下の反応式1と実験に関する以下の問1～問5に答えよ。



(反応式 1)

シクロヘキセノール（化合物 A）のジクロロメタン溶液を 0°C に冷却し、（ア）のジクロロメタン溶液を 1 時間で滴下した後、 0°C で 24 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を ①亜硫酸ナトリウム水溶液、②炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を減圧蒸留で精製して得られた 2,3-エポキシシクロヘキサノールの *syn* 体（化合物 B）/ *anti* 体（化合物 C）比は、96 : 4 となった。

問1 (ア) に適切な試薬を記せ。

問2 下線①ならびに②の操作の意義を、それぞれ記せ。

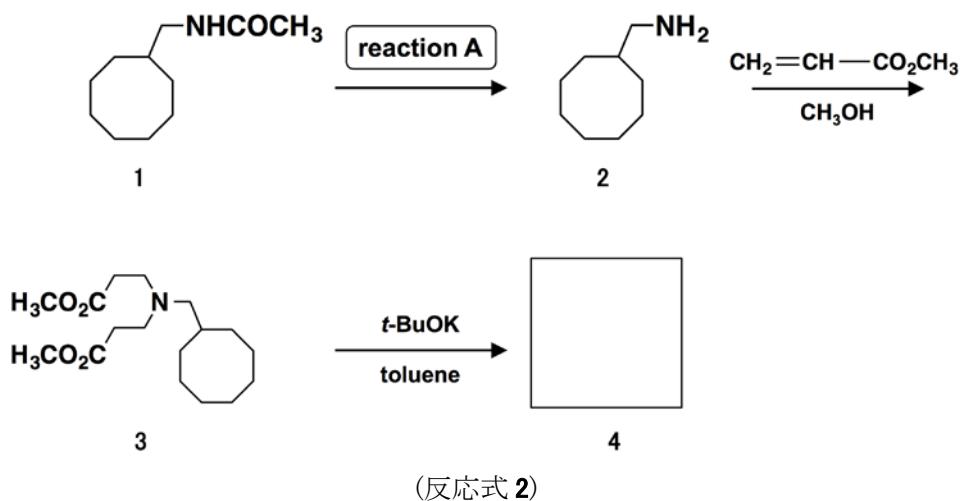
問3 化合物 B と C の構造式をそれぞれ記せ。

問4 2,3-エポキシシクロヘキサノールが生成する反応機構について、電子の流れを表す矢印を使って記せ。また *syn* 体の生成が優位となる理由を記せ。

問5 化合物 A の水酸基をトリメチルシリル基で保護した化合物を用いて同様の反応を行った場合、*syn* 付加ならびに *anti* 付加のどちらの生成が優位となるか記せ。またその理由も併せて記せ。

第3問

以下の反応式 2 は, opioid receptor-like 1 受容体アンタゴニストである化合物 4 の合成法である。以下の問1～問3に答えよ。



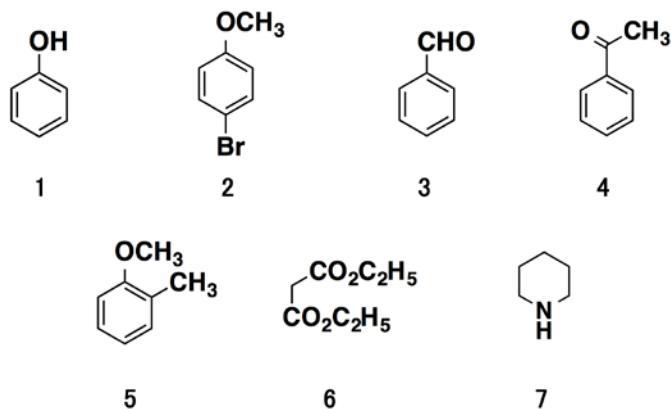
問1 reaction A に該当する反応条件 (用いる試薬等) を記せ。

問2 化合物 2 から化合物 3 へ至る反応機構を, 電子の流れを表す矢印を使って記すと共に, その反応名 (人名反応) を記せ。

問3 化合物 3 から化合物 4 への変換における反応名 (人名反応) を記すと共に, 化合物 4 の構造式を記せ。

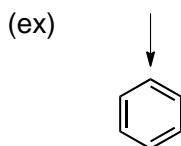
Organic Chemistry

1 Answer the following questions regarding the compounds described below.



(1) Draw all resonance structures of compound 1.

(2) Draw the orientation (the position of substitution reaction) as the example described below in case of the mononitration of compound 2.



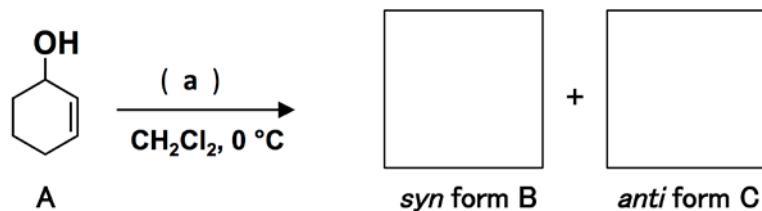
(3) Compound 8 is obtained from the reaction of compound 3 with compound 6 in the presence of compound 7 in benzene. Draw the structure of compound 8.

(4) Compound 9 is obtained from the reaction of compound 4 with formaldehyde in ethanol via the production of intermediate ion. Draw the structures of the intermediate ion and compound 9, respectively. Also, answer the name reaction of this reaction.

(5) Compound 10 is obtained from the reaction of compound 5 with acetic anhydride in the presence of AlCl_3 in dichloromethane. Draw the structure of compound 10. The data of ^1H NMR spectrum of compound 10 is written as below.

^1H NMR (CDCl_3) δ = 2.25 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.74 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.77 (d, 1H).

2 Answer the following questions regarding the scheme 1 and experimental.

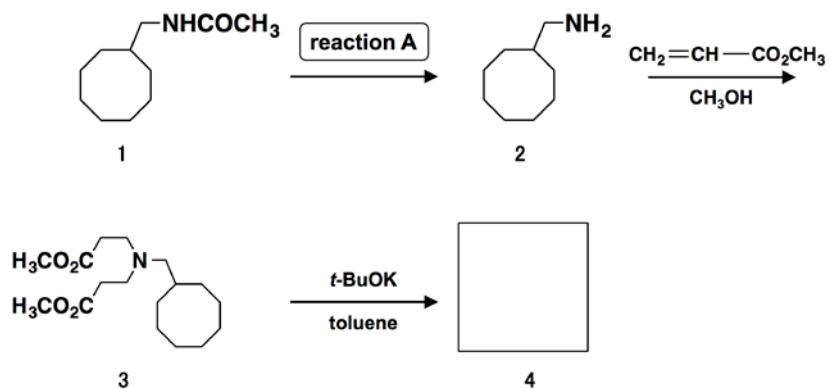


(Scheme 1)

A solution of cyclohexenol **A** in CH_2Cl_2 was cooled to 0°C . A solution of (**a**) in CH_2Cl_2 was added to a solution of cyclohexenol **A** in CH_2Cl_2 for an hour. The reaction was stirred at 0°C for 24 hours. The reaction solution was filtered under vacuum. The filtrate was washed with ① Na_2SO_3 , ② NaHCO_3 , and water, dried with MgSO_4 , and concentrated to afford the crude compound. The crude compound was then purified with distillation under reduced pressure to afford a **96 : 4** ratio of *syn* form **B** : *anti* form **C** of ③2,3-epoxycyclohexanol.

- (1) Answer the reagent for (**a**).
- (2) Explain the meanings of experimental manipulations regarding the underline ① and ②, respectively.
- (3) Draw the structures of *syn* form **B** and *anti* form **C**, respectively.
- (4) Draw the mechanism of this reaction regarding the underline ③ using arrow-pushing which describes electron movements. Also, explain why the production of *syn* form **B** was superior.
- (5) Which additional reaction of *syn* or *anti* is superior if compound **A** is a 3-trimethylsiloxy cyclohexene. Also, explain the reason chemically.

3 The following scheme 2 represents the synthetic route of compound 4, as the opioid receptor-like 1 (ORL-1) receptor antagonist. Answer the following question.



(Scheme 2)

(1) Answer the condition (the reagents used, etc.) for reaction A.

(2) The transformation from compound 2 to compound 3 is name reaction. Write the name of this reaction, and draw the mechanism of this reaction using arrow-pushing which describes electron movements.

(3) The transformation from compound 3 to compound 4 is name reaction. Write the name of this reaction, and draw the structure of the compound 4.

②物理化学・分析化学

第1問

物質 **A**(濃度 $[A]$)から、**2** つの一次反応により、物質 **B**(濃度 $[B]$)と物質 **C**(濃度 $[C]$)を生成する平行反応を考える。以下の問1～問4に答えよ。数式の導出過程、数値の計算過程も必ず解答用紙に記すこと。数値は単位も記し、有効数字は**2**桁で記すこと。 $\ln 2 = 0.69$, $\ln 3 = 1.1$ とする。なお、逆反応は考えなくて良い。

問1 物質 **A** から物質 **B** の反応(化学反応式 $\mathbf{A} \rightarrow \mathbf{B}$)の速度定数を k_1 、物質 **A** から物質 **C** の反応(化学反応式 $\mathbf{A} \rightarrow \mathbf{C}$)の速度定数を k_2 、時間を t とする。物質 **A** の減少速度($-d[A]/dt$)、物質 **B** の増加速度($d[B]/dt$)、物質 **C** の増加速度($d[C]/dt$)を数式で記せ。ただし、必要に応じて $[A]$, k_1 , k_2 を用いてよい。

問2 物質 **A** の初濃度を $[A]_0$ とし、物質 **B**、物質 **C** の初濃度を **0** とする。時間 t における濃度 $[A]$ を数式で記せ。ただし、必要に応じて $[A]_0$, k_1 , k_2 , t を用いてよい。

問3 時間 t における濃度 $[B]$ を数式で記せ。ただし、必要に応じて $[A]_0$, k_1 , k_2 , t を用いてよい。

問4 反応開始から **10** 分後、 $[A] = 0.30 \text{ mM}$, $[B] = 0.10 \text{ mM}$, $[C] = 0.20 \text{ mM}$ となった。速度定数 k_1 , k_2 を数値で記せ。

第2問

緩衝液に関する以下の間に答えよ。（計算問題においては計算の過程も必ず解答用紙に記すこと）

問1 H_2PO_4^- の酸・塩基としての性質を **Brønsted-Lowry** の定義に基いて記せ。

問2 **0.1 mol** NaH_2PO_4 と **0.01 mol** Na_2HPO_4 を秤取し、水に溶かして **1 L** として調製した緩衝液の **pH** を算出せよ。ただし、リン酸の酸解離定数は、**pKa₁ = 2.12**、**pKa₂ = 7.21** および **pKa₃ = 12.32** とする。

問3 **0.2 M** の酢酸ナトリウムと **0.2 M** の酢酸を含むように調製した **1 L** の緩衝液に **0.1 mol** の水酸化ナトリウムを添加した場合の **pH** を算出せよ。ただし、水酸化ナトリウムの添加による緩衝液の容積変化は無視できるものとする。酢酸の **pKa** は、**4.76** とし、必要があれば以下の数値を使用すること（**log 2 = 0.30**、**log 3 = 0.48**、**log 5 = 0.70**）。

Physical Chemistry and Analytical Chemistry

1

We consider two parallel first-order reactions from the substance **A** (its concentration, $[A]$) to the substance **B** (its concentration, $[B]$) and the substance **C** (its concentration, $[C]$). Answer the following questions. You must describe the processes to derive equations and to calculate numerical values on the answer sheet. Numerical values with units should be described with two significant digits. You can use $\ln 2 = 0.69$ and $\ln 3 = 1.1$, if needed. It is not necessary to consider their reverse reactions.

- (1) In these reactions, the rate constant of the reaction from **A** to **B** (its chemical equation, $\mathbf{A} \rightarrow \mathbf{B}$), the rate constant of the reaction from **A** to **C** (its chemical equation, $\mathbf{A} \rightarrow \mathbf{C}$), and the time are expressed as k_1 , k_2 , and t , respectively. Answer the equations showing the rate of the decrease in **A** ($-\frac{d[A]}{dt}$), the rate of the increase in **B** ($\frac{d[B]}{dt}$), and the rate of the increase in **C** ($\frac{d[C]}{dt}$). You can use $[A]$, k_1 , and k_2 , if needed.
- (2) Initial concentration of the substance **A** is $[A]_0$, whereas those of the substance **B** and **C** are **0**. Answer the equation showing the concentration $[A]$ at time t . You can use $[A]_0$, k_1 , k_2 , and t , if needed.
- (3) Answer the equation showing the concentration $[B]$ at time t . You can use $[A]_0$, k_1 , k_2 , and t , if needed.
- (4) The concentrations of the substances were changed to $[A] = 0.30 \text{ mM}$, $[B] = 0.10 \text{ mM}$, and $[C] = 0.20 \text{ mM}$, **10 min** after the start of the reactions. Answer the rate constants k_1 and k_2 as numerical values.

2

Answer the following questions about buffer solution. (You must describe the processes in calculation of numerical values on the answer sheet.)

- (1) Explain the properties of H_2PO_4^- as acid and base according to the Brønsted-Lowry definition.
- (2) Calculate the pH value of a buffer solution prepared by dissolving 0.1 mol NaH_2PO_4 and 0.01 mol Na_2HPO_4 into H_2O to make 1 L of the buffer solution? The pK_a values of phosphoric acid are $\text{pK}_a_1 = 2.12$, $\text{pK}_a_2 = 7.21$, and $\text{pK}_a_3 = 12.32$.
- (3) Calculate the pH of the solution after adding 0.1 mol of sodium hydroxide to 1 L buffer solution containing 0.2 M sodium acetic acid and 0.2 M acetic acid. Assume that volume change of the buffer solution after the addition of sodium hydroxide is negligible. The pK_a value of acetic acid is 4.76. Use the following values if necessary ($\log 2 = 0.30$, $\log 3 = 0.48$, $\log 5 = 0.70$).

③生命科学 I

図1は糖と脂質の代謝経路を示したものである。次の文章を読み、問1～問7に答えよ。

体内に取り込まれた脂質は（ア）と呼ばれるリポタンパク質に取り込まれて、小腸からリンパ管を経て血中に放出される。組織ではリポタンパク質リパーゼにより（ア）のトリアシルグリセロールが分解され、脂肪酸が遊離する。この脂肪酸は組織の細胞に取り込まれて利用される。

細胞内に取り込まれた脂肪酸はアシルカルニチン輸送体によって、（イ）に輸送され、 β 酸化で分解される。 β 酸化によって生成されたアセチル CoA は TCA 回路で代謝されて ATP を産生する。①飢餓状態では β 酸化が亢進し、アセチル CoA からケトン体が生成される。ケトン体は肝臓を除く各種臓器でエネルギー源として利用される。

一方、脂肪酸の合成はマロニル CoA を基質として、細胞質に存在する酵素（ウ）により行われる。脂肪酸合成の調節を行っているのはマロニル CoA を生成する②アセチル CoA カルボキシラーゼである。この酵素の活性は、脂肪酸合成の最終産物であるパルミトイル CoA によって阻害され、クエン酸によって促進される。これにより、脂肪酸合成を調節している。また、アセチル CoA カルボキシラーゼの生成物である③マロニル CoA はカルニチンアシルトランスフェラーゼを阻害する。

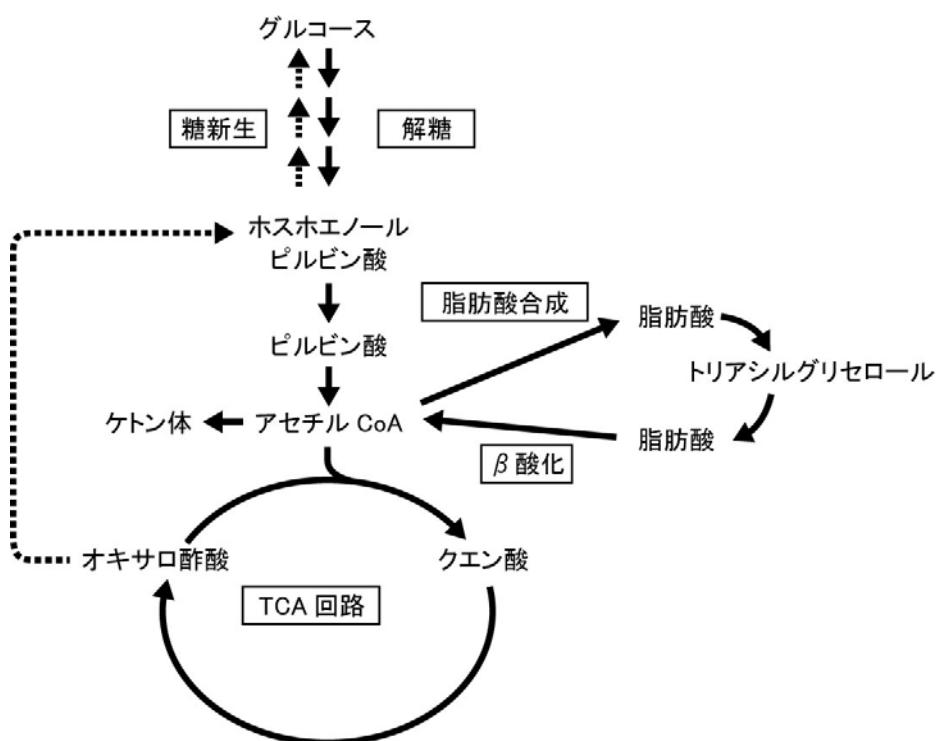


図1

問1 (ア) ~ (ウ) に適切な語句を記せ。

問2 アセチル **CoA** は **TCA** 回路の基質となるが、哺乳動物はアセチル **CoA** からグルコースを正味で合成することができない。その理由を記せ。

問3 ケトン体は 3 つの物質からなる物質群の総称である。これら 3 つの物質名を記せ。

問4 ピルビン酸カルボキシラーゼはアセチル **CoA** によって活性化される。脂質代謝におけるこの活性化の意義を簡潔に記せ。

問5 下線①のように、飢餓状態ではアセチル **CoA** が生産されるが、**TCA** 回路はこれを充分に代謝できないため、ケトン体が生成される。飢餓状態で **TCA** 回路が充分に機能しない理由を記せ。

問6 下線②に関して、アセチル **CoA** カルボキシラーゼはインスリンとグルカゴンによって活性の調節を受ける。この酵素を活性化するのはどちらか記せ。また、そのように推定した理由を記せ。

問7 下線③に関して、マロニル **CoA** がカルニチンアシルトランスフェラーゼ活性を阻害する生理的な意義を記せ。

Life science 1

Figure 1 shows metabolic map of sugars and fatty acids. Read the following text, and answer the questions.

Dietary fat is transferred to a lipoprotein known as (A), and released to blood system through lymphatic vessels. In tissues, lipoprotein lipase digests triacylglycerols in the (A), and releases fatty acids. Cells uptake these fatty acids and utilize for its activity.

Fatty acids taken up by cells are transported into (B) by acylcarnitine translocase and metabolized through β -oxidation. Then, acetyl-CoA generated by β -oxidation is metabolized by TCA cycle and produce ATP. ① Under starvation, β -oxidation is stimulated and produces ketone bodies. These ketone bodies are used as an energy source in various tissues except for liver.

On the other hand, fatty acid is synthesized by cytoplasmic enzyme: (C) using malonyl-CoA as a substrate. Fatty acid synthesis is regulated by ② acetyl-CoA carboxylase that synthesizes malonyl-CoA. Activity of this enzyme is inhibited by final product of fatty acid synthesis: palmitoyl-CoA and stimulated by citric acid. By this, fatty acid synthesis is regulated. ③ Malonyl-CoA, product of acetyl-CoA carboxylase, inhibits carnitine acyltransferase.

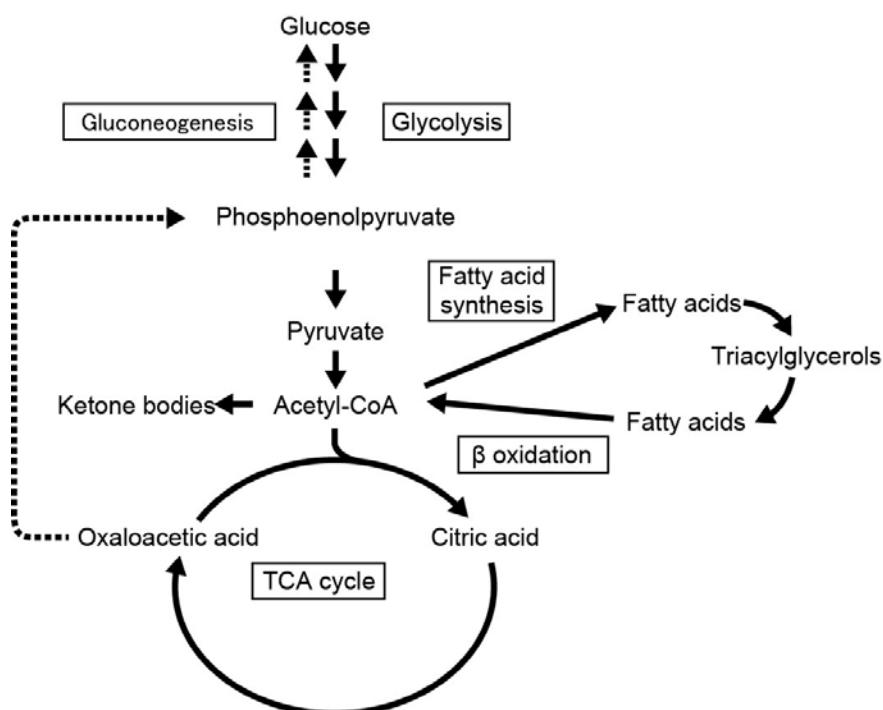


Figure 1.

- (1) Write appropriate terms for (**A**) ~ (**C**) .
- (2) In mammalian, it is impossible to achieve net synthesis of glucose from acetyl-CoA although it is a substrate of TCA cycle. Explain the reason for this.
- (3) Ketone body is a name for three compounds. Write the name of these three compounds.
- (4) Pyruvate carboxylase is activated by acetyl-CoA. Write the significance of this activation in fatty acid metabolism.
- (5) As described in underline ①, acetyl-CoA is produced under starvation. However, it is metabolized to ketone bodies since TCA cycle is not working well. Explain why TCA cycle is not well functioned under starvation.
- (6) About the underline ②. Acetyl-CoA carboxylase is also regulated by insulin and glucagon. Which endocrine hormone stimulates this enzyme? Write the endocrine hormone name. Also, explain the reason.
- (7) About the underline ③ . Explain physiological significance of carnitine acyltransferase inhibition by malonyl-CoA.

④生命科学Ⅱ

第1問

真核生物の染色体の構造に関する以下の文章を読み、問1～問6に答えよ。

クロマチンは重量比では、タンパク質と **DNA** をほぼ同じ割合で含む。このうち、極めて大量に存在するものはヒストンと呼ばれるタンパク質である。ヒストンは(**ア**)や(**イ**)のようなアミノ酸を多く含むため、負電荷を帯びた **DNA** の糖-リン酸主鎖に強く結合する。

ヒストンは、クロマチンを小さくたたむ最も基本的な単位である(**ウ**)を形成する。(**ウ**)は、ヒストンの①8量体に、約147塩基対の二本鎖 **DNA** が巻き付いているものをコアとし、各コアがリンカーニュクリオソームでつながれている。ヒストンは、(**ウ**)をより凝縮させた②30 nm 線維の形成にも重要な役割を果たす。

間期の染色体では、③クロマチン全体が同じ凝縮状態というわけではない。クロマチンの局所構造の変化にもヒストンは重要な役割を果たす。ヒストンの④可逆的な化学修飾によりクロマチンの凝縮度は変化する。そしてヒストンは⑤エピジェネティック遺伝にも深くかかわっている。

問1 (**ア**)～(**ウ**)に適切な語句を記せ。

問2 下線①は4種のヒストンが2分子で形成されている。このうち一つはヒストン **H2A** であるが、残る3種をすべて記せ。

問3 下線②に最も深く関係するヒストンを記せ。

問4 下線③について、間期のクロマチンの中で最も凝縮度が高いものを何と呼ぶか、そして残りの部分を何と呼ぶか、それぞれ記せ。

問5 下線④の化学修飾の例を3つ記せ。

問6 下線⑤はどのような遺伝のことか、記せ。

第2問

以下の文章を読み、**問1～問3**に答えよ。

大学院生の **H** 君はヒトのあるタンパク質を大量に得たいと考えた。そこで、このタンパク質を產生できるヒトの培養細胞から染色体 **DNA** を抽出し、①ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR, Polymerase Chain Reaction)により該当する遺伝子を増幅してクローニングし、大腸菌において大量にタンパク質を発現できるプラスマドに組み込んだ。当初の目的通りのプラスマドを作成することはできたが、目的のタンパク質を得ることはできなかった。

後日 **H** 君はこの実験計画に②極めて初歩的なミスがあることを見つけた。そこで、③実験計画を変更したところ、目的のタンパク質が得られるようになった。

問1 下線①について、その原理を記せ。ただし、以下の**3**つの語句を用いること。

PCR プライマー、**dNTP**（**4**種類のデオキシリボヌクレオチド三リン酸）、**DNA** ポリメラーゼ

問2 下線②の初歩的なミスについて記せ。

問3 下線③について、どのような計画変更を行ったか記せ。

Life Science II

1

Read the following text described about the structure of chromosome in eukaryotes, and answer the questions (1)-(6).

Chromatin is composed of DNA and proteins at equivalent level of weight. Histone is abundantly included in the chromatin. Since histone is (A) and (B) rich protein, it can bind well to negatively charged sugar phosphate backbone of DNA.

(C) is a basic unit of chromosome, which is composed of histones. ①Histone octamer is wrapped with about 147 base pairs of DNA, formed 'core' of (C), and each core is connected with linker DNA. Histones also play an important role for ②the formation of 30-nm fiber.

In the interphase chromosome, ③chromatin condensation is not unified. Histones also play a role for the change of chromatin local structure. With ④reversible chemical modification of histones, the extent of chromatin condensation is changed. Histones are also important for ⑤the epigenetic inheritance.

- (1) Write a suitable term for (A) to (C). (A) and (B) are names of amino acids.
- (2) Histone octamer indicated by the underline① is composed of each two molecules of four kinds of histone. One of them is Histone H2A. Write other three kinds of histones.
- (3) Write the name of histone which plays the most important role for ②the formation of 30-nm fiber.
- (4) About the phrase indicated by the underline③, what is the most condensed chromatin in the interphase? Also, what is called other parts? Write each of them.
- (5) About the phrase indicated by the underline④, write three examples of chemical modification.
- (6) Explain the epigenetic inheritance indicated by underline⑤.

2

Read the following text, and answer the questions.

Graduate student Mr. H planed the experiment to obtain a large amount of human protein. He extracted chromosomal DNA from a human cell line, and amplified a target gene with ①PCR (Polymerase Chain Reaction). The amplified DNA fragment was inserted into the plasmid which could produce a large amount of target protein in *Escherichia coli*. He constructed the plasmid as planned; however he could not obtain target protein.

Later, he noticed ②an extremely fundamental mistake in his plan. ③He changed the plan suitably, and finally he obtained a large amount of target protein.

(1) Explain the principle of PCR (underline ①) with following three words.

PCR primer, dNTP (four kinds of deoxyribonucleotide triphosphate), DNA polymerase

(2) What is ②an extremely fundamental mistake in his plan?

(3) Write how he changed his experimental plan (underline ③).