

機能強化経費 創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業

徳島大学薬学部 平成 28 年度実績報告書

目 次

—創薬プロジェクト演習 『新規治療薬』の創出—

平成 28 年 5 月 14 日 (木) - 6 月 4 日 (木) <全 4 回> 1

平成 28 年 9 月 13 日 (火) - 14 日 (水) <京都大学派遣> 20

—創薬懇話会 2016 in 蓼科—

平成 28 年 6 月 30 日 (木)・7 月 1 日 (金) 24

—第 48 回若手ペプチド夏の勉強会—

平成 28 年 7 月 31 日 (日) - 8 月 2 日 (火) 33

—第 55 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会

中国四国支部学術大会—

平成 28 年 11 月 5 日 (土) - 6 日 (日) 37

—創薬人育成スクール 2016—

平成 28 年 11 月 24 日 (木) 永持 雅敏 先生/小久保 雅也 先生 40

—講演会—

平成 28 年 7 月 24 日 (日)	鈴木 小夜 先生	47
平成 28 年 12 月 22 日 (木)	玉村 啓和 先生 / 林 良雄 先生 / 野水 基義 先生	49

—合同シンポジウム—

平成 29 年 2 月 13 日 (月)	佐々木 茂貴 先生 / 二木 史朗 先生	56
----------------------	----------------------	----

—年会—

平成 29 年 3 月 15 日 (水) - 17 日 (金)	第 90 回日本薬理学会年会	長崎	70
平成 29 年 3 月 24 日 (金) - 27 日 (月)	日本薬学会第 137 年会	仙台	73

創薬プロジェクト演習

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

『新規治療薬』の創出

平成 28 年 4 月 28 日 演習ガイダンス

5 月 6 日 小グループ会議

13 日 第 1 回企画会議

20 日 第 2 回企画会議

27 日 最終プレゼンテーション

グループA発表スライド

線維化抑制機能を有する 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 新規治療薬の開発

安養寺 啓太央、占部 敦美、大川内 健人、大矢 卓実
大西 恭弥、岡田 和貴、岡本 龍治、浜田 麻衣
(徳島製薬)

肝疾患の進行プロセス



肝疾患の進行プロセス



肝硬変 治療満足度(2005)



肝硬変

- 肝臓の傷を修復する際に生じる繊維(コラーゲン)が増加し、肝臓全体に広がった状態
- 罹患数: 日本...40~50万人
- 5年生存率は40%程 = **5人に3人は死亡**
- 移行する前に治療することが肝心!!

肝疾患の進行プロセス



NASHとは？

- アルコールが原因でない脂肪性肝炎
- ここ10年で2～3倍増えている
- 罹患数(2014年4月現在)
 - 日本...100万～300万人 (約2.5%)
 - 米国...850万 (約2.7%)
- 自覚症状がない⇒潜在罹患数多い

NASH 治療満足度(2010)



NASH 現在の治療法①

- 糖尿病治療薬 チアゾリジン誘導体
糖尿病の疑いがある患者に使用
- 高脂血症治療薬 エゼチミブ
高コレステロール血症がある患者に使用
- 高血圧症治療薬
高血圧症のある患者に使用

➡ **根本治療
ではない**

NASH 現在の治療法②

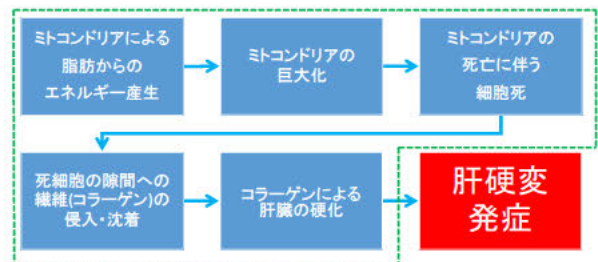
- ビタミンE製剤
(トコフェロールニコチン酸)
肝臓の脂肪化を抑制する
- ウルソデオキシコール酸
肝機能を改善する
補助的に用いられる

➡ **補助的な手段に
しかならない**

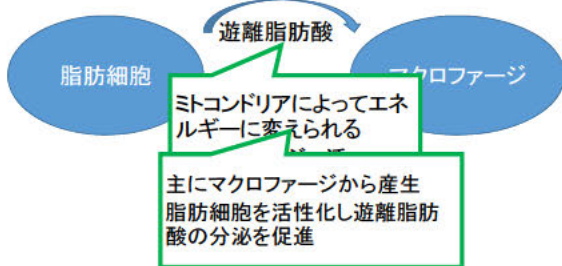
肝疾患の進行プロセス



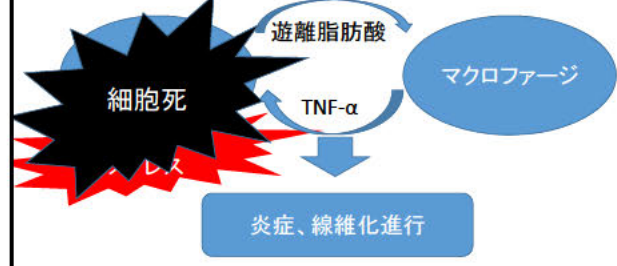
NASHから肝硬変への進行



NASHの発症機構



NASHの発症機構



現在の新規治療薬の開発

[MN-001]

- ロイコトリエン受容体拮抗作用

↓

- 炎症の進行を阻害する

↓

- 肝炎症軽減、肝繊維化予防の可能性

- 副作用...間質性肺炎、血小板減少、白血球減少、etc...

インターフェロン治療

- インターフェロン...体内で産生される抗ウイルス性物質
- ウイルスの増殖を抑える治療法
- 現在B型・C型肝炎の治療に用いられている

インターフェロン治療 問題点

- 本人の持つ遺伝子によって効果が変わる(20%~80%)
- 副作用が多い
- 糖尿病・心臓病・腎臓病・膠原病を持つ人の場合、症状が安定している場合でないと利用できない
- 繊維化を防ぐことはできない**

インターフェロン治療の副作用

副作用のあらわれる時期	症状	備考
初期(治療開始~2週)	発熱、全身倦怠感	ほぼ100%の人に発症
	頭痛、筋肉痛、関節痛、発疹	次第に軽快
中期(2週~3か月)	食欲不振、不眠、イライラ	治療中止となる場合も
	重度のうつ、視力障害	
後期(3か月~)	脱毛	治療終了後回復
	間質性肺炎	発見が遅れた場合死亡の可能性
	甲状腺異常	
	糖尿病悪化	

現在開発中の薬の問題点

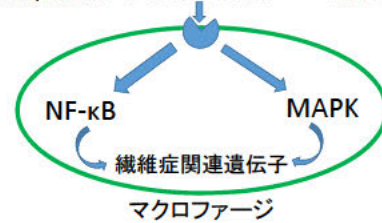
- 副作用が強すぎる
- 繊維化を抑制することが出来ない



- 副作用が少なく、炎症、繊維化を防止できる薬の開発

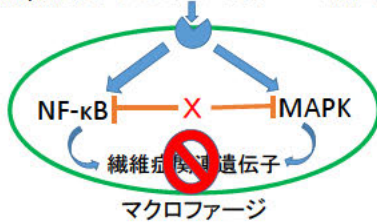
繊維化発症機構

刺激(細胞死によるミトコンドリアDNAの流出、etc...)



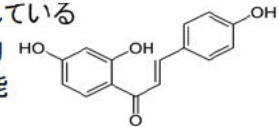
繊維化発症機構

刺激(細胞死によるミトコンドリアDNAの流出、etc...)



イソリクイリチゲニン(ILG)

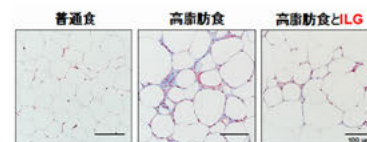
- メタリックシンドロームに有効であると期待されている
- 現在化粧品に使用されている
- 甘草に含まれる化合物
- 比較的安価で合成可能
- 分子量256.25



ILGの作用

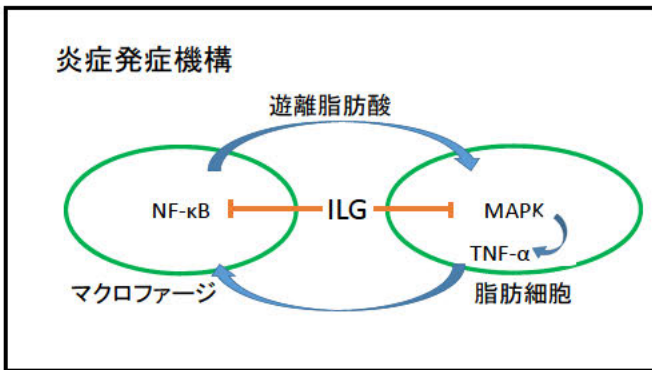
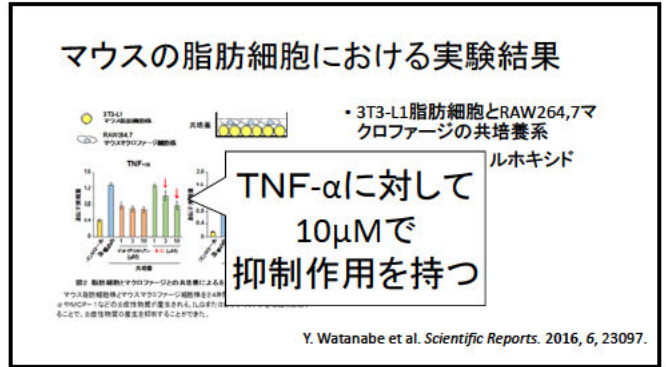
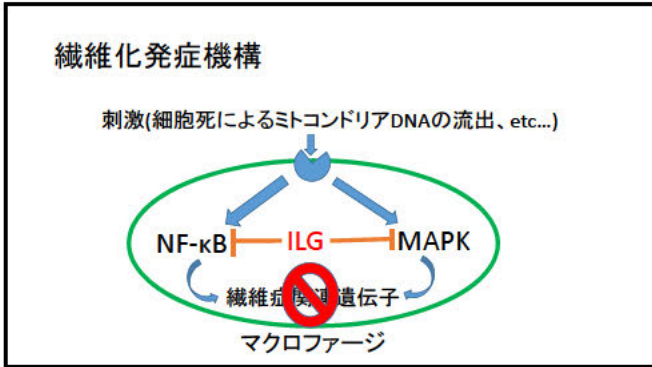
- マクロファージから産生されるTNF- α の発現を抑制
- TNF- α による脂肪細胞活性化の抑制
- NF- κ B、MAPK活性化の抑制
- 抗酸化作用

マウスに摂取させた結果



ILGでコラーゲンの産生
(=繊維化)が抑制された

Y. Watanabe et al. *Scientific Reports*. 2016, 6, 23097.



ILG まとめ

- 肝臓の繊維化・炎症を止める作用がある
- 副作用が少ない

↓

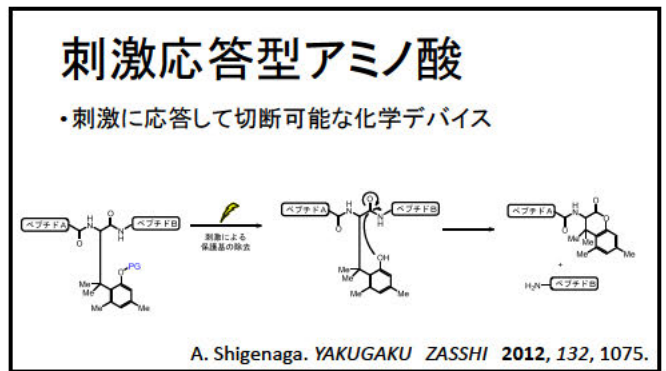
- リード化合物に適している
- どのように創薬に展開するか?

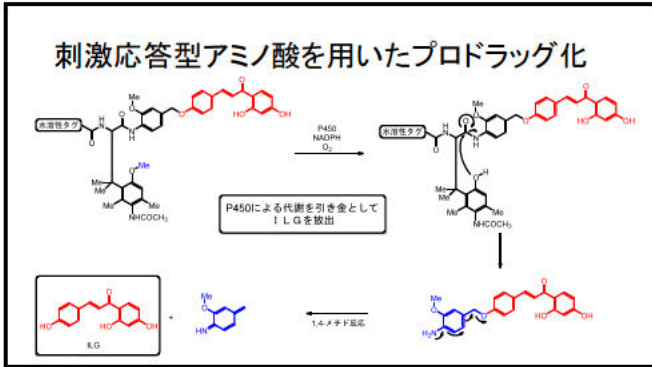
ILGの構造における問題点

- 脂溶性が高い
- 肝代謝で分解されやすい

↓

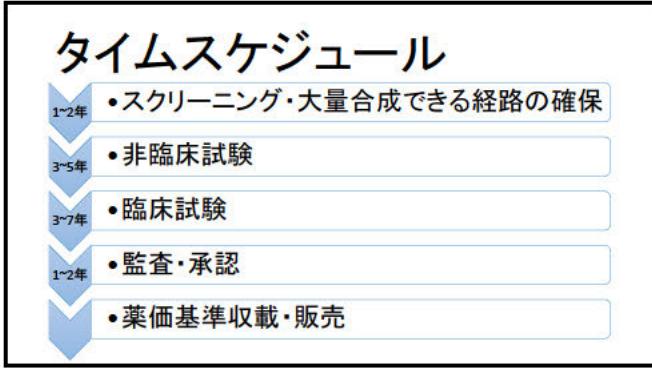
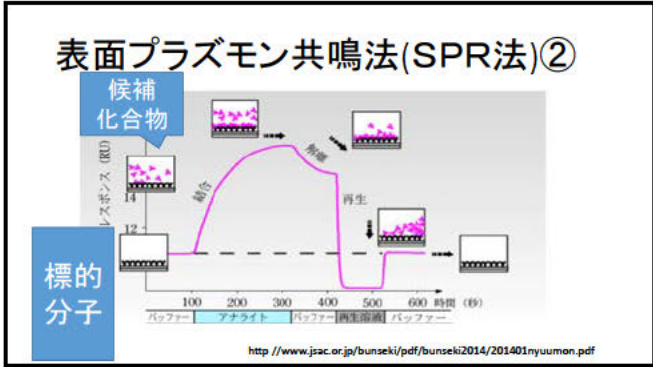
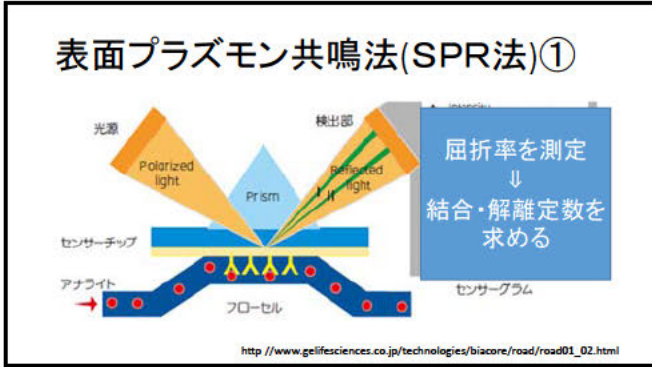
プロドラッグ化を考えた
⇒任意のタイミングで切断できるリンカーの付与





評価方法

- SPRを用いた解離定数K_d値の測定
- 測定事項
標的分子とILG誘導体とのK_d値



まとめ

- 現在肝臓の繊維化を防ぐ薬は販売されていない
- ILGを用いることで初めての繊維化防止薬の可能性

グループB発表スライド

多発性硬化症の治療薬

阿波薬品
五百磐俊樹、上田将弘、奥村俊樹、柏原雅也、
後藤健吾、島崎優奈、山内映穂



阿波薬品マスコット:酒肴ちゃん

目次

1. 多発性硬化症とは
2. 多発性硬化症の発症メカニズム
3. アマランスについて
4. 新規化合物の提案
5. 評価方法
6. まとめ

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis MS) とは

- 脳や脊髄に多発性の硬い病巣がみられる病気
- 髄鞘(ミエリン)が剥がれた、**脱髄状態**になっている。
- ↓
- 情報伝達に障害が出る
- ↓
- **自己免疫疾患**

- 難病指定
- 患者数は世界で約250万人で年々増加傾向にある
- 欧米で比較的多く、アジアやフリカでは比較的少ない傾向。
- 日本では、約13,000人。
- **20~30代に多く、男性よりも女性に多い**

症状

* 症状は発病部位により様々!!

視神経では → 視力低下
視野の異常
中心暗転

脳幹部では → 眼振
感覚麻痺
飲食障害


その他に運動歩行の障害や精神的な症状も...

• ほとんどが急性

• **体の機能障害の進行、悪化**

• **再発と寛解を繰り返す**

• 進行すると脳萎縮



治療薬

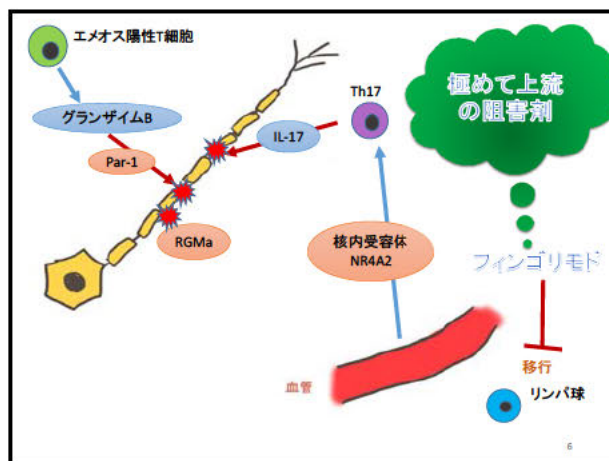
再発防止
INFB-1a INFB-1B: Th1型の免疫応答をTh2型へ偏倚させる作用。
ナタリズマブ: リンパ球が血管外に移行することを阻害。
フィンゴリモド: 経口内服、リンパ球をリンパ節内にとどめる。

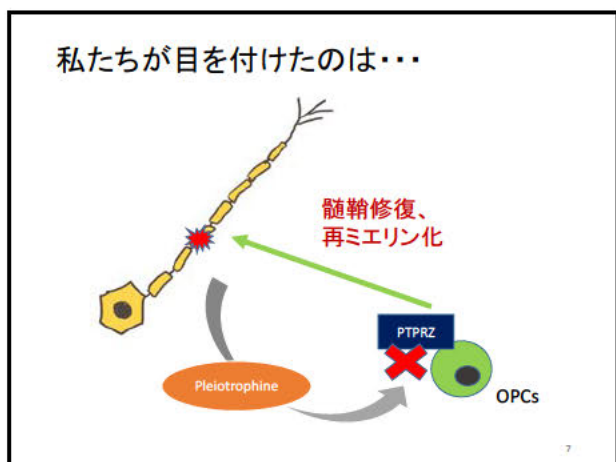
急性増悪期の治療
副腎ステロイド薬

市場規模
拡大中なんじょ!!

MS治療薬の市場規模
158億米ドル 1兆7380億円(2015年の予想)

出典: <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/ilenya/>
https://sangakan.jp/journal/center_content/ai8vor_grofile/hujta-1.html



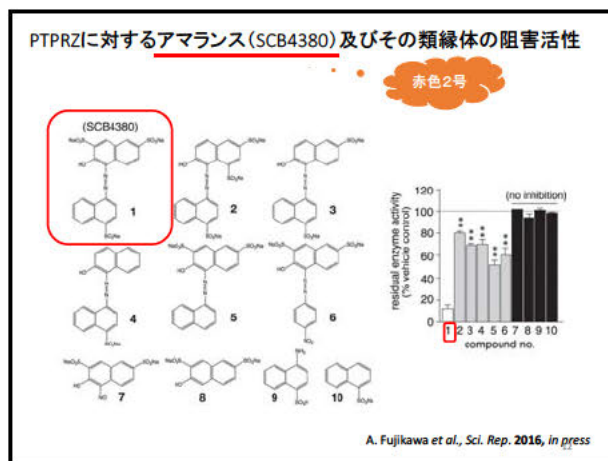
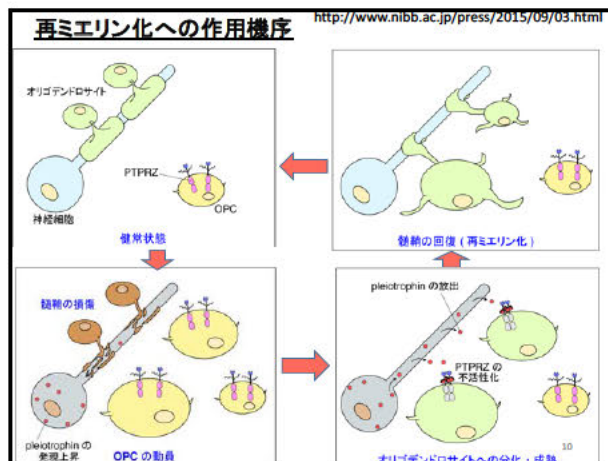
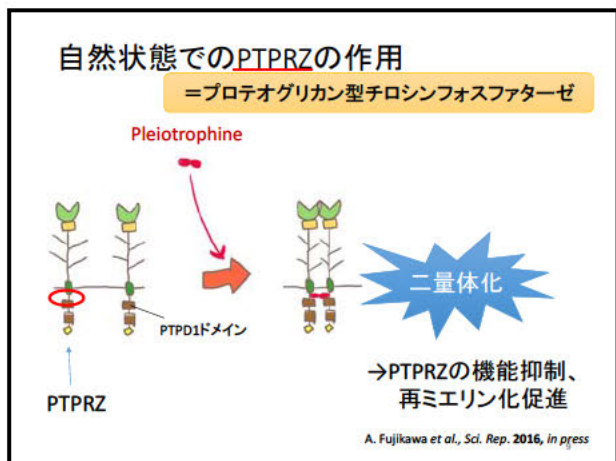


PTPRZ不活性化の他の作用部位に対する優位性

ミエリンの回復はMS治療の最下流に位置する

この作用部位に対する薬が開発されていない

8



アマランスの改善点

- ①発がん性を抑える
- ②PTPRZに対する阻害活性を上げる
- ③脳内移行性を上げる

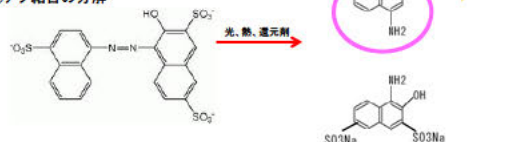
13

アマランスの発がん性

①アマランスの構造

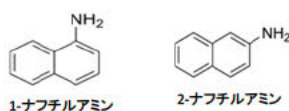


②アゾ結合の分解

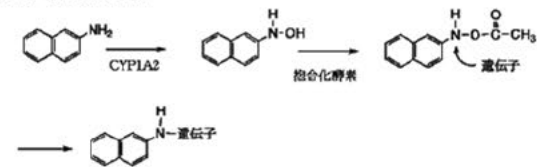


14

③発がん性物質ナフチルアミン

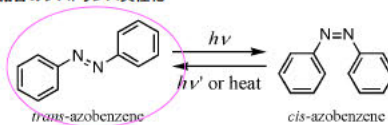


2-ナフチルアミンの発がん機構



参考文献:公益社団法人日本薬学「薬学用語解説」

④アゾ結合のシストランス異性化

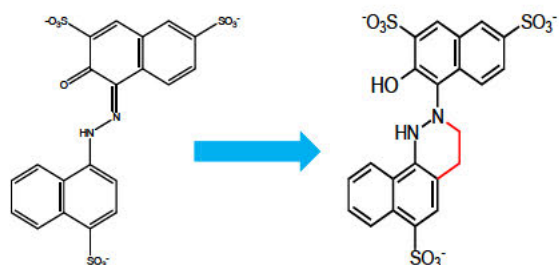


安定!!

アゾ結合の分解を防ぎたい!!
構造を安定なトランス型に留めたい!!

15

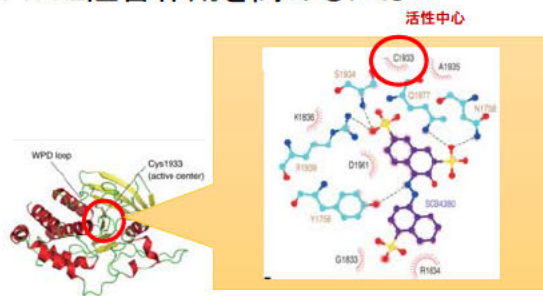
アマランス



環を形成することで、結合分解の防止とトランス型に固定するという2つの課題を同時に解決!!

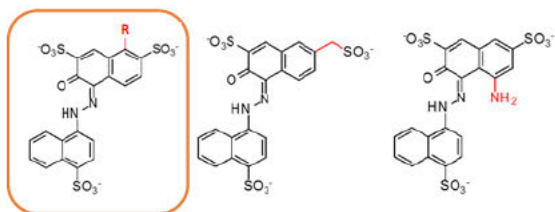
17

PTPRZ阻害作用を高めるには?

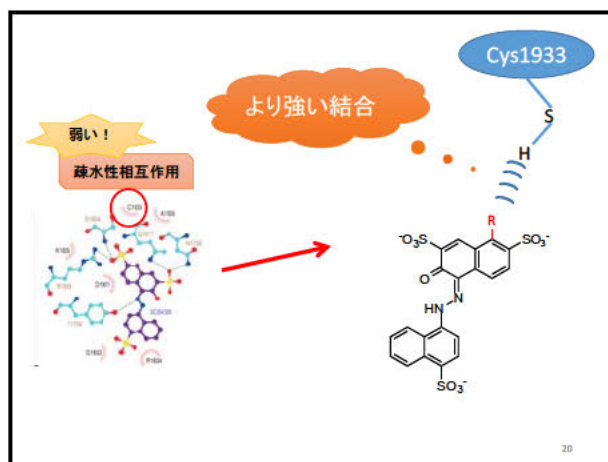


A. Fujikawa et al., Sci. Rep. 2016, in press

考えられる化合物

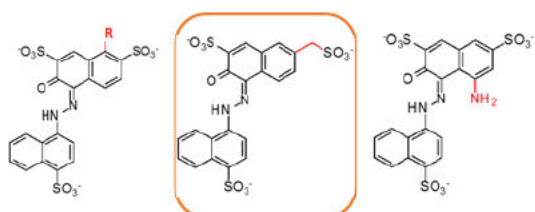


19

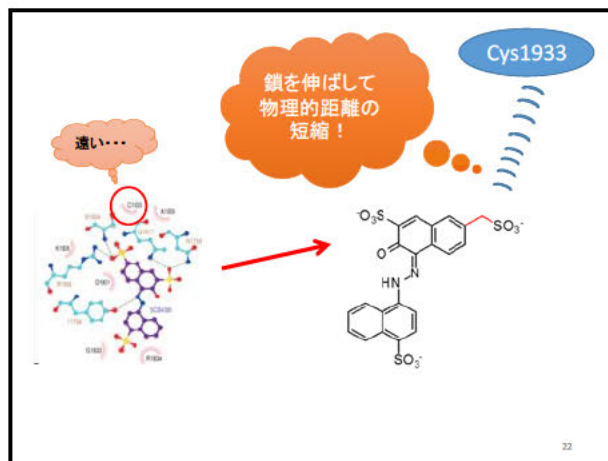


20

考えられる化合物

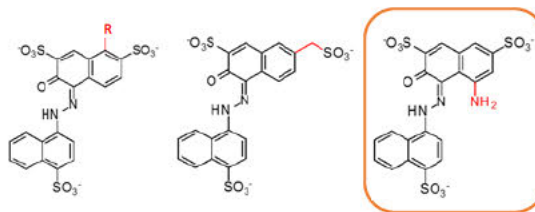


21

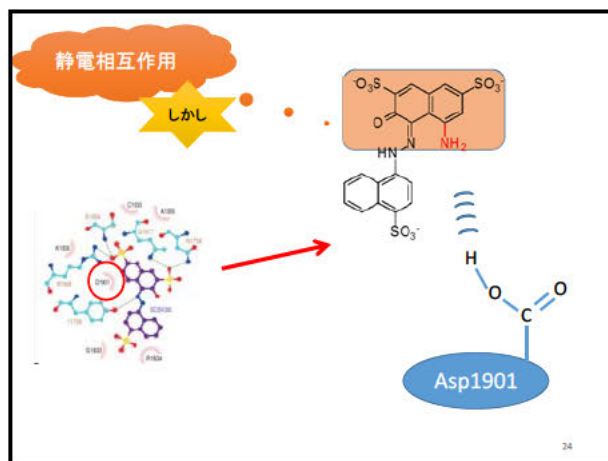


22

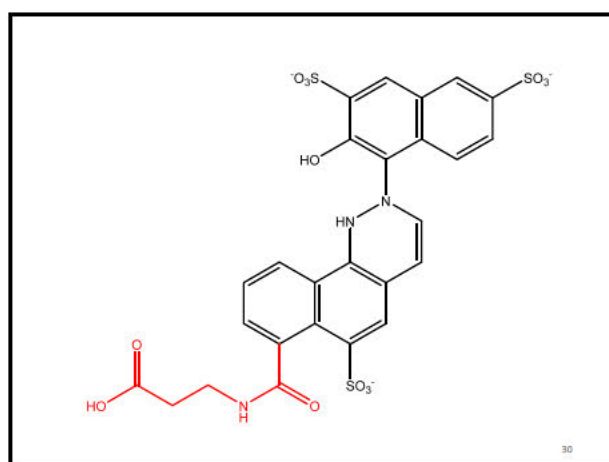
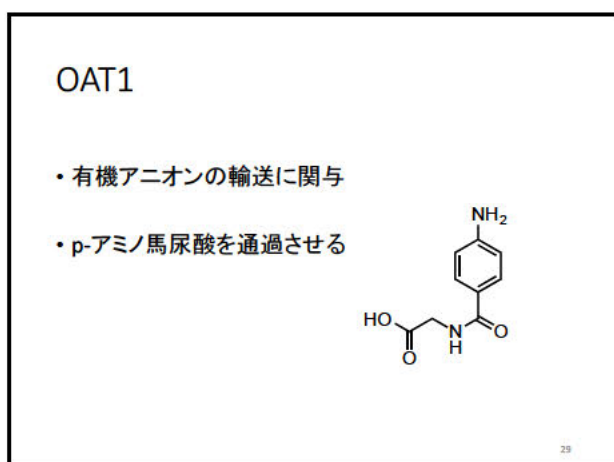
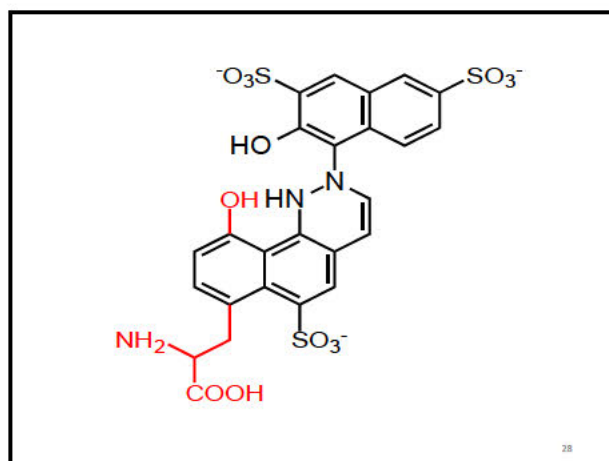
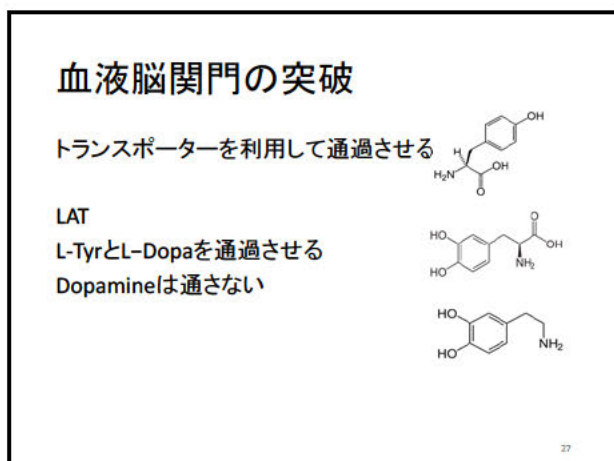
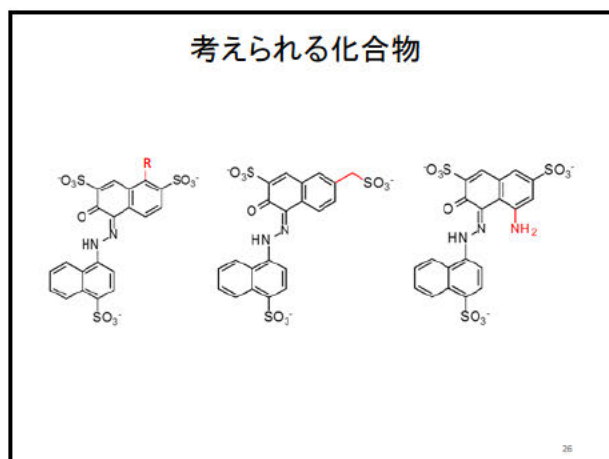
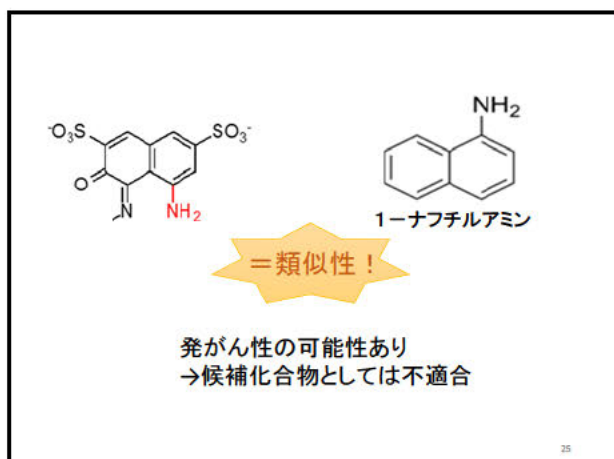
考えられる化合物

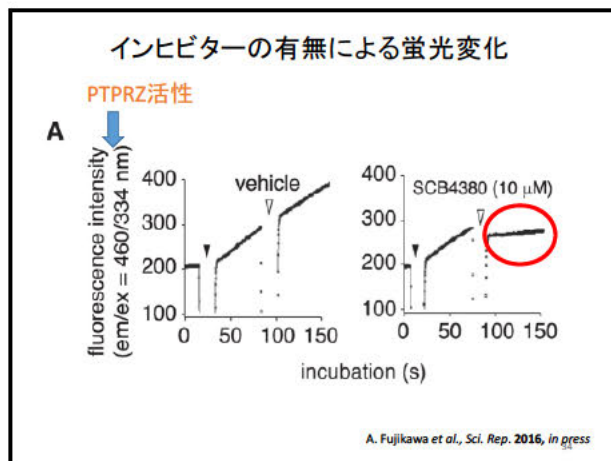
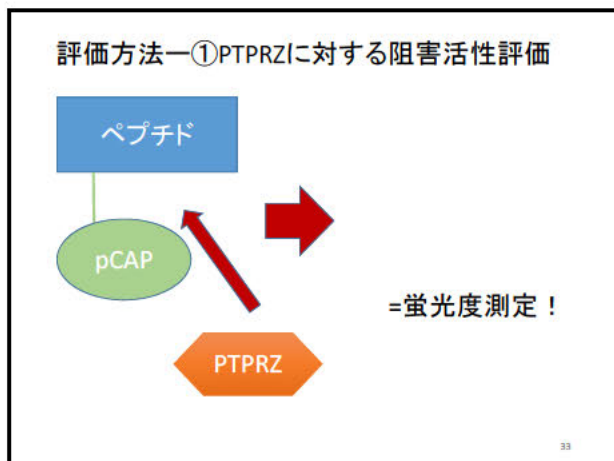
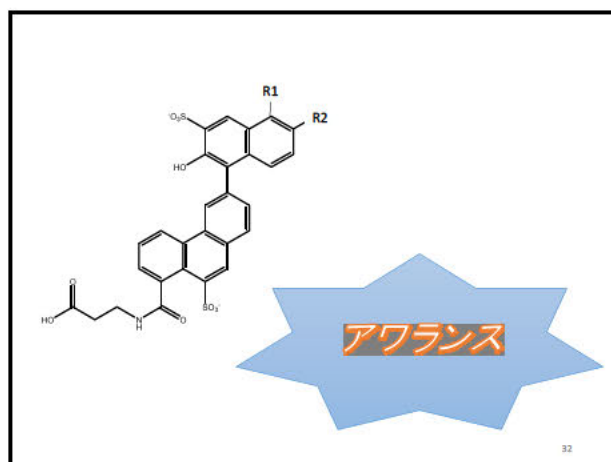
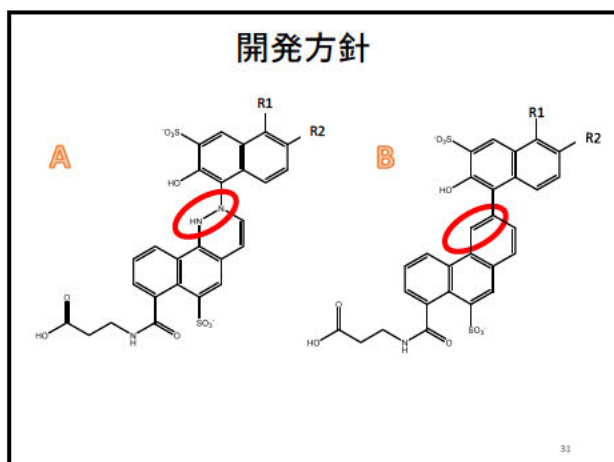


23



24





②発がん性の評価(1)

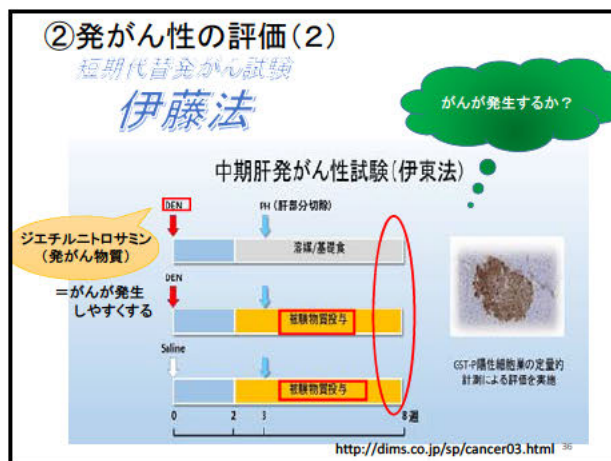
長期がん原性試験

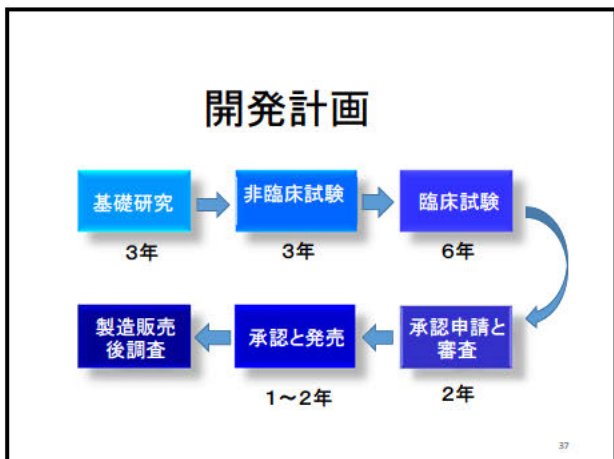
動物: 雌雄ラット
年齢: 通常6週齢まで
動物数: 各群雌雄各 50匹以上
投与経路: 原則としてヒトが曝露される経路
用量: 大耐量を高用量とする
投与期間: ラットでは 24か月以上 30か月以内

↓

腫瘍やがんの発生頻度によって発がん性を判定

35





アワランスのポイント!!

- * 今までにない新たな作用部位へのアプローチ
→副作用を最小限に抑えることが可能!
- * 潜在的患者数が多い(特に若年層に多!)
→服用期間が長い

A better drug, A better world

**御清聴
ありがとうございました**

BBBキット

BBBキット™ は、ファーマコセル株式会社と Dr. Mária A. Deli が開発した世界で初めての血液脳関門 (Blood-brain barrier: BBB) in vitro 再構成系モデル。

血液脳関門の構成細胞である脳毛細血管内皮細胞、周皮細胞 (ペリサイト) 及び星状神経膠細胞 (アストロサイト) の3種類の細胞により構成されており、生体内での生理的な BBB 特性を保持している。

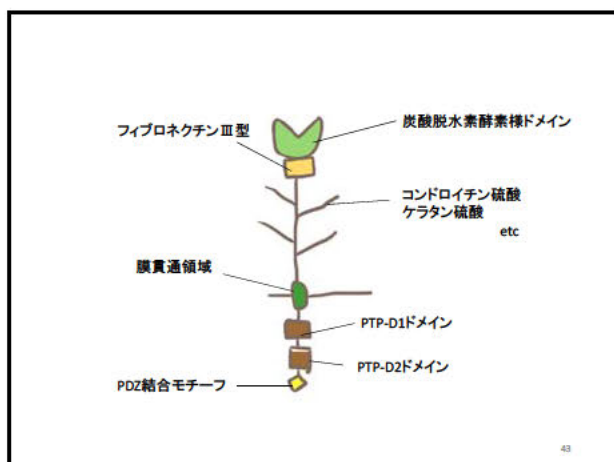
BBBキットを用いた透過性検定

脳内移行性検定は、BBBキット™ のインサート内側 (血管腔側) に化合物を入れ、一定時間内に内皮細胞及びペリサイトの層を通過し、プレートのウェル内 (脳実質側) に漏れてきた化合物濃度を測定することで行う。

BBBキットでの血管腔側から脳実質への化合物 (青) の移行

BBBキット™ における輸送担体の発現

輸送方向性

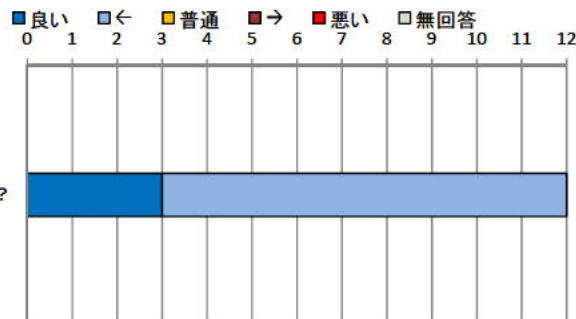


創薬プロジェクト演習 アンケート結果

受講者15名 (回収12名)

<導入講義>

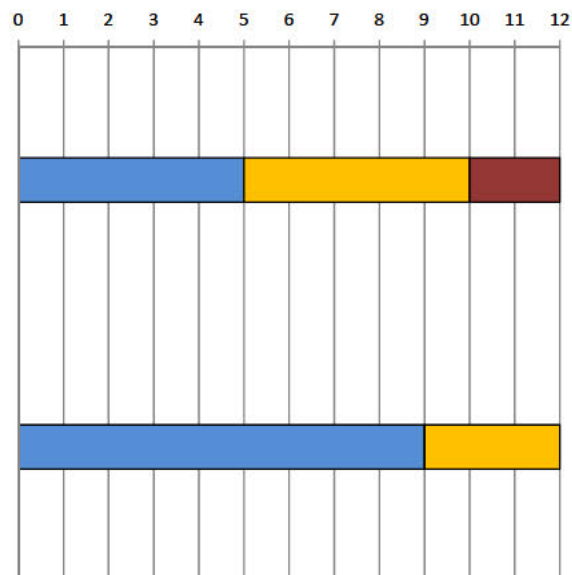
① 先輩の発表は、演習を行うにあたり、有用でしたか？



- 治療しようとしている病気に関する論文だけでなく、似たような他の病気の論文のデータも根拠にしているのが参考になった。
- 有名ではない方の説を取り上げたこと。構造をいじったこと。
- 先輩が難しい説明をすらすらと話している姿が印象に残った。
- スライドで図が多く使われており、見やすかった。
- 論文から根拠を導き、化合物の構造を論理的に決定していた点
- スライドの構成の方法。発表方法が全く分からなかったため、その点に特に注目した。
- 創薬への道筋が参考になった。
- 順序立ててあり、わかりやすかったです。 色彩がキレイだった。

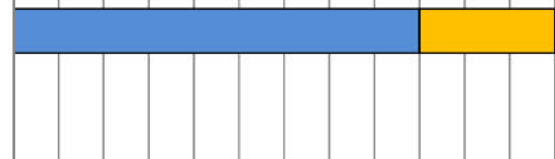
<企画会議>

③ 企画会議の進め方や方法は？

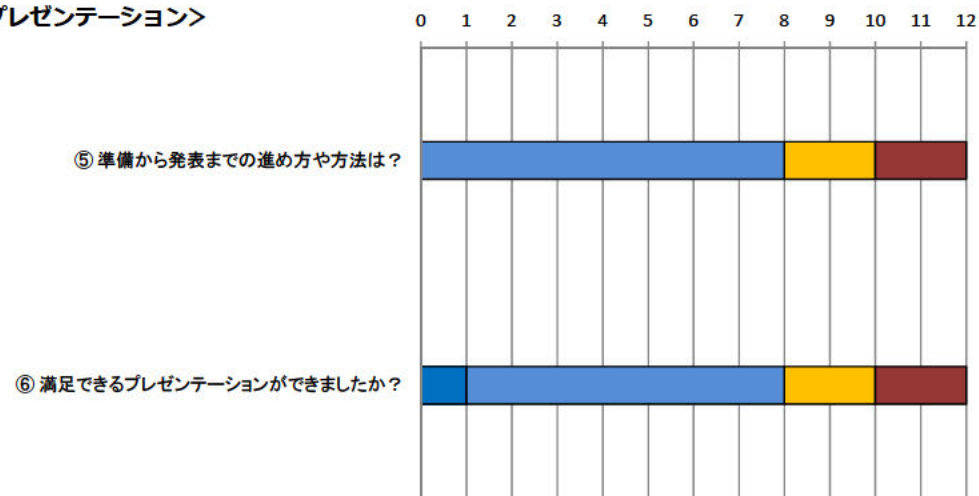


- 今回私たちはそうしましたが、テーマにする疾患は一番最初の会議で1つに決めてしまうべきだと思う。
- まずはじめに全体で疾患を決めてしまった方が調べる効率がよい。

④ 企画会議は充実したものとなりましたか？



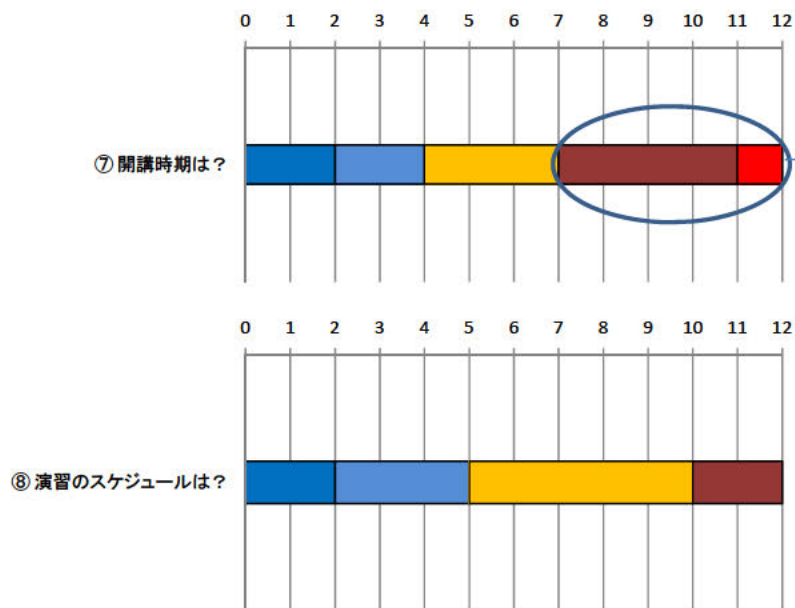
<最終プレゼンテーション>



- 最終プレゼンテーションの場所を事前に知りたかった。
もう少し全員が集まって話し合うべきだった。
- また、教授の方々に質問しに行くのはあと一週間早くしておくべきだった。
- 4月第3週から企画会議があれば、プレゼンテーションにもう少し余裕が持てたかなと思った。

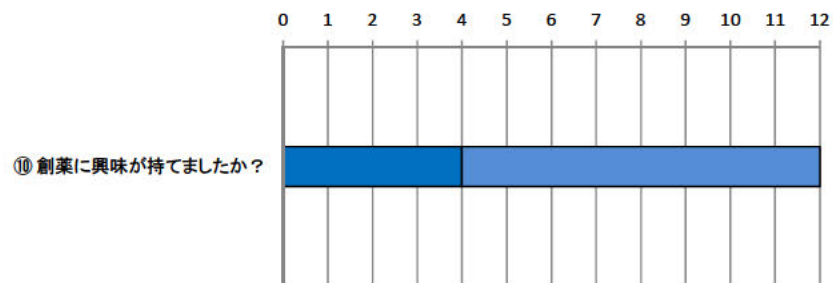
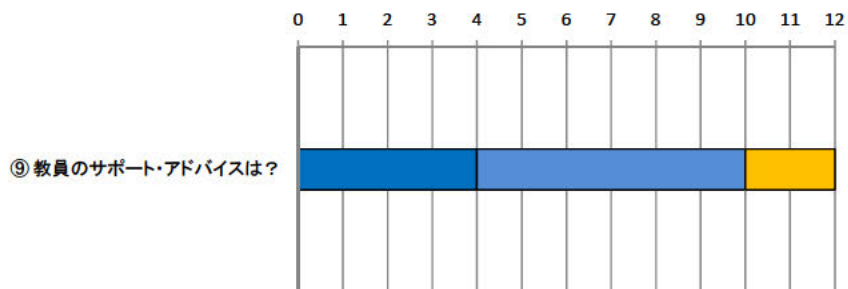
- 事前に発見した改善点などを盛り込んでプレゼンが出来た。
- 緊張して聞き取りやすい話し方が出来たかはわからないが、質問も予想したりアドバイスをもらいながら答えを用意していたので、極力答えられた。
- 自分たちでもう少し時間をとって調べればよかったと思う部分があった。
- ILGの活性を高める方法など、答えがわからないではなく、ある程度の方向性を決めるべきだった。
- 教授の方々から予想していない質問も来たので、シミュレーションが足りなかったと思う。

<全体を通して>

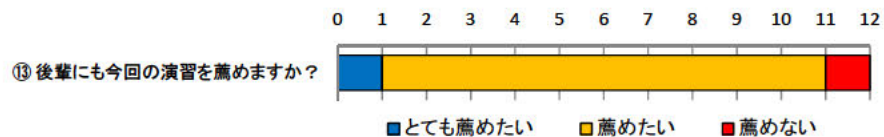
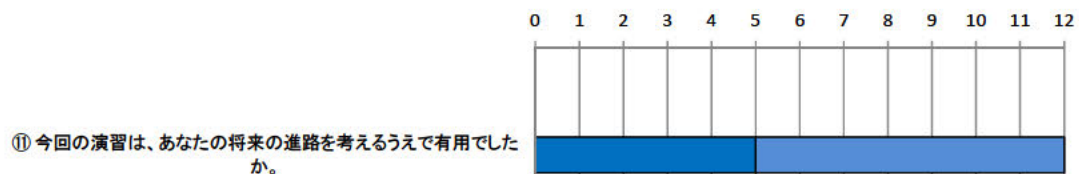


4月頃に始めた方がよい。
テストが被るので、4月頃がよかったです。
中間テストなどと被るのでよくない。せめて2週間ほど早めにすべてのスケジュールをすべきだったと思った。
5月中旬に中間テストがあるのでそこを外せば金曜以外での話し合いも積極的に行える。
もう一週早くすれば最終プレゼンに余裕ができると感じた。

- こまごまとしたことを調べてからプレゼン資料を作っていくまでの分があと1回ほどあったらよかったと思った。
- 全体的にもう一週ほしい。



- 自分の知識を活かしながらアイデアを絞っていく点
- 化合物をどのように変化させるとどの部位で効果良く効くのかなどを考える点
- 1つの病気にも治療するための標的やプロセスがたくさんあり、創薬に対する多くの可能性が実感できた。
- 化合物を考えるだけでなく、出来た化合物を標的部位に運ぶかや人に無害なのかなどの確認試験など創薬を今までと違う見方が出来た。
- 考えれば考えるだけ、色々な可能性を持った化合物をみんなで考えだしていく過程が一番面白く、興味を持てた。
- 今回は実際に実験できなかったため、様々な点が不明のままだったが、実際に実験を行うことが出来るならばより良いものを提案できそうと感じた。



⑭自由記述

(感想)

テーマにする疾患の選び方は今年のように治療満足度が低い疾患全体から選べる方が良いと思う。
調査対象の疾患の自由度が大きかったので調べやすかった。
今回のように病気の範囲を狭くしなことは、思いもよらない病気を対象にできるためおもしろいと思う。
創薬プロジェクトに参加して、創薬するにはたくさんの知識が必要だということが分かって良かった。
準備が想像以上に大変だったが、先生方のサポートもあって発表までたどりつけて良かった。グループでたくさん意見を出し合い、試行錯誤しながら、自分達で新たな化合物を発案できたことが嬉しかったし感動した。少しでも、創薬ってこんな感じなのかなという感覚が味わえたのでよい経験になったと思う。
自分たちで考え、進めていくことはとても力になったと思う。
負けてしまいましたが、将来どのように創薬について考え、どう行動していくかに関してとても参考になりました。協力していただいた先生方、ありがとうございました。
進路に迷っていたので、その指針として、また、自分の可能性を試すという意味でも非常に有意義な演習だった。開講時期が中間テストなどと被り、集中して演習に取り組みにくかった点は残念だったが、企画は本当によかったので、これからも続けてほしい。
今までぼんやりしていたイメージがはっきりして、自分ができること、出来ないことがよく分かって勉強になった。
創薬プロジェクトは将来とても役立つものだと思います。この演習の良かった点は様々な先生方、先輩方とお話できたことだと思います。
様々な先生とお話してきたことが良かったです。

(要望)

ある程度、疾患を絞った方が疾患を1つに決めた時全員がある程度知識のある状態でスタートできると思う。
両チームの先生の介入度だったりすすめ方にもう少し基準があった方が学生にとって平等だと感じます。
このプロジェクトの前に、担当教員のスケジュール（いつなら質問しに行けるか、アポが必要か）などを教えていただけるともっとやりやすいと思った。

京都大学派遣

『医薬品開発プロジェクト演習Ⅰ』

平成 27 年 9 月 13 日(火) – 14 日(水)

参加者：猪熊 翼 特任助教

学部 3 年生 5 名

京都大学派遣（創薬実践道場）報告書

総合薬学研究推進学特任助教

猪熊翼

徳島大学薬学部では2013年度より学部3年生を対象として『創薬プロジェクト演習』を開講している。本演習は、研究室配属前の学部学生に創薬の実際をロールプレイを通じて体験させるものであり、京都大学薬学部にて2010年より開講された『医薬品開発プロジェクト演習Ⅰ』をそのモデルとしている。今回は本学での『創薬プロジェクト演習』の一環として、2016年9月13日（火）に京都大学において行われた『医薬品開発プロジェクト演習Ⅰ』の最終プレゼンテーションに参加した。（徳島大学からの参加者：猪熊、学部3年生希望者5名）

<スケジュール>

9月13日（火）

8：00	JR徳島駅集合
8：15	JR徳島駅出発
	～高速バスで移動～
11：19	JR京都駅着
	～市営地下鉄及び京阪電鉄で移動～
12：45	京都大学薬学部到着
	～高須先生との面談～
	医薬品開発プロジェクト演習Ⅰ最終プレゼンテーション (場所：京都大学薬学部講堂)
13：00～13：15	高須清誠先生によるガイダンス
13：15～13：45	A社の企画プレゼンテーション
13：45～14：30	A社の発表に対する質疑
14：30～14：45	休憩
14：45～15：15	B社の企画プレゼンテーション
15：15～16：00	B社の発表に対する質疑
16：00～16：15	休憩
16：15～16：45	C社の企画プレゼンテーション
16：45～17：30	C社の発表に対する質疑
17：30～17：50	休憩
17：50～20：30	演習に対する講評会 (場所：京都大学薬学部1Fオープンカフェ)
20：30	京都大学薬学部出発
21：00	ホテル到着

～宿泊～

9月14日（水）

9：30	ホテル出発
	～市営地下鉄で移動～
10：10	JR京都駅出発
	～高速バスで移動～
13：16	JR徳島駅到着、解散

<具体的な内容報告>

京都大学における今年度の『医薬品開発プロジェクト演習Ⅰ』は9月5日(月)～9月13日(火)の期間で開講され、『皮膚疾患の治療薬』をテーマ設定とし、各班(仮想企業)がそのアイデアの創出を行った。京都大学薬学部生46名が受講し、A社～C社の3グループに分かれそれぞれのグループ内で新薬開発のアイデア創出を行った。ターゲット選出は足白癬から男性型脱毛症、更には天疱瘡といった希少疾患まで多岐に渡り、各々が独自のアイデアを駆使してそれらの開発案を発表していた。昨年度と同様今年度も、質疑応答時間は学生同士の活発な議論、また徳島大学から派遣された学生も積極的に議論に加わり発表者や他の質問者とディスカッションする様子が見られ、本派遣に参加した学生の創薬に対する意識の高さを見ることができた。

<学生の感想>

1. 私は9月13日に京都大学との合同演習に参加させていただきました。徳島大学との演習内容の違いは徳島大学が約一ヶ月間をかけて授業終わりなどを利用して演習を進めていくのとは違い、京都大学では夏休み一週間で演習に当てていることです。そのこともあってか私たちとは着眼点が異なると感じました。私たちは主に論文などを読むことで対象とする疾病の治療薬となりうるリード化合物を予想し、どのようにすれば活性を高めたり傷病部位により効率的に薬物が移行することが出来るかを考え展開していくことに主眼を置いていました。京都大学はどちらかというとなら企業的な側面が強く化合物の構造よりも開発にかかる費用や得られる利益の概算に力を入れていました。このような違いはありましたが、発表内容では京都大学に徳島大学が劣っているというようなことはなかったと思います。そのことは自信となり、合同演習に参加しての収穫となりました。とくに創薬的な考え方の点でいえば私たちの方が今後の研究に繋がる内容を学ぶことができたと思います。ただ一つ感じたことは徳島大学の学生よりも京都大学の学生の方が積極的に質疑応答に参加していることです。ディスカッションをする力は今後必ず必要になってくるので完璧なことを言えなくても自分の考えを伝えることが大切だと思いました。

私たちが社会に出るときに闘う相手は京都大学、東京大学の学生でいままでは入学時の学力差でコンプレックスに思っていたところはありませんでしたが、今回合同演習に参加して現時点でのスタートラインはそこまで変わらないと感じたので負けられないというモチベーションになりました。

創薬プロジェクトに参加したことは創製薬学科に進む私には考え方などとても力になりました。ただまだ自分だけで考えを深めていける力も知識もないと感じました。研究室に配属されてからは勉強の毎日だと思うので、気を引き締めて取り組んでいきたいです。最後に京都大学の学生と交流する貴重な機会をいただきありがとうございました。

2. 最初は京都大学と聞いて腰が引けましたが、京都大学の発表を聞いた率直の感想としては、徳島大学の発表とあまりレベル的に差異はないなと感じました。徳島大学と京都大学では新薬の開発においてどこに重きを置いているかが違い、徳島大学は病気の原因のどこをターゲットにするかは他の誰かが試していないであろう場所をしっかりと狙っており、化学構造式も考えて話を進めていたのに対し、京都大学は少しありきたりで、すでに誰かがおこなっているター

ゲットだろうなど感じ、また化学構造式に関すること、つまり具体的な薬の化合物については論じていなかったので現実味にかけました。

逆に徳島大学の発表では、剤型やアッセイについての話が薄く、京都大学はそれらについてしっかりと考えられており、既存の薬に応用すればすごく将来性があるものだなと感じました。上記のような点が違ったので一概にどちらが良いとは言えませんが、京都大学の発表はレベルも高く自分たちが手を出していないところについてとても勉強になりました。また、このような違いがあるならば僕たちが提案した薬になりそうな化合物の剤型などを京都大学が決定してより現実味がますような協力プレーがあればますますよい発表になっただろうなど強く感じました。

とても勉強になったので行ってよかったです。ありがとうございました。

3. やってること自体はポイントの差は若干ありましたが内容に対してそんなにレベルの差があるとは感じませんでした。一方で僕らと同学年でありながら質問のレベルは高いと感じました。発表内容を事前に知っていたのかも知れませんが質問に自信を持っていたように感じました。私も質問をいくつか考えたのですが自信がなくて質問出来ませんでした。京大生は内容にも質問にも自信を持って発表していたと思いました。
4. 今回の京都大学の創薬プロジェクトの見学は自分にとってとても有意義なものになりました。今回は3グループのプレゼンを聞きましたが、どのグループも自分には思いつかないような発想を持っていてとても興味深かったです。例えば皮膚の細胞が角質となつてからはがれていく速度を速くする薬の構想はとても面白かったです。また僕は他大学の薬学部の学生と交流する機会があまりなかったので、今回京都大学の薬学生と交流できてよかったです。
5. 今回の京都大学見学はとてもおもしろいものだった。

はじめ先生から一週間という非常に短い期間で行ったと聞いてはいたが、もし自分だったら一週間でここまでできるだろうかと思いたくなるような発表でとても驚いた。特に、質疑応答でマイクロニードルの値段に関する質問に対してわざわざ電話してまで回答を準備していたのはとてもびっくりした。

発表会の後の講評会でも学校間の差の話で盛り上がるなど他大学の学生と触れ合うことができとても有意義でした。

創薬懇話会 2016 in 蓼科

次世代を担う若手のための

メディシナルケミストリーフォーラム

平成 28 年 6 月 30 日(木) - 7 月 1 日(金)

会場：エクシブ蓼科



創薬懇話会 2016 in 蓼科

日時：2016年6月30日（木）～7月1日（金）

会場：エクシブ蓼科（〒391-0301 長野県茅野市蓼科高原北山 4035）



アクセス

【お車】：中央自動車道・諏訪ICからビーナスライン経由40分

【公共交通機関】

（東京方面より）：JR新宿駅～茅野駅 2時間（特急あずさ）

（名古屋方面より）：JR名古屋駅～塩尻駅 2時間（特急しなの）

JR塩尻駅～茅野駅 25分（特急あずさ）

いずれもJR茅野駅からエクシブ蓼科までシャトルバス 35分

【高速乗合バス】

（東京方面より）：新宿南口～エクシブ 3時間30分

【アルピコタクシー】

（名古屋方面より）：名古屋駅太閤口～エクシブ 3時間30分

招待講演 10件

青木淳賢 東北大学大学院 薬学研究科
“リゾリン脂質のケミカルバイオロジー”

足立圭司 大日本住友製薬株式会社 創薬開発研究所
“Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) 阻害薬の創製”

伊丹健一郎 名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所
“動植物科学を加速する分子とC-H活性化触媒”

市川 聡 北海道大学大学院 薬学研究院
“生理活性天然物を基盤とする創薬化学”

木下和大 中外製薬株式会社 富士御殿場研究所
“ALK (anaplastic lymphoma kinase) 選択的阻害剤アレクチニブの創製”

河野悠介 JITSUBO 株式会社
“タグアシスト型液相合成法が可能にするペプチドメディシナルケミストリー”

柴山耕太郎 日本曹達株式会社 小田原研究所
“農業における創薬研究の実際”

橋本祐一 東京大学 分子細胞生物学研究所
“小分子によるタンパク変性疾患征圧の試み”

二木史朗 京都大学 化学研究所
“ペプチドを用いた細胞内デリバリー”

吉田隆雄 小野薬品工業株式会社 オンコロジー研究部
“免疫チェックポイント阻害剤抗PD-1抗体ニボルマブの創製の経緯”

参加費（宿泊費込）

会員（一般）：25,000円

会員（大学関係）：20,000円

非会員（一般・大学関係）：28,000円

学生（会員・非会員）：10,000円

※会員…日本薬学会・日本化学会の個人会員

申込締切：5月31日

申込方法等は、ホームページをご参照ください。（下記URL）

<http://hinka-toyaku.s2.weblife.me/konwakai2016/HOME.html>

【連絡先】

創薬懇話会 2016 実行委員会

実行委員長：林 良雄（東京薬科大学薬学部）

〒192-0392 東京都八王子市堀之内1-4-3-2-1 東京薬科大学薬学部薬品化学教室

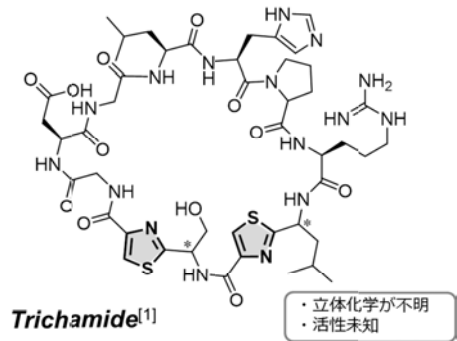
Tel: 042-676-3275 E-mail: konwakai-ml@toyaku.ac.jp



中分子創薬を指向した環状ペプチド Trichamide の合成研究

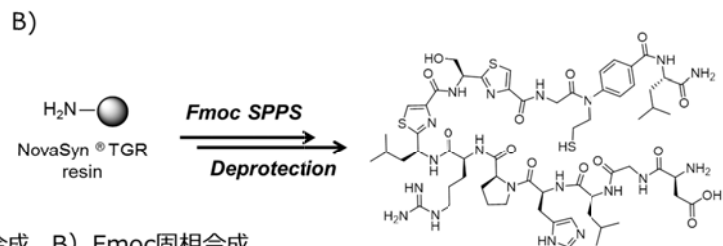
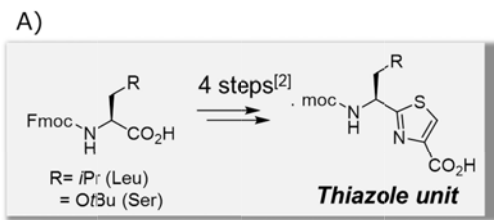
恵島大院・薬 ○寺中孝久 (D2)、 [圭佑、重永章、猪熊 章

【 海洋天然物が産生する 環状ペプチドは、多様な生物活性を示すこと ため、近年 たな中分子創薬シー てい る。 Trichamide は 2 アゾールアミノ酸 含む 部立体化学および 物 性未知の ペプチド ある^[1]。そこで演 は、未だ未 の Trichamide の全合成に した。



[1] S. Sudek.; M. G. Haygood.; D. T. A. Youssef.; and E. W. Schmidt. *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, *72*, 4382-4387.

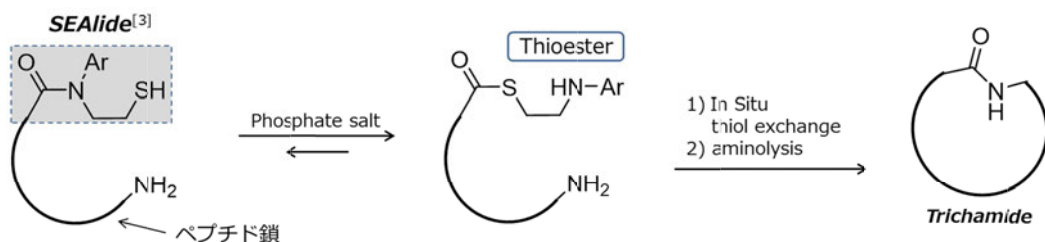
【 Fmoc アミノ酸 から既知法^[2]に従い、チアゾールアミノ酸 ユニットの構築を構築した。その際 反応 件を検討し高光学 活性なチアゾールアミノ酸 ユニットの合成率で得た (Scheme A)。 後、Fmoc 固相合成により直鎖 ペプチド を得た (Scheme B)。



Scheme 1. A) チアゾールアミノ酸ユニット合成 B) Fmoc固相合成

[2] P. Bruno.; S. Pena.; J. B. Xavier.; F. Albericio. and M. Alvarez. *Org. Lett.* **2011**, *17*, 4648-4651.

この環化反応には、当 地で 開発した *N*-sulfanyle hylanilide (SEAlide) ユニットの^[3]を用いた。 SEAlide は 高光学活性なアミノ酸 ユニットの合成に、リン 添加をトリガーとし 機能を有する。 SEAlide は、チアゾールアミノ酸 ユニットの合成率を調整し分子内 反応を行って 環状ペプチドの合成に成功した (Scheme 2) は、ユニット合成および環化の詳 告する。



Scheme 2. SEAlideを用いたチオエステル化および分子内環化反応

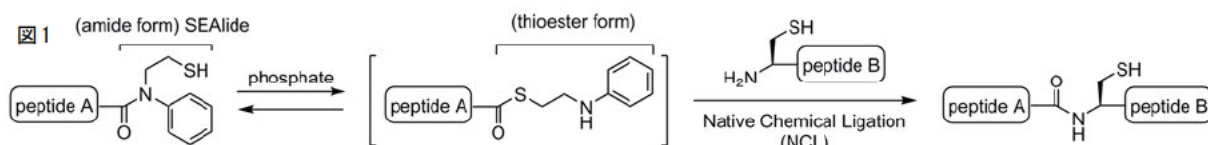
[3] Sato, K.; Shigenaga, A.; Tsuji, K.; Tsuda, S.; Sumikawa, Y.; Sakamoto, K.; Otaka, A. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1840-1844.
Review : A. Otaka.; K. Sato.; H. Ding. and A. Shigenaga. *The Chemical Record*, **2012**, *12*, 479-490.

光応答型チオエステル等価体を用いた多成分 One-pot NCL 法の開発研究

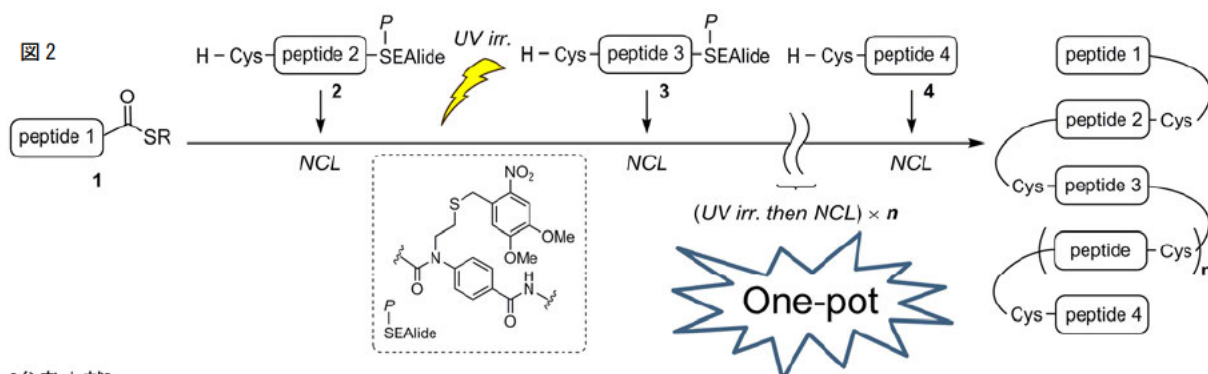
徳島大院薬 ○山岡浩輔 (M1)、粟飯原圭佑 (D3)、成瀬公人 (M2)、猪熊 翼、
重永 章、大高 章

タンパク質の化学合成は、固相法によるペプチドフラグメントの合成と液相でのこれらフラグメントの縮合により達成される。フラグメント縮合法として、ペプチドチオエステルと N 末端システイン (Cys) 含有ペプチドを用いる Native Chemical Ligation (NCL) が汎用される [1]。固相合成により調製可能な鎖長は多くの場合、最大 50 残基程度に限られている。このため、100 残基を超えるペプチドやタンパク質を合成するには、複数回の NCL が必要となる。この際、操作の煩雑さ及び HPLC 精製による収率低下を避けるため、各縮合ステップ後の HPLC 精製を必要としない、単一反応容器内で多フラグメントを縮合する多成分 One-pot NCL 法の開発が望まれている。

これまでに当研究室では、リン酸緩衝液中にてチオエステルへと変換される *N*-Sulfanylethylamide (SEAlide) を合成し (図 1)、これを用いた 3 成分 One-pot NCL 法を開発した [2]。しかし、4 成分以上の縮合を可能とする One-pot NCL 法はほとんど報告されていなかった。



今回演者らは、SEAlide を用いた多成分 One-pot NCL 法を新たに考案した (図 2)。本法ではまず、SEAlide のチオール基へ光照射により除去可能な保護基を導入した N 末端 Cys 含有 SEAlide ペプチドフラグメント 2 と C 末端チオエステルフラグメント 1 の NCL を行う。続いて、光照射により保護基を除去した後、ペプチドフラグメント 3 を加え再び NCL を行う。これを繰り返す、最後に N 末端 Cys 含有フラグメント 4 との NCL を行うことで、多成分 One-pot NCL を達成できると考えた。本発表ではその一例として、4 成分 One-pot NCL の詳細について報告する。



[参考文献]

- [1] P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. H. Kent, *Science* **1994**, 266, 776-779.
- [2] K. Sato, A. Shigenaga, K. Tsuji, S. Tsuda, Y. Sumikawa, K. Sakamoto, A. Otaka *ChemBioChem* **2011**, 12, 1840-1844.



表彰状

優秀ポスター賞

「中分子創薬を指向した環状ペプチド Trichamide の合成研究」

徳島大学大学院薬科学教育部

寺中 孝久 殿

あなたは創薬懇話会 2016 in 蓼科
において優秀な発表をされました
薬学研究者・技術者あるいは薬剤師
として将来有望と期待されます
よってここに表彰いたします

平成28年7月1日

創薬懇話会 2016 in 蓼科

実行委員長 林 良雄





 表彰状

ベストディスカッション賞

徳島大学薬学部

太田 雅士 殿

あなたは創薬懇話会 2016 in 蓼科
において優秀な質問・討論を行いました

薬学研究者・技術者あるいは薬剤師として将来有望と期待されます
よってここに表彰いたします

平成28年7月1日

創薬懇話会 2016 in 蓼科

実行委員長 林 良雄



創薬懇話会 2016 in 蓼科 参加報告

(エクシブ蓼科 (長野県茅野市) 2016年6月30日(木) ~7月1日(金))

(機能分子合成薬学分野 博士後期課程 2年)

2016年6/30~7/1に行われた創薬懇話会 in 蓼科では、招待講演、ポスター発表、親睦会に参加してきた。聴講した講演では、企業の創薬の現状から薬が製品化するまでの数々の問題点や解決策などの話しを聞くことができた。また薬学分野のみならずベンチャー企業の話や農薬創製の話、アカデミア研究における世界トップレベルの研究も学ぶことができた。また積極的に質問を行うことで自分をアピールする場にもなった。ポスター発表では学生や先生、また企業の方と様々なディスカッションを行うことで、貴重な意見交換の場となった。学年の近い学生も多く参加していたのでお互いに意見をぶつけることで良い刺激にもなった。講演会後の食事会では企業の研究の話や、大学教授の学生時代の体験談など自分の将来にも関わるような講演では聞けない話や良いアドバイスを頂けた。今回、学会に参加して自分の研究をおこなっていく上でのモチベーションの向上や貴重な意見交換をおこなうことができたので、今後も学会発表に参加できるよう日々精進したいと思う。

(機能分子合成薬学分野 博士前期課程 1年)

私は2016年6月30日(木)~7月1日(金)にエクシブ蓼科にて開催されました創薬懇話会 2016 in 蓼科に参加させていただきました。本学会にて私は「光応答型チオエステル等価体を用いた多成分 One-pot NCL 法の開発研究」という演題にてポスター発表させていただきました。今回のポスター発表は短い時間でしたがたくさんの方々が見に来て下さり、自分の実験成果を詳しく伝えることができ、活発な議論をすることができたのではないかと思います。また、今回10演題行われた企業や研究所の方の講演を聞かせていただいて、普段ではめったに聞くことのできない演題もあったりしてとても良い経験、良い勉強になりました。ここで得た新しい視点を利用して今後の自分の研究活動の発展につなげていければと思います。最後に懇親会の場合などでは企業の方々や大学の先生方とたくさんお話をすることができ、学会に参加させてもらったからこそその経験ができたのではないかと思います。

(機能分子合成薬学分野 学部 4年)

今回参加させていただいた創薬懇話会は私にとって初めての学会で、非常に楽しみにしていました。今回の学会では2日間通して10題の招待講演と35題のポスター発表がありました。招待講演では著名な先生方や、製薬企業で活躍されている研究者の方の講演を聴くことができました。創薬研究の具体的な流れのお話しなどを聴くことができ、非常に有意義なものでした。ポスター発表では時間が短くすべての演題を聴くことができなかつたのですが、他の研究室の人たちがどのような研究をしていて、どのように研究を進めているのか聴くことができました。また同学年の学生も発表しており、私も来年は発表する側で参加したいと思いました。

今回の学会に参加して、創薬の難しさを再認識するとともに、その面白さを知ることが出来ました。またいろいろな刺激を受けて、研究へのモチベーションが上がり、非常にためになった学会でした。研究室外の研究は新しい研究への足掛かりになると思いましたので、次回も参加させていただく機会があればぜひ参加したいと思います。

(機能分子合成薬学分野 学部4年)

先週の6/30~7/1に創薬懇話会があり、僕にとって初めて学会に参加させて頂きました。会場の雰囲気はとても豪華で広く、他大学の学生や先生、企業の方々が多く参加しておられ、とても楽しみに感じました。

招待講演では様々な分野で活躍されています先生方のご講演は、とても面白く興味深かったのですが、自分の知識が少ないせいで時々内容が分からない箇所がいくつかありました。普段からもっといろいろなところにアンテナを張って自分のやっている分野だけでなく様々な分野の情報も得ていかないといけないなと感じました。

二日間の懇話会の中で最も興味深く面白かった招待講演は、「免疫チェックポイント阻害拮抗 PD-1 抗体ニボルマブの創製の経緯」という講演でした。2014年に日本で発売されたニボルマブは以前より耳にはした事があったもののそこまで詳しく知らなかったため、ここまで臨床試験が進められていてかつ今後の展開などについて知ることができ、とても興味深く面白かったです。

二日間の懇話会を通じて、たくさんの企業の方や大学の先生とお話することができ、また他大学の学生と交流できて、とても楽しく良い経験となりました。

7月末に行われる若手ペプチド研究会までには、もっと勉強して対等に話すのはまだまだ程遠いにしても、研究内容をしっかり理解でき少しでも上手い質問や議論が出来るように頑張りたいなと思いました。

(機能分子合成薬学分野 学部4年)

先日、創薬懇話会に参加させていただき、他大学の学生や、企業で働いている社会人の方と交流する機会をいただいた。他大学との交流は今回が初めてで少し緊張していたが、気さくな人が多くすぐに打ち解けることができました。同じ有機系の人であっても、分野が異なる人や、視点を変えたアプローチを取り入れた研究に取り組んでいる人が多く、非常に興味深く刺激になる話を聞くことができました。

講演会においては学生が積極的に質問し、活発な議論となった。他大学の学生も参加している中、特に積極的に質問していたのは徳島大学の学生であったと思う。東京大学や京都大学をはじめ、トップレベルの学生が集まる中、徳島大学の学生が活躍していたことは自信になった。個人的には積極的に挙手したが、指名されず質問することができなかったことが残念であったが、次の機会も積極的に挙手し、自分の考えを主張できるようにしたい。

また、自分も発表してみたいと思えたので、この気持ちをこれからの研究のモチベーションにしたいと思う。

(有機合成薬学分野 学部4年)

先日長野県茅野市で開催された日本薬学会医薬化学部会主催、「創薬懇話会 2016」に情報収集を目的として参加したことをここに報告する。

講演内容は創薬を志向した科学、すなわち私が専攻する有機合成に限定されない多様な観点を示したものであり大変興味深かった。また新たな知見が得られただけでなく、交流会にて多くの先生方からお話しいただいたり私と同じ世代の他大学の学生と交友を深めたりなどと人脈の拡大という意味でも非常に意義ある参加であった。

とりわけ私が嬉しく思ったのは、講演やポスター発表において積極的にディスカッションに参加することで多くの先生方からお褒めの言葉を頂戴したことである。これがきっかけとなり学生も含む多くの方々から交流会や旅館内にてお声をかけていただけ、名前も覚えていただけた事はとても光栄に感じ且つ自信にもつながった。

最後に今回の貴重な経験を積む機会をくださった大高学部長や有機合成薬学研究室スタッフ陣のみなさまを始めとした多くの関係者に感謝し、このたびの出張報告の結びとする。

(総合薬学研究推進学 学部 4 年)

この度私は、薬科で開催された創薬懇話会に参加しました。この創薬懇話会では、様々な素晴らしい先生方の招待講演はもちろんのことポスター発表や懇親会において様々なことを経験し、学ぶことができました。招待講演では、普段聞くことができない貴重なお話をいただきました。この中で、創薬は人に対してだけでなく農薬など人以外の生物にも行われているということが印象的でした。また、創薬において有機化学を用いた合成だけではなく様々な分野をまたいだ広い視野が大切であるということも学ぶことができました。ポスター発表では、様々な分野の研究を見ることができました。普段行っている合成だけではなく、生物活性など普段はあまりなじみのない研究についても見ることができ、新しいことを学ぶことができました。懇親会では、様々な大学の先生や企業の方々と話をする機会をいただきました。大学や企業がどういうものなのかということを知り、考えることができました。このように、創薬懇話会では自分自身の成長を感じることができました。

(生物有機化学分野 学部 4 年)

私は 2016 年 6 月 30 日より 2 日間にかけて創薬懇話会 2016 in 薬科に参加し、6 月 30 日の招待講演 1 「ALK (anaplastic lymphoma kinase) 選択的阻害剤アレクチニブの創製」(中外製薬株式会社 富士御殿場研究所 木下 和夫先生)の講演後の質疑応答にて「結合ポケット外の置換基を検討する時に、直接活性には関係がなく代謝安定性のみ関与しているのであれば、置換基を無くしてしまうということも検討したのか」と質問をし、「置換基は結合の向きを一定にするために役立っており、また検討の際に活性が変化したことに関しては詳しくはわかっていない」との回答をいただいた。また、7 月 1 日の招待講演 10 「免疫チェックポイント阻害剤抗 PD-1 抗体ニボルマブの創製の経緯」(小野薬品工業株式会社 オンコロジー研究部 吉田 隆雄先生)の講演後の質疑応答にて、「がん細胞における PD-1 リガンドの発現には個人差があるということだったが、今後の適用範囲を広げる上でも PD-1 リガンドのがんの部位別による発現量の差が重要になってくるのではないかと」と質問をし、「PD-1 リガンドの発現について詳しいことは未だ分かっておらず、どこに多く発現するなど分かってはいない。今まさに考察中である」との回答をいただいた。

今回の学会参加を通じ、関連分野の最新の研究成果に触れることができ大変刺激を受けた。また、質疑応答で積極的に質問をしたことにより賞をいただいた。先生方の発表により新たな視点や今後の研究のアイデアを得ることができ、勉強になったと感じる。

(生物有機化学分野 学部 4 年)

私は 2016 年 6 月 30 日より 2 日間にかけて創薬懇話会 2016 in 薬科に参加し、10 題目の講演および、ポスター発表を伺った。6 月 30 日のセッションにて東北大学大学院薬学研究科の青木淳賢先生による「リゾリン脂質のケミカルバイオロジー」という口頭発表を伺った。口頭発表後の質疑応答にて、「LPA3 受容体が発現している部位について」の質問をし、「副交感神経系にある」との回答をいただいた。

また、7 月 1 日のセッションにて日本曹達株式会社小田原研究所の柴山耕太郎先生による「農薬における創薬研究の実践」という口頭発表を伺った。口頭発表後の質疑応答にて、「複数の農薬を使用する際の相互作用などは、創薬の段階から検討されているのか」という質問をし、「実際にはローテーションで使用するので、その点に関しては考慮していない」との回答をいただいた。

今回の学会参加を通じ、さまざまな分野の創薬研究に触れることができ大変刺激を受けた。また、幅広い年代の方とお話をする中で知識の幅が広がったと同時に、自分の勉強不足を痛感し、今後より真剣に研究に取り組む必要を感じた。

以上



第 48 回若手ペプチド 夏の勉強会

平成 28 年 7 月 31 日(日)–8 月 2 日(火)

会場：大学セミナーハウス（八王子市）

徳島大学
大高研究室

研究内容

Peptide-Based Chemical Biology の開拓
有機化学的視点から、分子レベルでの
タンパク質機能や生命現象の解明を目指す。

主な研究テーマ

- ★ 刺激応答型ペプチド結合切断デバイスの合成
- ★ ペプチドチオエステル合成法の開発
- ★ CXCL14誘導体の合成および活性評価
- ★ 発現タンパク質チオエステル化法の開発
- ★ 非天然アミノ酸の触媒的不斉合成法の開発
etc...

刺激応答型ペプチド結合切断デバイスの合成

peptide/protein peptide/protein
Stimulus
removal of PG
Functional Change

Stimulus-Responsive Amino Acid
PG: protective group
removable by a stimulus

peptide bond cleavage

SEALideを用いたone-pot多成分NCL法の開発

Peptide-1 (N-terminal fragment) + Peptide-2 (N-Cys SEALide peptide) + Peptide-3 (C-terminal fragment)

1st NCL
in the absence of phosphate

2nd NCL
in the presence of phosphate

one-pot

SEALideを用いたone-pot多成分NCL法の開発

Peptide-1 (N-terminal fragment) + Peptide-2 (N-Cys SEALide peptide) + Peptide-3 (C-terminal fragment)

1st NCL
in the absence of phosphate

2nd NCL
in the presence of phosphate

one-pot

非天然アミノ酸の触媒的不斉合成法の開発

PG-NH-X, R-H, Boc-NH-X, R-B(OH)₂

非天然アミノ酸

非天然アミノ酸の合成法は色々知られていますが
それらは本当に実用的な合成プロセスでしょうか??

我々は真に実用的な合成法の開発を目指しています!

第 48 回若手ペプチド夏の勉強会 参加報告

(大学セミナーハウス (東京都八王子市) 2016 年 7 月 31 日 (日) ~ 8 月 2 日 (火))

(機能分子合成薬学分野 博士後期課程 2 年)

2016 年 7/31~8/2 に行われた第 48 回若手ペプチド夏の勉強会では、招待講演、一般講演、ポスター発表、親睦会に参加しペプチドに関する最新の研究成果を学ぶことができた。

聴講した招待講演では抗体を使用した技術や計算技術を用いたペプチドのゆらぎなど普段あまり馴染みがない内容も多くて新鮮な気持ちで講演を聞くことが出来た。

また留学体験記など研究以外にも為になる話を聞いたことや他大学の先生から将来の人生設計のアドバイスなどを頂けたのは今後の生活に役立つと感じた。

今回、一般講演では自身も発表者として参加した。短い時間ではあったが自分の研究をより多くの人に知ってもらえるよう心がけた。質疑応答の時間では時間いっぱいまで多くの質問を受けディスカッションを通しコミュニケーションを図れたと思う。

今回、勉強会に参加して自分の研究をおこなっていく上でのモチベーションの向上や貴重な意見交換をおこなうことができたので、今後も勉強会や学会発表に参加できるよう日々精進したいと思う。

(機能分子合成薬学分野 博士前期課程 2 年)

猪熊特任助教授に随行し、第 48 回若手ペプチド夏の勉強会に参加し、「リソソーム移行型 GM2 活性化タンパク質の合成研究」と題してポスター発表を行った。自身の発表では、多くの先生方から助言を頂き、自身の研究の問題点、自身の研究の重要性を再認識することができた。同世代のポスター発表・一般公演では、研究に対する取り組み方や研究に対する考え方の違いを感じ、今後の自身の研究活動に有益なものを得ることができた。招待講演・特別講演では、普段聞くことのできない、異なる研究分野からペプチドを考えている先生方の講演を拝聴し、自身の見聞を広めることができた。学会期間を通じて多くの同世代の学生と討論する中でお互いに刺激しあいモチベーションの向上につながった。今後は、今回の若手ペプチド夏の勉強会に参加して得たものを糧に研究活動を更に邁進していきたいと思った。

(機能分子合成薬学分野 学部 4 年)

今回参加させていただいた「若手ペプチド夏の勉強会」は、ペプチドという、私が所属する研究室の学問分野の学会であり、非常に楽しみにしていました。今回の学会は 3 日間あり、多くの講演、ポスター発表があり、とても勉強になりました。たくさんの講演を拝聴して、ペプチドという学問分野は非常に広く、私が思っていた範囲はごく一部ということを知らされたと同時に、まだまだたくさんのことを学ぶことが出来ると感じました。

また、他大学の先輩や同学年の生徒、先生方と交流する機会を設けていただいて、その場でもおもしろい話を聞くことが出来き、大変刺激を受けました。今回の学会で一番刺激を受けたのは、同学年の学生が発表しているということでした。私も来年は発表できるように、より研究に励みたいと思いました。

私は今回の学会に参加して、ペプチド領域の壮大さを認識するとともに、その面白さを知ることが出来ました。また研究へのモチベーションが上がり、次回も参加したいと思いました。

(機能分子合成薬学分野 学部4年)

僕は7/31~8/2に八王子で行われました夏の若手ペプチド勉強会に参加させていただきました。今回の学会講演の内容はペプチドについての内容ということもあり、僕も以前ペプチドの研究を少ししていたこともあって、今回の学会はとても楽しみにしていました。

講演会では薬学分野だけでなく幅広い分野で活躍しておられる先生方のご講演を聞くことができ、とても面白かったです。またポスター発表では、創薬懇話会で仲良くなった友達が発表していて、すごいなと感心すると同時に自分も今の研究テーマを発表できるようにもっと頑張りたいなと思いました。また創薬懇話会のポスター発表に比べ、たくさんのポスター発表を聞くことができ、またいろいろと質問もできたのでより充実した時間となりました。

そして今回の学会の醍醐味である毎晩行われた交流会では、たくさんの学生や先生方とお話できました。また、佐藤さんや坂本さんと初めてお会いし今の自分の研究について少しだけですが話すことができたのは、とても嬉しかったです。その他にもたくさんの先生とお話する機会があり、とても盛り上がった楽しい交流会となりました。

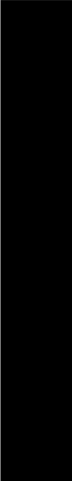
今回の学会を終えて、明日からまた実験頑張ろうと思ったのと同時に今まで自分が行ってきた研究テーマについてももう一度勉強し、これからの自分の研究テーマにつなげていけるようになりたいと思いました。また、今回の講演会ではあまり質問できずその後の交流会で質問したりしてしまったので、今後は講演後の質問時間でも積極的に質問していけるように努力したいと思いました。

(機能分子合成薬学分野 学部4年)

先日、若手ペプチド勉強会に参加させていただき、他大学の学生や、企業で働いている社会人の方と交流する機会をいただいた。同じ有機系の人であっても、分野が異なる人や、視点を変えたアプローチを取り入れた研究に取り組んでいる人が多く、非常に興味深く刺激になる講演であった。質疑応答の時間では前回参加した創薬懇話会と同じく学生が積極的に質問し、活発な議論となった。個人的には積極的に挙手し、たくさん質問することができた。東大生は質問の質が高いだけでなく、研究室紹介における発表もユーマアがあり、総合的な能力の高さを実感した。

今回の勉強会での一番のイベントは夜の飲み会であった。先生方も含め、初対面の方たちと騒ぎながらたくさん話ができた。こうしたイベントなどでできたつながりを大切にしていきたい。3日間という短い期間で得たものは大きく、貴重なものであるので、今後に活かせるように努力していこうと思う。

以上



第 55 回日本薬学会・日本薬 剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会

平成 28 年 11 月 5 日(土) - 6 日(日)

会場：就実大学（岡山市）

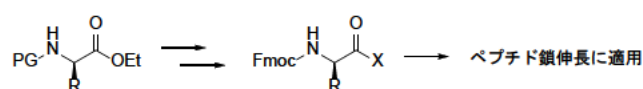
非天然アミノ酸含有ペプチドの新規効率的合成法の開発

徳島大院薬 ○西田 航大(B4)、猪熊 翼、重永 章、大高 章

【背景】非天然アミノ酸含有ペプチドは、その特異的な生物活性や生体内安定性から、新規創薬シーズとして注目を集めている。これらの調製では、非天然アミノ酸の立体選択的合成と続くペプチド鎖への導入という手法が採用されてきた。しかし、非天然アミノ酸ごとのラセミ化を伴わない合成およびペプチドへの導入が必要とされ、網羅的調製には効率性の点で課題が残されてきた。今回演者は、伸長過程のペプチド鎖への側鎖部位の立体選択的導入を利用する新たな調製法を考案し、前述の課題解決を図った。すなわち、ペプチド鎖伸長過程でN末端にイミン構造を導入し当該ペプチドに対して直接的に不斉1,2付加反応を行えば、非天然アミノ酸合成および導入過程で危惧されるラセミ化の回避だけでなく、イミンへの付加反応に利用する求核剤の変更により、網羅的合成も可能になると考えた。

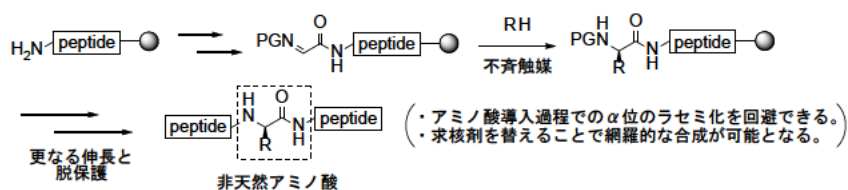
【方法・結果】*N*-*p*-メトキシフェニルグリシンアミド **1** をモデル化合物として用い、 MnO_2 を作用させ、イミノアミド **2** を得た。得られた **2** とインドールとの不斉 Friedel-Crafts 反応を検討したところ、*N*-TBS インドール **3** と不斉リン酸触媒 **4** を用いることで目的の化合物 **5** を 62% yield、88% ee で得ることができた。現在、本法の実用的なペプチド合成への展開を目指して基質適応範囲拡大ならびに更なるアミノ酸伸長反応について検討を行っているところであり、その詳細を本発表にて報告する。

〈従来法〉

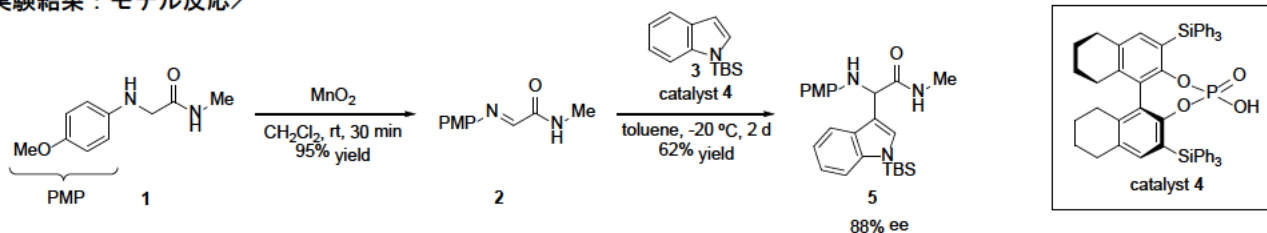


(・工程数が多い。
・アミノ酸 α 位がラセミ化する可能性がある。)

〈今回の方法〉



〈実験結果：モデル反応〉



第 55 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会

中国四国支部学術大会 参加報告

就実大学（岡山市） 2016 年 11 月 5 日（土）～ 6 日（日）

(機能分子合成薬学分野 B4)

先日、中四国薬学会に参加させていただき、初めて口頭発表をする機会をいただいた。今回の会場は想像していたよりも小さかったが、初めての学会発表であったのでかなり緊張した。実際に発表してみると、他人からの質問によって初めて気が付くことや、さらに理解が深まることもあり、改めてディスカッションの大切さを感じた。特に、他大学の先生方からの質問やコメントは核心を突くものが多く、これからの研究における課題や研究の進め方などがより明確になった。同期の中にも学会発表をするのは今回が初めてである人が多かったので緊張気味であったが、やはり同期の発表を聞くことは自分にとって良い刺激になった。初めての発表で感じたことは、自分がやってきたことが形になったことの嬉しさである。研究生活の中でうまくいかないことも多く、落ち込むこともあるが、その苦しみの分だけ喜びを感じられることが分かったことは大きな収穫であった。

以上

創薬人育成スクール 2016

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

創薬人育成スクール 2016

(日本薬学会医薬化学部会中国四国地区)

平成 28 年 11 月 24 日 (木)

講師：永持 雅敏 先生

第一三共株式会社

小久保 雅也 先生

小野薬品工業株式会社

日本薬学会医薬化学部会中国四国地区

創薬人育成スクール2016

平成28年 **11月24日 (木)**

徳島大学蔵本キャンパス **長井記念ホール**

対 象：学部生、大学院生

参加費
無料

14:00 – 15:00

「経口FXa阻害剤エドキサバンの創製」

永持 雅敏 先生（第一三共株式会社）

15:15 – 16:15

「新規ムスカリン受容体（M5）

アロステリックモジュレーターの新製」

小久保 雅也 先生（小野薬品工業株式会社）

16:30 – **総合討論**

問合せ先

徳島大学薬学部
機能分子合成薬学分野
大高 章

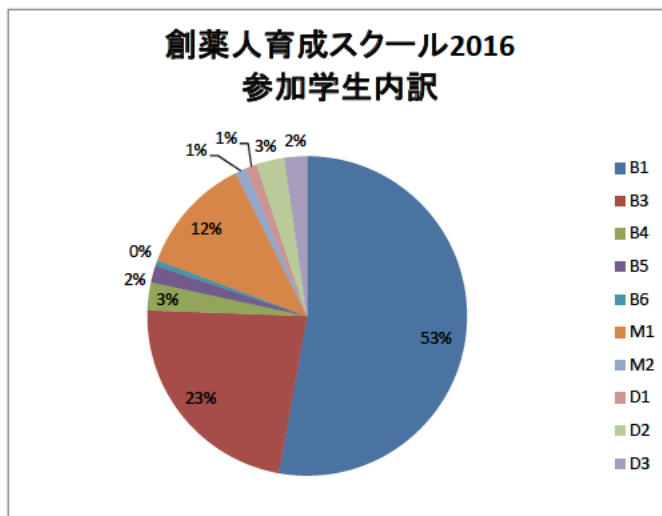
電話：088-633-7283

電子メール：aotaka@tokushima-u.ac.jp

本講演会は、
「薬学体験実習」「生体分子の有機化学」
「創製薬学1」「医薬品創製資源学特論」
「創薬研究実践特論」
の一環として行います。

共催 「創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業」
「多機能性人工エキソソーム（iTEX）医薬品化実践を通じた操薬人育成事業」

B1	93人
B3	40人
B4	5人
B5	3人
B6	1人
M1	21人
M2	2人
D1	2人
D2	5人
D3	4人
合計	176人



① 講義内容は、わかりやすかったですか？



② 興味深かった内容（①の回答別）（抜粋）

（永持先生）

Difficulty Level	Content
とても難しい	剤型を注射剤から経口投与にシフトする際に経口投与の吸収率をいかに高めるかという内容が興味深かったです。
難しい	エドキシバンは、今まで抗凝固薬として使われていたワルファリンの欠点を改善した薬であること。ワルファリンはビタミンK含有食物によって薬効が下がるが、エドキシバンは食餌の影響を受けないこと。食餌の負の影響は、食餌成分の吸着、胃の中のpHの上昇、胆汁との相互作用などによって起こること。これらが分かった。有機化合物をいくつかの部位に分けて、より効果が大きくなるように分子を探す作業があることを知り、その作業が興味深かった。
	Fxa阻害剤は経口吸収性が低いことが問題であったが、それを改善するような構造で、なお阻害剤としての能力を持たせるものを探そうという内容がシンプルで分かりやすく面白かった。
	薬剤の化学構造を決定する際に標的タンパク質と結合する部分を考えるという話が興味深かったです。Fxa阻害剤の構造決定をする際にS4siteとS1siteとスペーサーを別々に決定したと聞き、創薬がどう行われているかを具体的に知れてためになりました。また食事の有無が薬効に影響を与えるという話は初めて聞き、驚きました。薬剤において、薬効の個人差が無い、作用発現が速い、食事の有無が薬効に影響しないということが重要だと分かりました。
ふつう	エドキシバンが従来の抗血液凝固薬のワルファリンで問題視されていた治療域の狭さや作用発現の遅さ、出血の副作用などが改善されていてエドキシバンが今後の血栓症の未来を左右すると思う。特に徳島は南海トラフ地震が起り、車中泊を余儀なくされる状況に陥る可能性がないわけではない。なので、エドキシバンの存在が緊急時の不安を除けるかもしれない私と思う。
	薬を創生していく上で、実際にどのように修飾を施していくのかを分かりやすく説明してよかった。特に鎖状部分を環にしたり、弱塩基性の官能基を導入することでスペーサーにうまく当てはまるようにしていく”生”の過程を知ることができて良かった。また、食事成分との吸着など実際に薬として運用する際に考えなくてはならないことについての内容もあり、薬になるためには非常に多くの項目をクリアしなければならないということを改めて確認できた。
わかりやすい	新薬の開発の成功確率は0.0032%、開発期間は9~17年。大変なことはわかっているけどこの数字を聞くと、実感させられる。リード化合物から新しい化合物を見つけるまでにあんなにも試行錯誤していることは知らなかった。物を食べた時の結果などまで調べていることに驚いた。ラットの尻尾をカミソリで切って出血を調べていることを初めて知った。
	X線結晶構造解析の結果やポケットと基質分子の相互作用図を何回も示してくれたため、どのような方針で構造変換を行っているのかがよく分かった。
とてもわかりやすい	化合物を修飾していくことで化合物の活性を上げていく過程と、活性を上げることで発生する別の問題に対しどのように実際アプローチしたのかというのが聞けて、とても興味深かった。
とてもわかりやすい	平時と食後で薬物の吸収性が異なることについて、これまで私は、食後の胃内pHが変動することが原因だと思っていた。しかし、実際はそれだけが原因ではなく、食物に薬物が吸着してしまうことが薬物の吸収性に大きく影響するとのことと、とても勉強になった。

(小久保先生)

とても難しい	授業で習ったGPCRに関する内容は理解できました。アロステリックモジュレーターによって副作用が抑えられるということがわかりました。
難しい	アロステリックモジュレーター自身は受容体のシグナルに影響を与えずに、リガンドのシグナル強度を調節するというのが興味深かった。また、アロステリック作用薬が少しの構造変換で正反対の機能変化を起こしうるということを非常に不思議に感じた。
	ムスカリン受容体のサブユニットの一つであるM5が選択的にポジティブアロステリックモジュレーターやネガティブアロステリックモジュレーターを作っているということを多くの実験結果を見せながら、説明して下さったので、その点は理解できた。
	EVEがどのように体に作用し、痛みを軽減しているか、アラキドン酸やプロスタグランジンなど、わかる単語で説明して下さったので、よく理解できた。研究者が普段行っている、計画から登録までの一連の流れが図で説明されていて、わかりやすかった。
ふつ	7回膜貫通型Gタンパク質共役型受容体やアゴニスト、アンタゴニストなど前期の授業で説明を受けた話に関しては少し理解ができたように思われる。また資料が配布されたため、講演が終わった後に見返し、復習することができた。ムスカリン受容体には5つのサブタイプ(M1~M5)があり、M5はアルツハイマー病や統合失調症などの疾患との関連をもっており、M5選択的アロステリックモジュレーターでは、動態面での課題があるものの従来の薬と比べ副作用を軽減した薬剤となると期待されるといことが分かった。
	GPCRに対する新しい方向性からの医薬品の創成を行ったということが面白かった。また、現在ではGPCRのほとんどがX線解析できていないことや、そのわかっている分子がターゲットになっていることはとても驚いた。
わかりやすい	アロステリック作用薬は副作用の少ない理想的な薬剤となりうるが、その創薬研究は非常に難易度が高いと改めて感じた。本講演で扱われた合成誘導体であるML375についても、その最適官能基を発見するまで、網羅的な検討をしており、置換基効果による活性の挙動の読みにくさが見て取れた。一方で、非常に未発展な分野であるため、非常に興味深く、今後の展開に注目していきたい。
	新規ムスカリン受容体M5という不明な点が多いサブタイプをターゲットにしたというのが興味深い。
とてもわかりやすい	アドレナリン受容体と違ってムスカリン受容体はサブタイプ選択性のある医薬品がないのは何故なのか疑問に思ったこともあったが、今回の講演でその簡単な理由が分かり、さらにサブタイプ選択的なムスカリン受容体作用薬の開発に向けてアロステリックモジュレーターが注目されていること知ることができ、興味深かった。
とてもわかりやすい	リガンド結合部位以外の部分に結合し活性を示すアロステリックモジュレーターとすることで、中程度の活性ながら高い選択性を示すことが出来るという点がとても興味深かった。受容体のポケットというよりも表面に結合するアロステリックモジュレーターは、タンパク質タンパク質相互作用の阻害剤に似ていると感じた。このことから、ペプチド性のアロステリックモジュレーターを見出すことが出来れば、標的に対して`面`で結合できるので高い活性が期待できるのではと思った。

難しかった内容 (①の回答別) (抜粋)

(永持先生)

とても難しい	まだまだ専門的な知識が不足しているため、構造式などをを用いた説明が難しかったです。
難しい	膨大な種類の中から、どうやって最適な分子を探しているのか不思議だった。
	化合物を3つの部分に分けて、最適な構造のものを探り、作っていった過程のところ難しく感じられた。
	薬剤のシス、トランスが薬効に影響するという話がよく分かりませんでした。また、エドキシバタンは他の薬剤とは違い、経口薬であるとおっしゃっていましたが、他の薬剤はどのような形状なのか分かりませんでした。
ふつ	FXaのS1、S4siteの話やL字型構造について、DX-9065aの結合様式など、専門用語が多くて、理解し難かった。専門用語を理解したり予備知識を知った上で聞けばもう少し理解できたかなと思う。
	結合サイト新規スパーサーを見つけるにあたって、どのような根拠でそのサイトやスパーサーを選択し、実験を行ったのかという点
わかりやすい	S1サイトとS4サイトをL字型にする所や非アミジノ型リード化合物などが難しかったです。
	リード化合物の側鎖を変化させる場合、どのような側鎖にすれば良いのかを予測する過程をもう少し知りたかった。
とてもわかりやすい	化合物がS1siteやS4siteとどのように結合しているかがわからなかった。
とてもわかりやすい	食餌の負の影響に関して

(小久保先生)

とても難しい	どの構造がなぜダメなのかよくわからなかった。
難しい	スライドが英語であったので、ほぼ理解できませんでした。英語の必要性を強く感じました。
	ヒット化合物から誘導体を合成するところが、私にとっては難解に感じられた。また、そのあとに続く代謝や安定性についての評価も難しいと思った。
	具体的に、化合物の置換基を変えたり光学異性体で反応の違いを調べたりするのをどのように行うのか、そしてどのような原理でそのようなことを調べることができるのかあまりわからなかった。また、実際に薬の成分となる化合物を決定していく研究の核の部分が難しかった。
	専門用語や知識が多くあまりよく理解できませんでした。最初の創薬研究の流れのお話まではとても面白かったのに、後半は私の理解が及ばなすぎて聞いているのがつらかった。参考資料を読ませていただきましたが、やはりほとんどわかりませんでした。もっと知識や論理的思考力をつけたいと思いました。
ふつ	そもそもNAMの仕組み
わかりやすい	実際にどのようにして活性部位以外のところにくっつくアロステリックモジュレーターを探し出すかがわからず難しく感じた。
	アロステリックモジュレーターを介した作用の増強、減弱のメカニズムがよくわからなかった。
とてもわかりやすい	ML380の窒素原子のα位が酸化されることにより生じるアミナルが脱離していると推測できたのがわからなかった。
とてもわかりやすい	アロステリックモジュレーターの創製方法。

③ 講義を聞いて、創薬に興味がありましたか？ 創薬や薬学研究を行ってみたいと思いますか？

8	65	29	5
---	----	----	---

非常にそう思う
 そう思う
 どちらともいえない
 そう思わない
 全く思わない

理由（抜粋）

そう思わない	<p>私は薬剤師を目指して大学に入ったので、創薬のことはあまり考えていませんが、今回の講義を聞いて、以前よりは研究に興味を持ちました。特にアロステリックモジュレーターの研究の方は、GPCRやアンタゴニストなど大学の講義で扱った部分があったので、研究内容を少しですが理解できました。</p> <p>創薬に関して理解度の低い自分にとっては難しすぎたから。</p>
どちらともいえない	<p>今回は両講演ともに非常にメディシナルな内容であった。非常に興味深い内容ではあったものの、メディシナルな研究は網羅的な合成展開が多く、成果が出にくいものである印象がより深まった。同じ薬の研究においても、自分はよりケミカルな要素が濃いプロセスの方にあっていると感じた。</p> <p>当たり前ではあるが、有機化学・生化学・薬理学といった様々な知識が必要になると改めて感じたため、自分が就職活動をするまでにその域まで達することができるのかという不安は持った。</p> <p>薬学の知識を生かした創薬が人々の健康増進に如何に貢献できるのかよくわかった一方で、そのような創薬に携わることの敷居の高さも感じた。</p> <p>薬剤師の方を志望しているが、創薬に興味がないとは言えない。</p>
そう思う	<p>二人とも企業の研究職ということで、実際に研究されている内容を聞くことができ、興味がわいた。</p> <p>最初のエドキシバンの創薬の話を知ると、いろいろ試行錯誤して、それがきれいにはまっていくながらとてもきれいに感じられたから。それを私ができたならきっと最高に気持ちいいと思う。</p> <p>薬効を上げるためにより最適な構造をイメージし、そのイメージしたものを実際に有機化学等で学んだことを生かして自分でも合成できるようになりたいと思いました。</p> <p>たった一つの発見で、たった1種類の薬剤で、数えきれないほどたくさんの人を救うことができるのが、創薬だ、という言葉に感動した。会ったことも話したこともないような人々が、自分が製薬した薬で救われることは、きっと大きな達成感があるだろう。</p> <p>例えば、今回のアロステリックモジュレーターの作用部位が分子内のどこに結合しているのかなどを遺伝子解析などの方向から推測していくことができたら面白いと思う。</p> <p>講演をされている方々が楽しそうに話しているのを見て興味がわいた。</p> <p>置換機や立体構造、物質の特性をどのように活かして構造決定していったかという過程がとても興味深かった。</p> <p>薬として世に出るまでにどれほどの時間とお金と苦勞がかかるのかを知りました。何回も何回も実験を繰り返し、失敗したらもう一度実験を行って試行錯誤の末にやっと臨床試験の段階までにたどり着くという過程がどれほど大変でもこの創薬という仕事がとても魅力的だと思いました。</p> <p>難しさと大変さが多いと思うが、その先にスケールの大きい夢がある点</p> <p>一概に薬といっても作用させる部位も対象とする疾患も様々で、奥が深いと感じた。</p> <p>リード化合物から工夫によって無数の化合物を作ることができ、夢があるなと思った。もともと創薬に興味があったので、より今日のお話を聞いてやってみようと思った。</p>
非常にそう思う	<p>副作用がなく、効果が出やすく、安く、尚且つ投与が行い易くなど、一見虫が良すぎるような長所だらけの薬を実際に開発していく様が、司会の大高先生がおっしゃったように手品のように見え、創薬には不可能が無いかのように感じたため、創薬への興味が強くなった。</p> <p>創薬研究者として、自分が作った化合物が医薬品になって病気で困っている人の役に立つというのは何よりすごくワクワクするし、人生を賭けて取り組みたいと思えるロマンあふれる仕事だと思う。</p>

④ 自由記述

(感想など)

<p>今までの薬学体験実習では知ることのできなかった薬剤の構造決定の手順を知ることができ、創薬に少し興味を持ちました。今の段階では薬剤師の方が魅力的だと思っていますが、創薬という進路も考えてこうと思いました。</p> <p>今回の講義を聞いて自分はまだまだ勉強不足だと痛感したのでこれからの講演などをきちんと理解して意味のあるものにするために日頃から創薬に関する本やニュースを見て知識を増やしていきたい。</p> <p>まだまだ専門的な説明を聞くには、基礎知識が足りず、説明のほとんどが理解できなかった。このような発表を理解できるように知識を身につけていきたいと思う。</p> <p>勉強を頑張ろうと思いました。</p> <p>英語のスライドもあるので語学力も上げていかないといけない。</p> <p>まだ、知識の少ない自分にとって、全体的に理解しにくい内容であった。これから知識をつけて理解できるようになりたい。</p> <p>内容の理解を深めていきたいと思った。また、英語を正しく理解できるようになりたいと思った。</p> <p>講演を聴いて一番感じたのは、自分の知識不足だった。今の段階ではまだ、説明の大部分を理解できていない状態なので、せっかくの講演を聴く機会なのにもつたいないと思った。これからは、もっと能動的に学習して、たくさん知識を吸収していかなければならないと実感した。また、今回の講演を聴いて、より良い薬を自分で考えて自分で作るという、創薬の魅力を改めて感じる事ができた。</p> <p>薬剤の構造を決めるまでに大量のデータを必要とし、創薬の道のりは長いことが分かった。学年が上がって今回の講演を十分に理解できるようになってからもう一度今回のような講演を聴きたい。</p> <p>勉強不足な点が多く、理解できないことが多かった。もっと多くのことを学んで、理解できるようになりたい。</p> <p>はじめは興味をもって話を聞いてみるが、やはり難しい内容や専門用語がたくさんでくと、途中で理解できなくなって、面白くなってしまふ。疑問点が出てこないほどわからなかったので質問していた方はすごいなと思った。これから勉強に励み、このような話を聞いた時に面白いと思えるようになりたいと思った。</p> <p>専門用語が多く、薬学に入ったばかりでまだ未熟な私にはなかなか理解をすることができなかった。これからは薬学の勉強に励み、またこのような機会があれば積極的に参加し、自分の知識を深め視野を広げていきたい。</p> <p>いまは難しいことが多いけれど、勉強をしてもっと理解を深めより興味を持てるようになりたい。</p> <p>内容が難しいものであったので、今後しっかり勉強し、次回もっと理解できるようにしたい。</p> <p>次に似たような発表会に参加する機会があった際に、より発表の内容が理解できるよう、授業をしっかりと聞いていきたい。</p> <p>今回の講義は、演者の方が一年生に配慮してくださったこともあり、少しですが研究内容を理解することができました。新しい薬の発想、アイディアから始まり、新しい化合物を合成し、正しく作用するかを確かめ終えるまで、非常に長い過程を経ていることを改めて実感しました。約3万分の1という低確率の創薬の世界で、研究を重ねて成果をあげることは非常に困難でまた偉大なことだと思いました。</p> <p>創薬の世界の奥深い可能性を実感できる、大変興味深い講演でした。</p> <p>理解しきらなかったなりに実際の創薬について学べたと思う</p> <p>これまでも何度か創薬についての講演を聞いたことがあったが、薬学部に入塾して3年目であるため、授業で習っていることも多くこれまでの講演と比べても理解できる内容が多く、得るものも多かったように思う。また、企業の様子など、その企業に勤めていることしか知り得ないことも発表していただき、製薬企業をより身近に感じる事ができたように思う。</p> <p>とても難しい内容で、理解できないところばかりでしたが、かっこいいと思いました。</p> <p>今回は時間の都合上(卒論発表を聴きに行っていた)、1つ目の講演しか聞けなかったが、構造変換の話はとてもわかり易く、面白かった。また、現状使われているヘパリンやフルファリンの問題点など、副作用によって患者がどうなるのかといった所も大変興味深かった。</p> <p>小野薬品のオブジーボの薬価の高さには驚いた。いずれ半額に抑えられるとのことだったが、やはり医療費の増加が心配になる。</p> <p>様々な企業における企業理念を耳にしましたが、改めて創薬というものが多い患者さんを救うことができる仕事であるということが実感できました。</p> <p>普段聞けないような話を聞くことができ、とても貴重な機会だったと思います。</p> <p>今の私にはまだまだ内容が難しい講演会だったと思います。なので、発表してくださったお二人もそれに質問している方も本当にすごいなと思いました。数年後には自分もあのレベルにまでなりたいと思いました。大学に入るまで創薬にはあまり興味がなかったのですが、講義や今回の講演会を通して少しずつ創薬の面白みがわかってきた気がします。実際に製薬会社に勤めている方のお話が聞けて良かったです。貴重な機会をありがとうございました。</p> <p>今回、製薬企業の方がどのような研究をなさっているのかを、実際に働いている人から聞くことができ、もし製薬企業で研究するならば、こんな風にするのだなというイメージができ、良い機会だったと思う。</p> <p>今回はまだ私にとっては難しい内容であったと感じた。しかし、わかりやすく説明していただきとても貴重な時間となった。今後の勉強や将来に活かしていきたいと思う。</p> <p>実際に創薬研究に関わる先生方から創薬研究の過程について詳しく話を聞くことができ大変勉強になりました。</p> <p>企業の方からの話を聞かせて頂ける機会はあまりないため、非常に良い刺激となりました。</p> <p>企業の方の創薬の話を知ることができて大変ためになりました。</p> <p>非常に興味深い講演だった。薬を作る過程や、合成について分かった。</p> <p>研究内容はいずれも難しく、これからますます勉強に力を入れていかなければならないと感じました。一般企業の研究職の方のお話を聞くことができ、非常に貴重な経験になりました。</p> <p>貴重な経験ができたのでとても有意義であった。</p> <p>創薬の難しさ大変さを改めて実感した。私も研究には興味があるので、これから勉強を頑張って何か興味を持てるものを探していきたい。</p> <p>今後の研究に役立てられればいいと思った。</p> <p>難しい内容だったが、創薬への興味が湧き、今後にも役立つ貴重なお話を伺うことができた。</p> <p>理解が難しい内容もあったが、創薬の具体的な過程を知ることが出来、とても有意義な時間となった。また、将来、創薬に関わりたいという思いが強くなった。</p> <p>比較的わかりやすい言葉で講演をしていただけたので、今までの研究に関する講演より理解できることが多かつたし、面白そうと感じるところが多かつたです。</p>

今回の講義は私的には難しい講義でした。自分が知らないことが多すぎることに少しショックも覚えました。しかし、今回の講義を通して強く感じたことはあります。それは、創薬という仕事は、成功する確率は低いのも関わらず、世界中の病気で苦しんでいる人々のために試行錯誤し続け、薬を創り出すというとても魅力的で誇りある仕事であるということです。将来、創薬研究の道に進むのもいいと思いました。
よく理解はできなかったけれど、こういった研究内容を聞くというのはとても貴重な経験だと思う。英語のスライドにも慣れないといけないのかなと思いました。
構造を変化させ問題を解決し、さらに問題が発生し、構造を変え解決する流れが聞いていて非常に興味深かった。
理解が難しいところが多かったが、これからの自分の目標であったり課題を発見できるいい機会であった。薬学に関する専門的な知識を身につけられるよう努力していきたい。
今後自分が関わっていくであろう医薬品の成り立ちを見た。創薬への進路を考える上で非常に具体的で切実な経験ができたように感じる。一方自分自身の知識の稚拙さや取り組みの甘さも感じる内容であった。これからの学業の糧としていきたい。
今回はとても興味深い創薬研究についての講演を聞くことができてよかった。また創薬におけるアプローチの仕方なども学ぶことができた。
今回のように企業の第一線で働かれている方のお話を聞ける機会は頻繁にあることではないので、今後も機会があれば積極的に参加したい。
特に講演会後の座談会では、企業の採用状況などをはじめとして様々な話を伺うことができ、とても有意義な時間を過ごすことが出来た。
全体的に専門知識がほとんどない状態で聞いたのでとても難しく感じました。
あまり知識のない1年生にこの講演は難易度が高い。もう少し知識を得てから聞きたい講演だった。
自分より上の学年がいるためそちらの方が対象だったかもしれないが、一年にとっては話の内容が高度でついていくことが難しかった
1年生が参加する必要はあったのでしょうか。
まだ専門教科の履修内容が浅い1年生には、理解するには難しい内容だったように感じました。
1年生にとっては知識が不十分であり、内容の理解に支障があったように思いました。
1年には聞いたことのない内容が多く、理解が難しいと思います。
小久保先生のスライドが途中から全て英語だったので難しかった。
勉強不足のせいでもあるのと思うけど、専門用語なのか知らない単語が多かった。
専門的な用語やまだ学年が低いので専門の講義で教わっていないことなどが説明やスライドにでると何を示しているのかわかりたいと思ってわからないと感じる部分があった。

(要望など)

時期の都合等あるとは思いますが、できれば6年生の方々の卒業論文発表の日にちとはずらしていただけるとありがたいと感じました。
非常に興味深い講演会だった。私は薬理学の研究室に所属しているため、個人的な希望として受容体絡みの話が聞いてみたいと思った。
もう少し身近な薬の方が良いかもしれない
前半の永持先生の講演は大変分かりやすく拝聴させていただいた。だが、後半の小久保先生の講演は自分は理解ができなかった。現在の創薬の状況を3年生をメインとして知らせる目的があったのかもしれないが、1年生は薬学体験実習の一環として参加しているのだから、難しいものでも自分たちとなじみのある新薬の研究成果などを発表していただく方がよかったのではないだろうか。
本当に難しすぎて聞いていてきつかった。2人目の人のように事前にレジュメが欲しい。
できれば両方の方のスライドを紙媒体で配って欲しかったです。
レジュメがあればもう少し話についていきやすかったかなと思いました。
創薬の現場がどのようなものなのかを知るきっかけとなる、よい機会だったと思う。ただ、両方の講演について資料があれば、より理解が深まったのではないかと感じた。
小久保さんの発表についてで、海外の大学に在籍されていた時の研究についての発表ということで英語なのは仕方ないのかもしれないが、やはり日本語でスライドを作っていたらもっと理解が深まっただろうと思う。
お話しくださる先生の研究について完全に理解するのは、学力上無理があるかもしれないが、その分野の入り口の基礎知識だけでもあらかじめ少し学ぶ機会があれば、もう少し関心が高まったかもしれない。
事前学習を手厚くするべきである。
講演会後の座談会を含めて非常に有意義でした。特に座談会では講演内容以外の話(研究者に必要な能力や研究室で今しておくべきことなど)多くの話を聞くことができて貴重な時間でした。個人的には少人数だったので話しやすく良かったですが、下級生や他研究室の人もせっかくの機会なのでもっと参加するようになれば事業としてももっと良くなるかなと思います。

特別講演会

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

『臨床薬学教育フォーラム』

**薬剤師は科学者、薬学生も科学者！
～なぜ薬剤師になったのか、そして大
学教員の今も薬剤師～**

平成 28 年 7 月 24 日 (日)

講師：鈴木 小夜 先生

慶應義塾大学医療薬学・社会連携センター



徳島大学薬学部 臨床薬学教育フォーラム

日時:2016年 7月24日(日) 10:00-12:10

会場:ホテル グランドパレス徳島

徳島市寺島本町西1-60-1

プログラム

10:00-10:10 挨拶 徳島大学薬学部長 大高 章

10:10-11:10 講演Ⅰ 座長 山内あい子(徳島大学薬学部医薬品情報学分野 教授)

演題 「**薬剤師は科学者, 薬学生も科学者!**
～なぜ薬剤師になったのか, そして大学教員の今も薬剤師～」

講師 **鈴木 小夜 先生**

(慶應義塾大学薬学部医療薬学・社会連携センター医療薬学部門 専任講師)

11:10-12:10 講演Ⅱ 座長 川添和義(徳島大学薬学部臨床薬学実務教育学分野 教授)

演題 「**輝ける薬学・薬剤師の未来に向けて**
～私の歩んだ50年を振り返りながら～」

講師 **乾 賢一 先生**

(京都大学名誉教授, 京都薬科大学前学長)

参加費は無料です

本講演会は「創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業」ならびに「多機能性人工工キソソーム(iTEX)医薬品化実践を通じた操薬人育成事業」の一環として行います



主催: 徳島大学薬学部

共催: 徳島県薬剤師会, 徳島県病院薬剤師会,

徳島大学薬学部FD委員会, 徳島大学臨床薬剤師交流ネットワーク

問い合わせ先: 徳島大学薬学部臨床薬学実務教育学分野 TEL 088-633-7562



日本薬剤師研修センター研修認定単位(1単位)または
日病薬病院薬学認定薬剤師研修単位(1単位)が付与されます

特別講演会

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

薬学部を卒業して

平成 28 年 12 月 22 日 (木)

講師：玉村啓和 先生 (東京医科歯科大学)

林 良雄 先生 (東京薬科大学)

特別講演会 薬学部を卒業して

平成28年 **12月22日(木)**

13:00~17:30

場所：第一講義室

13:00 - 14:00

東京医科歯科大学 玉村啓和 教授

「幸運な贈り物” 生きた化石”」 - 未来は自ら創り出そう -

14:10 - 15:10

東京薬科大学 林 良雄 教授

「ハードボイルド・リアルワールド」

- 強くなるための処方箋 -

15:20 - 16:20

機能分子合成薬学 大高 章 教授

「薬学における教養について、

- 唄を忘れた・・・は、捨てましょう -」

16:30 - 17:30

総合討論

薬学部を卒業後、現在は大学において研究・教育活動を精力的に展開されている2人の先生をお招きして、特別講演会を開催いたします。

薬学部卒業生のキャリアパスを考えるうえで興味深い話が拝聴できると思います。

* 本講演会は、「創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業」と「多機能性人工工キソソーム (iTEX) 医薬品化実践を通じた操薬人育成事業」の共催として行います。

* 本講演会は、薬学体験実習を兼ねています。

連絡先 機能分子合成薬学分野 大高 章

① 今回の講義で最もインパクトを受けたことはなんですか？具体的に記入してください。

(抜粋)

それぞれの先生方の大学以降の人生が全体的に印象的でした。今回の講演で聞いた先生方の薬学部卒業後の進路は、自分の想像を超えてきました。尊敬できる人との出会いや周りの人からの助言で、自分の未来は大きく変わるということを知りました。
今回の講義を聞いてまず、先生方の仲の良さに驚きました。同じ釜の飯を食った仲間同士とおっしゃっていたんですが、学年的にも離れているし、今では住んでいる場所も離れてしまっていますが、ずっと研究室仲間としての関係以上のものを保っているのを羨ましく思い、また自分もそんな仲間との出会いを期待したいです。でもそんな関係が成り立つ上で一番大切なのは、研究室選びだと確信しました。いい教授と出会い、なによりその教授のもとで研究を楽しむ心を持ちつつ研究することが、いい仲間と出会わせてくれるのだと思います。
入った学校よりも入った研究室の方が将来に関わってくるとのこと。
どの方も、聞いていると楽しくなっていた。これはやはり、全員がその人生を、職業を心から楽しい、やりがいがあると思っているからだと思う。研究することの輝きを大きく見いだせた貴重な時間であった。
遊ぶことも大事といったのがインパクトがあった。なぜならば、先生方は皆京都大学出身であったが、京都大学の学生は、研究とかに追われているイメージがあったので、そのような方から、遊ぶのが一番大事というようなお話は驚きであった。
「笑い」が必要であるというお話に最もインパクトを受けました。薬学の勉強をしていく上で、笑いが必要であると考えたことはないからです。ただひたすらに勉強することしか考えていませんでした。お話を聞きなるとなると思いましたが、今の薬学部のシステムでは難しいなと感じました。
今回の授業で、笑顔が大事といわれて驚いた。今まで、コミュニケーション能力や知識などがいわれることが多かったが、笑顔は言われたことがなかった。しかし、聞いてみて、大事と思った。また、ほかにも、構造を知ることが大切であることや薬学における生命指向型化学が創薬になる、といったことなどが心に残った。
薬学部出身者の汎用性の高さに本当に衝撃でした。もちろん、大学に入ってから薬学部の職業の多さは知ることがありました。しかし実際に今回の先生方のお話を聞いてそれを実感しました。自分は薬剤師になりたいと薬学部に来ましたが今回の話を聞いてそれだけではないことを実感しました。
現在教授でいらっしゃる三人の先生が、それぞれ異なる人生を歩んでこられたことに驚きました。また、薬の構造式と性質の関係については、もっと有機化学を学びたいと思いました。特にリレンザとタミフルの違いについて話がとても興味深かったです。
大高先生のお話では、薬学部で勉強すれば物質の構造を見ただけで薬の効き目がわかるようになって知って驚いた。他学部では学ばないようなことを、これからどんどんしていけるんだとわくわくした。玉村先生のお話では、偶然の思いつきが大きな発見につながるんだと衝撃を受けた。ちょっとした思いつきだけど、これは今まで学んできたからこそその発見なんだと感じた。林先生のお話では、前向きに生きていくことが大切なんだと思った。たとえリストラされても、自分のしたいことを諦めずに突き進んでいこうな人になりたいと思った。
大高先生のお話の中で鳥のカナリアと化学をかけていた点がとてもインパクトがありました。構造式が分からないのは薬学人ではない、化学こそ薬学を特徴づける教養であるという言葉がとても頭に残っています。
私が今回の講義で最も印象に残ったのは、大高先生の「化学こそ薬学を特徴づける教養」というお話だった。患者さんに直接触れることがない薬剤師は、今後ロボットに変わっていきけるのではないかと聞き、そのように考えたことがなかったため驚いた。くすりの顔を見て、そのくすりの効き目などの情報を理解できるようにしっかりと知識を身につけていきたいと思う。
薬の顔相学は自分の知識不足を考えさせるものであった。
玉村先生の「HIV自身もエイズに効くものを持っているのではないか」という発想にインパクトを受けた。普通なら、エイズに効く成分を他の物質から探し出そうとするものだと思っていたが、原因となるウイルスから有効な成分を見出すという考えはなかなか思いつかないことだと思う。
3人の先生方から頂いた学生メッセージが印象的でした。進学、研究していく上で大切なことは発想、偶然、楽しむことだと激励していただきました。特にセレニディピティ、偶然を掴み取る能力を、学習や経験を積んで身につけていきたいと思いました。
玉村先生のお話の中で、研究で、仮説は結果的には間違っていたけど、大きな発見をし、人々の役に立つ薬を開発した、ということがありました。仮説と違った結果になることがあることはわかっていたんですが、そこから大きな成果が得られるというのにとっても驚きました。発想って私が思っていた以上に大切なものなんだと感じました。
島を買おうとしている人がいたこと。
自分のやりたいことをやるためには、自分で選んで進んでいかなければならないんだと改めて思いました。「苦労はお金を払ってでもすべし。」という言葉聞いて、これまでの人生を思い返してみても、そういう経験はなかったように思ったので、私もハードボイルドに生きていこうと思いました。
林先生のお話で、一度リストラされていた、という話に驚きました。しかし、その後、就職できたのは大学の時の教授からのつながり、ということを知って薬学人として実験や勉強も重要であるが、大学で同じ時を過ごしてきた仲間とのつながりもそれと同じくらい重要なんだな、と感じました。
最後に講演をしてくださった林先生のお話の中にあつた、強くなりたい人への処方箋の内容に最もインパクトを受けた。特に1)フルになる、2)険しい道を歩めば・どん底を味わえば、踊り続ければ強くなるという言葉の印象は大きかった。これは自分の今までの考え方とは大きく異なるものだったため、これからの自分自身のことを考えさせられるものであった。大変勉強になった。
フルになれという今まで決して言われることがなかった言葉。
林先生がおっしゃっていた、「10年後にも薬剤師という職業は存在するのか？」ということ。今まで考えたこともなかったので、衝撃を受けた。その中で生き残っていくには、経験からくる創造力とかひらめきといった人間にしかないものが必要になってくるし、そのために努力し続けなければならないと感じた。

② 今回の講義を聴いて、自分のこれからの学生生活に何か役に立ちそうですか？

20	54	9
----	----	---

■とても思う □そう思う ■どちらともいえない ■そう思わない ■全く思わない

具体的な内容（回答別）（抜粋）

どちらともいえない	<p>今回講義をしていただいた方々はみな高学歴で、発想が突拍子だと感じるところも多々あり、どこか雲をつかむような話だと感じられたため。</p> <p>私は薬学部に入りましたが将来の職は薬剤師や研究職だけでなくそのほかのものも検討しています。そのなかで薬の面白さを再確認させてもらったので、さらなる学習意欲向上につながると思います。</p>
そう思う	<p>私は将来、薬剤師になることを目標としていますが、今回の講演を聞いて薬学部を卒業した人、「薬学人」には、他の学部にはないたくさんの進む道があることがわかりました。また、その道に進むためには、楽な方向に傾くのではなく、むしろ自分に試練を与えて強くならなければならないとおっしゃっていたのがとても印象に残っています。学生生活でもいかに楽にものごとを終わらせるかではなく、いかに自分に負荷をかけるかということ意識して、いろいろな新しいことにチャレンジしようと思います。</p> <p>薬学人が化学を学ぶ意義を理解でき、授業に対する考え方が変わった。</p> <p>どの先生も共通して、「薬を構造から考えられるようになることが大切」とおっしゃっていた。将来どのような職業に就いたとしても、このような考え方ができることが薬学部生としての強みだ、とも言われていたので、今まで以上に有機化学の勉強に力を入れようと思った。</p> <p>最後の演題より、先生ご自身の経験から、製薬会社ではない会社で創薬をすることがいかに困難なことであるか、大学院での人とのつながりが後に自分を救うこともあるということから、そういった人との繋がりがいかに大切なものであるかを知ることができた。今後、学生生活において様々な困難にぶつかることがあると思うが、友人や教授との関係を大切に、社会に出たときにおいても十分通用するような課題解決力をそうした繋がりのなかで磨いていきたいと思った。</p> <p>玉村先生のお話にあった「学生の各段階ですべきこと、大事なこと」が今後の学生生活における参考になりました。</p> <p>大高先生を始め、玉村先生も大学生のうち何をすべきか、ということを示していただいたので良かったです。特に「人生で大事なことはどこの大学に入るかではなく、どこの研究室に入るかだ。」とおっしゃられたのは納得しました。私たちが学科配属があるので、とりあえず今は入学したことに満足せずに目標を達成できるように勉強を頑張りたいと思いました。</p> <p>研究室選びは、自分の人生の進路さえも左右するとても重要な選択になるので、これから自分の本当に興味のある分野や研究内容を見つけられるように、視野を広げて薬学分野をはじめとした様々なことに注目していきたい。</p> <p>今回は勉強のことだけでなく、笑うことの大切さや楽しんでやること、人とのコミュニケーションや雑談、研究室での出会いなど、上手くやっていくためのものも教わることができた。また、困難を乗り越えることで強くなるということも覚えておき、色々なことに挑戦していきたいと思った。</p> <p>玉村先生の講義から、勉強が本分の学生と言えどやはり遊ぶことも必要なんだと僕も思いました。学生生活で遊ぶことは将来何らかの役に立つ、例えばあのとき遊んどけばよかったなんて後悔する必要もなく、また遊んでいるときこそ面白い発想が浮かんできたりすると考えています。全ては何かしら自分の役に立つと思いながら学生生活を送っていききたいです。</p> <p>いつも適当に過ごしていたような気がするのでそれを変えるいい機会だと思う</p>
とても思う	<p>時間のある今のうちに、勉強と同じくらいしっかり遊んでおくのが大事だと知ることができたこと。私にとって盲点だったので、時間をうまく使っていこうと思った。また、学生時代にできる友人は一生ものの宝だと気づいたので、これからも大切にしていきたい。</p> <p>まず今できることを一生懸命にし、走り続けるこれから出会う先輩や先生との出会いを大切に。苦労することから避けないで、立ち向かって行く。研究室を選べるくらいの順位を取っておく。</p> <p>難しい研究内容というよりも学生時代やその後の人生についての話が多かったので自分と比較しやすく楽しかったです。薬学人の特権として創薬はとてもやりがいがあり、とても魅力的だと思いました。学生時代は遊びも勉強も全力で頑張ろうと思いました。</p> <p>研究室選択は自分の将来にすごく影響することがわかったし、人間関係・出会いが大切だと実感したので人との出会いを大切にしたい。また医療人としてでなく化学者として薬の顔を見ることができるようになるように化学を極めたい。</p> <p>今までは、n電子の非局在化や分子軌道などの漠然とした内容を勉強してきたが、それが薬学のどこに役立つのかをよく理解できていなかった。しかし、大高先生のお話を聞いて、薬は成分の構造を理解することが大事であり、そのためには有機化学の基礎の基礎から理解しなければならないということがよく分かった。正直、有機化学にあまり力を入れているわけではなかったの、これを機に、もっと有機化学を勉強しようという気になった。</p> <p>大高教授の発表で薬品に光を当ててはいけない理由を本当に構造式だけで説明されていたので、有機化学の構造を考えていくことの重要性が身にしみた事</p>

③ 今回の講義は、自分の将来を考える上で役に立ちそうですか？

35	42	6
----	----	---

■とても思う □そう思う ■どちらともいえない ■そう思わない ■全く思わない

感想など

実際の薬学部出身の方のお話が聞けてよかったです。京大に行った理由などを聞くと、自分とは世界が違うなと感じました。
話の内容はとても参考になったが、“なんとなく”京都大学に行ったという人が多くて、少しではあるがレベルの差を感じた。しかし、話によると徳島大学と京都大学では学生の頭の良さはあまり変わらないということなので、これから頑張っていきたい。
この講演に参加してよかったです。薬学を学ぶ上で大事なことを再確認できたような気がします。
全部を本気で聞けた講演会は初めてだったと思う。勉学の楽しさなどあいまいに語られることが多いものを自身の体験談をリアルに見せつけていた点が非常に興味をひかれた。一年生の試験すら難しくてたまらない自分にとって難解な話を聞くより、学ぶ上でどう動くべきかなどを聞くほうが面白いと感じた。
化学をしっかり勉強しようと思った
知識不足を感じた。薬学という学問のプロフェッショナルを目指すにあたり、険しい道の上で踊り続け、しっかりと学を身につけていきたいと思う。
薬学部における有機化学を学ぶことの重要性がよく分かりました。有機化学に苦手意識がありましたが、今日の講演を聞いて、構造に注目すると有機化学はとても面白いと思いました。今後、大学の講義で有機化学の構造をより深く学んでいきたいと思います。今日の講演は大変興味深かったです。ありがとうございました。
大高先生は、セロトニンからの薬の導かれ方を分かりやすく噛み砕いて細かく教えて下さりました。未熟ながらも理解できた気がしましたし、とても創薬に興味が増えました。新しいことを理解できるということはやはりとても楽しいことだなと思い、これからも勉強に励んでいこうと思いました。
歌を忘れたカナリヤ（構造式を忘れた薬剤師）の話はすごく納得したし、医者・看護師にはできない化学的に薬を分析し構造式から薬をみることができるよう有機化学を特に頑張りたいと思っし、薬学部を卒業された先輩の話からリスクのない人生がリスクだという言葉に胸に挑戦していきたいと思う。
講師の先生方から、自らの薬学を学ぶきっかけや経験談、研究内容の一部の紹介や学生へのメッセージなどの貴重なお話を伺うことができました。より薬学や有機化学分野への興味が深まり、学習意欲が高まりました。3人の先生方、楽しいお話を聴かせていただきありがとうございました。
薬の顔相学に関する話はとても興味深い話でした。将来きちんと薬の構造を把握した薬剤師になりたいと思いました。
薬学部出身の先生のお話を学生時代の頃のことから聞くことができたのは初めてで、現在大学1年生である自分がどのように過ごすべきなのか考えさせられました。中には様々な企業に勤めて今に至る先生もおられ、研究者にもいろいろな経歴の方がいらっしゃるのだと感じました。また、研究者・薬剤師として働くうえで有機化学の基礎的な学問分野がいかに大事であるかということを知ったので、今後は基礎をおろそかにせず、有機化学に力を入れていきたいと考えようになりました。
自分は将来薬剤師になりたいのだが、講演会の中で最近の薬剤師は薬の効果や副作用は覚えているものの、作用機序など薬剤師にしかわからないようなことを知らないの、医者や看護師にでもできるといわれても仕方ない状況であると聞いたので、将来薬剤師になれたときは薬剤師の専門的な知識などを中心として、薬剤師としての能力を高めていきたい。
今はまだ将来どのようなことをやりたいのか、やっていきたいのか分かりませんが、とにかく進んでいくしかないの、後悔だけはしないように自分にできる精一杯のことをやりたいと思った。それは勉強はもちろん、遊びも含めて自分の人生を豊かにすること全部に関して当てはめていきたい。私の夢を最後まで見失わずに頑張っていこうと改めて思った。
大高先生からは有機化学を極めることの大切さを、玉村さんからは間違っても発想を持つことの大切さを、林さんからはチャレンジすることの大切さを学んだ。また、先生方のように互いに切磋琢磨しながら何年先でもつながりを持てる友人の存在は大事だなと思った。今回の講義では、勉強面はもちろん、それ以外の大切なこともたくさん学ぶことができ、本当に貴重な時間だった。ここで学んだことをこれからも忘れずに、自分の将来を考えながら勉強や遊びに励んでいきたい。
卒業後も大学に残って研究するという選択肢は、今まで全く考えたことがなかったが、何かを発見したり研究したりすることも、ある種のワクワクを感じることができる、素晴らしい選択肢なのではないかと思いはじめた。もちろん、そのワクワクに達するまでのそれまでの道のりは長いだろうが、その分達成感も大きいだろう。
薬学部は幅広い分野で活躍できる人が多いことがわかりました。
講師の先生たちは学生時代では予想できていなかった道に進まれているのだなと感じた。
先生方の実際の経験談を聞くことができ、とても貴重な時間になりました。薬学部を卒業することがゴールではなく、その先もたくさん道があって自分もいろんな経験をしていくのかなと思いました。今学生のうちに自分の将来についてきちんと考えて具体的な夢が見つけられたらいいなと思いました。
貴重なお話ありがとうございました。自分の課題を見つけ、将来につなげていけるように努力していこうと思いました。また、人とのつながりを大事にしていこうと思いました。
勉強以外にも大事なことがたくさんあると学べて、とてもためになる講演だった。そして、同じ薬学部でも将来の選択肢が多岐にわたることを改めて実感できてよかった。
先生方、とても参考になるお話をありがとうございました。今までは薬剤師免許を取って就職すればいいかと考えていましたが、それだけではつまらない人生になってしまう、と気づかせていただきました。これからの学生生活を将来に活かせるよう日々を過ごしていきたいと思います。本当にありがとうございました。
薬学部を卒業されて、今教授として活躍されている先生方のお話を聞くことで、自分がこれからどのようなことを大切にして学生生活を送っていったらいいのかということや、これからの人生をどういうふうと考えていったらいいのかということが学べたと思います。お話はとても面白く、ためになることがたくさんあったので、講演会で聞いたことを参考にして、学校生活を送れるようにしたいと思いました。
今回の講演では、今まで持っていなかった新たな考え方を得ることができました。今後の自分の進路を考える上で参考になる貴重なお話を聞くことができました。

<p>自宅から少し離れた自転車15分のところにあるという理由でいとも簡単に京都大学にさらっと入学する先生たちは天才だと思いました。また、卒業した後も同じ大学の同じ研究室の仲間は一生涯の付き合いになるということに感銘を受けました。卒業して何十年も経った今でも、こんなに親交の深い先生方を見て、私もいつかこんな関係が築けるような研究室の仲間を持ちたいと思いました。</p>
<p>今回の講演を聞いて、もっと人との出会いを大切にしようと思えました。薬学部の同期はもちろん、サークルの先輩、後輩、そして2年後にお世話になることになる研究室の方々など、様々な場面で関わる、様々な人々との出会いひとつひとつを宝にして、力になれる時は助けたり、時に助けられたりしながら、自分の財産にできたらと思います。今回はお忙しい中、心に残る講演をしていただきありがとうございました。</p>
<p>今回特に印象に残ったのは、講義をしてくださった先生同士の仲の良さとお話の面白さでした。研究室でたまたま同じになって、学年も離れていたりしてもあんなに仲が良いのは素敵だと思いました。</p>
<p>研究の楽しさと難しさ、両方を実感することができました。特にセレンディピティという言葉が印象に残っています。偶然と洞察力によって予期しなかったことを発見すること、洞察力があってこそ偶然を導くことができるのだと感じました。楽しんでやる、先を考える意識、好奇心、スペシャル、思いやり、笑顔など、この講演で聞いた言葉を思い出してこれからの学生生活を送っていききたいと思います。</p>
<p>林先生のお話は個人的にとても共感できました。玉村先生のお話の最後にあった「セレンディピティ」は、以前参加した湯川先生の講演会でも聞いたことがあり、どの研究にもつきものなのだと感じた。お話をしてくださった先生方は皆さん楽しそうで、研究に興味を持てた。</p>
<p>転勤やリストラを経験されても踊り続ける、頑張り続けることを学びました。</p>
<p>苦労したいとは思わないものの、苦労して難題に立ち向かえばいつか自分のためになるということがわかりました。ワルになれ、という言葉がとても印象に残っています。研究室選びがとても重要だということがよくわかりました。</p>
<p>やはり、薬剤師の国家資格は取るべきだと思いました。</p>
<p>今回の講義は、少し難しい部分もあったけど、興味深くためになるお話を聞くことができ、とても良かったです。自分の学生生活を見直す良いきっかけとなりました。</p>
<p>貴重なお話をたくさん聞かせていただき、私にとってとても有意義な講義であった。今回学んだことを今後活かしていきたい。</p>
<p>今までまだ雲のような創業者、あるいは研究者としての展望、進路であったが、生の声を聴き、あるいはそういった人生論を聞いて非常に有意義だった。このような講演をしてくださった話し手の方々、並びに機会を与えてくださった大高教授にとても感謝している。</p>
<p>三人の先生が色々な体験を話してくれるのでとても面白かった。</p>
<p>講師の方それぞれが本当に面白くて、もう一人の方のお話も聞きたかったです。それぞれの人生があって、私もこれからいろんなことにぶつかるんだろうなと思いました。でも今回の話がきっとその時に助けてくれるような気がしました。</p>
<p>今回の講義は、内容もわかりやすく面白かったです。</p>
<p>素晴らしいお話ありがとうございました。あとから振り返った時に後悔しないような、人生を送りたいです。</p>
<p>講師の方に笑いを交えた楽しい講演をしていただき、その中で初めて考えたことがたくさんあったため、とても有意義な時間を過ごすことができました。貴重なお話をありがとうございました。今後活かしていきたいです。</p>
<p>大変楽しく聞かせていただきました。これからの大学生活に役立てたいと思います。</p>
<p>大高先生のカナリアの薬剤師版の替え歌には感銘を受けました。また林先生のお話において、「険しい道を歩めば人は強くなる。どん底を味わえば人は強くなる。踊り続ける」という言葉を聞き、今後大きな苦難にあったとしてもこれを乗り越えれば自分はまたひとまわり強くなるのだと思い頑張ろうと思いました。先生方、年末のお忙しい中、私たちのためにお越し下さり貴重なお話をありがとうございました。</p>
<p>レポートの材料になればいいという程度で発表のメモを取り始めましたが、どの講師の先生方の発表の内容も自分の学生生活、将来に役に立ちそうな内容だったので、メモを取っておいてよかったと心から思いました。今後活かしたいと思います。ありがとうございました。</p>
<p>今回の講演は自分の進路選択にととても勉強になることが多かったため、とても有意義な講演でした。</p>
<p>難しい研究の話ばかりではなく、私たち一年生の目線に合わせたお話もあったので、わかりやすかつたし、面白かったです。</p>
<p>講師の先生の話がおもしろかった。</p>
<p>このような機会は一年生にととても貴重だとおもっています。</p>
<p>先生方の話はユーモアを交えられていて、とても楽しんで聞くことが出来ました。これからこの話を活かせるように学生生活を送りたい。</p>
<p>いろんな面白い話を聞かせていただいてとても楽しかったです。こういった先生方の体験談は興味が湧くし、聞いていて面白いのでこれからも続けて欲しいと思います。</p>
<p>テストなどがなくて胸抜けていた時期にこういった刺激的なお話を聞いて本当に良かったです。堅苦しい雰囲気ではなく笑いを交えての講義だったので面白かったためにもなりました。</p>
<p>今回の講義は将来、薬学を担うものとして素晴らしく、ためになるものばかりであったと思いました。時に、笑いを交えながら、時に、難しく、時にシンプルで分かりやすくしてくださったお話はとても強く記憶に残りました。またこういう機会があればいいなと思いました。</p>
<p>教授方の経験談をもとに、薬学部を出てからどういった将来がありうるかを具体的に考えることができました。貴重なお話をありがとうございました。</p>
<p>今回の講演で講師の先生の話聴いて、大変刺激を受けた。またそれぞれのお話は興味深く、勉強になった。またこのような機会があればいいと感じた。</p>
<p>時間を事前に見たときは長いなと思っていましたが、あっという間に終わりました。それぞれの先生が極端な人生を歩んでいて、ととても面白かったです。一年のうちにこのような話が聞ける機会があるというのは贅沢なことだと思いました。来年の一年生にも参加させてあげて欲しいです。</p>
<p>先生たちの経験談を聞いて、良いことも悪いこともあるけれど頑張り続ければ何とかなるんだということがわかりました。ありがとうございました。</p>
<p>とてもためになりました。</p>
<p>今回薬学部を卒業した方の様々な体験談が聞いて、本当に貴重な体験になりました。私も今後、自分がどのような仕事に就きたいのか、何がしたいのかをしっかりと考えなければならぬと思いました。そのためにも、今私ができることを一つ一つやっていきたいです。ありがとうございました。</p>

<p>今回は専門性の高い研究の話というよりは、もっと肩の力を抜いた話が多かったので、とても楽しく聞くことができました。研究室での話が沢山聞けて面白かったです。ますます研究者への夢が膨らみました。ためになるお話をたくさん聞かせていただいたので、今後活かしていきたいと思います。貴重な経験をありがとうございました。</p>
<p>なかなか普段は聴けない話を聞くことができずごく参考になったし興味深かったです。野水先生のお話が聞けなかったのがとても残念です。また機会があれば聞けたらいいなと思います。</p>
<p>どの先生も、野水先生の話は面白い、と言っていたので、聞けなかったのがとても残念。</p>
<p>講師が一人来られなくなってしまったのが残念だった。おもしろそうなので、機会があればその方の話も聞いてみたい。</p>
<p>大高先生が講演の最後に「カナリヤ」を有機化学を忘れた薬剤師の唄に変えていたのが面白かった。</p>

質問・要望など

<p>まずこのような面白い先生方の経験を講義として聞ける機会を作っていた大高先生に深く感謝したいです。もう一人の先生の話が一番楽しみにしていた為、不幸事とはいえ聞けなかったのは残念です。しかしその代わりに大高先生のお話も聞けてよかったです。林先生の抗体に薬成分の付与をするという研究を聞いて、今授業でしている免疫に関わる内容で、面白いなと思いながら聞いていました。また玉村先生の講義のなかでおっしゃっていたと思いますが、同じ薬を投与していく上で病原体が薬の耐性を持つから研究者とのいちごっこという話がありました。それで思い付いたことなんですけど、薬自身にもその耐性に対して変化するような遺伝子のようなものを取り入れたりってできないんですか？それで薬と病原体同士にいちごっこさせておけば、投薬する種類が少なくすんでいいのではないかと思いました。無知なので変なことを言っているかもしれませんが、少し疑問に思いました。いろんな話を聞いて、自分は薬学部に入って創薬の研究者になりたいと常に思っていたので、すごく刺激になりました。ありがとうございました。</p>
<p>講演会に来られる方が大高教授の同研究室の方ということもあり、ペプチドや京都といったことに話が傾いていた気がする。もう少し、別のルートを歩んだ方のお話も聞けたらいいなと思った。</p>
<p>もう少し早く講演会があることを教えてほしかったです。</p>
<p>研究内容の説明をもう少しわかりやすくしてほしかったです。</p>
<p>2人目に講演をしていた先生のスライドが途中で英語になった時に、字が小さくて後ろからは見づらいつ感じた。</p>

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

(多機能性人工エキソソーム(iTEX)医薬品化実践を通じた操薬人育成事業)

合同シンポジウム

平成 29 年 2 月 13 日 (月)

講師：佐々木 茂貴 先生 (九州大学大学院 教授)

二木 史朗 先生 (京都大学化学研究所 教授)

合同シンポジウム

2017年 **2月13日** **月** **13:30-17:15**

徳島大学藤井節郎記念医科学センター 1Fホール

13:30~13:35

開会挨拶

大高 章 薬学部長 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 機能分子合成薬学分野 教授)

第1部 研究発表会

13:35~14:00

「脾臓辺縁帯B細胞標的型の新規がんワクチン開発とがん治療への応用」

清水 太郎 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 総合薬学研究推進学 特任助教)

14:00~14:25

「ペプチドへの直接的不斉反応を基盤とする

新規非天然アミノ酸含有ペプチド合成法の開発」

猪熊 翼(徳島大学大学院医歯薬学研究部 総合薬学研究推進学 特任助教)

第2部 特別講演会

14:25~15:15

「ペプチドを用いた細胞内デリバリー」

講師：二木 史朗 先生 (京都大学化学研究所 教授)

15:15~15:30

(休憩)

15:30~16:20

「酸化ストレスを介した臓器障害の分子機構解明と創薬戦略」

講師：丸山 徹 先生 (熊本大学薬学部 教授)

16:20~17:10

「DNAおよびRNAを標的とした選択的認識分子・反応性分子の創成」

講師：佐々木 茂貴 先生 (九州大学大学院薬学研究院 教授)

17:10~17:15

閉会挨拶

佐野 茂樹 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 分子創薬化学分野 教授)



平成 28 年度特別経費事業
創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業
多機能性人工エクソソーム(iTEX)医薬品化実践を通じた操薬人育成事業

合同シンポジウム

要旨集

平成 29 年 2 月 13 日（月） 13:30～17:15

於 徳島大学藤井節郎記念医科学センター 1 F ホール

徳島大学薬学部

Program

13:30-13:35 開会挨拶
大高 章 薬学部長
(徳島大学大学院医歯薬学研究部 機能分子合成薬学分野 教授)

第1部 研究発表会

13:35-14:00 「脾臓辺縁帯 B 細胞標的型の新規がんワクチン開発とがん治療への応用」
清水 太郎 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 総合薬学研究推進学 特任助教)
【座長：異島 優】

14:00-14:25 「ペプチドへの直接的不斉反応を基盤とする
新規非天然アミノ酸含有ペプチド合成法の開発」
猪熊 翼 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 総合薬学研究推進学 特任助教)
【座長：重永 章】

第2部 特別講演会

14:25-15:15 「ペプチドを用いた細胞内デリバリー」
講師：二木 史朗 先生 (京都大学化学研究所 教授)
【座長：小暮 健太郎】

15:15-15:30 Break

15:30-16:20 「酸化ストレスを介した臓器障害の分子機構解明と創薬戦略」
講師：丸山 徹 先生 (熊本大学薬学部薬剤学分野 教授)
【座長：石田 竜弘】

15:30-16:20 「DNA および RNA を標的とした選択的認識分子・反応性分子の創成」
講師：佐々木 茂貴 先生 (九州大学大学院薬学研究院 教授)
【座長：南川 典昭】

17:00-17:05 閉会挨拶
佐野 茂樹
(徳島大学大学院医歯薬学研究部 分子創薬化学分野 教授)

脾臓辺縁帯 B 細胞標的型の新規がんワクチン開発と がん治療への応用

清水 太郎

徳島大学大学院医歯薬学研究部

がんワクチンは、がん細胞に発現する抗原を用いて免疫を行い、抗腫瘍免疫を誘導することを目的としている。がんワクチン効果を最大限に発揮させるためには、がん特異的な抗原を適切な免疫細胞に送達させる必要がある。これまでに、抗原提示細胞の代表格である樹状細胞を標的としたキャリアについて数多く研究されてきた。しかし近年、B 細胞への抗原送達が抗腫瘍免疫誘導に有用であることが報告された。演者は、薬物キャリアとして汎用されている PEG 修飾リポソームをある投与間隔で 2 回繰り返し投与することにより、2 回目投与リポソームが辺縁帯 B 細胞に送達されることを見出した¹⁾。さらに、2 回目投与リポソーム中にがん抗原を封入することにより、抗腫瘍免疫が誘導され、腫瘍成長が抑制されることも明らかにした。しかし本手法では 2 回のリポソームの投与が必要である。辺縁帯 B 細胞によるリポソームの取り込みに補体が必須であることを明らかにしていたため²⁾、補体活性化能を持つリポソームを用いることで 1 回の投与で辺縁帯 B 細胞を標的化できるがんワクチンを開発できるのではないかと考えた (図 1)。本講演では、補体活性化リポソームを用いた脾臓辺縁帯 B 細胞標的化がんワクチン開発について紹介する。

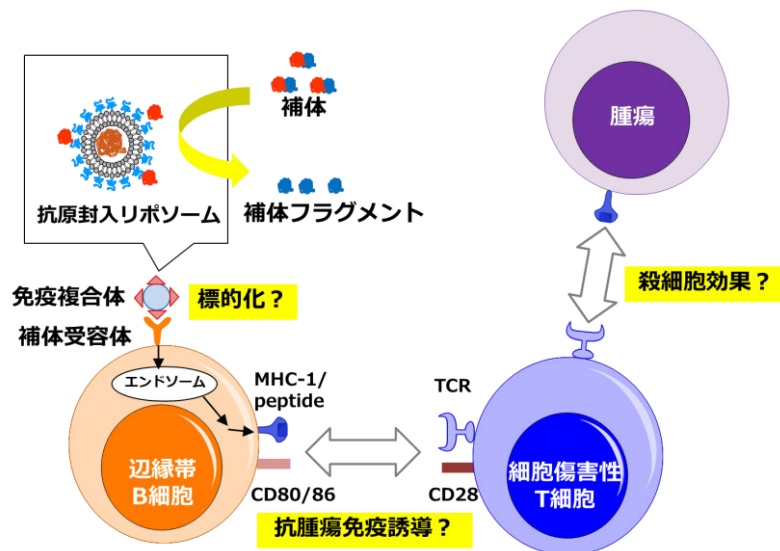


図1.補体活性化能を持つ抗原封入リポソームによる抗腫瘍免疫誘導

【参考文献】

1. Shimizu T., Ishida T., Kiwada H., Immunobiology, **218**: 725-732 (2013)
2. Shimizu T., Mima Y., Hashimoto Y., Ukawa M., Ando H., Kiwada H., Ishida T., Immunobiology, **220**: 1151-1160 (2015)

演者略歴

【学歴・研究歴】

- 2007年3月 徳島大学薬学部製薬化学科卒業
- 2009年3月 徳島大学大学院薬科学教育部医療生命薬学専攻博士前期課程修了
- 2009年4月 株式会社廣貴堂 (2011年7月まで)
- 2011年10月 徳島大学大学院薬科学教育部医療生命薬学専攻博士後期課程入学
- 2013年4月 日本学術振興会特別研究員 (DC2) (2014年9月まで)
- 2014年9月 徳島大学大学院薬科学教育部医療生命薬学専攻博士後期課程修了
博士 (薬学) 取得
- 2014年10月 徳島大学大学院医歯薬学研究部 特任助教
(2015年4月~2015年9月 University of British Columbia 留学)

【受賞歴】

- 2016年8月 Postdoctoral Presentation Award (日本薬学会第41回製剤・創剤セミナー)
- 2016年9月 Postdoctoral Presentation Award 2016 (第25回 DDS カンファランス)

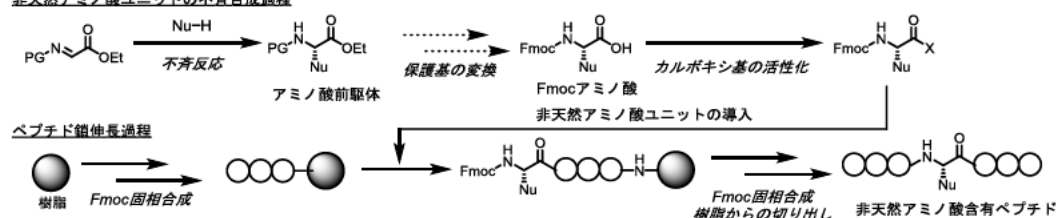
ペプチドへの直接的な不斉反応を基盤とする 新規非天然アミノ酸含有ペプチド合成法の開発

猪熊 翼

徳島大学大学院医歯薬学研究部

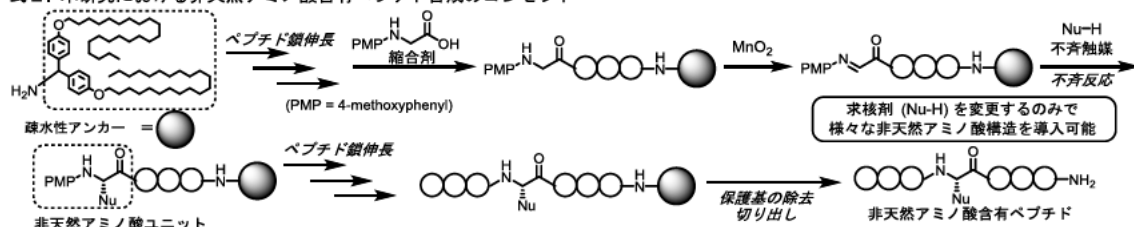
非天然アミノ酸含有ペプチドはしばしば天然型アミノ酸のみで構成されたペプチドと比較して高い生物活性や生体内安定性を示すことから次世代の医薬品候補物質として注目されている¹。それらは従来、非天然アミノ酸ユニットを不斉合成し、Fmocアミノ酸へと変換後、ペプチド伸長過程に組み込むことで化学合成されてきたが、その間に複数の変換工程を必要とするため、より実用的な合成法の開発が求められている(式1)。

式1. 従来法による非天然アミノ酸含有ペプチド合成のコンセプト
非天然アミノ酸ユニットの不斉合成過程



演者は当該ペプチドの新規実用的合成法として、アミノ酸不斉合成過程を直接ペプチド鎖伸長過程に組み込んだ新たな方法論を考案した(式2)。すなわち、ペプチドの有機溶媒への溶解性向上を狙い疎水性アンカー構造を持つアミン²を出発物質としてアミノ酸伸長を行う。次に非天然アミノ酸導入部位に *N*-4-methoxyphenyl (PMP)グリシンを縮合させ、演者が以前見出した二酸化マンガンによる酸化に付すことでイミノペプチドへと誘導し、不斉 1,2-付加反応を適用することでペプチド鎖に直接的に非天然構造を導入する。その後更なるアミノ酸伸長と最終脱保護を施せば、不斉反応時に用いる求核剤に応じて短工程で多様な非天然アミノ酸構造を持つペプチドを効率よく合成できると考えた。

式2. 本研究における非天然アミノ酸含有ペプチド合成のコンセプト



本シンポジウムでは、以上の合成プロセス開発の経緯について詳細に報告する。

【参考文献】

1. Bhonsle, J. B., Clark, T., Bartolotti, L., Hicks, R. P., *Curr. Top. Med. Chem.*, **13**: 3205-3224 (2013)
2. Takahashi, T., Yano, T., Fukui, T., *Org. Lett.*, **14**: 4514-4517 (2012)

演者略歴

【学歴・研究歴】

- 2005年3月 京都大学薬学部総合薬学科卒業
- 2007年3月 京都大学大学院薬学研究科創薬科学専攻修士課程修了
- 2008年4月 日本学術振興会特別研究員(DC2) (2008年11月まで)
- 2008年11月 京都大学大学院薬学研究科創薬科学専攻博士後期課程中途退学
- 2008年12月 京都大学大学院薬学研究科 特任助教
薬学博士取得
- 2012年1月 スクリプス研究所化学科(アメリカ) 博士研究員
- 2013年9月 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 特任助教
- 2015年4月 徳島大学大学院医歯薬学研究部 特任助教

【受賞歴】

- 2016年12月 塩野義製薬研究企画賞(有機合成化学協会)

ペプチドを用いた細胞内デリバリー

二木 史朗

京都大学化学研究所

HIV-1 Tat タンパク質や *Drosophila Antennapedia* タンパク質の細胞内移行能の発見に端を発し、種々の膜透過を示すペプチド[cell-penetrating peptide (CPP)、もしくは protein transduction domain (PTD)と総称]とそれを用いた細胞内送達が発見されてきている[1]。これらのペプチドと細胞内に導入したい分子との架橋体、あるいは安定な複合体を形成させることにより、親水性が高く、本来膜透過性を有しないタンパク質やナノ粒子が細胞内に効果的に送達されることが示されている。アルギニンに富む塩基性膜透過ペプチド(アルギニンペプチド)は、条件に応じて細胞の生理的取込機構であるエンドサイトーシスと直接膜透過の両方の経路で細胞内に移行する[2]。本講演では、アルギニンペプチドの細胞内移行機序に関して概説するとともに、その可能性と問題点に関して討論したい。

一方、抗体は、その高い標的特異性により、細胞内情報伝達制御や可視化のためのツールとして大きなポテンシャルを有している。抗体サイズの物質の細胞内導入にはエンドサイトーシスを介する経路が現実的と思われるが、アルギニンペプチドは膜傷害性が比較的低く、エンドソーム膜の傷害性は余り高くないと考えられる。このため、アルギニンペプチドと相補的な特性を有するエンドソーム放出促進ペプチドを開発することにした。エンドソーム膜への選択的な傷害を実現するため、高い膜傷害性を有する塩基性毒素ペプチドをデザインテンプレートとし、細胞内外で膜傷害性をスイッチすることを考えた。細胞毒性の低減とエンドソーム膜の効果的な傷害性の発揮を目指し、配列中の疎水性アミノ酸を酸性アミノ酸に置換した誘導体を作製した。この誘導体存在下に高分子薬物モデルとしてポリデキストラン(10 kDa)や抗体(IgG、~160 kDa)を細胞に投与したところ、これらの分子の細胞内(細胞質)への効果的な送達を確認できた。エンドソーム内包物の放出促進機序の検討から、このペプチドは従来にない種々のユニークな特性を持ったペプチドであることが明らかとなった。

[1] Futaki et al., *Curr. Pharm. Des.* 19, 2863–2868 (2013)

[2] Pujals et al., *ACS Chem. Biol.*, 8, 1894–1899 (2013)

演者略歴

学歴 昭和58年3月 京都大学薬学部 卒業
昭和60年3月 京都大学大学院薬学研究科修士課程 修了
昭和62年3月 同博士後期課程 中退

職歴 昭和62年4月 徳島大学薬学部 助手
平成5年6月 徳島大学薬学部 助教授
平成9年11月 京都大学化学研究所 助教授
平成17年4月 京都大学化学研究所 教授
現在に至る。

この間、

平成元年11月～平成3年3月

米国ロックフェラー大学博士研究員

平成14年11月～平成18年3月

科学技術振興事業団戦略的創造研究推進事業さきがけプログラム
（「合成と制御」研究領域）研究代表者・個人研究員（併任）

平成18年4月～平成20年3月

独立行政法人科学技術振興機構

戦略的創造研究推進事業さきがけ発展(SORST)研究者（併任）

平成22年9月～10月

パリ第6大学招聘教授

平成25年4月1日～

奈良女子大学大学院人間文化研究科客員教授

学位 薬学博士（京都大学、平成元年7月）

受賞 平成9年度 日本ペプチド学会 奨励賞
1997年度 有機合成化学協会 第一製薬研究企画賞
平成10年度 日本薬学会 奨励賞

酸化ストレスを介した臓器障害の分子機構解明と創薬戦略

丸山 徹

熊本大学 薬学部 薬剤学分野

酸化ストレスとは、生体内で生成する活性酸素種(ROS)の酸化損傷力と、生体システムが備えている抗酸化防御系との間で均衡が崩れた状態である。近年、酸化ストレスが急性及び慢性疾患を問わず様々な病態の発症や進展過程において重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。

そのため、酸化ストレスの制御が新たな治療標的及び戦略として有望視されているが、その実現には次の3つの課題、1)酸化ストレス評価系の構築、2)酸化ストレス障害の機構解明、3)抗酸化療法の開発、を包括的に解決する必要がある。1)の評価系に関しては、臨床現場で活用可能な信頼性の高い酸化ストレス評価系、特に予後予測が可能なバイオマーカーの確立が、2)に関しては、疾患特異的な酸化ストレス誘発物質の同定と分子機序の解明が、3)の創薬については、多面的な抗酸化活性と至適な体内動態特性を併せ持つ製剤の開発が切望されている。

我々は、これら3つの研究課題に対して、1)アルブミンのレドックス解析を基盤とした酸化ストレスマーカーの開発、2)疾患特異的な酸化ストレス誘発物質の同定と分子機序解明、3)アルブミン融合技術を基盤とした包括的なナノ抗酸化DDS製剤の創製、について取り組んでいる。本シンポジウムでは、これら3つの研究課題に対する我々の取り組みに関する最近の研究成果を紹介させていただきたい¹⁻⁵⁾。

【参考文献】

1. Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl sulfate-induced mitochondrial dysfunction, *J Cachexia Sarcopenia Muscle* (2017)
2. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and atrogin-1, *Sci Rep* (2016)
3. Down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism, *Kidney Int* (2016)
4. Oral branched-chain amino acid granules improve structure and function of human serum albumin in cirrhotic patients, *J Gastroenterol* (2016)
5. The pivotal role of eNOS uncoupling in vascular endothelial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction, *Int J Cardiol* (2016)

演者略歴

学歴：

1985年3月 熊本大学薬学部製薬学科卒業
1985年4月 熊本大学大学院薬学研究科入学
1987年5月 フロリダ大学薬学部留学
1990年3月 熊本大学大学院薬学研究科修了（薬学博士取得）
1991年12月 ペンシルバニア州立大学理学部 客員研究員

職歴：

1994年4月 (財) ヒューマンサイエンス研究員
1995年3月 熊本赤十字病院 病院薬剤師勤務
1995年3月 熊本大学薬学部 客員研究員（～2005年3月）
1998年4月 (株) ファーマダイワ 薬局薬剤師勤務
2002年4月 (株) ファーマダイワ 常務取締役・学術部長
2005年4月 熊本大学薬学部 医療薬剤学分野・教授
2008年4月 熊本大学薬学部 薬物動態制御学分野併任・教授
2013年4月 熊本大学薬学部 薬剤学分野・教授（分野名変更）
現在に至る

所属学会：

- ・ 日本薬物動態学会 評議員
- ・ 日本薬剤学会 評議員
- ・ 日本DDS学会 評議員
- ・ 日本血液代替物学会 理事
- ・ 日本在宅薬学会 理事
- ・ 日本アプライドセラピューティクス学会 理事
- ・ 日本医薬品安全性学会 理事
- ・ その他(日本薬学会、日本腎臓学会、日本肝臓学会、日本透析学会、日本酸化ストレス学会、日本感染症学会、日本癌学会、日本臨床薬理学会、日本サルコペニア・フレイル学会、日本医療薬学会(指導・認定薬剤師)、日本循環器学会、日本消化器病学会)

DNA および RNA を標的とした選択的認識分子・反応性分子の創成

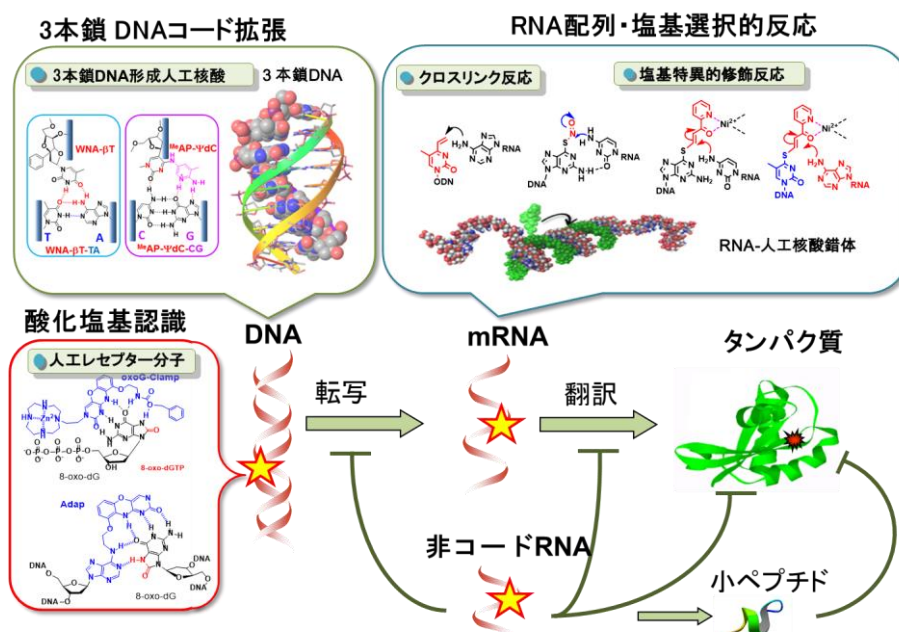
佐々木茂貴

九州大学大学院薬学研究院

近年、遺伝子発現系に作用するアンチセンス核酸や siRNA などの核酸医薬の実用化に向けた活動が活発化している。我々はゲノム DNA や RNA を標的にする化学を「ゲノム標的化学」と名付け、1 塩基レベルの識別能を有する認識能と選択的な反応性を有する機能性分子を開発し、生体機能性分子の創製を目指している。本合同シンポジウムでは、次の話題を中心に最近の成果を紹介する。

- (1) 非天然型 3 本鎖核酸の形成：2 本鎖 DNA の主溝にもう一本の DNA が配列特異的に結合し 3 本鎖 DNA が形成される。本研究では、天然核酸では形成しにくい標的 2 本鎖に対して安定な 3 本鎖を形成する人工核酸を開発した。
- (2) RNA ピンポイント化学修飾のための反応性核酸の創成：mRNA の化学修飾は翻訳などに影響を及ぼす。本研究では、標的 RNA の特定部位と選択的にクロスリンク分子および化学修飾する機能分子を創製した。
- (3) 8 位酸化グアノシンに対する人工レセプター分子の開発：8-オキソグアノシン(8-oxo-dG)や 8-ニトログアノシン (8-nitro-dG)は代表的な酸化損傷塩基であり、変異原であるばかりでなくシグナル伝達分子としての機能を担っている。本研究では、8 位酸化グアノシン体の水素結合形成や求核性や求電子性の違いを正確に識別する種々の人工レセプター分子の開発に成功した。

現在、本研究で開発した DNA および RNA に対する選択的な生体機能性分子をゲノム標的分子として新しい生物活性を検討中であり、合わせて報告する。



遺伝子発現制御系の概念図とゲノム標的分子の概要

参考：九州大学大学院生物有機合成化学分野ホームページ <http://bioorg.phar.kyushu-u.ac.jp/>

演者略歴

【学歴・研究歴】

- 1977年3月 東京大学薬学部卒業
- 1982年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了 薬学博士
- 1982年4月 東京大学薬学部教務補佐員
- 1982年6月 インディアナ大学化学科博士研究員
- 1984年5月 東京大学薬学部助手
- 1990年2月 九州大学薬学部助教授
- 2000年4月 九州大学大学院薬学研究院助教授(大学院重点化にともなう職名変更)
- 2002年4月 九州大学大学院薬学研究院教授
- 2009年10月 九州大学主幹教授 (名称付与)

【受賞歴】

- 2002年3月 日本薬学会学術振興賞
「遺伝子発現の化学的制御を目指した機能性認識分子の創製」
- 2007年5月 九州大学表彰 研究・産学連携
- 2010-2012年 九州大学表彰 研究活性化
- 2010年12月 アジアコアプログラム レクチャーシップ賞 (台湾) Functionality Transfer Reaction (FTR) as a Powerful Tool for Site-Specific Modification of RNA
- 2012年12月 アジアコアプログラム レクチャーシップ賞 (香港) *ortho*-Methyl Substituted W-Shaped Nucleoside Analog (WNA-βT) Accelerates the DNA strand displacement reaction
- 2013年3月 上原記念生命科学財団「平成26年度研究助成金」「インテリジェント人工核酸を用いた革新的RNA創薬研究」
- 2017年3月 日本薬学会賞「ゲノム標的の化学の展開による機能性分子の創成」

第 90 回日本薬理学会年会

出島に学ぶ

平成 29 年 3 月 15 日(水) – 17 日(金)

会場：長崎ブリックホール および

長崎新聞文化ホール アストピア

(長崎県長崎市)

The 90th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society



-Therapeutic innovation from Dejima-

プレナリーレクチャー

森 和俊 「小胞体の機能と制御のダイナミクス」

特別講演

飯野 正光 「Ca²⁺ シグナルと薬理学」
 西道 隆臣 「アルツハイマーの発症機構」
 清水 孝雄 「リン脂質代謝と生体防御」
 高柳 広 「骨免疫と骨関節疾患」
 湊 長博 「免疫チェックポイント機構」
 柳沢 正史 「睡眠覚醒の謎に挑む」
 山本 雅之 「ストレス応答制御と疾患」

Brigitte Kieffer 「オピオイド受容体と脳機能」

Eunjoon Kim 「自閉症と NMDA 受容体」

招待講演 (特別企画)

高橋 政代 「iPS 細胞を用いた網膜再生医療」

Daniel Goldman 「網膜グリア細胞と網膜再生」

(「網膜疾患 ~網膜再生と iPS ~」との連動企画)

教育セミナー

木村 英雄 「シグナル分子: H₂S と H₂S_n」

五嶋 良郎 「L-DOPA 作動性神経伝達」

企画シンポジウム

- アカデミア創薬
- 薬理研究成果の社会還元
- 糖尿病性腎症の最先端研究
- DAMPs 創薬のさきがけ
- 口腔ブレインサイエンス
- 変わるがん医療 ~チーム医療~
- 薬理学教育の新展開
- 漢方の薬理学研究 (スポンサードシンポジウム)
- 網膜疾患 ~網膜再生とiPS~ (年会特別企画)
- 機能性食品と薬理学 (ナノシンポジウム)
- 最先端イメージングと創薬研究 (JPSサテライト)
- 核酸からの創薬 (次世代の会)
- がん治療薬の新たな展開 (企業企画)
- 疼痛治療薬の最前線 (企業企画)
- 感覚受容器の分子機構 (日本生理学会共催)
- 糖尿病と臨床薬理 (日本臨床薬理学会共催)
- ミトコンドリア創薬 (日本医学会連合共催)
- ダイバーシティ推進
- レギュラトリーサイエンス

出島に学ぶ

JPS-ASCEPT Lecture Macdonald Christie

会期 2017年3月15日(水)~3月17日(金)

会場 長崎ブリックホール, 長崎新聞文化ホール アストピア

会長 植田 弘師 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 創薬薬理学 教授

第90回日本薬理学会 運営事務局

日本コンベンションサービス株式会社 九州支社
 〒810-0002 福岡市中央区西中洲 12-33 福岡大同生命ビル 7F
 TEL: 092-712-6201 / FAX: 092-712-6262
 E-mail: jps90@convention.co.jp
 http://www2.convention.co.jp/jps90

第90回日本薬理学会年会 事務局

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 創薬薬理学
 〒852-8521 長崎市文教町 1-14 長崎大学薬学研究棟
 TEL: 095-819-2421 / FAX: 095-819-2420
 Email: jps90-admin@umin.org

第 90 回日本薬理学会年会 参加報告

(長崎ブリックホール 他(長崎県長崎市) 平成 29 年 3 月 15 日-17 日)

(分子情報薬理学分野 学部 6 年)

平成 29 年 3 月 15~17 日の 3 日間、第 90 回日本薬理学会に参加させていただいた。

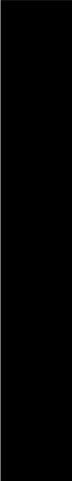
1 日目、学会参加は初めてであったのでとにかく興味のあるすべての講演を聞いた。最近のホットスポットの一つである免疫チェックポイントに関する報告や、Ca²⁺ シグナルを生きた動物で可視化するという報告など、知的好奇心を満足させるに足る内容の講演ばかりであった。ある学生セッションでは審査員も務めさせていただいた。審査をするとなると、発表者の研究内容についての事前勉強にも身が入り、発表内容にも深い集中を持って聞く必要があることを知った。他人を審査するということが自分の成長にも繋がるというのは新鮮な発見であった。私の研究室では花粉症治療に関する研究を行っているが、まだまだ未知の部分もある。免疫・アレルギーのセッションで他大学の研究発表を聞いて、今行っている研究のミッシングリンクが埋まりそうな予感を感じさせられ興奮した。学会参加の醍醐味だろうと思う。

2 日目、拝聴した骨免疫学の高柳先生の講演が印象的であった。先生の論文はこれまでずいぶんと読んできたが、論文の中だけの存在であった著名な先生の話をも直接聞いたことは大変嬉しいことであり、大きな刺激となった。

3 日目に口頭発表をさせていただいた。英語での研究発表はこれまで行ったことがなかったので、適度な緊張と高揚感があったが、研究内容をしっかり伝えることができた。いくつか質問を受けて、自身の研究に対する新しい課題を与えていただいたこともふまえて、意味のある発表となった。

今回の学会参加は自分にとって良い経験になったが、今振り返ると研究室や大学を代表しているという気持ちがいささか希薄であったかと思う。今回自分の得た知識・経験を研究室に十分還元してはじめて学会参加の意義があったと言える。

以上



日本薬学会 第137年会

復興と発展、薬学の未来へ

平成29年3月24日(金)–27日(月)

会場：仙台国際センター および

東北大学川内キャンパス

(宮城県仙台市)

26U-am06S

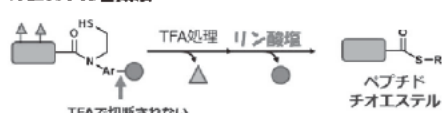
効率的タンパク質合成のための SEALide ペプチドを用いた on-resin チオエステル化法の開発

○成瀬 公人¹, 津田 修吾¹, 大川内 健人¹, 猪熊 翼¹, 重永 章¹, 大高 章¹ (徳島大院薬)

【背景】タンパク質合成において、ペプチドフラグメントの縮合反応である Native Chemical Ligation (NCL) 法¹が汎用されている。NCL 法を用いたタンパク質合成には、ペプチドチオエステル合成が必須である。一般に汎用される Fmoc 固相合成法は塩基処理が必要なため、塩基処理に不安定なペプチドチオエステルを直接合成することは困難である。そこで我々は、中性条件下リン酸塩添加によりチオエステル等価体として機能する *N*-sulfanylethylamide (SEAlide) ペプチドを開発した²。また、試薬などの除去が容易かつ操作が簡便な SEALide ペプチドを用いた樹脂上でのチオエステル合成法を報告した³。しかし本合成法では強酸処理を必要とすることから C 末端アミノ酸のエピメリ化が問題となっていた。そこで本合成法の詳細な条件検討を行うこととした。

【方法・結果】詳細な条件検討の結果、弱酸性条件下リン酸塩を添加することで、高い単離収率かつエピメリ化をほとんど伴うことなくペプチドチオエステル合成が可能となった。本発表では、樹脂上でのチオエステル合成の検討結果について報告する。

On-resin チオエステル合成法



1) Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, I.; Kent, S. B. H. *Science* **1994**, *266*, 776.

2) Sato, K.; Shigenaga, A.; Tsuji, K.; Tsuda, S.; Sumikawa, Y.; Sakamoto, K.; Otaka, A. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1840.

3) Tsuda, S.; Shigenaga, A.; Bando, K.; Otaka, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 823.

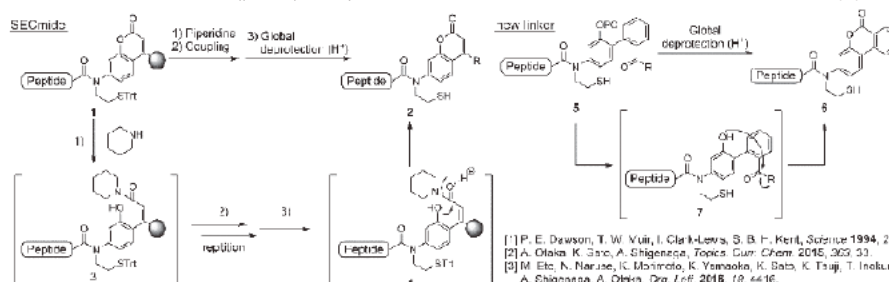
26U-am07S

チオエステル等価体として機能するタンパク質化学合成のための新規補助基の開発

○河野 誉良¹, 成瀬 公人¹, 猪熊 翼¹, 重永 章¹, 大高 章¹ (徳島大院薬)

【目的】ペプチドチオエステルはタンパク質合成に汎用される Native Chemical Ligation (NCL)法の必須合成中間体である。演者らの研究室ではチオエステル等価体である *N* 置換ペプチジルアニリドの一つとして *N*-sulfanylethylcoumarinylamide (SECmide) ペプチド²の開発を行ってきた。SECmide ペプチドは Fmoc 型固相合成法により合成可能で、*N*-S アシル転移を経てペプチドチオエステルを与える。今回、SECmide のクマリン環部分が Fmoc 基切断時のピペリジン処理により開環するものの、最終脱保護時の酸処理で閉環シクマリン環が再生するとの知見を得た。本研究ではこれを基盤に、より効率的に *N*-S アシル転移を経てチオエステルを与える新たな *N* 置換ペプチジルアニリド誘導体の創製に取り組んだ。

【結果】閉環前は *N*-S アシル転移を起こしにくく、酸処理後に転移を起こしやすくなる可能性を有する誘導体として化合物 5 のデザイン、合成、ペプチドへの導入を行いその性質を検討した。合成法を確立するとともに三環性閉環化合物が予想通り *N*-S アシル転移を経て、ペプチドチオエステルを与えることを確認した。



[1] P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. H. Kent, *Science* **1994**, *266*, 776.

[2] A. Otaka, K. Sato, A. Shigenaga, *Tohoku Chem. J.* **2015**, *85*, 53.

[3] M. Eto, N. Harase, K. Morimoto, K. Yamada, K. Sato, K. Tsuji, T. Inadome, A. Shigenaga, A. Otaka, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4416.

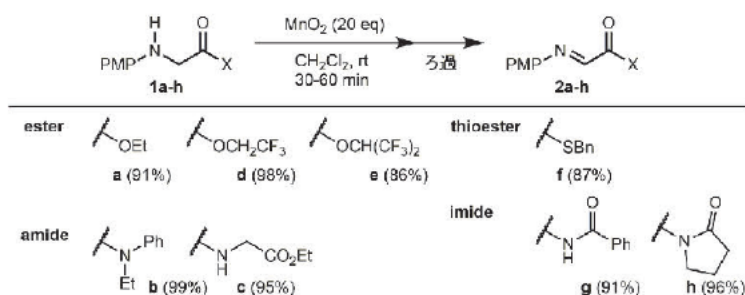
26U-am05S

MnO₂を用いた α -イミノカルボン酸誘導体の効率的合成法の開発

寺中 孝久¹, 西田 航大¹, 猪熊 翼¹, 重永 章¹, 大高 章¹ (徳島大院薬)

【目的】近年、非天然 α -アミノ酸誘導体合成法の一つとして、グリシンエステルを均一系酸化剤である DDQ^[1]や TBHP^[2]などで α -イミノエステルへと酸化後、酸化剤共存下、ワンポットで官能基化を行う手法が報告された。しかし、本法は酸化剤共存下での反応であるため、適応性に制限があった。そこで我々は、不均一系酸化剤を用いることで、一般的にカラム精製が困難なイミンをろ過操作で酸化剤から分離することができれば、官能基化の適応可能性を拡充できると考えた。

【結果】*N*-*p*-Methoxyphenyl (PMP)-グリシンエチルエステル **1a** を MnO₂ で酸化し、ろ過操作で α -イミノエステル **2a** を単離できることを確認した。さらに本反応の基質適応範囲を検討した結果、合成例のある **2a-c** だけでなく、合成例のなかった CF₃CH₂OH、(CF₃)₂CHOH、BnSH とのエステル **2d-f** やイミド型の α -イミノカルボン酸誘導体 **2g, h** の合成にも成功した。現在、本イミン合成法を基盤とした非天然アミノ酸合成への展開を検討中である。



1) Wang, R. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10429-10432.

2) Xu, J. et al. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 2523-2527.

DDQ: 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone

TBHP: *tert*-butyl hydroperoxide

26P-pm06

粉末 X 線回折パターンの予測を目的としたラマン・赤外スペクトルデータの相関解析；テオフィリン結晶多形への応用

○大塚 裕太¹, 伊藤 丹¹, 竹内 政樹¹, 三留 肇², 田中 秀治¹ (徳島大院薬, ²株ニレコ)

【緒言】医薬品化合物の結晶多形転移による溶解性の変化は、バイオアベイラビリティに大きく影響を与えることが報告されている。このため、混合や造粒などの医薬品製造工程において高品質で安定した製品を提供するために、非破壊での結晶多形分析法の開発が強く求められている。そこで本研究では、全反射減衰赤外 (ATR-IR) 分光法とラマン分光法によって得られたデータを複合したスペクトルを用い、テオフィリン錠剤の粉末 X 線回折 (PXRD) パターンの予測と相関解析を行った。

【方法】テオフィリン無水物、テオフィリン水和物および結晶性セルロースを、さまざまな組成比 (6 種類) のもと粉砕混合し、テオフィリン錠剤を作製した。これらの錠剤について、IR スペクトル、ラマンスペクトルおよび PXRD パターンを測定した。PXRD パターンにおける回折角と回折強度からなる行列を目的変数とし、IR・ラマン複合スペクトルにおける波数と吸光度・散乱強度データからなる行列を説明変数として、部分最小二乗法 (PLS) 回帰モデルを構築した。この PLS 回帰モデルから PXRD パターンを予測した。さらに、PLS モデルにおける回帰ベクトルにより、相関解析を行った。

【結果および考察】IR・ラマン複合 PLS 回帰モデルにおけるテオフィリン無水物、テオフィリン水和物および結晶性セルロースの定量性は、主成分数 3 においてそれぞれ R^2 値 0.939, 0.930, 0.933 であった。また、PXRD 回折パターン予測性能は主成分数 3 において R^2 値 0.982 となった。回帰ベクトルによる相関性マッピングにより、IR, ラマン, PXRD データの結晶多形の変化に基づく異次元間の相関性を解析できることを明らかにした。

27P-pm08S

結晶性評価を目的とした赤外分光法と多変量解析の研究；亜鉛クロロアパタイトへの応用

○伊藤 丹¹, 大塚 裕太¹, 竹内 政樹¹, 田中 秀治¹ (徳島大院薬)

【目的】生体材料の結晶評価を目的として、全反射減衰赤外分光 (ATR-IR) 法と多変量解析を組み合わせた。これをメカノケミカル合成によって作られた亜鉛クロロアパタイト (ZnClAp) に応用し、その結晶性を評価した。

【実験】ZnClAp の合成は、CaHPO₄・2H₂O (DCPD), CaO, CaCl₂, ZnO を原料として、遊星ボールミルを用いて行った。すなわち、同ミル中、30 分間の混合と 30 分間のインターバルを繰り返しながら、計 24 時間反応を行った。得られた ZnClAp をゴム製の型に流し込み、相対湿度 100 %, 37 °C の条件下で 7 日間保存し、成型した。成型した ZnClAp を、ATR-IR 法と粉末 X 線回折 (PXRD) 法により測定し、前者のデータをもとに多変量解析によって結晶性を評価した。さらに、X 線マイクロ CT による内部撮影を行った。

【結果】ATR-IR 法による赤外固有振動と、PXRD パターンから、メカノケミカル合成によって ZnClAp が生成したことを確認した。合成時における ZnClAp の液粉比 (液は純水) が 0.5 mL/g および 1.2 mL/g の試料では未反応の DCPD が確認されたが、0.75 mL/g および 1.0 mL/g の試料では確認されなかった。赤外スペクトルに基づく主成分分析の結果より、液粉比によっては結晶性に起因するクラスターリングができることがわかった。Loading の解析から、リン酸基よりも炭酸イオンが ZnClAp の結晶性に影響することが明らかとなった。ZnClAp は、生体親和性材料であるヒドロキシアパタイトよりも優れた溶解性と骨代謝能が期待される。本研究の成果は、新規生体親和性材料としての ZnClAp の結晶性評価のために有用であると結論した。

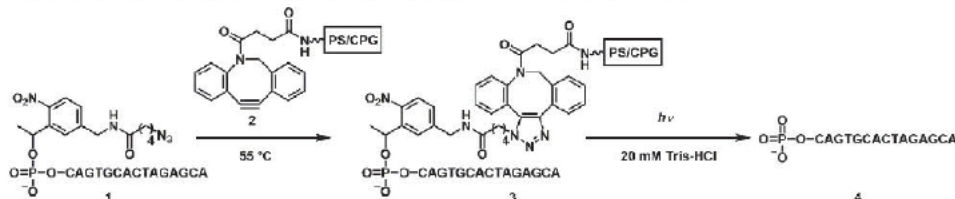
26S-pm11S

核酸分子の簡便精製を可能とする 'Catch & Release' 法の開発

○井形 陽佑¹, 相良 和幸¹, 田良島 典子¹, 南川 典昭¹ (徳島大薬)

【目的】我々はこれまでに化学合成したオリゴヌクレオチド (ON) の精製操作を簡便にするため、光解離性保護基とピオチン-アビジン相互作用を利用して、目的の RNA オリゴマーを簡便かつ高純度で得ることに成功している¹⁾。しかし、この方法で用いるアビジンビーズは非常に高価であり、汎用性に欠ける。そこで本研究ではピオチン-アビジン相互作用の代わりにアジド-アルキンによる Huisgen 反応を用いた 'Catch & Release' 法を検討し、安価かつ簡便な ON 新規簡便精製法の開発を試みた。

【方法】目的の配列を有する ON を化学合成した後、5'-末端へアジド化光解離性保護基を導入し、ON1 とした。続いて、1 を含む水溶液に樹脂に担持させたシクロオクチン誘導体 2 を添加したところ、'Catch' 反応が速やかに進行し樹脂担持体 3 が得られた。さらに得られた樹脂担持体 3 を洗浄後、光照射を行ったところ、'Release' 反応が速やかに進行し、完全鎖長を有する ON4 を高純度にて得ることに成功した。本発表ではこれらの詳細について報告する。



1) K. Tomaya et al., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3836

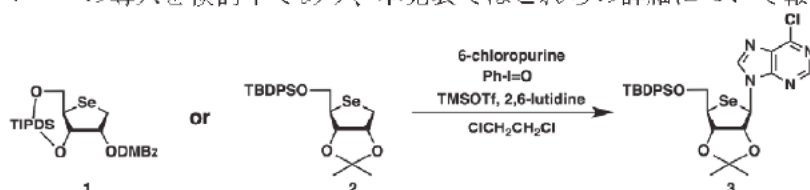
26S-pm13S

4'-セレンリボヌクレオシド類の効率的合成と RNA オリゴマー導入の試み

○太田 雅士¹, 田良島 典子¹, 石井 和貴¹, 南川 典昭¹ (徳島大薬)

【目的】当研究室ではこれまでに、ヌクレオシド糖部 4'-位の酸素原子を同族元素であるセレン原子へと置換した 4'-セレン核酸類の開発研究に取り組んできた。これまでに超原子価ヨウ素を用いた Pummerer 様反応による 4'-セレンピリミジンヌクレオシド類の効率的合成法¹⁾ならびにウリジンユニットを用いた 4'-セレン RNA オリゴマー合成法²⁾を報告している。本研究では、4'-セレン RNA の更なる性質解明へ向けて、4'-セレンアデノシン/グアノシン誘導体の効率的合成法の開発ならびにオリゴマーへの導入を検討することとした。

【方法・結果】まず初めに、我々がこれまでに報告している 2'-位に電子求引性基を有するセレン糖誘導体 **1** ならびに 6-chloropurine を用いて、超原子価ヨウ素を用いた Pummerer 様反応によるグリコシル化を試みたが、望みとする N9 位グリコシル体を優先して得ることはできなかった。一方、電子供与性基であるイソプロピリデン基により保護されたセレン糖 **2** を用いて検討を行った所、化合物 **3** を効率良く得ることに成功した³⁾。現在、得られた 4'-セレンリボヌクレオシド類の RNA オリゴマーへの導入を検討中であり、本発表ではこれらの詳細について報告する。



1) Taniike *et al.*, *Tetrahedron* **2011**, 67, 7977; 2) Tarashima *et al.*, *Org. Lett.* **2014**, 16, 4710; 3) Ishii *et al.*, *Tetrahedron* **2016**, 72, 6589.

26S-pm12S

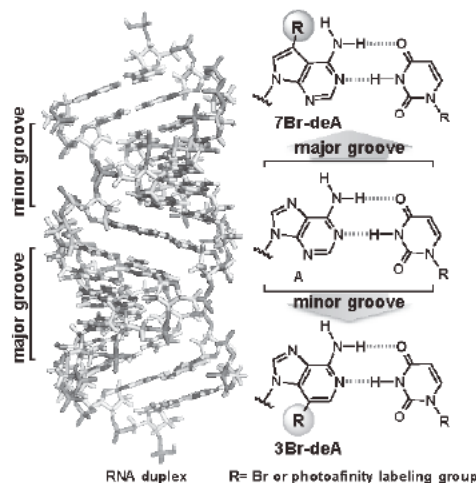
siRNA -パターン認識受容体の相互作用解析のためのケミカルアプローチ

○和田 知也¹, 田良島 典子¹, 吉良 太孝¹, 南川 典昭¹ (徳島大薬)

【目的】siRNA によって誘起される RNA 干渉 (RNAi) は、目的の遺伝子発現を特異的かつ強力に抑制することができる。しかし、siRNA を医薬品として応用するためには、off-target 効果や自然免疫応答による副作用の発現が問題となる。これまでに我々は 7-ブロモ-7-デアザアデノシン (7Br-deA) と 3-ブロモ-3-デアザアデノシン (3Br-deA) からなるケミカルプローブを開発し、これを用いて、siRNA と Ago2 タンパク質との相互作用解析に成功している¹⁾。本研究では、さらにこのプローブを用いて、siRNA と自然免疫応答の発現に関与するパターン認識受容体との相互作用解析を試みることにした。

【方法・結果】まず、2 本鎖 RNA を認識し、自然免疫応答を惹起することが知られている TLR3 との相互作用をレポーター遺伝子アッセイにより評価したところ、センス鎖 5'末端側のマイナーグロブ側における立体障害が自然免疫応答を抑制することが明らかとなった。さらに相互作用の鍵となるアミノ酸残基の同定へ向けて、光ラベル化により標的タンパク質を捕捉可能な改良型プローブの開発も試みたので、これらの詳細について発表する。

1) N. Tarashima, H. Kira, T. Wada *et al.*, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 11096–11105.



25S-pm11

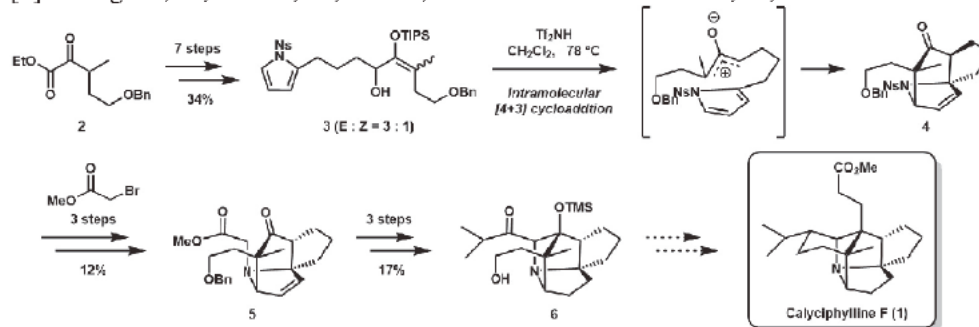
Calyciphylline F の全合成研究

○佐藤 亮太¹, 古高 涼太¹, 淵上 龍一³, 中山 淳¹, 谷野 圭持², 難波 康祐¹ (徳島大院薬,²北大院理,³北大院総化)

【目的】 Calyciphylline F (**1**)は 2007 年に小林らによって単離・構造決定されたユズリハアルカロイドであり、トロパン環を含む複雑な五環性骨格を有している。今回我々は、独自に開発したピロールとオキシアシルカチオンとの[4+3]環化付加反応^[1]を用いた **1** の全合成研究を行った。

【方法・結果】 ケトエステル **2** より数工程で導いた、分子内にピロールと 2-シロキシアリルアルコール部位を有する基質 **3** に対して Tf_2NH を用いた[4+3]環化付加反応を試みたところ、所望の四級炭素をもつ三環性トロピノン **4** を主生成物として得ることに成功した。続いて **4** の *Ns* 基を除去した後、窒素部のアルキル化によりメチルエステル **5** とし、**5** に対して分子内環化反応を行うことで **1** に対応する四環を有する **6** の合成を達成した。現在 **6** からの全合成を検討中である。

[1] Fuchigami, R.; Namba, K.; Tanino, K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5725.



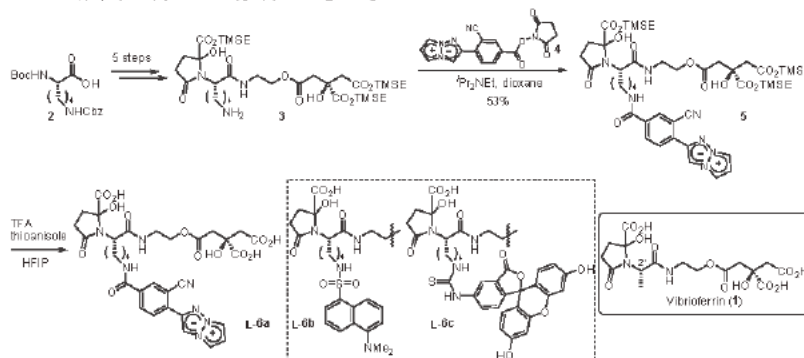
25R-pm06S

細菌類の迅速同定を目指した蛍光標識 Vibrioferrin の合成研究

○米良 茜¹, 小田 真隆², 中山 淳¹, Sangita KARANJIT¹, 難波 康祐¹ (徳島大薬,²京都薬大)

細菌類は鉄を効率よく吸収するためにシデロフォアと呼ばれる鉄キレート剤を分泌し、鉄を錯体として取り込む鉄吸収メカニズムを有している。そこで、この鉄取り込み機構を応用すれば細菌検出法が開発できるのではないかと考え、腸炎ビブリオのシデロフォアである Vibrioferrin (**1**)の蛍光プローブの合成に取り組んだ。

L-リジン保護体 **2** から 5 工程により Vibrioferrin 保護体 **3** へと導いた。続いて、**3** のアミン部位に当研究室で開発された 1,3a,6a-トリアザペンタレン(TAP)標識試薬 **4** を用い TAP 導入した後、TFA による脱保護により TAP 導入型 Vibrioferrin **L-6a** を合成することに成功した。また他の蛍光標識基として **L-6b**, **L-6c**、さらに D-リジン誘導体である D-Vibrioferrin 標識体(**D-6a**, **D-6b**, **D-6c**)も合成した。合成した各標識・鉄錯体の生きた腸炎ビブリオへの取り込み実験を行ったところ、いくつかの誘導体において細菌の染色が観察できた。

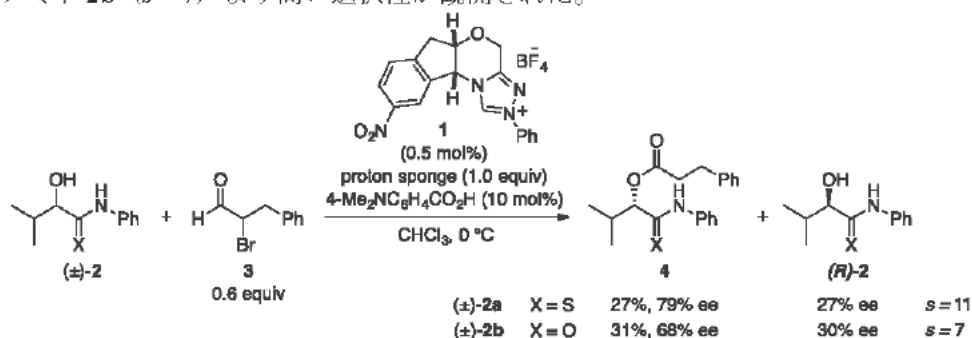


26T-pm10

キラル NHC 触媒を用いる α -ヒドロキシチオアミドの速度論的光学分割
 ○王 嵐力^{1,2}, 山岡 庸介², 高須 清誠², 山田 健一¹ (¹徳島大薬, ²京大院薬)

【目的】昨年報告した α -ヒドロキシアミドの不斉アシル化反応による速度論的
 光学分割 (下図: X = O)¹⁾ では、遷移状態における **2b** の OH 及び NH 部位とカル
 ボキシラートとの水素結合形成がエナンチオ選択性発現に重要であることが示唆
 された。今回、より強固な水素結合形成を期待して、 α -ヒドロキシチオアミド (X
 = S) を用いて反応を行った。

【結果】キラル NHC 前駆体 **1** (0.5 mol%)、プロトンスポンジ (1 equiv)、4-ジ
 メチルアミノ安息香酸塩 (10 mol%) 及びラセミ体の α -ヒドロキシチオアミド **2a**
 のクロロホルム溶液に α -ブromoアルデヒド **3** (0.6 equiv) を加えて 0 °C で反応さ
 せた。S 体の **2** が R 体の 11 倍の速さでアシル化され ($s = 11$)、期待通り対応する
 アミド **2b** ($s = 7$) より高い選択性が観測された。



1) 第 136 回日本薬学会年会 29P-pm15S (2016, 横浜).

26PA-pm013

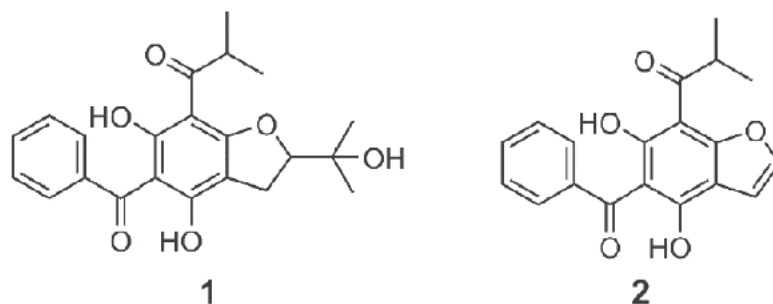
バングラデシュ産薬用植物に関する研究 (13) —テリハボク科植物 *Mesua ferrea*
 葉由来のプレニル化ジアシルフロログルシノール誘導体と 4-フェニルクマリンの
 構造—

○東野 勇佑¹, 田中 直伸², Ahmed FAKHRUDDIN ALI³, 柏田 良樹² (¹徳島大薬,
²徳島大院薬, ³ジャハンギナガル大生物科学)

【目的】当研究室では、バングラデシュ産薬用植物の含有成分に関する研究を行
 っており、これまでにテリハボク科植物 *Mesua ferrea* 葉からの 4-フェニルクマリ
 ン類の単離とそれらの抗菌活性について報告している。今回、*M. ferrea* 葉の更な
 る成分探索を行い、2 種の新規プレニル化ジアシルフロログルシノール誘導体 (**1**
 および **2**) ならびに 3 種の新規 4-フェニルクマリンを単離したので報告する。

【方法および結果】*M. ferrea* 葉の MeOH 抽出エキスを酢酸エチルと水で分配し、
 有機層を *n*-hexane と 90% MeOH aq. で分配した。得られた *n*-hexane 可溶画分を各種
 カラムクロマトグラフィーにより分離し、新規化合物 **1-5** を単離した。各種スペ
 クトルデータの解析と計算化学的手法により、**1-5** の化学構造を明らかにした。

化合物 **1** と **2** は、2 個のアシル基を有するフロログルシノールに 1 個のプレニル
 基に由来する側鎖が結合した構造をもち、本属植物に含有される 4-フェニルクマ
 リン類から生合成されると考えられる。



日本薬学会 第 137 年会 参加報告

(仙台国際センター、東北大学川内キャンパス (宮城県仙台市) 平成 29 年 3 月 24 日 - 27 日)

(機能分子合成薬学分野 博士前期課程 2 年)

大高教授に随行し、日本薬学会第 137 年会に参加し、「効率的タンパク質合成のための SEALide ペプチドを用いた on-resin チオエステル化法の開発」と題して口頭発表を行った。口頭発表では、多くの先生方から多くの助言や指摘をさせていただき自身の研究テーマの問題点を再確認することができ、今後の研究活動遂行において有益な時間を過ごすことができた。自身の発表以外では普段拝聴することのできない研究分野の先生や学生の発表により自身の見聞を広めることができた。また、一般口頭発表では最先端の研究から、独創的な研究まで薬学という領域では収まりきれないほど幅広い領域の発表を聞くことができた。ポスターセッションでは、より詳細な議論ができ多くのことを学ぶことができた。また、学会期間を通じて多くの同世代の学生と討論する中でお互いに刺激しあいモチベーションの向上につながった。今後は今回得たものを研究室のメンバーに伝え、研究室全体の研究活動が活発化するように取り組んでいきたい。

(機能分子合成薬学分野 学部 4 年)

今回参加させていただいた薬学会年会は私にとって初めて発表できる学会で、非常に楽しみにしていました。薬学会年会は今まで参加させていただいた学会よりも長かったので、途中で気が緩むと思っていましたが、面白い発表ばかりでだれることなく発表や講演を聞くことができ、非常に勉強になりました。また今回私は口頭発表をさせていただいたのですが、学生だけでなく先生方も同じ立場で発表していて、自分が発表できることを誇りに思いました。今後はさらに研究に励み、多くの学会に参加して、発表の経験を積むとともに、普段あまり目にしないような分野の勉強もしたいと思います。

今回の学会に参加して、他研究室の様々な研究に刺激を受け、研究に対するモチベーションがさらに上がりました。また私が考えている研究の進め方とは別のアプローチ法を見つけることが出来たり、研究の進め方に対する助言をいただいたりと非常にためになった学会でした。次回もぜひ参加したいと思いません。

(機能分子合成薬学分野 学部 4 年)

先日、薬学会年会に参加させていただき、口頭発表をさせていただきました。前回参加させていただいた中四国薬学会と比べて非常に規模が大きい学会であったため、より充実した内容となりました。学会の日程も長く、より多くの講演を聴くことができ、様々な大学の学生が発表している内容などを聴くと、私たちのやっている研究内容や実験量に自信を持つことができました。しかし、それとは逆に、私の研究室と同じ研究分野でご活躍されている先生方の講演を聴かせていただいた時は、そのスケールの違いに圧倒されてしまいました。行っている研究内容も実験量も得られている結果も全て次元が異なると言っても過言ではない程のもので、私たちは更なる努力が必要であると感じました。また同じ分野であるとしても、全く異なる色を出していかないと勝てる可能性はないと感じました。

今回の学会参加で最先端の研究を知ることができ、さらにその圧倒的な違いを感じたので、私たちはこれからどのように考え、進んでいくのが重要だと思いました。

(分析化学分野 博士後期課程 2 年)

日本薬学会第 137 年会に参加し、創薬研究に関する研究成果を「粉末 X 線回折パターンの予測を目的としたラマン・赤外スペクトルデータの相関解析；テオフィリン結晶多形への応用」と題して口頭発表した。(発表日: 3/28, 発表会場: 東北大学)。12 分間という限られた時間であったが、大学の先生や製薬

企業の方々など多数の参加者で立ち見が出るほどの盛況であり、とても充実した発表となった。質問者の東邦大学および静岡県立大学の先生方から、お褒めの言葉をいただいたことは大きな励みとなった。また、今後の研究展開に向けた情報収集のために関連研究の発表を聴講し、積極的にディスカッションを行った。特に感銘をうけた研究は、星薬大の中島氏の「ゼリー製剤の処方設計を目的とした機械的強度と薬物放出挙動との因果関係の解明」だった。非ゼリー製剤の物理化学特性をデータセットとしてゼリー製剤の処方設計を実験計画法にて予測する方法は、大変勉強になった。今後の研究への意欲、創薬や医療に貢献する意志がさらに高まった。このような貴重な機会を与えていただいた、大高学部長をはじめとする「創薬実践道場事業」関係の先生方に心より御礼申し上げます。

(分析化学分野 博士前期課程 2年)

日本薬学会第 137 年会 (仙台) に参加し、研究成果を「結晶性評価を目的とした赤外分光法と多変量解析の研究; 亜鉛クロロアパタイトへの応用」と題して 3 月 27 日に口頭発表した。滞りなく発表を行い、質問 (高結晶性と低結晶性のアパタイトのどちらが優れているのか、メカノケミカル合成アパタイトと従来法合成アパタイトとはどのように違うのか、など) にも的確に回答することができた。発表日はあいにくの雨であったが、多くの学生、先生方が熱心に交流を深めていた。

本報告者の研究テーマに関連する物理薬学系の発表は 3 月 26・27 日に集中していた。生物系薬学や放射性医薬品学と関連させた分析化学研究の発表が今年は多かった印象を受けた。星薬大の梅田氏の発表「Epalrestat と Caffeine の共結晶の構造と物理化学的特性の検討」では、共結晶構造の有無をプロトン転移の観点から判断する方法が提案され、本報告者の研究をさらに発展させる上で、大変勉強になった。また、日本大薬の鈴木氏の「Meloxicam の Coamorphous 化による溶解性の改善および結晶化の抑制」の研究は、溶解性改善のために共結晶化ではなく、Coamorphous 化を選択している点が参考になった。今後の研究生生活の励みとなる、充実した薬学会参加であった。このような貴重な機会を与えていただいた「創薬実践道場事業」関係の先生方に心より御礼申し上げます。

(生物有機化学分野 学部 4年)

私は 2017 年 3 月 24 日より 4 日間にかけて日本薬学会第 137 年会に参加し、3 月 26 日のセッションにて「核酸分子の簡便精製を可能とする 'Catch & Release' 法の開発」という演題で口頭発表を行った (演題番号: 26S-pm11S、座長: 北大院薬 市川聡 教授)。口頭発表後の質疑応答にて、阪大院薬 小比賀聡 教授より「本法の収率はどのくらいか」の質問を受け「オリゴヌクレオチドにおいては 40%程度であるが、これは使用した CPG 樹脂のクオリティが原因だと考えているので今後はよりクオリティの高い CPG 樹脂を用いて検討を行っていく予定である」と回答した。また、「Ac キャッピングが施されていない (n - 1)mer を除くことは可能なのか」と質問を受けたが、「本法では (n - 1)mer を除くことはできない」と回答した。

今回の学会参加を通じ、他大学の学生が様々な研究成果を発表しており、刺激を受けた。私も彼らに負けないように今後さらに精進していこうと感じた。

(生物有機化学分野 学部 4年)

私は 2017 年 3 月 24 日より 3 日間にかけて日本薬学会第 137 年会に参加し、3 月 26 日のセッションにて「4'-セレノリボヌクレオシド類の効率的合成と RNA オリゴマー導入の試み」という演題で口頭発表を行った (演題番号: 26S-pm13S、座長: 北海道大学 市川 聡 教授)。口頭発表後の質疑応答にて、大阪大学 小比賀聡教授より「これまで使用してきた基質を一般的な条件でグリコシル化を試みるのどうか、また収率が低下した原因は何か」との質問を受け「プリン塩基をグリコシル化する上で異性化が収率に大きく関わり、セレンウム中間体の生成のしやすさが収率に劇的な変化をもたらしている」と回答した。

今回の学会参加を通じ、関連分野の最新の研究成果に触れることができ大変刺激を受けた。また自分の

発表に際し、質疑応答で頂いた質問や意見により、自らの研究内容に対してさらに理解を深めていく必要があると感じた。

(生物有機化学分野 学部 4 年)

私は 2017 年 3 月 25 日より 3 日間にかけて日本薬学会第 137 年会に参加し、3 月 26 日のセッションにて「siRNA-パターン認識受容体の相互作用解析のためのケミカルアプローチ」という演題で口頭発表を行った(演題番号: 26S-pm12S、座長: 北大院薬 市川 聡 教授)。口頭発表後の質疑応答にて、阪大院薬 小比賀 聡 教授より「Br 型ケミカルプローブを導入した siRNA を用いた標的タンパク質捕捉実験は行ったか」との質問を受け「ヌクレオシドレベルでの検討においてラジカル発生効率が極めて悪いという知見を得ており、また、長時間の光照射は生体高分子の構造変化を招くため、Br 型ケミカルプローブを用いたタンパク質捕捉は行っていない」と回答した。また、北大院薬 市川 聡 教授より「6 位アジド基の還元は行っていないのか」との質問を受け、「今後、トリフェニルホスフィンを用いた Staudinger 反応による還元を試みる予定である」と回答した。また、「7-ヨード体、3-ヨード体を用いた標的タンパク質の捕捉実験は行っていないのか」との質問に、「ヨウ素は脱離能が高く、オリゴマーへと導入するまでの間に還元体へと変化してしまうため、ケミカルプローブとして用いることは困難であると考えている」と回答した。

今回の学会参加を通じ、関連分野の最新の研究成果に触れることができ、大変刺激を受けた。また自分の発表に際し、他大学の先生方に質問や意見を頂いたことで今後の研究への意欲が高まり、また、自分の研究やその周辺分野についてさらに深い理解が必要であると感じた。

(有機合成薬学分野 博士後期課程 3 年)

3 月 24 日~25 日に宮城県仙台市で行われた日本薬学会第 137 年会に参加しました。私は、3 月 25 日に「細菌類の迅速同定を目指した蛍光標識 Vibrio ferrin の合成研究」という題目で口頭発表(25R-pm06S)を行いました。10 分発表 2 分質疑と限られた時間でしたが 3 つ質問を頂き、落ち着いて回答することが出来ました。さらに、これからの研究へのアドバイスを頂きとても有意義な発表であったと思います。

期間中は、発表(口頭・ポスター)に参加させて頂きました。その中で興味深かった発表について以下まとめます。

3 月 25 日(25S-am13S) ○塩見 慎也、石川 勇人(熊本大院自然)

「形式的アザ[3+3]付加環化反応を利用するシンコナルカロイド類の全合成研究」
本発表は、不斉触媒等にもちいられるキニーネやキニジンなどのシンコナルカロイド類の 3 級アミンの立体に着目し、エナンチオマー体の不斉合成研究を行っていました。本合成は、演者らが開発したアザ[3+3]付加環化反応を鍵反応とし、12 段階で形式全合成を達成しました。多置換ピペリジンを合成する過程で、チオアミドの反応性が重要となることがあり、極性官能基をうまく制御しながら環構築しているのが素晴らしいと感じました。これまで、チオアミドが反応に大きく影響すると知らなかったため、とても勉強になりました。

(有機合成薬学分野 博士後期課程 1 年)

参加した N-複素環化合物の研究発表では、各研究室が合成対象としている化合物を二種類に大別できた。1 つはインドール型アルカロイドであり、中でもインドール 2 位隣接位に四級炭素をもつ天然物が多く見受けられた。インドール骨格の構築法はすでに確立されていることから、インドール環を除く四級炭素骨格を以下に立体選択的に合成するかが焦点となっていた。

また、もう 1 つは橋頭位窒素を有する高度に縮環したアルカロイド化合物群であった。これらは共通炭素骨格を有する数多くの類縁体が存在するため、各研究室が独自に開発した C-C 結合反応を用い、類縁体合成への展開が可能な共通中間体を経る合成戦略をとっていた。

本研究分野における世界的な潮流として、高縮環アルカロイドの短工程合成が挙げられるが、本学会においては工程数よりも方法論に重きをおいており、高縮環アルカロイドの新たな`General strategy`の創生が期待されているように思えた。また、会場もほとんどの時間帯において超満員状態であり、本研究分野の発表に対する薬学分野での高い関心度が窺えた。

(生薬学分野 学部 4 年)

今回、私はこれまでの研究成果の発表ならびに情報収集を目的として、2017年3月24-27日仙台にて行われた日本薬学会第137年会に参加しました。得られた成果について報告致します。

私はバングラデシュ産テリハボク科植物 *Mesua ferrea* 葉からプレニル化ジアシルフロログルシノール誘導体ならびに4-フェニルクマリン類を単離し、それらの構造を¹³C NMR データ や ECD スペクトルを用いた計算化学的手法によって解明する研究を行っています。今回、これまでの研究成果の一部を発表し、その際企業の方々や他大学の先生あるいは学生らと意見を交換し、知識を深めることができました。他者の発表では、スペクトル解析あるいは化学変換を用いた絶対立体配置の考察について深い議論ができ、良い収穫になりました。また、同世代の学生の成果や考え方に触れることができ、良い刺激になりました。東京工業大学大隅良典先生のノーベル賞受賞記念特別講演では、それまで単なるゴミ溜めだと思われてきた酵母の液胞に興味を持つことから研究が始まり、電子顕微鏡を用いてオートファジーの全容を解明したことについて聞くことができました。飢餓状態における液胞のオートファジーの様子を捉えた電子顕微鏡映像は、普段研究で電子顕微鏡を用いない私にとって印象的でした。大隅先生は基礎研究を重んじる方であり、今回の受賞で知的好奇心を持つことから始まる基礎研究の重要性を証明されたように感じました。

以上、日本薬学会第137年会に参加することで、自分の研究を客観的に見つめ直す良い機会を得ました。研究を外部に発信する重要性を再認識するとともに、その際多くの研究者と意見を交わすため、知識をより多く蓄積しなければならないと実感しました。

(薬品製造分野 博士後期課程 2 年)

この度、創薬実践道場のご支援を賜りまして、2017年3月24日から27日の4日間、仙台にて開催されました「日本薬学会第137年会」に参加して研究発表を行ってまいりました。まずはご支援に厚く御礼申し上げます。

日本薬学会第137年会は東北大学と仙台国際センターで行われ、化学系薬学や物理系薬学、医療系薬学などの幅広い分野に関する最新の研究について議論が行われていました。化学系の発表は三日間にわたって行われました。一般口頭発表は12分間という短い時間でしたが、二人の方から質問を受け、議論や意見交換をすることができました。特に同世代の学生との議論はとても刺激になりました。

研究発表の内容

光学活性 α -ヒドロキシカルボン酸誘導体は有用なキラル合成素子であり、光学活性原料・中間体として医薬品の開発・製造に重要な役割を果たしています。私は当研究室で開発されたキラル NHC 触媒/カルボキシラート共触媒系を用い、 α -ヒドロキシカルボン酸誘導体の速度論的光学分割に挑戦しました。 α -ヒドロキシアミドを用いて反応を行ったところ、基質とカルボキシラートとの分子間水素結合がより強固になるにつれて、反応の選択性が向上することが分かりました。そこで、 α -ヒドロキシアミドより酸性度の高い α -ヒドロキシチオアミドを用いたところ、選択性のさらなる向上に成功しました。

以上