

**特別経費（高度な専門職業人の養成や専門教育機能の充実）  
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 25 年度実績報告書**

## はじめに

創薬分野は我が国の成長を支える重要な産業分野であり、これに従事する優秀な人材が求められています。しかし、「薬学部」はあるが、創薬に対する俯瞰的かつ実践的な教育は行われていませんでした。そこで、従来型教育ではなし得なかった、講義・実習・演習をセットとした、課題解決に向けた専門知識の統合的運用にもとづく、統合的かつ実践的な創薬教育システムとして「創薬実践道場教育」を掲げ、事業推進を行ってまいりました。

平成 25 年度については、本事業の推進に不可欠な技術補佐員、特任助教 2 名の雇用を行い、創薬実践道場教育の 3 つの柱となる教育プログラム、「創薬関連講義」、「創薬基礎実習」、「仮想企業演習」の中から、特に「創薬関連講義」を積極的に推進した。また、「創薬基礎実習」については実習の基本となる化合物ライブラリーの整備を行った。さらに本事業のもっとも大きな柱である「仮想企業演習」については、本年度は試行として、3 年次学生の後期にプログラム実施を図った。具体的には 3 年次学生から有志を募り、「アルツハイマー治療薬を開発しよう」というプログラムに取り組んでもらった。今回が初めての取り組みであったため、どのような結果になるか大きな不安があったが、学生諸君が今までにない教育プログラムであったため、大きな興味を示し、教員側も予想しなかったような熱意をもって演習に参加してくれたことが大変大きな収穫であった。

以下に平成 25 年度の実績の概要を示す。本事業について質問、さらに詳しい事業内容について知りたい方は事業代表者の大高までご連絡下さい。

事業代表者 徳島大学 薬学部長 大高 章

E-mail: aotaka@tokushima-u.ac.jp

TEL: 088-633-7283

# 目次

はじめに

—講演会—

特別講演会

平成 25 年 7 月 19 日(金) 井上 忠昭 先生.....1

平成 25 年 7 月 19 日 (金) 佐藤 健太郎 先生 .....3

平成 25 年 8 月 30 日 (金) 小林 典裕 先生 ..... 21

創薬人サマースクール 2013 (共催)

平成 25 年 9 月 27 日 (金) 近藤 先生、辻下 先生、山崎 先生..... 23

特別講演会

平成 25 年 10 月 18 日 (金) 高橋 和彦 先生 ..... 44

平成 25 年 11 月 27 日 (水) 櫻井 文教 先生 ..... 46

平成 25 年 11 月 28 日 (木) 杉本 直己 先生 ..... 48

平成 25 年 11 月 29 日 (金) 落合 孝広 先生 ..... 50

センター講演会

平成 25 年 12 月 12 日 (木) 周東 智 先生 ..... 52

## 特別講演会

平成 26 年 1 月 10 日 (金) 玉村 先生、林 先生、野水 先生..... 74

## 特別講演会 (共催)

平成 26 年 1 月 10 日 (金) 児玉 龍彦 先生..... 89

## 特別講演会

平成 26 年 2 月 4 日(火) 川上 亘作 先生..... 91

## —仮想企業実習—

平成 25 年 12 月 11 日(水)–17(火) 有本 達 先生..... 93

## —日本薬学会第 134 年会—

平成 26 年 3 月 27 日(木)–30 日(日) 熊本..... 116

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)

# 注射剤における 複室容器製剤の開発

---

平成 25 年 7 月 19 日(金)

講師：井上 忠昭 先生

大塚製薬工場 技術センター 製剤技術部

---

# 特別講演会のお知らせ

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

演題：注射剤における複室容器

製剤の開発

講師：井上 忠昭 先生

大塚製薬工場 技術センター  
製剤技術部

日時：平成25年7月19日(金)  
11:00~12:00

場所：薬学部3階 第2講義室

※本講演会は、製剤学1(2年生)講義を兼ねます。

【連絡先・問い合わせ】

製剤設計薬学分野 斎藤 博幸

TEL: 088-633-7267 (内線 6270)

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)

**佐藤 健太郎 先生**

**特別講演会**

---

平成 25 年 7 月 19 日 (金)

**講師：佐藤 健太郎 先生**

**サイエンスライター**

---

創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業

 **特 別 講 演** 

(『薬学体験実習』(対象：1年生)を兼ねる)

**講師： 佐藤健太郎 先生**

(サイエンスライター)

場所： 薬学部第一講義室

日時： 平成 2 5 年 7 月 1 9 日 (金)

① 14:00～15:00 『製薬企業における研究の実際』

(\*途中、15分の休憩を挟む)

② 15:15～16:15 『変容する医薬品業界』

③ 16:15～16:30 『総合討論』

★ 佐藤先生は、『有機化学美術館』というHPも立ち上げておられます。

ぜひご覧ください！！

<http://www.org-chem.org/yuuki/yuuki.html>

★ 1年生以外の聴衆も大歓迎です！！

連絡先・問い合わせ

薬学部機能分子合成化学分野 大高 章

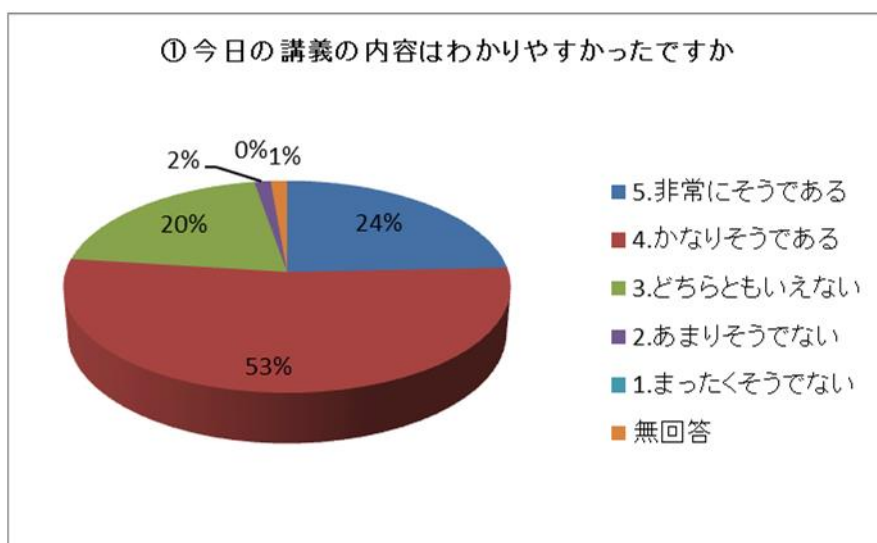
TEL : (088)633-7283 (内線) 6265

Mail : aotaka@tokushima-u.ac.jp



## 参加人数(1年生) : 72名

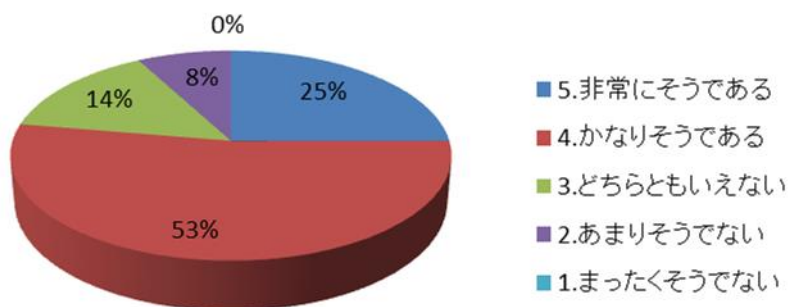
①今日の講義の内容はわかりやすかったですか。	
5.非常にそうである	18
4.かなりそうである	39
3.どちらともいえない	15
2.あまりそうでない	1
1.まったくそうでない	0
無回答	1



②今日の講義は、あなたの将来の進路を考えるうえで有用でしたか。

5.非常にそうである	19
4.かなりそうである	40
3.どちらともいえない	11
2.あまりそうでない	6
1.まったくそうでない	0

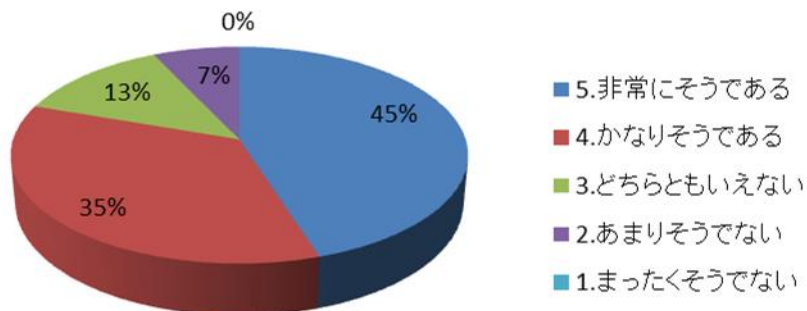
②今日の講義はあなたの将来の進路を考える上で有用でしたか



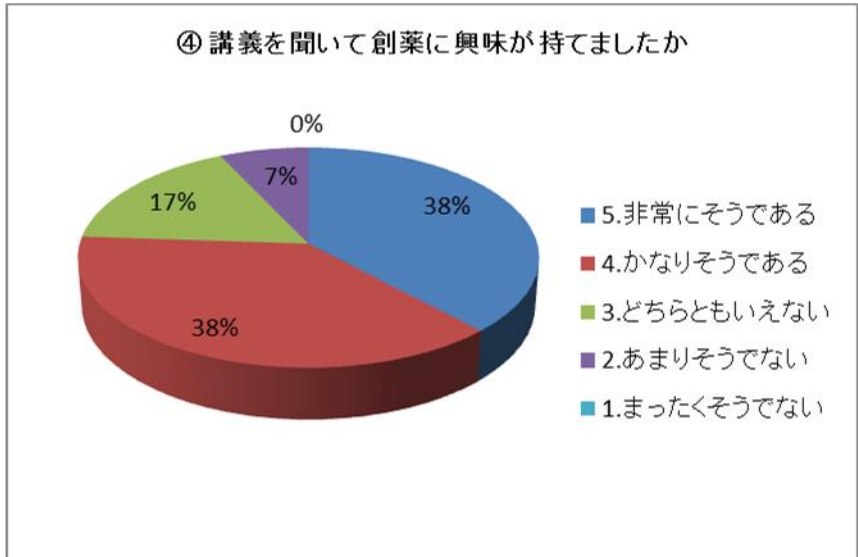
③このような講義の機会は今後もあった方がよいですか。

5.非常にそうである	32
4.かなりそうである	25
3.どちらともいえない	9
2.あまりそうでない	5
1.まったくそうでない	0

③このような講義の機会は今後もあった方がよいですか



④ 講義を聴いて創業に興味がありましたか。	
5.非常にそうである	27
4.かなりそうである	27
3.どちらともいえない	12
2.あまりそうでない	5
1.まったくそうでない	0



⑤ 今日の講義についてどのような点が興味深かったですか。

エリブリンやハリコンドソンなど、A-3クラスでの授業で聞いたことのある物質名が出てきて興味深く聞くことが出来た。

医薬品業界での特許について

バイオ医療、特許、医薬品業界の現状を聞くことができた。

現代の製薬業界、医薬品業界に基づいた内容を聞くことが出来た点、特に、特許について詳しく聞けた点

大学と企業の違い

創薬のリアルな話を詳しく聞くことが出来た点

実際に研究者として勤務していたし、1年生にも分かるよう有名かつ実在する薬の説明をしてくれた点

薬がどのようにして出来るのかが詳しく知ることができた

ガン治療薬の話で分子標的医療という分野があることを初めて知った。この分野にとっても興味を持ち、研究したいと思った。

企業の特許に対する概念、いかに特許を取得するかという話について

これまでの医薬業界とこれからの医薬業界について

現代の創薬がさまざまなジャンルの技術を必要としていることについて。自分が想像するよりはるかに多くの専門家によってなされていることについて驚いた。

完璧な医薬品はなく、“最前の妥協”が創薬の本質であることを知った。

実際に研究で2000もの有機物を創って一つも採用されなかったり、中間体が薬になったことについての話

会社で働くことのメリット・デメリット

がんについての分子標的医療

「薬をつくりやすい」病に対しては既に薬が出来ていて難病に対する薬ができないまま残されている話から、新たな製薬方法が注目されているという点

抗体医療について初めて詳しく聞けたので興味が出た。

普段知りえないことを知ることができた。

新薬の生まれない原因の1つに技術の発達が挙げられていた点は目からうろこの気分で興味深かった。また、佐藤先生の矜持がとても印象に残っている。

今の製薬企業が取り組んでいる戦略について
これから発達していきそうなバイオの話や薬が作られるまでの話には興味を持てた。
思ってもみなかったところから有効な作用が出たりする話が面白かった。
特許の取得について
製薬企業間の競争がとてもシビアだったことに驚いた。
2010年問題など、医薬品業界の内情が聞けたこと。
医薬品業界の現状が大変分かりやすく多くの問題を理解できた。
分子標的医療の登場でガン治療が大きく変化している。
よく知らなかった医薬品業界の話が興味深かった。
実際の製薬企業での創薬の現場の話を聞けた点
現在の医薬の現状と、私たちに大きくかかわってくるだろう将来に向けての話が聞けて良かった。
さまざま暗分野の集まりで新薬が作られていること、偶然によっても薬ができるということ。
医薬品業界と特許の関係
研究について、企業と大学の違い、発酵操業、合成創薬の特徴、現在の医薬品業界の状況が興味深かった。
企業での研究開発について実際にどのようなことを行っているのか知ら中経った目、講義を聞いてイメージができたのでよかった。
バイオ医療品についての話で抗体医療の話が興味深かった。
製薬企業の今まで聞けなかったような深い話まで聞けたこと。
バイオ医療や次世代医療についてはかなりおもしろそうだったと思った。
バイオ医薬品について、と、実際の薬の構造や列を出していたところ
ミスが成功につながることもあるということ、医薬品業界が転換期を迎えてきているということ。
どのように開発を行っているか、薬に求める条件
製薬会社がどのように開発しているかの基本的なしくみや創薬に関する心構えを聞いて製薬の基本知識を知った。
創薬の条件が複雑に絡み合っており、バランスを取るのが非常に難しい点。
特許が切れることにより製薬会社の売上げが激減すること

研究職について詳しく聞くことができたこと(先に特許を出された時の落胆ぶり、企業と大学の
薬を創るために非常に多くの時間とお金がかかること、新薬として許可されるのはかなり少ないということ、特許関係のこと
業界の特殊性など、少し掘り下げて説明してくれた点
技術の進歩によって新薬が出来なくなっているとは思わなかった。抗体医薬の話が興味深かった。
アンジオテンシンについては授業でやっていたので面白かった。また、製薬が非常に厳しく“最善の妥協”が大切であることがとても興味深かった。
分子のサイズで代謝の速さが変わったり、少しの構造の違いで水に溶けやすかったり油に溶けやすかったりするの薬を創るときには細かいところDまで気にしないといけないということ。
特許と、研究職について詳しく知ることができた。
今までの講義や実習では知ることが出来なかった創薬の現場と製薬企業の色々な事情が分かった点。
医薬の現状・将来・実態について
研究に置いてラッキーで成功することもしばしばあるということ、特許の話
創薬の実情を知ることができたこと。
2010年問題の話で、新規医薬品が減少し製薬業界が傾いている点。
「研究」の実際の感じがよくわかった。どんな感じで始まり、進めていくのか興味深かった。限界までできてしまっていることなど、創薬の課題も具体的例があり、興味を持てた。「研究」にあまり興味がなかったが、難点や良い部分、やりがいも聞くことができて大変面白く、創薬に興味を持つことが出来た。
2010年問題
薬品の特許についての話が特に興味深かった。
特許取得について
医薬品の特許や薬価、創薬の流れと悲喜劇について
企業と大学の違い
製薬業界は安定していない
薬の分子の大きさは大きすぎても小さすぎても効きづらいということ
医薬品業界が転換期を迎えていること
最近、新薬が生まれていないこと。しかし、今までの抗がん剤とは異なる分子標的薬というのが開発されていることは興味深い。

⑥今日の講義でどのような点が難しかったですか？あるいは、あまり興味が持てなかった箇所はどこですか。

発酵創薬の話

「薬を創る」というイメージがまだあまり湧いていなかったので構造やメカニズムといった医薬品の内容が少し難しかった

創薬にあまり興味が無い

具体的な薬の話になったとき、自分の知識が足りずに難しいと感じた

化合物の構造式は全く分からなかった

MMPの阻害薬についての説明が難しかった

やはり、専門的な話は難しかったがとても興味深かった。

MMPについての話は知識不足のせいか難しいと感じた

知らない化合物がたくさん出てきて難しかった。

発酵法についてよくわからず、残念ながら興味を持てなかった。

抗体医薬のところが多かった。

物質の化学式が多かった。

1つ目の講義の中間化合物がたくさん出てくるところが多かった。

専門的な話が少し難しかった。

企業の売り上げや合併の話にはあまり興味を持てなかった。

スケールの大きい話が多かったので実際の研究者の仕事とそれを結びつけるのが難しい。

前半講義の“後半”が多かった。

薬の作用していく細かい仕組みについて

あえて言うのなら2010年問題

難しい点はあまりなかったし、ほぼすべての内容が興味深かった。

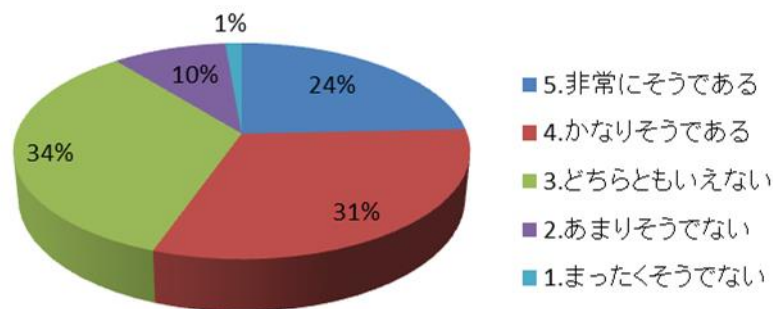
MMP阻害剤についての話は難しかったが興味は持てた。
薬についての知識が不足していた分、専門的な内容になると少し難しかったと思う。
特許の話にはあまり興味が湧かず、また、現実味がない。
製薬企業における研究の実際
MMPの部分が難しかった。
複雑な構造式が出てきて、薬の体内での作用の話は知らない単語などもあり、難しかった。
分子標的薬についての話が難しかった。
特許については、まだよく知らないので難しかった。
特許関連の話が少し難しく、全体を通してみた時相対的に興味が持てなかった。
MMPや知らない単語が出てきたところ
特許申請の例として、化学物質を用いた説明をしてくれたが、内容が少し難しいものだと感じた(話のおおまかな内容は分かったので退屈ではなかった)
具体的な医薬の説明や構造など
製薬企業の合併・買収について
特許を回避する話。特許を回避することがメインで、良くなっているかどうかの話があまりなかったこと。
今注目されているという“抗体医薬”についての話が難しかった。
創薬で合成について(薬理についても詳しく聞いてみたい)、上級生(研究生)の質問が難しかった。
創薬に興味があったのでよかったが、興味のない人には厳しい時間だったと思う。また、講義してくれたのはありがたいが声が聞き取りづらかった。
声が聞き取りづらかったし、化学物質の構造の細かい説明が分かりにくかった。
専門知識の必要な話はまだ理解しにくかった。
講義前半の薬の分子構造に関する話。まだ授業で分子構造について何も習っていないので構造の違いがよくわからなかった。
薬の構造や詳しい説明は分からなかった。
製薬会社同士の競争の話は専門的な言葉もあり難しかった。
1年には、薬の内容の深いところを説明されてもよくわからない部分があった。
具体的な医薬品の合成について難しかった。
薬を創るという以前に、製薬会社は企業であるというのは良い面と悪い面を持っていて難しい。
合併の弊害



⑦創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業は、今後、仮想創薬演習（薬物の開発、企業間競争などを仮想的に体験してもらう）などを通じて創薬分野へ進む人材を育成したいと考えています。あなたはこのような教育コースに参加してみたいと思いますか。

5.非常にそうである	18
4.かなりそうである	23
3.どちらともいえない	25
2.あまりそうでない	7
1.まったくそうでない	1

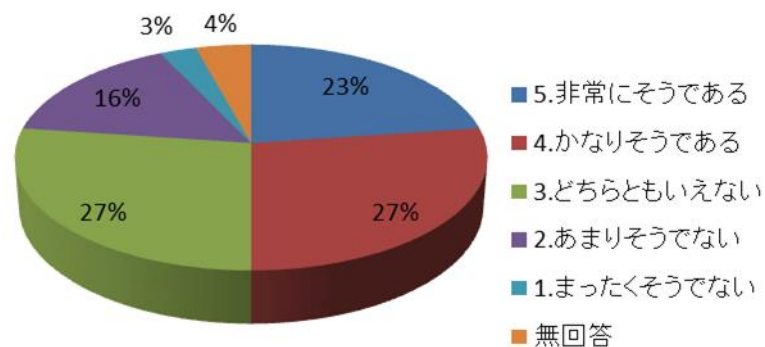
⑦創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業は、今後、仮想創薬演習などを通じて創薬分野へ進む人材を育成したいと考えています。あなたはこのような教育コースに参加してみたいと思いますか



⑧あなたは、創薬や薬学研究を行ってみたいと思いますか。

5.非常にそうである	16
4.かなりそうである	19
3.どちらともいえない	19
2.あまりそうでない	11
1.まったくそうでない	2
無回答	3

⑧あなたは、創薬や薬学研究を行ってみたいと思いますか



⑨ 項目⑧について回答した理由を記してください。

<p>4(かなりそうである)、 5(非常にそうである)を選 択した人</p>	<p>私が薬学部に入ったきっかけが中3の時に化粧品の成分などを調べて 添加物の毒性などを学んだことでもともと研究方向には興味があったから。</p>
	<p>非常にやりがいのある職業だと思ったから</p>
	<p>以前から製薬業界に対して興味があり、また今回の講演で医薬品業界は厳しい面もあるが、 著しい進歩も狙えるのを学んだことでとても面白いと考えたから</p>
	<p>創薬について全く興味がなかったが、今回の講演を聞き、もっとよく知った上で進路を考えたいと思った。</p>
	<p>創薬や薬学研究の分野について、今はまだ知らない部分が多いが、今後は、研究に深く携わりたいと思っている から。</p>
	<p>薬を創ることは、難しいことだろうけどとても夢のある仕事であるように思うから。20000分の1を追うことにロマン を感じる。</p>
	<p>新薬開発に興味があるから</p>
	<p>今はまだ存在しない化合物などを考え創るところがおもしろそうだと思うから</p>
	<p>薬剤師になるより研究の方が楽しく仕事ができそうである。</p>
	<p>研究の分野には未来がある。今は厳しい現状ではあるが、やりがいを感じられる仕事だと思った。</p>
	<p>元来、創薬研究に興味があり、そちらの道へ進みたいと思って薬学部に来た。これから先、新薬を開発して医薬 品を世の中へ送り出すことが1度でいいので出来たらよいと思っている。</p>
	<p>おもしろそうだったので。</p>
	<p>やりがいがありそうだから</p>
	<p>化粧品や食品関係に興味もともとあったし、製薬をやりたいと考えているから。</p>
	<p>創薬に携わってみたいと思うが、薬剤師の仕事にも興味があるから。</p>
	<p>将来、大学の研究員になりたいと考えているため早くから研究に携わりたい。</p>
	<p>創薬や研究について、まだ知識は浅く自分が向いているかどうかかわからないが興味はあるので進んでみたいと は思う。</p>
	<p>第一志望は病院薬剤師だが、創薬研究には興味がある。やる気と集中力、忍耐力があれば、 好奇心を持ち続けられる素敵な仕事だと思う。</p>
	<p>安定を求めるから薬剤師免許が欲しいので安定であるのなら研究をしたい。自分の働きが未来につながる可能 性があるから。</p>
	<p>創薬に興味があるから。</p>
<p>これまでで新しい心理の発見、追求と言う経験がないに等しいので</p>	
<p>未知の化合物をつくってみたいと思うから。またその化合物が人の役に立つとしたら本当にうれしいと思う。 難しいものを作り出すというのはロマンを感じるため。</p>	

	有機の研究がしてみたいから。
	薬を創って儲けたいから
	入学前の志望理由(入学前から創薬に興味があった)に加え、先輩や企業の話などを聞いて考えたから
	今回の講義を聴いて創薬に携わりたい気持ちがより一層強くなった。新薬開発ちおう形で社会貢献をしたいと思う。
	研究の分野に進みたいというのが強くまた「創る」ことをしたいから。
	有機化学に興味があり、また、それで人の役に立ちたいと思っているから
	創薬の分野に興味があり知りたいと思うから。
	「考える」ということができるし、言われたことをやるだけではない

3(どちらともいえない)を選択した人	創薬にあまり進もうと思っていないから
	まだ4年制と6年制コースのどちらを希望するか悩んでいる最中だから
	徳島大学に入学後は6年制にいくと決めていたが、このような講演を聞くとやはり企業にも興味がわいてくる。よって、企業だけではなく薬剤師として働いている人たちの講演を聞きたい。
	創薬に進むか、薬学科に進むかまだ決めていないため
	自分の進路の参考になったが、他にやりたいこともあるから
	臨床研究に興味があるから
	おもしろそうだと思うが、将来、創薬分野に進むことはあまり考えていないから。
	薬剤師の方に興味がある。
	創薬については興味がないわけではないが、それより薬剤師となって臨床でどう力を使えるかという方が興味があるため。
	まだ興味が一か所に定まらないから。
	まだ創薬関係を目指すか定まっていないから
	薬剤師として働いてみたいし、創薬の方にも興味がある。どちらとも言えないと言うより、どちらにも興味があって迷っている。
	新しいものを力を合わせてつくると言うことは、とても達成感があると思うが、企業でのスピード重視の研究など、様々な圧力があり、自由に研究ができそうにないように感じた。
	薬学科に進学し、病院薬剤師として将来働くことを目的に大学に進学し、そのつもりで今後も過ごして行こうと考えているから
	今回の講義で創薬や薬学研究について興味が湧いたことは確かであるが、それに対して不安もある。就職もあるが、大企業でさえ将来に不安があるし、創薬には利益が必要であるため、プレッシャーやストレスがあるのではと思った。新薬を創ることが難しくなっているのもあり、やりがいや達成感は得られるのだろうかと考えたため興味はあるものの“どちらともいえない”を選択した。
	楽しそうではあるが、成功確率が低すぎて自分の努力に見合った結果が返ってこないことに耐えられない気がする。
特に有機合成化学に興味があり、研究も行ってみたいが薬剤師になりたいという気持ちは強い	
創薬にも興味があるが、薬剤師の方に興味があるから。	
薬剤師になりたくて入学してきたので、入学するまでは創薬方面には全く興味がなかったのだが、今日の講義などを通して創薬もいいか考えたから。	

2(あまりそうでない), 1(全く興味がない)を選択 した人	将来、薬剤師になりたいと思っているので今は創薬の未知に進もうとは考えていないため。しかし、今回の講演は、創薬は医療の進歩に関わる大切な仕事だと分かり、興味深く感じた。
	自分は、どちらかといえば、薬剤師を目指しているので創薬にはあまり興味がないから。
	講義で創薬についての新しい知識を得られたが、現時点での目標が変わらないから。
	創薬や薬学研究所の仕組み、魅力を聞くことができ、興味を持つことはできたが、患者と直に接したい自分にとってまだ進んでいってみたいとは言い難い
	やはり、薬剤師になりたいという想いが強いが、入学時に比べ色々な機会を作ってもらい創薬も素晴らしいものであるなと思ったから。
	創薬よりも臨床に興味があるため
	創薬も面白そうだと思うが、今は薬剤師になることの方に興味があるから。
	創薬の方に興味があり、また大学での低学年で体験することができたら将来の視野が広がると思った。
	薬剤師志望なので
	創薬や薬学研究所よりも薬剤師に興味を持っているため。また必ず自分の手で新薬を開発できれば、その道に進んでもいいと思うが、確実ではないため。
	創薬に全く興味がないわけではないが、仕事としてはそれよりも薬剤師の方に興味があるから。
	成功して達成感を得るまでにかかなりの時間がかかるからである。一生懸命研究をして新しい化合物を合成したとしても、それが治療の現場では使えないかもしれないし、有効性が確認されたとしても他の企業が特許を取っていたら使えないからである。
	あてのない旅は嫌だし、人との関わりが少ないのは好みではない。
	病院薬剤師希望だから。先の見えない世界で化学物質と向き合っているよりも人と接することが好きなので患者さんと向き合う方が性格に合っていると思う。
今日の講演で創薬に対してかなり興味を持てた。研究が自分と全く無関係の遠い存在であるという意識もかなり薄れた。でも、それを仕事にひたすら研究を続けられる自身が自分には無い。また、製薬企業が置かれている厳しい現状を考えると、自分がそこで活躍できる気がしないし、できないような気がして仕方ない。成功(創薬)する可能性が少ないと聞いて不安になった。	
興味がなく、研究よりも病院や薬局で働きたいから。	

⑩ 本日の講義について感想、意見ををお願いします。

漠然と研究もいいな、とは思っていたものの実際にこういう講義を受けてみると、有機合成などとてもややこしくて難しそうだった。創薬系の職についても、新しい効果のある成分を見つけ出したり、新薬を開発出来るのはほんの一握りの人間だと言うのが印象に残った。

企業での研究について知らなかった部分が聞けて良かった。

創薬研究の職業で、現場で働いていた人だけに今まで聞くことが出来なかった話が聞けて良かった。バイオ医薬についての話は刺激的だった。合成分子ではなく抗体をつくるという発想がとても面白いと感じた。研究職の労働条件などの話も面白かったし、特許の話についてさらに詳しく知りたいと思った。

医薬品についての内容が深く、とても楽しく聞けて勉強になった。創薬についてさらに学んでみたいと思う。2010年問題と言う名前は聞いたことがあったが、今回内容を詳しく学んで医薬品における特許の大切さ、企業の取り組みを聞けて良かった。

特許の話など知らない話を聞いたのが良かった。

若干聞き取りづらい部分があり、特に質疑応答はほとんど聞き取ることが出来なかった。

非常に興味深い講義を聞くことができて良かった。企業目線の医薬への考え方をより深く知ることができた。

現代の医薬についてだけではなく創薬の仕組み、また医薬品業界に至るまで様々な話をしてくれたので大変面白かった。やはりまだ1年生なので少し専門的な話になると理解しにくい部分もあったが、それ以上に今日の講演で得られたものは大きいと思った。

医薬品について、研究の分野に視野を置き、興味深い話を聞かせてもらえてよかった。薬剤師になることを目標に入学したが、今回の講義を受けて研究職についてもっと知りたいと感じた。

とても素晴らしい人の話を聞くことができたと思う。元来、製薬企業に興味があったけれど、今回の講義を聞いてもっとよく知りたくなった。

講義を聞いて、薬がどのように作用して吸収され、効くのかという基本的なことも自分が分かっていないということがよくわかっていないということが分かった。新鮮な内容ばかりで薬についてもっと詳しく知りたいと思った。製薬企業の人たちがどんなことを考え、創薬に励んでいるのかなど色々なことが聞けて良かった。製薬会社だと利益を優先させてコストのかかる医薬品は研究もさせてもらえないのだと思った。でも、反対された場合は1人で研究してもいいということを知り、すでに組織化されている中でそんなことが可能なかと驚いた。医薬業界でこれから注目される医薬品など、知らないことをたくさん聞くことが出来て、充実した時間を過ごすことができた。

自分はまだ4年制に進むか6年制に進むか決めかねているため、現段階ではその2つについての情報収集を進めたいと考えている。今回は、4年制についての話を聞き、多くの情報を得ることができたので意義のある時間を過ごせたと思った。専門的な話も多く、難しい内容だと思う部分もあったが、今の自分に必要なこと、考え方などは理解できた。

私にも分かるような説明であったし、内容もまとまっていて分かりやすく研究に関して、どういふものなのか想像しやすくて良かった。内容も興味があることで面白かった。

今の製薬会社の現状や特許のこと、抗体医薬品のことなど分かりやすく、現実的であり面白かった。

今までイメージの湧かなかった特許のこと、研究の対象がどう決まるかなどの研究内部が詳しく知ることができて良かった。挑戦してみることの大切さを痛感すると同時に、ケースバイケースの方が多いいということも感じた。

個人的に創薬にはとても興味があり、将来やってみたいと思っているため、内容は面白かったと思うが、一部よくわからない部分もあった。また、プレゼン方法をもう少し工夫した方が良いと思う。

<p>創薬事業は、医学にとって、とてもホットな事業であることが分かった。 現在注目されているバイオ医療はまだ研究され始めた期待の持てる分野なのでこれからの創薬のカギになっていくと思った。</p>
<p>研究者のやりがいとして医薬の生みの親としての喜びを味わえる、何らかの喜びが常にある、と仰っていたのが1番印象に残っている。20000分の1に向かって頑張りたい。</p>
<p>製薬会社を目指そうとは思っていないが、非常に興味深い話を聞くことができたので、今後もこのような講義を受けたい。</p>
<p>後半の変容する医薬品業界についての話がとても興味深かった。</p>
<p>分かりやすい説明でまとめなども用意されており、理解しやすい講義だったと思う。 上級生の人といっしょに講義を受けることで先輩たちの将来を見据えた質問や意識の高さを見せられ、いい刺激になった。 学問的な知識だけではなく医薬品分野の現状のようなことも聞くことができて将来の進路を考えるいい指針になったと思う。</p>
<p>企業における創薬研究の実態を知ることができて、企業間の競争や特許の取得など現実的な話も面白かった。 創薬の行き詰まりの要因や合併の弊害などに納得しつつ、新たな方向性も聞くことができたので、ますます企業に興味があった。</p>
<p>化学式など、スライドにある内容を隅々まで説明してくれて、非常に面白い講義だった。</p>
<p>本日の研究者が働いている環境について知ることができ、研究者の職はとてもシビアだと感じた。</p>
<p>創薬研究というのは、どうしても難しそうだとつきにくく感じてしまうが、導入が気軽な感じで聞きやすかった。 授業では聞けないような話も聞いたのでとても面白かった。</p>
<p>創薬や薬学研究の魅力や苦勞、医薬品業界の問題とその理由、解決方針について1つ1つ分かりやすい話だった。 研究職への興味は薄かったが、将来の視野にしっかり入れたいと思った。</p>
<p>非常に分かりやすく難しい内容をまとめてくれていて、創薬に対する視野を広げられた気がする</p>
<p>わかりやすい講義で大変素晴らしかった。</p>
<p>講義の内容も興味深く、佐藤先生ご自身が面白い人で飽きることなく聞くことができた。 またこういう講義を聞く機会があると嬉しい。</p>
<p>企業の大学との違いや現在、未来の医薬品業界についてなど自分たちにも色々とかかわってくる内容だったので、とても興味深く話を聞くことができて良かった。将来、創薬を目指していなくても興味を持てる内容だったと思う。</p>
<p>企業や創薬の過程についての話が分かりやすかった。</p>
<p>製薬の知識が少ない自分には将来のためにもとても役にたつものであった。</p>
<p>研究に置いての企業と大学の違いや創薬の種類など自分がまだよく知らなかった知識を得ることができて良かった。 医薬品業界の2010年問題や新薬が生まれなくなった現状などは気になっていたことなので、新たな方向性としてバイオ医療、抗体医薬が注目されているのを知ることができて、これからどうなっていくのかより注目していきたいと思った。</p>
<p>抗体医薬について最近注目されていると聞き、今回詳しくメリット・デメリット部分などの話を聞くことができたのでよかった。</p>
<p>“製薬企業の現場は、化学研究者の「スーパールーキー」があり得て、日本に珍しいくらい学生時代に鍛えたスキルがそのまま生かせる”という話を聞いて一層勉強を頑張ろうと思った。</p>
<p>医薬品に特許があって特許が切れたらジェネリックに売り上げを取られることは知っていたが、講義を聞いて予想よりも重大な問題だと分かった。また、大手会社を支えているのが数種類の医薬品であると初めて知った。抗体医療のメリット・デメリットの話が初めて聞いて面白かった。</p>

<p>研究職の厳しさを多く知ることができたので、むしろ研究職への興味が湧いた。 薬学の道へは行ってしまったからにはもう少し進路を明確に定める必要があると感じた。</p>
<p>今まで企業のことは表面上のことしかわからず、具体的に研究所ではどのようにして研究されているのかがあまりわからなかったが、今回の講義を聞いて深いところまでわかった。企業がどのようなものか、何となくだが分かってきた。</p>
<p>医薬品を創ることがいかに難しいかを長々と語りくださり大変ためになった。 ぜひ先生の著書を読んでさらに理解に努めたいと思った。</p>
<p>世界の医薬品の動きが変容しており、それに対応しなければ売り上げが落ち、会社経営が出来なくなると分かった。 また、買収・合併が増加し、世界で活躍できる人材が必要不可欠になってきていると分かった。</p>
<p>製薬会社も特許が切れてきて将来職にするかは難しいと感じた。ただ、新しいブームも来て、 まだ需要もあると思うので将来どうするのかさらに考えていきたいと思う。</p>
<p>非常にためになり、なおかつ面白い内容だった。創薬の知識が圧倒的に不足していたため、 今回の講義で初めて知ったこともいくつかあった。</p>
<p>佐藤先生の本は何冊か読んだことがあったので今回の講義で内容を深めることが出来た。またこのような講義に参加したい。</p>
<p>創薬について知らないことが多かったが、今日の講演で知らないことを知ることができて良かった。</p>
<p>知らなかったことがいくつかあり、おもしろい講義だった。</p>
<p>研究職のいいところや悪いところを聞いて自分の将来についての視野が広がった。 しかし、企業間での競争など自分にとってはマイナスに感じる部分のイメージが残った。 それでも、多くの人々を救う可能性を持っている新薬の開発というものはとても夢のあることだなと感じた。</p>
<p>創薬についてはもちろん、認可や売り上げなどについて知らなかったことも多くあり、非常に興味を持てる内容だった。 改めて、薬を創るといのは大変な仕事だと思った。</p>
<p>将来、薬剤師になることが目的とはいえ、同じ薬学部出身の方々の進路先の状況を知ることができたので視野が広がった。 そういった意味では有意義に過ごせたと思う。</p>
<p>製薬会社の裏側の話を聞くことができて良かったし、質問の受け答えを含めて面白かった。</p>
<p>最初に話していただいた医薬品の果たすべき条件のところで、分子サイズ、水溶性について考えるだけでも、大きすぎず、 小さすぎず、なのは医薬品としては働かないし、見ずに融けすぎ、融けなさすぎもまた 医薬品としては働かない、など、創薬が非常に難しいことが分かり、それがおもしろそうだった。 また、創薬の本質が“最善の妥協”であるとう考えがとても新鮮で印象に残った。</p>
<p>企業で研究をしたいと考えているが、化学的な知識をいかして研究し、薬を創るだけではなく 今日の講義で言っていた特許のことや企業間の競争なども考えていかねばならないと思った。</p>
<p>今回の講義は一番前で聞けたというのもあるし、楽しかったので集中して聞くことが出来て、創薬について興味が湧いた。項目 ⑨で書いたが、様々なことを考えさせられる講義だった。実際に企業で働いていたというのもあり、楽しい話だった。</p>
<p>何となくではあるが、創薬や企業について知ることが出来、少しは目指すべきもののイメージが湧いてよかった。</p>
<p>将来の薬の形や医療の在り方について考える良い機会になった。多くの人を救える新薬開発に 人生をかける人の想いに触れることが出来た。</p>
<p>企業は特許によって支えられている収入が多いことを知ることができて良かった。</p>
<p>非常に意義のある時間だった。</p>

院生の人と一緒に講義を受けていたこともあり、内容が全体的に大学1年生には難しかったが、いつもの1年生用に噛み砕いた話よりも少しレベルの高い話が聞けて良かった。

薬の開発のさまざまな面の実際の姿、具体的な話を聞けてとても充実した。薬の詳しい説明などはほとんどが分からなかったが、「製薬のやりがい」は、今までよく聞いていたが、実際に現場で働いた人の苦労や考え方(つらかったことなど)を聴けたのはとても新鮮だった。研究している人でも辛いと感じたりすると分かり、安心した。ただ、甘くはない職場だと聞いて、自分がそこで働けるか自信がなくなった。莫大な時間やお金をかけて行っていることへのプレッシャーや失敗することへの不安に耐えてひたすら研究するのはとても大変そうだった。

全体的に興味深かった。

薬剤師希望だが、創薬に興味湧いた。専門的擁護などが所々にあり、少し難しい話もあったが、とても充実した講義で視野を広く持ち自分の将来についてもよく考えようと思った。

少し難しい部分が存在したので理解するのが難しかった。また、今回の講義を聴いて創薬をするなら、やはり、有機化学について学びたいと思っていたが、それだけではだめだと思った。その上、製薬会社のメンバーには生物系もいるということを知り、生物系の分野にも興味を持てた。

先のアンケートで研究には興味がないと書いたが、今日聞かせてもらった話はとても面白く、勉強になった。研究開発することで出来た新薬を適切に使用できるような薬剤師になれるように頑張りたいと思っている。

将来、製薬の方向を考えている人にとっては、現場の実情を聞くことができ興味深かったと思う。

今まで製薬会社に興味がなかったが、この講義を聴いて少し興味湧いたと思う。

⑨で前述したように、大学に入るまで創薬には興味がなかったが、「医者は1日に1人しか救えないけれども薬は1つ開発されればたくさんの人を救うことが出来る」、という言葉に感銘を受けた。創薬には、自分としては向いていないと思うが、これからの勉強の仕方次第では進めることもできるのではないかと思った。



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)

# 次世代バイオセンシング を目指す抗体工学

---

平成 25 年 8 月 30 日 (金)

講師：小林 典裕 先生

神戸薬科大学 生命分析化学研究室 教授

---

# 特別講演会のお知らせ

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

講師： 小林 典裕 先生

神戸薬科大学

生命分析化学研究室 教授

演題： 次世代バイオセンシングを  
目指す抗体工学

日時： 平成25年8月30日(金)

16:00~17:30

場所： 薬学部3階 第2講義室

講演概要：

抗体は標的抗原に高い親和性と特異性を示すため、様々な物質の検出と定量に利用されています。実用的な抗体を得るための新しい方略として、遺伝子レベルでの抗体分子の改変(抗体工学)が有望です。たとえば、変異抗体の「ライブラリー」を構築し、より優れた抗原結合能を獲得した分子種を探索することも可能で、これはいわば「抗体の育種」です。本講演では、低分子バイオマーカーを標的とする診断用抗体の創製を中心に、我々の成果を紹介します。

※本講演会は創薬研究実践特論及び医薬品高分子科学講義を兼ねます  
【連絡先・問い合わせ】 製剤設計薬学分野 斎藤 博幸(内線 6270)

創薬人サマースクール 2013

(共催:創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

# 創薬人サマースクール 2013

(日本薬学会医薬化学部会中国四国地区)

---

平成 25 年 9 月 27 日 (金)

**講師：近藤 玲 先生 (大日本住友製薬株式会社)**

**辻下 英樹 先生 (塩野義製薬株式会社)**


**山崎 基生 先生 (協和発酵キリン株式会社)**

---

日本薬学会医薬品化学部会中国四国地区

## 創薬人サマースクール2013

日時:平成25年9月27日(金)  
場所:徳島大学蔵本キャンパス  
長井記念ホール  
対象:学部1、2年生  
および、  
創薬に興味を持っている学生  
参加費:無料



### タイムテーブル

13:00-14:00 大日本住友製薬  
創薬研究所先端科学第一グループ  
近藤 玲 先生  
『くすりをデザインする  
～統合失調症治療薬 ルラシドンの創薬を例に～』

14:10-15:10 塩野義製薬 創薬・探索研究所  
辻下英樹 先生  
『タンパク質の立体構造に基づくドラッグデザイン』

15:20-16:20 協和発酵キリン 東京リサーチパーク  
山崎基生 先生  
『抗体医薬研究』

16:20- 統合討論

連絡先 徳島大学薬学部  
大高 章  
TEL: (088)-633-7283  
[aotaka@tokushima-u.ac.jp](mailto:aotaka@tokushima-u.ac.jp)

\*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」との共  
催として行います。

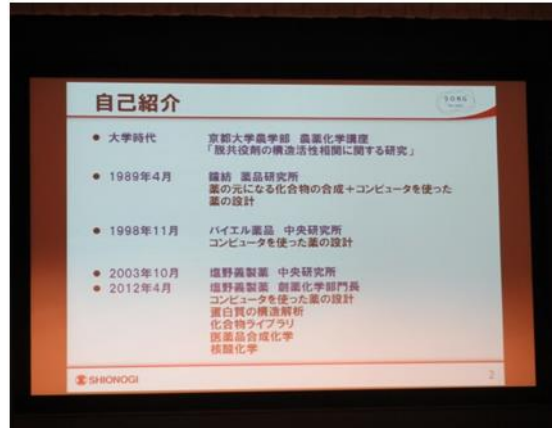
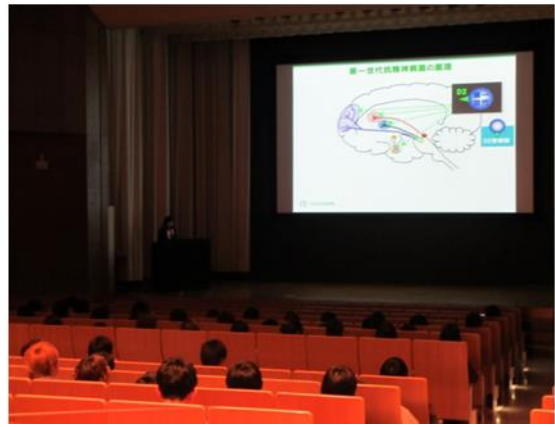
参加人数：96名

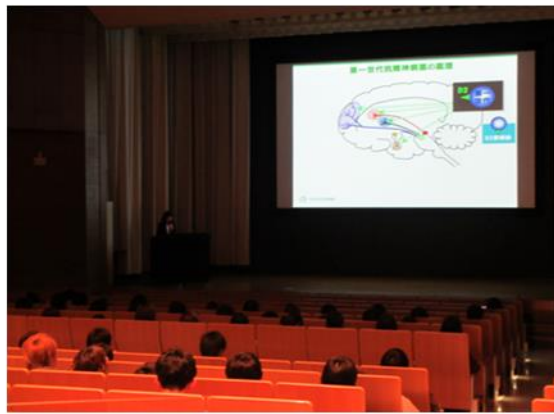
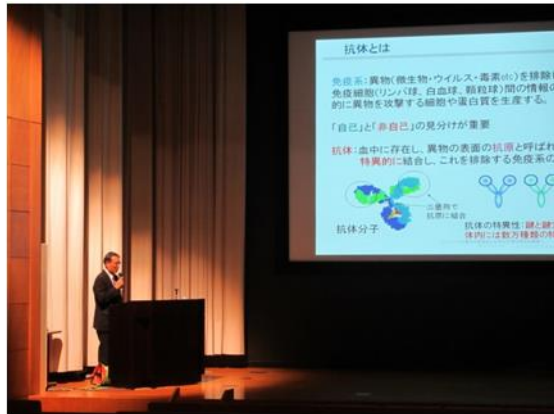
1回生：70名

4回生：9名

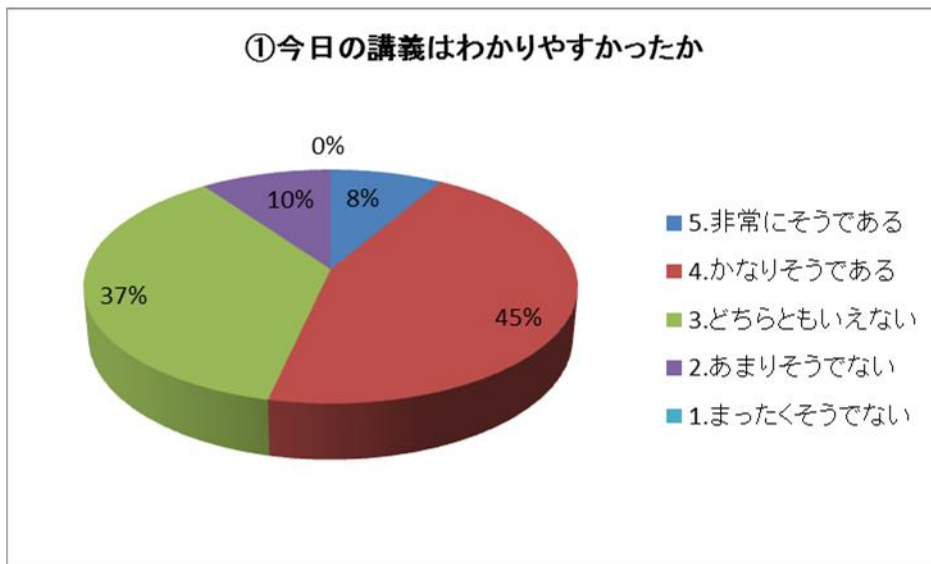
院生：12名

職員：5名(教授2名、准教授1名、助教授1名、特任助教授1名)

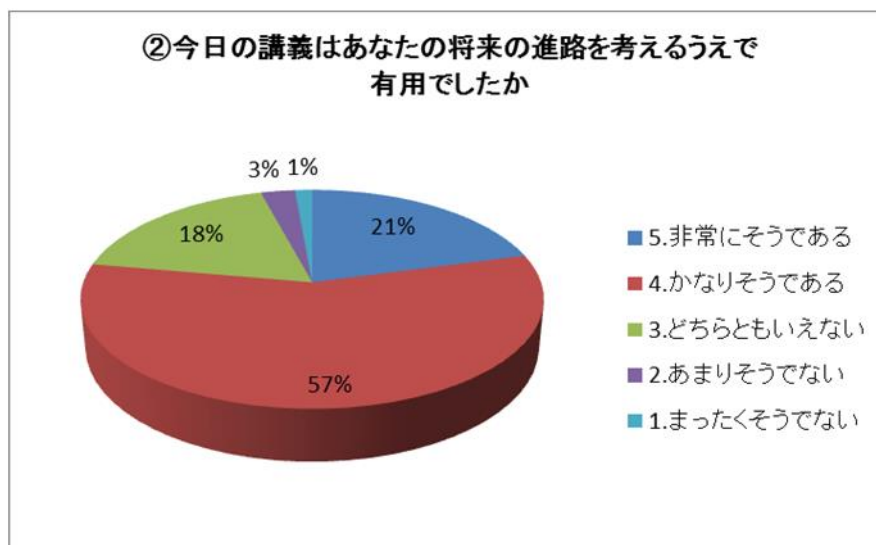




①今日の講義の内容はわかりやすかったですか。	
5.非常にそうである	6
4.かなりそうである	32
3.どちらともいえない	26
2.あまりそうでない	7
1.まったくそうでない	0

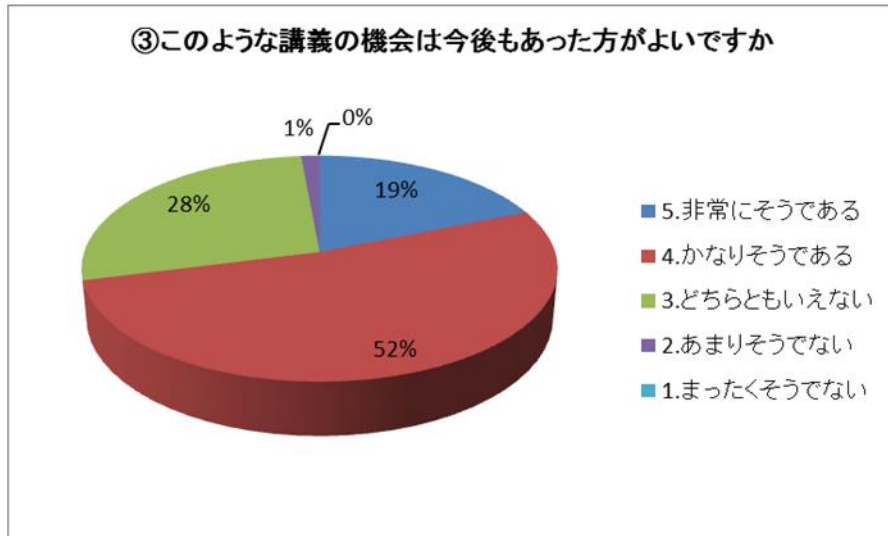


②今日の講義は、あなたの将来の進路を考えるうえで有用でしたか。	
5.非常にそうである	15
4.かなりそうである	41
3.どちらともいえない	13
2.あまりそうでない	2
1.まったくそうでない	1



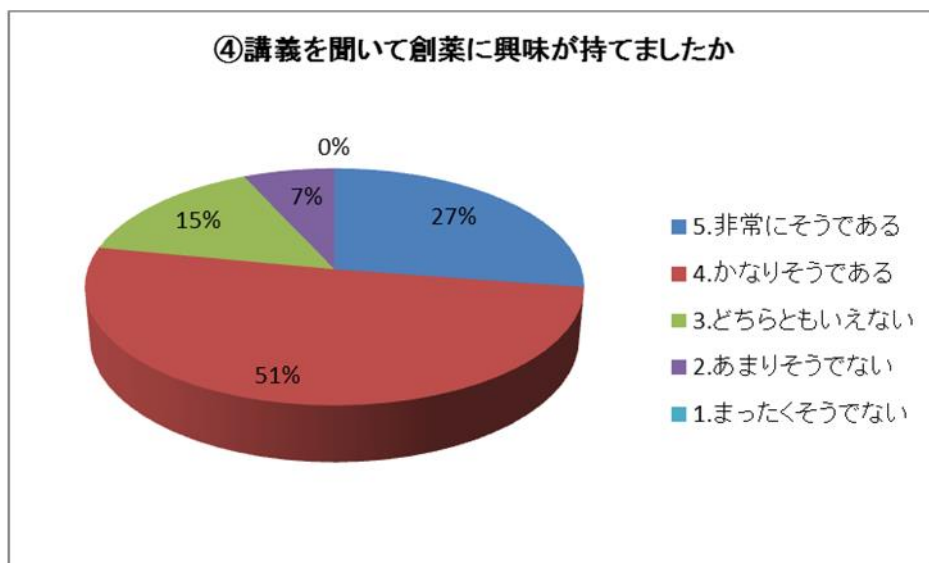
③このような講義の機会は今後もあった方がよいですか。

5.非常にそうである	13
4.かなりそうである	36
3.どちらともいえない	19
2.あまりそうでない	1
1.まったくそうでない	0



④講義を聴いて創業に興味が持てましたか。

5.非常にそうである	20
4.かなりそうである	37
3.どちらともいえない	11
2.あまりそうでない	5
1.まったくそうでない	0





⑤ 今日の講義についてどのような点が興味深かったですか。(具体的な講師の先生の名前を書いてもらって結構です)
薬のでき方を学ぶことが出来た。ある一つの薬効に注目してそれからほかの薬効を付加していき副作用を考えてまたデザインを変更したりと具体的にしているところが面白かった。
QQLなど授業で習ったことがある言葉が出てきた時感動した。「薬をデザインする」というのが薬の立体構造を請うその活性部位の立体構造に近づけるということはとても面白かったが、その立体構造を近づけるためだけに今薬に使用されている元素以外の元素を使って類似した構造の化合物をつくってその薬の代用をすることもできるのでは？など色々考えさせられた。
蛋白質の構造から薬をデザインする話が興味深かった。
薬学体制ができるメカニズム、コンピュータによる計算により薬の効果を見つけ出せる、問題意識を持って勉強するという事
化合物を使って人の感情である不安を取り除くことがとても不思議だった。一週間の予定を聞くことは進路を決めるのに大きな助けになったと思う。
薬とは、体内で効果を発揮する物質、インスリンは直鎖のポリペプチド、薬のデザイン効果を発揮するよう設計すること
蛋白質に活性化型と不活性化型があること
時代は抗体のような大きな分子の時代に移行していること
同じ薬の製造する工程でもその薬がどういったものかで研究内容が全く異なることに驚いた。
バーチャルモデリングのよって薬になる物質の候補を絞るという点が興味深かった。
FBDDによる創薬の話がこれまで聞いてきた創薬の流れと違って興味深かった。
山崎先生の内容で、抗体の糖類のうちフコースを除くだけでADDC活性が非常に高まるという点が僅かな違いでそれほど大きな差が出るのだと特に興味深く感じた。
低分子化合物のモデリング
蛋白質の中に薬になる化合物が入っている様子PCでイメージして目に見える形に示したものの、少しだけ構造を変えるだけで活性を示す値が大幅に変化する点。PCを使うことで創薬の効率が上がること
近藤先生のお話にあった蛋白質のポケットに当てはまる低分子化合物をデザインする話が面白かった。
PCを使っでの創薬の話が興味深かった。
「薬をつくりやすい」病に対しては既に薬が出来ていて難病に対する薬ができないまま残されている話から、新たな製薬方法が注目されているという点
抗体医療について初めて詳しく聞けたので興味が出た。
創薬と一言にいっても昔から今にかけて様々な方法があること、課題についても改善点が多く依存していること
低分子薬と抗体医療では作り方や働き方が全く違う点が面白かった。
親和性と親水性のバランスの重要性、蛋白質で結晶を作る、バーチャルスクリーニング
辻下さんのバーチャルスクリーニングに関する話が興味深かった。ある程度試験に対しての予測ができるのは凄しい、効率もいいのだろうと感じた。
辻下先生の新薬開発の効率を上げるため(成功率を上げるため)の手段が興味深かったからめり込んで聞いていた。
職場のスケジュールを見せていただいて研究者の一日をイメージできた
ポテリジェント技術がすごいと思った。初めて聞く言葉やメカニズムなどが多く、放しについていくのが大変だったけれど、これから自分がどの道に進むかななどにも関係があると思い、興味が湧いた。
統合失調症治療薬ルラシドンの作り方についての講義で「薬をデザインする」ことが創薬の基本だと分かり、蛋白質のポケットにびたりとはまる低分子化合物をデザインすることは楽しそう
「薬をデザインする」という意味が最初はよくわからなかったが、どのような過程で創薬が行われるか分かって良かった。

近藤先生の講義は分かりやすく、薬理作用の分野にとっても興味が湧いた。ルラシドンについて深く説明してもらい、統合失調症の治療に携わりたいと思うようになった。
1つの症状に対してその症状が引き起こされる原因である蛋白質が合成される経路1つ1つに薬が作られていたこと。化学構造の一部を少し変えるだけで効果が大きく変わること。
近藤先生の蛋白質の構造から創薬についてアプローチしている点は、内容は少し難しかったが、最近授業で学んだことと重なっている部分があったため関心が持てた。
現在の医薬の現状と、私たちに大きくかかわってくるだろう将来に向けての話が聞けて良かった。
近藤先生のルラシドンを生成する際に手作用の活性を高めたり副作用の活性を低くしたりするために環構造利用するところに興味があり、例えばそれが五員環、六員環では大きく違うことがとても不思議に思った。
抗体と抗体医療について
化合物合成とPCが関わる話
酵素活性剤の例でのクールコカインスなどがどのように体の中で働いてそれに基づき薬物構造決定しているのかなど薬をつくる1つのプロセスとして面白かった。
企業で実際にどのような研究をしているのかどのように研究をしているのかが分かった。
製薬企業の今まで聞けなかったような深い話まで聞けたこと。
FBDDなどのPCを使った創薬に興味を持った。この技術を用いるために個人的に求められるスキルや知識についてももっと知りたいと思った。しかし、PCに疎いため有機化学や生物・生態学のみでなく幅広い知識や技術が必要なのだと痛感した。
創薬に関わる人たちに分かりやすく説明してもらえてよかった。研究室で化合物を見つけ出したりする際に情報のデータベースを利用したりして見つけ出していると言う話を聞いてとても興味深かった。
抗体医療の話では抗体医療とは何かと言ったところからその力を高める技術の話まで分かりやすく興味を持てた。FayRⅢの活性が高い人の割合から交代に強く結合する人が関連していると知った。モノクローナル抗体の作成法はわかりやすかった。
シオノギ製薬の先生の話で一部化合物の構造式にモザイクがかかっている企業として見せてはいけないものだと特許などを身近に感じた。
近藤先生の話の中で1週間のスケジュールの殆どが実験で埋まっているのがおもしろそうだった。
抗体医療について少し興味が出たし、やはり、副作用がないという点には興味が湧いたし、今までの講演で抗体医療はあまり出てこなかったものもある。
化合物ライブラリというものの存在を初めて知り、凄いと思った。化合物をつくる新しいプロセスに興味深かった。
研究職について詳しく聞けたこと(先に特許を出された時の落胆ぶり、企業と大学の違いなど)1つの製品が売り上げの多くを支えていること
統合失調症に陰性・養分、認知障害の種類があり、今までの薬は妄想などの陽性症状にしか効かないというのは初めて知った。すべての症状に効果がある薬をデザインできるのは凄いと感じた。構造を変えて辺りを見つけるのではなく、蛋白質の構造を考えて構造を変えるというのが興味深かった。抗体医療は遺伝子の影響を受けて活性が変わり、またフコースをとるだけで活性化するのが面白かった。
薬のデザインで構造を部分的に見て活性の良いものを用いるという点。個人的に英語をべんきょうが必要だと思った。近藤先生の化学を選んだ理由が「生物を学ぶためには基礎である 有機化学を学ぶ必要がある」という言葉が心に残った。薬作りで構造を変えて活性や性質を変えることの説明が分かりやすかった。薬物体制のメカニズムについて分かりやすかった。
化学分野の職場が一番他分野の人が集まっている。蛋白質の生体構造を解明してどのようなデザインのくすりを作ればいいのか分かるようにする。本当に抗体医療が良く効く抗体医療は限られた人である
技術の進歩によって新薬が出来なくなっているとは思わなかった。抗体医療の話が興味深かった。
アンデオテンシンについての話は、普段の授業中少しやっていたので理解しやすく、また興味を持てた。構造活性相関のやり方がすごく斬新で面白かった。

辻下先生の話:リアルではなくヴァーチャルということを知って現代の創薬というのがPCという手法をとっていることが分かり、そういった分野との関わりが強まっていると感じた。
今までの講義や実習では知ることが出来なかった創薬の現場と製薬企業の色々な事情が分かった点。
近藤先生や辻下先生の蛋白質の立体構造を考え、それにあうようにくすりをデザインするというのが興味深かった。
X線結晶構造解析による蛋白質の構造を知るところや蛋白質により強く結合するためにいくつかのフラグメントを用いるFBDDの過程が興味深かった。
立体構造に基づいたドラッグデザインについての話
近藤先生の小分子薬の話が興味深かった。標的にぴったり合うようにデザインする時に色々考えるのがおもしろそうだった。
「研究」の実際の感じがよくわかった。どんな感じで始まり、進めていくのが興味深かった。限界までできてしまっていることなど、創薬の課題も具体的例があり、興味を持てた。「研究」にあまり興味がなかったが、難点や良い部分、やりがいも聞くことができて大変面白く、創薬に興味を持つことが出来た。
バイオ医薬品が市場売り上げの40%を占めると知って非常に驚いた。これからの動きがどうなるか大変興味深い。
実際に化合物の化学式が出ていたりCGで表現したりといったものは目で見る分かなりやすさを刺激され、興味を持てた。
結晶構造解析や分子モデリングで論理的にデザインができるのが興味深かった。
近藤先生の話でルラシドンが例に挙げられたが、フラグメントの距離によっても活性発現に関わることが興味深かった。
抗体医薬についての話
辻下先生のPCを利用した薬の設計
ルラシドンのデザインの戦略について
医薬品業界が転換期を迎えていること
最近、新薬が生まれていないこと。しかし、今までの抗がん剤とは異なる分子標的薬というのが開発されていることは興味深い。
近藤先生の話で低分子医薬品を目的の蛋白質にあうように化合物の色々な部分の構造を変えて1つずつ試していき作り上げているという点
HTSたSARを利用して薬を創ったり効き目の増強や物性の改善をするという話が面白いと思った。
SBDDやX線を用いた蛋白質の結晶の話やルラシドンの話も面白かった。
辻下先生のX線結晶解析の技術に関する話
抗体医薬に関してその仕組みから社会における立場・強みなど様々な内容を詳しい説明が受けられた。非常に興味を持てる話だった。
辻下先生のPCを利用した薬の設計、分子モデリングやバーチャル・スクリーミング
薬の仕組みをまったく知らなかったのも、様々な薬品における薬の動態を学べた点
創薬について一連の流れを分かりやすく説明してもらい、創薬に大変興味を持った。また、企業に勤務されている方の主な仕事内容を知ることができて参考になった。
創薬のプロセスを詳しく知ることが出来、有機化学の重要性を再認識した。
実際の仕事内容を具体的に(たとえば1日にどんなことをしているのか)言っているところは興味深かった。
近藤先生の授業が印象的だった。ルラシドンの創造過程の置換基の足し引きをして反応をみるという研究に興味をひかれた。
塩野義製薬の辻下先生の話が興味深くPCによるドラッグデザインは、とてもすごいと思ったし、その最先端を進んでいるとは、とてもやりがいのある仕事だと思ったから。

<p>⑥今日の講義でどのような点が難しかったですか？あるいは、あまり興味が持てなかった箇所はどこですか。 (具体的な先生の名前などを書いてもらっても結構です)</p>
<p>質問で何を言っているのか分からないときはあった。</p>
<p>蛋白質と薬物の結合度合いを調べるスクリーニングの話が少し難しかった。抗体の薬の話題の具体的部分も難しかった。</p>
<p>創薬にあまり興味が無い</p>
<p>立体構造の話は少しイメージしにくかった。</p>
<p>脳の図で薬がどのように作用するのかという話は自分の知識が足りないためよく理解することができなかった。</p>
<p>脳神経における薬効発現のシステム</p>
<p>SBDDが今一つ分からなかった</p>
<p>具体的な箇所の名前を出されても分からないので途中呆けてしまった。</p>
<p>具体的な物質名などがびんとこない</p>
<p>抗体医療全般</p>
<p>2人目の先生のお話が全体的に難しかった。</p>
<p>完全ヒト抗体を生産するKM-MOUSEのお話で抗体をつくる遺伝子(細胞)をつぶすノックアウトという作業を行い、マウスにヒトの染色体を植え付ける？ということ言われていたが、興味は湧いてもよく理解できなかった。</p>
<p>1年だと理解しにくい話が少々あった点</p>
<p>具体的な酵素活性剤の例を見てもそれがどうなるか想像できず難しかった。抗体医療について全般</p>
<p>専門的な内容が深くなってくると難しいと思った。</p>
<p>部分的に話が理解できなかった。</p>
<p>前半講義の“後半”が難しかった。</p>
<p>薬の作用していく細かい仕組みについて</p>
<p>具体例が挙げられた際は理解に苦しんだ。</p>
<p>詳しい構造や働き方がわからなかった。</p>
<p>洗濯的作動薬、薬生プロファイル</p>
<p>山崎さんの抗体の話が全体的に難しすぎて興味を持てなかった。</p>
<p>グラフや3Dや数字で説明されたり専門の単位で説明されていたところ</p>
<p>製薬企業における研究の実際</p>

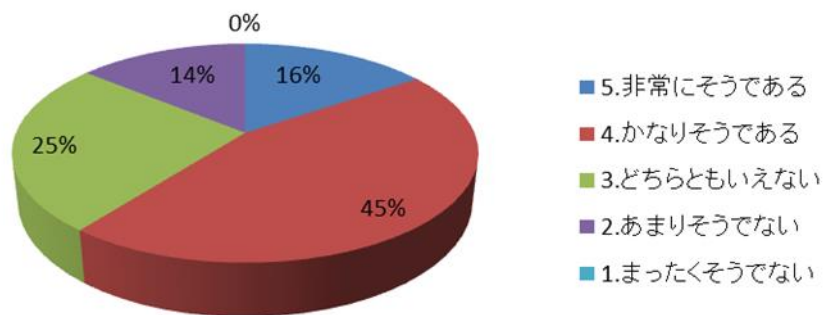
まだ何も知識がないので全体的に難しいと感じた。特に、山崎先生の話が難しいと思った。
後退医薬品製造についてのお話のADCC活性についての話が難しかった。しかし、白血病に対する後退医薬品の効果は凄いなと思った。
抗体については良く知らず、抗体とは何かと言う基礎を知れたのは良かったが、後半は難しくよくわからなかった。
辻下先生の講義は難しすぎた。講義としては、大変面白かったのもっと基礎から深めてまた聞きたいと思う。
PCを使うものの薬に関する話
2、3番目の先生の話は序盤から理解しにくかった。
特許申請の例として、化学物質を用いた説明してくれたが、内容が少し難しいものだと感じた(話のおおまかな内容は分かったので退屈ではなかった)
全体的に一年生には少し難しい内容だと思った。
ポテルジェント技術について
内容が詳しくすぎるところは理解しにくかった。
最初の先生の話は途中から難しく分らなかった。
開発した薬の専門的な説明がまだ専門的知識が無いので難しかった。
創薬に興味があったのでよかったが、興味のない人には厳しい時間だったと思う。また、講義してくれたのはありがたいが声が聞き取りづらかった。
声が聞き取りづらかったし、化学物質の構造の細かい説明が分かりにくかった。
研究内容についての話が難しかった。
講義前半の薬の分子構造に関する話。まだ授業で分子構造について何も習っていないので構造の違いがよくわからなかった。
蛋白質の立体構造の話では、知らない単語も多くてイメージしにくかった部分がある。
出てくる用語が殆ど初耳でわからない部分が多かった。
抗体の話は知識が無いので難しかった。
3人の講師の方の講演の概要は理解できたが、詳しい話になるとメカニズム等の話が理解できなかった。
抗体医薬の話が難しかった。
デザインの具体的な流れが何となくしか理解できず、FBDDの話が分かりにくかった
専門用語で分からない部分が多々あった。
反応の詳しい部分が難しかった。

構造活性の相関の話で活性だけに注目するだけではダメで特性など他の要因にも目を配らなくてはならないことが凄く難しいと思った。
山崎先生: 知識と理解がおいつかず分かりにくかった。また改めて聞きたい。
抗体などまだしっかり学習できていないので、よく理解できない部分が多かった。
抗体医薬品に関する内容が難しく感じた。
抗体医薬についての話が難しかった。
抗体安薬等が脳の色々な部分に作用するところの説明が知らない言葉がたくさん出てきて難しかった。
どの先生の話も基本的な知識がないせいか途中から分からなくなってしまった。
抗体医薬の話の後半からが大変興味深いけど難しい話だった。
全体的に専門的な話が多くて1年生には分かりにくかったと思う。理解する前に話が進んでしまいついていけなくなる。
抗体医薬の説明やグラフに小さな英語が多くてどういふものか分かりにくかった。
山崎先生の抗体についての専門的な内容
SBDDやADCCなど知らない単語が多くて難しかった。
薬の構造変化が何がどのようにして変化しているのか分からなかった。
抗体医薬品のADCCやポリジェント技術についてがよくわからなかった。
シオノギの会社についてはあまり興味が湧かなかった。
辻下先生のFBDDについての話が大変難しかった。抗体医療の内容を十分理解しにくかった。
山崎先生のポテリジェント技術
薬のデザインがどういったものかについては分かったが、そこから述べられたルラシドンの合成経路や仕組みの説明は1年生であるためによくわからなかった。
抗体医薬についての話、ポテリジェント技術、ADCC活性増強技術
薬学研究における専門性の高い話は理解するのに困難だったが、工夫された講演のおかげである程度は理解できた。
専門用語の難解さ
有機合成・化学構造のデザイン
辻下先生のPCを用いた新しい創薬方法というのが少々飲み込みにくいと感じた。
特に難しいところは無かった。化学物質や化学反応など難しい話だとは思ったが、説明が分かりやすく理解できた。

⑦創業者育成のための創業者実践道場教育構築事業は、今後、仮想創業者演習（薬物の開発、企業間競争などを仮想的に体験してもらう）などを通じて創業者分野へ進む人材を育成したいと考えています。あなたはこのような教育コースに参加してみたいと思いますか。

5.非常にそうである	11
4.かなりそうである	32
3.どちらともいえない	18
2.あまりそうでない	10
1.まったくそうでない	0

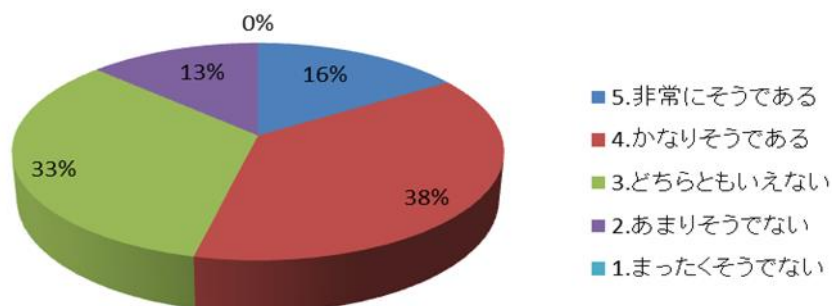
⑦創業者育成のための創業者実践道場教育構築事業は、今後、仮想創業者演習などを通じて創業者分野へ進む人材を育成したいと考えています。あなたは、このようなコースに参加してみたいと思いますか



⑧あなたは、創業者や薬学研究を行ってみたいと思いますか。

5.非常にそうである	11
4.かなりそうである	26
3.どちらともいえない	23
2.あまりそうでない	9
1.まったくそうでない	0

⑧あなたは、創業者や薬学研究を行ってみたいと思いますか



⑨ 項目⑧について回答した理由を記してください。

4(かなりそうである)、 5(非常にそうである)を 選択した人	もともと興味があったので
	薬学部を目指すきっかけになったのが中3の頃に化粧品やシャンプーの成分の研究をしたからであり元々研究には興味があったので創薬や薬学研究にはもちろん興味がある。また、すべての医療において薬というのは欠かせないと思う。その医療の根本となる薬を創る創薬・薬学研究はかなり重要であると思うし、有意義であると思う。しかし、研究機関や製薬企業に就職するのは実際にはかなり難しいと思うので4と回答した。
	有機化学に興味があるから
	やはり、将来のことを考えるうえで様々な道を知った上できめたいから
	病院職よりも創造的で自分の性格に合っているとおもうから
	今日の話聞き創薬に興味湧いたから
	使う側ではなく創る側としてかかわっていきたくと思った。此方の方が興味深い
	未だ発展途上のように思えるのでやりがいを感じられそうだから
	5. で回答したような手法によって薬を創るのはおもしろそうだったから
	元々その方面に興味があったので楽しそうだったから。
	創薬に携わることで多くの人の命を救うことができるから
	新たなモノを作ることに興味があるから
	具体的にどんな薬を創るかはイメージできていませんが、創薬自体に興味があるので
	もともと精神病について興味があったので統合失調症という代表的な精神病が薬によって治せるそのしきみを知ったことで自分が見つけた薬が患者さんの役に立つというのは、とても嬉しいことだと思ったから。
	創薬に携わってみたいと思うが、薬剤師の仕事にも興味があるから。
	自分は、ガンの新薬開発にとっても興味があるから。その分野について深く学んでみたいと思っているから。
	創薬や研究について、まだ知識は浅く自分が向いているかどうかかわからないが興味はあるので進んでみたいと思う。
特大に入学してから様々な創薬についての講義を受けて創薬、薬学研究については興味を持っていたが、今回さらに講義を受けて創薬の分野から様々な病気に苦しむ人々を救いたいと強く感じるようになった。	
安定を求めるから薬剤師免許が欲しいので安定であるのなら研究をしたい。自分の働きが未来につながる可能性があるから。	



創薬に興味があるから。
新たな創薬手法の確立や抗体医薬などまだまだ奥が深そうだから
病院や薬局の薬剤師でも人の命を救うことができると思うが、やはり、創薬や薬学研究を行うことで新薬開発に携わり、人命を救いたいと思ったから。
まだわからない部分ばかりだが、有機化学が基礎的な部分に当たるという話を聞いたり自分自身が創薬に興味があるのでやってみたいと思ったから。
大学入学前から有機化学に興味を持ち、その研究をしたいと思っているから
創薬は科学の先端であり、医療の先端で働く場であり、そういった仕事をしたいから
薬には様々な形態があり、アプローチの仕方でも無限にもなる作り方があり、これから先新しい薬の携帯も出てくるなど可能性を感じられるから。その中でくすりを完成させるのはすごくやりがいを感じられるとおもうから。
高校生の頃から創薬に興味を持っていて薬学部に来たから。
単純に楽しそうだと思う。しかし、生涯の仕事にするというのを聞かされると長い年月がかかるし、ストレスもたまりそうなので難しいかもしれない。
創薬や薬学研究で新薬を開発したり研究を進展させていくことに興味はあり行ってみたいと思うが、自分に向いているかどうかまだわからない。
もともと創薬に興味があり医薬品の研究開発に携わりたいと思っていたから。
薬学体験実習や今回の講演で創薬に興味を湧いたから
薬学部に入り、様々な勉強を半年間通じて自分自身が創薬に対して興味を持ったから
単純に浪漫があると思う。辻下先生の蛋白質の構造に基づく論理的な薬物設計という話から興味を湧いてきた。
今回聞くことが出来た中では抗体医薬がそうであったが、薬が体内でどのように作用するのか、どういった経路を通るのかなど生体に関する内容の話が非常に面白く、自分の興味のある分野でもあるから。
もともと化学に興味があったので
薬学部に入学を決めたのは既存薬の改良によって症状を軽減したい病気があったから。4を選んだのは薬害の講演を拝聴してから、より患者さんの近くで対応できる薬剤師になることに興味を持つようになったから。
研究にもともと興味があったから

3(どちらともいえない) を選択した人	創薬や研究には以前から興味があり、やってみたいと思うが、他の職業にも興味があるので4を選んだ。
	創薬に興味があり、医薬について理解を深めたいから
	多くの人の生活に役立てるし薬を発見するのはやりがいがあると思うから。
	将来、薬の研究をして社会に貢献したいと思っており、何かを深く考えることが好きだから。
	有効な化合物ができる確率が低すぎてやってみる気になれないから
	今のところは薬剤師として調剤薬局等で患者さんとかかわっていくほうに興味があるから
	興味は感じたので8の質問が”体験してみたいか”という意味であれば回答は5となるが、”職として考えるか”という意味であれば今はまだわからないことばかりで何とも言えない。
	創薬や薬学研究についての知識がまだほとんどないのでどちらとも言えない。しかし、興味はあるのでこれから知識を身に着けたうえで考えたい。
	臨床に携わっていききたいという気持ちもあり、進んで研究への道は行きたいと思いいくい。
	化合物が体内で蛋白質にはまることで薬として働くようになる、そんな物質を自分で作るの凄と思った。
	分野によって興味を持てるものと持てないものがあるから。
	薬に全く興味がないため。山崎先生の話は非常に興味があった。
	自身は薬学化への進級を希望しているが、創薬の世界を知っておいても損はないと考えているため
	現在、将来就きたい職種について迷っているので明確には決められないから
	研究は結果が出ない可能性が大きいから
	1つの薬で多くの人を助けられる創薬や薬学研究も興味深く面白いと思ったが、薬剤師の方にも興味があるのでまだはっきり言えない。
	抗体医薬については今回の講演で非常に興味を持てたが、薬剤師になって直接患者さんと関わりを持ちたいと思っているから。
	有機化学は苦手なので難しいと思うが、自分の興味ある分野ならやってみたいと思う。
	”あまりそうではない”と回答しようと思ったが、2つ目の講演を聞いて少し考えが変わった。
	創薬や薬学研究を行ってみたいと思うが、将来仕事にするなら調剤をする薬剤師になるか創薬や薬学研究を行うかまだ悩んでいる。
非情に面白い研究分野であると思うが、成功する可能性があまりにも低いので仕事にしたいとは思わない。	

3(どちらともいえない)を選択した人	高校時代から有機化学は好きだったので合成などにも興味があるから。
	興味があり、やりたいと思うがやはり免許を優先したいと思う。
	薬剤師が目標だったが創薬の研究もやりがいがありそうだと思う。
	興味はあるが、資格をとって安定した生活を送りたいという希望もあるから
	自分は将来6年制薬学科を志望してこの特大病学部に入學したものの「本当にそれでいいのか」という迷いと、1年前期の成績が思わしくなかったこともあり4年制薬学科への配慮も視野に入れることを考え始めたため。
2(あまりそうでない)1(全く興味がない)を選択した人	病院薬剤師志望だから
	今日の講演で創薬・薬学研究に興味は持ったが、それ以上に臨床分野に強い興味を持っているから
	創薬や研究も魅力的だと思うが、人と接する職の方が自分には向いていると思うし、やりがいがありそうだから。
	もともと創薬は自分の進路として考えていなかった。

⑩本日の講義について感想、意見ををお願いします。
色々な話が聞いて良かった
実際に企業で研究している人のハイレベルなお話を聞くのは、講義を受けるのとはまた違った雰囲気でも面白かった。どの講師の先生も、自分の研究分野のプレゼンをされていたのだと思うが、とても熱心に話されていて自分には少々難しいことも多かったが、研究のおもしろさというものは伝わってきた。講演の内にQQLやハイスループットスクリーニング、IgXなど大学の講義(特に基礎医療薬学1)で習ったことがあるワードがたびたび出てきて今習っていることが実際の職場でも使われているのだと知ることが出来たのでやる気も出てきた。創薬にも、さまざまなアプローチの仕方があってその集大成が実際に今販売されている薬であると思うし、今度から薬を飲むときは少し重みを感じるかもなあと思う。
難しいところが多かったが将来のためになるプレゼンだった。
今勉強していることが将来仕事をする時に役に立つことであるということが実感できた。
学生の目線での親切的なプレゼンがわかりやすかった。パワーポイントで簡単なアニメを使ってくれたのが良かった。
さまざまな方の貴重なお話を聞くことが出来て非常に有意義だった。蛋白質に関連した話など詳しい内容もあり向上心につながった。
この講義を聴いて製薬について興味が湧いた。自分は6年制の方を考えていたが、4年制の方もありだと思った。
大体の意味が難しく分らなかった。質問もなにを訊いているのか分らなかった。
抗体医療は特に興味深かった。思ったよりもずっと生物学的な観点が必要なのでまだまだ思っても見ない薬剤が出てきそう。

<p>とても素晴らしい人の話を聞くことができたと思う。元来、製薬企業に興味があったけれど、今回の講義を聞いてもっとよく知りたくなった。</p>
<p>2年生でも同じような講演会を開いてほしい</p>
<p>内容的にとっても分かりやすく創薬について興味を湧いた。また、どんな薬が作られたかだけでなくどのようなプロセスでつくられるかについても紹介されていてとても勉強になった。</p>
<p>普段聞くことが出来ない話を聞けて良かった。まだ知識が足りず分からない点も多くあったが、非常に良い経験になった。</p>
<p>創薬の現場で仕事をされている方々がとても低い確率の中で日々少しずつ地道に薬になる化合物を探しておられるのを知って大変そうだった。分野ごとに様々な機械や方法を用いられているのを初めて知れて良かった。PCを使って薬を考える方法も凄いなと思った。</p>
<p>将来の進路を選ぶうえで今の自分の望む進路とは違う分野でも新たに得られるものも多くあるし、このような機会があることはとてもいいと思う。</p>
<p>個人的に創薬にはとても興味があり、将来やってみたいと思っているため、内容は面白かったと思うが、一部よくわからない部分もあった。また、プレゼン方法をもう少し工夫した方が良いと思う。</p>
<p>大変有意義な内容だった。これからの進路選択の参考にしたい。</p>
<p>創薬についてどのように行っているかや今までどのようなことがあったのかを知るいい機会になった。研究面についても興味を持っていきたいと思う。</p>
<p>創薬は地道な研究がたくさんあって、大変そうだった。低分子薬はパズルみたいに作っていくのは、もっと効率的にできそうだなとも思ったが、色々な側面との相互関係を考えているんだと思った。また、抗体医薬は難しくわかりにくかったが、生体内で働く物質をそのまま人の手でつくるのは凄いなと思った。</p>
<p>後半の変容する医薬品業界についての話がとても興味深かった。</p>
<p>最先端の技術の話が聞けてとても面白かった。薬学部出身の人にも来てほしい。</p>
<p>一回生である自分にとっては、難しい内容も多かったが、講師の方々が非常に丁寧に説明してくれたので少しは理解できたと思う。今回の講演が自分の進路に影響を与えるいいきっかけになったと思う。意見としては、もう少し簡単な内容でも良かった。</p>
<p>先生方は、それぞれ興味深い題材については話してくれたと思うし、自分ももっと知りたいと思うことばかりであったが、内容は少々難しかったと思う。学年が上がってもっと深く学んでから聞けば、もっと吸収できることも多かったと思う。しかし、1年生のこの時期からこのような講義を受けることが出来て嬉しい。</p>
<p>専門用語等が多かったし、数字を見てもぴんとこなかったため、良くわからなかった部分が多い。近藤先生の話は、女性からの視点も入っていてとても分かりやすい説明で興味深かった。就職や研究室などまだイメージが湧かないが、とても参考になった。</p>

<p>もともと創薬に興味がある者にとっては大変有意義な講義だったと思う。もう少し知識が増えれば、自分がこれからしてみたい分野について考えることができるのではないかと思った。</p>
<p>創薬や薬学研究の魅力や苦労、医薬品業界の問題とその理由、解決方針について1つ1つ分かりやすい話だった。研究職への興味は薄かったが、将来の視野にしっかり入れたいと思った。</p>
<p>創薬の知識が殆どない1年生にも分かりやすいように基礎から説明してくれてありがたかった。今までずっと漠然と6年制を目指していたが、自分で薬を創ることで直接患者さんの病気を治せるのなら創薬もやりがいのある職だと思った。</p>
<p>創薬について、抗体については、知らないことだらけだったので今日の講義で少しは分かった。具体的な薬、病名を出して説明してもらえたので分かりやすかった。また、このような機会があれば参加したい。</p>
<p>3人の企業の先生の講義を聴けて将来創薬分野に進むことを強く意識できるようになった。このような機会があれば、是非参加したい。</p>
<p>企業の大学との違いや現在、未来の医薬品業界についてなど自分たちにも色々とかかわってくる内容だったので、とても興味深く話を聞くことができて良かった。将来、創薬を目指していなくても興味が持てる内容だったと思う。</p>
<p>聞いたことのある単語はいくつか出てきたので抗議の内容がある程度は理解できた。しかし、聞いたことのない単語が多く出てきてわかりにくかったところがある。この単語はいつか学校の授業ででてくると思うのでその時に少しでも理解できればいいと思う。</p>
<p>1年生にとっては、どれも高度な内容で正確に理解することはできなかったが、それぞれの企業で現在取り組んでいることを知ることができたという点では、良い経験となった。</p>
<p>創薬についてさらに興味を持つことができたと思う。“くすりをデザインする”という内容が主であった今回は、薬を創る際に効果を高めて危険性を減らすためにどのような工夫がされているのかがよく分かったと思う。内容は難しかったが、創薬についてさらに学んでみたいくなるような深い内容だったと思う。</p>
<p>薬を創るために様々な技術が用いられていたり、色々な化合物を合成して言ったりと非常に根気がいることなのだと感じた。</p>
<p>“製薬企業の現場は、化学研究者の「スーパールーキー」があり得て、日本に珍しいくらい学生時代に鍛えたスキルがそのまま生かせる”という話を聞いて一層勉強を頑張ろうと思った。</p>
<p>具体的な内容にまで踏み込んで話してくれたのが分かりやすかった。</p>
<p>研究職の厳しさを多く知ることができたので、むしろ研究職への興味が湧いた。薬学の道へは行ってしまったからにはもう少し進路を明確に定める必要があると感じた。</p>
<p>創薬や薬学研究の流れ、どのようにして行われているのかが分かった。実際に働いている人の話を聞くことによって、企業の詳しいことが聞けて良かった。今までに知らなかった研究方法や薬効など様々なことが分かって面白かった。企業のことが今回の講義でよくわかり、良い経験になった。</p>
<p>医薬品を創ることがいかに難しいかを長々と語ってくださり大変ためになった。ぜひ先生の著書を読んでさらに理解に努めたいと思った。</p>
<p>単に新しい薬をつくる研究だけではなく抗体医薬のような全く新しいタイプの薬の研究や新たな創薬手法の確立、創薬の効率化などについての研究に興味を持った。特に、効率化、簡略化は、将来やってみたいことのひとつになった。</p>
<p>製薬会社も特許が切れてきて将来職にするかは難しいと感じた。ただ、新しいブームも来て、まだ需要もあると思うので将来どうするのかさらに考えていきたいと思う。</p>
<p>非常にためになり、なおかつ面白い内容だった。創薬の知識が圧倒的に不足していたため、今回の講義で初めて知ったこともいくつかあった。</p>

<p>創薬についても興味が湧いた。医薬品の中にも低分子のものや抗体医薬品などの様々な種類があることを知った。このことで、創薬と言えばやはり有機化学系が主流であるという自分の考えが少し変化し、生物系の創薬のやり方もあり研究室選びの参考になった。</p>
<p>難しい話が多かったが、実際に創薬に携わっている人の話を聞く機会が持てて良かった。創薬で働いている女性の割合や結婚しても働き続けている人がいつことなどの話も聞けたので参考にしてこれからの自分の将来決定に生かしたいと思う。</p>
<p>もともと創薬に興味があったし、そちらのほうに進路を決めていたので進路を選ぶうえではとくに役立たなかった。</p>
<p>蛋白質の話や抗体の話は難しかったけれど低分子薬以外の薬の作り方を知ることが出来た。創薬については、ずっと気になっている分野であり、今回の話を聞いてさらに興味が湧いた。言っていることが難しく質問ができなかったのもっと勉強して話についていけるようになりたい。</p>
<p>現代の創薬のレベルが確実に上がっているのは今回の講演を聞いて分かった。それぞれの企業がどんなことに挑戦しているかも具体的に分かって良かった。これから将来についての選択肢を考える際でも非常に有効になったと思う。</p>
<p>将来、薬剤師になることが目的とはいえ、同じ薬学部出身の方々の進路先の状況を知ることができたので視野が広がった。そういった意味では有意義に過ごせたと思う。</p>
<p>殆ど話が難しくよくわからなかった。しかし、苦手な有機化学分野をきっちりかきしないといけないと思い知らされた。</p>
<p>変異による薬剤耐性をもつものと必須の酵素活性の関係の話がとても面白かった。抗体医療がきくのは全体の一部であり、それをポリジュニッド技術でどうにかしないとイケないということが分かった。基礎知識があまり無い状態できいてもあまり楽しくなかった。</p>
<p>今日の講義で、創薬に対しての意識が変わった。難しい内容で理解できないところもあったが、分かりやすく説明してもらえたので知識の少ない自分でも分かりやすかった。先生や上級生の質問内容が難しく大変だけれど理解できるように知識を身に付けたい。こんな機会を作ってもらえると参加しやすく勉強になるし、自分の意識が高まるので是非やってほしい。</p>
<p>くすりというものに対して殆ど知識がない現段階では理解の難しいところも多くあったが、どの構造も今回は化学合成、蛋白質の立体構造解析、抗体医薬についてであったが、どの分野においても可能性を実現していけば素晴らしい結果を生むものだと分かった。さらに勉強していけば、また違った感想を持たれたと思う。</p>
<p>スクリーニングの規模が思っていたよりも大きすぎてすごかった。酵素活性剤のグルコースに依存するものの機構が上手くできていてすごかったが、結晶化はわからなかった。抗体のアイソタイプであるIgG、IgM等に少し興味が湧いた。</p>
<p>将来の薬の形や医療の在り方について考える良い機会になった。多くの人を救える新薬開発に人生をかける人の想いに触れることが出来た。</p>
<p>「会社はあてにならない」「会社内で一定の位置をとれているからと安心しない、世界でやっていけるようにする」といった辻下先生の話は創薬にいかずとも必要な考えだと思った。講演の端々で知っている専門用語がでるたびに授業の重要性を感じた。</p>
<p>低学年の生徒だけでなく院生の方がいて質疑応答の場で言撮んな質問が出ていたのがとても良かったと思う。普段、このような場で進んで質問ができない自分にはいい刺激になった。</p>
<p>創薬の過程で現在どのような研究がなされているか例をあげながら分かりやすく教えてもらい、とてもいい機会を得られたと思う。今までも創薬に少し興味があったが、スパコンを用いた研究方法などの講義を聞いてより興味を持てた。</p>
<p>自分がまだ1年生ということもあってか内容の殆どが難しく感じたが、構造による薬の効果の違いや創薬の過程など興味を持てる内容はいくつもあった。</p>
<p>企業の研究者の方の貴重な話が拝聴できて薬を創ることの面白さや大変さが感じられた。詳しいことは難しくよくわからなかったが、PCを使った創薬や抗体医薬といった新しい分野の大体のイメージはつかめたので勉強になったと思う。</p>

<p>先生方の講義を聞いて古典的創薬、PCを用いた創薬、抗体医薬のどの分野も非常に興味深いと思った。 ある分野が発達するためにはそれまでに非常にたくさんお研究と苦労があるからだと思った。 創薬研究をするためには大学で習った知識をしっかりとおぼえておかなければならないと思った。</p>
<p>6年制を志望する身としては無いようにあまり興味がわかないものだと思っていたが知識が乏しいなりに拝聴させていただき、全体的に専門的な話題が多く1年生である自分には理解しきれないまま話が先に進んでしまい消化しきれない部分が多かった。しかし、「創薬はこんな感じなのか」というのがわかっただけ収穫はあったと思う。興味深かったが、6年生薬学科を卒業し薬剤師資格を取得することに対する意欲の方が自分は強いのは確かである。この経験を糧にして将来を考えたいと思った。</p>
<p>医薬品を作っている会社の人の講演で、医薬品開発の仕方や最近の傾向、仕事内容を必要なことが分かって良かった。</p>
<p>創薬や企業についての知識が広がり、将来の進路もはっきり決めていたため進路を決める材料にもなった。 これからも様々な分野に興味をもって情報を集めていきたい。</p>
<p>内容はいくつか難しい点もあったが、新しい知識を得る良い機会になったと思う。</p>
<p>専門教科で学んだ用語がたくさんでてきたので前期の講演会よりも興味を持って聞くことが出来た。</p>
<p>医薬品が蛋白質にどのように作用して薬が効くのかなど基本的なことだけであまり良くわかっていなかったのが今回分りやすく説明して貰えてよかった。医薬品の効能を良くするために化合物の色々な部分の構造を少しずつ変えていき、できた化合物の機能の一つずつ調べて言っているという話が印象に残っている。研究の過程はとても道のりが長いと言うのがよくわかった。授業で習った単語も話の中でたくさん登場していてさらに理解が深まったような気がした。まだまだ薬について分からないことがたくさんあるというのが分かったのが今回のような機会がまたあれば行きたい。</p>
<p>自分の将来関わるかもしれない分野の話に興味をもって聞いた。これからも先輩の話をきける機会を多く設けてほしい。</p>
<p>殆どの講演者が化学的な視点が大事だと言っていた。 現在自分はあまり化学に対して興味が無いが、これからの意識を変えて勉強に励みたいと思う。</p>
<p>まだまだ耳慣れない言葉が多くあったが、今後の進路決定への参考として興味深い話をいくつも聞いて有意義な時間になったと思う。個人的には、辻下先生の蛋白質の立体構造に基づくドラッグデザインというテーマの話がかなりおもしろかった。自分の中では思いもなかった技術がいくつも紹介されて理解が追いつかなかった面もあったが、手探りではなく論理的な化合物の発見および創薬ができるということがかなり興味深く自分でも詳しく調べてみたいと思った。</p>
<p>多少分からないところもあったが、非常にためになる合に用だった。創薬の興味を引き立てられるには適した講義を開くことができ、とても良い時間であった。これからも、このような機会があればいいと思うし、増やして言って欲しい。内容が難しいせいかもしれないが、1年生に参加を強制させ聞かせることは賛成である。</p>
<p>バーチャルスクリーニングについてはとても興味がひかれるものがあり、創薬について少し学びたいと思う。</p>
<p>進路選択において大変参考になった。今後もこのような機会があれば積極的に参加して将来について考えたいと思う。</p>
<p>今まで知らなかった創薬研究のプロセスをくわしく知ることができた。 化学の凄さを実感して今後それを学んでいくのが楽しみになった。</p>
<p>異なる会社の人たちの話を聞いてそれぞれの会社でどのような取り組みをしているのか、してきたのか分りやすく説明してもらって非常に有意義な時間になったと思う。自分は、6年制志望だがこのように企業が講師を招いて行う講演会を今後とも開催してほしいと思う。また、創薬研究についての関心を深める意味でもよいと思われる。</p>
<p>創薬についての講演会は何度も聞いたが、今回は今までの中で一番難しかった。 企業での創薬についてどういうことをやっているか説明してもらい、興味深かった。</p>

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)

# 薬の創製とプロセス開発、 事例を交えて

---

平成 25 年 10 月 18 日 (金)

講師：高橋 和彦 先生

大日本住友製薬株式会社 技術研究本部

プロセス化学研究所 所長

---



医薬品化学2 講義

# 薬の創製とプロセス開発、 事例を交えて

高橋 和彦 先生

大日本住友製薬（株）技術研究本部  
プロセス化学研究所・所長

日時：平成25年10月18日（金）13:30～15:45

場所：徳島大学薬学部 第一講義室

- \* 履修登録者以外の方も聴講可能です。興味のある方はぜひご参加ください。
- \* 医薬品化学2を受講している学生には後日、レポートを提出していただきます。
- \* 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”の一環として行います。

連絡先：中尾允泰、古川和寛

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)

# 遺伝子治療薬・核酸医薬の 開発の現状と今後の展望

---

平成 25 年 11 月 27 日 (水)

講師：櫻井 文教 先生

大阪大学大学院薬学研究科

分子生物学分野 准教授

---

# 特別講演会のお知らせ

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

講師： 櫻井 文教 先生

大阪大学大学院薬学研究科  
分子生物学分野 准教授

演題：「遺伝子治療薬・核酸医薬の開発  
の現状と今後の展望」

日時： 平成25年11月27日(水)

18:15~19:45

場所： 薬学部3階 第2講義室

1990年に世界最初の遺伝子治療臨床研究が行われてから20年以上が経過した。その間、数多くの遺伝子治療臨床研究が実施されたものの、期待されたほどの成果が得られたものはわずかであった。しかし、地道な基礎研究の積み重ねの結果、昨年、先進国で初めて遺伝子治療薬が承認された。また核酸医薬についても、本年、初めての全身投与型核酸医薬が米国にて承認された。本講義では、着実に進歩を続けている遺伝子治療薬・核酸医薬の開発の現状と今後の課題・展望について紹介したい。

※本講演会は創薬研究実践特論及び薬剤動態制御学特論を兼ねます

【連絡先・問い合わせ】 製剤設計薬学分野 斎藤 博幸 (内線 6270)

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)

# 先制医薬学における 核酸の非二重らせん 構造の役割

---

平成 25 年 11 月 28 日 (木)

講師：杉本 直己 先生

甲南大学 先端生命工学研究所 所長

---

# 特別講演会のお知らせ

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

講師：杉本 直己 先生  
甲南大学先端生命工学研究所 所長

演題：先制医薬学における核酸の非二重らせん構造の  
役割

日時：平成25年11月28日(木)  
11:15~12:00

場所：大塚講堂 大ホール

要旨:核酸(DNAやRNA)が二重らせん構造を形成することが発見されて、60年が経った。最近では、核酸は二重らせん構造以外にも、多様な構造(例えば、三重らせん構造や四重鎖構造)を形成することが見出されている。我々はこれまでに、*in vitro*で生体環境に近い系を構築するため、溶質の分子濃度が非常に高い環境(分子クラウディング)での生命分子の挙動について検討し、核酸分子の高次構造に与える水の活量や金属カチオンの濃度の影響について研究してきた。その結果、分子クラウディングの環境では、一般的にワトソン-クリック塩基対は不安定化し、逆にフーグスティーン塩基対は安定化することが明らかになりつつある。つまり、細胞内環境または細胞内類似環境では、ワトソン-クリック塩基対だけでなく、フーグスティーン塩基対からなる核酸構造(triplexやG-quadruplexなど)も十分に安定であることが示された<sup>1)</sup>。本講演では、これらの非標準構造が転写や翻訳に及ぼす重要な影響を紹介し、先制医薬学における新たな研究分野を展望する。

※ 本講演は「第23回アンチセンスシンポジウム」の招待講演ですが、「創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業」の一環として本学部の教官、大学院生・学部生のご来聴も歓迎します。

## 【連絡先】

生物有機化学研究室 古川和寛・南川典昭

TEL&FAX: 088-633-9539 (ex 9539)

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)

# エクソソームによる **non-coding RNA** トラン スファアーとがん転移

---

平成 25 年 11 月 29 日 (金)

講師：落合 孝広 先生

国立がん研究所センター 研究所  
分子細胞治療研究分野 分野長

---

# 特別講演会のお知らせ

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

講師：落谷 孝広 先生  
国立がん研究センター 研究所  
分子細胞治療研究分野 分野長

演題：エクソソームによる non-coding RNA トランス  
ファーとがん転移

日時：平成 25 年 11 月 29 日 (金)  
10:45 ~ 11:30

場所：大塚講堂 大ホール

要旨：分泌型 microRNA の生物学的意義が論じられるようになったきっかけは、2007 年にスウェーデン人のグループによってもたらされた細胞小胞顆粒(exosome:エクソソームを中心とする extracellular vesicles)中の microRNA の発見である。これを契機に、エクソソームを介した細胞間 microRNA 移送による未知の情報伝達機構の存在が明らかになり、胞外に放出される分泌型 microRNA やナノサイズのエクソソームそのものの生物学的意義の解明に対する挑戦が世界中で活発化した。

がんの場合、がん細胞は単独で存在するのではなく、周囲の様々な細胞やマトリックスと相互作用をしながら集団として成長する。こうした生体局所の微小環境にがん細胞が適応するため、直接的な細胞間相互作用や、パラクライン的なタンパク質の放出のみならず、エクソソームに内包させた特定の機能を有する microRNA を、例えば、浸潤転移に必要な周囲の血管内皮やリンパ管細胞に付与する事で、がん細胞自身の立場を有利に導くようなシムテムが構築されている。実際に、血管新生を促進するような microRNA や抗腫瘍に働く免疫細胞を抑制する microRNA などがエクソソームに存在する事が証明されている。さらに、分泌型 microRNA は、血液や尿、唾液などの体液に見つかるため、従来の針生検に比較して、非侵襲的かつ危険性も少ない liquid biopsy を実現するための最有力候補のアイテムとして浮かびあがってきている。本講演では、こうしたエクソソームやエクソソームが介在する microRNA による疾患のマイクロマネージメントの実態や新しい診断応用の可能性について概説するとともに、エクソソームによる non-codingRNA デリバリーによる治療戦略についても言及する。

※ 本講演は「第 23 回アンチセンスシンポジウム」の招待講演ですが、「創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業」の一環として本学部の教官、大学院生・学部生のご来聴も歓迎します。

## 【連絡先】

生物有機化学研究室 古川和寛・南川典昭

TEL&FAX : 088-633-9539 (ex 9539)

センター講演会

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

# シクロプロパンの構造特性に基づく空間探索を鍵とする分子設計

—生物活性ペプチドの非ペプチド化を目指して—

---

平成 25 年 12 月 12 日 (木)

**講師：周東 智 先生**

**北海道大学大学院薬学研究院 教授**

---



# センター講演会のお知らせ

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

講師：周東 智 先生  
北海道大学大学院薬学研究院・教授

演題： シクロプロパンの構造特性に基づく  
空間探索を鍵とする分子設計  
—生物活性ペプチドの非ペプチド化を目指して—

日時：平成25年12月12日（木）  
16：00～17：30

場所：徳島大学薬学部第一講義室

要旨：昨今、タンパク質の結晶構造に基づく創薬(SBDD)が急速に進歩している。しかし、実際の創薬においては標的タンパク質の結晶構造は不明な場合は多く、さらに結晶構造が既知であってもそのリガンド結合による誘導適合は予測できない。このような現状に鑑み、SBDD と相補的な有機化学的な方法論に基づく、効率的“空間探索”を鍵概念とする創薬化学研究に取り組んでいる。本講演ではその具体例として、生理活性ペプチドをリードとした、シクロプロパンの構造特性を活用する三次元的多様性を備えた一連の配座制限誘導体の設計、合成、活性評価による“空間探索”とリガンド活性配座の同定、高活性非ペプチドリガンドの創出研究を紹介する。

※ 教官、大学院生・学部生の多数のご来聴を歓迎します。

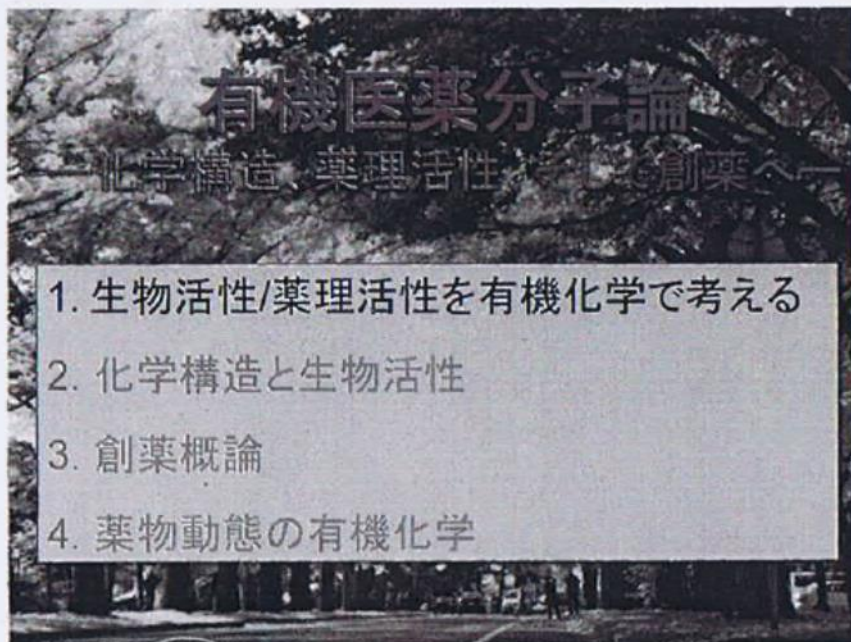
※ 兼：創薬研究実践特論（博士後期課程、南川担当分）

※ 兼：医薬品創製資源学特論（博士前期課程、南川担当分）

※ 兼：創製薬学2（3年生）

## 【連絡先】

生物有機化学研究室 南川典昭  
TEL&FAX：088-633-7288 (ex 6320)



薬(化学物質)が  
どうして生体を制御できるか？

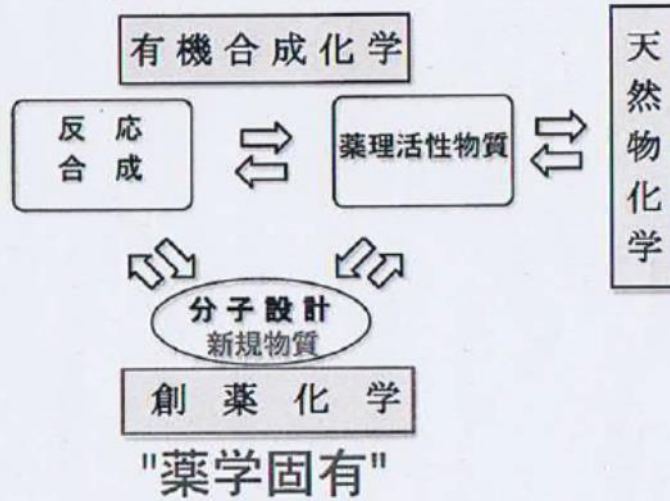


生体は脳により制御された  
化学反応系



化学反応系の異常(病気)は  
化学物質で修正可能

## 薬学の有機化学



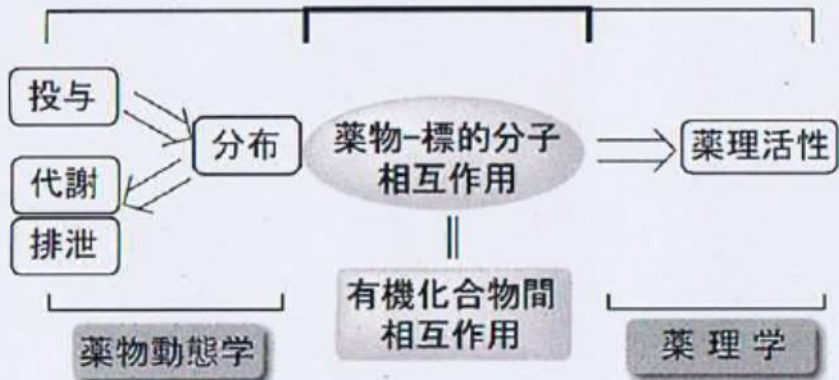
## 創薬化学

分子設計  
ドラッグデザイン

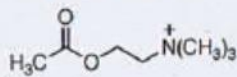
“薬学固有の複合化学”

生体の機能を知る(生物化学)  
薬が何故効くか(薬理学)  
どんな化学構造が適当か(ドラッグデザイン)  
どうやって合成するか(有機合成化学)

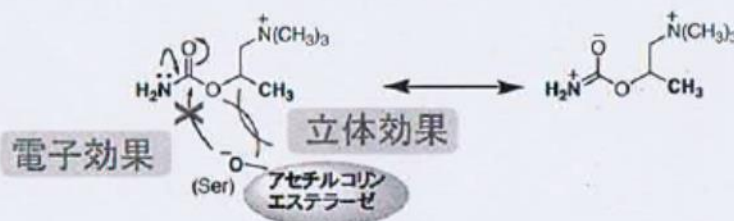
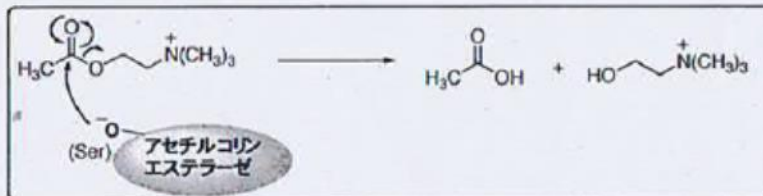
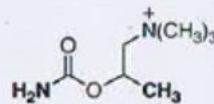
# 創薬化学



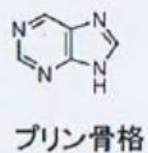
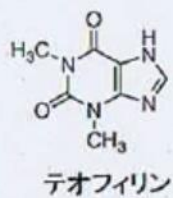
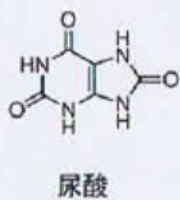
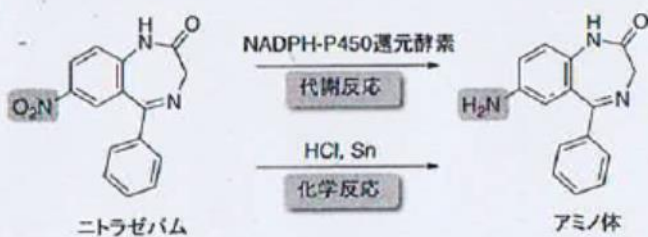
アセチルコリン



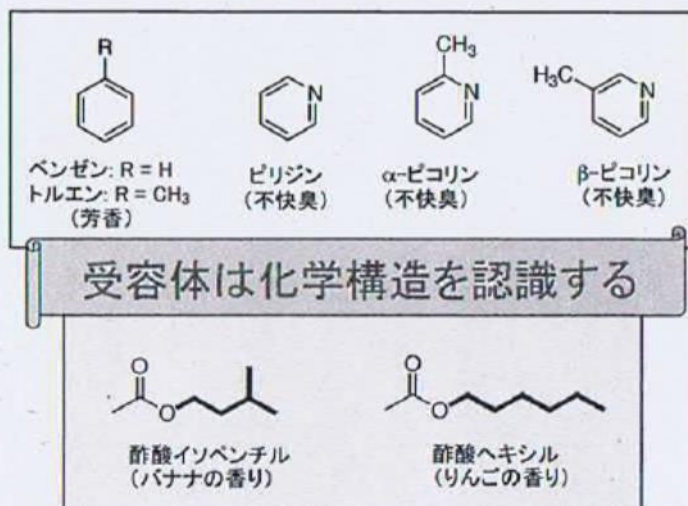
ベタネコール



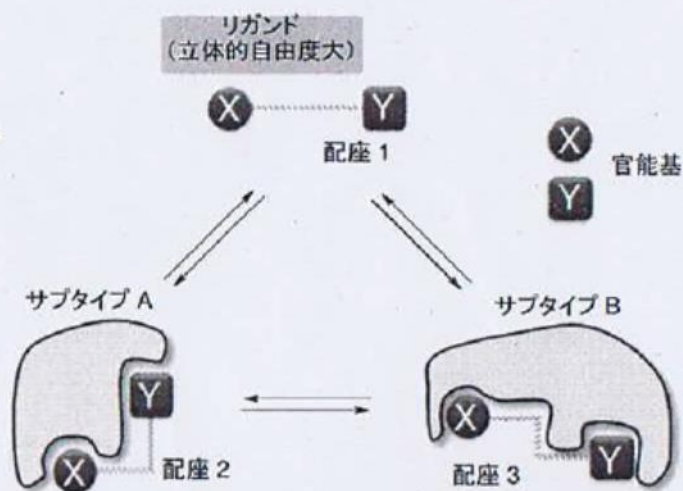
## 薬物代謝と有機化学



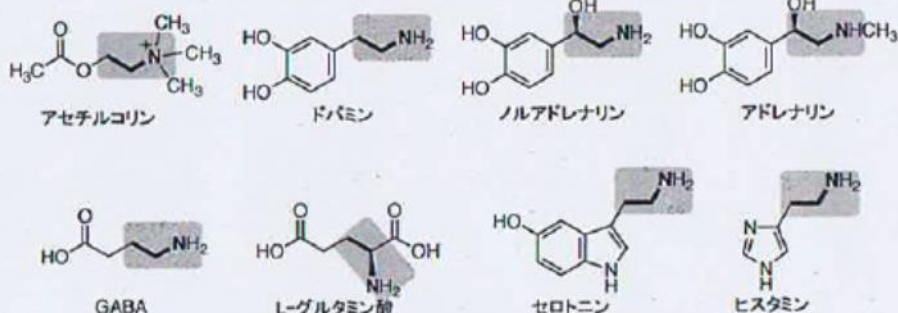
## 嗅覚と化学構造



## 柔軟な構造に基づく複数のサブタイプへの結合



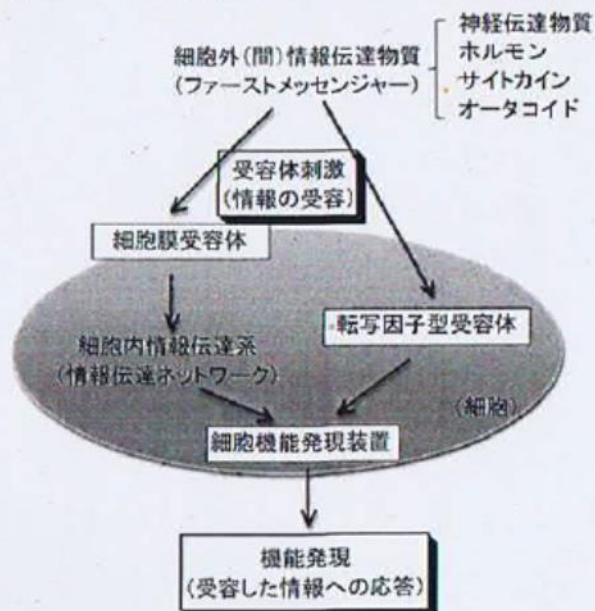
## 神経伝達物質の構造



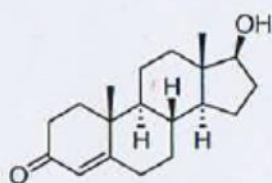
"C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)-N" 共通構造

恒常性維持"日常"を担う  
一つの伝達物質が多くの役割

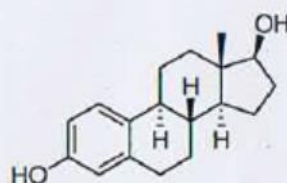
## 受容体への情報伝達に基づく細胞機能発現



## 剛直な性ホルモンの構造



テストステロン  
(男性ホルモン)



エストラジオール  
(女性ホルモン)

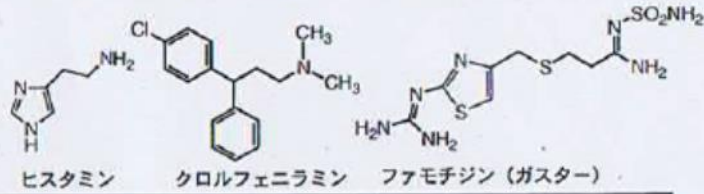
生命の最重要イベント”生殖”を担う  
役割は一つ

—生物活性/薬理活性を有機化学で考える—

生物活性/薬理活性は  
化学構造で決定する



## ヒスタミン受容体への作用と薬理活性

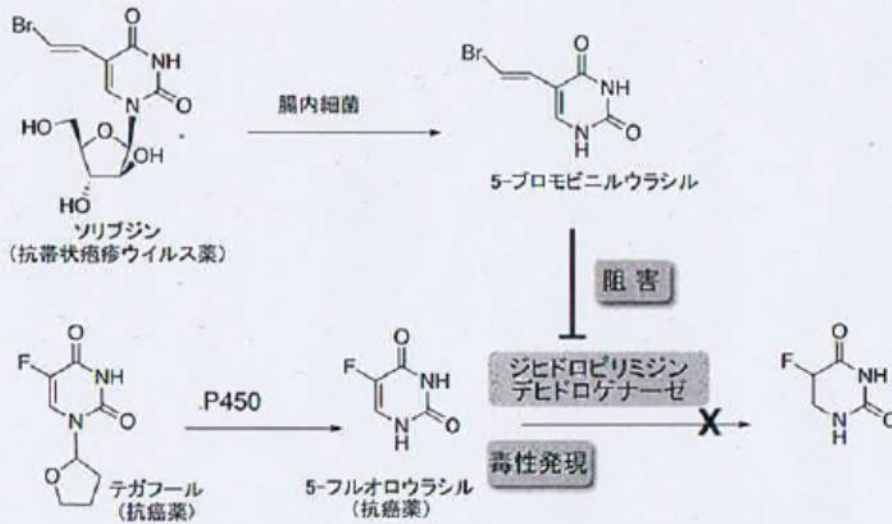


H <sub>1</sub> 受容体	活性化	抑制 (抗アレルギー)	作用せず
H <sub>2</sub> 受容体	活性化	作用せず	抑制 (抗潰瘍)
H <sub>3</sub> 受容体	活性化	作用せず	作用せず

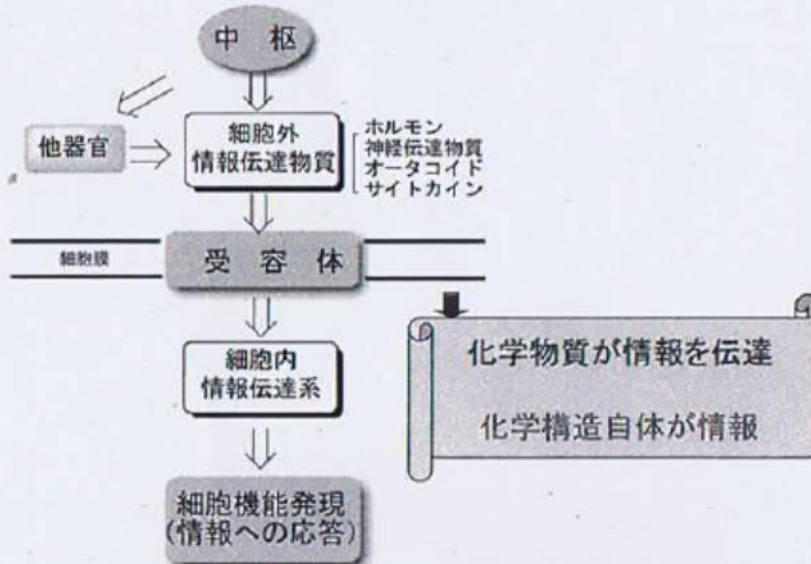
ある受容体 (標的分子) への選択的結合

薬理活性は化学構造で決まる

陽・陰イオン性  
 脂溶性  
 分子の形  
 水素結合 等

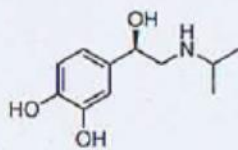


### 情報伝達と細胞機能発現 — 恒常性維持機構 —



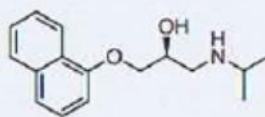


なぜアゴニスト？



イソプレナリン

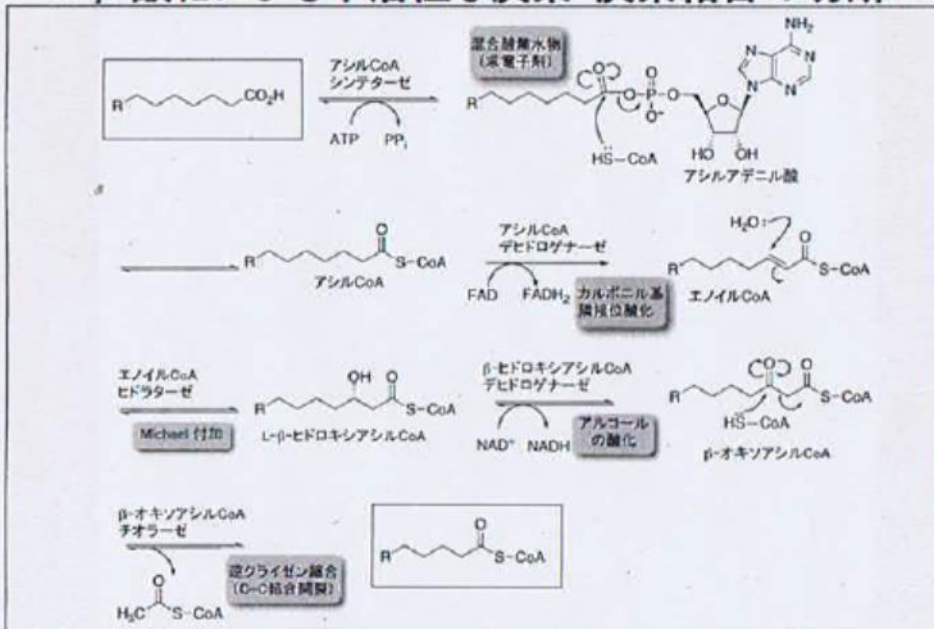
なぜアンタゴニスト？



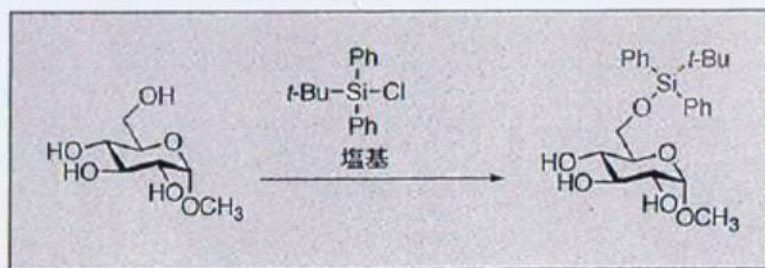
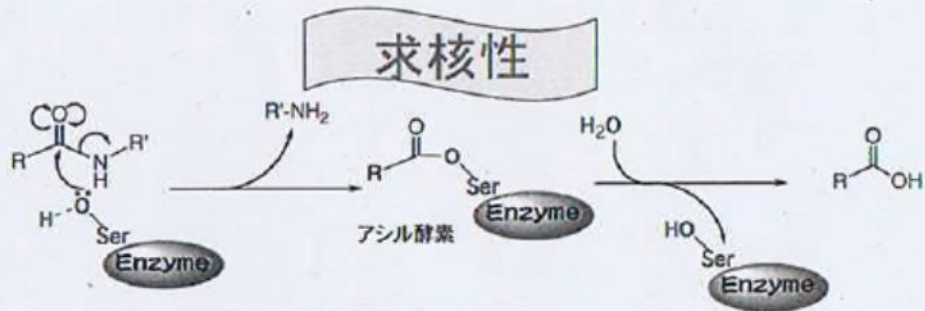
プロプラノロール

—生物活性/薬理活性を有機化学で考える—  
1. 酵素反応の有機化学

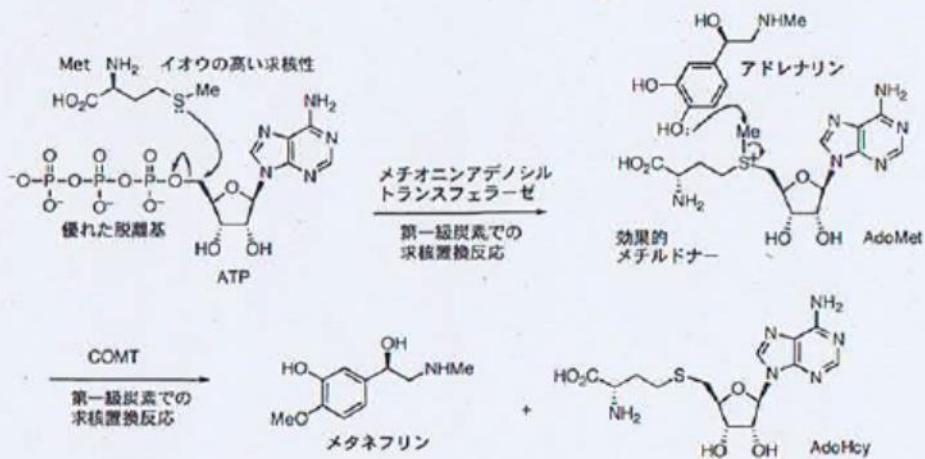
$\beta$ 酸化による不活性な炭素-炭素結合の切断



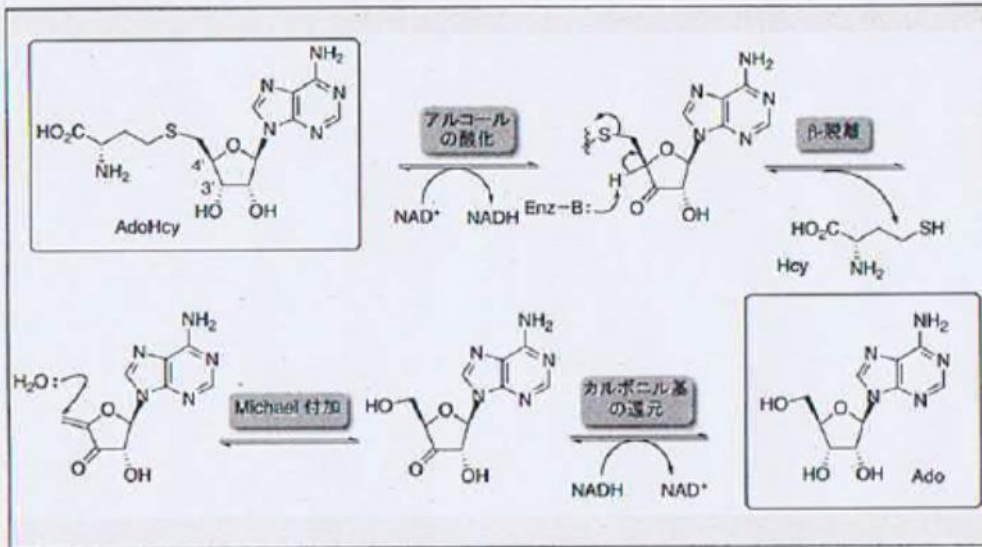
## セリンプロテアーゼ: 何故セリンなのか?



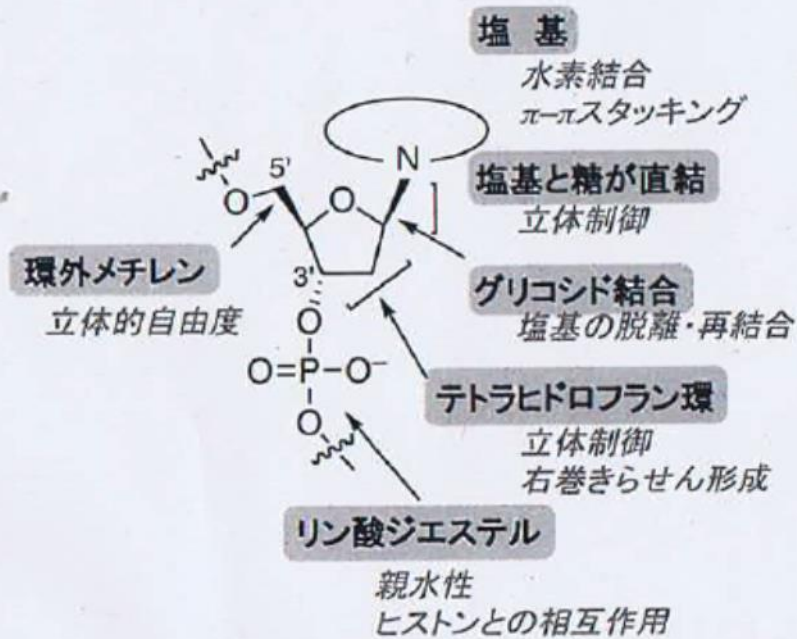
## カテコールアミンのCOMTによるメチル化反応 —AdoMetは優れた求電子的メチルドナーである—



AdoHcyヒドロラーゼによるAdoHcy加水分解  
 —不活性化炭素—イオウ結合の切断—



ヌクレオチドの部分構造と機能



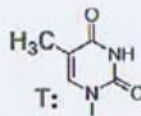
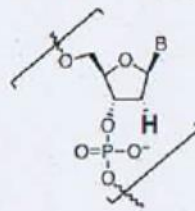
—生物活性/薬理活性を有機化学で考える—

1. 酵素反応の有機化学

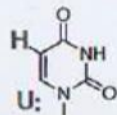
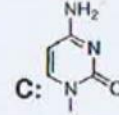
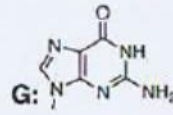
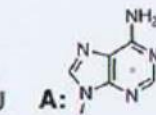
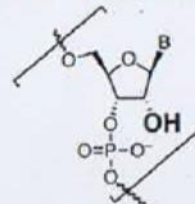
2. DNAとRNAの構造と機能

DNAとRNA構造上の違いと機能

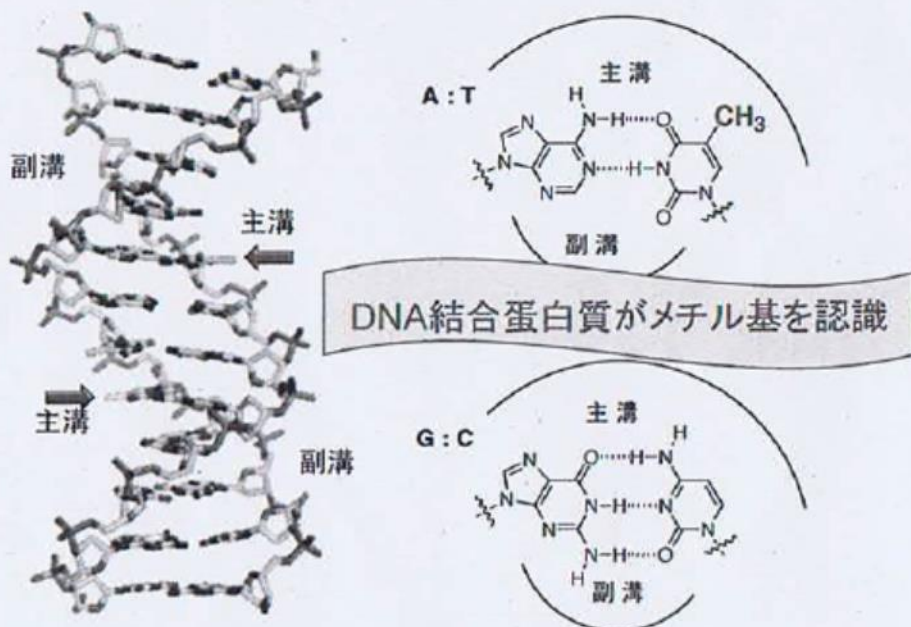
DNA: B = A, G, C, T



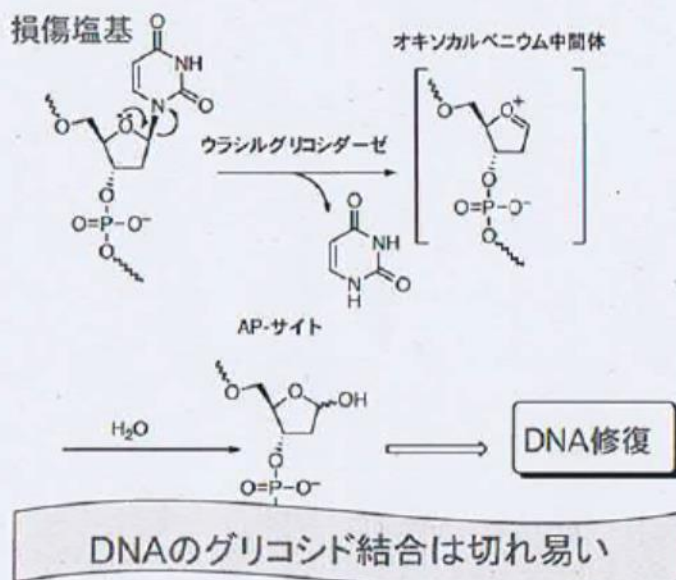
RNA: B = A, G, C, U



### 主溝に突出するチミンの5-メチル基

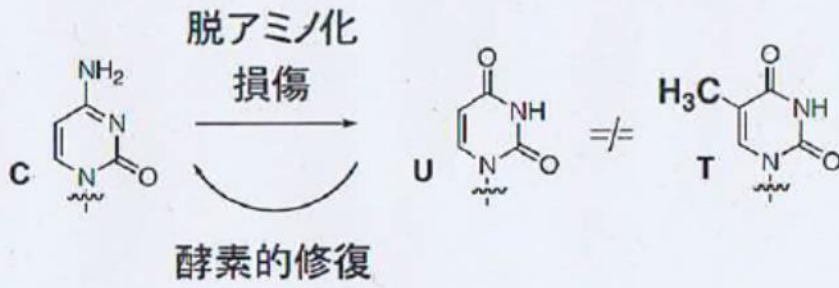


### ウラシルの除去によるDNA修復

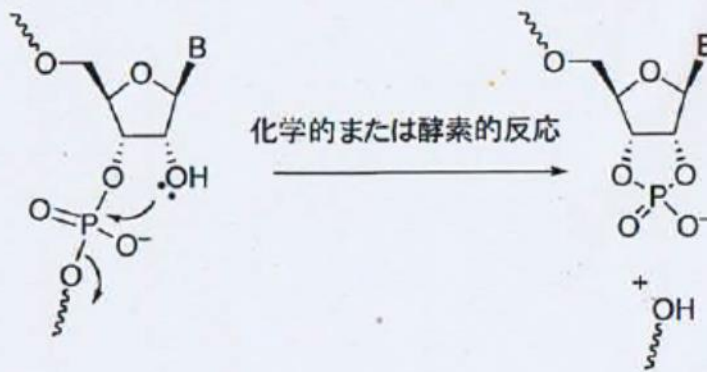




チミンの意義  
 —DNA損傷塩基としてのウラシルとの差別化—

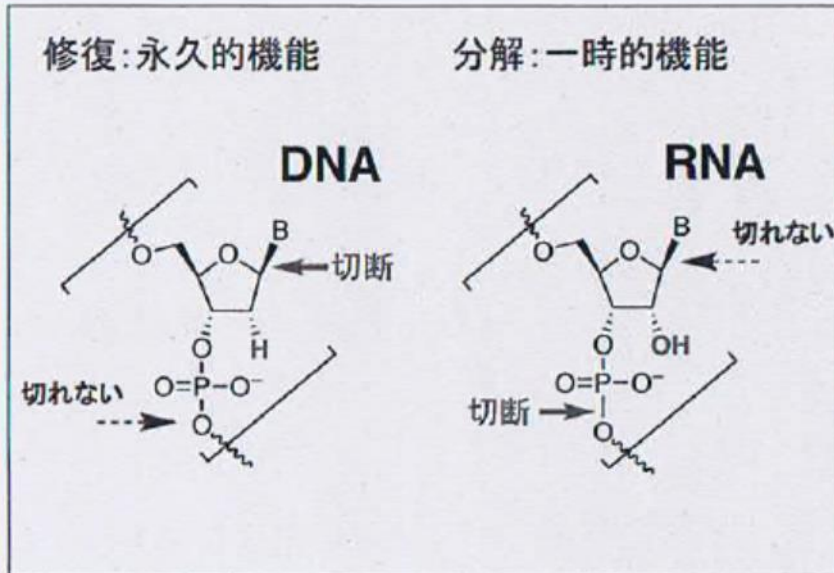


2'-水酸基の求核攻撃を経るRNAの鎖切断

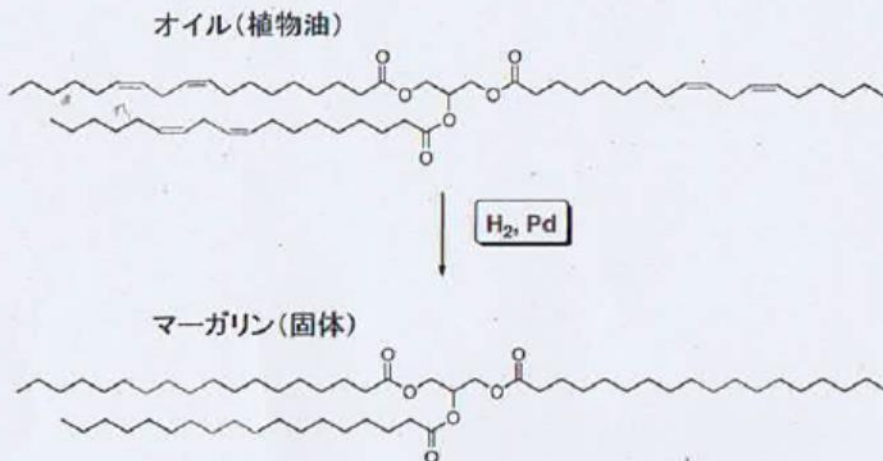


RNAのリン酸バックボーンは切れ易い

## DNAとRNAの鎖切断



## オイルと固体油脂の構造

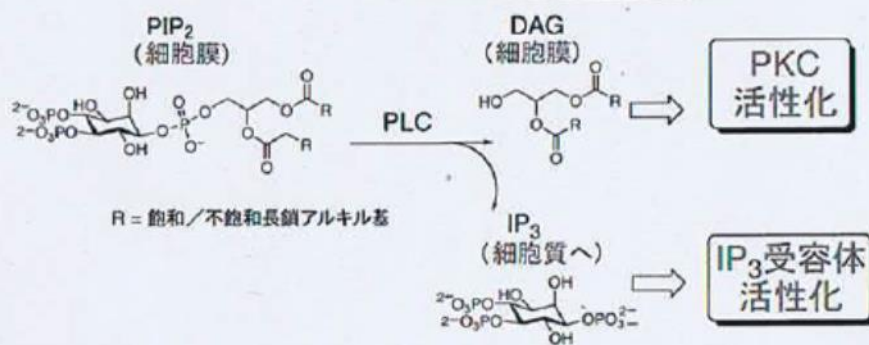


—生物活性/薬理活性を有機化学で考える—

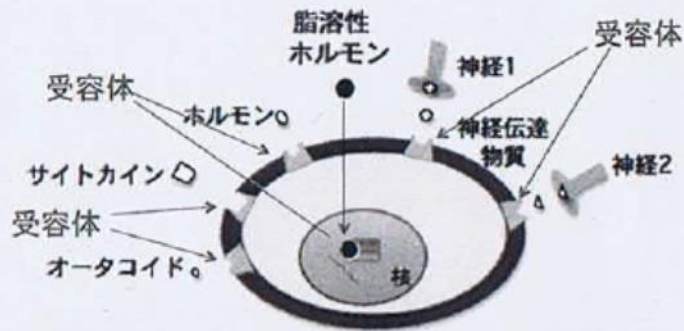
1. 酵素反応の有機化学
2. DNAとRNAの構造と機能
3. 化学構造・物性と情報伝達

セカンドメッセンジャー活性化と細胞内動態

物性が細胞内動態を規程する

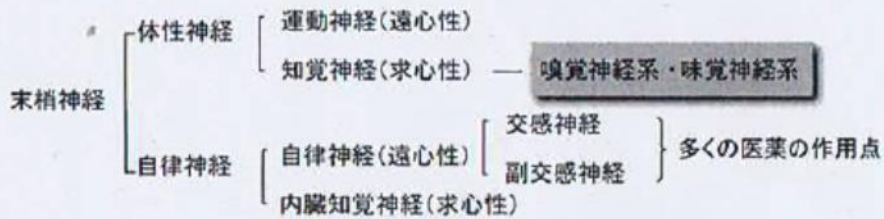


## 受容体を介する細胞への情報伝達

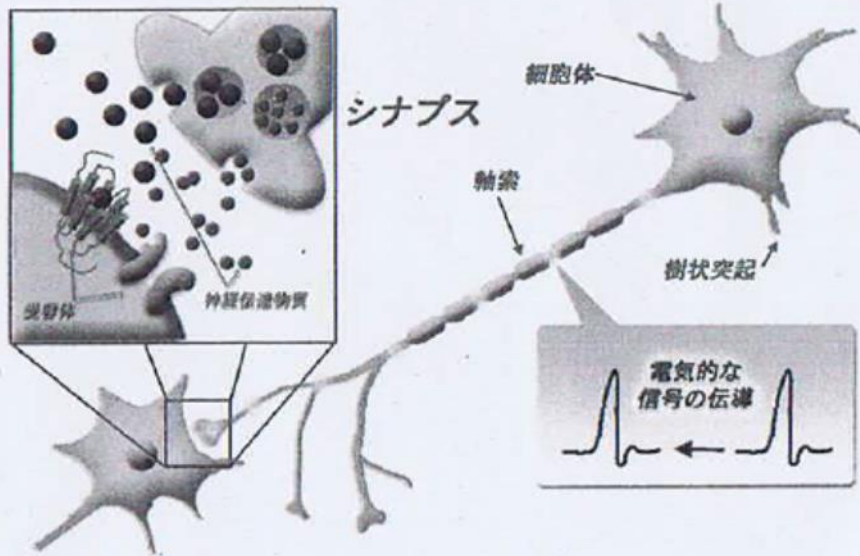


一つの細胞には多種の受容体が存在  
 一つの神経には一種類の神経伝達物質  
 細胞膜受容体には複数のサブタイプが存在

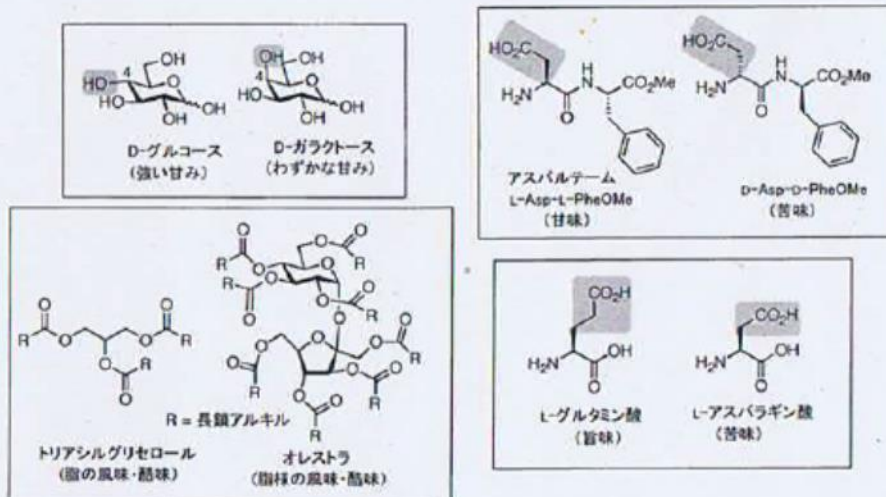
## 求心性と遠心性末梢神経系



## シナプスを介する神経伝達



## 味覚と化学構造



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)

# 若者におくる 薬学研究のすすめ

---

平成 26 年 1 月 10 日 (金)

**講師：玉村 啓和 先生 (東京医科歯科大学 教授)**

**林 良雄 先生 (東京薬科大学 教授)**

**野水 基義 先生 (東京薬科大学 教授)**

---

# 創薬人育成のための創薬実践道場構築事業 特別講演会 「若者におくる薬学研究のすすめ」

東京医科歯科大学 玉村啓和 教授

「**免疫なし 2 億年、“カフトガニ” 生きた化石からの贈り物**」

東京薬科大学 林 良雄 教授

「**薬学部卒、食品会社、製鉄会社経由、大学教員**」

東京薬科大学 野水基義 教授

「**大陸 10 年、太平洋の波高く、北極回りで、目指せニッポン**」

日時 平成 26 年 1 月 10 日(金) 14 時—17 時 30 分

場所 第一講義室

ケミカルバイオロジー分野、医薬品化学分野、細胞生物学分野でご活躍の 3 人の薬学部ご出身の先生方をお招きし、薬学・創薬研究の面白さ、そして現在に至る経緯についてご講義いただく予定です。多数の皆さんのご参加をお待ち致しております。大学院生の皆さんもふるってご参加ください。

連絡先 機能分子合成薬学分野 大高 章

なお、本講義は基礎有機化学 2 を兼ねます。

創薬人育成のための創薬実践道場構築事業  
特別講演会

**「若者における薬学研究のすすめ」**

日時：平成26年1月10日(金) 14:00～17:30

場所：薬学部 第一講義室



東京医科歯科大学 玉村啓和 教授  
「免疫なし2億年、“カブトガニ”生きた化石からの贈り物」



東京薬科大学 林 良雄 教授  
「薬学部卒、食品会社、製鉄会社経由、  
大学教員」



東京薬科大学 野水基義 教授  
「大陸10年、太平洋の波高く、  
北極回りで、目指せニッポン」

ケミカルバイオロジー分野、医薬品化学分野、細胞生物学分野  
でご活躍の3人の薬学部ご出身の先生方をお招きし、薬学・創  
薬研究の面白さ、そして現在に至る経緯についてご講義いた  
たく予定です。多数の皆さんのご参加をお待ち致しております。  
大学院生の皆さんもふるってご参加ください。



【連絡先】

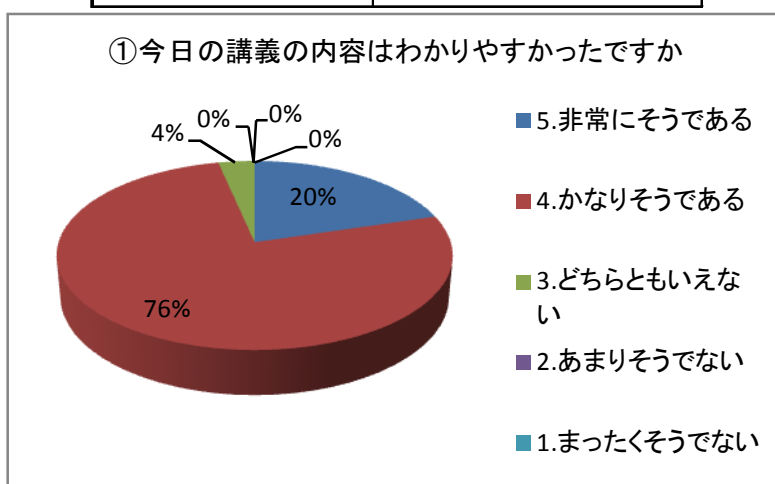
機能分子合成薬学  
大高 章

**※なお、本講義は基礎有機化学2を兼ねます。**

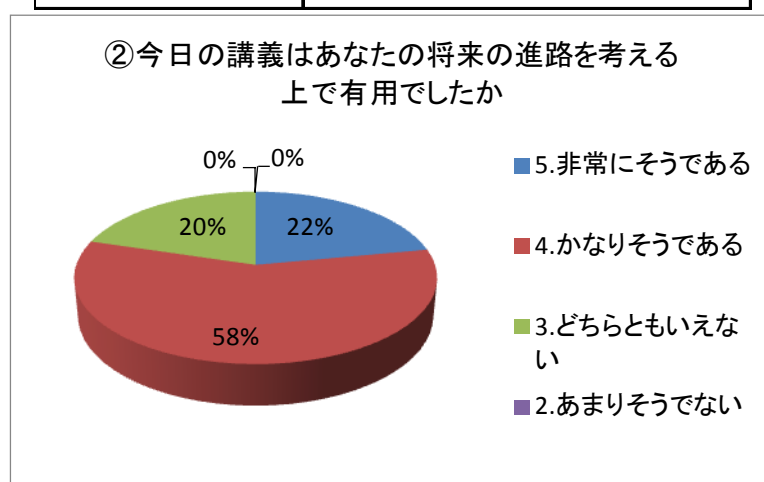


当日参加者：薬学部1回生 59名

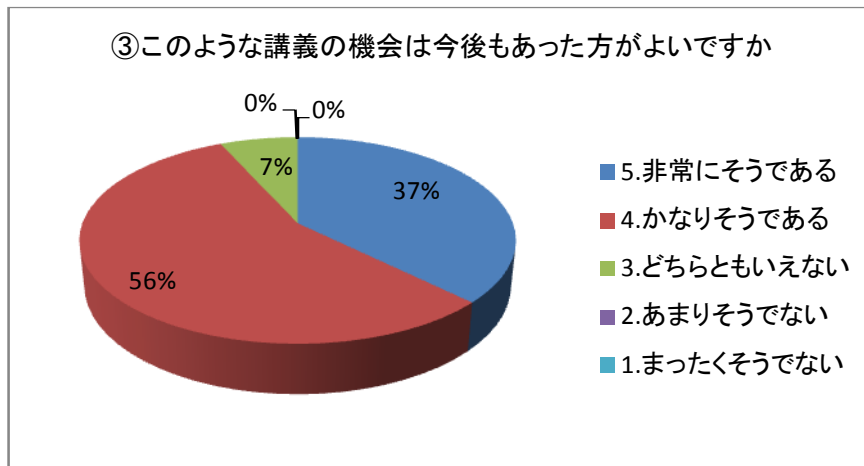
①今日の講義の内容はわかりやすかったですか。	
5.非常にそうである	12
4.かなりそうである	45
3.どちらともいえない	2
2.あまりそうでない	0
1.まったくそうでない	0
無回答	0



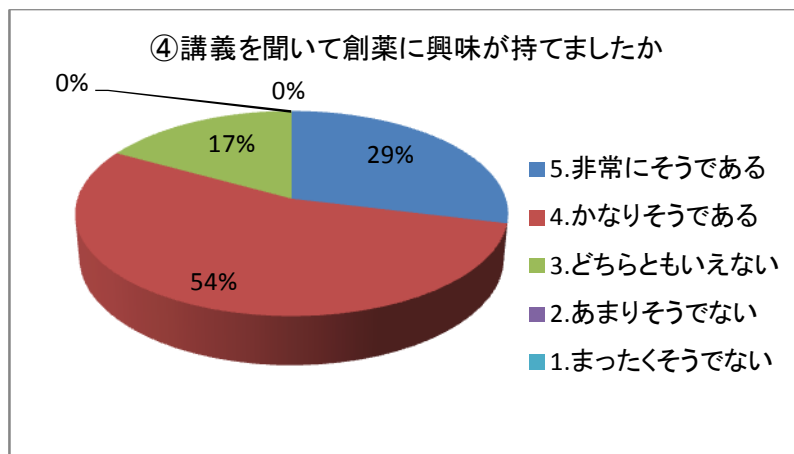
②今日の講義は、あなたの将来の進路を考えるうえで有用でしたか。	
5.非常にそうである	13
4.かなりそうである	34
3.どちらともいえない	12
2.あまりそうでない	0
1.まったくそうでない	0



③このような講義の機会は今後もあった方がよいですか。	
5.非常にそうである	22
4.かなりそうである	33
3.どちらともいえない	4
2.あまりそうでない	0
1.まったくそうでない	0



④講義を聴いて創薬に興味がありましたか。	
5.非常にそうである	17
4.かなりそうである	32
3.どちらともいえない	10
2.あまりそうでない	0
1.まったくそうでない	0



⑤ 今日の講義についてどのような点が興味深かったですか。
筋肉もりもりになるやつが面白かった
新しいものを創る時に逆の発想が大切だということ、化合物を創るのに数個目で完成することもあること。
マイオスタチン阻害の話、アメリカ・カナダ、日本の比較
免疫や抗体もないカプトガニからエイズに効くものが見つかり、カプトガニに目を付けている点に驚いた。次にHIV自身が抗体を持っているのではないかという考え方も凄いと感じた。マイオスタチン阻害ペプチド療法について3か国の国家公務員として働きそれぞれの国の違いを学んだこと。
多くの教授たちが見ず知らずの男性の質問に答え、研究の話を楽しそうに話すということ
野水教授の講義
3人の先生方がどうしてその進路に進んだのか
創薬がどのようにして進められていくのか
アメリカでの公務員の話
研究者としての生き方の幅の広さが面白かった。特に野水教授の話を聞いて世界を見てみたいと思った。
日本、アメリカ、カナダの比較の話
筋肉発達の研究が面白いと思った。その研究が進めば肥満であったり色々な病気を解決できるかもしれないというのはとても興味深い。
筋肉についての話など研究を楽しそうに語る点
ディーン・ハーマー
がんやHIV、筋ジストロフィーといった普段から耳にすることのある病気に対する治療薬の開発の話には興味が湧いた。
ホモの遺伝子
ちょっとしたきっかけで大きな成果が得られる点
どういう経緯で今の職業に就いたのか、どんなことで興味があつてそうなったのか話を聞くことが出来て良かった。
林先生の波乱万丈の人生の話から、自分がこれから先、薬学のどの方面に進むのが良いのか考えさせられた。
どんな思いで創薬に取り組むか、発想にたどりつくか面白く話されていた点

日本でのHIV感染者増加の理由が非常に興味深かった。
一口に創薬と言っても様々なやり方がある点
普通の講演とは違い、人生経験を多く語っていただき今後の人生を考えるにあたって非常に良い材料になった。
ユーモア溢れる講義の中にも、日本と海外との比較や社会で役に立つことなど分かりやすく教えてくださった点
人生には色々あるんだと感じた。
林先生が話していた筋ジストロフィーに対する薬の話
エイズという病の薬としてカプトガニに注目を向けたのは凄いと思った。頭を柔らかくして一見関係のないようなことも試してみたりさまざまな物に目を向けることが大切だと思った。
エイズの話など自分にも関係のある分野の話は面白くて興味深かった。
冬虫夏草について
発送の観点が大切だと思った。
「自分自身で発想してみる」、「夢を持って研究する」、「丸暗記ではなくその上に夢がある」のように各教授ともに「先を見据える」ように考えられているのが興味深かった。
3人の講師の方がそれぞれに自分の今後の人生についての興味深い話をしてくれた。
研究テーマを決める際の発想は素晴らしい。こういう発想ができるようになりたいと思った。また、外国の文化、常識についてまだまだ自分は疎いと感じた。
各先生のそれぞれの人生観が興味深かった。
色々な人生を歩んできた人の話を聞いて人生にもさまざまな生き方があるのだと思った。
林先生のマイオスタチンの話が大変興味深かった。
カプトガニなどの全薬に関係のなさそうなモノが創薬に影響を与えるなどの点がとても興味深かった。
海外の話がたくさん聞けて世界観が広がった気がする。
カプトガニが何億年も生きているのは、自分はその間に化学的な根拠などを見いだせないと思うが、そのようなところから新しい化合物が見つかり薬になることに興味を持った。
海外の研究
海外と日本の文化などの比較
ホモの遺伝子の話など、凄い発想を持った人の話を興味深く聞くことができた。
AIDSの薬の話、ホモの話
カプトガニからHIVを抑える因子を取り出すことが出来たという話

エイズウイルス自体から感染を抑制する因子を発見するなどの発想について 日本とアメリカの違い
抗HIV薬の開発経緯
企業や大学教授の話、外国での生活についての話
大高先生の大学院時代に共に研究していた方々の話を聞くことができて大変面白かった。創薬について興味が増した。
世の中、色々な人に色々な人生があるという語り
マイオスタシンのシグナルを止めることによる筋力の増強やがんの予防について追及していること
何故、勇気研究の道へ進んだのかなど、各々の先生方の経緯を聞くことができて面白かった。
研究職に進むうえでどのようなことが起こって来たのかについて
カプトガニやHIV自体から効果のある者を見つけるという話は面白かった。
林先生の話で、ソリブジン事件に関する内容があった。当時の日本の薬剤師は誰も抗がん剤とソリブジンの構造が酷似していることを危険だと認識していなかったということに驚いた。きちんと有機化学を学ばなければそういったことにも気づけないのだと痛感した。
今までの経歴を踏まえ、変わらずに薬を作りたいという想いを持ち続けているのだと感じた。
アメリカやカナダでの職業上での国柄の違いが面白かった。
玉村先生のカプトガニがエイズに効くものを持っているのではないかと、HIV自身がHIVの感染を抑えるのではないかとという発想は、とても印象に残っている。林先生と野水先生の人生経験の話もとても興味深かった。
自虐的な冗談も織り交ぜた話でそれぞれ非常に面白かった。

<p>⑥今日の講義でどのような点が難しかったですか？ あるいは、あまり興味が持てなかった箇所はどこですか。</p>
<p>重要な点の話がいまいち理解できない。</p>
<p>CXCR4について</p>
<p>研究内容はどれも難しそうだが、興味が持てるよう面白く話をしてくださった。</p>
<p>難しかった点は少なかったが、専門的なことはやはり難しいと思った。</p>
<p>研究の内容は、自分の知識不足でよく分からなかったが、どの話も興味深かった。</p>
<p>カプトガニの具体的な研究内容など</p>
<p>やはり、専門的な話は難しかったがとても興味深かった。</p>
<p>研究の少し詳しいところは難しかったが、全体的に分かりやすく面白かった。</p>
<p>研究内容の紹介に少し知識不足であったことを感じた。</p>
<p>薬の詳しい構造や聞いたことのない専門用語を続けて話をされるといまいち理解できないところがあった。</p>
<p>抗HIV剤の専門的な話が興味深かったものの内容が難しかった。</p>
<p>研究についての話の時は、知らない単語や語句が出てきて難しかった。</p>
<p>玉村先生のカプトガニなどから創薬していく過程の説明が日本語でしてくださったけれど、スライドは英語が多かったので理解が追いつかなかった。</p>
<p>専門的な話が少し難しかった。</p>
<p>自分の興味のある分野がまだないので「面白いと思えるところ」「やりたいと思うこと」が具体的に思い浮かべられなかった。</p>
<p>スケールの大きい話が多かったので実際の研究者の仕事とそれを結びつけるのが難しい。</p>
<p>研究の結果を見ただけでは何が起こっていたかよく分からなかった。</p>
<p>研究内容の詳しい説明のところが難しかった。</p>
<p>先生たちの研究内容の話全体が難しかった。</p>
<p>まだホルモンについて習っていなかったので不明な点があった。</p>
<p>合成経路や感染経路が難しかった。</p>
<p>わりと専門的な分野のところもハイペースで進んでいくので置いてけぼり感が払しょくできなかった。</p>

難しい箇所などはあまりなく、全体的に分かりやすい講演だった。
少し専門的な話になった時には難しかった。
英語のスライド
詳しい研究の話などになると難しかった。
専門的な分野の解説
研究についてだけの話ではなく、人それぞれの価値観などに触れることができた点
ホルモンなどをあまり詳しく知らないのでよく分からない部分があった。
特に難しいところもなく、分かりやすかった。
エイズウイルスの研究についての具体的な内容について
化学構造式や英語がたくさん書いてあるスライドは苦手意識が出た。
カプトガニについて、有機化学についての話が難しいと感じた。
専門的な話は難しかったが、興味を持たない箇所は無かった。
薬についての詳しい解説部分
筋ジストロフィーの話で専門的な用語が多く難しいと感じた。
どの先生も学生が興味を持ち聞きやすいようにと分かりやすい説明で話して下さった。
カプトガニの研究に関する講義内容はなかなか難しかった。
研究内容については、まだわからないことも多く難しいと感じた。
専門用語が理解できないので途中で話の意味が分からなくなってしまった。

⑦本日の講義について感想、意見ををお願いします。

結果を出せるように頑張りたいと思う。

3人とも分かりやすく簡単に話をしてくださったので楽に聞くことが出来、アメリカやカナダなど他国の話も興味深かった。

非情に興味深く、面白かった。

講義してくださった皆さん、とてもユニークな方で聞いていてとても楽しかったし、分かりやすかった。就職するとき、自分で自分の意志で決めるということが大切だと感じた。6年制に行ったとしても有機化学がとても大切だと思い、世界には色んな人がいるのだと思った。

早く自分の手で研究がしたいと思った。

有益な情報を笑いも交えつつ教えてくださったのでとてもためになった。創薬にさらに興味が持てた。

どの先生もとても興味深い話をしてくださってとても面白かった。1年生向けということで専門的な話ばかりではなく先生自身の体験なども聞くことができて良かった。

知識が不足している箇所が多いので資料などを事前に配布してほしい。

今までの講義で一番楽しかった。先生方の人生談はほとんど自分のためになるものだった。研究内容ばかりだと正直今の自分の知識では全く理解できないことが多かったが、今回のようなお話はとても楽しかった。今後はこういう講義が増えるといいと思う。

色々な人の話を聞いてみようと思った。3人の先生方がそれぞれ違った生き方をしているが、3人とも自分にとってとてもためになることを話してくださった。特に、玉村先生の話は発想力の大切さを知った。色々な視点をもって物事に取り組む姿勢を大切にしたい。

これまで聞いたことのある講演会と違い、非常に分かりやすい内容で、途中で話についていけなくなるということがなかった。

小さな発想から大きな研究結果につながったりする研究と言うのはとても面白いのではないかと思った。筋肉の研究や遺伝子の研究、研究者の小さな思いつきで始まる研究に対して今までよりもいい印象を持った。

今後チャレンジを心がけ、セレンディビティーを大切にしていきたいと思う。笑顔を中心に、何事も成果を出して行きたいと思う。今回のような講義は初めてで、とても楽しかった。

創薬も運によるところもあるけれどその運を呼び込み、呼びこんだ運をしっかりつかむために努力をして確りとした実力を身に着けたいと思った。

軽い冗談を交えながらの話で程よい息抜きになり、集中して話を聞くことができた。日本以外でも働いてきた先人たちの話を聞き、日本と外国の違いが分かり将来を考える上での参考になった。



<p>今まで聞いたことがない、また、新しい話を聞くことができて良かった。HIVやホモ、海外の話が面白かった。</p>
<p>薬学と創薬で進路を迷っている自分にはとても影響が大きかった。今回の講義は、前回よりも身近に感じられ、浮ける影響や興味が大きかったと思う。</p>
<p>その人の今までの人生経験を話していただき、勉強のことだけではなく、自分の将来のためにも幅の広がる話で難しかった。</p>
<p>ジョークを挟みながら話を進めてくださったので非常に楽しく講義を受けることが出来た。</p>
<p>創薬に少し興味が持て、大変面白かった。</p>
<p>普通の授業時間と同じタイムスケジュールでやってほしかった。</p>
<p>つながりのある人が続けて講演をすると面白い。</p>
<p>人生において、リストラなどの苦難があったとしても何かしらの道があるのかもしれないと思った。</p>
<p>今までと一味違う講演会で楽しく聞かせていただいた。3名の方の話を聞いて人並みではなく、より上を意識したり、個性を活かしたりすることも重要だと感じた。将来のことは自分にはまだ分からないので自分から夢を掴めるように今の若い時に努力したいと思う。</p>
<p>普段聞くことができない話を聞いて良かった。</p>
<p>今までよく分からなかった創薬について分かることが出来て良かった。今後の進路を見直すいい機会になった。</p>
<p>薬学部を出た後に色々なことを体験された3人の話は非常に興味深く貴重なモノだった。</p>
<p>最先端の話を聞くことができて良かった。</p>
<p>さまざまなことに挑戦して結果を出せる人材になりたい。</p>
<p>意識を高く持ち、結果が出せるように努力していきたいと思う素晴らしい講義だった。</p>

<p>企業や創薬の過程についての話が分かりやすかった。</p>
<p>製薬の知識が少ない自分には将来のためにもとても役にたつものであった。</p>
<p>自分たちのような「まだよく分かっていない生徒」が対象と言うことであまり難しくないように抗議していただけたのでとても興味、関心が湧いた。けれど、高学年となり、より専門的な話を聞く機会が増えた時、しっかりと何かを得られるように学んでいきたいと思った。研究分野に興味の湧くとても貴重な経験になった。</p>
<p>研究者としての心構えなどを学ぶことができた。</p>
<p>自分が将来どのような進路をとるかはわからないが、どちらにせよ、リサーチが必要なことは分かった。今のうちにできることがしておきたい。</p>
<p>大高先生と他の先生との交友関係がとても羨ましかった。</p>
<p>先生方の人生経験等興味深い話が多数あった。今後もこのような講演があれば参加したい</p>
<p>先生方が聴きやすく話をしてくれたのでより興味を持って聞くことができた。</p>
<p>面白い話をしてくださる先生ばかりで楽しかった。</p>
<p>普段とは一風変わった感じの講義で新鮮だった。</p>
<p>日本人には笑いが足りないとおっしゃっていたが、講義ではかなり笑わせていただいた。</p>
<p>自分も研究者になりたいので非常に役に立った。</p>
<p>1年生にも理解しやすい説明であったので非常に楽しかった。将来を考える上で有力な話を聞くことができた。</p>
<p>研究内容の身ではなく、体験談などを交えて話していただき、とても聞きやすく面白いと感じた。</p>

<p>研究としても面白い話を聞くことができ、人生経験としても良い話を聞いたので今後にか      していきたくて強く思った。</p>
<p>将来何をするか、どんな目標を持つかに関して参考になった。</p>
<p>普段聞くことができないような内容の講演で非常に興味が持てた。</p>
<p>研究の話ばかりではなく、留学やこれからの意識した方がよいことなど色々なことが聞けて      面白かった。</p>
<p>さまざまな人生経験を聞くことができて面白かった。</p>
<p>研究内容中心ではなく、我々にとって大事なことを中心に話を展開してくれたので、ずっと      興味を持って聞くことが出来た。もっとこのような機会を作ってほしい。</p>
<p>今までの講義と違い、人生経験のような話も織り交ぜての講義であり、とても有意義な時      間となった。</p>
<p>今回の講義は、理解しやすく創薬に対して関心が高まった。</p>
<p>普段の講義の内容と異なり、それぞれの先生方が有機研究に進んだ経緯を聞いてとても      面白かったし、気軽に聞くことが出来て楽しかった。これまで受けてきた講義の先生方の研      究内容の話も良かったが、私は、このような講義の方が退屈にならずに聞くことができて楽      しいと感じた。</p>
<p>研究を行うにあたり、新たな発想を持つことで今まで知られていなかったことを自分の手で      知ることができるようになるという喜びが魅力的であると改めて感じた。</p>
<p>話術が非常に巧みで、講義に引き込まれて聞き入ってしまった。</p>
<p>玉村先生の話で、カプトガニは31億年前から存在しているのは何かを持っていると考えて      研究し、実際に、持っていたという話があった。そんなに順調に行くことはなかなかないと思      うが、あのように楽しみながら研究することが出来たら素敵だと思った。</p>
<p>関わりの無い3人の先生ではなく、先輩後輩の関係であり研究室における人同士のつなが      りなどから人生を歩んできたその話を聞くことができたのは、とても良い機会になった。4年      制、6年制の話を気にするのではなく、自分が興味を持った研究室にいけるようにこれから      の学習に取り込もうと思った。</p>

自分の将来について考えるいい機会になった。今回の講義を参考に、自分の進路を確りと決めていきたいと思う。

今日の講義は、先生方の何故研究をしようと思ったのか、等経歴の話が多く、これからどのようにして道を進んでいくか考える際、非常に参考になる話だった。玉村先生の研究には、発想と偶然が必要で、また、それを楽しむのが重要だということ、林先生の多くの経験から苦労は金を払ってもしろということ、野水先生の3カ国の比較、現在分かっていることでもまだ先があるのではないかと思うことなど、印象に残ることがたくさん聞けて良かった。このような講義をしていただけて本当に感謝している。

徳島大学には何となく入学し、何となく1年近く過ごしてきたのだが、自分の人生は大きく分岐したんだと改めて考えさせられた。人生のリセットがかかっているという言葉が心に残り、外国にも興味の日を向けることも必要だろうと思った。

特別講演会

(共催:創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

# 次世代分子標的薬の マルチステップ シミュレーション

(疾患プロテオゲノム研究センター)

---

平成 26 年 1 月 10 日 (金)

**講師：児玉 龍彦 先生**

**東京大学 先端科学技術研究センター  
システム生物医学分野 教授**

---

# 次世代分子標的薬の マルチステップシミュレーション

## 児玉 龍彦 先生

東京大学 先端科学技術研究センター  
システム生物医学分野教授  
東京大学 アイソトープ総合センター長

平成26年1月10日[金] 17:00～

大塚記念講堂 2階 小ホール

児玉龍彦先生は、マクロファージに存在するスカベンジャー受容体を発見され、この受容体と動脈硬化の関連について先駆的な研究を行ってこられました。現在は、システム生物医学の見地から、マイクロアレイ解析やChIP-Seq解析から得られた膨大な情報をもとに、癌や生活習慣病の発症機構について研究を進めておられます。さらに最近では、スーパーコンピューターによる分子間相互作用のシミュレーションを駆使し、新たな分子標的薬の開発にも着手されています。本講演会では、児玉先生に最新の研究成果をご講演を頂きます。

問合先: 疾患プロテオゲノム研究センター蛋白質発現分野  
篠原康雄(9145、yshinoha@genome.tokushima-u.ac.jp)

主催: 疾患プロテオゲノム研究センター

共催: 薬学部 (創薬人育成のための創薬実践道場教育 構築事業)

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)

# 創薬研究における医薬 品結晶形評価の重要性

---

平成 26 年 2 月 4 日(火)

講師：川上 亘作 先生

物質・材料研究機構

国際ナノアーキテクトニクス研究拠点

---

# 特別講演会のお知らせ

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

## 創薬研究における医薬品 結晶形評価の重要性

講師：川上 亘作 先生

物質・材料研究機構  
国際ナノアーキテクトニクス研究拠点  
生体機能材料ユニット

日時：平成26年2月4日(火)  
16:30~18:00

場所：薬学部3階 第3講義室

結晶形は医薬品物性に様々な影響を及ぼすため、創薬研究においては常に意識しなければならない。本講演では、医薬品化合物の結晶形の差別化や、物理安定性を判断する手法、物性に与える影響などを詳細に解説する。

【連絡先・問い合わせ】 製剤設計薬学分野 斎藤 博幸

TEL：088-633-7267 (内線 6270)



仮想企業実習

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

# 新しいアルツハイマー 治療薬をつくろう

---

平成 25 年 12 月 11 日(水) – 17(火)

**講師：有本 達 先生**

**旭化成ファーマ株式会社**

**臨床開発センター臨床推進部 副部長**

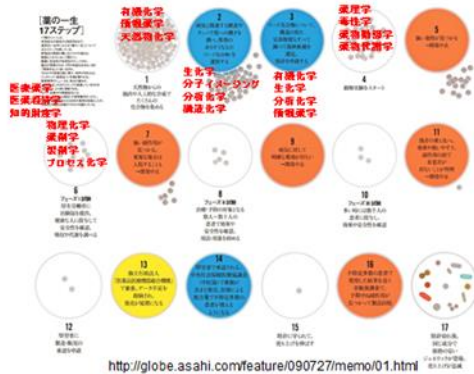
---

平成25年度のテーマ

## 創薬プロジェクト演習 ガイダンス

Dec, 11-17, 2013

## 「新しいアルツハイマー 治療薬をつくろう」



### 演習日程

12/11 (水)	12/13 (金)	12/16 (月)	12/17 (火)
13:00-14:00 ガイダンス 班分け	13:00-13:30 小グループ会議	13:00-15:30 第二回企画会議	14:30-15:30 企画発表会
14:00-15:00 企画会議の ための調査	13:30-15:00 第二回企画会議	15:30-18:00 調査と資料の準備	
	15:00-18:00 調査と資料の 準備		

各班口は、1名ずつ教員がチューターとしてつきます。

医薬品の創出には、専門領域の**スペシャリスト**になる必要もあるが、**幅広い領域を統合的に理解することも重要**。

プロジェクト統括者においては、**全ての医薬品開発プロセスを視野にいれたジェネラリストの資質も重要**となる。

### 創薬プロジェクト演習のねらい

製薬会社で行われる創薬研究(非臨床試験まで)の実際について学習し、**少人数グループ**による**仮想創薬プロジェクトチーム**を組織し、**より売れるための薬を創製するためのロールプレイ**を行う。  
これまでに講義等で得た知識をフル活用し、**自由な発想のもと知恵を絞りSGDを通じて最善の方法を提案**する。

### 演習の方法

各学生は製薬企業の**仮想研究員**となり、既存のアルツハイマー治療薬が有する**潜在的可能性や問題点を整理**したうえで、**よりよい医薬品を創出**することを目指す。小人数で**仮想研究グループ**を組織し、**研究企画**を行うとともに、その企画をふまえて**課題解決のための戦略**を考える。

- ①アルツハイマー治療薬の現状に関する説明を聞く
- ②ネットもしくは文献による調査
- ③SGD形式での2回の仮想研究会議
- ④プレゼンテーション

からこの演習は構成される。

### 演習の方法

- 学生を5グループ(各3~4名)に細分する。
- 履修者は**仮想製薬企業**に相当し、グループは**企業内の研究部局**に相当する。初回の**研究企画会議**にむけ、グループ内で**研究企画**についてSGDを行う。
- チームで**第一回会議**を行い、最適な**研究企画**を採択する。**第二回会議**では、採択した**研究企画**を実現するための**方策**を調査し集約する。
- 最終日は、**創薬戦略の発表会**を行う。

## 参加者(教員)

チューター

- ・猪熊 翼 特任助教 (機能分子合成薬学)
- ・幾尾 真理子 特任助教 (創薬生命工学)
- ・大高 章 教授 (機能分子合成薬学)
- ・伊藤 孝司 教授 (創薬生命工学)
- ・山崎 尚志 准教授 (薬物治療学)
- ・古川 和寛 助教 (生物有機化学)
- ・中尾 允泰 助教 (分子創薬化学)
- ・長尾 耕治郎 助教 (製剤設計薬学)

コメンテーター

- ・有本 達 旭化成ファーマ株式会社 臨床開発センター  
臨床推進部 副部長

## メガファーマの現状

1. 少数のBlockbusterに依存し、特許期限がせまっている→新薬の上市、開発が喫緊の課題。
2. 有望なpipelineの欠如。
3. 臨床開発費の増大。
4. Common diseaseの薬剤の満足度が高く、難病がターゲット・・・研究・開発のハードルが高い。



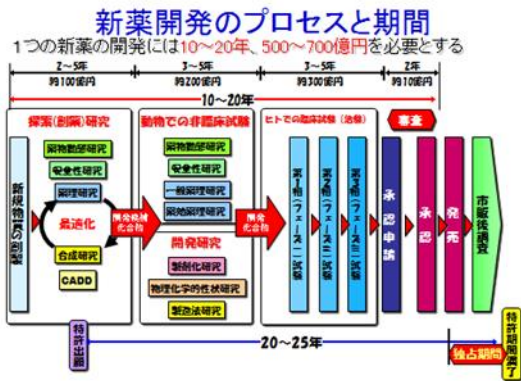
M&A、付加価値の最大化、Genericの販売

## 新薬プロジェクトの立ち上げ

- ・自社基盤研究
- ・文献
- ・他社開発情報

メガファーマでは毎年2~3個の新薬を上市することが必要とされている・・・50以上の新規プロジェクトを立ち上げることが必要

## 創薬の流れ



## 薬のカテゴリー

### First in class:

- ・新規メカニズムで効力、副作用で差別化する。
- ・Blockbusterを狙えるが成功確率が低く膨大な開発費が必要。基盤研究が必須。

### Follow-on drug (me too):

- ・すでに販売もしくは開発中で、効力、副作用、利便性で明確に差別化しBest in classを目指す。

### Generic:

- ・特許切れ薬剤の製造・販売
- ・基本的には生物学的同等性で承認されるため開発費が安くつく。

## 医薬品開発の成功率

段階	化合物数	次の段階に移行できた確率	累積成功率
合成(抽出)化合物数	652,336		
		↓	
非臨床試験開始決定数	203	1/3,213	1/3,213
		↓	
臨床試験開始数	75	1/2.71	1/8,698
		↓	
承認申請(自社)	26	1/2.88	1/25,090
		↓	
承認取得(自社)	21	1/1.24	1/31,064

日本製薬協研究開発委員会メンバー国内企業抜粋(2005-2009年)の例

資料: 日本製薬工業協会 DATA BOOK 2011

## テーマ提案

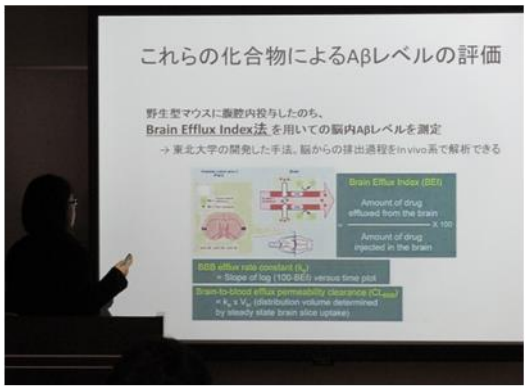
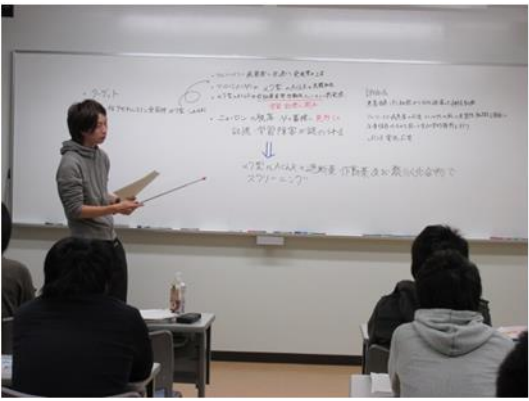
1. TPP(Target product profile): 適応疾患、薬効、副作用、利便性などの差別化点(特徴)
2. TRP(Target research profile): 研究方法  
その薬をどのようにして作るか?  
薬効をどう評価するか?(非臨床・臨床)  
外挿性、Biomarkerの有無
3. Product Evaluation(PE)  
Unmet needsの改善度、市場規模  
開発コスト、成功確率

## 候補化合物のプロセス

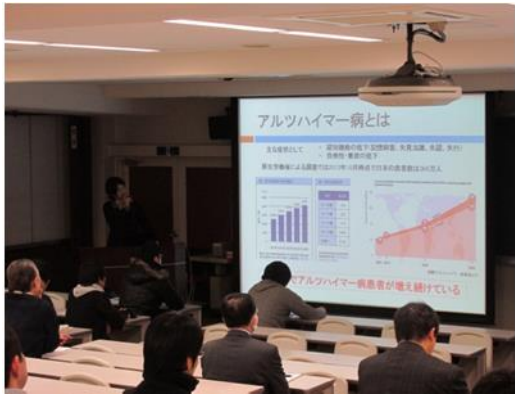
- Stage 0 企画と評価系の構築
- Stage 1 Seed/Lead化合物の探索
- Stage 2 化合物の最適化
- Stage 3 薬効精査、毒性
- Stage 4 GLP毒性・ADME

## ガントチャート





学生たちによる研究発表会



教職員を交えての研究発表会での意見交換



旭化成ファーマ株式会社 臨床開発センター臨床推進部 副部長 有本 達氏との意見交換

## 最終発表における質問・コメント

アミロイドベータとは何か。

アルツハイマー病において損傷した神経は再生可能なのか。

アミロイドベータの排出機構について説明せよ。

オレオカンタール（今回薬物候補として挙げた化合物）が効果を示す量は摂取可能な量か。

オレオカンタールはアミロイドベータのモノマー、オリゴ、マルチマーいずれも排出可能なのか。

臨床試験・治験対象である認知機能が低下した患者において、臨床研究の同意は得られるのか。

予防における臨床研究や予防医療・保険適用は難しいが、予防に着目することはとても重要でよい。

2つのテーマは独立しているか、併用するのか。

ベクターはどのように投与するのか。

発想としては良いが、オレオカンタールは有効性があるのか。

排出トランスポーターPgpの発現上昇は副作用をもたらすか。

ウイルスベクターAAV9はDDSとして妥当か、実際には難しくないのか。

オレオカンタール代謝産物の構造は何か。

根本的治療を目指すためにアミロイドベータを標的とするべきではないか。

タウタンパク質には注目しないのか。

アミロイドベータ抗体を抹消に投与してもアミロイドベータが減少したとの知見があるが、今回の提案のように血液脳関門を通過させることは必要か。

## アンケート結果

1. 概ね高評価であった。
2. スケジューリングに不満が多く、発表の前に十分な準備期間が必要であるとの回答が多く見られた。
3. 演習実施時期について、講義や実験の忙しい時期とかぶらないよう調整してほしいとの声が多かった。
4. 教室配属後に生じた各自の知識や考え方の差を実感したことを、今回の実習で高く評価した学生が多かった。
5. 参加者を希望者に絞るべきだとの意見があった。



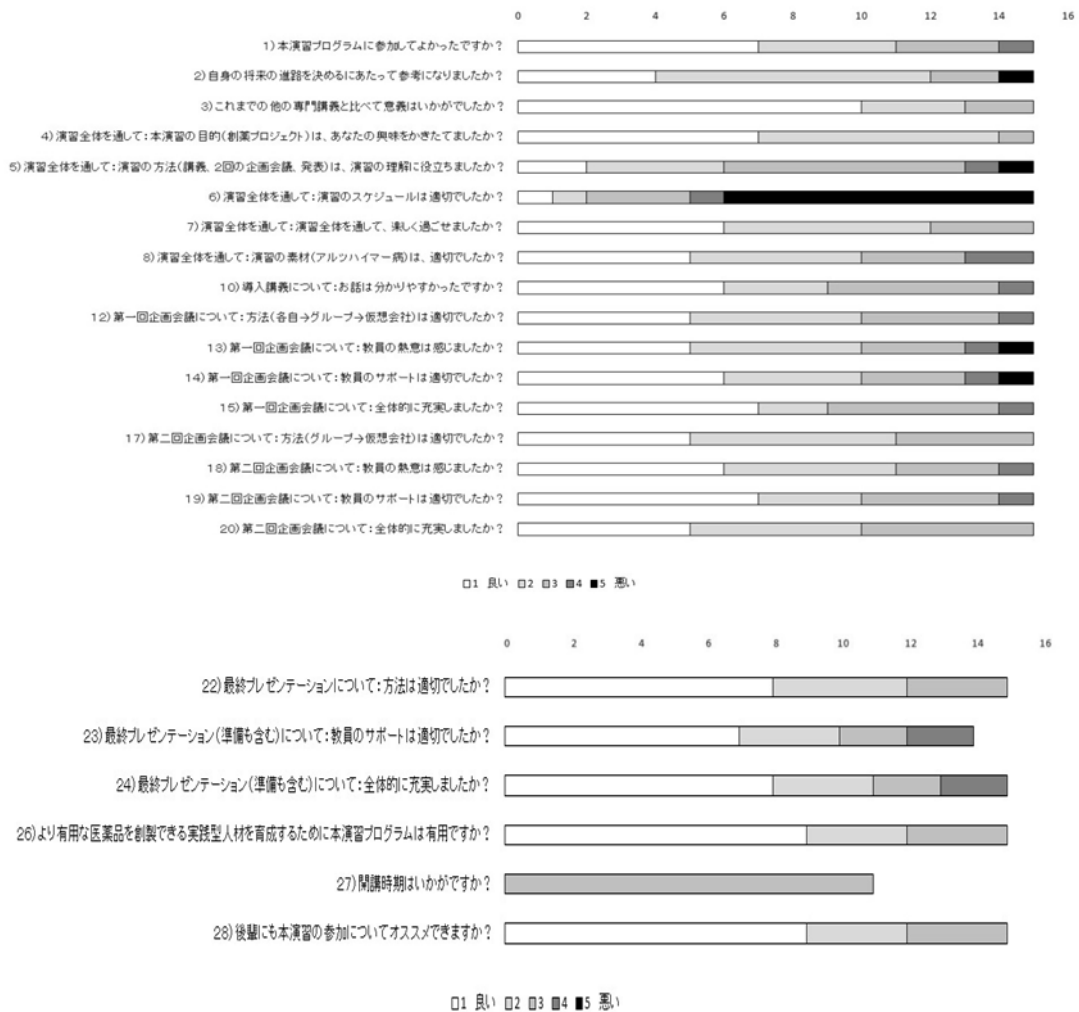


図1 アンケート集計結果

【アンケート自由回答】

1) 本演習プログラムに参加してよかったですか？

是非、後輩にも経験してほしい。

研究室でやらなきゃいけないこととバランスがうまく取れなかった。

2) 自身の将来の進路を決めるにあたって参考になりましたか？

もっと知識つけて深いディスカッションができたならもっと参考になると思う。

3) これまでの他の専門講義と比べて意義はいかがでしたか？

自主的な問題解決という点でとても有意義だと思った。  
主体的に学ぶ事の必要性がよく分かった。  
やる気のある人には良いと思う。

4) 演習全体を通して：本演習の目的（創薬プロジェクト）は、あなたの興味をかきたてましたか？

ちゃんと企業の人に聞いてもらえる点がすごくやる気につながった。

5) 演習全体を通して：演習の方法（講義、2回の企画会議、発表）は、演習の理解に役立ちましたか？

2回目の企画会議は特にそうだが、内容が全体として薄すぎて、理解しづらいところがあったと思う。

企画会議の感覚が短く十分に案をねる時間が足りなかった。演習内容を理解するための時間も何回もやるうちにだんだんわかってきた。

6) 演習全体を通して：演習のスケジュールは適切でしたか？

期間等に関しては改善の余地があると思う。

スケジュールが過密でもう少し時間が欲しかった。

最終プレゼンの前にもう一日あればよかったと思った。

時間が足りないのが、少し残念だった。

時間が詰まり過ぎるのと、実施するタイミングをもう少し早くしてほしい。

7) 演習全体を通して：演習全体を通して、楽しく過ごせましたか？

いろいろ学べて楽しかった。

それぞれの研究室でちゃんとみんな知識をつけているのが分かり、自身のモチベーション上がった。

8) 演習全体を通して：演習の素材（アルツハイマー病）は、適切でしたか？

メカニズムのわからないもので各個人様々なアプローチがあり、色々と自分の中で考えられた。

今日は研究室配属後だったことを考えると、より各研究室の得意分野を活かせるような活かせそうな題材が望ましい

治療の難しい疾患について考えることがとても勉強になった。

解決するには難しすぎる。もっと勉強する時間が欲しかった。

もうちょっと思いつきやすい（調べやすい）素材が良かったと思う。

9) 4－8)の質問において改善の余地がある場合、具体的な提案があればお書きください。

演習の期間としても少しの猶予がほしかった

もう少し長いスパンでやればよい（楽である）と思う。

講義、2回の企画会議、発表に2－3日をあけてもらえると、調べる時間が確保しやすい。

”時期：年末ではなく10月頃一時間の余裕のある時期に 班構成：分野の偏り、単に人が足りない。ちがう分野の人間5人ずつくらいが適切かと。2年生の演習とする場合も5人ほどなら不測の事態による人員のかけが出てても対処可能かと。会議の間隔：各会議の間最低1週間は必要だと思う。

実験等もありなかなかみんなが集まるのが日程的に難しい時があり、また最後の仕上げの時間がすごく短かった。

スケジュールがきつすぎて、色々と情報収集、まとめる時間、グループ内での打ち合わせの時間があまり取れなかったので、スケジュールをもう少し余裕を持たせたほうが良いと思う。

ターゲットが脳であるため血液脳関門を通過させることが議論の的となった。しかし、それだけで演習一日分使っても解決できるかわからない問題であるため、素材としては改善の余地があると思う。とにかく時間がないことが辛かった。

時間が足りず無理なスケジュールだったのでもう少し余裕がほしい。

最後の発表の前にせめて3日は欲しい。



今回全体から2班に分かれて第2回の会議を行ったが人数増加による一人当たりの負担減、分野の違う人間が集まったことによる議論の活発化など、良かった。

自由な発言をし易い環境だったのがよかったと思う。

もっと時間があるときに、アドバイスが欲しかった。

なるべく発表者は1人に絞るべきだと思った。

25) 最終プレゼンテーション(準備も含む)について: よかった点や改善すべき点があればコメントください。

夜遅くまでやらずとも良いくらいの進行具合、到達度をもって作成したかった。あと、スライドの話の流れをある程度班員が理解できていたほうが良かったと思う。

最終プレゼンまでの準備期間が1日と短いので、もう少し長くして資料などを集める時間を確保する必要がある。

チューターの先生方ありがとうございました。幾尾先生、猪熊先生夜遅くまでスライドチェックがとてもありがたかった。

先生方から適切な質問があったのでとてもまとまった発表になったと思う。

第2回企画会議から、発表までの期間が短いため、会議で教員方からご指摘いただいたことにこたえきれなかったと思う。長い時間かけて、ダラダラといくよりは、短い期間でした方が良いでしょうが、発表する準備には時間を設けた方が良いと思う。

みんなが協力して、一つのもを作り上げられたことは楽しかった。

あまりにも準備に時間足りないことが問題だった

27) 開講時期はいかがですか?

夏休み等の時間の取れる期間に開講したらいいのではないかと考えた

10月頃の研究室へ入ってある程度ツールが使えるようになり、11月頃忙しくなく時間にゆとりが持てる時期が良いと思います。

3年次夏休み>時間を取りやすいと思う。

3年の11-12月の時期がよいと思う

3年前期までだと予定も合わせやすく、時間も確保できると思う。

時間にも余裕がありある程度知識が追いついてきた2年次が最適かと。個人的にはより専門的になった4年次、および修士博士の人間がこのような課題にどのように取り組んでいくのか非常に興味がある

3年後期3年次後期の研究室配属後もしくは4年次前期あたりが良いのではないかと。

生物系、有機系などにとらわれず、自分の研究室の専門以外にも目を向けて考えることが大事だと実感するためにも、今回開講された時期が適切であると思う

1年次、2年次では基礎知識が浅すぎないか。また学科配属前であるため、実施期間を十分に検討する必要がある。また、今回スムーズに演習が行えたのは、個々の研究室で決定した役割だったからだと思う。

3年次夏休み

研究室配属後、すぐにした方がいい。実験が始まってる人もいて、集まりが悪いこともあったので。

3年の10月 または11月ぐらいがベストな気がする。

28) 後輩にも本演習の参加についてオススメできますか？

この時期にやるのならば後輩にあまり推奨しない。

ただし、やる気がありそうな人のみ能動的に動くことを学んでほしい。

特に企業への就職を考えるものには進めたい。

積極的な人にはオススメ。やる気がないのならば、やらないほうがいいかもしれない。

29) 本演習を受けて、さらに勉強をしてみたい学問(分野)がありましたら自由記述してください。

オレフィンについて、立体化学、官能基の安定性

細胞発現に関する部分

構造、活性相関の考え方がとても大事だと感じたので、その点についてはくわしく学びたいと思った。

左心室に injection する方法

薬物(低分子以外)の動態を4年制こそやるべきだと思った。

30) その他、感想、ご意見を記載ください。

大変であったが、普段の講義とは違う形態だったので、勉強になった。

あいまいですが、いわゆるはやりの病気に対する薬や、有名だが特効薬のないものを扱えばよいと思う。

論文のけんさく法と、その重要性についての認識度が低かったと思うので、それについては次年度から改良していただきたいと思う。

普段から他分野が交流する場所でいろいろと話をしていることが多いのだが、今回改めてその重要性を認識することができた。

スケジュールが非常にタイトだった。

今回の講義では、主体的に取り組むことで知識の定着度合いがとても良いことを痛感した。この事は、今後学んでいく上でとても大切な事であるのでその姿勢を忘れずに学んでいきたいと思った。

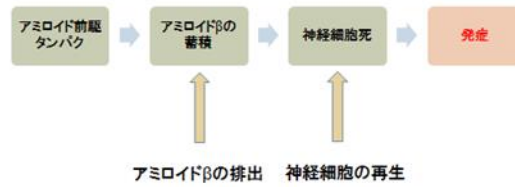
今回の演習では、他分野の研究室の人間が集まり、それぞれの視点で創薬へのアプローチが行えたのが良かった。個々の知識を活かしつつ、総合的に新薬開発を目指したという経験は今後も必ず有用なものであるので、演習を受けた意義は十分にあったと思う。新薬を考えることは楽しかったが、考えれば考えるほど問題点が出てきて難しかった。いろんな分野の人が集まっていたので、それぞれ注目する点が違って面白かった。新薬を考える楽しさと難しさを学ぶことができた。全体的に楽しくためになる企画だったと思うが最終プレゼンテーション前、あまりにも時間がなくて苦しかった。時間配分、スケジュールは改善すべきだと思う。

新薬って作るのも考えるのも難しいと思った。

とても良い試みだと思うのでもっと良いものにして欲しい。

# アルツハイマー病治療薬をつくろう！ 2013年創薬プロジェクト

## アルツハイマー病の発症メカニズム



## アルツハイマー病とは

- 主な症状として
- ・ 認知機能の低下(記憶障害、失見当識、失認、失行)
  - ・ 自覚性・意欲の低下

厚生労働省による調査では2013年10月時点で日本の患者数は366万人



## <背景>

地中海地方では、アルツハイマー病(AD)有病率が、世界的に低い傾向

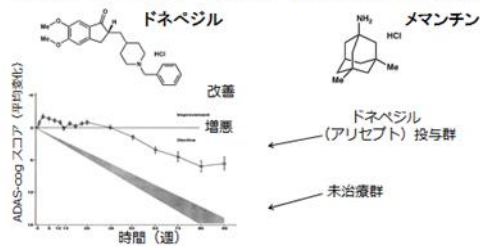
米国の研究で地中海料理を日常的に食べている老人にAD発症率の減少が見られた

地中海料理で豊富に用いられるオリーブオイルにAD発症率を減少させる成分



## 既存のアルツハイマー治療薬

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 NMDA型グルタミン酸受容体



## <データ>

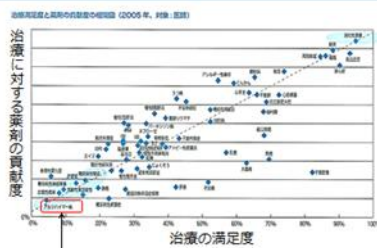
ルイジアナ大学の研究チームはエクストラバージンオリーブオイルに含まれるオレオカンタールがAD発症率の減少に関与していると発表

オレオカンタールが脳内からのアミロイドβ(Aβ)排出を増強

オレオカンタールがP-gpや低密度リポタンパク質受容体関連タンパク質(LRP1)の発現誘導に関与している可能性

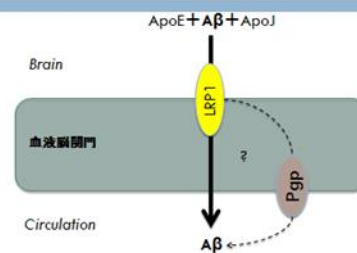
オレオカンタール類似体がADの治療薬となりうるか探索

## 既存のアルツハイマー病治療薬の満足度及び貢献度



治療薬の満足度・貢献度は低い

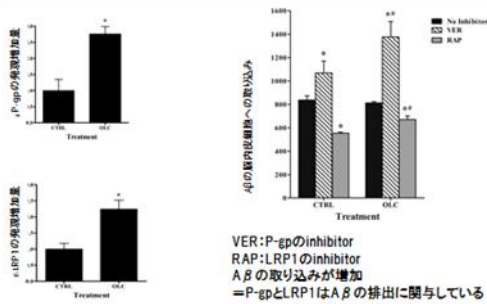
## P-gpとLRP1のAβの排出機構



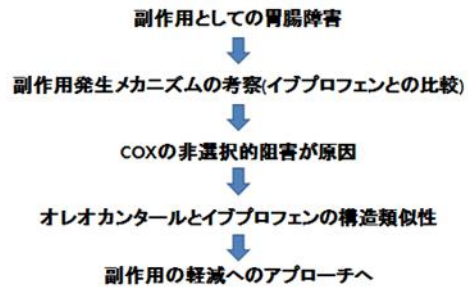
Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2012) 32, 1207–1221; doi:10.1038/jcbfm.2012.28; published online 7 March 2012  
Pathophysiology of the neurovascular unit: disease states or consequences?  
Dariusz S. Swietnicki<sup>1,2</sup> and Allen Friedman<sup>2</sup>



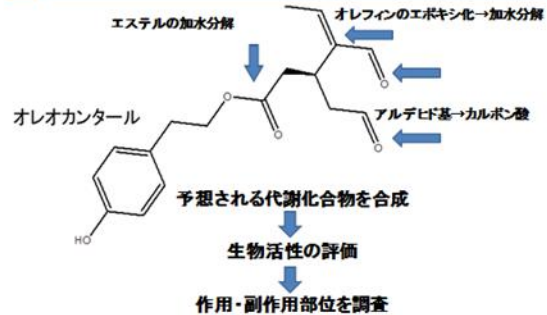
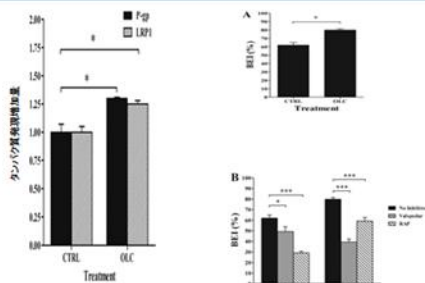
## In vitro P-gpとLRP1の発現量



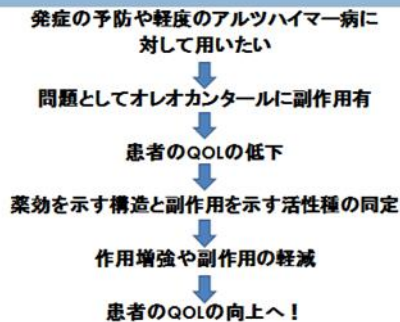
## 問題解決についてのアプローチ



## In vivo P-gpとLRP1の発現量



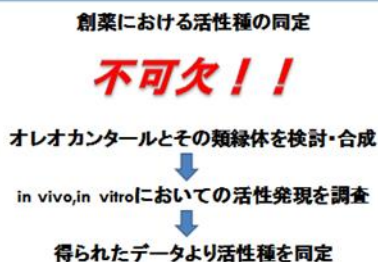
## 研究STRATEGY



## 評価方法～in vitro～

- In vitroでの評価  
標識Aβを使って、脳内皮細胞に化合物を処置して、P-gpとLRP1の発現量を免疫蛍光法で確認  
⇒ Control群と化合物投与群で比較: inhibitorでtransportを阻害して、実際に標識Aβを排出するのを見る。(P-gp→VER、LRP1→RAP)

## 活性種の同定



## 評価方法～in vivo～

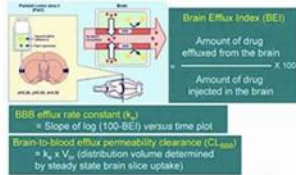
- In vivoでの評価※腹腔内投与  
野生型マウスを使う。  
マウスの脳の微小血管でのP-gpとLRP1の発現量をWestern blotで見る。
- Brain efflux index(BEI)法で標識Aβのクリアランスの割合を見る。

$$BEI\% = \frac{^{125}I-A\beta \text{ brain clearance}}{^{125}I-A\beta \text{ injected into the brain}} \times 100$$

## Aβレベルの評価

野生型マウスに腹腔内投与したのち、  
Brain Efflux Index法を用いての脳内Aβレベルを測定

→ 東北大学の開発した手法。脳からの排出過程をin vivo系で解析できる



## 失われた神経系の再生

## アルツハイマーにおける主要な病変

- アルツハイマー(AD)患者では以下の病変が認められている。
    - 1. Aβの蓄積
    - 2. 神経の脱落

→ このAβの蓄積が神経脱落を引き起こすと言われている
  - しかし!
    - Aβを除去
    - Aβを除去 → ADが治らな
- “神経の再生”  
が必要不可欠**

## 神経系の再生

- 神経を再生するには...
  - NGF(Nerve Growth Factor)
  - BDNF(Brain-derived Neurotrophic Factor)

→ などの神経栄養因子の活性化
- 神経新生の起点となるWnt3の活性化

## NGFとは

- NGF...Nerve growth factor: 神経成長因子
  - アミノ酸118残基からなり、ホモ二量体を形成
  - 受容体; TrkA  
(Trk: Tropomyosin Receptor Kinase)
- ニューロンはTrkAを産生し、NGFを保有する
- 軸索の伸長・維持に必須

## BDNFとは

- BDNF(Brain-derived Neurotrophic Factor):  
脳由来神経栄養因子
- アミノ酸約120残基からなり、ホモ二量体を形成
- Trk受容体ファミリーと結合
- ADモデルマウスでBDNFの量が低下していることが確認されている
- アダルトニューロジェネシスに関与

## Wnt3とは

- ◆ Wnt3(ウイント3)
- ヒトの体内に限られた領域の細胞から産生される分泌型のタンパク質。ヒトに19種類存在するWntファミリー(Wingless-type MMTV integration site family)の一つ。細胞運命の調節や様々な発生、発がんなどに関わっているとされている情報伝達(シグナル伝達)に使われるタンパク質。

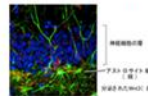


図 海馬における神経新生。  
アストロサイト細胞が分泌するWnt3により神経幹細胞から神経細胞が産み出される。

## 神経系の再生

- 神経を再生するには...
    - NGF(Nerve Growth Factor)
    - BDNF(Brain-derived Neurotrophic Factor)
    - Wnt3の活性化
- では、その経路として  
どのような方法がとれるのか?

### ★ 1. 低分子化合物の投与

- 2. タンパク質そのものを投与
- 3. タンパク質をコードした遺伝子を投与する方法

## 1. 低分子化合物の投与

- 1. 上流のシグナルを活性化  
BDNFの発現=ERKのリン酸化重要  
→ERKを活性化させる
- ERKの活性化  
インスリン、アンジオテンシンII、エンドセリン、細胞増殖因子などの増殖刺激によりERKは最も典型的に活性化される  
→しかし、これらの物質は血液脳関門を通過できない。
- 2. 下流のシグナルを活性化
  - NGF, BDNF...末梢での炎症を誘発  
→完全に脳に選択性を持たせなくてはならない。  
→現実的に不可能

## 1. 低分子化合物の投与

### ✗ 1. 低分子化合物の投与

### ★ 2. タンパク質そのものを投与

- 3. タンパク質をコードした遺伝子を投与する方法

## 2. タンパク質そのものを投与

- 1. タンパク質の合成→コストがかかる
- 2. BDNFそのものを経口・経静脈等により体内へ投与しても、速やかに代謝される
- 3. BDNF=分泌タンパク  
→基本的に分泌された細胞の極近傍にある細胞表面のTrkB受容体に取り込まれて機能する  
→脳内に直接投与する必要がある
- 4. NGF...末梢での炎症作用を誘発する

### ✗ 1. 低分子化合物の投与

### ✗ 2. タンパク質そのものを投与

### ★ 3. タンパク質をコードした遺伝子を投与する方法

## 3. タンパク質をコードする遺伝子を投与

- ✗ 物理化学的方法
  - エレクトロポレーション法
  - マイクロインジェクション法

- ★ ウイルスを利用した方法
  - ウイルスベクター  
→AAV(Adeno-associated virus)

## ウイルスベクターを用いた治療

- パーキンソン病
  - 標的組織: 網膜 ウイルスベクター: AAV
  - 投与方法: 網膜内注入
- 血友病B
  - 標的組織: 肝臓 ウイルスベクター: AAV
  - 投与方法: 静脈内注入

Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer in Hemophilia B  
(N Engl J Med 2011; 365:2357-2365 December 22, 2011 DOI: 10.1056/NEJMed1108046)

## ウイルスベクターの選択

- レトロウイルスベクター...病原性あり ✗
- アデノウイルスベクター...病原性あり ✗
- レンチウイルスベクター...ウイルス粒子が不安定 ✗

### 3.タンパク質をコードする遺伝子を投与

- AAV(Adeno-associated virus )
  - 病原性...報告されていない
  - ウイルスの安定性...極めて安定
  - 分裂期の細胞への導入...可能
  - 非分裂期への細胞への導入...可能
  - ヒト体内への応用...可能
  - 遺伝子発現期間...長期
  - 技術確立...臨床適応を検討中
  - 組み換え Wnt3...**しかし、AAVは血液脳関門を通過することができない**

### AAV9

- AAV9とは
  - AAVをもとに開発されたベクター
  - AAV9ウイルスベクターをネプリライシン遺伝子欠損マウスの左心室から循環血へ投与し、2週間後に脳と末梢組織について解析したところ、潜馬・大脳皮質を含む脳の広範囲でネプリライシンが発現していることを確認
  - また、心臓、肺、腎臓および肝臓など末梢組織では発現を確認されない

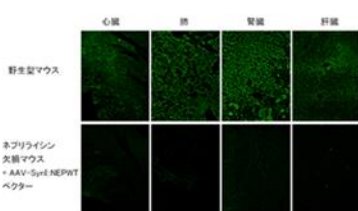
\*Global brain delivery of neprilysin gene by intravascular administration of AAV vector in mice". Scientific Reports 2013 DOI:10.1038/srep01472

→ 脳内への選択的投与が可能



(a) 野生型マウス (b) ネプリライシン欠損マウス (c) ネプリライシン欠損マウス + AAV-Syn1::NEPwt ベクター

□ 図1 新規に開発したウイルスベクターをマウスの血管内に投与した後、脳内でのネプリライシンの発現を観察した様子  
野生型マウス(a)脳内のネプリライシンの発現(緑色のシグナル)はネプリライシンを欠損したマウス(b)では消失しているが、このマウスに新規開発ベクターを血管から投与して遺伝子導入すると脳内の広範囲に渡ってネプリライシンが発現した。



□ 図2 新規開発ベクター-血管内投与後の末梢組織でのネプリライシンの発現  
上段は野生型マウスの末梢組織でのネプリライシンの発現(緑色)。下段はネプリライシン欠損マウスに新規開発ベクターを血管内投与した後のネプリライシンの発現(図1)と同一のマウス)。新規開発ベクターでネプリライシン遺伝子を導入しても、末梢組織では発現せず、脳内だけで発現する(図1)ことが分かる。

### 課題

1. 投与濃度
  - 組織によって発現量がまちまち
  - 実際に投与して、検討する必要がある
2. 脳内への移行率、遺伝子発現効率
  - 実際に投与し、効率が悪い場合はベクターの最適化を検討
3. 発現量をコントロール
  - 各種プライマー領域の最適化を行う

### 評価系の設定

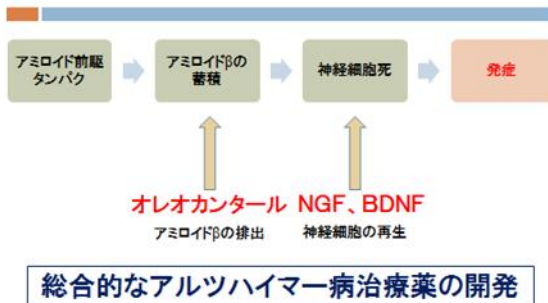
- In vitro
  - 人工血液脳関門モデルにおける脳移行性を検討し、最適化を行う
- In vivo
  - ADモデルマウスは存在するが、これらのモデルマウスは神経脱落を引き起こさない。
  - 物理的に脳神経に損傷を起こさせ、効果があるか評価
- 臨床研究
  - CT, MRI検査を行い、萎縮した脳が回復したかを確認
  - 患者に記憶・認知テストを行う

### 小括

- AAV9ウイルスを用いたNGF, BDNFの投与、Wnt3の活性化
  - しかし...
    - この方法ではAβプラークの除去をおこなえず、絶えず、神経脱落は起き続けてしまう
- ADの根治にはAβプラークの除去  
→ オレオカンタール誘導体によるAβクリアランス

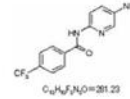
	オレオカンタール NGF, BDNF																			
	2014				2015				2016				2017				2018			
	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q
Stage0	企業																			
Stage1					評価書の確定															
Stage2					評価書の確定				神経体の合成、最適化											
Stage3									投与経路の最適化								薬効・毒性の調査			
Stage4													薬効・毒性・動態の調査				GLP毒性・ADME			

## まとめ



## COX- II 選択的阻害剤

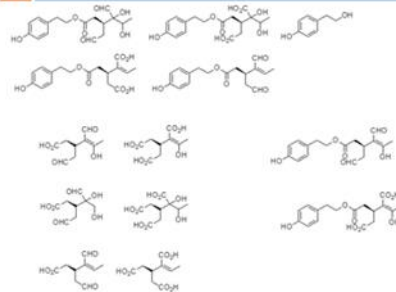
- 下図に示すTFAPが挙げられる。



- ラットに大量経口投与しても胃腸へのダメージがほとんどない。→副作用の軽減に！
- 活性としては強い鎮痛作用を示す

## アスピリンについて

- アスピリンの抗炎症作用はプロスタグランジンの生合成抑制機能による。



## イブプロフェン(NSIDs)について

- NSAIDsはシクロオキシゲナーゼ活性を阻害し、アラキドン酸からのPGH<sub>2</sub>合成を阻害し、プロスタグランジンとトロンボキサン合成を抑制する。
- 従来の多くのNSAIDsが、COX- I、II ともに阻害するため、消炎鎮痛作用とともに、胃腸障害も併発してしまう。そのため、COX- II 選択的阻害薬の開発が進められている。

イブプロフェンについて  
(アルツハイマー等による応用の可能性)

- 低用量のイブプロフェンを長期間に渡り投与し続けると、プラセボ対照群に対し優れたアルツハイマーの予防効果を示す。

## タンパク質との相互作用

- ベンゼン環・・・π-π相互作用
- フェノール性水酸基・・・水素結合
- アルデヒド基・・・水素結合
- カルボキシル基・・・水素結合
- ヒドロキシ基・・・水素結合
- アルキル基・・・疎水性相互作用

## 投与方法

- 腹腔内投与  
メリット:代謝を避けられる、COX阻害を避けられる  
デメリット:手術してカテーテルを埋め込まなければならない。
- 静脈内投与  
メリット:腹腔内投与よりは、QOLは高い。  
デメリット:油性液では塞栓の危険性がある。

## アダルトニューロジェネシスとは

- 大人の脳で神経が新しく産み出されることはない  
と長い間いわれてきたが、その定説をくつがえす  
多数の研究報告があり、詳しいメカニズムの研究  
が世界中で盛んに行われている。
- 成体の神経幹細胞から新しく神経が生まれること  
を「成体の神経新生(アダルト・ニューロジェネシ  
ス; Adult neurogenesis)」と呼ぶ

- (1) 新規開発ウイルスベクターによる脳特異的遺伝子発現
- 新しいウイルスベクターの開発では、まず、数十種類存在するアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター(6)の血清型の中から血清型9を選択しました。今までマウスの神経細胞へ遺伝子導入することは困難と考えられていましたが、最近の研究で血清型9によって新生仔マウスの神経細胞に遺伝子導入できることが報告されました。さらに、AAVベクターは脳内外の遺伝子治療の臨床研究に使用されており、いったん組織、細胞に導入されれば発症でも5年間以上組み込んだ遺伝子を安定的に発現できることが知られています。そこで、神経細胞にだけ目的遺伝子が発現するように工夫したAAV9にネプリライシン遺伝子を組み込んだ新規ウイルスベクターを作製しました。このウイルスベクターをネプリライシン遺伝子欠損マウスの左心室から循環血へ投与し、2週間後に脳と末梢組織について解析したところ、連背・大脳皮質を含む脳の広範囲でネプリライシンが発現していることを確認しました(図1)。一方、このマウスの心臓、肺、腎臓および肝臓などの末梢組織ではネプリライシンの発現は観察されませんでした(図2)。このことから、循環血に注入しても末梢組織では発現せずに脳の神経細胞だけで発現する血管内投与型の脳内発現ベクターの開発に成功し、アルツハイマー病などの神経変性疾患への応用が可能であることが明らかとなりました。

## 発がん性の危険性

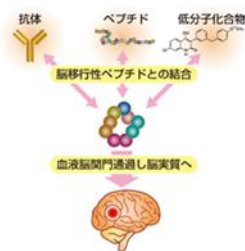
- 4種類のWnt familyの過剰発現がみられる腫瘍はKi67増殖指数がそれぞれ有意に高かった(それぞれ $P < 0.01$ )。予後解析では、Wnt1高発現とWnt2B高発現、Wnt3高発現、Wnt5A高発現は非小細胞肺癌における有意な予後不良因子であった(それぞれ $P < 0.01$ )。更に、Wnt2B抑制アデノウイルスベクターは、*in vitro*及び*in vivo*でWnt2B過剰発現肺癌細胞株に対して増殖抑制とアポトーシス誘導による有効な抗腫瘍効果を確認した。【結語】非小細胞肺癌ではWntメンバーの過剰発現が複雑に絡み合っており、腫瘍のプログレッションを促進し、より悪性度の高い癌細胞を形成している。今後Wntをターゲットとした癌治療の開発が期待される。

## AAVベクターの循環血内投与によるマウスの広範囲な脳領域へのネプリライシン遺伝子の導入

- 本研究において我々は、末梢循環血に投与した後に脳全体にわたる神経細胞で遺伝子発現を可能にするアデノ随伴ウイルス(AAV9)ベクターを開発した。ADモデルマウスに、ネプリライシン遺伝子を搭載したベクターを左心室から循環血内に単回投与すると、脳の広い範囲でネプリライシン活性が上昇し、一致してAβオリゴマー量が減少した。同時に、同マウスの学習・記憶能力の障害が緩和され、*in vivo*アミロイドイメージングによってもアミロイド沈着の改善が観察された。遺伝子導入した外来性のネプリライシンは主にエンドソームに局在しており、その結果、効率よくAβオリゴマーを脳から除去したと考えられる。今回開発したAAV9ベクターによる遺伝子導入法は、脳の広範囲な領域へ治療遺伝子を導入する必要のある神経変性疾患に対する治療の選択肢の1つとなりうる。

## 2.タンパク質そのものを投与

### □ 脳内移行性ペプチド



- 老人痴呆に対する新規治療法の開発-鼻腔内投与による神経成長ペプチドの脳内送達-
- The development of a new therapeutic system for the senile dementia -Brain delivery of nerve-growth peptides by nasal application-
- Research Project Number:15590145

## Q1. AAVベクターによる遺伝子治療とは?

- 体内法による遺伝子治療では治療遺伝子を運ぶベクターが必要となります。遺伝子組換えアデノ随伴ウイルス(AAV)
- ベクターは非病原性パルボウイルス由来の治療ベクターで、様々な細胞に効率良く遺伝子導入が行え、染色体への組み込み
- がほとんど起こらず、しかも治療効果が長期間持続するため、体内法による遺伝子治療のベクターとして最も期待されて
- います。

## Q2. AAVベクターはヒトの治療に用いられているのですか?

- AAVベクターには細胞特異性が異なるサブタイプ(血清型)があり、AAV2ベクター-局所投与法を用いたパーキンソン
- 病の遺伝子治療は本学で既に行われています。AAV8ベクターは末梢静脈からの投与でも肝臓への遺伝子導入を行うこと
- ができ、多くの遺伝性疾患の肝臓を標的とした遺伝子治療の治療ベクターとして有望視されています。しかし、ヒトの
- 30-50%は自然感染により中和抗体を既に持っているため、これらのヒトでは抗体によりAAVベクターの遺伝子導入が阻
- 害されて AAV ベクターの血管内投与では有効な遺伝子治療を行えません。イギリスで行われ有効性が示されている
- AAV8ベクターを用いた血友病B遺伝子治療臨床試験でも、抗AAV8中和抗体がある血友病B患者ではAAV8ベクター
- による遺伝子治療の成果が得られませんでした。このように、既感染に基づく中和抗体はAAVベクターを用いた遺伝子
- 治療の重要なリミティングファクターであり、その阻害作用の克服が課題でした。

### Q3. どのような成果が得られたのですか？

- 分子病態研究部、遺伝子治療研究部、医療技術トレーニング部門、健康増進科学部門は共同で、AAV8 ベクターの遺伝子導入を担着する中和抗体が存在しても肝臓への治療遺伝子を導入可能なベクター投与方法を、非ヒト霊長類（マカク）を用いて確立しました。肝臓への血液は、肝動脈から約 1/3、門脈から約 2/3 が流入します。この肝臓特有の血管構造に着目し、ベクターと血液との接触を継続させる肝臓動脈までベクターを送り届けることを、AAV8 抗体陽性マウスを用いて検討しました。門脈末梢内に直接、あるいは膵膵静脈の末梢静脈からバルーンカテーテルを挿入し、遠く末梢まで送った直後にベクターを投与することで中和抗体の影響をほとんど無くすることに成功しました。この方法であれば肝臓の血管や膵管のうっ血の影響はほとんどありません。このベクター投与方法により、AAV8 ベクターを用いた肝臓を標的とした遺伝子治療が、自然感染に基づく慢性 AAV 中和抗体を持つ多くの患者へも適応できる可能性が示されました。AAV ベクターによる治療法は長期にわたる効果が期待されていますが、将来的には効果が異なる可能性がありますが、そのような場合にも、同じベクターによって繰り返し治療が可能であることを示した点でも画期的な技術です。

### Q4. どのような疾患の治療に応用できますか？

- 血友病に限らず、アミノ酸代謝異常症などの先天性疾患で患者さんが苦しんでいます。このような希少疾患の患者さん
- のための治療薬は開発されていないのが現状で、肝移植が治療法として用いられることもあります。遺伝子治療は血友病
- 以外にも、このような難治性疾患の次世代治療法としても研究されています。今回のベクター投与方法の開発で、これまでは中和抗体が陽性であるため AAV8 ベクターによる肝臓を標的とした遺伝子治療の適用外とされていた患者さんにも遺伝
- 子治療を用いることができるようになると思われます。
- この成果は、アメリカ遺伝子細胞治療学会のオフィシャルジャーナルである Molecular Therapy 誌に解説記事つきで掲載されました

## 神経細胞における BDNF 分泌のイメージング

- 神経細胞の内と外の pH の値は約 7 と中性に保たれていますが、分泌小胞の内部は約 5.5 と一般的に酸性に偏っており、この性質を利用して有芯小胞内外の BDNF をイメージングすることができます (図 2)。具体的には、BDNF と pH 感受性蛍光タンパク質 (pHluorin) を融合した組み換えタンパク質「BDNF-pHluorin」をマウスの海馬由来の神経細胞に発現させます。この BDNF-pHluorin は、酸性の有芯小胞内にあるときは消光しており、中性である細胞外に放出されるとその放出部位で斑点状の蛍光を發します。高濃度 KCl で神経細胞を脱分極刺激すると、有芯小胞が開口して BDNF-pHluorin を細胞外に放出するので、刺激前後にわたって、神経細胞の神経突起上で微弱な蛍光の出現と変化を観察することができます。この蛍光斑点の経時的な動態を高感度なカメラで記録しました。

# 日本薬学会第 134 年会

**薬を創り、薬を育み、命を衛る**

KUMAMOTO 2014

---

平成 26 年 3 月 27 日(木) – 30 日(日)

会場：熊本大学黒髪キャンパス

ホテル日航熊本、熊本市総合体育館など

---



# 薬を創り、薬を育み、命を衛る

## KUMAMOTO 2014



# 日本薬学会第134年会

## The 134th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan

日本薬学会第134年会は「薬を創り、薬を育み、命を衛る」をテーマに、2014年3月27日(木)から30日(日)までの4日間、熊本市で開催されます。

平成18年に導入された6年制薬学教育が一巡した今、薬を通して命を「衛る」ため、創薬と育薬、基礎薬学と臨床薬学のバランスよい発展が望まれています。さまざまな領域で薬学に関わるものが集い、分野の垣根を越えて薬学の将来をともに考え議論したいと思えます。

熊本での開催は、昭和56年の101年会以来、33年ぶりのことです。緑豊かな熊本は森の都と呼ばれています。また、水資源に恵まれた水の都とも呼ばれています。

九州新幹線も開通し便利になった熊本でぜひお会いしましょう。

**会期** 2014年3月27日(木) - 30日(日)

**会場** 熊本大学黒髪キャンパス  
ホテル日航熊本、熊本市総合体育館など

\*当日は、熊本大学(黒髪エリア北・南)、ホテル日航熊本(水通和エリア)、熊本県総合体育館(水前寺エリア)を結ぶ無料シャトルバスを運行します。

詳しくはホームページをご覧ください ※5月以降開設予定

<http://nenkai.pharm.or.jp/134/web/>



お問い合わせ



国立大学法人 熊本大学 大学院生命科学研究部(薬学系)

Kumamoto University

〒862-0973 熊本市中央区大江本町5-1 TEL/FAX 096-371-4105

e-mail: nenkai134@pharm.or.jp (5月以降開設予定)

## 発現タンパク質に適用可能な新規タンパク質チオエステル合成法の開発

○津田 雄介<sup>1</sup>、重永 章<sup>1,2</sup>、佐藤 浩平<sup>1</sup>、中村 太寛<sup>1</sup>、北風 圭介<sup>1</sup>、猪熊 翼<sup>1</sup>、  
伊藤 孝司<sup>1</sup>、大高 章<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 徳島大院薬[Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima]、

<sup>2</sup>JST さきがけ[Japan Science and Technology Agency])

### 【目的】

ペプチド/タンパク質チオエステルはタンパク質化学合成に汎用されている Native Chemical Ligation (NCL) 法における必須の合成中間体である [1]。これらチオエステルの合成法は幾つか報告されているものの、発現タンパク質へと適用可能な手法は Intein-Extein 系や Sortase を利用した生化学的手法のみに限られる。このため、より簡素で信頼性の高い化学的手法を用いた発現タンパク質チオエステル化法の開発が求められている。

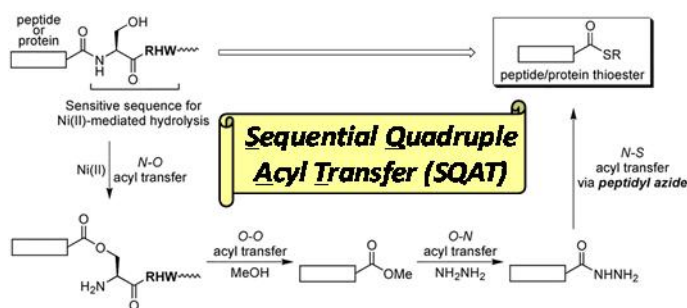
### 【方法・結果】

演者らは、Ni(II) の添加をトリガーとする配列特異的なペプチド結合加水分解反応に着目した [2]。本反応では Xaa-Ser/Thr-Yaa-His-Zaa 配列の Xaa-Ser/Thr 間のペプチド結合が、Ni(II) により誘起される分子内 N-O アシル基転移反応の結果生じるイソペプチド中間体を経て加水分解される。そこで、適切な求核剤を用いることでイソペプチド中間体をチオエステルあるいは活性エステルへと変換可能であると考えた。

発現タンパク質に適用可能な新規チオエステル化法、

**Sequential Quadruple Acyl**

**Transfer (SQAT) system** の開発に成功した。



[1] Kent, S. B. H. et al. *Science* **1994**, 266, 776-778.

[2] Bal, V. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3355-3366.

## 天然アミノ酸配列に適用可能な新規ペプチドチオエステル合成法の開発

○宮島 凜<sup>1</sup>、津田雄介<sup>2</sup>、佐藤浩平<sup>2</sup>、猪熊 翼<sup>2</sup>、重永 章<sup>2</sup>、大高 章<sup>2</sup>

<sup>1</sup>徳島大薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima]、

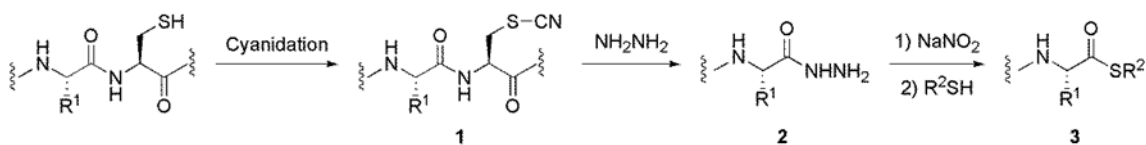
<sup>2</sup>徳島大院薬[Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima]

### 【目的】

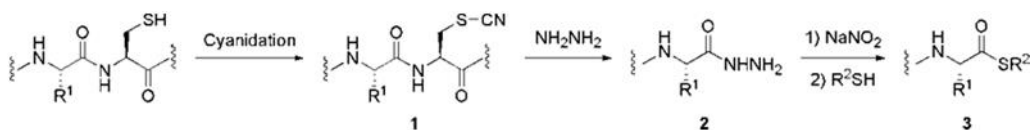
ペプチドチオエステルは、Native Chemical Ligation (NCL) 法を利用したタンパク質化学合成に必須の中間体である<sup>[1]</sup>。NCL法の適用範囲拡大のため、発現タンパク質をペプチド・タンパク質チオエステルに化学的に変換する方法論の開発が望まれている。そこで演者は発現タンパク質のチオエステル変換に資する基盤確立を行うこととした。

### 【方法・結果】

シアノ化システインは、そのN端側ペプチド結合部位で選択的加水分解、アミノリシスが起ることが知られている<sup>[2]</sup>。演者らはS-シアノ化ペプチド1をヒドラジンで処理し、ペプチドヒドラジド2とし、次いでペプチドアジド経由でペプチドチオエステル3とする戦略を立案した<sup>[3]</sup>。本戦略の有用性について報告する。



[1] S. B. H. Kent et al. *Science* **1994**, 266, 776. [2] T. Fukuda et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5513.  
[3] L. Liu et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7645.



[1] S. B. H. Kent et al. *Science* **1994**, 266, 776. [2] T. Fukuda et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5513.  
[3] L. Liu et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7645.

## 還元的N-N結合切断反応の改良を基盤とした刺激応答型アミノ酸の実用的合成法の開発

○小宮 千明<sup>1</sup>、山本 純<sup>2</sup>、重永 章<sup>2,3</sup>、大高 章<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>徳島大薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima]、

<sup>2</sup>徳島大院薬[Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima]、

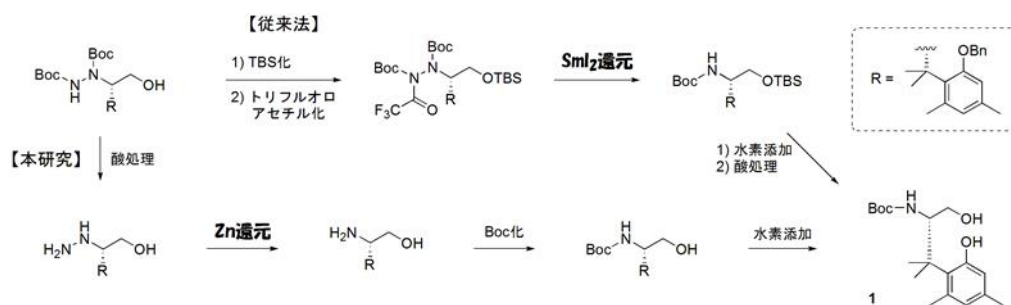
<sup>3</sup>JST さきがけ[Japan Science and Technology Agency])

### 【目的】

タンパク質・ペプチドの機能解明研究において、細胞内タンパク質・ペプチドの機能を細胞外部から制御する方法論が不可欠である。これまでに当研究室では、任意の刺激に応答してペプチド結合切断を誘起する人工アミノ酸、すなわち刺激応答型アミノ酸を開発し、これを用いたペプチド機能制御法の構築に成功している<sup>1)</sup>。本アミノ酸の合成では、N-N結合の還元反応にヨウ化サマリウム(SmI<sub>2</sub>)を用いてきた。しかし、サマリウムを初めとする希少金属の価格高騰を背景とし、安価な代替試薬を用いた反応の開発が求められている。そこで演者は、SmI<sub>2</sub>の代わりにより安価な金属を用いる実用的な刺激応答型アミノ酸合成法を開発に取り組むこととした。

### 【方法・結果】

従来法では、SmI<sub>2</sub>による還元的N-N結合切断を経て刺激応答型アミノ酸中間体1を合成していた。本研究では、亜鉛によるN-N結合切断を鍵反応とした実用的合成法について報告する。



1) Shigenaga, A. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **2012**, *132*, 1075-1082.

## 標的タンパク質の効率的濃縮および選択的ラベル化を 可能とする新規リンカー分子の開発

Development of novel linker that allows selective labeling and efficient  
enrichment of target proteins

○森崎 巧也<sup>1</sup>, 山本 純<sup>1</sup>, 重永 章<sup>1,2</sup>, 猪熊 翼<sup>1</sup>, 佐藤 陽一<sup>1</sup>, 山内 あい子<sup>1</sup>,  
大高 章<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 徳島大院薬 [Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of  
Tokushima],

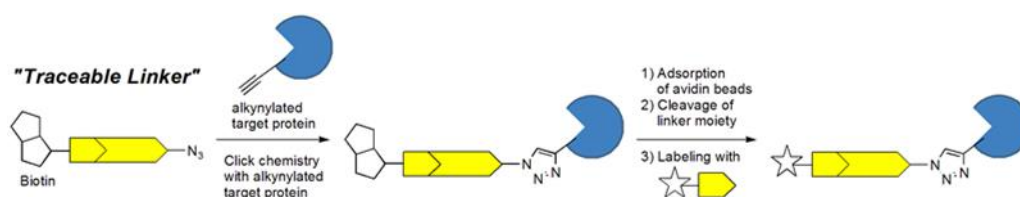
<sup>2</sup>JST さきがけ [JST PRESTO])

### 【目的】

生理活性化合物の標的タンパク質の同定および機能解明において、当該タンパク質の精製が重要である。精製法として、ビオチンを導入したタンパク質のアビジンカラムによる濃縮が汎用される。しかし、ビオチン-アビジンの高親和性に由来する標的タンパク質の低回収あるいは非特異的吸着タンパク質の混入などの問題があった。そこで今回、標的タンパク質の効率的濃縮および溶出標的タンパク質の選択的ラベル化を可能とするリンカー分子を開発することとした。

### 【方法・結果】

今回演者らはリンカー切断によるアビジンカラムからの溶出と、切断部位に再生する官能基を足がかりとした選択的ラベル化を可能とする「トレーサブルリンカー」を開発した。本発表では、トレーサブルリンカーを用いたタンパク質の濃縮および選択的ラベル化について報告する。



## N-Sulfanylethylcoumarinylamide (SECmide) を用いたペプチドチオエステル調製法の開発

○江藤三弘<sup>1</sup>、傳田将也<sup>2</sup>、佐藤浩平<sup>2</sup>、坂本 健<sup>2</sup>、猪熊 翼<sup>2</sup>、重永 章<sup>2,3</sup>、大高 章<sup>2</sup>

(1 徳島大薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima],

2 徳島大院薬[Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima],

3 JST さきがけ[Japan Science and Technology Agency])

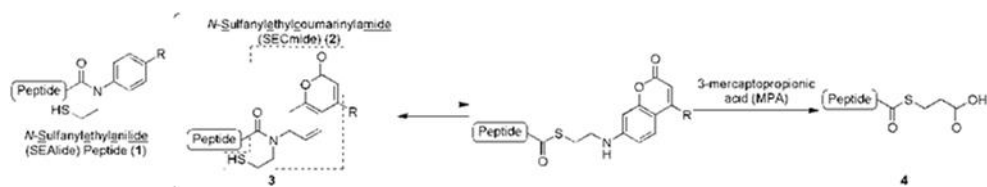
### 【目的】

タンパク質化学合成において汎用される NCL 法は、合成中間体としてペプチドチオエステルを用いる [1]。しかし、ペプチドチオエステルは塩基性条件下で不安定であるため、ペプチド合成で汎用される Fmoc 法での合成は困難である。過去に演者らは、Fmoc 法に適用可能なチオエステル等価体 “N-sulfanylethylanilide (SEAlide)” を開発した [2]。これを導入した SEAlide ペプチド 1 はリン酸塩存在下、N-S アシル基転移反応によりチオエステル型へと変換される [3]。

### 【方法・結果】

演者らは、N-S アシル基転移反応を促進する触媒探索のハイスループットスクリーニング系構築を目指し、当該反応の進行に伴い蛍光を発する SEAlide 類似体 2 の合成を行うことにした。

SEAlide のベンゼン環をクマリン骨格に変換した “N-sulfanylethylcoumarinylamide (SECmide)” 2 の合成を行い、その N-S アシル基転移反応について調べたところ、SEAlide よりも N-S アシル基転移速度が速いことが示唆された。そこで本発表では、これを導入した SECmide ペプチド 3 を基盤としたペプチドチオエステル 4 の調製法の開発について報告する。



[1] P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. H. Kent, *Science* **1994**, 266, 776. [2] S. Tsuda, A. Shigenaga, K. Bando, A. Otaka, *Org. Lett.* **2009**, 11, 823-826.

[3] K. Sato, A. Shigenaga, K. Tsuji, Y. Sumikawa, K. Sakamoto, A. Otaka, *ChemBioChem* **2011**, 12, 1840-1844.

### 3つのVDAC1の偽遺伝子はラットとマウスの分岐前に形成されていた

○井戸佑介<sup>1,2</sup>、吉富立樹<sup>1,2</sup>、大倉一人<sup>3</sup>、山本武範<sup>1,2</sup>、篠原康雄<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>徳島大疾患プロテオゲノム研セ [Institute for Genome Research, The University of Tokushima],

<sup>2</sup>徳島大薬 [Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima],

<sup>3</sup>鈴鹿医療大薬 [Suzuka University of Medical Science])

#### 【目的】

ミトコンドリアは内膜と外膜からなる二重膜構造を有しているが、内膜は溶質やイオンをほとんど通さないのに対し、外膜は分子量 6000 以下の分子を自由に透過させる。外膜の高い物質透過性は voltage-dependent anion channel (VDAC) が担っていることが知られている。哺乳類では3種のVDACアイソフォームが存在するが、なぜ3種のアイソフォームが必要なのか、また3種のアイソフォームの機能にどのような違いがあるのかは十分に明らかにされていない。更に、哺乳類のゲノムにはVDAC遺伝子の偽遺伝子が存在することが知られているが、これらがどのようにして形成されたのかも明らかでない。そこで本研究では、ラット、マウス、ヒトの1型VDAC (VDAC1) の偽遺伝子について解析した。

#### 【結果・考察】

まず、ラット、マウス、ヒトのゲノムデータベースに対してホモロジー検索を行ったところ、それぞれのゲノムの16、15、13か所の領域が一般に偽遺伝子に求められる条件を満たす領域であることが判明した。また、それぞれのゲノムにはVDAC1との類似性がやや劣る領域が4、2、1か所存在した。いずれの領域もVDAC1遺伝子のintron/exon構造は保持しておらず、retrotranspositionによって形成されたと考えられた。続いて、それぞれの領域が種を超えて保存されているかどうか比較したところ、ヒトとげっ歯類の間では保存された領域は無かった。一方、ラットの類似性がやや劣る4か所のうち2か所の領域はマウスVDAC1の偽遺伝子と、またマウスの類似性がやや劣る2か所のうち1か所の領域はラットVDAC1の偽遺伝子と、それぞれsyntenicであった。従って、これら3か所の領域もVDAC1の偽遺伝子であり、これらはラットとマウスの分岐前に形成されたことが判明した。

ヒトのミトコンドリアの S-アデノシルメチオニン輸送体の  
出芽酵母における機能的発現

[Functional expression of human mitochondrial S-adenosylmethionine carrier in yeast.]

○吉富立樹<sup>1, 2</sup>, 山越亮平<sup>1, 2</sup>, 山本武範<sup>1, 2</sup>, 篠原康雄<sup>1, 2</sup>

(<sup>1</sup>徳島大疾患プロテオゲノム研セ [Institute for Genome Research, The University of Tokushima],

<sup>2</sup>徳島大薬 [Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima])

【目的】

ミトコンドリアは外膜と内膜の2相の膜で構成されているが、外膜と内膜の透過性は大きく異なっている。外膜は分子の透過性が高く、分子量 6000 以下の分子が自由に透過できるのに対し、内膜は分子の透過に高い抵抗性を示し、内膜を介した種々の分子の輸送はそれぞれの分子に特異的な輸送担体によって行われている。これらの輸送担体の一群はミトコンドリア溶質輸送担体ファミリーと総称されているが、個々のタンパク質の機能特性について、未だに十分な理解は得られていない。そこで、本研究では S-アデノシルメチオニン (SAM) 輸送体に着目し、このタンパク質の機能解析を行うため、酵母を用いた発現系の構築を試みた。

【結果・考察】

SAM 輸送体はメチル基供与体である SAM をミトコンドリア内に輸送するタンパク質であり、酵母の SAM 輸送体をコードする遺伝子を破壊すると、酸化的リン酸化能が欠損し、グリセロール培地で生育できなくなる。この SAM 輸送体遺伝子破壊株に酵母の SAM 輸送体の発現ベクターを導入すると、SAM 輸送体が機能的に発現しグリセロール培地での生育が回復した。続いて、SAM 輸送体遺伝子破壊株にヒトの SAM 輸送体の発現ベクターを導入した結果、グリセロール培地での生育が回復したことから、ヒトの SAM 輸送体は酵母に機能的に発現することが示された。当研究室ではこれまでに、ヒトの ADP/ATP 輸送体およびリン酸輸送体は N 末端を酵母の相当する輸送担体の N 末端と類似した構造にすることにより、酵母に機能的に発現することを明らかにしている。そこで、酵母とヒトの SAM 輸送体のアミノ酸配列を比較すると、N 末端のアミノ酸配列の長さが類似していることが示された。このことから、ヒトのミトコンドリア溶質輸送担体の酵母における機能的発現にはその N 末端構造が重要であるという結果が強く支持された。



## 2'-デオキシ-4'-セレノピリミジンヌクレオシドの合成と DNA オリゴマーへの導入

Synthesis of 2'-deoxy-4'-seleno-pyrimidinenucleoside and nucleotide

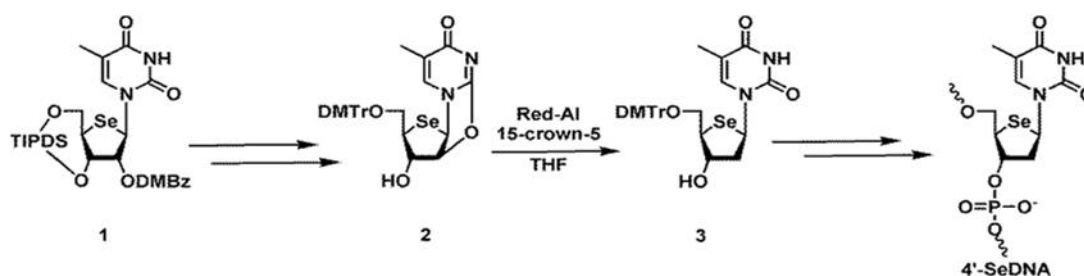
○住友達弥、田良島典子、古川和寛、南川典昭  
(徳島大院薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima])

### 【目的】

当研究室では、ヌクレオシド糖部 4' 位酸素原子を同族元素である硫黄原子に置換した 4'-チオ DNA の開発を行ってきた<sup>1)</sup>。4'-チオ DNA は天然型 DNA との生物学的等価性を有し、さらには高いヌクレアーゼ抵抗性や二本鎖形成能を示すことが明らかとなっている。そこで今回演者らは酸素、硫黄原子と同族元素であるセレン原子を含む 4'-セレノ DNA の合成を計画した。

### 【方法・結果】

超原子価ヨウ素を用いた pummerer 様反応を行うことで  $\beta$  体選択的に 4'-セレノリボチミジン誘導体 1 を合成した。その後 1 を 2,2'-アンヒドロ体 2 へと導き、Red-Al を用いることで 4'-セレノチミジン誘導体 3 の合成に成功した。現在、得られた 4'-セレノチミジンの DNA オリゴマー中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発表する。



- 1 : a) Inoue et al., *Nucleic Acid Res.*, 2006, 34, 3476  
b) Inoue et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 15424  
c) Kojima et al., *ACS Synth Biol.*, 2013, 2, 529

## クリックケミストリーを用いた RNA 簡便精製法の開発

### Development of convenient RNA purification method using Click Chemistry

○相良 和幸、松本 大貴、田良島 典子、古川 和寛、南川 典昭

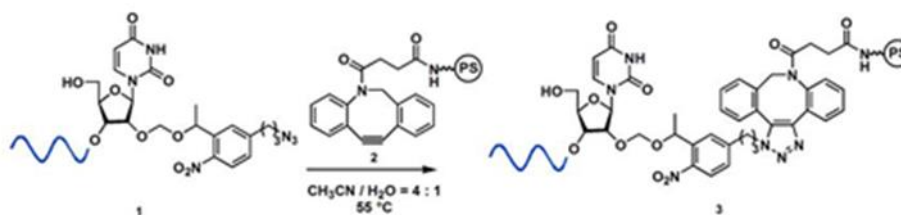
(徳島大院薬 [Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima])

#### 【目的】

RNA には 2' 位水酸基が存在するため、オリゴマー合成後においては、その保護基の除去を必要とし操作が煩雑になる。また、脱保護後の 2' 位水酸基の寄与により、RNA 鎖の切断や異性化が起こるといった問題もある。我々はこれまでにビオチン化光解離性保護基を用いた“キャッチ&リリース”法により高純度 RNA を簡便に得ることに成功している 1)。今回、クリックケミストリーと光解離性保護基を組み合わせることにより、本法の汎用性をさらに向上させることを目的とした。

#### 【方法と結果】

2' 位水酸基へアジド化光解離性保護基を導入したウリジン誘導体を含むオリゴマー 1 とポリスチレン樹脂 (PS) に担持したシクロオクチン誘導体 2 を合成した。これらを用いて Cu-free Huisgen 反応を行ったところ、速やかにオリゴマー 1 の樹脂上への“キャッチ”が確認できた。現在、照射による樹脂からの RNA の“リリース”について検討中である。



1) Tomaya et al., *Org. Lett.*, 2010, 12, 3836-3839

人工塩基対 ImNN:NaO<sup>o</sup> の PCR 増幅と RNAi 創薬への応用  
 PCR amplification of ImNN:NaO<sup>o</sup> base pair and its application toward RNAi  
 therapeutics

○ 田良島 典子、山崎 尚志、古川 和寛、南川 典昭  
 (徳大院薬 [Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of  
 Tokushima])

【目的】

A:T 及び G:C ペアからなるワトソクリック塩基対に、非天然型の第三番目の塩基対を加えることが出来れば、様々な生物学応用が期待出来る。我々はこれまでに、四本の水素結合により塩基対形成が可能な imidazopyridopyrimidine (Im) : Naphthyridine (Na) 塩基対 (Fig. 1: ImNN : NaO<sup>o</sup> 塩基対) を開発し、これらを含む DNA 二本鎖が、高い熱的安定性を示すだけでなく、DNA ポリメラーゼによる複製反応においても高い選択性を示すことを明らかにしてきた。そこで本研究では、この ImNN : NaO<sup>o</sup> 塩基対の PCR 増幅に取り組むと共に、これを利用した RNAi 創薬デバイスの構築を行うことを目的とした。

【方法・結果】

ImNN 塩基を含むテンプレート鎖を合成し、ImNN 三リン酸体 (ImNNTP) ならびに NaO<sup>o</sup>TP の存在下/非存在下、PCR を検討した。その結果、3' □5' エキソヌクレアーゼ活性を有した DNA ポリメラーゼを用いた場合に、選択的な PCR が進行し目的の増幅産物を与えた (Fig. 2)。また、PCR 産物のシーケンス解析を行ったところ、その塩基配列は正確に保存されていることが確認出来た。現在、この ImNN:NaO<sup>o</sup> 塩基対を含む PCR を利用して大環状 DNA 分子を構築し、これを RNAi 創薬デバイスとして利用することを検討中である。本発表では、これらの結果も合わせて報告する。

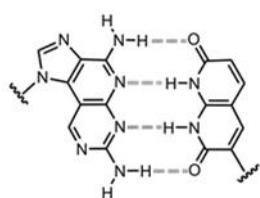


Figure 1: ImNN:NaO<sup>o</sup> 塩基対

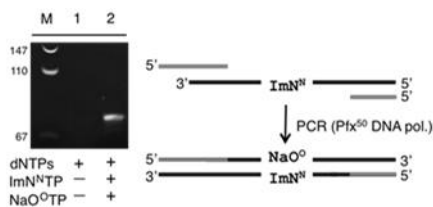


Figure 2: ImNN:NaO<sup>o</sup>塩基対のPCR

1) K. Kuramoto et. al., Chem. Comm., 2011, 47, 10818

## シソ科植物 *Scutellaria coleifolia* 地上部の成分研究 (6)

○栗本 慎一郎<sup>1</sup>, 普 建新<sup>2</sup>, 孫 漢董<sup>2</sup>, 高石 喜久<sup>1</sup>, 柏田 良樹<sup>1</sup>

(1 徳島大薬 [Institute for Genome Research, The University of Tokushima],

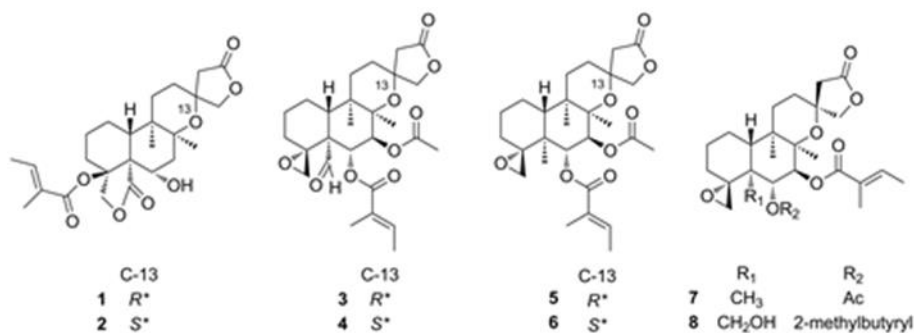
2 中国科学院昆明植物研 [Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Science])

### 【目的】

シソ科植物 *Scutellaria coleifolia* は中国四川省及び雲南省に分布する多年生草本である。演者らは植物資源からの新規医薬品リード探索研究の一環として本植物地上部の成分探索を行ない、これまでに2種の新規 sesterterpenoid、21種の新規 diterpenoid を含む28種の terpenoid 類の単離、構造決定について報告した1-3。今回、含有成分の精査を目的に引き続き同植物地上部の含有成分探索を行った。

### 【結果・考察】

*S. coleifolia* 地上部の EtOAc 可溶部 (120 g) を各種クロマトグラフィーによりさらに繰り返し分離・精製し、新たに8種の新規 acylated neo-clerodane 型 diterpenoid (1-8) を単離した。新規化合物の構造は各種スペクトルデータの詳細な解析により下図のように決定した。



- 1) 栗本・柏田ら、第54回天然有機化合物討論会講演要旨集 p483-488 ; 2) Idem、日本薬学会第133年会、講演番号 28M-am07S ; 3) Idem、日本生薬学会第60回年会、講演要旨集 p78

## 雲南省産伝統薬物に関する研究(24) -*Gentiana rigescens* の成分研究(4)-

○洲山 佳寛<sup>1</sup>、栗本 慎一郎<sup>1</sup>、川添 和義<sup>2</sup>、村上 光太郎<sup>3</sup>、孫 漢董<sup>4</sup>、  
李 順林<sup>4</sup>、高石 喜久<sup>1</sup>、柏田 良樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島大薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima]

<sup>2</sup>徳島大病院薬[Tokushima University Hospital, Pharmacy Department]

<sup>3</sup>崇城大薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences Sojo University]

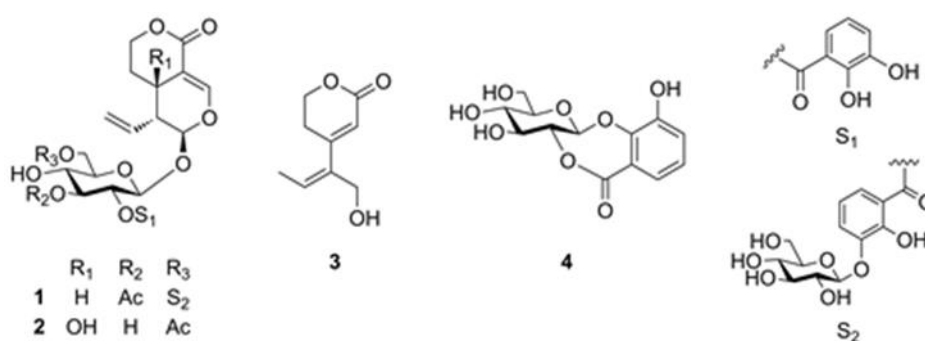
<sup>4</sup>中国科学院昆明植物研[Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Science]

### 【目的】

当研究室では、中国雲南省伝統民族薬物に関する情報収集とそれらの科学的検討に基づく新規治療薬創製・開発を目指した研究を行っている。その研究の一環として、雲南省少数民族のイ族が胆嚢炎や肝炎の治療に用いている *Gentiana rigescens* の成分研究を行い、これまでに根及び地上部から 10 種の新規 secoiridoid 誘導体を単離・構造決定し、報告している 1, 2。今回、引き続き同植物地上部の成分研究を行った。

### 【結果・考察】

中国雲南省で入手した *G. rigescens* の地上部 (1.9 kg) の MeOH エキスから得た 50% MeOH 可溶部 (12 g) を各種クロマトグラフィーにより繰り返し分離・精製し、4 種の新規化合物 (1-4) を単離した。化合物の構造は、各種スペクトルの詳細な解析により下図のように決定した。



1) Suyama Y., Kashiwada Y., et al. *Fitoterapia* 2013, 91, 166-172.

2) 洲山、柏田ら、日本生薬学会第 60 回年会 (北海道)、講演要旨集 p196

モンゴル民族伝統薬物に関する研究 (3)  
 -Sanguisorba officinalis 花部の成分研究 (2) -

○小早川 夏樹<sup>1</sup>、栗本 慎一郎<sup>2</sup>、高石 喜久<sup>2</sup>、川添 和義<sup>3</sup>、村上 光太郎<sup>4</sup>、DORJVAL Enkhjargal<sup>5</sup>、DAMDINJAV Davaadagva<sup>5</sup>、柏田 良樹<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>徳島大薬・<sup>2</sup>徳島大院薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima])

<sup>3</sup>徳島大病院薬[Tokushima University Hospital, Pharmacy Department]

<sup>4</sup>崇城大薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences Sojo University]

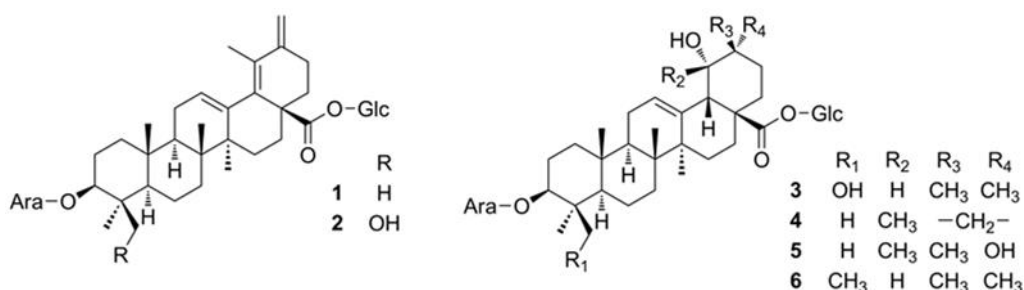
<sup>5</sup>モンゴル健康科学大学薬[Health Science University of Mongolia, Ulaanbaatar, Mongolia])

【目的】

当研究室では、モンゴル民族伝統薬物情報収集とそれらの科学的検討に基づく新規治療薬創製・開発を目的とした研究を行っている。バラ科植物 *Sanguisorba officinalis* の根は地榆と称され、皮膚疾患、止血、抗炎症を目的とした漢方処方に使用されているが、モンゴルでは花部を腸捻転などの腹痛、止血、止瀉などに使用している。私共は本植物花部の成分研究を行い、これまでに4種の新規 triterpenoid 配糖体を含む7種の関連化合物の単離・構造決定について報告している<sup>1)</sup>。今回、引き続き同植物花部の含有成分の検討を行った。

【方法・結果】

*S. officinalis* の花部 (1.1 kg) の MeOH エキスを EtOAc と水で溶媒間分配した。得られた水可溶部 (106 g) を各種クロマトグラフィーにより繰り返し分離・精製し、新たに5種の新規化合物 (1-5) を含む6種の triterpenoid 配糖体を単離した。化合物の構造は各種スペクトルデータの詳細な解析により下図のように決定した。



1) 小早川・柏田ら、第51回日本薬学会中国四国支部学術大会講演要旨集 p164

## モンゴル民族伝統薬物に関する研究(4) - *Gentiana algida* 地上部の成分研究 -

○武方 みなみ<sup>1</sup>、栗本 慎一郎<sup>2</sup>、高石 喜久<sup>2</sup>、川添 和義<sup>3</sup>、村上 光太郎<sup>4</sup>、DORIVAL Enkhjargal<sup>5</sup>、DAMDINJAV Davaadagva<sup>5</sup>、柏田 良樹<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>徳島大薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima]

<sup>2</sup>徳島大院薬[Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima]

<sup>3</sup>徳島大病院薬[Tokushima University Hospital, Pharmacy Department]

<sup>4</sup>崇城大薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences Sojo University]

<sup>5</sup>モンゴル健康科学大薬[Health Science University of Mongolia, Ulaanbaatar, Mongolia])

### 【目的】

当研究室では、モンゴル民族伝統薬物情報収集とそれらの科学的検討に基づく新規治療薬創製・開発を目的とした研究を行っている。リンドウ科植物 *Gentiana algida* はモンゴルにおいて地上部が喉、肺及び眼の感染症や伝染病による発熱の治療に使用されている。本植物の成分に関しては、xanthone, flavonoid, secoiridoid などが報告されているが、その報告例は少なく十分な研究がなされているとは言えない。そこで今回、同植物地上部の成分探索を行ったので報告する。

### 【方法・結果】

*G. algida* の乾燥地上部 (918 g) の MeOH エキスを EtOAc と水で溶媒間分配した。得られた水可溶部 (188 g) を各種クロマトグラフィーにより繰り返し分離・精製し、3 種の新規 secoiridoid 配糖体 (1-3)、1 種の新規 phenylpropanoid 配糖体 (4)、1 種の hexenol 配糖体 (5) を単離した。化合物の構造は各種スペクトルデータの詳細な解析により下図のように決定した。化合物 3 の 3 位, 化合物 4 の 8 位及び化合物 5 の 2 位の立体配置については現在検討中である。化合物 1 は新規骨格を有する secoiridoid 配糖体であり、secoiridoid の 3 位 8 位で環を形成した誘導体であると考えられる。

立体保護効果により安定化されたイソインドール誘導体の合成  
Synthesis of Stable 2H-Isoindole Derivatives Based on Steric Protection  
Strategy

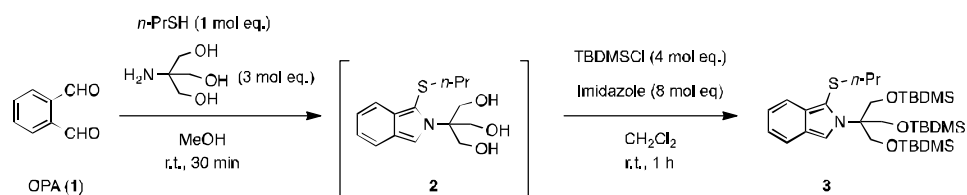
○宮城紫、井上尚兵、中尾允泰、佐野茂樹  
(徳島大薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima])

【目的】

高感度アミノ酸分析法として知られるオルトフタルアルデヒド (OPA) 法の反応生成物であるイソインドール誘導体は、不安定で単離は困難な化合物として知られている。そこで、かさ高いアミンの立体保護効果を活用し、安定で単離可能なイソインドール誘導体の合成を検討した。

【結果・考察】

メタノール溶媒中 OPA (1) に対して 3 当量のトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン存在下に 1 当量の *n*-プロピルメルカプタンを加え、室温で 30 分間攪拌すると、イソインドール誘導体 2 が生成した。2 は単離精製することなく、ヒドロキシ基を TBDMS 基で保護することで 3 へと変換した。イソインドール誘導体 3 は単離精製が可能であり、アルゴン雰囲気下に 2 日間保存した後の 1H NMR スペクトルにおいて分解は全く認められなかった。本発表では、用いるアミンの立体的かさ高さでイソインドール誘導体の安定性に関する詳細について報告する。





## マイクロ波を活用したイミダゾ[2,1-b][1,3,4]

### チアジアゾール誘導体の効率的合成

Facile Microwave-assisted Synthesis of Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles

○松浦啓介、中尾允泰、佐野茂樹

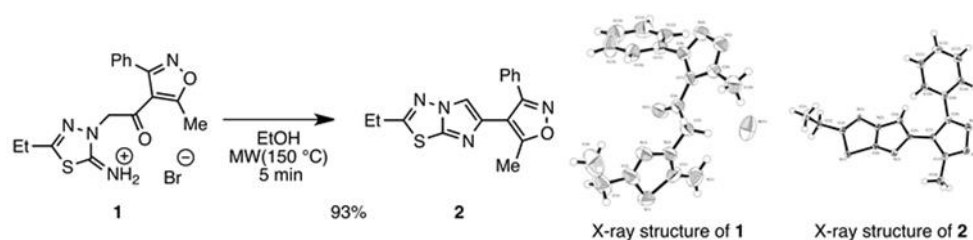
(徳島大院薬[Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima])

#### 【目的】

イミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール誘導体 2 の効率的合成法の確立を目的に、中間体である 1,3,4-チアジアゾール-2(3H)-イミニウムブロミド 1 を単離し、1 のマイクロ波照射による 2 への変換を検討した。

#### 【方法・結果】

2-アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾールと□□ブロモケトンを経由してエタノール溶媒中室温にて攪拌し、1,3,4-チアジアゾール-2(3H)-イミニウムブロミド 1 を合成した。1 の化学構造は X 線結晶構造解析により決定した。次に、イミニウム塩 1 をエタノール溶媒中マイクロ波 (150 °C) 照射すると、目的とするイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール誘導体 2 が高収率で生成した。2 の化学構造についても X 線結晶構造解析により決定した。本学術大会では、種々の置換基を有する 1,3,4-チアジアゾール-2(3H)-イミニウムブロミドのマイクロ波照射によるイミダゾ[2,1-b][1,3,4]チアジアゾール誘導体への変換について報告する。



新規蛍光プローブおよびイメージングマススペクトロメトリーによる  
リソソーム酵素補充効果のイメージング

Imaging of lysosomal enzyme replacement effects with a novel fluorescent  
probe and imaging mass spectrometry

○北風 圭介<sup>1</sup>、幾尾 真理子<sup>1</sup>、杉山 栄二<sup>2</sup>、浅沼 大祐<sup>3</sup>、神谷 真子<sup>4</sup>、瀬藤 光利<sup>2</sup>、  
浦野 泰照<sup>4</sup>、櫻庭 均<sup>5,6</sup>、伊藤 孝司<sup>1,6</sup>

(<sup>1</sup>徳島大院薬 創薬生命工学[Dept. of Medicin. Biotech., Inst. for Medicin. Res.,  
Grad. Sch. of Pharmaceut. Sci., The Univ. of Tokushima],

<sup>2</sup>浜松医大 細胞生物学[Dept. of Cell Biology and Anatomy, Hamamatsu Univ. Sch. of  
Medicine. ],

<sup>3</sup>東大院医 神経生物学[Dept. of Neurobiol., Grad. Sch. of Medicin., The Univ. of  
Tokyo. ],

<sup>4</sup>東大院医 生体情報学[Labor. of Chemical Biology and Molecular Imaging, Grad. Sch.  
of Medicin., The Univ. of Tokyo. ],

<sup>5</sup>明治薬大 臨床遺伝学[Dept. of Clinical. Genetic., Meiji Pharmaceutical Univ. ],

<sup>6</sup>NIBIO)

【目的】

糖脂質の一種である GM2 ガングリオシド (GM2) は、リソソーム酵素である  $\beta$ -Hexosaminidase A (HexA) によって分解される。Tay-Sachs 病 (TSD) および Sandhoff 病 (SD) は、HEX 遺伝子の変異が原因で、GM2 の脳内過剰蓄積を伴って発症するリソソーム病である。我々は SD モデルマウス脳室内に Hex を投与し、その治療効果を報告しているが、治療ターゲットとすべき脳領域あるいは細胞種を特定することは重要な課題である。そこで本研究では、二種類の新規蛍光プローブおよびイメージングマススペクトロメトリー (IMS) を用い、モデル系に投与した酵素と蓄積基質の分布を解析した。

【方法・結果】

まず新規人工蛍光基質 (HMRB- $\beta$  GlcNAc) を用い、培養細胞および SD マウス脳切片において、投与酵素活性の分布を解析した。また、酸性 pH 環境下でのみ強い蛍光を発する新規プローブ (RhPs) と精製 Hex とのコンジュゲートを作製し、TSD 患者由来培養細胞において投与酵素の細胞内局在を解析した。一方、IMS により SD マウス脳切片における蓄積基質の分布解析を行った。

【結果】

HMRB- $\beta$  GlcNAc を用いたイメージングでは、投与酵素は脳全体に分布するが、小脳への取込みがやや低いことが明らかとなった。また、RhPs と Hex のコンジュゲートは培養細胞のリソソームへ到達し、投与量依存的な蛍光を発した。さらに、IMS による解析により、ヒトおよびマウスで共通して蓄積する GM2 と、マウスで顕著に蓄積する GA2 の脳内分布には違いがあることが明らかになった。

GM2 蓄積症モデルにおいて、補充酵素と蓄積基質の細胞・組織内分布等の新規イメージング系を確立した。現在 Hex の脳室内投与前後の SD マウス脳切片における蓄積基質の変動についても検討中であり、合わせて報告したい。

## Br-ヒドロキシベンズブロモキシロンの酸化反応 Oxidation of Br-hydroxybenzbromoxolone

○辻 駿佑、齊藤 基道、落合 正仁、宮本 和範

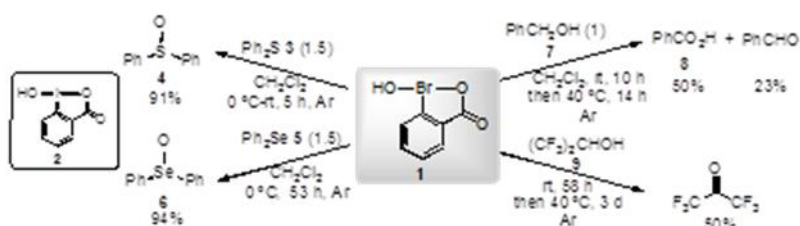
(徳島大院薬 [Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima ])

### 【目的】

最近我々は環状 Br-ヒドロキシベンズブロモキシロン 1 の合成に成功し、その固体構造を明らかにした 1)。一方同族の I-ヒドロキシヨードキシロン 2 は 120 年以上前に合成された化合物だが、反応性に乏しく、酸化剤としての用途は非常に限られている 2)。ヨードベンゼンとブロモベンゼンのイオン化電位の差 (PhI: 8.69 eV; PhBr: 8.98 eV) を考慮すると、1 は同族のヨウ素類縁体 2 と比べ、かなり高い反応性を示すと期待される。今回、環状ブロマン 1 が温和な条件下、種々のヘテロ元素やアルコールの酸化に有用であることを見出したので報告する。

### 【結果・考察】

Br-ヒドロキシベンズブロモキシロン 1 にジクロロメタン中 0 °C~室温で 1.5 当量のジフェニルスルフィド 3 を作用させると 5 時間で完結し、ジフェニルスルホキシド 4 が収率 91% で生成した。スルホンが生成しないことは、1 が求電子の酸化剤であることを示唆している。同族の 2 は室温で長時間作用させても全く反応しなかった。セレニド 5 を用いても高収率でセレノキシド 6 が得られる。また、ベンジルアルコール 7 の酸化では、安息香酸 8 が主として得られた。反応性が低いヘキサフルオロイソプロパノール 9 を酸化できることは、特筆に値する。



1) 齊藤基道、和田大康、宮本和範、落合正仁、辻駿佑、日本薬学会誌 132 年巻 29 E02-pm049  
2) Varvoglis, A. The Organic Chemistry of Polycoordinated Iodine; VCH: New York, 1992.

## ジアリールヨードン (III) によるヨードアレーンの *I*-アリール化反応

### Mechanism for *I*-arylation of iodoarenes with diaryl- $\lambda^3$ -iodanes

○井内 拓人, 山下 泰生, 高丸 菜々子, 落合 正仁, 宮本 和範

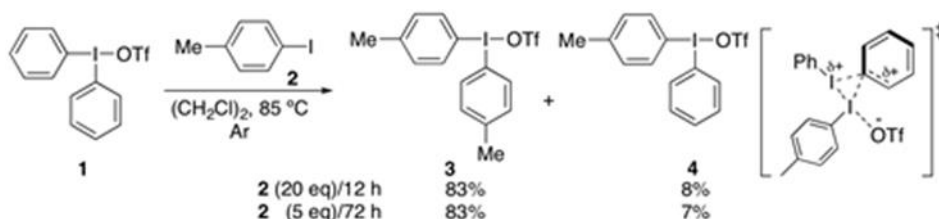
(徳島大院薬 [Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima])

#### 【目的】

三価の超原子価ジアリールヨードン ( $\text{Ar}_2\text{IX}$ ) はエノラート、フェノール等の求核試剤を直接アリール化できる求電子的アリール化試剤やベンザイン前駆体として多用されている。ところが、置換基を位置選択的に導入したジアリールヨードンを合成するには、予め対応するアリールボロン酸やアリールシランを前駆体として調製する必要がある。我々はジフェニルヨードン **1** を種々のヨードアレーン存在下に穏やかに加熱すると、対応するジアリールヨードン **3** を直接合成できることを見出した。前例の無い反応であるため適用範囲や反応機構を精査した。

#### 【結果】

ジフェニルヨードン **1** に対しジクロロエタン中、85 °C で 4-ヨードトルエン **2** を 20 当量作用させると、12 時間で反応は完結し、ビス(*p*-トリル)ヨードン **3** (83%)、およびアリール(フェニル)ヨードン **4** (8%) の混合物を与えた。2 の当量を 5 当量に抑えると反応は遅くなる。ヨードアレーンの置換基効果の検討の結果、アリール基が電子豊富である程反応は速く、平衡はジアリールヨードン側に傾くことがわかった。また、反応速度はヨードアレーンの濃度に比例する。現在本反応は、ヨードン **1** のヨウ素原子上でのヨードアレーン **2** との配位子交換に続く、アリール基の転移を伴う協奏的な二分子機構で進行するものと予想している。



リポソームからの Pemetrexed の放出性が胸腔内移植腫瘍の増殖に与える影響

○小林早紀子 Amr Abu-Lila 石田竜弘 際田弘志

徳島大学薬 [Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima]

### 【目的】

現在、悪性胸膜中皮腫の治療方法として胸腔内への抗がん剤直接投与が行われている。治療に用いられる Pemetrexed (PMX) は時間依存的に効果を発揮するが、遊離型 PMX は胸腔内から速やかに排出されるため、期待したほどの効果は得られていない。胸腔内における PMX 濃度を制御することで高い薬効が得られることが期待されるため、正電荷を介して腫瘍細胞と相互作用しやすく、組成によって封入薬物の放出を調節できる cationic liposome (CL) に着目した。本研究では、PMX 封入 CL を作製し、PMX の放出挙動を *in vitro* で評価した後、胸腔内投与による抗腫瘍効果について検討した。

### 【方法・結果】

PMX 封入 CL (POPC/DOPE/Chol/mPEG2000-DSPE=2/3/3/0.5 (Chol CL), 5/3/0/0.5 (Non-Chol CL) : 100nm) は Bangham 法により調製した。放出挙動 : CL と血清を混合して 37°C でインキュベーションし、各時点で CL 内に残存した PMX を HPLC により定量することで評価した。抗腫瘍効果 : Luciferase 発現ヒト悪性胸膜中皮腫細胞 MSTO-211H-Luc を胸腔内移植した BALB/c-nu/nu マウスに、各 PMX 封入 CL を 10 mg PMX/kg で胸腔内へ 3 日おきに投与し、IVIS を用いて腫瘍増殖抑制効果を評価した。

Chol CL は血清中においてほとんど PMX を放出しなかったが、Non-Chol CL は徐放性を示した。また担癌モデルマウスにおいて、Chol CL は抗腫瘍効果がほとんど見られなかったのに対し、Non-Chol CL は遊離型 PMX と比較して高い腫瘍増殖抑制効果を示した。Non-Chol CL は、腫瘍細胞によって CL 自体がエンドサイトーシスや膜融合を介して取り込まれると同時に、腫瘍近傍において放出された PMX も取り込まれるため、高い抗腫瘍効果を示したと考えられる。以上より、放出性の高い PMX 封入 CL の胸腔内投与は、悪性胸膜中皮腫の治療に有用であることが示された。

## PEG 修飾リポソームを用いた脾臓濾胞への抗原送達が 抗腫瘍免疫誘導に与える影響

○清水太郎、渡辺優希、美馬優、橋本洋佑、石田竜弘、際田弘志

(徳島大学薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima])

### 【目的】

以前、我々は、PEG 修飾リポソーム(SL)の初回投与 2-5 日後に、再び SL を投与すると、脾臓辺縁帯 B 細胞が 2 回目投与 SL と結合し、辺縁帯から濾胞に SL を輸送するという非常に興味深い現象を報告している。さらに 2 回目投与 SL 内に抗原を封入して免疫することにより、抗原特異的抗体反応が増強されることを明らかにした。このことから、抗原の濾胞への輸送を促進する本免疫法は体液性免疫の増強に有用であると考えられるが、細胞性免疫にどのような影響を与えるか未だ明らかではない。そこで本研究では、細胞性免疫反応の一つである抗腫瘍免疫誘導に本免疫法が有用かどうかについて検討した。

### 【方法・結果】

OVA 封入 SL の調製：5%の PEG で被覆した粒子径約 100 nm の SL に、モデル抗原の OVA を凍結融解法により封入した。細胞傷害性 T 細胞(CTL)アッセイ：マウスに空の SL を静脈内投与した 3 日後、OVA 封入 SL を静脈内投与して免疫を行った。免疫したマウスから取り出した脾臓細胞に OVA を添加して再刺激を行った後、OVA 発現腫瘍細胞である EG. 7-OVA と混合し、EG. 7-OVA のアポトーシスを評価した。腫瘍成長抑制効果の検討：空の SL と OVA 封入 SL による免疫を行った後、EG. 7-OVA を皮下移植し、腫瘍サイズを経時的に計測した。

【結果・考察】 OVA 封入 SL の単独免疫時には、CTL による EG. 7-OVA の細胞傷害はあまり誘導されなかった。しかし、空の SL と OVA 封入 SL による免疫を行うことで、EG. 7-OVA の細胞傷害が増強された。また OVA 封入 SL による免疫後に EG. 7-OVA を皮下移植したところ、腫瘍成長が抑制傾向にあった。しかし完全な腫瘍の生着拒絶には至らず、また空の SL の前投与による抗腫瘍効果の改善はあまり見られなかった。今後キャリア及びスケジュールのさらなる改善を行う予定である。

## 「転移性肝臓がんの存在がオキサリプラチン封入 PEG 修飾リポソームの肝移行性へ与える影響」

○藤原由佳子 中村浩之 石田竜弘 際田弘志

徳島大薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima]

### 【目的】

我々は、オキサリプラチン(1-OHP)封入 PEG 修飾リポソーム(SL)が、皮下移植がんモデルマウスと同様に肝転移モデルマウスに対しても高い抗腫瘍効果を示すことを報告した。そこで、本検討では肝転移モデルマウスにおける 1-OHP 封入 SL の血漿中濃度、肝蓄積量の推移について評価した。また、SL の肝臓への蓄積に関与するクッパー細胞の転移性肝臓がん存在下における SL 貪食能についても評価した。

### 【方法・結果】

M5076 細胞( $1.0 \times 10^6$  cells/mouse)を尾静脈内注射により BDF1 系雌性マウスに移植し、肝転移モデルマウスを作製した。移植から 16 日後のマウスおよび健常マウスに 1-OHP 封入 SL(粒子径：約 140 nm、1-OHP：4.2 mg/kg)を静脈内投与し、経時的(5 分後、1, 4, 8, 24 時間後)に Pt の血漿中濃度および肝蓄積量を定量的に評価した。また、移植 17 日後のマウスおよび健常マウスに DiO 標識 SL(HSPC/Chol/mPEG2000-DSPE = 2/1/0.1(モル比)、粒子径：約 150 nm、HSPC：25 mg/kg)を静脈内投与し、投与から 24 時間後のクッパー細胞による DiO 標識 SL の貪食についてフローサイトメトリーにより評価した。

血漿中の 1-OHP 由来の Pt の消失は、健常マウスより担がんマウスの方が速やかであった。また、肝臓への Pt 蓄積量は担がんマウスの方が約 1.5 倍高かった。このことから、転移性肝臓がんの存在により肝臓への 1-OHP 封入 SL の移行が促進されている可能性が示された。そこで、クッパー細胞による DiO 標識 SL の貪食を調べたところ、担がんマウスにおいてより高いことが分かった。このことから、転移性肝臓がん存在時にみられた 1-OHP 封入 SL の肝蓄積量の増大と血漿中からの消失促進は、肝臓におけるクッパー細胞の貪食能が亢進したことが一因である可能性が示された。

## Ganglioside 添加が PEG 修飾リポソームに対する 抗 PEG IgM 分泌に与える影響

○美馬優、橋本洋佑、清水太郎、石田竜弘、際田弘志

(徳島大院薬[Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima])

### 【目的】

当研究室では PEG 修飾リポソーム (PL) を投与した際に、抗 PEG IgM が誘導され、二回目に投与された PL が急速に血中から消失する ABC 現象を報告している。ABC 現象の発現は、PEG 修飾剤の有効性や安全性の低下につながる可能性があるため、その回避法を提案する必要がある。我々は以前、ブタ脳由来の ganglioside 混合物を PL に組み込むことで、抗 PEG IgM 分泌を抑制できることを明らかにした。そこで本検討では各種の ganglioside 精製物を用いて、どの ganglioside が抗 PEG IgM 分泌抑制に関与しているか検討した。

### 【方法・結果】

各種 ganglioside (GM1, GD1a or GD1b):PEG-DSPE=1:1 (molar ratio)となるよう PL を調製した。マウスに、ganglioside-PL を静脈内投与し、5 日後に得られた血清を ELISA に供し、抗 PEG IgM 量を測定した。

本検討で用いた GM1・GD1a・GD1b を含むすべての ganglioside-PL 投与群において、PL 投与群と比較して血清中の抗 PEG IgM 分泌量が減少した。特に GD1a-PL による抑制が最も顕著であった。本検討で用いた ganglioside は  $\alpha 2, 3$  結合シアル酸を有する糖脂質であり、B 細胞上の抑制性の受容体である siglec-G に結合する可能性が示唆されている。近年、B 細胞抗原受容体と siglec-G を共刺激することにより、抗原特異的な B 細胞のアポトーシスが誘導されるという報告があり、このメカニズムにより抗 PEG IgM の分泌抑制が生じていると考えられた。本検討は、抗 PEG 抗体の誘導とそれに伴う ABC 現象を回避しうる新規キャリアーの開発に貢献することが期待される。今後 ganglioside による抗 PEG IgM 分泌抑制の詳細なメカニズムを検討する予定である。



## パラジウム触媒を用いたアレンとアリールボロン酸の 付加反応を鍵とする HM-3 の不斉全合成

○笠井 知世、吉田昌裕、水口智貴、難波康祐

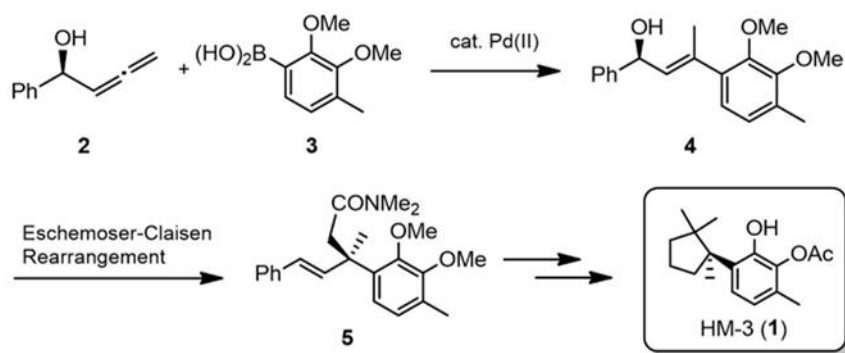
(徳島大院薬[Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima])

### 【目的】

HM-3 (1) は担子菌である *Helicodasidium mompa* より単離、構造決定された化合物である。今回我々は、アレンとアリールボロン酸のパラジウム触媒を用いた付加反応 1)、続くエッシェンモーザークライゼン転移反応を鍵反応として用いて HM-3 (1) の不斉全合成を目指し研究を行った。

### 【方法・結果】

光学活性なアレンアルコール 2 に対し、パラジウム触媒存在下アリールボロン酸 3 を作用させたところ、アリール基が付加した三置換アルケン 4 が選択的に生成した。続いてエッシェンモーザークライゼン転移反応を行ったところ、高い位置選択性及び立体選択性でアミド 5 を与えた。この後、更なる官能基変換を行い HM-3 (1) の不斉全合成を達成した。



1) M. Yoshida et al. *Org. Lett.* 2008, 10, 5183.

## Calyciphylline F の全合成研究

○古高涼太 1、淵上龍一 2、吉田昌裕 1、谷野圭持 3、難波康祐 1

(1 徳島大院ヘルスバイオサイエンス [Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima ],

2 北大院総化 [Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University],

3 北大院理 [Hokkaido University Faculty of Science ])

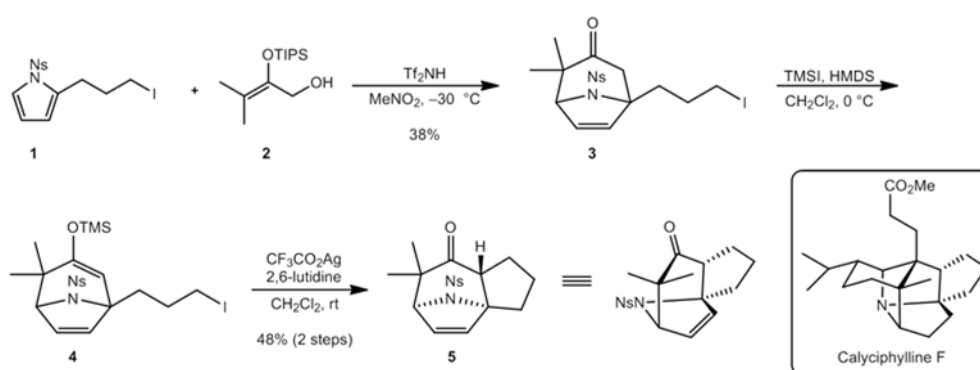
### 【目的】

Calyciphylline F は、ユズリハ科植物 *Daphniphyllum calycinum* より単離構造決定されたアルカロイドであり、トロパン環を含む複雑な 5 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 2-オキシアリルカチオンとの [4+3] 付加環化反応 1) を用いた Calyciphylline F の全合成研究を行った。

### 【方法・結果】

モデル実験として、2-ヨードプロピルピロール 1 と、2-オキシアリルカチオン前駆体であるアリルアルコール 2 との [4+3] 付加環化反応を行い、2つの四級炭素をもつ環化体 3 を得た。3 をシリルエノールエーテル 4 へと変換後、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$  を用いた分子内アルキル化反応に付すことで三環性化合物 5 を合成した。現在、モデル化合物 5 からのさらなる変換を検討中である。

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



## プロパルギルアジリジンの開環 —環化反応による置換ピリジンのワンポット合成—

○水口智貴、吉田昌裕、難波康祐

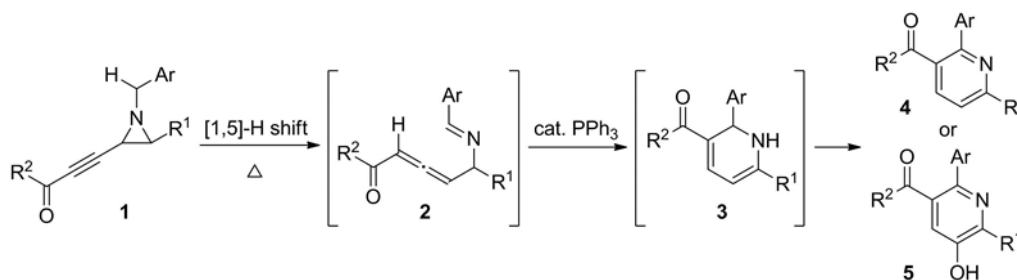
(徳島大院薬[Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima])

### 【目的】

ピリジン環は様々な天然物や有機機能材料に含まれる重要な骨格であるため、多置換ピリジンの新規合成法の開発は興味深い研究対象として注目を集めている。今回我々はプロパルギルアジリジンのもつ特異な反応性に注目し、プロパルギルアジリジンの開環 - 環化を経るピリジン環の新規合成法開発を目指し検討を行った。

### 【方法・結果】

プロパルギルアジリジン **1** を加熱すると [1, 5]-水素移動が進行しアレニルイミン **2** が生じることを見出した。さらにアレニルイミン **2** に対して触媒量の  $\text{PPh}_3$  を作用させたところ、分子内環化が進行しジヒドロピリジン **3** が生成した。興味深いことにジヒドロピリジン **3** は酸化条件を変えることで三置換ピリジン **4** または四置換ピリジン **5** へ変換可能であることを見出し、それぞれに対し効率的な合成法の開発を達成した。様々な反応基質を用いて一般性の検討も行ったので併せて報告する。



## Lapidilectine B の全合成研究

○石川裕大<sup>1</sup>、須藤宏城<sup>2</sup>、吉田昌裕<sup>1</sup>、谷野圭持<sup>2</sup>、難波康祐<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>徳島大院ヘルスバイオサイエンス[Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima]、

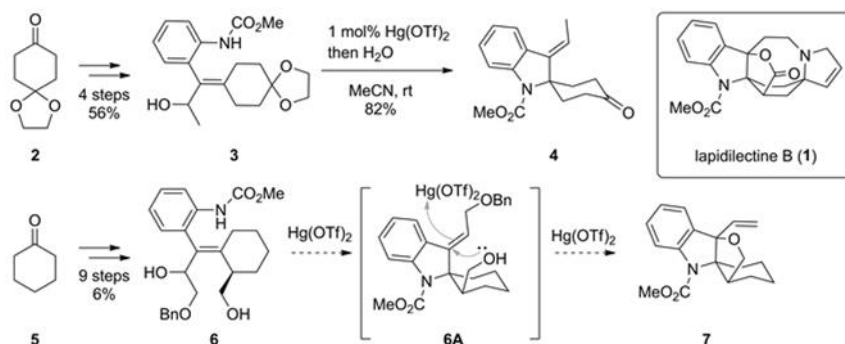
<sup>2</sup>北大院理[Hokkaido University Faculty of Science])

### [目的]

(+)-lapidilectine B (1)は1992年にAwangらによってKopsia族Lapidilectaの樹皮及び葉より単離・構造決定されたモノテルペンインドールアルカロイドであり、2つの含窒素四置換炭素を含む複雑な6環性骨格を構造上の特徴としている。今回、我々はlapidilectine B (1)に相当する4環性骨格の一段階構築法を検討したので報告する。

### [方法・結果]

我々は、ケトン2から4工程で導かれるアニリノアルコール3を触媒量のHg(OTf)<sub>2</sub>で処理することで、含窒素四置換炭素を有するインドリン4が高収率で得られることを見出した。そこで、同様の環化反応から連続してフラン環の形成が期待できるアニリノアルコール6を設計し、シクロヘキサノン5から9工程で合成した。今後、Hg(OTf)<sub>2</sub>触媒を用いた6の連続的環化反応を検討する。



パラジウム触媒を用いたアリルジエステルと  
 $\beta$ -エナミノエステルの連続的環化反応の開発

○木下航輝、吉田昌裕、難波康祐

(徳島大院薬[Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima])

【目的】

アリルジエステルは、分子内に二か所の求核部位をもつ反応剤とパラジウム触媒存在下反応させると、 $\pi$ -アリルパラジウム中間体の生成を経る2度の連続的な求核攻撃が進行し、相当する環化体を与えることが見出されている。今回演者らは本反応の新たな展開として、 $\beta$ -エナミノエステルを求核剤として用いた含窒素複素環化合物の新規構築法の開発を計画した。

【方法・結果】

アリルジエステル1に対し、パラジウム触媒存在下 $\beta$ -エナミノエステル2を作用させたところ、ジヒドロピロール3を良好な収率で与えた(式1)。化合物3は $\pi$ -アリルパラジウム中間体4の生成を経る連続的な環化反応が進行した結果生成したものと考えられる。また、アリルジエステル5に対し同様の反応条件に付したところ、 $\pi$ -アリルパラジウム中間体6の生成を経る反応が進行し、テトラヒドロピリジン7が良好な収率で得られることも見出した(式2)。

