

平成 19 年度「薬理学期末試験」

試験問題・解答用紙冊子

平成 20 年 2 月 4 日 (月) 13:00~15:00

<<注意事項>>

○問題 1~8 は指示に従って記入すること。

○すべての解答用紙に学生番号と氏名を忘れずに記入すること。

1.

問1 抗凝血薬ヘパリンの作用機序を説明しなさい。(3点)

問2 作用機序の異なる代表的な抗血小板薬を二つ挙げなさい。(2点)

問3 代表的な血栓溶解薬を二つ挙げ、どちらが副作用として出血傾向を起しにくいのか、またその理由を説明しなさい。(3点)

問4 巨赤芽球性貧血の治療薬として用いられる医薬品を二つ挙げなさい。(2点)

(計 10 点)

2.

問1 筋弛緩薬サクシニルコリンの第I相遮断のメカニズムを説明しなさい。(3点)

問2 筋弛緩薬の臨床応用を3つあげなさい。(3点)

問3 スルホニル尿素 (SU) 薬のインスリン分泌機構を説明しなさい。(3点)

問4 以下の文章の(1)～(5)に適切な語句を入れなさい。(5点)

ビグアナイド薬によるインスリン抵抗性改善作用のメカニズムの一つとして、肝臓における脂肪酸代謝の改善がある。この場合、ビグアナイド薬はまず(1)というリン酸化酵素を活性化する。(1)の活性化により、acetyl CoA carboxylase という酵素が抑制され、acetyl CoA から(2)への変換が減少する。(2)は、脂肪酸合成の原料であるため、脂肪酸合成が減少する。一方、(2)は、(3)という酵素の阻害因子でもある。(3)の酵素は、ミトコンドリア外膜と内膜の間のスペースにおいて、(4)とアシル CoA から(5)の合成反応を触媒する。合成された(5)はミトコンドリア内膜に存在する特異的輸送機構により、ミトコンドリアマトリックスへ輸送され、脂肪酸の部分が β 酸化を受けて代謝されてしまう。このように、ビグアナイド薬は、肝臓における脂肪酸合成を抑制するとともに、脂肪酸代謝を促進することにより、インスリン抵抗性誘発因子である脂肪酸を減少して、インスリン抵抗性を改善する。

問5 インスリン抵抗性改善薬チアゾリジン誘導体の作用を2つに分けて簡潔に述べなさい。

(4点)

問6 中等度の喘息発作(咳と呼吸困難のため、薬の内服は困難とする)に対して投与すべき薬物を3種類あげるとともに、その投与方法も述べなさい。(3点)

問7 空腹時において，末梢臓器（骨格筋や心筋など）へ脂肪酸を供給しうるリポ蛋白をすべてあげなさい（リポ蛋白名は略号でよい）。空腹時と食後ではリポ蛋白の種類が異なることに注意しなさい。（2点）

問8 スタチンのコレステロール低下作用について説明しなさい。（3点）

問9 高脂血症治療薬としてのフィブラート系薬物の作用を3つに分けて説明しなさい。（3点）

問10 使用頻度の高い胃酸分泌抑制薬を3つ挙げ，各薬物の標的分子が存在する細胞名を書きなさい。（6点）

薬物名	細胞名
1)	2)
3)	4)
5)	6)

（計 35 点）

3.

問1 ステロイドと NSAIDs の作用機序の違いを簡潔に説明しなさい。（3点）

問2 COX2 の活性化に及ぼす iNOS の影響を簡潔に説明しなさい。（2点）

問3 以下の抗ウイルス薬に関して適切なものを下のa～hから全て選びなさい。（5点）

- 1) Ganciclovir
- 2) Zanamivir
- 3) Amantadine
- 4) Azidothymidine
- 5) Ritonavir

a: 抗 HIV 薬。

b: 抗サイトメガロウイルス薬。

c: 抗インフルエンザウイルス薬。

d: ウイルス由来のチミジンリン酸化酵素によりリン酸化されると、チミジン3リン酸と競合して DNA ポリメラーゼを阻害し、ウイルスの増殖を阻止する。

e: M蛋白を阻害する。

f: ノイラミニダーゼを阻害する。

g: 逆転写酵素を阻害する。

h: ウイルス由来のプロテアーゼを阻害する。

（計 10 点）

4. 血小板は正常の止血に必須であるばかりか、病的血栓症発症にも深く関与するため、抗血小板薬は全世界的にアテローム性脳梗塞や心筋梗塞などの血栓症の2次予防のために高頻度で使用されている。代表的抗血小板薬の一部の作用は影響を受けた血小板が流血中から消失するまで効果がある。即ち、「不可逆性」である。このため、手術を予定されている抗血小板薬服用中患者の場合、術前の何時の時点で投与を止めればよいのか、また止めた場合血栓症が起こらないかは極めて深刻な問題となる。さらに、上部消化管出血などの副作用の点からも作用の「不可逆性」は重要である。そこで、以下の問題に解答されたい。

問1 効果が「不可逆性」の系の異なる抗血小板薬を2つ挙げよ。片方は何系薬物という答えでも良い。(3点)

問2 上記のそれぞれの抗血小板薬の作用機序を簡潔に記載せよ。(2点)

(計5点)

5. 以下の空欄(1)-(10)について最も適切な選択肢をひとつずつ選べ。

ステロイドホルモンの生合成経路では、コレステロールからプレグネノロンを経て、(1) が生成する。(1) からグルココルチコイドであるコーチゾルや、ミネラルコルチコイドである(2) が生成する。(1) は男性ホルモンの前駆体であり、男性ホルモンのステロイド骨格のA環が(3) されて、(4) が生成する。閉経後の女性では、(4) の産生が大きく低下しているにもかかわらず、(4) 依存性の(5) ががんが増殖する。これは、がん組織中に男性ホルモンを(4) に変換する(6) が存在するためである。このため、(6) 阻害薬が(5) がんに対して使用されている。ステロイドホルモンは、受容体に結合してステロイド-受容体複合体を形成、さらに転写共役因子と相互作用し、これらが細胞核に移行してクロマチン上の(7) に結合し、特定の遺伝子の増幅を促進する。近年開発された(8) は、(4) 受容体に結合する薬物であるが、組織によって作動薬として作用したり、阻害薬として作用する。その機序についてはまだ十分に解明されていない。(8) であるタモキシフェンは、(5) がん組織では(4) 阻害薬として作用し、(5) がんを縮小させる。子宮では(4) 作動薬として作用し、子宮内膜の過形成を生じ、さらに子宮体がんのリスクを上昇させるとされている。(9) に対してはエストロゲン作動薬として作用し、(9) 密度を増加させる。最近開発された(8) であるラロキシフェンは、(9) 、血中脂質に対してエストロゲン作動薬として作用し、(9) 密度を増加させ、血中脂質を低下させる。乳腺、子宮ではエストロゲン阻害薬として作用するため、乳がん、子宮体がんのリスクを上昇させない。(10) に使用される。

(1) a.アルドステロン b.プロゲステロン c.インヒビン d.エストロゲン e.インスリン

(2) a.アルドステロン b.プロゲステロン c.インヒビン d.エストロゲン e.インスリン

(3) a.水酸化 b.メチル化 c.エポキシ化 d.芳香化 e.グルクロン酸抱合

- (4) a.アルドステロン b.プロゲステロン c.インヒピン d.エストロゲン e.インスリン
- (5) a.乳 b.子宮体 c.子宮頸部 d.卵巣 e.肺
- (6) a.デヒドロゲナーゼ b.オキシダーゼ c.アロマターゼ d.ヒドロキシラーゼ
e.ラセマーゼ
- (7) a.サイクリック AMP 応答配列 (CRE) b.ホルモン応答配列 (HRE) c.TATA ボックス
d.ホメオボックス e.TPA 応答配列 (TRE)
- (8) a.選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) b.選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (NRI) c.選択的エストロゲン受容体修飾薬 (SERM) d.選択的 $\beta 1$ 作動薬
e.アンギオテンシン II 受容体阻害薬
- (9) a.乳腺 b.体毛 c.筋 d.脂肪 e.骨
- (10) a.骨粗鬆症 b.高血圧 c.不正性器出血 d.老人性膣炎 e.糖尿病

(計 10 点)

6.

問 1 抗菌薬の選択毒性とは何か、説明しなさい。(3 点)

問 2 時間依存性抗菌薬と濃度依存性抗菌薬について、MIC、C_{max}、post-antibiotic effect を用いて説明しなさい。(3 点)

問 3 以下の文章の () に適切な語句を入れなさい。(9 点)

- (1) アムホテリシンBは真菌細胞の細胞膜の () に結合し、ポアあるいはチャネルを形成する。
- (2) バンコマイシンは、進展途中のペントペプチド側鎖の () 末端と結合し、トランスグリコシル化を抑制する。
- (3) 第三世代薬(例:セフォペラゾン、セフォタキシム)の特徴は他の β ラクタム系の薬に低抗性を示す () 菌に対して強い作用をもつ。
- (4) テトラサイクリンは、大人の () 肺炎の治療の第一選択薬である。
- (5) ケトコナゾールは、性ホルモンの合成に必要な酵素 () を阻害する。
- (6) リファンピンは、細菌の () β -サブユニットを阻害し、RNA 合成をその初期段階で抑制する。
- (7) トリメトプリム 1 の割合に対してスルファメトキサゾール () の割合で投与すると、薬の比率は血漿中ではスルファメトキサゾール 20 の割合に対してトリメトプリム 1 の割合になる。
- (8) フルオロキノロンは細菌の成長・増殖時に () の作用を抑えることにより特異的に細菌の DNA の複製を阻害する。
- (9) () とは患者が現時点で現している症状を気血水、陰陽・虚実・寒熱・表裏、五臓、六病位などの基本概念をとおして認識し、さらに病態の特異性を示す症候をとらえた結果を総合して得られる診断であり、治療の指示である。

(計 15 点)

7.

シプロフロキサシン（ニューキノロン系抗菌薬）をスクラルファート（ショ糖硫酸エステルアルミニウム塩；胃炎・消化性潰瘍治療剤）と併用した場合に起こる相互作用について、以下の問いに答えよ。

問1 本相互作用の機序および結果として起こる薬物動態の変化として正しいものを選べ。（3点）

- A. シプロフロキサシンの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する。
- B. 消化管内でキレート（錯体）を形成し、シプロフロキサシンの吸収が低下する。
- C. 血中アルブミンへの結合性が変化し、シプロフロキサシンの血中濃度が低下する。
- D. シプロフロキサシンの腎排泄が阻害され、血中濃度が増大する。

問2 本相互作用を回避するための対策として有効ではないものはどれか。（2点）

- A. シプロフロキサシンをβ-ラクタム系の抗生物質に変更する。
- B. シプロフロキサシン服用2時間前に、スクラルファートを服用する。
- C. シプロフロキサシン服用2時間後に、スクラルファートを服用する。
- D. スクラルファートをテプレノン（セルベックス®）に変更する。

（計5点）

8.

問1 正常細胞が癌細胞へと形質転換する過程（発癌過程）について以下のキーワードを用いて説明せよ。（3点）

キーワード：がん原遺伝子、がん遺伝子、がん抑制遺伝子、細胞周期

問2 代謝拮抗薬であるメトトレキサートと5-フルオロウラシル（5-FU）の作用機序について図を用いて説明せよ。（4点）

問3 代表的な分子標的治療薬を挙げ、その作用機序を説明せよ。（3点）

（計10点）