

令和7年度秋季 九州大学大学院薬学府
修士課程 外国人特別選抜 入学試験問題

2025 Autumn Semester Entrance Examination Questions – Master's Program
 Department of Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

【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. 解答紙には、必ず氏名、受験番号及び問題番号を記入してください。
3. 試験科目は8題出題します。受験者は8題の中から3題を選択し、解答してください。ただし、志望する専攻分野が指定する専門科目の解答は必須です。各専攻分野が指定する必須科目は下表のとおりです。
4. 表紙を除いて、問題紙は27枚（注：問題番号6は1枚、問題番号4,5は各2枚、問題番号3,7は各3枚、問題番号8は4枚、問題番号1は5枚、問題番号2は7枚）、解答紙は3枚をセットにしています。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. 解答は日本語または英語とし、解答紙の表面に書ききれない場合は、解答紙の裏面に記入しても構いません。

(Notice)

1. Don't open this booklet until the start of test.
2. Be sure that you should write subject number which you chose as well as your name and examinee number on each answer sheet.
3. There are eight specialized subjects in the examination. You have to select and answer three subjects out of the eight. However, it is mandatory to answer the specialized subject specified by your desired laboratory. The required subjects specified by each laboratory are as follows in the table below.
4. Excluding the cover page, the exam booklet consists of 27 pages (Note: there is 1 page for subject 6, 2 pages each for subjects 4, 5, 3 pages each for subjects 3, 7, 4 pages for subjects 8, 5 pages for subject 1, 7 pages for subject 2). The answer sheet set comprises 3 pages. Please make sure to check for any missing pages, misprints, or unclear print after the start of the exam. If you find any, raise your hand and report to the exam proctor.
5. You can answer questions in either English or Japanese. If your answer does not fit within the space provided on the front page of the answer sheet, you may continue your answer on the reverse side.

【各専攻分野が指定する必須の専門科目】 Required subjects as designated by the laboratory

番号 No.	専門科目 Specialized subjects	解答を必須とする専攻分野 Laboratory
1	医療A Clinical Pharmacy A	・薬理学 Molecular and System Pharmacology ・生理学 Physiology ・生薬学 Pharmacognosy
2	医療B Clinical Pharmacy B	・薬物動態学 Clinical Pharmacokinetics ・薬剤学 Pharmaceutics
3	生物A Biology A	・蛋白質創薬学 Protein Drug Discovery ・分子生物薬学 Molecular Biology ・医薬細胞生化学 Cellular Biochemistry
4	生物B Biology B	・細胞生物薬学 Pharmaceutical Cell Biology
5	物理薬学A Physical Pharmaceutical Sciences A	
6	物理薬学B Physical Pharmaceutical Sciences B	・分子病態解析学 Molecular Pathobiology ・創薬育薬産学官連携 Drug Discovery and Evolution ・創薬ケミカルバイオロジー Medicinal Chemistry & Chemical Biology
7	有機化学A Organic Chemistry A	
8	有機化学B Organic Chemistry B	・薬物分子設計学 Pharmaceutical Synthetic Chemistry ・環境調和創薬化学 Green Pharmaceutical Chemistry ・精密分子変換化学 Molecular Transformation Chemistry ・反応創薬化学 Reaction-Driven Drug Discovery

医療 A
Clinical Pharmacy A

問題番号 Subject number	1
--------------------------------------	----------

1. 以下の各文章について、正しい場合は○、誤っている場合は×を回答しなさい。
Answer "○" for the correct or "×" for the incorrect statements.

- (1) 強心配糖体は、ナトリウム/カルシウム交換輸送体に作用して心臓の収縮力を高める。
Cardiotonic glycosides act on sodium/calcium exchange transporters to increase cardiac contractility.
- (2) イオンチャネルは受動輸送であるが、イオントランスポーターは能動輸送である。
Ion channels are passive transport, whereas ion transporters are active transport.
- (3) リンゴの樹皮から同定されたグリフロジン¹は、腸管粘膜のナトリウム/グルコース輸送体を阻害することで、血糖値の上昇を抑制する。
Gliflozin, identified from apple bark, reduces elevated blood glucose levels by inhibiting sodium/glucose transporters in the intestinal mucosa.
- (4) 肝臓から遊離されたレニン²は、腎臓で生成されるアンジオテンシノゲンを酵素的に切断してアンジオテンシン I を生成する。
Renin released from the liver enzymatically cleaves angiotensinogen produced in the kidney to produce angiotensin I.
- (5) 腸管平滑筋は、交感神経刺激によって弛緩する。
Intestinal smooth muscle relaxes upon sympathetic nerve stimulation.
- (6) 脊髄前角に細胞体をもつ運動神経は骨格筋に投射し、その神経終末からアセチルコリンが神経伝達物質として放出される。
Motor neurons with cell bodies in the ventral horn of the spinal cord project to skeletal muscles, where these neurons release acetylcholine as a neurotransmitter from their nerve terminals.
- (7) 運動神経を電氣的に刺激することで生じる骨格筋の収縮は、ダントロレンによって抑制される。
The contraction of skeletal muscles induced by electrical stimulation of motor neurons is inhibited by dantrolene.

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

- (8) モルヒネは中脳水道周囲灰白質や大縫線核に作用し、脊髄後角に投射する下行性セロトニン作動性神経系を活性化する。

Morphine acts on the periaqueductal gray matter and the nucleus raphe magnus, activating descending serotonergic pathways that project to the dorsal horn of the spinal cord.

- (9) ナルデメジンは末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬であり、消化管に存在する同受容体を遮断することで、モルヒネによる便秘を軽減する。

Naldemedine is a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist that blocks μ -opioid receptors in the gastrointestinal tract, thereby alleviating morphine-induced constipation.

- (10) プレガバリンが結合し、その鎮痛作用に重要な役割を果たすタンパク質は、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha 2 \delta$ サブユニットである。

The protein to which pregabalin binds and which plays an essential role in its analgesic effect is the $\alpha 2 \delta$ subunit of voltage-dependent calcium channels.

- (11) 麻黄湯は、自然発汗した人のインフルエンザの初期の症状を解消するが、循環器系の障害のある患者、排尿障害の患者、甲状腺機能亢進症の患者には慎重投与を要する。

Maoto is effective in alleviating early symptoms of influenza in individuals who are naturally sweating. However, it should be administered with caution in patients with cardiovascular disorders, urinary retention, or hyperthyroidism.

- (12) 小柴胡湯、芍薬甘草湯、抑肝散では、甘草に含まれるグリチルリチン酸の代謝物による低カリウム血症の結果として、ミオパチーや横紋筋融解症があらわれることがある。

In formulations such as Shosaikoto, Shakuyakukanzoto, and Yokukansan, myopathy or rhabdomyolysis may occur as a consequence of hypokalemia induced by metabolites of glycyrrhizic acid contained in Glycyrrhizae Radix.

- (13) 桃仁、大黃、芒硝は、妊婦または妊娠している可能性のある婦人に投与しないことが望ましい。

Administration of Persicae Semen, Rhei Rhizoma, and Sal Mirabilis should be avoided in pregnant women or women who may be pregnant.

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

- (14) ショウガ (*Zingiber officinale* Roscoe) の根茎を湯通しまたは蒸したものを乾姜とよび、[6]-ショウガオールが[6]-ギンゲロールに変化することで生姜の血流改善作用が増強する。

The rhizome of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe), when blanched or steamed, is known as Zingiberis Rhizoma Processum. During this process, [6]-shogaol is converted into [6]-gingerol, which enhances the ability of Zingiberis Rhizoma to improve blood circulation.

- (15) 間質性肺炎の発症には黄連が関与していることが推察されている。

Coptidis Rhizoma is presumed to be associated with the development of interstitial pneumonia.

2. 以下の(1)～(3)の中から1問を選択し、選択した問題番号を明記して解答しなさい。ただし、選択問題を2問以上解答した場合は採点しない。

Select one of the following three questions (1) ~ (3), indicate the selected question number, and describe your answers. Please note: If you answer two or more multiple-choice questions, your answers will not be graded.

- (1) 筋肉の収縮機構に関する以下の問いに答えなさい。

Answer the following questions regarding the mechanisms of muscle contractions.

- (a) 心筋、血管平滑筋、骨格筋の収縮に共通する機構を、カルシウムイオンに着目して説明しなさい。

Explain the common mechanisms for contraction of myocardium, vascular smooth muscle and skeletal muscle, focusing on calcium ion.

- (b) 心筋と血管平滑筋の収縮機構の異なる点を説明しなさい。

Explain the different mechanisms of contraction of myocardium and vascular smooth muscle.

- (2) 統合失調症に関する以下の問いに答えなさい。

Answer the following questions regarding schizophrenia.

- (a) 統合失調症の陽性症状のメカニズムについて、関連する脳部位、神経経路、神経伝達物質およびその受容体を含めて詳しく説明しなさい。

Explain in detail the mechanism underlying the positive symptoms of schizophrenia, including the relevant brain regions, neural pathways, neurotransmitters, and their receptors.

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

- (b) 統合失調症の治療薬であるアリピプラゾールの作用機序について詳しく説明しなさい。

Explain in detail the mechanism of action of aripiprazole, a therapeutic agent used in the treatment of schizophrenia.

- (3) 漢方処方に関する以下の問いに答えなさい。

Answer the following questions regarding Kampo medicines (Japanese traditional medicines).

- (a) 防已黄耆湯について

About Boiogito

- (i) 防已黄耆湯の構成生薬を以下の構成生薬リストから選び、本処方の効果・効能について説明しなさい。

Select the constituent crude drugs of Boiogito from the list of crude drugs below, and explain the indications.

構成生薬リスト (List of crude drugs)

桂皮 (Cinnamomi Cortex)、大黄 (Rhei Rhizoma)、防已 (Sinomeni Caulis et Rhizoma)、甘草 (Glycyrrhizae Radix)、黄芩 (Scutellariae Radix)、黄耆 (Astragali Radix)、芒硝 (Sal Mirabilis)、生姜 (Zingiberis Rhizoma)、黄柏 (Phellodendri Cortex)、大棗 (Zizyphi Fructus)、蒼朮 (Atractylodis Lanceae Rhizoma)、黄連 (Coptidis Rhizoma)

- (ii) 本処方の構成生薬のうち、体内の水滯を改善する生薬を3つ挙げなさい。更に、脾胃の働きを支える虚証向けの生薬を3つ挙げなさい。

Among the constituent crude drugs in Boiogito, list three crude drugs that help to resolve internal fluid retention. Additionally, list three crude drugs used for deficiency patterns to support the Spleen-Stomach system.

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

(b) 黄連解毒湯について

About Orengedokuto

- (i) 黄連解毒湯に関する説明の ① ~ ⑤ に当てはまる生薬名を答えなさい。

Answer the crude drugs that apply to ① ~ ⑤ in the explanation of Orengedokuto.

黄連解毒湯は、黄連、黄芩、黄柏、山梔子より構成され、4種類は全て寒冷解熱作用のあるものである。①は上半身の炎症、出血、精神不安を解消し、②と協力して心窩部のつかえ、痛みをとる。また、③は心・脾・胃の熱をとり、④は腎・膀胱などの下半身の熱をとり、炎症を鎮める。⑤には、消炎、解熱、鎮静、止血、利胆作用がある。したがって、のぼせ気味で顔が赤く、特に上半身に熱感と炎症性の症候としての出血があり、口渇や心窩部のつかえを感じる人に適する。

Orengedokuto consists of *Coptidis Rhizoma*, *Scutellariae Radix*, *Phellodendri Cortex*, and *Gardeniae Fructus*. All four crude drugs possess cold nature and functions to clear heat and reduce fever. ① alleviates inflammation, bleeding, and mental restlessness in the upper body, and works synergistically with ② to relieve epigastric fullness and pain. ③ clears heat from the heart, spleen, and stomach. ④ clears heat from the lower body, including the kidneys and bladder, and has anti-inflammatory effects. ⑤ has anti-inflammatory, antipyretic, sedative, hemostatic, and choleric properties. Accordingly, this formula is suitable for individuals who tend to have facial flushing and a sensation of heat in the upper body, along with inflammatory symptoms such as bleeding, thirst, and epigastric discomfort.

- (ii) 本処方は、腸間膜静脈硬化症を引き起こすことがある。関与が強く示唆される生薬を1つ挙げなさい。また、その発生機序について、成分名を挙げ説明しなさい。

Orengedokuto has been associated with the development of mesenteric phlebosclerosis. Name one crude drug strongly implicated in this condition. Additionally, explain the pathogenesis by referring to the specific chemical constituent involved.

医療 B
Clinical Pharmacy B

問題番号
Subject number

2

1. 以下の各文章の下線部について、正しい場合は○、誤っている場合は正しく直さない。

For each underlined part of the following sentences, place a "○" if the correct and write the correct expression if the incorrect.

- (1) 無機塩類を水に溶解すると、その溶液の表面張力は減少する。
When inorganic salts are dissolved in water, the surface tension of the solution decreases.
- (2) 粉体は安息角が大きいものほど流動性がよい。
Powders with a larger angle of repose have better flowability
- (3) あるエマルジョンに水を加えると粘度が低下し、油を加えると粘度が上昇するときは水中油型 (o/w) 型である。
When adding water to an emulsion decreases its viscosity, and adding oil increases its viscosity, the emulsion is an oil-in-water (o/w) type.
- (4) グルクロン酸抱合体として胆汁中に排泄された薬物は、腸肝循環する際に腸内細菌の酵素による酸化を受け、極性が増大する。
Drugs excreted into bile as glucuronide conjugates undergo oxidation by gut microbial enzymes during enterohepatic circulation, increasing their polarity.
- (5) 糸球体の基底膜は陰性に荷電しているので、カチオン性薬物はアニオン性薬物に比べて濾過されやすい。
Since the glomerular basement membrane is negatively charged, cationic drugs are filtered more readily than anionic ones.
- (6) 消失半減期が短い薬物を用いる場合、投与間隔を長く設定することが望ましい。
When using drugs with a short half-life, it is desirable to set the

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

administration interval to be longer.

- (7) 肝血流に比べて肝抽出率の高い薬物は、肝クリアランスは肝血流速度に依存する。

Drugs with high liver extraction rates compared to liver blood flow have liver clearance that is dependent on liver blood flow velocity.

- (8) 分布容積が非常に大きい薬物は、主に細胞外液中に分布していると考えられる。

Drugs with a very large distribution volume are thought to be distributed mainly in the extracellular fluid.

- (9) 非線形動態を示す薬物では、AUC は投与量に比例し増加する。

Drugs exhibiting nonlinear dynamics show an AUC that increases in proportion to the dose.

- (10) 反復投与において、定常状態の血中濃度に到達するまでの時間は、投与量によって決まる。

In repeated administration, the time required to reach steady-state blood concentrations depend on the dose.

2. 以下の(1)～(4)の中から2問を選択し、選択した問題番号を明記して解答なさい。ただし選択問題を3問以上解答した場合は採点しない。

Select two of the following four questions (1)～(4), indicate the selected question numbers, and describe your answers. Remark, if you answer three or more multiple-choice questions, your answers will not be graded.

- (1) 固体医薬品の溶解速度は、表面積が一定である条件下において、以下のNoyes-Whitney式で記述される。以下の各問に答えなさい。

$$\text{溶解速度} = K \cdot S \cdot (C_s - C)$$

K : 溶解速度定数 ($\text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)

S : 固体医薬品の表面積 (cm^2)

C_s : 固体医薬品の溶解度 (mg/mL)

C : 時間 t における溶液中の薬物濃度 (mg/mL)

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

The dissolution rate of a solid drug can be described by the Noyes–Whitney equation under the condition of constant surface area. Answer the following questions.

$$\text{Dissolution rate} = K \cdot S \cdot (C_s - C)$$

K : dissolution rate constant ($\text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)

S : surface area of the solid drug (cm^2)

C_s : solubility of the solid drug (mg/mL)

C : concentration of the drug in solution at time t (mg/mL)

- (a) ある固体医薬品 A を水に溶解した際、水溶液中の医薬品の濃度が溶解度の $1/2$ の濃度に達するまでの時間 ($t_{1/2}$) を求めなさい。但し、溶液は十分に攪拌されているものとする。

When a solid drug A is dissolved in water, how long does it take for the concentration in the aqueous solution to reach half ($t_{1/2}$) of its solubility? The system is well-stirred so that concentration is uniform throughout the solution.

- (b) 回転円盤法を用いて固体医薬品 A の溶解速度を測定した際、溶解開始から 5 分後の濃度は 0.05 mg/mL だった。本医薬品の溶解速度定数 K ($\text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$) を求めなさい。但し、円盤の有効表面積は 1.0 cm^2 とし、試験中は変化しないものとする。また、溶液の温度は一定で、薬物の溶解度は 0.8 mg/mL とする。

A solid drug A was subjected to dissolution testing using the rotating disk method. Five minutes after the start of dissolution, the concentration in the solution reached 0.05 mg/mL . Calculate the dissolution rate constant K ($\text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$). Assume that the effective surface area of the disk is 1.0 cm^2 and remains constant throughout the test. The temperature of the solution is also constant, and the solubility (C_s) of the drug is 0.8 mg/mL .

- (2) 次の文章の (①) ~ (⑭) にあてはまる最も適当な語句を答えなさい。
Answer the most appropriate term for each blank (①) through (⑭) in the following passage.

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

血漿中には様々なタンパク質が存在するが、最も含量の多いものは (①) である。(①) は非常に多くの薬物と結合するが、特にワルファリン、インドメタシンなどの (②) との親和性が高い。(①) には (③) 箇所の異なる薬物結合部位があり、(①) に結合する薬物はこれら部位のいずれかに結合する。また、グロブリン類は血漿中での含量が (①) に次いで多いが、その機能は主に (④) の調整などであり、薬物との結合においては他のタンパク質に比べ重要性は低い。一方、(⑤) の含量は、血漿中タンパク質全体に対して約 0.1% と低いものの、プロプラノロール、リドカイン、クロルプロマジンなどの (⑥) と高い親和性を示す。

一般に血漿中での (⑦) の低い薬物は、そのわずかな変動により、組織移行性が大きく影響を受ける。薬物濃度が上昇し、血漿中タンパク質との結合が (⑧) に達した場合には (⑦) は著しく上昇し、組織分布も大きく変化する。また、複数の薬物を併用した場合、血漿中タンパク質との結合が他の薬物によって阻害され、遊離型濃度が上昇する場合もある。

血漿中タンパク質に対して、薬物 B と同じ部位に結合する薬物 C が併用されると、結合部位への親和性の違いによって、血漿中タンパク質に対する薬物 B の結合率は変化する。これを (⑨) と呼ぶ。

一方、薬物 B と結合している血漿中タンパク質に対して、薬物 C がタンパク質のコンフォメーション変化を引き起こし、薬物 B の結合性を変容させることがある。このようなメカニズムで引き起こされる血漿中タンパク質との結合率の変化を (⑩) と呼ぶ。(⑨) の場合、薬物 C の濃度が上昇すると、血漿中タンパク質に対する薬物 B の結合定数は (⑪) が、結合部位数は (⑫) である。一方、(⑩) の場合、薬物 C の濃度が上昇すると血漿中タンパク質に対する薬物 B の結合定数は (⑬) が、結合部位数は (⑭) する。

Various proteins are present in plasma, but (①) is the most abundant. (①) binds to a wide variety of drugs, showing particularly high affinity for (②) such as warfarin and indomethacin. It has (③) distinct drug-binding sites, and drugs that bind to (①) typically interact with one of these sites. Globulins are the second most abundant proteins in plasma after (①), but their primary role is (④) regulation, and their contribution to drug binding is relatively minor compared to other plasma proteins. In contrast, although (⑤) accounts for only about 0.1% of total plasma protein, it exhibits high affinity for (⑥) such as propranolol, lidocaine, and chlorpromazine.

In general, drugs with low (⑦) in plasma are more susceptible to changes in tissue distribution, even with small variations in protein binding.

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

When drug concentrations increase and plasma protein binding reaches (⑧), (⑦) rises sharply, resulting in substantial changes in tissue distribution. Furthermore, when multiple drugs are co-administered, the binding of one drug to plasma proteins may be inhibited by another, leading to an increase in the unbound drug concentration.

Now, when drug C, which binds to the same site on a plasma protein as drug B, is co-administered, the binding rate of drug B to the plasma protein changes depending on the difference in binding affinity. This phenomenon is referred to as (⑨). On the other hand, if drug C induces a conformational change in the plasma protein to which drug B is bound, thereby altering the binding characteristics of drug B, the resulting change in binding rate is referred to as (⑩). In the case of (⑨), as the concentration of drug C increases, the binding constant (K_a) of drug B (⑪), while the number of binding sites (⑫). In contrast, in the case of (⑩), as the concentration of drug C increases, the binding constant (K_a) of drug B (⑬), and the number of binding sites (⑭).

- (3) 75歳男性。慢性腎不全 (eGFR :15 mL/min/1.73 m²) のため透析前の入院中。細菌感染症の治療のため、薬物 D (腎排泄 90%、肝代謝 10%、線形動態) を使用予定である。薬物 D の標準投与量は 500 mg/日である。AUC を健常人と同程度に保ちたい場合、この患者の 1 日投与量は何 mg にすべきか、腎機能の影響を考慮して計算しなさい。ただしこの患者の肝機能は正常であり、正常時の eGFR は 100 mL/min/1.73 m²とする。

75-year-old male. Currently hospitalized prior to dialysis due to chronic kidney disease (eGFR = 15 mL/min/1.73 m²). Planned use of drug D (renal excretion 90%, hepatic metabolism 10%, linear pharmacokinetics) for the treatment of a bacterial infection. The standard dose of drug D is 500 mg/day. To maintain the AUC at the same level as in healthy individuals, calculate the daily dose for this patient in mg, considering the effect of renal function. Remark, this patient's liver function is normal and his normal eGFR is 100 mL/min/1.73 m².

- (4) 高血圧治療中の 60 歳男性に新規の薬物 E を併用投与した。薬物 E を静脈内投与 (10 mg) したところ、AUC は 100 μg · hr/mL であり、尿中には未変化体として 6 mg が排泄された。また、薬物 E を経口投与 (10 mg) した

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

ところ、AUC は $40 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、未吸収の未変化体として 5 mg が糞便中に確認された。ただし薬物 E は消化管内での分解や代謝は受けず、小腸からの吸収を除けば、未変化体はすべて糞便中（胆汁排泄もない）に排泄されるものとする。

A 60-year-old male patient receiving hypertension treatment was administered a new drug E concomitantly. When drug E was administered intravenously (10 mg), the AUC was $100 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$, and 6 mg of the unchanged drug was excreted in urine. Additionally, when drug E was administered orally (10 mg), the AUC was $40 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$, and 5 mg of unchanged drug was detected in feces. Remark, drug E does not undergo degradation or metabolism in the gastrointestinal tract, and all unchanged drug is excreted in feces (with no bile excretion), except for absorption from the small intestine.

- (a) 薬物 E のアベイラビリティ (F) を求めよ。
Calculate the availability (F) of drug E.
- (b) 薬物 E の消化管粘膜透過率 (F_a) を求めよ。
Calculate the gastrointestinal mucosal permeability (F_a) of drug E.
- (c) 薬物 E の肝アベイラビリティ (F_h) を求めよ。
Calculate the hepatic availability (F_h) of drug E.
- (d) 薬物 E の腎排泄率 (f_e) を求めよ（ただし静注投与時データを用いること）。
Calculate the renal excretion rate (f_e) of drug E (use data from intravenous administration).
- (e) 薬物 E の肝クリアランス (CL_h) を求めよ（ただし肝代謝のみと仮定する）。
Calculate the hepatic clearance (CL_h) of drug E (assuming hepatic metabolism only).
- (f) 薬物 E の全身クリアランス (CL_{tot}) を mL/hr 単位で求めよ。
Calculate the systemic clearance (CL_{tot}) of drug E in mL/hr .
- (g) 薬物 E の腎クリアランス (CL_r) を mL/hr 単位で求めよ。
Calculate the renal clearance (CL_r) of drug E in mL/hr .
- (h) 薬物 E が高肝抽出薬であるか、低肝抽出薬であるかを、肝抽出率 (E_h) の値を用いて判断し、その根拠を簡潔に述べなさい。（ただし肝血流 Q_h は $90 \text{ L}/\text{hr}$ とする）。
Determine whether drug E is a high or low hepatic extraction drug based

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

on its hepatic extraction ratio (E_h), and briefly explain the rationale.
(Assume hepatic blood flow Q_h is 90 L/hr).

生物 A
Biology A

問題番号
Subject number

3

1. 大腸菌のDNA修復機構のなかにはチミンダイマーに対応できるシステムが少なくとも4系統ある。これらには RecA タンパク質に依存するものとししないものがある。それら4つの修復系について、それぞれ、名称と分子機構を説明しなさい。

DNA repair systems in *Escherichia coli* include at least four systems which can respond to the formation of thymine dimers. These are dependent on or independent of RecA protein. Explain the names and molecular mechanisms of the four systems, respectively.

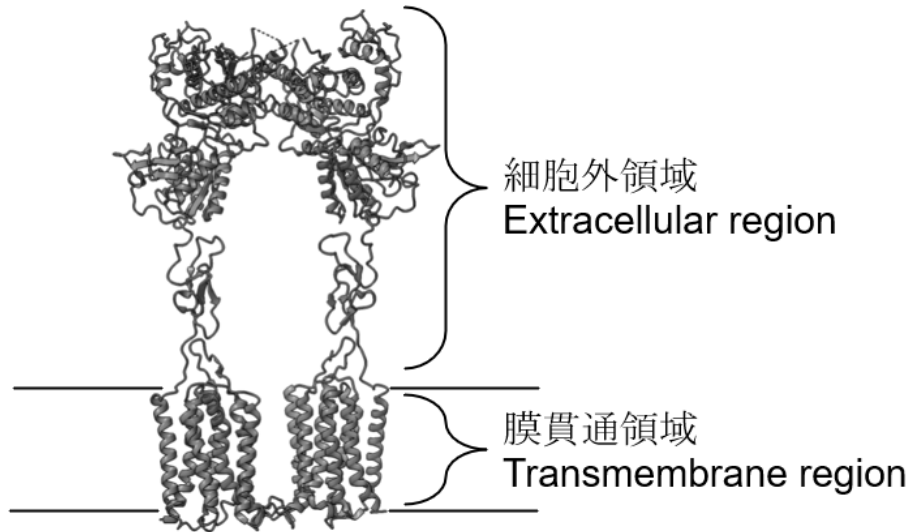
2. 細胞におけるポリペプチド合成は mRNA の AUG 翻訳開始コドンから始まるが、AUG コドンは暗号配列内にもある。よって、細胞は mRNA 分子の塩基配列中の特定の AUG コドンを開始シグナルとして識別するメカニズムを持っている。この開始コドン識別メカニズムを原核細胞および真核細胞それぞれについて簡単に説明しなさい。

Polypeptide synthesis in cells is initiated at the AUG translation start codon of mRNA. However, since AUG codons also occur within the coding sequence, cells have evolved mechanisms to specifically recognize the correct AUG codon as the site for translation initiation. Briefly explain the mechanisms of start codon recognition in both prokaryotic and eukaryotic cells.

3. 以下の図はヒトの細胞膜に存在するある膜タンパク質を示している。このタンパク質は、図のように細胞外領域と膜貫通領域に大別できる。このとき、この膜タンパク質表面に配置されているアミノ酸の特徴について考える。

The following figure shows a membrane protein present in the human plasma membrane. This protein is mostly composed of an extracellular region and a transmembrane region as shown in the figure below. This question is about the characteristics of the amino acids located on the surface of this membrane protein.

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



(1) このタンパク質の(i) 細胞外領域および(ii) 膜貫通領域が存在する環境は親水的環境か疎水的環境か、それぞれ答えなさい。

Indicate the nature of the chemical environment (hydrophilic or hydrophobic) around (i) the extracellular region of the protein and (ii) around the transmembrane region.

(2) 細胞外領域の表面に主にどのようなアミノ酸が配置されればこのタンパク質は安定に存在することができるか。具体的なアミノ酸の名称を3つ挙げながらその役割を説明しなさい。

What kind of amino acids are expected to mainly appear on the surface of the extracellular region? Explain the reason(s) for your answer and name three examples of amino acids likely present on the surface of the extracellular region.

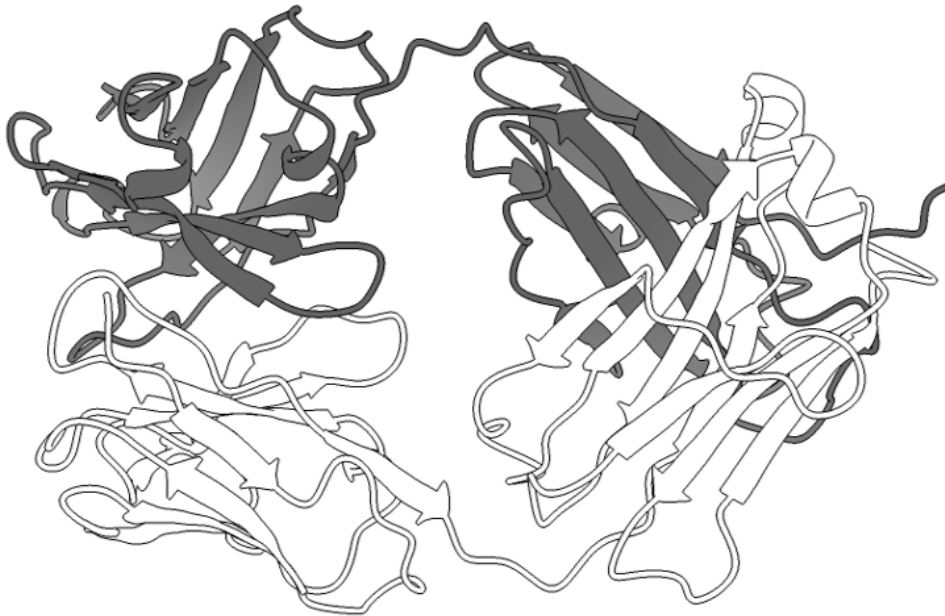
(3) 膜貫通領域の表面に主にどのようなアミノ酸が配置されればこのタンパク質は安定に存在することができるか。具体的なアミノ酸の名称を3つ挙げながらその役割を説明しなさい。

What kind of amino acids are expected to mainly appear on the surface of the transmembrane region? Explain the reason(s) for your answer and name three examples of amino acids likely present on the surface of the transmembrane region.

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

4. 以下の図は免疫グロブリン G (IgG)のうち、Fab 領域の結晶構造を示したものである。ただし、図中では Fab を構成する二つのポリペプチド鎖を黒色と白色で示している。この構造に関する以下の問いに答えなさい。

The following figure shows the crystal structure of the Fab region of immunoglobulin G (IgG). In the figure, the two polypeptide chains composing Fab are depicted in black and white, respectively. Answer the following questions about this structure.



(1) 図に示した Fab 領域に見られる二次構造の名称を二つ挙げなさい。

Name two secondary structures of the Fab region based on the figure above.

(2) 図に示した Fab 領域の三次構造および四次構造について以下の用語を用いながら説明しなさい。

用語：ドメイン、サブユニット、抗原結合部位

Explain the tertiary and quaternary structures of the Fab region above based on the following three concepts: Domain, subunit and antigen-binding site.

(3) 一般的に、Fab 領域は抗原と非共有結合によって相互作用する。抗原-抗体複合体の形成時に一般に見られる非共有結合の名称を三つ挙げ、それぞれの特徴を簡潔に説明しなさい。

In general, the Fab region interacts with antigens by non-covalent forces. Name three different types of non-covalent interaction forces generally found in antibody-antigen complexes and briefly describe the key characteristics of each of these interaction forces.

生物 B
Biology B

問題番号
Subject number

4

1. 解糖で生じる NADH に含まれる電子をミトコンドリアに輸送するグリセロールリン酸シャトルについて説明しなさい。

Describe how the glycerol phosphate shuttle transports electrons from NADH, which is produced during glycolysis, to the mitochondria.

2. 下記の事象について簡潔に説明しなさい。

Explain briefly the following subjects.

- (1) 食品添加物の一日許容摂取量

Acceptable daily intake of food additives

- (2) ロンドン型スモッグとロサンゼルス型スモッグの原因物質の違い

Difference in the causal compounds of two smog-types, London-type and Los Angeles-type

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

3. 以下の薬物代謝第二相反応 (1)~(3) により抱合される薬物の官能基の名称を述べなさい。また、触媒する酵素と補酵素の名称を記しなさい。

Answer the name of functional group of the drug conjugated by the following phase II drug-metabolism reactions (1) - (3). Also, give the name of the catalytic enzyme and coenzyme involved in each reaction.

(1) グルクロン酸抱合
Glucuronidation

(2) 硫酸抱合
Sulfation

(3) アセチル抱合
Acetylation

4. 以下の () 内の **a~e** に当てはまるものを記しなさい。なお、**a**、**c** および **e** には化合物名を、**b** および **d** には酵素名を記すこと。

Answer the name of the compound or enzyme that is suitable for each parenthesis (**a**) to (**e**). In (**a**), (**c**) and (**e**), answer the name of the compound. In (**b**) and (**d**), answer the name of the enzyme.

エタノールは、アルコール脱水素酵素により (**a**) になる。(**a**) は更に (**b**) によって (**c**) に変換されるが、(**b**) の遺伝的多型によりアルコールに対する感受性の個人差が説明可能と考えられている。エタノールから (**a**) の生成に関与する酵素として、(**d**) も知られている。(**d**) のタンパク質レベルは、エタノール摂取により増加することが知られている。発現増加した (**d**) は、フェナセチン誘導体である汎用解熱鎮痛剤 (**e**) を毒性代謝物に変換する能力を有する。

Ethanol is metabolized to (**a**) by alcohol dehydrogenase. (**a**) is then converted by (**b**) to (**c**). The genetic polymorphism of (**b**) is considered to explain inter-individual susceptibility to alcohol. It is known that (**d**) also plays a role in the formation of (**a**) from ethanol. The protein expression level of (**d**) is elevated by ethanol ingestion. The increased (**d**) can metabolize a widely-used analgesic (**e**), a phenacetin derivative, to its toxic metabolite.

物理薬学 A

Physical Pharmaceutical Sciences A

問題番号
Subject number

5

必要ならば以下の値および式を用いなさい。

気体定数 $R = 8.31 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ 、ファラデー定数 $F = 9.65 \times 10^4 \text{ C}\cdot\text{mol}^{-1}$ 、電位差 $1 \text{ V} = 1 \text{ J}\cdot\text{C}^{-1}$ 、 $\ln(0.1) = -2.30$ 、 $\ln(0.5) = -0.693$ 、 $\ln(0.9) = -0.105$ 、 $\ln(2.0) = 0.693$ 、 $\ln(10) = 2.30$ 、 $\ln(x) = \ln(10) \times \log(x)$

Use the following constants and formulas if needed:

Gas constant, $R = 8.31 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$; Faraday constant, $F = 9.65 \times 10^4 \text{ C}\cdot\text{mol}^{-1}$; Electric potential, $1 \text{ V} = 1 \text{ J}\cdot\text{C}^{-1}$; Natural logarithms, $\ln(0.1) = -2.30$; $\ln(0.5) = -0.693$; $\ln(0.9) = -0.105$; $\ln(2.0) = 0.693$; $\ln(10) = 2.30$; $\ln(x) = \ln(10) \times \log(x)$

1. 以下の間に答えなさい。

Answer the following questions.

NAD^+/NADH について、 25°C における熱力学的標準電位 ($\text{pH} = 0$ のときの電位) は、 -0.11 V である。

The standard thermodynamic potential equation for the NAD^+/NADH redox couple at 25°C ($\text{pH} = 0$) is -0.11 V .

- (1) 上記反応の還元半反応式を示しなさい。
Write the reduced half-reaction for the redox couple.
- (2) このときのネルンストの式を示しなさい。ただし、活量を用いて示すこと。
Write the Nernst equation for this system using activities.
- (3) 上記における生物学的標準電位 ($\text{pH} = 7$ のときの電位) を計算しなさい。ただし、 H^+ を除くすべての化学種は標準状態とする。
Calculate the biological standard potential (i.e., at $\text{pH} 7$) assuming all species except H^+ are in their standard states.
- (4) 標準電位と標準反応ギブズエネルギーとの関係を表す式を示し、熱力学的標準状態および生物学的標準状態のときの標準反応ギブズエネルギーを計算しなさい。ただし、単位まで示すこと。
Derive the relationship between the standard potential and the standard Gibbs free energy change, and calculate the standard Gibbs free energy changes under both thermodynamic and biological standard conditions. Include appropriate units.

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

2. β^+ 壊変について、以下の問題 (1) ~ (4) に答えなさい。

Answer the following questions (1) – (4) about the β^+ decay.

(1) β^+ 壊変がどのような核種で起こりやすいか答えなさい。

Answer which types of nuclides are likely to undergo β^+ decay.

(2) β^+ 壊変が起こる壊変エネルギーQ 値の条件を式で示しなさい。

Answer the condition of decay energy Q value required for β^+ decay to occur.

(3) β^+ 壊変に伴い核種はどのように変化するか答えなさい。

Answer how a nuclide changes as a result of β^+ decay.

(4) β^+ 壊変がどのように医療応用がなされているか答えなさい。

Answer how β^+ decay is applied in the medical field.

3. 放射線の人体に対する影響における直接作用と間接作用について説明しなさい。

Explain the direct and indirect actions of radiation on human body.

物理薬学 B

Physical Pharmaceutical Sciences B

問題番号 Subject number	6
------------------------	---

1. 分光分析に関わる以下の事項について、それぞれ説明しなさい。説明には図を用いてもよい。

Explain the following terms used in spectrophotometric analysis. You may use figures for explanation if necessary.

- (1) 紫外可視光のエネルギーと吸収波長の関係
Relationship between UV-visible light energy and absorption wavelength.
- (2) 蛍光とリン光の発光機構の違い
Difference in emission mechanism of fluorescence and phosphorescence.
- (3) 赤外吸収 (IR) スペクトルにおける特性吸収帯
Characteristic absorption band in infrared absorption (IR) spectrum.
- (4) プロトン核磁気共鳴($^1\text{H-NMR}$)における遮へい効果と電子密度の関係
Relationship between shielding effect and electron density in proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$).

2. 分離分析に関する以下の問いに答えなさい。

Answer the following questions in separation analysis.

- (1) 陰イオン交換クロマトグラフィーの分離原理を説明しなさい。
Explain the separation principle of anion-exchange chromatography.
- (2) クロマトグラフィーで2種の物質を分離する指標として分離度と分離係数が使用される。この両者について違いを明確にしながら説明しなさい。
Resolution and separation factor are used as the indicators of separating two compounds. Explain these indicators to show clearly their difference.
- (3) 液体クロマトグラフィー分析について、検出感度を向上させる手法を説明しなさい。
Explain the options to get higher sensitivity in liquid chromatography.

有機化学 A
Organic Chemistry A

問題番号
Subject number

7

1. (1) から (3) の各問に答えなさい。

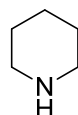
Answer each question from (1) to (3).

(1) ピリジンとピペリジンではいずれの塩基性度が高いか。また、その理由を 50 字程度で説明しなさい。

Which is more basic, pyridine or piperidine? Explain the reason in about 25 words.



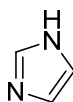
pyridine



piperidine

(2) イミダゾールは芳香族性をもつ 5 員環化合物である。考えられる共鳴混成体のうち、オクテット則を満たすものを 4 種類示しなさい。

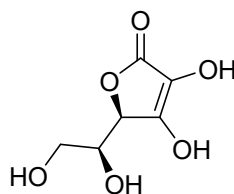
Imidazole is a five-membered aromatic compound. Among its possible resonance structures, draw four that satisfy the octet rule.



imidazole

(3) アスコルビン酸 (ビタミン C) の最も酸性度の高い OH 基はどれか。図を使って、理由を説明しなさい。

Which hydroxyl group in ascorbic acid (vitamin C) is most acidic? Use a diagram to explain your reasoning.



ascorbic acid

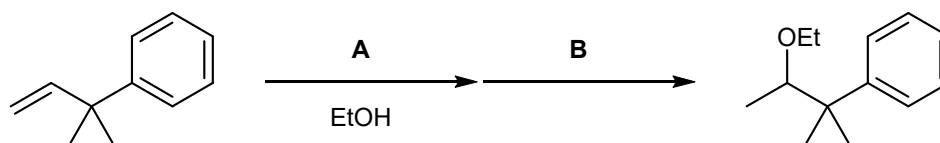
(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

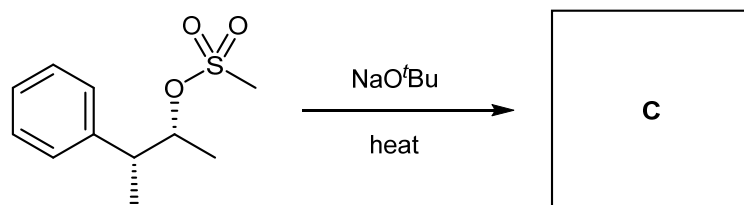
2. 次の反応 (1) から (4) における試薬 **A**、**B** の化合物名および主生成物 **C-F** の構造式を示しなさい。ただし、主生成物にキラル中心が含まれる場合にはそれらの立体化学を明らかにすること。

Show the names of reagents **A** and **B** and draw the chemical structures of main products **C-F**. Indicate the stereochemistry clearly when the main products contain a stereocenter.

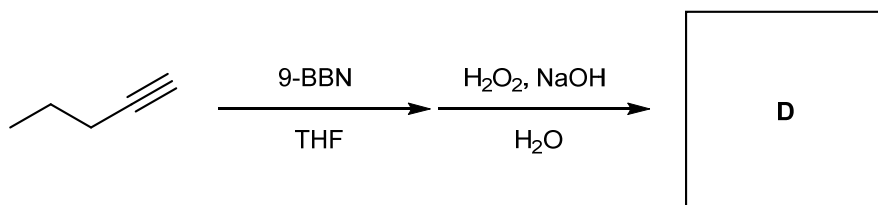
(1)



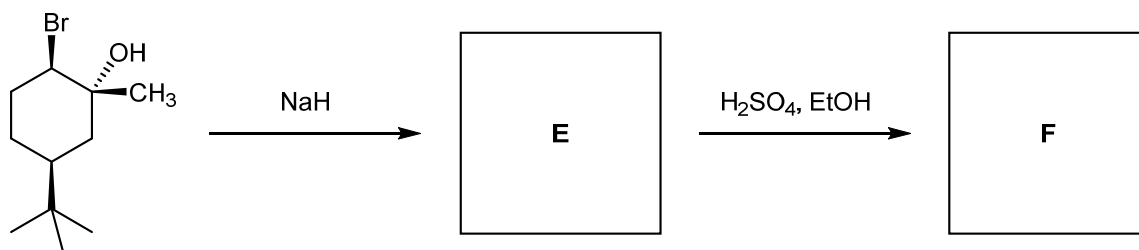
(2)



(3)



(4)

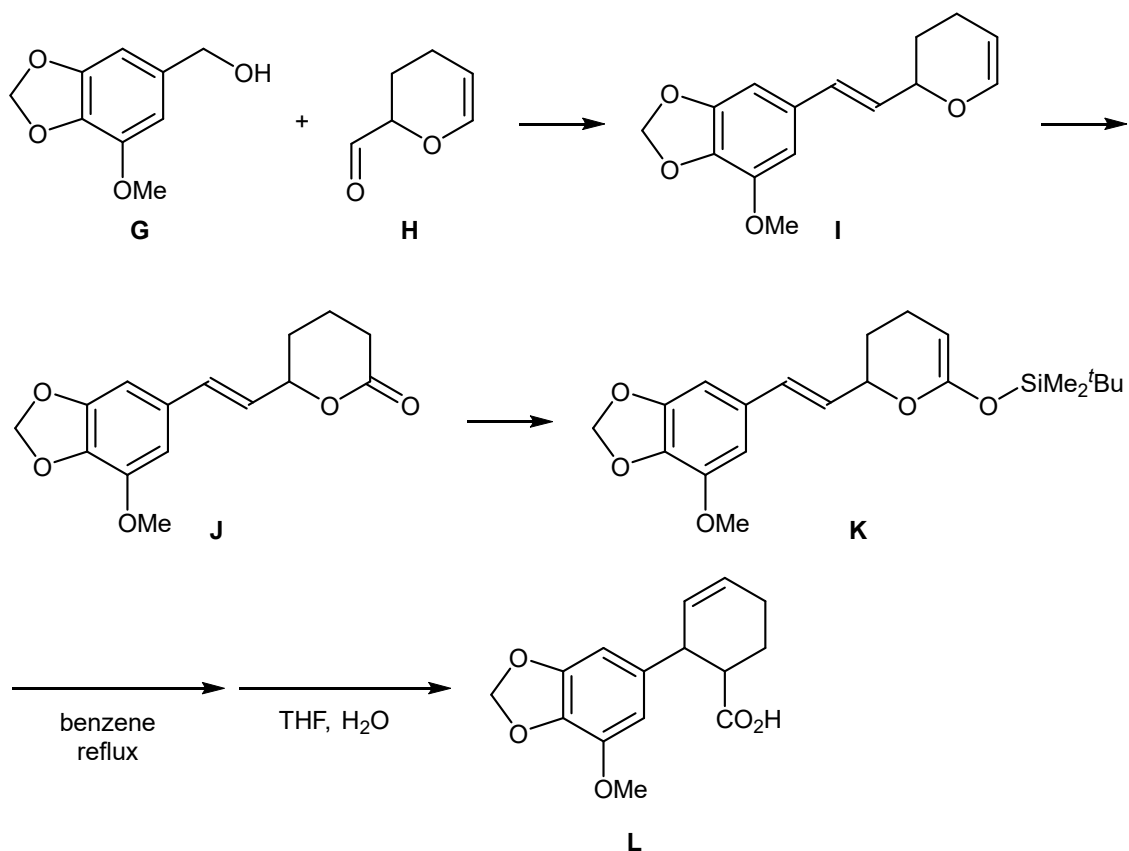


(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

3. (±)-Pancratistatin の合成スキームの一部を以下に示す。これについて以下の各問に答えなさい。ただし、化合物の立体化学は無視して良い。

Here is shown a scheme for the synthesis of (±)-pancratistatin. Answer the following questions. The stereochemistry of the compounds can be ignored.



(1) 化合物 **G** と **H** から **I** を得る合成ルートを、必要な試薬と中間体の構造式を含めて示しなさい。

Draw a synthetic scheme for **I** using **G** and **H** with appropriate reagents and the chemical structure of intermediates.

(2) 化合物 **J** から **K** を得るために必要な試薬を構造式で示しなさい。

Draw chemical structure(s) of reagent(s) required for the reaction of **J** to **K**.

(3) 化合物 **K** から **L** を得る反応の機構を示しなさい。

Draw the mechanism of the reaction from **K** to **L**.

有機化学 B
Organic Chemistry B

問題番号
Subject number

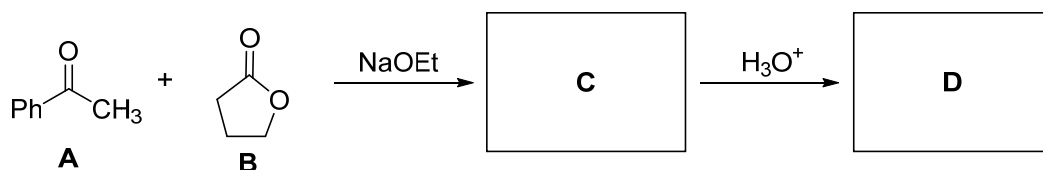
8

1. カルボニル化合物に関する以下の問いに答えなさい。

Answer the following questions concerning carbonyl compounds.

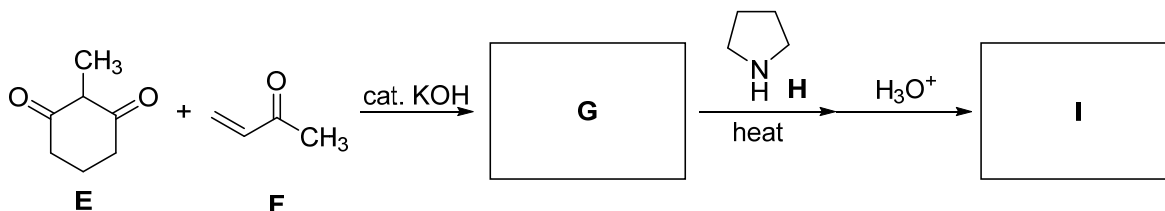
(1) 下記の反応の中間体 **C** と生成物 **D** の化学構造式を描きなさい。

Draw the chemical structures of the intermediate **C** and the product **D** in the following reaction.



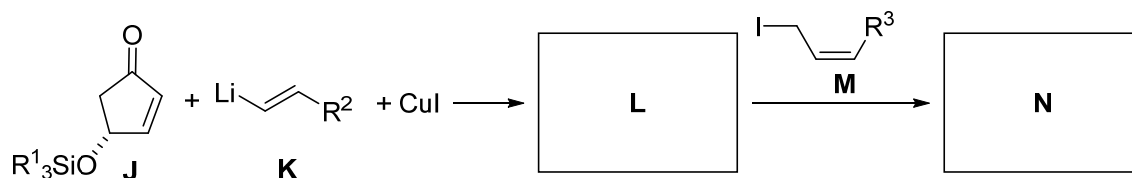
(2) 下記の反応の中間体 **G** と生成物 **I** の化学構造式を描きなさい。また、試薬 **H** の役割を反応機構とともに示しなさい。

Draw the chemical structures of the intermediate **G** and the product **I** in the following reaction. Also, explain the role of reagent **H** along with the reaction mechanism.



(3) 下記の反応では、試薬 **K** と CuI をあらかじめ反応させておく必要がある。このときの CuI の役割を説明せよ。また、中間体 **L** と生成物 **N** の化学構造式を、立体化学がわかるように描きなさい。

In the following reaction, it is necessary to pre-mix reagent **K** with CuI. Explain the role of CuI in this context. Also, draw the chemical structures of the intermediate **L** and the product **N**, clearly indicating their stereochemistry.



(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

- (4) アミドとエステルは、いずれも酸性条件下で加水分解を受けるが、アミドの加水分解には加熱が必要である。この反応性の違いについて説明しなさい。また、アミドがプロトン化によって活性化された際の化学構造式を描きなさい。

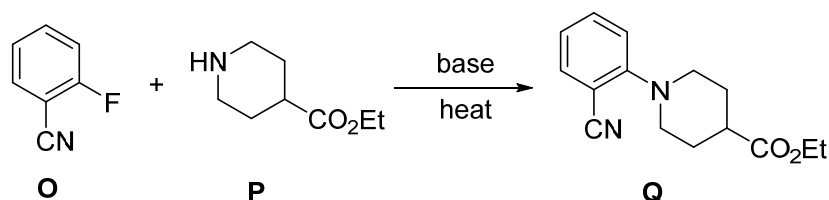
Both amides and esters undergo hydrolysis under acidic conditions, but the hydrolysis of amides requires heating. Explain the reason for this difference in reactivity. Also, draw the chemical structure of the protonated form of the amide that is activated under acidic conditions.

2. 炭素-窒素形成反応に関する以下の問いに答えなさい。

Answer the following questions concerning C-N bond formation.

- (1) 下記の化合物 **O** と化合物 **P** との反応によって化合物 **Q** が生じる反応の機構を示しなさい。

Propose a reaction mechanism for the formation of compound **Q** from the reaction between compound **O** and compound **P**.



- (2) 上記のような芳香族ハロゲン化物とアミンとのカップリング反応は、Pd 触媒を用いることでも促進される。その場合、より広範な芳香族ハロゲン化物との反応が可能になる一方で、芳香族フッ素化物は反応性が極めて低く、芳香族ヨウ素化物などの基質を用いる必要がある。この反応性の違いについて説明しなさい。

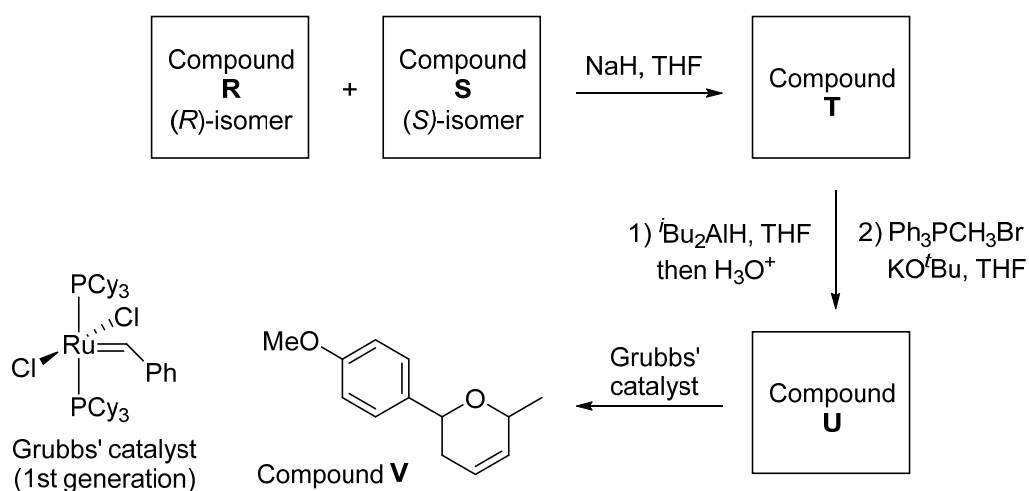
Coupling reactions between aryl halides and amines, such as the one described above, can also be promoted by palladium catalysis. In such cases, a broader range of aryl halides can undergo the reaction. However, aryl fluorides are generally unreactive, and substrates such as aryl iodides must be used instead. Explain this difference in reactivity.

(次のページへ続く)

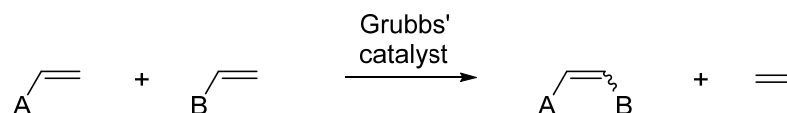
(Continue to the next page)

3. Grubbs' catalyst を利用したオレフィンメタセシス反応を鍵反応に用いて、化合物 **V** が合成された。以下の問いに答えなさい。原子量の参考値は以下の通りである。本問題で示しているスペクトルの値は ChemDraw を用いた予測値である。Compound **V** was synthesized using an olefin metathesis reaction as the key step, employing Grubbs' catalyst. Answer the following questions. The reference atomic weights are as follows. The spectral values shown in this question are predicted values generated using ChemDraw.

C : 12.0、H : 1.0、O : 16.0、N : 14.0、Cl : 35.5、Br : 79.9、I : 126.9



Olefin Metathesis Reaction



(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

- (1) 化合物 **R** の構造を推測し、 ^1H NMR および ^{13}C NMR を帰属しなさい。なお、化合物 **R** の不斉炭素の絶対立体化学は(*R*)-体である。

Propose the structure of compound **R**, and assign the signals in the ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra. Note that the absolute configuration of the chiral center in compound **R** is (*R*).

化合物(*R*)-**R** のスペクトル

The spectrum of compound (*R*)-**R**.

^1H NMR: δ 4.73 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 1.97 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 8.0$ Hz).

^{13}C NMR: δ 168.7, 60.6, 40.1, 21.4, 14.1.

HRMS: observed M^+ 179.9786 (100%), 181.9766 (97%).

- (2) 化合物 **S** (分子量 178) の構造を推測しなさい。なお、化合物 **S** の不斉炭素の絶対立体化学は(*S*)-体である。

Propose the structure of compound **S** (molecular weight: 178). Note that the absolute configuration of the chiral center in compound **S** is (*S*).

化合物(*S*)-**S** の NMR スペクトル

The NMR spectrum of compound (*S*)-**S**.

^1H NMR: δ 7.28 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.82 (1H, m), 5.30 (1H, br), 5.13 (1H, dd, $J = 16.8, 2.1$ Hz), 4.91 (1H, m), 4.88 (1H, dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz), 3.81 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.31 (1H, m).

^{13}C NMR: δ 159.5, 136.1, 134.3, 127.0 (2C), 116.4, 114.5 (2C), 75.8, 55.8, 42.4.

- (3) 化合物(*R*)-**R** と(*S*)-**S** から 4 工程で化合物 **V** を合成した。合成中間体 **T** と **U** の構造を立体化学がわかるように答えなさい。

Compound **V** was synthesized in four steps from the (*R*)-**R** and the (*S*)-**S**. Provide the structures of the synthetic intermediates **T** and **U**, clearly indicating their stereochemistry.

- (4) 化合物 **V** の立体化学を明記し、その立体化学で生成していることを確認する方法を提案しなさい。

Specify the stereochemistry of compound **V**, and propose a method to confirm that it has been obtained with this stereochemistry.