

令和8年度 京都大学特色入試
解答又は解答例等及び出題意図

《薬学部》
論文試験

- ・一義的な解答例等を示すことが適切でない問題については、出題意図のみを示しており、解答例等を示したとしてもあくまでも1つの解答例であり、これに限りません。
- ・「解答又は解答例等及び出題意図」についての質問および問い合わせには対応いたしません。

問題 I

問 1

【出題意図】

分子生物学の基礎的な理解を踏まえ、タンパク質に対応する核酸配列の多様性について定量的に考察する能力を評価する。

【解答】

ア 1.7×10^{361}

イ 1.1×10^{343}

問 2

【出題意図】

英語で書かれた研究の紹介記事を正確に読解し、研究背景・課題・提案された解決コンセプトを整理して説明する能力を評価する。

【解答例】

Directed evolution とは、Figure 2 にプログラム形式で示されているように、小スケールの変異導入ライブラリの作成-高活性酵素の選択のサイクルを繰り返すことで、全ての可能性を含む巨大なライブラリをあらかじめ作成しなくとも、活性を強化した酵素を作り出せる方法である。

これは、自然界の生物について 1 世代の個体群が巨大なサイズでなくとも、世代を繰り返して変異を蓄積することで実際に進化を達成できていることに対応していると考えられる。

問 3

【出題意図】

英語で書かれた研究の紹介記事の中から、directed evolution の概念の実現に貢献した技術について読解し説明する能力を評価する。

【解答例】

DNA shuffling

Stemmer により導入された DNA 組み換え技術であり、DNA をランダムに断片化し再度アセンブルしたライブラリを作成することで、効率的な変異導入を行う。

error prone PCR

PCR を行う際に、エラーの起こりやすい条件での PCR を行うことで、ライブラリに新たな変異導入を行う。

問 4

【出題意図】

Directed evolution の実例となる研究論文のイントロダクション、図およびその説明文を正確に読解し、研究の実行過程を理解できるかを評価する。

【解答例等】

(1) 160 倍

(2) Figure 3(c) に示されている通り、directed evolution の 1 サイクル目から 3 サイクル目にかけて反応生成物への変換効率が上昇していることから、触媒活性の上昇が確認できる。

(3) 3 サイクルの directed evolution により、酵素中のアミノ酸残基の置換が増加している。Figure 3(e) に示されている通り、酵素中のアミノ酸残基の置換部位は、酵素の立体構造上、酵素内部の一定領域に集中しており、この部位が触媒機構に重要な領域であることが想像される。

問 5

【出題意図】

研究全体の文脈を踏まえ、問題文中で課題としてあげられている点を参考にしつつ、本手法の薬学分野への応用について考察、説明する能力を評価する。

【解答例】

1) 医薬品として用いられるタンパク質について、活性、安定性の向上や、新たな活性を付加することは医薬品開発上重要な課題と考えられる。タンパク質のアミノ酸配列を directed evolution で改変し、標的分子への親和性の高い変異体を選択することにより、作用の強化、改変などを達成できる可能性がある。抗体の親和性の向上(本文中にも記載)、サイトカイン活性の変換などの実例がある。

2) 低分子化合物の医薬品の合成反応効率化も重要な課題と考えられる。資料 2 の論文に見られるように、医薬品の合成反応を効率化する触媒となる酵素を新たに創出することにより合成方法の改善が期待される。

問題 II

問 1

【出題意図】

英語で書かれた学術論文のイントロダクションを正確に読解し、研究背景・課題・提案された解決コンセプトを整理して説明する能力を評価する。

【解答例】

- (A) インスリン治療では、食事や運動などに伴う血糖変動により投与量の調節が難しい。その結果、低血糖を避けるための投与量の抑制が高血糖や合併症のリスクを招くという課題がある。
- (B) NNC2215 は、血糖値に応じて分子内結合状態が可逆的に変化するグルコース応答型インスリン誘導体である。グルコースと結合可能なマクロサイクルおよびグルコシド残基の導入により、低グルコース条件では閉環構造となって活性が抑制され、高グルコース条件では開環して活性が増大するよう設計されている。

問 2

【出題意図】

物質収支および結合平衡の物理化学的原理を踏まえ、それらを数式として定式化し、変数変換や微分を用いて定量的に解析する能力を評価する。

【解答】

ア

$$\frac{(\alpha + r + 1) - \sqrt{(\alpha + r + 1)^2 - 4r}}{2}$$

イ

$$\frac{\Delta H^\circ}{2} \left(1 - \frac{\alpha + r - 1}{\sqrt{(\alpha + r + 1)^2 - 4r}} \right)$$

ウ

$$\frac{\Delta H^\circ}{\alpha + 1}$$

エ

$$-\frac{\Delta H^\circ}{4\sqrt{\alpha}}$$

問 3

【出題意図】

結合定数から標準ギブス自由エネルギー変化を算出する過程を通じて、対数の性質を用いた数値計算を正確に行う力と、得られた結果を熱力学的自発性の観点から解釈する能力を評価する。

【解答例】

複合体形成に関する結合定数から、標準ギブス自由エネルギー変化 ΔG° は約 -5.4 kcal/molと求められ、反応が自発的に進行することが示される。このとき、標準エンタルピー変化 ΔH° が -7.50 kcal/molであることから、ギブス自由エネルギーの関係式 $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$ より、標準エントロピー変化 ΔS° は負であると導かれる。よって、本複合体形成反応はエントロピー的には不利であるが、それを上回る大きな負のエンタルピー変化により自発的に進行する。

問 4

【出題意図】

受容体結合実験で得られた結合曲線の意味を正しく読み取り、競合的阻害という現象を理解したうえで、結合親和性の違いを定性的・定量的に判断する能力を評価する。

【解答例】

インスリンやインスリン誘導体が共存すると、hIR-A の結合部位が占有されることで ^{125}I -insulin の結合は競合的に阻害される。この阻害効果は濃度依存的に増強されるため、 ^{125}I -insulin の結合量が減少し、右下がりの曲線が得られる。

図 3b と 3c を比較すると、ヒトインスリンはインスリンデグルデクよりも低濃度で結合量を大きく減少させることから、hIR-A に対する結合親和性が高いと判断できる。

問 5

【出題意図】

得られた受容体結合データを、NNC2215 の分子設計およびグルコース応答機構という研究の文脈に位置づけ、グルコース濃度依存的な結合能の変化を論理的に解釈できるかを評価する。

【解答例】

NNC2215 は、分子内にマクロサイクルおよびグルコシド残基を有し、グルコース濃度に応じて分子内相互作用が変化するように設計されている。グルコース濃度が上昇すると、マクロサイクルが外部のグルコースと結合することで分子内の閉環構造が解離しやすくなり、インスリン受容体への結合能を有する構造の割合が増す。その結果、グルコース濃度依存的に受容体への結合が促進され、阻害曲線に変化が生じたと考えられる。

問 6

【出題意図】

研究全体の文脈を踏まえ、D-グルコースと L-グルコースの生理機能の違いを利用した動物実験の設計意図を読み取り、血糖変化と分子内グルコース結合効果を切り分けるという検証戦略を理解できるかを評価する。

【解答例】

L-グルコースは生体内で不活性であり、インスリン分泌を促進せず、血中 D-グルコース濃度にも影響を与えない。一方、NNC2215 に導入されたマクロサイクル構造は光学選択性を示さず、L-グルコースとも結合可能である。そのため、L-グルコースを投与することで、血糖値変化を介さずに、グルコース分子の結合そのものが NNC2215 の活性に与える影響を調べることができる。この性質を利用して、研究者は NNC2215 が体内においてもグルコース結合に応答して活性が変化するかを検証しようとした。