

令和8年度4月入学  
 熊本大学大学院薬学教育部博士前期課程創薬・生命薬科学専攻  
 一般・外国人留学生入試（第1期募集）  
 解答例（専門科目）

【有機化学】

問1

(1)	酸の強さは、その酸がプロトン (H <sup>+</sup> ) を放出したあとの共役塩基がどれだけ安定かに依存し、フェノールの共役塩基であるフェノキシドイオンは負電荷を芳香環に非局在化することで安定化している。一方、一般的なアルコキシドイオンの負電荷は酸素原子上に局在したままで、安定化を受けない。そのため、酸としてはフェノールの方が強くなる。		
(2)			
(3)	(A)		
(4)	酸性 	塩基性 	説明 ケトンに対するα-臭素化は、エノールもしくはエノラートの生成に続く、臭素の求電子付加で進行する。酸性条件では、カルボニル基へのプロトン化によりエノール化が促進されるが、α位に電子求引性のブロモ基が導入されることにより、カルボニル基へのプロトン化が阻害され反応は進みにくくなり、一度のブロモ化で停止する。一方、塩基性条件では、α位プロトンの引き抜きによりエノラートイオンを生じるが、α位に電子求引性のブロモ原子が導入されることでα位プロトンの酸性度が高くなり、さらにエノラートイオンを生成しやすくなる。そのため、全てのαプロトンがブロモ基に置換した生成物が得られる。
(5)	<sup>13</sup> C の天然存在比は約 1.1% と非常に低いため、隣接する炭素が両方 <sup>13</sup> C となる確率は極めて小さい。したがって、 <sup>13</sup> C- <sup>13</sup> C 間のスピン-スピンカップリングはほとんど観測されない。通常の <sup>13</sup> C NMR では無視できるものとして扱われる。		

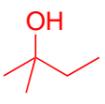
問2

(1)	a <b>NaBH<sub>4</sub></b>	b <b>PBr<sub>3</sub></b>	c <b>Mg</b>	d <b>HCOH</b>	e <b>PCC</b>
(2)	<b>Grignard</b>		反応		

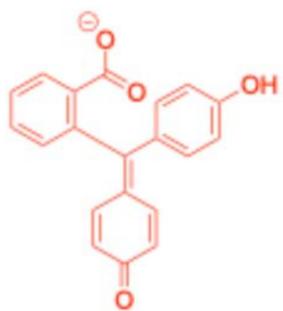
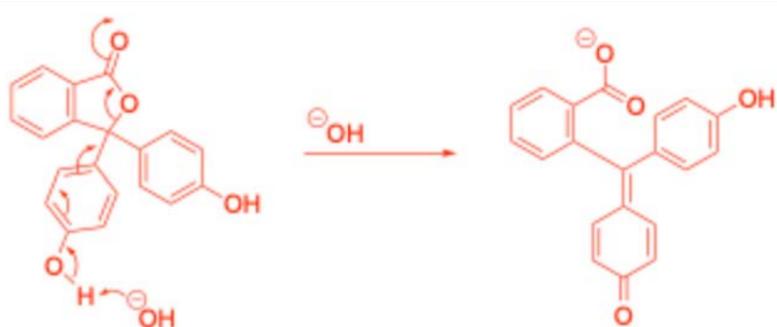
問3

(1)	
(2)	
(3)	

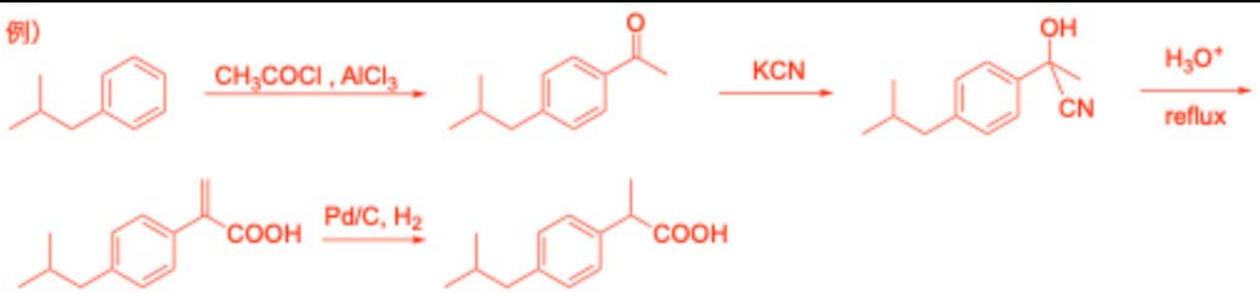
問4

(1)	分子イオンピーク	(2)	アルコール
(3)	<p>構造</p> 	<p>帰属</p> <p>0.9 ppm の3つの水素は三重線を示し、隣に2つの水素があることからメチル基 (-CH<sub>3</sub>) がメチレン基 (-CH<sub>2</sub>-) と隣接していると考えられる。1.4 ppm の2つの水素は四重線で、メチル基とカップリングしているメチレン基 (-CH<sub>2</sub>-) に対応している。このメチレン基は他の水素とはカップリングしていないため、隣の炭素には水素がないと推測できる。1.2 ppm の6つの水素は一重線で、2つのメチル基が隣接水素を持たない構造と予想できる。さらに、2.4 ppm のピークが重水の添加で消失したことから、水酸基 (-OH) の水素に由来する水素であると帰属できる。</p>	

問5

(1)	
(2)	
(3)	<p>フェノールフタレインは pH 8.5 以上の塩基性条件下で、ラクトン環が開環すると、分子全体にわたる共役系が形成され、この共役系が短波長側の可視光を吸収するため深赤紫色を呈する。</p>

問6

例)	
----	--

## 【物理化学】

専門科目（物理化学）には、**必須問題**と**選択問題**があります。必須問題には、小問が**計8問**あり、各問題で選択肢の中から答えを**1つ**選び解答します。**選択肢を2つ以上解答すると誤りになる**ので注意すること。選択問題は、大問の中から**2問**選び解答します。なお、選択した問題番号を〔 〕の中に必ず記入すること。

### 必須問題

(1) 電磁波とその性質に関する記述のうち、正しいのはどれか。 **2**

1. X線とラジオ波の振動数を比較するとX線の振動数の方が小さい。
2. レイリー散乱光の波長の大部分は、入射光の波長と等しい。
3. 一般的に長い共役二重結合を持つ分子ほど吸収極大波長は短くなる。
4. 旋光を示す物質の性質を円二色性という。
5. 波長の長い電磁波ほど高エネルギーである。

(2) 熱力学に関する記述のうち、正しいのはどれか。 **4**

1. 系のエントロピー変化が正ならば、その変化は自発的に進行する。
2. 理想希薄溶液として扱える場合、同濃度のグルコース水溶液とNaCl水溶液が示す浸透圧は同じである。
3. ベンゼンとトルエンの1:1の理想混合溶液の気液平衡において、気体の成分比も1:1である。
4. 硫酸バリウムの飽和水溶液にNaClを加えると、硫酸バリウムの溶解度が増大する。
5. 強電解質のモル伝導率は濃度に対して直線的に減少する。

(3) 分光学的測定法に関する記述のうち、正しいのはどれか。 **5**

1. 吸光光度法において、測定セルを透過する光の強度（透過率）が2倍であると、吸光度は反比例して半分になる。
2. 蛍光光度法において、蛍光強度を2倍にするには、入射光のエネルギーを2倍にすれば良い。
3. 赤外線は、分子振動によって分極率が変化するとき吸収される。
4. 円二色性スペクトルにおいて、長波長側に極大、短波長側に極小が見られることを正のコットン効果という。
5. 磁気共鳴イメージング法における画像化では、基本的に磁気緩和時間の違いを描出する。

(4) 0.10 mol/L 安息香酸ナトリウムのpHに最も近いのはどれか。

ただし、安息香酸の  $pK_a = 4.2$ 、水のイオン積  $K_w = [H^+][OH^-] = 1.0 \times 10^{-14} \text{ mol}^2/\text{L}^2$  とする。 **3**

1. 5.4
2. 6.8
3. 8.6
4. 8.8
5. 9.2

(5) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) の配位原子数はいくらか。 4

1. 2
2. 4
3. 5
4. 6
5. 8

(6) 液体クロマトグラフィーに関する記述のうち、誤っているのはどれか。 4

1. サイズ排除クロマトグラフィーでは、大きな分子が速く溶出し、小さい分子が遅く溶出する。
2. 陽イオン交換クロマトグラフィーを用いて塩基性タンパク質を分離する際、等電点の低いタンパク質から先に溶出する。
3. 理論段数 ( $N$ ) が大きいカラムほど、優れた分離能である。
4. 逆相クロマトグラフィーにおいて、C18 充填剤 (ODS) を固定相とし、アセトニトリル/水の混合液 (体積比 1:1) を移動相に用いた場合、フェノールはナフタレンよりも遅く溶出する。
5. シリカゲルを固定相として用いる吸着クロマトグラフィーでは、高極性の化合物ほど遅く溶出する。

(7) 電気泳動において、イオン性物質の泳動速度に比例するのはどれか。 5

1. イオン性物質の半径
2. 温度
3. 溶媒の粘度
4. 電極間の距離
5. イオン性物質の電荷

(8) イムノアッセイに関する記述のうち、正しいのはどれか。 2

1. ラジオイムノアッセイ (RIA) でタンパク質は定量できるが、薬物などの低分子化合物は定量できない。
2. 標識の検出感度はイムノアッセイの測定感度に影響する。
3. RIA に用いられる放射線同位元素は微量なので RI 管理区域外の施設でも使用可能である。
4. モノクローナル抗体は目的の抗原以外の物質とは結合しない。
5. 抗体の濃度を上げると高感度な測定が可能となる。

## 選択問題 1

- (1) 塩橋：負に帯電した酸性アミノ酸であるグルタミン酸やアスパラギン酸と、正に帯電した塩基性アミノ酸であるアルギニンやリシンとの間に働く静電的な相互作用。  
疎水性相互作用：タンパク質構造中ではバリンやイソロイシンなどの疎水性アミノ酸残基が集まって立体構造形成に関与している。  
疎水性相互作用とは、水中で疎水性の置換基が水を避けて集まろうとする現象である。
- (2) 電荷移動相互作用。電子供与体と電子受容体の間で一部の電子が移動することで働く相互作用。錯イオン $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ は、電子供与体の $\text{NH}_3$ と電子受容体 $\text{Co}^{3+}$ により形成される。
- (3) 分子間相互作用のポテンシャルエネルギーは、引力と反発力をまとめたレナード-ジョーンズポテンシャルの式で表せる。引力項は $-\frac{1}{r^6}$ に比例し、 $r$ が短くなるほどポテンシャルエネルギーが低くなる。一方、反発力項は、 $\frac{1}{r^{12}}$ に比例し、 $r$ が短くなるほどポテンシャルエネルギーが高くなる。この引力項と反発力項の和において、最もエネルギーの低い値を与える $r$ が理想的な分子間相互作用距離となる。

## 選択問題 2

- (1) 解離定数 $K_d$ は、平衡状態における濃度を用いて $K_d = [\text{A}][\text{B}]/[\text{AB}]$ と書ける。また、平衡状態においては順過程と逆過程の間に $k_1[\text{A}][\text{B}] = k_2[\text{AB}]$ の関係が成立する。これらを整理して、 $K_d = k_2/k_1$ となる。
- (2) 順過程（結合過程）の平衡定数 $K_a$ と自由エネルギー変化 $\Delta G_{\text{bind}}$ は $K_a = \exp(-\Delta G_{\text{bind}}/RT)$ で結び付けられる。平衡定数 $K_a$ は解離定数 $K_d$ の逆数なので、これから $\Delta G_{\text{bind}} = RT \log K_d$ が成立する。
- (3)  $\Delta G_{\text{bind}} = \Delta H_{\text{bind}} - T\Delta S_{\text{bind}}$ なので、2)の結果を用いると $\log K_d = \Delta H_{\text{bind}}/RT - \Delta S_{\text{bind}}/R$ と書ける。速度定数を温度を変えて測定し、その結果得られる $\log K_d$ を $1/T$ の関数としてプロット（ファントホッフプロット）すると、その傾きから $\Delta H_{\text{bind}}/R$ が求まる。

## 選択問題 3

(1)



$$K_{\text{sp, Mg}(\text{OH})_2} = [\text{Mg}^{2+}][\text{OH}^-]^2 = [0.010][\text{OH}^-]^2 = 1.1 \times 10^{-11}$$

$$[\text{OH}^-]^2 = 1.1 \times 10^{-9}$$

$$-\log[\text{OH}^-]^2 = 2 \times \text{pOH} = -\log(1.1 \times 10^{-9}) = 9 - \log 1.1 = 8.96$$

$$\text{pH} = 14 - \text{pOH} = 14 - 8.96/2 = 9.5$$



$$K_{\text{sp, Ca}(\text{OH})_2} = [\text{Ca}^{2+}][\text{OH}^-]^2 = [0.010][\text{OH}^-]^2 = 5.6 \times 10^{-6}$$

$$[\text{OH}^-]^2 = 5.6 \times 10^{-4}$$

$$-\log[\text{OH}^-]^2 = 2 \times \text{pOH} = -\log(5.6 \times 10^{-4}) = 4 - \log 5.6 = 3.25$$

$$\text{pH} = 14 - \text{pOH} = 14 - 3.25/2 = 12.9$$

(2)



$$K_{\text{sp, Mg}(\text{OH})_2} = [\text{Mg}^{2+}][\text{OH}^-]^2 = [1.0 \times 10^{-6}][\text{OH}^-]^2 = 1.1 \times 10^{-11}$$

$$[\text{OH}^-]^2 = 1.1 \times 10^{-5}$$

$$-\log[\text{OH}^-]^2 = 2 \times \text{pOH} = -\log(1.1 \times 10^{-5}) = 5 - \log 1.1 = 4.96$$

$$\text{pH} = 14 - \text{pOH} = 14 - 4.96/2 = 11.5$$

問1より $\text{Ca}(\text{OH})_2$ の沈殿が生じるのは $\text{pH} = 12.9$ 以上なので、 $\text{pH} = 11.5$ では $\text{Ca}^{2+}$ として存在する。

$$[\text{Ca}^{2+}] = 0.010 \text{ mol/L}$$

(3)

イ

$$14 - \text{p}K_b = 14 - 4.8 = 9.2$$

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 9.2 + \log \frac{[\text{NH}_3]}{[\text{NH}_4^+]} = 10$$

$$\log \frac{[\text{NH}_3]}{[\text{NH}_4^+]} = 0.8 \quad \frac{[\text{アンモニア}]}{[\text{塩化アンモニウム}]} = 10^{0.8}$$

ロ

$\text{Ca}^{2+}$ と $\text{Mg}^{2+}$ の総濃度

ハ

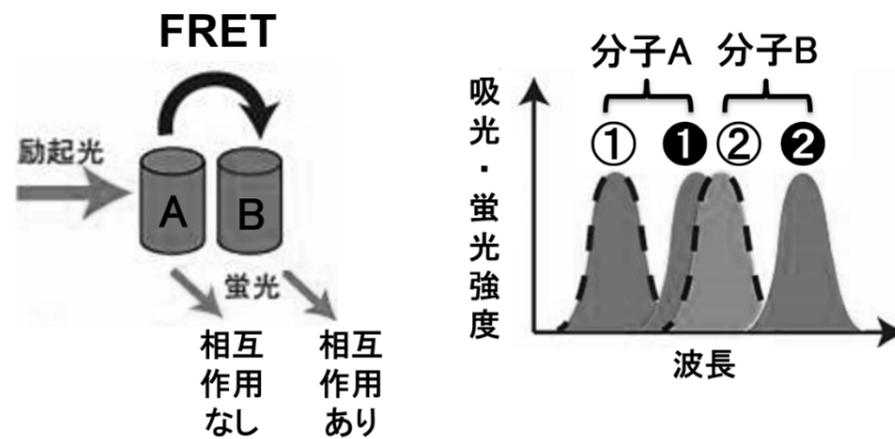
$\text{Mg}^{2+}$ を $\text{Mg}(\text{OH})_2$ としてすべて沈殿させることでマスキングし、 $\text{Ca}^{2+}$ イオンの濃度を求めるため。

#### 選択問題 4

(1) 物質が光エネルギーを吸収後、分子内振動により熱エネルギーを放出して、高エネルギー状態から低エネルギー状態へ遷移し、第一電子励起状態から基底状態に直接移るときに放出される光を蛍光と呼ぶ。基本的に、蛍光強度は、励起波長における蛍光物質特有のモル吸光係数と、吸収した光子の数のうち放出された光子の数の割合である蛍光物質特有の量子収率、また、蛍光物質の濃度と、励起光が蛍光物質の溶液を通過する測定セル長に比例する。

※ なお、問題において提示していた用語に下線を引いて示した。

(2) 下図のように、分子Aと分子Bの分子間相互作用を調べるとする。分子Aに励起光を照射すると励起スペクトル(①の破線の山)で示した励起光の吸収が生じ、ストークスシフトして波長が大きい蛍光スペクトル(①の山)が生じる。分子Aと分子Bが分子間相互作用していて、かつ、分子Aの蛍光スペクトル(①の山)と分子Bの励起スペクトル(②の破線の山)の波長領域に重なりがある場合、この波長領域において蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)が生じ、分子Bの蛍光スペクトル(②の山)が得られる。つまり、分子Aの励起光により、分子Bの蛍光スペクトルが生じると、分子Aと分子Bが分子間相互作用していることが分かる。



## 【生物化学】

### その1

問題[1] ホルモンによる肝グリコーゲン合成・分解の調節機構について説明せよ。

解答例: インスリンによる調節を例にして以下に説明する。

- 1) 血糖が上がると膵島 $\beta$ 細胞からインスリンが分泌され肝細胞に作用する。
- 2) インスリンはグリコーゲン合成酵素やグリコーゲンホスホリラーゼキナーゼを脱リン酸化する。
- 3) その結果、前者は活性化、後者は抑制され、グリコーゲン合成は促進され、グリコーゲン分解は抑制される。
- 4) グリコーゲン合成酵素はグリコーゲンの還元末端にグルコースを付加するが、分枝酵素が $\alpha(1\rightarrow6)$ 結合により分枝を形成し、還元末端の数を増やす。
- 5) 還元末端の数が増えることで、グリコーゲン合成酵素は、グリコーゲンを迅速に合成することができる。

問題[2] クエン酸回路の律速となる酵素複合体と各複合体に必要な補因子について説明せよ。

解答例:

- 1) クエン酸回路の律速となる酵素は、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体であり、E1:ピルビン酸デヒドロゲナーゼ、E2:ジヒドロリポイルトランスアセチラーゼ、E3:ジヒドロリポイルデヒドロゲナーゼにより構成される。
- 2) E1 はピルビン酸からアセチル基を取り出す反応を触媒し、チアミンピロリン酸を補因子とし、ビタミン B1 を必要とする。
- 3) E2 はリポ酸を補因子とし、アセチル基を CoA へと転移させる。
- 4) E3 はリポ酸を酸化型に戻す反応を触媒し、FAD と NAD<sup>+</sup>を補因子とし、リボフラビン(ビタミン B2)とナイアシン(ビタミン B3)を必要とする。
- 5) ビタミン B1 摂取が不足すると、E1 活性が低下し、脚気を発症する。

問題[3] スタチン系薬物とその薬効を発揮する仕組みを生化学的に説明せよ。

解答例:

- 1) まずコレステロール合成経路を説明する。アセチル CoA・3分子から $\beta$ ヒドロキシ $\beta$ メチルグルタリル CoA(HMG-CoA)が産生され、次に HMG-CoA 還元酵素によってメバロン酸が産生される。本反応がコレステロール合成の律速段階であり、メバロン酸から活性化イソプレンを経て6分子結合してスクワレンとなり、コレステロールが合成される。
- 2) スタチン系薬物は、コレステロール合成の律速酵素 HMG-CoA 還元酵素を阻害し、肝細胞におけるコレステロール濃度を低下させる。
- 3) 肝臓でのコレステロール量が低下すると、ステロール制御因子結合タンパク質(SREBP)が欠乏を検知してゴルジに移動し、転写因子 SRE を活性化し核内に移行させる。

- 4) SRE の働きにより、LDL 受容体の転写が亢進し、肝細胞膜上に LDL 受容体発現が増加し、肝臓への LDL 取込が亢進し、血中 LDL 濃度が低下する。

問題[4]インドメタシンがその薬効を発揮する仕組みについて、その標的物質の機能と照らして説明せよ。

解答例:

- 1) マクロファージが Toll 受容体などを介して感染を検知すると、細胞内  $Ca^{2+}$  動員が起こり、これによりホスホリパーゼ  $A_2$  が活性化され、細胞膜リン脂質の sn-2 位からアラキドン酸を切り出す。
- 2) マクロファージでは同時にシクロオキシゲナーゼ-2 とプロスタグランジン(PG)E 合成酵素が発現誘導され、これがアラキドン酸を  $PGE_2$  に変換し、細胞外に放出する。
- 3)  $PGE_2$  は周囲の一次感覚終末に作用して、痛覚過敏を引き起こす。
- 4) インドメタシンは、COX を拮抗阻害で阻害することで、 $PGE_2$  の生合成を抑制し、鎮痛作用を発揮する。
- 5) また感染により脳内血管で COX-2 により産生・放出される  $PGE_2$  は、視床下部に作用して発熱を引き起こす。
- 6) インドメタシンは、脳血管の COX-2 も阻害して、解熱作用を発揮する。

## その2

問題[1]真核細胞の細胞骨格は微小管、アクチンフィラメント、中間径フィラメントにより構成されている。各骨格の特徴を説明せよ。

解答例:

- 微小管：チューブリンを構成単位とし集合して管を形成している。中心体から伸びた微小管が細胞内の輸送網となるだけでなく、細胞分裂時には紡錘糸形成に関与する。また繊毛や鞭毛の骨格をなすことで細胞運動やシグナル伝達にも関与する。キネシンやダイニンといったモータータンパク質が微小管上に沿って動き、細胞内輸送路が保たれている。
- アクチンフィラメント：アクチン単量体が重合してできた細くて柔軟な糸状の構造をもつ。細胞膜直下での構築変化に伴い細胞移動の原動力となるだけでなく、骨格筋細胞ではミオシンと共に収縮装置を生み出している。
- 中間径フィラメント：細胞質内に強くて耐久性のある網目状構造を作っている。強度が強く、細胞を引き延ばすような外力から細胞を守るのが主な働きである。上皮細胞にはケラチンフィラメント、結合組織細胞にはビメンチンフィラメント、神経細胞にはニューロフィラメントが細胞質に存在し、核内には核膜を強化する核ラミンが存在する。

問題[2]腫瘍形成に重要な遺伝子は、がん遺伝子とがん抑制遺伝子の二つに大別される。各々の特徴とがん化における変異を説明せよ。

解答例:

がん遺伝子は一般的に顕性で、対合遺伝子において、一つの原因がん遺伝子の機能獲得変異が細胞のがん化につながる。一方、変異が遺伝子活性を破壊するためにがん化のリスクが高まる場合、この機能欠損変異は一般的に潜性で、1対の遺伝子が両方とも欠損又は不活化することによる。この正常遺伝子のがん抑制遺伝子という。原因がん遺伝子としては Ras や Myc、がん抑制遺伝子としては p53, Apc, Brca1/2 などが知られている。

問題[3]腸管上皮細胞におけるグルコース輸送経路を説明せよ。

解答例:

グルコース-Na<sup>+</sup>シンポーターにより、Na<sup>+</sup>濃度勾配によって腸管内腔側から腸管上皮細胞へグルコースと Na<sup>+</sup>が能動的に輸送される。取り込まれた Na<sup>+</sup>は細胞膜の基底側と側面（組織側）に発現している Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ポンプ(Na/K-ATPase)によって細胞外へ排出される。取り込まれたグルコースは濃度勾配に従ってグルコースユニポーターによって受動的に排出され、ほかの組織で使用される。

問題[4]シナプスにおける神経伝達機構の概要を説明せよ。

解答例:

神経細胞が活性化すると活動電位が生じる。活動電位が神経終末まで達すると、電位依存性 Ca<sup>2+</sup>チャネルが開き、Ca<sup>2+</sup>が神経終末（シナプス前部）に流入する。Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇によってシナプス小胞と細胞膜が融合し、神経伝達物質がシナプス間隙に放出される。放出された神経伝達物質がポストシナプス（シナプス後部）に発現する受容体を介して膜電位を変化させ、電気シグナルが伝わることで情報が伝達される。