

2025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

2024 年 8 月 7 日 (水)

13:00～15:00 (120 分)

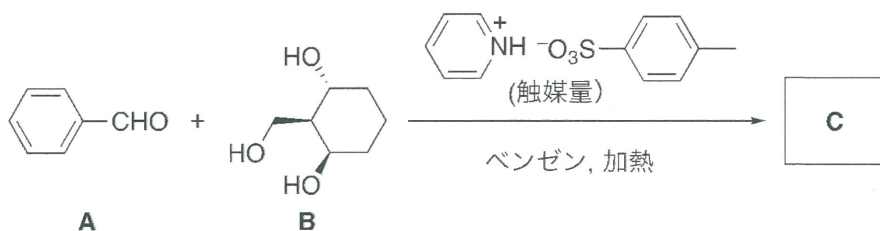
注意事項

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、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。

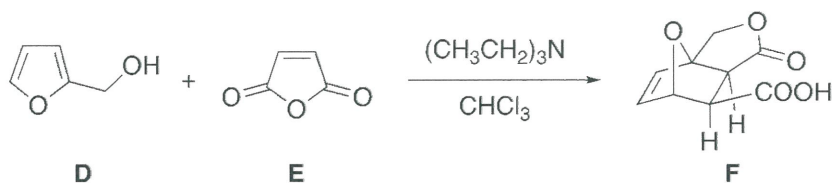
問 C

以下の (1) ~ (10) のすべての問いに答えよ。

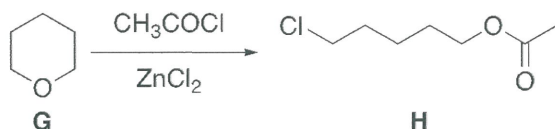
- (1) 化合物 **A** と化合物 **B** の脱水縮合により生じる熱力学的に最も有利な生成物 **C** の構造を立体化学がわかるように示せ。



- (2) 化合物 **D** と化合物 **E** から化合物 **F** が生じる反応の機構を示せ。



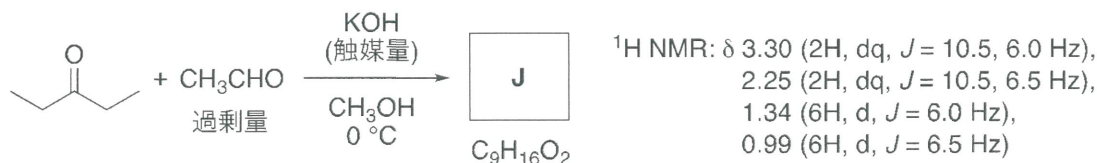
- (3) 化合物 **G** から化合物 **H** が生じる反応の機構を示せ。



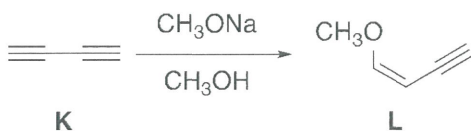
- (4) 次の反応により生じる化合物 **I** の構造を示せ。



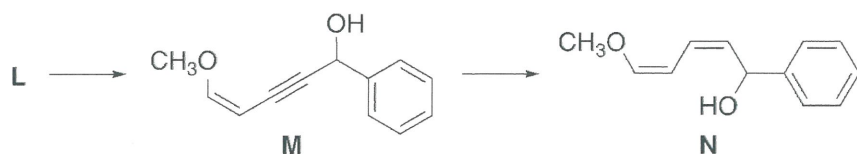
- (5) 次の反応により生じる化合物 **J** の構造を示せ。ただし立体化学は問わない。



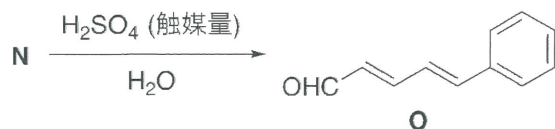
- (6) 化合物 **K** から化合物 **L** を生じる反応の機構を示せ。



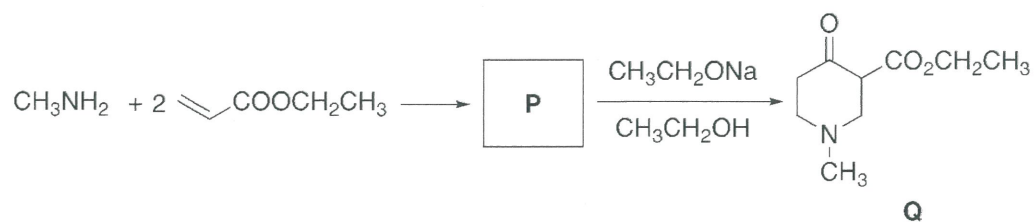
(7) 化合物 **L** から化合物 **M** を経て化合物 **N** を合成する方法を用いる反応剤を示しつつ記せ.



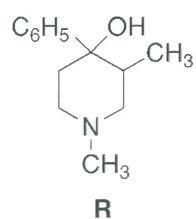
(8) 化合物 **N** から化合物 **O** を生じる反応の機構を示せ.



(9) メチルアミンとアクリル酸エチルから生じる化合物 **P** の構造を示せ. また化合物 **P** から化合物 **Q** を生じる反応の機構を示せ.

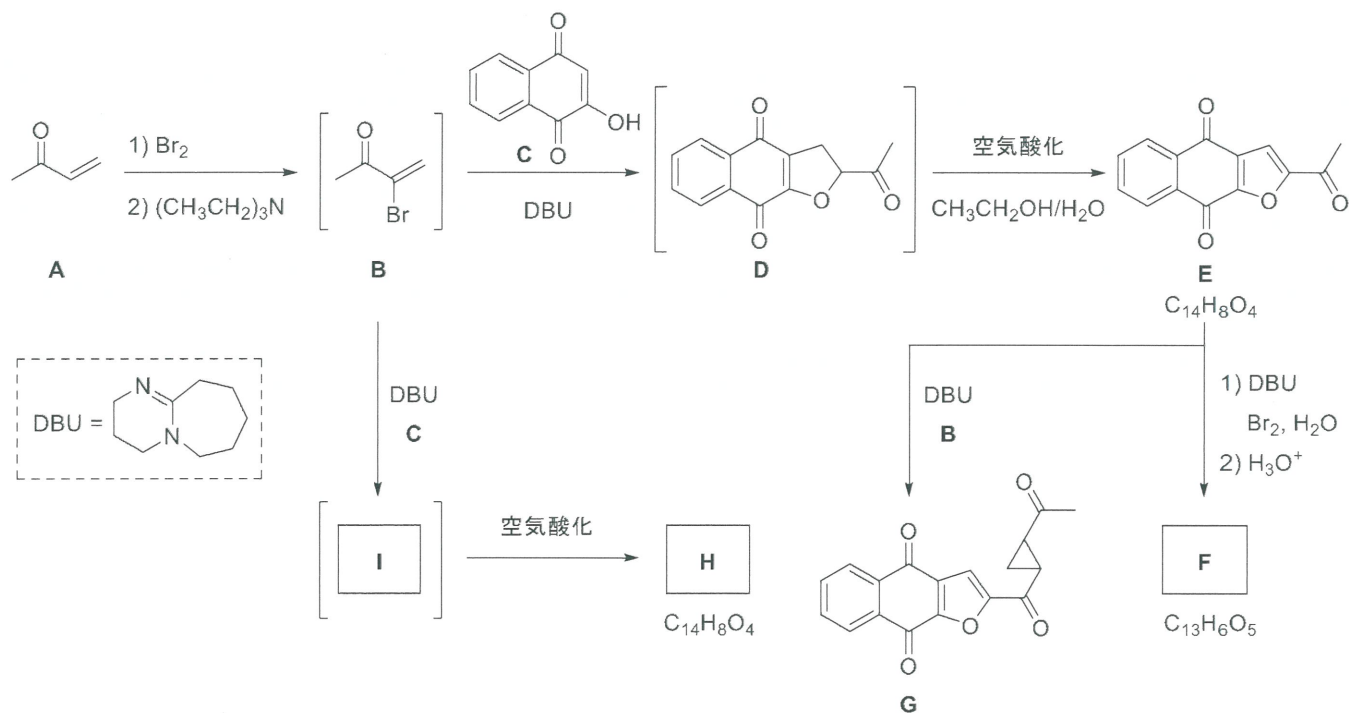


(10) 化合物 **Q** から化合物 **R** を合成する方法を用いる反応剤を示しつつ記せ. 一段階とは限らない.



問 D

以下の図は化合物 **A** から中間体 **B** と **D** を経て抗腫瘍活性をもつ化合物 **E** を得る合成経路とその際に生じた副生成物 **F**~**H** を示している。以下の (1) ~ (7) のすべての問いに答えよ。



- (1) 化合物 **A** から中間体 **B** を得る反応の機構を示せ。
- (2) 中間体 **B** と化合物 **C** からジヒドロフラン構造をもつ中間体 **D** を得る反応の機構を示せ。
- (3) 化合物 **E** の合成過程で、分子式 $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{O}_5$ で表される副生成物 **F** が生じた。これは化合物 **E** と、残存した塩基の DBU と Br_2 と水が反応して生じたものと考えられる。副生成物 **F** の構造式を描け。
- (4) 化合物 **E** から副生成物 **F** が生じる反応の機構を示し、その反応の名前も書け。
- (5) 化合物 **E** の合成過程で、シクロプロパン環を有する副生成物 **G** も生じた。これは化合物 **E** と、残存した塩基の DBU と中間体 **B** が反応して生じたものと考えられる。化合物 **E** から副生成物 **G** が生じる反応の機構を示せ。
- (6) 中間体 **B** と化合物 **C** の反応では、**D** の異性体であるジヒドロフラン構造をもつ中間体 **I** を経由して分子式 $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_4$ で表される副生成物 **H** が生じた。副生成物 **H** の構造式を描け。
- (7) 中間体 **B** からジヒドロフラン **I** が生じる反応の機構を示せ。

問 E

以下の文章 (I) ~ (III) の各工程に関する (1) ~ (7) のすべての問いに答えよ。

(I) A 3-L, three-necked, round-bottomed flask is fitted with a mechanical stirrer and thermometer and charged with 312 g (3.0 mol) of sodium bisulfite (NaHSO_3) and 1050 mL of water. The stirrer is started and after the sodium bisulfite has dissolved, the flask is placed in an ice-salt bath. A solution of 147 g (3.0 mol) of sodium cyanide (NaCN) in 450 mL of water and 174 g (3.0 mol) of propanal ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$) are separately cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ in ice-salt baths. When the temperature of the vigorously stirring sodium bisulfite solution has stabilized at $0\text{ }^\circ\text{C}$ the cold propanal is added in one portion. The temperature of the reaction solution immediately increases to ca. $35\text{ }^\circ\text{C}$ and then returns to ca. $0\text{ }^\circ\text{C}$. After 30 min the cold sodium cyanide solution is added in one portion. The reaction mixture again warms to ca. $15\text{ }^\circ\text{C}$ and then returns to ca. $0\text{ }^\circ\text{C}$. This mixture is stirred for 2 hr at $0\text{ }^\circ\text{C}$, during which time a thick white precipitate of sodium sulfite forms. The supernatant liquid is decanted into a 4-L separatory funnel and the precipitate is washed with 1 L of ice-water. The combined aqueous solution is extracted with three 1-L portions of ethyl ether. The combined ether extracts are washed with 1 L of saturated brine and dried by stirring (magnetic stirring bar) over magnesium sulfate for 2 hr. The solution is filtered through a coarse, sintered-glass funnel and the ether is removed with a rotary evaporator at water aspirator pressure. After (x) the pH of the residue is adjusted to 5 with a few drops of concentrated hydrochloric acid, the residue is distilled to give 154–192 g (60–75%) of compound **A** as a colorless liquid.

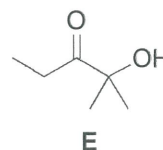
- (1) 工程 (I) で生成する化合物 **A** (化学式 $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}$) の構造式を描け。
(2) 工程 (I) において、蒸留の直前に実施している下線部 (X) の操作の目的を説明せよ。

(II) A 1-L, three-necked, round-bottomed flask is equipped with a condenser topped with a calcium chloride drying tube, a magnetic stirring bar, a 500-mL pressure-equalizing addition funnel, and a thermometer. The flask is charged with 174 g (2.05 mol) of compound **A** to which 0.5 mL of concentrated hydrochloric acid (12 M HCl) has been added. The addition funnel is charged with 221 g (3.07 mol) of ethyl vinyl ether ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}_2$), which is then added dropwise to the stirring compound **A** at such a rate that the temperature is maintained at ca. $50\text{ }^\circ\text{C}$. When the addition is complete, the mixture is heated to $90\text{ }^\circ\text{C}$ for 4 hr. The condenser is replaced with a distillation head and the dropping funnel and thermometer are replaced with stoppers. Direct distillation of the gold-yellow solution from the reaction flask yields 226–277 g (70–86%) of compound **B** as a colorless liquid.

- (3) 工程 (II) では化合物 **A** に含まれるヒドロキシ基を 1-エトキシエチル基で保護している。工程 (II) で生成する化合物 **B** (化学式 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$) の構造式を描き、化合物 **A** から化合物 **B** へと変換する反応の機構を示せ。

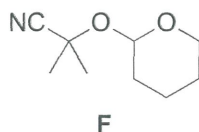
(III) A dry, 5-L, three-necked (including a thermometer well), round-bottomed flask is equipped with a mechanical stirrer, low-temperature thermometer, nitrogen inlet, rubber septum, and a 1-L,

graduated, pressure-equalizing addition funnel that is sealed with a rubber septum. (Y) The flask is charged with 775 mL of dry tetrahydrofuran and 166 g (1.64 mol) of dry diisopropylamine. The contents of the flask are cooled to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 1095 mL (1.6 mol) of 1.5 M *n*-butyllithium in hexane, which has been transferred to the addition funnel by means of a cannula and argon pressure, is slowly added to the stirring solution at such a rate as to maintain a temperature of $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. After the addition is complete, 50 mL of dry THF is added to the addition funnel with syringe to rinse the walls of the funnel; the rinse is added, and then the mixture is cooled to $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. The addition funnel is charged by syringe with 246 g (1.6 mol) of compound **B**, which is then added at such a rate that the temperature does not exceed $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture is stirred for 10 min and 104 g (1.8 mol) of dry acetone is added by syringe over a 30-min period at such a rate that the temperature of the reaction mixture does not exceed $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. When the addition is complete, the cooling bath is removed and the reaction mixture is allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The solution is poured into 1 L of water and the resulting mixture is concentrated at aspirator pressure with a rotary evaporator ($30\text{ }^{\circ}\text{C}$ water bath) to remove the volatile organic compounds. The aqueous residue is extracted with three 1-L portions of methylene chloride. The organic extracts are combined and washed with two 500-mL portions of water and then concentrated with a rotary evaporator ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$ water bath) at aspirator pressure to obtain a yellow syrupy residue, containing compound **C**. This material is stirred with 680 mL of methanol and 340 mL of aqueous 5% sulfuric acid (H_2SO_4) overnight at room temperature. The methanol is evaporated with a rotary evaporator ($30\text{ }^{\circ}\text{C}$ water bath) at aspirator pressure and the yellow residue is extracted with three 1-L portions of ethyl ether. The combined ether extracts, containing compound **D**, are shaken in a 4-L separatory funnel with 210 mL of 10 M aqueous sodium hydroxide (NaOH) for 15 min. The layers are separated, and the ether layer is washed with 500 mL of brine and dried by stirring (magnetic stirring bar) over magnesium sulfate for 2 hr. The drying agent is removed by filtration through a coarse sintered-glass funnel and the ether is removed with a rotary evaporator (water bath below $40\text{ }^{\circ}\text{C}$) at aspirator pressure. The yellow-orange liquid residue is distilled to obtain 82–115 g (45–63%) of compound **E** as a pale yellow liquid.



出典 : *Organic Syntheses*, Vol. 63, p.79 (1985) より一部改変

- (4) 工程 (III) の下線部 (Y) において調製される反応剤の構造式を描き, その反応剤の一般的な特徴について, 知るところを記せ.
- (5) 工程 (III) における化合物 **C** (化学式 $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3$) から化合物 **D** (化学式 $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$) への変換は, 工程 (II) で導入した保護基の除去を行なっている. 化合物 **C** および化合物 **D** の構造式を描け.
- (6) 工程 (III) で化合物 **B** を化合物 **E** へと変換する一連の反応機構を示せ.
- (7) 化合物 **F** を出発原料として化合物 **E** を合成する方法を, 用いる反応剤を示しつつ記せ. 一段階とは限らない.



問 F

以下の (1) ~ (3) のすべての問いに答えよ。

- (1) 触媒活性をもつ RNA 分子をリボザイムとよぶ。タンパク質合成や RNA スプライシングは RNA が触媒する反応である。タンパク質合成反応においてリボザイムが触媒する反応は具体的にどのような反応か、3 行程度で記せ。

- (2) 以下の文章を読んで下記 (a) および (b) の問いに答えよ。

非翻訳 RNA の多くは、遺伝子発現の調節に重要な役割を果たしているため、調節 RNA と呼ばれる。調節 RNA には、 (x) マイクロ RNA (miRNA)、低分子干渉 RNA (siRNA)、長鎖非翻訳 RNA などがある。

- (a) 下線部 (X) の働きについて、以下のキーワードを用いて 5 行程度で説明せよ。利用しないキーワードはなく、キーワードは何度利用してもよい。キーワードには下線をつけること。必要なら図示して良い。

キーワード

RNA 誘導サイレンシング複合体 (RISC)、ヌクレアーゼ

- (b) ウイルスや転移因子が細胞に危険を及ぼすことがある。細胞にはこれらに対する防御機構として、外来の RNA 分子、特に長い二本鎖 RNA 分子を破壊するしくみが存在する。このしくみについて以下のキーワードを用いて 5 行程度で説明せよ。利用しないキーワードはなく、キーワードは何度利用してもよい。キーワードには下線をつけること。必要なら図示して良い。

キーワード

RNA 干渉 (RNAi)、低分子干渉 RNA (siRNA)、ダイサー

- (3) 以下の文章を読んで下記 (a) および (b) の問いに答えよ。

細胞が増殖しながら独自の型を維持するということ (細胞記憶) は、その独自性をもたらす遺伝子発現パターンを記憶し、その後の細胞分裂の際に、必ず娘細胞へと受け継ぐことを意味している。自分はどういう細胞であるべきかを娘細胞に確実に記憶させる方法のうち、最も簡単なのは (A) ループで、鍵となる転写調節因子が、細胞の型に特異的な遺伝子とともに自分自身の遺伝子の転写をも活性化する方法である。(A) は“自己維持的な”遺伝子発現回路を築くのに不可欠なしくみである。これとは別に、細胞の型を維持するのにクロマチンの凝集構造を、親細胞から娘細胞へと忠実に伝えるしくみもある。 (y) 何世代にもわたって同じ X 染色体が不活性化されているのはこの例である。

遺伝子発現にかかわる情報を子孫細胞に伝える方法として共有結合性修飾の DNA メチル化もある。脊椎動物細胞ではメチル化は特定の (B) だけに起こり、遺伝子の転写を妨げ

るタンパク質がメチル化（ B ）に引き寄せられるため、普通その遺伝子の発現はオフになる。DNA メチル化のパターンは、娘 DNA 鎖の合成直後に親 DNA 鎖のメチル化パターンを写し取る酵素が働くため、子孫細胞へと受け継がれる。遺伝子発現パターンを受け継ぐためのもう 1 つのしくみは、（ C ）の修飾である。細胞が DNA を複製するときには、親染色体がもっていた共有結合修飾をそのまま含んだ（ C ）タンパク質が半分ずつ、それぞれの娘 DNA らせんに引き継がれる。

以上のように、DNA の塩基配列を変えることなく親細胞から娘細胞に遺伝子発現パターンが伝わることを、（ D ）な遺伝という。

（a）（ A ）～（ D ）にあてはまる最も適切な語句を記せ。

（b）下線部（Y）について、哺乳類のメスでは一方の染色体が不活性化される。これに関連し、以下の観察結果が得られる理由について知るところを 5 行程度で説明せよ。

観察結果：

ヒトで X 染色体上のある遺伝子に変異すると、男性は色覚異常になる。これに対して、変異をもつ女性のほとんどは正常な色覚をもつが、色を感じる光受容細胞（錐体細胞）の密度が正常よりも低く、色覚の解像度が低い。

問 G

以下の文章を読んで、(1) ～ (6) のすべての問いに答えよ。

葉緑体は植物細胞を特徴づけるオルガネラで外膜と内膜をもつ。内膜が囲う内側の広い空間を (A) と呼び、その内側にチラコイドが存在する。ほとんどの植物の光合成は主に葉の葉緑体で行われており、光合成は光エネルギーを利用して空気中の (B) から有機物へと変換している。

光合成の過程で起こる反応は大きく 2 つに分類され、それは (C) と炭素固定反応 (暗反応) である。第一段階である (C) を行うのに必要なエネルギーは、色素分子である (D) によって吸収された太陽光に由来する。葉緑体のチラコイド膜には光化学系と呼ばれる複数の膜タンパク質からなる大型膜貫通複合体が存在し、光化学系は光の捕捉に重要な役割をもつ (E) と、光エネルギーを (F) エネルギーに変換する反応中心という二つの領域から成る。反応中心に存在する色素分子 (D) の二量体を (G) と呼ぶ。ここで光エネルギーは、高エネルギーをもつ励起状態の移動性電子という (F) エネルギーに変換され、この高エネルギー電子が (G) から放出されて、一連の電子運搬体に渡って電子伝達系へと受け渡される。励起された電子がもつエネルギーは、光化学系 I で (H) を産生するとともに、^(x) 光化学系 II によってチラコイド内腔にプロトンを送り込むことに使われる。^(y) このプロトン濃度勾配を利用して ATP 合成酵素が ATP を産生する。^(z) 光化学系 II は (G) から放出された電子を補うため、水分子から電子を奪い取って元の状態に戻している。

光合成の第二段階となる炭素固定反応 (暗反応) では、第一段階で生じた ATP と (H) を用いて、空気中の (B) から糖を作り出している。具体的には (B) と五炭糖のリブロース 1,5-ビスリン酸をリブロースビスリン酸カルボキシラーゼ (ルビスコ) が触媒して固定し、3-ホスホグリセリン酸を産生する反応のことである。生じた糖は、光合成が過剰なときには (I) という形で葉緑体の (A) に留まる。(I) は、動物細胞におけるグリコゲンと同様に炭水化物の貯蔵という役割をもつ、グルコースからなる大型の高分子である。

- (1) 文章中の (A) ～ (I) にあてはまる最も適切な語句を記せ。
- (2) 植物の葉が緑色に見えるのは色素分子 D のどのような性質によるものか、2 行程度で説明せよ。
- (3) 下線部 (X) は葉緑体のプロトン輸送の記述であるが、ミトコンドリアではマトリックス中のプロトンが内膜 (クリステ膜) を通過してくみ出される。葉緑体でチラコイド膜をはさんで生じるプロトン勾配は、ミトコンドリアで内膜をはさんで生じるプロトン勾配よりも大きい。その理由を膜の配置の観点から 5 行程度で説明せよ。

- (4) 下線部 (Y) について、この時の ATP 合成酵素の動きを、以下のキーワードを用いて 4 行程度で説明せよ。ただし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

プロトン, エネルギー, 頭部, 中心軸, H^+ 運搬体, 回転, 変換

- (5) 下線部 (Z) の反応で生じる分子は何か答えよ。またその時の反応式を記せ。
- (6) リブローズビスリン酸カルボキシラーゼ (ルビスコ) は葉緑体の全タンパク質の 50% 以上を占めることもあるほど大量に存在する。この酵素が大量に必要とされる理由を、酵素反応の観点から 4 行程度で説明せよ。

問 H

動物細胞における以下の文章を読んで、(1) ～ (5) のすべての問いに答えよ。

膜輸送タンパク質はイオンをはじめ糖、アミノ酸などの小分子(溶質)を細胞内外に透過させる。膜輸送タンパク質には輸送体と (A) の 2 種類があり、いずれも細胞膜上に存在する (x) 膜貫通タンパク質に属する。輸送の際に、細胞外での溶質の濃度が高い場合は特にエネルギーを消費せずに溶質は細胞内に輸送され、これは (B) 輸送と呼ばれる。しかし、細胞内よりも細胞外の方が溶質の濃度が低い場合は、特定のエネルギーを供給する別の過程と共役して行われる。これを (C) 輸送と呼び、(D) と呼ばれるタンパク質で行われる。この時消費されるエネルギーは、主にイオン勾配や ATP の (E) を利用して得られる。

ATP の (E) を伴って 2 つの異なる溶質が同時に輸送される形式がある。その機構がよく知られているものとして、(y) ナトリウムイオンとカリウムイオンを細胞内外で交換する輸送がある。この輸送が行われることで、イオン勾配が生じ、細胞外からの溶質の取り込みが促進される。

また特定のイオンは、輸送タンパク質の制御により細胞内濃度が相対的に低く抑えられた状態を保っているが、(z) 急な濃度変化を起こして細胞内での現象に深く関わる場合がある。

- (1) (A) ～ (E) にあてはまる最も適切な語句を記せ。
- (2) 下線部 (X) の用語「膜貫通タンパク質」について述べた次の文の正誤を答えよ。誤っている場合は、その理由を 2 行程度で説明せよ。
 - (a) 上皮細胞の頂端側と基底側では膜貫通タンパク質の種類は異なる。
 - (b) 1 回膜貫通タンパク質の N 末端は常に細胞外である。
 - (c) 細胞膜内を貫通する領域はアミノ酸配列から推測できる。
 - (d) G タンパク質は膜貫通タンパク質である。
- (3) 生理機能に関わるイオンには、水素イオン (H^+)、ナトリウムイオン (Na^+)、カリウムイオン (K^+)、マグネシウムイオン (Mg^{2+})、カルシウムイオン (Ca^{2+}) などがある。
 - (a) ヒト細胞内で一般的に濃度の高いものから順に記せ。括弧内の略語を用いて良い。
 - (b) 細胞小器官の中で、含まれる水素イオン濃度が比較的高いものは何か。その名称と、水素イオン濃度が高いことによる利点を含めた働きについて 2 行程度で記せ。
- (4) 下線部 (Y) について、その過程を下記キーワードを利用し 3 行程度で説明せよ。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

電気化学的勾配, ウワバイン, リン酸化, 構造変化

【次のページに続く】

- (5) 下線部 (Z) で、シグナル伝達の際、細胞内のカルシウムイオン濃度が急激な変化をする場合がある。下記キーワードを利用し、これについて 3 行程度で説明せよ。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

GPCR, 小胞体, ホスホリパーゼ C, イノシトールリン脂質
