

[1] 医療薬学領域

解答例

問 1

コレステロールは主に肝臓でアセチル CoA から多くの反応段階を経て合成される。合成されたコレステロールは LDL に乗せられ全身の細胞に運ばれ、余ったコレステロールは HDL に回収され肝臓に持ち帰られる。コレステロールの大半は肝臓で胆汁酸に変換された後、体外に排出される。

問 2

LDLR 遺伝子、APOB 遺伝子、PCSK9 遺伝子、LDLRAP1 遺伝子など。

問 3

エボロクマブ：PCSK9 に対するモノクローナル抗体であり、PCSK9 の LDL 受容体への結合を阻害する。その結果、LDL 受容体の分解が抑制され、血中 LDL コレステロールの肝細胞内への取込みを増加させる。

問 4

LPL 活性を負に制御する ANGPTL3 阻害薬、アンチセンス ApoC3 阻害薬は治験が進んでいる。また、抗 ANGPTL4 薬および抗 ANGPTL8 薬の開発なども期待される。

[2] 薬学臨床領域問題

解答例

問 1

経口投与後の血漿中非結合形薬物濃度一時間曲線下面積は、血漿中の非結合形の割合を f_B 、血漿中全薬物濃度一時間曲線下面積 (AUC_{oral}) を用いて $f_B \times AUC_{oral} = f_B \times (D \times F_h) / CL_{tot} = f_B \times (D \times F_h) / CL_h$ と表せる。

両薬物とも well-stirred モデルに従うことから、 $CL_h = (Q_h \times f_B \times CL_{h,int}) / (Q_h + f_B \times CL_{h,int})$ となる。

また $F_h = 1 - E_h = 1 - CL_h / Q_h = 1 - (f_B \times CL_{h,int}) / (Q_h + f_B \times CL_{h,int}) = (Q_h + f_B \times CL_{h,int}) - (f_B \times CL_{h,int}) / (Q_h + f_B \times CL_{h,int}) = Q_h / (Q_h + f_B \times CL_{h,int})$ より $f_B \times AUC_{oral} = f_B \times D \times (Q_h / (Q_h + f_B \times CL_{h,int})) / ((Q_h \times f_B \times CL_{h,int}) / (Q_h + f_B \times CL_{h,int})) = D / CL_{h,int}$ と表せる。

但し、 D : 投与量、 F_h : 肝アベイラビリティ、 CL_{tot} : 全身クリアランス、 CL_h : 肝クリアランス、 Q_h : 肝血流量、 $CL_{h,int}$: 肝固有クリアランス、 E_h : 肝抽出率を示す。

したがって、いずれの薬物の血漿中非結合形薬物濃度一時間曲線下面積も投与量および $CL_{h,int}$ のみで表すことが出来る。

以上より、薬物①②とも、薬物 A 併用の有る無しにかかわらず、血漿中非結合形薬物濃度一時間曲線下面積は変化しないと考えられる。

問 2

消失半減期 ($T_{1/2}$) は消失速度定数 λ および分布容積 V_d を用いて、 $CL_{tot} = \lambda \times V_d$ より $T_{1/2} = 0.693 / \lambda = 0.693 \times V_d / CL_{tot} = 0.693 \times V_d / CL_h$ と表せ、 $T_{1/2} = (0.693 \times V_d) / ((Q_h \times f_B \times CL_{h,int}) / (Q_h + f_B \times CL_{h,int}))$ となる。

一方、薬物の分布容積 V_d は血漿容積 (V_B) および組織中容積 (V_T) を用いて $V_d = V_B + \sum ((f_B / f_T) \times V_T)$ と表せる。但し、 f_T は組織中の非結合形薬物の割合を示す。

したがって、分布容積が大きな薬物② ($V_d \gg V_B$) では、その分布容積は f_B に比例するが、分布容積が小さな薬物① ($V_d \approx V_B$) では、その分布容積は f_B の影響を受けない。

薬物 A の併用時および非併用時における半減期、分布容積をそれぞれ $T_{1/2}(\text{併})$ 、 $T_{1/2}(\text{単})$ および $V_d(\text{併})$ 、 $V_d(\text{単})$ と表すと、薬物①では肝固有クリアランス律速 ($Q_h \gg f_B \times CL_{h,int}$) であるから、 $T_{1/2} = 0.693 \times V_d / (f_B \times CL_{h,int})$ より $T_{1/2}(\text{併}) / T_{1/2}(\text{単}) = (0.693 \times V_d(\text{併}) / (f_B(\text{併}) \times CL_{h,int})) / (0.693 \times V_d(\text{単}) / (f_B(\text{単}) \times CL_{h,int})) = (V_d(\text{併}) / (f_B(\text{併}))) / (V_d(\text{単}) / (f_B(\text{単})))$ となる。薬物①の分布容積は f_B の影響を受け

ないので、 $T_{1/2}(\text{併}) / T_{1/2}(\text{単}) = f_B(\text{単}) / f_B(\text{併}) = 1/3$

薬物②では肝血流律速 ($Q_h \ll f_B \times CL_{h,int}$) であるから、 $T_{1/2} = 0.693 \times V_d / Q_h$ より $T_{1/2}(\text{併}) / T_{1/2}(\text{単}) = (0.693 \times V_d(\text{併}) / Q_h) / (0.693 \times V_d(\text{単}) / Q_h) = V_d(\text{併}) / V_d(\text{単})$ となる。薬物②の分布容積は血漿中非結合形の割合に比例するので、 $T_{1/2}(\text{併}) / T_{1/2}(\text{単}) \doteq 3$ となる。

以上より、薬物①の半減期は約 1/3 に短縮し、薬物②の半減期は約 3 倍に延長すると考えられる。

[3] 生物・予防薬学領域

解答例

問 1

多段階発がんは、複数の段階を経て進行する病態である。まず、体内で活性化された究極発がん物質が DNA と結合して遺伝毒性を発揮し、細胞に最初の変異を引き起こす（イニシエーション）。通常は DNA 修復機構が変異を修正するが、修復が不十分なまま変異が固定された細胞に対し、食塩のようなそれ自体は変異原性を持たない促進因子（プロモーター）が作用することで、細胞の増殖が促される（プロモーション）。さらに、がん抑制遺伝子である p53 の変異などが蓄積することにより、大腸がんをはじめとする悪性腫瘍へと進展する。

問 2

細胞呼吸において、ミトコンドリアの内膜が内部に突出した構造であるクリステでは、効率的なエネルギー産生が行われる。クエン酸回路等で生成された NADH および FADH₂ から供給された電子は、ユビキノンやシトクロム c オキシダーゼなどの電子伝達体を経由して運ばれる。この電子伝達の過程でミトコンドリアの膜間に水素イオンが汲み出され、形成された濃度勾配を動力源として ATP 合成酵素が機能することで、ADP（アデノシン二リン酸）がリン酸化され、生体の主要なエネルギー源である ATP が生成される。

問 3

日和見感染は、健康な人では発症しないような病原性の低い微生物が、免疫力の低下したコンプロマイズドホスト（易感染性宿主）に対して感染を引き起こす現象である。AIDS 患者や、抗がん剤治療により白血球減少や免疫抑制が生じている患者が、宿主の例として挙げられる。こうした状況下では、サイトメガロウイルス、緑膿菌、真菌のカンジダなどの病原体が体内で増殖し、しばしば病状が重症化する。

[4] 創薬化学領域

解答例

問 1

アンモニウムイオン：③

アンモニア：②

問 2

メタンの中心原子である炭素原子は sp^3 混成軌道をとっているため、メタンは正四面体構造であり、 $H-C-H$ 結合角は 109.5° となる。アンモニアの中心原子である窒素原子も sp^3 混成軌道をとっているが、その混成軌道の一つに孤立電子対が存在する。水素原子と結合している電子対は二つの核に引き寄せられているが、孤立電子対は一つの核だけの引力を受けている。そのため、孤立電子対は必要となる空間が大きく、結合している電子対を押しやり、 $H-N-H$ 結合角は 109.5° より小さくなる。しかし、その孤立電子対に水素イオンが配位結合すると、アンモニウムイオンの四つの $N-H$ 結合はすべて同等となるので、アンモニウムイオンの $H-N-H$ 結合角はメタンの $H-C-H$ 結合角と等しくなる。

問 3

融解エンタルピー $\Delta_{\text{trs}}H$ は正の値である。また、二酸化炭素を含む一般的な物質では融解時に体積は増大するので $\Delta_{\text{trs}}V$ も正の値となる。よって、二酸化炭素の融解曲線の傾き dp/dT は正となる。しかし、水は分子間で形成される水素結合により、液体状態より固体状態での体積の方が大きくなる。つまり融解時の体積変化 $\Delta_{\text{trs}}V$ は負の値となり、水の融解曲線の傾き dp/dT は負となる。

問 4

水のイオン積 K_w ($=[H^+][OH^-]$) は 25°C では常に $1.0 \times 10^{-14} (\text{mol/L})^2$ であるので、 25°C の純水の pH は 7 となる。水の電離は吸熱反応であるため、温度を下げると発熱反応の方向へ電離平衡は移動する。その結果、 K_w 値は $1.0 \times 10^{-14} (\text{mol/L})^2$ より小さくなり、 pH は 7 より大きくなる。