

平成 27 年度 AY2015

名古屋大学 大学院創薬科学研究科 博士課程前期課程
入学試験問題

Entrance Exam Questions for Master's Program in the Department of Basic Medicinal Sciences,
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University

専 門 科 目

Specialized Subjects

平成 26 年 8 月 18 日 (月)
13:00~15:00 (120 分)

August 18 (Mon), 2014
13:00~15:00 (120 minutes)

注意事項

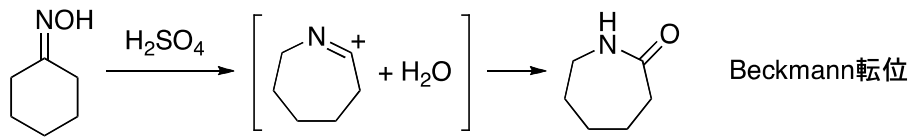
1. 試験開始の合図があるまでは、この問題冊子を開いてはいけません。
2. 試験終了時刻まで退出できません。
3. 解答用紙の所定欄に受験番号を記入してください。
(氏名を記入してはいけません。)
4. 解答用紙の所定欄には、選択する問題の記号を記入してください。
有機化学系問題 (問 C・問 D・問 E)
生物科学系・分子構造学系問題 (問 F・問 G・問 H)
の全 6 問から計 3 問を解答してください。
ただし、問 F に関しては問題の記号と小問番号の両方を記入してください。
5. 問題 1 問につき、解答用紙 1 枚のみを使用してください。
ただし、問 F に関しては小問 1 問につき、解答用紙 1 枚のみを使用してください。
(例：問 C で解答用紙を 1 枚使用 また 問 F 小問 3 で解答用紙を 1 枚使用)
解答用紙 1 枚には、複数の問題 (ただし問 F に関しては複数の小問) の解答をしないでください。
解答用紙の枠内に収まるように記入し、裏面は使用しないでください。
6. 解答には黒の鉛筆かシャープペンシルを使用してはっきりと記入してください。
7. 解答用紙は試験終了後にすべて提出してください。
(選択した問題によっては、解答用紙が余る場合があります。余った解答用紙も提出してください。)
8. 問題冊子、草稿用紙は試験終了後に持ち帰ってもかまいません。

Notes

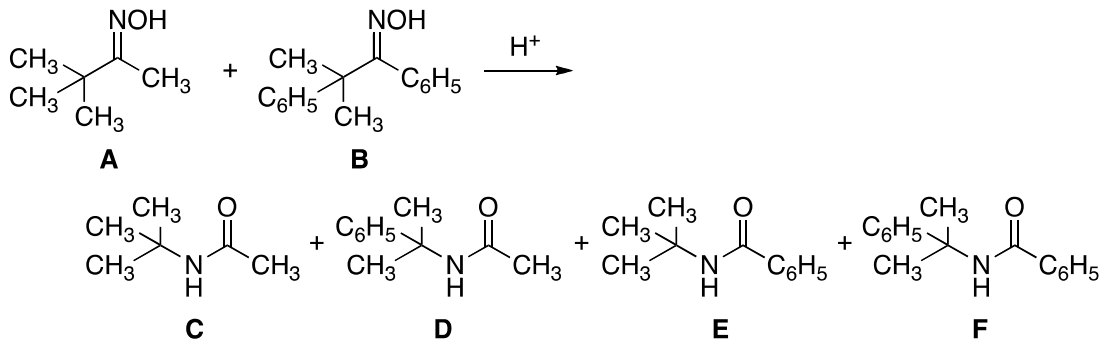
1. Do not open this question booklet until the start of the exam is announced.
2. You may not leave the room until the end of the exam.
3. Write your Examinee Number in the designated box on the answer sheet.
(You must not write your name on the sheet.)
4. Write the alphabets of the questions you chose in the designated boxes on the answer sheets.
Answer three of the total six questions: organic chemistry (Questions C, D, E) and
bioscience/structural biology (Questions F, G, H).
For Question F, write both the question alphabet and sub-question number.
5. Use one answer-sheet per question.
For Question F, use one answer sheet per sub-question.
(Example: Use one answer sheet for Question C,
or one answer sheet for Question F's Sub-question 3.)
Do not answer multiple questions (for Question F, sub-questions) on one answer sheet.
Do not write anything outside the frame or on the back of the answer sheet.
6. Write clearly using a black pencil or a mechanical pencil.
7. Hand in all the answer sheets at the end of the exam.
(Depending on the questions you choose, you may have unused answer sheets.)
8. You may take the question booklet and draft sheets after the exam.

問 C

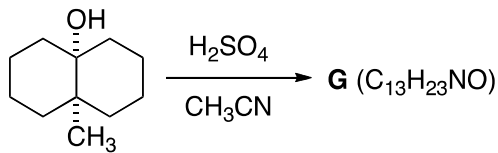
Beckmann 転位に関する以下の (1) ~ (4) のすべての問いに答えよ。



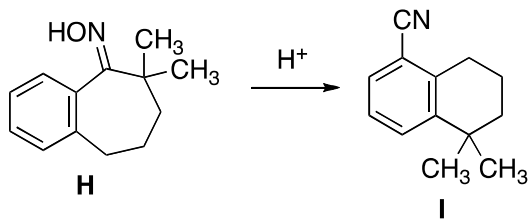
- (1) 以下に示すオキシム **A** および **B** の混合物を Beckmann 転位の反応条件に付すと、4 種類の生成物 **C** ~ **F** が生成する。反応式を用いてこの理由を説明せよ。



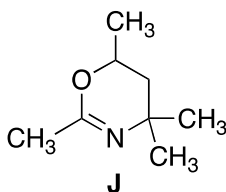
- (2) (1) で述べた理由を考慮して、次の反応の生成物 **G** の構造を、立体化学がわかるように描け。



- (3) 次のオキシム **H** から化合物 **I** を生成する反応の機構を示せ。

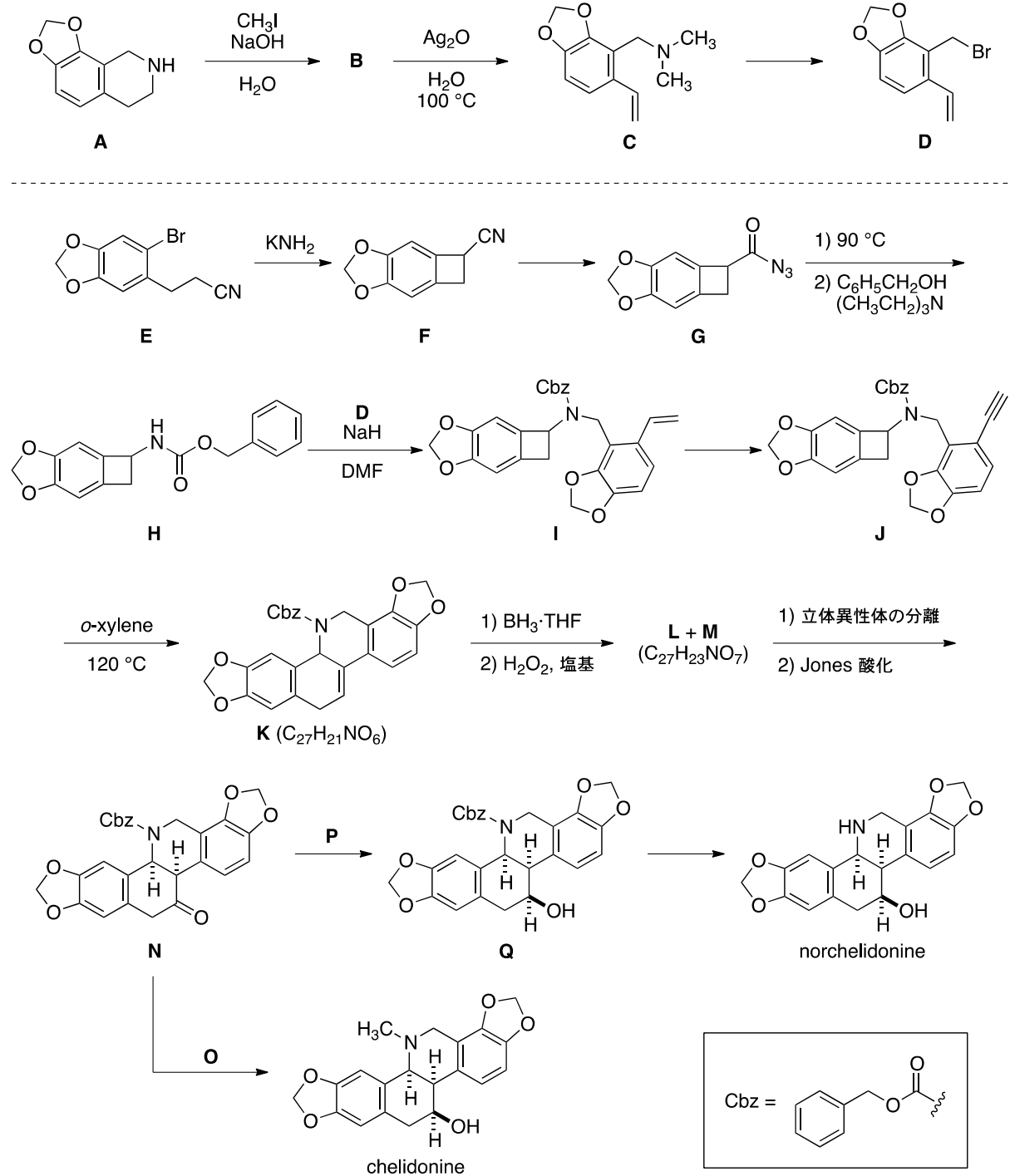


- (4) アセトニトリルを出発原料として、化合物 **J** を 1 段階で合成する方法を反応式で示せ。



問 D

天然物 chelidonine および norchelidonine の合成に関する以下の (1) ~ (8) のすべての問いに答えよ。



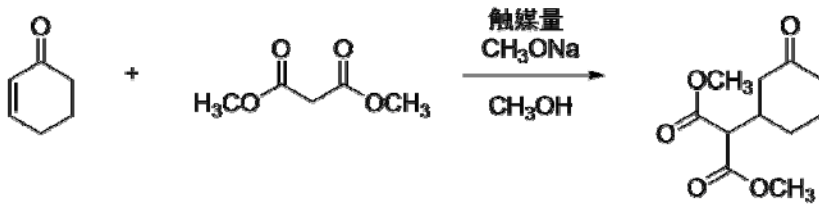
(1) 化合物 **A** をスキームの条件に付すと、化合物 **B** を経由して化合物 **C** へと変換される。化合物 **B** の構造式を描け。

(2) 化合物 **E** から化合物 **F** を得る反応の機構を示せ。

- (3) 化合物 **G** から化合物 **H** を得る反応の機構を示せ.
- (4) 化合物 **I** は化合物 **J** に 2 段階で変換される. その反応条件を示し, 1 段階目の生成物の構造式を描け.
- (5) 化合物 **J** から化合物 **K** を得る反応の機構を示せ.
- (6) 化合物 **K** (組成式 $C_{27}H_{21}NO_6$) をスキームの条件に付すと, 2 種類の立体異性体の混合物 (**L** および **M**, 組成式 $C_{27}H_{23}NO_7$) が得られた. **L** および **M** の構造式を, その立体化学がわかるように描け.
- (7) 化合物 **N** を chelidonine および化合物 **Q** へと変換する反応剤 **O** および **P** を記せ.
- (8) 化合物 **Q** を norchelidonine へと変換する反応条件を記せ.

問 E

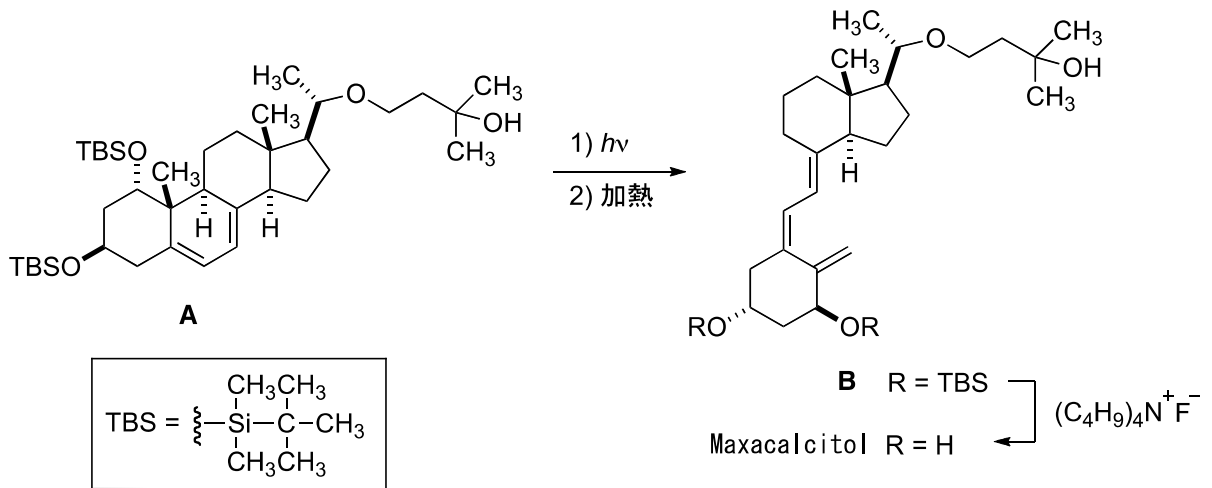
(1) 次の反応が触媒量の CH_3ONa で進行する理由を説明せよ.



(2) 次の2つのアミドそれぞれに対して, 最も安定なプロトン化体の構造式を描け.



(3) Maxacalcitol の合成に関する以下の問いに答えよ.



(a) 化合物 **A** から化合物 **B** への2段階の変換の機構を, 反応式を用いて説明せよ.

(b) 第1段階の変換は, 熱的条件ではなく光照射条件で行う必要がある. その理由を説明せよ.

問 F

問 F は選択式問題である。小問 1～小問 6 の全 6 問中から 3 つ を選択して解答せよ。なお、各小問 1 つにつき、必ず 1 枚の解答用紙を使用せよ。

問 F 小問 1

遺伝に関する以下の (1)～(3) のすべての問いに答えよ。

- (1) メンデルの第 1 法則：分離の法則 (law of segregation) について具体例を挙げつつ 5 行以内で説明せよ。
- (2) メンデルの第 2 法則：独立の法則 (law of independent assortment) について 5 行以内で説明せよ。さらに、独立の法則が場合によっては成り立たないことがある。その理由としてどのようなことが考えられるか、5 行以内で説明せよ。
- (3) 2 つの変異（共に劣性変異とする）が同じ表現型を示す場合、この 2 つの変異が同一の遺伝子内に起こったものか否かを確認する手法としてどのようなものが考えられるか、5 行以内で説明せよ。

問 F 小問 2

次の文章を読んで、以下の(1)～(4)のすべての問いに答えよ。

タンパク質 **A**, **B**, **C** を多量に含む、ある動物細胞の抽出液からこれらのタンパク質を精製した。 **A**, **B**, **C** については以下のような性質が明らかで、各々に対する抗体も保有しており、精製の段階での検出に用いた。

タンパク質	分子質量 (kDa)	等電点 (pI)	存在様式
A	30	7.0	単量体
B	65	5.5	二量体
C	90	4.0	単量体

- (1) 10 mM Tris-HCl (pH 8.0) , 10 mM NaCl, 1 mM EDTA の組成を有するバッファー X に透析した抽出液について、バッファー X で平衡化した陰イオン交換クロマトグラフィーによってタンパク質の分離を試みた。徐々に塩濃度を上げて溶出する場合、最も遅く溶出されると考えられるタンパク質はどれか。またその理由を 3 行以内で答えよ。
- (2) 部分精製した各タンパク質を含む溶液についてゲルろ過クロマトグラフィーを行うにあたり、バッファー X の塩濃度を動物細胞でのイオン強度に近い適切なものにするように NaCl を添加して調整した。最終濃度として以下のうちどれが適当か番号で答えよ。
- (i) 50 mM (ii) 150 mM (iii) 500 mM
- (3) (2) で示されたバッファーを用いてゲルろ過クロマトグラフィーを行った。各タンパク質の主要な溶出位置を比べると、分子質量から予想した結果に反し、**B**, **C**, **A** の順で早い位置に溶出されていた。考えられる理由を答えよ。またそれを証明するためにはどのような実験をすればよいか 3 行以内で答えよ。
- (4) タンパク質 **A** は精製された主要な画分以外にも存在することが、抗体で検出した結果判明した。そこでその画分を SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) ポリアクリルアミドゲル電気泳動とタンパク質の染色を行ったところ、タンパク質 **A** と相互作用するタンパク質と想定される分子の存在が確認された。この分子が何であるかを明らかにする実験方法を挙げて、5 行以内で簡単に説明せよ。

問 F 小問 3

以下の(1)～(3)のすべての問いに答えよ。

- (1) がんと遺伝性疾患の違いを「生殖系列での変異」の観点から 2 行以内で説明せよ。
- (2) がんの治療法として知られる「分子標的治療」「新生血管形成阻害」「腫瘍特異的ワクチン」の 3 つについて、各々その概要を 3 行以内で説明せよ。
- (3) 細胞接着に寄与するインテグリン分子の活性型・不活性型の切り替えについて知るところを 3 行以内で説明せよ。

問 F 小問 4

以下の文章は神経系の発生に関する一般事項を述べたものである。これを読んで (1) および (2) の問いに答えよ。

ヒトなどの個体は、精子と卵子の受精によって生じた受精卵から発生する。卵割が起こり、胚が胚盤胞とよばれる構造になると、栄養外胚葉と内部細胞塊が形成される。栄養外胚葉は胎盤などの胚外組織を作り、(a) 内部細胞塊は胎児のすべての細胞（体細胞および生殖細胞）と一部の胚外組織を作る。

神経系の発生は、三胚葉の形成後、外胚葉が神経誘導を受けることにより始まる。外胚葉から神経板を経て神経管が形成され、その後、神経管の吻側端が前方から前脳胞、中脳胞、菱脳胞の3つの膨らみに分かれる。さらに前脳胞が細分化されて、前方が終脳、後方が間脳になる。中脳胞は中脳蓋や中脳被蓋とよばれる構造になり、菱脳胞は小脳、橋、延髄に分化する。特に、ヒトの脳では終脳の (b) 大脳皮質が極めて高度に発達し、感覚や知覚、随意運動、学習、言語、認知に関わる。

- (1) 内部細胞塊を取り出して培養した細胞株が胚性幹細胞 (embryonic stem cell: ES 細胞) である。ES 細胞の特徴を説明し、人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell: iPS 細胞) と比較して、知るところを記述せよ。

- (2) 大脳皮質の神経回路は主に興奮性ニューロンと抑制性ニューロンにより構成され、感覚情報などの情報処理の基盤をなしている。ニューロンが受け取る興奮性入力と抑制性入力について説明せよ。

問 F 小問 5

以下の文章を読んで、(1)～(4)のすべての問いに答えよ。

脊椎動物の体を構成する細胞を外見で区別すると 200 種類以上になる。その大部分は上皮 (epithelium) の構築に使われており、細胞が隣り合って結合している。上皮層には表面が 2 つあって、外気や液体にさらされる (ア) 面と、別の組織に接して、そこに接着する (イ) 面というように極性があることが知られている。細胞の極性により形成される 2 つの面を隔てているのは上皮の細胞結合であり、分子が細胞の間を通過して漏れ出さないような機能を担う (ウ) 結合や隣接する細胞のアクチンの束どうしをつなぐ (エ) 結合と、その内側にある中間系フィラメントどうしをつなぐ (オ) が知られている。さらに、事実上すべての上皮細胞にあるだけでなく、それ以外の組織にも存在して、重要な機能を担っている (カ) 結合が知られている。

- (1) 文章中の (ア) ～ (カ) に適切な語句を記入せよ。
- (2) 上記の (ウ) 結合を形成する重要な膜貫通タンパク質の名前を答えよ。また、腸の上皮細胞でこの分子がなくなった場合に、どのような問題が起きると考えられるか答えよ。
- (3) 上記の (エ) 結合と (オ) はどちらも同一の膜貫通タンパク質を中心に形成されている。そのタンパク質の名前を答えよ。また、この名前の由来にもなっている、このタンパク質の結合に必要なイオンを答えよ。
- (4) 上記の (カ) 結合を形成する複合体はどのように呼ばれているか答えよ。また、この結合はチャンネルとして機能し、2 つの結合する細胞間を様々なイオンや小分子が直接行き来できる。この結合の働きで制御されている生命現象を、具体例を挙げて 5 行以内で説明せよ。

問 F 小問 6

以下の文章を読んで、(1)～(4)のすべての問いに答えよ。

細胞膜は細胞の情報伝達、分子の取り込みと排出、細胞の成長や運動などにおいて重要な働きを担っている。細胞膜は脂質分子が横方向に流動性を示す脂質（ア）という膜構造の基本となる共通構造を形成している。真核細胞の膜は内側と外側の脂質組成が異なる非対称構造をしており、多様な脂質分子から形成されるが、最も大量に存在するのは代表的親水基部分を有する（イ）で、細胞膜の外側に最も多く見られる分子は、（ウ）である。このような非対称の膜構造を実現する働きや、どちらか一方の膜側に加えられた脂質分子を別の側に運ぶ役割を担うのは、（エ）という膜タンパク質である。このような膜は、イオンやその他の親水性分子をほとんど通さない。それゆえ、膜においてこれらを輸送するには膜輸送タンパク質の働きが必要であり、これは輸送体と（オ）に分けられる。細胞はリン酸結合を加水分解するエネルギーを使ってイオンなどを能動輸送する（カ）ポンプなどの働きによりイオンの濃度勾配を積極的に作り出す。このようにして濃度勾配が形成されるので、膜を貫通する小孔を形成する（オ）は、拡散によって物質を通過させることで機能する。

- (1) 文章中の（ア）～（カ）に適切な語句を記入せよ。
- (2) 膜貫通型タンパク質は、2種類の異なる二次構造によって形成されている。この2種類の二次構造はそれぞれ何と呼ばれているか。また、膜貫通型タンパク質は、なぜこのような二次構造を形成する傾向にあるのか、詳しく説明せよ。
- (3) 上記の（オ）について、具体的なイオン名を挙げて、そのイオンの選択的透過機構を詳しく説明せよ。
- (4) 上記の（カ）ポンプについて、具体例を挙げて、そのイオン輸送機構を詳しく説明せよ。

問 G

次の文章を読んで、以下の(1)～(4)のすべての問いに答えよ。

哺乳類細胞の細胞周期は大きく4つの時期に分けられる。これらは染色体 DNA が複製される(ア)、有糸分裂と呼ばれる核の分裂とそれに続く細胞質分裂を合わせた(イ)、その間を構成する段階としてのG1期およびG2期からなる。通常4つの時期の中では(ウ)が時間的には最も短い。

(イ)への移行は、活性化された(a) サイクリン依存タンパクキナーゼによる種々のタンパク質のリン酸化によって始まる。2個に分離した(エ)から星状体が形成され、その後これを極として(オ)が形成される。その一部は染色体に結合して両極への染色体の分離に必須な役割を果たす。分離される染色体において、(オ)が結合する染色体上のタンパク質複合体は(カ)と呼ばれる。(カ)は、(キ)と呼ばれる各染色体の特定のDNA配列に結合している。染色体の分離後に、核膜が形成されて有糸分裂が完了する。細胞内の小器官は双方へ分配され、細胞質分裂が完了する。

(オ)を構成するものは、(b) 分裂をしていない時は細胞骨格のタンパク線維のひとつとしての役割を担っている。これに(c) 影響を与える物質は抗がん剤として用いられる可能性があり、派生した薬剤が開発されている。

- (1) 文章中の(ア)～(キ)に適切な語句を記入せよ。
- (2) 下線部(a)に関連し、この時期の細胞周期の進行に重要な役割を果たすサイクリンについて、知るところを4行以内で述べよ。
- (3) 一般に細胞骨格を形成するタンパク線維は大きく3つに分類され、(オ)はこれらの中の1つから作られる。下線部(b)に関連し、相当するタンパク線維について、その構造と機能を4行以内で説明せよ。
- (4) 下線部(c)で影響を与える物質を1つ挙げてそのしくみを3行以内で述べよ。また、派生した薬剤が抗がん剤として用いられる理由について3行以内で述べよ。

問 H

以下の(1)および(2)のすべての問いに答えよ。

- (1) 動物において食物の主要成分であるタンパク質、脂質、多糖を、細胞がエネルギー源や他の分子の構成材料として利用する異化反応を、3つの段階に分けて各々5行以内でできるだけ詳しく説明せよ。ただし、3つの段階のいずれの説明においても、下記キーワードを必ず1つ以上利用し、3つの段階の説明を通じてすべてのキーワードを解答の中で用いること。利用しないキーワードはなく、キーワードは何度利用してもよい。キーワードには下線をつけること。

キーワード

ATP, NADH, アセチル CoA, アミノ酸, オキサロ酢酸, クエン酸, クエン酸回路, グリセロール, グルコース, ピルビン酸, ミトコンドリア, リソソーム, 解糖, 細胞質, 酸化, 脂肪酸, 消化, 消化酵素, 電子伝達系, 糖類

- (2) 下記の問いに答えよ。

- (a) ゲノムにおいて、遺伝子同定を行う際に探索する DNA 塩基配列上の「ORF」とは何か。その英語の正式名称と、単語の意味を2行以内で説明せよ。
- (b) ランダムに並んだ DNA 塩基配列が存在した場合、終止コドンは約 20 コドンごとに出現する確率が高い。この理由について2行以内で説明せよ。
- (c) 「SNP」とは何か。その英語の正式名称と単語の意味について説明せよ。また、SNP はどのような解析に役立つか、知るところを3行以内で説明せよ。