

2026 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。

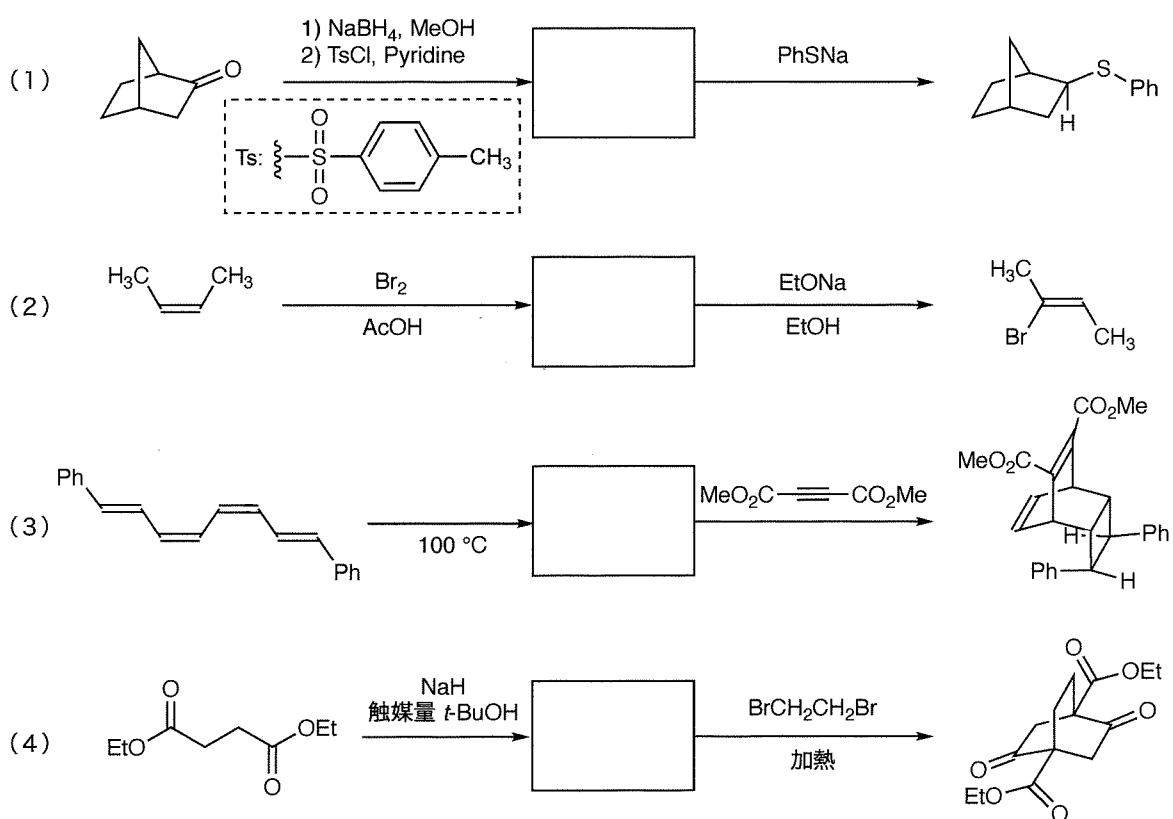
《指示があるまでひらかないでください》

〔 I 〕 有機化学系

以下の 1.~3.に答えなさい。

1. 以下の問 1~問 3 に答えなさい。

問1 以下の反応式 (1) ~ (4) の空欄にあてはまる中間生成物の構造を、スキーム中の構造式にならい描きなさい。(1) ~ (3) については立体化学がわかるように描くこと。



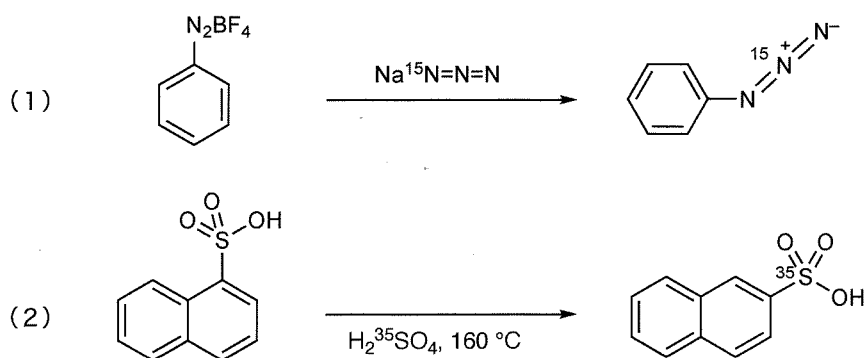
(以下余白)

問 2 *trans*-4-(*tert*-ブチル)シクロヘキシルアミン **A** を過剰量のヨウ化メチルで処理すると、化合物 **B** ($\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{IN}$) に変換された。続いて、化合物 **B** に *tert*-ブタノール中でカリウム *tert*-ブトキシドを加えて加熱すると、化合物 **C** ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}$) を与えた。

(1) 化合物 **B** および **C** の構造を立体化学がわかるように描きなさい。

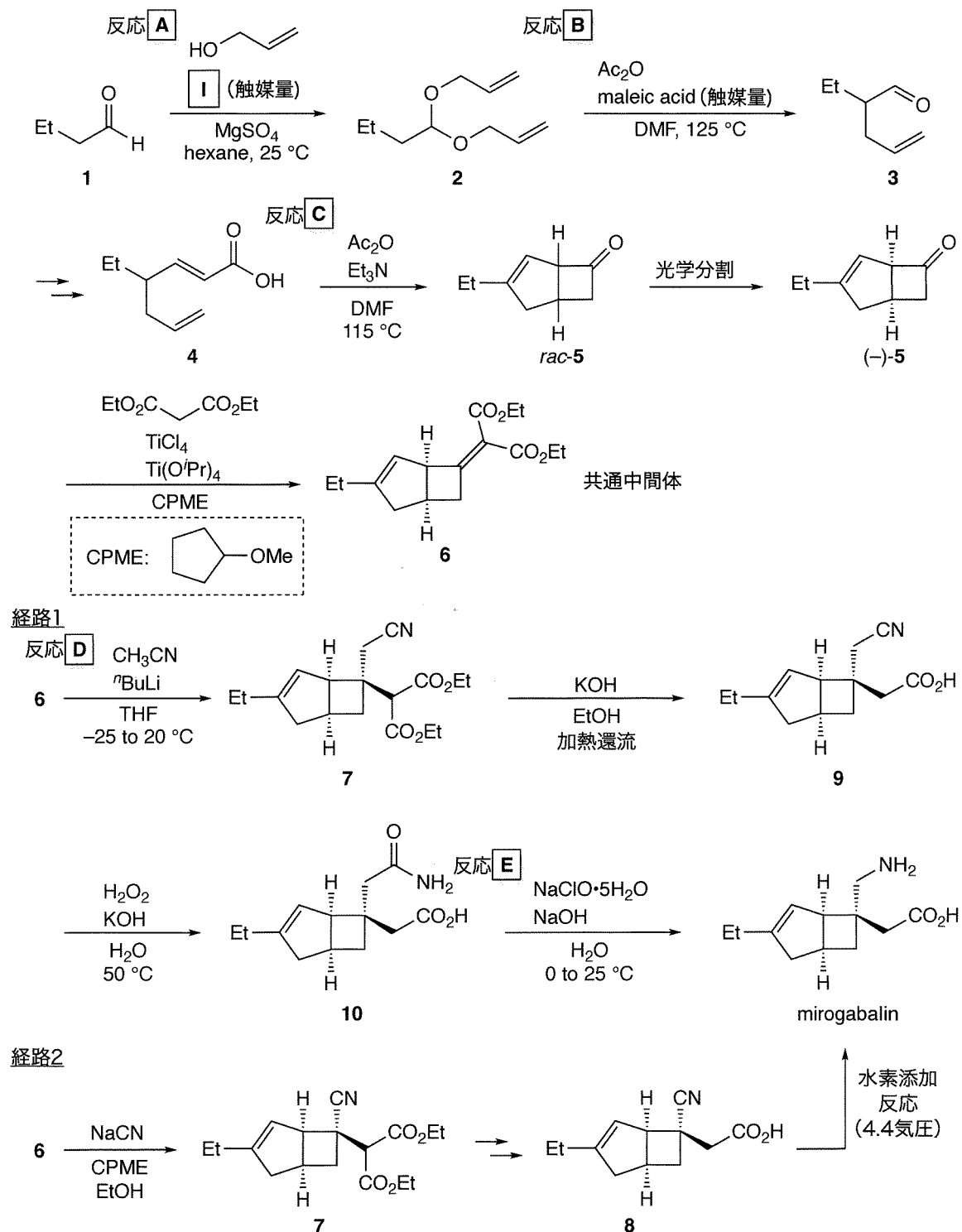
(2) アミン **A** の *cis*-異性体を同条件で反応 (ヨウ化メチル処理+カリウム *tert*-ブトキシド処理) させたときに、主として得られる生成物の構造を描きなさい。

問 3 以下の反応 (1)、(2) について、反応機構を示しなさい。また、(1) については、同様の機構で生じる可能性のある同位体異性体 (同位体の位置が異なる異性体) の構造を 1 つ描きなさい。



(以下余白)

2. 神経障害性疼痛治療薬として処方される **mirogabalin** の合成経路を 2 例示した。
以下の問 1～問 9 に答えなさい。



(以下余白)

問 1 Mirogabalin は GABA (γ -aminobutyric acid) の構造類縁体である。GABA 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 2 Mirogabalin は剛直な 2 環性 bicyclo[a.b.c]heptene 骨格を特徴とする。[a]~[c] に入る適切な数字を答えなさい。

問 3 反応[A]に用いられる触媒 I として適切なものを、以下のア~オから 1 つ選びなさい。

ア) NaOH

イ) $\text{Ca}(\text{OH})_2$

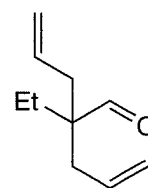
ウ) NaBF_4

エ) TsOH

オ) PhOH

問 4 反応[B]の Claisen (クライゼン) 転位反応において、転位生成物に至る前駆体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 5 反応[B]において、単純な酸触媒条件では **3** に対するアセタール化を経由する 2 回目の Claisen (クライゼン) 転位反応が進行し、右記の副生成物を与える。2 回目の転位反応の前駆体の構造式を、スキーム中の構造式にならって描きなさい。また、 Ac_2O を共存させることで副生成物の生成を抑制できた理由を 50 字程度で答えなさい。



問 6 反応[C]における[2+2]環化付加反応の前駆体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 7 反応[D]では新たな不斉炭素が生じるが、非常に高い立体選択性で進行する。その理由を 80 字程度で簡潔に答えなさい。

問 8 反応[E]の Hofmann (ホフマン) 転位反応の反応機構を示しなさい。以下のように省略化した構造を用いてよい。



問 9 反応経路 1 は、反応経路 2 の安全性に関する懸念点を回避するために考案された。懸念点を 2 つ挙げなさい。

(以下余白)

3. 以下の天然有機化合物の構造決定に関する問に答えなさい。

問 1 次の文章はフラボノイドの生合成の概略を記したものである。

(ア) 経路によって生合成されるフェニルプロパノイドの一種 *p*-クマル酸が *p*-クマロイル CoA となり、酢酸-マロン酸経路によって (イ) 分子のマロニル CoA が縮合することで C₆-C₃-C₆ 構造を有したカルコンが生じる。カルコンは異性化酵素により環化しフラボノイドの一種フラバノンが生じる。

- (1) 文章中の (ア)・(イ) にあてはまる適切な語または数字をそれぞれ記しなさい。
- (2) フラボノイドの基本分子骨格を描きなさい。

問 2 フトモモ科植物より化合物 A が得られた。また、化合物 A の構造を確認するため、次に示す一連の反応 (I)~(III) を行った。

- (I) 適切なルイス酸存在下、化合物 B に塩化アセチルを作用させると化合物 C が得られた。
- (II) 塩基性条件下で、化合物 C と *p*-メトキシベンズアルデヒドを混合すると脱水縮合反応が起こり、化合物 D が得られた。
- (III) 化合物 D に適切な酸を加えて加熱すると化合物 A が得られた。

以下に記す化合物 A, B, C, D の分子式と ¹H NMR スペクトルデータをもとに、化合物 A, B, C, D の化学構造をそれぞれ推測し、描きなさい。なお、不斉炭素原子によって生じる立体異性体は区別しなくてよい。

化合物 A (分子式 C₁₈H₁₈O₅) : ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 13.2, 2.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.03 (dd, *J* = 16.5, 13.2 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 16.5, 2.9 Hz, 1H).

化合物 B (分子式 C₈H₁₀O₃) : ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.12 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 5.38* (s, 1H), 3.79 (s, 6H).

化合物 C (分子式 C₁₀H₁₂O₄) : ¹H NMR (CDCl₃) δ 14.04* (s, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

(以下余白)

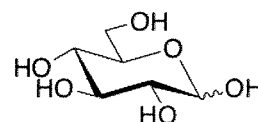
化合物 D (分子式 $C_{18}H_{18}O_5$) : 1H NMR ($CDCl_3$) δ 14.40* (s, 1H), 7.80 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

* 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 3 バラ科植物より化合物 E が得られた。また、化合物 E の構造を確認するため、次に示す一連の反応 (I)~(III) を行った。

- (I) 塩基性条件下で、化合物 E に大過剰のヨウ化メチルを作用させると全てのヒドロキシ基がメチル化され、化合物 F が得られた。
- (II) 化合物 F にメタノールと少量の硫酸を加えて加熱還流すると、メチル 2,3,4,6-*O*-テトラメチル-D-グルコピラノシドと化合物 G がそれぞれ同じ物質質量ずつ得られた。
- (III) 触媒量のパラジウム存在下、問 2 で得られた化合物 D を接触水素化すると、化合物 D より分子量が 2 増加した化合物 G が得られた。

以下に記す化合物 E の分子量と 1H NMR スペクトルデータをもとに、化合物 E の立体配置も含めた化学構造を推測し描きなさい。参考として D-グルコピラノースの構造式を右に記した。



化合物 E (分子式 $C_{21}H_{24}O_{10}$) : 1H NMR (CD_3OD) δ 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 12.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 9.6, 4.2$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J = 9.6, 5.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.33 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).

(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 4 に答えなさい。以下の問題で必要な場合は、次の値を用いなさい。気体定数 $R = 8.3 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ 、ファラデー定数 $F = 9.6 \times 10^4 \text{ C mol}^{-1}$ 、 $\ln 2 = 0.69$ 、 $\ln 5 = 1.61$ 。

化学電池において、酸化反応が起こる電極を（ ①：アノード・カソード ）といい、還元反応が起こる電極を（ ②：アノード・カソード ）という。電池を構成する 2 つの電極間の電位差の最大値を起電力 E といい、標準状態（電池反応に関わるすべての化学種の活量が 1、温度 25°C ）における起電力を標準起電力 $E^\ominus$ という。電池の標準起電力 $E^\ominus$ は、③標準電極電位の値を用いて求めることができる。

通常、電池反応は定温・定圧下でゆっくりと可逆過程に近い条件で行われるため、電池が行う電気化学的仕事は、反応ギブズエネルギー $\Delta_r G$ に等しいとみなすことができる。 $\Delta_r G$ は、起電力 E 、ファラデー定数 F 、および反応電子数 n を用いて、起電力との関係式 $\Delta_r G =$ （ ③ ）で表される。また標準状態では、標準反応ギブズエネルギー $\Delta_r G^\ominus$ と標準起電力 $E^\ominus$ との間に同様の関係式が成り立つ。

電極反応が進行するにつれて、アノードおよびカソードを構成する物質の濃度や組成比は変化し、それに伴って起電力も変化する。組成の変化に伴う $\Delta_r G$ の変化は、④生成物と反応物の活量（または濃度）の積の比を反応商 Q とすると、式 (I) で表される。式 (I) に反応ギブズエネルギーと起電力の関係式を代入することで、組成による電池の起電力 E の変化を表すネルンスト式（ ④ ）が導かれる。

$$\Delta_r G = \Delta_r G^\ominus + RT \ln Q \quad \cdots \text{(I)}$$

さらに電極反応が進むと、最終的には電極間の電位差（起電力）がなくなり、電池は仕事をしなくなる。このとき、ネルンスト式における反応商 Q は、この電池で起こる反応の（ ⑤ ）に等しい。

- 問 1 （ ① ）～（ ⑤ ）に当てはまる適切な語句または式を書きなさい。ただし、①、②は（ ）内から選択したものを、③、④は式を書きなさい。

問 2 下線部②について、以下の文章の (ア)、(イ) に当てはまる適切な数字を書きなさい。

標準電極電位は、一般に標準水素電極 (SHE) を用いて測定される。標準水素電極は、白金板を (ア) atm の H_2 ガスおよび $\text{pH} =$ (イ) の水溶液に接触させたもので構成される。

問 3 $\text{Sn} | \text{Sn}^{2+}$ 電極と $\text{Mn} | \text{Mn}^{2+}$ 電極を導線でつなぎ、両セル間を塩橋で橋渡しして電池を構成した。以下の設問 (1) ~ (4) に答えなさい。ただし、 25°C における $\text{Sn} | \text{Sn}^{2+}$ 電極および $\text{Mn} | \text{Mn}^{2+}$ 電極の標準電極電位は、それぞれ -0.14 V および -1.18 V とする。

- (1) この電池の全電池反応式を書きなさい。
- (2) この電池の標準起電力 $E^\ominus (\text{V})$ を有効数字 2 桁で求めなさい。計算過程も記すこと。
- (3) この電池反応の、標準状態の反応ギブズエネルギー $\Delta_r G^\ominus (\text{kJ})$ を有効数字 2 桁で求めなさい。計算過程も記すこと。ただし、標準起電力 $E^\ominus (\text{V})$ については (2) で求めた値を用いなさい。
- (4) 水溶液中のそれぞれの濃度が $[\text{Sn}^{2+}] = 1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、 $[\text{Mn}^{2+}] = 1.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ である時の、この電池の 298 K における起電力 $E (\text{V})$ を、有効数字 2 桁で求めなさい。計算過程も記すこと。ただし、 Sn^{2+} および Mn^{2+} の活量係数は 1 とし、標準起電力 $E^\ominus (\text{V})$ については (2) で求めた値を用いなさい。

問 4 下線部③について、電池では一般に電解質溶液が用いられており、その活量は水溶液中のイオン間の相互作用に依存する。イオン間相互作用の強さを表す指標として、イオン強度 I が用いられる。 $1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ の SnCl_2 溶液および $1.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ の MnSO_4 溶液のイオン強度 $I (\text{M})$ をそれぞれ求めなさい。計算過程も記すこと。

(以下余白)

2. 以下の問 1 ～問 2 に答えなさい。以下の問題で必要な場合は、次の値を用いなさい。絶対温度 $T(\text{K}) = t(^{\circ}\text{C}) + 273$ 。

問 1 以下の文章に関する設問 (1) ～ (4) に答えなさい。

熱力学では、(①) 一定の条件下で、系に出入りするエネルギーを表す関数として、㉑エンタルピー H が用いられる。その変化量は変化の道筋に依存しないため、エンタルピー H は (②) 関数である。一方、熱については、系に出入りするエネルギーが変化の道筋に依存するため (③) 関数である。また、物質やエネルギーの乱雑さの尺度として、㉒エントロピー S が用いられ、それらの乱雑さが増大するとエントロピーは (④) する。熱力学第 (⑤) 法則では、「㉓孤立系では自発的に起こる変化に伴いエントロピーは (④) する」と表現される。

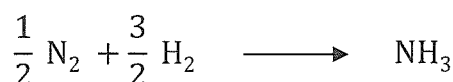
(1) (①) ～ (⑤) に当てはまる適切な語句を書きなさい。

(2) 下線部㉑について、以下の反応の標準反応エンタルピー (kJ mol^{-1}) を求めなさい。計算過程も記すこと。ただし、 $\text{NH}_3(\text{g})$ の標準生成エンタルピーは -46 kJ mol^{-1} 、 $\text{H}_2\text{O}(\text{l})$ の標準生成エンタルピーは -286 kJ mol^{-1} とする。



(3) 下線部㉒について、 263 K 、 $1.0 \times 10^5 \text{ Pa}$ で過冷却の 1.0 mol の水が 263 K の氷に変わるときのエントロピー変化 $\Delta S (\text{J K}^{-1})$ を有効数字 2 桁で求めなさい。計算過程も記すこと。ただし、水のモル質量は 18 g mol^{-1} であり、 0°C 、 $1.0 \times 10^5 \text{ Pa}$ における融解エンタルピーを 6.0 kJ mol^{-1} 、水と氷の比熱をそれぞれ $4.0 \text{ J g}^{-1} \text{ K}^{-1}$ 、 $2.0 \text{ J g}^{-1} \text{ K}^{-1}$ とする。また、 $\ln(263/273) = -0.037$ として計算しなさい。

(4) 下線部㉓について、標準状態 (298 K 、 $1.0 \times 10^5 \text{ Pa}$) で、下記の反応式に示すアンモニアの生成反応のエントロピー変化 $\Delta S (\text{J K}^{-1})$ を求めなさい。計算過程も記すこと。また、この反応が自発的かどうかをエントロピーに基づいて判定しなさい。ただし、 $\text{NH}_3(\text{g})$ の標準生成エンタルピーは -46 kJ mol^{-1} であり、 $\text{N}_2(\text{g})$ 、 $\text{H}_2(\text{g})$ 、 $\text{NH}_3(\text{g})$ の標準モルエントロピーはそれぞれ 192 、 130 、 $192 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ とする。



問2 以下の質量分析におけるイオン化法に関する設問(1)～(2)に答えなさい。

(1) 以下の(a)～(d)は、質量分析において、測定対象となる試料のイオン化法についての記述である。(a)～(d)について、そのイオン化法の名称をそれぞれ答えなさい。

(a) 試料溶液を、高電圧に印加したキャピラリーに通して噴霧することで、帯電した霧状の液滴を生成させ、さらに溶媒を蒸発させることで試料分子をイオン化する。

(b) 気化した試料分子に、熱電子(金属を高温で加熱したときに放出される電子)を衝突させることで、試料分子をイオン化する。

(c) 試料を固体または液体のマトリックスに混合し、測定用プレート上でパルスレーザーを照射してマトリックスを電子励起させ、その際の爆発的な気化とプロトン移動により試料分子をイオン化する。

(d) 試料を粘性の高いグリセロールなどの液体マトリックスに混合し、加速した中性原子(Ar、Xeなど)の収束ビームを当てることにより、試料分子をイオン化する。

(2) (1)の(a)～(d)のイオン化法の中で、生体高分子への応用に適しているものを(a)～(d)の中からすべて選びなさい。

(以下余白)

3. 以下の問 1 ～問 6 に答えなさい。以下の問題で必要な場合は、次の値を用いなさい。アボカドロ定数 $N_A = 6.0 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ 、ファラデー定数 $F = 9.6 \times 10^4 \text{ C mol}^{-1}$ 、 $\ln 2 = 0.69$ とする。

放射線科学の分野では、原子の質量を表す単位として、グラムではなく統一原子質量単位 (u) が用いられる。統一原子質量単位は、炭素 12 (^{12}C) 原子 1 個の質量を 12 u と定め、その の質量を 1 u と定義している。そのため、1 u は約 kg に相当する。この質量をエネルギーに換算するための関係式 $E = mc^2$ ($c = 3.0 \times 10^8 \text{ m/s}$) を用いると、1 u に相当するエネルギーは約 J となる。さらに、1 eV = J = eV を用いて変換すると 1 u は約 MeV となる。

ゾーフィゴ ($^{223}\text{RaCl}_2$) は骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する 線を用いた世界初の癌治療薬である。 ^{223}Ra は原子質量 223.018 u で原子質量 4.002 u の ^4He 粒子を放出し、原子質量 219.009 u の に壊変する 系列の核種で、 ^{223}Ra から 回の 壊変と 回の 壊変をして最終的に ^{207}Pb の安定核種となる。内服や静注により投与されるが、 金属に属する元素であるため、骨組織に高い集積性を示す。

問 1 に当てはまる適切な分数を書きなさい。

問 2 ～ をそれぞれ有効数字 2 桁で求めなさい。計算過程も記すこと。

問 3 ～ に当てはまる適切な語句または数字を書きなさい。ただし、 に関しては、 ^{223}Ra のように質量数、原子番号、元素記号を書きなさい。

問 4 ^{223}Ra が に壊変する時の理論的壊変エネルギー (MeV) を有効数字 2 桁で求めなさい。計算過程も記すこと。

問 5 ^{223}Ra の物理学的半減期は 11 日、生物学的半減期は 6.3 日である。有効 (実効) 半減期 (日) を有効数字 2 桁で求めなさい。計算過程も記すこと。

問 6 ゾーフィゴは骨転移病巣に集積し、投与された放射能の 50%が骨転移部位（質量 10 g）に取り込まれ、残りは速やかに体外に排出されると仮定する。体重 69.0 kg の患者に 50.0 kBq/kg を静脈投与した場合、以下の設問（1）～（2）に答えなさい。

- （1）骨転移部位における累積放射能（kBq・s）を有効数字 2 桁で求めなさい。計算過程も記すこと。ただし、累積放射能は初期放射能と、有効（実効）半減期（秒） $/\ln 2$ の積で求められるものとし、有効（実効）半減期（日）については問 5 で求めた値を用いなさい。
- （2）この骨転移部位における吸収線量（Gy）を有効数字 2 桁で求めなさい。計算過程も記すこと。ただし、 ^{223}Ra が イ に壊変する時の理論的壊変エネルギーの 50%が吸収され、線量（Gy）は吸収エネルギー（J）／質量（kg）で与えられるものとする。また、 ^{223}Ra が イ に壊変する時の理論的壊変エネルギー（MeV）については問 4 で求めた値を、骨転移部位における累積放射能（kBq・s）については問 6（1）で求めた値を用いなさい。

（以下余白）

〔Ⅲ〕 生命・生物系

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 三量体 G タンパク質に関する次の設問 (1) ～ (3) に答えなさい。

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は細胞膜に存在する (①) 回膜貫通型の受容体タンパク質であり、米国食品医薬品局承認薬の標的の 30% 以上を占める重要な創薬標的である。リガンドが結合した GPCR は、細胞内の三量体 G タンパク質に作用して、(②) の遊離を促進する。その後、(③) サブユニットには (④) が結合して残りのサブユニットから解離し、近傍のエフェクタータンパク質を活性化し、多様なシグナル伝達が惹起される。例えば活性化された G_q タンパク質は、加水分解酵素である (⑤) を活性化する。活性化した (⑤) は、ホスファチジルイノシトール 4,5 ニリン酸を加水分解し、⑥セカンドメッセンジャーである (⑥) および (⑦) を産生させる。(⑥) はプロテインキナーゼ C を活性化し、(⑦) は小胞体膜上の受容体に結合して小胞体からの (⑧) イオンの遊離を促す。

GPCR を介したシグナルは様々な組織において代謝制御に関わることが知られている。例えば、肝細胞に豊富に発現する GPCR であるグルカゴン受容体は、血糖値の低下により (⑨) 細胞から分泌されるグルカゴンによって活性化する。グルカゴンの主な機能は、⑥グリコーゲン分解および糖新生を刺激し、(⑩) 産生を増加させることである。

(1) ①～⑩に当てはまる最も適切な語句や数字を答えなさい。

(以下余白)

- (2) 下線部㊤に関して、コレラ毒素、百日咳毒素はともに G タンパク質に作用して細胞内の cAMP 濃度を上昇させるが、その作用機構は異なる。コレラ毒素、百日咳毒素がそれぞれ細胞内 cAMP 濃度を上昇させるメカニズムについて、毒素により生じるタンパク質修飾を明記して、150～200 字程度で説明しなさい。
- (3) 下線部㊦に関して、グルカゴンの結合により活性化したグルカゴン受容体がグリコーゲン分解、糖新生を誘導するそれぞれのメカニズムを、合わせて 150～200 字程度で説明しなさい。ただし、下記のグループ A～D の単語リストから、各グループ 1 単語、合計 4 つの単語を解答に必ず含めること。

[単語リスト]

グループ A

G_i タンパク質、G_q タンパク質、G_s タンパク質

グループ B

PKA、PKC、PP2A

用語説明

* PKA : プロテインキナーゼ A

* PKC : プロテインキナーゼ C

* PP2A : プロテインフォスファターゼ 2A

グループ C

グリコーゲンホスホリラーゼ、コハク酸脱水素酵素、
ピルビン酸リン酸化酵素、ヘキソキナーゼ、
リボースリン酸イソメラーゼ

グループ D

CREB、GATA-1、SREBP、SRY

(以下余白)

《このページは空白です》

問 2 低分子量 G タンパク質 KRAS と細胞増殖に関する次の設問(1)～(2)に答えなさい。

- (1) 低分子量 G タンパク質はシグナル伝達において分子スイッチとして機能するが、低分子量 G タンパク質の活性、不活性状態および活性調節機構について、以下の単語を全て用いて 150～200 字程度で説明しなさい。

[単語リスト]

GAP、GEF、GTPase 活性

用語説明

*GAP : GTPase 活性化タンパク質

*GEF : グアニンヌクレオチド交換因子

- (2) 低分子量 G タンパク質 KRAS と細胞増殖に関する実験 1～4 を行った(次ページを参照)。化合物 A、B が実験中の処理濃度では KRAS シグナル経路のみに関わるとすると、KRAS シグナル経路に対する化合物 A、B の作用点についてどのような違いがあると考えられるか、150～200 字程度で説明しなさい。

(以下余白)

実験 1. ヒト線維芽細胞を線維芽細胞増殖因子 (FGF) 非存在下、存在下でそれぞれ培養し、細胞増殖を調べた。また、FGF 存在下における細胞増殖に対する、化合物 A、化合物 B の効果を調べた (図 1)。

実験 2. KRAS シグナル経路下流の遺伝子発現調節についてレポーターアッセイを樹立し、FGF 存在下、KRAS シグナルに対する化合物 A、化合物 B の影響を調べた (図 2)。

実験 3. KRAS を欠失したヒト線維芽細胞 (KRAS 欠損細胞) を樹立し、FGF 存在下における野生型細胞 (WT) と KRAS 欠損細胞の細胞増殖を比較した。また、KRAS 欠損細胞の増殖に対する化合物 A、化合物 B の効果を調べた (図 3)。

実験 4. がん細胞に多く見られる KRAS の恒常活性型変異 KRAS (G12V) をヒト線維芽細胞に導入し、FGF 非存在下における細胞の増殖を調べた。また、この条件において細胞増殖に対する化合物 A、化合物 B の効果を調べた (図 4)。

ただし、化合物 A、B は上記実験における処理濃度では細胞死を引き起こさず、また、内在性 KRAS および導入した KRAS (G12V) タンパク質の発現や安定性、そして GTPase 活性には影響を与えないものとする。

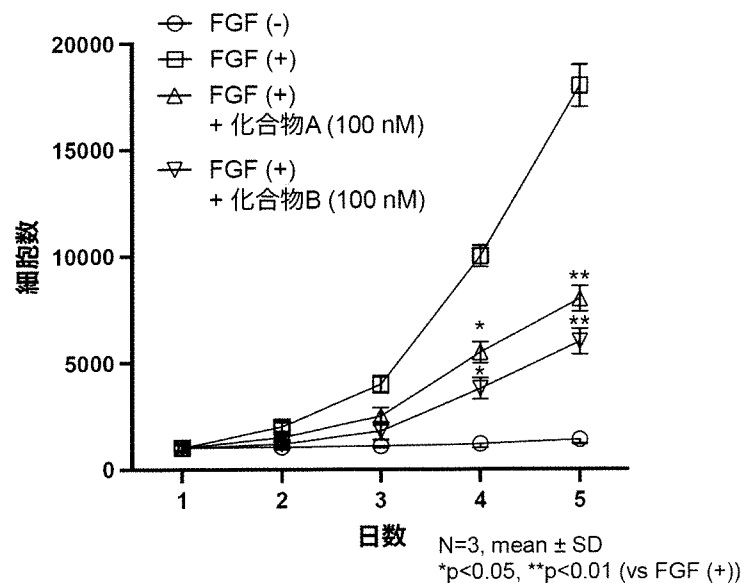


図 1 FGF存在下の細胞増殖と化合物A、Bの効果

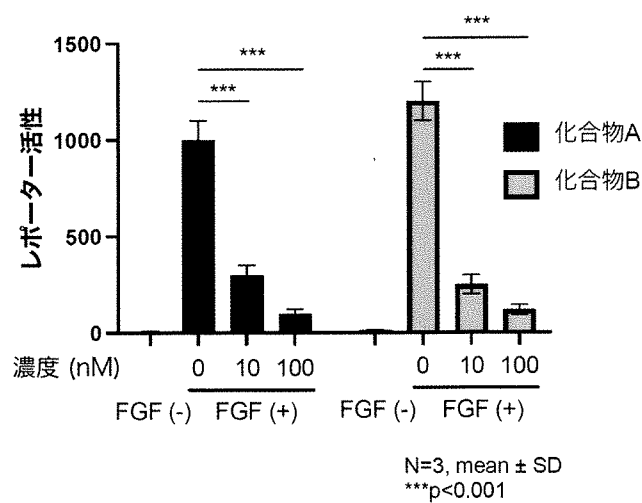


図2 KRASシグナルのレポーターアッセイ

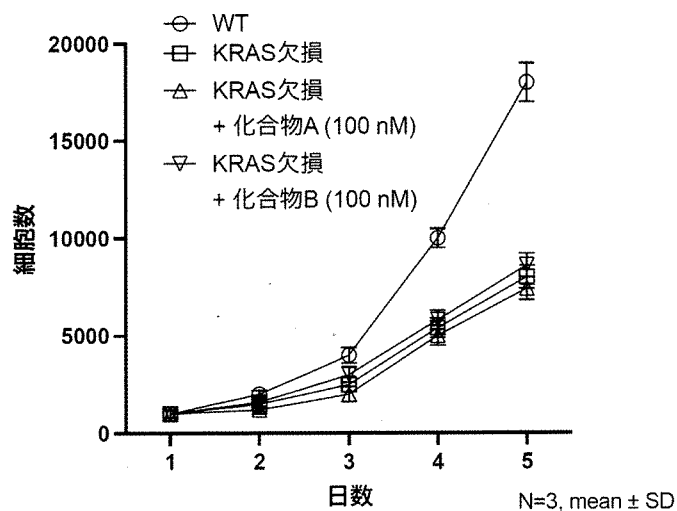


図3 KRAS欠損細胞の細胞増殖と化合物の効果 (FGF存在下)

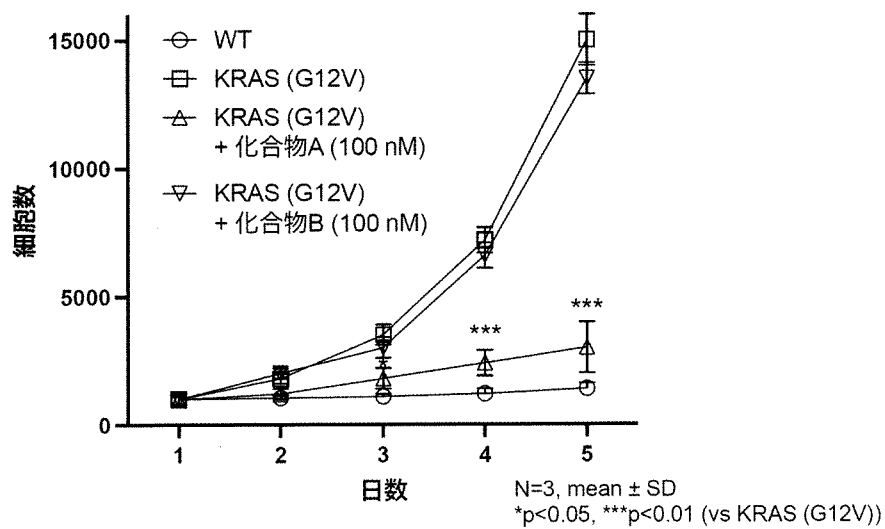


図4 KRAS (G12V) 発現細胞の細胞増殖と化合物の効果 (FGF非存在下)

2. 以下の問 1～問 3 に答えなさい。

問 1 細胞内の染色体維持および遺伝子発現に関する以下の文章を読み、次の設問 (1)～(2) に答えなさい。

ヒトの体細胞には 46 本の染色体があり、そのうち 44 本は (①) と呼ばれ、性別に関係なく共通して存在する。残りの 2 本は (②) であり、性の決定に関与している。染色体は DNA とヒストンから構成される巨大な複合体で、遺伝情報の発現と伝達を担う重要な構造である。細胞が増殖する過程では、DNA 複製によって染色体の対を有する (③) が形成される。細胞分裂の際には、染色体の中央に位置する繰り返し DNA 配列である (④) 領域で二つの染色体が繋がれ、棒状の形態をとる。次に、(④) にはキネトコアが形成される。さらにそのキネトコアを介してチューブリンで構成される (⑤) が結合し、染色体は細胞の両極へと牽引される。染色体は (④) を境に、長い側を (⑥)、短い側を (⑦) と呼ぶ。このような染色体構造の維持は、染色体の正確な分配に不可欠である。

ヒトの DNA は約 32 億塩基対から構成される。ゲノムとは、『gene (遺伝子)』と集合を表す『-ome』を組み合わせた語で、生物が持つ全遺伝子 (遺伝情報) の総体を意味する。その中には、生体内で機能するタンパク質の設計図となる 2～3 万個の遺伝子が含まれる。DNA の塩基配列を変化させることなく、DNA やヒストンに化学修飾を加える仕組みが存在し、これを (⑧) と呼ぶ。CpG に富む領域は CpG アイランドと呼ばれ、遺伝子の上流に位置する (⑨) 領域に多く存在し、シトシンの (⑩) 化を介して遺伝子発現の調節に関与している。また、⑨ヒストンへの化学修飾は転写制御に関与しており、ヒストンアセチル基転移酵素やヒストン脱アセチル化酵素によってアセチル化の状態が変化し、遺伝子発現が調節される。

(1) ①～⑩に当てはまる最も適切な語句を答えなさい。

(以下余白)

- (2) 下線部②に関して、ヒストンアセチル化とヒストン脱アセチル化が遺伝子発現にどのように影響を与えるか、その一般的な制御機構について、以下の語句を全て用いて 100～150 字程度で説明しなさい。

遺伝子発現、凝集、クロマチン、弛緩、転写因子

- 問 2 ある生物のゲノムは 1.0×10^7 塩基対から構成されている。その生物の DNA ポリメラーゼは、それぞれのデオキシリボースを取り込む際に、下記に示された頻度で誤ったデオキシリボースを取り込む。この生物において、1 回の DNA 合成で両方の鎖が DNA 合成された際に生じる突然変異（1 塩基変化）の数を整数で求めなさい。ただし、鋳型鎖となる DNA 内の塩基含有率は、AT: 60%、GC: 40%とする。

アデニンの取り込み：10,000 塩基対に 1 回のエラー

グアニンの取り込み：4,000 塩基対に 1 回のエラー

チミンの取り込み：6,000 塩基対に 1 回のエラー

シトシンの取り込み：20,000 塩基対に 1 回のエラー

(以下余白)

問3 ゲノム内の特定部位におけるクロマチン構造を検証するため、Micrococcal Nuclease (MNase) による処理を行った。MNase は、エンドヌクレアーゼの一種であり、細胞核から抽出したヒストンを含む DNA を MNase によって処理すると、ヒストンが結合していない DNA が優先的に切断される。ヒストンが結合している未消化 DNA、すなわちヌクレオソームを形成していた DNA を、次世代シーケンスを用いて解読することで、ゲノムのどの領域にヌクレオソームが形成されていたかを知ることができる。この手法は、MNase-seq と呼ばれる。

次世代シーケンス解析を行う前に下記の条件検討を行った。MNase で核を短時間処理した後、DNA を抽出し、アガロースゲル電気泳動を行うと、約 200 塩基対の間隔で並んだはしご状のバンドが生じた (図 1)。一方、MNase で核を長時間処理した後、DNA を抽出し、アガロースゲル電気泳動を行うと、100 塩基と 200 塩基の中間の位置にバンドが現れた。

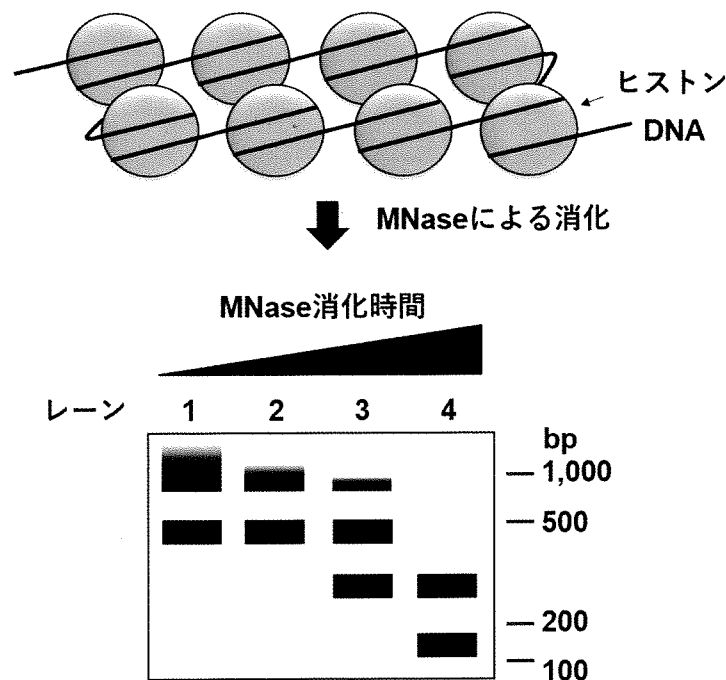


図1 MNase処理後のアガロースゲル電気泳動

(以下余白)

- (1) 図 1 において、約 200 塩基対の間隔で並んだはしご状のバンドが生じた理由を 100～150 字程度で説明しなさい。
- (2) MNase で核を長時間処理した際、100 塩基と 200 塩基の中間の位置にバンドが現れた理由として考えられることを 100～150 字程度で説明しなさい。

次に、MNase をレーン 4 の状態になるまで処理した後、DNA を回収して次世代シーケンス解析にて DNA 配列を解読した。その後、遺伝子 A の転写開始点周辺のヌクレオソーム占有率を解析するために、MNase-seq のシグナルをゲノム上にマッピングした (図 2a)。次に、クロマチンリモデリング因子 B の阻害剤を処理した細胞においても同様に、転写開始点における MNase-seq のシグナルをマッピングした (図 2b)。

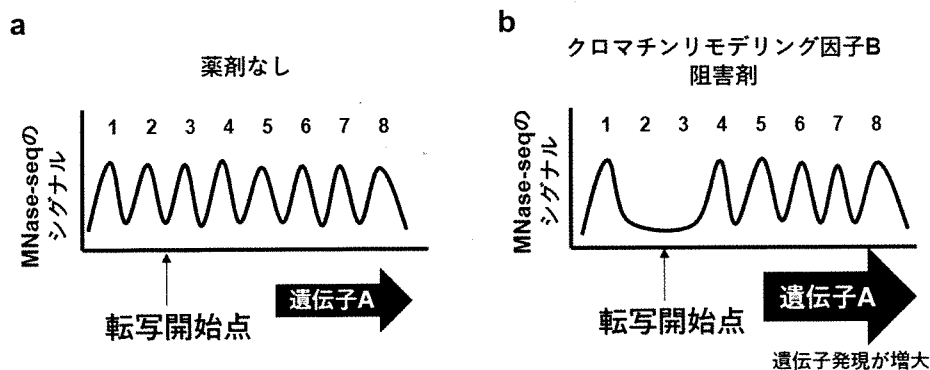


図2 クロマチンリモデリング因子B阻害剤による MNase-seqシグナルの検証

(注)

波形上部の数字はヌクレオソームの位置を示しており、転写方向に沿って番号が付けられている。

(以下余白)

- (3) 図 2A を参考に、クロマチンリモデリング因子阻害剤を添加した場合の転写開始点におけるクロマチン状態の変化およびクロマチンリモデリング因子 B の働きを、モデル図を付けて 100～150 字程度で説明しなさい。モデル図は、下記の作成例 (図 3) を参考に、番号が付いたヒストンの挙動が分かるように作成しなさい。

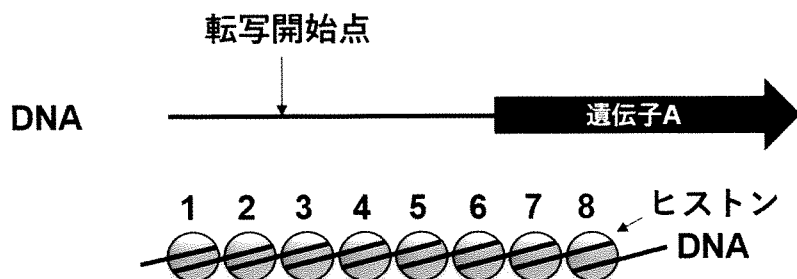


図3 クロマチン構造のモデル図 (参考例)

(以下余白)

3. 以下の問 1～問 2 に答えなさい。

問 1 自然免疫系と獲得免疫系に関する次の設問 (1)～(3) に答えなさい。

多細胞生物の体表面や粘膜には物理的バリアが構築されており、外界からの異物の侵入を防いでいる。例えば、呼吸器や腸管の粘膜を覆う単層の上皮細胞は (①) で強固に結合し、水溶性分子やイオンの透過を妨げる。上皮バリアを突破した外来微生物は自然免疫系で認識されて排除される。自然免疫系の特徴は複数の (②) 受容体を使って、病原体関連分子を認識することである。例えば、(②) 受容体の一つである (③) はリポ多糖を認識して、マクロファージの活性化を促す。活性化マクロファージは、炎症性サイトカインである IL-1 β 、IL-6、(④) の産生を促す。このうち、IL-6 は肝臓に作用して (⑤) の産生を誘導する。一方、(④) は血管内皮細胞を活性化して接着因子である E-セレクトインの発現を高め、好中球や単球の血管外浸潤を促進する。

自然免疫系で排除できなかった外来抗原は獲得免疫系によって認識される。獲得免疫系の特徴は、多様な抗原に対する特異的な応答と (⑥) の獲得である。獲得免疫応答を担う B 細胞および T 細胞は、それぞれのクローンごとに異なる抗原受容体を有しており、各クローンの抗原受容体は 1 種類の抗原のみを認識する。生体には膨大な種類のクローンが存在しており、集合的にレパトアと称される。このレパトアは、抗原受容体の (⑦) 領域をコードする V(D)J 遺伝子再編成によって形成される。B 細胞と T 細胞の抗原受容体は、それぞれ、⑧BCR、TCR と呼ばれる。抗原に暴露される前のナイーブ B 細胞では、BCR は (⑧) 型として存在するが、B 細胞が活性化して形質細胞に最終分化すると、BCR は細胞外へ分泌されるようになる。この分泌型 BCR は (⑨) と呼ばれる。したがって (⑨) は分泌型の BCR に相当する。

- (1) 文章中の①～⑨に当てはまる最も適切な語句を答えなさい。
- (2) 下線部⑧に示した BCR と TCR の抗原認識の違いについて 60～80 字程度で述べなさい。
- (3) BCR の構造を図示しなさい。L 鎖と H 鎖を明記すること。また、おおまかにジスルフィド結合の位置を線で示すこと。

問 2 1902 年にシャルル・ロベール・リシェが観察した下記の実験の記述を読み、(1) ～ (4) に答えなさい。

毒物に対する免疫応答を調べるため、最初に少量のイソギンチャクの毒素をイヌに注射した。数週間後、再び同じ毒素をイヌに注射した。リシェは、最初の接種で中和抗体が産生されて、2 度目の接種では毒素に対する耐性が獲得されると予想していた。

しかし、予想に反して、イヌは 2 回目の接種後、突然、呼吸困難や出血性下痢などの症状を示し、死に至る個体も見られた。彼は、この症状をギリシャ語の「防御の逆」を意味する (①) と名づけた。

- (1) ①にあてはまる最も適切な症状名を答えなさい。
- (2) ①は何型アレルギー (過敏症) に分類されるか答えなさい。また、同じ型の代表的なアレルギー疾患を一つ挙げなさい。
- (3) 本実験で見られた結果の病態メカニズムを下記の語句のなかから 4 つを用いて、120～150 字程度で簡潔に説明しなさい。

(語句)

1 型免疫応答、2 型免疫応答、Fcγ 受容体、Fcε 受容体、IgA 抗体、IgE 抗体、IgG 抗体、抗体依存性細胞傷害 (ADCC)、好中球、単球、肥満細胞、免疫複合体

- (4) ①を発症した患者に投与される第一選択薬 (一般名) を答えなさい。その作用について 50 字程度で簡潔に説明しなさい。

(以下余白)