

2020 年 10 月入学・2021 年 4 月入学（第 1 回）
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士前期課程
専門科目試験問題

一般入試【本学薬学部出身者】

試 験 科 目（2 科目選択）

①	物 理	P 1	～	P 3
②	化 学	P 4	～	P 7
③	生 物	P 8	～	P 11
④	薬 理	P 12	～	P 14
⑤	薬 剤	P 15	～	P 18

【答 案 作 成 上 の 注 意】

- 1 問題冊子は 1 冊，解答用紙は 4 枚綴り×2 組，下書き用紙は 2 枚綴り×1 組です。
解答を始めるよう合図があるまでは，表紙の注意を読むだけで，問題冊子，解答用紙，下書き用紙に触れてはいけません。
- 2 上記①～⑤の試験科目から 2 科目を選択しなさい。そのうち 1 科目は，第 1 志望の教育研究分野が指定する科目を必ず選択しなさい。教育研究分野が指定する科目は，表紙の裏面に記載しています。
- 3 試験中に問題冊子の印刷不鮮明，ページの落丁・乱丁及び解答用紙の汚れ等により解答できない場合は，手を高くあげて監督者に知らせなさい。
- 4 解答用紙は，大問につき 1 枚（裏面使用可）使用しなさい。ホッチキス止めは，はずさないでください。
- 5 解答用紙の所定欄に「試験科目名」及び「受験番号」を記入しなさい。
- 6 試験終了後，問題冊子と下書き用紙は必ず持ち帰りなさい。

教育研究分野が指定する試験科目

試験科目	教育研究分野	担当教員
化学	創薬有機化学	好光 健彦 教授
化学	合成医薬品開発学	(加来田 博貴 准教授)
化学	天然医薬品開発学	(谷口 抄子 准教授)
物理	構造生物薬学	山下 敦子 教授
化学	精密有機合成化学	澤田 大介 教授
物理	生体物理化学	須藤 雄気 教授
物理	生体機能分析学	上田 真史 教授
生物	生体膜生化学	(表 弘志 准教授)
生物	分子生物学	垣内 力 教授
生物	膜輸送分子生物学	(宮地 孝明 准教授)

試験科目	教育研究分野	担当教員
生物	毒性学	小野 敦 教授
生物	臨床病態診断学	大西 勝 教授 岩崎 良章 教授
薬理	薬効解析学	上原 孝 教授
薬理	炎症薬物学	(杉本 幸雄 准教授)
薬理	救急薬学	名倉 弘哲 教授
薬剤	生物薬剤学	檜垣 和孝 教授
薬剤	臨床薬物動態学	(合葉 哲也 准教授)
薬理	疾患薬理制御科学	有吉 範高 教授
生物	衛生微生物化学	三好 伸一 教授
生物	国際感染症制御学	(金 惠淑 准教授)

物理

第 1 問

n 個（偶数）の炭素からなる直鎖状ポリエンの π 電子軌道を考える。ここで、ヒュッケル法により、 j 番目の軌道エネルギー ε_j をあらわすと、以下の式 1 であらわされる。 α はクーロン積分、 β は共鳴積分である。

$$\varepsilon_j = \alpha + 2\beta \cos\left(\frac{\pi}{n+1}j\right) \quad [j = 1, 2, 3, \dots, n] \quad (\text{式 1})$$

問 1 ヒュッケル法とは何か説明せよ。

問 2 HOMO（highest occupied molecular orbital）と LUMO（lowest unoccupied molecular orbital）において、 j はそれぞれいくつになるか、式 1 に出てくる文字を用いて答えよ。

問 3 HOMO と LUMO のエネルギー差 $\Delta\varepsilon$ （LUMO - HOMO）をもとめよ。ただし、式 1 に出てくる文字を用いて解答してよい。また、以下の公式を用いてもよい。

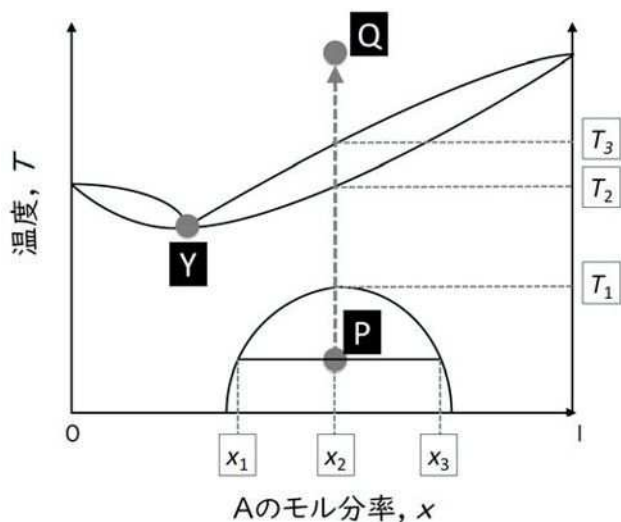
$$\cos A - \cos B = -2 \sin\left(\frac{A+B}{2}\right) \sin\left(\frac{A-B}{2}\right)$$

問 4 共役系の長さが増加すると、吸収する光の波長が長くなることを示せ。ただし、以下の近似式を用いてもよい。

$$\sin \frac{1}{x} = \frac{1}{x} \quad [x \text{ が十分に大きいとき}]$$

第2問

以下の A と B の 2 種類の物質からなる部分可溶な液体混合物（圧力一定）における相図をみて、問いに答えよ。



問1 点 P ではどのような物質組成となっているか， x_1 ， x_2 ， x_3 を使い説明せよ。

問2 温度を上げ，点 P の状態から点 Q の状態となった。この間に起こった変化を図中の文字も使いながら詳しく記せ。

問3 点 Y の特徴を記せ。

問4 転移における温度 (T) と圧力 (p) の関係を示す， $dp = \frac{\Delta_{\text{trs}} H}{T \Delta_{\text{trs}} V} \times dT$ を

出発式として，以下の式 2 を導け（気体は完全気体とする）。途中式も記すこと。

$$\Delta (\ln p) = \frac{\Delta_{\text{trs}} H}{RT^2} \times \Delta T \quad (\text{式 2})$$

$\Delta_{\text{trs}} H$ ， $\Delta_{\text{trs}} V$ ， R は，それぞれ，転移エンタルピー，転移体積，気体定数とし，必要であれば以下の微分公式を用いてもよい。

$$\frac{d(\ln x)}{dx} = \frac{1}{x}$$

第3問

放射性核種 **X** (壊変定数 λ_X , 半減期 T_X) が壊変して放射性核種 **Y** (壊変定数 λ_Y , 半減期 T_Y) になり, **Y** がさらに壊変して安定核種 **Z** にいたる逐次壊変現象を考える。時刻 t における **X** の原子数および放射能をそれぞれ N_X および A_X , **Y** の原子数および放射能をそれぞれ N_Y および A_Y とする時, 以下の問 1 ~ 問 5 に答えよ。

問 1 単位時間あたりの N_X の減少速度, および N_Y の増加速度を表す微分方程式を記せ。

問 2 問 1 に記した微分方程式を解き, 時刻 t における **X** の原子数および放射能を表す式を導出せよ。ただし, $t=0$ の時の **X** の原子数および放射能はそれぞれ $N_{X,0}$ および $A_{X,0}$ とする。

問 3 時刻 t における **X** の放射能を, 半減期 T_X を用いて記せ。ただし, $t=0$ の時の **X** の放射能は $A_{X,0}$ とする。

問 4 $t=0$ の時の **Y** の原子数は, 以下の式で表される。この式をもとに, **Y** の放射能を λ_X および λ_Y を用いず, T_X および T_Y を用いて表せ。式の導出過程も示すこと。

$$N_Y = \frac{\lambda_X}{\lambda_Y - \lambda_X} N_{X,0} (e^{-\lambda_X t} - e^{-\lambda_Y t})$$

問 5 T_X が T_Y に比べて十分に長い場合とそうでない場合のそれぞれについて, A_X と A_Y の間に成り立つ関係式を導出せよ。ただし, いずれの場合も $t=0$ からの経過時間は T_Y に比べて十分に長いものとする。

化学

第 1 問

以下の問 1 ～問 6 に答えよ。

問 1 1,5-Dimethyl-4-(1-methylethyl)-2-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one (イソプロピルアンチピリン)の構造式を記せ。

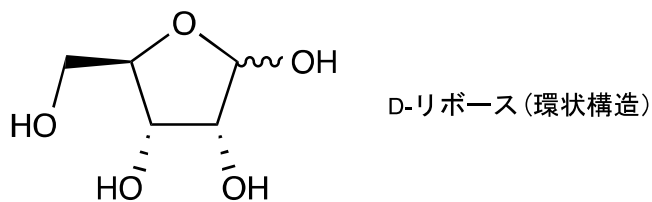
問 2 硝酸のルイス構造式(形式電荷を含む)を記せ。

問 3 以下の化合物について、酸性の強い順に構造式で記せ。

Acetone, Acetylacetone, Methyl acetoacetate, Dimethyl malonate

問 4 分子式 $C_8H_8O_2$ で示される 1 置換のベンゼン環を有するエステルすべての構造異性体を構造式で記し、それぞれの 1H -NMR スペクトルにおける特徴を記せ。

問 5 光学活性化合物である D-リボース(鎖状構造)のアルデヒド基を還元した化合物であるリビトールは、光学活性を示さない。D-リボース(鎖状構造)およびリビトールのフィッシャー投影式を記して、この理由を説明せよ。

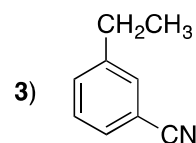
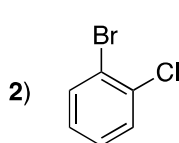
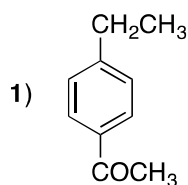


問 6 (S)-1-Phenylethyl alcohol と塩化チオニル ($SOCl_2$) との反応においては、不斉炭素原子の立体配置が保持された塩化物である、(S)-1-chloro-1-phenylethane が得られる。一方、この反応をピリジン存在下で行うと、不斉炭素原子の立体配置が反転した塩化物である (R)-1-chloro-1-phenylethane が得られる。これらの理由について記せ。

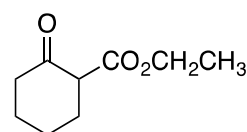
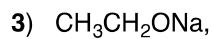
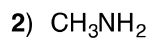
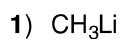
第2問

以下の問1～問4に答えよ。

問1 ベンゼンを出発原料として、以下の1)～3)の化合物を合成する合理的な経路を記せ。ただし、必要な試薬を明記せよ。

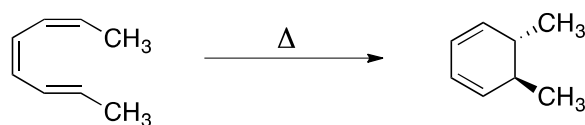
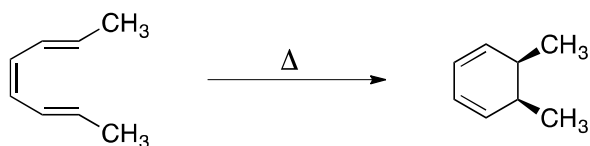


問2 3-ブテン-2-オンに以下の1)～3)の化合物（1当量）を作用させたとき、それぞれから得られる生成物の構造を記せ。ただし、反応には適切な溶媒を用い、反応後は適切な後処理を施したものとする。



問3 1,3-シクロペンタジエンと無水マレイン酸を加熱下で反応させたとき、得られる主生成物の構造を記せ。ただし、立体化学を明記すること。

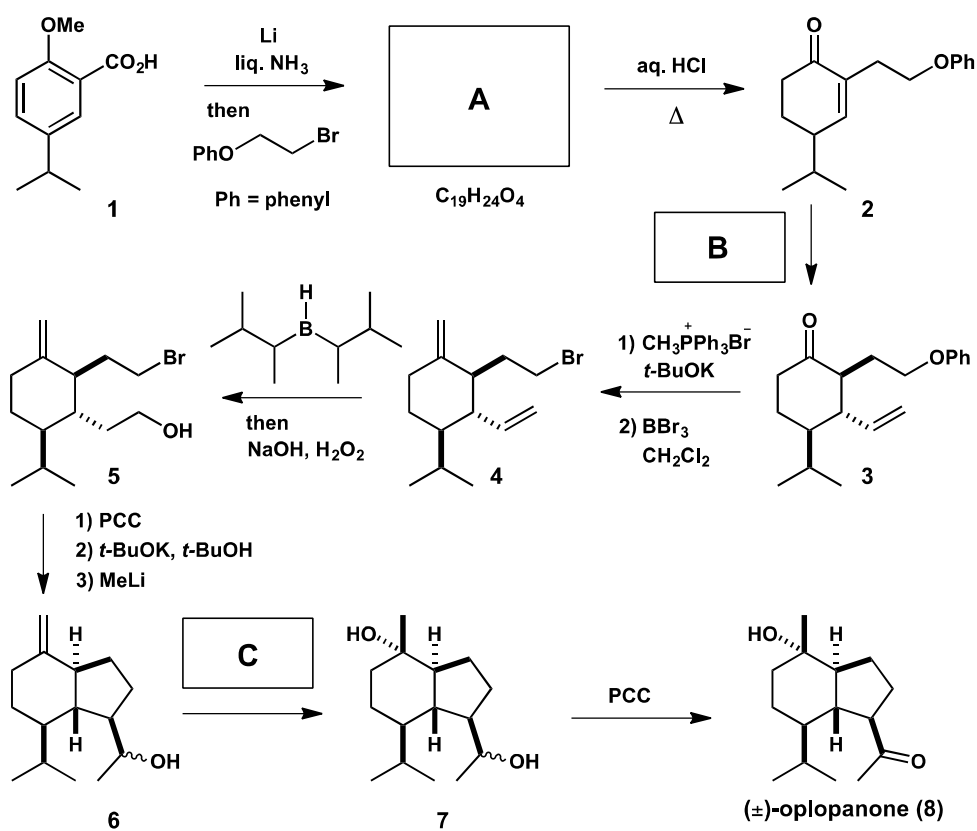
問4 *trans,cis,trans*-2,4,6-オクタトリエン、および *cis,cis,trans*-2,4,6-オクタトリエンを加熱すると、以下に示す生成物が立体特異的に得られた。これらの反応で、立体特異的に生成物が得られた理由を説明せよ。



第3問

次の文章を読み、以下の問1～問5に答えよ。

下記のスキームは、(±)-oplopanone (8) の合成経路を示している。なお、各工程については、反応終了後、適切な後処理を施しているものとする。



問1 化合物 **A** (分子式 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$) の化学構造を記せ。

問2 化合物 **2** から化合物 **3** を合成するための反応条件 **B** を記せ。

問3 化合物 **3** から化合物 **4** が生成する反応機構について、電子の移動を示す曲がった矢印を用いて記せ。

問4 化合物 **4** から化合物 **5** が生成する反応機構について、電子の移動を示す曲がった矢印を用いて記せ。

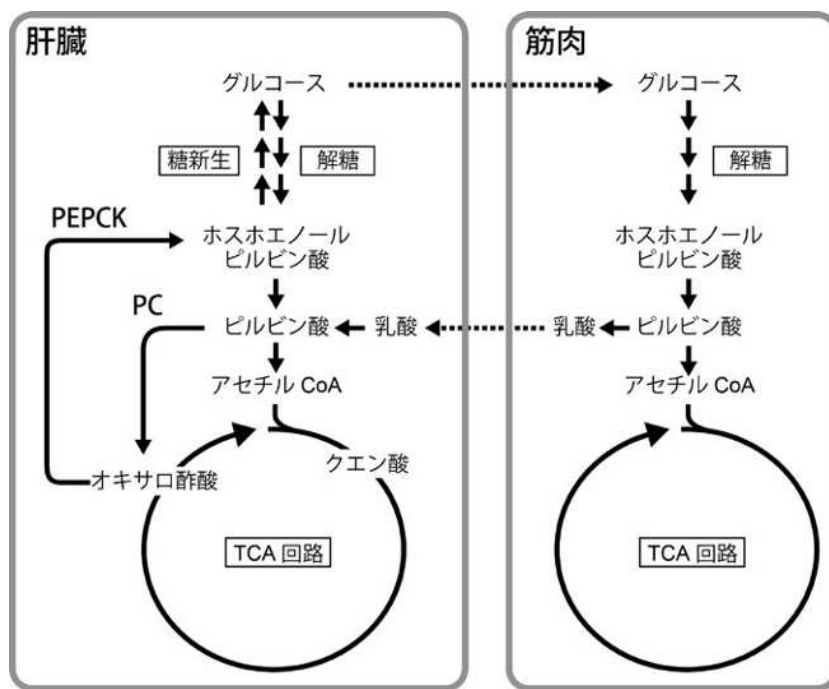
問5 化合物 **6** から化合物 **7** を合成するための反応条件 **C** を記せ。

生物

第 1 問

次の文章を読み、以下の問 1～問 7 に答えよ。

活動中の筋肉では、TCA 回路で処理されるよりも多くのピルビン酸が、解糖により生成される。生成されたピルビン酸の多くは、還元されて乳酸として血中に放出され、肝臓に取り込まれる。肝臓に取り込まれた乳酸は、ピルビン酸へと酸化された後、糖新生によってグルコースに変換される。生成されたグルコースは血中に放出され、筋肉に取り込まれる。(図 1)



PC: ピルビン酸カルボキシラーゼ
PEPCK: ホスホエノールピルビン酸
カルボキシキナーゼ

図 1

問 1 筋肉と肝臓間における乳酸とグルコースを取引する回路の名称を記せ。

問 2 問 1 の回路 1 回転あたりの ATP の収支を分子数で記せ。

問 3 問 1 の回路で肝臓における酸素の役割を記せ。

問 4 解糖によって TCA 回路での処理量より多くのピルビン酸が生成された場合、ピルビン酸を乳酸に変換しなければならない理由を二つ記せ。

問 5 問 1 の回路ではピルビン酸は PC によってオキサロ酢酸に変換される。一方、アセチル CoA からクエン酸、オキサロ酢酸を介した経路が使われない理由を記せ。

問 6 PC が必要とする補酵素の名称を記せ。

問 7 ピルビン酸を乳酸に変換する酵素の名称を記せ。

第2問

次の文章を読み、以下の問1～問5に答えよ。

DNA は、内的要因（細胞活動により発生する活性酸素種など）や外的要因（紫外線や放射線、環境中の化学物質など）によって、常に損傷を受けている。様々な損傷のタイプがある中、脱プリン反応では、デオキシリボースとプリン塩基を結ぶ（ ア ）結合が（ イ ）されてポリヌクレオチド鎖からプリン塩基が脱落する。①脱アミノ反応では、（ ウ ）以外の DNA 塩基から（ イ ）によってアミノ基が失われる。一方、紫外線の照射により、同一の DNA 鎖上で隣接するチミンや（ エ ）の（ オ ）環間で共有結合を生じ、（ オ ）二量体や 6-4 光（反応）産物が形成される。

細胞には②複数の修復機構が備わり、多様な DNA 損傷の脅威が絶えず取り除かれている。DNA 損傷が除去されない場合、DNA 複製に影響を与えて複製自体をブロックしたり、複製時のエラーを誘発して③突然変異を引き起こしたりする。

問1 文中の（ ア ）～（ オ ）に適切な語句を記せ。

問2 下線部①について、ウラシルが DNA に含まれない理由を脱アミノ反応に関連づけて説明せよ。

問3 下線部②について、損傷を受けた塩基の除去修復の反応過程を各反応に関わる酵素名を示して説明せよ。

問4 下線③について、アミノ酸配列をコードする領域における一塩基置換によって生じる 3 種類の変異を挙げ、それぞれの特徴を簡潔に説明せよ。

問5 ヒトのがんでは p53 タンパク質をコードする遺伝子の変異が高い頻度で確認されている。p53 タンパク質の機能低下および欠失が、どのように細胞のがん化に関連しているのかについて DNA 損傷に関連づけて簡潔に説明せよ。

第3問

次の文章を読み、以下の問1～問5に答えよ。

生体内で細胞は、周辺から様々なものを取り込むことができる。マクロファージは侵入した病原体や死滅した細胞などを排除するために、ファゴサイトーシスによってこれらを細胞内へ取り込む。この過程では病原体などが細胞膜に結合すると、その周辺が細胞内へ貫入し、(ア) とよばれる細胞内小胞が形成される。この形成過程では細胞骨格の働きが重要である。細胞骨格には①アクチンファイバー、(イ)、(ウ) の3種類が知られているが、②ファゴサイトーシスではアクチンファイバーの機能が必要である。(ア) はその後、細胞内オルガネラである(エ) と融合し③内容物は分解される。

一方、細胞は受容体を介して(オ) などでも取り込む。(オ) はトランスフェリンというタンパク質に結合することで複合体を形成し、これがトランスフェリン受容体に結合すると細胞内に取り込まれる。細胞内に(オ) が取り込まれた後、④トランスフェリンとトランスフェリン受容体は再利用される。

問1 文中の(ア) ～(オ) に適切な語句を記せ。

問2 下線部①について、アクチンファイバーの伸長および退縮機構を以下の語句を全て用いて説明せよ。 [単量体アクチン、プラス端、マイナス端、ATP]

問3 細胞におけるアクチンファイバーの役割について、下線部②にある物質取り込み以外の役割を1つ記せ。

問4 下線部③について、オルガネラ(エ) の中でのタンパク質の分解は、このオルガネラ内の環境に依存している。その環境の特徴とともに分解機構を説明せよ。

問5 下線部④について、細胞内に取り込まれたトランスフェリンとトランスフェリン受容体が再利用される機構を説明せよ。

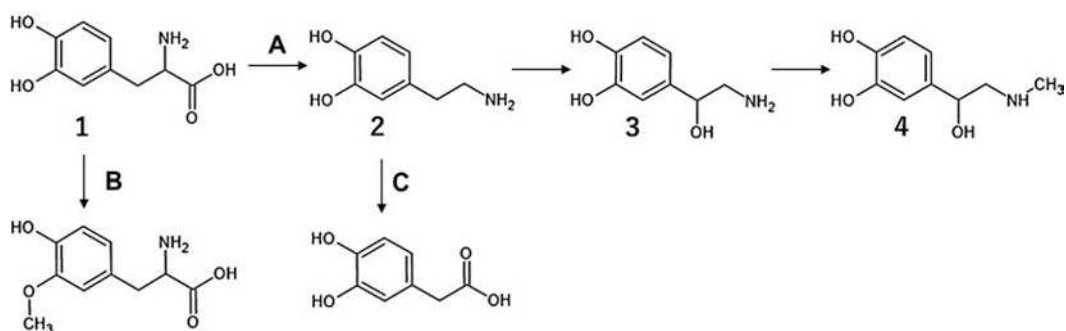
薬理

第 1 問

次の文章を読み、問 1～問 4 に答えよ。

下図はカテコールアミンの代謝経路の一部を示したものである。A～C は反応を触媒する酵素を示している。

抗精神病薬の副作用解析のため、クロルプロマジンを投与したラットの内分泌因子の変化を検討した結果、①血中プロラクチン濃度の増加が認められた。次にクロルプロマジン投与したラットを 2 群に分け、②カテコールアミン 3 または 4 をそれぞれ腹腔内投与した。その結果、1 群において血圧低下が確認された。



問 1 酵素 A～C，カテコールアミン 1～4 の名称を答えよ。

問 2 酵素 A～C はパーキンソン病の治療標的である。それぞれを標的とするパーキンソン病治療薬をあげ、薬理作用を説明せよ。

問 3 下線部①について、その原因と生理機能に与える影響について説明せよ。

問 4 下線部②について、血圧降下の原因を説明せよ。

第2問

次の文章を読み、以下の問1～問4に答えよ。

血圧は心拍出量や末梢血管抵抗の制御によって調節されている。血管および心臓の機能は（ ア ）神経による支配を強く受け、（ イ ）受容体刺激は血管の緊張を維持し、（ ウ ）受容体刺激は心機能を高めて心拍出量を増加させる。

血圧はさらに、（ エ ）チャネル、および生理活性ペプチドであるエンドセリンや（ オ ）などによる制御を受ける。（ オ ）の産生を抑制する（ カ ）は高血圧治療薬の一つである。

問1 （ ア ）～（ カ ）に適切な語句を記せ。

問2 （ イ ）および（ ウ ）受容体の両方を遮断する高血圧治療薬を1つ挙げ、その特徴的な主作用・副作用を詳細に説明せよ。

問3 ジヒドロピリジン系の（ エ ）チャネル遮断薬に該当する薬物を1つ挙げ、心臓および血管平滑筋に対する作用をジルチアゼムと比較して説明せよ。

問4 下の【 】内の用語をすべて用い、（ オ ）および（ カ ）を標的にした高血圧治療薬の薬理作用について説明せよ。

【エナラプリル、ロサルタン、アルドステロン、組織リモデリング作用、空咳】

第3問

次の文章を読み、問1～問4に答えよ。

骨粗しょう症の予防・治療には、カルシウムやビタミン類の摂取が推奨されている。骨粗しょう症の要因は様々であり、副甲状腺機能亢進症や女性の閉経によるホルモンの分泌かく乱なども要因となる。

骨粗しょう症では、(ア) 細胞による骨吸収あるいは(イ) 細胞による骨形成のバランスが崩れ、骨の強さに関わる(ウ) や(エ) が低下するため、これらのバランスの補正を目的とした薬物治療が行われる。骨粗しょう症治療薬として、骨吸収抑制作用を有し、骨のヒドロキシアパタイトと結合する(オ) や抗 RANKL 抗体である(カ) などが用いられる。骨粗しょう症には慢性疼痛を伴う場合もあり、(キ) は骨吸収抑制作用とともに鎮痛効果を有している。

問1 (ア) ～ (キ) に適切な語句を記せ。

問2 骨粗しょう症に用いられるビタミンを2種あげ、それぞれのビタミンの骨代謝に与える影響を説明せよ。

問3 副甲状腺ホルモンであるテリパラチドの薬理作用を説明せよ。

問4 閉経後骨粗しょう症治療薬であるバゼドキシフェンの薬理作用を説明せよ。

薬剤

第 1 問

生物薬剤学に関する問 1 および問 2 に答えよ。

問 1 薬物の肝臓への分布および胆汁中への排泄について、肝臓内血管の特徴を含む肝臓の微細構造、肝実質細胞の極性、薬物の代謝様式、排泄機構などを踏まえて、論述せよ。

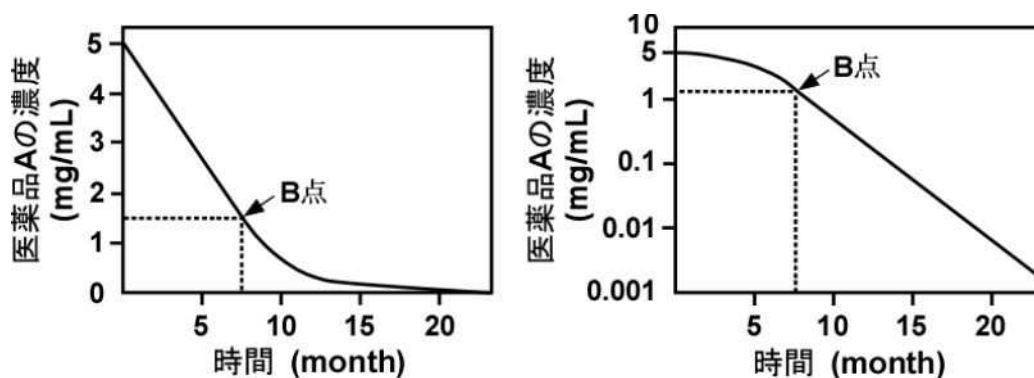
問 2 薬物 A は適度な親水性、親油性をもつ低分子薬物であり、経口投与後の溶解性にも問題なく、吸収率 F_a 、小腸利用率 F_g ともに 1 であることがわかっている。また、薬物 A の体内での消失は、肝臓における代謝のみによって起こること、肝臓における本薬物の動態は **well-stirred model** により記述・解析できることが明らかとなっている。この薬物 A をラット（体重 250 g）に投与した後の体内動態に関して、以下の 1)～5) に答えよ。なお、いずれも計算の過程を明確に記述すること。

- 1) 薬物 A 120 μg をラットに静脈内投与した後の無限時間までの血中濃度の AUC は 10 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ であった。全身クリアランス CL_{total} (mL/min) を求めよ。
- 2) 薬物 A 300 μg をラットに経口投与した後の無限時間までの血中濃度の AUC は 6.25 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$ であった。薬物 A の経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティ BA を求めよ。
- 3) 薬物 A の肝抽出率 E_h およびラットの肝血流速度 Q_h を求めよ。
- 4) 肝血流速度 Q_h が 8 mL/min に低下した場合、薬物 A の肝利用率 F_h および 300 μg 経口投与後の無限時間までの AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$) を求めよ (小数点以下第 2 位まで)。なお、肝血流速度以外のラットの諸機能には変化は無いものとする。
- 5) 薬物 A 300 μg を、長鎖脂肪酸系油脂を主成分として調製したエマルション製剤として経口投与したところ、BA が 0.55 に増大した。起こった現象を推定するとともに、定量的な説明を加えなさい。なお、肝血流量は低下していないものとして考えよ。

第2問

次の文章を読み、以下の問1～問5に答えよ。

医薬品 **A** 水性懸濁液 5 mg/mL の安定性を調べるため、懸濁液中に存在する医薬品 **A** の濃度を経時的に測定し、普通軸および対数軸にプロットした結果を下図に示す。図中の **B** 点は、懸濁液中に存在する医薬品 **A** の濃度が、医薬品 **A** の溶解度と等しくなった点を示している。普通軸のグラフでは、測定開始から **B** 点に至るまでが直線となり、対数軸のグラフでは、**B** 点以降で直線となった。ただし、固体状態の医薬品 **A** は分解せず、医薬品 **A** の溶解速度は、分解速度に比べて十分大きいものとする。



問1 懸濁液について、次に示す語句の中から適切なものを5つ用いて、簡単に説明せよ。ただし、懸濁液中の粒子は、光学顕微鏡で観察できるものとする。

語句：気体、液体、固体、分散媒、分散相、分子分散系、コロイド分散系、粗大分散系

問2 医薬品 **A** の分解反応について、**B** 点より早い時間と遅い時間におけるそれぞれの反応次数を示せ。

問3 医薬品 **A** の水溶液中での半減期は3カ月である。医薬品 **A** の **B** 点より遅い時間における分解速度定数を算出せよ(小数点以下第3位まで)。なお、計算過程も解答用紙に明確に記述すること。

問4 医薬品 **A** の溶解度が 1.5 mg/mL であるとき、医薬品 **A** 水性懸濁液 5 mg/mL が半分の濃度になるまでに要する時間を算出せよ(小数点以下第 1 位まで)。なお、計算過程も解答用紙に明確に記述すること。

問5 医薬品 **A** 水性懸濁液中に分散している医薬品 **A** の沈降速度がストークスの式に従うとき、懸濁液の分散安定性を向上させる方法を 3 つ記せ。

第3問

以下の問1～問5に答えよ。

問1 日本薬局方で規定されている容器は、固体の侵入を防ぐもの、固体および液体の侵入を防ぐもの、固体・液体および気体の侵入を防ぐものの3種に分けられている。それぞれの容器の名称を答えよ。

問2 バッカル錠、口腔内崩壊錠の用法と主薬の主な吸収部位をそれぞれ記せ。

問3 腸溶性コーティングについて、次に示す語句の中から適切なものを用いて、説明せよ。

語句：pH、ヒプロメロースフタル酸エステル (HPMCP)、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、セラセフェート (酢酸フタル酸セルロース)、胃、小腸

問4 日本薬局方に収載されている溶出試験法について、3種類の方法の名称を記せ。

問5 下図に示すDDS製剤の薬物放出メカニズムについて説明せよ。

