

令和8年度春季（第I期） 九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題

専門科目	薬物動態学
受験番号	F-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。

令和8年度春季（第I期） 九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題
薬物動態学

1) 薬物の効果や副作用には個人差が見られることがある。このような個人差が生じる理由について、具体的な例を2つ以上挙げて説明しなさい。

2) 慢性腎不全（CKD : Chronic Kidney Disease）では、進行に伴い多くの全身的な病態変化が生じる。CKD 時の病態および治療法について、具体的な例を挙げて説明しなさい。

令和8年度春季（第I期） 九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題
薬物動態学

1) 薬物の効果や副作用には個人差が見られることがある。このような個人差が生じる理由について、具体的な例を2つ以上挙げて説明しなさい。

出題意図：

薬物の効果および副作用に生じる個人差について、薬物動態学（PK）および薬力学（PD）の観点から体系的に理解しているかを問うことを目的とする。

2) 慢性腎不全（CKD：Chronic Kidney Disease）では、進行に伴い多くの全身的な病態変化が生じる。CKD時の病態および治療法について、具体的な例を挙げて説明しなさい。

出題意図：

慢性腎不全に伴う全身性病態について、腎機能低下を起点とした病態連関を理解し、それに対応する治療戦略を説明できるかを問うことを目的とする。

令和8年度春季（第I期）九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻博士課程 一般選抜 入学試験問題
薬物動態学

1) 薬物の効果や副作用には個人差が見られることがある。このような個人差が生じる理由について、具体的な例を2つ以上挙げて説明しなさい。

解答例：

CYP 酵素の遺伝的多型（特に CYP2D6）

内容：肝臓に存在する代謝酵素 CYP2D6 は、多くの薬物（例：抗うつ薬、β遮断薬など）の代謝に関与しています。この酵素の遺伝的多型により、代謝速度に大きな個人差があります。

例：同じ抗うつ薬を服用しても、CYP2D6 が「超速代謝型」の人は薬が速く分解されて効果が弱く、「低代謝型」の人は薬が体内に長く残って副作用が出やすくなる。

薬物トランスポーターの違い（例：P-gp）

内容：薬物の吸収や分布に関与する膜トランスポーター（例：P-glycoprotein）は、腸管や脳血管関門に発現し、薬物の体内分布に影響します。

例：抗がん剤や抗 HIV 薬は P-gp の基質であり、このトランスポーターの発現レベルや機能により、薬が脳に到達する量や吸収効率が変わり、効果や副作用にも差が出る。

2) 慢性腎不全（CKD：Chronic Kidney Disease）では、進行に伴い多くの全身的な病態変化が生じる。CKD 時の病態および治療法について、具体的な例を挙げて説明しなさい。

解答例：

病態 1：高リン血症と骨代謝異常

内容：腎機能の低下によりリンの排泄が障害され、高リン血症を引き起こします。これにより、副甲状腺ホルモン（PTH）が過剰に分泌されて、二次性副甲状腺機能亢進症や骨の脱灰、血管石灰化が進行します。

治療法：リン吸着薬による食事由来リンの吸収抑制、活性型ビタミン D 製剤で PTH 分泌の調整、カルシウム制御薬の併用

病態 2：貧血

内容：腎臓で産生される赤血球産生ホルモン「エリスロポエチン」が減少することで、貧血が進行します。酸素運搬能力が低下し、倦怠感や運動耐容能の低下を招きます。

治療法：エリスロポエチン製剤や HIF-PH 阻害薬（新しい経口薬）を用いた造血刺激、鉄剤の補充（静注または経口）による鉄欠乏の是正

病態 3：尿毒症症状と代謝性アシドーシス

内容：老廃物の排泄障害により、尿毒症物質（尿素、クレアチニン、インドキシル硫酸など）が体内に蓄積し、意識障害、食欲不振、悪心など多様な症状を示します。また、代謝性アシドーシス（血中の酸性化）も進行します。

治療法：腎代替療法（透析や腎移植）、炭酸水素ナトリウムなどによるアシドーシスの是正

令和8年度春季（第I期） 九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題

専門科目	蛋白質創薬学
受験番号	F-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。

令和8年度春季（第I期）九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題
蛋白質創薬学

1. 次の用語を簡潔に説明しなさい。
 - (1) ラマチャンドランプロット
 - (2) 疎水性コア（タンパク質における）
 - (3) 塩橋（タンパク質における）
 - (4) 立体障害
 - (5) 水素結合
2. N-グリコシル化とO-グリコシル化の違いを説明しなさい。また、タンパク質に対する糖鎖修飾の一般的な効果をいくつか述べなさい。
3. タンパク質の4つの構造レベル（一次構造から四次構造まで）を説明しなさい。また、抗体のFabフラグメントの四次構造について簡潔に説明しなさい。
4. 水中におけるタンパク質フォールディングの駆動力を説明しなさい。
5. タンパク質ドメインの概念を説明しなさい。
6. 「鍵と鍵穴」モデルと「誘導適合」モデルの違いを説明しなさい。
7. タンパク質間相互作用界面の主な特徴を説明しなさい。

令和8年度春季（第I期）九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題
蛋白質創薬学

目的

本試験は、薬学におけるタンパク質創薬分野の高度な研究に役立つ、タンパク質科学の一般のおよび専門的な概念に関する受験者の知識を評価するものです。

1. 次の用語を簡潔に説明しなさい。

(1) ラマチャンドラランプロット

ラマチャンドラランプロットは、アミノ酸主鎖の許容される二面角 (ϕ と ψ) を可視化し、タンパク質の二次構造 (α ヘリックスなど) を検証する図です。

(2) 疎水性コア (タンパク質における)

疎水性コアはタンパク質の内部です。疎水性アミノ酸が水との接触を避けて集まることで、タンパク質の折り畳みが促進され、立体構造が安定します。

(3) 塩橋 (タンパク質における)

タンパク質の塩橋 (えんきょう) は、正負の電荷を持つアミノ酸側鎖間の非共有結合的な相互作用です。静電引力と水素結合を組み合わせることで、折り畳まれた立体構造を安定化させる役割を果たします。

(4) 立体障害

立体障害とは、原子や置換基の物理的な大きさ (かさ高さ) により、化学反応や構造の配置が制限される現象です。

(5) 水素結合

水素結合とは、窒素や酸素などの電気陰性度の高い原子に結合した水素原子が、別の電気陰性原子と形成する引力的相互作用です。タンパク質において、 α ヘリックスや β シートなどの二次構造を安定化させるために極めて重要です。

2. N-グリコシル化と O-グリコシル化の違いを説明しなさい。また、タンパク質に対する糖鎖修飾の一般的な効果をいくつか述べなさい。

タンパク質上の糖鎖は、細胞の内外で重要な役割を果たしています。例えば、細胞間相互作用は、多くの場合、糖鎖とタンパク質の相互作用を介して媒介されます。グリ

コシル化がタンパク質の有効性を向上させる一つの働きとして、プロテアーゼ酵素による分解からタンパク質を保護することが挙げられます。また、糖鎖が存在することでタンパク質の折り畳まれた状態が安定化し、分解からの保護がさらに強化されます。グリコシル化がタンパク質の有効性を向上させる一つの働きとして、プロテアーゼ酵素による分解からタンパク質を保護することが挙げられます。は、細胞内でのタンパク質の輸送においても重要です。細胞表面の糖鎖は他の細胞上のタンパク質と相互作用し、細胞間に安定した結合を確立することができます。さらに、細胞表面の糖タンパク質は免疫系の抗体によって認識されることもあります。例えば、赤血球上に存在する糖鎖は、A、B、AB、Oの「血液型」を決定します。

N-グリコシル化とO-グリコシル化の違い：

糖鎖はアスパラギン (Asn) 残基の側鎖アミドに結合することがあり、これはN-グリコシル化と呼ばれます。一方、O-グリコシル化では、糖鎖はセリン (Ser) またはスレオニン (Thr) 残基の側鎖ヒドロキシル基に結合します。

3. タンパク質の4つの構造レベル(一次構造から四次構造まで)を説明しなさい。
また、抗体のFabフラグメントの四次構造について簡潔に説明しなさい。

一次構造 (Primary Structure)： タンパク質の一次構造とは、アミノ酸の直線的な配列のことです。

二次構造 (Secondary Structure)： 二次構造とは、 α ヘリックスや β シートのような、局所的に折り畳まれた繰り返し構造を指します。これらは両方とも水素結合によって安定化されています。

三次構造 (Tertiary Structure)： 三次構造は、単一のポリペプチド鎖の全体的な立体構造 (3次元形状) です。一般に、これがタンパク質が活性を持つ形態となります。

四次構造 (Quaternary Structure)： 四次構造は、ヘモグロビンのように、タンパク質が2つ以上の鎖 (サブユニット) で構成されている場合に生じます。すべてのタンパク質が四次構造を持つわけではありません。

抗体のFab (抗原結合) フラグメントの四次構造は、2つの異なるポリペプチド鎖からなるヘテロ二量体 (ヘテロダイマー) です。

1本の完全な軽鎖：可変領域 (VL) と定常領域 (CL) から構成されます。

1本の部分的な重鎖：N末端の可変領域 (VH) と最初の定常領域 (CH1) から構成さ

れます。

これらの2つの鎖は並んで会合し、非共有結合的な相互作用と1つの鎖間ジスルフィド結合によって安定化され、共同で1つの抗原結合部位を形成します。

4. 水中におけるタンパク質フォールディングの駆動力を説明しなさい。

水溶性タンパク質の折り畳み（フォールディング）は、疎水性効果によって駆動されます。ほどけたポリペプチド鎖は、疎水性側鎖を水から排除するように凝集してコンパクトになり、疎水性コアを形成します。二次構造要素（alpha ヘリックスやbeta シート）の形成は、タンパク質に明確な立体構造（3次元形状）を与えるのに役立ちます。これらはすべて自発的に起こる可能性があり、最終的な構造はタンパク質のアミノ酸配列によって決定されます。熱力学的仮説によると、非常に複雑なタンパク質の折り畳みであっても、タンパク質の天然構造は、水中におけるタンパク質鎖の自由エネルギーが最小となるコンフォメーション（立体配座）に対応します。多くのタンパク質、特に小さなものについては、展開（アンフォールディング）と折り畳みは可逆的です。また、一部のタンパク質の折り畳みには、一時的に安定な中間体の形成が伴います。最新の理論の一つは、タンパク質の折り畳みプロセスが、多次元の自由エネルギー地形（ランドスケープ）上における漏斗（ファネル）状の動きとして記述できることを示しています。より大きなタンパク質の場合は、全体的な折り畳みプロセスを促進する専用の折り畳み機構（シャペロン）が必要になることがあります。

5. タンパク質ドメインの概念を説明しなさい。

ドメインはコンパクトな構造であり、原則として、その内部構造に影響を与えることなく異なるタンパク質に挿入することが可能です。タンパク質を構成する各ドメインは、他のタンパク質に存在する類似のドメインとグループ化することができます。遺伝的変異や自然選択によってアミノ酸配列に変化が生じたとしても、タンパク質ドメインは鎖の折り畳み（フォールド）の基本的な特性を維持します。

6. 「鍵と鍵穴」モデルと「誘導適合」モデルの違いを説明しなさい。

酵素と基質（あるいはタンパク質とリガンド）の結合メカニズムを説明する2つのモ

デルについて、最大の違いは結合前の酵素（活性部位）の「柔軟性」にあります。

「鍵と鍵穴」モデル (Lock and Key Model)

酵素の活性部位が、あらかじめ基質と完全に適合する固い形状を持っているとするモデルです。特定の鍵穴（酵素）に特定の鍵（基質）だけがぴったりとはまるように、結合の前後で酵素の立体構造は変化しない（剛体である）と考えます。

「誘導適合」モデル (Induced Fit Model)

酵素の活性部位は柔軟であり、基質が接近・結合することによって、酵素側の立体構造が変化（誘導）し、基質にぴったりと適合するというモデルです。手袋（酵素）に手（基質）を入れると形が変わってフィットするように、結合の過程で酵素の構造が変化（動的である）と考えます。

7. タンパク質間相互作用界面の主な特徴を説明しなさい。

- タンパク質間相互作用には、大きく分けて2つのクラスがあります。1つ目のクラスの相互作用では、折り畳まれた2つのタンパク質ドメインの表面が互いに広範囲に接触します。2つ目のクラスの相互作用は、特殊なペプチド認識ドメインによって媒介されます。ここでは主に1つ目のタイプに焦点を当てます。
- タンパク質間相互作用の解離定数は広範囲にわたり、結合が弱い側のマイクロモルレベルから、結合が強い側のナノモル、あるいはピコモルレベルにまで及びます。
- タンパク質間相互作用の境界面には、通常、小さな疎水性コアが存在します。境界面では、芳香族および疎水性の側鎖が見られる可能性が高くなります。典型的なタンパク質間相互作用の境界面は、疎水性側鎖からなる小さなコアがいくつかの極性残基によって囲まれる構造を持っています。
- 典型的なタンパク質間相互作用の境界面では、それぞれのタンパク質上で少なくとも約 600 \AA^2 (平方オングストローム) の表面積が埋もれます。一般的にこの数値ははるかに大きくなりますが、上記の最小埋没面積は、安定した相互作用をもたらすための最小限の接触を示していると考えられます。
- 水分子は、タンパク質間相互作用の境界面で水素結合ネットワークを形成します。規則正しく配置された多数の水分子（界面水）は、タンパク質間境界面でのパッキング（充填）を改善し、複合体の特異性を高めるのに役立ちます。
- 結合親和性に寄与しない残基であっても特異性には重要である場合があります、このことは、多くのタンパク質間相互作用の境界面を改変（エンジニアリング）

することで、その親和性を最大で数百倍にまで高められる可能性があることを示唆しています。

- 境界面における極性基の脱溶媒和は、結合の自由エネルギーに大きく寄与します。タンパク質間境界面における有利な相互作用だけでは、電荷を帯びた基や極性基の脱溶媒和に伴うエネルギー的ペナルティを克服するには不十分な場合があります。したがって、境界面における水素結合やイオン結合（静電相互作用）が有利に見える場合でも、極性基の脱溶媒和にかかるエネルギー的コストが、タンパク質間相互作用の境界面の形成を不利にする可能性があります。
- タンパク質間の境界面には、相互作用を支配する結合親和性の「ホットスポット」が存在します。

令和8年度春季（第Ⅱ期） 九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題

2026 Spring Semester
Entrance Examination Questions – Doctoral Program
Department of Clinical Pharmacy
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	N-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. 問題冊子に記載されている受験番号と専門科目が正しい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. Check that examinee's number and subject listed in this booklet are correct.
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8年度春季（第Ⅱ期）九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻博士課程 一般選抜 入学試験問題
蛋白質創薬学（**Protein Drug Discovery**）

1. What are hot-spot residues? Explain their importance in protein-protein interactions. In addition, indicate up to three characteristics of protein-protein interfaces.
2. Explain the key equations describing the Gibbs free energy in terms of (i) the equilibrium constant and (ii) as a function of energetic terms at constant pressure. Describe a technology to determine the energetic terms of a binding reaction.
3. Explain the differences between “key-and-lock” and “induced fit” binding mechanisms.
4. Explain “protein domain”.
5. Explain the four levels of protein structure.
6. Explain the driving force of protein folding in aqueous solutions.

令和8年度春季（第Ⅱ期）九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻博士課程 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. What are hot-spot residues? Explain their importance in protein-protein interactions. In addition, indicate up to three characteristics 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 $2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 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.

Herein we also indicate some of the characteristics of protein-protein interfaces:

- 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 Å² 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.

2. Explain the key equations describing the Gibbs free energy in terms of (i) the equilibrium constant and (ii) as a function of energetic terms at constant pressure. Describe a technology to determine the energetic terms of a binding reaction.

$$\Delta G = RT \ln K_D \quad \text{and} \quad \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

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. Explain the differences between “key-and-lock” and “induced fit” binding mechanisms.

The biggest difference between the two models explaining the binding mechanism between an enzyme and a substrate (or a protein and a ligand) lies in the "flexibility" of the enzyme (specifically, its active site) prior to binding.

“Lock and Key” Model

This model assumes that the active site of the enzyme already possesses a rigid shape that perfectly matches the substrate. Just as only a specific key (substrate) fits exactly into a specific keyhole (enzyme), this model posits that the three-dimensional structure of the enzyme does not change before or after binding (i.e., it is a rigid body).

"Induced Fit" Model

This model proposes that the enzyme's active site is flexible. As the substrate approaches and binds, it induces a conformational change in the enzyme's three-dimensional structure, allowing it to achieve a perfect fit with the substrate. Just as a glove (enzyme) changes shape to accommodate a hand (substrate) being inserted, this model considers the enzyme's structure to change during the binding process (i.e., it is dynamic).

4. Explain “protein domain”.

Domains are compact structures that can, in principle, be inserted into different proteins without affecting their internal structure. Each of the component domains of a protein can be grouped with similar domains in other proteins. Protein domains retain the essential character of their chain fold, even though genetic variation and natural selection lead to changes in amino acid sequence.

There are families of proteins that have very similar three-dimensional architectures, but which differ considerably in their amino acid sequences. This is illustrated by comparing the structures of human myoglobin and hemoglobin to those of very distantly related members of the globin family. The polypeptide chains of all these proteins adopt the globin fold, despite the large differences in their sequence. Only truly critical residues necessary for the activity of the protein are conserved.

5. Explain the four levels of protein structure.

Primary Structure: The primary structure of a protein is the linear sequence of amino acids.

Secondary Structure: Secondary structure refers to the localized folding into repeating structures, such as α -helix and β -sheet, both of which are stabilized by hydrogen bonds.

Tertiary Structure: Tertiary structure is the overall three-dimensional shape of a single polypeptide chain. It is generally the active form of proteins.

Quaternary Structure: Quaternary structure happens when a protein is composed of two or more chains (subunits) such as in hemoglobin. Not all proteins have a quaternary structure.

6. Explain the driving force of protein folding in aqueous solutions.

The folding of water-soluble proteins is primarily driven by the hydrophobic

effect. To avoid water, the unfolded polypeptide chain collapses, packing its water-repelling side chains inward to form a compact hydrophobic core. At the same time, secondary structures like alpha-helices and beta-sheets form to establish the protein's specific three-dimensional architecture. This process can occur spontaneously, with the final shape dictated entirely by the protein's amino acid sequence. According to the thermodynamic hypothesis, a protein's functional (native) structure represents a low free-energy state in an aqueous environment, no matter how complex the fold.

令和8年度春季（第I期） 九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題

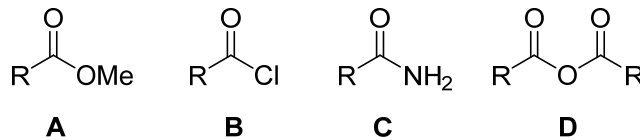
専門科目	環境調和創薬化学
受験番号	F-3

【注意事項】

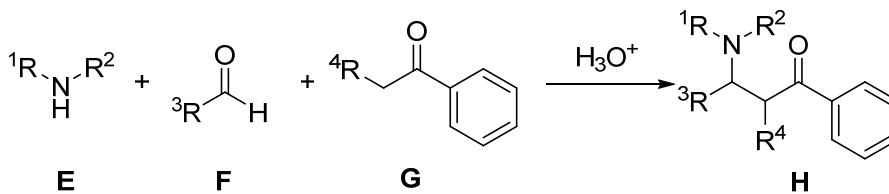
1. 問題冊子は、「はじめ」の合図があるまで開かないでください。
2. 問題冊子が選択した専門科目のものであることを確認してください。
3. 解答紙には、必ず氏名及び受験番号を記入してください。
4. 表紙を除いて問題紙1枚、解答紙2枚をセットにしていますので、試験開始後に必ず確認し、落丁、乱丁、印刷の不鮮明な箇所があったときは、挙手して試験監督に申し出てください。

令和8年度春季（第I期）九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題
環境調和創薬化学

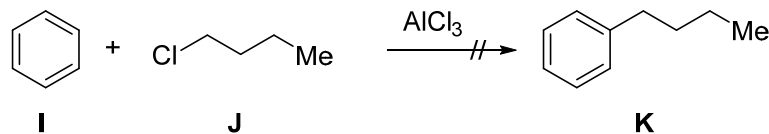
1. 下記のカルボン酸等価体 **A~D** を求電子性の高い順（加水分解反応の速い順）に並べ、そのような反応性が異なる理由を説明せよ。



2. 下記の反応の反応機構を示しなさい。

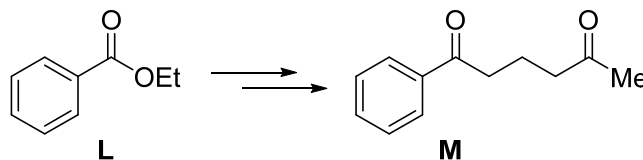


3. 下記の Friedel-Crafts アルキル化反応では、大過剰にベンゼン (**I**) を用いても、目的とする 1-phenylbutane (**K**) を選択的に合成することはできない。その理由を答えるとともに、効率的に目的物 **K** をベンゼン(**I**)から合成する方法を提案せよ。



4. 下記の括弧内の反応を組み合わせて、化合物 **L** から化合物 **M** を効率的に合成する多段階合成法を提案せよ。全ての反応を用いる必要はない。

(加水分解、アルキル化、アルドール反応、Claisen 縮合、エナミン合成、脱炭酸反応、共役付加反応)



5. 環境に優しい化学反応(グリーンケミストリー)を開発する上での重要な事項を、いくつかキーワードを提示しながら説明せよ。

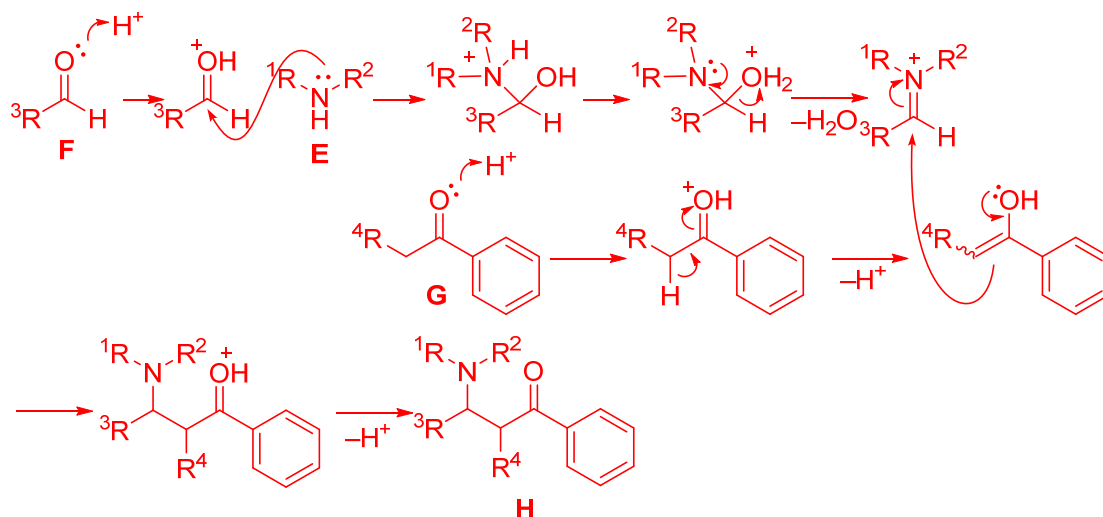
解答例

1. 反応性を高い順番に並べると **B > D > A > C** となる。この反応性の違いは以下の二つの観点から説明できる。

誘起効果：カルボニル基に結合する置換基の誘起効果は、**Cl > OCOR > OMe > NH₂** であり、誘起効果が大きいほどカルボニル基の電子密度を低下させ反応性を向上させるため。

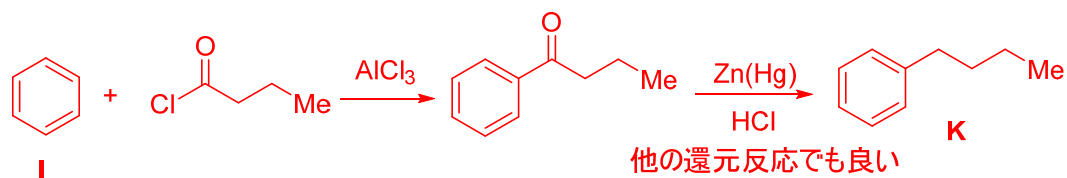
共鳴効果：共鳴構造の寄与が大きいほど求電子性が低下する。ハロゲン化アシルの共鳴構造 (**C=Cl⁺**) は、炭素の **2p** 軌道と塩素の **3p** 軌道の重なりが小さいため共鳴構造の寄与は小さい。窒素は酸素より電気陰性度が小さいため、アミドは共鳴構造 (**C=N⁺**) の寄与が大きくなる。**OMe** と **OCOR** を比べた場合、**OCOR** のカルボニル基でない酸素原子の孤立電子対は、両方のカルボニル基と共鳴するため、共鳴構造 (**C=O⁺**) の寄与は **OMe** に比べて小さくなる。

2.

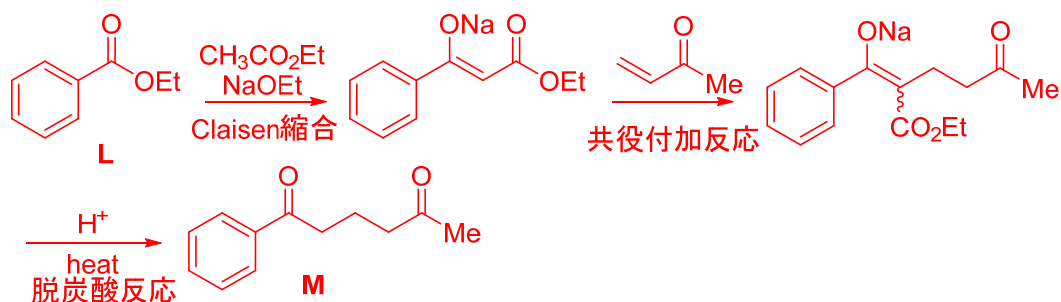


3. ① **J** から生じるカルボカチオンは、不安定な第一級のカルボカチオンであり、転移によって第二級のカルボカチオンを形成すること、また、② 生成物 **K** は電子供与性基であるアルキル基が存在するため原料 **I** よりも反応性が高く、過剰反応が進行してしまうことから、**K** を選択的に合成することは困難である。

Friedel-Crafts アルキル化反応の代わりに、**Friedel-Crafts** アシル化反応、続くカルボニル基の還元反応によって **K** を選択的に合成することができる。この場合、転移反応と過剰反応の問題は生じない。



4.



5. 環境に優しい化学反応を開発するにあたっては、「グリーンケミストリー (Green Chemistry)」の理念に基づき、反応効率、資源の有効利用、廃棄物削減、安全性、持続可能性の各側面を総合的に考慮する必要がある。

以下に示すキーワードなどを含み、それぞれについて説明されていることが望ましい。

- 原子効率 (Atom Economy)

反応に投入された原子が最終生成物にどれだけ組み込まれるかを示す指標であり、副生成物が少ない反応が望ましい。高原子効率の反応は、資源の浪費を防ぎ、廃棄物の発生を抑える。

- e-ファクター (E-factor)

生成物 1kg あたりに生じる廃棄物の質量 (kg) を表す指標であり、製薬産業などでは極めて重要視される。反応溶媒、副生成物、洗浄溶媒、精製時の残渣なども含めた総量を評価対象とし、数値が小さいほど環境負荷が低い。

- 触媒 (Catalyst)

反応を選択的かつ効率的に進行させる触媒の利用は、反応条件の温和化、収率向上、副生成物の抑制、さらには工程短縮にも寄与する。金属触媒、有機分子触媒、酵素触媒など多様な選択肢が存在する。

- 再生可能原料 (Renewable Feedstocks)

石油由来の化学品から、再生可能なバイオマス資源への転換は、カーボンニュートラルな資源循環と持続可能性の確保に資する。

- 溶媒の選択 (Safer Solvents and Auxiliaries)

反応や精製に使用される溶媒は、環境負荷の大きな要因である。水やエタノール、超臨界 CO_2 、イオン液体などの低毒性・低揮発性溶媒、あるいは溶媒フリー系の導入が望ましい。

- エネルギー効率 (Energy Efficiency)

反応が低温・常圧などの温和な条件で進行することは、エネルギー使用量の削減に直結する。マイクロ波、光化学、電気化学、連続フロー合成などの新技術も、省エネルギー化に有効である。

- 分離と回収 (Design for Separation and Reuse)

反応後の生成物や触媒の効率的な分離・回収は、工程の簡素化と廃棄物削減に貢献する。固体支持型触媒や自己分離型相系の利用が有効である。

- ステップ・エコノミー (Step Economy)

有機合成における工程数の削減は、原料、溶媒、エネルギーの使用量と廃棄物の発生量を同時に抑える上で極めて重要である。多段階合成を単一反応で置換するワンポット反応や多成分反応 (MCRs)、連続反応の設計は、環境負荷の低減と生産効率の向上に資する。

以上の視点を包括的に考慮することにより、有機化学における反応設計は環境との調和を図りつつ、機能性化合物の効率的な合成を可能とする。グリーンケミストリーの理念を具現化するには、化学者が単に目的物を得ることにとどまらず、その手段や過程にも倫理的・環境的責任を持つことが求められる。

令和8年度春季（第Ⅱ期） 九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題

専門科目	環境調和創薬化学
受験番号	N-2

【注意事項】

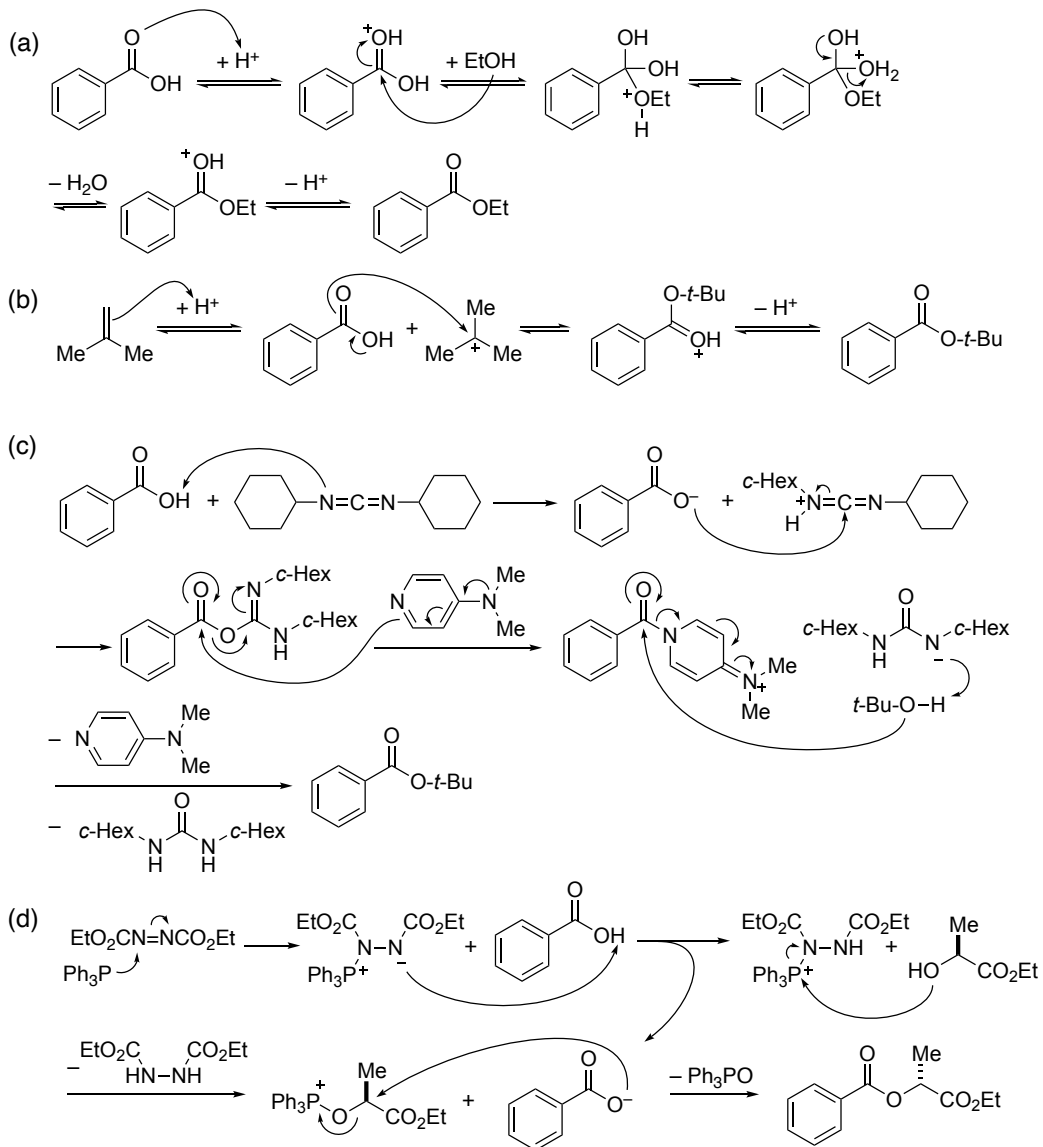
1. 問題冊子は、「はじめ」の合図があるまで開かないでください。
2. 問題冊子に記載されている受験番号と専門科目が正しいことを確認してください。
3. 解答紙には、必ず氏名及び受験番号を記入してください。
4. 表紙を除いて問題紙2枚、解答紙2枚をセットにしていますので、試験開始後に必ず確認し、落丁、乱丁、印刷の不鮮明な箇所があったときは、挙手して試験監督に申し出てください。

令和8年度春季(第II期)九州大学大学院薬学府
臨床薬学専攻博士課程 一般選抜 入学試験問題
環境調和創薬化学

1. 以下に示す四つのエステル化反応 (a)~(d) に関する問いに答えよ。

(1) 反応 (a)~(d) それぞれの反応機構を示せ。

A.



(2) (a)の反応を収率良く進行させるために、どのような工夫が必要か説明せよ。

A. 酸触媒による平衡反応であるため、求核剤である **EtOH** を過剰に加えるとともに、生じる **H₂O** を系外に除去することで平衡を生成物側に偏らせることができる。

(3) (d)の反応条件は分子内にカルボキシル基と水酸基を持つ化合物を基質とするマクロラクトン化に用いることができる。本手法で大環状ラクトンを収率良く合成するためには、どの必要な工夫が必要か説明せよ。

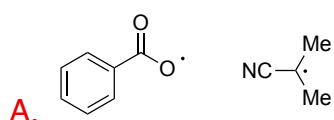
A. 競合する分子間反応を抑制するため、希釈条件で反応を実施することが必要である。

2. ポリスチレン合成に関する以下の問いに答えよ。

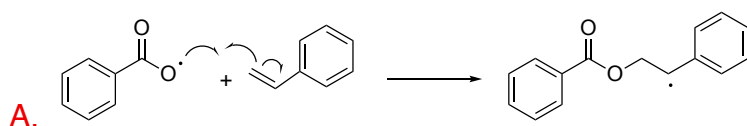
(1) ベンゼンからスチレンを合成する方法を提案せよ。

A. ①ベンゼンをエチレンとの **Friedel-Crafts** 反応によってエチルベンゼンに変換したのち、脱水素反応で合成する方法（現在工業的な合成法）、②上記の反応で合成したエチルベンゼンのベンジル位をラジカル的に塩素化したのち、脱塩化水素によって合成する方法など。

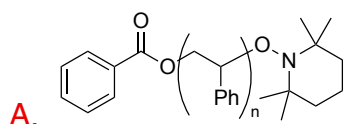
(2) 重合開始剤である **BPO** および **AIBN** から生じる一次ラジカルの構造を記せ。



(3) **BPO** から生じる一次ラジカルがスチレンに付加して成長ラジカルが生じるまでの開始反応を記せ。



(4) **BPO** と **TEMPO** を用いて重合を行うと分子量分布が比較的狭いポリスチレンを合成することができる。この重合過程で生じる休止種（ドーマント種）の構造を示すとともに、**TEMPO** の役割について説明せよ。



成長ラジカルに **TEMPO** が作用すると、可逆的なアルコキシアミン (**C-ON** 結合) が形成される。これがリビングラジカル重合におけるドーマント種として機能し、反応を精密に制御する。**TEMPO** との反応によって生じたドーマント種は、加熱によって可逆的に解離し、少量の活性末端ラジカルと **TEMPO** ラジカルを放出する。活性化して生じた成長ラジカルは、わずかな時間でス

チレンモノマーをいくつか取り込んで成長した後、再び **TEMPO** と結合してドーマント種に戻る。この平衡反応が繰り返されることで、すべての成長鎖が均一な速度で少しずつ伸びていき、分子量や末端構造が精密に制御された高分子（ポリスチレン）が得られる。

3. 医薬品の環境に優しい化学合成を実現するために重要な事項を、以下に示すキーワードの中から 3 つ以上用いて説明せよ（200 文字以上）。

キーワード：触媒、**E-factor**、アトムエコノミー、ステップエコノミー、官能基選択性の制御、溶媒の選択、フロー反応

A. 解答例：3 つ以上のキーワードを用いて下記のような内容が説明できていれば正解とする。

医薬品の環境に優しい化学合成を実現するためには、複数の観点からのアプローチが重要である。

- アトムエコノミー（原料原子のうち目的生成物に組み込まれる割合）を高めることが重要であり、付加反応や転位反応などを活用して、共生成物（反応が理想的に進行しても必然的に生じる化学量論的な副産物）の生成を抑制する反応設計が有効である。
- **E-factor**（廃棄物量／製品量）を最小化することが基本指標となる。アトムエコノミーの高い反応の利用、触媒反応の活用のほか、溶媒量の低減や、精製方法の工夫（カラムクロマトグラフィーではなく蒸留や再結晶を利用するなど）が有効である。
- 触媒の活用が重要である。化学量論量の試薬を触媒反応で代替することにより、廃棄物の削減と **E-factor** の低減が可能となる。特に不斉触媒を用いることで光学活性医薬品を立体選択的に合成でき、不要なエナンチオマーの生成を回避できる。
- 各工程の最適化に加えて、ステップエコノミーの観点から、合成ステップ数を最小限に抑えることで、各ステップで生じる廃棄物・溶媒・エネルギーの総量を削減できる。
- 溶媒の選択も重要な要素であり、毒性・揮発性の低い溶媒や再生可能溶媒（水、エタノール等）への転換が環境負荷の低減に寄与する。

以上の要素を統合的に設計することで、環境負荷を最小化した持続可能な医薬品合成が実現できる。

4. 医薬品開発を効率化するために、①探索研究と②プロセス研究の二つのフェーズそれぞれにおいて、AI（機械学習・深層学習）をどのように活用できるか提案せよ。

よ（各200文字程度）。

A. 解答例：

①探索研究における AI の活用

創薬探索研究では、膨大な化学空間から活性化合物を効率的に見つけ出すことが課題である。AI は既知の化合物の構造と活性データ（SAR）を学習し、新規化合物の活性・選択性・毒性を予測するモデル（QSAR/QSPR）を構築できる。さらに生成 AI を用いた **de novo** 分子設計により、標的タンパク質に最適化された新規スキファールドを提案することが可能である。また、AlphaFold 等によるタンパク質立体構造予測と組み合わせたバーチャルスクリーニングにより、実験コストを大幅に削減しながらヒット化合物の探索を加速できる。

②プロセス研究における AI の活用

プロセス研究では、医薬品原薬の効率的・環境負荷の低い製造法の確立が求められる。AI は反応収率・選択性・E-factor に影響する反応条件（溶媒・温度・触媒・当量など）をベイズ最適化等により自律的に探索し、最適化を加速できる。また、逆合成解析 AI を活用することで、実現可能な合成経路を短時間で多数提案し、ステップエコノミーに優れたルートを選択できる。