

2020 年度

甲南大学 大学院 フロンティアサイエンス研究科
生命化学専攻 修士課程 (一般) 入学試験 (1 次) 問題

専門 (180 分)

2019 年 9 月 7 日 実施

注意事項

1. 試験開始の合図があるまで問題用紙を開いてはならない。
2. 問題 1 ~ 12 のうち 5 問を選択して解答せよ。
3. 解答は問題ごとに別の解答用紙に記入せよ。
4. 試験終了後、問題用紙と解答用紙 5 枚を提出せよ。

1 問1～問3のなかから2題を選択して答えよ。

問1. この10年間に4名の日本人がノーベル生理学・医学賞を受賞している。そのうち、山中伸弥、大村智、大隅良典のそれぞれの受賞対象研究について説明せよ。

問2. 大腸菌の遺伝子組換え実験において使用するベクターが備えておくべき性質について、理由と共に詳細に説明せよ。

問3. 近年、ACE阻害薬が心不全の第一選択薬となっている。心不全の病理を説明した上で、ACE阻害薬の薬理メカニズムを説明せよ。なお、ACE阻害薬と類似した薬理メカニズムを持つ心不全治療薬についても言及すること。

2 問1および問2に答えよ。

問1. 下の図は、7回膜貫通型タンパク質を受容体とする、あるシグナル分子が CREB というタンパク質を介して gene A の転写を活性化するまでのシグナル伝達の様子を示したものである。(1) ~ (4) に答えよ。

(1) 図中の (ア) に当てはまる最も適切なシグナル伝達に関わる因子の名称を記せ。

(2) 図中の (イ) に当てはまる最も適切なセカンドメッセンジャーの名称を記せ。また、CRE 配列はそのセカンドメッセンジャーによって活性化される遺伝子上流などで見つかったことから名付けられている。CRE を略さずに記せ。

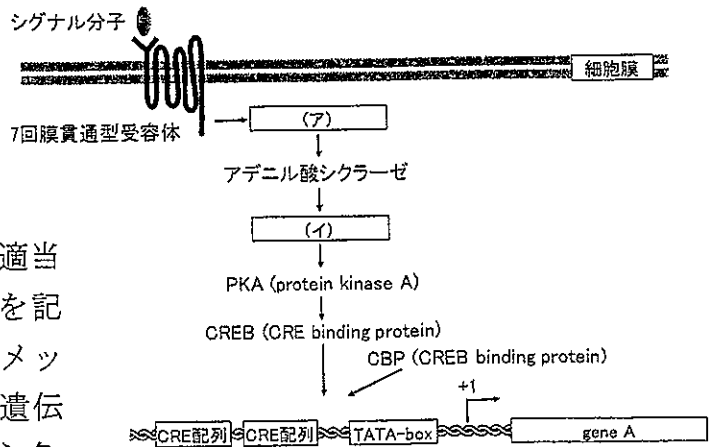


図 CREB を介するシグナル伝達

(3) CREB は、シグナルからの刺激が無い時にも核内で CRE 配列の一部に結合していることが知られている。PKA が CREB を活性化する過程を説明せよ。

(4) gene A が転写活性化されているとき、gene A 上流ではどのようなタンパク質複合体が形成されているか、その概略を図示して説明せよ。

問2. ヒトが持つ抗体分子のうち IgG の分子構造の概略を図示し、多様な異物を認識できるように対応して作られるメカニズムを説明せよ。

3 問1および問2に答えよ。

問1. 次の文を読み、(1)～(3)に答えよ。

2018年ノーベル生理学・医学賞に、日本人研究者である本庶佑氏が選ばれた。本庶氏によるPD-1の発見が、画期的な新しいがん治療薬の開発につながったからである。PD-1は、活性化したT細胞上に発現し、T細胞の免疫応答を負にコントロールする受容体である。T細胞膜上のPD-1が、がん細胞の細胞膜上に発現しているPD-1のリガンド(特定の受容体に特異的に結合する物質)であるPD-L1に結合すると、T細胞はがん細胞を排除できない。抗PD-1抗体薬は、PD-1とPD-L1の結合を阻害するため、T細胞のがん細胞を排除する機能が回復し、抗腫瘍効果を示す。近年、放射線によるDNA損傷はPD-L1の発現を上昇させることが報告され、放射線治療との併用により抗PD-1抗体薬の治療効果の改善が期待されている。

- (1) 下線部①に関して、図中の分子名を全て用いて、DNA損傷刺激によるPD-L1遺伝子の発現誘導機構を説明せよ。
- (2) 下線部①に関して、PD-L1の発現を確認するための実験名称を一つ挙げ、その原理を簡潔に記せ。
- (3) 下線部①に関して、放射線以外にも様々な要因でDNAは損傷される。放射線以外でDNA損傷を誘起する例を一つ挙げよ。また、DNA損傷部位はさまざま機構で修復される。その一例を挙げ、そこで働く酵素を取り上げながら簡潔に説明せよ。

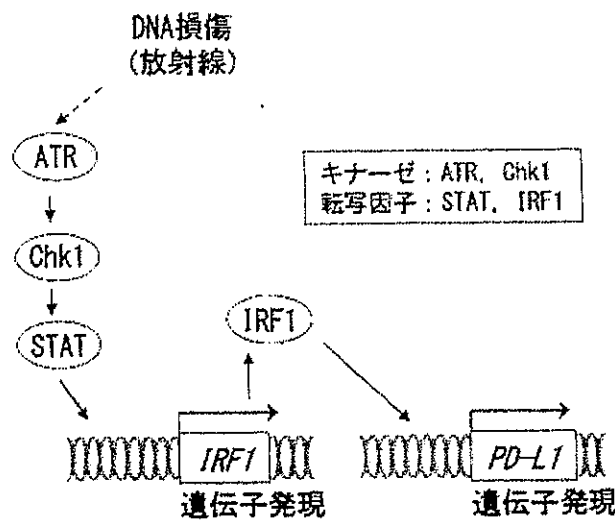


図 DNA損傷刺激によるPD-L1遺伝子の発現誘導機構

問2. ゲノムの多様性を示す指標として、一塩基多型 (SNP) がある。SNPを検出する方法を一つ挙げ、その原理を簡潔に記せ。

4 次の文を読み、問1～問4に答えよ。

セントラルドグマにおける複製には、①様々なタンパク質が関与している。複製起点では、(a) と呼ばれる特定の塩基配列に、(b) が結合することで複製が開始される。大腸菌における(b) は、DnaA と呼ばれるタンパク質である。複製を担う DNA ポリメラーゼは、新生鎖を 5'→3'にのみ伸長できる。そのため、(c) 鎖における複製は連続的となり、②(d) 鎖では不連続的になる。

問1. 文中の (a) ～ (d) に当てはまる最も適した語句を記せ。

問2. 下線部①について、DNA ポリメラーゼ、トポイソメラーゼ、ヘリカーゼ、一本鎖結合タンパク質の複製における役割をそれぞれ述べよ。

問3. 下線部②に関して、(1) および (2) に答えよ。

(1) 不連続的に複製される仕組みについて、次の語句をすべて用いて説明せよ。

【岡崎フラグメント、プライマーゼ、プライマー、ヌクレアーゼ、リガーゼ】

(2) 真核細胞の複製においては末端複製問題が生じるが、原核細胞ではこの問題が生じない。その理由を説明せよ。

問4. DNA とタンパク質の結合反応に伴うエントロピー変化に関して、(1)～(4) に答えよ。

(1) エントロピーの定義を、式を用いて説明せよ。ただし、式に含まれる記号の意味も明記すること。

(2) DNA とタンパク質の結合反応に伴うエントロピー変化の大きさを調べるための実験方法を一つ挙げ、その原理を簡潔に説明せよ。

(3) タンパク質が DNA に結合する反応では、負のエントロピー変化が観測されることが多い。この理由を記せ。

(4) (3) の事実にも関わらず、正のエントロピー変化が観測される反応が存在する。この場合、何が起っていると考えられるかを述べよ。

5 問1～問3に答えよ。

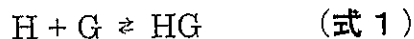
問1. $5.00 \times 10^{-3} \text{ M CaCl}_2$ 25.00 mL と $7.50 \times 10^{-3} \text{ M NaCl}$ 25.00 mL を混合した。

- (1) この混合溶液の各イオンのモル濃度を求めよ。
- (2) この溶液のイオン強度を求めよ。

問2. KCl , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, KNO_3 を含む水溶液の電荷均衡の式を書け。

問3. 次の文を読み、(1)～(3)に答えよ。

Job's プロットは反応に関わる物質の化学量論的關係を明らかにすることができる解析法である。ホスト分子(H)とゲスト分子(G)が1:1で可逆的に結合する場合(式1)のJob's プロットは、以下のように考えることができる。



(式1)の反応の会合定数 K_a は、平衡状態のホスト分子、ゲスト分子、複合体(HG)それぞれのモル濃度、すなわち[H], [G]および[HG]を用いて、 $K_a = (\text{ア})$ と表される。Job's プロットでは、ホストとゲストを合わせた濃度を一定とし(C), モル分率を変えながらホストとゲストを混合して、複合体 HG の濃度を測定する。したがって、ホストのモル分率を x とすると ($0 \leq x \leq 1$), ホストとゲストの初期濃度はそれぞれ xC および (イ) と表され、(ア) は、 x , C , [HG]を用いて(ウ)と書き改められる。この式を展開して[HG]について整理すると二次方程式(エ)が得られ、二次方程式の解の公式から、[HG] = (オ)を得ることができる。[HG]を x について微分すると、 $d[\text{HG}]/dx = (\text{カ})$ であり、 $x = (\text{キ})$ のときに $d[\text{HG}]/dx$ は (ク) となることから、 $x = (\text{キ})$ のときに[HG]は極大値をとることがわかる。

- (1) 下線部の複合体の濃度を測定する方法を、(i) UV-Vis および (ii) $^1\text{H NMR}$ を用いる場合、それぞれについて説明せよ。
- (2) 文中の(ア)～(カ)に当てはまる式を記せ。
- (3) 文中の(キ)および(ク)に当てはまる数値を記せ。

6 問1 および問2 に答えよ。

問1. 代謝に関する次の(1) および(2) に答えよ。

(1) 次の(a)~(i)の代謝に関連する化合物のうちから4つを選び、それぞれについて化学構造を記せ。

- | | | |
|---------------|---------------|---------------|
| (a) ヒスチジン | (b) リボース | (c) アスパラギン酸 |
| (d) カルバモイルリン酸 | (e) オキサロ酢酸 | (f) グリセルアルデヒド |
| (g) クエン酸 | (h) シトシン (塩基) | (i) コハク酸 |

(2) グルコース・アラニン回路について、<>内の語句をすべて用いて説明せよ。

< 肝臓/筋肉/窒素/グルコース/解糖/糖新生/血流 >

問2. ポリエチレン (PE) はエチレンをモノマーとして合成される高分子化合物であり、私たちの身の回りでは、包装用フィルムやレジ袋などに応用されている。一般に、PE はエチレンの塊状フリーラジカル重合で合成する。この方法で得られた PE は分岐構造が多くなり、低密度 PE と呼ばれる。次の(1) ~ (3) に答えよ。

- (1) 低密度 PE の分岐構造が多くなる理由は重合素反応のどれか。素反応名を記せ。
- (2) 直線状に近い構造をもつ PE (高密度 PE) を合成する重合方法がいくつかある。その重合方法に関して、素反応を示して説明せよ。
- (3) 高密度 PE の応用例として、人工股関節が挙げられる。このような人工股関節では、体重などの力学的負荷により PE 部分に大きな力学負荷がかかり、PE が劣化するため、人工股関節を定期的に交換する必要がある。高密度 PE の力学強度を高めるための高分子化学的手法を考え、具体的に説明せよ。なお、他のモノマーとの共重合化、架橋構造の導入など、いかなる高分子化学的手法を用いてもよいものとする。

次の問1～問3に答えよ。

問1 物質の結晶構造について、以下の問いに答えよ。

- (1) 単純正方格子の(001)面と(202)面を図示せよ。
- (2) 粉末状物質のXRDパターンを得たところ、多数のピークが得られた。なぜそのようなパターンが得られたのか、理由を説明せよ。

問2 ある色素Aの波長600 nmにおけるモル吸光係数は $3.0 \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ である。この色素の水溶液を作製し、光路長1 cmのセルで透過スペクトルを測定したところ、波長600 nmにおける透過率が50%であった。この溶液の濃度はいくらか。単位とともに有効数字2桁で記せ(計算の過程も示すこと)。ただし、水溶液は可視光線を散乱しないものとし、 $\log_{10} 2 = 0.30$ とする。

問3 分子軌道について以下の問いに答えよ。

- (1) H_2 分子の分子軌道を図示し、各軌道の名称を答えよ。また、形成された分子軌道の電子雲がどのような状態であるかを模式図を用いて記せ。
- (2) 分子軌道法に基づき He_2 分子の電子状態を図示すると、分子形成前後にてエネルギーに変化が生じない。このことは、原子状態と分子状態にてエネルギー差が全くないことを意味し、 He_2 分子を形成する可能性を示唆するが、通常の場合において He_2 分子は存在できない。この理由を説明せよ。
- (3) O_2 分子は支燃性・常磁性を示すことが知られている。この理由について分子軌道法における O_2 分子の電子状態から説明せよ。

次の問1および問2に答えよ。

問1 半導体および磁性ナノ粒子について、以下の問いに答えよ。

- (1) 細胞を複数の色で染色する場合、半導体ナノ粒子は単一励起多色発光が可能であるという点で有機色素よりも優れている。この単一励起多色発光について、バンド構造を用いて詳しく説明せよ。
- (2) 半導体ナノ粒子はそれ自身よりも大きなバンドギャップを有する他の半導体で被覆されるとその発光効率が向上することがある。その理由について詳しく説明せよ。
- (3) 強磁性体材料をナノサイズ化したときにみられる磁化曲線の変化について図示し、なぜそのような変化が見られる理由について詳しく説明せよ。

問2 発光について以下の問いに答えよ。

- (1) 発光を励起状態の違いにて大別すると二つに分類することができる。それぞれの名称を記すとともに、そのメカニズムおよび特徴について図を用いて説明せよ。
- (2) フランク=コンドンの原理とはどのような原理か、図を用いて説明せよ。
- (3) 所定量の発光物質を溶媒に溶解させ、発光スペクトルを測定した。低濃度域では濃度の増大に伴い発光強度が増大していたが、ある濃度以上では発光強度が減少した。この現象の名称を答えよ。またこのような現象が生じた理由を30字程度で説明せよ。

問1 次の文章の（ア）～（オ）に適切な語句を入れよ。

原子構造を古典的なモデルにて考えると、正の電荷を持つ（ア）の周りを、負の電荷を持つ（イ）が（ウ）を受けて周回運動していると見なすことができる。この古典的なモデルをボーアの原子モデルという。しかし、このモデルは不完全であり、実際の電子の振る舞いを理解するためには物質の二重性を考慮する必要がある。二重性とは、物質が（エ）と（オ）の両方の性質を示す事であり、ド・ブロイは（イ）を原子内のある点に局在する粒としてではなく、（ア）の周囲の定常波として存在していると考えることが必要であるということを示した。

問2 マクロな世界において二重性を考慮する必要はないが、ミクロな世界（光や電子を扱う場合）においては物質の二重性を考慮する必要が生じる。この理由について説明せよ。

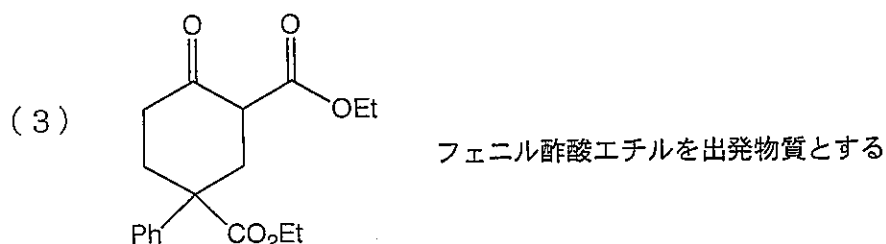
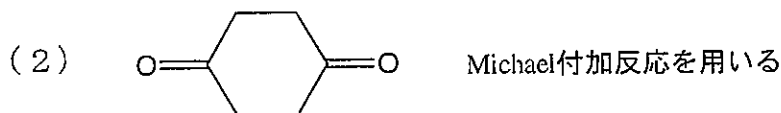
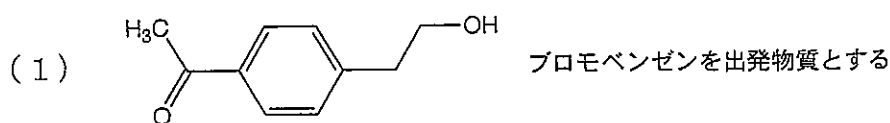
問3 ミクロな世界では、粒子の運動における時間とエネルギーを同時かつ正確に測定することは原理的に不可能であり、片方を確定させれば、もう一方の不確定さが無限大に増す。この原理の名称を答えよ。また、この原理により電子は自身のエネルギーよりも高いポテンシャル中にも存在することができ、そのため電子は特異な現象を示す。この現象について簡単に説明せよ。

10 問1～問2に答えよ。

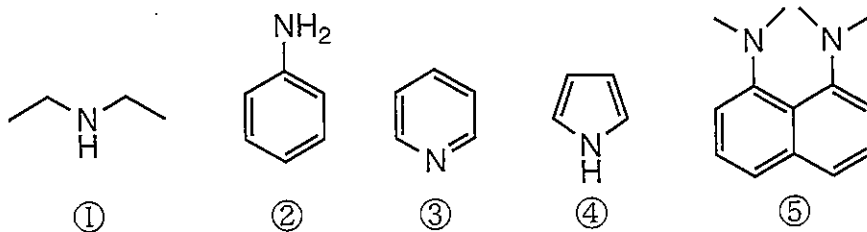
問1. 有機反応の選択性に関して、次の(1)～(4)に答えよ。

- (1) 2-methyl-1-propene に臭化水素を付加させたとき、主として得られる生成物の構造を示せ。
- (2) 少量の過酸化物の存在下で、2-methyl-1-propene に臭化水素を付加させると、(1)で示したものとは異なる化合物が主生成物となる。この反応の反応機構を示せ。
- (3) ケトンとリンイリドの反応によりアルケンを得る Wittig 反応では、用いるイリドが安定イリドの場合は、通常は E 体が主生成物となるのに対し、不安定イリドの場合には Z 体が主生成物となる。この現象について、遷移状態と中間体の安定性に言及しながら説明せよ。
- (4) cyclohexene から立体選択的に Z 体の cyclohexane-1,2-diol および E 体の cyclohexane-1,2-diol を得る方法を示せ。

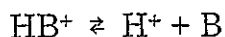
問2. 次の(1)～(3)の化合物を与えられた条件の下で合成する経路を、用いる試薬も含めて示せ。ただし、与えられた条件を満たす限りどのような試薬を用いても良い。



11 以下に示す①～⑤の5つの塩基性化合物について、問1および問2に答えよ。



問1. 塩基性化合物は水溶液中でプロトン (H^+) を受容し、共役酸 (HB^+) となる。以下に示す共役酸の酸解離平衡に関して、以下の設問に答えよ。



- (1) 共役酸の酸解離定数を K_a とし、 pK_a と pH の関係を表した Henderson-Hasselbalch の式を導出せよ。
- (2) ①～⑤の共役酸の pK_a は 0.4, 4.6, 5.3, 10.9, 12.3 である。これら pK_a 値はそれぞれどの化合物のものか示せ。
- (3) ①～⑤の pK_a は構造に含まれる窒素のルイス塩基性に起因するが、これら5つの化合物で大きく異なる。この違いが生じる要因を説明せよ。
- (4) 一般に塩基性が高い化合物 (pK_a が高い化合物) は、求核性も高くなる傾向にあるが、⑤はそのルールから外れる。なぜ、そのルールが適応されないのか、その理由を説明せよ。

問2. ①～⑤の各化合物を利用する化学反応について、以下の設問に答えよ。

- (1) ②のメタ位を臭素化した *m*-ブromoアニリンを合成したい。その合成ルートの一例を示せ。
- (2) ③は、溶媒として用いるとアセチル化反応において触媒的な作用を示すことが知られている。オクタノールの無水酢酸によるアセチル化反応において、③が示す触媒機構を示せ。

12 次の文を読み、問1～問5に答えよ。

Mannich 反応は、アミン、アルデヒド（通常はホルムアルデヒド）、 α -水素原子をもつカルボニル化合物から、 β -アミノカルボニル化合物が得られるワンポット合成法として知られている。その反応経路としては、はじめにアミンとアルデヒドが反応し、生じたイミニウムイオンに対してカルボニル化合物が求核攻撃を行うと考えられている。

問1. 原料としてジメチルアミン、ホルムアルデヒド、アセトンを用い、酸性条件下で行った Mannich 反応に関して（図1）、以下の問いに答えよ。

- (1) ジメチルアミンとホルムアルデヒドからイミニウムイオンが生じる過程の反応経路を、電子の動きを表す矢印曲線を用いて記せ。
- (2) イミニウムイオンとアセトンから生成物が得られる過程の反応経路を、電子の動きを表す矢印曲線を用いて記せ。
- (3) 水素イオンの役割について説明せよ。
- (4) 3つの原料を一斉に混合しても、アミンはアセトンではなく、ホルムアルデヒドと優先的に反応することが期待できる。理由を記せ。

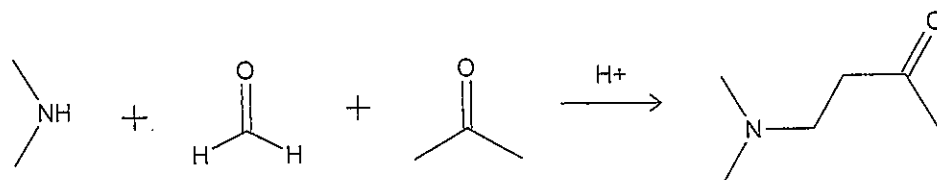


図1. Mannich 反応の例

問2. Mannich 反応は塩基性条件下でも行うことが可能であり、その場合、塩基はカルボニル化合物の α -水素原子を引き抜く働きをする。カルボニル化合物の α -水素原子の酸性度が高い理由を記せ。

問3. 図1の反応を塩基性条件下で行った場合に考えられる副反応を一つ挙げ、その反応経路を電子の動きを表す矢印曲線を用いて記せ。

問4. 抗コリン作用を有するアルカロイド（アトロピン）の前駆体であるトロピノン（図2）は、メチルアミン、スクシンアルデヒド、アセトンジカルボン酸を原料として、Mannich 反応と同様の反応経路を経て合成することが可能である。この反応経路を電子の動きを表す矢印曲線を用いて記せ。

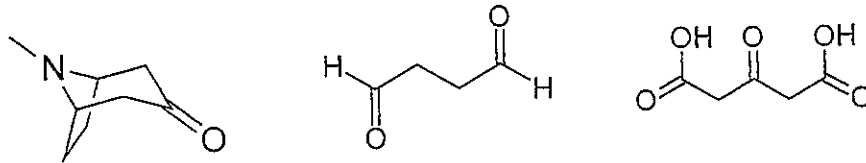


図2. 左からトロピノン，スクシンアルデヒド，アセトンジカルボン酸の構造式

問5. 図2に示された3つの化合物は，赤外吸収スペクトルにおいてどのように区別が可能か，説明せよ。