

**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 26 年度実績報告書**

# 目次

## —創薬プロジェクト演習—

平成 26 年 7 月 24 日（木） - 30 日（水） 日下英昭 先生 1

## —日本学術会議公開シンポジウム—

平成 26 年 8 月 6 日（水） 大高 章 12

## —講演会—

### 創薬人サマースクール 2014

平成 26 年 9 月 26 日（金） 山田雅胤 先生 / 川筋 孝 先生 18

## 特別講演会

平成 26 年 11 月 21 日（金） 道川 誠 先生 30

平成 26 年 12 月 12 日（水） 有本 達 先生 32

都 保啓 先生 34

平成 26 年 12 月 24 日（水） 玉村啓和 先生 / 林 良雄 先生 / 野水基義 先生 36

平成 27 年 1 月 30 日（金） 間瀬暢之 先生 42

—合同シンポジウム—

平成 27 年 3 月 6 日 (金)

44

—日本薬学会第 135 年会—

平成 27 年 3 月 25 日 (水) - 28 日 (土) 神戸

54

創薬プロジェクト演習

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

# 『創薬概論』 ～基礎研究から 臨床開発まで～

---

平成 26 年 7 月 24 日 (木)

講師：日下英昭 先生

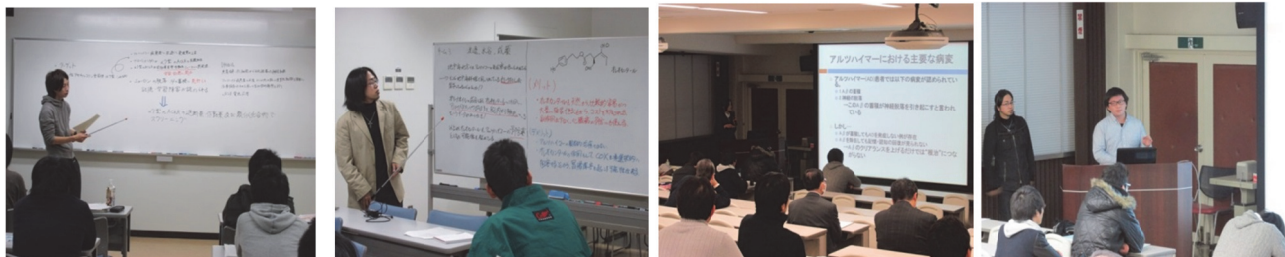
協和発酵キリン株式会社 研究開発本部

---



## 薬学部3年生対象科目

# 創薬プロジェクト演習



## 受講者募集

期間:7月24日(木)~30日(水)

場所:薬学部第一講義室

製薬企業で行われる創薬の実際をシミュレーションを通じて学びます。  
今年のテーマは『アレルギー治療薬』です。

### 演習日程

- 7月24日(木) 13:00~16:30 導入講義「創薬の進め方」  
講師:日下英昭先生(協和発酵キリン(株))  
16:30~18:00 演習ガイダンス・打ち合わせ
- 7月25日(金) 13:00~18:00 第一回企画会議
- 7月28日(月) 13:00~18:00 第二回企画会議
- 7月30日(水) 13:00~15:30 最終プレゼンテーション

受講希望者は期日までに以下の情報を明記の上、  
下記連絡先までお知らせください。

1. 氏名 2. 学籍番号 3. 次の研究分野の中で最も興味のあるもの  
A. 有機化学 B. 生物化学 C. 薬理学 D. 薬剤学

創薬実践  
道場

連絡先(猪熊) : [tinokuma@tokushima-u.ac.jp](mailto:tinokuma@tokushima-u.ac.jp)

受講申し込み締め切り:7月4日(金)

## 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)

### 『創薬概論』 ～基礎研究から臨床開発まで～

日下英昭 先生

協和発酵キリン株式会社

研究開発本部 アドバイザー

日時：7月24日(木)

13:10～16:00

場所：薬学部2階 第1講義室

創薬研究はどのような流れで行われるのか？テーマ立案から臨床開発まで、どのようなことを注意する必要があるのか？

製薬企業の現場で実際に創薬研究に携わっている先生のご経験をもとにお話いただきます。

なお本講演会は『創薬プロジェクト演習』の導入講義を兼ねておりますが、演習参加者以外にも多数の方々のご来聴をお待ちしております。

連絡先・お問い合わせ

総合薬学研究推進室 猪熊 翼

tell: 088-633-9532, e-mail: [tinokuma@tokushima-u.ac.jp](mailto:tinokuma@tokushima-u.ac.jp)

KYOWA KIRIN

## 創薬概論

### ～基礎研究から臨床開発まで～

協和発酵キリン  
研究開発本部  
日下 英昭

2014年7月24日



KYOWA KIRIN

## 創薬研究って何？

〇〇阻害薬(作動薬)が▲▲病に有効であるという仮説を検証する研究

- 非臨床研究
  - 薬理作用なくして薬効なし！
  - 薬理作用が生理作用に勝っているか？
  - 薬効発現に必要な薬理作用の程度は？
  - その薬理作用発現用量と毒性・副作用用量および薬物動態的課題を発現する用量との安全域は(Druggability)？

↓ Clear

臨床試験(研究)にチャレンジ

KYOWA KIRIN

## 創薬研究って何？

〇〇阻害薬(作動薬)が▲▲病に有効であるという仮説を検証する研究

- 臨床試験(研究)
  - Phase 1(P1): 薬効発現に必要な薬理作用を発揮することができるか？
  - P2:P1で確認した薬理作用用量で薬効を発揮できるか？
  - P3:大規模臨床試験、既存薬との比較試験

↓ Clear

製造承認申請 → 認可 → 上市・販売

非臨床も臨床も、良いPD markerを持つことが成功のカギ

KYOWA KIRIN

## 製薬企業の組織

- 研究を行う部署(部門)
  - 物作りを行う研究所
  - 物の評価(薬理・動態・安全性)を行う研究所
  - 製剤化を検討する研究所
- 臨床開発を行う部署(部門)
- 薬事関係を担当する部署(部門)
- 営業を行う部署(部門)
- 市販後の安全性に関わる部署(部門)
- 権利を確保する部署(部門)
- ビジネスを考える部署(部門)

KYOWA KIRIN

## Key words

Concept: 仮説

**POPA:** Proof of Pharmacological activity(薬理作用の検証)

**POC:** Proof of Concept(仮説検証:薬理作用 → 薬効)

Target: 標的分子

SCR: スクリーニング

PK: pharmacokinetics: 薬物動態

PD: pharmacodynamics: 薬理作用

**Druggability:**薬としての必要要件

Efficacy: 薬理作用の程度、薬効

Potency: どの濃度・投与量でターゲットを阻害する(IC<sub>50</sub>)

**Biomarker** PD Biomarker、Predict Biomarker

GLP: Good Laboratory Practice

GMP: Good Manufacturing Practice

KYOWA KIRIN

## 薬の分類

- 剤型による分類
  - 経口剤、注射剤、吸入剤、塗布剤、点眼剤etc.
- メカニズムによる分類
  - 拮抗薬・阻害剤(競合阻害、非競合阻害)、作動薬
- 分子量による分類
  - 低分子(分子量500)、中分子、高分子(タンパク、抗体)
- 新規性による分類
  - First in Class、First Follower、Best in Class
- 治療効果による分類
  - 根治療法、代償療法

KYOWA KIRIN

## 創薬研究の流れ

テーマ立案・承認 → スクリーニング → 最適化研究(非臨床試験) → 治験申請 → 臨床試験 → 承認申請 → 育薬研究・営業支援研究

KYOWA KIRIN

## テーマ立案・承認

- 疾患ベースのテーマ提案
  - アンメットメディカルニーズ
  - 重点疾患？
  - 市場性・事業性
  - 医療経済学の観点
  - 臨床試験の難易度
- プロダクトベースのテーマ提案
  - First Follower
  - Best in Class
  - 〇〇阻害薬を取得して適応疾患を考える
- ベンチワークでの発見をもとにテーマ提案

KYOWA KIRIN

## テーマ化されると・・・

<p>高分子 (抗体、生体内タンパク)</p> <p>↓</p> <p>抗体:免疫開始、タンパク作製開始</p>	<p>中分子 (siRNA)</p> <p>↓</p> <p>siRNAを作製して、細胞系で評価</p>	<p>低分子</p> <p>↓</p> <p>ランダムSCR実施</p>
		<p>● SCR系構築</p> <p>● SCR系のHT化(HTS)</p>

KYOWA KIRIN

## In vitro評価

- 抗体
  - 抗体の標的への結合性
  - 結合することによるfunction
  - 種差の検討(relevant animal)の選定
  - Translational Research
- 低分子
  - スクリーニングを実施し、ヒット化合物を取得
  - 標的同一(Cell based SCRの場合)
  - 標的分子(酵素、受容体など)への直接的な阻害作用
  - 細胞、組織でのin vitro薬理作用
  - 細胞、組織での薬理作用に基づく薬効
  - 標的分子への選択性
  - Translational Research



### In vitro評価

KYOWA KIRIN

- ランダムSCRでヒットがあった場合
  - 普通は、複数の骨格の化合物群がヒットする
  - 活性は、IC50が数  $\mu\text{mol/L}$ 程度(弱活性)

ちなみに、薬にするための活性レベル:  
細胞系・アルブミン(ALB)存在下でIC50値が100 nmol/L以下  
(理想は、single nmol/L)

化合物の血中での存在様式

化合物  $\rightleftharpoons$  遊離体 (Free (Unbound) 体) + ALB  $\rightleftharpoons$  結合体 (Bound 体)

活性を示すのは、遊離体

遊離体分率は、化合物毎に異なる、高いものは30%、低いものは0.001%

### 低分子創薬研究の流れ

KYOWA KIRIN

スクリーニング系構築  
↓  
ランダムSCR  
↓  
誘導体展開  
↓  
In vitro評価、in vivo評価  
↓  
動態評価、安全性評価  
↓  
開発化合物の決定  
↓  
臨床試験

活性のクライテリア  
動態のクライテリア  
安全性のクライテリア

このサイクルを如何に早く回せるかがカギ

### 誘導体展開

KYOWA KIRIN

リード化合物(活性:数  $\mu\text{mol/L}$ 程度)

誘導体合成  
●活性を上げることが目標  
●In vitro評価(細胞系)

誘導体 A、B・・・(活性: < 1  $\mu\text{mol/L}$ ) → In vivo評価  
●血漿中濃度  
●薬理作用  
●薬効  
●コンセプト検証

誘導体合成  
●活性増強  
●動態改善  
●安全性担保

開発候補化合物(活性: < 0.1  $\mu\text{mol/L}$ )

### 薬理評価

KYOWA KIRIN

- In vitro評価
- In vivo評価

### 物の評価(薬理・動態・安全性)を行う研究所

KYOWA KIRIN

- 物の評価
  - 薬理評価
  - 薬物動態評価
  - 安全性評価

### In vivo評価(薬効面)

KYOWA KIRIN

- 抗体
  - Relevant animalでの薬理作用、薬効
  - Translational Research
- 低分子
  - 正常動物、病態モデル動物での薬理作用
  - 薬理作用に基づく薬効(コンセプト検証)
  - 薬効発現に必要な薬理作用を定義
  - Translational Research (TR)

### In vivo薬理作用

KYOWA KIRIN

- 創薬研究で最も重要なことは?
  - 薬効発現に必要な薬理作用を定義
    - ✓ ずっと、持続するcompleteな薬理作用が必要か?
    - ✓ 一過性に、completeな薬理作用を発現すれば良いか?
    - ✓ 50%の薬理作用が持続すれば良いか?

定義された用量をベースに、安全性評価、薬物動態評価の結果から、プロダクトの価値判断を行う

### 安全性評価

KYOWA KIRIN

承認申請に必要な試験

- 単回投与毒性試験
- 反復投与毒性試験
- 遺伝毒性試験
- がん原性試験
- 生殖発生毒性試験
- 安全性薬理試験

### 安全性評価

KYOWA KIRIN

- 安全性評価の目的
  - プロダクトの毒性・副作用を検出する
  - 毒性・副作用がon targetなのかoff targetなのかを判断
  - 薬効発現に必要な薬理作用からの安全域を見積もる

安全性の観点で、臨床試験を行う価値があるかないかを判断

### 薬物動態評価

KYOWA KIRIN

- 抗体
  - 血中半減期、組織分布
- 低分子
  - in vitro評価
    - ✓ 代謝安定性: 肝ミクロソーム、肝細胞
    - ✓ CYP阻害
    - ✓ 酵素誘導
    - ✓ 代謝物同定
    - ✓ 反応代謝物の有無

## 薬物動態評価

KYOWA KIRIN

### ●低分子

#### ➢ in vivo評価

- ✓ 体内動態評価 (ADME) → 半減期:  $t_{1/2}$ 
  - 吸収: absorption
  - 分布: distribution
  - 代謝: metabolism
  - 排泄: excretion
- ✓ CYP阻害、酵素誘導
- ✓ 他剤との薬物相互作用
- ✓ 薬理作用発現用量からのマージン
- ✓ 代謝物同定 (毒性評価種の決定)
- ✓ 臨床投与量予測

## 薬物動態評価

KYOWA KIRIN

### ●薬物動態評価の目的

- CYP阻害、酵素誘導など、薬物動態のnegative要件の有無を確認する
- 薬効発現に必要な薬理作用からのマージンを見積もる
- 反応性代謝物の有無



薬物動態の観点で、臨床試験を行う価値があるかないかを判断

## 創薬研究とは

KYOWA KIRIN



プロダクトの価値を判断する

## 生理学と薬理学

KYOWA KIRIN

### ●生理学と薬理学は、創薬研究を行う上で重要な学問

- 生理学: 生体を理解する学問
- 薬理学: 薬の作用を理解する学問
- 生理学と薬理学は、創薬研究を行う上で、車の両輪であるが、同じ方向を向いている訳ではない
- 薬理作用が生理作用に打ち勝った時に薬になる

## 製薬会社のミッション

KYOWA KIRIN

### ●非臨床でのミッション

〇〇阻害薬が、 $\Delta\Delta$ 病に効くはずだというコンセプトを検証するために、動態、安全性面に問題のない薬理作用に基づく薬効を発揮できるプロダクト (非臨床段階でのPOC取得) を臨床入りさせる。

### ●臨床でのミッション

非臨床段階で証明した動物でのPOCがヒトでも通じるのかを検討する。すなわち、P1で薬理作用 (POPA) を確認し、薬理作用を発揮する用量で、患者さんの薬効の有無を確認する (P2)。大規模臨床試験 (P3) で、有効性を確認するものにする。

P1で、必要な薬理作用を発揮するまでに、毒性、動態的な課題が浮上し開発が中止になった ⇒ 研究サイドの責任

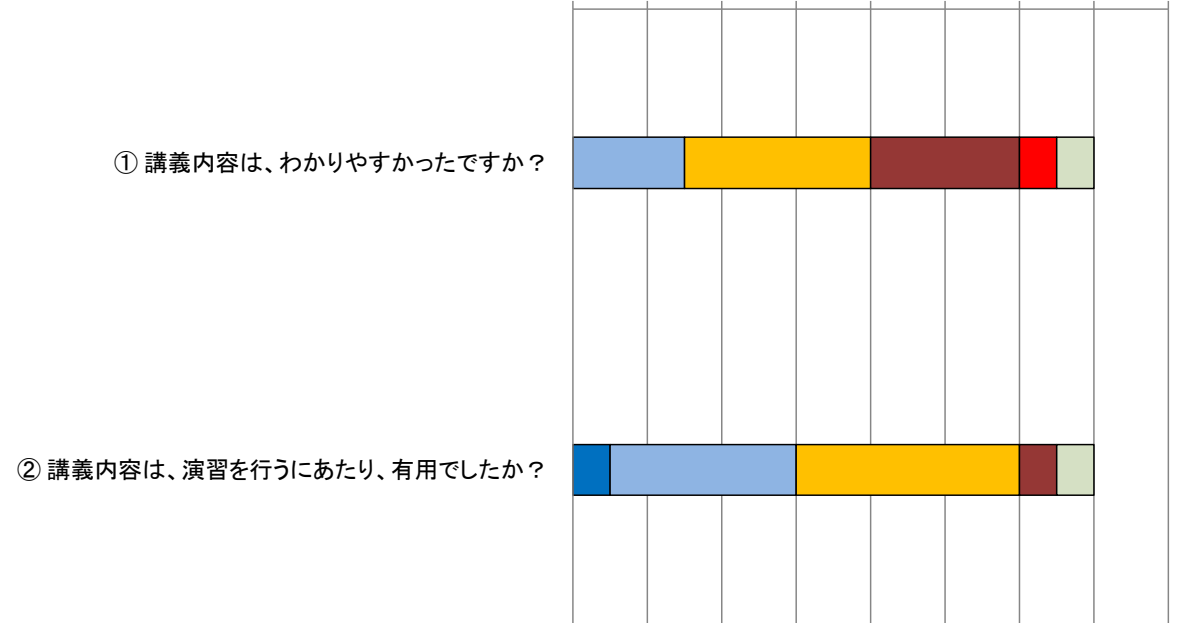
P1は、クリアーし、薬理作用用量で、P2を実施したが、有効性を検証できなかった ⇒ 誰の責任でもない

# 創薬プロジェクト演習 アンケート結果

受講者16名 (回答14名)

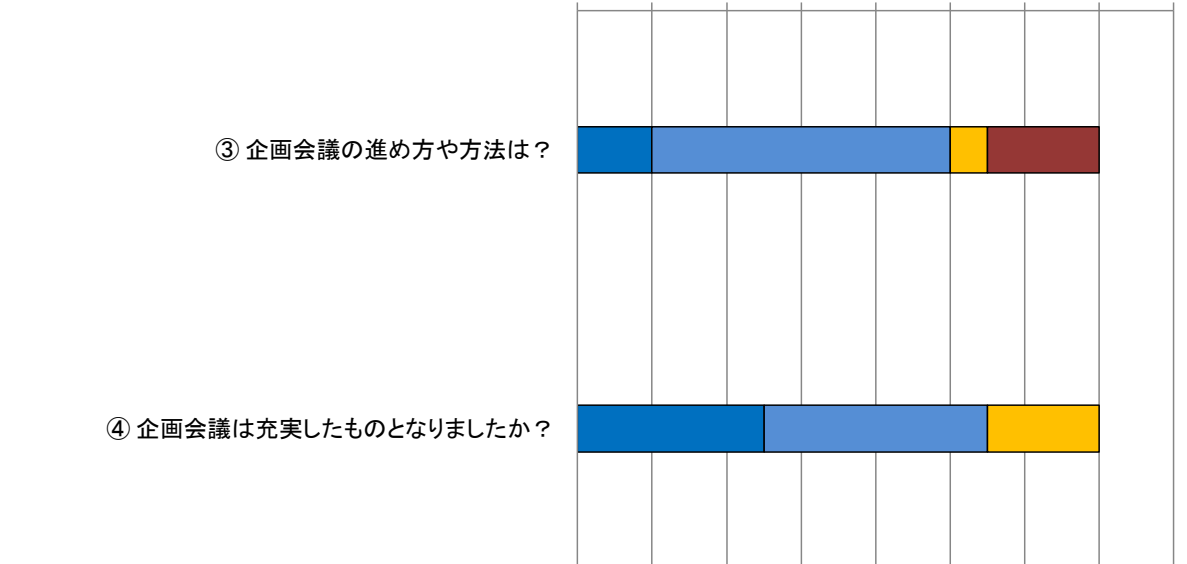
## <導入講義>

■ 良い ■ ← ■ 普通 ■ → ■ 悪い ■ 無回答



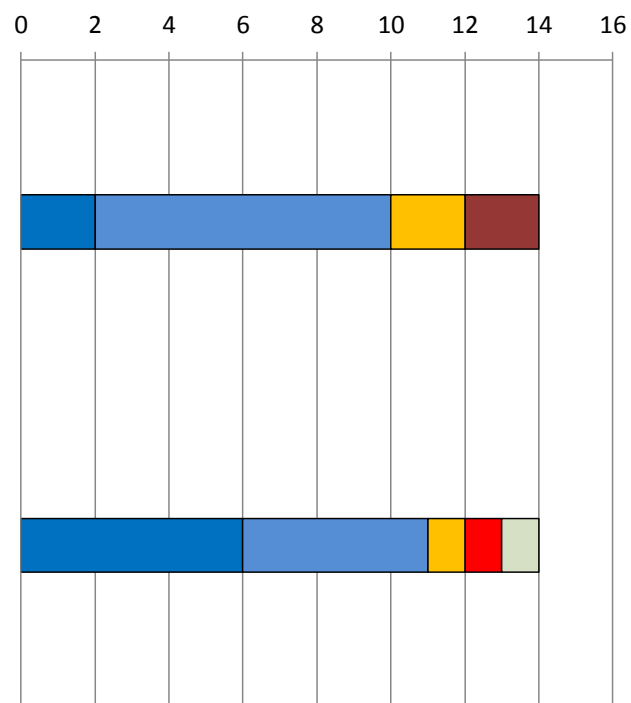
## <企画会議>

0 2 4 6 8 10 12 14 16



- 最初の方の企業の設定が曖昧だった。
- 進行役にあらかじめ話の筋を伝えたものを配布してほしい。
- プレゼンの前に30分から1時間くらい、グループで発表の準備や練習時間がほしいと思った。
- チョークトークの時に要点をまとめつつ発表すると効率が上がって良いと思います。
- 積極的に参加していたと思います。今後はまず全体の方針を決めてからプロジェクトを進めた方が良かったと思いました。

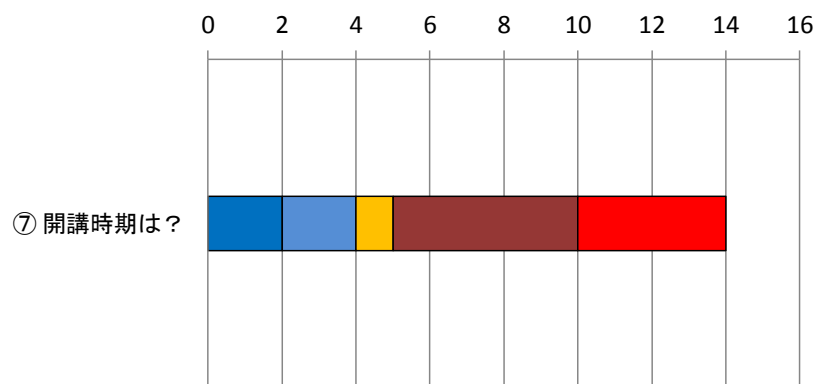
## <最終プレゼンテーション>



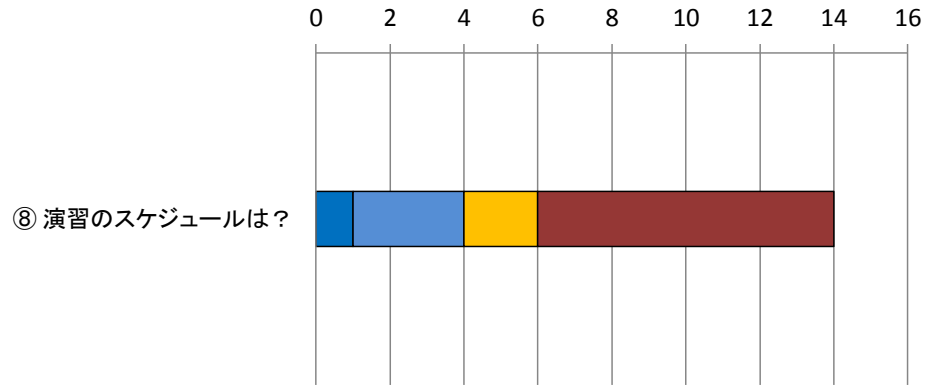
- 自分たちで考えてスムーズに進めていたのでよかったですと思います。スライドの統一性をより正解に出来ていればより良いプレゼンが出来ていたと思います。
- 先輩にとっても助けられました。ある意味今回の人数が良かった。
- 計画されている準備期間が短いと思った。
- 今回は私物のパソコンを持ち込む学生がいたので問題なかったが、最初から計算機室で開催してもいいのではないかとと思う。

- 6人全員で協力して、先生方の質問にも対応し、全力を出し切ったと思える発表だったので。声の大きさも言葉遣いもポインター使いもとても上達したと思います。
- 大きな失敗もなく、質問にもあまりつまらずに答えられたため。
- 貴重な体験であったし、これからは役立つと思うから。
- 最初はどうなるかと思いましたが、最終的にかたちにできたのでよかったです。
- たくさん改善した。
- 発表していたのは3年生でしたが、聞いていて何も違和感がなく、理解もできていたから。
- 発表は楽しかったと思う。質問をもっとしてほしいと感じた。
- 緊張してしまい誤読が多々あったこととポイントの指し示し方、質問への対応が出来ていなかったため。
- 原稿を見ながら発表しているため不適切な箇所で区切られてしまって、少しわかりにくい部分があった。

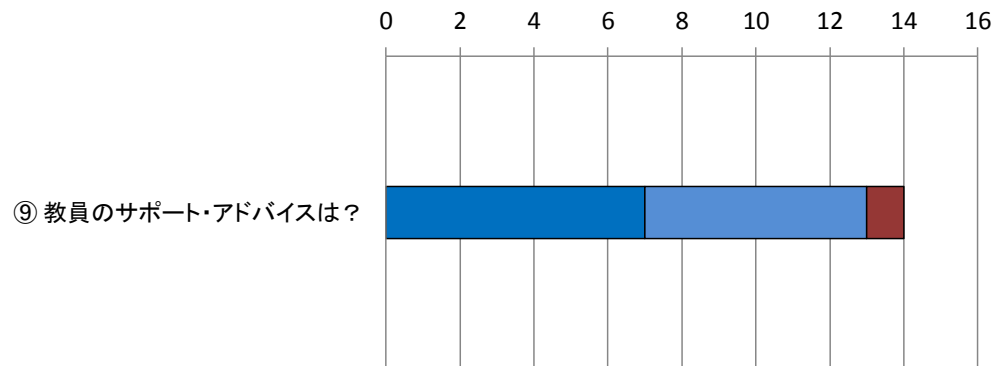
## <全体を通して>



- 夏休みなのでいいと思う。
- 2先生の12月の実習が終わった後は冬休みまで水曜日から金曜日は午前の講義だけになるので、冬休みの一部を含めたその期間が良いと思います。
- 3年生の始まり頃（4月、5月）が良いのではないかと考えられます。
- 3年生を対象にするなら、テストが終わったこの時期にはやらない方が良いと感じました。3年生の4、5月あたりがよいのかもしれませんが。
- 3年の4月頃。→授業は午前中に終わる日が多く、テスト期間でもないで、時間にゆとりがあるから。
- 3年の5月初めor10月
- 改善が必要だとも思いますが、じゃあいつ？と考えると結局今の時期にということになる気がします。
- 夏休みは帰省などの予定が早くから入っている人が多いと思う。
- 余裕のある4～5月や9月の方がよいと思った。

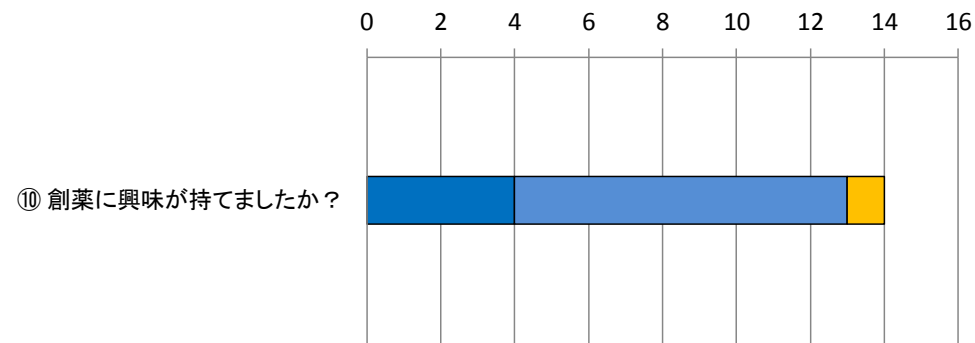


- 最終プレゼンに一日空けたのはよかった。
- あと一週間あった方が3年生たちが理解できると思います。
- 週2ペースで二週間くらいがよかった。
- 一日目の夕方にテーマを決めた後、翌日の昼には最初の企画会議があるので、少し時間的にきつかった。もう1日インターバルが欲しい。
- 最終プレゼンの前に一日予備日があったので、完成できたと思う。テーマを絞った後に、テーマについて調べる期間が欲しかった。
- グループの顔合わせからチョークトークまでの調べる時間が足りないと思います。
- 第1回企画会議の前に一日、最終プレゼンテーションの前に一日くらい時間があると十分に調べられると思いました。
- 最終プレゼンテーションまでの期間がもう一日あったらいいと思います。
- パワーポイントの作り方や言葉の使い方が難しく、先輩方の協力なしではとてもできなかった。

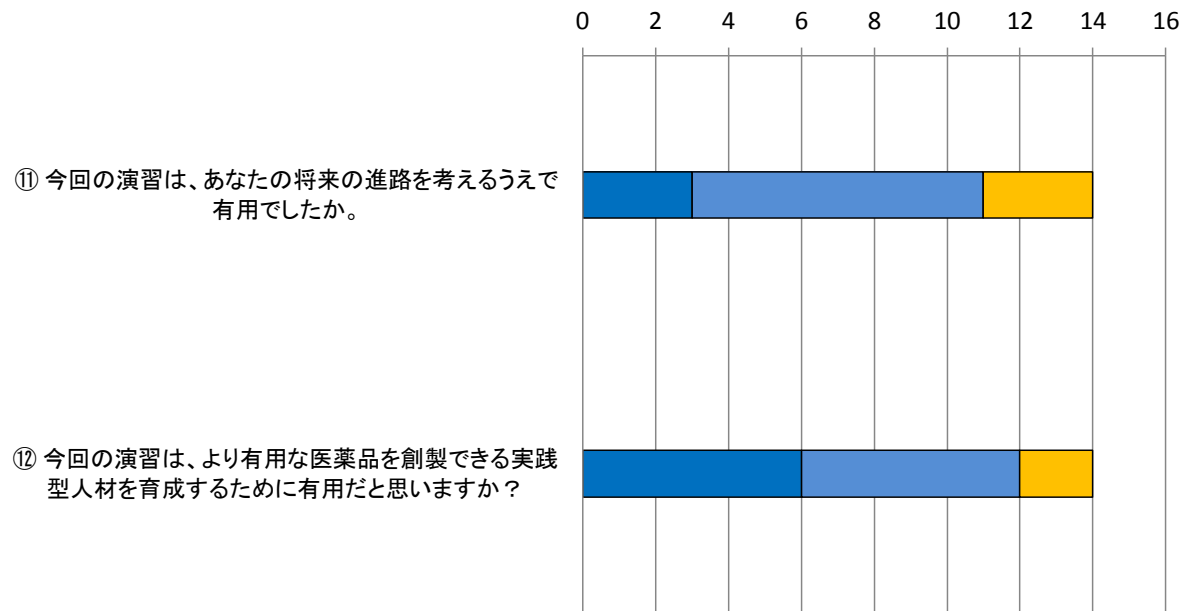


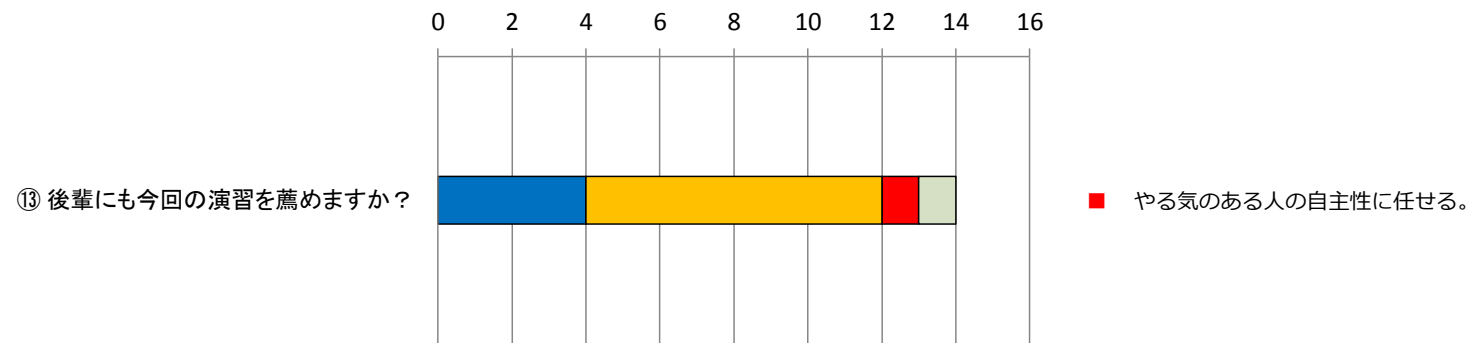
- 先生方の中で意識や方向性などは前もって統一しておいてほしいなと感じました。5つのグループに分かれて出した案を議論するときに、先生による方向修正の有無のせいで、方向性の違うグループがありました。学生の自主性に任せていただけるのはありがたいのですが、最初の何もわからない時にアドバイスをもらえず、時間がなくなってきたところで大きく方向を変えられても十分な議論はできないと思います。





- 企画会議は互いの意見を交換し合う点で勉強になりました。
- このようなプロジェクトを企業に入る前に経験できたのが良かった。
- さまざまな人とディスカッションしながら進めていけるのが楽しかったです。
- 受容体の構造を見て、分子設計をして化合物を作ったり、目的の作用を示す化合物をキットを作って探したりする点に興味を持ちました。
- 創業には、いろいろな面からアプローチすることが必要だと分かった。
- 創業にはもともと興味がありましたが、今回テーマ選びの難しさを学んで、創業に対してまた理解が深まった気がします。
- 創業の裏側がいろいろ分かり、企業のコンスタンスが何となく理解できた。
- 創業の企画方法に興味を持ちました。理科学だけできるのではいけないと痛感いたしました。
- 創業の難しさも感じたが、企画を作り上げていくのが楽しかった。
- 創業を行う上でどういう点を考えなくてはいけないのか具体的にイメージを持つことができ、より創業の魅力を感じた。
- 大学生になると「グループ会議」を行う機会が少ないので、この機会を通じて「グループで話を進めて物事を決めていく」ことができるのが良いと感じた。また知らない病気の理解もできるし、研究室配属の前の学生にとってはとても有意義な機会だと感じた。
- はじめて一から自分たちで創業というものに取り組んだのでよかった。
- 創業のイメージはつかめたが、実際の創業はもっと時間や資金をかけると思うので、何ともいえない。





#### ⑭自由記述

- ・ **3年生の人数がもっと** 集まればよかったと思いますが、少人数で先輩方とコミュニケーションが取れたのはよかったです。今回の内容やスライドの作り方、発表の仕方まで先生や先輩方に一から教えていただいととても勉強になりました。
- ・ 5日間ほどかけてこれだけのものを作り上げられたことは非常に良かった。積極的な学生が多く、研究室配属前の学生にとっては「力」を付けることのできる非常に有用な機会であると思う。今回、参加人数が少ないということでM1、M2、4年の学生も参加したが、ここには良い点と悪い点があったと感じている。まず、良い点に関しては、3年生だけでは知識経験が足りないのを、そこを補うことのできる**上級生**がいるのは進行がはかどるし、後輩も見て学ぶものがあると考えてるのでよかった。一方、悪い点に関して、これは開講時期との兼ね合いもあるが、**参加人数（学生）が少ない点と4年・M1以上の学生の負担が少し大きかったことだ**。実験を止めざるを得なくなってしまうので、正直きつところがあった。なので、今後は3年・4年(補助、アドバイザー)で行うことが出来たらよいのではと考える。開講時期の改善、参加人数の確保(**単位等付ける**など)ができれば、より良いプロジェクトになると考える。取り組むべき演習素材としては、今回同様「**治療満足度**」の**低い疾患**を参加学生に探してもらって会議で決めていくのが良いと考える。
- ・ 6年制から開発やMRに進む人も創薬の背景を知っておくことは重要だと思う。
- ・ 猪熊先生、幾尾先生をはじめ、たくさんの先生方、先輩方にお世話になりました。多くの方とのコミュニケーションが楽しかったです。
- ・ 研究室に入るまでは今回のような**大きな発表を行う機会**が殆どないと思いますので、良い機会だと思いました。この機会ですべての分野へ興味を持ってくれる人が増えてくれればよいと思います。
- ・ 今回、企業の創薬研究の流れに実際に触れてみることで、アレルギー性疾患に対する知識だけでなくテーマ選びから発表までの議論の方法を学ぶことができ有意義な一週間でした。ただ、肝心の**3年生の人数がもう少し多ければ良い**と感じました。そこで提案なのですが、3年生をもう少し呼び込むために(宣伝は勿論大々的にしていただくとして)、**単位まではいかなくても参加するメリット**があると感じさせる何かをつけるのはどうでしょうか。また、3年生の人数を増やすなら、4年制やM1、M2などの**上級生**の人数も増やす必要があると思います。上級生はもっと色々な研究室から呼んで、議論や発表練習の合間に3年生が研究室情報を雑談的な感じで得られるような雰囲気になると良いと思います。
- ・ サポートがかなりしっかりしておりましたので、大変良かったと思われま。宣伝を増やし、**人数がたくさん**来るようにした方が良いかもしれません。
- ・ 全体の方針などを一回目の企画会議でより詳しく話し合うべきだと実感しました。それ以外は問題なかったと思います。
- ・ 全体を通して非常に大変でしたが、充実した経験が出来たと思います。プレゼンを作り上げていくうえで、**先輩方**の協力がとても大きく、夜遅くまで熱心に対応していただき限られた時間でしたが、1つの形として完成できました。時期は此処しか考えられないですが、**もっと3年生**の人数が集まり、3年同志を中心に議論できるとよかったですのかなと思います。
- ・ **先輩方**の協力がなければ、進めることが出来なかった。スライドのほとんどを作成してもらったので、もう少し自分たちで作成すればよかったと思った。今回のように、希望者で実施したほうがよいと思う。
- ・ 対象学年の**通常の講義の後などにアナウンス**するなどしてもう少し全体に本講義に関する情報を広めておけば学生も集まると思う。
- ・ 夏休みの一週間に有意義に過ごせました。このような機会がないと創薬について考えることがないので、今後就職を考える上で役立つと思いました。

# 日本学会議

## 公開シンポジウム

薬学教育への期待：

4年制薬学教育のあり方と参照基準の作成に向けて

---

平成26年8月6日(水)

主催：日本学会議薬学委員会薬学教育分科会  
日本薬学会

(活動報告) 大高 章

---

# 日本学術会議 公開シンポジウム

## 薬学教育への期待:4年制薬学教育のあり方と参照基準の作成に向けて

主催: 日本学術会議薬学委員会薬学教育分科会  
日本薬学会

日時: 平成26年8月6日(水)午後1時~5時

場所: 日本学術会議 講堂 <http://www.scj.go.jp/>  
〒106-8555 東京都港区六本木7-22-34  
東京メトロ千代田線「乃木坂」駅下車出口5番より徒歩1分

### プログラム

13:00~13:15 **開会あいさつ**

柴崎正勝(日本薬学会 会頭・微生物化学研究所 所長)

橋田 充(日本学術会議薬学委員会 委員長・京都大学大学院薬学研究科 教授)

13:15~13:30 **イントロダクション**

赤池昭紀(名古屋大学大学院創薬科学研究科 教授)

[座長]入江徹美(熊本大学)、望月眞弓(慶應義塾大学)

13:30~13:45 **薬学教育モデル・コアカリキュラムの改訂**

松木則夫(東京大学名誉教授)

13:45~14:15 **大学教育の分野別質保証と参照基準**

広田照幸(日本大学文理学部教育学科 教授)

14:15~14:45 **薬学教育への期待(製薬企業の立場から)**

高柳輝夫(ヒューマンサイエンス振興財団 理事長)

14:45~15:15 **薬学教育への期待(薬害との関連)**

花井十伍(全国薬害被害者団体連絡協議会 代表世話人)

— 15:15~15:30 休憩 —

[座長]北 泰行(立命館大学)、佐治英郎(京都大学)

15:30~16:00 **薬学教育の現状と期待(創薬研究から)**

大高 章(徳島大学薬学部・大学院薬科学教育部 教授)

16:00~16:30 **くすりと薬学教育(PMDA並びに医薬農工融合拠点の経験を通じて)**

内海英雄(九州大学先端融合医療レドックスナビ拠点 研究統括)

16:30~17:00 **ディスカッション**

モデレーター: 太田 茂(広島大学大学院医歯薬総合研究科 教授)

日本学術会議 公開シンポジウム  
「薬学教育への期待：4年制薬学教育のあり方と参照基準の作成に向けて」

薬学教育の現状と期待  
(創薬研究から)  
—有機化学教育—

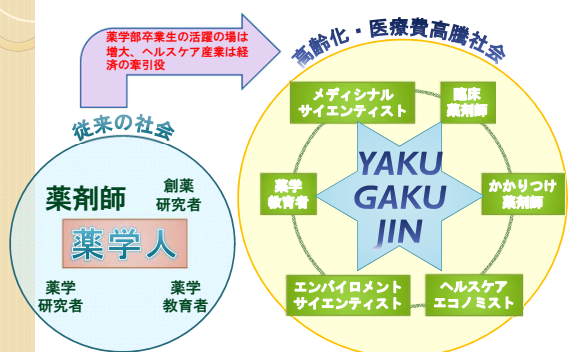
徳島大学大学院薬学研究所  
教授 薬学部長 大高 章

日本学術会議 平成26年8月6日

本日の話の流れ

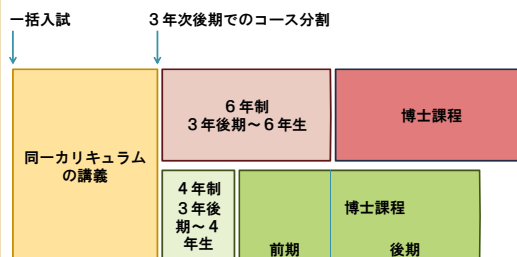
- 徳島大学薬学部の教育システム
- 徳島大学薬学部で有機化学を教える
  - 有機化学の講義をします
  - 基礎有機化学（非局在化した $\pi$ 電子系）
  - 生体分子の有機化学
  - 医薬品化学1
- 4年制薬学教育のあり方について

薬学人からインタラクティブYAKUGAKUJINへ  
徳島大学薬学部が目標とする人材育成



徳島大学薬学部の教育システム

- 一括入試と3年次後期での分割
- インタラクティブYAKUGAKUJIN育成



インタラクティブ  
YAKUGAKUJIN育成に向け  
—有機化学教育の立場から—

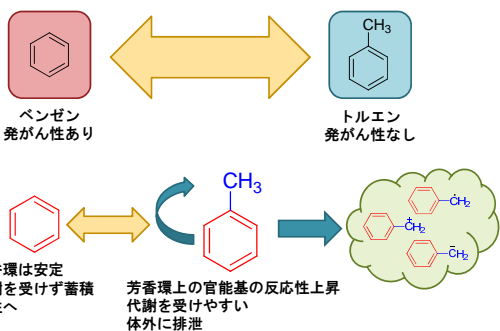
- 基礎的な有機化学は当然重要です。
- 広範な薬学分野で役に立つ有機化学？
- 他学部とは異なった有機化学教育
- くすりの顔を見て、化学、生物、物理的側面から統合的に理解できる人材

くすりの顔を見る  
—構造が語りかけるもの—

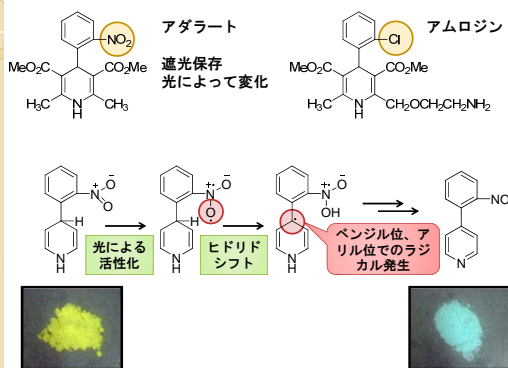
- くすりの効き目
  - 標的タンパク質との相互作用
- くすりの顔（構造）の中にくすりの効き目の情報はすべて入っている
- くすりの顔を見れば、どのような性質かわかる？
  - 「くすりの顔相学」



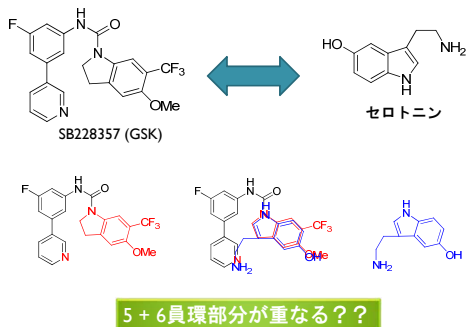
### 非局在化したπ電子系の講義から



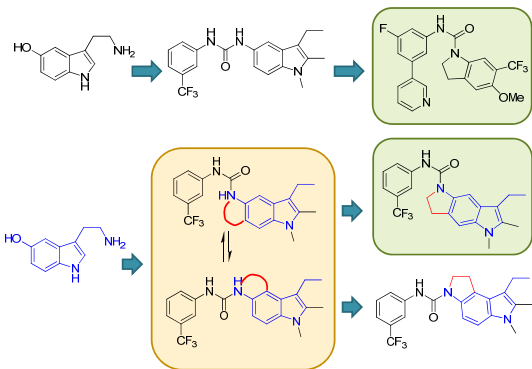
### 薬品の保存：有機化学から



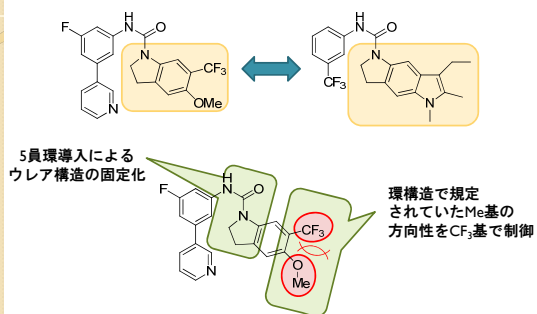
### どこが似ている？ セロトニンアンタゴニストの場合



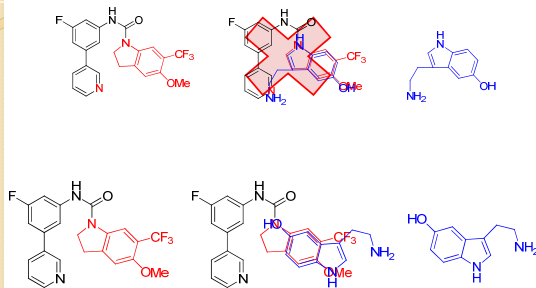
### 他の見方は？ その1



### 他の見方は？ その2

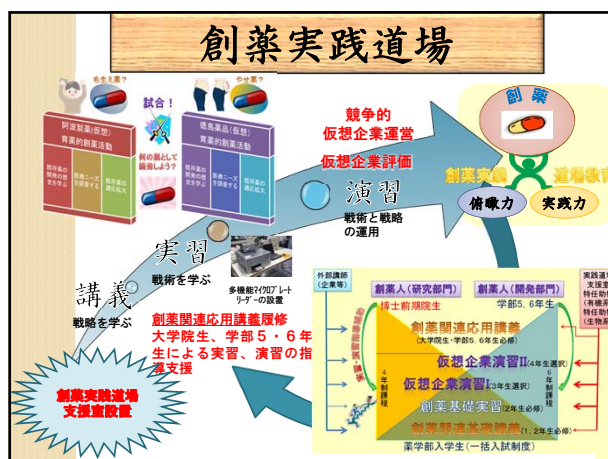


### どこが似ている？ セロトニンアンタゴニストの場合



### 4年制薬学教育のあり方について

- 薬学部として**特徴のある教育**
- 他学部とは異なった教育
  - 基礎的知識の習得は不可欠
- 「くすりの顔」を議論できる教育
- **くすりを題材**とした有機・生物・物理的な側面からの教育
  - 知識の統合的運用
  - 実践的な教育
  - **創薬実践道場教育**



### アレルギー性疾患の 新規治療薬開発

株式会社 かみはアレジ製薬

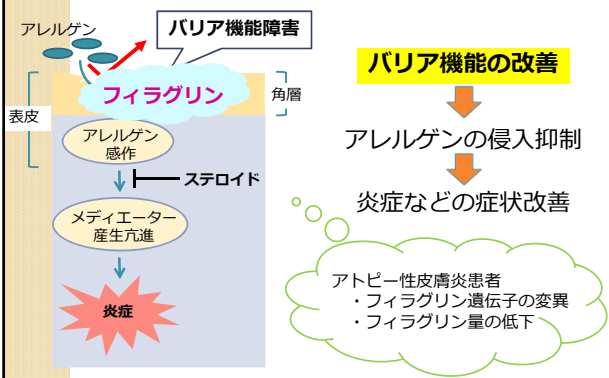
### ターゲット疾患の選択

- アトピー性皮膚炎
  - 1. 低い治療満足度
  - 2. 患者数 → 約40万人 (国内)
- チャーグ・ストラウス症候群
  - 1. 難治性・希少性
  - 2. 他の疾患にも適用の可能性

20歳以下では10人に1人が罹患

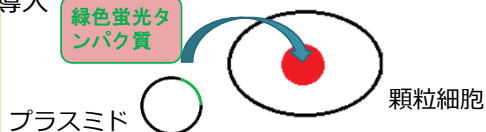
好酸球増加が関与

### 新規治療薬のターゲット



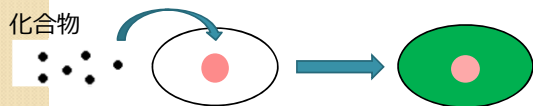
### プロフィラグリン発現量を増加させる化合物の探索1

1. 表皮顆粒細胞に対して大腸菌プラスミドを用いて、GFPをプロフィラグリン遺伝子に導入

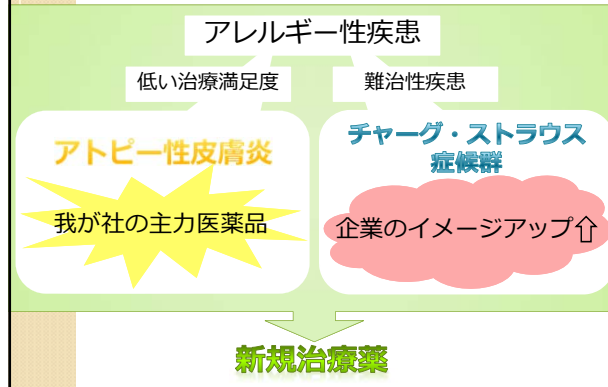


## プロフィラグリン発現量を 増加させる化合物の探索2

- 化合物ライブラリーを用いて多種の化合物をGFP導入表皮顆粒細胞に作用させる
  - GFPの蛍光強度から薬理活性を評価
  - 高活性の化合物をリード化合物とする



## 総括



アトピー性皮膚炎治療薬  
ツタスマイコス

**ZUTASMYCOS®**  
2030年発売予定

チャージ・ストラウス症候群治療薬  
エモヒトコム

**EMOHITCOM®**  
2026年発売予定

## 4年制薬学教育のあり方について

- 薬学部として**特徴のある教育**の推進
- くすりは最高の教科書
- くすりを教科書とした**特徴ある教育**の推進
- 4年制課程だけでなく、6年制課程の発展にも結びつく！

## 謝辞



徳島大学薬学部3回生有志の皆さん



創薬人サマースクール 2014

(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 2014

(日本薬学会医薬化学部会中国四国地区)

---

平成 26 年 9 月 26 日 (金)

講師：山田雅胤 先生

Meiji Seika ファルマ株式会社

川筋孝 先生

塩野義製薬株式会社

---

# 創薬人サマースクール2014

平成26年9月26日（金）

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

14:00－15:00

『製薬企業における創薬研究

～タンパク質の形から考える』

Meiji Seika ファルマ株式会社 山田 雅胤 先生

15:15－16:15

『抗HIV薬の創薬研究』

塩野義製薬株式会社 川筋 孝 先生

16:30－ 統合討論

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

【連絡先】

徳島大学薬学部 大高 章

TEL: (088) 633-7283

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



Contents lists available at ScienceDirect

## Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bmcl](http://www.elsevier.com/locate/bmcl)

## X-ray crystallographic analysis of IMP-1 metallo- $\beta$ -lactamase complexed with a 3-aminophthalic acid derivative, structure-based drug design, and synthesis of 3,6-disubstituted phthalic acid derivative inhibitors

Yukiko Hiraiwa\*, Jun Saito, Takashi Watanabe, Mototsugu Yamada, Akihiro Morinaka, Takayoshi Fukushima, Toshiaki Kudo

Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Pharma, Co., Ltd, 760 Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama 222-8567, Japan

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 23 April 2014

Revised 14 August 2014

Accepted 19 August 2014

Available online xxxx

## Keywords:

Metallo- $\beta$ -lactamase

IMP-1

*Pseudomonas aeruginosa*

## ABSTRACT

3-(4-Hydroxypiperidine-1-yl) phthalic acid **1** shows potent inhibitory activity against metallo- $\beta$ -lactamase, which is known to inactivate  $\beta$ -lactam antibiotics such as carbapenems. Here, the structure of co-crystals of the metallo- $\beta$ -lactamase IMP-1 and **1** was first analyzed by X-ray crystallography, and then used for structure-based drug design. Four novel compounds bearing substituents at the 6-position were synthesized to produce 3,6-disubstituted phthalic acid derivatives, and their IMP-1 inhibitory activity and synergistic effect with the carbapenem biapenem (BIPM) were evaluated. 3,6-Disubstituted phthalic acid derivatives showed potent IMP-1 inhibitory activity. In particular, compound **13** showed 10-fold higher IMP-1 inhibitory activity as compared with the parent derivative **1**.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

$\beta$ -Lactam antibiotics are widely used as clinical agents. In particular, carbapenems such as imipenem, meropenem, and biapenem (BIPM) have a broad antibacterial spectrum and are used to treat serious infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. It is well known, however, that carbapenems are inactivated by metallo- $\beta$ -lactamase (MBL).<sup>1</sup> In addition, multi-drug resistant *P. aeruginosa* (MDRP) strains frequently produce MBL.<sup>2</sup> Therefore, the development of MBL inhibitors is worthwhile and, although some MBL inhibitors have been reported, none has been used in the clinic as yet.<sup>3</sup>

Previously, we reported that 3-substituted phthalic acid derivatives, especially 3-amino phthalic acids,<sup>4</sup> have potent IMP-1 inhibitory activity and show a synergistic effect with BIPM, a carbapenem antibiotic, against *P. aeruginosa* strains that produce IMP-1. In particular, the 4-hydroxypiperidine derivative **1** shows strong IMP-1 inhibitory activity<sup>5</sup> (Fig. 1). In addition, this compound was found to be effective against clinical isolates of *P. aeruginosa* that produce IMP-1. Therefore, here we have continued

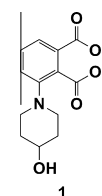


Figure 1. Chemical structure of derivative **1**.

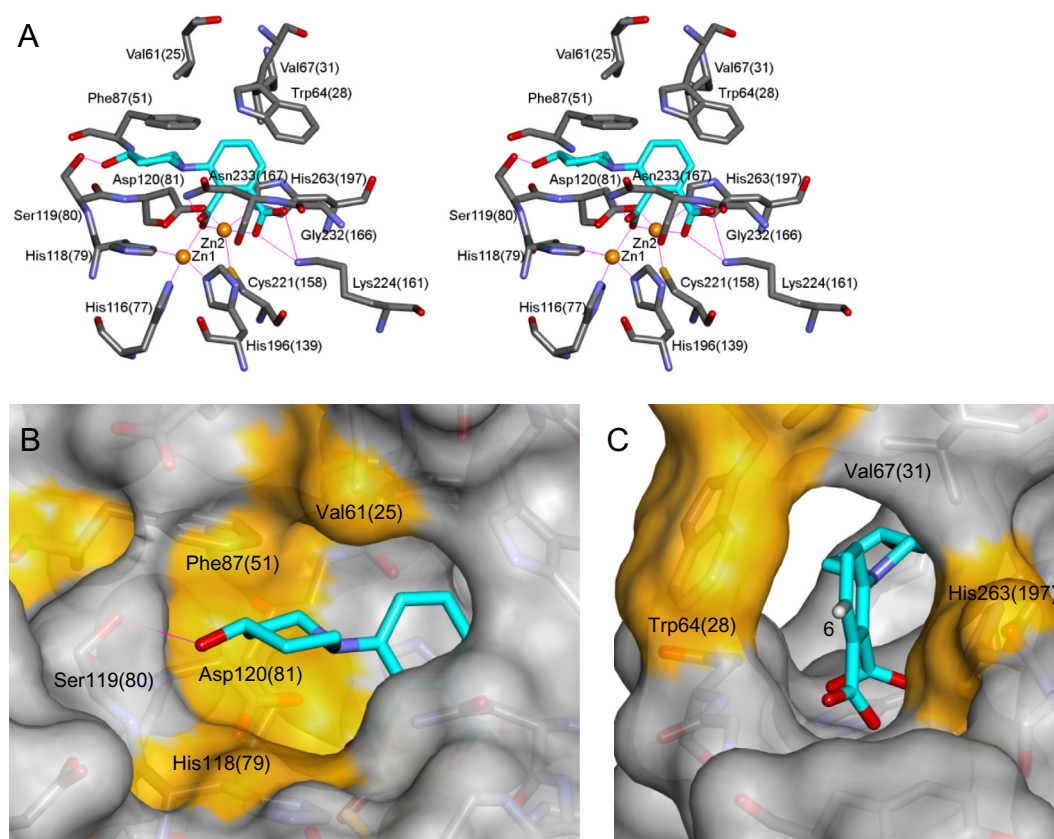
to study structure–activity relationships of phthalic acid derivatives for optimization of MBL inhibitors.

To obtain guidelines for the optimization of derivative **1**, we determined the crystal structure of IMP-1 in complex with derivative **1** at 2.1 Å resolution.<sup>13</sup> In this paper, the amino acid residues of IMP-1 are designated by the standard numbering scheme,<sup>6</sup> which is used to facilitate the comparative analysis of structures among subclasses of class B metallo- $\beta$ -lactamases, while the amino acid sequence number of the mature IMP-1 protein, lacking the N-terminal 18 residues corresponding to the signal sequence, is indicated in parentheses.

The binding mode of derivative **1** to IMP-1 is shown in Figure 2A. Two carboxylates of derivative **1** coordinate to two Zn<sup>2+</sup> atoms and form hydrogen bonds with the ND2 and the main-chain nitrogen of Asn233(167), and the NZ nitrogen of Lys224(161). The piperidine

\* Corresponding author at present address: Yokohama Branch, Marketing Division, Meiji Seika Pharma, Co., Ltd, 2th Fl Minato Fantasia-building, 32-1, 3-Chome, Minaminakadori, Naka-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 231-0006, Japan. Tel.: +81 45 680 1663; fax: +81 45 680 1664.

E-mail address: [yukiko.hiraiwa@meiji.com](mailto:yukiko.hiraiwa@meiji.com) (Y. Hiraiwa).



**Figure 2.** Crystal structure of IMP-1 complexed with derivative **1**. (A) Stereoview of the active site. IMP-1 and derivative **1** are shown as stick models colored gray and light blue, respectively. Non-carbon atoms are colored according to atom type. Zn<sup>2+</sup> ions are shown as orange spheres. (B) Hydrophobic pocket around the piperidine moiety of derivative **1**. IMP-1 is shown as a surface model colored gray except for Val61(25), Phe87(51), His118(79), and Asp120(81), which are colored gold. The hydrogen bond between the hydroxyl group of derivative **1** and Ser119(80) is shown as a magenta line. (C) Possibility of substitution at the 6-position of derivative **1**. IMP-1 is shown as a surface model colored gray except for Trp64(28) and His263(197), which are colored gold. Derivative **1** is shown as a stick model. The hydrogen atom at the 6-position is calculated by Discovery Studio (Accelrys Software Inc.), and the position numbers are also shown.

moiety at the 3-position interacts with a hydrophobic pocket consisting of Val61(25), Phe87(51), His118(79), and Asp120(81) (Fig. 2B). This result is consistent with previous results showing that a hydrophobic moiety at the 3-position of phthalic acid derivatives is important for inhibitory activity against IMP-1.<sup>5</sup> The hydroxyl group of derivative **1** forms a hydrogen bond with the side-chain oxygen of Ser119(80). In a previous study, derivative **1** had stronger inhibitory activity than a piperidine derivative without a substituent, which exhibited an IC<sub>50</sub> value of 10.8 μM.<sup>5</sup> These results suggest that the hydrogen bond between the hydroxyl group of derivative **1** and Ser119(80) is important for inhibitory activity.

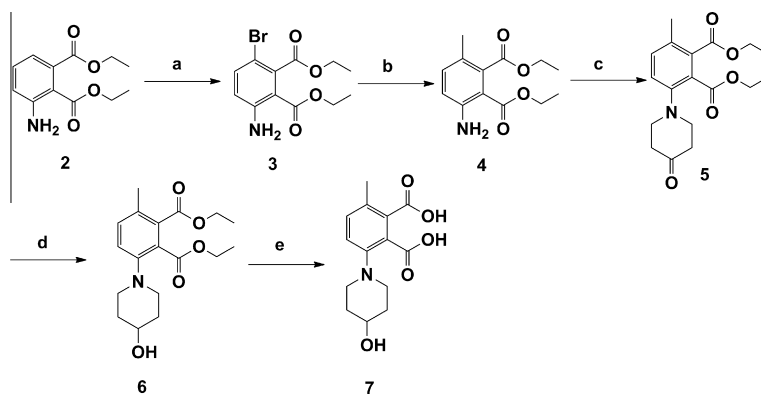
The phthalic acid scaffold forms hydrophobic interactions with Val61(25), Val67(31) and Asn233(167), and the carbon and hydrogen atoms at the 5- and 6-positions of the phthalic acid are π/π-stacked between the indole ring of Trp64(28) and the imidazole ring of His263(197) in a relatively parallel fashion (Fig. 2A and C).

Because the 6-position, but not the 5-position that interacts with Val67(31), has enough space to allow introduction of an additional substituent that could strengthen the hydrophobic interaction with Trp64(28) and His263(197) (Fig. 2C), we aimed to synthesize 3,6-disubstituted phthalic acid derivatives to improve inhibitory activity against IMP-1.

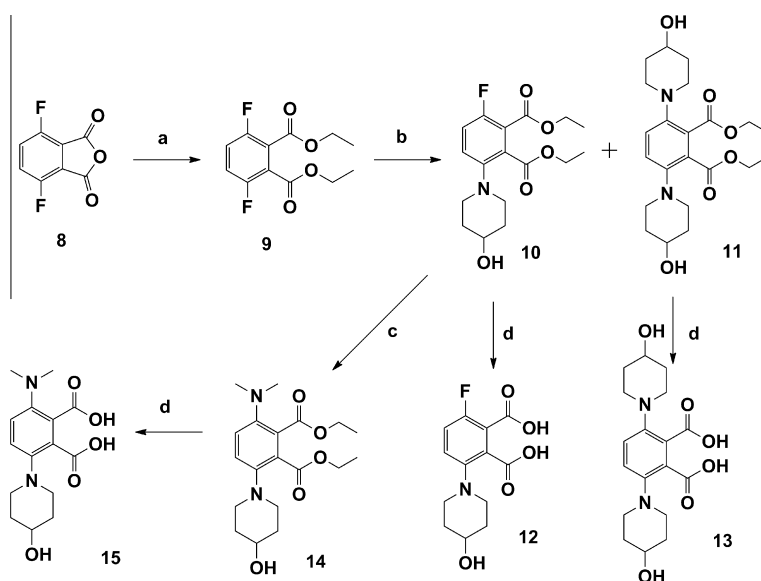
First, we synthesized the 6-methyl derivative from the 3-aminophthalic acid diethylester **2** (Scheme 1). Bromination with *N*-bromosuccinimide (NBS), followed by methylation, yielded compound **4**. The piperidine ring was constructed, and then hydrolysis of diethylester afforded **7**. Next, we synthesized 3,6-disubstituted

phthalic acid derivatives from the 3,6-difluoro phthalic anhydride **8** (Scheme 2). Two-step esterification of **8** afforded the diethylester **9**. Reaction with 4-hydroxypiperidine afforded compounds **10** and **11**, and subsequent hydrolysis afforded **12** and **13**, respectively. The reaction of **10** and dimethylamine in a sealed tube afforded **14**, and subsequent hydrolysis yielded compound **15**.

The IMP-1 inhibitory activity and effect of combination with BIPM of 3,6-disubstituted phthalic acid derivatives are shown in Table 1.<sup>14,15</sup> All 3,6-disubstituted phthalic acids showed potent IMP-1 inhibitory activity except for the fluoro derivative **12**. In particular, the 3,6-bis(4-hydroxy piperidine-1-yl) derivative **13** increased IMP-1 inhibitory activity 10-fold as compared with derivative **1**. This compound also showed a potent effect of combination with BIPM against *P. aeruginosa* strains KG5002<sup>7</sup>/pMS363<sup>8</sup> ( $\Delta$ *mexAB*) and PAO1/pMS363 (pMS363 encodes IMP-1) such that these transformant strains produce IMP-1). The high IMP-1 inhibitory activity of the 6-methyl derivative **7** can be attributed to the CH/π interaction between the 6-methyl moiety of **7** and both the indole ring of Trp64(28) and the imidazole ring of His263(197). The low activity of the 6-fluoro derivative **12** is probably due to negative electrostatic repulsion between the 6-fluoro moiety of **12**, Trp64(28) and His263(197). The similar IMP-1 inhibitory activity of the 6-dimethylamino derivative **15** and derivative **1** suggests that the favorable CH/π interaction among the *N*-methyl moiety of **15**, Trp64(28) and His263(197) offsets steric hindrance due to the bulky dimethylamino moiety. Recovery of the inhibitory activity of the 3,6-bis(4-hydroxypiperidine) derivative **13** to the same level as the 6-methyl derivative **7** implies that the increasingly favorable

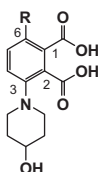


**Scheme 1.** Reagents and conditions: (a) *N*-bromosuccinimide, DMF, 50 °C (76.9%); (b) trimethylboroxine, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, DMF, 80 °C (49.2%); (c) 1,5-dichloropentane-3-one, EtOH, 60 °C (5.9%); (d) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, rt (80.6%); (e) (1) NaOHaq, 1,4-dioxane, 80 °C, (2) HClaq, (16.0%, two steps).



**Scheme 2.** Reagents and conditions: (a) (1) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, EtOH, reflux; (2) EtI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt (65.4%); (b) 4-hydroxypiperidine, DMSO, 80 °C (65.4%, **10**), (20.3%, **11**); (c) dimethylamine, THF, sealed tube, 80 °C (58.3%); (d) (1) NaOHaq, 1,4-dioxane, 80 °C, (2) HClaq, (98.0%, two steps, **12**), (70.6%, two steps, **13**), (71.2%, two steps, **15**).<sup>16</sup>

**Table 1**  
IMP-1 inhibitory activity of 3,6-disubstituted phthalic acid derivatives



Compound	R	IMP-1 inhibitory activity IC <sub>50</sub> (μM)	Effect of combination (50 μg/mL) with BIPM MIC of BIPM (μg/mL)	
			<i>P. aeruginosa</i> KG5002/pMS363 (Δ <i>mexAB</i> )	<i>P. aeruginosa</i> PAO1/pMS363
<b>1</b>	-H	2.70	≤0.25	1
<b>7</b>	-CH <sub>3</sub>	0.700	≤0.25	1
<b>12</b>	-F	17.5	1	2
<b>13</b>	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -OH	0.270	≤0.25	0.5
<b>15</b>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4.10	≤0.25	1
		(BIPM only)	64–128	64–128



CH/ $\pi$  interaction among the ethylene moiety of **13**, Trp64(28) and His263(197) exceeds steric hindrance due to the bulky 6-(4-hydroxypiperidine) moiety. From these results, 3,6-disubstituted phthalic acid derivatives have potential as MBL inhibitors.

In summary, we determined the crystal structure of IMP-1 in complex with the 3-amino phthalic acid derivative **1**. These data led us to consider a substitution at the 6-position of the phenyl ring. We synthesized 3,6-disubstituted phthalic acid derivatives, and tested their IMP-1 inhibitory activity and effect of combination with BIPM. Thus, we demonstrated that 3,6-disubstituted phthalic acid derivatives have potential as MBL inhibitors. In particular, the 3,6-bis(4-hydroxypiperidine) phthalic acid **13** showed the strongest IMP-1 inhibitory activity and also a potent effect of combination with BIPM against *P. aeruginosa* strains producing IMP-1. On the basis of these findings, further studies of MBL inhibitors are currently in progress.

### Acknowledgments

We thank Professor Naomasa Gotoh from Kyoto Pharmaceutical University for kindly providing us with the *P. aeruginosa* PAO1  $\Delta$ mex-AB-*oprM* strain. We thank Dr. Shizuko Iyobe for kindly providing us with the IMP-1 producing plasmid. We thank Mizuyo Ida and Erumi Murase for helpful discussion and technical assistance.

### Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.08.039>. These data include MOL files and InChIKeys of the most important compounds described in this article.

### References and notes

- Daiyasu, H.; Osaka, K.; Ishino, Y.; Toh, H. *FEBS Lett.* **2001**, *503*, 1.
- Grossi, P.; Gasperina, D. D. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2006**, *4*, 639.
- (a) Simm, A. M.; Loveridge, E. J.; Crosby, J.; Avison, B. M.; Walsh, R. T.; Bennett, P. M. *Biochem. J.* **2005**, *387*, 585; (b) Badarau, A.; Llinas, A.; Laws, P. A.; Damblon, C.; Page, I. M. *Biochemistry* **2005**, *44*, 8578; (c) Hammond, G. G.; Huber, L. J.; Greenlee, L. M.; Laub, B. J.; Young, K.; Silver, L. L.; Balkovec, M. J.; Pryor, D. K.; Wu, K. J.; Leiting, B.; Pompliano, L. D.; Toney, H. J. *FEMS Microbiol. Lett.* **1999**, *459*, 289; (d) Greenlee, L. M.; Laub, B. J.; Balkovec, M. J.; Hammond, L. M.; Hammond, G. G.; Pompliano, L. D.; Epstein-Toney, H. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2549; (e) Spencer, J.; Walsh, R. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1022.
- Hiraiwa, Y.; Morinaka, A.; Fukushima, T.; Kudo, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5162.
- Hiraiwa, Y.; Morinaka, A.; Fukushima, T.; Kudo, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5841.
- Garau, G.; Garsia-Saez, I.; Bebrone, C.; Anne, C.; Mercuri, P.; Galleni, M.; Frere, J. M.; Dideberg, O. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 347.
- Okamoto, K.; Gotoh, N.; Nishino, T. *J. Infect. Chemother.* **2002**, *8*, 371.
- Iyobe, S.; Tsunoda, M.; Mitsuhashi, S. *FEMS Microbiol. Lett.* **1994**, *121*, 175.
- Livermore, D. M.; Mushtaq, S.; Morinaka, A.; Ida, T.; Maebashi, K.; Hope, R. J. *Antimicrob. Chemother.* **2013**, *68*, 153.
- Vagin, A.; Teplyakov, A. *Acta Crystallogr., Sect. D* **2010**, *66*, 22.
- Emsley, P.; Cowtan, K. *Acta Crystallogr., Sect. D* **2004**, *60*, 2126.
- Murshudov, G. N.; Skubák, P.; Lebedev, A. A.; Pannu, N. S.; Steiner, R. A.; Nicholls, R. A.; Winn, M. D.; Long, F.; Vagin, A. A. *Acta Crystallogr., Sect. D* **2011**, *67*, 355.
- The mature IMP-1 lacking the N-terminal 18 residues that correspond to the signal sequence was expressed and purified for crystallization as described previously.<sup>9</sup> Crystals of IMP-1 in the presence of derivative **1** were obtained by the sitting-drop vapor-diffusion method using a reservoir solution containing 0.1 M sodium acetate, pH 4.8, 24% polyethylene glycol monomethyl ether 2000, 0.2 M ammonium sulfate, and 2 mM dithiothreitol. X-ray diffraction data were collected on the BL41XU beamline at the SPring-8 synchrotron facility (Hyogo, Japan), integrated and scaled by using the CrystalClear software package (Rigaku Corporation, Tokyo, Japan). The crystal structure of the complex was solved by molecular replacement method, using program Molrep.<sup>10</sup> Model building and crystallographic refinement were performed using programs Coot<sup>11</sup> and REFMAC5,<sup>12</sup> respectively. The atomic coordinate and structure factors have been deposited in the Protein Data Bank with accession code 3WXC.
- MBL inhibitory activity was determined spectrophotometrically using nitrocefin (Oxoid, Basingstoke, England) as the substrate. IMP-1 was PCR amplified from plasmid DNA prepared from a carbapenems-resistant *P. aeruginosa* (PAO1/pMS363). The PCR product was cloned into pTrcHis2 TOPO vector (Invitrogen, Carlsbad, CA) and expressed in *E. coli* DH5 $\alpha$  (Toyobo, Osaka, Japan) after induction with 0.5 mM isopropyl- $\beta$ -D(-)-thiogalactopyranoside (Wako, Osaka, Japan) for 3 h at room temperature. Soluble IMP-1 was purified from cell extracts by Ni-NTA slurry (Qiagen, Valencia, CA). The IC<sub>50</sub> of inhibitors were determined following 20 min incubation at room temperature with IMP-1 (1.0 nM in 50 mM HEPES, pH 7.5) in the presence of 100  $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub> and 20  $\mu$ g/ml BSA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). Using initial velocity as a measure of activity, inhibition was monitored spectrophotometrically at 490 nm in a Wallac ARV0sx 96-well plate reader (Perkin Elmer, Waltham, MA) employing nitrocefin as the reporter substrate at 100  $\mu$ M.
- The in vitro activities were determined by the microbroth dilution method in accordance with CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012). Mueller-Hinton II broth (Becton, Dickinson and Company, Sparks, MD) was used for testing procedure. MICs were determined for BIPM alone and in combination with the inhibitor at a constant 50  $\mu$ g/ml. The bacterium inoculum size was approximately  $5 \times 10^4$  CFU/well.
- Selected spectral data. Compound **13**: <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O 400 MHz) 1.72 (4H, m, piperidine), 2.00 (4H, m, piperidine), 3.12 (4H, m, piperidine), 3.33 (4H, m, piperidine), 3.90 (2H, m, piperidine), 7.61 (2H, br s, phenyl). FABMS: *m/z* 365 [M-H]<sup>-</sup>. Compound **15**: <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) 1.77 (2H, m, piperidine), 3.08 (6H, s, methyl), 3.21 (2H, m, piperidine), 3.41 (2H, m, piperidine), 3.94 (1H, m, piperidine), 7.72 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, phenyl), 7.82 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, phenyl). FABMS: *m/z* 309 [M+H]<sup>+</sup>.

# 日本薬学会医薬化学部会中国四国地区 創薬人サマースクール2014

## 1. 受講者数

**132 人**

(内訳)	B1	87 人
	B4	9 人
	M1	24 人
	M2	7 人
	D	4 人
	その他	1 人

## 2. 講師の先生より

Meiji Seika ファルマ株式会社 山田 雅胤 先生

主に学部1年生の方が対象ということでしたので、初めに研究開発の全体像をお話しし、様々な分野の専門家の連携により新薬が誕生することをご説明しました。その後、私が携わったX線結晶構造解析を活用した創薬の事例を紹介することで、研究者として自分の強みを持つことの重要性をお話ししました。また、新薬創出の難易度が高まる中、社外施設の活用およびアカデミア等との共同研究が盛んなことをご紹介しました。学生の皆様からは、結晶構造解析の技術的な課題も含め、講義内容を踏まえた上でのすどい質問を頂き感謝しております。同時に、学生の皆様の意識と能力の高さを頼もしく思いました。将来の進路を考える上でも、企業での創薬研究の一例として参考にして頂ければ幸いです。

塩野義製薬株式会社 川筋 孝 先生

抗HIV薬の創薬研究を紹介する中にどのようなメッセージを込めれば良いのか、聴講者は学部1, 2年生と聞いて戸惑いがありました。私は自分の知識と経験をただ話す事しかできませんが、できるだけ臨場感をもって語ることを心がけたつもりです。終わってみれば、1, 2年生とは思えないレベルの高い多くの質問を頂くことができ、意識の高さに驚いたと共に、何よりも真剣に聞いて頂いた事に喜びと将来への期待を感じました。抗HIV薬の成長と共に患者様の寿命と生活の質が改善されてきました。講演では「薬」は患者様の命と生活を支えるものであり、その創薬を担う我々には大きな夢があるというメッセージをお伝えしました。今回の講演が未来の創薬人育成に役立ったとしたら幸いです。

① 講義内容は、わかりやすかったですか？



■とてもわかりやすい □わかりやすい ■ふつう ■難しい ■とても難しい □無回答

② 興味深かった内容 (抜粋)

①の評価	(コメント)
難しい	HIVに対する阻害剤の内容について、ウイルスに対する様々なアプローチがあること。そしてその方法に興味を持つことができた。耐性ウイルスがどうやってできているのか疑問に思った。 耐性を持つ菌への対策が課題であると思った。いかに耐性を持つウイルスに対して、迅速に対応できるかもしくは耐性をどのように持たしたとしても対応できる薬を作ることが出来たらいいなと思った。 専門の方でもその結果の理由が説明できないことがある。
ふつう	・創薬技術の進歩 (天然物の利用から遺伝子組み換えの利用などに発展していること) ・リガンドとレセプターの関係。 ・タンパク質と薬物の構造関係。 ・ジェネリック医薬品は先発薬品を真似ただけなものではなく、よりよく効果をあげたり、保存しやすくなるなど改良されている。 ・耐性菌に対する対策…HAART療法など。 ・構造特徴を捉えて薬をデザインする。 ・健常人が抗HIV薬をのむと予防になる。
わかりやすい	山田先生のお話では、結晶構造解析について興味を持つことができた。JAXAと共同研究をしたり、宇宙で結晶を作ったり、思ったより規模の大きい話まで出てきて、楽しそうだと感じた。 川筋先生のお話では、「HIVのライフサイクルと抗HIV薬の作用点」というところで、吸着侵入阻害薬など様々なHIVに対する作用点が存在するというお話に興味を持った。感染症には耐性菌がつきもので1種類のウイルスに対して多くの薬が必要であるので、研究のし甲斐がとてもあるのだろうと感じた。 MEIJIの先生の内容で、置換基によって活性が大きく変わるところで、活性が上がりそうに見えても実際は下がってしまうこともあり、また小さな構造変化で、活性が変わるところが興味深かった。 結晶構造解析の内容に興味を持った。薬を創るうえで重要なタンパク質の構造が思っていたよりよく分かるように解析されていて現代技術の進歩を感じた。 山田先生のお話で結合するものによって活性が異なるのは当然だと思うが、それが10倍も変わるというのは非常に興味深かった。ウイルスの耐性の対策のために2つの薬剤を使用するということが印象に残り、興味深かった。 企業の研究の流れが興味深かった。多剤組み合わせ療法 (HAART療法)。薬のターゲットが枯渇しているという問題。エイズの感染の拡大。エイズの感染方法 (サイクル)。薬耐性と感染。
とてもわかりやすい	HIVの構造から阻害剤の種類まで幅広く知れたこと。タンパクの構造やドッキングする図なども分かりやすく良かった。 インテグラーゼの活性中心の3残基のアミノ酸の役割から行われたドラッグデザインはかなりスマートな手法だと思った。最初のヒット化合物の不安定そうな構造の理由も上記の理由から説明がつくのが興味深かった。 ・宇宙でのX線結晶構造解析 ・インテグラーゼによるウイルスDNAの挿入機構 ・HIV薬の予防適用

難しかった内容 (抜粋)

①の評価	(コメント)
とても難しい	具体的な研究内容については、専門的な用語が多くて理解できないことがたくさんありました。
難しい	あらゆる病気に対する薬を研究、開発することは凄いことだとは思いますが、まだ知識もないところに専門もしくは詳しい内容であるとさらに混乱してしまう点もあった。 化合物の活性など専門的な内容が知識不足で難しかった。 置換基による薬剤の効果の違い。
ふつう	難しかった内容は、タンパク質や一基をつけると効果が何倍などもう少し勉強してから聞きたかった。習ったことも少しあって、そこでは“なるほど”と思えた。 結晶構造解析のところが難しくよく分からなかった。置換基や構造による活性との関係。
わかりやすい	酵素阻害薬についての話。特にHIVのところが難しかったです。
とてもわかりやすい	疎水性ポケットへの相互作用を期待して側鎖の伸長を行っているところで、単純に疎水性残基を導入するだけでは活性が向上せずに一部水溶性を向上させるような残基を入れると結果的に良かった理由がいまいちよく分からなかった。



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



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

理由 (抜粋)

	(理由)
そう思わない	まだまだ専門的な知識がなく、分からないこともあるため、話についていくことが出来ないと感じることがあった。
どちらともいえない	今回の講義で、創薬が何人もの人を救えること、医者1人が救える患者とは比べ物にならない数の人を救えることは再認識できた。しかし、そうなるためには何十年も1つの薬に向き合わなければならず、一生かかっても新薬を生み出せない場合も多くあることから、やはり薬を使う立場である薬剤師という道に進むという考えも捨てきれない。 自分の手によって開発された医薬品が患者さんの手に渡り、健康を取り戻してもらうという点でやりがいも感じられると思うし、創薬に興味を持つことができた。しかし、研究者として働くためには、自分の強みを持つことが大事だというお話を聞いて、私の強みは何なのかまだわからないし、この先見つかるのか心配になった。
そう思う	ハイリスクハイリターンという夢のある仕事である。外部との連携のあるところが良いと思った。何故なら研究室にこもりっぱなしだと思ったから。 ・タンパク質の結晶構造解析によって類似のたんぱく質構造などを利用して、活性部位を推測していく点。 ・エイズは治らない病気と言われていたのに、今では免疫不適合で死亡するという事例がほぼなくなるまで進歩した点。 ・研究にはとてつもない時間や労力、費用がかかるが、成功するのは低確率である。しかし、成功した際には、多くの患者に対して使用できるという点が魅力であるという点。 創薬は知識集約型であり、構造式やタンパク質から、なぜ、どの部分に薬効があるのかを考えていく作業に興味を持ちました。自分の推理したことが実際に形となって表れたり、開発研究を自分の作った薬で行えたりすることはとてもやりがいがあることだと思いました。 薬の作用と一言で言っても、作用点やその作用の機構というものは、多くの種類があることが分かり、興味を持ってました。また、多くの種類があるからこそ、多くの部門の専門家や研究員同士の協力が必要なので、自分の得意分野を活かして協力したり、他の部門についても知ることができるのは、とても興味深いと思いました。
非常にそう思う	HIVウイルスのライフサイクルなどを詳しく教えてもらい、それをふまえてのどのような治療薬を作ればよいかを考え、そして薬ができたという話を聞いて、実際の現場について具体的なイメージを持つことができた。 今回のお話を聞き、創薬研究を行い、新薬を創成し世に出す喜びを私自身経験したいと思った。かなりの年月を要する創薬研究だが、創薬研究を行うことはサイエンスの面白さを感じることができ、最終的には活性を有するお薬を世に出し、人々のためになる可能性を秘めているので、非常に夢のある仕事だと改めて感じました。

④ 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。



■とても役立つ □役立つ ■ふつう ■役立つしない ■全く役立つしない □無回答

⑤ このような講義の機会は、今後もあったほうがよいですか？



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

## ⑥ 自由記述

講演会後の先生方との討論では、製薬企業でのお仕事の話や体験談等、普段なかなか聞くことができないようなことを多く伺うことができ、非常に勉強になった。今後の活動に活かしていきたいと感じました。
実際に薬の開発に携わる方の経験や考えについて聞くことができ、大変為になった。所属する部門の異なる御二方の異なる視点からのお話を聞くことができた点も良かった。
今回このような講演を聞く機会があるのはとても自分のためになることだったと思う。分からない部分もあったけど、実際に新薬開発研究に携わっている方々のお話を聞くというのは滅多にできないし、このお話で聞いたことから興味を持てる分野が出来たり、まだ半年しかたってないけど、講義で習ってきた知識で理解できる点などがあったりして面白かった。またこのような機会があったら参加していきたいと思う。先輩方は細かいところまで理解した上での質問をしていたので、そういうふうになれたらいいなと感じた。
とても面白い講演でした。まだ薬学の勉強を始めて、そんなに時間が経っていないのでわからないところの方が多かったのですが、これから勉強して分かるようになりたいです。薬剤師になりたかったけど、創薬の方も楽しそうで興味が持てました。ありがとうございました。
とても良い講義だったと思う。先生の実験した内容を写真などを用いて説明して下さったので、分かりやすかった。私も将来薬に関する実験が出来たらいいなと思った。また、私は抗がん剤の研究をしたいと思っているので、がんについてのこのような講義があればいいなと思った。
先生方が薬学を学び始めた初心者にも理解できるように易しく詳細に説明していただいたのがすごく感じられました。まだまだ学ぶことがたくさんあると自覚させられる講演でした。創薬に対する情熱、仕事への愛が印象的で、自分も同じように自分の仕事に情熱を持てるようになりたいと思いました。
企業での創薬研究の大まかな流れと、1つの薬についての開発の流れを例を用いて話してもらえたので、分かりやすかったです。私は、あまり創薬には興味がない方だったのですが、創薬に興味を持つことができました。
創薬の過程について理解を深めることができ良かった。
初歩的な内容から詳しい内容まで講演してくださり、非常にためになった。
創薬について具体的に考えるいい機会になった。
講義後の質問時間に質問できるように専門的な勉強を頑張りたいと思いました。
具体的な創薬の流れ（ターゲットの選択など）から話していただいて、とても分かりやすく興味が持てた。
実際に創薬に携わっている方々のお話を聞くことができ、薬が承認されるまでの苦労、承認された後の達成感などをお聞きすることができて非常にためになった。
薬がどのように作用するかなど製薬に興味がある人だけでなく、薬学部の人間として知っておくべきことをたくさん聞いて良かったです。
タンパク質の結晶構造とHIVというそれぞれの講師の先生方の専門のお話が聴けて、今回のお話を参考にしてこれからの進路を考えていこうと思いました。
実際に創薬や薬学研究を行っている先生方の話が聴けてとても勉強になりました。
自分の日頃の学習の中で、どのように有機構造を捉えていけばいいのかななどのヒントをもらった。治療だけでなく、予防も薬の力が大切だということが新たな発見だった。
薬というのは、様々な分野の専門家の技術のたまものであるという話を聞いて、普段自分が何気なく飲んでる薬も素晴らしい技術の結晶であるなということに改めて気づくことができ、とても良い機会でありました。
有機合成に興味があったので、話が聴けて良かった。これからもう少し勉強して今日のような話の内容を理解しながら聴けるようになれば面白いだろうなと思った。
全ての知識を集約して、アイデアとひらめきによって薬を創りだしていくことが分かった。成功確率は低い物ではあるが、成功させれば大きなものとなっていく。
少し難しく理解できないこともあったが、製薬に関する情報を得ることが出来たのでよかったです。
薬学部に入り、半年たち、色々な講義を受けたため、今回の講義の専門用語も理解できたが、まだまだ知識が浅い。もっと勉強したいと感じた。
今回学んだことをこれからの勉強に役立てていきたいです。
元々製薬に興味があったので、直接企業の方々のお話を聞くことができて良かった。
インテグラーゼ阻害薬には大変興味を持ちました。
製薬企業において、どのような手法を用いて新薬を開発しているかという具体的な話を聞いて手興味深かったと感じた。
1年生の私には全体的に難しい内容でしたが、分かりやすい説明だったのでよかったです。
薬における色々な分野の話が聴けて面白かったです。たまにこういう機会があってもいいなと思いました。
個人的に自分の興味のある分野と無い分野に対する差がひどいので、こういう講演があるとそういうのに関係なく話が聴けて良いと思います。
研究も1人、1つの部門だけでは出来なということで、基本的にはどういった種類があるのか、またユニークな部門があったりするのかなど、もしかしたら自分が進むことになる道になるかもしれないので、幅広く知っていきたくと思った。
私は説明されたことがよく分からなくても、そういうものなんだと特に何も疑問も持たずに進めてしまう癖がある。創薬の実験結果をもとにこれをどう改善するかなど自分で考えたり、考えを疑ったりする必要があると思うので、今後、自分で考える力や事象を疑う力を身につけた4月から新たに大学で学んだ内容と関連している話も多く、いつもよりも興味が持てた。現在、私は、病院薬剤師志望であるが、創薬も将来の選択肢として、視野に入れていきたい。
宇宙では結晶が変わることがあるということ、膜タンパクなどは結晶化しづらいということ、HIVにはワクチンが効かないということ、薬が出来ても分からないことがあるということが興味深かった。
全ての薬物の作用メカニズムを明らかにすることは至難の業であることが実感できた。
実際に企業で研究している方の話を聞く機会は限られているのでとてもためになりました。また、学部1年生もいるので分かりやすく話していただき、改めて勉強になりました。
分かりやすく発表してくださって知識の少ない1年生でも理解しやすく、とてもありがたかったです。
今までは今回のようなお話を聞いても難しいなと感じるところばかりだったような気がします。しかし、今回はところどころですが、知っている内容があって内容がとてもよく頭の中に入ってきました。勉強していることが薬を創ることの基礎となっていることがよく分かりました。

<p>創薬の面白さ、奥深さを教えていただけたと思います。薬が創られるまでには長い過程があることは分かっていたのですが、具体的なお話を聴いて、研究の方々は自分が思っていたよりもさまざまなことを考えて努力をかけ、一生懸命に薬を創っていらっしゃるということが伝わってきました。今まではどちらかというと、薬剤師として病院や薬局で働く場合の講義が多かったように思う。このような講義は創薬に興味を持つためには大変有意義なものであったと思う。</p>
<p>2人の先生の話を通して、耐性ウイルスが非常に厄介な要素であることが分かった。</p>
<p>実際の創薬がどういう流れで行われているのかということを知ることができて、良い機会となった。成果だけを見れば華々しいけど、その裏ではとてつもない努力があることが分かった。多数の研究者の努力があって、今の医療の発展があるんだと感じた。</p>
<p>研究者の努力により医薬品によって救われる患者が増加したのがよく分かった。</p>
<p>薬を色々な方面、視点から作っていくというのはとても面白そうだと思います。今の僕にはまだ難しい点もありましたが、それらを理解できるようにになりたいと思います。</p>
<p>創薬研究の実際のお話を聴けて創薬研究に今まで以上に興味を持てた。難しく理解できないこともあるけれど、このような講演はこれからも聞きたい。</p>
<p>エイズは今では治療可能な慢性的病であること。</p>
<p>AIDSの新規患者が増しているのが不思議だった（日本のみ）。構造や結合が分かってもまだわからないことがたくさんあり、奥深いと思った。</p>
<p>少し勉強していることが出てきて今までよりも講演を聞く意味があったと思う。しかし、夏休みに講演があったので少し残念です。</p>
<p>授業で学んだ内容もあり、大体は分かるようになったが、まだまだ深い知識が必要になると感じた。日々の授業で蓄積させていきたい。</p>
<p>今回はHIVの薬剤についての話が一番興味をそそられました。薬の研究をしようとは思えませんでした。薬がどのように効くかという機構がわかりやすく、面白かったです。</p>
<p>薬の開発において、結晶構造解析という技術が使われていて、かつそれは宇宙で行われたりするようなスケールの大きいものだななんて知らなかった。また、感染症において1つのウイルスに対して何種類も薬が必要であり、終わりの見えない研究だと少し感じた。私は薬剤師を目指しているが、創薬に興味を持つことが出来たので、今回このような講演を聞くことができて大変良かったと思う。先輩たちの講演の内容に対する観点が自分と全然違っていて、将来私もそうなれるようにしていきたい。</p>
<p>多くの研究者のおかげで、昔は死の病と思われていたものがそうではなくなり、助かる人が増えているのは凄いなと思うし、私も薬学部で学ぶからには、少しでも多くの患者さんの力になれるような薬剤師または研究者になりたいと思う。そのために今から色々なことに取り組み、成長していきたいと思う。</p>
<p>創薬研究は、標的物質の構造などを理解することがから始まり、そこから効果のある薬の開発へと進んでいくことがよく分かったし、創薬の研究は日々進んでいき、新薬もどんどん開発されていることも分かった。創薬研究は時間も費用もかかる本当に大変な研究であるが、その分、本当にやりがいのある分野だと思った。</p>
<p>有名企業で実際に研究している方々のお話が聴けて、良い経験になったと思う。先輩方の質問のレベルが高くて驚いた。自分もこれから頑張っていきたい。</p>
<p>今回は実際に創薬に関わっている山田先生と川筋先生のお話を聞いて良かったです。お2人とも分かりやすく教えてくださったので、どちらの話にも興味が持てました。</p>
<p>授業で学習した内容が至る所に見られて、自分が思っていたよりも理解することができ、学習したことが行かされていると感じられて良かった。そのうえ、創薬に関するとても具体的な情報を得ることができ、今後の進路決定にとても有用な講義でした。</p>
<p>実際に企業で研究している人の話を聞くことができるのはいい機会になったと思った。</p>
<p>このような講演の理解を深めるためにもっと有機化学などの勉強をしていかないと考えた。</p>
<p>理解できない部分もあったが、今までの学習で知ったことが意外にも多く話に登場していることもあり、話に分かるところは聞いていて興味深かった。創薬は非常に時間、労力がかかるということを改めて考えさせられた。</p>
<p>HIVの話において、HIVに感染した者は一生医薬品を服用しなければならないということが考えさせられた。医薬品を使って人類の健康促進に貢献することも薬学者の役目の一つだと思うが、治療した後にそういった医薬品との関係性を一生のものとはせず、その場限りで関係性を終わらすことも薬学者としてこれから必要なことかなと思った。</p>
<p>今後、今回のような講義があれば、是非参加していきたいです。</p>
<p>目的意識を持って研究している方々のお話が聴けて、私の中で創薬に対する興味が膨らんだように感じる。話し上手で発表が面白かった。</p>
<p>正直、大まかにしかわからなかったが、今後の進路を考える上でのイメージとしては良かった。これからは、今回の講演の内容が理解できるように努力したいと思った。</p>
<p>今回、実際に企業で研究を行っている方々の話を聞くことができ、企業に就職したいと考えている自分にとって有意義な時間を過ごせた。</p>
<p>今回のお二方のご講演は基礎的な内容から分かりやすくお話してくださったので、とても良かったです。</p>
<p>企業で働く方の生のお話を聴くことができる貴重な時間だったと思います。同じ講義を聞いているにもかかわらず、疑問を多く持ち、積極的に質問をされている方にも圧倒されました。</p>
<p>先輩の質問のレベルがとても高く、自分とのレベルの違いを感じた。知識が足りないながらも講義で学んだ内容が出てきて、その内容は理解できた。これからはしっかり講義を受けて先輩たちのようにレベルの高い質問が出来るようになりたい。</p>
<p>専門の授業などで、初歩の初歩ではありますが、創薬やRNAウイルスの仕組みなどについて勉強したことで以前よりも内容が入ってくる感じがして嬉しかったです。分かりやすく説明していただいてありがとうございます。理論的に根拠を立てて考えるという創薬に今まで以上に興味を持ちました。</p>
<p>大変わかりやすいように説明していただいたが、専門的な内容は難しかった。これから学ぶべきことは多いと改めて感じた。多くの知識を吸収して専門的な内容が理解できるように努めたい。</p>
<p>実際に創薬研究に携わっている方々の講義は、専門的な知識を増やしたり、刺激を受けるのにとても良い機会だと思いました。</p>
<p>薬学科4年で生物系の実験を行っています。知識の幅を広げたいと思い、今回の講義に参加しました。それぞれのコアな話が聞けて、勉強になりました。次もぜひ参加したいです。</p>
<p>まだ自分の学習が追いついておらず、分からないところがありましたが、学んでいきたいです。</p>

もう少し分かりやすく説明してほしい。
1年生にとっては難しい内容だったと思います。少し習った内容があるため少し興味を持つことが出来ました。勉強していくうちに理解できるようになるのかなと思いました。
講義の中で、自分でも分かる内容は少しはあったが、分からない言葉がやはり多く感じられた。さらに、薬についての知識を学んでいかなければならないと思った。
内容が難しくあまり理解できなかつたので、これからもっと知識を持って理解できるようになることが課題である。
専門的なことも多く、1年生には難しいと感じた。
1年生には少し難しい内容でした。もう少し勉強してから良かったです。
創薬のお話を聴くということで、難しい内容ばかりでわからないことも多いのではないかと考えていたが、とても分かりやすく説明して下さったので、少しずつではあるが理解することができた。しかし、研究内容、利用施設の説明はやはり何に使っているのか、研究結果、実験結果から何が分かるのかについては知識がないため、分かりにくかった。先輩方は理解し、質問をされていたので、今後教養を身につけ自分の将来につなげられるようにしたいと思う。
正直、まだ薬の基礎もほとんど学んでいない学部1年生にとってはかなり難しい内容だったように思う。もう少し理解を深められるような内容の発表の方が望ましかった。
自分はまだ1年なので、難しい内容で分からなかったことがたくさんありました。もし1年生に講演する機会があれば、少し易しい内容にしてもらえるとありがたいです。
1年生には少し難しすぎた。HIVに対する熱意が伝わった。研究に対する思い。
全体的に難しかった。
有機化学の話聞いたのは久しぶりだったので難しかった。
なぜ日本において、HIV感染が未だに増加しているのか気になった。
根治はやはり難しいか。

(要望)

できたら合成的な話も聞きたかった。
もう少し合成に関する話も聞きたかった。
今回は感染症に対する薬のエキスパートの方の講演だったので、他分野の人の話も聞きたいと思った。有機合成とかそういう意味の分野としても。
高分子創薬や核酸創薬のお話を聞いてみたいです。
糖尿病治療薬や抗がん剤の研究を行っている話を聞いてみたい。
1人当たりの講演の時間を短くして、もう1人か2人講演してくれる人がいたら、もっと知識や見方が深まるのではないかと思います。
事前にスライドなどの資料の配布してほしい。
要旨があればよかったと思う(2名あわせてA4程度)
もうちょっと質問時間を取ってもいい気がした。
講演会は昼より朝から行ってほしい。

**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)**

# **脳内脂質代謝と**

# **アルツハイマー病分子病態**

---

平成 26 年 11 月 21 日 (金)

**講師：道川 誠 先生**

**名古屋市立大学大学院医学研究科**

**病態生化学分野 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：道川 誠 先生

名古屋市立大学大学院医学研究科  
病態生化学分野 教授

演題：「脳内脂質代謝とアルツハイマ  
ー病分子病態」

日時：平成26年11月21日(金)  
17:15~18:45

場所：薬学部3階 第3講義室

アポリポ蛋白E4はアルツハイマー病の危険因子であり、脳内脂質輸送を通じて、脳内神経系細胞の膜脂質代謝の恒常性維持を司っている。アルツハイマー病の病因分子であるアミロイド $\beta$ 蛋白質(A $\beta$ )は、前駆体蛋白質APPが2カ所で切断されて産生されるが、2つの切断酵素ならびにAPPはいずれも膜蛋白質であり、それらの機能や代謝は細胞膜の脂質構成や量に大きく影響されると考えられる。本セミナーでは脳内脂質環境変動とアルツハイマー病分子病態との関連について議論する予定である。

\*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  
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)**

# **製薬企業における 臨床開発業務と規制当 局(PMDA)の最新動向**

---

平成 26 年 12 月 12 日 (金)

**講師：有本 達 先生**

**旭化成ファーマ株式会社 薬事部 開発薬事室**

---



# 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：有本 達 先生

旭化成ファーマ株式会社

薬事部 開発薬事室

演題：「製薬企業における臨床開発業務と規制当局（PMDA）の最新動向」

日時：平成26年12月12日（金）

15:00~16:30

場所：薬学部2階 第1講義室

製薬企業における臨床開発業務に関し、実例を交えて説明する。具体的には、臨床開発計画の作成、治験実施計画書の作成、医療機関でのモニタリング、承認申請等、上市までの一連の業務について概説する。これら業務は、規制当局である医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談を基に効率的に進めることが肝要である。PMDAの最新の動向を紹介すると共に、企業の立場から、PMDAとの折衝の流れを解説する。

\*本講演会は医薬品開発特論及び日本薬局方講義を兼ねます

【連絡先・問い合わせ】 製剤設計薬学分野 斎藤 博幸（内線6270）



**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)**

# **注射剤の製剤開発と レギュレーション ～新規物質探索から 上市まで～**

---

平成 26 年 12 月 12 日 (金)

**講師：都 保啓 先生**

**塩野義製薬株式会社 製剤研究センター**

---

# 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：都 保啓 先生

塩野義製薬株式会社

製剤研究センター注液軟製剤部門

演題：「注射剤の製剤開発とレギュレーション ～新規物質探索から上市まで～」

日時：平成26年12月12日（金）

16:30～18:00

場所：薬学部2階 第1講義室

注射剤の開発について、創薬段階で得られた探索化合物の評価から、製剤設計、工業化実験、治験薬製造など上市までの一連の流れ、上市後のLCMIについて概説する。また、注射剤の製剤開発の概要に加え、各開発段階で遵守しなければならない局方、GMP等のレギュレーションについて、実例を交えて説明する。特に無菌製剤に要求される品質、製造設備に重点を置いた説明を行なう。

※本講演会は医薬品開発特論、製剤動態制御学特論、及び日本薬局方講義を兼ねます

【連絡先・問い合わせ】 製剤設計薬学分野 斎藤 博幸（内線6270）

**特別講演会**

**(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)**

# 薬学部を卒業して

---

平成 26 年 12 月 24 日 (水)

**講師：玉村啓和 先生 (東京医科歯科大学)**

**林 良雄 先生 (東京薬科大学)**

**野水基義 先生 (東京薬科大学)**

---

# 特別講演会 薬学部を卒業して



薬学部を卒業後、現在は大学において研究・教育活動を精力的に展開されている3人の先生をお招きして、特別講演会を開催いたします。  
薬学部卒業生のキャリアパスを考えるうえで興味深い話が拝聴できると思います。

東京医科歯科大学 玉村啓和 教授

## 「カフトガニ」生きた化石からの贈り物」

未来を予測する最善の方法は、自らそれを創り出すことです

東京薬科大学 林 良雄 教授

## 「薬学部卒、食品&製鉄会社経由のリストラ男」

流れる水は決して腐らない

東京薬科大学 野水基義 教授

## 「楽しく学ぼう薬学、研究には笑いを、人生は旅です」

君が歩けばそこに必ず道ができる

- \* 本講演会は、「創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業」と「多機能性人工エキソソーム (iTEX) 医薬品化実践を通じた操薬人育成事業」の共催として行います。
- \* 本講演会は、基礎有機化学IIを兼ねています。

日 時 平成24年12月24日(水)

11時00分 - 12時00分、13時00分 - 15時00分

場 所 第一講義室

# 特別講演会「薬学部を卒業して」 アンケート結果

アンケート回収 83名

① 講義内容は、わかりやすかったですか？



とてもわかりやすい
  わかりやすい
  ふつう
  難しい
  とても難しい
  無回答

② 興味深かった内容（抜粋）

①の評価 (コメント)

難しい	リストラなどされた時にどう立ち向かうかポジティブに考えること。
ふつう	人生遍歴とその体験からくる教訓が印象的でした。若い頃に苦労することで人間としても強くなるという言葉は私の親からも言い聞かされていました。先生の体験を聞いた後で聞くと、とても説得力がありました。
	HIVウイルスの中にHIVウイルスの働きを抑制するものがあるという発想の持ち方が研究者としての思考の柔軟性の大切さを表していると感じた。
わかりやすい	海外の研究生生活の話がおもしろかったです。設備やそこで働く先生方の話を聞いて、海外に興味を持ちました。
	「やろう、やりたい、やろうか迷っていることはやったほうがよい」と言ってくださっていたこと。
	最後の方のソリブジン薬害の話が興味深く感じました。確かに薬剤師になれば医薬品名とその薬理作用が重要に思えるかもしれないけれど、構造もしっかり覚えている薬剤師が一人でもいたら、一月で15人もの死亡者を出すこともなかっただろうなと思いました。多数の医療従事者の中で、薬剤師の強みは、薬を有機化合物として見れることだと思うので、将来、私が薬剤師として働くことになったら、他の医療従事者とは違う目線で医薬品を見ていきたいと考えました。
	エイズのお話が興味深いと思いました。生きた化石と呼ばれるほど原始的な生物からエイズの治療の糸口を見つけたという話や、HIVウイルス自身からエイズの治療ができるのではないかと研究が始まったという話にはとても引き込まれました。
とてもわかりやすい	色んな仕事を転々としているのに、上手く生きてきて自分の好きなものを見つけ、楽しい人生を送っているのだなと思った。自分も色んな冒険をして、自分の好きなこと、やりたいことを見つけられたらいいなと思った。
	研究内容は聞いていて面白く興味深かった。また、博士課程の話も聞けて良かった。
	勉学・研究・仕事に対する姿勢はどの先生のお話もためになった。
	薬に関わる仕事はたくさんあるがその中でも先頭にいなければならないという言葉が自分の中に響いた。
	「薬学を楽しんで学べ」というメッセージがたくさん込められていて嬉しかった。やる気が出た。

③ 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。



とても役立つ
  役立つ
  ふつう
  役立つしない
  全く役立つしない
  無回答

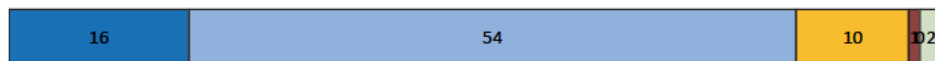
③の評価 (コメント)

ふつう	薬学部の卒業生として、多様な進路について考えるきっかけになった。
	研究の楽しさは伝わったが、自身のやりたいことを固めるにはまだ知らないことが多い。
役立つ	リストラ等の障害にぶつかっても諦めてはいけないという点。セレンディピティを身につけることが研究をするにあたって重要だという点。
	どの分野でも最先端を走れる人間になれるようになれるという部分。
	今、自分が何に重点を置いて学校生活を送るべきか、今のうちにすべきことは何であるかがよく分かった。この講義を聴いて、人間関係が重要であると分かり、私も大学にいる間、周りの人たちともしっかりと関わりを持って、そのつながりを大切にしたいと思った。
	薬剤師として働くうえで、医師や看護師と決定的に違うのは有機化学の知識ということで、特に徳島大学は有機化学に強いので、これからもしっかりと勉強していこうと思いました。
	勿論研究内容を詳しく知ることができる今まで行われてきた講演も意義があり興味深いものであったが、今回のような先生ご自身の経験を非常にオープンに（普通なら隠したくなることも…）面白おかしく話してくださった。現実的なものであったため、自分のこれからをより具体的に考えられる良い機会になったと思う。



	<p>薬剤師は有機化学を知らないと死亡事故を起こす可能性があることが分かり、有機化学から逃げてはいけないということを再認識することができた点。徳大生だから、東大生、京大生に勝てないと考えてはいけない。大学入学時にリセットされているという話を聞き、自分に向上心があればどんどん上がることができると思えた点。研究に生きてしまうと色々不安があるから、進学に躊躇することがあるが、不安がる必要はないという点。アメリカでの経験はなかなか聞くことができない話でとても勉強になった点。よい研究者についての話。たくさん研究しても結果を出せない方が遊びほうけているよりも良くないという話。</p> <p>偶然や変な着目点にも正しい思考によってチャンスに変えることができることを頭において、これから勉強も続けていきたいと思った。</p>
とても役立った	<p>有機化学の研究に興味を持ってました。今まで、私はずっと薬剤師になりたいと考えていたけど、有機化学の無限の可能性を魅力的に感じました。研究者にはなれなくても薬剤師として何らかの形で研究をできたらいいなと思いました。</p> <p>色々なことを経験していれば、それがたとえ苦しいことだったとしてもいつかきっと自分のためになるんだということが分かり、これから自分が取り組むことに対して前向きになれたと思います。この気持ちを大切に自分の世界を広げて将来の進路を考えていきたいです。また、どの先生も仰っている通り、楽しく学んでいく姿勢を大切にしていきたいです。</p> <p>これからの大学で学んでいく段階を話してくれたので、全体をイメージしやすく、何をしたいかについて考える余裕ができました。学生目線の悩みを考慮してくれてよかった。</p>

④ このような講義の機会は、今後もあったほうがよいですか？



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

⑤ 自由記述

<p>どの先生も多くのことを経験してこられてお話を聞いているだけで私の世界が広がったような気がしました。私が今の器のまま働いたとしてリストラされたらきっと立ち直れないし、セレンディピティもそんなになんかと思し、これからの大学生活では勉強面だけでなく人間的な面でももっともっと成長したいと思えました。難しいことや悩んだことがあったとしても逃げずに楽しんでこなして、そこから今日の先生方のように何かを得たいです。</p> <p>林先生、玉村先生、野水先生は3人とも経験値が桁違いだと思いました。軽い口調で話してくださる内容も、私には驚くことばかりで3時間様々なことを学ばせていただきました。その中で、3人ともがおっしゃっていたのは、人との出会いが大切だということでした。これから、このような講義、研究室などで出会った人から色々なことを吸収していきたいと思えました。今日のような世界の広い方々の話を聞くことで、学校に慣れだして下がりつつある意識を再び高めることができるので、このような機会をまた是非設けてほしいです。</p> <p>これからの大学生活について、何に取り組めばよいかについて聴くことができ、良い経験となった。これを心掛けて生活していきたい。研究内容についての話ばかりではなく、人生経験豊富な方々の話を聞けたので、退屈せずに話に興味を持つことができました。私もいつか人の興味を惹きつけられるようなプレゼンが出来るようになりたいと感じた。英語力も身につけたい。薬について楽しく学んでいきたいと思った。勉強だけでなく、学生生活をしっかり楽しんでいきたいと思う。</p> <p>話も分かりやすく面白かった。もっと勉強しようと思った。</p> <p>この講演会を聞いて自分の意識が変わったと思う。これを機会に成長していきたい。</p> <p>勉強の話だけでなく、研究の話をかみ砕いたお話など、1年の私たちにも分かりやすい講演会で大変面白かったです。</p> <p>発想力を身につけなければいけないと感じた。</p> <p>研究内容は難しかったが、研究のイメージを変えようとしているところは良かったです。</p> <p>薬学部先輩の話聞くことで、自分の将来のことについて考えるいいきっかけになった。</p> <p>カプトガニであったり冬虫夏草であったり、ホモであったり、研究課題の見つけ方が独特で今後役に立つと思う。</p> <p>発想、偶然そこから得られる結果が大事なんだなと思った。</p> <p>3人の先生の話はどれも面白かった。薬学部を卒業しても色々な人生があるんだなあとと思った。将来の自分の進路を考える上でとても重要な機会となった。ありがとうございました。</p> <p>どんな時でも笑ってられる、そんな人に成長しようと思った。</p> <p>研究内容についての話面白く、聞いていた楽しかったです。</p> <p>どの講師の方の話も面白く、貴重な経験についての話を聞くことができ、とてもよい機会だったと思う。</p> <p>今回の講義を聴くまでは、薬学部卒業後の進路は、薬剤師や製剤くらいしかないと考えていたけれど、実際はそれ以外でないと分かり、もっと多くの可能性があると感じた。また、研究についての詳しいことも聴くことができ、研究における発想の仕方が、とても素晴らしいものだと感じた。研究するには発想の転換というものがあるととても重要になると感じた。</p> <p>アメリカ、カナダ、日本の比較がとてもおもしろかった。日本の研究には「笑い」が足りないということだったが、自分が研究室配属されるころには、「笑い」があふれるような日本になってほしい。</p> <p>人生の先輩方から話を聞いたことが一番良かったと思う。特に、先生方から聞いたことは、日常で2,3歳年上の先輩方から話を聞くのとまた違った意見が聴けて興味深かった。薬学を学ぶことが楽しく思えるようになった。効率の良さを求めるアメリカ的な考え方には反省させられるところもありました。</p>
--

博士課程に進む人が減っていて、その理由はイメージで作られているものが多いことが分かった。何十年の間、交流が続いていることを知り、研究室での出会いが一生ものというのが本当なのだと感じた。ドーパミンの覚え方や、アメリカ、カナダ、日本の違いが面白かった。詳しい研究についてのお話や、今後に生かせる意識の持ち方のお話などたくさん聞いて良かった。
どの先生の話もおもしろくて、研究の世界って奥深いなと思ったり、人生って何があるかわからないなと思いました。林先生が言っていたように若いうちに苦労して自分なりの生き方を見つけていきたいな感じました。
今日の講義を聴いて、人生は冒険をすることが大事であるなと感じた。何かをやる時、その先に何が待っているのか分からなくて、不安になるし、色んなことを考えてしまいがちであるが、そういうことを恐れずに色んなことに挑戦してみようと思った。誰かが歩いた道を歩くのではなく、自分にしかできない新しいことをしてみたいと思う。
人間関係の大切さを改めて感じました。大学の同級生や同じ研究室で出会った人たちとの関係を大切にしていこうと、将来自分の職場でも役立てることは今回大高先生がこのような講演会を開いていることからよく分かりました。
在学中の先輩のお話はお聞きする機会が普段ありますが、卒業されて就職された方のお話はなかなか聞けないので、大変興味深かったです。みなさん色んな経験をされているので、話題もユニークでしたし、私たちに向けてのお言葉も胸にしみるものがありました。
普段の生活で自主的に調べることはないの、こういう機会を作っていただいととてもありがたいです。
すごく勉強になりました。
自分が薬を通してどのように社会に貢献していくことができるかをもっと色々な視点から考えるべきだと思った。
同じ薬学部を卒業された方のお話は非常に興味深かったし、参考になった。講師の先生方のお話はおもしろく聞きやすかった。今自分がすべきことや将来の進路について考えるいい機会になった。
野水先生面白い人でした。
もっと難しい内容の講演だと思っていたが、とても分かりやすく、将来について考える場をもらえてよかった。これから勉強しながら、遊びながら、将来を考えていきたいと思えます。
今回は野水先生のお話が笑いも交えて話してくださって面白かったです。
玉村先生の話で、学部学生、修士課程、研究院それぞれの時期に何をすればよいのかを教わることができた。今、学部学生である私たちは勉強と“いっぱい遊んでおく”ことが大切だということに驚いた。抗HIV剤をカプトガニに着目して創ろうとするなんて、やはり研究者の着眼点は凄いなと思った。各講師の方のプレゼンは真面目な部分はもちろんあるけれど、たまに笑えるところがあって面白かったし、将来のことを考える機会になったので、今回の講義を受けられて良かったと思う。
ところどころギャグっぽいところがあっておもしろかった。
今回の講義では研究をするうえで必要な能力や心構えを知ることができ、自分の将来を考えるのに非常に参考になった。
自分の進路を真剣に考える良い機会に恵まれました。ありがとうございました。
あまり聞くことができない話を聞いて良かった。
まず、有機化学を愛そうという言葉が印象的であった。好きじゃなくてもいい、愛していれば好きになれるはずとのことだった。有機化学は少し難しいため、好きになれるのだろうかという疑問があった。だから、とりあえず有機化学にたくさん触れて好きになれるようにしていきたい。また、徳大生だからと後ろ向きになるのではなく、自分がひっぱっていくという気持ちでどんどん勉強や研究をしていこうと思いたい。そして、カプトガニが生きた化石と呼ばれていたのは知っていたが、免疫系の発達がされていないまま、生きているというのは知らなかった。そして、抗菌・抗ウイルス作用を持つペプチドはどんなウイルスにも効き、HIVウイルスにも少しではあるが、効き目を示しているのは凄いなと思った。アメリカ、カナダでの10年間の話はとても面白く、経験できないような話だった。また、たくさん研究しても結果を出せない研究者の方が遊んで何もしない人よりも良くないという話が身に染みた。中身の無いことに時間をかけるのではなく、意味のあることに時間を掛けたいと思った。
講師の先生方が冗談も交えて話してくださったので、とても関心を持って聴くことができた。
難しい話があまりなかったため、とても聞き易かったです。
仕事には結果が重要だが、研究には笑いが必要というのはおもしろいと感じた。
専門的な話はまだ理解が追いつかない。すごいことをしているのだろうかその凄さが分からないことがある。講演会があれば必ずと言っていいほど抗HIV薬の話聞く。多くの人々が研究していることが実感できる。
将来の選択に役立っていきたく思った。これからの大学生活では、さまざまなことに挑戦し、色々な経験を積んでいきたいです。
ちょっと難しい内容でしたが、研究の楽しさが伝わってきました。今回のような講義の内容がちゃんと理解できるようになるように、これから頑張って勉強していきたいと思えます。
「発想、偶然、研究を楽しむ」というのを大事にして研究していくと少し研究に行き詰った時とかにもやっていくことができそうだなと思った。私はまだ研究と臨床のどちらの方面に進むか迷っているので、このような講義、講演会を通して考えていきたいし講演をされた先生方の話を取り入れて活かしていけたらいいと思う。また、研究室での出会いなど、色々な人たちとの出会いを大切にしたいと思う。日本の研究に足りなものは「笑い」というお話があった。「楽しく笑いのある研究」をしていくのはとても素晴らしいことでそれと同時に難しいことでもあると思うので、そういった意識を持っていきたいと思った。重要なお話、ありがとうございました。
研究は、はじめは偶然だが、それから「この物質は薬になるもの」を持っているか調べることが大事だということが分かった。どのように調べていくのかはまだわからないが、これから一生懸命学んでいきたいと思った。
薬学部出身で現在社会で働いている人の話を聞くことができるのは、自分の将来のことを考えるにあたってとても重要な経験になると思った。
今日の3人の教授も含めて、医療系の教授の方々は発想力や思考の仕方が普通の人とは違うが、プレゼン能力も上手いと思った。ただ単純に頭が良いことだけでなく、話せる能力も必要になってくる。
玉村先生をはじめ非常にユーモアのあるお話でとても楽しかったです。
楽しんで勉強する、研究するということが大切であると、今日の講演を聞いて深く感じた。講師の先生方の体験談やジョークなども多くあって、とても楽しく気軽に聞くことができるともよかった。
講師の皆さんの話は薬学部卒業後のことについて参考になりましたし、面白かったです。色々な面白い話を挟んで話をしていただいたので、楽しんで聞くことができました。
勉強のことはあまり関係のない、新鮮な話を聞くことができ面白かったです。なかなか聞く機会のない話なので、このような機会があった良かったです。

(要望)

全員話が面白かったです。ただ、もう少し研究の話について聞きたかったです。

女の人の話も聞きたいです。

三連続は多い。クリスマスイブにやるのはちょっと。卒業後も努力して自らの力で自分の道を進めるといいと思う。

クリスマスではなく他の日にしてほしい。



**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)**

# **静岡から発信する環境調 和型有機合成プロセス ～有機分子触媒からマイク ロバブル・ナノバブルまで～**

---

平成 27 年 1 月 30 日 (金)

**講師：間瀬暢之 先生**

**静岡大学大学院工学研究科**

---

平成27年1月30日(金) 16:00 – 17:30

場所：第二講義室

## 特別講演会

「静岡から発信する環境調和型有機合成プロセス  
～有機分子触媒から  
マイクロバブル・ナノバブルまで～」

講師： 間瀬 暢之 教授（工学博士）

静岡大学大学院工学研究科化学バイオ工学専攻

兼 グリーン科学技術研究所グリーンエネルギー研究部門

兼 創造科学技術大学院光ナノ物質機能専攻

\* 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  
共催として行います。

連絡先 機能分子合成薬学分野 大高 章

# 合同シンポジウム

平成 27 年 3 月 6 日(金)

講師：前仲 勝実 先生（北海道大学大学院）  
高倉 喜信 先生（京都大学大学院）  
渡辺 俊博 先生（アステラス製薬株式会社）

# 合同シンポジウム



平成 26 年度特別経費事業

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

(多機能性人工エキソソーム (iTEX) 医薬品化実践を通じた操薬人育成事業)

革新的特色研究

(徳大薬学部創薬シーズの整備と蔵本ネットワークを基盤としたアカデミア創薬研究)

**日時：平成 27 年 3 月 6 日 (金) 14:00～16:55**

**会場：徳島大学薬学部・第 1 講義室**

14:00 開会の辞 HBS 研究部 (薬学系) 機能分子合成薬学分野 大高章

14:05 「麻疹ウイルスの侵入機構解明と北大創薬センターにおけるアカデミア  
創薬の現状」

講師：北海道大学大学院薬学研究院・生体分子機能学研究室・創薬科学  
研究教育センター 前仲勝実 先生

14:55 「薬物動態学的・製剤学的観点に基づいたエキソソームの特性評価と  
DDS への応用」

講師：京都大学大学院薬学研究科・病態情報薬学分野 高倉喜信 先生

15:45 休憩

16:00 「企業における創薬研究」

講師：アステラス製薬・創薬化学研究所 渡辺俊博 先生

16:50 閉会の辞 HBS 研究部 (薬学系) 生物有機化学分野 南川典昭

※教官、大学院生・学部生の多数のご来聴を歓迎します。

【連絡・問い合わせ先 事務局】薬物動態制御学分野 石田 竜弘

TEL: 088-633-7260 FAX:088-633-7260 E-mail: [ishida@tokushima-u.ac.jp](mailto:ishida@tokushima-u.ac.jp)

# 合同シンポジウム

平成 26 年度特別経費事業

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

(多機能性人工エキソソーム(iTEX)医薬品化実践を通じた操薬  
人育成事業)

革新的特色研究

(徳大薬学部創薬シーズの整備と蔵本ネットワークを基盤とした  
アカデミア創薬研究)

於 徳島大学薬学部 第1講義室

平成 27 年 3 月 6 日 (金) 14:00~16:55

徳島大学薬学部

## プログラム

- 14:00-14:05 開会の辞 HBS 研究部 (薬学系) 機能分子合成薬学分野 大高章
- 14:05-14:55 「麻疹ウイルスの侵入機構解明と北大創薬センターにおけるアカデミア創薬の現状」  
北海道大学大学院薬学研究院 生体分子機能学研究室 創薬科学研究教育センター 前仲勝実 先生
- 14:55-15:45 「薬物動態学的・製剤学的観点に基づいたエクソソームの特性評価とDDS への応用」  
京都大学大学院薬学研究科 病態情報薬学分野 高倉喜信 先生
- Break
- 16:00-16:50 「企業における創薬研究」  
アステラス製薬株式会社 研究本部 創薬化学研究所 渡辺俊博 先生
- 16:50-16:55 閉会の辞 HBS 研究部 (薬学系) 生物有機化学分野 南川典昭

# 麻疹ウイルスの侵入機構解明と 北大創薬センターにおけるアカデミア創薬の現状

前仲 勝実

北海道大学 大学院薬学研究院

生体分子機能学研究室／創薬科学研究教育センター

麻疹（はしか）ウイルス(Measles virus, MV)は歴史上最も人を殺した感染力の強いウイルスの一つであり、現在でも全世界で十万人を超える小児が犠牲となり、さらに希少難治性疾患である亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の原因である。世界保健機関は、本疾患を人類の極めて大きな脅威と捉え、2020年までに世界の大部分の地域において本疾患を排除することを目指している。また、近縁のジステンパーウイルス(canine distemper virus, CDV)は、本来は食肉目動物へ感染と考えられてきたが、最近サルにおける大規模はアウトブレイクが報告され、また致死率の高さからヒト感染への脅威の可能性がでてきている。これらのウイルスに対する弱毒生ワクチンは幸いに大変有効であり、成功例として挙げられる。しかし、一度発症した場合には、有効な治療法が無く、免疫系の破綻や神経変性につながる重篤な疾患となること、また感染力が強いために今のところ完全に麻疹の感染を止めることが難しいことから、特異的抗ウイルス薬の開発が待ち望まれている。本講演では、我々が取り組んできた、麻疹ウイルス表面H蛋白質と受容体との複合体等のX線結晶構造解析に基づく細胞侵入(エンタリー)の分子機構について紹介する(Hashiguchi et al., *PNAS* 2007, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2011 など)。さらに、麻疹ウイルスに対する抗ウイルス薬開発に向けて、北海道大学 大学院薬学研究院 創薬科学研究教育センター（北大創薬センター）における、H蛋白質の立体構造を用いた *in silico* スクリーニング、および東京大学創薬オープンイノベーションセンターとの連携による化合物候補の機能評価についての現況を報告する。さらに他の例も交えて、北大創薬センターでの低分子創薬開発のスキームを紹介し、現在のアカデミア創薬に向けた北大での取り組みと問題点、さらに将来展望について議論したい。

## 【参考文献】

1. Tahara, M., Ito, Y., Brindley, M., Ma, X., He, J., Xu, S., Fukuhara, H., Sakai, K., Komase, K., Rota, P., Plemper, R., Maenaka, K., Takeda, M. *J. Virol.* **87**:666-75 (2013).
2. Hashiguchi, T., Ose, T., Kubota, M., Maita, N., Kamishikiryo, J., Maenaka, K. & Yanagi, Y. *Nat. Struct. & Mol. Biol.* **18**: 135-41 (2011).
3. Hashiguchi, T., Kajikawa, M., Maita, N., Takeda, M., Kuroki, K., Sasaki, K., Kohda, D., Yanagi, Y. & Maenaka, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**: 19535-40 (2007).



## 演者略歴

### 【学歴・研究歴】

- 1991年3月 東京大学工学部工業化学科卒業
- 1993年3月 東京大学大学院工学系研究科工業化学専攻修士課程修了
- 1996年3月 東京大学大学院工学系研究科工業化学専攻博士課程修了  
(化学生命工学専攻に名称変更)  
博士(工学)取得
- 1996年4月 日本学術振興会特別研究員(PD) (1997年3月まで)
- 1997年10月 ヒューマンフロンティアサイエンスプログラム(HFSP)長期博士研究員  
(オックスフォード大学)
- 2000年1月 国立遺伝学研究所構造遺伝学研究センター助手
- 2002年10月 九州大学生体防御医学研究所助教授
- 2007年4月 九州大学生体防御医学研究所准教授
- 2010年4月 北海道大学大学院薬学研究院教授  
(評議員、副研究院長(2013年4月～)、  
創薬科学研究教育センター長(2012年4月～)、  
薬用植物園長(2014年4月～))

### 【受賞歴】

- 2008年12月 第3回 日本免疫学会研究奨励賞

# 薬物動態学的・製剤学的観点に基づいたエクソソームの特性評価と DDS への応用

高倉 喜信

京都大学大学院薬学研究科

エクソソーム (exosome) は細胞から分泌される粒子径 30~150nm 程度の膜小胞であり、タンパク質や核酸を内包する。エクソソームは核酸を始めとしたその内包物質の細胞間物質輸送担体として機能することから、核酸を始めとした薬物の DDS へのエクソソームの応用が期待されている。エクソソームの DDS 応用には、その産生・調製法や、エクソソームへの薬物の搭載法、エクソソームの体内動態制御法などの技術の開発が必要であるが、その多くについては未だ十分な検討がなされていない。我々は、エクソソームを利用した DDS の開発を目的として、これらの技術の開発について取り組んできた。その中で、エクソソームの体内動態制御に必要な不可欠な体内動態情報を得ることを目的として、エクソソーム移行性タンパク質を利用したエクソソーム標識法を開発した。エクソソーム移行性タンパク質として lactadherin を選択し、これを *Gaussia luciferase* (gLuc) と融合したタンパク質を設計し、化学発光を利用した体外からのエクソソームのイメージングを可能とした。また、組織分布の定量的評価を目的として、gLuc をストレプトアビジンに置き換えた融合タンパク質を設計し、<sup>125</sup>I 結合 biotin 誘導体を利用した放射標識体を開発した。各標識エクソソームを用いてエクソソームの体内動態について解析するとともに、その体内動態の規定要因についても検討を行い、静脈内投与されたエクソソームは、マクロファージに取り込まれることで速やかに血中から消失することを見出している。本講演では、エクソソームを製剤として用いるに際して重要な要因であるエクソソーム産生細胞、調製方法についての検討や、エクソソームを利用した機能性 RNA の DDS の開発を目的としたエクソソームへの機能性 RNA 封入方法の開発に向けた我々の取り組みについても紹介する。

## 【参考文献】

4. Takahashi Y, Nishikawa M, Shinotsuka H, Matsui Y, Ohara S, Imai T, Takakura Y. J Biotechnol, **165**:77-84 (2013).
5. Morishita M, Takahashi Y, Nishikawa M, Sano K, Kato K, Yamashita T, Imai T, Saji H, Takakura Y. J Pharm Sci, **104**:705-713 (2015).
6. Imai T, Takahashi Y, Nishikawa M, Kato K, Morishita M, Yamashita T, Matsumoto A, Charoenviriyakul C, Takakura Y. J Extracell Vesicles, **4**: 26238 (2015)

## 演者略歴

### 【学歴・研究歴】

昭和 56 年 3 月 京都大学薬学部薬学科卒業  
昭和 58 年 3 月 同大学院修士課程修了  
昭和 59 年 2 月 京都大学薬学部助手（薬剤学講座：瀬崎教授）  
昭和 62 年 5 月 京都大学薬学博士取得  
平成 元年 4 月 アメリカ合衆国カンサス大学研究員（Ronald T. Borchardt 教授）  
平成 4 年 4 月 京都大学薬学部助教授（薬剤学講座：橋田教授）  
平成 9 年 5 月 京都大学大学院薬学研究科教授（病態情報薬学分野）  
平成 26 年 4 月 京都大学大学院薬学研究科長・薬学部長  
現在に至る

### 【受賞歴】

タケル・アヤ・ヒグチ記念賞（平成 23 年 5 月）  
米国薬学会フェロー（平成 21 年 11 月）  
日本薬学会奨励賞（平成 8 年 3 月）  
日本薬物動態学会奨励賞（平成 7 年 11 月）

### 【学会役員等】

日本 DDS 学会副理事長（2012-）・評議員  
日本薬剤学会常務理事（2008-2012、2014-）・評議員  
日本薬物動態学会評議員  
Globalization of Pharmaceuticals Education Network (GPEN): Executive Committee  
Member-at-Large (1999-)

### 【業績】

原著論文 274 報  
総説 38 報  
著書（洋書）18 編  
著書（和書）27 編  
解説・その他 78 編

# 企業における創薬研究

渡辺 俊博

アステラス製薬株式会社 研究本部 創薬化学研究所

製薬企業は患者様にいち早く新薬をお届けし、人類の健康と医療の発展に貢献すべく、創薬活動に取り組んでいます。しかしながら、創薬の難易度は年々高くなり、製薬協 DATA BOOK 2012によると、研究から新薬として世に出る確率は約3万分の1とされています。このような環境下、製薬企業は生産性向上を図るべく研究・開発のステージにおいて成功確度を高める工夫を行っていますが、研究においては科学の進歩をいち早く取り入れ、革新的な技術の活用や臨床予測性の高い評価系の導入を通じ、高質な候補化合物取得に取り組んでいます。

技術的側面に加え、創薬の成功には多面的に議論・考察し、行動できるチーム力が不可欠です。薬理、化学、分子生物、薬物動態、安全性等の専門性を有する研究者がチームを形成し、数多くの創薬ハードルを越えるために専門性に裏打ちされた英知を結集し、課題を解決していきます。

本シンポジウムでは企業創薬とは如何なるものかの理解を深化していただくために、2つの研究事例紹介を中心に講演致します。DAAO 阻害剤研究では、低分子量のフラグメントと標的蛋白との複合体の X 線結晶構造解析データを活用した創薬技術「Fragment Based Drug Design (FBDD)」を用い、薬理活性を合理的に向上させた事例をご紹介します。また、If チャンネル阻害剤研究では、薬効、安全性、薬物動態において次々と発生する創薬課題をチーム力と工夫で克服した YM758 発見の経緯をお示し致します。

創薬を取り巻く環境変化に対応し、高質な化合物をいち早く創出する取り組みをこれら具体事例を題材にお話し、企業研究者を目指す薬学部生の皆さんに創薬研究の魅力をお伝えできれば幸いです。

## 【参考文献】

7. Hondo T, et al, J. Med. Chem., 2013, 56(9): 3582-89

## 演者略歴

1986年3月 京都大学薬学部卒業  
1988年3月 京都大学薬学研究科 修士課程修了  
1988年4月 山之内製薬株式会社入社 化学研究部配属  
2000年3月 博士(薬学)授受 (京都大学)  
2005年4月 アステラス製薬 研究本部 化学研究所 創薬化学第七研究室長  
2009年10月 同 化学研究所 創薬化学第二研究室長  
2010年4月 同 化学研究所 創薬化学第四研究室長  
2011年4月 同 化学研究所長 兼 創薬化学第四研究室長  
2011年10月 同 化学研究所長  
2013年12月 同 化学研究所長 兼 リード化学研究室長  
2014年4月 同 創薬化学研究所長



# 日本薬学会第 135 年会

薬学が拓く、健康と未来

神戸 2015

---

平成 27 年 3 月 25 日(水) – 28 日(土)

会場：神戸学院大学、兵庫医療大学、

神戸サンボホール

デザイン・クリエイティブセンター神戸

---

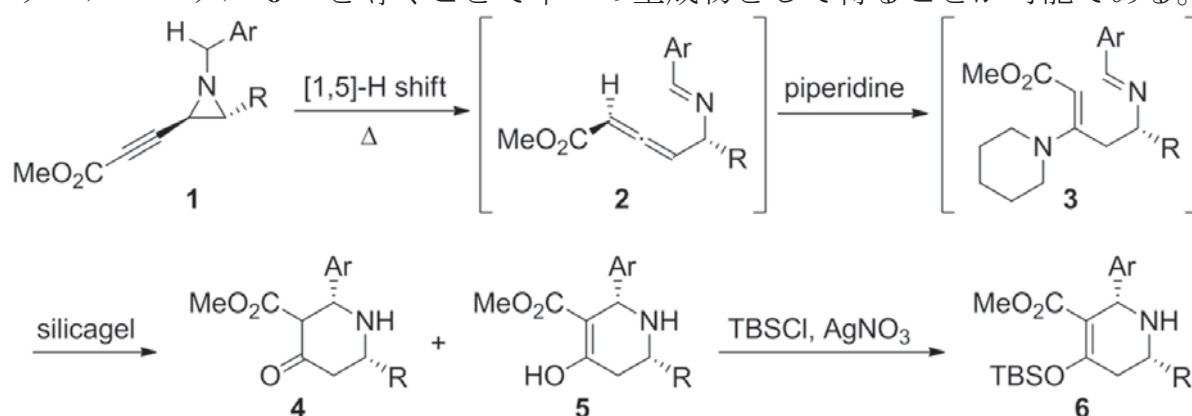


## 26C-am04S

アルキニルアジリジンの 1,5-水素移動を鍵とする置換ピペリジンの立体選択的合成  
吉田 昌裕<sup>1</sup>, 水口 智貴<sup>1</sup>, 中山 淳<sup>1</sup>, 難波 康祐<sup>1</sup> (徳島大薬)

【目的】 最近我々はアルキニルアジリジンを加熱すると 1,5-水素移動が進行し、アレニルイミンが生じることを見出した<sup>1)</sup>。本アレニルイミンは立体特異的に生成することから有用な合成素子になり得ると考えられる。今回、アルキニルアジリジンの 1,5-水素移動を鍵とする含窒素複素環化合物の新規合成法として、置換ピペリジンの立体選択的合成を試みた。

【実験・結果】 アルキニルアジリジン **1** を加熱したところ 1,5-水素移動が進行しアレニルイミン **2** が立体特異的に生成した。生じた **2** に対しピペリジンを経た後シリカゲルで処理したところ、付加体 **3** の生成を経る分子内環化が進行しシス型の環化体 **4,5** が立体選択的に生成することを見出した。環化体 **4,5** はシリルエノールエーテル **6** へと導くことで単一の生成物として得ることが可能である。



1) M. Yoshida, T. Mizuguchi, K. Namba, *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press.

## 26H-pm02

グリコシルイノシトールホスホセラミド特異的ホスホリパーゼ D の性状と分布  
○伊藤 葵<sup>1</sup>, 木村 朱里<sup>1</sup>, 松岡 久嗣<sup>1</sup>, 藤原 美奈<sup>1</sup>, 喜田 孝史<sup>1</sup>, 今井 博之<sup>3</sup>, 徳村 彰<sup>2</sup>,  
田中 保<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>徳島大薬, <sup>2</sup>安田女大薬, <sup>3</sup>甲南大理工 )

【背景】我々はキャベツ脂質に  $\alpha$ -ヒドロキシ脂肪酸を含有するフィトセラミド-1-リン酸 (PC1P) が存在することを見出している。この PC1P の生合成経路について調べたところ、植物における代表的スフィンゴリン脂質であるグリコシルイノシトールホスホセラミド (GIPC) のホスホリパーゼ D (PLD) 様式の加水分解により生じる事が明らかになった。この反応を行う酵素は専ら GIPC を基質とする新規な酵素 (GIPC-PLD) である。今回、我々はモデル植物であるシロイヌナズナを含む種々の植物における本酵素の活性および GIPC と PC1P の分布を調べた。

【方法】植物組織のホモジネートを遠心分画に供し、13,000 X g の沈殿画分を得た。この膜画分を酵素源とし、基質の GIPC と反応させた。反応混液より脂質を回収後、TLC にて PC1P を単離し、常法により定量を行い、酵素活性を算出した。また、植物組織より脂質を抽出し、TLC により GIPC および PC1P を単離し、常法により定量を行った。

【結果と考察】GIPC-PLD 活性はキャベツやシロイヌナズナを含むアブラナ科植物で高く検出された。キャベツでは外側の球葉(17 nmol/mg protein)よりも若い葉である内側の球葉(247 nmol/mg protein)で高い酵素活性を示し、アブラナ科植物では総じて葉よりも根(キャベツ ; 560 nmol/mg protein)に高い酵素活性が検出された。PC1P 含量はその組織における GIPC-PLD 活性とよく相関していたが、基質である GIPC 含量とは相関していなかった。GIPC-PLD 活性はアブラナ科植物に特徴的に見出される酵素で、活発に成長している組織においてよく発現していると考えられた。

## 26H-pm03S

穀類におけるホスファチジン酸 (PA) 含量と、PA の抗消化性潰瘍効果

○生駒 照<sup>1</sup>, 屋宜 亜耶乃<sup>1</sup>, 藤川 昂樹<sup>1</sup>, 森戸 克弥<sup>1</sup>, 南 利夫<sup>2</sup>, 徳村 彰<sup>1,3</sup>, 田中 保<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>徳島大薬, <sup>2</sup>徳島県西部総合県民局, <sup>3</sup>安田女大薬)

【目的】 リゾホスファチジン酸(LPA)は細胞の増殖や遊走を誘導する脂質メディエーターの1つであり、その特異的受容体のうち2型受容体はマウスやヒトの胃の表層粘液細胞の管腔側に発現している。我々は経口摂取したホスファチジン酸 (PA) がアスピリン潰瘍を予防すること、そのメカニズムに PA の胃内消化によって生じる LPA が関与していることを報告している。今回、我々は PA 含量の高い食品について穀類を中心に検索し、その抗潰瘍効果について調べた。

【方法】 そば粉、小麦粉および米粉などの穀類粉末より Bligh - Dyer 法を用いて脂質を抽出し、TLC より PA を分離後、常法により定量した。また、MALDI TOF-MS によって PA の分子種分析を行った。PA の抗胃潰瘍抗効果の試験にはアスピリン潰瘍モデルマウスを用いた。

【結果・考察】 PA は動物性食品にはほとんど含まれていなかった。一方、穀類である米や小麦粉は、約 30~650 nmol/g の PA を含んでいた。特に、ソバ粉の PA は約 1350 nmol/g と多く含んでおり、甘皮と呼ばれる種皮部分に濃縮されていることが判明した。これは、細胞成分に富んだ種皮はでんぷん質に富んだ胚乳/胚芽よりリン脂質が多いためと考えられる。ソバの PA の主要な分子種は、16;0/18:1, 16;0/18:2, 18;1/18:1, 18;1/18:2 であった。アスピリン潰瘍モデルマウスにソバ PA 1mM(5.7 μmol/kg)を経口投与すると、コントロールと比べ有意に潰瘍長を減少させた。その効果は標準品である 16:0/18:2 PA とはほぼ同程度であった。本草綱目によると、ソバはキョウバクと呼ばれる生薬で、急性腸炎など消化管障害に対する治療効果が記載されている。ソバは抗消化性潰瘍食品としての可能性が期待される。

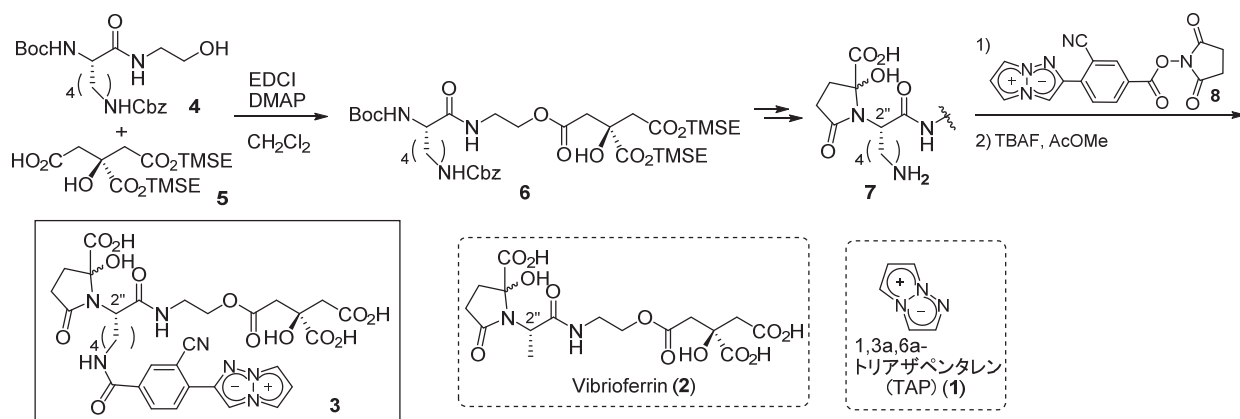
# 26R-pm09S

## 蛍光標識ビブリオフィリンの合成

○米良 茜<sup>1</sup>, 大澤 歩<sup>2</sup>, 中山 淳<sup>1</sup>, 吉田 昌裕<sup>1</sup>, 谷野 圭持<sup>3</sup>, 難波 康祐<sup>1</sup> (<sup>1</sup>徳大薬, <sup>2</sup>北大院総化, <sup>3</sup>北大院理)

当研究室では、1,3a,6a-トリアザペンタレン(TAP)(**1**)が非常にコンパクトでありながら強い蛍光と顕著なソルバトクロミズムを示す優れた蛍光発色団であることを見出している。そこで、TAP を細菌のシデロフォアに導入することで新しい細菌検出法が開発できるのではないかと考え、腸炎ビブリオ細菌のシデロフォアである Vibrioferrin (**2**)に TAP を導入した蛍光プローブの合成に取り組んだ。

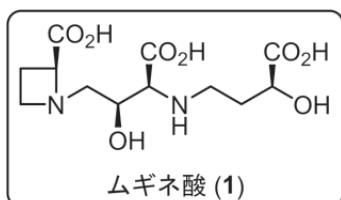
L-リシンから誘導された **4** と L-リンゴ酸から誘導したキラルなクエン酸誘導体 **5** の縮合により **6** を合成し、3 工程を経て **7** とした。**7** のアミン部位に TAP 誘導体 **8** を導入した後、TBAF による脱保護により TAP 導入型 Vibrioferrin **3** を合成することに成功した。現在、**3** の精製法を検討中である。今後は、合成した **3** を生きた腸炎ビブリオ細菌へと取り込ませ、**3** の蛍光色の変化を観察する予定である。



# 26R-pm23

イネ科植物の鉄輸送阻害剤の設計と合成

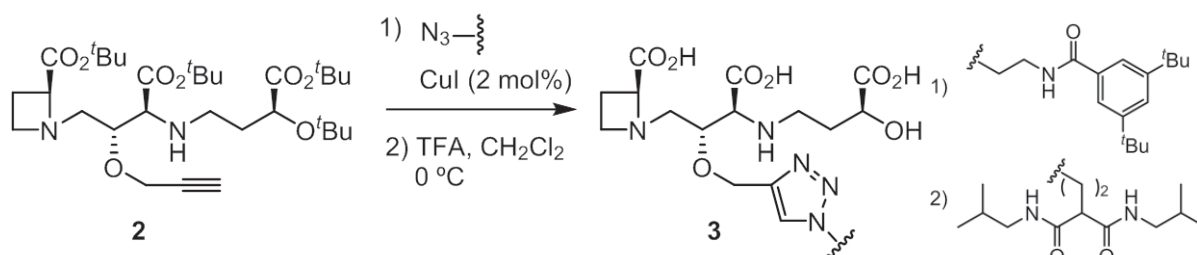
○向山 はるか<sup>1</sup>, 竹内 公平<sup>2</sup>, 村田 佳子<sup>3</sup>, 渡辺 健宏<sup>3</sup>, 中山 淳<sup>1</sup>, 吉田 昌裕<sup>1</sup>, 山垣 亮<sup>3</sup>, 難波 康祐<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>徳島大薬, <sup>2</sup>北大院総化, <sup>3</sup>サントリー生科財団)



オオムギは根からムギネ酸(1)を分泌し、不溶態鉄をムギネ酸・鉄錯体として可溶化し取り込む鉄欠乏耐性メカニズムを備えている。しかしながら、その取り込みに関する詳細なメカニズムは未だ明らかとなっていない。そこで、トランスポーターの通過を阻害するムギネ酸誘

導体を取り込ませ、その共結晶を得ることができれば、ムギネ酸・鉄錯体を取り込んだ複合状態での三次元構造が解明できるのではないかと考えた。本研究では、ムギネ酸にリンカーを介してかさ高い置換基を導入することにより、トランスポーター通過阻害剤として期待できる種々の誘導体を実験・合成したので報告する。

L-アシルグリシンから7工程で導かれるプロパルギルムギネ酸 (2)<sup>1),2)</sup>とアジド化合物とのクリック反応、続く脱保護により目的とする置換基導入ムギネ酸 (3)の合成に成功した。現在、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いた電気生理実験により、トランスポーター通過阻害活性を確認中である。



- 1) Namba, K. *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7060.
- 2) Namba, K. *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9956.

## 27PA-am023S

バイオレイヤー干渉法を用いた人工 HDL 粒子と抗 apoA-I 抗体との相互作用評価  
○木村 仁<sup>1</sup>, 武知 佑樹<sup>2</sup>, 小林 典裕<sup>3</sup>, 齋藤 博幸<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>徳島大薬, <sup>2</sup>徳島大院 HBS 研, <sup>3</sup>神戸薬大)

【目的】 High density lipoprotein (HDL) 粒子は善玉コレステロールと呼ばれ、動脈硬化性疾患リスクを低減するため臨床診断指標となっている。しかし、現在の測定法では HDL 中のコレステロールを定量しており、HDL のコレステロール除去活性を直接は反映していない。その活性は HDL の構成タンパク質である apolipoprotein A-I (apoA-I) に依存するため、apoA-I 抗体による HDL の検出は、活性を直接評価する指標になると予想される。また、apoA-I は HDL 形成に伴い構造変化することが明らかとなっており、HDL に結合した apoA-I を認識できる抗体が必要となる。よって本研究では、HDL の構造を保持した状態で抗体との相互作用を評価できる測定系の構築を目的とする。

【方法】 野生型 apoA-I を大腸菌発現系で作製し、N 末端修飾 apoA-I として His-tagged apoA-I と biotinylated apoA-I を新たに設計した。モノクローナル抗体は apoA-I を抗原としてマウスに免疫し、摘出した細胞をハイブリドーマ化して発現させた。コール酸透析法により作製した人工 HDL をバイオレイヤー干渉法(BLI)測定装置 OctetRed 96 のセンサーチップに固定し、apoA-I 抗体との相互作用を測定した。

【結果および考察】 円偏光二色性スペクトルにより、作成した N 末端修飾 apoA-I の二次構造や HDL 形成能が野生型と同等であることを確認した。His-tagged apoA-I を固定化した Ni チップは抗体分子に対し強い非特異吸着を示したが、biotinylated apoA-I を固定化した Streptavidin チップでは非特異吸着が十分に抑えられた。そこで、biotinylated apoA-I を用いた人工 HDL を Streptavidin チップに固定化し、抗体との相互作用を BLI によって測定した。その結果、脂質非結合あるいは HDL 結合 apoA-I に対する抗 apoA-I 抗体の結合能を定量的に比較解析することに成功した。



## 27PA-am024

アルギニン変異 apoA-I フラグメントのアミロイド線維形成性

○三河 志穂<sup>1</sup>, 水口 智晴<sup>2</sup>, 辻 耕平<sup>2</sup>, 馬場 照彦<sup>3</sup>, 重永 章<sup>1,2</sup>, 大高 章<sup>1,2</sup>, 斎藤 博幸<sup>1,2</sup> (徳島大薬, <sup>2</sup>徳島大院 HBS, <sup>3</sup>産総研)

**【目的】** 家族性アミロイドーシスの原因タンパク質の一つである apolipoprotein A-I (apoA-I) では、N 末領域 100 残基にアミロイドーシス変異が集中しており、かつアルギニンへの変異が多い。当研究室では、その 1 つである G26R 変異が全長 apoA-I の不安定化をもたらすと共に、組織沈着領域である 1-83 残基フラグメントの線維形成を促進することを見出している。この 1-83 フラグメントは 2 か所の線維形成領域を有し、G26R は 1 番目の線維形成領域に位置する。今回、1-83 フラグメント中の 2 番目の線維形成領域に含まれる W50R 変異体の物理化学的な評価を行った。

**【方法】** 全長 apoA-I、1-83 フラグメントは大腸菌発現系で作製し、44-65 領域のペプチドは Fmoc 固相法により合成した。チオフラビン T 蛍光測定により線維形成性を、円偏光二色性測定、フーリエ変換赤外分光測定により二次構造の変化を確認した。また透過型電子顕微鏡により線維の形態を観察した。

**【結果・考察】** G26R 及び W50R 変異は共に apoA-I のヘリックス形成領域に存在するが、W50R 変異は G26R 変異と同様、全長 apoA-I の N 末ヘリックスバンドル構造を不安定化した。一方、1-83 フラグメントにおいては G26R 変異とは異なり、W50R 変異では線維形成促進効果は見られず、また線維形成に伴う  $\beta$  シート構造への転移は阻害された。2 番目の線維形成領域を含む 44-65 残基ペプチドを用いた実験から、W50R 変異はこの領域の線維形成及び  $\beta$  シート構造転移を阻害していた。以上のことから、G26R 及び W50R 変異は、共に線維形成領域に存在するアルギニン変異であるが、apoA-I アミロイドの組織沈着において異なる役割を持つ可能性が示唆される。

# 第135年会優秀発表賞

## 27PA-pm124S

カフェイン-シュウ酸 2:1 共結晶のメカノケミカル合成における機械的エネルギーと温度の影響

○伊藤 丹<sup>1</sup>, 大塚 裕太<sup>1</sup>, 竹内 政樹<sup>1</sup>, 田中 秀治<sup>1</sup> (1徳島大薬)

【目的】医薬品の創製において、候補化合物の溶解度はその製剤化の可否を握る重要な因子の一つである。溶解度の改善のために、候補化合物と親水性化合物との水素結合による共結晶化が注目されている。本研究では、カフェイン (CA) - シュウ酸 (OX) 2:1 共結晶の合成に対する機械的エネルギーと温度の影響を、粉末 X 線回折 (PXRD) と多変量解析を用いて検討した。

【実験】CA-OX 2:1 共結晶の合成は、自動ピストン乳鉢スターラー (AS ONE, MMPS-T1) を用い、さまざまな温度および回転速度のもとで行った。所定時間経過後、乳鉢中の粉体を取り出し、Mini Flex (Rigaku, Japan) PXRD 装置によって測定した。測定条件は以下の通りである: アノード Cu K $\alpha$ , 管電圧 30 kV, 管電流 15 mA, 測定角度 5–45°, ステップ幅 0.2°。測定結果を多変量スペクトル分解-交互最小二乗法 (MCR-ALS 法) で解析した。また、全反射減衰赤外分光 (ATR-IR) 法によって粉体の赤外固有振動を測定した。

【結果】PXRD パターンと MCR-ALS による結果から、CA-OX 2:1 共結晶と未反応物の組成比は、自動ピストン乳鉢スターラーの回転数とともに増大することがわかった。一方、温度の違いによる有意差は認められなかった。スターラーの回転数については、その増大に伴って、より多くの機械的エネルギーが与えられた結果、共結晶生成速度定数が上昇したと考えられる。一般に固体間の反応では、その表面のアモルファス化が関係していることが知られている。したがって、機械的エネルギーの増大は、CA 表面および OX 表面のアモルファス化も促進していると推察できる。さらに、ATR-IR の測定結果から、共結晶化における水素結合の変化にともなう官能基固有振動のシフトも確認できた。

# 賞 状

「カフェイン-シュウ酸2:1共結晶のメ  
カノケミカル合成における機械的エネル  
ギーと温度の影響」

伊 藤 丹 殿

あなたの研究発表は熱意に溢れ  
分かりやすく且つ学術上注目す  
べき内容を有しており将来の発  
展が期待される

ここに日本薬学会第135年会  
優秀発表賞を贈呈し表彰する

平成27年3月31日

日本薬学会第135年会

組織委員長 小林資正

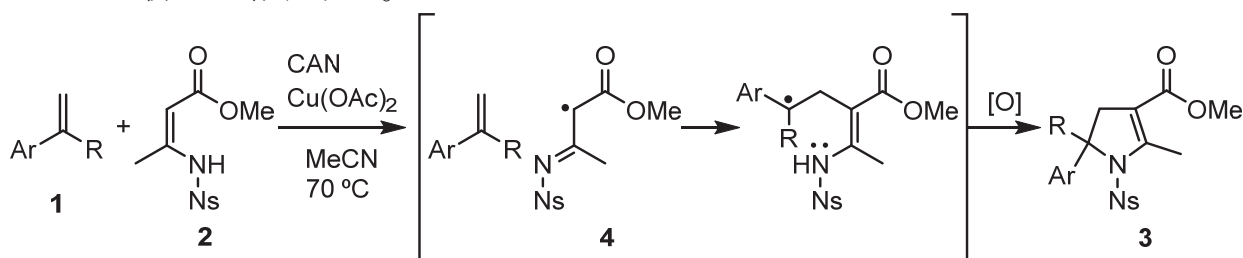


## 27PB-pm018

一電子酸化剤を用いた酸化的カップリング反応による置換ピロリンの合成  
吉田 昌裕<sup>1</sup>, ○小林 明日香<sup>1</sup>, 中山 淳<sup>1</sup>, 難波 康祐<sup>1</sup> (<sup>1</sup>徳島大薬)

【目的】一電子酸化剤を用いた酸化的カップリング反応はこれまでに多数報告されており、多様な反応性を示すことが知られている。当研究室においても、β-ヒドロキシピロンとジエンを用いた酸化的カップリング反応を鍵反応とするブレビオン類の全合成<sup>1)</sup>を報告している。今回本反応の展開として、β-エナミノエステとアルケンを反応剤に用いた検討を行った。

【方法・結果】アリール置換アルケン **1** に対し CAN (硝酸セリウム(IV)アンモニウム) と酢酸銅存在下にてエナミノエステルを作用させたところ、予期した反応は進行し置換ピロリン **3** を与えた。本反応ではエナミノエステル **2** が一電子酸化を受けラジカル種 **4** が生成後、アルケン **1** との環化付加が進行することで **3** を与えたと考えられる。様々な反応基質を用いた本反応の一般性についての検討も行ったので併せて報告する。



1) H. Yokoe, C. Mitsunashi, Y. Matsuoka, T. Yoshimura, M. Yoshida, K. Shishido, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 8854



## 27U-pm13S

レンコンに含まれる抗アレルギー活性の分布と品種依存性

○武田 真由子<sup>1</sup>, 水口 博之<sup>1</sup>, 川田 知加<sup>1</sup>, 湧川 朝治<sup>1</sup>, 永峰 賢一<sup>2</sup>, 田辺 英矢<sup>2</sup>, 沢田 英司<sup>3</sup>, 篠原 啓子<sup>3</sup>, 福井 裕行<sup>4</sup> ( <sup>1</sup>徳島大院・HBS 研究部・分子情報薬理学分野, <sup>2</sup>ニチレイバイオサイエンス, <sup>3</sup>徳島農総技セ, <sup>4</sup>徳島大院・HBS 研究部・分子難治性疾患学分野)

〔目的〕花粉症患者では、症状の重篤性とヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体(H1R)遺伝子発現が正に相関し、H1R 遺伝子発現の抑制により症状が軽減できる。一方、モデルラットによる研究の結果、H1R 遺伝子発現の抑制では症状は部分的にしか軽減されず、第2の症状発現関連シグナルの存在が予想された。我々は、レンコン抽出液と H1R 遺伝子発現抑制薬との併用により症状がほぼ完全に抑制されることから、レンコン抽出液が、この第2のシグナルを抑制することを見出した。そこで、本研究では、レンコンに含まれる抗アレルギー成分を単離するため、まず、RBL-2H3細胞におけるイオノマイシン刺激に伴う IL-9 遺伝子発現亢進に対する抑制活性を指標に、レンコンの部位、品種、産地による抗アレルギー活性の差異について検討した。

〔結果〕IL-9遺伝子発現抑制活性は節部に最も強く、茎や葉、種子には活性は認められなかった。また、可食部については、節部から1 cmまでの部位には活性が認められたが、それ以外の部位では活性はほとんど認められなかった。備中を含む徳島県産4品種について活性の比較を行った結果、備中、ロータスに強い活性が、オオジロには弱い活性が見られた。また、備中は産地に関わらず強い活性が認められたが、オオジロは産地により活性の強さが異なっていた。次に、RAPD法によりレンコンの系統分類解析を行った結果、抗アレルギー活性と遺伝的類縁関係に相関が認められた。

〔結論〕徳島県産備中の節部が抗アレルギー成分単離の材料に最も適していることがわかった。また、有効成分を精製し抗ヒスタミン薬と併用することで、より有効なアレルギー疾患の治療に繋がると考えられた。

## 28PB-am043

ヒトアポ A-I 結合タンパク質 AIBP の大腸菌発現系の構築と細胞内局在

○杉原 涼<sup>1</sup>, 長尾 耕治郎<sup>2</sup>, 奥平 桂一郎<sup>1,3</sup>, 斎藤 博幸<sup>1,3</sup> ( <sup>1</sup>徳島大薬, <sup>2</sup>京大院工, <sup>3</sup>徳島大院 HBS)

【目的】 apoA-I binding protein(AIBP)は、yeast-2-hybrid 法により apoA-I と相互作用するタンパク質として同定された。過去に、細胞膜への HDL の結合を促進し、細胞からのコレステロール流出を促進させるという報告があり、抗動脈硬化的に作用することが示唆されている。しかし、AIBP の機能についての報告は未だ少なく、その生理的意義についても不明な点が多い。

本研究においては、AIBP の機能を明らかにするために、その細胞内局在の観察と大腸菌発現系によるタンパク質の作製を行った。

【方法】 Hela 細胞由来 AIBP の C 末端に 3×FLAG タグを付加した融合タンパク質を BHK(baby hamster kidney)細胞に過剰発現させ、1 次抗体として FLAG 抗体を、2 次抗体として蛍光標識した IgG 抗体を用い、蛍光顕微鏡による観察によって局在を決定した。タンパク質は N 末端に His タグを付加した AIBP を大腸菌発現系で作製し、Ni カラムを用いて精製した。

【結果および考察】 AIBP を過剰発現した細胞を Mitotracker で共染色して観察することにより、AIBP がミトコンドリアに局在することを確認した。これまで、AIBP は主に小胞体に存在すると考えられていたが、今回はじめてヒト AIBP がミトコンドリアに局在することが明らかになった。また、作製したタンパク質については、そのヘリックス含量が文献値に近似していることを CD 測定によって確認した。今後はこの作製したタンパク質を用いて、AIBP と他の生体分子との相互作用の測定やコレステロール流出への影響を調べていく。

# 28T-pm09S

医薬品配合剤原末の赤外スペクトルと粉末 X 線回折による定量的相関解析  
○大塚 裕太<sup>1</sup>, 伊藤 丹<sup>1</sup>, 竹内 政樹<sup>1</sup>, 田中 秀治<sup>1</sup> (徳島大薬)

【緒言】非破壊での粉末の定量分析は、混合や造粒などの医薬品製造工程において、高品質で安定した製品を提供するために必須である。近年では、2種類以上の主薬を含んだ配合剤の開発が盛んに行われている。そこで本研究では、全反射減衰赤外(ATR-IR)分光法と粉末 X 線回折(PXRD)を用い、医薬品配合剤モデル原末の定量的相関解析を行った。

【方法】カフェイン無水物、アセトアミノフェンおよび $\alpha$ -ラクトース一水和物を、さまざまな組成比(6種類)のもと乳鉢中で粉碎混合し、3成分系医薬品配合剤原末を調製した。これら原末について、ATR-IR と PXRD の測定を行った。後者における各  $2\theta$  と回折強度の行列を目的変数として、前者における波長と吸光度の行列を説明変数として、部分的最小二乗法(PLS)モデルを構築した。構築されたモデルから予測された PXRD スペクトルを評価した。さらに、PLS モデルにおける回帰ベクトルにより、異次元データ間の相関解析を評価した。

【考察】構築した PLS モデルによる定量性は  $R^2$  値 0.986 となり、IR スペクトルから PXRD 回折パターンを予測することができた。回帰ベクトルによる相関性マッピングは、 $\text{cm}^{-1} : 2\theta = 1070 : 20.8$  において極大値を示した。この結果は、 $\alpha$ -ラクトース一水和物由来の  $1070 \text{ cm}^{-1}$  における赤外固有振動と、回折角  $20.8^\circ$  における結晶面に定量的相関性があることを示している。



## 28V-am08

トリプトファン変異導入によるアポ E アイソフォームの二ドメイン構造の比較評価

○水口 智晴<sup>1</sup>, 端 茉美<sup>1</sup>, Michael C. PHILLIPS<sup>2</sup>, Sissel LUND-KATZ<sup>2</sup>, 斎藤 博幸<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>徳島大院 HBS 研究部, <sup>2</sup>The Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania)

【目的】アポリポタンパク質 E (アポ E) は血中や脳内での細胞外コレステロール輸送を担い、ヒトでは野生型の E3 に加え E2、E4 の主に 3 つのアイソフォームが存在する。アポ E はレセプター結合領域である N 末ヘリックスバンドルドメインと脂質結合領域である C 末ドメインがつながった二ドメイン構造を形成する。アポ E アイソフォーム間での機能性の違いは各ドメイン間での構造安定性や脂質結合性の違いに起因すると考えられているが、その詳細は不明である。本研究では、領域特異的なトリプトファン (Trp) 変異を導入することで、アポ E3 とアポ E4 の各ドメインの構造安定性や脂質結合性を Trp 蛍光測定により比較評価した。

【方法】野生型アポ E3 と C112R 置換体であるアポ E4 の N 末領域に 4 個、C 末領域に 3 個存在する Trp 残基をそれぞれフェニルアラニンに置換することで、一方の領域にのみ Trp 残基を有する変異体 (Trp 変異体) を作製した。

【結果・考察】まず、各ドメインの変性安定性を比較したところ、アポ E3 に比べてアポ E4 では、アミノ酸置換部位を有する N 末領域だけでなく、置換のない C 末領域も安定性が低いことが示された。また、脂質親和性の高い C 末 261-272 残基領域を欠損させた変異体を用いてアイソフォーム間の安定性を比較したところ、アポ E4 に比べてアポ E3 の方が欠損による不安定化が大きいことが示され、アポ E3 と E4 で N 末-C 末ドメイン間相互作用の様式が異なることが示唆された。さらに、脂質膜結合に伴う Trp 蛍光特性変化をアイソフォーム間で比較したところ、脂質結合平衡パラメータに大きな違いはみられなかった。以上の結果から、アポ E アイソフォーム間の安定性の違いはドメイン間相互作用様式の違いを示唆するが、脂質親和性には大きな影響を与えないことが示された。