

$\begin{matrix} C1 \\ C2 \end{matrix}$ —2026—化学・生物・薬学

専門(記述式)試験問題

注 意 事 項

1. 問題は **19 題**あります。このうち**任意の 2 題**を選んで解答してください。なお、この問題集の**裏表紙**に科目別構成の詳細が記載されていますので、解答開始前によく読んでおいてください。
2. 解答時間は **3 時間**です。
3. 答案用紙の記入について
 - (ア) 答案は濃くはっきり書き、書き損じた場合は、解答の内容がはっきり分かるように訂正してください。
 - (イ) 問題 **1 題につき 1 枚**(両面)を使用してください。
 - (ウ) 表側の各欄にそれぞれ必要事項を記入してください。
問題番号欄には、解答した問題の番号を記入してください。
 - (エ) 試験の公正を害するおそれがありますので、答案用紙の氏名欄以外に氏名その他解答と関係のない事項を記載しないでください。
4. 下書き用紙はこの問題集の**中央部**にとじ込んであります。**試験官の指示に従って、試験開始後に問題集から下書き用紙だけを慎重に引きはがして**使用してください。なお、誤って問題集を破損しても、問題集の交換はできませんので注意してください。
5. この問題集で単位 of 明示されていない量については、全て国際単位系 (SI) を用いることとします。
6. この問題集は、本試験種目終了後に持ち帰りができます。
7. 本試験種目の途中で退室する場合は、退室時の問題集及び下書き用紙の持ち帰りはできませんが、希望する方には後ほど渡します。別途試験官の指示に従ってください。なお、試験時間中に、この問題集から**下書き用紙以外**を切り取ったり、問題を転記したりしないでください。
8. 下欄に受験番号等を記入してください。

第 1 次試験地	試験の区分	受験番号	氏 名
	化学・生物・薬学		

指示があるまで中を開いてはいけません。

【No. 1】 物理化学に関するⅠ、Ⅱ、Ⅲの設問に答えよ。ただし、物理量を表す記号は次のとおりとし、問題文で定義されていない物理量、熱力学変数等が必要な場合は、適宜、記号を定義して用いてよい。また、解答においては導出過程も示すこと。

物質量： n	熱力学温度： T
体積： V	圧力： P
気体定数： R	内部エネルギー： U
エンタルピー： H	エントロピー： S
ギブズエネルギー： G	ヘルムホルツエネルギー： A
化学ポテンシャル： μ	時間： t
定圧熱容量： C_p	定積熱容量： C_v
A のモル分率： x_A	純物質に関する熱力学量 X ： X^*

Ⅰ．熱力学に関する以下の問いに答えよ。

(1) 次の二つの式をそれぞれ証明せよ。

$$(a) \quad T \left(\frac{\partial S}{\partial T} \right)_P = C_p \qquad (b) \quad \left(\frac{\partial C_p}{\partial P} \right)_T = -T \left(\frac{\partial^2 V}{\partial T^2} \right)_P$$

(2) 1 mol の理想気体を状態 1 (T_1, P_1) から状態 2 (T_2, P_2) まで変化させた。この二つの状態のエントロピーの差 ΔS を、 $T_1, T_2, P_1, P_2, C_p, R$ を用いた式で表せ。ただし、 C_p は 1 mol 当たりの定圧熱容量で、 T_1 から T_2 の温度範囲で一定であるとする。

(3) 次式の状態方程式に従う 1 mol の気体について、温度一定における気体のエンタルピーの圧力依存性 $\left(\frac{\partial H}{\partial P} \right)_T$ を式で示せ。ただし、 b を定数とする。

$$P(V - b) = RT$$

(4) 1 mol の気体についてのファンデルワールスの状態方程式は次式で表される。

$$\left(P + \frac{a}{V^2} \right) (V - b) = RT$$

ただし、 a と b はファンデルワールス定数である。この式について、以下の問いに答えよ。

(a) 臨界点における温度 T_C 、圧力 P_C 、体積 V_C を、 a, b, R を用いた式で表せ。

(b) $T_1 > T_C, T_2 = T_C, T_3 < T_C$ の三つの温度 (T_1, T_2, T_3) における 3 本の PV 等温線の概略図(縦軸を P 、横軸を V とする)を、それぞれの違いがわかるように一つの PV 図に描け。ただし、二相共存領域の境界線を破線で示し、どの領域に該当するかを明示せよ。また、臨界点 (V_C, P_C) も明示せよ。

(c) この 1 mol の気体についてのファンデルワールス状態方程式を、 n [mol] の気体についての式に書き換えた式を示せ。また、そのように書き換えた理由を説明せよ。

II. 溶液の熱力学に関する以下の問いに答えよ。

- (1) 希薄溶液における束一的性質は、溶質の性質に依らず、溶媒の性質と溶質の濃度のみに依存する。この理由を、式を使って簡潔に説明せよ。
- (2) 物質 A の固体と溶媒 B を容器に密封し、温度 T で平衡状態にしたところ、A の固体と A が B に溶けた溶液の二相共存状態となった。このとき、溶液中の A のモル分率 x_A は、純粋な A の融点 T_f と A のモル融解エンタルピー ΔH を用いて近似的に次式で表すことができる。この式を証明せよ。

$$\log_e x_A = -\frac{\Delta H}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_f} \right)$$

ただし、液相は理想溶液とみなし、 ΔH は温度に対し一定とする。また、証明の際に次の式を用いてもよい。

$$H = -T^2 \left[\frac{\partial}{\partial T} \left(\frac{G}{T} \right) \right]_P$$

- (3) 密封された容器内で、2 種類の揮発性の液体(A と B) から成る理想溶液が、それらの蒸気による気相とある温度 T で平衡状態にある。気相中の A の組成 y_A を、 P 、 P_A^* 、 P_B^* を用いた式で表せ。ただし、容器中の圧力を P 、純粋な A の蒸気圧を P_A^* 、純粋な B の蒸気圧を P_B^* とし、気体は理想気体とする。
- (4) 正則溶液について、簡潔に説明せよ。

III. 反応速度に関する以下の問いに答えよ。

- (1) 物質 A が物質 P に変化する反応 $A \rightarrow P$ が n 次反応 ($n \geq 2$, n は整数) の場合について、反応速度定数 k と時刻 t の積 kt を、 n 、 $[P]$ 、 $[A]_0$ を用いた式で示せ。ただし、 $[P]$ は時刻 t の P の濃度、 $[A]_0$ は $t = 0$ の A の濃度とする。
- (2) (1) の n 次反応について、半減期 $t_{\frac{1}{2}}$ を、 k 、 n 、 $[A]_0$ を用いた式で示せ。
- (3) 物質 A と物質 B が反応して物質 P になる二次反応 $A + B \rightarrow P$ について、この反応における反応速度定数 k と時刻 t の積 kt を、 $[P]$ 、 $[A]_0$ 、 $[B]_0$ を用いた式で表せ。ただし、 $[P]$ は時刻 t の P の濃度、 $[A]_0$ は $t = 0$ の A の濃度、 $[B]_0$ は $t = 0$ の B の濃度とする。
- (4) (3) の反応について、 $[B]_0 \gg [A]_0$ という反応条件にすると、 $[B] \approx [B]_0$ で、 $[B]$ は時間に対して一定とみなすことができる。この場合における kt を、 $[P]$ 、 $[A]_0$ 、 $[B]_0$ を用いた式で示せ。また、半減期 $t_{\frac{1}{2}}$ を、 k 、 $[B]_0$ を用いた式で示せ。

【No. 2】 物理化学に関するⅠ、Ⅱ、Ⅲの設問に答えよ。ただし、解答においては導出過程も示すこと。

Ⅰ. 原子・分子の電子状態に関する以下の問いに答えよ。

- (1) 分子の電子遷移における、フランク・コンドンの原理について説明せよ。
- (2) 分子の電子遷移における、重原子効果について説明せよ。
- (3) 電子配置が(s)¹で記述される原子及び(s)¹(p)¹で記述される原子について、ラッセル・サンダーズ結合(LS結合)が成り立つとして、それぞれから生じる項記号を全て示せ。
- (4) 共役ポリエンの一種である1,3,5-ヘキサトリエンの電子吸収を1次元井戸型ポテンシャルにしたがって考える。分子中の π 電子を1次元井戸型ポテンシャル中の粒子とし、 π 共役系の長さを0.87 nmとする。このとき、電子基底状態と最低励起状態のエネルギー差に相当する光の波長[nm]を、有効数字1桁で示せ。

ただし、電子の質量 m_e を 9.1×10^{-31} kg、プランク定数 h を 6.6×10^{-34} J·s、光速 c を 3.0×10^8 m·s⁻¹ とする。

Ⅱ. 二原子分子の分子振動のポテンシャルエネルギー V が、原子核間距離 r の関数としてモースポテンシャル

$$V(r) = D_e \{e^{-2a(r-r_e)} - 2e^{-a(r-r_e)}\}$$

によって表されるとする。ここで、 D_e 及び a は分子によって決まる定数、 r_e は平衡核間距離である。

- (1) 二原子間の引力が最大となるときの r を、 r_e 及び a を用いて示せ。
- (2) モースポテンシャルを、定数を除いて調和振動子のポテンシャルエネルギー $\frac{1}{2}k(r-r_e)^2$ によって近似するとき、力の定数 k を、 a 及び D_e を用いて示せ。

モースポテンシャルのエネルギー準位は、 $E_v = h\nu\left(v + \frac{1}{2}\right) - h\nu\chi_e\left(v + \frac{1}{2}\right)^2 - D_e$ となる。

ただし、 h はプランク定数、 v は振動の量子数、 ν は調和振動数、 χ_e は非調和定数であり、

$$\chi_e = \frac{\nu}{4D_e}$$

という関係がある。

- (3) HCl の振動の基本音の吸収が 2895 cm^{-1} 、第一倍音の吸収が 5685 cm^{-1} に観測されたとする。このとき、 D_e を波数[cm⁻¹]単位とし、有効数字2桁で示せ。
- (4) HCl の真の解離エネルギーを、波数[cm⁻¹]単位とし、有効数字2桁で示せ。

Ⅲ. 単原子分子から成る理想気体の熱力学量及び混合による変化を、分配関数から求める。プランク定数を h 、ボルツマン定数を k_B とする。なお、必要があれば、 N が十分大きいときに成立するスターリングの近似式

$$\ln N! \approx N \ln N - N$$

を用いよ。

- (1) 分子 1 の分子分配関数を q_1 、系に含まれる分子数を N_1 とする。分子 1 のみから成る単原子理想気体の系のカノニカル分配関数 Q_1 を q_1 、 N_1 で表せ。
- (2) 系の温度を T とするとき、系のヘルムホルツエネルギー A_1 を N_1 、 k_B 、 q_1 、 T を用いて表せ。

並進運動を考えることによって、分子 1 の分子分配関数 q_1 は、系の体積を V_1 、温度を T 、分子 1 の質量を M_1 として

$$q_1 = V_1 \left(\frac{2\pi M_1 k_B T}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}}$$

となる。

- (3) 系のエントロピー S_1 を V_1 、 N_1 、 k_B 、 T 、 M_1 、 h で表せ。
- (4) 分子 1 (分子数 N_1) から成る体積 V_1 の理想気体を用意する。この理想気体と同じ圧力 P 、同じ温度 T で、分子 2 (分子数 N_2) から成る体積 V_2 の理想気体を用意する。分子 1、2 の質量をそれぞれ M_1 、 M_2 とする。これらを混合することで混合前と同じ圧力 P 、同じ温度 T で、体積が $V = V_1 + V_2$ の理想混合気体を得た。このとき、混合による系のエントロピー変化 ΔS を求め、 ΔS が正であることを示せ。

【No. 3】 無機化学に関する I ～ IV の設問に答えよ。

I. 一酸化炭素(CO)に関する以下の問いに答えよ。

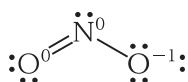
(1) CO 分子の Lewis 構造式を例 1 のように示せ。

ただし、電子は点で表し、炭素原子と酸素原子の形式電荷も書くこと。また、CO 分子において、原子はオクテット則を満たすとする。

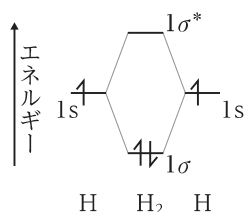
(2) CO 分子の分子軌道エネルギー準位図を例 2 のように示せ。この際、各軌道の名称(記号)も図中に示せ。なお、C1s と O1s については省略してよい。

(3) CO 分子の最高被占軌道(HOMO)と最低空軌道(LUMO)を、分子軌道の記号で示せ。

(4) CO 分子が d ブロックの遷移金属に配位する際の金属中心、C 及び O 原子の位置関係を図示せよ。また、その理由も説明せよ。



例 1 NO₂⁻ イオンの Lewis 構造式



例 2 水素分子の分子軌道

II. 金属水酸化物の溶解度と沈殿反応に関する以下の問いに答えよ。

ただし、25℃における水のイオン積及び各金属水酸化物の溶解度積は、次のとおりとする。

水のイオン積： $1.0 \times 10^{-14} \text{ mol}^2 \cdot \text{L}^{-2}$

Cr(OH)₃ の溶解度積： $6.0 \times 10^{-31} \text{ mol}^4 \cdot \text{L}^{-4}$

Cu(OH)₂ の溶解度積： $2.0 \times 10^{-20} \text{ mol}^3 \cdot \text{L}^{-3}$

Cd(OH)₂ の溶解度積： $3.0 \times 10^{-14} \text{ mol}^3 \cdot \text{L}^{-3}$

なお、必要であれば、次の値を用いてもよい。

$\log_{10} 2 = 0.30$ 、 $\log_{10} 3 = 0.48$

(1) 25℃において Cr³⁺ イオンと Cu²⁺ イオンをそれぞれ $1.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ずつ含む水溶液に、少しずつ NaOH 水溶液を加えたとき、水酸化物としてまず沈殿し始めるのはどちらのイオンか示せ。

ただし、NaOH 水溶液を加えることによる水溶液の体積変化を無視することとし、解答においては導出の過程も示すこと。

(2) 25℃において Cu²⁺ イオンと Cd²⁺ イオンをそれぞれ $1.2 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ずつ含む水溶液がある。この水溶液の pH を調整することにより、水酸化銅の沈殿として Cu²⁺ イオンのみを水溶液から 99.9% 以上回収できる pH の範囲はどのようにになるか、有効数字 2 桁で示せ。

ただし、解答においては導出の過程も示すこと。

Ⅲ. $0.10 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ の Cu^{2+} イオンと、 $0.010 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ の Ag^+ イオンの双方を含んだ酸性の水溶液を、一對の白金電極を用いて電気分解した。この電気分解に関する以下の問いに答えよ。

ただし、各イオン種の標準電極電位 E° は下記の値を用いよ。また、ネルンストの式における $\frac{RT}{F} \log_e 10 = 0.060 [\text{V}]$ (R : 気体定数、 T : 温度、 F : ファラデー定数)、溶液中全ての化学種について活量係数は 1.0 とし、過電圧は生じないとしてよい。



- (1) 溶液を攪拌しながら電極間に徐々に直流電圧をかけていく際、最初に析出する金属を示せ。
また、その金属が析出するのはカソードとアノードのどちらかかも示せ。
- (2) (1)において最初に金属が析出した際、その電極における電位(単極電位)を示せ。ただし、解答においては導出過程も示すこと。
- (3) さらに直流電圧をかけていくと、2種類目の金属が析出し始めた。2種類目の金属が析出し始めた際の、水溶液中に残存している最初に析出し始めた金属の金属イオンの濃度 $[\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}]$ の値の常用対数を示せ。ただし、解答においては導出過程も示すこと。

Ⅳ. イオン結晶に関する以下の問いに答えよ。

ただし、下記において M は金属イオン、X は陰イオンを示す。また、イオンは剛体球近似ができ、イオン結晶中の幾何学的構造は半径比則により説明できるものとする。なお、必要に応じて $\sqrt{2} = 1.41$ 、 $\sqrt{3} = 1.73$ を用いてもよい。

- (1) MX 型のイオン結晶である塩化ナトリウム構造と塩化セシウム構造において、それぞれに該当するブラベ格子の名称を示せ。
- (2) 塩化ナトリウム構造と塩化セシウム構造において、それぞれの陽イオンに対する陰イオンの配位数を示せ。
- (3) イオン半径から考えた場合、塩化ナトリウム構造が安定となる M と X の半径比 $\left(\frac{r_{\text{M}}}{r_{\text{X}}}\right)$ の範囲を有効数字 2 桁で示せ。ただし、 r_{M} を M の半径、 r_{X} を X の半径とし、 $r_{\text{M}} \leq r_{\text{X}}$ とする。
また、解答においては導出の過程も示すこと。
- (4) MX 型のイオン結晶である閃亜鉛鉱構造とウルツ鉱構造の、類似点と相違点を説明せよ。
- (5) 陰イオンが塩化ナトリウム構造における陰イオンと同じ格子を取り、その 4 配位位置の全てに陽イオンが入っている MX_2 型の構造の名称を示せ。

【No. 4】 有機化学に関する I～IV の設問に答えよ。

ただし、反応機構を説明する際は、電子対の移動を矢印($\curvearrowright$)で、ラジカルの移動を矢印($\frown$)で示し、中間体の構造も示すこと。

I. 有機化合物に関する以下の問いに答えよ。

(1) 以下の有機化合物の構造を立体化学が分かるように図示せよ。

- (a) ブタン-2, 3-ジオールのメソ体
- (b) フェニルアラニンの L 体
- (c) 2-クロロ-2-ブテンの *E* 体
- (d) 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサクロシクロヘキサンのシス-トランス異性体のうち、鏡像異性体が存在するもの

(2) 酸・塩基に関する以下の問いに答えよ。

- (a) シクロヘキサノンの共役塩基及びその共鳴構造を共鳴式で示せ。
- (b) アニリンとシクロヘキシルアミンの塩基性度はどちらが高いか。両化合物の構造を示し、図を用いてその理由を説明せよ。

(3) 次の用語を具体的な例を示して説明せよ。

- (a) 求電子剤
- (b) プロモニウムイオン
- (c) ヒュッケル則

II. 炭素、水素、酸素から成る化合物 **A** (分子量 178) の ^1H NMR 及び ^{13}C NMR スペクトルをそれぞれ図 I 及び図 II に示す。以下の問いに答えよ。

ただし、炭素、水素、酸素の原子量をそれぞれ 12、1、16 とする。

- (1) 化合物 **A** の構造式を示し、その構造に至った理由を説明せよ。また、化合物 **A** の ^1H NMR スペクトルの各シグナルを帰属せよ。
- (2) 化合物 **A** の ^{13}C NMR スペクトルの各シグナルを帰属せよ。
ただし、化学シフト値 128.1 ppm と 128.5 ppm のシグナルは帰属しなくてよい。
- (3) 化合物 **A** の赤外吸収スペクトルを測定したところ、 1730 cm^{-1} に強い吸収が観測された。
この吸収を帰属せよ。
- (4) 化合物 **A** を塩基性条件下で加水分解し、次いで酸で処理すると二種類の有機化合物が得られた。これらの有機化合物の構造式を示せ。

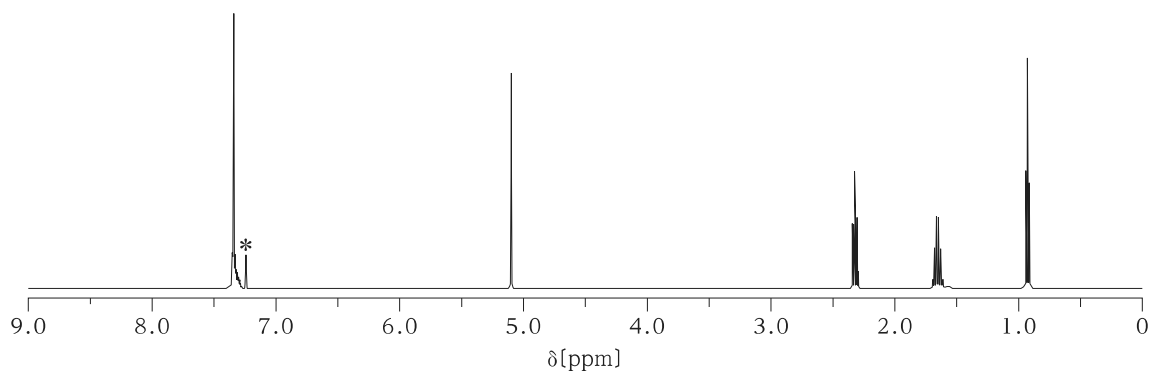


図 I 化合物 **A** の ^1H NMR スペクトル(共鳴周波数：400 MHz、溶媒： CDCl_3 、 δ 0.95(3H, 三重線), 1.67(2H, 六重線), 2.33(2H, 三重線), 5.11(2H, 一重線), 7.27-7.41(5H, 多重線))。*は、溶媒のシグナル。

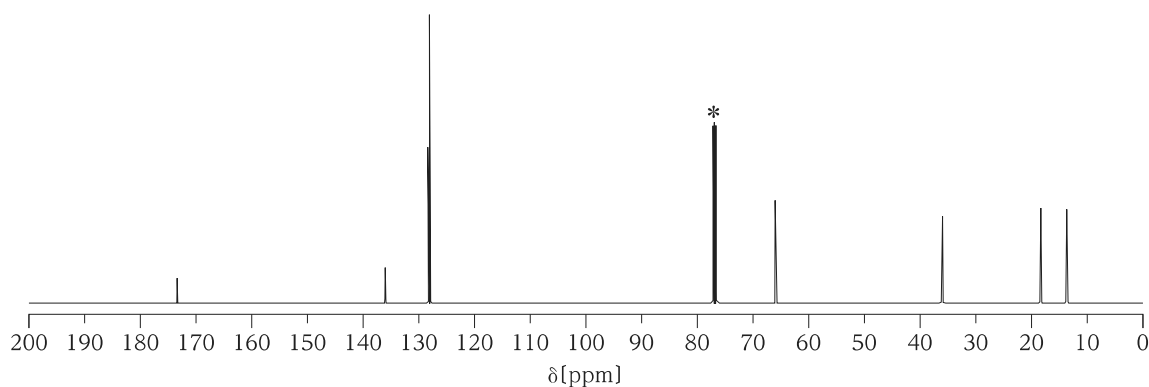
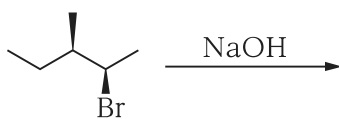


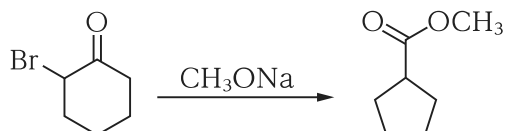
図 II 化合物 **A** の ^{13}C NMR スペクトル(共鳴周波数：100 MHz、溶媒： CDCl_3 、 δ 13.6(1C), 18.4(1C), 36.2(1C), 66.0(1C), 128.1(1C + 2C), 128.5(2C), 136.1(1C), 173.4(1C)、C の前の数値はそのシグナルに由来する炭素の数を示す。)*は、溶媒のシグナル。

Ⅲ. 有機反応に関する以下の問いに答えよ。

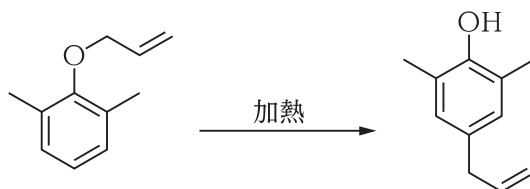
(1) 次の E2(二分子脱離)反応の主生成物及び機構を、反応の立体化学が分かるように図示せよ。



(2) 次を示す反応の機構を示せ。

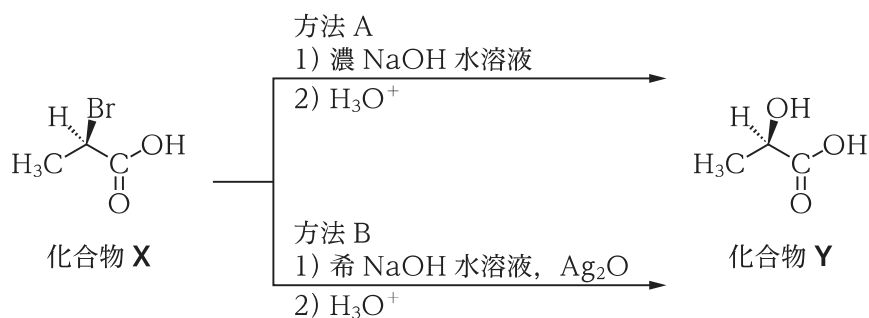


(3) 次を示す反応の機構を示せ。



IV. 有機化合物の合成に関する以下の問いに答えよ。

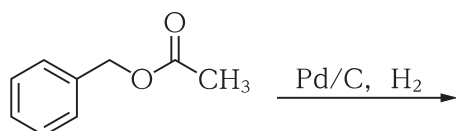
- (1) 化合物 **X** から化合物 **Y** を立体選択的に合成するとき、方法 A 及び方法 B のうち、化合物 **Y** の合成法として妥当なのはどちらか示せ。また、その理由について、中間体の構造を図示して説明せよ。



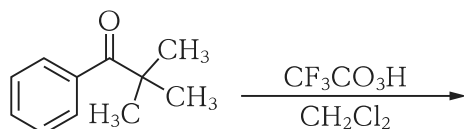
- (2) 次に示す反応の主生成物を構造式で示せ。

ただし、各反応後は適切な後処理が行われたものとする。

(a)



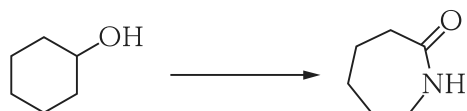
(b)



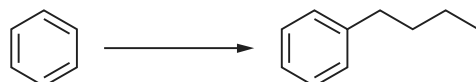
- (3) 次に示す左の原料から右の目的物への合成を行う方法として妥当なものを、各段階における反応試剤及び中間生成物と共に示せ。

ただし、合成は一段階とは限らない。

(a)



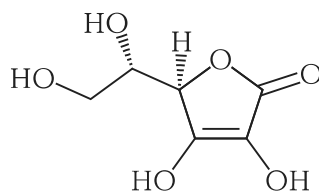
(b)



【No. 5】 分析化学に関するⅠ～Ⅳの設問に答えよ。

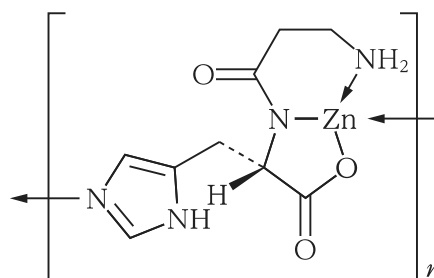
Ⅰ. 第十八改正日本薬局方「アスコルビン酸」(下図)の定量分析を、容量分析法を用いて行いたい。

この分析法の詳細(使用する標準液、使用する器具、反応生成物、滴定終点指示薬、滴定終点判定法(色の変化)など)について、説明せよ。



アスコルビン酸

Ⅱ. 第十八改正日本薬局方「ポラプレジンク」(下図)は、胃潰瘍治療薬として用いられている。以下の問いに答えよ。



ポラプレジンク

(1) ポラプレジンク中の亜鉛(Zn：原子量 65.38)を定量分析する方法として、第十八改正日本薬局方では次のように規定されている。

本品約 0.2 g を精密に量り、希塩酸 3 mL に溶かし、水を加えて正確に 100 mL とする。
この液 25 mL を正確に量り、pH 10.7 のアンモニア・塩化アンモニウム緩衝液 10 mL を加え、0.01 mol/L ㉞ 液で滴定する(指示薬：㉟ 40 mg)。

0.01 mol/L ㉞ 液 1 mL = ㉟ mg Zn

- (a) ㉞、㉟に適切な語句を入れよ。
(b) 下線部の緩衝液を加える目的を、簡潔に説明せよ。
(c) ㉟に当てはまる数値を求めよ。

ただし、導出の過程も示すこと。

(2) 亜鉛を定量分析する方法を上記の方法以外に二つ挙げ、それぞれの原理や装置などについて説明せよ。

Ⅲ. 安息香酸やパラヒドロキシ安息香酸エステル類は防腐剤として様々な食品に加えられている。

安息香酸とパラヒドロキシ安息香酸エステル類に関する以下の問いに答えよ。ただし、原子量は H : 1.00、C : 12.00、N : 14.00、O : 16.00 とする。

(1) 安息香酸とパラヒドロキシ安息香酸エステル類を含むドリンク剤 50.0 mL がある。

このドリンク剤に 10 % 塩酸を加えて pH を 2.0 にした後、ジエチルエーテル 50.0 mL を加えて抽出を行った。この時の下層を **A** 液、上層を **B** 液とする。

次に、**B** 液に 1 % 炭酸水素ナトリウム液(pH 9.0)40.0 mL を加えて抽出を行った。この時の下層を **C** 液、上層を **D** 液とする。**C** 液に塩酸を加えて中和し、水を加えて正確に 50.0 mL とした。この液を **E** 液とする。

また、**D** 液を乾固し、水酸化ナトリウム液を加えて還流過熱を行い、その後 10 % 塩酸を加えて pH を 2.0 とし、ジエチルエーテル 50.0 mL を加えて抽出を行った。この時の下層を **F** 液、上層を **G** 液とする。

一方、安息香酸標準品を乾燥後、その 100 mg を精密に量り、正確に水 100 mL に溶解し、その液 5.00 mL をとり、正確に 100 mL とした溶液を **H** 液とする。

B 液～**H** 液の波長 254 nm における吸光度は、下表のとおりであった。

	B 液	C 液	D 液	E 液	F 液	G 液	H 液
吸光度	0.430	1.600	0.950	0.880	1.320	0.800	1.100

(a) 安息香酸の波長 254 nm における比吸光度及びモル吸光係数を求めよ。

ただし、導出の過程も示すこと。

(b) 元のドリンク剤 50.0 mL 中における安息香酸の濃度[w/v%]を求めよ。

ただし、導出の過程も示すこと。

なお、各々の抽出過程で安息香酸やパラヒドロキシ安息香酸エステルの抽出や移行は完全に行われるものとし、パラヒドロキシ安息香酸エステルは完全に加水分解されるものとする。また、安息香酸の $pK_a = 4.20$ 、パラヒドロキシ安息香酸のカルボン酸基の $pK_a = 4.00$ とし、 $-OH$ 基は解離しないものとする。

(2) (1)の方法では、ドリンク剤中のパラヒドロキシ安息香酸全体の量を知ることはできるが、個々のエステル定量は不可能である。そこで、個々のエステルについて、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いてより詳細に分析した。

固定相としてオクタデシルシリル化シリカゲル(ODS)、移動相として水-メタノール混液を用いて、パラヒドロキシ安息香酸メチルエステル、パラヒドロキシ安息香酸エチルエステル、パラヒドロキシ安息香酸プロピルエステル、パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステルを分離したクロマトグラムを図 I に示す。この HPLC では、各エステル標準品 1.00 mmol/L 溶液を 10.0 μ L 注入し、波長 254 nm における吸収を測定した。

また、(1)で抽出した **D** 液を乾固した後、メタノール 100 mL に正確に溶解した溶液を **X** 液とし、それを 10.0 μ L 注入し、波長 254 nm における吸収を測定したクロマトグラムを図 II に示す。

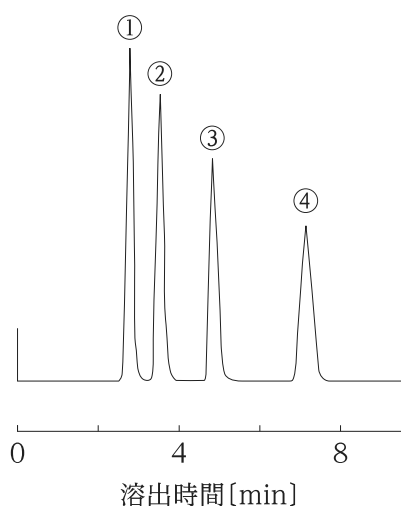


図 I

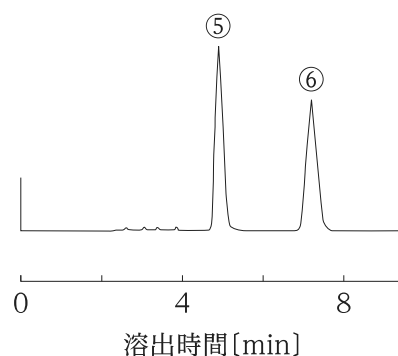


図 II

ピーク①～⑥のピーク面積を、ピーク①のピーク面積に対する比として下表に示す。

ピーク	①	②	③	④	⑤	⑥
ピーク面積比	1.000	0.950	0.800	0.750	0.650	0.520

以下の㉔、㉕に適切な物質名を入れよ。また、㉖、㉗に当てはまる数値を求めよ。

ただし、㉘は導出の過程も示すこと。

(a) ピーク⑤は ㉔ である。ピーク⑥は ㉕ であり、その分子量は ㉖ である。

(b) **X** 液中のパラヒドロキシ安息香酸ブチルエステルの濃度は ㉗ mmol/L である。

IV. Therapeutic Drug Monitoring(治療薬物濃度モニタリング：TDM)は患者血液中の薬物濃度を測定し、薬剤師が投与設計等を行う際に不可欠である。一般に、血液をそのまま分析することは夾雑成分が分析の妨害となるため困難であり、前処理を行う必要がある。以下の問いに答えよ。

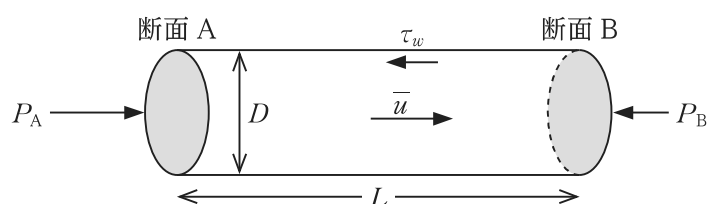
- (1) 固相抽出を用いて前処理を行うことが近年増えてきている。次の問いに答えよ。
 - (a) 固相抽出とはどのようなものか、簡潔に説明せよ。
 - (b) 固相抽出にはどのような種類があるか示せ。
 - (c) 固相抽出の一例として、逆相分配型の固定相を用いる場合、その手順や用いる溶液、各々の操作で洗浄される物質及び保持される物質について説明せよ。なお、説明には図を用いてもよい。
- (2) 血清中には約 7 % のタンパク質が含まれており、分析の妨害となるために、前処理として除タンパクが必要になることが多い。固相抽出以外の方法ではどのような除タンパク法があるか二つ挙げ、それぞれ説明せよ。
- (3) 血清を前処理した後、TDM を行いたい。薬物の TDM に用いられる分析方法を三つ以上挙げ、それぞれの原理や特徴などを説明せよ。

【No. 6】 化学工学に関するⅠ、Ⅱの設問に答えよ。

ただし、問題文で定義されていない物理量等が必要な場合は、適宜、記号を定義して用いてよい。
また、解答においては導出過程も示すこと。

Ⅰ. 流体の円管内輸送における摩擦係数に関する以下の問いに答えよ。

図Ⅰに示す内径(直径) D [m]、長さ L [m]の水平円管内を、密度 ρ [$\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$]、粘度 μ [$\text{Pa}\cdot\text{s}^{-1}$] の非圧縮性流体が、定常状態かつ層流で、断面 A から断面 B の方向に平均速度 $\bar{u}$ [$\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$] で流れている。断面 A、断面 B に作用する圧力をそれぞれ P_A [Pa]、 P_B [Pa]、管壁にはたらくせん断応力を τ_w [Pa] とすると、これら三つの力のつり合いから、圧力損失 ΔP [Pa] は式①で表される。



図Ⅰ 定常状態における水平円管内の流体流れ

$$\Delta P = P_A - P_B = \boxed{\text{ア}} \quad \cdots\cdots\text{①}$$

管壁と流体の間に生じる摩擦項を F_f [N] とすると、ベルヌーイの定理より、 F_f と ΔP の間には式②で示される関係がある。

$$F_f = \boxed{\text{イ}} \quad \cdots\cdots\text{②}$$

円管にはたらく摩擦の影響を評価するために、 τ_w と流体のもつ運動エネルギーの比として式③で定義されるファニングの管摩擦係数 f [–] が使われる。

$$f = \frac{\tau_w}{\boxed{\text{ウ}}} \quad \cdots\cdots\text{③}$$

円管内流れに関する f とレイノルズ数 Re には図Ⅱのような関係がある。

著作権の関係のため、掲載できません。

- (1) ㉗に当てはまる文字式を、 τ_w を含む形で示せ。
- (2) ㉘に当てはまる文字式を示せ。
- (3) ㉙に当てはまる文字式を示せ。
- (4) 層流域において、 F_f に関するファニングの式

$$F_f = 4f \left(\frac{\bar{u}^2}{2} \right) \left(\frac{L}{D} \right)$$

を導出せよ。

- (5) 層流域において f と円管のレイノルズ数 Re の間に $f = \frac{16}{Re}$ の関係があることを導出せよ。
なお、必要であれば、円管内層流定常流れにおける ΔP と $\bar{u}$ の関係を表すハーゲン・ポアズイユの式

$$\Delta P = \frac{32\mu L \bar{u}}{D^2}$$

を用いてよい。

- (6) 乱流域において、 f は Re 及び管内壁表面の粗さに共に依存する。図Ⅱの a、b の曲線は、それぞれ管内壁表面が粗面か平滑面のどちらの場合か、理由と共に示せ。
- (7) 化学プラント内の配管を流れる原料組成や流速を変えずに、層流域においてプラント内配管の f を小さくする方法を一つ示せ。また、その方法はプラント建設コストの点からは、望ましくないか望ましくないかについて説明せよ。

II. 気相反応に関する以下の問いに答えよ。

ただし、気体は全て理想気体とする。

- (1) 次に示す気相での五酸化二窒素の分解反応を、320 K で、体積一定の密閉容器内で行った。



反応開始後、50 分、60 分で全圧を測定したところ、それぞれ 0.1000 MPa、0.1010 MPa であった。このとき、50 分から 60 分における五酸化二窒素の平均の分解速度 $[\text{mol}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{min}^{-1}]$ を示せ。

ただし、気体定数を $8.31 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ とする。

- (2) 次に示す気相反応を、温度を T 、体積を V で一定の下、管型反応器(押し出し流れ反応器)で行う場合について考える。

ただし、A、B、C、D の各成分の分圧をそれぞれ p_A 、 p_B 、 p_C 、 p_D 、全圧を P 、気体定数を R 、A の反応速度を r_A とする。



- (a) $a = b = c = d = 1$ の場合について考える。このとき、全圧の空間時間微分である $\frac{dP}{dt}$ を示せ。なお、必要であれば、問題文中で定義した記号を用いてもよい。
- (b) $a = 1$ 、 $c = 2$ 、 $b = d = 0$ の場合について考える。このとき、全圧の空間時間微分である $\frac{dP}{dt}$ を示せ。なお、必要であれば、問題文中で定義した記号を用いてもよい。
- (3) 次に示す気相一次反応を管型反応器(押し出し流れ反応器)で行う場合について考える。

ただし、 r を反応速度、 k を反応速度定数、 C_A を A の濃度とする。



全圧を 300 kPa、反応温度を 400 K とし、モル分率で A が 0.80、不活性物質の気体 B が 0.20 から成る反応原料を $5.0 \text{ mol}\cdot\text{s}^{-1}$ の物質流量で反応器入口に供給し、反応器出口での反応率を 80 % にする。

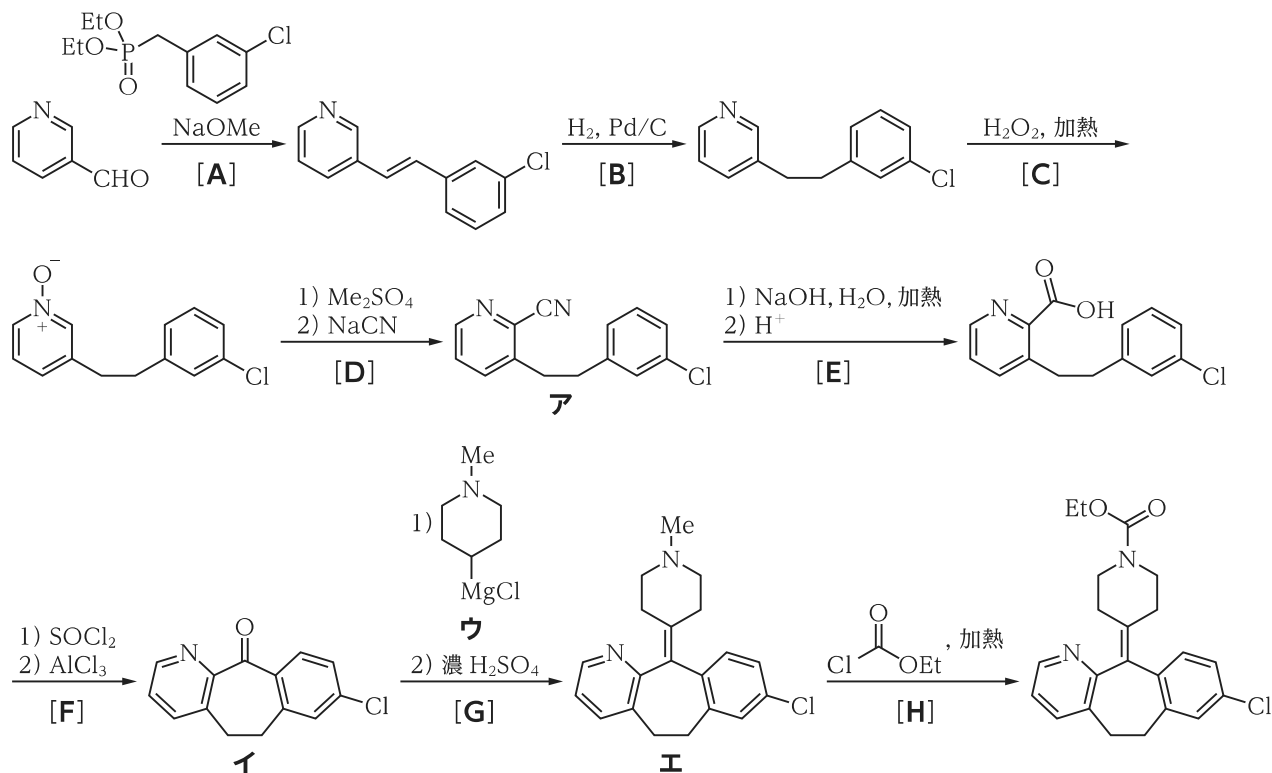
ただし、 $\log_e 2 = 0.69$ 、 $\log_e 10 = 2.3$ 、気体定数を $8.31 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ とする。

- (a) 反応器入口での A の濃度 $[\text{mol}\cdot\text{m}^{-3}]$ を示せ。
- (b) 空間時間[s]を示せ。
- (c) 反応器体積 $[\text{m}^3]$ を示せ。
- (d) この気相反応が吸熱反応であるとき、この管型反応器はどのように設計することが望ましいか、反応管内径、反応管長さ等の観点から説明せよ。

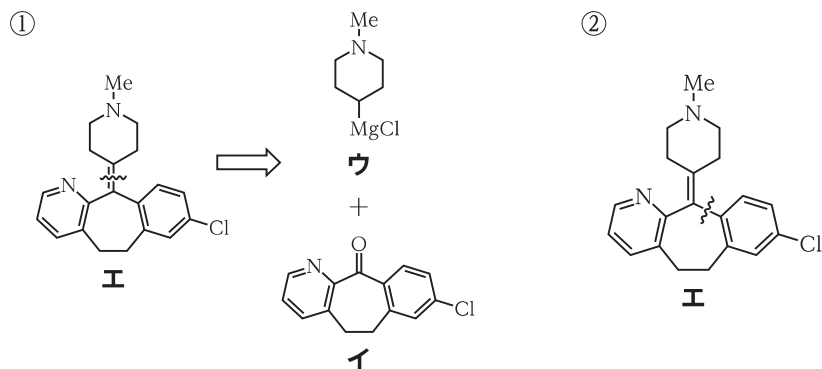
【No. 7】 薬化学に関するⅠ～Ⅳの設問に答えよ。

Ⅰ. ロラタジンの合成に関する以下の問いに答えよ。反応機構の説明は電子対の移動を矢印($\curvearrowright$)で示すこと。なお、合成経路において、溶媒などの反応条件の記載は省略している。

【合成経路】



- (1) 反応[A]～[H]について、それぞれの反応機構を説明せよ。ただし、酸化反応又は還元反応であるものは酸化か還元であるかのみを記し、反応機構は記さなくてよい。
- (2) 次の式①は、反応[G]の逆合成解析(目的化合物から逆に反応物を導き出す考え方)を表したものである。一方、化合物**エ**について、②のように切断を行った場合、化合物**ア**と**ウ**を原料とした、①とは異なる合成中間体を経由する反応による合成を考えることができる。この異なる合成中間体を経由する、**ア**と**ウ**から**エ**を合成する反応について、反応機構を説明せよ。



II. 化学構造式で示した次の医薬品(a)~(e)はプロドラッグである。それぞれの医薬品について、以下の問いに答えよ。なお、鏡像異性体を含むものは、一方の構造のみを表している。

(1) 医薬品(a)~(e)の活性型(親医薬品)の構造式をそれぞれ記せ。なお、塩を構成している無機酸は記さなくてよい。また、鏡像異性体を含むものは、図に記した構造に対応するもののみを記すこと。

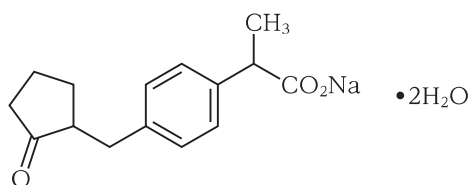
(2) 医薬品(a)~(e)のうち構造式中に複素環をもつものについて、その複素環あるいは複素環を含む母骨格の名称を示せ。

(3) 医薬品(a)~(e)が活性型になる際に受ける変化(反応)として最も適切なものをそれぞれ次の(ア)~(カ)から選び、記号で示せ。

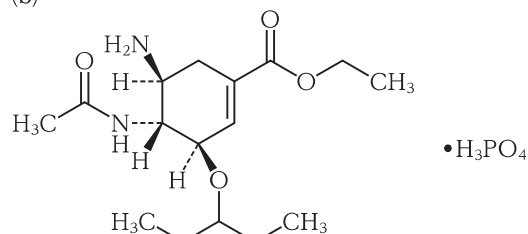
(ア) 酸化 (イ) 還元 (ウ) 加水分解 (エ) 脱炭酸 (オ) 環化 (カ) 脱アルキル化

(4) 医薬品(a)~(e)の薬理作用とその機序を簡潔に説明せよ。

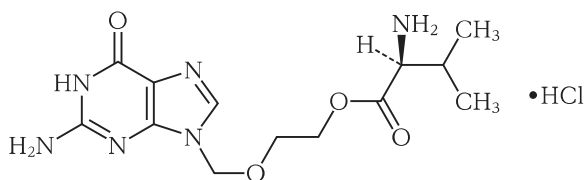
(a)



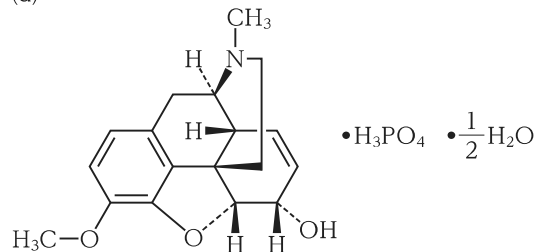
(b)



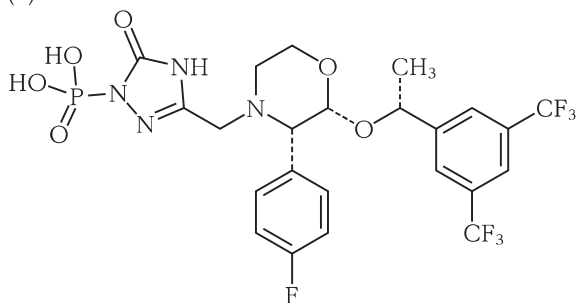
(c)



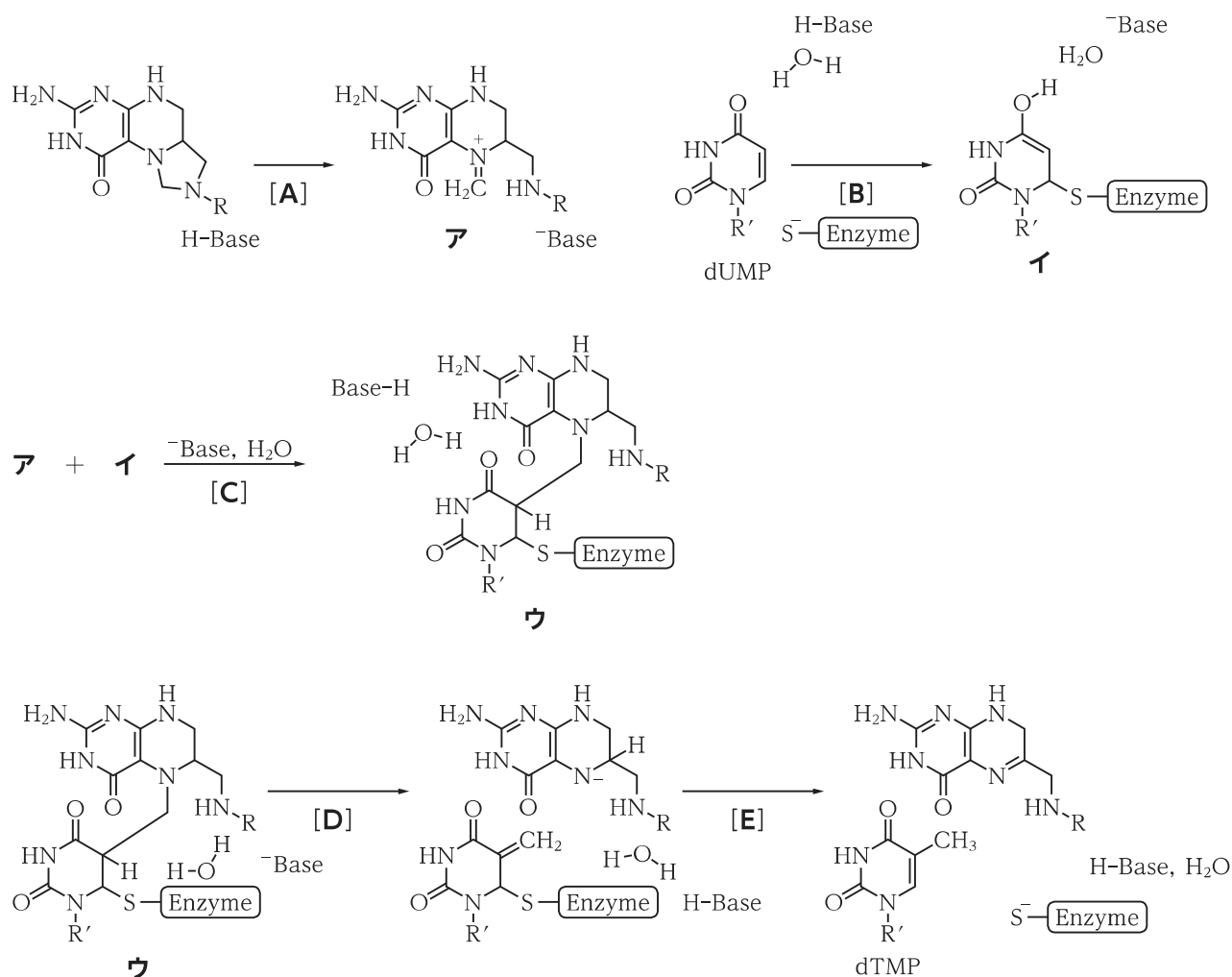
(d)



(e)



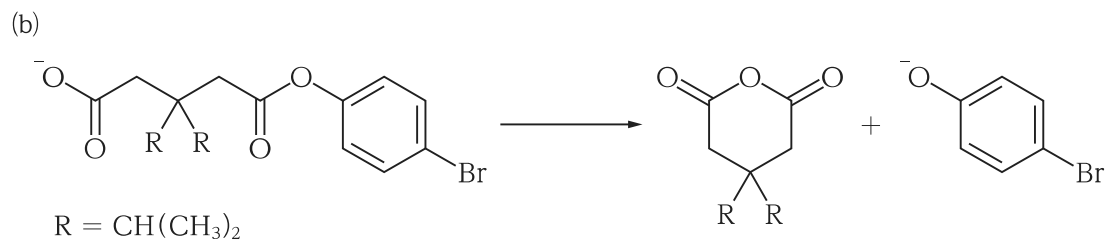
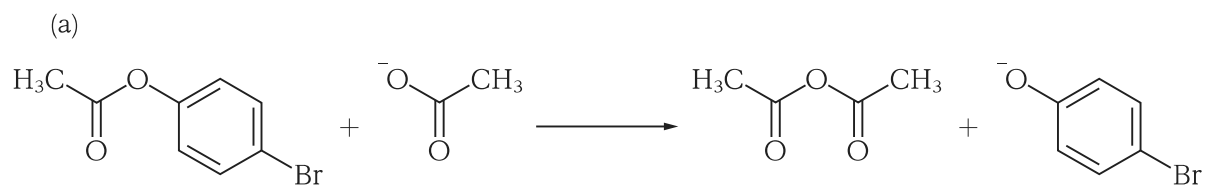
Ⅲ. 次の反応式で示した生体内反応[A]～[E]について、以下の問いに答えよ。



- (1) 反応式中の Enzyme の具体的な名称を示せ。なお、反応式中の Base は、Enzyme の側鎖の酸性側鎖の共役塩基、あるいは塩基性側鎖を表している。
- (2) 反応式中で補酵素として働いている化合物及びその前駆体となるビタミンの名称を示せ。
- (3) 反応[A]～[E]のうち、求核付加反応が含まれるのはどれか。記号で示せ。
- (4) [D]及び[E]の反応機構を説明せよ。反応機構の説明は電子対の移動を矢印($\curvearrowright$)で示すこと。
- (5) 5-FU(5-フルオロウラシル)の抗がん剤としての働きを、構造式をもとに説明せよ。

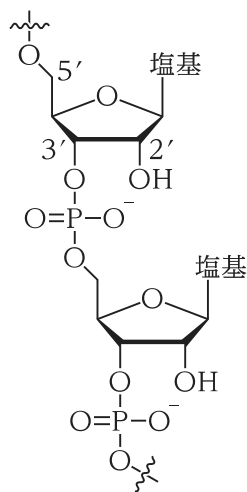
IV. 以下の(1)、(2)の問いに答えよ。

(1) 反応(a)に比べ、反応(b)は約 1.3×10^6 倍速く進行する。その理由について説明せよ。



(2) RNA は DNA に比べ、約 3.0×10^9 倍速く加水分解される。その理由について説明せよ。

なお、RNA の部分構造の構造式は以下のとおりである。ここで、2′、3′、5′の記号はそれぞれフラノース骨格の酸素原子が結合している位置を表す。



【No. 8】 薬理学に関するⅠ～Ⅵの設問に答えよ。

Ⅰ. アセチルコリンとその受容体に関する以下の問いに答えよ。

(1) 次の文章の㉑～㉔に適切な語句を入れよ。

「アセチルコリンの受容体は ㉑ 性アセチルコリン受容体と ㉒ 性アセチルコリン受容体に大別される。可逆的 ㉓ 阻害薬の ㉔ 様作用は緑内障の治療に、可逆的 ㉕ 阻害薬の ㉖ 様作用は重症筋無力症の治療に用いられる。非可逆的 ㉗ 阻害薬として神経毒の ㉘ があり、解毒薬として ㉙ 再賦活薬の ㉚ が使用される。」

(2) 以下の作用機序を説明せよ。

- (a) 少量のアセチルコリン投与により、血圧降下が生じる。
- (b) アトロピン投与後の大量のアセチルコリン投与により、血圧上昇が生じる。

Ⅱ. 潰瘍性大腸炎とその治療薬に関する以下の問いに答えよ。

- (1) 潰瘍性大腸炎の症状、起こる部位、特徴といった病態について説明せよ。
- (2) 作用機序の異なる潰瘍性大腸炎の治療薬の一般名を四つ挙げよ。また、それぞれの作用機序を説明せよ。

Ⅲ. 抗感染症薬に関する以下の問いに答えよ。

- (1) 次の(a)、(b)、(c)の抗菌薬の作用機序と耐性機構について説明せよ。
 - (a) オフロキサシン
 - (b) クロラムフェニコール
 - (c) セファゾリン
- (2) 抗真菌薬であるミカファンギンが有効である真菌の属名を二つ挙げ、その作用機序について説明せよ。

IV. 再生医療等製品に関する以下の問いに答えよ。

(1) 次の文章の㉖～㉙に適切な語句を入れよ。

- (a) オナセムノゲン アベパルボベクは、㉖ を適応疾患とする SMN1 遺伝子の機能欠損を補う ㉗ ウイルスベクターを用いた製品である。単回の ㉘ 投与で使用する。
- (b) 角膜上皮幹細胞疲弊症の治療に、ヒト(自己)角膜 ㉙ 由来角膜上皮細胞シートとヒト(自己) ㉚ 粘膜由来上皮細胞シートが承認されている。
- (c) ダルバドストロセルは、ヒト脂肪組織由来 ㉛ 系幹細胞を成分とし、㉜ 病に伴う複雑痔瘻の治療に用いる。
- (d) テセルパツレブは、腫瘍溶解性ウイルスとして悪性神経膠腫の治療に用いられ、遺伝子組換え ㉝ ウイルスの製品である。㉞ 性が推定され、㉟ 性が認められた再生医療等製品に特徴的な ㊱ 承認されている。

V. てんかんとその治療薬に関する以下の問いに答えよ。

- (1) てんかん発作は「全般(起始)発作」と「焦点(起始)発作又は部分発作」に大別されるが、さらに細分化される。細分化されたそれぞれのでんかん発作の名称と症状、起こる部位や仕組み、特徴といった病態について説明せよ。
- (2) 作用機序の異なるてんかん治療薬の一般名を四つ挙げよ。また、それぞれの作用機序を説明せよ。

VI. 高尿酸血症及び痛風とその治療薬に関する以下の問いに答えよ。

- (1) ①血清尿酸値の正常上限値とその設定根拠、②尿酸代謝経路、③高尿酸血症及び痛風の症状、起こる部位や仕組み、特徴といった病態について、それぞれ説明せよ。
- (2) 作用機序の異なる高尿酸血症治療薬の一般名を二つ挙げよ。また、それぞれの作用機序を説明せよ。

【No. 9】 薬剤学に関するⅠ～Ⅳの設問に答えよ。

Ⅰ. 製剤中の医薬品の結晶状態の評価方法に関する以下の問いに答えよ。

(1) 医薬品の結晶状態に関する次の文章の㉖～㉙に適切な語句を入れよ。

「同一な化学物質でありながら、結晶構造の異なるものを ㉖ という。㉖ はそれぞれの結晶形における溶解度、融点、融解熱、密度の違いから ㉗ と ㉘ に分類される。㉘ は ㉗ と比較して化学ポテンシャルが高く、水への溶解度は ㉙。結晶形の原子配列の規則性が失われた固体は ㉚ と呼ばれる。」

(2) ㉖ を検出する方法として粉末 X 線回折測定法が知られている。次の文章の㉛、㉜に適切な語句を入れよ。

「通常は、粉末 X 線回折測定は X 線発生装置より発生した波長 $1.54 \text{ \AA}$ の特性 X 線を用いる。X 線を試料に照射すると、入射 X 線の大部分は試料を透過するが、一部は試料中の電子を強制振動させ、その振動電子は電磁波を放射する。X 線結晶学ではこの電磁波を ㉛ と呼ぶ。㉛ と入射 X 線との位相は連続しており、この連続性により回折現象が観測される。

結晶に X 線が照射された場合、ある結晶面により X 線回折像が生じる。この時の X 線の回折方向は ㉜ の法則により規定される。」

(3) ある結晶に X 線を照射したところ、入射角 θ の時、㉝ の条件を満たす反射が認められた。この反射を結晶格子面の面間隔を d 、X 線の入射角及び反射角を θ 、入射する X 線の波長を λ として図示せよ。ただし、図中に d 、 θ 、 λ を示すこと。

また、上記の変数に加え、回折の次数を n とした際、㉝ の法則を式で示せ。

(4) 医薬品の粉末に対して粉末 X 線回折測定を行い、回折角 2θ に対して回折強度をプロットすると、そのパターンから粉末の結晶状態について様々な情報を得ることができる。

①回折ピークの有無、②回折ピークの位置、③回折強度から得られる情報をそれぞれ示せ。

II. 経口製剤に関する以下の問いに答えよ。

第十八改正日本薬局方の製剤総則において、カプセル剤は「経口投与する、カプセルに充填又はカプセル基剤で被包成形した製剤であり、硬カプセル剤と軟カプセル剤がある」と規定されている。

- (1) カプセル剤の特徴について、薬剂的な観点から箇条書きにて五つ説明せよ。
- (2) 硬カプセル剤及び軟カプセル剤に用いられる素材に関する次の文章の㉗～㉙に適切な語句を入れよ。

「硬カプセルの成分としては主に ㉗ が用いられている。我が国で使用される硬カプセルのサイズは最も大きい ㉘ 号から最も小さい ㉙ 号の 8 種類である。号数によって、一般的に約 0.13～1.37 mL の充填が可能であり、号数が大きいほど内容量が ㉚ 。

一方、軟カプセル剤はグリセリンや D-ソルビトールなどの ㉛ 剤を加えた ㉜ などのカプセル基剤を用いて、有効成分や添加剤を被包成形した製剤である。」

- (3) カプセル剤への医薬品の充填方法は硬カプセル剤と軟カプセル剤では異なる。

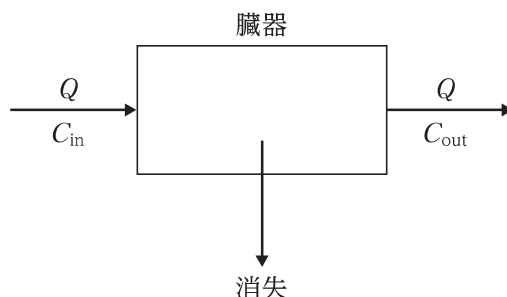
硬カプセル剤の充填方法にはその様式の違いにより Auger 式、Disc 式、Press 式がある。それぞれの方法について簡潔に説明せよ。

- (4) 真密度 1.6 g/cm^3 で、空隙率 0.20 の特性を有する粉体がある。この粉体 1 kg をカプセルに充填し、600 個のカプセル剤を調製したい。粉体の見かけ体積の 20 % 増をカプセル内容量として見込んだ時の必要最低限のカプセル内容量 [cm^3] を求め、何号カプセルに充填すべきか示せ。ただし、導出の過程を示すこと。また、カプセルのボディ内での充填状態は、空隙率測定時の状態と同じとする。

- (5) 第十八改正日本薬局方の製剤総則におけるカプセル剤に通例用いる容器は何かを示せ。また通則における他の容器を列挙し、それぞれ説明せよ。

Ⅲ. Well-stirred モデルに関する以下の文章を読み、問いに答えよ。

薬物の消失臓器内での動きを記述する方法の一つとして、図に示すような Well-stirred モデルが知られている。



Q : 臓器の血流速度
 CL_{int} : 臓器の固有クリアランス
 f_p : 血中タンパク非結合形分率
 C_{in} : 臓器に流入する部位における血中薬物濃度
 C_{out} : 臓器から流出する部位における血中薬物濃度

図 Well-stirred モデルに基づいた臓器からの薬物消失モデル

Well-stirred モデルを考えるには以下の仮定が必要である。

- ① 薬物は血液によってのみ運搬される。
- ② 毛細血管から臓器内組織への薬物移行は血流による移行に比べて十分に速く、常に臓器内において血液と組織の間で濃度平衡が成り立っている。
- ③ 血漿タンパク質と結合していない非結合形の薬物のみが臓器内細胞に移行し、その濃度は血漿及び臓器中で等しい。
- ④ タンパク結合は即時平衡が成り立ち、その「臓器における薬物量の変化速度」は次の式に示す物質収支式で表される。

「臓器における薬物量の変化速度」=

- ⑤ 臓器中の薬物は、瞬時拡散により十分に混ぜ合わされており、いずれの場所も均一な濃度を示す。

上記の仮定に基づいたモデルを Well-stirred モデルと呼び、肝臓におけるクリアランスを考える際に汎用されている。

- (1) 「臓器における薬物量の変化速度」を求める式は図中の変数を用いて表すと、

「臓器における薬物量の変化速度」= となる。

空欄内に適当な右辺を示し、式を完成させよ。

- (2) 肝代謝のみで消失する薬物を経口投与した時の、血中濃度時間曲線下面積 (AUC_{po}) が 2 倍に上昇した場合、肝固有クリアランス (CL_{int}) 及び血中タンパク非結合形分率 (f_p) がどのように変化したと考えられるか、 AUC_{po} を求める式を導出し、説明せよ。

ただし、肝クリアランスは CL_h 、肝血流速度は Q_h 、肝アベイラビリティは F_h 、投与量は D 、全身クリアランスは CL_{tot} とする。また、この薬物の消化管からの吸収率は 100 % とし、肝臓での挙動は Well-stirred モデルに従うものとする。

- (3) 「一般的に肝代謝のみで消失する薬物のバイオアベイラビリティ(F)は、肝固有クリアランス(CL_{int})が増大すると小さくなる」ことを、 F 及び肝抽出率(E_h)を求める式を示しながら説明せよ。

ただし、この薬物の消化管粘膜透過率は F_a 、肝血流速度は Q_h 、血中タンパク非結合形分率は f_p とする。

- (4) 以下の薬物群に示す薬物を①肝血流律速型薬物、②肝代謝律速型(肝固有クリアランス律速型)かつタンパク結合感受性薬物、③肝代謝律速型(肝固有クリアランス律速型)かつタンパク結合非感受性薬物のいずれかに分類せよ。

〔薬物群： アセトアミノフェン、アンチピリン、ジアゼパム、フェニトイン、
プロプラノロール、リドカイン、ワルファリン〕

IV. 医薬品に関する以下の問いに答えよ。

- (1) パクリタキセルに対してヒト血清アルブミンを可逆的に結合させることの製剤学的及び薬物動態的な目的について、4行程度で説明せよ。
- (2) 後発医薬品とバイオシミラーのそれぞれについて、有効成分の先発医薬品との相違、承認申請に必要な試験、製造方法を説明せよ。
- (3) 後発医薬品は先発医薬品と生物学的に同等である必要があるが、製剤間の生物学的同等性を規定する薬物動態パラメータを挙げ、5行程度で説明せよ。
- (4) 薬動学的(PK/PD)解析は薬物を投与した際の作用部位における薬理反応の量の変化を経時的に解析できるようにする方法である。抗菌薬治療において PK/PD 解析を行う場合、血中薬物濃度時間曲線下面積(AUC)や最高血中薬物濃度(C_{max})などの PK パラメータと、最小発育阻止濃度(MIC)や耐性菌阻止濃度(MPC)などの PD パラメータが用いられる。

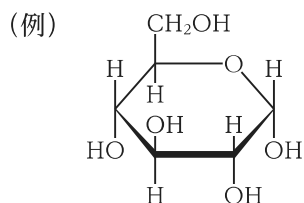
PK/PD 解析では、上述のパラメータから導出される、 C_{max}/MIC 、 AUC/MIC 、time above MIC ($T > MIC$)の三つのパラメータが用いられる。これら三つのパラメータの意味について、それぞれ簡単に説明せよ。また、これらのパラメータを用いて評価する抗菌薬を、それぞれ示せ。

【No. 10】 食品学に関するⅠ、Ⅱの設問に答えよ。

Ⅰ. 食品に関する以下の問いに答えよ。

- (1) 糖の還元性について、3行程度で説明せよ。また、還元糖と非還元糖の名称をそれぞれ二つずつ挙げ、下の例に倣いハース投影式で構造式も示せ。

ただし、例に示した糖は解答から除くこと。



- (2) アミノ酸価について説明せよ。また、第一制限アミノ酸について、具体的な食品名を一つ挙げて説明せよ。
- (3) ヨウ素価、けん化価、過酸化値は、それぞれ油脂のどのような化学的性質を示すかを説明せよ。
- (4) カロテノイド色素とフラボノイド色素について、合わせて4行程度で説明せよ。また、代表的な化合物名と含まれる食品の組合せをそれぞれ一つずつ挙げよ。
- (5) 昆布だし、鰹だし、干しシイタケに含まれる主なうま味成分の名称をそれぞれ一つずつ挙げよ。
- (6) プロバイオティクスとプレバイオティクスについて、それぞれ説明せよ。
- (7) コレステロールが高めの方に適している特定保健用食品に含まれる関与成分を二つ挙げて、それぞれの作用機序を説明せよ。
- (8) 抗酸化作用をもつ食品成分を四つ挙げよ。
- (9) 栄養成分表示が義務付けられている五つの項目とその単位について答えよ。
- (10) 水分活性について、次の語句を全て用いて3行程度で説明せよ。

ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

[語句： 蒸気圧、自由水、結合水]

Ⅱ．米に関する以下の問いに答えよ。

- (1) 玄米を精白米に加工する搗精作業の目的について、次の語句を用いて説明せよ。

ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

また、一般に玄米のうち、精米歩留まりとして何割程度が精白米となるか示せ。

[語句： 胚芽]

- (2) 米の主成分であるデンプンの構造について、アミロースとアミロペクチンの違いを中心に説明し、もち米のデンプン組成についても説明せよ。
- (3) デンプンが糊化した際に見られる現象と、デンプン糊化による栄養学的な利点について説明せよ。また、デンプンが老化した際に見られる現象について説明せよ。さらに、デンプン老化を防止する方法と、それを利用した食品を一つ示せ。
- (4) デンプン濃厚懸濁液が示すダイラタンシー現象について、発現条件を物理的観点から説明せよ。

【No. 11】 土壤肥科学・農薬に関するⅠ、Ⅱ、Ⅲの設問に答えよ。

Ⅰ. 我が国における水田土壌と畑地土壌に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「畑地では、連作すると、収量が低下したり病気にかかりやすくなったりして①連作障害が発生する。一方、水田では、毎年イネを栽培しても米を安定的に生産できる。その違いは、イネの栽培期間中に②多量の水を水田に灌水しているからである。昔から③「イネは地力でとり、ムギは肥料でとる」と言われてきた。畑地にはない水田のもつ特徴は作物生産に大きく関与すると同時に、④水田の高い肥沃性や持続性をもたらしている。」

(1) 我が国の畑地と水田が立地する土壌大群のうち、最も広い面積を占めるものを次の土壌大群からそれぞれ選び出して示せ。

〔土壌大群： 造成土、有機質土、ポドゾル、黒ボク土、暗赤色土、低地土、
赤黄色土、停滞水成土、褐色森林土、未熟土〕

(2) 下線部①について、水田と異なり、畑地で連作障害が発生する主な原因を二つ挙げよ。

(3) 畑作物の生育障害に関する次の文章の㉖、㉗、㉘に適切な語句を入れよ。

「畑作物体内における養分移行のしやすさから、生育障害診断がある程度可能である。移動しやすい養分は、不足すると ㉖ から ㉗ に養分を ㉘ するため、㉖ に欠乏症が出る。一方、移動しにくい養分は、不足すると ㉗ に欠乏症が出る。㉖ から養分が ㉘ しないため、㉖ に欠乏症は出にくい。」

(4) 下線部②について、田植え前に行う水田の代かきと田植え後約1か月に行う中干しは、慣行的な作業であるが、これらの作業を行う理由をそれぞれ1～2行で説明せよ。

(5) 下線部③について、ここでのイネの栽培における地力とは何かに触れたうえで、この意味について説明せよ。

(6) 下線部④について、水田は肥沃性や持続性が高いといわれる主な理由には、次の㉙～㉛に関するものがある。これらの㉙～㉛に関する理由それぞれについて、1～2行で説明せよ。

㉙土壌有機物、㉚窒素固定、㉛リンの有効化、㉜灌漑水

(7) 我が国の畑地土壌では、1950年代から土壌改良や施肥改善により養分が蓄積する傾向が示されてきた。そのため、養分の過剰蓄積による環境への負荷が懸念される。この環境負荷の低減のために必要な取組みとして挙げられることを、次の語句を全て用いて述べよ。

ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

〔語句： 土壌診断、適正な施用量、施肥設計の見直し〕

Ⅱ．農薬の土壌中の動態に関する以下の問いに答えよ。

- (1) 農薬の土壌中の動態に影響を及ぼす要因のうち、農薬の物理化学的性質及び土壌条件に関する次の文章について、㉖～㉙に適切な語句を入れよ。

「農薬の土壌中の動態において、農薬の物理化学的性質では、その化学構造に起因する化学的性質の他に、㉖、オクタノール・水分配係数、㉗、土壌吸着性等が影響を及ぼす。土壌条件では、土性、有機物含量、㉘、酸化還元電位、陽イオン交換容量、㉙、水分含量、土壌物理構造等が影響を及ぼす。」

- (2) 農薬の土壌吸着に関与する結合の名称を三つ挙げよ。
- (3) 強い殺草性を示すパラコートは、使用した直後であっても、作物の作付けや播種が可能である。その理由について、パラコートの土壌中の動態の観点から説明せよ。

Ⅲ．農薬の毒性評価に関連する以下の語句について、それぞれ2～3行程度で説明せよ。

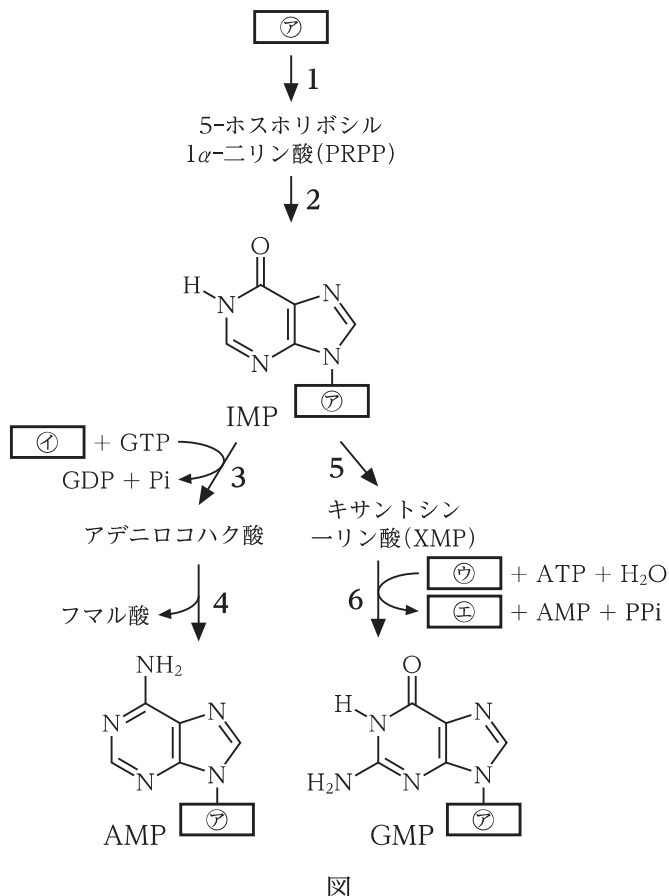
- (a) NOAEL
- (b) ADI
- (c) ARfD

【No. 12】 生化学に関する I、II の設問に答えよ。

I. ヌクレオチド代謝に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。なお、図は AMP 及び GMP の生合成経路を模式的に表したものであり、矢印と数字は各反応を示している。本文の ㉑～㉕は、図の㉑～㉕に対応する。

「プリン^①ヌクレオチド生合成経路の最初の産物は、^②イノシンーリン酸(IMP)である。IMP の生合成経路では、まずペントースリン酸経路により合成された ㉑ が ATP から 2 個のリン酸を受け取り、5-ホスホリボシル 1 α -ニリン酸 (PRPP) が生成される(反応 1)。この後、グルタミンのアミド基、グリシン、HCO₃⁻ の炭素、アスパラギン酸のアミノ基を取り込み、㉑ 上にプリン塩基が組み立てられ IMP が合成される(反応 2)。IMP から AMP と GMP がそれぞれ合成される。

AMP 合成経路では、まず GTP の GDP + Pi への加水分解と共役して ㉑ が IMP に結合し、アデニロコハク酸が生じる(反応 3)。次に、アデニロコハク酸からフマル酸が除去され AMP が生成される(反応 4)。一方、GMP 合成経路では、まず IMP が酸化されてキサントシンーリン酸(XMP)を生じる(反応 5)。次に ATP の AMP + PPi への加水分解と共役して ㉑ のアミド基を XMP に転位し、㉕ と GMP が合成される(反応 6)。合成された AMP と GMP から、塩基特異的なヌクレオシドーリン酸キナーゼとヌクレオシド二リン酸キナーゼの働きにより、それぞれ ATP と GTP が合成される。」



- (1) 下線部①について、ヌクレオチドとヌクレオシドをそれぞれ 1 行程度で説明せよ。
- (2) 図中の GMP の日本語名を示せ。
- (3) ㉑～㉕に当てはまる物質名を示せ。
- (4) 下線部②について、IMP の塩基部分の一般名を示せ。

(5) 図の反応系において、AMP と GMP の合成では IMP を取り合い、また AMP の合成には GTP が、GMP の合成には ATP が補因子として働く。このことは、AMP、GMP 合成にどのような意義があるか。4 行程度で説明せよ。

(6) 上述のようにプリンヌクレオチドの生合成は、PRPP 上にプリン塩基を組み立てていく。この合成形式に対し、ピリミジンヌクレオチドの生合成はどのように異なるか。その概要を、次の語句を全て用いて 4 行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

[語句： PRPP、UMP、オロト酸、CTP と dTTP 合成の分岐]

(7) ヒトのプリンヌクレオチドの代謝において、アデニンやグアニンなどのプリン塩基の代謝最終産物であり、その血中濃度が高くなると痛風の原因となる物質の一般名と構造式を示せ。

(8) AMP 分解時には、AMP デアミナーゼが触媒する脱アミノ反応で IMP が生じる。筋肉の活動が激しくなると AMP デアミナーゼ活性が高くなり、IMP → アデニロコハク酸 → AMP → IMP のプリンヌクレオチドサイクルが活発になることが知られている。筋肉のエネルギー代謝においてこのプリンヌクレオチドサイクルが持つ役割について、次の語句を全て用いて 5 行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

[語句： グルタミン酸脱水素酵素、酸化的脱アミノ反応、クエン酸回路]

(9) ピリミジンヌクレオチドの異化経路に関する次の文章の㊸～㊼には当てはまる物質の一般名を、㊹には臓器名を示せ。

「哺乳類において、ピリミジンヌクレオチドは、脱リン酸化反応、脱アミノ反応、及びグリコシド結合の開裂により成分塩基に分解される。CMP の場合、脱リン酸化反応、脱アミノ反応を経て ㊸ となり、グリコシド結合が切断され、㊹ となる。㊹ はいくつかの反応系を経て、異化最終産物の CO_2 、 NH_3 と ㊺ となる。もう一つの塩基である ㊻ の異化最終産物は CO_2 、 NH_3 と ㊼ である。㊽ と ㊼ は、アミノ酸として代謝され、マロニル CoA、メチルマロニル CoA、アセチル CoA やスクシニル CoA として利用される。一連のピリミジンヌクレオチドの異化は、㊾ で行われる。」

II. タンパク質の合成に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「mRNA の塩基配列が、アミノ酸から成るポリペプチドに変換される過程を翻訳と呼ぶ。mRNA の連続する 3 塩基は①コドンを形成し、単一のアミノ酸を指定するほか、翻訳の開始部位(開始コドン)や終結部位(終止コドン)を指定する。翻訳はリボソームで行われており、②tRNAがコドンを認識し、対応する特定のアミノ酸を運ぶ。タンパク質の合成は、③開始コドンの認識→ペプチド合成の開始→ペプチドの伸長→ポリペプチド合成の終結→④ポリペプチドのプロセシングや成熟化、といった段階を経る。こうした各合成段階は真核生物と細菌では共通する部分も多いが、⑤一部異なる点もある。細菌が産生する抗生物質にはタンパク質合成を阻害するものが知られており、その例として⑥ピユーロマイシンや⑦シクロヘキシミドが挙げられるが、これらの抗生物質はタンパク質合成に関する研究に活用されている。」

(1) 下線部①について、以下の問いに答えよ。

(a) コドンの縮重について、1 行程度で説明せよ。

(b) 標準の 20 種のアミノ酸以外にセレノシステインもコドンが指定されているが、そのコドンを答え、セレノシステインを含む哺乳動物のタンパク質を一つ挙げよ。

(2) 下線部②について、tRNA はアミノ酸と結合しているが、tRNA 上の結合部位、及びその結合に関わる酵素名を示せ。

(3) 下線部③について、細菌における mRNA からポリペプチドへの翻訳に関する以下の問いに答えよ。

(a) 30S リボソームが mRNA 上の開始コドンを認識する際に関わる、開始コドンの数ヌクレオチド上流に位置する配列の名称を示せ。

(b) 30S リボソームが開始コドンからペプチドが伸長する過程について、次の語句を全て用いて、10 行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

〔語句： 翻訳開始複合体、P 部位、A 部位、アミノアシル-tRNA、ペプチド結合、伸長因子〕

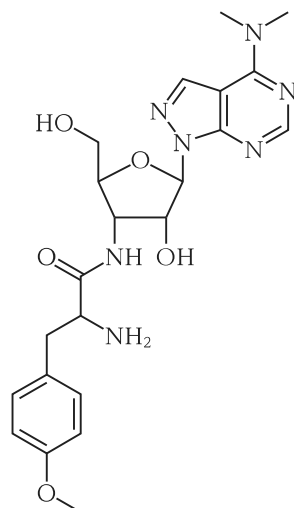
(c) ポリペプチド合成の終結過程について、次の語句を全て用いて、3 行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

〔語句： 終止コドン、アンチコドン、A 部位、終結因子〕

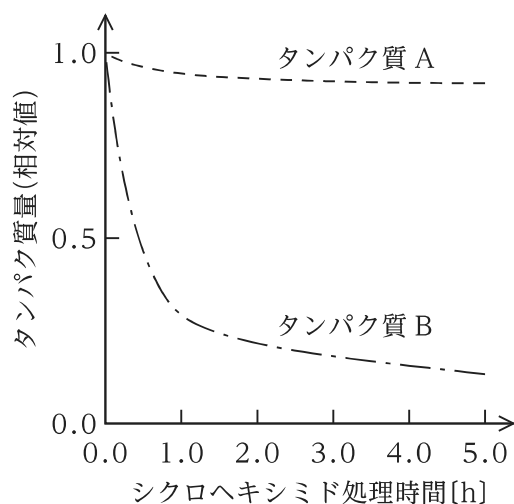
(4) 下線部④について、インスリンは下図のような構造を持つプレプロインスリンとして合成されるが、どのようにプロセシングと成熟化されるか 3 行程度で説明し、下図の構造を参照しつつ、活性型のインスリンの構造を簡潔に図示せよ。

シグナル配列	B 鎖	C 鎖	A 鎖
--------	-----	-----	-----

- (5) 下線部⑤について、タンパク質合成における真核生物の特徴を、①リボソームの構成サブユニット、②翻訳の開始に利用される tRNA、③リボソームの mRNA の認識と翻訳開始機構の 3 点について、それぞれ簡潔に説明せよ。
- (6) 下線部⑥について、ピューロマイシンの構造式は以下のとおりである。この構造的特徴に留意しつつ、その阻害機構について 3 行程度で説明せよ。



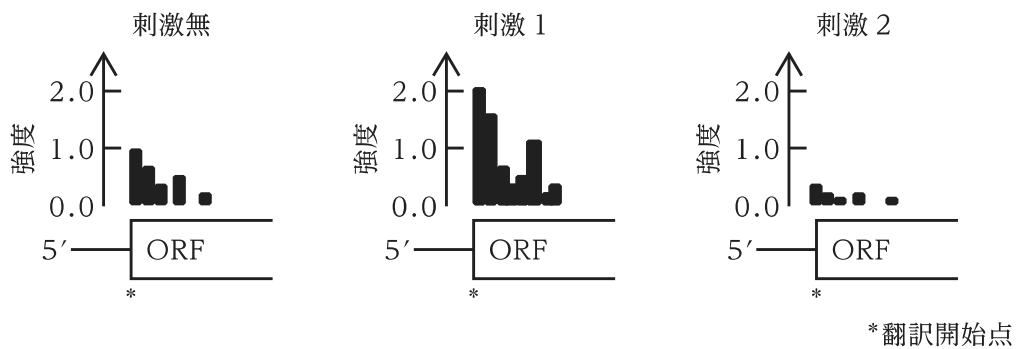
- (7) 下線部⑦について、以下の問いに答えよ。
- (a) シクロヘキシミドはタンパク質合成のどの段階を阻害するか説明せよ。
- (b) 培地中にシクロヘキシミドを添加すると、ある培養細胞内におけるタンパク質 A と B のタンパク質量が以下のグラフのように変化した。シクロヘキシミド添加後のタンパク質量の変化の意味に言及しつつ、タンパク質 A と B の性質の違いについて説明せよ。



(8) 細胞や組織などからリボソームと結合した RNA を回収し、リボヌクレアーゼ処理を行うと、リボソームで保護された RNA を単離することができる。この RNA 断片の塩基配列を網羅的に決定することをリボソームプロファイリングと呼ぶ。リボソームプロファイリングについて、以下の問いに答えよ。

(a) 細胞や組織などから全ての RNA を回収し、網羅的にその塩基配列を決定する方法を RNA シーケンシングと呼ぶが、RNA シーケンシングで得られる結果と比較して、リボソームプロファイリングで得られる結果の特徴を 3 行程度で説明せよ。

(b) 以下の図は、ある遺伝子のオープンリーディングフレーム (ORF) の一部において、ある刺激 1、2 の有無により、リボソームプロファイリングで読まれた RNA 断片の相対量を強度として縦軸に図示している。この結果より分かることを 2 行程度で説明せよ。



【No. 13】 分子生物学・生物工学に関するⅠ、Ⅱの設問に答えよ。

Ⅰ. 真核生物の遺伝子発現の調節に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「細胞は通常、ゲノム上に存在する遺伝子の一部だけが発現している。①多細胞生物にさまざまな細胞が生じるのは、発現する遺伝子の組合せが異なるためである。さらに細胞は、ほかの細胞から伝達されるシグナルなどの環境の変化に応答して遺伝子の発現様式を変えることができる。原則として、②遺伝子の発現に関与する段階は全てが、何らかの調節を受けている。すなわち、転写が開始された後の段階でも遺伝子の発現を調節することができる。このような転写後調節機構の多くは、mRNA の安定性や翻訳に影響を及ぼす③RNA 分子を利用している。

高等真核生物はゲノムが大きく、多様な細胞型が作られることを反映して遺伝子発現調節も原核生物と比べるとはるかに複雑である。例えば、ある1個の遺伝子の発現が、④その遺伝子のプロモーターから何千塩基対も離れた塩基配列に結合した多数の遺伝子調節タンパク質の調節を受けることがある。真核生物の⑤活性化因子(アクチベーター)と抑制因子(リプレッサー)の働く仕組みはさまざまだが、一般にクロマチン構造を変化させ、⑥プロモーターでの転写基本因子や存在因子、⑦RNA ポリメラーゼの集合を調節することが知られている。」

(1) 下線部①について、以下の問いに答えよ。

- (a) これまでに、哺乳動物であるマウス、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギなどの成体由来する分化細胞を用いた核移植実験によりクローンが誕生している。これらの実験結果から導かれる結論を、次の語句を用いて簡潔に説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

〔語句： 遺伝情報〕

- (b) 次の文章の㉗～㉞に当てはまる最も妥当なものを、次の語句から選び出して示せ。

「分化した細胞に山中因子と呼ばれる ㉗、㉘、㉙、㉚ の四つの ㉛ を導入することで人工多能性幹(iPS)細胞を誘導できる。すなわち、㉜ の組合せが遺伝子群全体の発現を制御し、細胞の型さえ変えてしまう。分化したさまざまな細胞を ㉝ させて多能性を持つ幹細胞の状態に戻す現象を ㉞ と呼ぶ。」

〔語句： *NANOG*、*GLIS1*、*SOX2*、*LIN28*、*OCT3/4*、*c-MYC*、*n-MYC*、*KLF4*、
RNA 結合因子、転写因子、転写抑制因子、がん遺伝子、がん抑制遺伝子、
再プログラム化、活性化、再分化、脱分化、未分化

- (c) 脊椎動物の細胞が分裂するとき、DNA のメチル化パターンは母細胞から娘細胞に正確に受け継がれる。この重要な機能を担うタンパク質の名称を一つ示せ。
- (d) DNA のメチル化と遺伝子の発現との関係について、次の語句を全て用いて2行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

〔語句： タンパク質結合、プロモーター〕

(2) 下線部②について、以下の問いに答えよ。

(a) 遺伝子発現調節に関わる五つの段階を以下に示した。これらをセントラルドグマに沿った順番に並べ替えよ。

[mRNA 輸送調節、タンパク質活性調節、転写調節、RNA プロセッシング調節、翻訳調節]

(b) (a)に示した五つの段階のうち、転写調節は他と比べて異なる特徴を持つが、その利点を簡潔に説明せよ。

(3) 下線部③について、以下の問いに答えよ。

(a) 転写後の遺伝子の発現の調節に関わる機構の一つとして、低分子の非翻訳 RNA が遺伝子の発現を抑制する現象が知られている。この現象を何と呼ぶか示せ。

(b) (a)の作用機序について、次の語句を全て用いて 3 行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

[語句： 二本鎖 RNA、一本鎖 RNA、標的 mRNA、miRNA]

(4) 下線部④について、以下の問いに答えよ。

(a) この「プロモーターから遠く離れた塩基配列に結合した多数の遺伝子調節タンパク質による遺伝子の転写調節」はどのような仕組みで行われるか。次の語句を用いて 2 行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

[語句： ループ]

(b) 遺伝子調節タンパク質の DNA 結合ドメインは、その構造に基づいていくつかのモチーフに分類される。代表的なモチーフを四つ示せ。

(c) 遺伝子調節タンパク質は二量体を形成して DNA と結合することが多いが、これにはどのような利点があるか、2 行程度で説明せよ。

(5) 下線部⑤について、アクチベーター及びリプレッサーが結合する DNA 配列を何と呼ぶか、それぞれ示せ。

- (6) 下線部⑥について、真核生物のプロモーターには、転写基本因子の結合を促す配列が含まれる。以下の表中の配列名(㉔)、及び転写基本因子(㉕、㉖、㉗)に当てはまる最も妥当なものを次の語句から選び出して示せ。ただし、同じ語句は何度でも用いることができるものとする。なお、N は任意のヌクレオチドを表し、斜線(/)はその位置にどちらかのヌクレオチドが同じ頻度で出現することを意味する。

位置	配列名	コンセンサス配列	転写基本因子
−35	BRE	G/C G/C G/A C G C C	TFIIB
−30	㉔	T A T A A/T A A/T	㉕
転写開始部位	INR	C/T C/T A N T/A C/T C/T	㉖
+30	DPE	A/G G A/T C G T G	㉗

[語句： CTD、TATA、TBP、TFIIB、TFIID、TFIIH]

- (7) 下線部⑦について、以下の問いに答えよ。
- (a) 真核生物に存在する RNA ポリメラーゼの名称を全て示せ。
- (b) (a)のうち、mRNA 及び miRNA 遺伝子の転写を行う RNA ポリメラーゼの名称をそれぞれ示せ。
- (c) 下図は、二本鎖 DNA に結合した RNA ポリメラーゼが下図中の矢印のように右から左へ移動することを示している。高等真核生物と異なり、原核生物は RNA ポリメラーゼが直接プロモーターを認識して RNA の合成を行うが、二本鎖 DNA のどちらか一方の鎖しか転写できない。その理由を簡潔に説明するとともに、下図の DNA 配列から転写される RNA 配列を示せ。



II. 生物工学に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「生物工学は、生命科学と工学の融合によって成り立っており、生命現象の理解を基盤として、①遺伝子工学、②細胞工学、③発生工学などの技術を駆使することで、目的に応じた物質の生産や機能改変を可能とする学問である。近年、④ゲノム編集技術や遺伝子改変技術を用いた療法(遺伝子治療)は、従来の治療法では困難であった疾患に対して、根本的な治療を可能にする革新的な医療技術として応用されている。上述のように、生物工学は複数の技術分野が連携し、生命科学の理解を深めるとともに、社会課題の解決に貢献する強力なツールとなっている。」

(1) 下線部①について、以下の問いに答えよ。

(a) 次の文章の㉑～㉕に適切な人名及び語句を入れよ。

「遺伝子工学の歴史は、1866年に㉑が遺伝の法則を発見したことに始まる。1953年に、㉒とクリックがDNAの二重らせん構造を明らかにし、1972年にボイヤーとコーエンが遺伝子組換え技術確立した。2000年代は、ゲノム時代の幕開けとされ、㉓という機器の登場により、DNA解析が高速・低コストで可能となった。2010年代には、シャルパンティエと㉔によりCRISPR-Cas9技術が開発され、ノーベル化学賞を受賞した。」

(b) 1977年にフレデリック・サンガーにより開発されたサンガー法について、次の文章の㉖～㉙に適切な語句を、㉙には塩基配列を入れよ。

「サンガー法の原理を図に示す。サンガー法は、ジデオキシNTPの糖の3位に㉖基がないため、ジデオキシNTPがDNA合成反応の途中で新しいDNA鎖に取り込まれると、その位置でDNA合成反応が㉗することに基いている。DNA合成反応を行う際には、目的とするプライマーDNAを㉘DNAに㉙する必要がある。その後、それぞれddATP、ddCTP、ddGTP、ddTTPを加えた四つの反応系でDNA合成反応を行う。

著作権の関係のため、掲載できません。

各DNA合成産物を電気泳動で長さ順に分離すれば、プライマーの㉚側の位置から順に塩基配列が明らかになる。図の電気泳動の結果から同定される塩基配列は、5'側から書くと㉛となる。」

- (c) Sleeping Beauty トランスポゾン法は、遺伝子導入技術の一種である。その特徴を次の語句を全て用いて説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

〔語句： 魚類由来、トランスポゾン配列、トランスポザーゼ酵素、非ウイルス性〕

- (2) 下線部②について、以下の問いに答えよ。

- (a) 次の文章の㊸～㊺に適切な語句を入れよ。

「細胞培養においては、二次元培養が一般的であったが、現在は細胞が立体的な細胞集合体を形成する ㊸ 培養が可能となった。多孔質膜や水分保持能力の高い ㊹ を利用して形成された細胞・組織構築物は、㊺ あるいはオルガノイドと呼ばれ、二次元培養と比べて細胞同士の相互作用や微小環境が再現されている点で ㊻ に近い優れた機能を有している。近年、医学分野では、人工多能性幹(iPS)細胞やオルガノイドの作製により、特定の疾患を模倣した疾患モデルや失われた機能を回復させる治療法である ㊼ 医療への応用が加速している。」

- (b) (a)の下線部について、オルガノイドの特徴を次の語句を全て用いて3行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

〔語句： 幹細胞、自己組織化、特定の臓器〕

- (3) 下線部③について、以下の問いに答えよ。

- (a) 次の図及び文章は、体細胞クローン技術の工程の概要である。図及び文章の㉮～㉺に当てはまる最も妥当なものを、次の語句から選び出して示せ。ただし、同じ語句は何度でも用いることができるものとする。

著作権の関係のため、掲載できません。

「第二減数分裂中期(MⅡ期)の ㉔ 卵子からマイクロピペットで核を吸引除去する。
 ㉕ 細胞由来の核を、マイクロマニピュレーターを利用して ㉖ 卵子に物理的に注入する。再構築した胚は、 ㉗ 処理や電気刺激により人為的に活性化させることで、 ㉘ 胚としての発生を開始するとともに、核内のエピゲノム情報は卵子中にある未同定の因子・機構によって ㉙ される。 ㉚ 胚を ㉛ させた雌マウスの子宮あるいは卵管に移植することで、 ㉜ 個体として出生してくる。ただし、胚移植に対するクローン産仔の得られる効率は通常 1 ～ 5 % 程度と非常に低い。」

〔語句： 成熟、未成熟、除核、ストロンチウム、メタノール、
 マグネシウム、ドナー、レシピエント、クローン、キメラ、
 モザイク、初期化、不死化、二倍体化、妊娠、偽妊娠〕

- (b) 図中の①～⑦において、遺伝的に等価であるものを全て選んで示せ。
- (4) 下線部④について、以下の問いに答えよ。
- (a) CRISPR-Cas9 は、がんや遺伝性疾患など、幅広い研究分野に応用されているゲノム編集ツールである。CRISPR-Cas9 を用いて、どのように標的 DNA を切断し、ドナー DNA を導入して遺伝子の改変を行うかについて、次の語句を全て用いて 4 行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

〔語句： sgRNA、PAM 配列、相同組換え修復〕

- (b) 遺伝子改変技術を活用した療法には、がん免疫療法が含まれる。現在、臨床応用されている療法の一つに、CAR-T 細胞療法(Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy)がある。この療法について、次の語句を全て用いて 3 行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

〔語句： 患者末梢リンパ球、遺伝子改変技術、CAR 遺伝子、
腫瘍反応性、患者に静脈内投与〕

【No. 14】 応用微生物学に関するⅠ、Ⅱの設問に答えよ。

Ⅰ. ワインの製造に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「ワインはブドウを原料として製造される。原料ブドウにはヨーロッパ系品種である *Vitis* ㉗、北米系品種である *Vitis* ㉘ 及びこれらのハイブリッド品種(交配品種)が利用される。ワインの原料には①酵母が直接資化できる糖分が含まれているため、同じ醸造酒であるビールや日本酒と比べると、その醸造工程はシンプルである。醸造では必要に応じて亜硫酸の添加や②補糖が行われる。

ワインの種類は、色調、発泡性、甘辛等により分類されている。色調の違いでは赤や白、ロゼがあり、甘口ワインも特徴ある製造が行われる。そのうち③貴腐ワインの製造では *Botrytis* ㉙ が感染した貴腐ブドウが使われる。高級赤ワインの製造では④マロラクティック発酵(MLF)と ㉚ がよく行われる。

また、近年、国内のワイン製造者は増加しており、GI 山梨や GI 長野、GI 北海道等の酒類の地理的表示も指定され、産地の集積も進んでいる。世界の産地に目を向けると、有名なワインとして発泡性ワインであるフランスの ㉛ や、酒精強化ワインであるスペインの ㉜ 等が知られている。」

- (1) 文章中の㉗～㉜に当てはまるものを、次の語句から選び出して示せ。ただし、一度使用した語句は再度使用することはできないものとする。

語句：*cerevisiae*、*cereus*、*cinerea*、*concord*、*labrusca*、*lactis*、*listeria*、*vastratrix*、*vinifera*、加温熟成、樽貯蔵、濃縮還元、クリオ・エクストラクション、ゼクト、シャンパーニュ、コニャック、テキーラ、シェリー

- (2) 下線部①について、以下の問いに答えよ。

- (a) 発酵と腐敗の違いについて、3行程度で説明せよ。
- (b) 微生物は糖質や溶存酸素等の影響を受け、その代謝を変える。次の(イ)と(ロ)の場合、微生物や培地の成分などは培養経過中どのような状態になるか、それぞれ2行程度で説明せよ。
- (イ) 酸素が十分存在し、かつグルコース濃度が高い状態から回分培養を始めた場合の出芽酵母
- (ロ) 好気条件でグルコース濃度が低い状態から流加培養を始め、生育速度に合わせ培地を追加添加する場合の出芽酵母
- (c) 出芽酵母と *Zymomonas* 細菌によるアルコール発酵では、最終生産物のエタノールは同じであるが、代謝はそれぞれ異なる。それらの代謝の違いについて、次の語句を全て用いて6行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

〔語句：グルコース1分子、ATP、ピルビン酸、グリセルアルデヒド3-リン酸〕

- (d) 酒類製造以外にエタノールを製造する産業の例としてバイオエタノール製造が挙げられる。古紙や間伐材を原料として出芽酵母を用いて効率的にバイオエタノールを生産する方法を、次の語句を全て用いて説明せよ。なお、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

[語句： ペントース、ヘキソース、リグノセルロース、加水分解]

- (3) 下線部②について、グルコースを 16[w/v] % 濃度で含む果汁 1 L からアルコール濃度 12.5[v/v] % の果実酒をつくりたい。スクロース(ショ糖)で補糖する場合、発酵前の果汁に添加するショ糖の必要量[g]を求めよ。ただし、解答においては導出の過程を示し、計算結果においては小数点以下 2 桁目で四捨五入し、小数点以下 1 桁目まで解答すること。また、エタノールの密度は 0.8 g/mL、分子量は水素 1、炭素 12、酸素 16 とし、計算過程においては、補糖及び発酵等による容量変化はなく、糖分は完全に発酵するものとする。

なお、[w/v] % は溶液 100 mL 中に占めるある物質の質量の百分率、[v/v] % は溶液 100 mL 中に占めるある物質の容量の百分率である。

- (4) 下線部③について、以下についてそれぞれ 2 行程度で説明せよ。

- (a) 貴腐ワインの製造に使用されるブドウの特徴
- (b) 貴腐ワインの製造に使用されるブドウを使ったもろみの発酵が遅い理由

- (5) 下線部④について、以下の問いに答えよ。

- (a) アルコール発酵終了後のワインに MLF を行くと、MLF 中のワインに気泡が見られるほか、MLF 後のワインの酸度が下がる。その理由について、化学反応式を用いて簡潔に説明せよ。
- (b) MLF 実施前のワインの成分を調べたところ、結果は次表のとおりであった。表に示す白ワインと赤ワインのうち、どちらの方が MLF を行いやすいと考えられるか。その理由について、2 行程度で説明せよ。

表 MLF 実施前のワインの成分

ワインの種類	アルコール分[%]	pH	総亜硫酸濃度[ppm]
白ワイン	11.2	3.0	100
赤ワイン	12.0	3.6	5

II. 微生物の培養と変異株の取得に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「微生物の育種と物質生産は、目的とする①微生物の分離、培養及び保存により行われるが、これらは滅菌操作から始まる。ガラス器具や金属製の器具などの滅菌には ㉗ 滅菌が、一般の培地の滅菌には ㉘ 滅菌が、熱による成分の変性がある培地の滅菌には ㉙ 滅菌が用いられる。微生物の培養と物質生産には培養開始時の微生物数が重要となる。②微生物数の計測では顕微鏡観察による計測方法や平板培地と培養を利用した計測方法、検体を順次希釈し、これを混和した液体培地と培養を用いた ㉚ 法による計測方法等が利用される。

また、微生物の培養により様々な食品や医薬品等が製造されている。実験室スケールから工業化レベルまでの培養には、回分培養や③連続培養等が利用される。

なお、目的物質の生産効率を上げるため、④微生物の変異株が利用される。微生物の変異には様々な手法が採られており、⑤温度感受性株や ㉛ の取得、プロトプラストを利用する ㉜ 法があり、遺伝子組換えも利用される。⑥変異株を利用した発酵法による例として5'-イノシン酸の生産が、⑦遺伝子組換えによる酵素生産の例ではチーズ製造に利用されるキモシンがある。」

- (1) 文章中の㉗～㉜に当てはまるものを、次の語句から選び出して示せ。ただし、一度使用した語句は再度使用することはできないものとする。

語句： オートクレーブ、ろ過、放射線、乾熱、低温単時間、最確数(MPN)、リアルタイム PCR、ディスク拡散、細胞融合、集積培養、栄養要求株、ハイブリドーマ、内部標準遺伝子、スフェロプラスト

- (2) 下線部①について、以下の問いに答えよ。

- (a) 微生物保存のための継代培養のメリットとデメリットについて4行程度で説明せよ。
(b) バクテリオファージは大きく分け2種類の性質を持つものがある。スラントから細菌の培養を始め、10 kL スケールにまで拡大して細菌を液体培養する場合、2種類の性質のファージのうち、産業利用上、より問題となるバクテリオファージの種類とその性質及び発生する問題について合わせて3行程度で説明せよ。

- (3) 下線部②について、ある微生物が存在する同一試料を、顕微鏡観察により微生物の数を計測した場合と標準平板培養法を用いてその数を計測した場合とでは結果が異なる。その理由を4行程度で説明せよ。

- (4) 下線部③について、連続培養のメリットとデメリットについて6行程度で説明せよ。

- (5) 下線部④について、形質転換と形質導入の違いについて、次の語句を全て用いて3行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

[語句： ベクター、外来遺伝子]

- (6) 下線部⑤について、温度感受性株の取得はどのような特徴を利用して、どのような機能解析に用いられているか、合わせて3行程度で説明せよ。

(7) 下線部⑥について、以下の問いに答えよ。

次の図はある微生物の一次代謝反応であり、物質 A から物質 E 及び物質 G を生産する代謝を示す。(イ)～(ヘ)は各反応に関わる酵素を示す。

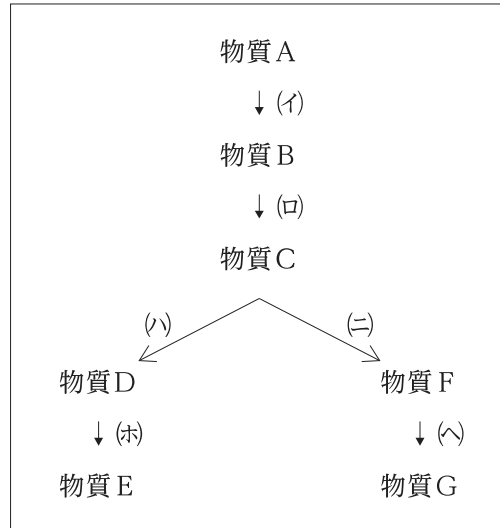


図 ある微生物の一次代謝反応

- (a) 代謝酵素(ハ)と(ヘ)に変異が入り、物質 D と物質 G に対する栄養要求性が発生した。この微生物を培養する際、この微生物の生存に必要な最小限の濃度で物質 E と物質 G を添加すると、どの物質が過剰生産されるか示せ。
- (b) 物質 G が酵素(イ)の化学反応を抑制する性質を示す場合、このような制御を受ける酵素は一般的に何と呼ばれるか示せ。
- (c) 代謝酵素(イ)～(ヘ)に変異がない野生株を培養したところ、物質 A が十分にあるにも関わらず、物質 E と物質 G の影響により物質 E と物質 G の生産量が低下した。考えられる二つの原因を、合わせて 3 行程度で説明せよ。
- (8) 下線部⑦について、大腸菌に、酵母由来の酵素の遺伝子を組み込んだ発現用プラスミドを導入し大量に発現させた場合、酵素としてうまく機能しないことがある。以下の問いに答えよ。
- ただし、当該遺伝子にはイントロンは存在せず、その発現産物は対大腸菌に対して致死的な性質は持たないものとする。
- (a) 酵素としてうまく機能しないと考えられる理由を一つ説明せよ。
- (b) 集めた発現産物に対し、酵素として機能させるにはどのような操作が必要か、その操作を二つ挙げ、それぞれ簡潔に説明せよ。

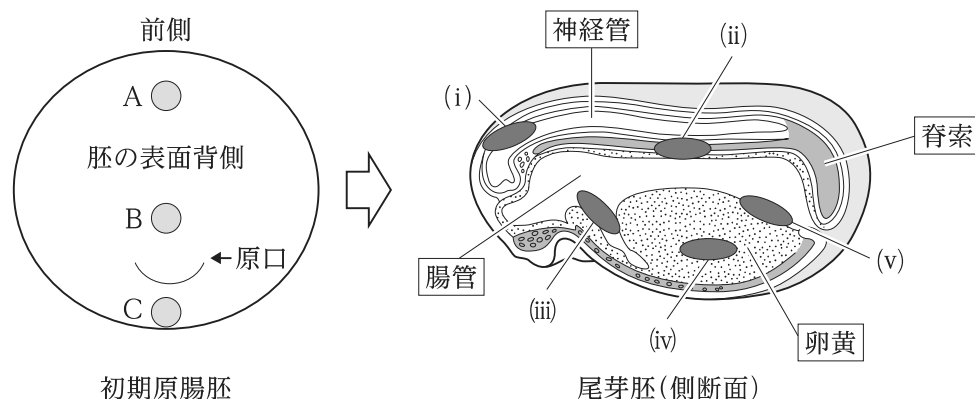
【No. 15】 発生生物学に関する次の文章を読み、以下のⅠ～Ⅳの設問に答えよ。

「1922年にドイツの生物学者 a) フォークト によって、両生類初期胚の各領域が成体でどの組織・臓器に分化するか明らかにされてから、b) 臓器の誘導や分化方法に関わる研究が盛んに行われてきた。これらの研究はヒト医療の基盤となり、米国では2021年に遺伝子改変ブタから得た腎臓のヒトへの移植が成功しており、ちょうど100年後にあたる2022年に米国において、同系統の遺伝子改変ブタの心臓が重症心不全患者へ移植された。既に、ブタ由来コラーゲンを用いたヒトへの角膜移植は実用化され多くの患者を救っており、今後はブタ肝臓や膵臓などのヒトへの臓器移植も計画されている。

今回移植に用いた遺伝子改変ブタは、c) 従来のノックアウト生物作製方法とは異なる新技術を用いて同時に4個のブタ遺伝子をノックアウトしており、さらに6個のヒト遺伝子を追加して、合計10個の遺伝子が改変されたトランスジェニック生物である。d) この遺伝子改変ブタ心臓及び腎臓は、ヒトに移植しても体内において拒絶されずに一定期間正常に機能することが証明された。」

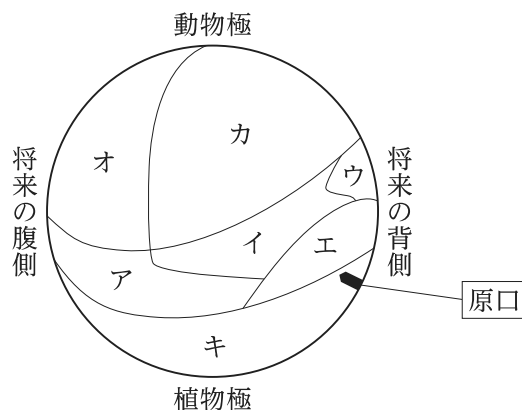
Ⅰ. 下線部 a) について、フォークトが両生類を用いた実験で明らかにしたことを踏まえて、以下の問いに答えよ。

- (1) 初期原腸胚の表面をニール青で染色すると、染色された細胞がどのように移動し分化するか容易に追跡することが可能である。ニール青は細胞に無害な染色試薬で、細胞分裂しても拡散しにくく、分解されず、消えにくい特徴がある。
- (a) このような方法を何と呼ぶか、示せ。
- (b) 図Ⅰで示す初期原腸胚の領域 A、B、C の細胞をニール青で標識して発生を進めると、尾芽胚ではどの場所(i)～(v)が標識されるか、それぞれ示せ。ただし、初期原腸胚(左図)は背面図、尾芽胚(右図)は側断面図である。



図Ⅰ 両生類(カエル)の胚発生

- (2) (1)(a)の方法を用いることによって、図Ⅱに示す初期原腸胚の各領域の細胞がどのように移動して、将来何に分化するか知ることができる。
- (a) 各領域の発生運命を示したものを何と呼ぶか、示せ。
- (b) 腎臓、心臓、角膜、肝臓、膀胱について、図Ⅱに示す両生類胚のどの領域(ア～キ)から分化するか、また、各々の組織においてどの胚葉由来なのかそれぞれ示せ。



図Ⅱ

Ⅱ. 下線部 b) について、組織や臓器を誘導する分子の研究も両生類を用いて盛んに行われてきた。次の実験Ⅰについて、実験Ⅰで得られた結果をまとめた表Ⅰも参考にしながら、以下の問いに答えよ。

「実験Ⅰ：胞胚期の動物極組織(組織片)を切り出し、一定時間培養すると表皮に分化した。そこで、表Ⅰに示すように、適量の分泌性タンパク質(A、B、C)を培養液に加えて同様に培養し、分化した組織を調べた。A、B、Cは胚に存在する分泌性タンパク質であり、Aは組織片の細胞表面に多く存在する。BはAに結合してAの機能を抑制する。Cは植物極側の細胞から分泌され、動物極側の細胞の分化に作用していた。また、 α は核内に存在すると、B及びCをコードする遺伝子の発現を調節する。タンパク質Dは α の機能を阻害する。なお、A～Dは元の培養液には含まれていない。」

表Ⅰ 添加した分泌性タンパク質に依存して分化した特異な組織、及び α の核内局在の有無(－は無添加、＋、＋＋、及び＋＋＋は添加量を意味する。)

分化組織 \ 添加したタンパク質	A	B	C	D	α の核内局在の有無
表皮	－	－	－	－	有
表皮	＋	－	－	－	有
神経(板)	－	＋	－	－	有
脳組織	－	＋	－	＋	無
腎臓	－	－	＋		データ無し
平滑筋	－	－	＋		データ無し
骨格筋	－	－	＋＋		データ無し
脊索	－	－	＋＋＋		データ無し

- (1) 実験 1 で使用した条件と同じ濃度・量で、A と B それぞれを同時に添加した培養液で培養すると、組織片はどのように分化するか、示せ。
- (2) 組織片に形成体を接触させ培養すると、組織片はどのように分化するか、示せ。
- (3) C は胞胚でどのように局在していると考えられるか、2 行以上で詳細に説明せよ。
- (4) B と D を同時に添加した培養液で培養すると、頭部に分化した。 α は組織片の分化にどのように作用していると考えられるか、簡潔に説明せよ。
- (5) A～D として、最も適当と考えられるタンパク質を下から一つずつ選び出し、それぞれ示せ。
[FGF、BMP、WNT、DKK、Chd、Nodal]
- (6) α を示せ。

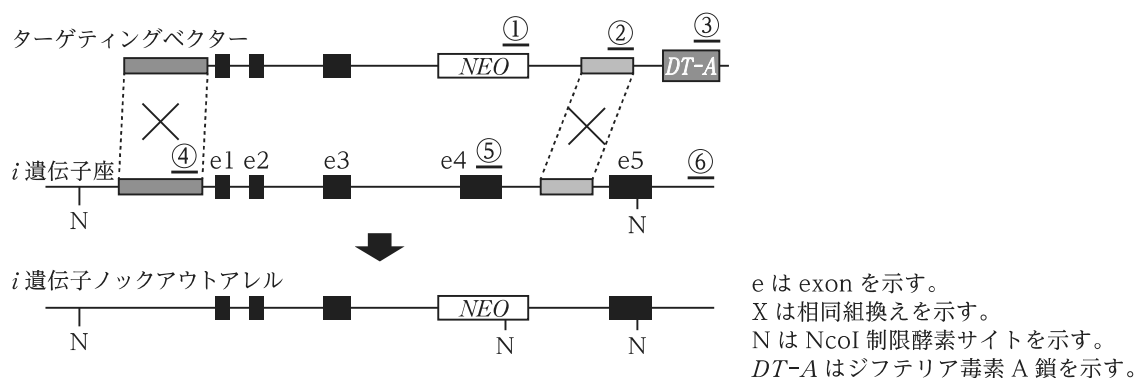
Ⅲ. 下線部 c) について、以下の問いに答えよ。

次ページの実験 2 は、従来の遺伝子工学を用いた *i* 遺伝子のノックアウト($i^{-/-}$)マウスの作製方法の概略(図Ⅲ)である。図Ⅲの手順 1～4 を読み、以下の問いに答えよ。

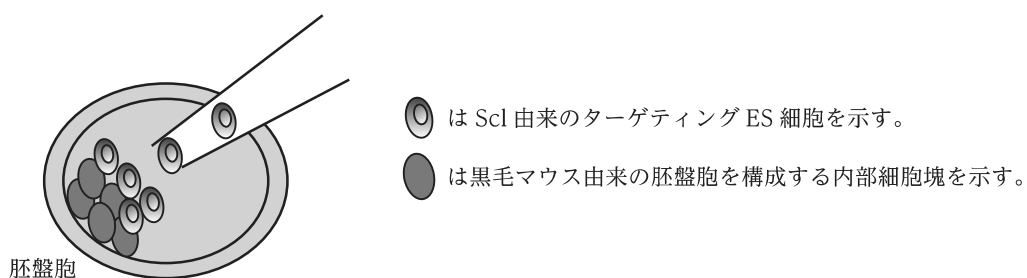
- (1) 手順 2 のようなターゲティングされた胚性幹細胞(ES 細胞)を同定するためには、PCR を用いて簡単に選別する必要がある。手順 1 の①～⑥で示したプライマーを作る位置のうち最も適当なものを二つ示し、その理由を説明せよ。
- (2) *NEO* 遺伝子と *DT-A* 遺伝子を両方挿入したターゲティングベクターを構築する必要性について、4 行程度で説明せよ。
- (3) ヘテロ($i^{+/-}$)マウス、及びノックアウトマウスを得るためには、手順 2 でのキメラ胚でターゲティング ES 細胞がどのような細胞に分化する必要があるか、説明せよ。
- (4) 手順 3 で、このようにキメラマウスと黒色 B6 系統野生型マウスを交配し、ヘテロマウスを作出する工程を何と呼ぶか示し、この工程が必要である理由を 2 行程度で説明せよ。
- (5) 手順 3 で交配するキメラマウスは、黒毛の多いキメラマウス、白毛の多いキメラマウスの、どちらを選ぶのが適当か示し、その理由を 2 行以内で説明せよ。
- (6) 手順 4 において、ヘテロマウス同士を交配したところ、12 匹の仔マウスが生まれたが、ノックアウトマウスは生まれなかったため、胚発生の過程で致死したと考えられる。理論的には、何匹のノックアウトマウスが得られると考えられるか、2 行程度で説明せよ。

実験 2

手順 1：白色純系 Scl マウス細胞由来の ES 細胞を用いて、*i* 遺伝子破壊を行う。*i* 遺伝子座内の特定領域を薬剤耐性 *NEO* 遺伝子で置き換えた遺伝子改変マウスを作製するためのターゲティングベクターをデザインする。



手順 2：Scl 由来ターゲティング ES 細胞を黒色純系 B6 系統マウスの胚盤胞に注入しキメラ胚を作製する。



手順 3：手順 2 で得られたキメラ胚を黒色 B6 系統マウスの子宮に戻すと、白黒混合のキメラマウスが生まれた。このキメラマウスと黒色 B6 系統野生型マウスを交配すると、*i* 遺伝子組換え型マウスと正常な *i* 遺伝子を持つヘテロマウスが生まれた。

キメラマウス X 黒色 B6 系統野生型マウス



ヘテロマウス

手順 4：手順 3 で得られたヘテロマウス同士を交配することで、ノックアウトマウスが得られる。

ヘテロマウス X ヘテロマウス



ノックアウトマウス

図 III

次に、次ページの実験3のように、*NEO* 遺伝子を *LacZ* (β ガラクトシダーゼをコードする) 遺伝子に置き換えた *i* 遺伝子改変マウス **A** を作出した。この *i* 遺伝子改変ヘテロマウスは $i^{LacZ/+}$ マウスと表記される。*LacZ* が挿入されたヘテロマウス及びノックアウトマウスは、*LacZ* の基質である x-gal と反応させると *LacZ* 発現領域は青緑色に染色され、染色像 **A'** が得られた。つまり、*i* 遺伝子の発現領域は *LacZ* 発現領域として可視化でき、心臓より背側の間葉性組織領域に強く発現していることが示された。

また、マウス **B** のように、*LacZ* を *Cre* に置き換えたマウスを作出し、*ROSA26-LacZ* レポーターマウス* **B'** と交配すると、マウス **C** のように *Cre* の発現した細胞でのみ *LacZ* 活性が見受けられる。①このマウスの心臓形態は **A'** とほぼ同様であったが、x-gal で染色すると染色像 **C'** が得られた。

そして、マウス **D** のように *i* 遺伝子座両方に *Cre* が挿入され、かつ、*ROSA26-LacZ* レポーターが両方存在するマウスにおいて、*LacZ* 染色を行ったところ、②染色像 **D'** のような右室形態の消失とともに同領域での *LacZ* 染色が見受けられなくなった。」

補足*：*LacZ* 遺伝子の upstream に *loxP* 配列で挟まれた転写停止シグナル(stop)を含むカセットが挿入されている。このままだと、*LacZ* は発現できないが、*Cre* タンパク質が一度でも存在すると、*loxP* で挟まれた領域は切り出され、*LacZ* が恒常的に発現できるようになる。

- (7) 下線部①に関して、染色像 **A'** と **C'** の結果から、分子生物学的視点から得られる知見を二つ、それぞれ2行程度で説明せよ。
- (8) 下線部②について、染色像 **C'** と **D'** の結果から、*i* 遺伝子の心臓発生過程における役割についてわかることを、2行程度で説明せよ。

IV. 下線部d)について、以下の問いに答えよ。

異種間での移植後数時間内に移植臓器の機能不全が起こる原因の一つとして、 α ガラクトース糖鎖(α Gal)が関与していると考えられている。表Ⅱを参考にしながら、この理由を、以下の語句を全て用いて、4行程度で説明せよ。ただし、解答中の用いた語句に下線を引くこと。

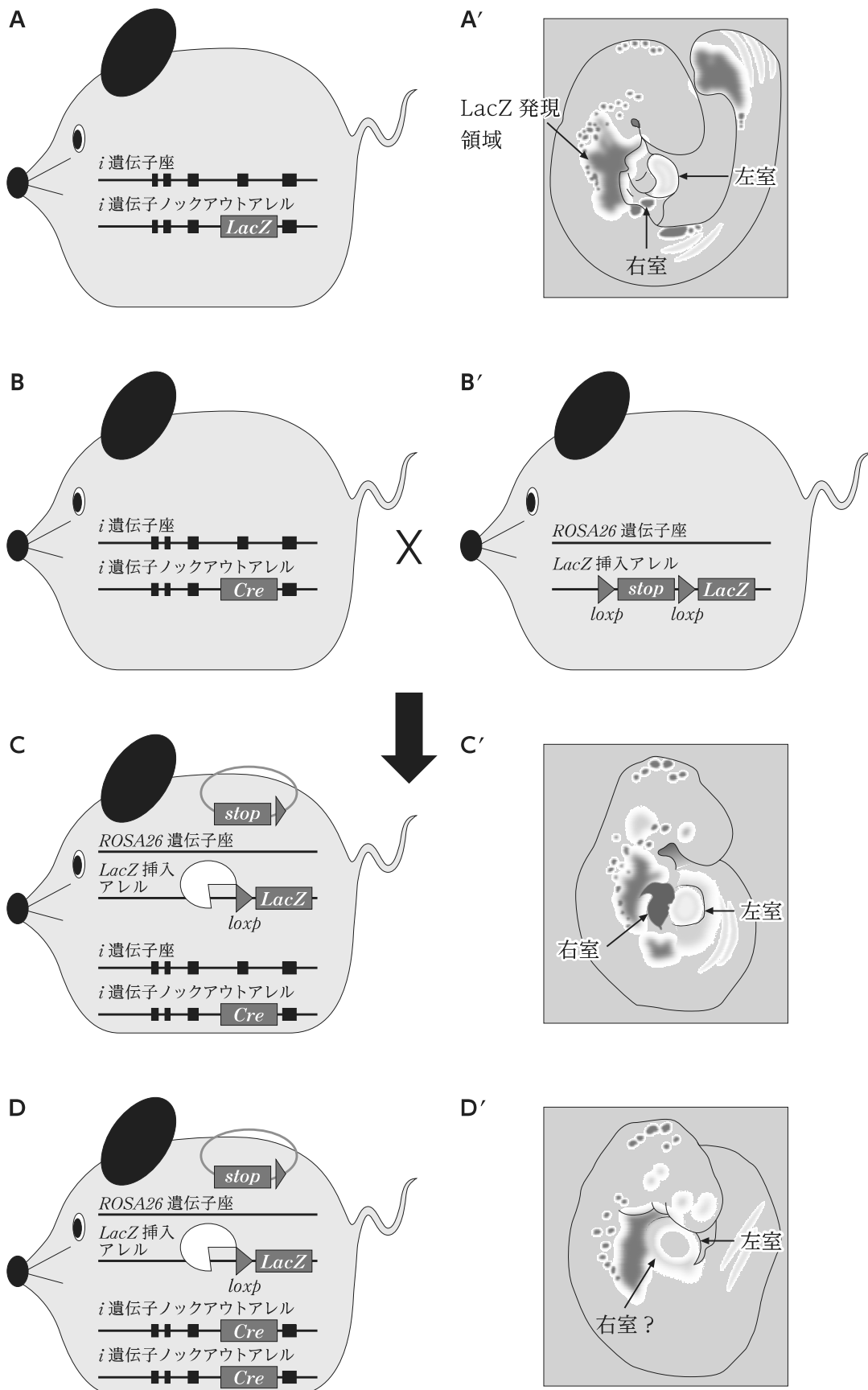
なお、抗 α Gal 自然抗体は種特異性が低く α Gal 抗原に対して強い親和性を示す特徴がある。

[語句： α Gal 抗原、抗 α Gal 自然抗体、抗原抗体反応]

表Ⅱ 様々な脊椎動物体内にて確認されている α Gal 抗原と抗 α Gal 抗体 (通常体内に存在することから抗 α Gal 自然抗体ともいう) との関係性

	α Gal 抗原数/細胞	抗 α Gal 自然抗体
金魚	—	不明
カエル	—	不明
ニワトリ	—	不明
マウス	1.5×10^6	—
ウサギ	7.5×10^6	—
ブタ	1.0×10^7	—
マーモセット	1.2×10^7	—
マカクザル	—	+
チンパンジー	—	+
ヒト	—	+

実験 3



【No. 16】 生理学に関するⅠ、Ⅱの設問に答えよ。

Ⅰ. ヒトの腎臓の構造と機能に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「腎臓は尿生成の過程で老廃物の排泄を行っているだけでなく、生体にとって必要な水分量と電解質バランスを調節している。毛細血管が糸玉状の塊となった ㊦ の周りを ㊧ という袋状の構造がとりまき、濾過された尿を受け止める。㊦ と ㊧ を併せて ㊷ と呼ぶ。㊷ とそれに続く尿細管が尿生成の最小機能単位であり、㊸ と呼ばれる。存在部位により傍皮質 ㊸ と傍髄質 ㊸ とに分けられる。

㊸ は、1 個の腎臓に約 100 万個存在しており、各 ㊸ を通過した濾液は尿細管を經由して集合管に集まる。この濾液を原尿といい、一日約 180 L 産生される。①尿細管や集合管では、原尿から体に必要な溶質を再吸収し、不必要な物質を分泌しており、原尿のうちの約 1 % が尿として排泄される。こうした尿の濃度調節に②髄質の浸透圧が大きく関わる。この形成には傍髄質 ㊸ が特に重要な役割を果たしている。腎臓は排泄器官としての役割だけでなく、体液の水分量や電解質濃度及び③血漿 pH を調節している。更に④造血因子である ㊸ の産生、ビタミン D₃ の活性化、⑤レニン分泌を介した尿量や血圧の調節にも関与している。」

著作権の関係のため、掲載できません。

(1) ㊦～㊸に適切な語句を入れよ。

(2) 下線部①に関する以下の問いに答えよ。

(a) 近位尿細管ではほぼ 100 % 能動的に再吸収されるものを全て選び、その番号を示せ。

1. グルコース 2. Na⁺ 3. K⁺ 4. アミノ酸 5. H⁺ 6. 水

(b) 近位曲尿細管では、一次性能動輸送と二次性能動輸送により水は等張性再吸収される。そのメカニズムについて 5 行程度で説明せよ。ただし、次の語句を全て用い、その箇所の下線を付すこと。

[語句： 一次性能動輸送、二次性能動輸送、水透過性、ATP、電気化学的勾配]

- (3)(a) 下線部②について、腎臓における対向流増幅系と対向流交換系を形成する器官(解剖学的特性)は何か示し、その働きをそれぞれ3行程度で説明せよ。ただし、次の語句を全て用い、その箇所に下線を付すこと。

[語句: ヘンレ係蹄、直血管]

- (b) 尿細管や集合管は、実際は図のように、再吸収や分泌の機構が異なるいくつかのセグメントに分かれており、構成細胞の性状が異なる。例えば、近位曲尿細管とヘンレ係蹄の細い下行脚のどちらでも水の再吸収が行われるが、近位曲尿細管上皮細胞には多くのミトコンドリアが存在するのに対し、ヘンレ係蹄の細い下行脚の上皮細胞にはミトコンドリアはほとんどない。この部位での水の再吸収の大まかな仕組みを、近位尿細管でのそれと対比して簡潔に説明せよ。ただし、次の語句を全て用い、その箇所に下線を付すこと。

[語句: 能動輸送、受動拡散]

- (4) 下線部③に関連する以下の文章を読み、問いに答えよ。

「ヒトの細胞外液 pH は 7.35～7.45 という狭い範囲内に保たれている。しかし、実際には、多くの酸が体内で作られ、体内は酸(H^+)過剰状態である。例えば、好氣的解糖により二酸化炭素(CO_2)が、嫌氣的解糖により乳酸が作られる。 CO_2 はガスとして存在することもできるため ㉔ と呼ばれる。それ以外の酸は気体にならないため ㉕ と呼ばれる。体液の pH を一定に保つ仕組みとして、㉖ ㉗ や ㉘ を肺や腎臓から排泄するシステムや、重炭酸イオン(HCO_3^-)やリン酸イオンの緩衝作用を利用して pH 変化を制御するシステムがある。

また、㉙ の定義によると、酸とは H^+ を放出できる物質、塩基とは H^+ を受け取れる物質であると定義される。以下、体液の pH は ㉚ の定義に基づいて考えることとする。

体液の pH 調節に主に用いられている緩衝系は、 CO_2 と HCO_3^- を軸としたシステムであり、以下の式で表される：

$$pH = \log \frac{1}{k_1 k_2} + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

ここで、 $\log \frac{1}{k_1 k_2}$ は酸解離定数と呼ばれ、体液では 6.1 となる。なお、血中 CO_2 濃度を測定する際は CO_2 分圧(P_{CO_2})として測定される。生理的条件下での CO_2 の溶解係数は 0.03 mmol/mmHg であるので P_{CO_2} を用いて表すと、体液の pH は、

$$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0.03 \times P_{CO_2}}$$

と表すことができる。この式を、㉛ の式と呼ぶ。体液の pH が 7.35 未満に低下した状態をアシデミアといい、アシデミアに至る体の状態をアシドーシスと呼ぶ。同様に、pH が 7.45 を超えた状態をアルカレミアといい、それに至る体の状態をアルカローシスと呼ぶ。」

- (a) ㉔～㉛に適切な語句を入れよ。

- (b) 溶液中においてアンモニア及びアンモニウムイオンは、それぞれ酸又は塩基のどちらとして働くか。電離式とともに示せ。
- (c) 下線部⑥のとおり、体液の pH 調節には肺と腎臓の酸排泄能が重要な役割を果たしており、どちらかの機能が低下した場合、もう片方が代償して恒常性を維持している。ここで、腎機能の低下によるケトン体の蓄積により代謝性アシドーシスが生じ、血液の pH が 7.2 に低下したと仮定する。血液の pH を 7.4 に戻すためには、肺での換気量を何倍にする必要があるか。算出の過程を分かりやすく示したうえで、以下の選択肢から、最も妥当なものを示せ。なお、健常時における P_{CO_2} は 40 mmHg とし、重炭酸緩衝系以外の緩衝系の影響はないものとする。必要であれば次の近似値を用いてもよい： $\log 2 = 0.301$, $\log 3 = 0.477$ 。
- [選択肢： 1.6、 2.0、 2.6、 3.0、 4.7]
- (5) 下線部④について、低酸素条件下にて ㊦ の発現を誘導する hypoxia-inducible factor(HIF)-1 は、通常酸素分圧下、「ある酵素」により修飾され、ポリユビキチン化を経て分解される。「ある酵素」の名称を示せ。
- (6) 下線部⑤に関する以下の問いに答えよ。
- (a) レニンを分泌する細胞名を示せ。
- (b) 尿量が低下すると(6)(a)の細胞からレニンが分泌され尿量が是正される。尿量の低下を感知する機構と、尿量調節におけるレニンの働きについて、尿量が低下している場合を例に挙げ、5 行程度で簡潔に説明せよ。ただし、次の語句を全て用い、その箇所に下線を付すこと。
- [語句： 糸球体濾過量、遠位尿細管、NaCl]

II. 血清カリウム値異常に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「24 歳男性。大学院生。平日は研究室にこもって研究に没頭しているが、月に何度か、研究室の仲間とテニスをしてリフレッシュしている。ある土曜日、①丸 1 日テニスを楽しんだ後、皆で大学近くの定食屋で夕食をとった。運動をして空腹だったことと、ご飯のおかわりが無料であったことから、②白米を茶碗 3 杯食べ、帰宅した。次の日の朝に目を覚ますと足に力が入らず、救急車を呼んだところ緊急入院することとなった。思い返すと、深夜まで研究をして夜食を食べた後、寝ていて足の筋肉が痛んだり、力が入りにくくなったことがしばしばあった。

採血し、血清カリウム(K^+)濃度を測定したところ、 2.45 mEq/L (基準値： $3.6 \sim 4.8 \text{ mEq/L}$)であった。また、腱反射が低下していた。意識は清明で、会話は普通に行えた。さらに詳しく検査をしたところ周期性四肢麻痺と診断され、さらに男性には甲状腺機能亢進がみられることも分かった。

周期性四肢麻痺とは、血清 K^+ 値の異常などが原因で、周期性・発作性に四肢の弛緩性麻痺(脱力)が起こる疾患である。遺伝性の他に二次性のものがあり、我が国では③甲状腺機能亢進症に続く二次的のものが最も多い。」

(参考：細胞内外のカリウム分布を変化させる要因)

K^+ を細胞内に移動させる要因	K^+ を細胞外に移動させる要因
・アルドステロン	・アルドステロン欠乏
・インスリン	・インスリン欠乏
・アドレナリン β 受容体刺激	・アドレナリン β 受容体遮断
・アルカローシス	・アシドーシス
	・激しい運動
	・細胞溶解
	・細胞外液浸透圧の上昇

- (1) 健常時において、細胞内外で Na^+ 及び K^+ 濃度差が生じる理由について、2 行程度で説明せよ。
- (2) 血清 K^+ 濃度の変化は、骨格筋細胞のような興奮性細胞において静止膜電位にどのような影響を与えるか。5 行以内で説明せよ。
- (3) 下線部①や②のように、過度な運動をしたり、炭水化物を大量に摂取したりすると周期性四肢麻痺が生じやすくなる理由について、 K^+ 動態の変化とそれがもたらす結果を中心にそれぞれ 2 行程度で説明せよ。
- (4) 下線部③のように、甲状腺機能が亢進していると周期性四肢麻痺が生じやすい理由について、簡潔に説明せよ。

- (5) 本症例のように血清 K^+ 濃度が低下した場合だけでなく、とくに電位依存性 Na^+ チャンネルにある種の変異がある場合は高カリウム血症下においても周期性四肢麻痺が発現することがある(高カリウム性周期性四肢麻痺)。高カリウム性周期性四肢麻痺の発症メカニズムについて、3行程度で説明せよ。

【No. 17】 細胞生物学(形態学)に関するⅠ、Ⅱ、Ⅲの設問に答えよ。

Ⅰ. タンパク質構造異常に起因する疾患に関する以下の文章を読み、次の問いに答えよ。

(1) 下線部①～⑧の記述について、正しい記述を二つ挙げ、番号を示せ。また、誤った記述については誤りの箇所を明確に示し、訂正せよ。誤りは一つの記述につき一箇所とは限らない。

ただし、下線部①～⑧以外の文章や図には誤りはないものとする。

(2) 二重下線部(a)～(d)に関して、以下の問いに答えよ。

(a) 1950年代に行われた、二重下線部(a)を証明したアンフィンゼンの実験を3行程度で説明せよ。

(b) 対照レーンを具体的に挙げながら、二重下線部(b)のように解釈されることを3行程度で説明せよ。

(c) ニューロンの構造あるいは機能上の特徴から、不溶性沈着物が蓄積しやすくなる細胞分子学的な具体的機序をタンパク質品質管理(PQC)と関連付けて3行程度で説明せよ。

(d) エネルギー依存性が高くなるようなニューロンの細胞活動の例を3例以上示し、それぞれ説明せよ。

タンパク質は正確な高次構造を形成することではじめて本来の機能を発揮する。(a)その正しい高次構造は、一次構造(アミノ酸配列)により決められていることが基本であり、そのことをもって、タンパク質の機能の根源は一次構造に規定されていると言える。そして、遺伝子の変異等でアミノ酸配列に異常が生じることによってタンパク質機能が変化し、様々な疾患や個体差が引き起こされることはよく知られている事象である。

一方で、機能不全は一次構造の変異由来だけでなく、折りたたみ(フォールディング)構造や翻訳後修飾にエラーが生じることによって異常な立体構造をとりやすくなり、凝集や沈着をすることでも引き起こされる。さらに、このようなタンパク質の構造異常は、単にそのタンパク質が担っていた機能の低下にとどまらない。多くの場合、①構造異常を起こして沈着したタンパク質は細胞内外で分解されやすく、分解物そのものが細胞機能障害や細胞死を誘発する原因となる。

アルツハイマー病、プリオン病、パーキンソン病は、典型的なタンパク質の高次構造の異常が引き起こす疾患である。いずれも、②本来機能している正常タンパク質がそれぞれの原因で α ヘリックス構造が増加するために不溶化凝集化し、それらが蓄積することでニューロンへの障害が引き起こされ、脳機能の障害として発症する。

この中でも、プリオン病は、異常タンパク質が感染性を持っていて、他の細胞のみならず、別の個体／別の種にわたって感染伝播していくことが広く知られている。同様にパーキンソン病で蓄積される異常 α -シヌクレイン(α -syn)も、同様の伝播が起こることが見出されている。

著作権の関係のため、掲載できません。

左図は、マウス海馬初代培養ニューロンに、PBS(リン酸緩衝塩溶液：対照試料)又はヒト異常 α -syn(PreFoldFibrils：PFF)を添加し、2週間培養後に細胞成分から1%非イオン性界面活性剤(TX-100)で可溶性タンパク質を抽出、その後、残った不溶性成分をさらに2%ドデシル硫酸ナトリウムイオン性界面

活性剤(SDS)で抽出したものを、それぞれ、抗ヒト/マウス α -syn 抗体、抗マウス特異 α -syn 抗体でウェスタン染色したもの(それぞれパネル上段と下段)である。③この実験系では、凝集体は SDS 画分に回収され、各レーンを比較することで α -syn の不溶化の程度を見積もることができる。この結果から、異常 α -syn には伝播性があることがわかる。(ただし、抗マウス特異抗体の特異性は、 α -syn hWTpffs レーンにバンドが出ないことで示されているとする。また、レーンラベル末尾の「1」と「2」は別々の2回の実験であることを意味する。)

また、アルツハイマー病でも、アミロイド β の蓄積がタウの繊維化を誘導すること、プリオン同様に伝播することも報告されている。実験としては、外因性のタウフィブリルを培養細胞に加えると、可溶性タウがリン酸化され不溶性の凝集体を形成する。このように、アルツハイマー病、プリオン病、パーキンソン病を引き起こす④これらの三つの原因タンパク質で構造異常の伝播性が示されていて、いずれの疾患も感染症と位置付けられている。

構造異常タンパク質の蓄積はどのような細胞でも起こりうる現象ではあるが、とりわけニューロンでは細胞損傷につながる規模の蓄積が起こりやすいと考えられている。その理由について、⑤神経活動の維持には高い代謝活性が必要で、細胞分裂の活性が高く、そのために極めて短寿命であることなどが考えられる。また、ニューロンは構造的にも特殊であるために、(c)PQC が全域で均等に機能することは難しく、局所的な異常タンパク質蓄積や障害が起こりやすい。さらに、ニューロンは代謝老廃物や異常タンパク質の処理を自律的に完結できず、⑥周囲のナースセルやミクログリアのサポートに依存している。これらのサポートが低下することによっても、凝集タンパク質の除去が滞り、蓄積が加速する。

沈着物による細胞毒性には共通メカニズムがあると考えられる。異常構造をとったタンパク質は、細胞内外で様々な毒性を示し、その作用は単一の機序に限らず、多方面に及ぶ。まず凝集体は様々な細胞小器官を障害する。ミトコンドリアではATP産生が低下し、(d)神経細胞のような高エネルギー依存性の細胞では深刻な代謝障害が生じる。また、小胞体における異常タンパク質の蓄積は小胞体ストレス応答(unfolded protein response：UPR)を活性化させる。細胞膜では、イオンや低分子の透過性を異常化させる。⑦これにより K^+ イオンの恒常性が破綻し、細胞

内に過剰な K^+ が流入することで、細胞骨格の分解やアポトーシス促進などの二次的障害を引き起こすような機序もありうる。タウのような微小管への結合による物理的障害では、軸索輸送を阻害する。これら一次的な細胞内障害を原因に、炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β など)や活性酸素を放出する。このように、異常タンパク質の毒性は単なる物理的蓄積の結果ではなく、エネルギー代謝、タンパク質品質管理、膜透過性、シグナリング、細胞骨格輸送、炎症反応といった多層的経路を介して細胞に負荷を与える。

神経変性疾患の進行と沈着タンパク質の毒性による細胞死との関係は、進行の段階に応じて変化する。初期にはミトコンドリア機能の軽度障害や小胞体ストレス、イオン恒常性の一時的破綻などが起こるが、⑧ユビキチン・プロテアソーム系やオートファジーなどの PQC のリカバリー機構が働くことにより、細胞はまだ生存できている。この段階では症状はほぼなく、機能低下も可逆的である。進行すると PQC が飽和し、異常タンパク質の凝集体が細胞内輸送やシナプス機能を阻害する。局所ネットワークの情報処理能力が低下し、臨床的な前兆が現れ始めるが、画像診断ではまだ捉えにくい。最終段階ではアポトーシスやネクローシスに至り、MRI や PET で脳萎縮などの構造変化が可視化されるが、この時点になると根治は困難である。現行の診断は構造的変化を捉えるもので、進行後の発見になりやすい。理想は可溶性オリゴマーやシナプス機能低下、リカバリー機構の負荷を分子レベルで検出する早期診断であり、「毒性が始まった瞬間」を捉えることが診断・治療開発の鍵となるだろう。

II. 小腸に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「ヒトの小腸は①胃の噴門に接続して始まる長い消化管で、食物の消化と栄養の吸収の大部分がここで行われる。小腸壁は、粘膜、筋層、漿膜の3層からなり、粘膜の表面には多数の横に走ったひだがある。②この半月ひだと粘膜の表面には腸絨毛と呼ばれる長さ1 mmほどの細かい指状の突起物が多数突き出ている。腸絨毛の円柱上皮細胞の表面には、長さ1 μ mの微絨毛が多数あり、刷子縁という構造を作っている。

上皮細胞は腸陰窩(クリプト)の底部に存在する⑦体性幹細胞の活発な分裂で新生し、その後、成熟しながら腸絨毛の頂上に向かって移動し、頂上で腸管内に剥離する。そのため、③小腸の上皮細胞の寿命は短く、上皮全体が3～5日で新しく置き換わる。上皮で覆われた腸絨毛の内部には、毛細リンパ管である中心リンパ管と毛細血管が分布する。④毛細血管は、上皮から吸収された脂肪や炭水化物分解物を門脈経由で肝臓へと運ぶ。

小腸の筋層は平滑筋で、内層の輪走筋と外層の縦走筋の2層から成る。⑤内層と外層の筋層間にはマイスナー神経叢が存在し、輪走筋と縦走筋の運動を調節している。この2層の筋肉の協調によって腸管の蠕動運動が行われる。」

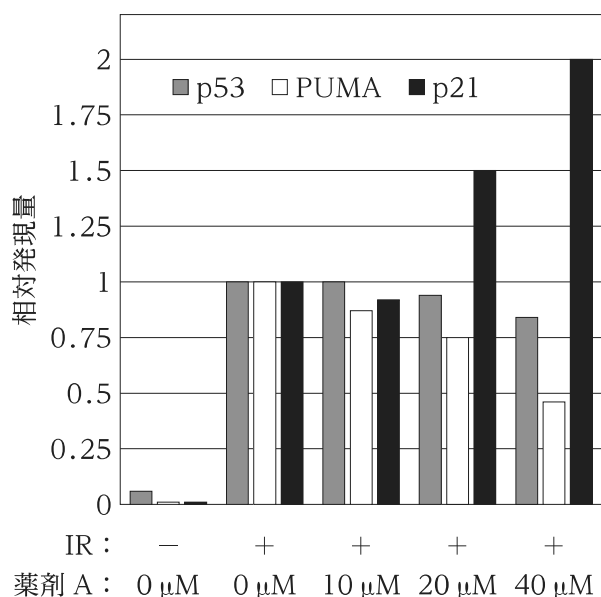
- (1) 下線部①～⑤の正誤を判定し、誤っている場合は誤りの箇所を明確に示し、訂正せよ。
- (2) 二重下線部⑦の体性幹細胞はどのようなものか、その一般的な性質を2～3行程度で説明せよ。

III. 放射線を照射したヒト細胞の応答に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「ヒト細胞に放射線を照射すると、細胞内の水分子や生体分子が、放射線のエネルギーで電離してラジカル化することで、生体構成物質であるDNAやタンパク質に損傷を生成する。放射線で生成するDNA損傷には、DNA塩基損傷やDNA鎖切断などがある。放射線によるDNA塩基損傷としては、㉞ や ㉟ がよく知られている。DNA鎖切断はDNAのポリヌクレオチド鎖に切断が起きる損傷で、片方の鎖だけが切れたDNA1本鎖切断と、両方の鎖が切れたDNA2本鎖切断に分類される。細胞は、これらのDNA損傷をDNA修復機構で修復する。DNA2本鎖切断は、㊱ 又は ㊲ によって修復される。しかし、損傷が重篤な場合などは、修復を行わず、アポトーシスを誘導することで、損傷した細胞が個体に影響することを防ぐ。このようなDNA損傷を起点とする細胞応答には、細胞内情報伝達タンパク質が関与する。」

- (1) 文中の ㉞ 及び ㉟ の空欄に入る、放射線照射が引き起こすDNA塩基損傷を二つ挙げよ。
- (2) 文中の ㊱ 及び ㊲ の空欄に入る、DNA2本鎖切断を修復する機構を二つ挙げ、その特徴をそれぞれ3行程度で説明せよ。

- (3) 薬剤や放射線に対する細胞の分子応答の評価では、④遺伝子から転写された mRNA 量や、翻訳されて発現したタンパク質の定量が行われる。以下の実験では、薬剤 A を異なる濃度であらかじめ投与したヒト培養 T リンパ球細胞(野生型 p53 遺伝子)に放射線(IR)を照射し、6 時間培養後に、細胞に含まれるタンパク質を抽出した。下図は、抽出したタンパク質試料に含まれる⑦p53、PUMA、p21 の各タンパク質の量を定量し、薬剤 A 非投与で照射したときのタンパク質発現量を 1.0 とした相対発現量でプロットしたグラフである。ただし、薬剤 A による各遺伝子の発現誘導は、無視できることが別の実験で確認されている。



- (a) 下線部④に記した、遺伝子から転写された mRNA 量を定量する手法を 2 種類挙げ、それぞれの概略と特徴を 3 行程度で説明せよ。
- (b) 下線部⑦の三つのタンパク質の働きについて、それぞれ 3 行以内で説明せよ。
- (c) IR 照射が引き起こした遺伝子の発現変化と、投与した薬剤 A がその発現変化にどのような効果を引き起こしているかをグラフから読み取り、合わせて 2 行程度で説明せよ。
- (d) (c)で説明した薬剤 A による遺伝子の発現変化が、細胞にどのような応答を引き起こすと予想されるか、2 行程度で説明せよ。

- (4) 放射線が個体に照射されると、㊦小腸の機能が低下し、出血や栄養吸収障害などの腸障害が生じる。この腸障害が重度になると、個体死にも繋がる。下図は、(3)と同じ薬剤 A を p53 野生型マウスに腹腔内投与し、骨髄遮蔽して放射線を腹部照射したときの小腸クリプト細胞の生存率を示したものである。

著作権の関係のため、掲載できません。

- (a) 下線部㊦について、その理由を 4 行程度で説明せよ。
- (b) 放射線を腹部照射したマウスにおいて、薬剤 A 投与の有無によりクリプト細胞の生存率に違いが生じた理由を 3 行程度で説明せよ。
- (c) 図に示された結果を踏まえて、薬剤 A が投与されることで、マウスの放射線に対する感受性にどのような変化が生じると考えられるか。理由も含め、3 行程度で説明せよ。

【No. 18】 遺伝学に関するⅠ、Ⅱ、Ⅲの設問に答えよ。

Ⅰ. 倍数性に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「倍数性とは染色体数の増減で、特に基本数の整数倍の場合を正倍数性という。重複するゲノムの数により、二倍体、①三倍体、四倍体などと呼び、倍数性を示す個体を倍数体といい、一般的には二倍体が基準となる。倍数体は植物で非常に多く認められる。A 同一ゲノムが倍加している場合は ㉗ 倍数体、B 異なるゲノムを持つ倍数体を ㉘ 倍数体と呼ぶ。自然条件下での倍数体の原因として、体細胞分裂異常による染色体倍加のほか、減数分裂期に形成される ㉙ との受精が挙げられる。人為的な倍数体作出方法として ㉚ 処理が最も広く用いられている。また、ゲノムを1セットしか持たない個体を半数体(ハプロイド)と呼ぶ。㉛ 処理を施して二倍体にした ㉜ は基礎研究のほか、育種にも用いられる。」

- (1) 下線部①について、「種なしスイカ」が例として挙げられるが、その作出方法を2行程度で説明せよ。
- (2) ㉗～㉜に適切な語句を入れよ。
- (3) 下線部A、下線部Bの作物例をそれぞれ挙げよ。
- (4) ㉗について、四倍体の遺伝子Aに関して、ともにAAaaの遺伝子型を持つ個体同士を交配して得られた後代において、対立遺伝子Aを持たない個体の割合を分数で記せ。ただし、交叉はないものとする。
- (5) ㉚の作用機序について簡潔に説明せよ。
- (6) ㉜の特徴を簡潔に説明せよ。
- (7) ワタのアジア産野生種(*Gossypium arboreum*)とアメリカ産野生種(*G. thurberi*)はそれぞれ13対の染色体を持つが、両者の種間雑種は不稔である。また、アメリカ産のワタ栽培種(*G. hirsutum*)の染色体は26対で完全な稔性がある。*G. arboreum*と*G. hirsutum*との交雑及び*G. thurberi*と*G. hirsutum*の交雑から得た雑種の減数分裂では、13個の二価染色体と対合相手のない13本の(一価)染色体が観察される。これらの細胞学的知見から*G. hirsutum*の遺伝学的起源について示唆されることについて5行程度で説明せよ。

Ⅱ. 遺伝子組換え技術に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「遺伝子組換え技術により、クローニングした遺伝子を人為的に細胞に導入して、生物の形質を変えることができるが、植物でも応用されて㉗生命現象の仕組みを解明する研究や、㉘農作物等の育種などでの利用が進められている。また、㉙遺伝子を導入するための手法は対象となる種や導入の目的などに応じて様々なものがある。」

- (1) 下線部㉗について、遺伝子組換え技術を用いて遺伝子の機能を解明するために行われる「逆遺伝学」と呼ばれる研究手法はどのようなものか、従来の遺伝学的手法と比較しながら説明せよ。

- (2) 下線部④について、遺伝子組換え技術を用いた育種法が従来の育種法に比べて有利である点について説明せよ。
- (3) 下線部④について、どのような遺伝子組換え品種が実際に作出されているか、2種の作物について作物名を示し、目的とした形質をそれぞれ説明せよ。
- (4) 下線部⑤について、植物で主に用いられる手法を二つ挙げ、それぞれ簡潔に説明せよ。
- (5) 下線部⑥について、近年応用の進んでいる「ゲノム編集」の手法と「遺伝子を導入する手法」を比較しながら簡潔に説明せよ。

Ⅲ. 遺伝子の機能と進化に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「小腸で発現しているラクターゼは、乳汁中のラクトースを単糖にまで分解する酵素である。ヒトの成人では、個人によって小腸でのラクターゼの発現量に大きな違いがあり、発現量の低い成人は小腸でラクトースを分解・吸収できない。この形質は常染色体に存在するラクターゼ遺伝子に関係した①一塩基多型(SNP)の遺伝子型によって決定されており、高ラクターゼ発現が、低ラクターゼ発現に対して顕性で遺伝する。

また、この現象には、②ラクターゼ遺伝子の発現調節領域の DNA メチル化が関わっていることが知られている。この成人後も高いラクターゼ発現を維持する形質は、ヨーロッパやアフリカ、南アジアなどの一部の地域のヒトの集団で③自然選択で急激に増加した形質であることが知られている。一方で、東アジアのような地域ではこの形質は殆どみられない。さらに、④この形質は哺乳類全体でみても極めて珍しいということが知られている。」

(1) 下線部①について、以下の問いに答えよ。

- (a) SNP-X は成人の小腸でのラクターゼ発現量を決定している SNP の一つである。あるヒトの集団で高ラクターゼ発現の割合が 91 % だった場合の、この集団における SNP-X のヘテロ接合の遺伝子型頻度のハーディ・ワインベルグ平衡下での予測値を、小数第二位まで求めよ。ただし、導出の過程も示すこと。なお、この集団では SNP-X のみでこの形質が決定されているものとする。
- (b) SNP-X の近傍には、この形質とは無関係かつ SNP-X との間に連鎖不平衡がない SNP-Y が存在する。(1)(a)の集団における SNP-Y の二つの対立遺伝子の数の割合が 60 : 40 である場合の、SNP-X と SNP-Y のハプロタイプで最も数が多いものの頻度を、小数第二位まで求めよ。ただし、導出の過程も示すこと。

- (2) 下線部②について、図 I はラクターゼ遺伝子と近隣に位置する MCM6 遺伝子(MCM6)に含まれる七つのゲノム領域「あ」～「き」について、それぞれに含まれるシトシン塩基のメチル化の程度を、複数の小腸粘膜上皮細胞株で測定し、SNP-X の遺伝子型ごとに比較した結果である。なお、エキソンとイントロンの番号は転写開始点への近さを反映しているが、全てのエキソンとイントロンが示されているわけではない。また、この二つの遺伝子は隣接しているがお互いに重複していない。

著作権の関係のため、掲載できません。

- (a) ラクターゼ遺伝子と MCM6 遺伝子の境界は、どの領域とどの領域の間に存在するか、領域「あ」～「き」の記号を使って簡潔に説明せよ。
- (b) 領域「あ」から転写される RNA 分子の働きに関する次の文章の㉖～㉙に適切な語句を入れよ。
- 「lncRNA は、㉖ と呼ばれる機能的な RNA 分子の一つである。㉗ には、lncRNA よりも低分子で、遺伝子発現の抑制に関わる ㉘ などが含まれている。lncRNA は、ヒトやネズミなどの真獣類では、父親由来と母親由来の X 染色体のどちらかの遺伝子発現を強力に抑制する ㉙ という現象に関わっている。この過程に関わる lncRNA をコードする遺伝子として ㉚ が知られている。㉛ を受けた X 染色体は大部分が ㉜ となり、㉝ と呼ばれる凝集した構造となる。」
- (c) 領域「あ」～「き」のうち、高ラクターゼ発現を維持する形質の決定に関わっている調節領域を含むと考えられるものを二つ示せ。さらに、T 対立遺伝子と C 対立遺伝子のどちらが高ラクターゼ発現と結びついているかについて、その根拠とともに 4 行程度で説明せよ。
- (d) (c)で解答した領域が、実際にラクターゼの発現を制御する調節領域を含んでいるかどうかを確認するためにはどのような実験を行えばよいか、3 行程度で説明せよ。

(3) 下線部③について、以下の問いに答えよ。

- (a) ある集団のある世代における対立遺伝子頻度が p の対立遺伝子が、遺伝的浮動で固定されるまでの世代数の平均値 $t_1(p)$ は以下の式で求めることができる。

$$t_1(p) = -\frac{4N_e}{p}(1-p)\ln(1-p)$$

ただし、 $4N_e$ はその集団の有効集団サイズであり、 $\ln(1-p)$ は $p \ll 1$ のときに、 $\ln(1-p) \approx -p$ と近似できる。

SNP-X の高ラクターゼ発現型対立遺伝子は、およそ 7500 年前に生じた突然変異に由来している。あるヒト集団 Z では、SNP-X の高ラクターゼ発現型対立遺伝子の頻度が 100 % となっている。集団 Z での対立遺伝子頻度が、自然選択の存在を仮定しないと説明できないことを、上の式に基づいて 4 行程度で説明せよ。

なお、集団 Z の世代時間は 30 年、有効集団サイズは 5000 で、それぞれ世代を経ても不変とする。

- (b) 下の図Ⅱは、地域ごとの高ラクターゼ発現の者の頻度(表現型頻度)と、SNP-X の対立遺伝子頻度を表しているが、表現型頻度と対立遺伝子頻度が一致していない地域があることがわかる。この理由を[収斂進化]という語句を用いて 3 行程度で説明せよ。

著作権の関係のため、掲載できません。

- (4) 下線部④について、この形質が哺乳類全体では極めて珍しいことの進化的な理由を 2 行程度で説明せよ。

【No. 19】 生態学に関するⅠ、Ⅱ、Ⅲの設問に答えよ。

Ⅰ. 食物網の中には、表現型可塑性を示す多様な捕食者と被食者が存在することが明らかになってきている。オタマジャクシとサンショウウオ幼生の形態に関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

「サンショウウオ幼生はオタマジャクシを丸飲みにして捕食する。そのため、オタマジャクシの頭の大きさは、サンショウウオ幼生の存在の有無によって異なる可能性がある。また、ヤゴなどの水生昆虫はオタマジャクシやサンショウウオ幼生を捕食するため、オタマジャクシが捕食回避のために尾高を高くする可能性が考えられる。捕食者の存在と被食者の形態変化の関係を明らかにするため、いくつかの実験が行われた。

ただし、捕食者のいない環境では、オタマジャクシの生存率は形態によらないものとする。」

- (1) 表現型可塑性について、遺伝子型と環境条件の关系到注目して説明せよ。
- (2) サンショウウオ幼生の頭幅と捕食されたオタマジャクシの最大頭幅の关系は図Ⅰのようになった。この結果から明らかになることを、3行程度で説明せよ。

著作権の关系のため、掲載できません。

- (3) オタマジャクシの頭が大きい形質を持つ個体を「膨満型」という。また、ヤゴがいる環境では尾高が高い「高尾型」に変化する。基本型・膨満型・高尾型のそれぞれを組み合わせ、2匹一組としてヤゴやサンショウウオ幼生による捕食環境に置き、どちらの個体が捕食されるのかを調べた。生存したオタマジャクシの数をカウントした結果が図Ⅱに示されている。この結果からわかることを、7行程度で説明せよ。

著作権の関係のため、掲載できません。

- (4) サンショウウオ幼生のみが存在する環境で膨満型となったオタマジャクシを、ヤゴのみがいる環境に移した場合の形態変化は、図Ⅲ(a)に示されている。また、逆に、ヤゴのみがいる環境で高尾型となったオタマジャクシを、サンショウウオ幼生のみがいる環境に移した場合の形態変化は、図Ⅲ(b)に示されている。この結果からわかることを、7行程度で説明せよ。

著作権の関係のため、掲載できません。

II. 島や生息地における種多様性の空間パターンに関する次の文章を読み、以下の問いに答えよ。

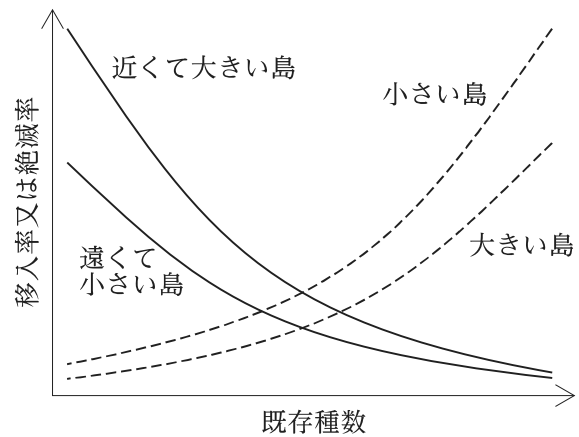
(1) 島嶼生物地理学理論

「右図は、島嶼生物地理学理論に基づく移入率又は絶滅率と、既存種数との関係を模式的に示したものである。図の横軸は島に生息する種数、縦軸は移入率又は絶滅率を表し、実線と点線は移入率又は絶滅率を表す。図には「大きい島」と「小さい島」、「近くて大きい島」と「遠くて小さい島」の四つのケースが描かれている。」

(a) 図を読み取り、二つのケースの平衡種数の違いを 3 行程度で説明せよ。

(b) それぞれのケースにおいて、移入率と絶滅率の曲線の形が異なる理由を、島の大きさと隔離度の観点から 4 行程度で説明せよ。

(c) この理論に基づいて「近くて小さい島」や「遠くて大きい島」の場合にどのような平衡種数が予測されるかを理由とともに 4 行程度で説明せよ。



(2) 種数－面積関係

「生態学では、島や生息地の面積とそこに生息する種数の間に規則的な関係があることが知られている。これを「種数－面積関係」と呼ぶ。面積 A と種数 S の関係は、しばしば次式で表される。

$$S = cA^z$$

ここで、 c は定数、 z はパラメータである。面積が大きくなると種数は増えるが、その増加は単純な比例ではなく通減的であり、 z の値は地域の環境異質性や隔離度によって異なるとされる。」

(a) この関係を対数変換するとどのような式になるかを示し、この式をグラフとして描いた場合にどのような特徴が現れるかを 3 行程度で説明せよ。

(b) 面積が 10 倍になったとき、種数がどのように増加するかを z を用いて示せ。また、 z が大きい場合と小さい場合の生態学的意味を比較して 3 行程度で説明せよ。

(c) 種数－面積関係は、保全生態学において生物多様性の保全計画を立てる際の重要な理論的基盤となっている。この関係が、SLOSS(Single Large Or Several Small reserves) 論争にどのように関係しているかを説明せよ。特に、単一の大規模保護区と複数の小規模保護区のそれぞれの利点・欠点に言及し、保全戦略の考え方を 5 行程度でまとめよ。

Ⅲ. 生態学に関する用語に関する以下の問いに答えよ。

- (1) Nature-based Solutions とは何か。例を含めて、5 行程度で説明せよ。
- (2) 植物の生活史戦略に関する C-S-R モデルについて、5 行程度で説明せよ。
- (3) バイオレメディエーションについて、4 行程度で説明せよ。
- (4) 基本ニッチと実現ニッチについて、それらを比較することでわかることも含めて 6 行程度で説明せよ。

科目別構成の詳細

科 目	出 題 数	問 題 番 号	ペ ー ジ
物理化学	2 題	No. 1, 2	1～4
無機化学	1 題	No. 3	5～6
有機化学	1 題	No. 4	7～10
分析化学	1 題	No. 5	11～14
化学工学	1 題	No. 6	15～17
薬化学	1 題	No. 7	18～21
薬理学	1 題	No. 8	22～23
薬剤学	1 題	No. 9	24～27
食品学	1 題	No. 10	28～29
土壌肥科学・農薬	1 題	No. 11	30～31
生化学	1 題	No. 12	32～36
分子生物学・生物工学	1 題	No. 13	37～42
応用微生物学	1 題	No. 14	43～46
発生生物学	1 題	No. 15	47～52
生理学	1 題	No. 16	53～57
細胞生物学(形態学を含む。)	1 題	No. 17	58～63
遺伝学	1 題	No. 18	64～67
生態学(動物行動学を含む。)	1 題	No. 19	68～71

○ 19 題のうちから任意の 2 題を選んで解答してください。

$\begin{bmatrix} \text{C1} \\ \text{C2} \end{bmatrix}$ —2026—

化学・生物・薬学

専門（記述式）正誤表

ページ	問題番号	細部位置	誤	正
6	No. 3	27～28行目 (Ⅳ(5))	<u>陰</u> イオンが塩化ナトリウム構造における陰イオンと同じ格子を取り、その4配位位置の全てに <u>陽</u> イオンが入っているMX ₂ 型の構造の名称を示せ。	<u>陽</u> イオンが塩化ナトリウム構造における陰イオンと同じ格子を取り、その4配位位置の全てに <u>陰</u> イオンが入っているMX ₂ 型の構造の名称を示せ。
25	No. 9	19～20行目 (Ⅱ(4)の3～4行目)	……カプセル内容量〔cm ³ 〕を求め、 <u>何号カプセルに充填すべきか示せ。</u> ……	……カプセル内容量〔cm ³ 〕を求めよ。……