

2024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

2023年8月22日(火)  
13:00~15:00(120分)

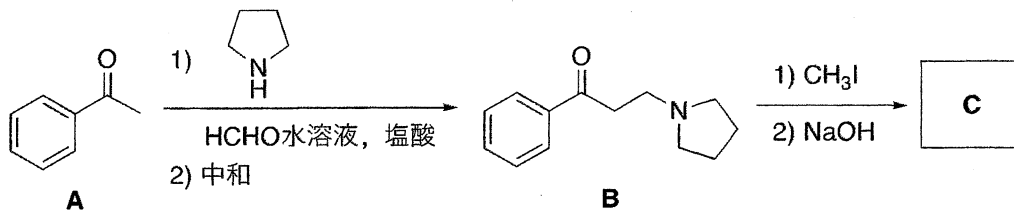
注意事項

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. 全ての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、複数の問題を解答しないでください。  
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。

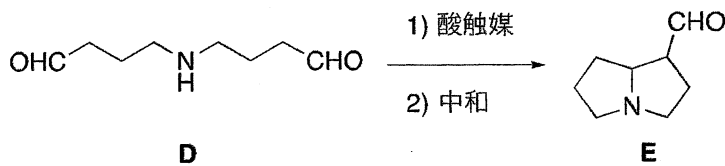
# 問C

Mannich 反応に関連する以下の (1) ~ (6) のすべての問いに答えよ。

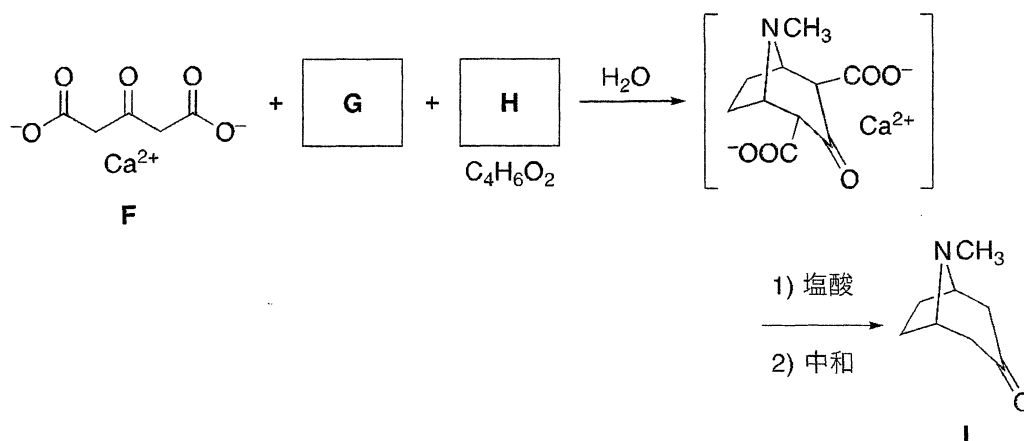
- (1) 化合物 A から化合物 B を生じる反応の機構を示せ。また, 化合物 B から生じる化合物 C の構造を示せ。



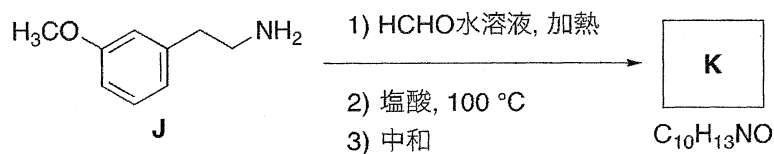
- (2) 化合物 D から化合物 E を生じる反応の機構を示せ。



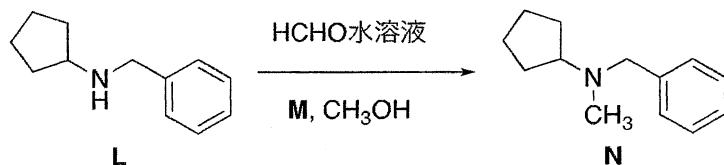
- (3) 次の反応により化合物 F から化合物 I を合成するために必要な化合物 G と化合物 H の構造を示せ。



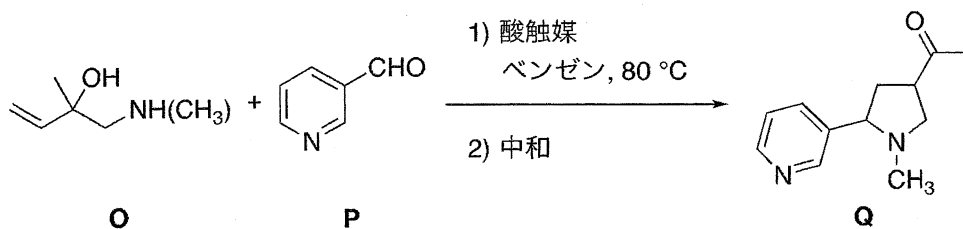
(4) 次の反応により化合物 J から生じる化合物 K の構造を示せ.



(5) 次の反応により化合物 L から生成物 N を得るために用いる試薬 M として  $\text{NaBH}_4$  は適当ではない. その理由を簡潔に述べよ.

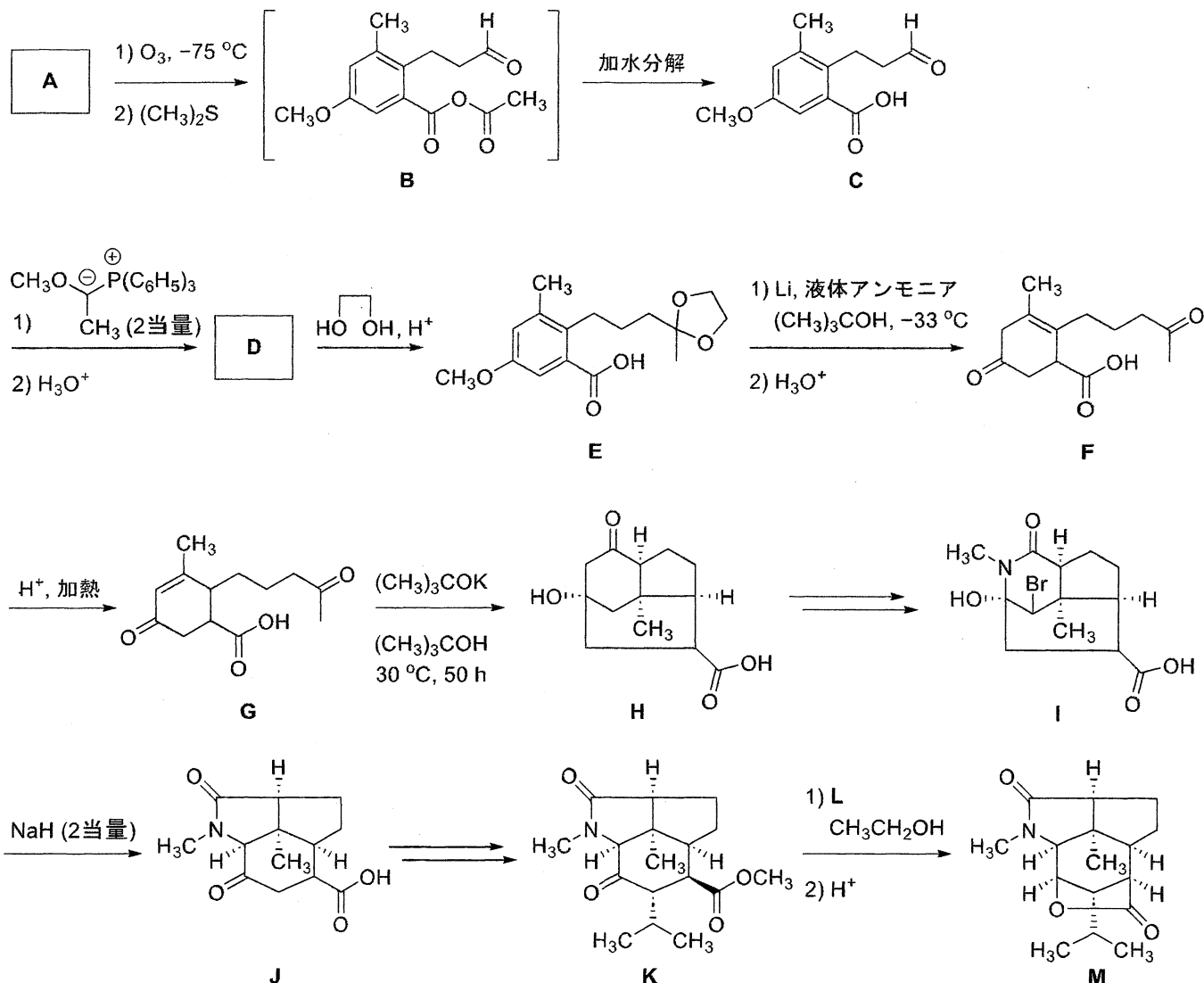


(6) アミン O とアルデヒド P から化合物 Q を生じる反応の機構を示せ.



## 問 D

以下の図は化合物 **A** から 4 環性化合物 **M** を合成する経路を示している。以下の (1) ~ (6) のすべての問いに答えよ。



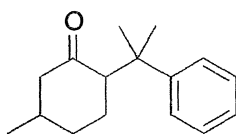
- (1) 化合物 **A** は 2 つの環からなる化合物であり、環内に酸素原子を含まない。化合物 **A** の構造式を描け。
- (2) 化合物 **C** から化合物 **D** を得る反応の機構を示せ。ただし、中間体の立体化学については考慮しなくてよい。
- (3) Birch 還元と続く酸性条件下での加水分解により化合物 **E** から化合物 **F** を合成した。この反応の機構を示せ。
- (4) 化合物 **G** から化合物 **H** を得る反応の機構を示せ。
- (5) 化合物 **I** を 2 当量の水素化ナトリウムと反応させたところ、化合物 **J** が生成した。この反応の機構を示せ。
- (6) 化合物 **K** から化合物 **M** への変換において最も適切な反応剤 **L** を 1 つ挙げよ。

## 問 E

以下の文章に関する (1) ~ (8) のすべての問いに答えよ。

(I) In a nitrogen-flushed, 500-mL, two-necked, round-bottomed reaction flask fitted with a reflux condenser carrying a calcium chloride tube, a 250-mL pressure-equalizing dropping funnel, and a Teflon-coated magnetic stirring bar are placed 11.0 g (0.45 mol) of magnesium turnings and 50 mL of diethyl ether. To this flask is added 10% of 78.5 g (0.5 mol) of bromobenzene in one portion. The reaction mixture is heated to reflux without stirring to start a reaction. When the reaction has started, the rest of the bromobenzene in 100 mL of diethyl ether is added with stirring at such a rate that gentle reflux is maintained. After the addition is complete, the reaction mixture is heated to reflux for an additional 1 hour. The solution is cooled to room temperature and diethyl ether is added to give a total volume of about 300 mL. The reflux condenser and the dropping funnel are replaced by a nitrogen inlet tube and a pierced rubber septum with Teflon tube inlet.

(II) In a second nitrogen-flushed, 500-mL, three-necked, round-bottomed reaction flask with a mechanical stirrer, a thermometer, and a two-way adapter carrying a calcium chloride tube and a rubber septum with a Teflon tube, connected to the flask of the reaction (I), containing the solution of ( X ) reagent, are placed 4.4 g (31 mmol) of copper(I) bromide and 70 mL of diethyl ether. The solution of ( X ) reagent is added, through the Teflon tube by means of nitrogen pressure, to this vigorously stirred suspension at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . After the addition is complete, the reaction mixture is stirred at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 30 minutes. The rubber septum is replaced by a 100-mL, pressure-equalizing dropping funnel containing 40.0 g (0.26 mol) of compound A in 50 mL of diethyl ether. This solution is added with stirring at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  to the dark-green reaction mixture during ca. 2 hours. After the reaction mixture is kept overnight at  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , it is added to 300 mL of vigorously stirred ice-cold 2 M hydrochloric acid. The organic layer is separated and filtered with suction, and the residue on the funnel is washed twice with 20-mL portions of ether. The aqueous layer is saturated with ammonium chloride and extracted three times with 100-mL portions of ether. The combined organic phases are washed with saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and the solvent is evaporated under reduced pressure. The crude oily product (ca. 62.4 g) containing 5-methyl-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexanone (compound B) is used for the next reaction without further purification.

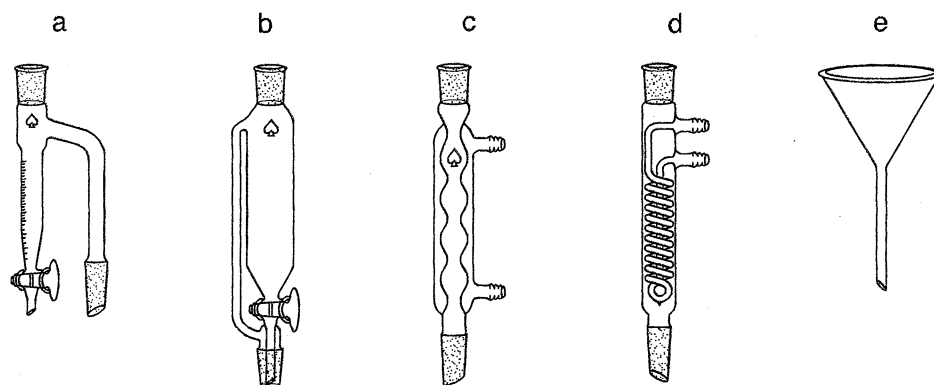


compound B の構造式 (立体化学は示されていない)

(III) A solution of 62.4 g of the crude product in 600 mL of ethanol, 80 mL of water, and 70.0 g (1.2 mol) of potassium hydroxide is refluxed for 3 hours. The solution is concentrated on a rotary evaporator to a volume of about 200 mL, and 500 mL of water is added. This aqueous solution is saturated with sodium chloride and extracted with four 100-mL portions of ether. The combined organic layers are dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent is evaporated at reduced pressure. The remaining oily liquid is distilled under reduced pressure at 0.05 mmHg to yield 47.3–54.5 g (79–91%) of 5-methyl-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexanone (compound **B**), as a pale-yellow oil.

出典 : *Organic Syntheses*, Vol. 65, p.203 (1987) より一部改変

- (1) 工程 (I) で調製される反応剤は、その発見者の名前にちなんで ( X ) 反応剤と呼ばれる。Xとして適切な言葉を記せ。
- (2) 工程 (I) で下線を付した「pressure-equalizing dropping funnel」を下図から選び、記号で答えよ。



- (3) 工程 (I) および工程 (II) で波線を付した「calcium chloride tube」は、筒状のガラス器具の中に塩化カルシウムを充填したものであり、塩化カルシウムは乾燥剤としての役割を果たしている。工程 (I) および工程 (II) で「calcium chloride tube」を用いている理由を簡潔に述べよ。
- (4) 工程 (II) によって、compound **A** (化学式  $C_{10}H_{16}O$ ) は compound **B** へと変換された。Aの構造式を描け。なお、用いた A は R 体であった。
- (5) 工程 (II) で得られた compound **B** は 2 種類の立体異性体の混合物であった。それらの構造式を描け。
- (6) 工程 (II) で copper(I) bromide を用いない場合、生成すると予想される化合物の構造式を描け。立体化学については考慮しなくて良い。
- (7) 工程 (III) により、工程 (II) で得られた compound **B** の立体異性体の比率が変化した。異性化の反応機構を、構造式を用いずに文章で説明せよ。
- (8) 工程 (III) の反応は、熱力学支配の反応であると予想される。そのことを実証するために必要な実験と、予想される結果について記せ。

## 問 F

以下の文章を読んで、(1) ~ (4) のすべての問いに答えよ。

- (1) 次の (a) ~ (i) の記述における正誤を判断し、「正」または「誤」を記せ。また「誤」の場合には、2行程度でその理由について知るところを記せ。
- (a) DNA 二重らせんとタンパク質の $\alpha$ ヘリックスは、どちらもらせん一回転あたり約4つの構成単位 (DNA では塩基対, タンパク質ではアミノ酸) を含む右巻きのらせんを形成している。
  - (b) 生物の複雑さと染色体数には、比例関係がある。
  - (c) 細菌の複製フォークには、構造的に異なる2個の DNA ポリメラーゼ分子があるため、複製フォークは非対称である。
  - (d) DNA トポイソメラーゼは、DNA ヘリカーゼが露出させた一本鎖 DNA に結合し、ラギング鎖が複製される前に塩基対が再形成されるのを防ぐ。
  - (e) 岡崎フラグメントは RNA ヌクレアーゼによって除去される。
  - (f) 日光の紫外線は DNA には有害で、隣りあったピリミジン塩基間に共有結合を作り、チミン二量体などを作り出す。
  - (g) 鋳型鎖のシトシンが脱アミノ反応を受けた後にこれが修正されない場合、DNA 複製装置は新しい DNA にその対塩基としてグアニンを取り込んでしまう。
  - (h) 細胞が DNA の二本鎖切断を修復する方法は1つである。
  - (i) 遺伝子の水平伝播は、単細胞生物よりも多細胞生物の方が生じやすい。
- (2) ヒトゲノムにおけるタンパク質情報をもつ遺伝子の推定数は、時代と共に減っている。この理由について、RNA 定量化技術である RNA-Seq が与えた効果を含めて2行以内で知るところを記せ。
- (3) 未知の真核生物から数千塩基対のゲノム DNA 塩基配列情報が得られ、どの部分がタンパク質情報をもつ領域かを絞り込みたい。次の (a) と (b) に対する解答を、それぞれ2行以内で具体的に記せ。
- (a) 得られた塩基配列情報だけを用い、他の配列情報との比較等を行わずにタンパク質情報をもつ領域を絞り込むには、どのように解析を行えばよいか。
  - (b) (a) で絞り込まれたタンパク質情報をもつ領域が150塩基対以下と短いとき、その領域は遺伝子ではない可能性が疑われる。このとき、どのようなことを調べるとタンパク質情報をもつ遺伝子であることを推論できるか。
- (4) レトロウイルスの感染から新しい感染性ウイルス粒子が作られるまでの過程を、下記のキーワードをすべて使用しながら図示せよ。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

ゲノム, 宿主染色体, 外被, エンベロップ, 二重らせん, 翻訳

## 問 G

以下の文章を読んで、(1) ~ (5) のすべての問いに答えよ。

- (1) タンパク質の修飾に関する以下の文章中の ( A ) ~ ( J ) にあてはまる最も適切な語句を記せ。

真核生物がタンパク質の活性を調節する方法の一つに、アミノ酸の側鎖にリン酸基を共有結合により付加するものがある。リン酸基は ( A ) 個の負電荷をもつので、タンパク質にリン酸基が付加されると、例えば同じタンパク質内の ( B ) 電荷をもつアミノ酸側鎖が引きつけられてコンホメーションを変える。この変化が、タンパク質の活性に影響を与える。他方、リン酸基を取り除くとタンパク質は元の構造に戻り、本来の活性に戻る。このような可逆的なタンパク質のリン酸化は真核生物のいろいろなタンパク質の活性調節に使われている。

タンパク質のリン酸化では、( C ) の末端にあるリン酸基が酵素に触媒されてタンパク質の ( D ) や ( E )、( F ) の側鎖のヒドロキシ基に移される。この反応を触媒するのは ( G ) で、逆にリン酸基を取り除く反応は ( H ) が触媒する。

リン酸化だけがタンパク質の機能に影響を与える共有結合修飾のかたちではない。いくつかのタンパク質では、そのシステイン側鎖に脂肪酸である ( I ) が付加されると、そのタンパク質は細胞膜に結合するようになる。また光受容体タンパク質ロドプシンは、そのリシン側鎖に共有結合している ( J ) の働きで光を感じる。

- (2) ヒストン修飾酵素によるヒストンの可逆的な化学修飾がクロマチンの構造を変化させることに関与している。ヒストン H3 の尾部に見られる化学修飾とその機能上の意味について知るところを記せ。
- (3) ユビキチンとは何か説明せよ。ユビキチンはどのような生命現象に使われるか、具体例を取り上げ説明せよ。
- (4) 小胞体におけるタンパク質の修飾について下記のキーワードを利用し、説明せよ。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

ジスルフィド結合、糖鎖付加、ドリコール、N-結合型オリゴ糖

- (5) G タンパク質が分子スイッチとして機能するしくみについて、下記のキーワードを利用し、図示しながら説明せよ。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

GDP、Guanine nucleotide exchange factor (GEF)、単量体 GTP アーゼ、三量体 GTP 結合タンパク質、GTP アーゼ活性化タンパク質 (GAP)



## 問 H

以下の文章を読んで、(1) ~ (4) のすべての問いに答えよ。

- (1) 真核細胞では、細胞内に取り込まれた細胞外の粒子や分子の多くが、最後にリソソームに送られて分解される。リソソームに含まれる特徴的な酵素や膜タンパク質について、下記のキーワードを利用し、5行以内で説明せよ。利用しないキーワードはなく、キーワードは何度用いてもよい。キーワードには下線をつけること。

キーワード

細胞質, リソソーム内,  $H^+$ ポンプ, 代謝産物輸送体, トランスゴルジ網, 7.2, 5.0, マンノース 6-リン酸

- (2) リソソームは、細胞外から取り込まれた物質や、老化した細胞小器官の細胞内消化をおこなう器官である。それらがリソソームに取り込まれる（または融合する）経路として代表的なものが3つ知られている。それらの分解経路について、リソソームに取り込まれる（融合する）細胞内小胞の名前とともに、それぞれ3行以内で説明せよ。
- (3) 細胞内には、脂質二重膜の外側に被覆タンパク質が集合してかご状に取り囲んだ、被覆小胞が存在し、細胞小器官間の物質輸送を担っている。被覆小胞とその出芽部位・融合部位について、下記のキーワードを利用し、5行以内で説明せよ。利用しないキーワードはなく、キーワードは何度用いてもよい。キーワードには下線をつけること。

キーワード

ダイナミン, アダプチン1, アダプチン2, COP タンパク質

- (4) 小胞の輸送や膜融合について、下記の (a) ~ (d) の文章の正誤を判断し、「正」または「誤」を記せ。また「誤」の場合は理由を2行以内で説明せよ。
- (a) 膜から出芽した輸送小胞は目的地となる特定の細胞内小胞に、おもに自由拡散により受動的に運ばれる。
- (b) 輸送小胞と標的膜が接近するのを助けるのは、輸送小胞表面に存在する係留タンパク質と、標的膜表面に存在する Rab タンパク質である。
- (c) 膜融合の最後の段階では、輸送小胞表面に存在する v-SNARE と標的膜の t-SNARE が互いに巻きつき合うような複合体を形成して、ATP の加水分解のエネルギーを利用して、2枚の膜が連続した脂質二重層となる。
- (d) 2枚の脂質二重層の膜が融合するためには、膜表面の親水性表面の水分子が取り除かれて、お互いが 15 Å 以内に近づく必要がある。