

平成31年度

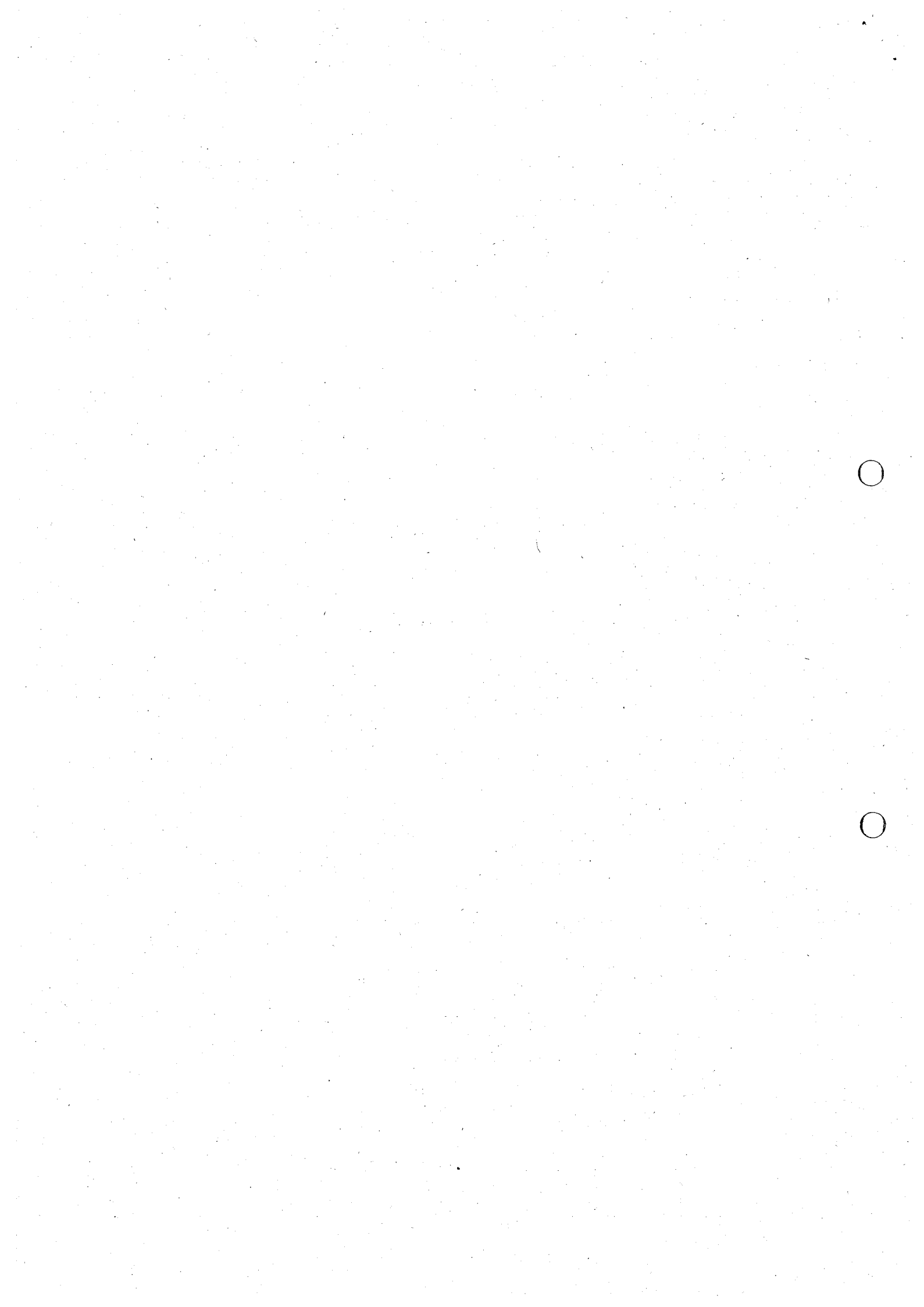
名古屋大学 大学院創薬科学研究科 博士前期課程
入学試験問題

専 門 科 目

平成30年8月16日(木)
13:00~15:00(120分)

注意事項

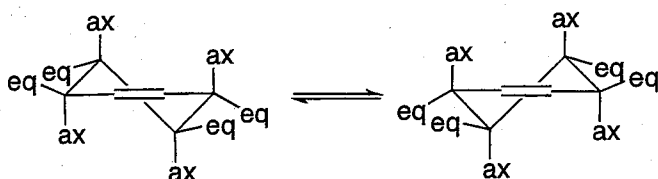
1. 試験開始の合図があるまでは、この問題冊子を開いてはいけません。
2. 試験終了時刻まで退出できません。
3. 解答用紙の所定欄に受験番号を記入してください。
(氏名を記入してはいけません。)
4. 解答用紙の所定欄には、選択する問題の記号を記入してください。
有機化学系問題(問C・問D・問E)
生物科学系・分子構造学系問題(問F・問G・問H)
の全6問から計3問を解答してください。
5. 問題1問につき、解答用紙1枚のみを使用してください。(例:問Cで解答用紙を1枚使用)
解答用紙1枚には、複数の問題の解答をしないでください。
解答用紙の枠内に収まるように記入し、裏面は使用しないでください。
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。
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。



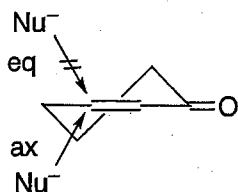
問C

以下の (1) ~ (5) のすべての問いに答えよ。

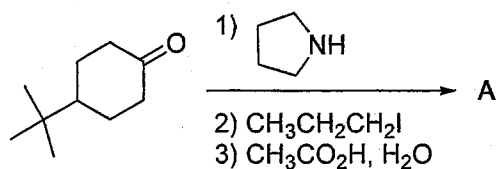
- (1) シクロヘキセンの安定配座は以下に示すとおりであり、ax および eq はそれぞれ擬アキシアルおよび擬エクアトリアル位を示している。4-*tert*-ブチル-1-シクロヘキセンの2つの安定配座を描き、どちらがより安定か理由とともに示せ。



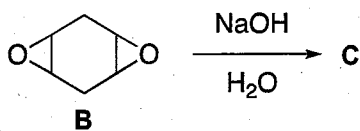
- (2) シクロヘキセノンへの $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ の共役付加は、図のようにアキシアル側からの攻撃により進行する。5-*tert*-ブチル-2-シクロヘキセノンと $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ の反応により得られる主生成物を立体化学がわかる構造式で示せ。また、その生成物が主に得られる理由を簡潔に説明せよ。



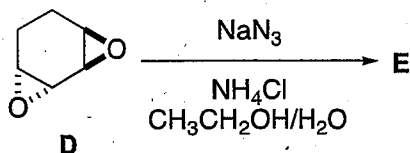
- (3) エナミンのアルキル化はアキシアル攻撃により進行する。4-*tert*-ブチルシクロヘキサノンから下式の操作で得られる生成物 A を立体化学がわかる構造式で示せ。また、A が主に得られる理由を簡潔に説明せよ。



- (4) シクロヘキサ-1, 4-ジエンのジエポキシド **B** には, 2つの立体異性体が存在する. **B** を水酸化ナトリウム水溶液で処理すると, 水酸化物イオンのエポキシドへのアキシアル攻撃により, **B** の立体化学に関係なく単一のテトラオール **C** が得られた. **C** を立体化学がわかる構造式で示せ.

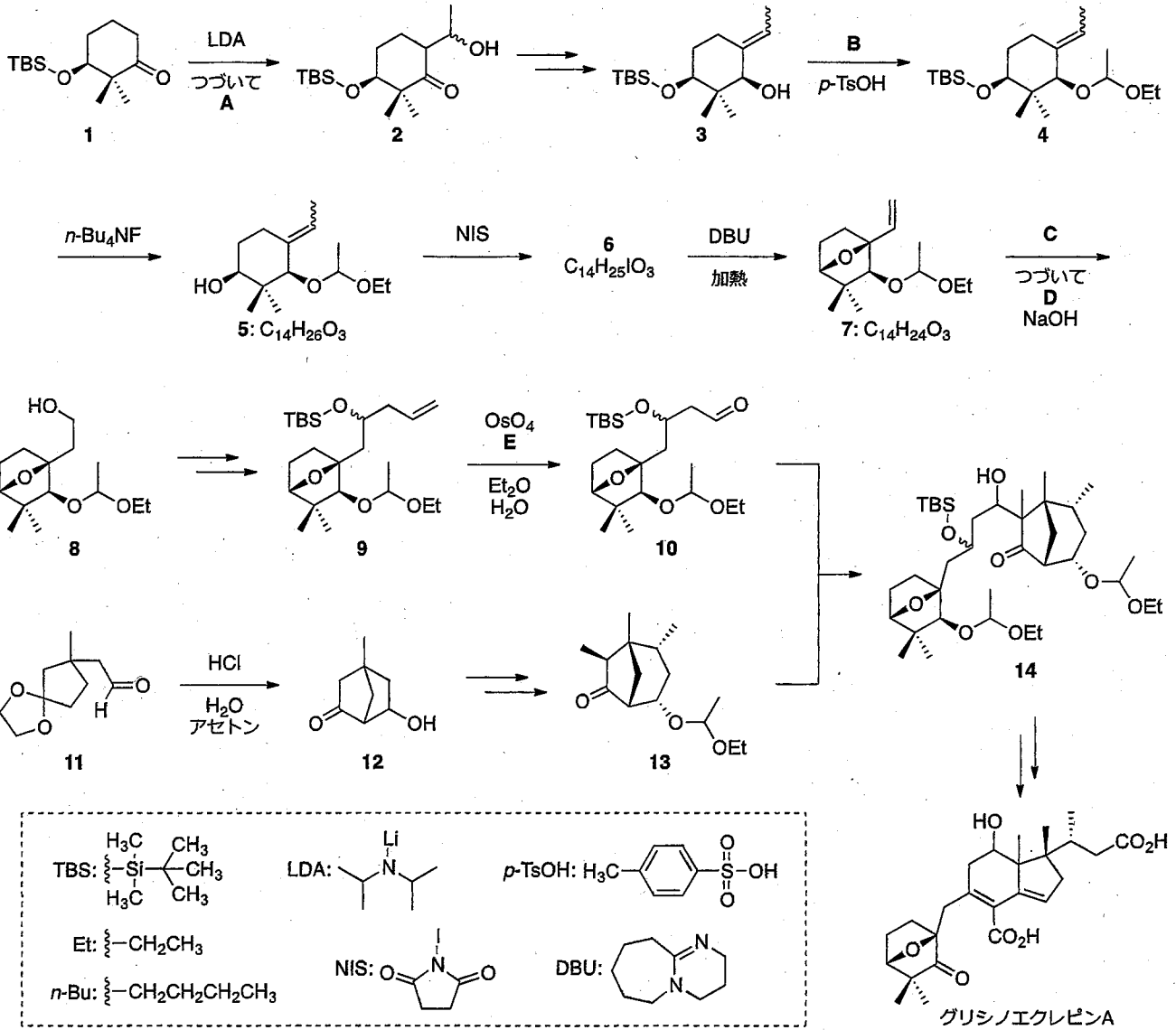


- (5) ジエポキシド **D** と NaN_3 を反応させると, 化合物 **E** が位置および立体選択的に生成する. **E** を立体化学がわかる構造式で示し, その生成機構を説明せよ.



問 D

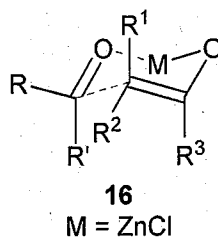
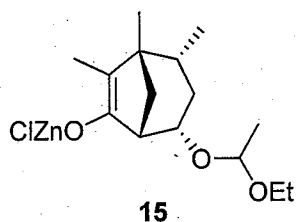
グリシノエクレピン A の合成に関する以下の (1) ~ (7) のすべての問いに答えよ。



- 化合物 1 を LDA (リチウムジイソプロピルアミド) で処理したのち化合物 A を作用させたところ、化合物 2 を得た。化合物 A の構造式および名称を記せ。
- 化合物 3 を p-TsOH (p-トルエンスルホン酸) 存在下、化合物 B と反応させたところ、化合物 4 を得た。化合物 B として適切なものを下記から選び、化合物 3 から化合物 4 を得る反応の機構を示せ。



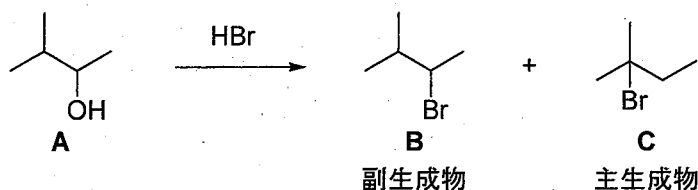
- (3) 化合物 5 を NIS (*N*-ヨードスクシンイミド) と反応させたところ化合物 6 を得た。さらに強塩基である DBU (1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン) で処理したところ化合物 7 を得た。化合物 6 の構造式を記せ。
- (4) 化合物 7 から化合物 8 への変換に必要な反応剤 C および D を構造式で記せ。
- (5) 化合物 9 から化合物 10 への変換において、反応剤 E は反応系中で生成する中間体を化合物 10 へと導くために必要であり、また反応剤 E を用いることで四酸化オスミウムを触媒化することが可能となる。反応剤 E の組成式を記せ。
- (6) 化合物 11 から化合物 12 を得る反応の機構を示せ。
- (7) 化合物 13 は、化合物 15 (亜鉛エノラート) を経由し化合物 10 と反応させることで、化合物 14 へと変換している。亜鉛エノラートとアルデヒドやケトンなどのカルボニル化合物との反応は一般的に、遷移状態 16 で示すような椅子型 6 員環遷移状態を経由して進行する。また取り得るいくつかの遷移状態のうち、よりエネルギーの低い遷移状態を優先して経由し生成物に至る。本反応において生成する化合物は単一の立体異性体であった。その生成物の構造式および経由する椅子型 6 員環遷移状態の図を、その立体化学がわかるように記せ。立体選択性に関与しない部位の構造式は、適宜省略して構わない。



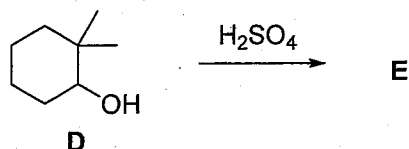
問 E

以下の (1) ~ (5) のすべての問いに答えよ。

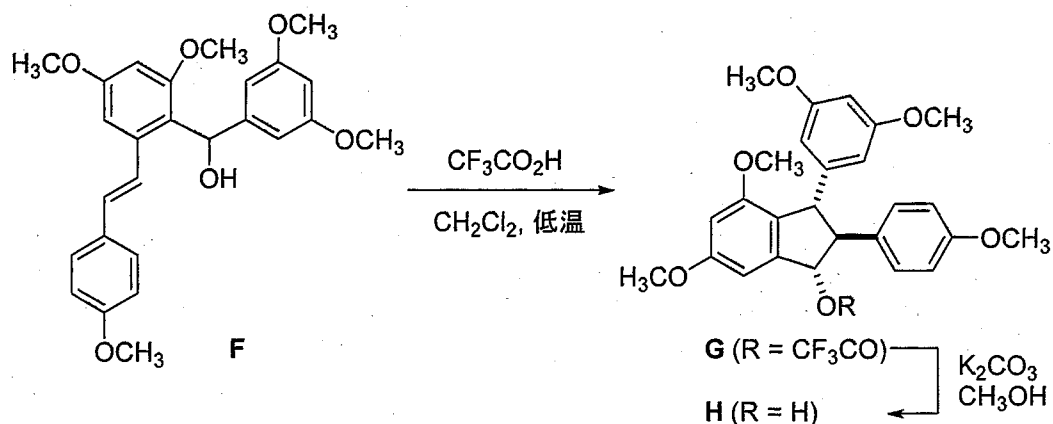
- (1) 3-メチル-2-ブタノール (A) を HBr で処理すると、2-ブromo-3-メチルブタン (B) と 2-ブromo-2-メチルブタン (C) が得られ、C が主生成物となった。A から B および C が生成する反応の機構をそれぞれ示し、C が主生成物となる理由を答えよ。



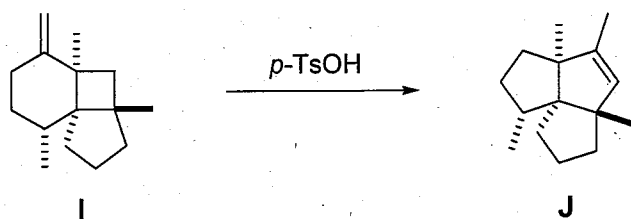
- (2) 2,2-ジメチルシクロヘキサノール (D) を硫酸で処理すると、化合物 E が得られた。E の ^1H NMR スペクトルには、3 種類のシグナルがそれぞれ δ 1.5, 1.6, 1.9 ppm に 2:3:2 の積分比で観測された。E の構造式を描き、E が生成する反応の機構を示せ。



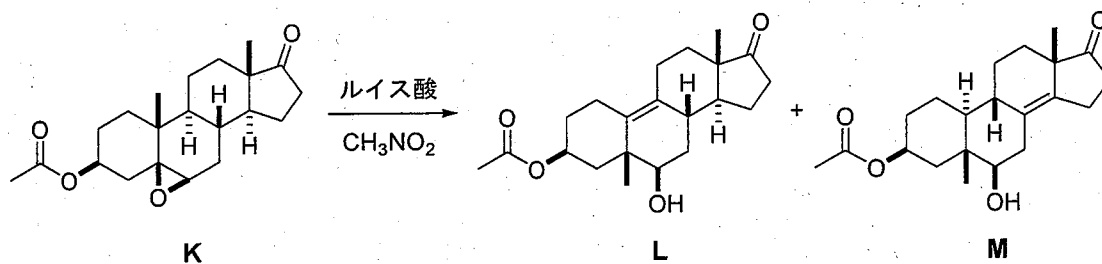
- (3) 化合物 F のジクロロメタン溶液を低温下トリフルオロ酢酸で処理すると、化合物 G が生成した。つづいて、G をメタノール溶液として炭酸カリウムで処理すると、化合物 H が得られた。F から H が生成する反応の機構を示せ。



- (4) 化合物 I を p -TsOH (p -トルエンスルホン酸) で処理すると化合物 J が得られた。I から J が生成する反応の機構を示せ。



- (5) 化合物 K をルイス酸で処理すると化合物 L と化合物 M が得られた。K から L および M が生成する反応の機構をそれぞれ示せ。



問 F

薬剤の副作用には個人差があることが知られている。特定の薬剤の副作用の原因を究明するため、遺伝情報について解析を進めたい。解析を支える原理や方法について、(1) ~ (4) のすべての問いに答えよ。

- (1) 薬剤副作用の陽性群・陰性群の違いについて遺伝情報を活用することを考えるとき、複数のアプローチがあり得る。下記の3つの解析について知るところをそれぞれ2行以内で記せ。
 - (a) 一塩基多型 (SNP) の解析
 - (b) コピー数多型 (CNV) の解析
 - (c) DNA マイクロアレイによる解析

- (2) 薬剤副作用の陽性群・陰性群の違いを深く理解するために、シーケンサーを用いて塩基配列情報を得たい。このとき調製することが有用と考えられる「ゲノムライブラリー」と「cDNA ライブラリー」について、両者の違いと、これらを調べることにより理解できる内容について3行以内で記せ。

- (3) 薬剤副作用の陽性群・陰性群における遺伝情報を用いた比較解析の結果、特定遺伝子 X が候補に挙げられた。調べてみると遺伝子 X は遺伝子ファミリー Y に属することが報告されていた。遺伝子ファミリーとは何か。また、遺伝子ファミリーがどのようにして体内で生み出されているかを踏まえ、この遺伝子 X についてどのようなことがわかるか。知るところを3行以内で記せ。

- (4) 薬剤副作用の陽性群・陰性群について全ゲノム解読を行ったところ、特定のゲノム領域に差が認められた。しかしこの領域の機能についての先行研究はなく、さらなる機能解析のために目的領域における遺伝子のクローニングを行いたい。
 - (a) 対象となるゲノム領域の ORF (Open Reading Frame) について調べたい。ORF とは何か。知るところを3行以内で記せ。
 - (b) 遺伝子のクローニングには幾つかの酵素を有効に利用することが必要となる。下記の2つの酵素についてクローニングにどのように利用されるか知るところを3行以内で記せ。
 - (i) DNA リガーゼ
 - (ii) 耐熱性 DNA ポリメラーゼ

問 G

タンパク質は細胞内で合成され、細胞や組織の正しい位置に局在することで、様々な機能を果たす。それら一連の過程に関する (1) ~ (5) のすべての問いに答えよ。

- (1) 合成されたタンパク質が目的の細胞小器官に的確に送り込まれることで、細胞は正しく機能することができる。転写因子などの核に存在するタンパク質が、翻訳された後に、細胞の核に運ばれる機構を 4 行以内で記せ。
- (2) タンパク質が正しく折りたたまれないことが原因で、様々な疾患を引き起こすことが知られている。タンパク質の品質をチェックする機構および異常タンパク質の蓄積に対する細胞の応答について知るところを 4 行以内で記せ。
- (3) 細胞小器官は細胞内で決まった配置を取る。小胞は、ある細胞小器官から別の小器官へタンパク質などの分子の輸送を担う。特定の分子を取り込んだ小胞は、細胞骨格の微小管に沿って一方向性に運搬される。輸送小胞が一方向性に運搬される機構を 3 行以内で記せ。
- (4) 細胞は、エキソサイトーシスを利用して、細胞間で情報を伝達することができる。生体内でエキソサイトーシスを利用した細胞間情報伝達について、例を 1 つ挙げて 3 行以内で記せ。
- (5) 特定のタンパク質の組織内での発現パターンや細胞内での局在、さらにはその移動は、顕微鏡を用いて観察することができる。どのようにタンパク質を可視化するのか、その方法について 3 行以内で記せ。

問 H

形質膜を隔てた物質および情報の伝達に関する (1) ~ (3) のすべての問いに答えよ。

- (1) 真核細胞の形質膜は脂質二重層によって形成されている。小胞体の脂質二重膜においてリン脂質は内層外層に均等に分布し、これとは対照的に細胞膜の大部分においては特定のリン脂質の分布が非対称である。これらの理由を、次の語群にある用語をすべて用いて 4 行以内で記せ。

用語

スクランブラーゼ、フリッパーゼ、ゴルジ体

- (2) 以下の文章を読んで (a) ~ (c) について答えよ。

細胞外シグナル分子が G タンパク共役型受容体 (GPCR) に結合すると、細胞膜の反対面にある (X) G タンパクを活性化する。活性化された G タンパクは標的タンパクに作用し、(Y) 二次メッセンジャーの細胞内における濃度を変化させることで様々な細胞応答を引き起こす。

- (a) 下線部 (X) に関して、G タンパクが活性化される機構を 3 行程度で記せ。
(b) 下線部 (Y) に関して、二次メッセンジャーとそれらが引き起こすシグナル伝達の一例を挙げ、3 行以内で記せ。
(c) コレラ毒素は、ある GPCR シグナル伝達系に影響することで小腸の機能を障害する。この機構を述べよ。また、そのような効果はコレラ菌自身にとってどのような利点があるか。合わせて 5 行程度で記せ。

- (3) 細胞膜を隔てた物質の輸送に関する以下の問いに答えよ。

- (a) 能動輸送と受動輸送の違いを 3 行以内で記せ。
(b) 心筋細胞には Ca^{2+} ポンプの他にも、筋肉の収縮期に細胞質に流入した Ca^{2+} を素早く外部に運び出すために、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ アンチポート系が存在する。 Na^+ ポンプの阻害剤であるウバインは、古くから心筋細胞の収縮力を強めることが知られている。これらの薬剤が心筋細胞に及ぼす影響について、細胞内外でのカチオンの動態に着目して 4 行以内で記せ。
(c) 多くの膜タンパクは、その膜貫通部分に α ヘリックス構造を持つことが多い。その理由を 3 行程度で記せ。

