

問題 I

アドレナリン α_1 受容体の細胞表面部位にアドレナリンが結合すると、ヘテロ三量体 G タンパク (Gq) が活性化される。膜アンカーされた $Gq\alpha \cdot GTP$ 複合体は細胞膜を水平拡散して、膜結合酵素ホスホリパーゼ C (PLC) を活性化する。PLC は PIP₂ (ホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸) を加水分解してホスファチジルイノシトール 1,4,5-トリスリン酸 (IP₃) と 1,2-ジアシルグリセロール (DAG) が生じる。水溶性の IP₃ は、細胞質を拡散して小胞体からの Ca^{2+} の放出を促進する。DAG は膜についたままプロテインキナーゼ C (protein kinase C ; PKC) を活性化し、PKC が多数の細胞内タンパクをリン酸化して活性を調整する。DAG は PKC の膜親和性を高め、活性型コンフォメーションを安定化する (プロテインキナーゼ C の活性化には膜脂質ホスファチジルセリン PS と Ca^{2+} も必要)。

肝細胞において促進的受容体 (R_s) である β 受容体にアドレナリンが結合すると、受容体の細胞内ドメインがヘテロ三量体 G タンパク (G_s) と相互作用する。G_s α は結合 GDP を GTP と交換して活性化し、G_s $\alpha \cdot GTP$ 複合体は G $\beta\gamma$ を解離し、細胞膜結合酵素アデニル酸シクラーゼを活性化する。アデニル酸シクラーゼにより ATP が cAMP に変換されて細胞内 cAMP 濃度が上昇し、cAMP によりプロテインキナーゼ A (protein kinase A ; PKA) が活性化される。PKA はホスホリラーゼキナーゼをリン酸化して活性化し、活性化ホスホリラーゼキナーゼはグリコーゲンホスホリラーゼをリン酸化して活性化する。これによりグリコーゲンを分解が促進される。

問題 2

コレステロールは肝細胞内でエステル化され、超低密度リポタンパク質 (VLDL) に組み込まれて血中に分泌される。VLDL は血中を循環する過程でトリアシルグリセロールを失い、コレステロールエステルを多く含む低密度リポタンパク質 (LDL) が生成し、末梢組織にコレステロールを供給する。LDL が酸化されるなどして変性すると、マクロファージがスカベンジャー受容体を介して貪食し、コレステロールエステルを大量に含む泡沫細胞となり動脈硬化症誘発の一因となる。一方、高密度リポタンパク質 (HDL) は、末梢組織から余剰のコレステロールを引き抜き、肝臓へ逆輸送する。したがって、LDL は悪玉コレステロール、HDL は善玉コレステロールと呼ばれることがある。

問題 3

問 1

クッシング病：下垂体腺腫などにより ACTH が過剰分泌され、コルチゾール過剰をきたす病態。
クッシング症候群：コルチゾール過剰により生じる臨床症候群の総称（クッシング病を含む）。

問 2 満月様顔貌、中心性肥満、皮膚菲薄化、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、抑うつ、緑内障など。

問 3

前日 23 時にデキサメタゾン 1 mg を内服し、翌朝血清コルチゾールを測定する。正常では負のフィードバックによりコルチゾールは抑制され、 $1.8 \mu\text{g/dL}$ 未満となる。抑制されない場合はクッシング症候群が疑われる。

問 4

プレドニゾロンはコルチゾール測定系で交差反応を示すため、内因性コルチゾールを正確に測定できないため。
→内因性コルチゾールの測定には、抗原抗体反応を利用した定量法が行われる。したがって、内因性コルチゾールと交差反応を示さない副腎皮質ホルモン薬の投与が必須である。

問題 4

問 1 甲状腺機能低下症
 副甲状腺機能低下症（低カルシウム血症）

問 2

①動悸・頻脈：減量
②不整脈：中止または減量
③狭心症増悪：慎重投与・減量
→その他、循環不全、ショック、うっ血性心不全などについての記述があれば OK

問 3

カルシウム製剤がレボチロキシンを消化管内で吸着し、または難溶性複合体を形成することで吸収が低下する。
→レボチロキシン（T4）は消化管内でカルシウムイオン（ Ca^{2+} ）と不溶性のキレート複合体を形成することが知られている。特に沈降炭酸カルシウムは胃内で溶解し、 Ca^{2+} 濃度を上昇させるため、T4 の可溶性が低下し、小腸での吸収率が低下する。

問 4

問題点：カルシウム製剤との併用によりレボチロキシンの吸収が低下する可能性がある。

提案：レボチロキシンは起床時空腹時に内服し、カルシウム製剤とは少なくとも 4 時間以上間隔をあける。

（→たとえば、レボチロキシンの服用：従来通り起床時空腹、アルファカルシドール：昼食後、カルシウム製剤：昼食後・夕食後・就寝前）

根拠：レボチロキシンの空腹時に吸収が良好であり、カルシウムは吸収を阻害するため。

（→ Ca^{2+} と T4 の接触を避けるため、朝のカルシウムを排除。アルファカルシドールは食後であれば吸収に大きな問題はない）

問題 5

1. 行政（国、都道府県）

国、都道府県、特別区は、医療法を中心とした法令に基づき、医療安全に関する制度の整備・監督、医療安全支援センターの設置・運営、医療事故情報の収集と再発防止、医療機関への指導・立入検査、医療安全に関する普及啓発を行い、患者の安全確保、医療の質向上、及び、国民の医療への信頼確保を図っている。

2. 医療提供施設（病院、薬局など）

医療機関や薬局には、医療安全管理者を置かなければならない。医療安全管理者は、安全管理体制の構築（医療安全管理委員会の運営支援、医療安全に関する院内指針・マニュアルの整備）、医療安全に関する職員教育・研修の実施（年 1 回以上の医療安全研修の企画・運営、新規採用者への教育）、医療事故を防止するための情報収集・分析・対策立案・フィードバック・評価（インシデント報告の集計、要因分析（SHELL 分析・RCA 等）、改善策の施設内展開）、医療事故への対応・安全文化の醸成（事故発生時の初期対応支援、患者・家族への説明体制の整備、組織風土づくり）に主体的に取り組む。具体的な取り組みについて記述してもよい。

問題 6

治験審査委員会（IRB）は、GCP 省令に基づき設置される機関である。治験審査委員会は、治験実施計画書、治験薬概要書、説明文書等の資料に基づき、治験について倫理的観点及び科学的観点から審議を行う。

治験審査委員会の構成について、審査の公正性及び客観性を確保することを目的として、以下の要件が定められている。

- （1）治験審査委員会は、5 名以上の委員で構成されなければならない。
- （2）治験審査委員会は、医学、歯学、薬学その他の医療又は臨床試験に関する専門的知識を有する者以外の者を委員に含めなければならない。
- （3）治験審査委員会は、実施医療機関と利害関係を有しない者を委員に含めなければならない。
- （4）治験審査委員会は、治験審査委員会の設置者と利害関係を有しない者を委員に含めなければならない。

実施医療機関の長は、当該医療機関において治験を実施する場合、治験を行うことの適否について、あらかじめ、治験審査委員会の意見を聴かなければならない。また、治験責任医師から重篤な有害事象の報告を受けた場合、実施医療機関の長は、当該治験を継続して実施することの適否について治験審査委員会の意見を求めなければならない。治験審査委員会は、その審議を通じて治験の継続の可否に関する意見を述べる。

問題 7

問 1

1) ユートマーとディストマー

光学活性な化合物では、エナンチオマー間で薬理活性に差があることが多く、活性の強い異性体をユートマー、活性の弱い異性体をディストマーという。例えば、 β 受容体遮断薬であるプロプラノロールは、S 体がユートマー、R 体がディストマーである。

2) プロドラッグ

プロドラッグとは、吸収性や体内分布の改善など、医薬品の性質の改善を目的として、元の活性化合物（親医薬品）に化学修飾を施したものであり、体内で酵素や化学反応によって元の活性化合物（親医薬品）に変換されて作用する。例えば、非ステロイド性抗炎症薬であるロキソプロフェンは、消化管障害の副作用を軽減するためにプロドラッグ化された医薬品であり、消化管通過後に生体内でカルボニル基が還元されてアルコールとなり、効果を発揮する。

3) ファーマコフォア

薬と生体成分の相互作用に必要な官能基、官能基間の距離、角度、電子的な特徴などの総合的な情報であって、薬理作用発現に必要なコア構造のことである。例えば、オピオイド受容体に対し、モルヒネとエンケファリンは、プロトン化した窒素原子のカチオン、フェノール性のヒドロキシ基、芳香環が同じ電子的および位置的な関係にあり、共通のファーマコフォアを持っている。

1) B（ホウ素）を用いる反応の例として、アルケンに対するヒドロホウ素化反応があげられる。すなわち、ボラン（BH₃）がアルケンの二重結合に付加し、アルキルボランが生成する。付加反応後にトリアルキルボランを塩基性の過酸化水素水溶液で酸化すると、アルコールが生成する。ヒドロホウ素化反応とそれに続く酸化反応は、逆マルコフニコフ付加の反応である。

CC=C + BH3 -> CCC[BH2] >>[H2O2][OH-] CCO

2) Mg（マグネシウム）を用いる反応の例として、グリニャール反応があげられる。有機ハロゲン化物をマグネシウムで還元して得られるグリニャール試薬は、炭素上に負電荷を、マグネシウム上に正電荷を帯び、これがカルボアニオンとしてふるまって、カルボニル化合物への求核付加反応などに用いられる。この反応がグリニャール反応と呼ばれる。

CBr + [Mg] -> [CH-].[Mg+]Br >> CC(C)=O.[CH-].[Mg+]Br >> CC(C)(C)[O-].[Mg+]Br >>[H+][OH-] CC(C)(C)O

3) P（リン）を用いる反応として、ウィットティッヒ反応があげられる。有機ハロゲン化物をトリフェニルホスフィンと反応させて得られるホスホニウム塩は、強塩基で処理するとリンイリドとなる。リンイリドはカルボニル化合物に付加したのち、オキサホスフェタンを経てホスフィンオキシドの脱離を伴ってアルケンを生成する。この反応がウィットティッヒ反応と呼ばれる。

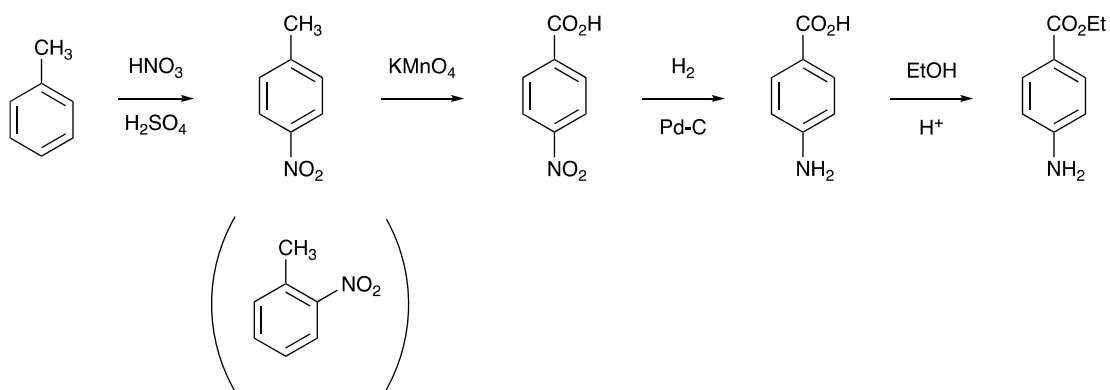
c1ccccc1P(c1ccccc1)c1ccccc1.CBr -> c1ccccc1P+(c1ccccc1)c1ccccc1.[Br-] >>[base] c1ccccc1P+(c1ccccc1)c1ccccc1.[CH-]2 >> CC(C)=O.[CH-]2.P+(c1ccccc1)c1ccccc1c1ccccc1 >> CC(C)=O + O=P(c1ccccc1)c1ccccc1c1ccccc1

CC=C >> CC=CC >> CC=CCO
$$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{Br} \xrightarrow{\text{Mg}} \text{H}_3\text{C}^{\ominus}-\text{Mg}^{\oplus}\text{Br} \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3 + \text{H}_3\text{C}^{\ominus}-\text{Mg}^{\oplus}\text{Br} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}^{\ominus}-\text{Mg}^{\oplus}\text{Br} \xrightarrow[\text{後処理}]{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}} \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{OH} \end{array}$$
[illegible]

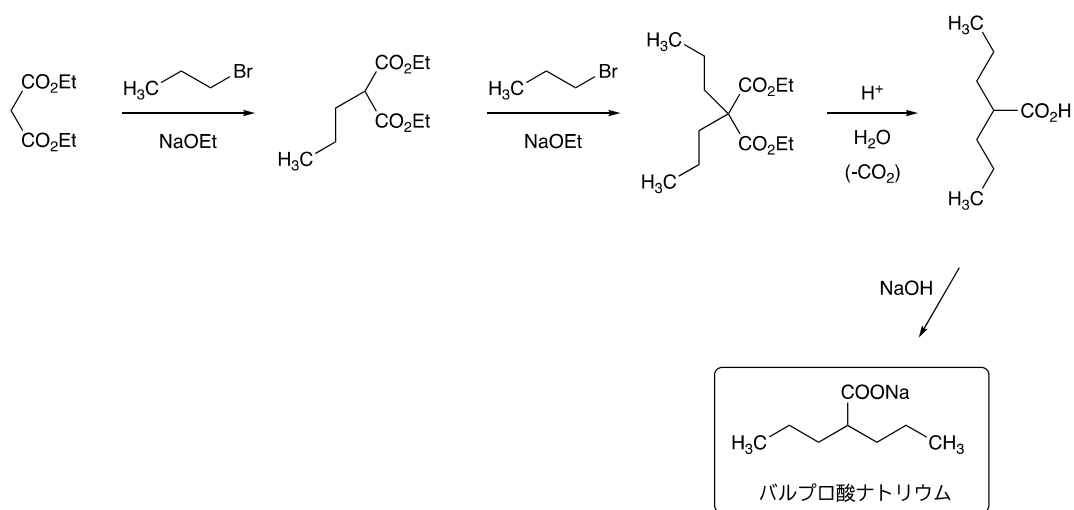
問題 8

問 1

1)



2)



問 2

