令和７年度春季（第Ⅱ期）　九州大学大学院薬学府
創薬科学専攻　博士後期課程　一般選抜　入学試験問題

2025 Spring Semester
Entrance Examination Questions – Doctoral Program
Department of Medicinal Sciences
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

専門科目 Subject	蛋白質創薬学 Protein Drug Discovery
受験番号 Examinee’s Number	Ｋ－２

【注意事項】

１．問題冊子は，「はじめ」の合図があるまで開かないでください。
２．問題冊子が選択した専門科目のものであることを確認してください。
３．解答紙には，必ず氏名及び受験番号を記入してください。
４．表紙を除いて問題紙１枚，解答紙２枚をセットにしていますので，試験開始後に必ず確認し, 落丁, 乱丁, 印刷の不鮮明な箇所があったときは, 挙手して試験監督に申し出てください。
５．日本語又は英語で解答してください。

Notice

1. Do not open this booklet until the "Start" signal is given.
2. This is the examination concerning the subject that you have registered.
3. Write your name and examinee's number on the answer sheet absolutely.
4. This booklet consists of 1 page of question sheet and 2 pages of answer sheet except a cover sheet. If you find any missing, misprinted, or unclear pages, please raise your hand and notify the exam proctor.
5. Answer in English or Japanese.

令和７年度春季（第 II 期）九州大学大学院薬学府
創薬科学専攻博士後期課程　一般選抜　入学試験問題
蛋白質創薬学（**Protein Drug Discovery**）

PURPOSE

This exam evaluates the knowledge of the applicant about general as well as specific concepts of protein science that are useful for advanced research within the field of protein drug discovery in Pharmaceutical Sciences.

1. Energetics of intermolecular interactions: Describe van der Waals interactions, ionic (electrostatic) interactions, and hydrogen bonds. What is the role of water molecules in the formation of hydrogen bonds and in electrostatic interactions in proteins?

Intermolecular interactions in Protein Science are dominated by non-covalent interactions of which there are several classes, and prominent among them van der Waals interactions, ionic (electrostatic) interactions, and hydrogen bonds.

Van der Waals: interaction: When two neutral atoms (that is, atoms with no net electrical charge) approach each other closely, they attract each other. This attraction is due to an induced dipole effect generated by transient fluctuations in the electron clouds of each atom. For the atoms commonly found in biological molecules, van der Waals attractions are optimal at distances between 3 and 4 Å. They are of negligible strength beyond 5 Å. Despite the attraction that brings atoms together, electron repulsion prevents atoms from getting much closer to each other than ~3 Å. The van der Waals attraction between atoms is very weak, but accumulation over many atoms make them significant.

Ionic (electrostatic) interactions: Two opposite charges attract each other more strongly as they come closer. But, just as for the van der Waals interaction, when the atoms get very close, the energy starts to go up steeply because of electronic repulsions. The stabilization energy is much greater, and the attractive force makes the optimal

distance smaller for an ion pair than for a van der Waals interaction.

Hydrogen bonds: If two atoms that are covalently bonded have different electronegativities, then the bond will be polarized, with the more electronegative atom being the one with the partial negative charge. When a hydrogen is covalently bonded to a more electronegative atom (for example, nitrogen or oxygen), then the bond is polarized and the hydrogen has a partial positive charge. If the hydrogen is close to an electronegative atom (for example, oxygen or nitrogen) covalently bonded to a less electronegative one (for example, carbon), then a favorable dipole–dipole interaction can result, which is called the hydrogen bond. The atom bearing the hydrogen is called the hydrogen-bond donor and the atom that interacts closely with the hydrogen is called the hydrogen-bond acceptor.

Role of water: In both, electrostatic and H-bonds, water molecules from the solvent may have a significant impact in the strength of the interaction. For example, electrostatic effects are strongly modulated by the shielding provided by the medium in which the charged groups are dissolved. Water can weaken electrostatic interactions, reducing both their strength and the distance over which they operate.
Just as for ion pairs, the presence of water weakens the strength of hydrogen bonds. In addition to electrostatic shielding, which weakens the Coulomb interaction energy between charges, an additional attenuation arises because water is a very polar molecule that forms strong hydrogen bonds with itself and with other polar molecules. When a polar group in a biological molecule forms hydrogen bonds with another polar group, it gives up hydrogen bonds with water (Figure 1.13). This leads to a reduction in the effective strength of the hydrogen bond, which is the difference in energy between the actual hydrogen bond and the hydrogen bonds that these groups form with water.

2. Explain the relationship between affinity, dissociation constant, and free energy (Gibbs energy). Describe a typical experiment to detect drug-protein interactions (binding) by Isothermal Titration Calorimetry (ITC). How many

thermodynamic parameters can be obtained in a single experiment? How are these parameters obtained?

The basic equation is the following:

$\Delta G = RT \ln K_D$

The value of ΔG is a measure of the affinity of the interaction, that is, how strongly the molecules bind to each other. It is common practice to characterize the affinity of a binding interaction in terms of the equilibrium constant for the dissociation reaction, K_D. The other two parameters R and T in the equation correspond to so-calles gas-constant and temperature, respectively. Although the dissociation constant is a dimensionless number, it is usually discussed as if it has molar units of concentration. K_D is equal in magnitude to the concentration of free ligand at which half the protein molecules are bound to ligand (and half are unliganded) at equilibrium.

Isothermal titration calorimetry is particularly useful for the analysis of the thermodynamics of binding interactions because it provides a way to obtain the dissociation constant, K_D (and free energy), the standard enthalpy and entropy changes upon binding, and the stoichiometry. Titration calorimetry relies on direct measurement of the heat released upon binding of a ligand (for example a drug) to a receptor (for example a protein). The measurement of heat released is carried out at a constant temperature while adding the ligand to the protein drop by drop. The value of the dissociation constant (K_D) is obtained indirectly, by analyzing the manner in which the amount of heat released during the titration of ligand into the protein changes with ligand concentration. The enthalpy is directly obtained from the calorimetric measurement, since the property detected by the instrument is heat. And the entropy is obtained from the equation that correlates free energy (ΔG or K_D) with enthalpy and entropy. The stoichiometry is obtained from the molar ratio ligand/protein at midpoint saturation.

3. Describe the physicochemical and structural nature of protein-protein interfaces. In addition, explain what a hot-spot residue is, and how is it detected?

- There are two major classes of protein–protein interactions. In one class of interactions, the surfaces of two folded protein domains make extensive contact with each other. The second class of interactions are mediated by specialized peptide recognition domains. Herein we will focus primarily on the first type.
- Protein-protein interactions exhibit a wide range of dissociation constants, ranging from micromolar at the weaker end to nanomolar or even picomolar at the higher end.
- Protein–protein interfaces usually have a small hydrophobic core. There is an increased likelihood of finding aromatic and hydrophobic sidechains at interfaces. A typical protein–protein interface has a small core of hydrophobic sidechains surrounded by several polar residues.
- A typical protein–protein interface buries at least about 600 $Å^2$ of surface area on each protein. Although this number is generally much greater, it seems that the minimum buried area indicated above indicates the minimum contact leading to stable interaction.
- Water molecules form hydrogen-bonded networks at protein–protein interfaces. A number of ordered water molecules (interfacial waters) help to improve the packing at the protein-protein interface, and increase the specificity of the complex.
- Residues that do not contribute to binding affinity may be important for specificity, suggesting that many protein-protein interfaces may be engineering to increase their affinity by up to several hundred-fold.
- The desolvation of polar groups at interfaces makes a large contribution to the free energy of binding. The favorable interactions at a protein–protein interface may be insufficient to overcome the energetic penalty of desolvating charged and polar groups. Thus, although hydrogen bond and ionic interactions at an interface may appear favorable, the cost of desolvating polar groups can disfavor the formation of protein–protein interfaces.
- The protein-protein interface contains hot spots of binding affinity, which dominate the interaction. If the binding free energy of the complex were distributed evenly among all of the residues at the interface, we would expect to see a small reduction in the binding free energy resulting from mutation to Alanine. In reality, however, the mutation of certain residues to alanine reduces the binding energy substantially, by more than 2 kcal•mol^{-1}, whereas mutating most of the residues at the interface individually to

alanine does not cause a significant change in binding free-energy. The residues that have a disproportionate effect on the affinity are termed “hot spots”. As explained immediately above, mutation to Alanine reveals which residues are hot spots.

4. Describe the general process of protein folding for a globular protein. What are the main differences with respect to the folding of a membrane protein?

The folding of water-soluble proteins is driven by the hydrophobic effect. The unfolded polypeptide chain collapses and becomes compact so as to exclude hydrophobic sidechains from water, creating a hydrophobic core. The formation of secondary structural elements (α helices and β sheets) helps give the protein a defined three-dimensional shape. All of this can occur spontaneously, with the final structure determined by the amino acid sequence of the protein. According to the thermodynamic hypothesis, the native structures of proteins correspond to conformations that are at a minimum in the free energy for the protein chain in water, even for very complicated protein folds. For many proteins, especially small ones, unfolding and folding are reversible. Also, the folding of some proteins involves the formation of transiently stable intermediates. One of the most recent proposals indicates that the process of protein folding can be described as funneled movement on a multidimensional free-energy landscape. For larger proteins specialized folding machines (chaperons) may be necessary, facilitating the overall folding process.

Some of the key differences between the folding of a water-soluble globular protein and that of a membrane protein are:

- The Folding Environment: The most fundamental difference lies in the environment where folding occurs. Water-soluble globular proteins fold in the aqueous (water-based) cytoplasm of the cell. In contrast, membrane proteins fold within the confines of the hydrophobic (water-fearing) lipid bilayer, dictating all other aspects of their folding processes.
- Driving Force: For globular proteins, the primary driver is the hydrophobic effect. For membrane proteins, the main driving force is the need to place their hydrophobic

residues on the protein's exterior so they can favorably interact with the bilayer.
- Amino Acid Distribution: Globular proteins are characterized by a hydrophobic core and a hydrophilic surface, whereas membrane proteins have a hydrophobic exterior and a hydrophilic interior (often lining a channel for transporting substances).
- Energetics and Stability: For globular proteins, stability is a fine balance between the large favorable energy gain from burying hydrophobic residues (the hydrophobic effect) and the entropic cost of ordering the polypeptide chain. For membrane proteins, a significant portion of their stability comes from the favorable free energy of transferring their hydrophobic segments from the aqueous environment into the lipid bilayer.

令和７年度春季（第Ⅱ期）　九州大学大学院薬学府
創薬科学専攻　博士後期課程 一般選抜 入学試験問題

2025 Spring Semester
Entrance Examination Questions – Doctoral Program
Department of Medicinal Sciences
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

専門科目 Subject	薬物分子設計学 Pharmaceutical Synthetic Chemistry
受験番号 Examinee’s Number	Ｋ－１

【注意事項】

１．問題冊子は，「はじめ」の合図があるまで開かないでください。
２．問題冊子が選択した専門科目のものであることを確認してください。
３．解答紙には，必ず氏名及び受験番号を記入してください。
４．表紙を除いて問題紙２枚，解答紙２枚をセットにしていますので，試験開始後に必ず確認し, 落丁, 乱丁, 印刷の不鮮明な箇所があったときは, 挙手して試験監督に申し出てください。
５．日本語又は英語で解答してください。

Notice

1. Do not open this booklet until the "Start" signal is given.
2. This is the examination concerning the subject that you have registered.
3. Write your name and examinee's number on the answer sheet absolutely.
4. This booklet consists of 2 pages of question sheet and 2 pages of answer sheet except a cover sheet. If you find any missing, misprinted, or unclear pages, please raise your hand and notify the exam proctor.
5. Answer in English or Japanese.

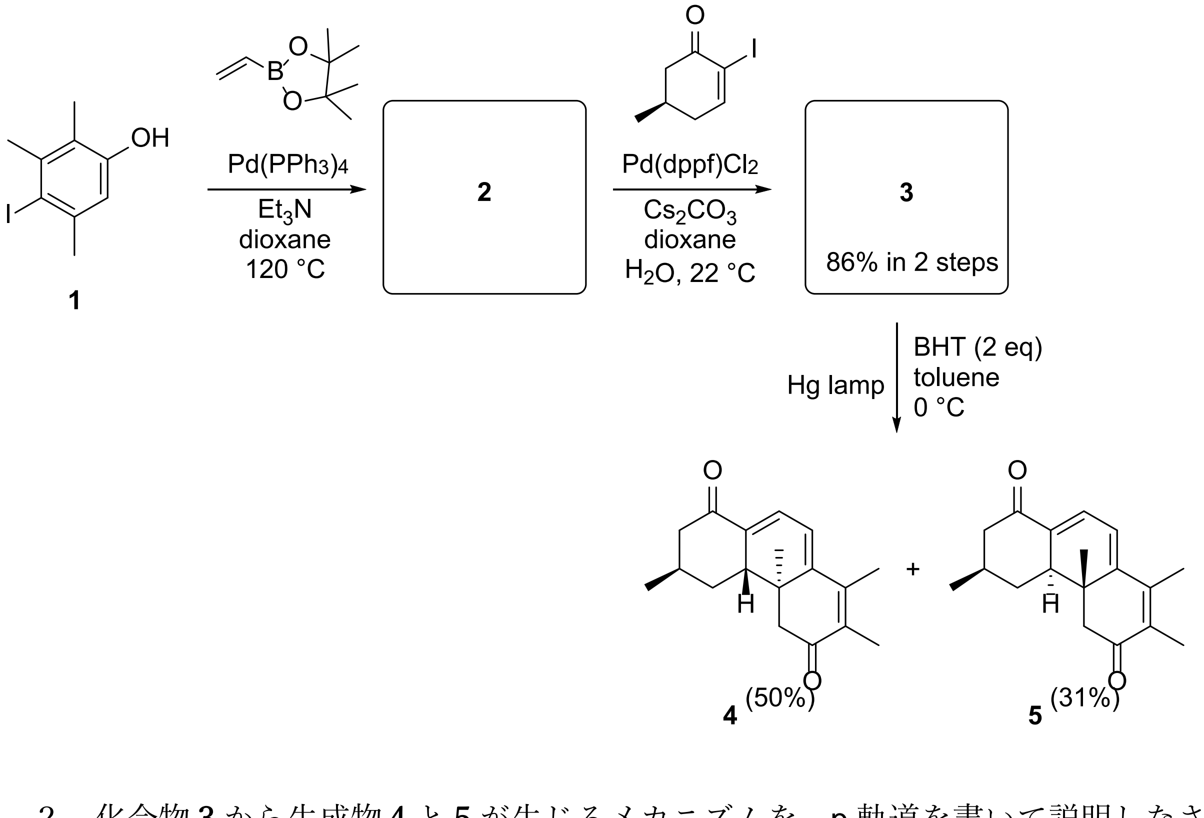
令和７年度春季（第 II 期）九州大学大学院薬学府
創薬科学専攻博士後期課程　一般選抜　入学試験問題
薬物分子設計学（Pharmaceutical Synthetic Chemistry）

以下のスキームは、2024 年に JACS 誌に報告された Norzoanthamine の全合成の一部を抜粋したものである。各問に答えなさい。

The following scheme is an excerpt of the total synthesis process of norzoanthamine reported in JACS 2024. Answer each question.

１．生成物 2 と 3 の構造とその生成機構を可能な限り丁寧に答えなさい。

Describe the structures of product **2** and **3**, and explain the reaction mechanism in as much detail as possible.



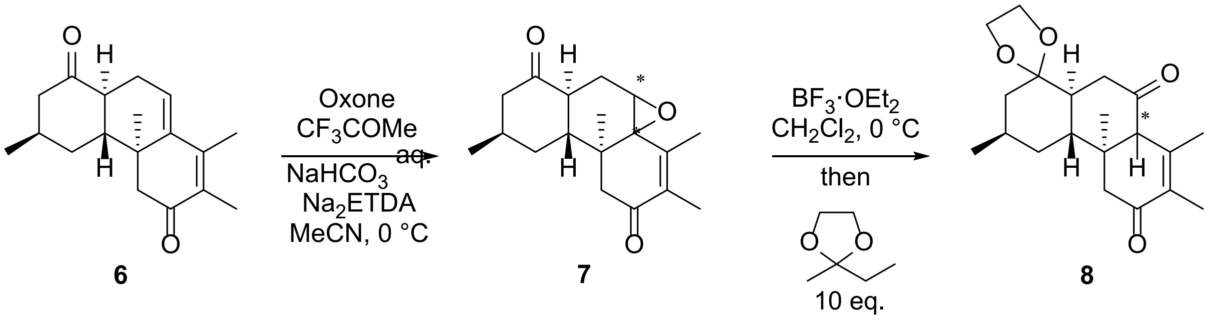
２．化合物 3 から生成物 4 と 5 が生じるメカニズムを、p 軌道を書いて説明しなさい。選択性を議論する必要はない。

Explain the mechanism by which compound **3** produces products **4** and **5**, using p-orbital diagrams. There is no need to discuss selectivity.

（次のページへ続く）
(Continue to the next page)

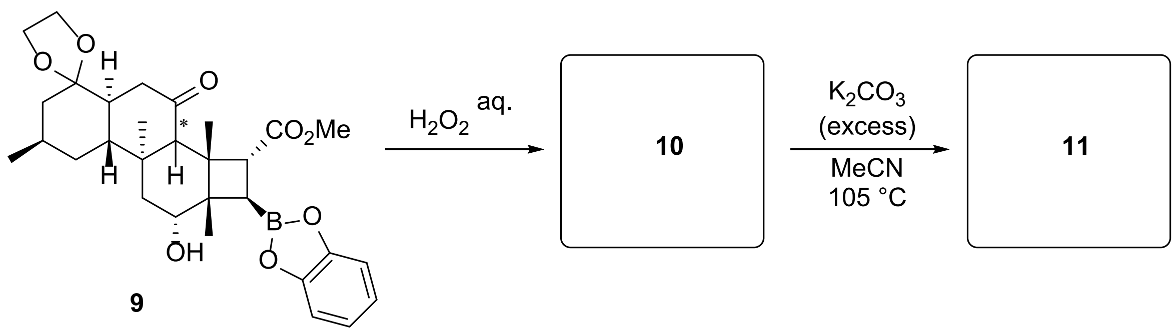
３．化合物 7 と 8 は立体選択的に生成する。主生成物の立体化学を書きなさい。また化合物 7 と化合物 8 の生成機構を答えなさい。

Compounds **7** and **8** are produced stereoselectively. Indicate the stereochemistry of the major product. Also, explain the reaction mechanisms leading to the formation of compound **7** and **8**.



４．生成物１０と１１の構造およびその生成機構を答えなさい。

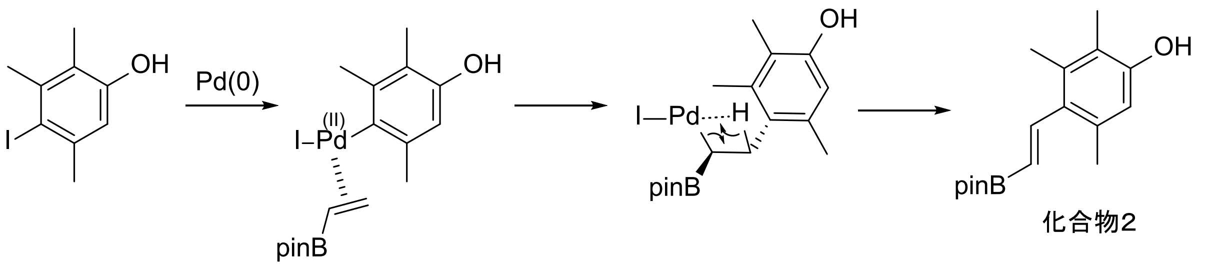
Describe the structures of products **10** and **11**, and explain the reaction mechanism leading to their formation.



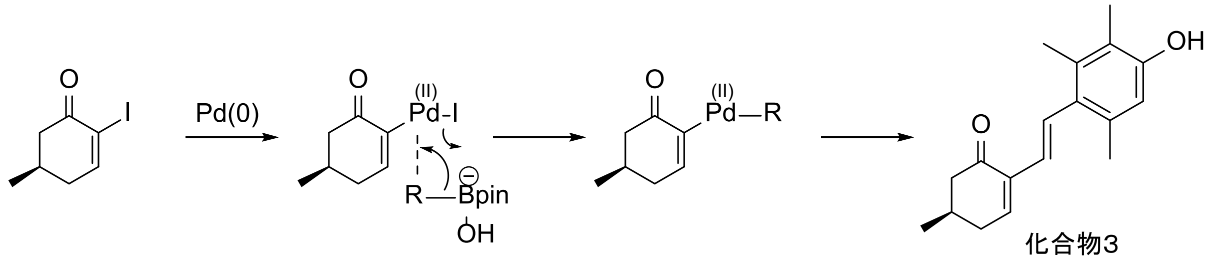
令和７年度春季（第 II 期）九州大学大学院薬学府
創薬科学専攻博士後期課程　一般選抜　入学試験問題
薬物分子設計学（**Pharmaceutical Synthetic Chemistry**）

出題意図：薬物分子設計学分野での研究に必要な合成と立体化学制御に関する知識を問う。

１．

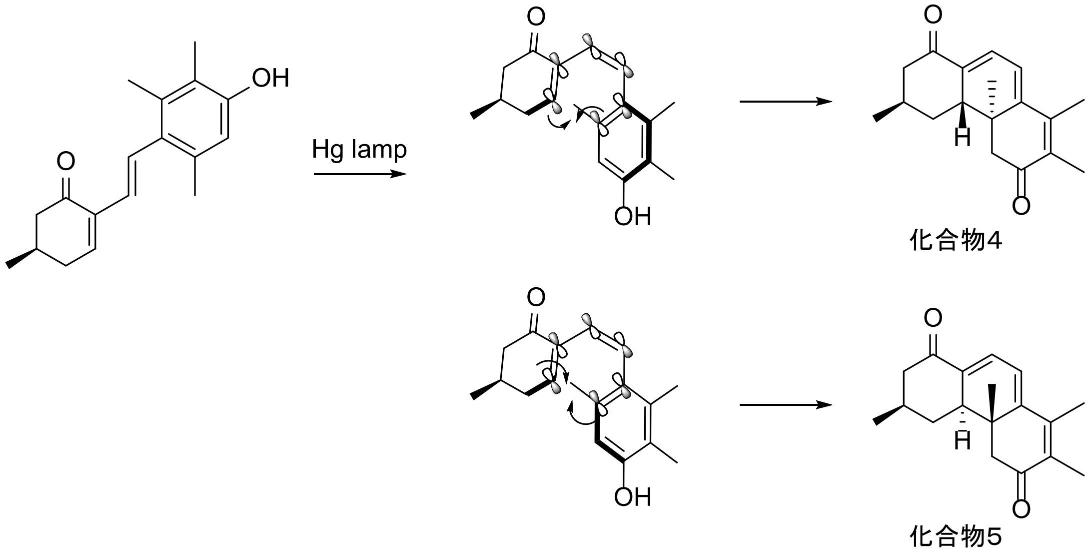


化合物2



化合物3

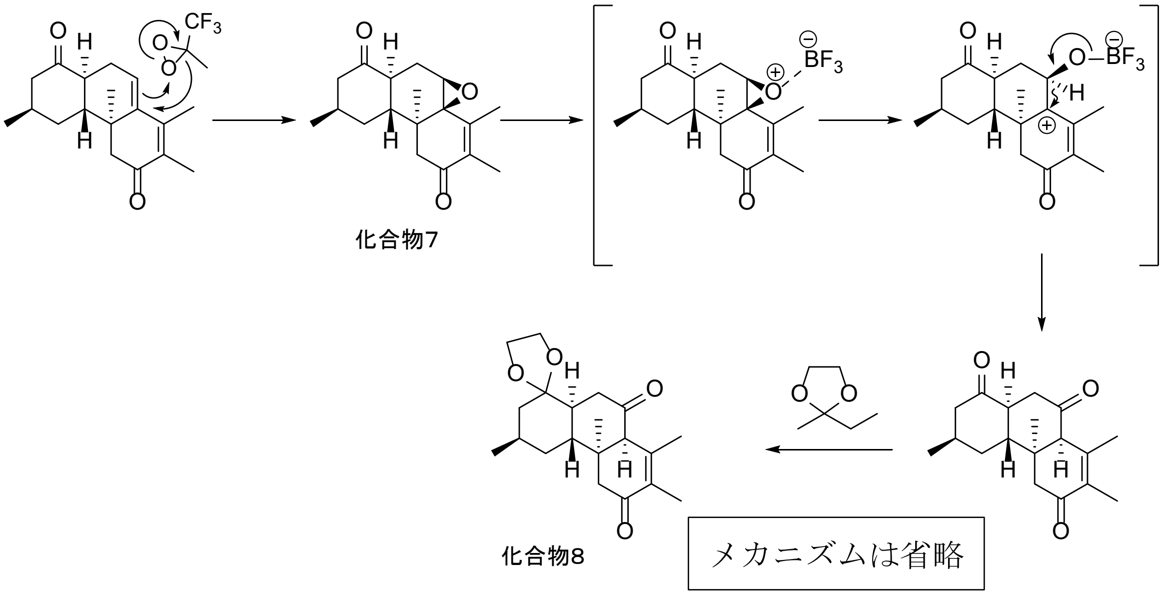
２．



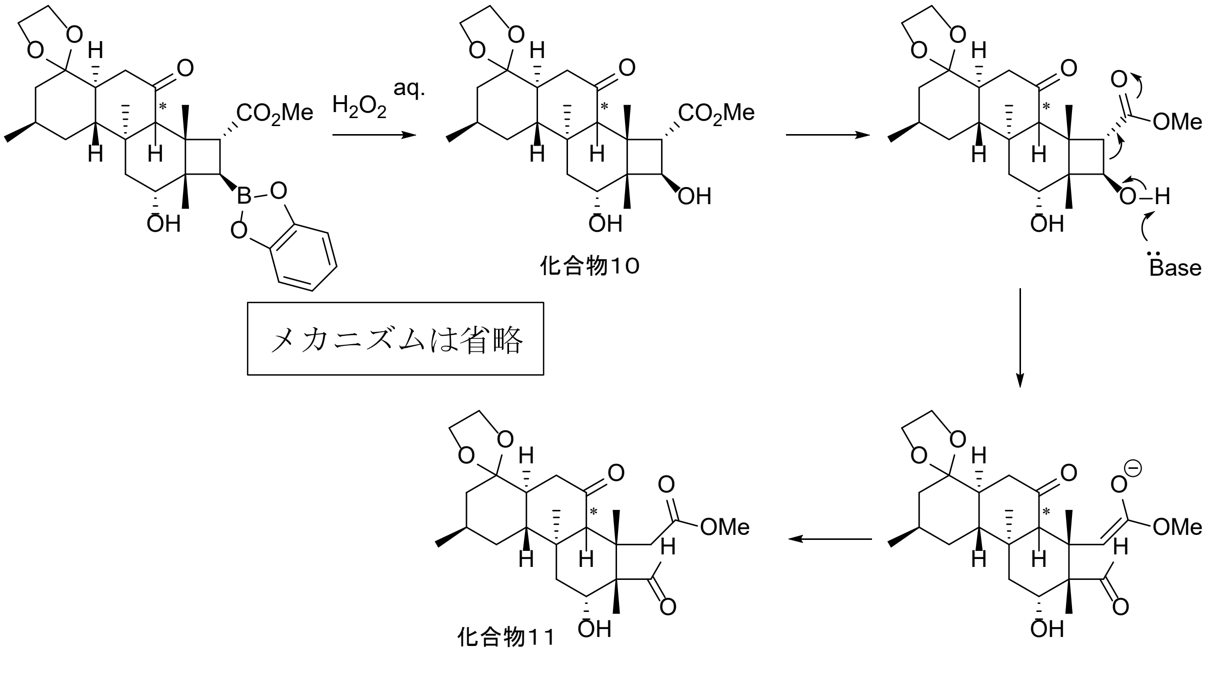
化合物4

化合物5

3．


CF3
化合物7
BF3
化合物8
メカニズムは省略

4．


CO2Me
H2O2 aq.
化合物10
OMe
Base
メカニズムは省略
化合物11

令和７年度春季（第Ⅰ期）　九州大学大学院薬学府
創薬科学専攻　博士後期課程 一般選抜 入学試験問題

専門科目	精密分子変換化学
受験番号	Ｃ－１ Ｃ－２

【注意事項】

１．問題冊子は，「はじめ」の合図があるまで開かないでください。

２．問題冊子が選択した専門科目のものであることを確認してください。

３．解答紙には，必ず氏名及び受験番号を記入してください。

４．表紙を除いて問題紙２枚，解答紙２枚をセットにしていますので，試験開始後に必ず確認し，落丁，乱丁，印刷の不鮮明な箇所があったときは，挙手して試験監督に申し出てください。

令和７年度春季（第Ⅰ期）九州大学大学院薬学府
創薬科学専攻博士後期課程　一般選抜　入学試験問題
精密分子変換化学

専門科目

１．パラジウム触媒を用いる鈴木・宮浦クロスカップリング反応（以下、本反応と呼称する）は、その有用性が高く評価され、2010 年のノーベル化学賞の受賞対象に選出された。これについて、以下の各問に答えなさい。

（１）本反応を用いてビアリール誘導体を合成する化学反応式を書き、その反応機構を書きなさい。

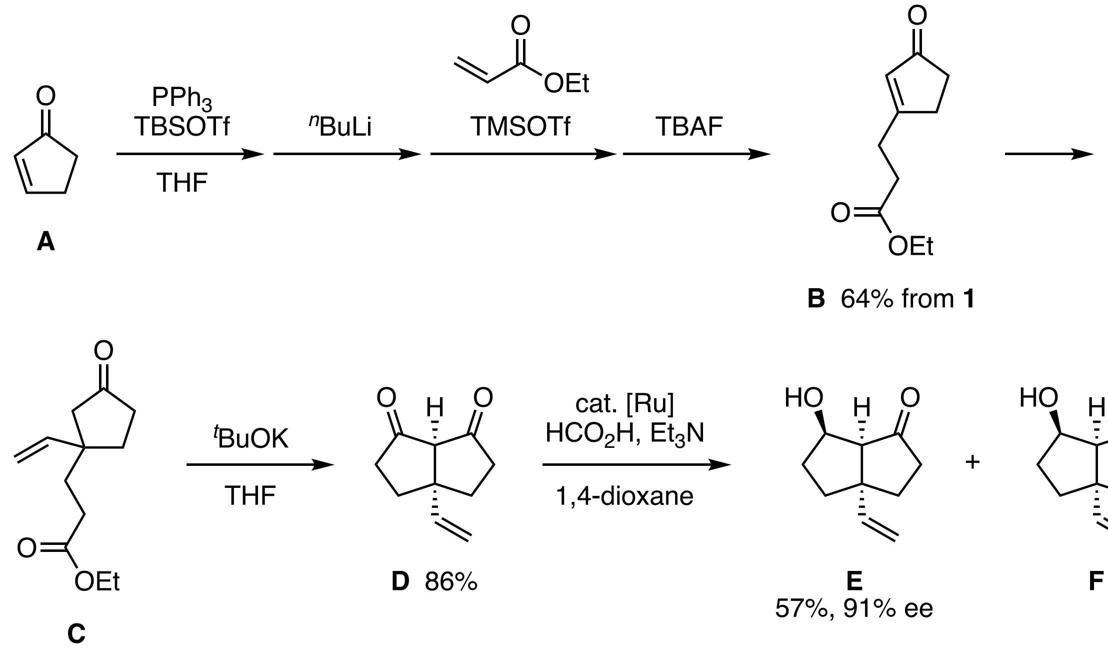
（２）本反応に用いる配位子が反応速度に与える影響を、反応機構と関連付けて説明せよ。ただし、本問ではリン配位子に議論を絞って良い。

（３）本反応の基質上の置換基が反応速度に与える影響を、具体例を挙げつつ説明しなさい。

（４）本反応で広く認識されている課題を、反応機構と関連付けて説明しなさい。

（５）本反応は「クロスカップリング反応」の代表としてしばしば議論される。これに関し、本反応以外のクロスカップリング反応を具体的に二つ挙げ、それらの特徴を鈴木・宮浦クロスカップリング反応と比較しつつ説明しなさい。

２．モノテルペンインドールアルカロイドに分類される天然物 (–)-Hunterine A の合成スキームの一部を下図に示す。これについて、以下の各問に答えなさい。ただし、スキーム中の割合（%）は単離収率を、化合物 **E** に付記されている 91% ee はエナンチオマー過剰率を示す。（出典：*Journal of the American Chemical Society*, **2024**, *146*, 4340）



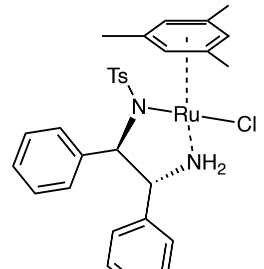
（１）化合物 **A** から **B** を得る反応の機構を示しなさい。

（２）化合物 **B** から **C** を得るために必要な試薬を示しなさい。

（３）化合物 **C** から **D** を得る反応の機構を示しなさい。また、化合物 **D** が cis 縮環構造になる理由を説明しなさい。

（４）化合物 **E** および **F** の水酸基が紙面手前側になる理由を説明しなさい。

（５）化合物 **D** から **E** を得る反応に用いられる不斉ルテニウム触媒 [Ru] の構造を右に示す。この変換の反応機構と、化合物 **E** の不斉発現機構を説明しなさい。



令和７年度春季（第Ⅰ期）九州大学大学院薬学府
創薬科学専攻博士後期課程　一般選抜　入学試験問題
精密分子変換化学

専門科目

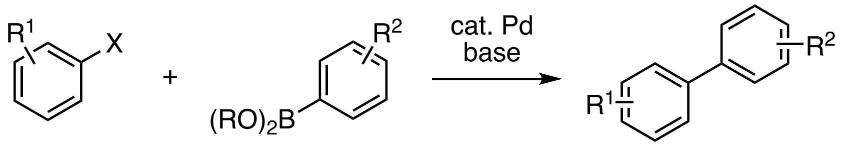
出題意図：
遷移金属などを用いて新規有機反応を開発し、これに基づき既存の問題点を克服した新たな有機合成法を創出するために必要となる、有機反応および有機合成化学分野の基礎知識についての理解度を問う。

令和７年度春季（第Ⅰ期）九州大学大学院薬学府
創薬科学専攻博士後期課程　一般選抜　入学試験問題
精密分子変換化学

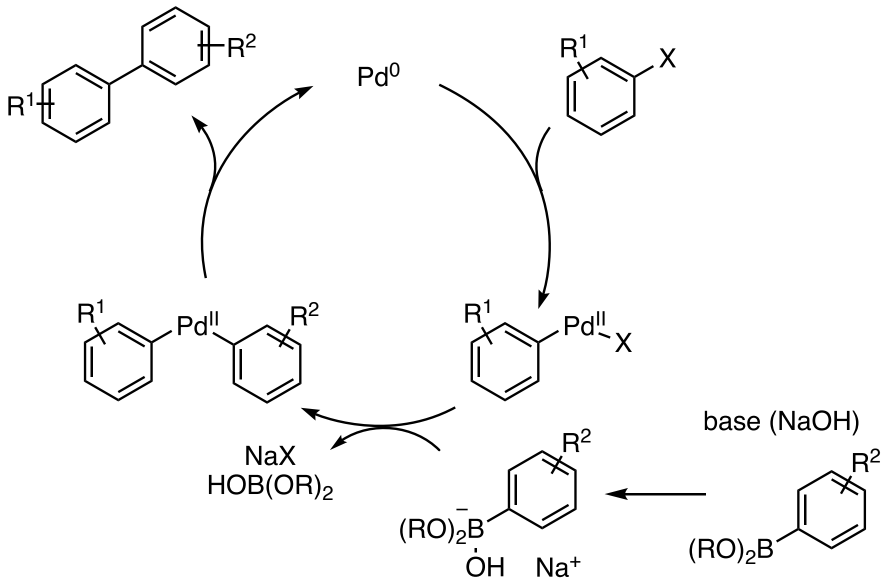
専門科目

解答例

１．（１）
一般式：



反応機構（塩基として水酸化ナトリウムを記載した例）



（2）

リン配位子のリン原子の電子密度が大きいほど、これが配位したパラジウム原子の電子密度が向上する。これにより、有機ハロゲン化物の酸化的付加の過程が加速される。逆に電子密度を低下させることで、ビアリール誘導体（生成物）の還元的脱離が促進される。ビアリール合成においては、還元的脱離は酸化的付加に比べて反応速度が高いことが多く、リン配位子による還元的脱離の加速効果を必要としないことから、触媒反応の加速を指向し電子豊富なリン配位子が使用される傾向が強い。一方、リン配位子に嵩高い置換基を導入すると、配位不飽和なパラジウム錯体が活性種として生じる。これによりパラジウム原子への基質の配位が促進されることから、酸化的付加および金属交換の過程が加速される。

（3）

芳香族ハロゲン化物にカルボニル基などの電子求引基を導入すると、パラジウム錯体への酸化的付加が加速する。一方で、有機ホウ素化合物にメトキシ基などの電子供与基を導入すると、塩基の作用によって生じるボラートの求核性が向上するため、金属交換の過程が加速する。

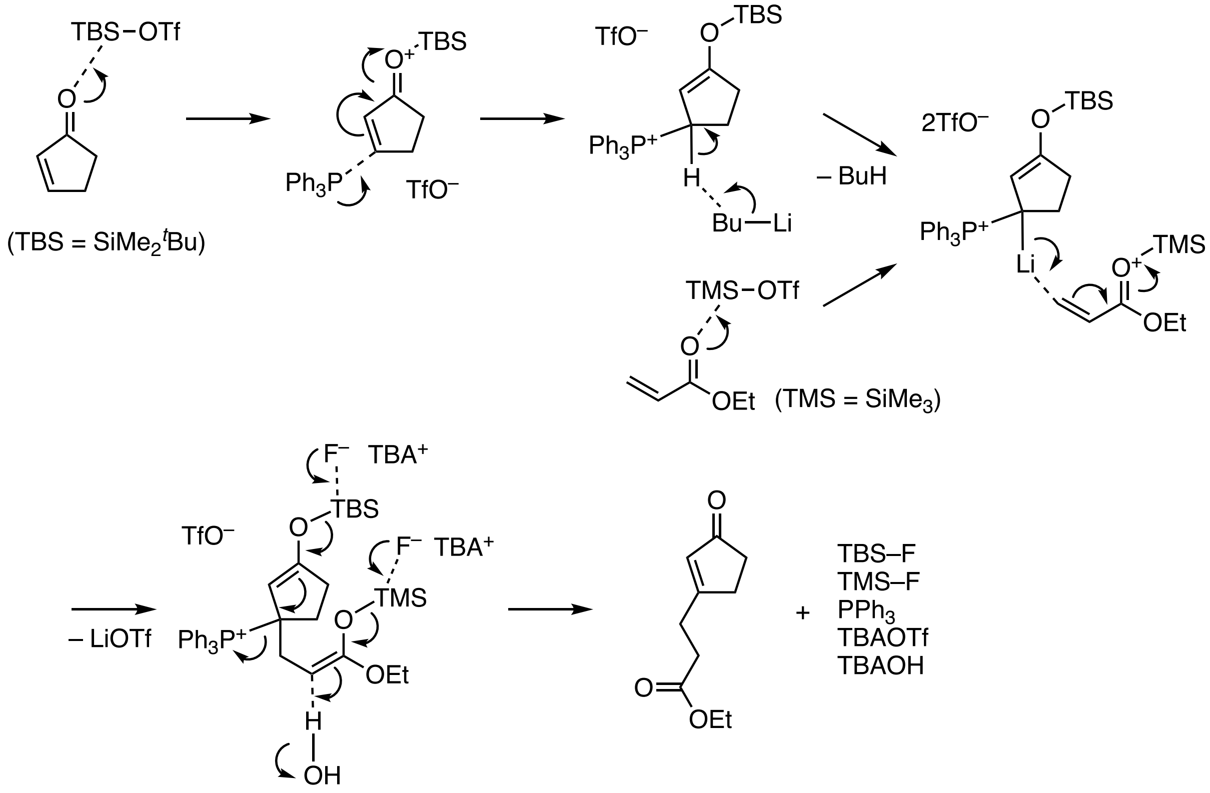
（4）

本反応は有機ホウ素化合物の求核的活性化のために塩基の添加が必須だが、塩基により有機ホウ素化合物のホウ素が脱離する脱ホウ素プロトン化が副反応として競合することが知られている。このため、一般に本反応を行う際は有機ホウ素化合物を過剰量用いる必要がある。また、この副反応の速度は基質依存性が大きく、ペルフルオロアリール基や一部のヘテロ環を有するホウ素化合物の場合などでは、脱ホウ素プロトン化が速やかに進行するために望みの生成物が全く得られないことがある。

（5）

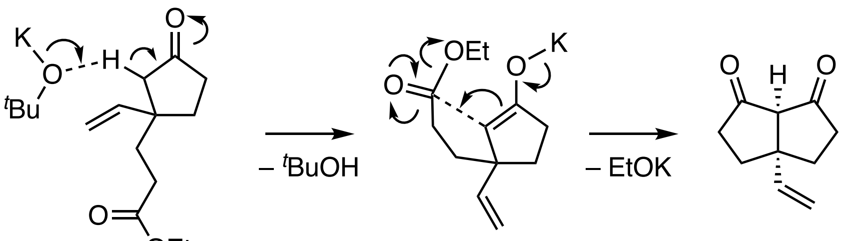
熊田・玉尾・Corriu カップリング、薗頭・萩原カップリング、右田・小杉・Stille カップリング、根岸カップリング、檜山カップリング、Buchwald–Hartwig アミノ化反応などから選択し、鈴木・宮浦クロスカップリングと比較しつつその差を説明できれば良い。

２．（１）



（２）

（３）



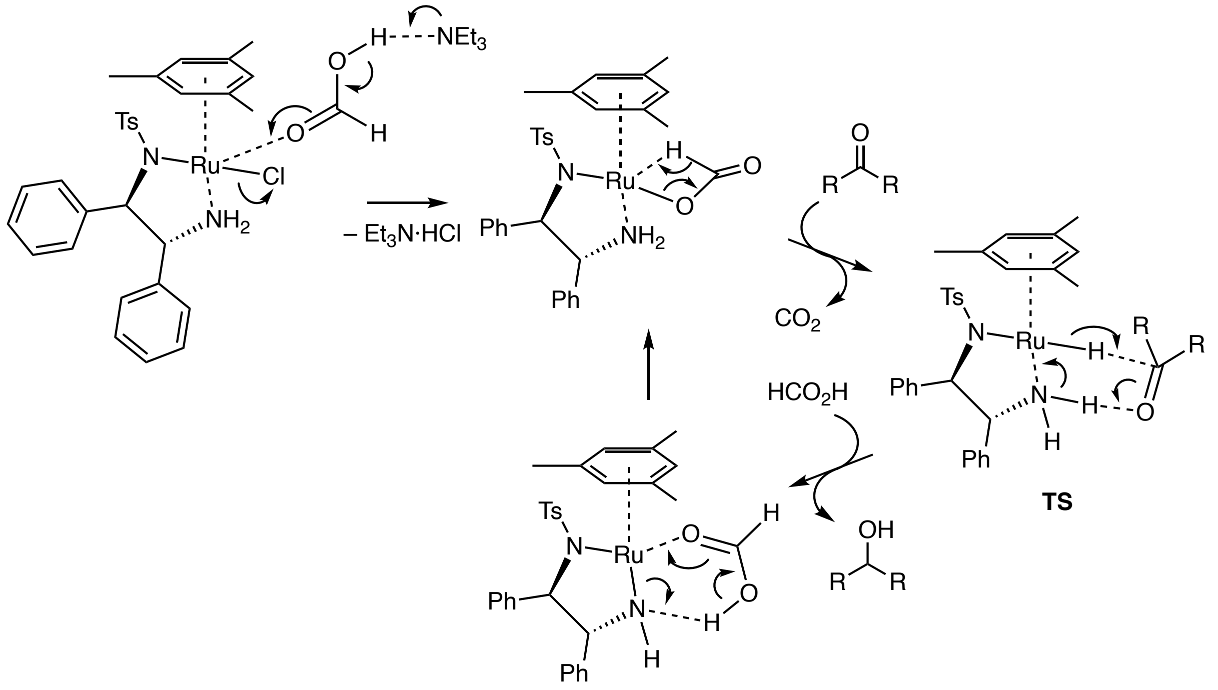
C **IM-1** **D**

生じたエノラート **IM-1** のいずれの面からエステルが接近するかで立体が決まる。五員環のエノラートはほぼ平面構造を取るため、エステルはビニル基とは反対の面から反応する。これにより、エステル由来のカルボニル基とビニル基がアンチの関係になるため、生成物は *cis* 縮環構造になる。

（4）

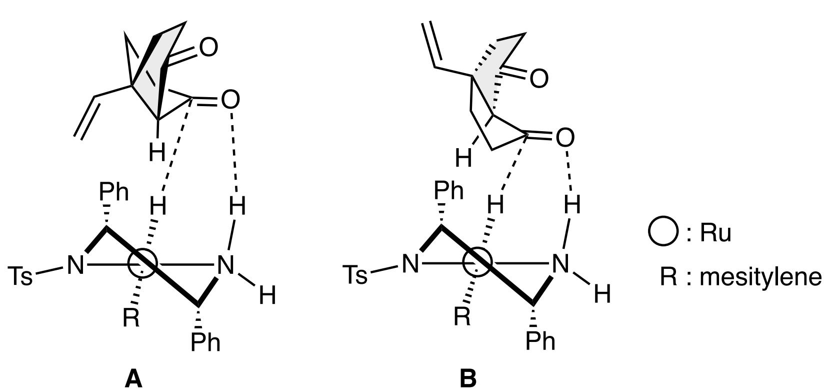
五員環が cis 縮環しているため、この分子は中央の炭素–炭素結合で折り曲がった構造をしている。これにより、カルボニル基の convex 面と concave 面は大きく環境が異なる状態になっており、立体障壁が小さい convex 面からヒドリドの付加が起こるため、水酸基は紙面手前側に位置する。

（5）



不斉発現機構の説明については、ルテニウム錯体と基質との間の立体反発等の相互作用を一例挙げて説明できれば良い。

上記の機構の **TS** における還元の際、2 つのカルボニル基のいずれが反応するかによって立体が制御される。ジアミン配位子からルテニウム方向へ見た図を描いた場合、反応に関与しないシクロペンタノン（遷移状態 **B** 灰色部）が奥に位置すると、ジアミン配位子のフェニル基との立体反発が生じるため、遷移状態 **A** を経由するほうが好ましいと想定される。



A　　**B**