

**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 27 年度実績報告書

目次

—創薬プロジェクト演習 『新規な精神疾患治療薬』の創出—

平成 27 年 5 月 14 日 (木) – 6 月 4 日 (木) <全 4 回> 1

平成 27 年 9 月 28 日 (月) – 29 日 (火) <京都大学派遣> 25

—創薬懇話会 2015 in 徳島—

平成 27 年 7 月 2 日 (木)・3 日 (金) (実行委員長 大高 章) 31

—創薬人サマースクール 2014—

平成 27 年 7 月 29 日 (水) 野村 泉 先生 / 佃 拓夫 先生 43

—第 31 回若手化学者のための化学道場—

平成 27 年 8 月 27 日 (木)・28 日 (金) 52

—講演会—

平成 27 年 4 月 10 日 (金) Masayuki Wasa 先生 (若手研究者特別講演会) 58

平成 27 年 6 月 25 日 (木) 岡村 恵美子 先生 60

平成 27 年 12 月 24 日 (木) 玉村 啓和 先生 / 林 良雄 先生 / 野水 基義 先生 62

平成 28 年 2 月 2 日 (火) 藤井 信孝 先生 68

—合同シンポジウム—

平成 28 年 2 月 10 日 (水) 金井 求 先生 70

—年会—

平成 28 年 3 月 9 日 (水) - 11 日 (金) 第 89 回日本薬理学会年会 横浜 81

平成 28 年 3 月 26 日 (土) - 29 日 (火) 日本薬学会第 136 年会 横浜 87

創薬プロジェクト演習

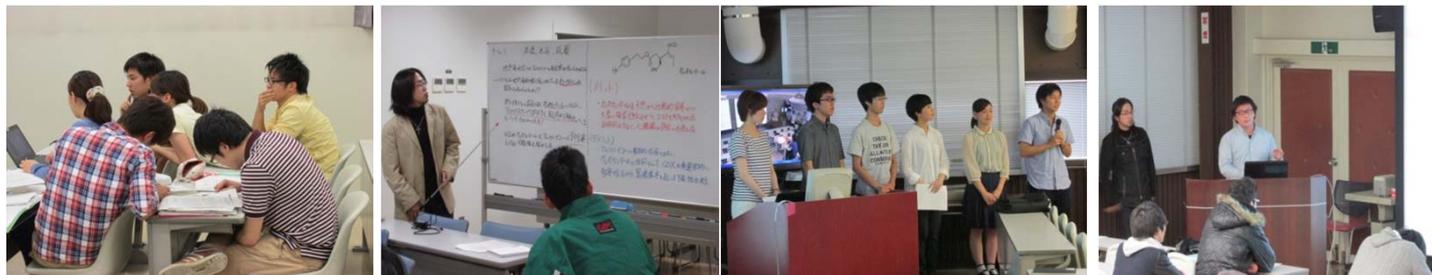
(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

『新規な精神疾患 治療薬』の創出

平成 27 年 5 月 14 日、21 日、28 日、6 月 4 日

薬学部3年生対象科目

創薬プロジェクト演習



(これまでの演習風景)

受講者募集

期間:5月14日(木)~6月4日(木)
(毎週木曜日 13:00開始)

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。

今年度の演習では、**受講生は仮想製薬企業の研究員となって『新規な精神疾患治療薬』の創出を目指します。**

———演習日程———

- 5月14日(木) 13:00~ 演習ガイダンス・打ち合わせ
- 5月21日(木) 13:00~ 第一回企画会議
- 5月28日(木) 13:00~ 第二回企画会議
- 6月 4日(木) 13:00~ 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. 現在、志望している研究室の分野
例)有機系、物理系、生物系、薬理・薬剤系
4. 現在、4年制・6年制のどちらを志望しているか

創薬実践
道場

連絡先(猪熊) : tinokuma@tokushima-u.ac.jp
受講申し込み締め切り:5月1日(金)

A班 発表スライド

新しい風を inspire the next

～糖尿病併発患者に効く統合失調症治療薬～



(株)徳島製薬-SUDACHU



統合失調症とは

- うつ病とともに二大精神疾患の一つである
- 直接の原因はまだ解明に至っていない
- 重症者では人生の大部分を病院で過ごすことも少なくない
- 軽症者でも長期的な通院・服薬が必要である
- 青年期に好発する
- 病識のない人も多い

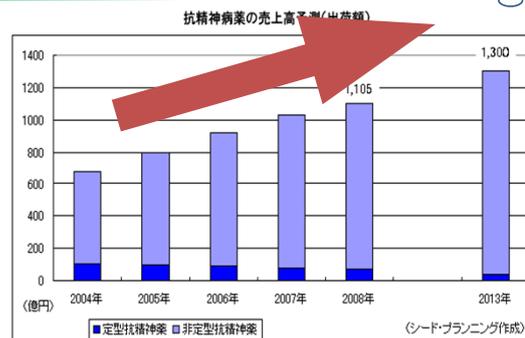
日本における患者数の推移

- 発症率は100人に1人とされる



世界では
2100万人以上

統合失調症治療薬の売上高



統合失調症の症状

- 陽性症状
幻覚、妄想、自我意識の障害、思考の障害

ドーパミン神経系の過剰活動?

D₂受容体遮断

- 陰性症状
感情の平坦化、意欲低下、思考低下、対人コミュニケーションの支障

グルタミン酸神経活動の低下?

5-HT₂受容体遮断

ドーパミン仮説

ドーパミンが過剰に存在
D₂受容体の過剰刺激や感受性の異常

統合失調症

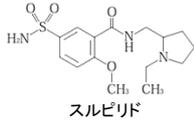
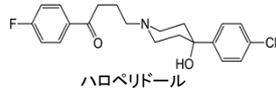
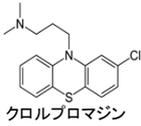
神経遮断薬が
中脳辺縁系や黒質-線条体のドーパミン受容体に作用
臨床効果がドーパミン受容体の結合能に強く相関

ドーパミン仮説がより有力なものに

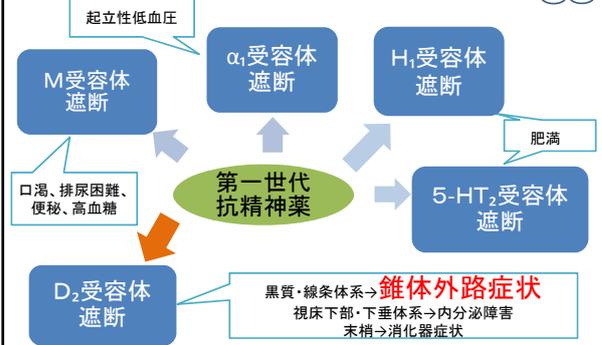
既存の治療薬とその標的(1)

• 第一世代抗精神病薬

標的: ドパミンD₂受容体(遮断)



第一世代の問題点



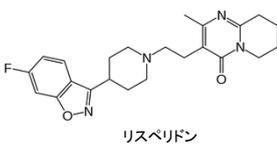
既存の治療薬とその標的(2)

• 第二世代抗精神病薬

標的: セロトニン5-HT₂受容体(遮断)

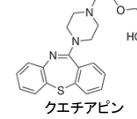
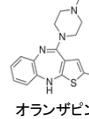
ドパミンD₂受容体(遮断)

a) SDA(セロトニン・ドパミンブロッカー)

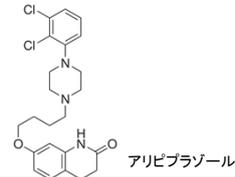


既存の治療薬とその標的(3)

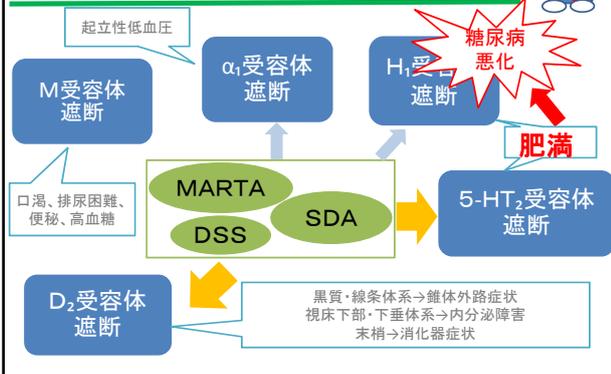
b) MARTA(多受容体作用抗精神病薬)



c) DSS(ドパミン部分作動薬)



第二世代の問題点



糖尿病を悪化させるメカニズム

5-HT₂受容体遮断、H₂受容体遮断

内分泌系異常による肥満

多量のインスリンを分泌

インスリンレセプターの異常

糖尿病

糖尿病併発患者の治療法



食事療法
経口糖尿病薬
運動療法
インスリン療法

第二世代抗精神病薬
オランザピン

- 【禁忌】次の患者には処方しないこと】
1. 昏睡状態の患者（昏睡状態を悪化させるおそれがある。）
 2. バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者（中枢神経抑制作用が増強される。）
 3. 本剤の成分に対し過敏性の既往歴のある患者
 4. アドレナリンを投与中の患者（相互作用）の項参照）
 5. 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者



糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

副作用で既存薬が使えない人数



統合失調症の患者→100人に1人
糖尿病患者→12人に1人
統合失調症患者は糖尿病を1.5~2倍併発しやすい

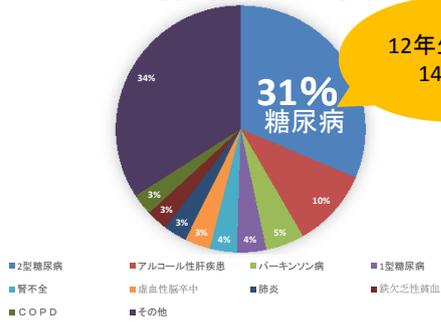


世界に230万人以上！？

統合失調症患者の死亡原因



死亡患者が併発していた疾患



12年生存率
14.4%

引用元 <https://www.carenet.com/news/prognosis/carenet/35977>

既存薬の問題



統合失調症を発症する

生活習慣 **そこで** 併発する

しかし

併発患者に対する効果的治療薬はない

提案する新医薬品の方針



種々の受容体への遮断作用がなく
糖尿病を悪化させないものを目指す

糖尿病を併発している
統合失調症患者の
第一選択薬になれる

ちなみに



徳島県は...

精神病床数
(平成22年度)

全国5位

糖尿病

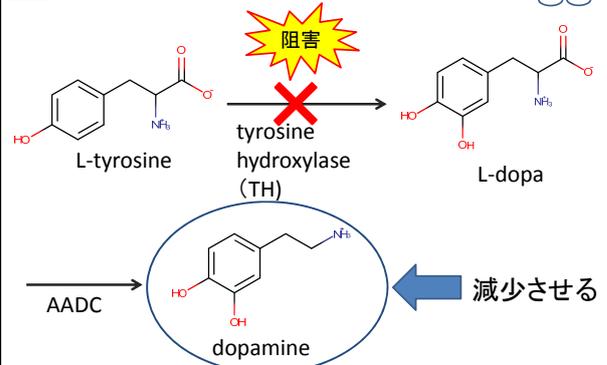
全国1位

この薬で徳島も救えるんじょ!!!

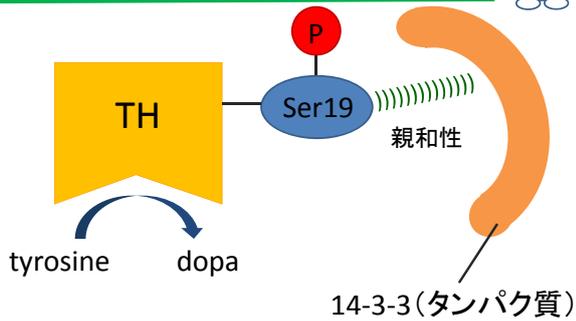
統合失調症治療薬の新ターゲット



ドパミン生合成経路



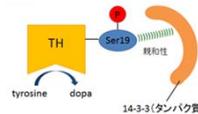
THの働き



14-3-3タンパク質とは



- 酵素活性調節タンパク質
- 様々な動物、植物に存在
- 7種類のサブタイプからなる(β,ε,γ,η,τ,ζ,σ)
- 約30kDa、二量体を形成
- 脳神経、副腎などで見られる

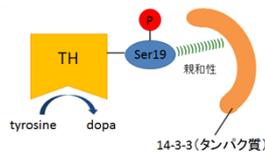


Sequence-Specific Recognition of a PxLPxI/L Motif by an Ankyrin Repeat Tumbler Lock, 2012

14-3-3タンパク質の役割



- カテコールアミンの産生
- アポトーシスの調節
- 細胞形態・増殖の調節
- etc...



新ターゲットの選択

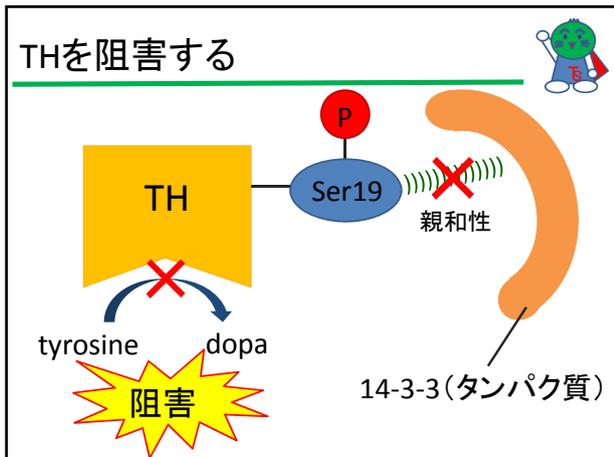


生体内で多くの生体反応を調節している



14-3-3タンパク質自体の阻害は多くの副作用を生じる可能性がある





THの活性と14-3-3の関係

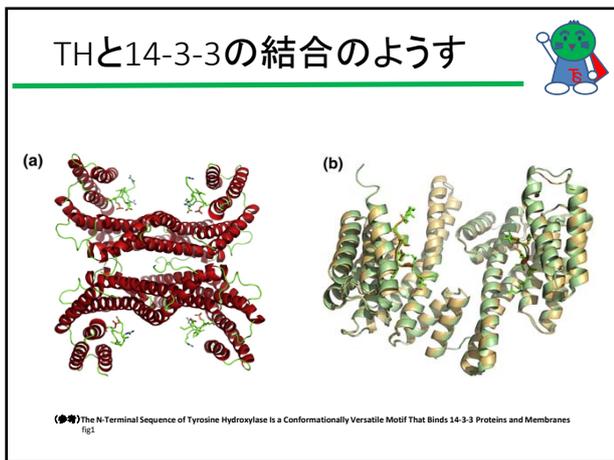
14-3-3とTHが結合すると、THの活性(ドーパミンの生合成量)が上がる

TH activity measurements

Proteins ^a	Liposomes ^b	TH activity ^c nmol L-DOPA/min/mg	Percentage of control %
Control (Ser(P) ¹⁹ ΔTH1)	No	533 ± 52	100
Ser(P) ¹⁹ ΔTH1 with 14-3-3γ	No	613 ± 60	115
Ser(P) ¹⁹ ΔTH1 with 14-3-3ε	No	778 ± 80	146
Ser(P) ¹⁹ ΔTH1	Yes	373 ± 50	70
Ser(P) ¹⁹ ΔTH1 with 14-3-3γ	Yes	544 ± 10	102
Ser(P) ¹⁹ ΔTH1 with 14-3-3ε	Yes	480 ± 90	90

^a The concentration of Ser(P)¹⁹-hTH1 and 14-3-3 proteins was 0.05 μM and 1.8 μM subunit, respectively.
^b Large unilamellar vesicles made of PC:PBPS:SDPS:DPPC, 20 μM final lipid concentration.
^c The results represent the mean ± S.D. of three measurements.

(*) Three-way Interaction between 14-3-3 Proteins, the N-terminal Region of Tyrosine Hydroxylase, and Negatively Charged Membranes table2



THと14-3-3の相互作用

14-3-3 1分子にTHが2分子相互作用(水素結合する)

hTH1 MPTFDATTPQAKGFRRAVSELDKQAEA-IMSPPRFIGRRQSLIEDARKEREAAV

Ser19 Ser40

(b) Ser19のリン酸化が重要

結合フラグメント

(*) The N-Terminal Sequence of Tyrosine Hydroxylase is a Conformationally Versatile Motif That Binds 14-3-3 Proteins and Membranes fig2

Three-way Interaction between 14-3-3 Proteins, the N-terminal Region of Tyrosine Hydroxylase, and Negatively Charged Membranes Figure1

THと14-3-3の結合阻害には...

TABLE 1

The interaction of TH (1-43) and THp (1-43) with 14-3-3 proteins measured by SPR

K_d values were obtained as $K_d = k_d/k_a$, where the apparent association rate (k_a) and dissociation rate (k_d) constants were evaluated from the analysis of the sensorgrams (Fig. 2).

Ligand	K_d for the binding to		
	14-3-3γ	14-3-3ε	14-3-3η
TH (1-43)	1554 ± 70	3069 ± 55	41.3 ± 12.3
THp (1-43)	0.55 ± 0.13	0.44 ± 0.15	6.8 ± 0.7

Ser19でリン酸化されているTHは14-3-3と解離しにくい (薬としてはリン酸化されたものは阻害できない?)

=リン酸化されていないTHは比較的解離しやすい

⇒リン酸化されていないTHを阻害する

(*) Three-way Interaction between 14-3-3 Proteins, the N-terminal Region of Tyrosine Hydroxylase, and Negatively Charged Membranes table1 fig3

まとめ

- 14-3-3はTHの活性に関与している
- 14-3-3はTHと5残基の結合フラグメントをもつ
- そのうちSer19のリン酸化は結合に特に関与している

tyrosine → dopa

TH

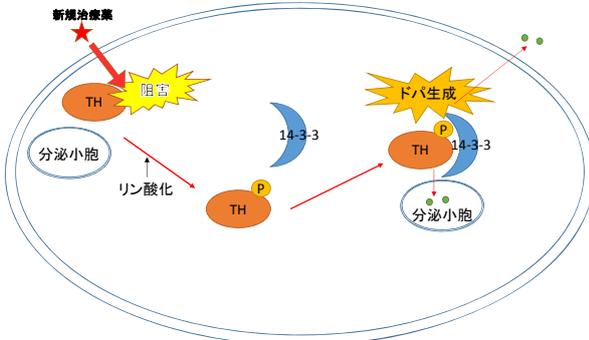
Ser19 (P)

親和性

14-3-3 (タンパク質)

阻害

14-3-3とTHの動き(概要)

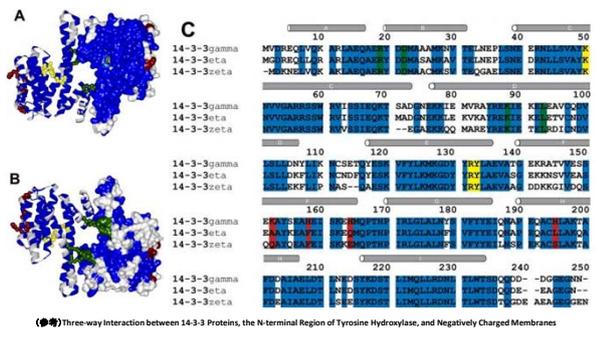


薬のターゲット



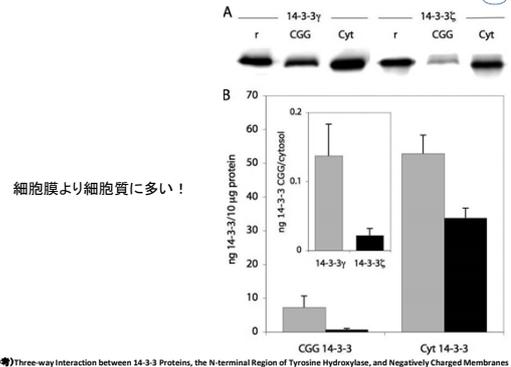
Ser19のリン酸化されていないTHを14-3-3との結合フラグメントで阻害することでTHの活性を下げる事ができる！

(参考)14-3-3サブタイプ



(参考) Three-way interaction between 14-3-3 Proteins, the N-terminal Region of Tyrosine Hydroxylase, and Negatively Charged Membranes

14-3-3はどこにある？



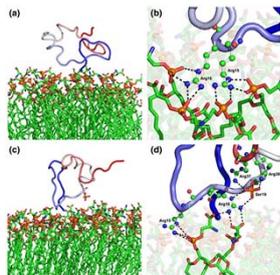
細胞膜より細胞質に多い！

(参考) Three-way interaction between 14-3-3 Proteins, the N-terminal Region of Tyrosine Hydroxylase, and Negatively Charged Membranes

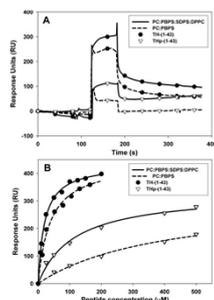
THとリン脂質は相互作用する



THと細胞膜



THと細胞膜との相互作用は大きい



(参考) The N-Terminal Sequence of Tyrosine Hydroxylase is a Conformationally Versatile Motif That Binds 14-3-3 Proteins and Membranes

14-3-3の役割



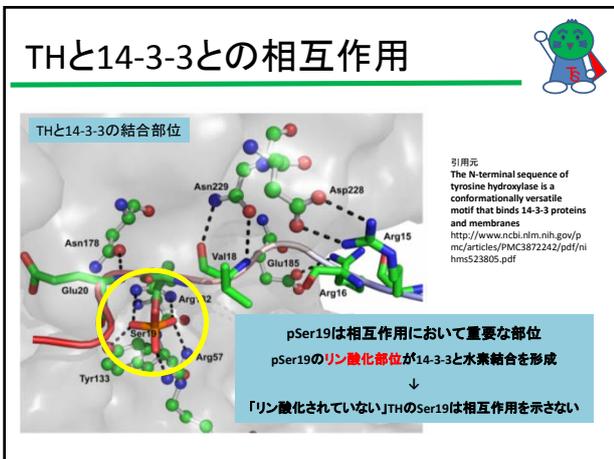
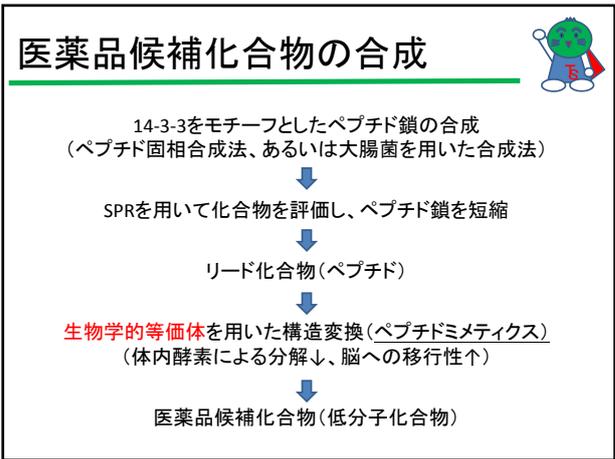
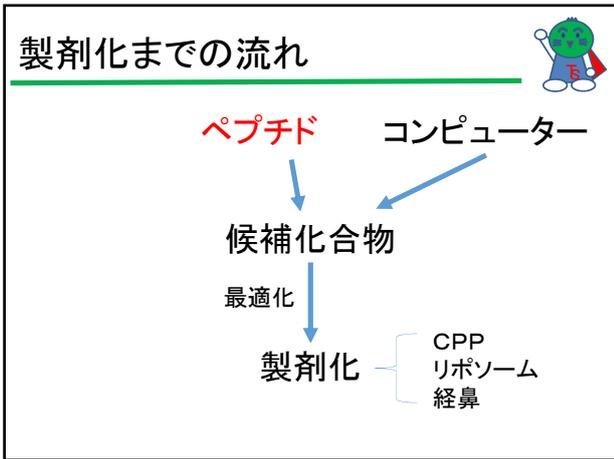
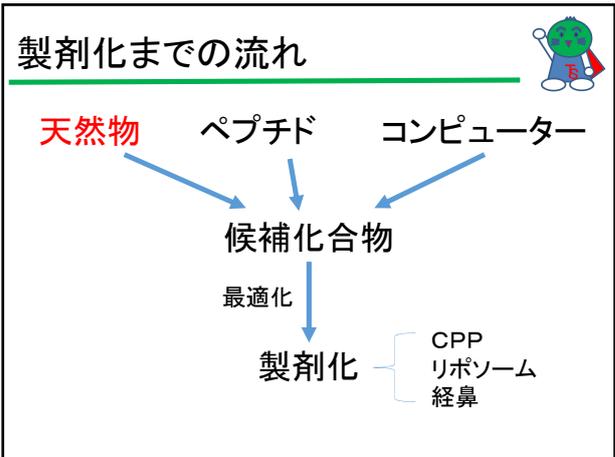
The interaction of the THp(1-43)-14-3-3γ complex with negatively charged liposomes made of PC:PBPS (1:1) as measured by SPR

Ligand	RU
14-3-3γ (2.50 μM)	880
THp(1-43) (1.25 μM)	30
THp(1-43) (2.50 μM)	32
THp(1-43) (5.00 μM)	34
14-3-3γ THp(1-43) (2.5 μM, 1.25 μM)	820
14-3-3γ THp(1-43) (2.5 μM, 2.5 μM)	830
14-3-3γ THp(1-43) (2.5 μM, 5.0 μM)	830

14-3-3はリン酸化されたTHを膜へ運ぶ役割がある

(参考) Three-way interaction between 14-3-3 Proteins, the N-terminal Region of Tyrosine Hydroxylase, and Negatively Charged Membranes

化合物探索と製剤化に向けて



THと14-3-3との相互作用

リン酸化されていないTHを阻害するために...
Ser19 周辺のアミノ酸残基に注目!

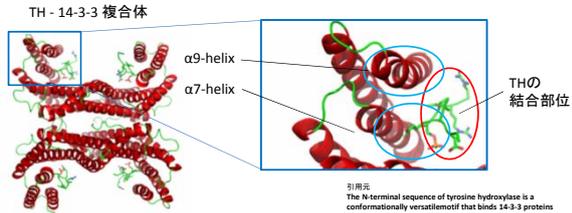
THp residue	14-3-3 residue	Hydrogen bond occupancy (%)	THp-(Ala11-Asp22)
Arg15 (H12)	Asp228 (D01)	33.4	70.6
Arg15 (H12)	Asp228 (D02)	32.4	55.4
Arg15 (H12)	Asp228 (D02)	29.3	74.4
Arg15 (H12)	Asp228 (D01)	28.7	66.2
Arg16 (H12)	Glu185 (E2)	29.6	49.6
Arg16 (H12)	Glu185 (E1)	26.1	35.7
Val18 (H)	Asn229 (D01)	95.7	71.8
Val18 (O)	Asn229 (H12)	56.9	91.2
Glu20 (H)	Asn178 (D01)	80.6	59.1

引用元
The N-terminal sequence of tyrosine hydroxylase is a conformationally versatile motif that binds 14-3-3 proteins and membranes
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC387242/table/T5/>

THのSer19周辺にあるアミノ酸残基
それと水素結合を形成する14-3-3のアミノ酸残基

Ser19周辺の残基も14-3-3との相互作用が大きい
→ 14-3-3のアミノ酸配列をもとにドラッグデザイン

低分子化は可能なのか？



引用元
The N-terminal sequence of tyrosine hydroxylase is a conformationally versatile motif that binds 14-3-3 proteins and membranes
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872242/pdf/nihms323805.pdf>

THのSer19周辺の残基と相互作用が確認された14-3-3の「Asn178」「Glu185」「Asp228」「Asn229」はα7とα9部位に存在し、近接

最終的に低分子化合物として設計

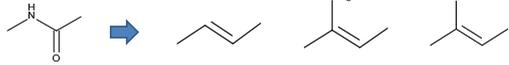
ペプチドミメティクスとは



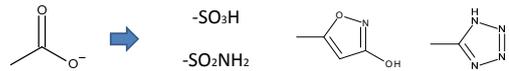
ペプチドミメティクス

→ ペプチドが有する生物活性や機能を保持したまま、ペプチドの弱点(加水分解性、凝集性)を克服する手法

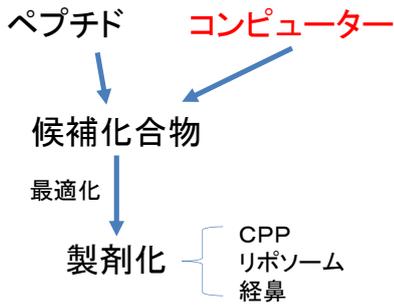
・主鎖のペプチド結合



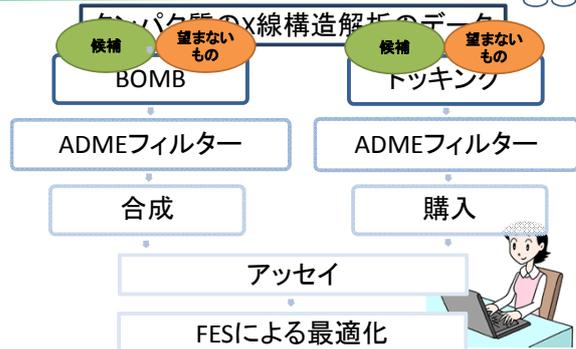
・側鎖のカルボキシ基



製剤化までの流れ



リード化合物 コンピューター



リード化合物 コンピューター



得られた化合物をもとに構造の一部を改良していく (FEPで計算)

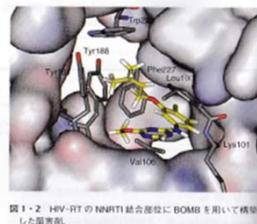
得られた化合物は置換基が最適でない可能性が高い



コンピューターによるリード化合物の探索

BOMB

Biochemical and O



3秒から1分以内に一つの化合物を計算
実測値(活性の対数)との相関係数は0.58

中で最適な置換基を導出

図1-2 HIV-RTのNVRTI結合部位にBOMBを用いて構築した置換基

コンピューターによるリード化合物の探索



でもでも
もしかしたら
見過ごされがちな
潜在的な母核が
見つかるかも...

既存の
その結合部位

結合による構造変化
結合による自由エネルギーの変化
上記を考慮していない

コンピューターによるリード化合物の探索

ADMEフィルター

候補化合物から
望ましくないADME特性を持つものを除外

分子量
親油性
極性表面積
水素結合供与基
水素結合受容基
回転可能結合

極めて望ましくない
ものの淘汰

を記述子に含む



コンピューターによるリード化合物の最適化

FEP

Free Energy Perturbation
自由エネルギー摂動を計算

多くは他の計算法と併用されて用いられる

併用しない
精度は
計算速度

母核部分から
小さな置換基を除去

塩素スキャン
メチルスキャン
などに向け
更に置換基を調べる



コンピューターによるリード化合物の最適化

QM/MC/FEP

Free Energy Perturbation with
Quantum Mechanics / Monte Carlo Simulation

量子力学(QM)
モンテカルロシミュレーション(MC)

溶媒中で

時間めっちゃかかる!!

製剤化までの流れ



定量的に結合解離を
評価したい

コンピューター

↓
SPR

リード化合物

最適化

製剤化

- CPP
- リポソーム
- 経鼻

評価方法



《測定機器を用いた定量方法》
SPRを用いた K_D 値の測定



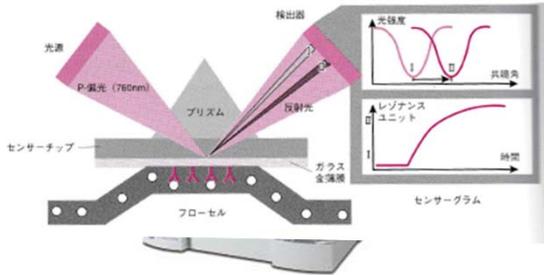
《測定事項》

- 非リン酸化hTHと化合物との K_D 値

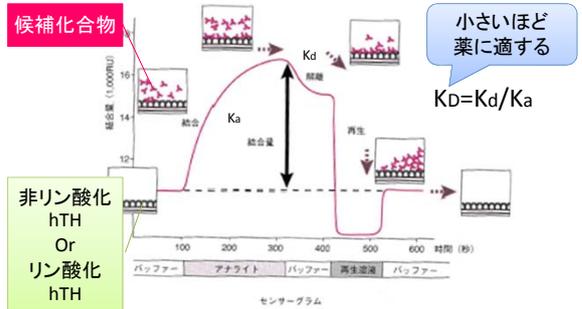
↑
リン酸化による K_D 値の比較

↓
●リン酸化hTHと化合物との K_D 値

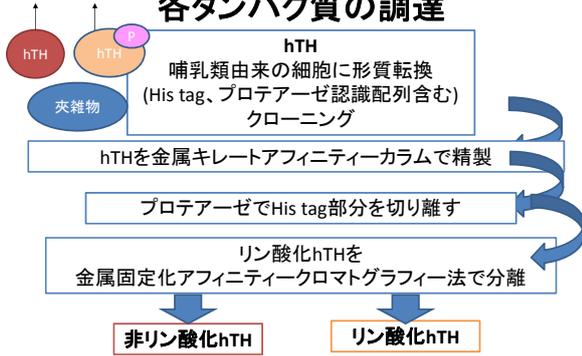
K_D値測定法 SPR法(表面プラズモン共鳴法)



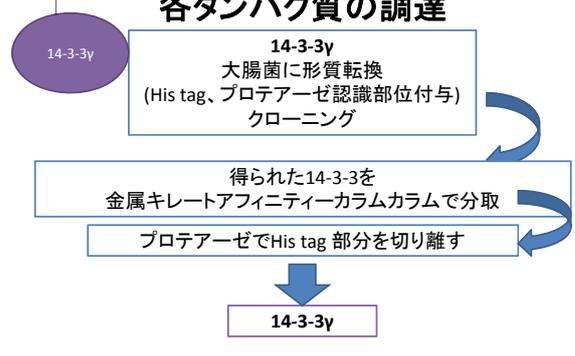
K_D値測定法 SPR法(表面プラズモン共鳴法)



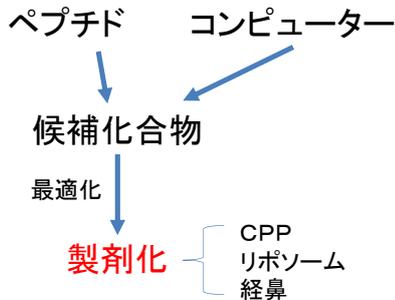
K_D値測定法 各タンパク質の調達



K_D値測定法 各タンパク質の調達



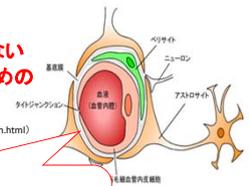
製剤化までの流れ



血液脳関門 (Blood Brain Barrier)

異物を血中から脳内に移行させない
もしくは異物を血中に排出するための
物理的障壁

(画像の引用元: <http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/phrmch1/research.html>)

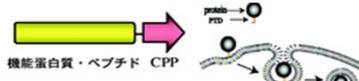


どのようにして薬物を
通過させればよいだろうか??

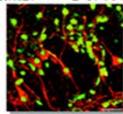
細胞膜透過ペプチド(CPP)

- 1型HIV由来のTatペプチドは6残基のアルギニンと2残基のリジンからなる

- ペプチドグリカン(負電荷)と相互作用



↓
アクチンにシグナルが伝達されサイトーシスを引き起こす!!

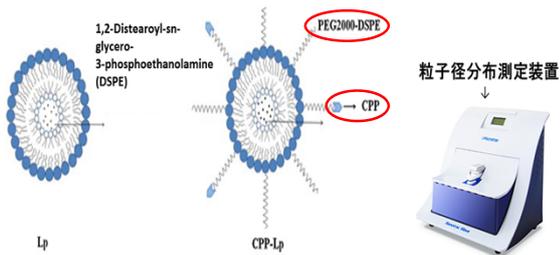


(画像引用元: http://www.okayama-u.ac.jp/user/unit-gp/fields/cellular_physiology/)

脳移行性物質利用の欠点

- 脳に届くまでに化合物が変化しないとは限らない
- ペプチドを結合させるため活性が変化してしまう可能性がある
- 脳移行性の向上はたかだか10%である

リポソーム製剤



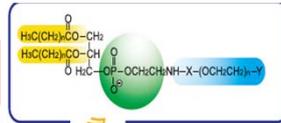
↑ International Journal of Pharmaceutics
Volume 452, Issues 1-2, 16 August 2013, Pages 344-354
(画像の引用元: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517313004080#>
<http://microtrac-bel.com/product/particle/nanotrac.html>)

ステルス・リポソーム

リポソームにPEG(ポリエチレングリコール)を修飾すると

水和層を形成し補体の結合を妨げる!

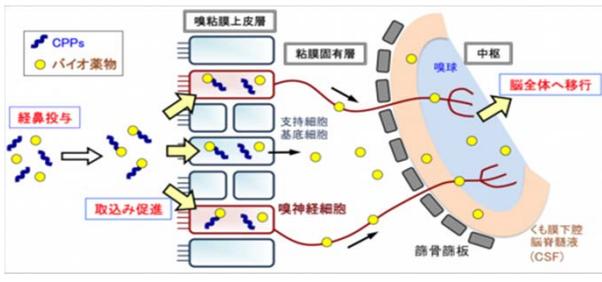
免疫機構の回避
→副作用軽減 & 薬効持続!!



画像引用元:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517313004080#>

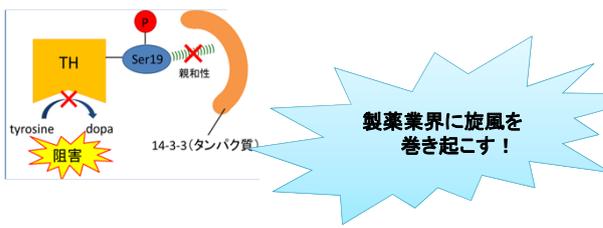
経鼻投与

鼻粘膜からの投与によりBBBを介することなく脳脊髄液を介して脳へ薬物を送り込むことが出来る!

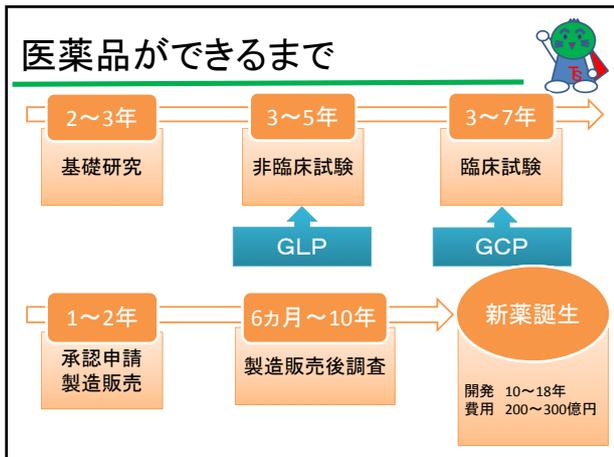


新統合失調症治療薬

- THと14-3-3の相互作用を阻害するPPII(Protein-Protein Interaction Inhibitor)
- 糖尿病併発患者にも有効な治療薬



製薬業界に旋風を巻き起こす!



画期的な 新規統合失調症治療薬！

ホ十ケン®

2030年発売予定！

ご清聴ありがとうございました！

B班 発表スライド

統合失調症治療薬

株式会社 阿波薬品

西田航大、西川祐輔、小栗鈴、宇野マイケル新太郎、堀井雄登、石川みずず、高岸良典、勝浦和哉、河野誉良、佐藤次郎、松岡里英

1、統合失調症とは

陽性症状

- ・幻覚・妄想
- ・思考の混乱
- ・異常行動

陰性症状

- ・感情・意欲の減退
- ・社会的引きこもり
- ・無関心

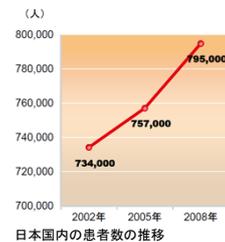
その他（認知障害など）

- ・注意散漫
- ・作業スピードの低下
- ・記憶力の低下



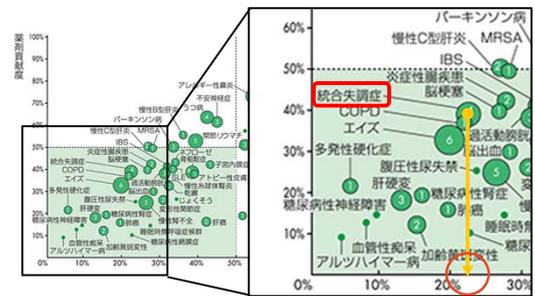
2、選んだ理由

- ・患者数が多い
有病率1%（人口の100~120人にひとり）
国内でも80万人
- ・若年層の発症
10代後半~30代にかけての患者数が多い



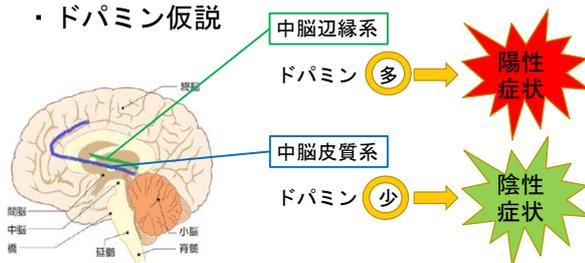
出典：統合失調症とその回復を理解するために 藤井 康男
http://www.dozan.jp/m_medical/ForPatients/CL01.pdf

治療満足度



3、発症機構

・ドパミン仮説



現在の治療法の問題点

- ・ドパミン仮説に基づいた治療法しかない
ドパミン以外の要素が大きいと治療できないのでは？
- ・多剤併用
抗不安薬、睡眠薬、気分安定薬など
副作用が強く出やすい
- ・副作用
D2受容体を過剰に抑制することによる
パーキンソン様症状、錐体外路症状

発症機構

・グルタミン酸仮説

NMDA受容体の遮断薬



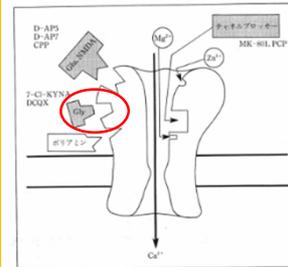
陽性症状と陰性症状が
みられた



**NMDA受容体を介した
グルタミン酸機能の低下**

統合失調症の原因

NMDA受容体について



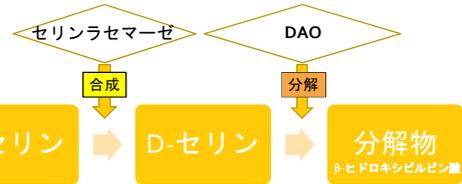
グリシンがNMDA受容体のイオンチャンネルの開閉を制御している

グリシン結合部位にはグリシンの他にアラニンやD-セリンが結合することができる

図1 NMDA受容体イオンチャンネルのモデル
D-AP5, D-AP7, CPP, D-Serine, Glycine, MK-801, PCP: 参考文献

D-セリン

- ・D-セリンはグリシンに比べ約100倍NMDA受容体の活性を強める
 - ・L-セリンは構造特異性により活性を持たない
 - ・どちらも人の脳には移行しにくい
- ↓
- ・間接的に脳内のD-セリンを増やせばいい



DAO阻害作用をもつ抗精神薬

クロルプロマジン、クエチアピンなど

D₂遮断薬として使用されている

弱いDAO阻害作用もあることが分かった



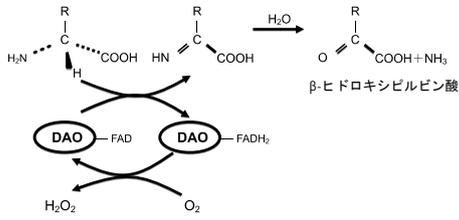
リード化合物としての可能性

開発の方針

- ・DAO阻害作用を強める
 - 新規の機序による統合失調症の治療
 - 今まで薬が効かなかった人に対する効果を期待
 - 治療の幅を広げる
- ・D₂遮断作用の調節
 - 患者に合わせた治療薬の選択
 - D₂遮断によるパーキンソン症状などの副作用の軽減
 - D₂遮断による治療効果を損なわない

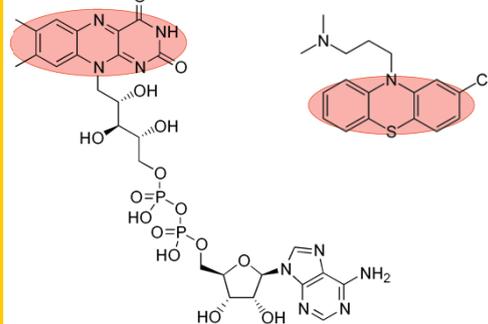
D-アミノ酸酸化酵素 (DAO)

• DAOを減らすことができればD-セリンを増やして代謝産物を減らすことができる

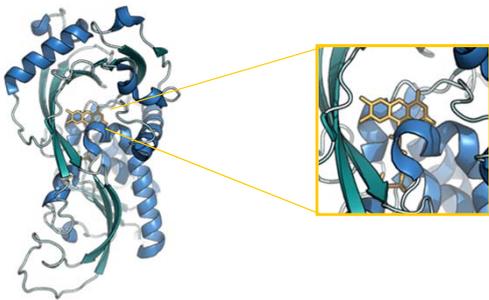


引用：D-アミノ酸代謝システムの疾患酵素学 福井 清

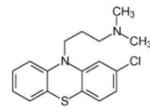
クロルプロマジンの阻害機構



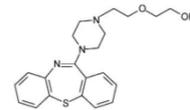
DAOとFADの相互作用



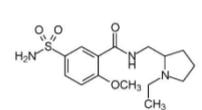
現在使われている向精神薬



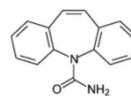
(a)クロルプロマジン



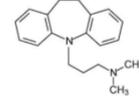
(b)クエチアピン



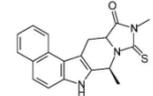
(c)スルピリド



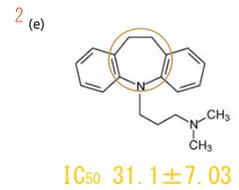
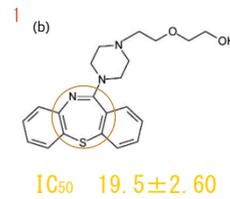
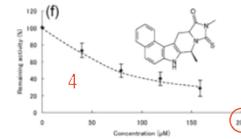
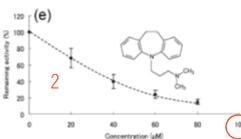
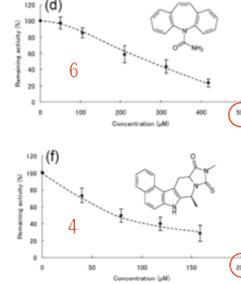
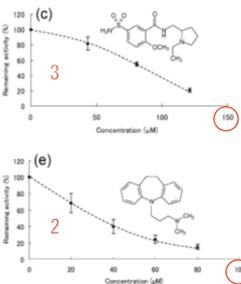
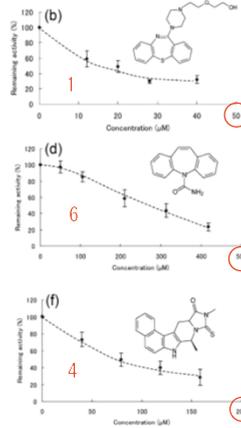
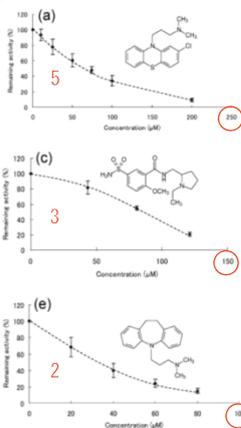
(d)カルバマゼピン

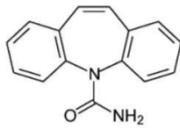


(e)イミプラミン



(f) benz[e]MTH-β-カルボリン

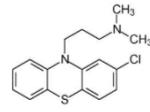




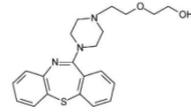
(d)カルバマゼピン

IC₅₀ 262 ± 53.4

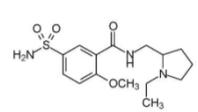
一阻害活性が低いのは側鎖が短いためか？



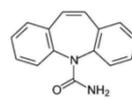
(a)クロルプロマジン



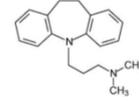
(b)クエチアピン



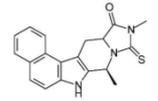
(c)スルピリド



(d)カルバマゼピン



(e)イミプラミン



(f) benz[e]MTH-β-カルボリン

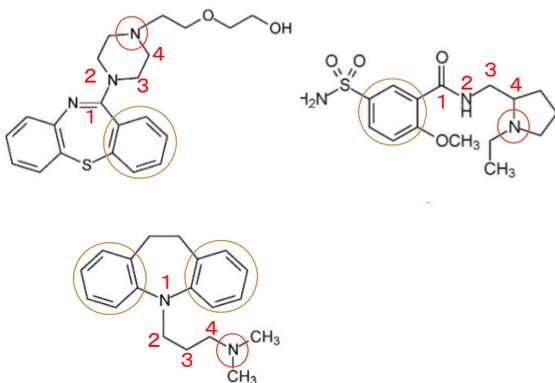
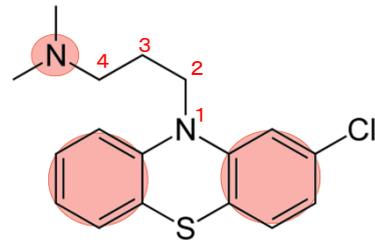
DAO阻害作用を強める

構造の改良の提案

- 中央の環の拡大
- 側鎖の延長
- 官能基の検討

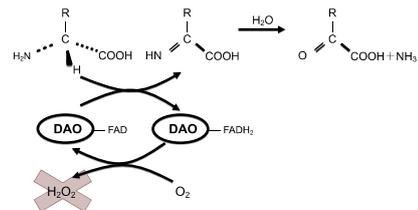
D₂遮断作用と構造

☆芳香環と三級アミン、その間の4原子がD₂遮断に重要



評価系

• In vitroでdセリンとDAOに新規化合物を加え、dセリンの代謝産物であるH₂O₂の発生が無いことを確認する



6、タイムスケジュール



7、総括

グルタミン酸仮説に基づいた**新しい機序**による治療薬

- ⇒治療薬の**選択肢**が増える
- 今までに薬が効かなかった患者への適用
- 他の精神疾患への効果

NMDA受容体増強とD₂受容体遮断作用を併せ持つ

- ⇒**多剤併用治療**の改善
- 投与量を減らせる
- ⇒**副作用の軽減**

DAO阻害とD₂遮断の強さのバランスを調節できる可能性

- ⇒**患者個々に合わせた治療**

- 統合失調症患者は増加傾向にある
- 需要はある！

150億ドルの抗精神病薬市場のおよそ半分を占める

構造活性相関

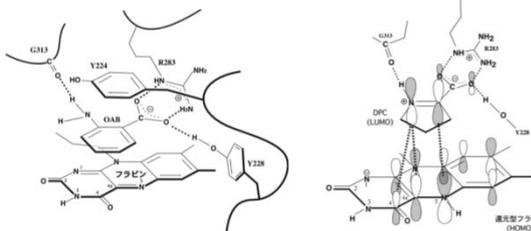
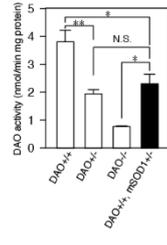
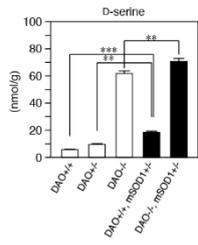


Table 1. IC₅₀ Values of Tested Compounds for the Inhibition of DAAO Activity by the Proposed Assay

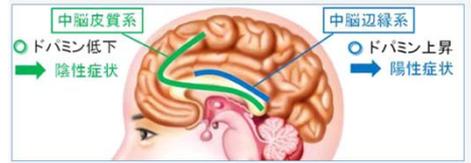
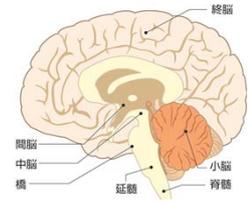
Tested compounds	IC ₅₀ (μM) ^a
Chlorpromazine	65.8 ± 13.2
Quetiapine fumarate	19.5 ± 2.60
Sulpiride	85.4 ± 2.18
Carbamazepine	262 ± 53.4
Imipramine	31.1 ± 7.03
3-Methylpyrazole-5-carboxylic acid (MPC)	10.2 ± 2.15
3-Methylpyrazole-4-carboxylic acid	N.D.
Benz [e] MTH-β-carboline	72.2 ± 19.1

^a n=3. N.D.: not determined.



DAO欠損マウスの脳内

笹部潤平 科学研究費補助金研究成果報告書 (2009.)

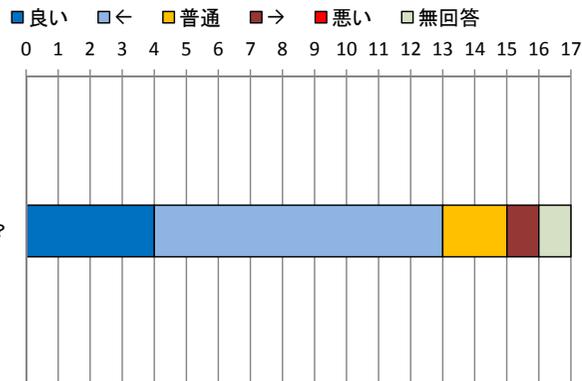


役に立つ薬の情報 HP よりご厚意いただき引用

創薬プロジェクト演習 アンケート結果

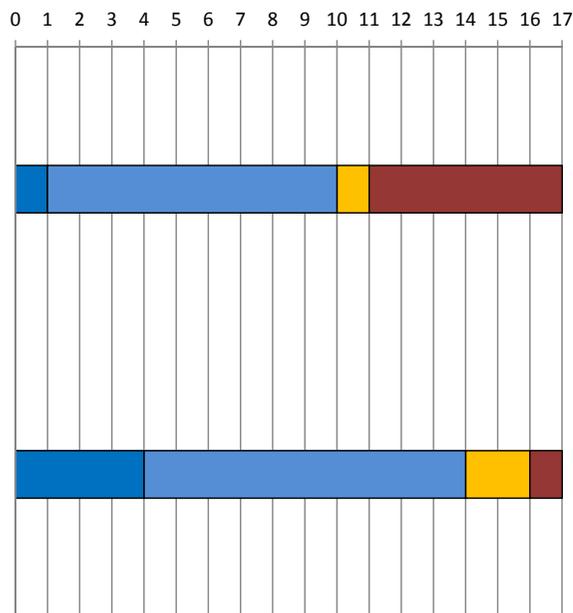
受講者17名

<導入講義>



- 論文やデータの裏付けを基に、とても説得力のあるスライド発表でした。天然物から医薬品候補化合物を探索していたのが、ユニークな観点だと思いました。
- 地中海での発症率の低さからオリーブオイル中の成分をリード化合物とした点。見本としてとても良かったと思う。
- スライドの進め方などの構成の仕方。タイムスケジュールや総括などの企業としてのアピールしたいところを発表されていたこと。
- 薬の標的だけでなく、製剤化を含めた話をしないといけないと思った。予想以上に具体的（構造とか）だった。
- 有機が好きな人、生物が好きな人がそれぞれ得意な分野を詳しく調べて協力し合って進めていったこと。

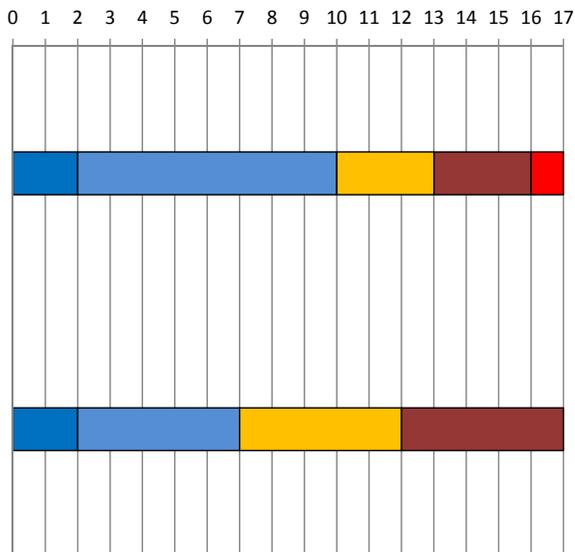
<企画会議>



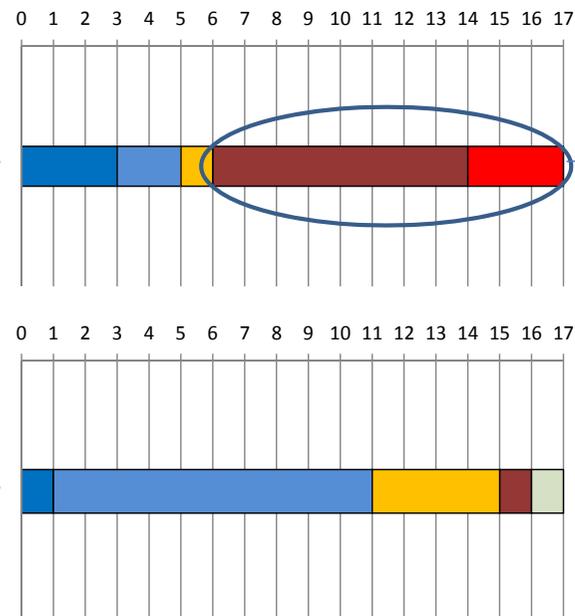
- 終了時刻などを決定しておいた方が良かった。会議と全く関係のない話をして時間を無駄にした時もあった。
- 発表内容と発表時間がかみ合っていなかった。幅広い情報を集められて良かった点もあったが、もっと集中した情報を集めるために、最初の計画をもっと練ればよかったかもしれない。
- グループの人数が多くて、言いたいことが言いづらかった。
- 最終的に決める方法で手間取っていた。事前に何らかの「決める方法」を提示してもらおうと嬉しい。
- 先に班に分かれる必要はないと思った（会社内で）。選ばれなかった班のやる気が顕著に落ちていたので。
- 3グループの調査内容から1つの内容に絞る際、もう少し選ぶ時間が欲しかった。
- 案が多く出るのはよかったが、決めるまで少し時間をかけすぎた。

<最終プレゼンテーション>

⑤ 準備から発表までの進め方や方法は？



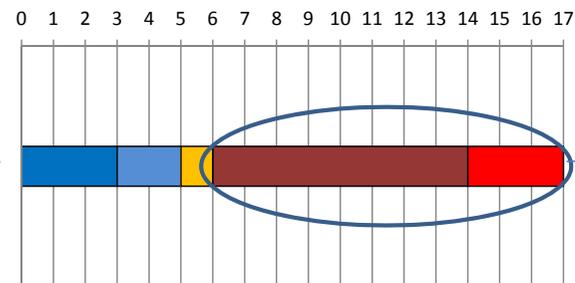
⑥ 満足できるプレゼンテーションができましたか？



- 設けてもらった時間に、一週間自分たちが調べてきたものに先生たちが意見してくれて、それを直すという形でやりやすかった。
- 個々でテーマについて勉強して、意見を持ち合ってきたが、知識に差があったので、**全体で調べる内容の役割分担が必要**であったと思う。
- 最初から**チームで一つのことを調べていく方がよい**。
- **自主的に会って内容を確認**する頻度を増やせばよかった。
- グループ学習室の電波が悪かったです。
- 自分が持ち込んだ企画がとても素晴らしい形でプレゼンテーションできたから。
- 自分としては十分だと思っていたが、もう一班的発表に**自分たちにはない要素が多く**、そのあたりで「負けた」という印象を受けてしまった。
- **他の分野の先生**の意見や感想も聞きたかった。
- **質疑応答を用意していたにもかかわらず**、上手く答えることが難しかった。
- もう少し、**いろんな論文に目を通してあげば**、もっと質問にもこたえられていたと思う。
- スライドのまとめが発表直前になってしまい、もっと時間に余裕を持つべきだった。スライドの役割分担が多すぎて、**まとまりのない発表**になったのが一番の反省点だった。もっと**聞く側の立場**になってスライドを作成すべきだった。(内容が伝わりにくかった。)

<全体を通して>

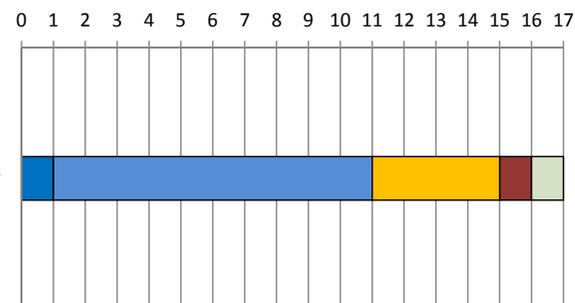
⑦ 開講時期は？



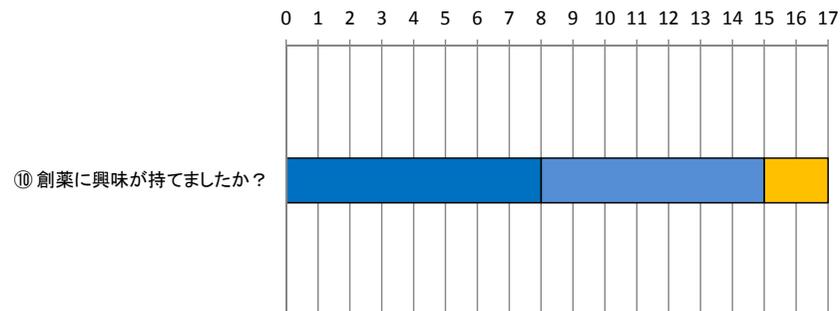
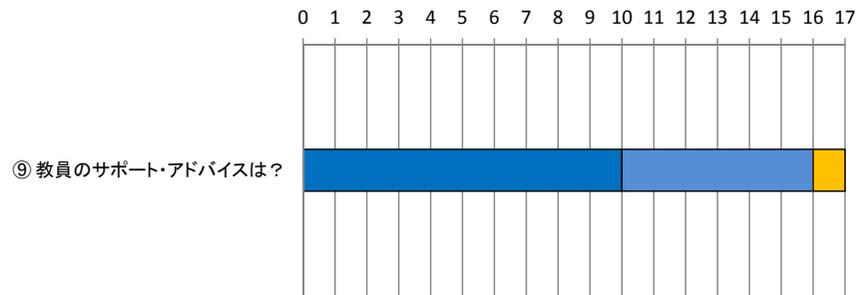
(複数回答)

- ・4月～(5月中に終了) 4人
- ・もう少し早く 4人
- ・テスト後 3人
- ・春休み 1人
- ・授業と並行して取り組む。また中間テストの勉強がある等を避けた時期にすべき。 1人
- ・授業などもあり、時間を割きたくても忙しかったため、別の時期にしたいと思う。 1人

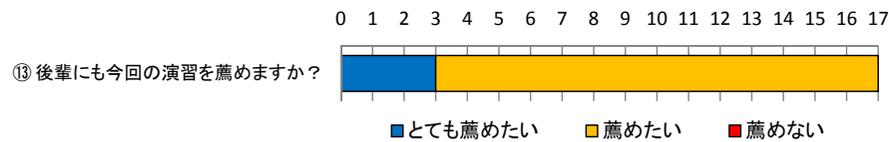
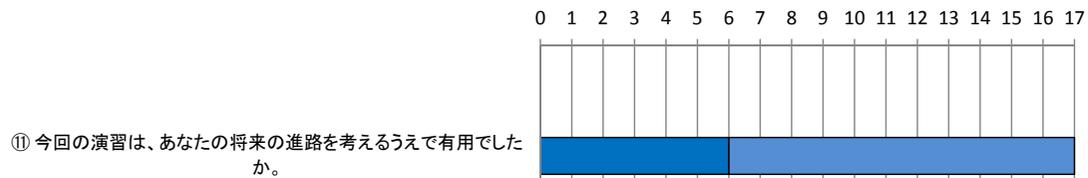
⑧ 演習のスケジュールは？



- 最後は時間が足りなかったが、もう少し計画的にできたと思うので、ちょうど良かったと思う。
- 週1がちょうど良いと思う。
- スケジュールに比例した内容であり、十分なものとなったので、不満はない。
- 各グループの意見を聞いて、1つのテーマに決めた後、全体が知識を共有して、**スライドにまとめて発表するまでの期間が短い**ので、その間にもう一週間あると余裕はある。



- 薬をデザインする際に、次々と問題点が出てきて、それを自分たちで**試行錯誤して乗り越えるのが楽しかった**。実際に自分で実験をして、データを集めながらやってみたいと思った。
- **自分たちで問題を見つけて、その解決法を考える**ことで、新しいもの、役立つものを創りだそうとする作業が**おもしろい**と思った。
- 創業にあたって提案するのに必要な知識の収集方法や発表方法などを学べた。
- 創業は、**有機・生物・製剤学など色々な分野**の視点が組み合わさって初めて先に進んで行けるところ。なぜその疾患を選んだのか、薬の開発のために疾患について詳しくないといけなくて、大変だったが、面白かった。どういう感じで形になっていくのか分かった。



⑭自由記述

・研究室選びや将来のことで迷って、創薬について少し知りたいと思って参加して、最初はついていけるかが心配だったし、実際あまり自分の意見が言えず、人任せになってしまったけれど、参加して良かったと思った。**創薬ってものが実際どんなものか全然分かってなかったけど**、このプロジェクトのおかげで知りたいを知ることができたことは、今の自分にはすごくいい参考になった。

・研究室選びや将来のことで迷って、創薬について少し知りたいと思って参加して、最初はついていけるかが心配だったし、実際あまり自分の意見が言えず、人任せになってしまったけれど、参加して良かったと思った。創薬ってものが実際どんなものか全然分かってなかったけど、このプロジェクトのおかげで知りたいを知ることができたことは、今の自分にはすごくいい参考になった。最終プレゼンテーションの時、たくさんの先生や先輩が発表を見に来て下さったことは非常に光栄であった。質疑応答の時も、厳しい質問がたくさんあったが、それはプロジェクト参加者の発表を真剣に聞いてくださっていたということなので、発表する内容をみんなで考えた甲斐があったと思う。今回、各グループでテーマを考える際、新薬を作るまでのアプローチ不足だなと思った。今後の課題は、構造活性相関について推察はしたが、具体的にどうしていくかわかっていなかったなので、どのような構造がどのように作用するかなど、**物理化学の知識**を深めていかなければならないと痛感した。

・生物系、有機系の両方の研究室に興味が出てきた。

・創薬の手順や方法を学ぶことができてよかった。**文献に関するプリントなどがあるとさらに調べやすい**と思います。

・創薬プロジェクトの活動を通じて、**たくさんの論文に触れる機会**が得られて良かったし、もっと調べてみたいという意欲が湧いてよかった。自分たちの案を売り込むためのスライドの構成の仕方などを学べてよかった。

・プレゼンそのものとしては最善を尽くしたと思えるものの思い返せば至らぬところも多く、出資者を納得させるものであったかと言われればそうではなかった気がする。薬を開発する理由（動機しかりメリットしかり）を提示したうえで、それを**相手に納得させるように伝え、興味を持たせるということについては創薬のみならず他のことにも応用**できると思う。その点は参加して良かったと一番に思えるところだと思う。

・皆でアイデアを出し合う中で、自分の勉強不足、知識不足を感じた。研究室に入る前に、自分の力を再確認できて、良かったと思う。今回研究室のために、半ば強制されて参加して、やる気のない人がいたのが残念だった。

良かったこと

・論文の調べ方、スライドの作り方など勉強になった。

・プレゼン発表の難しさを改めて感じることができた。勉強になった。

改善点

・時期的に少し忙しいと思った。4月中から始めても良いと思う。

・**1企業当たりの人数が多すぎる**気がした。（どうしても役割分担の際に差が出てしまった。）

・人数はこれ以上増えるならば、**3チーム**にした方がよいと思う。

・精神疾患は難しかったので、もう少しとつきやすいテーマだとよいかもしれません。**製薬企業を考えている人やいない人どちらも経験して損はない**ので、これからも続けてほしい。チームの人数が多すぎると役割の分担が難しいので、**4~6人程度のチーム**にしても良いと思う。

・エボラの治療薬の開発など感染症を扱って欲しい。中枢系のテーマは製剤化の内容がどうしても膨らんでしまうのでやめてほしい。班は1班8人程で良かったと思う。**分析系の先生を招待**していただきたかった。

・期間が一カ月と長かったので、中間テストなどあってもある程度余裕を持って取り組むことができ良かったと思います。話し合いの時に先生方がたくさんいて、色々なお話を聞けて良かったです。初回集まる前の宿題で、どこまで調べたらよいのかよく分からなかったので、30分くらい集まる時間を作ってもらい、**集まって説明して課題をもらうだけの会を設けてほしい**と思いました。

・スライドの作り方などの工夫も今後の発表に生かされるので良かったと思う。**最初のグループ内で3つに分かれるのは時間的にもったいない**気もした。

・今回の演習を通して、論文の読み方、調べ方を学べた。英語は苦手だったが、その意識がうすれたことが、今回得られたものの中で一番だと思う。それ故に、これからもこの演習では教科書に載っている内容や日本語の文献に載っていることでなく、**最新の論文が読めるような内容**に取り組んでほしい。プレゼンの仕方についての**サポートがもっとほしかった（話し方、ポイントのさし方）**。スライドの作りについては本当に学ぶことが多かったです。今日の演習の企画、僕たちへの協力、ありがとうございました。これからの研究に活かしていきます。

・**能動ポイント**はついてほしかったです（1点でも!!）。三班でも良かったと思います。

・**能動ポイント**をくれても良いと思います。先生たちからの質問が向こうの方が多くて辛かったです。人数が多くてやらない人がいたので、皆のモチベーションが下がってつらかったです。

京都大学派遣

『医薬品開発プロジェクト演習Ⅰ』

平成 27 年 9 月 28 日(月) – 29 日(火)

参加者：猪熊 翼 特任助教

学部 3 年生 4 名

京都大学派遣（創薬実践道場）報告書

総合薬学研究推進学 特任助教
猪熊 翼

徳島大学薬学部では2013年度より学部3年生を対象として『創薬プロジェクト演習』を開講している。本演習は、研究室配属前の学部学生に創薬の実際をロールプレイを通じて体験させるものであり、京都大学薬学部にて2010年より開講された『医薬品開発プロジェクト演習Ⅰ』をそのモデルとしている。今回は本学での『創薬プロジェクト演習』の一環として、2015年9月28日（月）に京都大学において行われた『医薬品開発プロジェクト演習Ⅰ』の最終プレゼンテーションに参加した。

（徳島大学からの参加者：猪熊、学部3年生希望者4名）

<スケジュール>

9月28日（月）

- 8：00 JR 徳島駅集合
8：15 JR 徳島駅出発
～高速バスで移動～
11：19 JR 京都駅着
～市営地下鉄及び京阪電鉄で移動～
12：00 京都大学薬学部到着
～高須先生との面談、昼食～
医薬品開発プロジェクト演習Ⅰ最終プレゼンテーション
(場所：京都大学薬学部24番講義室)
13：00～13：15 高須清誠先生によるガイダンス
13：15～13：45 A社（鞆小路製薬）の企画プレゼンテーション
13：45～14：30 A社（鞆小路製薬）の発表に対する質疑
14：30～14：45 休憩
14：45～15：15 B社（近衛薬品工業）の企画プレゼンテーション
15：15～16：00 B社（近衛薬品工業）の発表に対する質疑
16：00～16：15 休憩
16：15～16：45 C社（SHOGOIN PHARMA）の企画プレゼンテーション
16：45～17：30 C社（SHOGOIN PHARMA）の発表に対する質疑
17：30～17：50 休憩
17：50～20：30 演習に対する講評会（場所：京都大学薬学部1F オープンカンファレンス）
20：30 京都大学薬学部出発
21：00 ホテル到着

～宿泊～

9月29日（火）

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

<具体的な内容報告>

京都大学における今年度の『医薬品開発プロジェクト演習Ⅰ』は9月15日(火)～9月28日(月)の期間で開講され、『生活習慣病の新規治療薬』をテーマ設定とし、各班(仮想企業)がそのアイデアの創出を行った。京都大学薬学部生63名(内、4年制学科38名、6年制学科25名¹⁾)が受講し、3グループ(A社: 鞠小路製薬、B社: 近衛薬品工業、C社: SHOGOIN PHARMA)に分かれそれぞれのグループ内で新薬開発のアイデア創出を行った。またその際に各社ごとに設定(A社:ベンチャー企業、B社:大手企業、C社:中堅企業)を定められていたことから、それに応じて3社が個性的な方針を掲げていた。

A社(鞠小路製薬)の発表は近視の治療薬開発についてであり、外膜筋弛緩(既存薬でも可能)と強膜リモデリング(今回の治療薬によって初めて可能)を組み合わせることで、外科的手法以外での治療法がない軸性近視の新しい治療法を提案するものであった。

B社(近衛薬品工業)は抗肥満薬開発をターゲットとし、将来的にはそれに付随する生活習慣病の治療につなげる方針を掲げ、創薬ターゲットとして、学術誌では肥満との関与の可能性が知られているGPR120を提案した。

C社(SHOGOIN PHARMA)は睡眠障害の中でもこれまで明確な治療法のない熟眠障害を改善するために、睡眠誘発作用を有するペプチドであるDSIPに着目した創薬展開について発表した。

当初、各班の所要時間は発表20分質疑30分の計50分程度と想定されていたが、実際は学生同士の真剣な議論の結果、質疑応答時間は予定を大きく超過し、いずれの発表も90分に及ぶものであった。その際に、徳島大学から派遣された学生も議論に加わり発表者や他の質問者とのディスカッションに積極的に参加する様子が見られ、本派遣に参加した学生の創薬に対する意識の高さを見ることができた。



写真1. 高須先生によるガイダンス



写真2. 発表の風景

その後、会場を移して講評会が開催され、まず高須先生から学生へ労いの言葉がかけられた。その後、外部参加者である猪熊が3社の発表についてそれぞれ、優れていた点並びに改善すべき点を述べ、総評を行った(3社のプロポーザルのうち、最も堅実な提案をしたA社を1位とした)。例年京都大学での本演習ではこのように、発表を聴講したスタッフあるいは外部有識者一人が講評を行うのみであったが、今年度はそれだけではなく、聴講者全員の採点による3社の評価も行われた(ここでは評価項目が多岐に渡ったため猪熊の総評と異なりC社が1位となった)。このシステムは徳島大学での『創薬プロジェクト演習』において今年度採用されたものであり、それが原型となる京都大学での同演習に逆輸入された形となった。講評会の最中も徳島大学生も含めた学生同士のディスカッションは絶えることなく続いていた。最後に各社から一人ずつ最も優れた発表及び質疑を行った学生が選出されMVPとして表彰され演習が締めくくられた。

¹ 京都大学薬学部での人数分布は4年制50名、6年制30名である。

<京都大学への派遣により得られた成果・感想>

1. 日本有数の研究大学である京都大学の構成員と創薬について学生が真剣に議論しあうことで、派遣参加者の創薬マインドを大きく刷新することができた（詳しくは後記する学生の感想を参照）。
2. 京都大学での『医薬品開発プロジェクト演習Ⅰ』の運営から来年度以降の徳島大学での『創薬プロジェクト演習』にフィードバックできる点を見出した。（実際に採用するかどうかは議論を要する）
 - A. 京都大学での演習ではよりリアリティのあるロールプレイを行うために様々な工夫が見られた。例えば、各社はそれぞれ独自の会社設定のもと創薬方針を立てなくてはならず、また発表は創薬の科学的な議論のみではなく実際に会社として動いていく上での経済的観点についても深く言及されていた。これらの工夫によって同演習は単なる調べ物の発表会ではなくなり、参加学生のモチベーションがさらに向上したように見えた。
 - B. 京都大学での演習の今年度の参加人数は63名であり、これは今年度の徳島大学での演習の参加人数22名を大きく上回るものであった。参加人数が多い理由の一つとして、京大では同演習が単位として認定されているという点がある。徳島大学でも履修者に対して何らかの見返り（能動学習ポイント？）を与えることも考慮すべきと考えられる。ただし、京大で参加した63名の演習に対する個々人の意識の温度差は大きく、実際は一部の学生が中心となっていたことから、単純に演習への参加人数を増やすことが得策ではないことには留意するべきである。
3. 発表のクオリティについて、京大生の発表は聴講者の興味を引くための様々な工夫がなされていた（一般市民の意識調査と称して多数の友人を対象としたアンケートを行う、発表中にテレビのニュース速報のような演出をすることで大事なポイントの説明に臨場感を出す等）。しかし、発表の中身の質については、徳島大学で今年度行われたものと比較して大きな差はないものと感じた。準備期間が異なるので一概に評価はできないが、創薬研究のポテンシャルは徳大生も十分優れたものを持っていると思われる。

<学生の感想>

1. 他大学との公式な交流は今回が初めてでしたので、すごく緊張しました。向こうで感じたことは、京大大学生は積極的に発言をし、且つ頭の回転が速かったことが印象に残っています。発表内容は生活習慣病に関するものでしたが、アイデアや視点の置き方が独特で面白いと思いました。一方で緊張？していたのか、発表が早口になっているところもあり、僕たちが発表した際もそうであったので、同じ学生であることをより感じることができました。今後もこのような機会を設けることがありましたら、後輩などに勧めたいと思います。
2. 今回、京都大学薬学部「医薬品開発プロジェクト演習」の企画発表会を見学させていただいた。私たちは今年5,6月に、本大学の創薬プロジェクト演習に参加したこともあり、今回このような機会をいただくことができた。京都大学薬学部3年生の方々は3つの仮想企業に分かれ、生活習慣病をターゲットに新たな医薬品を企画・開発し、発表を行った。仮想企業はそれぞれ「近視」、「肥満」、「睡眠障害」を対象の疾患としていた。まず、私自身が近視であるため、外眼筋弛緩と強膜リモデリングによる軸性近視の矯正というテーマには大変興味があった。現在、近視の治療法としては眼鏡やコンタクト、外科的アプローチ（レーシックなど）がメインであり、今回のような点眼薬の併用による治療という考えは画期的だったと思う。ベンチャー企業という立場から創薬が計画され、私たちの発表とは違ったそのような工夫もまた素晴らしいと思った。次に、肥満を対象とした新規治療薬についての発表を見学した。肥満から発症する合併症（高脂血症、糖尿病、高血圧など）

に対する治療薬は、今現在ではたくさんの種類が開発されているが、肥満を根本的に治療する薬は確かにあまり聞いたことがなかった。防風通聖散といった既存の肥満治療薬もサイトカイン抑制に関与しているらしく、その上流に存在する GPCR に今回着目した点が特徴的であった。だが、炎症反応のカスケード上流を阻害することで考えられる他の作用が問題点として挙げられた。そのような問題点が改善され、実際に開発されれば大変需要のある治療薬になるのではないかと思った。最後に睡眠障害、とくに適応治療薬が確立されていない熟眠障害を対象とした治療薬についての発表だったが、このテーマは中枢系に関与するため、さらに彼らはペプチドモチーフの治療薬開発を考案していたため、私たちの発表に似た内容も多かった。そこで挙げられる問題点がタンパク製剤の実現性であり、投与方法、経済面などの点がやはりネックであった。さらに、標的ペプチドの作用機序が未だ開発されていない面も課題であったが、今後の研究進歩によっては実現もあり得るのではないかと思った。

以上を踏まえて、京都大学を訪れたことによって自分たちと彼らの発表を十分に比較することができた。彼らの中には自分の意見を明確に持つ人が多く、さらに疑問に感じた点にはほとんど質問するなどの積極性を感じた。ところで、私自身は企業への就職を望んでいるが、就職後には今回企画したような医薬品研究・開発への段階が現実的なものとなる。それ以前にも就職活動での面接、グループディスカッションなど、自分の意見を主張する場面が多くなっていく。その前段階として、今回の演習は大変勉強になった。演習を終えて、学部3年という現在の立場で、新規医薬品の開発を計画するのは大変難しいことだと思った。だが、そのことを確認できるという点においても今回の演習は良い機会となった。

3. 今回、京都大学でのプロジェクト演習を見学し、貴重な経験をさせていただきました。京都大学といえば、大学受験の際に憧れともなったところなので、その京都大学の学生とも交流することができ、刺激を受けました。

演習の発表では、徳島大学で行った発表の時よりも、活発に議論が行われ、なにより学生同士の質問、議論が白熱していたことが印象的です。徳島では、先生方が私達の発表に対して質問するというのが主だったので、積極的に議論する彼らが素晴らしいと思いました。質問時間開始から学生が手を挙げるまでの速さからも、私達の学年にはない積極性をみることができました。そういった積極性を見習っていこうと思います。

それとは反対に、自信をもったところもあります。前述の通り、私と京都大学生とは、高校卒業時の学力は甚だしく違うのですが、発表や質問、議論内容の大部分は理解出来ました。なかなか他大学の同じ学年の学生と勉強の話をするのではないので、京都大学の見学は学力的に不安でした。確かに話の速度が速く、頭の回転が速いのかと思いましたが、私の学力でもその話についていけることが分かって嬉しかったです。研究室配属され、大学外に目を向けるべき時ですが、私とそのレベルに達していることを実感できてよかったです。あとは彼らのように積極性を身に付けたいです。

発表後に、京都大学の学生何人かとお話することもできました。その時に徳島大学の学生とは違う考え方に驚きました。徳島では、学科配属が薬学科の方が人気であるため、成績上位の多くの人は薬学科へ進路選択します。そのことを京都の学生に伝えた時「成績のいい人が薬学科いくの？」と疑問に感じていました。徳島大学でも入学時から薬学部の4年制学科の説明はされていましたが、なかなか私たちにはその考えが伝わっていません。薬学部といえば6年制と私達は考えていますが、そうではないということを認識させられました。とは言っても、6年制の中でも研究もやる優秀な人はいるようなので、私はその人たちと勝負できるように残りの学生期間励もうと思います。

京都大学に見学することになって、初めは興味本位や、胸を借りるつもりという気持ちでした。確かに徳島とは違う雰囲気や、学生の積極性があり、違いを感じました。しかし、意外と理解できる言葉や内容に徳島でも少しは頑張ってきたのだなど、自信も持つことが出来ました。こういった機会は滅多に得られるものではないと思います。今回の演習見学を実現させて頂き、ありがとうございました。

4. 京都大学の発表を聞く直前までは大学入試の難度等のイメージから、徳島大学の発表とは比べ物にならないような斬新なテーマ、鋭い切り口なのだろうと予想していた。また参加人数が多かったため、内容は壮大なものだろうと身構えていた。しかし実際は、内容自体はどれも新規であるものの、徳島大学で行った内容でも十分張り合えるのではないかとすら感じるものであった。また発表のうまさ自体も大きく差があるとは感じなかった。この時、最も意外であったこととしては、二つ目のグループの論文の読み間違いである。このグループの発表に用いたスライドの図などが一部間違えていたのだ。論文は英語であり学部三年生という不慣れさのため、読み間違いは十分起きうるが、京都大学生なら英語の基礎が違うため起き得ないだろうと考えていた部分があった。それとは異なる現実を目の当たりにし、論文は誰も初めのうちは読み間違えるものなのかと感じた。私は英語が大の苦手であるため、この事実は自分を勇気づかせるものだった。私も失敗を恐れず数をこなしていき、正確に読めるようにしていきたいと思う。質疑応答では二回、主に三点ほど質問させていただいた。二回目の質問においては、自身の創薬プロジェクト演習で答えづらかった質問と似たものを投げかけた。これに対し、発表グループは答えることができなかった。これを通じて、当然ではあるが質疑応答のうまさも大学名でなく、個人の経験や情報収集の度合いによると感じた。徳島大学生との違いを最も意識したこととしては、グループの発表後の質疑応答の活発さである。グループの発表は話す速度が速く、聞き取るので精一杯の時もあったが、それでも聴衆は理解に励み内容に切り込んでいた。またその質問を投げかける人数が、徳島大学の数名とは異なり、十数名ほどであった。発表グループはすぐに分かりませんとは言わず、なるべく答えを模索できる時間を稼いでいた。質疑応答を丁寧に行おうとする点で確実に姿勢が違っていると感じられた。この姿勢は今後見習っていきたいと思う。

京都大学訪問を通じて、大学名は個人と大きく関係しないということを実感した。今回の演習を通じて交流した相手は、どちらも京都大学生でなく、大学生であった。発表では調査して得た知識を必死に用い、その後の雑談ではよく笑う。この姿を見て、京都大学生に後れを取っているという感覚は生まれず、むしろ遠地ではあるが共に勉学に励む仲間だという感覚が生まれた。また同時に徳島大学だからなどの劣等感がなくなり、自信がついた。

私はこの演習を通じて京都大学生の数名と友人となった。彼らとは今後何かの形で会うことになるかもしれない。その時に双方が、堂々とした態度で充実した大学生活を送ったといえることを心から願い、またそうなるように精進していきたい。このような機会を与えてくださった教員や事務の方々に、心より感謝申し上げます。

創薬懇話会 2015 in 徳島

次世代を担う若手のための

メディシナルケミストリーフォーラム

平成 27 年 7 月 2 日(木) - 3 日(金)

会場：グランドエクシブ鳴門 ザ・ロッジ

創薬懇話会

2015
in 徳島

2015

7/2(木)▶3(金)

グランドエクシブ鳴門
ザ・ロッジ (徳島県鳴門市)

参加費 宿泊費込

申込締切：5月31日

- 会 員 (一般) 25,000円
- 会 員 (大学関係) 20,000円
- 非会員 (一般・大学関係) 28,000円
- 学 生 (会員・非会員) 10,000円

詳細は下記ホームページをご参照ください。

<http://www.souyaku2015.com>

主催：日本薬学会 医薬化学部会

協賛：日本化学会・徳島大学薬学部

【連絡先】

創薬懇話会 2015 in 徳島 実行委員会

実行委員長／大高 章

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部機能分子合成薬学

〒770-8505 徳島市庄町 1-78-1

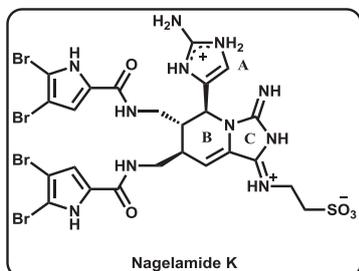
TEL: 088-633-7283

email: souyaku2015@tokushima-u.ac.jp

招待講演

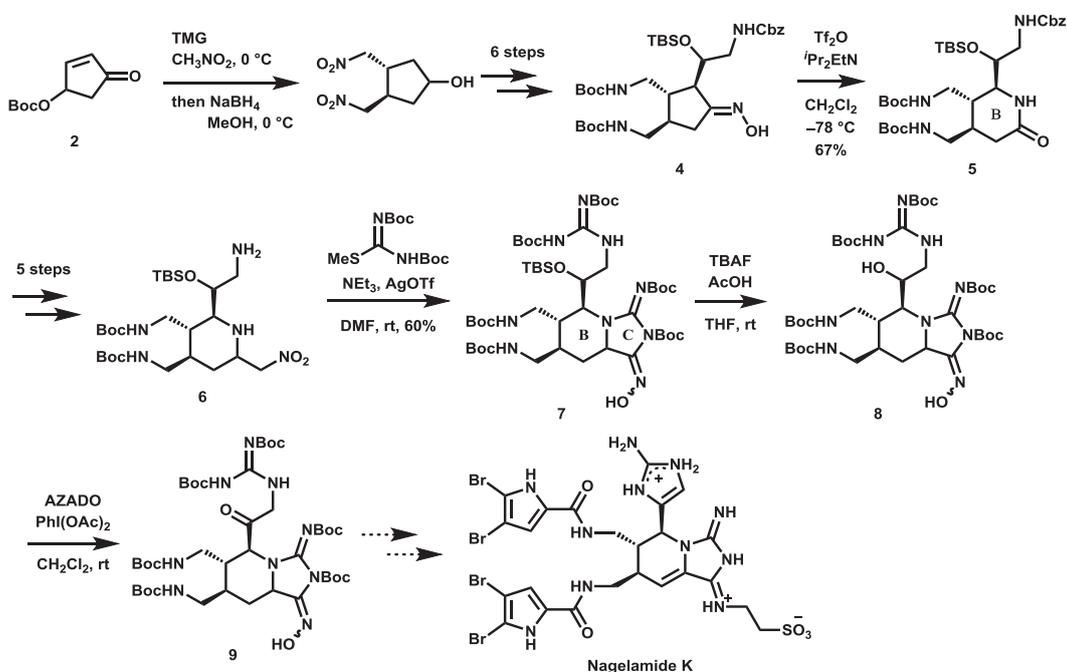
- ◆ 今川 昭 (小野薬品工業株式会社)
「カテプシンK阻害剤ONO-5334の創製経緯」
- ◆ 今村 雅一 (アステラス製薬株式会社創薬化学研究所)
「SGLT2選択的阻害剤の創薬研究～新規経口血糖降下薬スーグラ®の創製～」
- ◆ 大石 真也 (京都大学大学院薬学研究所)
「鏡像体タンパク質を利用した医薬品探索：鏡の中の化合物へのアプローチ」
- ◆ 大神田 淳子 (京都大学化学研究所)
「たんぱく質間相互作用を標的とする中分子を創る」
- ◆ 大島 吉輝 (東北大学大学院薬学研究所)
「天然物化学の再興を目指して：ケミカルエビジェネティクスと天然物の創出」
- ◆ 島本 啓子 (サントリー生命科学財団)
「膜タンパク質挿入の鍵を握る糖脂質」
- ◆ 新藤 充 (九州大学先端物質化学研究所)
「イノラートを起点とする合成反応」
- ◆ 中野 了輔 (協和発酵キリン株式会社)
「抗体医薬の現状と技術による発展」
- ◆ 山村 由孝 (大塚製薬株式会社)
「バソプレシンV2-受容体拮抗薬サムスカ®の創薬と臨床応用」

Nagelamide K の全合成研究

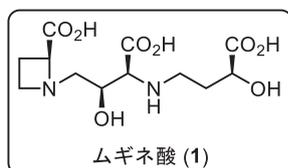
徳大院薬¹、北大院総化²○加藤光貴¹(M1)、藤本夏月²、中山淳¹、谷野圭持²、難波康祐¹

Nagelamide K (1)は、2008年に北海道大学の小林らによって単離・構造決定されたピロールイミダゾールアルカロイドであり、グラム陰性菌に対する抗菌活性を示すことが知られている¹⁾。本化合物は、3連続不斉中心を含むテトラヒドロピリジン環(B環)や、それに直結したアミノイミダゾール環(A環)などの構造的特徴を有し、合成化学的にも高い関心を集めている²⁾。

入手容易な2を出発原料とし、ニトロメタン中TMGで処理することで2つのニトロメチル基をアンチ配置で導入した後、one-potでケトン還元しアルコール3へと導いた。続いて6工程の変換により、オキシム4とした。4にTf₂Oを作用させたところ、ベックマン転位反応が円滑に進行し、6員環ラクタム5が得られた。以上のようにして、Nagelamide KのB環に対応する3連続不斉中心を有した6員環ラクタムの構築に成功した。続いて5から5工程の変換を経てアミン6としたのち、イソチオウレアを作用させたところ、1級アミンのグアニジノ化とC環形成が一挙に進行した7を与えた。続いてTBS基の除去とAZADOを用いた酸化によってケトン9が得られた。現在7からのA環構築を検討である。

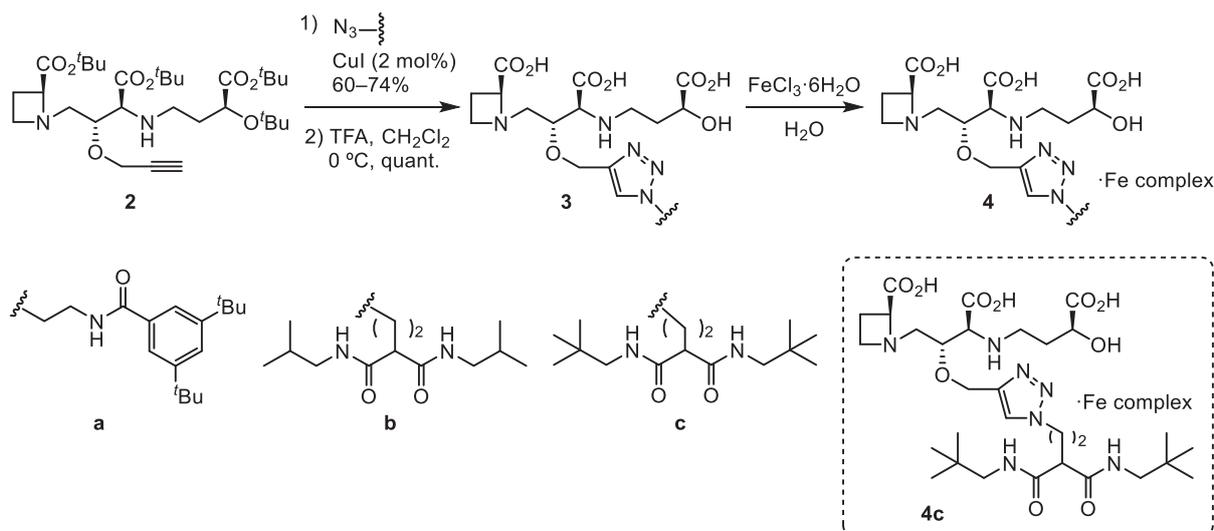
1) Araki, A.; Kubota, T.; Tsuda, M.; Mikami, Y.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2099-2102.2) Jiang, B.; Wang, J.; Huang, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2070-2073.

イネ科植物の鉄輸送阻害剤の設計と合成

徳島大院薬¹、北大院総化²、サントリー生科財団³○向山はるか (M1)¹、竹内公平²、村田佳子³、渡辺健宏³、中山淳¹、
吉田昌裕¹、山垣亮³、難波康祐¹

アルカリ性不良土壌において鉄は水不溶態となっており、通常の植物は根から鉄を吸収できず正常に生育できない。これに対してオオムギは根からムギネ酸 **1** を分泌することで、不溶態鉄をムギネ酸・鉄錯体として可溶化し、鉄イオンをその錯体として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、その取り込み機構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、ムギネ酸・鉄錯体を取り込むトランスポーターと通過を阻害するムギネ酸誘導体との共結晶を得ることができれば、トランスポーター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なる種々の誘導体の創製に成功したので報告する。

当研究室で確立した手法に従い、L-アシルグリシンから7工程で導かれるプロパルジルムギネ酸 **2**^{(1),(2)}と新たに設計した種々のアジド化合物(**a**~**c**)とのクリック反応、続く脱保護により対応する置換基導入ムギネ酸 **3a**~**3c**の合成に成功した。続いて鉄との錯体化によって **4a**~**4c**を得た。これら3種の誘導体に対し、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いた電気生理実験を行ったところ、**c**の置換基を有する誘導体 **4c**においてトランスポーター阻害活性が強く示唆された。そこで放射性同位体鉄の取り込み実験を行い、**4c**が阻害活性を有していることを確認した。現在、トランスポーターと **4c**との共結晶化を検討中である。

(1) Namba, K. *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7060-7063.(2) Namba, K. *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9956-9959.

グラム陰性菌の鉄取り込み機構解明を指向した 鉄イオン応答型蛍光シデロフォアの開発

徳島大院薬¹, 北大院総化²

○林月穂 (M1)¹, 大澤歩², 中山淳¹, 吉田昌裕¹, 難波康祐¹

細菌類はシデロフォアと呼ばれる鉄キレート剤を放出し、鉄イオンをその錯体として取り込む効率的な鉄獲得メカニズムを有している。しかしながら、その取り込みに関する詳細な機構は未だ明らかにされていない。そこで、取り込まれたシデロフォア・鉄錯体が細菌内のどの部位で鉄イオンを遊離しているかを探るべく、鉄イオン放出を検知できる蛍光シデロフォアの開発に取り組むこととした。(Figure 1)

Figure 1

鉄イオン応答型蛍光

シデロフォア・Fe³⁺錯体 (3)

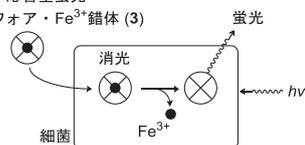
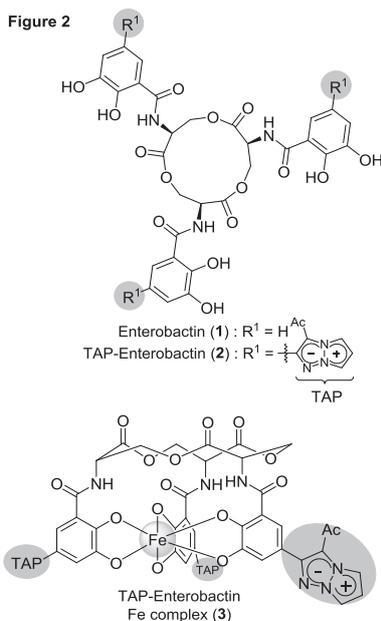


Figure 2



具体的には、多くのグラム陰性菌が産出する Enterobactin (1) に蛍光分子を連結させた蛍光シデロフォア (2) を設計した(Figure 2)。2 に連結させた 1,3a,6a-トリアザペンタレン(TAP)は当研究室で開発された蛍光分子であり、コンパクトな分子サイズを特徴としている。このため、細菌のシデロフォア・鉄錯体の取り込み及び、細菌体内での輸送に影響しないと期待できる。また、2 の鉄錯体である TAP-Enterobactin Fe complex (3) は3つの蛍光基が隣接することで自己消光が予想され、鉄イオン応答型蛍光シデロフォアとして働くと考えた。すなわち、3 が細菌内に取り込まれ、鉄イオンが遊離した際に、蛍光基どうしが遠ざかり蛍光を発することで検知が可能となる(Figure 1)。

そこで、2 の合成に着手した。Vanillin (4) を出発原料とし、6工程でアルキン 5 へと導いた。続いてアジド試薬 6 とのクリック反応により、TAP を導入したのち、無水酢酸で処理することで、3位にメチルケトンをもつ 7 を合成した。次に、7 のエステル部を加水分解し、粗生成物を直接トリセリン 8 との縮合反応に付したところ、低収率ながら望む縮合体を得ることに成功した。最後に SEM 基を除去することで、緑蛍光を示す蛍光シデロフォア 2 の合成を達成した(Scheme 1)。予期した通り、2 は鉄錯体形成により消光した。

Scheme 1

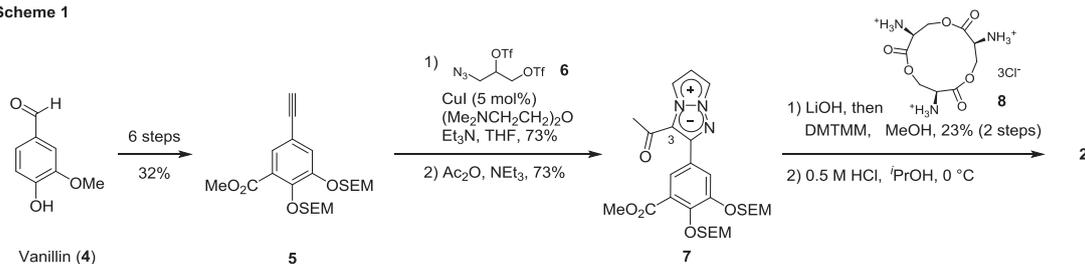




表 彰 状

優秀ポスター賞

「グラム陰性菌の鉄取り込み機構解明を指向した鉄イオン応答型蛍光シデロフォアの開発」

徳島大学大学院医歯薬学研究部

林 月穂 殿

あなたは創薬懇話会 2015 において
優秀な発表をされました

薬学研究者・技術者あるいは薬剤師
として将来大成することが大いに
期待されます

よってここに表彰いたします

平成 27 年 7 月 3 日

創薬懇話会 2015 in 徳島

実行委員長 大高



糖部修飾型環状ジヌクレオチドの合成と評価

¹徳島大院薬、²徳島大院歯○白石和人(M1)¹、村上圭史²、田良島典子¹、古川和寛¹、三宅洋一郎²、南川典昭¹

Cyclic-di-adenosine monophosphate (c-di-AMP, Fig. 1, X=O)は、細菌のセカンドメッセンジャーとして古くから知られ、病原性細菌における主要な生命活動に関与する。また、ごく最近になってリボスイッチと呼ばれる RNA 受容体にも結合することが明らかとなった。リボスイッチは、mRNA の 5'-非翻訳領域に存在する配列であり、代謝物などリガンドの結合により構造が変化し下流の遺伝子の発現を制御しているものである。従って、c-di-AMP は抗菌薬の候補化合物として期待できる。しかしながら、c-di-AMP を抗菌薬として用いるためには、細胞内のホスホジエステラーゼ (PDE) によりリン酸ジエステル結合が分解されるという問題点を克服する必要がある。

ところで、当研究室ではこれまでにヌクレオシド糖部 4'位の酸素原子を硫黄原子へと置換した 4'-チオ核酸類の合成を報告しており、これらは高い PDE 抵抗性を有することが明らかとなっている¹⁾。そこで本研究では 4'-S-c-di-AMP (Fig. 1, X=S) を合成し、リボスイッチとの親和性、ならびに酵素耐性を評価することとした。まず in-line probing 法を用いてリボスイッチとの結合親和性の測定を行った。その結果、天然型と比較して親和性が 1000 倍低下したものの、依然 980 nM という高い親和性を維持していることが明らかとなった (Figure 1)。続いて c-di-AMP 特異的な PDE である yybT²⁾ を用いて酵素耐性を測定したところ、天然型に比べ 10 倍以上長い半減期を有していることが分かった (Fig. 2)。本発表ではそれらの詳細について報告する。

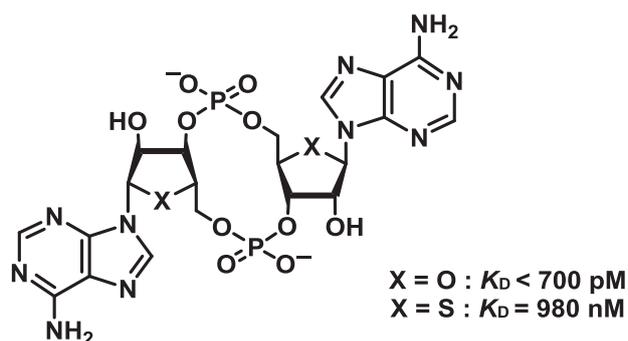


Fig. 1 環状ジヌクレオチド誘導体の構造

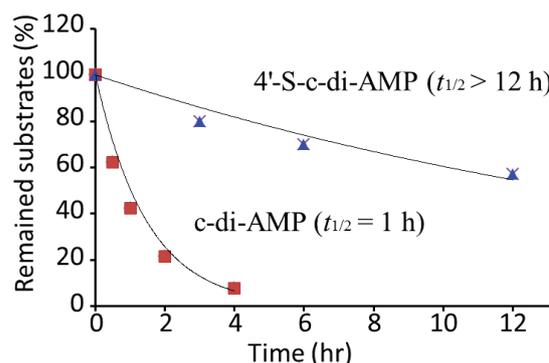


Fig. 2 PDE に対する抵抗性の違い

1) Hoshika et al., *Nucleic Acids Res.*, **2004**, 32, 38152) Rao et al., *J. Biol. Chem.*, **2010**, 285, 473

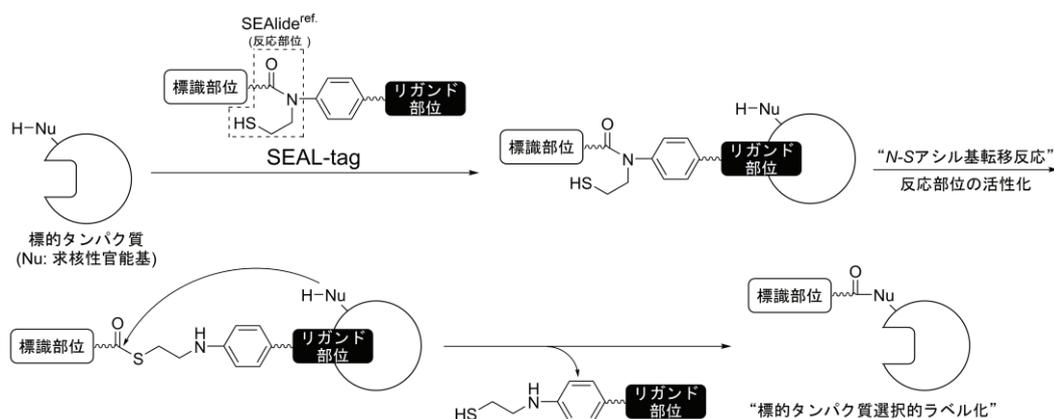
N-Sアシル基転移反応を利用した新規ラベル化試薬の開発

徳島大院薬¹、JST さきがけ²

○傳田将也 (D3)¹、森崎巧也¹、猪熊 翼¹、佐藤陽一¹、山内あい子¹、重永 章^{1,2}、
大高 章¹

細胞内でのタンパク質機能解明法の開発は、ケミカルバイオロジー分野における重要な研究課題である。タンパク質の機能を解明する手法の一つとして、タンパク質を蛍光色素などの標識でラベル化し、標識の動的挙動解析を端緒とする手法が挙げられる。本法では、目的とするタンパク質 (標的タンパク質) 選択的なラベル化法が必須であり、アフィニティーラベル化法が現在最も汎用されている。当該ラベル化法では、タンパク質を選択的に認識する「リガンド部位」、可視化を可能とする「標識部位」およびタンパク質と共有結合を形成する「反応部位」を有するラベル化試薬が用いられる。過去に報告されたラベル化試薬は、弱いながらも常に活性化された反応部位を有する。このためラベル化試薬が夾雑物と反応し、ラベル化の選択性低下が懸念される。そこで演者らは、標的タンパク質との相互作用をトリガーとして反応部位が不活性型から活性型に変化するラベル化試薬が開発できれば、高選択的なラベル化が可能になると考え研究に着手した。

演者の所属する研究室では、リン酸塩などの酸塩基触媒によりアミド型からチオエステル型へ活性化される SEALide (*N*-sulfanylethylanilide) を報告している。タンパク質は多数の酸性・塩基性官能基を有することからリン酸塩同様、酸塩基触媒として働くものと考え、SEALide を反応部位として用いたラベル化試薬“SEAL-tag”を設計・合成した。SEAL-tag を用いて 3 タンパク質混合物中の標的タンパク質のラベル化を行ったところ、標的タンパク質選択的なラベル化が可能であることが明らかとなった。さらに赤血球の細胞抽出液中および細胞内の human carbonic anhydrase (hCA) のラベル化にも挑戦し、ラベル化効率に課題を残すものの標的選択的なラベル化が可能であることを明らかにした。本発表では、SEAL-tag を用いたラベル化の詳細について報告する。



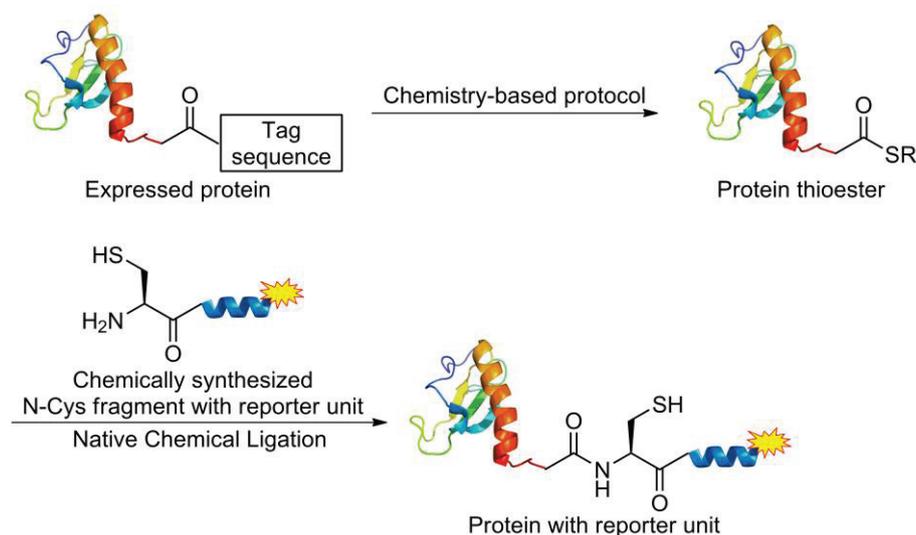
ref.) K. Sato, A. Shigenaga, K. Tsuji, S. Tsuda, Y. Sumikawa, K. Sakamoto, A. Otaka, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1840-1844.; A. Otaka, K. Sato, A. Shigenaga, *Curr. Top. Chem.* **2015**, *363*, 33-56.

タンパク質半化学合成を指向した配列特異的チオエステル化法の開発

徳島大院薬

○津田雄介 (D1)、重永 章、辻 耕平、傳田将也、佐藤浩平、北風圭介、中村太寛、
猪熊 翼、伊藤孝司、大高 章

タンパク質は様々な生命現象に関与しており、その機能解明研究では蛍光色素や非天然型アミノ酸などの機能性部位を導入したタンパク質が利用される。これらタンパク質の調製法の一つにタンパク質化学合成が挙げられる。タンパク質化学合成ではペプチドチオエステルと N 末端システイン含有ペプチドをそれぞれ固相合成した後、化学選択的な縮合反応である Native Chemical Ligation (NCL) 法¹を用い、液相にて両フラグメントを縮合する。しかし、長鎖タンパク質の化学合成には複数回の縮合および保護・脱保護を必要とするため、操作が煩雑かつ収率も低いという問題がある。その解決法として発現タンパク質より調製したタンパク質チオエステルと化学合成フラグメントの NCL によるタンパク質半化学合成が挙げられる。しかし、タンパク質チオエステル調製法として用いられている手法はインテイン²あるいはソルターゼ³を利用した生化学的手法に限られ、またその汎用性も決して高くない。そのため、従来法に代わる新たなタンパク質チオエステル調製法の開発が求められている。本発表では、100 残基以上のアミノ酸からなるインテインの機能を模倣した短鎖ペプチドを利用した配列特異的チオエステル化法⁴の詳細について報告する。



1) Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, I.; Kent, S. B. H. *Science* **1994**, 266, 776-779.

2) Muir, T. W.; Sondhi, D.; Cole, P. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1998**, 95, 6705-6710.

3) Ling, J. J.; Policarpo, R. L.; Rabideau, A. E.; Liao, X.; Pentelute, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10749-10752.

4) Tsuda, Y.; Shigenaga, A.; Tsuji, K.; Denda, M.; Sato, K.; Kitakaze, K.; Nakamura, T.; Inokuma, T.; Itoh, K.; Otaka, A. *ChemistryOpen* **2015**, in press.



表彰状

ベストディスカッション賞

小野薬品工業 今川 昭 選考

徳島大学薬学部創製薬科学科

岡野 裕貴 殿

あなたは創薬懇話会2015において
優秀な質問・討論を行いました
薬学研究者・技術者あるいは薬剤師
として将来有望と期待されます
よってここに表彰いたします

平成27年7月3日

創薬懇話会 2015 in 徳島

実行委員長 大高

章





表彰状

ベストディスカッション賞

アステラス製薬 今村 雅一 選考

徳島大学大学院薬科学教育部

中野 稜平 殿

あなたは創薬懇話会2015において
優秀な質問・討論を行いました
薬学研究者・技術者あるいは薬剤師
として将来有望と期待されます
よってここに表彰いたします

平成27年7月3日

創薬懇話会 2015 in 徳島

実行委員長 大高

章





表彰状

ベストディスカッション賞

東北大学大学院 大島 吉輝 選考

徳島大学大学院薬科学教育部

白石 和人 殿

あなたは創薬懇話会2015において
優秀な質問・討論を行いました
薬学研究者・技術者あるいは薬剤師
として将来有望と期待されます
よってここに表彰いたします

平成27年7月3日

創薬懇話会 2015 in 徳島

実行委員長 大高

章



創薬人サマースクール 2015

(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 2015

(日本薬学会医薬化学部会中国四国地区)

平成 27 年 7 月 29 日 (水)

講師：野村 泉 先生

武田薬品工業株式会社

佃 拓夫 先生

中外製薬株式会社

創薬人サマースクール2015

平成27年 **7月29日（水）**

徳島大学蔵本キャンパス 長井記念ホール

対 象：学部生、大学院生

参加費：無料

14:00 – 15:00

「Better Health, Brighter Future

～タケダの創薬研究～

武田薬品工業株式会社 野村 泉 先生

15:15 – 16:15

「高選択的キナーゼ阻害剤の創生：

高選択的ALK inhibitor AF802 の創生を例として」

中外製薬株式会社 佃 拓夫 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操薬人育成事業」の共催として行います。
また、薬学体験実習、応用有機化学1※、創薬科学特論および創薬研究実践特論の一環として行います。※応用有機化学1は、出欠対象ではありません。

問い合わせ先

徳島大学薬学部 大高 章

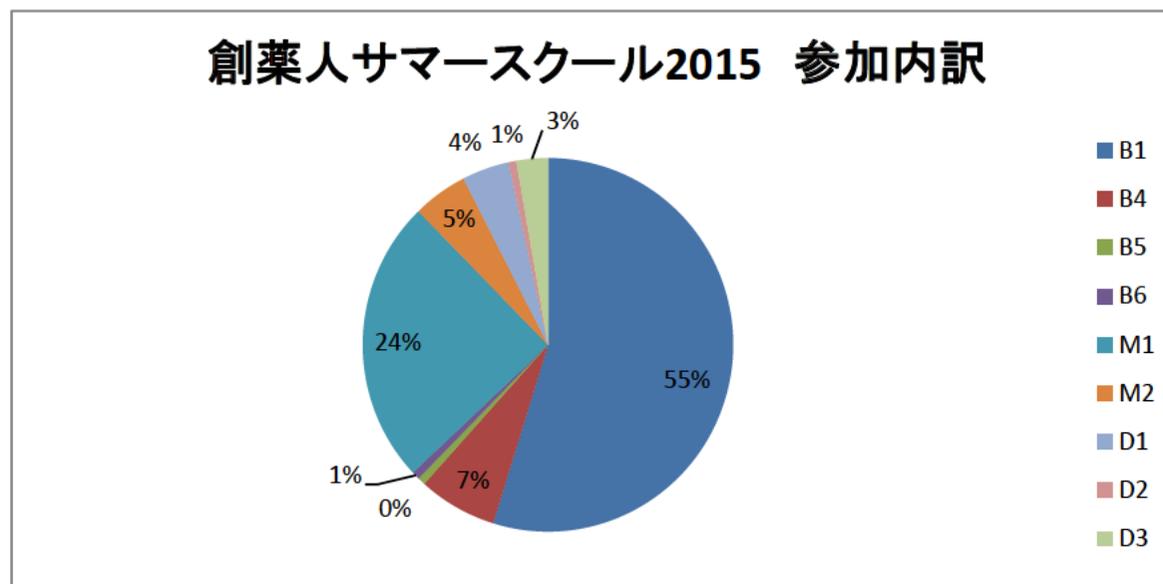
電話: 088-633-7283

電子メール: aotaka@tokushima-u.ac.jp

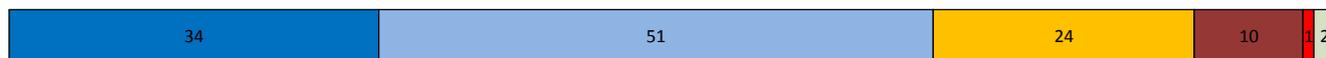
創薬人サマースクール2015 参加学生内訳

B1	80 人
B4	10 人
B5	1 人
B6	1 人
M1	36 人
M2	7 人
D1	6 人
D2	1 人
D3	4 人

合計 146 人



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の回答

とても難しい	難しい話だったのであまり興味を持てなかったが、進路について少し参考になったと思います。
難しい	自分は薬剤師を将来の夢にしていますが、有機の研究を通して不眠症などの病気を治療する薬を開発しているというのを見て、薬の研究もおもしろそうだと感じた。
ふつう	物質の受容体は数種類あり、睡眠に関する受容体のみを選択的に標的にする研究の話が興味深かった。 実際の創薬の現場での話はおもしろかった。
わかりやすい	創薬の過程が今までの授業での説明より分かりやすく説明されており、実際に使用している機械などビデオで見れて良かった。合成と薬理の違いも知ることができた。がん治療の話も興味を持って聞くことができた。とても分かりやすかった。 キナーゼについて、今までキナーゼはなんとなく名前を聞いたことがあるという程度の認識だったが、その生体内での役割やシステムなど、分かりやすい図を添えた丁寧な説明があり、きちんと理解することができた。 鍵をかぎ穴にぴったりはまるように形づくると実験の話および具体例。 野村先生の現在の部下が1人アメリカ人であるということにとても驚きました。日本にいながら、日常会話は英語というのが、私の想像をはるかに超えていて、創薬研究に携わるには英語が必須なのだと思います。ALKのみを特異的に阻害する化学物質を見つける過程がとてもわかりやすくて、すぐ聞き入ってしまいました。
とてもわかりやすい	最近使われ始めた医薬品についてのお話を聞くことができ、よかった。抗がん剤としてキナーゼが注目されていることは知らなかった。抗がん剤と言えば副作用ということが思い浮かぶが「高選択性」ということで、これまでよりもよりよい薬ができてきたということだ。死因として多いがんの治療に役立つ画期的なものとも思える。 メラトニンについての内容がすごいと思いました。睡眠薬の開発においてたとえ構造上理想的な分子ができたとしても体内に入ると分解してしまい、上手くいかないのが大変だと思った。しかし、色んな分野の人たちが協力することで、解決法を生み出し、結果的にラメルテオンができたのがおもしろいと思った。またIPSの山中教授と協力しているのも興味深いと思った。 今僕は企業の開発する薬は診断指標がはっきりしている薬を創っているというイメージがどうしても強かったのですが、今回睡眠障害という一見診断がとても難しく自覚して治そうと考える人が少なそうな病に対しての創薬も行っているというお話が聴けてとてもためになりました。

難しかった内容(抜粋)

①の回答

難しい	講義全体を通して専門用語が多くて理解が難しかった。
ふつう	普段、構造式とあまり関与していないため、あまり興味が持てなかった。しかし、効果を考える上で構造式を理解するのは大事なので、これからは構造式にも注目すべきだと感じた。 研究内容の説明で、睡眠薬の例があったが、化合物の名前や構造など分からないことがたくさんあり、理解するのが難しかった。キナーゼとガンについて、講演をしてもらったが、初めて聞いた内容で難しかった。しかし、これからはガン治療は必要なので、とても大切なことだと思った。
わかりやすい	まだ自分の知識が少なく、化合物の構造に応じた薬品の作用との関連がよく分からなかった。 分子標的薬と標的タンパクの結合様式の予測。官能基置換による活性の増減。 一年生向けの内容が多く、やや退屈に思う部分もありました。 講義後の質問で、化合物の成分や構造に関する話が難しかった。 化合物ライブラリが具体的にどのようなものなのか想像がつかなかった。
とてもわかりやすい	創薬というよりは有機と思ってしまいがちで、生物系の研究室などだとどういったことをするのかを質問すればよかったと思いました。創薬の説明は専門的な言葉多く、少し難しかったです。ヒット化合物の予想結合モードはよく理解できませんでした。 途中までの話は何回か聞いた話だったので、少し物足りなかった。なぜ、特定の置換基をつけると活性が大きくなるのか、基準がよく分からなかった。 キナーゼの研究の話は少し難しかったが、興味はあるので、もっと勉強したいと思いました。

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）

そう思わない	ガンとキナーゼの話は本当におもしろかったが、自分がその中でやっていけるか自信がない。
どちらともいえない	まだ、1年生で化学の知識がないのであたりまえかもしれないが、やはり講義があまり理解できなかったので、本当に自分に創薬研究ができるのかと不安に思った。だが、一方でもちろん創薬研究をしたい気持ちもある。 創薬には前から興味があり、今回の講義で更にそれが深まったが、私は英語が嫌いすぎるので、声を大にして「やりたい」とは言えないなと思った。
そう思う	今でもまだ不完全な部分がたくさんあることに驚いて、これからどんどん解明していきたいと思った。 不眠症またガンで苦しむ人を含め、病気で苦しむ人のために役に立てるといやりがいは大きいと感じました。しかし、半面で、副作用や薬害で逆に害を与えることもありうることは防がねばならないとも感じました。化学構造の知識、反応性の知識を持ち、理論を立てて、仮説通りに薬の活性が上がるというお話は、確かに研究者として嬉しくなる瞬間だろうと思いました。 たった一つの薬を開発するにあたり、様々な分野のプロフェッショナルが調和していく必要があるのだと知った。 抗がん剤について未だたった一つのものを選択して効果を示す薬は出来ていないという話を聞き、もし可能であるならばさらに選択的に効果を示すことができる薬の研究に携わることができればよいと感じた。 化合物の構造や置換基をさまざまにデザインして薬を創ることにとても興味を持った。また、患者さんのことを配慮していることに関心を持った。
非常にそう思う	前から興味があった。今回改めて、低分子の方の研究をしたいなと思った。自分もALKのような素晴らしい薬の開発に携わりたかった。 特に有機合成に興味をもてました。どの構造が薬効を示すのか、どの構造が別の構造と置き換えることができるのかというのは、試行錯誤をしてわかるものなのかなと思いました。 佃拓夫先生の話に出たような薬は本当に「もっと良くしよう、もっと良くしよう」という思いでどんどん良くなっていったというのを聞いて、そのような創薬をしたいと思った。どんどん追求していくのが楽しそう。

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 ■全く役立つ □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

(要望など)

創薬に関する講義などは以前にもあったが、今回のような企業の研究者から話を聞くことは多くはなかったので、良い機会となった。もう少し早い時期にこの講義をやってほしかった。
内容がさっぱり理解できなかったので、また学年が上がった際にこういう機会を設けてほしい。
創薬がどのように行われているかについて、今までより詳しいことが分かって良かった。(構造を変えること、標的選択性)1つの薬をピックアップして、それができるまでについて詳しい話がとても興味深かった。もう少し化学構造について知った上でもう一度講演を聞きたい。
内容はとても素晴らしいと思ったが、開講する時期を考えられた方がよしいと思います。講師の方の予定もあるので難しいと思いますが、少し考慮してくれたらなと思います。これをきっかけにして創薬にも目を向けられるようになったと思うので、広い視野を持って学習していきたい。
スライドが小さいのか、遠くからだと文字が見えにくかった。
スライドのサイズがもう少し大きいと字が読みやすかったと思う。
スライドの文字が小さい部分があり、読みづらい箇所があった。
プロジェクターの画面をもう少し大きく写してほしい。構造、どの基がかぎ穴にあうと思っても、分子量を考えなければならなかったり、たくさん難関があって本当に大変なことだと思った。途中でまとめを入れてくださったので、とても分かりやすかった。
講義の内容を残したいが、全てのスライドを写すことも話を聞きながらメモを取ることも難しかったので、スライドのコピーがあればよいと思った。佃先生の話において、難しかったが、覚えるポイントをまとめて話してくださったことが理解につながった。講義全体から創薬では病気の仕組みや受容体、吸収の仕組みなど多くの知識が必要だと思った。これからの学習で少し意識してみようと思った。
全体的に先端的な話が多く、非常に興味深かった。今後、レジメを配ってほしい。できれば前日までに。
プリントがあった方がよいと思います。
もっと質問時間を増やしてほしい。
創薬企業、特に研究部門で大活躍かつ子育てなどといったプライベートも頑張っている方のお話も伺いたいです。
創薬研究において嬉しかったことや残念だったことなどの話が聴ければよかったですと思いました。
どうしても成功話や良い面を話しがちなので、どうせならば失敗談や挫折談なども聞きたかった。
合成の話がメインだったので、薬理系の話も聞きたかった。
今回は、主に合成系の研究職の方々のお話だけでしたが、薬理、安全性、製剤等の他の部門の話も聞けたらと思いました。
タケダに興味がありません(そもそも入れない)ので、もっと他の企業の話(特に中小)のお話も聞きたかったです。
製薬会社の普段働いているところの様子を見てみたい。
もっと実験中の写真などを見たいと感じた。
薬物の歴史について勉強したいと思います。日本でも他の国(中国とか)でも知りたいです。
ビデオの使用で、分かりやすく研究所内を示している点が良かった。1人目は講義的に基礎、2人目が実例というのも悪くないが、せっかくの機会なので1人目から実例の方が良いと思う。(基礎は大学でやるので)
もう少し専門的な内容を含んでもいいと思います。
内容が一年生には難しいところがあった。学年ごとに分けるべきだ。

(感想など)

創薬といえば有機合成化学のイメージが強かったが、化合物の合成だけでなく、その後の活性の評価やアッセイなど様々な工程を経ており、物理化学、生物科学、様々な分野が統合したものであることが分かった。
7年という短期間かつFDAに認められる薬を創生されていて驚きました。
ありきたりな「薬の作り方」は、細かすぎると聞く気がなくなりました。それよりも、実際に作った薬がどのような経緯で作られたのかなどを分かりやすく説明してくれる方が本当におもしろい(薬の作り方は授業である程度触れるので重なる。)
今まで考えたこともなかった創薬という道に気づかせてくれたという点で有意義な講演だと思った。それとともに、薬剤師という職業への考えも考えることができた。
英語の勉強を頑張らなければならないと思った。
大手の企業に行きたいと思っていますが、そのためには英語力など必要になる力が多いと思った。今の自分ではダメだと認識するいい場となった。
おもしろい講演でした。
開発の現場で働いていらっしゃる方の講演を聞くことができ貴重な経験だった。
学年が上がるにつれ、難しい講演ばかり参加させていただいていたので、今回のような基礎的な内容から説明してくれる講演会にたまたま参加できてよかったと思う。
ガンについて詳しい話を聞いたが、今回の講義は今後の授業でも役に立ちそうな内容ばかりであった。講師への質問を聞いて、4年生の先輩たちは専門的な質問をしていた。わたしは、知識不足でただ聞いてるばかりだった。これからはもっと知識をつけて、今後このような場があれば参加するようにしてもっと頭を入れたい。
ガンになりたくない。有機や生物系の知識を身につけることがこれからは大事だと思った。あと、当たり前だけど、英語も大事だと改めて思った。

企業に勤めたいと以前から考えていたが、はっきりと想像できていなかった。今回の講演で、企業での仕事への理解が深まり、良い経験になった。
基礎的な内容から始まり、内容がとても分かりやすかった。
キナーゼに着目してがんを治療という発想は当たり前のように見えて、とても面白い発想だなと思った。今後の大学生活でもっと色々な角度、観点から見えるように常に柔軟な考えを持って過ごしていきたい。
キナーゼの話は、授業で学んだ内容とリンクしていて分かりやすく面白かった。
興味深かった内容というよりも凄いと感じた点としては、4年生の先輩方の質問の内容でした。私たちは全く理解できなかった内容のところでも「構造の違いで薬効が…」とか「Fがつくことで何故効果が上がるのか？」などやはり目を付ける点も違うのだと感じた。私たちが今後それに近づけるように努力しようと思う。
薬ができるまでの過程に関して、学校の講義で学んだことよりも深い内容で、詳しく知れた。
具体的に創薬の世界を見せてもらえてとても楽しかった。理解できることはまだまだ少なかったけど、これからの講義を通して理解できる分野を増やしていきたいと思う。
研究室配属が大事なポイントになると聞いたので、これからいろいろ考えて自分に向いている分野の研究室に入れるようにしたいです。
研究の発表を聞くのは初めての体験で、難しいと感じる点もあったが、貴重な体験をさせていただいた。ありがとうございました。
現在理解できていなかった点を日々の学習により理解できるようになるように勉学に励みたい。
現場の声を聞く貴重な経験であるので、今後も続けてほしい。
構造を少しずつ変えていくこと置換基を変えることで170倍も活性が上がったという点に驚いた。今までも言われてきたが、これからどんどん英語が大切になっていくということも分かった。
個人的には中外の方のほうが興味深かった。注目されているキナーゼについてもそうだが、ホットな話題に注目したいと思った。
今回、講義をしていただいたお二人の先生方が所属する武田薬品も中外製薬も日本国内だけでなく、海外にも研究所があり、グローバルな企業であることが分かった。研究を行う上で、英語は欠かせないものであるから、大学時代に十分勉強しておかなければならないと思った。
今回、私が最も興味を持っていた内容はガン治療についての話だった。ガンについてあまり知らなくてもよく理解できるようなのでも分かりやすい説明をしていただいて、今日の目的である低分子創薬研究の魅力を知ることが達成されたと思う。今後もこういった講演を続けてほしいと思った。
今回の講演会に参加して、化学についてもっと勉強したいという意欲が湧いてきました。創薬科学は様々な分野があり、そのうち1つの専門を持つと思うが、その前に、またその後で、他の分野についても興味を持つことも大切だと思いました。
今回の講演はとても専門的な内容が多く、内容を理解するのが難しかった。2人の方に講演をしていただいたが、2人ともすごく詳しい講演だった。これからもっと薬学で勉強して、内容を理解できるようになりたいと思った。
今回の講義内容は今の自分では理解するのが難しいものが多かったが、将来的にはこれらの内容が理解できるように勉強していきたいと思う。
今回の話は今までで一番自分の将来に直結するような内容だったと思いました。これからの勉強で意識していく課題ができたのでこれからは役立てていきたいです。
実際に企業で研究されている方の講演を聞いてより現実的な話を聞いて、創薬研究についての話をうかがえたことが興味深いと思いました。
実際に企業で働く人の声が聞いて良かった。ありがとうございました。
実際に薬を創る過程を詳しく、また例を示しながら聞くことができ、良かった。メモを取るよりもしっかり話を聞くことによって、たくさんのことを知れたと思う。今後は創薬についても少し興味を持ちたい。
実際に現場で働いている人の話を聞けるというのは、自分の進路を考えるうえで非常に大事であり、貴重な経験として判断材料になりうるため必要であると思う。
実際の薬が作られる過程が分かりやすく説明されて聞きやすかった。
実際の薬の開発を例にどのように新薬が開発されているかよく知れてよかった。中外製薬の方の講演で基本的なことから説明してくださって、分かりやすかった。要点もまとめてあって分かりやすかった。
実際の現場で働いている方の話が聴けて、貴重な経験になりました。
自分が今習っているようなこともちらほら出てきて、今学んでいることは確かに将来につながっていくのだと実感した。結果にすぐに満足せず、よりキナーゼ選択性の高い構造を探そうとさらに実験を続けたという話を聞いて、自分にはそれができるだろうかと考えさせられた。
将来、研究職につこうか、薬剤師として働こうか迷っているのですが、今日、研究職とはどのようなものなのか知ることができて良かったです。
製薬について詳しく知れた。まだ、実際はどの進路に進むか迷っているのですが、自分に合っているかどうか、とか雰囲気があったので、参考になった。
専門家の方から詳しい話を聞くことができ、貴重な体験となった。
創薬に関する内容を2つの会社の2人の方から聞くことができ、とても貴重な体験ができたと思った。内容が難しく理解できないことが多かったが、これを知るようになってわくわくしたいと思った。
創薬の大まかな流れはもう何度も色々な所で聞いたので大丈夫です。元々研究職志望だったため、とても良い機会になった。
創薬の講義を受けるたびに創薬に対して興味が深まっていると感じた。また、英語の勉強もしようと思った。
大学でしか聞けないような内容で興味深かったです。
大手の企業の方や最新の研究を行っている方から直接お話を聞く機会が持てとても良かった。そのような方が大学時代どのような経験をしたのかについてもお話を聞きたいと思った。
武田製薬のインターンシップ前後のアンケートについての話で、「堅くて暗い」という創薬企業のイメージが「明るくて和やか」に変わったというエピソードがあったが、私も今回の講義でそれに近い心境変化があった。具体的な研究内容の説明を聞き、創薬という仕事の奥の深さや魅力についてより現実味を持って知ることができた。ありがとうございました。

知識があまりない1年生にも分かりやすく説明していただいたので興味を持って聞くことができた。
中外製薬の佃先生のお話で、肺がん患者の10%しかいないALK異常型の人のための薬を開発することは驚きでした。（企業の営利活動を考えると、費用対利益が少ないと思ったため）
ちょうどよい講演の長さだった。また分かりやすい説明やスライドのおかげで理解しやすかった。
どのような試行錯誤を行い、薬ができたかを具体的に話を聞けてとても面白かった。
内容を理解するために、まず基礎的な知識をもっとつける必要があると感じた。いろいろな分野を統合したものなので、欠けるとこなく学んでいきたい。
何度も書いていますが、先生方と先輩方の質疑応答が本当に凄いと感じました。私たちが持った疑問とは全くタイプが違ってもっともっと構造式を読み取れる知識が欲しいと思いました。佃先生のALKについてのお話でも構造が変化することで化合物の安定性に変化が起こるという説明ももっと知識があればもっと面白く話を聞くことができるのと思いました。自分の今後の課題というか、頑張りたいことがみつかって良かったです。
はじめ武田さんと中外さんの話だと聞いて、武田さんの方が興味深い話をしてくれるかなと思ったが、中外さんの話の方が興味深かった。
非常に興味深い話が聴けて良かったです。創薬について具体的な事例を踏まえた説明を聞いたのが、特に良かったです。
2人目の先生の講演はおもしろかった。
普段、生物系の視点からしか創薬について考えてないのですが、今回の講演会では有機化学の視点での創薬を凄く分かりやすく説明していただき、良く理解できたと思います。
普段から耳にすることがない企業の中身を聞くことができて良かった。
不眠症の治療薬について昔のものとの違いが分かった。
他大学の先生方の講演会もためになると思うのですが、やはり実際企業ですすめられている創薬のお話は化合物を見つけてから製品化までの流れが分かるので、そのような講演の機会がもっとあれば嬉しいなと思います。
ホルモンがガンに関与しているということ。ホルモンを薬で破壊してしまうと副作用（重い）が必ず生じると思う。破壊されたホルモンの代わりになるようなものを作れないかと思った。
三毛猫の雄が生まれる確率やアマチュアゴルファーがホールインワンする確率を例として出していたのはよくわからなかったが、おもしろいと思った。中外製薬がタミフルを作っていたことは知らなかった。
もともと創薬には興味を持っていたが、具体的なアプローチ方法はあまり知らなかった。今回、実際の例を見たことで想像しやすくなり、さらに詳しく調べたくなった。
薬剤師になりたいくて薬学部に入りましたが、研究職もおもしろそうだと思います。
ロゼレムなど、具体的な構造を示しながら、説明して下さったので、もっと理解できるようにと薬学の勉強に対するモチベーションが上がりました。
わかりやすくてよかった。
私個人的には高校で物理選択で生物の知識があまりないが、それでも理解できる説明でとても分かりやすかった。「研究」「創薬」の具体的な内容が分かったことで、3年後期から始まる研究室に対する興味ややる気が湧いた。
私は将来薬剤師になり、病院か薬局で勤務することを考えているが、2年になってからの実験でそこに魅力を見いだせるなら創薬も視野に入れようかなと思いました。
創薬は有機化合物を合成するというイメージが強かったが、創薬のプロセスを聞いて、受容体に関してもしっかりと検討するという点で、大きな可能性を持っている仕事であり、とてもワクワクするものだと思います。
興味深い講義ではあったが、2時間ただ話を聞いているだけでは集中力が持たない。
専門的な話が分かる4年生とまだわからない1年生と一緒に講演を聞くのは無理があると感じた。難しい言葉が飛び交う中で、私たちが何だか場違いなところにいるような気がして居心地が悪かった。
もっと専門的な知識を得てから聞いた方がより多くのことが得られたと思う。一年生のうちから聞くのに適している講演とはあまり思わない。

講師の先生方からの感想

武田薬品工業株式会社 野村 泉 先生

学生さんが企業における創薬の話聞く機会は少ないと思いますので、このような企画を上手く活用していただければと思います。だからこそ、話をする我々の方としましても学生さんのためになるような話をしたいと思います。講演会で何か一つでも持ち帰ってもらえれば、考えるきっかけになってもらえればと思い、内容を考えました。今回は原則として学部1年生が対象ということでしたので内容を基礎的なものにしましたが、それでも構成を考えるのが難しかったというのが正直なところです。なので、学部1年生のこの時期に聞く内容としてはまだまだ難しかった面もあったかと思います。ある程度、大学の講義で基本的なことを理解した後で聞くと違った解釈もできたのではないかと思います。大学の方針（4年制と6年制のカリキュラムの違いなど）によって話のポイントを変えることも可能だと思いますので、大学側から「こういう内容にポイントをおいて欲しい」という希望（ニーズ）を予め伝えていただけるとよいのかもしれない。

中外製薬株式会社 佃 拓夫 先生

初めての学部4年生を対象にした講義だったので、出来るだけ簡単に創薬、抗がん剤の基礎を理解してもらえるような資料の作成を試みた。アンケートの結果からある程度の理解はしてもらえたようでうれしく感じます。一方で、我々のキナーゼの研究に関しては、やはり難しい点もあったようで、次回同じような機会がある時には更なる工夫が必要であることを感じました。講義後のQ&Aセッションでは多くの質問をいただき、また大学生、大学院生の生の声を聴くことができ非常に充実した楽しい時間を過ごすことが出来ました。

第31回

若手化学者のための化学道場

平成27年8月27日(木)–28日(金)

会場：淡路夢舞台国際会議場

第三十一回

若手化学者のための

化学道場

2015
8/27 (木) ▶ 28 (金)

- 阿波人形浄瑠璃 -

特別指南講演:

福山 透 (名大院創薬)

師範講演:

- 太田 英俊 (愛媛大院理工)
- 塩田 隆之 (住友化学)
- 鈴木 孝禎 (京都府医大医)
- 田中 秀則 (高知大総合)
- 中尾 佳亮 (京大院工)
- 羽村 季之 (関西学院大理工)
- 早川 一郎 (岡山大院自然)
- 張 功幸 (徳島文理大薬)
- 武藤 毅 (アスピオファーマ)

淡路夢舞台国際会議場
ウェスティンホテル淡路
(兵庫県淡路市)

申込〆切: 7月31日

参加費 (宿泊、朝夕食、懇親会費込)

- 学生 …… 13,000円
- 一般 …… 20,000円

詳細はHPをご参照ください。

主催: 有機合成化学協会
共催: 有機合成化学協会中国四国支部

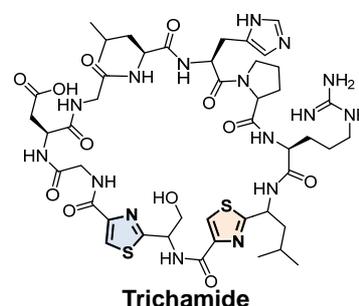
【連絡先】
第31回若手化学者のための化学道場 運営委員会
徳島大学大学院医歯薬学研究部 有機合成薬学分野
難波 康祐 (tel: 088-633-7293) または中山 淳 (tel: 088-633-9538)
email: dojo2015@tokushima-u.ac.jp



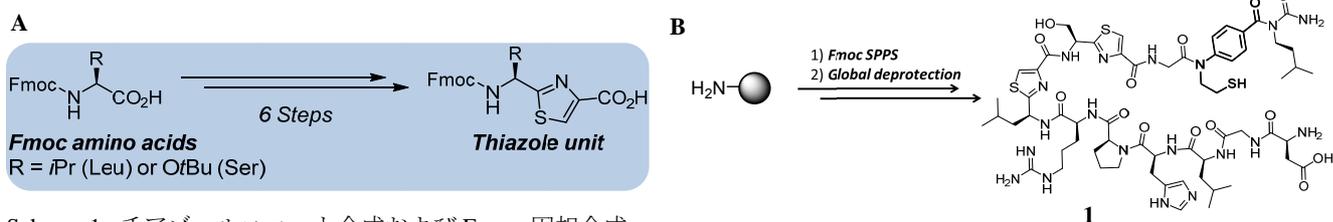
チアゾール含有環状ペプチド Trichamide の合成研究

徳島大院薬 ○寺中孝久 (D1)、粟飯原圭佑 (D2)、重永章、猪熊翼、大高章

Trichamide は *Trichodesmium erythraeum* から単離抽出された 2 つのチアゾールユニットを含む環状ペプチドである^[1]。海洋生物が産生する環状ペプチドは、生体内で比較的安定かつ多様な生物活性を示すため新たな創薬シーズとして近年注目されている。そこで我々は、未だ機能未解明の Trichamide の全合成およびその誘導體合成に挑戦した。

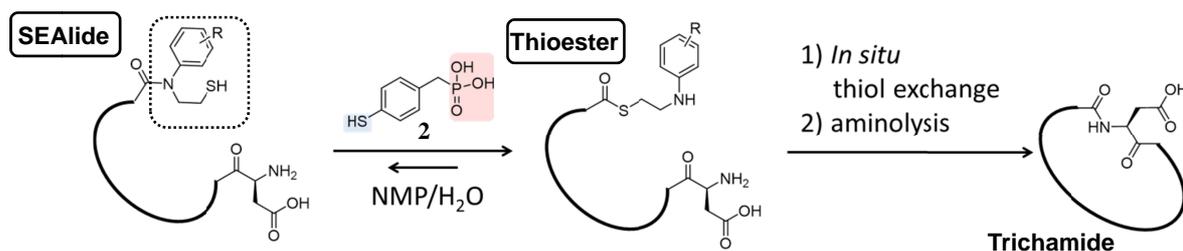


Fmoc アミノ酸を出発原料とし、Hantzsch法を用いて各チアゾールユニットの合成を行った(Scheme 1-A)。その後、Fmoc固相合成法によりアミノ酸とチアゾールユニットを順次縮合し、ペプチド**1**を得た(Scheme 1-B)。



Scheme 1. チアゾールユニット合成および Fmoc 固相合成

ペプチド**1**の環化には、これまでに当研究室で開発した *N*-sulfanylethylanilide (SEAlide) ペプチド^[2,3]を用いた。SEAlideはリン酸塩非存在下では安定なアニリド型で存在するのに対し、リン酸塩存在下においてチオエステルとして機能する特性を持つ。チオール触媒**2**を用いた分子内環化反応を検討し所望の Trichamide の合成に成功した (Scheme 2)。



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

本発表ではチアゾールユニット合成の検討に加えて、SEAlideとアスパラギン酸の分子内環化反応の結果を報告する。

【参考文献】

- [1] S, Sudek.; M. G, Haygood.; D. T. A, Youssef.; and E. W, Schmidt. *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, *72*, 4382-4387.
[2] K, Sato.; A, Shigenaga.; K, Tsuji.; S, Tsuda.; Y, Sumikawa.; K, Sakamoto.; and A, Otaka. *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1840-1844.
[3] K, Sato.; A, Shigenaga.; K, Kitakaze.; K, Sakamoto.; D, Tsuji.; K, Itoh.; and A, Otaka. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7855-7859.

タンパク質自己編集システムを範としたアミド結合切断反応の開発

徳島大院薬 ○小宮千明 (M2)、粟飯原圭佑 (D2)、猪熊翼、重永章、大高章

【背景】ペプチドやタンパク質の機能解明研究には、その活性を時間的・空間的に制御するための方法論の開発が重要である。なかでも外部刺激によるアミド結合切断反応の制御は、ペプチドやタンパク質機能の時空間的制御系の構築に繋がることから、近年注目を集めている。そこで本研究では、タンパク質自己編集システムにおけるアミド結合切断反応¹⁾に着目し、これを範とした刺激応答性アミド結合切断デバイスの開発を目指した。

【方法】設計した刺激応答性アミド結合切断デバイスであるアスパラギン誘導体の概略を以下に示す。アミド結合切断のため、アスパラギンβ位に2つのメチル基を、側鎖アミド上に保護アミンユニットを導入することとした (Figure)。本アミノ酸含有ペプチドに紫外線照射などの外部刺激を与えアミン上の保護基を除去すると、アミンが再生しアスパラギン側鎖アミドの求核性が向上する。これに geminal methyl 基による Thorpe-Ingold 効果が加わり、スクシンイミド形成によるアミド結合切断が促進される設計である。本アスパラギン誘導体は、アミン上の保護基を置換するのみで様々な刺激に応答可能となることから、高汎用性ペプチド結合切断デバイスとなりうることを期待される。

【結果】紫外線照射により脱保護可能な保護アミンユニットを有するアスパラギン誘導体 **1** の合成および

ペプチドへの導入に成功した。さらに、本アミノ酸を導入したペプチド **2** に対し紫外線を照射したところ、保護基の除去に続くペプチド結合切断反応が誘起されることを明らかにした。本発表ではこれから詳細について発表する。

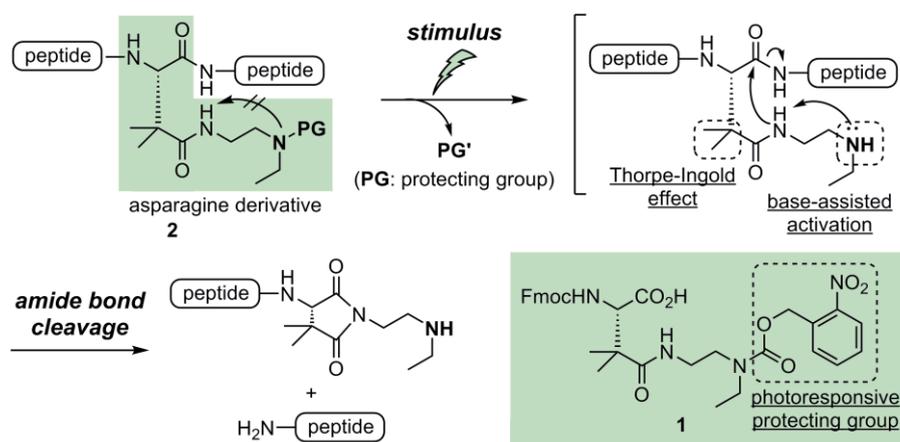


Figure. Design of Asn derivative to induce amide bond cleavage.

【参考文献】 1) Ding Y.; Xu M.Q.; Ghosh I.; Chen X.; Ferrandon S.; Lesage G.; Rao Z. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 39133.

標的タンパク質の効率的精製および選択的ラベル化を可能とする ケミカルツールの開発研究

¹徳島大院薬、²JST さきがけ ○森崎巧也¹ (M2)、傳田将也¹ (D3)、辻 大輔¹、山本純¹、折原賢祐¹、猪熊 翼¹、伊藤孝司¹、宍戸宏造¹、重永 章^{1,2}、大高 章¹

標的未知生物活性化合物を創薬展開する際、プロテオームからの標的タンパク質の精製が重要なステップとなる。現在最も汎用されるタンパク質精製法の一つに、アビジン-ビオチン相互作用を利用したアフィニティー精製法がある。本手法ではまず標的タンパク質にビオチンを選択的に導入した後、アビジンビーズを用いて精製する。しかし一般的にアビジン-ビオチン相互作用は極めて強いため、アビジンビーズからのビオチン化標的タンパク質の溶出効率は低く、また溶出条件を過酷にすると非特異的吸着由来タンパク質が混入するという問題がある。これらの問題を解決するため、標的タンパク質-ビオチン間に特定の条件下において切断可能なクリーバブルリンカーを導入する試みが行われてきた。

我々は過去に、タンパク質化学合成のための補助基として *N*-sulfanylethylanilide (SEAlide) ユニットの報告している。SEAlide ペプチドはリン酸塩非存在下では不活性型であるが、酸塩基触媒となるリン酸塩の添加によりチオエステル体へと活性化され、N 末端システイン含有ペプチドフラグメントと反応する (Figure 1)。

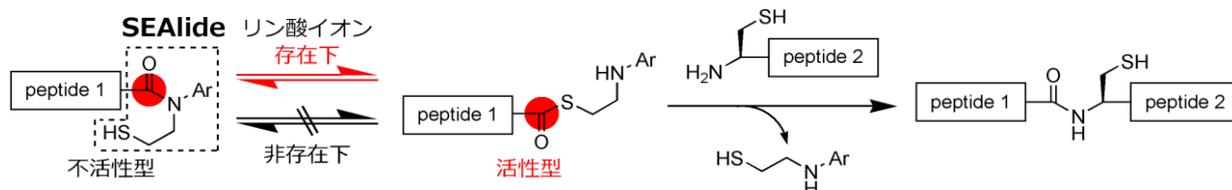


Figure 1. 酸塩基触媒応答型N→Sアシル基転移反応

我々は新規標的タンパク質探索ツールとして、任意の条件下で切断されると同時に、機能性ユニットを導入可能な「トレーサブルリンカー」を考案した。今回は SEAlide を導入したトレーサブルリンカーを開発した。本リンカーはアビジンビーズへ吸着させた後、リン酸塩およびN末端システイン含有ラベル化試薬を添加することで、標的タンパク質の効率的精製と選択的ラベル化を可能とする設計である (Figure 2)。

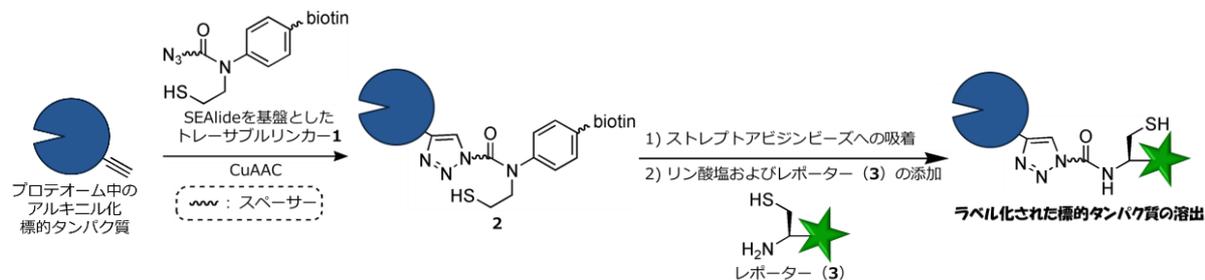


Figure 2. SEAlideを基盤としたトレーサブルリンカーを用いた標的タンパク質の精製および選択的ラベル化

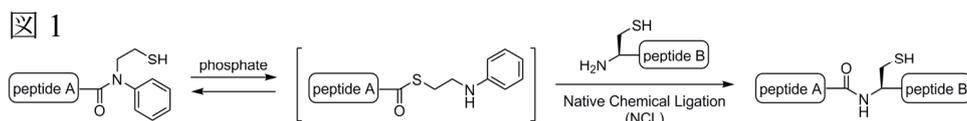
本発表では本リンカーのモデルタンパク質への導入およびアビジンビーズからのモデルタンパク質の効率的精製および選択的ラベル化について発表する。

光応答型チオエステル等価体を用いた多成分 One-pot NCL 法の開発

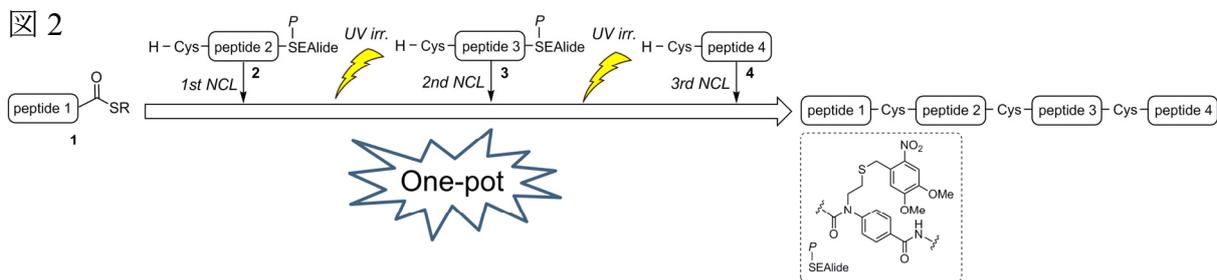
徳島大院薬 ○山岡浩輔 (B4)、粟飯原圭佑 (D2)、成瀬公人 (M1)、猪熊 翼、
重永 章、大高 章

現在、タンパク質の化学合成には、固相合成により伸長したペプチド鎖を Native Chemical Ligation (NCL) 法にて複数回縮合する手法が用いられている[1]。しかし、固相合成により合成可能な鎖長は最大 50 残基程度に限られているため、100 残基を超えるペプチドやタンパク質を合成する際、複数回の NCL が必要となる。また、ペプチドの HPLC 精製による回収率が悪いことから、各ステップでの HPLC 精製を必要としない単一反応容器での NCL によるタンパク質の化学合成法の開発が望まれている。

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



今回演者らは、SEAlide を用いた 4 成分 One-pot NCL 法を新たに考案した(図 2)。まず、SEAlide のチオール基に対して光照射により除去可能な保護基を導入した N 末端 Cys 含有 SEAlide ペプチドフラグメント (2) と C 末端チオエステルフラグメント (1) の 1st NCL を行う。続いて、光照射を行い保護基の除去を行った後、光応答性保護基を有する N 末端 Cys 含有 SEAlide ペプチドフラグメント (3) を加え 2nd NCL を行う。これを繰り返し、最後に N 末端 Cys フラグメント (4) と NCL を行うことで 4 成分 One-pot NCL を達成できるのではないかと考えた。本発表では、今回見出された手法の概要および結果について報告する。



[参考文献]

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

2015 年度 第一回若手研究者講話

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)



**“Weak Interactions as a
Powerful Strategy for
C–H Activation and
Asymmetric Organocatalysis”**

平成 27 年 4 月 10 日 (金)

講師 : Masayuki Wasa

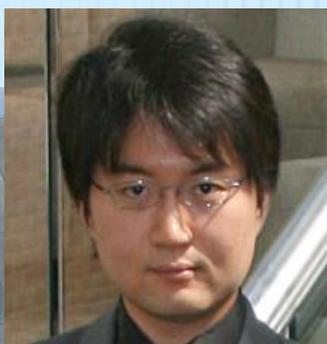
**Assistant Professor of
Chemistry Boston College (USA)**

創薬実践道場・若手研究者特別講演会のお知らせ
(2015年度 第一回若手研究者講話)

**“Weak Interactions as a Powerful Strategy for
C–H Activation and Asymmetric Organocatalysis”**

Assistant Professor of Chemistry
Boston College (USA)

Masayuki Wasa



日時: 2015年4月10日 (金)
16:00 ~ 17:00
場所: 薬学部第二講義室

「日本の若者は海外に行かなくなった」と嘆かれるようになった昨今において和佐雅幸博士は、高校時から渡米、MIT、スクリプス研究所、ハーバード大学と名立たる研究機関で研鑽を積まれました。

今春、アメリカのボストンカレッジ化学科で独立されるに伴い、一時帰国で徳島大学を訪問してください。C–H activationと有機触媒による不斉反応、そして留学生活とアメリカでの就職活動についても講演していただけるということです。

皆様の御参加をお待ちしております。

連絡先・お問い合わせ

徳島大学医歯薬学研究部 有機合成薬学分野 中山 淳
tell: 088-633-9538
Email: anakaya@tokushima-u.ac.jp

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)

加齢にともなうアスパラギン酸の異性化と立体配座
: 水晶体αA クリスタリン
ペプチドの
高分解能 $^1\text{H-NMR}$ 研究

平成 27 年 6 月 25 日 (木)

講師：岡村 恵美子 先生

姫路獨協大学薬学部

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)

講師：岡村 恵美子 先生

姫路獨協大学薬学部

生物物理化学研究室 教授

演題：「加齢にともなうアスパラギン酸の異性化と立体配座：水晶体 α A クリスタリンペプチドの高分解能 $^1\text{H-NMR}$ 研究」

日時：平成27年6月25日(木)

14:30~16:00

場所：薬学部3階 第2講義室

水晶体タンパク質 α A クリスタリン中で、加齢とともにアスパラギン酸 (Asp) が異性化し、白内障やタンパク質の異常凝集を引き起こす可能性が示唆されている。本講演では、演者らが高分解能 $^1\text{H-NMR}$ を用いて明らかにした Asp 側鎖の立体配座分布、及び Asp の異性化に側鎖の立体配座が関与するメカニズムについて考察する。

*本講演会は創薬研究実践特論及び医薬品高分子科学を兼ねます

連絡先・問い合わせ】 製剤分子設計学分野 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)

薬学部を卒業して

平成 27 年 12 月 24 日 (木)

講師：玉村啓和 先生 (東京医科歯科大学)

林 良雄 先生 (東京薬科大学)

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

日時 平成27年12月24日(木) 11:00 ~ 15:00

場所 第一講義室



11:00~12:00

玉村啓和 教授(東京医科歯科大学)

"人生"は山あり谷あり、"生きた化石"は海の贈りもの

- 偶然の発見は、自ら産み出します -

研究生活では、たまたま「海の贈りもの」のようにいいものが見つかるかもしれませんが、自ら偶然の発見を産み出すためには、日々の努力が大切です。芝刈りが上手になるのも年月が必要なように、人生の鍵を見つけるにも博士卒業までの8年が勝負です。「芝刈り3年、カギ8年」.....

13:00~14:00

林 良雄 教授(東京薬科大学)

流れる水は決して腐らない、進め！ 踊れ！ 荒波越えて

- 強くなりたい人への処方箋 -

自分の人生を有意義なものにするには、今から10年間の「生き方」が鍵になります。えっ！ 何をすればいいかって？ じゃあ、気になる方もいらっしやと思いますので、ちょっとだけご紹介しましょう！

14:00~15:00

野水基義 教授(東京薬科大学)

人生は旅です、発想の転換、そして笑いです

人生は考えるものです。旅に出て発想の転換を図りましょう。オリジナルの考えが、自分の道をつくりまします。何事にも笑いを、そして、「smile, cheerful, and friendly」です。

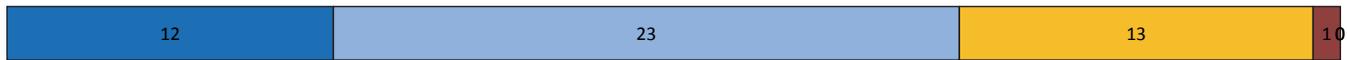
*本講演会は、基礎有機化学2を兼ねています。

連絡先 機能分子合成薬学分野 大高 章

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 49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	<p>講師の方々は初めから大学に勤めていたわけではなく、様々な職業を経て今の仕事をされているのだという事をとても興味深く思いました。薬学部を出れば幅広い職業につけるのだと知り、私はどのような仕事がしたいかと考えるきっかけになりました。今まで薬剤師になりたいと思っていましたが、創薬の道も楽しそうだと思いました。</p>
ふつう	<p>まだ将来についてはあまり考えていなかったが、研究室配属や就職など、これからの選択がとても大切だと思った。人生はこれからだと思った。まだ大きな壁にぶつかったことがないので、これからある色々な困難に負けないように強くなる必要があると思った。</p> <p>同じ薬学の友達は一生涯の宝であるので、しっかりと友好関係を築いておくことは大切だという話はとても納得でき、関係を築いていきたいと思いました。</p> <p>先生方の誰もがいろんな道を通り、今の位置を確立されていて、色々迷いながらも進めばいいのだなと感じた。しかし迷うような状況になっても、自分の意思をしっかりと持つことが大切なことなのだと感じたので、自分から色々調べたりしながら考えていきたい。</p>
わかりやすい	<p>研究を楽しむことの重要性。研究では独創的なアイデアや実験中の偶然などによって成功したというエピソードをよく聞いたことがあるが、そういったものも、研究者間のコミュニケーションが行われていたり、雰囲気の良い研究室でよく起こることなのかなと思った。</p> <p>最初の講演をしてくださった方の話がとても興味深かったです。話の構築が良く練られていて聞きやすかったというのがありますが、なにより言葉の一つ一つが胸に刺さってくる感じがして、聞いていてとても勉強になりました。中でも「人のせいにすると人のせいにしてしまうため、後ろ向きの性格になる」という話に感心しました。確かに人のせいにすると悪いことや不満ばかり考えてしまうため、人のせいにするのはよしておこうなど、様々なことを学びました。</p> <p>興味深かった内容としては、玉村先生の話で、カプトガニが何億年も姿を変えずに生きていることからヒントを得て新しい抗菌・抗ウイルスペプチドを発見したり、エイズウイルスからエイズに対するタンパク質抑制物質を見つけたときを発想の転換の勝利だとすごく驚きました。</p> <p>私は明確な将来のビジョンを特に持っていない。適当に勉強して、適当に友達と遊んで、適当に美味しいものを食べて、適当に毎日楽しいなと思って生きている。それでいいと思っていた。が、それではいけないと今回の講演を聴いて思った。講師の先生方は、本当に自分の好きなことを見つけて、それを仕事にしている。私もそうなりたいな、と思わされた。上手く言葉にできないが、とにかく、このままではいけないと強く感じた。もっと毎日を丁寧に、一生懸命に生きようと思う。</p> <p>野水先生のお話で出てきた「有能な働き者」から「無能な怠け者」までの分類のお話は、無能な働き者の自覚がある自分にとって、耳痛く肝冷える内容でした。</p>
とてもわかりやすい	<p>教授全員が人生をテーマにしている、笑うことが大切だと共通しておっしゃっていた。コミュニケーションなど薬学人、創薬人に必要であると改めて思った。</p> <p>林先生の「苦労はお金を払ってでもするべし。」という言葉。リストラにあたりしても後ろ向きに海底から富士山に登るような気持ちで小さな努力を重ねることが大切なのだと心に響いた。また、発想の転換によって物事が全く違うように見えて、全然関係のなさそうなものから新しい発見が生まれるのはとても面白いと感じた。</p> <p>野水先生のお話しがとても面白く、アメリカ・カナダ・日本という三カ国の国家公務員を務められたという経験にはとても驚きました。また私たち一浪生でも理解できるような話題を選んでくださったお心遣いにはありがたかったです。</p>

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 □ 役立った ■ ふつう ■ 役立たない ■ 全く役立たない □ 無回答

③の評価 (コメント)

ふつう	<p>研究の方に進んでも、免許があれば保険になるとおっしゃっていたが、昔とは違って四年制と六年制に分かれていて、研究の方に進むには、四年制の方がいいと思うので、免許は難しいと思う点。</p> <p>私個人の意見としては、4年制への進学を希望していたのですが、どの先生も「いざとなれば薬剤師をやればいい」とおっしゃっていたことからやはり6年制への進学の方がいいのかと迷いました。リストラの話などもとても生々しく、今一度自分の進路を見つめなおす機会となりました。</p>
役立った	<p>薬学部に入學して、将来は薬剤師となることを主に考えてきていました。大学院への進学の懸念材料となる進学費や結婚の話なども聞くことができよかったです。また、薬学部を卒業すると薬剤師免許もあり、就職の幅が広いということも知ることができました。講演の中で、薬学部の生徒はゆとりがある、と先生方がおっしゃっていましたが、実際に薬学部を卒業した先生方がおっしゃるのだからそうなんだろうな、と思いました。今日聞いたような話は薬学部を卒業してさまざまな経験を経た先生方が語ってくれたものなので、普段 学校でお会いする先輩方とは違った視点からのことも多かったと思うので、役に立ったと感じる。</p> <p>今回の講義で一番影響を受けたのは、講師の方々は研究に携わることが本当に楽しいのだと感じた点である。私は将来、薬剤師として臨床に携わることを目指しているが、どんな方面から薬に関わるにせよ、私自身が明るく楽しく働きたいと思うようになった。薬剤師になっても研究には携わっていきたくて考えているので、二年後の研究室配属への意識がより高まった。林先生もおっしゃられていたように、毎日少しずつでもよいので、自分の将来を考える癖をつけていきたい。将来の進路を考える上で、自分の意識を変える良い機会だった。</p> <p>研究を楽しむことが大事だときいて、これから研究室を見学する際にそういうことも意識していこうと思いました。また、将来うまくいなくても、前を向いて必死に生きればなんとかなるんだと先生方の話をきいて思いました。</p> <p>今日講演をなさったどの先生方も、様々な経験を経ていらっしゃるって、海外で活動することは今まで視野に入れてなかったのですが、考えるきっかけになったと思います。</p> <p>一生自分の人生を踊り続けられるようになりたい。</p> <p>私は創薬には興味はないが、どの講師の方もどのような道に進むとしても心掛けるべき大切なことを教えていただいた。また、どこか一地域や一つの物事だけに閉じこもってはいはだめで、視野を広げてもっと多くのことにチャレンジしていくことが将来の為になるのだと思った。</p> <p>諦めるな、前へ進めという点。</p>
とても役立つ	<p>私の将来の夢は薬剤師になることである。しかし、今回御三方の講義を受け、研究職も自分のしたいこととことごとく没頭でき、自らの生活を豊かにすることが出来るのだと感じた。また、先生方がおっしゃっていたように、薬学部卒業後の進路は、多岐にわたることがわかったので、現在抱えている将来に対する漠然とした不安が軽くなった。</p> <p>3人の先生方はいろいろな職業を経験されていたため、薬学部を卒業するということはその先にたくさんの進む選択肢があるということを改めて感じた。研究の道にも、製薬会社という道だけでなく、カルピスやビール会社という選択肢まであるのかと驚いた。海外に留学され、様々な人と出会ったという話を聞いて、私もそのような広い世界を見てみたいと思った。</p> <p>3人の先生それぞれに共通しているのは、海外や国内などで様々な経験をしていてそれが現在に大きく影響していると思った。私も、研究者になりたいのでチャンスがあったときはいつでも飛びつくつもりで多くのことにチャレンジしたいと感じた。</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>これから、研究の分野を目指したいと思っている学生にとってはとても有意義な講演会だった。まだ、研究室や研究分野と言われても不明瞭である今の状態で、専門的なことを言われても全てを理解できるわけではないが、少し間延びしてきた今のタイミングでこの講演会を聞いたことはモチベーションアップにつながった。この話を聞いたうえで、冬期休暇に入れるので有意義に過ごすことができそうだと感じた。</p>
<p>今回、3人の先生方に来ていただいてお話を聞くことができたのはとても良い機会だったと思う。教授の方の講演会と聞くと難しいイメージがあったが、予想に反して、学生時代や研究室、就職してからの活動や自分の研究などたくさんのおもしろく話していただいたので、たまに笑いが出る部分もあり、楽しく聞くことができた。単におもしろいというだけではなく、これから自分の進路を考えたり学生生活を送るうえで参考になるお話だったのでこのような機会を今後もぜひ設けてほしいと思う。</p>
<p>一年生にもわかりやすい内容の講演だったのでよかった。</p>
<p>講演会の最後にお話しされたように、大学の同期や同じ研究室の仲間は一生ものなんだなと強く感じました。この出会いを大切にしていって残りの大学生生活を笑顔で過ごしたいです。</p>
<p>今回の講義も自分の将来を考える上で、とても参考になるような講義だったと思う。3人の先生方は、薬学の知識をそれほど持っていない私たち1年生に対して、分かりやすくお話ししてくださるだけでなく、面白おかしくお話ししてくださったので、本当に楽しかった。機会があれば先生方のお話を聞きたい。そして、今回学んだことをこれからの将来に生かしていきたい。</p>
<p>発表の内容自体もそうですが、話がとても面白く聞き入りました。それにほんやりとしていた将来の進路が見えてきてとてもいい経験が出来ました。今後もこのような機会があったら是非参加したいです。</p>
<p>薬剤師免許を持っていることはすごく強いことなんだなと思いました。今日の話聞いてやる気と元気が出ました。</p>
<p>薬学部に入学してよかったです。臨床現場以外にも活躍の場があって、研究をして科学の発展に寄与できるのはすばらしいことだと改めて思いました。また、何事もそうだと思いますが、人よりも3倍ぐらい努力しないと、ふつうでないすごいことは、たとえ偶然の運の良さがあってもできないと思います。私も努力できて結果の出せる大人になることを目指して大学生生活を送りたいです。</p>
<p>玉村先生の発表は一見そっけない印象を与えながら、笑いを取っていたのが興味深い点でした。</p>
<p>各実験の話はまだ難しく、なかなかわからないことが多かったのですが、他の、実験室のお話や、過ごしてきた日々についてのお話は、大変得るものが多く、大変良い時間だったと思う。</p>
<p>私は将来どういった研究室に行きたいか、薬剤師になるのか研究に進むのか正直今でも悩んでいます。今回の講演を聞いて薬剤師がすべてではないということを感じ、創薬や製薬の研究の重要性や楽しさについて少しわかった気がします。6年制に進みたいという人が多い中で、周りに流されず本当に自分がしたいことは何なのか、自分にはどのようなことが向いているのか、これからの大学生活において自分なりに見つけていきたいと思えます。3人もの偉大な先生の話の聞けるという、貴重な経験をさせていただきありがとうございました。</p>
<p>3人の先生がユーモアを交えてわかりやすくお話ししてくださったので、楽しく聞くことができた。全体を通して笑うことを重要な課題に挙げていることが印象的だった。研究室でのつながりがこんなに強いものだとは知らなかったので研究室選びを慎重にしたいと思った。また今の薬学部のメンバーを大切にしていきたいと思った。</p>
<p>③に回答したとおり、今回の講演は自分の将来について真面目に考える必要性を再確認するための良い機会となった。自分の好きなことを仕事にする、というのは難しいことなのかもしれないが、私はまだまだそれを実現させる可能性を持っている。実際、私はまだ大学1年生だ。いつも「明日から本気出す」などとぼざいて色々なことから目を背けていたが、本当に、本当に、今この瞬間から本気を出そうと思う。まずは、自分は何が好きで、何に夢中になれるのかを真剣に考えたい。後悔しない人生を送れるよう、「腐ることの無い流れる水」になりたい。</p>
<p>進路の選択肢が広がったので非常に良かった。</p>
<p>時間設定など、一時間で区切って講義する人が変わったので、飽きることなく聞くことができた。</p>
<p>今回の講演は、自分の将来を考えるうえで参考になりました。そして、研究にも少し興味がわきました。どのような発想で薬の開発をすすめたのかももう少しほかにも話を聞いてみたいと思いました。</p>
<p>講演会ときいて、研究のお話かと思っていたんですが、先生方の今までについての内容が多く、笑ったりしながら楽しく聞くことができました。来ていただいてありがとうございました。</p>
<p>今回の話を聞いて、大変だろうけど自分のやりたいことをやり抜けば成果の得られる「研究」も面白そうな世界であると感じた。今後の進路を決めるうえで参考にしたいと思った。</p>
<p>今回は研究内容などの話ではなく、大学卒業後の話が主で聞いて面白かった。また、一人1時間ほどの話だったので途中で疲れたり飽きたりすることもなかった。</p>
<p>薬学部を卒業された方のその後についてお話を伺う機会はなかなかないので、とても貴重な機会だった。研究内容は理解できない部分が多かったが、講師の方々の半生に基づく言葉はいずれも説得力があり、考え方や心構えを変えるきっかけとなった。今回の講演で得たものを自分の人生に還元できるよう、今後の大学生活を送っていきたい。また、こうした機会があれば是非参加したい。</p>
<p>専門的な授業ではなく、薬学部出身の教授のお話を聞ける、このような機会はなかなか無いので、とても貴重な経験になった。先生方のお話がとてもおもしろくてあっという間の講演会だった。今回聞いたお話を胸に、これからの学習に励みたいと思う。</p>
<p>三人の先生のプライベートな写真や若いころの写真が見れてよかった。</p>
<p>薬学部を卒業された先生方の貴重な話が聞いて良い機会だったと思います。どの先生の話にも多くの苦労があって、やっぱり人生は簡単じゃないと感じました。それに、それぞれの先生の研究の話も聞いているんな研究内容があって興味を惹かれましたし、自分の見解を広くすることができたと思います。</p>
<p>個人的には今回の話は将来のことを考えるうえで貴重な経験を聞くことができたいい機会だと思います。今後もこういった機会があるとうれしいです。</p>

<p>普段の授業ではあまり聞けないお話を聞くことができ、自分の考えの幅が広がったように思えます。</p>
<p>毎日明るく生きていきたいです。</p>
<p>今後薬学の専門的な勉強を進めていく中で自分がどのようなことに強く興味を持つかはまだ分からないが、先入観に任せて視野を狭めてしまうのではなく広い視野を持って考えていきたいと思った。また、自分がどのような道に進むことになっても物事を悪くばかりとらえることなく笑顔を大切にしていきたいと思う。</p>
<p>難しい内容もちろんですが、冗談を交えながらだったので講演を聞くのがとても楽しかったです。自分から行動する大切さを学ぶことができ、講演会に来てよかったなと思いました。</p>
<p>今回の講演では、成功することばかりが良いことではなく、挫折した時にどう行動するかが大切だということ学びました。どの先生方も決してあきらめず、どの状況下でも人生を楽しんでいることに感動しました。そのような生き方をしてこられたのは厚い友情があってこそだと思います。笑顔を大切に、努力を怠らないことで信頼できる仲間を得て、人生を謳歌できればいいなと感じました。</p>
<p>ここまで素晴らしい経歴の方々のお話を聞く機会は何度あってもいいと思うので今回の講義は非常にためになりました。ありがとうございます。</p>
<p>自分の将来がまだまだ見えないままだ勉強する毎日を過ごして、たまにつらくなっていますが、今日の講演会を聞いて今はこれでもいいのかなと思いました。これから生きていく中でいいことも悪いこともたくさん起きる中で、自分の生き方を模索していくことが大事なのだと思います。今回は有機化学の研究室の講師の方ばかりでしたが、その方面の話しに偏ることなく人生の経験談を踏まえて語ってくださったので、創業に興味がない私にも楽しく話を聞くことが出来ました。貴重なお話をありがとうございました。</p>
<p>今回の様々な経験を積んだ先生方の講演を今後自分の進路を考えていくうえで参考にできればと思う。</p>
<p>今回、三名の教授から勉強だけでなく人生そのものについても貴重なお話を聞くことができ、今後活かしていきたいと思えます。ありがとうございました。</p>
<p>最後の「笑顔を大切に、よいしょして、友好関係を築く」というメッセージはこれから薬学に携わる者として、深く胸に刻んでおきたいと思いました。</p>
<p>今後勉強をして、するどい直感を磨いていかないといけないなと感じた。</p>
<p>これからの考えるいい機会になってよかった。</p>
<p>様々な経験を聞くことができ卒業後の進路の幅が広がりもついろいろな事に挑戦してみたいと思った。そのために幅広い知識や英語が重要だと感じ自分の将来のためにも積極的に勉強しようと思った。</p>
<p>先生のおっしゃった通り、今までに出会うことのできた人との縁は貴重なもので、大切にすべきだと、これまでの経験からやっと理解することができています。先生のように、信頼できる友人を大切にしていこうと改めて思いました。</p>
<p>聞かせてもらったお話はおもしろく、興味を持てたので、聞きやすかった。様々な考えを聞くと、為になるので、また聞きたい。</p>
<p>薬学部卒業生には全員国家試験の資格を与えるべき。</p>
<p>今回の講演会の先生は皆様ユーモアにあふれていて、最初から最後までとても楽しく拝聴させていただきました。今後もこのような機会があれば幸いです。今回は素晴らしい講演会をありがとうございます。</p>
<p>徳島大学ではない大学の先生のお話が聞けるのは、とてもよい機会だと思う。研究内容の話は難しくよくわからなかったが、山あり谷ありの人生の話はすごく興味深かった。アメリカやカナダなど、外国でも活躍できるなんてすごいと思った。これから研究室に入ったり、仕事に就いたりした時、辛いこともたくさんあると思うが、楽しさを見出して笑って頑張っていきたいと思う。</p>
<p>三人の講師の方々の半生を聞くことができ、とても勉強になりました。私は将来のことについて明確な目標はありませんが、講師の方々のように様々な経験をしておきたいことを見つけ、やりたいことができる人になりたいと思いました。また、学部の友人は一生ものだからたくさん友人は作ったほうが良いとおっしゃっていましたが、私は限られた友人としか付き合っていないので、これからは交友関係を広げ、自分を変えていきたいと感じました。これからは学生の間でしか体験できないことをたくさんしていきたいです。</p>

(意見)

<p>話自体は大変面白い内容であったが、一回分の講義として扱うのはどうかと思う。</p>
<p>1年の私たちにこういった講演を聴くことのできる機会はあるが、年末は避けてほしいと思った。</p>
<p>薬剤師資格を持たずに研究職についていらっしゃる人のお話を聞いてみたいです。</p>
<p>仕方ないのかもしれないが、就職で苦労しなかった話など今では考えられない話が多々あって、そういった話を今の就職難の時代における現実的な視点でもっと聞きたいと感じた。</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)

ペプチド・蛋白質科学を 基盤とする創薬研究

平成 28 年 2 月 2 日 (火)

講師：藤井 信孝 先生

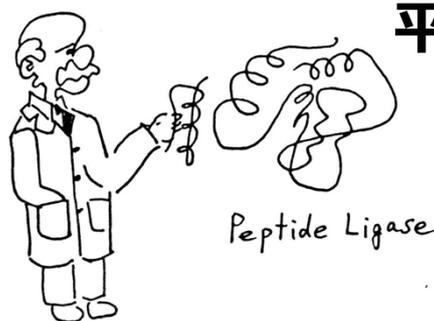
京都大学大学院薬学研究科特別教授

ペプチド・蛋白質科学を 基盤とする創薬研究

平成28年 2月2日(火)

16:00~17:30

場所：第一講義室



藤井信孝先生

特別講演会

ペプチド結合は、生体機能をつかさどる蛋白質やペプチドの主鎖骨格を形成する最も普遍的な共通構造であり、連続するアミノ酸間の結合としてだけでなく、その水素結合能により二次構造や高次構造の形成に関与している。

最近“中分子創薬”の一環としてペプチドを基盤とする創薬研究が注目を集めている。

本講義では、ペプチド・蛋白質化学、有機合成化学、金属触媒化学を基盤とする我々の創薬展開を中心に紹介する。



プロフィール

- 1989年 京都大学薬学部教授
- 1997年 京都大学大学院薬学研究科 教授
- 2008年 京都大学大学院薬学研究科長・薬学部長
- 2008年 京都大学 副学長・理事
- 2010年 京都大学大学院薬学研究科特別教授
- 2015年 日本薬学会賞受賞

* 能動学習 1 ポイントに相当します。

連絡先 機能分子合成薬学分野 大高 章

(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)

(多機能性人工エキソソーム(iTEX)医薬品化実践を通じた操薬人育成事業)

合同シンポジウム

**『低分子から生体高分子までを
標的とする触媒反応開発』**

平成 28 年 2 月 10 日 (水)

講師：金井 求 先生

(東京大学大学院薬学系研究科 教授)

平成27年度特別経費事業
(創薬人育成のための創薬実践道場教育構築事業)
(多機能性人工エクソソーム(iTEX)医薬品化実践を通じた操薬人育成事業)

合同シンポジウム

2016年 2月10日 水 13:00-17:05

徳島大学薬学部 第1講義室

第1部 研究発表会

13:00~13:05

開会挨拶

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

13:05~13:35

「多発性骨髄腫が分泌するエクソソームの機能と作用機構の解明」

幾尾 真理子 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 総合薬学研究推進学 特任助教)

13:35~14:05

「炭素-窒素結合の穏和な酸化反応を利用した非天然アミノ酸新規効率的合成法の開発」

猪熊 翼 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 総合薬学研究推進学 特任助教)

14:05~14:35

「リポソームを用いたがん治療ワクチン開発の試み」

清水 太郎 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 総合薬学研究推進学 特任助教)

14:35~15:00

休憩

第2部 特別講演会

15:00~16:00

「ハイブリッドエクソソームの設計と機能」

講師：秋吉 一成 先生 (京都大学大学院工学研究科 高分子化学専攻
生体機能高分子研究室 教授)

16:00~17:00

「低分子から生体高分子までを標的とする触媒反応開発」

講師：金井 求 先生 (東京大学大学院薬学系研究科 有機合成化学教室 教授)

17:00~17:05

閉会挨拶

石田 竜弘 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野 教授)



※兼：医薬品創製資源学特論（博士前期課程、南川担当分）

※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】生物有機化学分野 南川 典昭

TEL&FAX:088-633-7288 E-mail: minakawa@tokushima-u.ac.jp

平成 27 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

合同シンポジウム

要旨集

平成 28 年 2 月 10 日（水） 13:00～17:05

於 徳島大学薬学部 第 1 講義室

徳島大学薬学部

Program

第1部 研究発表会

- 13:00-13:05 開会挨拶
大高 章 学部長
(徳島大学大学院医歯薬学研究部 機能分子合成薬学分野 教授)
- 13:05-13:35 「多発性骨髄腫が分泌するエクソソームの機能と作用機構の解明」
幾尾 真理子
(徳島大学大学院医歯薬学研究部 総合薬学研究推進学 特任助教)
- 13:35-14:05 「炭素-窒素結合の穏和な酸化反応を利用した非天然アミノ酸新規効率的
合成法の開発」
猪熊 翼
(徳島大学大学院医歯薬学研究部 総合薬学研究推進学 特任助教)
- 14:05-14:35 「リポソームを用いたがん治療ワクチン開発の試み」
清水 太郎
(徳島大学大学院医歯薬学研究部 総合薬学研究推進学 特任助教)
- 14:35-15:00 Break

第2部 特別講演会

- 15:00-16:00 「ハイブリッドエクソソームの設計と機能」
講師：秋吉 一成 先生
(京都大学大学院工学研究科 高分子化学専攻 生体機能高分子研究室 教授)
- 16:00-17:00 「低分子から生体高分子までを標的とする触媒反応開発」
講師：金井 求 先生
(東京大学大学院薬学系研究科 有機合成化学教室 教授)
- 17:00-17:05 閉会挨拶
石田 竜弘
(徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野 教授)

多発性骨髄腫が分泌するエクソソームの機能と作用機構の解明

幾尾 真理子

徳島大学大学院医歯薬学研究部

多発性骨髄腫は難治性疾患であり骨病変等の様々な症状を示すが、その詳細な機構は不明である。がん等の細胞が分泌した小胞エクソソーム (exosome) は、周囲の細胞に取り込まれて周辺細胞の性質を制御する。しかし多発性骨髄腫や骨におけるエクソソームの寄与については殆ど不明であった。多発性骨髄腫による骨病変発症機構の解明を目的として、エクソソームに着目した解析を行ったところ、多発性骨髄腫が分泌するエクソソームが骨芽前駆細胞の分化を抑制することを見出し、またエクソソームの標的経路を同定した。以上の結果は多発性骨髄腫細胞がエクソソームの分泌を介して骨病変を惹起することを示唆する。

多発性骨髄腫において頻発する骨病変は、骨痛や骨折をもたらす Quality Of Life を著しく低下させるため、骨病変を克服する薬物の開発が強く望まれている。骨は骨形成と骨破壊のバランスで成り立っており、これを担うのが骨芽細胞と破骨細胞である。しかし多発性骨髄腫が骨芽細胞や破骨細胞の働きをどのように制御するのか、その全体像は不明である。近年注目を集める細胞間情報伝達機構の一つがエクソソームによる因子の運搬である。エクソソームは細胞から分泌される 40~100nm 程度の小胞で、様々なタンパク質、脂質、核酸などを含んでおり、別の細胞に取り込まれる (参考文献 1、*Blood*、2013)。しかし多発性骨髄腫や骨の形成におけるエクソソームの機能はほとんど不明であった。多発性骨髄腫における骨病変の発症にエクソソームが寄与するか検討したところ、多発性骨髄腫由来エクソソームの骨芽前駆細胞の分化抑制活性を見出した。また骨芽前駆細胞におけるエクソソームの標的経路を同定した。以上の結果は、多発性骨髄腫がエクソソームの分泌を介して骨破壊を促進することを示唆する。本経路を標的とした薬物の開発は、多発性骨髄腫における骨病変の治療につながるため重要である。またがん細胞によるエクソソームを介した周辺環境・細胞の制御や、特に骨の形成におけるエクソソームの機能は、最近研究が進んできた分野であり、本研究は他のがん研究・抗がん剤開発及び骨研究にも応用が期待できる。なお本研究は「国立大学法人徳島大学と大鵬薬品工業株式会社との基礎研究協定」に基づく『がん関連基礎研究』の支援を受けて行った。

【参考文献】

1. Ferrajoli A, Shanafelt TD, Ivan C, Shimizu M, Rabe KG, Nouraei N, **Ikuo M**, et al. *Blood*. 2013

炭素-窒素結合の穏和な酸化反応を利用した 非天然アミノ酸新規効率的合成法の開発

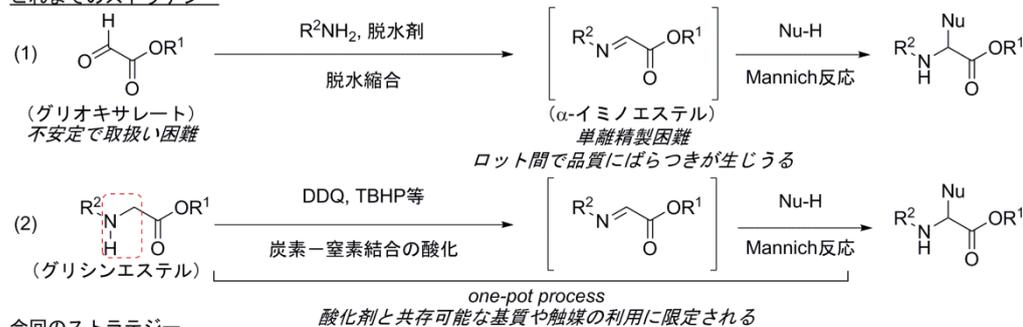
猪熊 翼

徳島大学大学院医歯薬学研究部

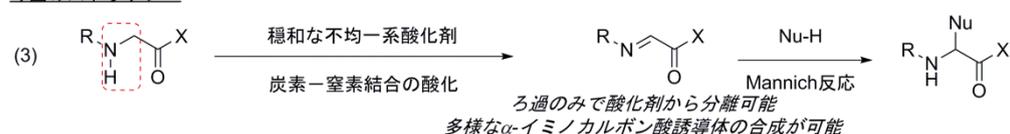
非天然アミノ酸は多くの生物活性物質に含まれる共通骨格であることからその合成法開発が盛んに行われている。本骨格構築法の一つとして α -イミノエステルの利用が挙げられる(図)¹。本法はイミンへの Mannich 反応に用いる求核剤を変更するのみで多様な非天然アミノ酸合成に展開可能な有用な合成プロセスであるが、① α -イミノエステル合成時に不安定なグリオキサレートが必要とすること、② α -イミノエステルは精製困難であり crude のまま次の反応に利用するためロット間で品質がばらつくことが問題点として挙げられる。近年グリシンエステルの炭素-窒素結合酸化により α -イミノエステルを調製し、そのまま Mannich 反応に付すことで目的物を得る試みが報告された²。しかし本法では酸化剤共存下で骨格構築を行うため Mannich 反応に利用できる基質や触媒が制限される。演者は炭素-窒素結合酸化の際に不均一系酸化剤を適用すれば目的のイミンを濾過のみで酸化剤から分離でき上記の問題を克服できると考えた。またその際に官能基許容性の高い穏和な酸化剤を利用することでこれまで合成例が無い α -イミノカルボン酸誘導体調製が可能となれば、非天然アミノ酸合成の新規プラットフォームとして活用できると期待し研究に着手した。

図. α -イミノエステルの合成と非天然アミノ酸骨格構築への展開

これまでのストラテジー



今回のストラテジー



検討の結果、穏和な不均一系酸化剤である二酸化マンガンが炭素-窒素結合の酸化において良好に機能し多様な α -イミノカルボン酸誘導体を容易に調製可能であることを見出した。本講演では上記の概念に基づいた非天然アミノ酸の新規合成法開発の経緯を述べる。

【参考文献】

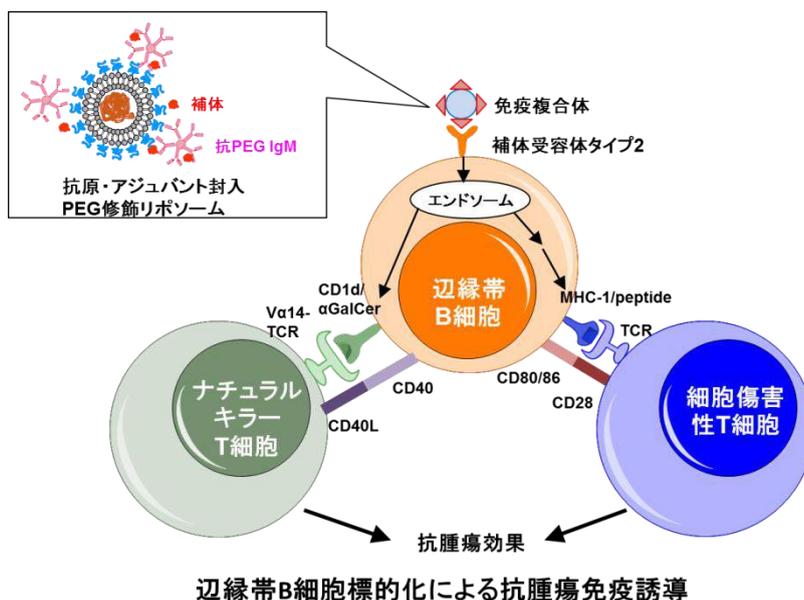
1. Taggi, A. N., Hafez, A. M., Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **36**: 10-19 (2003)
2. Zhang, G., Zhang, Y., Wang, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**: 10429-10432 (2011)

リポソームを用いたがん治療ワクチン開発の試み

清水 太郎

徳島大学大学院医歯薬学研究部

生体内にはがん細胞と正常細胞とを見分けてがん細胞を排除する抗腫瘍免疫機構が備わっている。がんワクチンは、がん細胞に発現する抗原を用いて免疫を行い、抗腫瘍免疫を誘導することを目的としている。がんワクチン効果を最大限に発揮させるためには、がん特異的な抗原分子の選定や、抗原に対する免疫反応を増強できるアジュバントの開発のみならず、これらを適切な免疫細胞に送達させるキャリアの開発が重要となってくる。キャリア開発においては、抗原提示細胞の代表格である樹状細胞を標的としたキャリアについて数多く研究されている。一方で近年、B細胞への抗原送達抗腫瘍免疫誘導に有用であることが報告されている。演者は、B細胞の中でも、抗原提示能やナチュラルキラーT細胞刺激分子の発現が高いことが報告されている脾臓辺縁帯B細胞に注目した。以前演者は、薬物キャリアとして汎用されているPEG修飾リポソームをある投与間隔で2回繰り返し投与することにより、2回目投与リポソームが辺縁帯B細胞に送達されることを見出した¹⁾。



そこで2回目投与PEG修飾リポソームに抗原とアジュバントを封入して免疫を行ったところ、抗原特異的細胞傷害性T細胞とナチュラルキラーT細胞の誘導が確認され、がん移植モデルマウスにおいてがんの治療効果が確認された。本講演では、脾臓辺縁帯標的性を持つPEG修飾リポソームを用いたがん治療ワクチン開発の試みについて紹介する。

【参考文献】

1. Shimizu T., Ishida T., Kiwada H., Immunobiology, **218**: 725-732 (2013)

ハイブリッドエクソソームの設計と機能

秋吉 一成

京都大学大学院工学研究科、JST ERATO

細胞は様々な小胞を分泌している。近年、これら細胞外ベシクル(extracellular vesicle)が生命の誕生、老化、疾患に深く関わっていることが明らかになってきた。2007年に細胞外ベシクルのひとつであるエクソソーム(exosome)が生体内シャトルとして、核酸(microRNA)を他の細胞に輸送しその機能制御を行っていることが見いだされ、生命が細胞間情報伝達手段として利用している新たな可能性が示された。これが端緒となり、その後あらゆる体液に細胞外ベシクルが存在し、免疫やがんなど様々な疾患との関係も示唆されるようになり、生物学や医学領域に大きなインパクトを与えている。それとともに、バイオマーカーとしての利用や治療応用に関する研究も進められるようになってきた。このような、生体物質輸送機能を持つエクソソームは、生体が作り出した天然のドラッグデリバリーキャリアとも考えることができる。そこで、エクソソームに任意の生理活性物質を担持させ、新規ドラッグデリバリーシステムとして利用する研究が進められている。

我々は、エクソソームの生体ナノキャリア(バイオナノトランスポーター)としての機能解明とその医療応用およびドラッグデリバリーシステム(DDS)応用のための基盤技術の確立に関する研究を行っている。これまでに疎水化多糖ナノゲルおよびその誘導体が、がんワクチン、経鼻ワクチン、サイトカインおよび核酸デリバリーのナノキャリアとして優れていることを報告してきた。また、機能性膜タンパク質を組込んだ新規プロテオリポソームの構築法の開発を行ってきた。従来主に行われてきた遺伝子工学的にエクソソーム機能を改変するのは違った新しい手法として、我々は、ナノゲルやリポソームとのハイブリッド化による新規手法を提案し、そのバイオマテリアル応用を展開している。本講演では、エクソソームの生体ナノキャリアの機能解析例として、感染細胞分泌エクソソーム(ピロリ菌由来 CagA タンパク質の伝播)に関する話題、および DDS 応用に向けたハイブリッドエクソソームの構築と機能について紹介する。

【参考文献】

1. 澤田晋一、下田麻子、佐藤祐子、瀬尾尚宏、珠玖 洋、秋吉一成、膜、40, 254 (2015)
2. 下田麻子、秋吉一成、細胞、48, 9 (2016)
3. A. Shimoda, K. Ueda, S. Nishiumi, N. Murata-Kamiya, S. Mukai, S. Sawada, T. Azuma, M. Hatakeyama, K. Akiyoshi, Scientific Reports, in press.

演者略歴

【学歴・研究歴】

- 1980 年 九州大学工学部合成化学科卒業
- 1985 年 九州大学大学院工学研究科合成化学専攻博士課程修了
- 1985 年 米国 Purdue 大学化学科博士研究員（根岸英一教授）
- 1987 年 長崎大学工学部工業化学科講師
- 1989 年 京都大学工学部高分子化学科助手
- 1993 年 京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻助教授
- 1997 年 フランス、ルイ・パスツール大学客員助教授
- 1999 年 科学技術振興事業団さきがけ研究 2 1 「組織化と機能」研究員兼任(2002 年 3 月)
- 2002 年 東京医科歯科大学生体材料工学研究所素材研究部門有機材料分野 教授
- 2005 年 東京工業大学精密工学研究所、客員教授(2007 年まで)
- 2010 年 京都大学工学研究科高分子化学専攻生体機能高分子分野 教授
- 2011 年 -JST-ERATO 秋吉バイオナノトランスポーター プロジェクト 研究総括兼任

【受賞歴】

- 1994 年 日本化学会、若い世代の特別講演賞(1994)
- 1998 年 高分子学会賞(1998)
- 2001 年 2001 Barre Lecturer Awards, the University of Montreal, Canada(2001)
- 2007 年 MHS2007 Best paper awards IEEE 2007(2007)
- 2014 年 第 14 回日本 DDS 学会永井賞(2014)

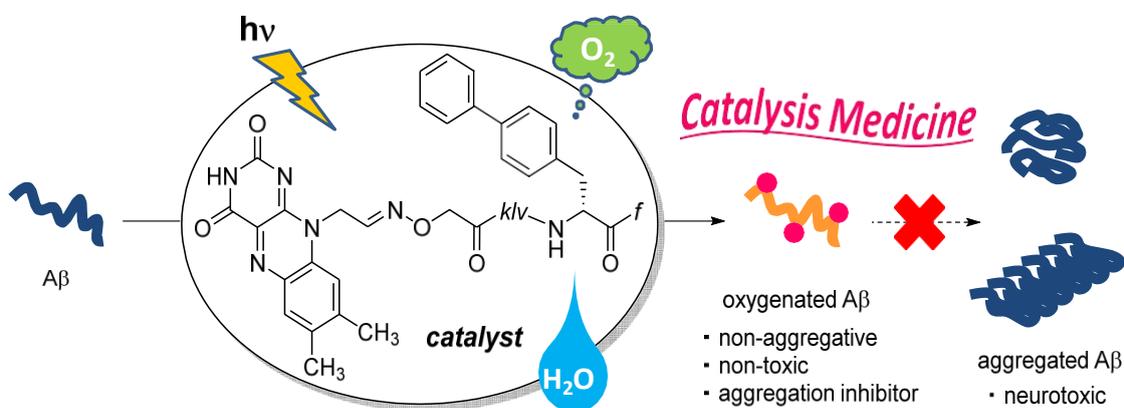
低分子から生体高分子までを標的とする触媒反応開発

金井 求

東京大学大学院薬学系研究科・JST-ERATO

生体は酵素が触媒する化学反応の場であり、生命はシステム化された化学反応のネットワークによって維持されている。逆に病態は、生体内化学反応ネットワークの異常が原因の一つであると見なすことができる。この考え方を基に我々は、酵素反応を補完・代替しうる人工触媒系を生体内に導入することで、人工化学反応を用いた新規病態治療概念の確立を目指して研究を行っている（**触媒医療**）。長期的な目標としては生物学や病態治療への展開を掲げているものの、触媒医療の根幹は純粋に化学の問題である。すなわち、安定な分子を穏和な条件で活性化し、原子効率や標的・位置選択性が高く、無保護の多官能基性の複雑な基質に対しても水中 37 度で適用でき、かつ毒性の低い触媒の開発が求められる。これらの要請を満足する触媒が開発できれば、最先端の化学合成の進歩にも必ず貢献できる。触媒医療の実現を目標として我々が進めている触媒開発や反応開発研究の一端を紹介し、議論したい。

特に、オキシラジカルを用いたセリン残基選択的な酸化的ペプチド・タンパク質切断反応¹や、アルツハイマー病関連アミロイド β ペプチドの触媒的光酸素化反応による凝集阻害（下図）²などのトピックスを中心に発表する。



【参考文献】

1. Seki, Y.; Tanabe, K.; Sasaki, D.; Sohma, Y.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6501-6505.
2. Taniguchi, A.; Sasaki, D.; Shiohara, A.; Iwatsubo, T.; Tomita, T.; Sohma, Y.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1382-1385.

演者略歴

【学歴・研究歴】

- 1989年3月 東京大学薬学部製薬化学科卒業
- 1991年3月 東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了
- 1992年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程中退
- 1992年4月 大阪大学産業科学研究所助手
- 1995年6月 博士(理学)(大阪大学産業科学研究所)
- 1996年1月 博士研究員(University of Wisconsin)
- 1997年10月 東京大学大学院薬学系研究科助手
- 2000年7月 東京大学大学院薬学系研究科講師
- 2001年12月 さきがけ21(PRESTO)「合成と制御」研究代表者(2004年3月まで)
- 2003年2月 東京大学大学院薬学系研究科助教授
- 2010年4月 東京大学大学院薬学系研究科教授
- 2011年10月 ERATO 金井触媒分子生命プロジェクト研究代表者

【受賞歴】

ファイザー研究企画賞(2000年)「新規多点認識不斉触媒概念を基盤とした実践的シアノ基導入反応の開発と機能性分子の高効率の合成への展開」

日本薬学会奨励賞(2001年)「ルイス酸-ルイス塩基複合多点認識概念を基盤とした新規不斉触媒反応の開発と展開」

Thieme Journals Award 2003 (2003年)

Merck-Banyu Lectureship Award (2005年)「触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の創製と応用: 四置換炭素のキラリティー制御」

Asian Core Program Lectureship Award from Thailand (2008年) "Cu(I)-Catalyzed Asymmetric Tetrasubstituted Carbon Synthesis"

Asian Core Program Lectureship Award from China (2010年) "Hard Anion-Conjugated Cu(I) Catalysis: Application to Asymmetric Tetrasubstituted Carbon Construction and Synthesis of Drug Leads"

Asian Core Program Lectureship Award from Malaysia (2010年) "Hard Anion-Conjugated Cu(I) Catalysis: Application to Asymmetric Tetrasubstituted Carbon Construction and Synthesis of Drug Leads"

Novartis Lecturer in Organic Chemistry (2011年), University of Illinois

第 89 回

日本薬理学会年会

Voyage beyond the Horizon

横浜 2016

平成 28 年 3 月 9 日(水) – 11 日(金)

会場： パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

Voyage beyond the Horizon



2016年3月9日(水)~11日(金)

会場 パシフィコ横浜 会議センター

会長 石井 邦雄 (北里大学薬学部分子薬理学教室)

Title:

Treatment with suplatast tosilate in combination with antihistamines markedly alleviates nasal symptoms in toluene-2,4-diisocyanate-sensitized rats

Abstract

The histamine H₁ receptor (H1R) gene is upregulated in patients with pollinosis, and its expression level is highly correlated with the nasal symptom severity. Antihistamines inhibit histamine signaling by blocking H1R. In toluene-2,4-diisocyanate (TDI)-sensitized rats, treatment with antihistamines does not completely resolve nasal symptoms, although it can decrease upregulation of H1R gene expression to the basal level, suggesting that other types of signaling are responsible for the pathogenesis of the allergic symptoms. Here, we show that treatment with suplatast tosilate in combination with antihistamines markedly alleviates nasal symptoms in TDI-sensitized rats. Suplatast suppressed ionomycin/PMA-induced IL-2 mRNA upregulation mediated by calcineurin (CN)/NFAT signaling in Jurkat cells. Suplatast also suppressed ionomycin-induced IL-9 mRNA upregulation in RBL-2H3 cells, in which CN/NFAT signaling is also involved. Data suggest that combined therapy of antihistamines and suplatast could be effective in allergic rhinitis by suppressing of both H1R and CN/NFAT signaling.

1090 + 147 = 1237

日本語タイトル

スプラタストと抗ヒスタミン薬の併用投与は鼻過敏症アレルギーモデルラットにおいてそれぞれの薬物の単独投与よりも著しく症状を軽減させる。

Takuya Kadota¹, Hiroyuki Mizuguchi¹, Naoki Orimoto^{1,2}, Asish K Das³, Akiho Sawada¹, Takahiro Kominami¹, Yoshiaki Kitamura⁴, Noriaki Takeda⁴, and Hiroyuki Fukui⁵

Department of ¹Molecular Pharmacology, ⁴Otolaryngology, ⁵Molecular Studies for Incurable Diseases, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

²Taiho Pharmaceutical Co. LTD

³Pharmacy Discipline, Life Science School, Khulna University

徳島大学大学院医歯薬学研究部¹分子情報薬理学分野、⁴耳鼻咽喉科学分野、⁵分子難治性疾患学分野

²大鵬薬品株式会社

³クルナ大学薬学部

門田卓也、水口博之、折本直樹、ダス アシシュ クマール、澤田明歩、古南隆光、北村嘉章、武田憲昭、福井裕行

Distribution in plants and varieties dependence of anti-allergic activity in lotus

Chika Kawata¹, Hiroyuki Mizuguchi^{1,2}, Tomoharu Wakugawa², Mayuko Takeda¹, Kenichi Nagamine³, Hideya Tanabe³, Keiko Shinohara⁴, Eiji Sawada⁴, and Hiroyuki Fukui⁵

Department of ¹Molecular pharmacology, Faculty of pharmaceutical sciences, Tokushima University; ²Molecular pharmacology and ⁵Molecular Studies for Incurable Diseases, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School; ³Nichirei Biosciences Inc., ⁴TAFFTSC

Pollinosis is a seasonal allergic rhinitis caused by hypersensitivity to tree or grass pollens. The histamine H₁ receptor (H1R) gene is upregulated in patients with pollinosis and its expression level is correlated with the severity of nasal symptoms. However, long-term treatment with antihistamines could not completely resolve toluene-2,4-diisocyanate (TDI)-induced nasal symptoms in the TDI-sensitized rats, although it can suppress H1R gene expression to the basal level, which suggest that additional signaling (Signaling-X) is responsible for the pathogenesis of nasal symptoms. We found that combined lotus root extract and antihistamine treatment markedly suppressed nasal symptoms compared with treatment with single drug in TDI-sensitized rats. Thus, we speculate that lotus root extract suppresses Signaling-X. In the present study, in order to purify active compound from lotus root, we investigated its distribution in plants and varieties dependence. The nodes of lotus root strongly suppressed ionomycin-induced upregulation of IL-9 gene expression in RBL-2H3 cells, in which Signaling-X is found to be involved. The edible parts showed weak activity, and no activity was found in leaf or seed. Strong activity was found in "Bicchū".

日本語タイトル全角 1 0 0 文字

英語タイトル半角 2 5 0 文字

英語タイトル+本文 1 3 5 0 文字 本文 1249 タイトル 84 合計 1333

すべてスペース含む

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 (26)

川田知加¹、水口博之^{1,2}、湧川朝治²、武田真由子¹、永峰賢一³、田辺英矢³、篠原啓子⁴、澤田英司⁴、福井裕行⁵

¹徳島大薬学部分子薬理学分野、徳島大院医歯薬学研究部 ²分子情報薬理学分野

⁵分子難治性疾患学分野、³(株)ニチレイバイオサイエンス、⁴徳島農総技センター

Effect of celastrol, a heat shock protein 90 inhibitor on diabetic nephropathy in STZ-induced diabetic mice

Recent findings suggest that protein kinase C- δ (PKC δ) plays a crucial role in diabetic nephropathy (DN), in which high glucose-induced activation of PKC δ increases production of glomerular extracellular matrix such as type I and IV collagen in mesangial cells and causes renal dysfunction. However, the detailed mechanism remains poorly understood. We have reported that heat shock protein 90 (Hsp90) interacts with PKC δ and regulates activation of PKC δ . Here, we examined the effect of a Hsp90 inhibitor, celastrol on DN in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice and vasopressin-induced type IV collagen expression in SV40 MES13 mouse mesangial cell-lines. Administration of celastrol (0.25, 0.5 mg/kg, i.p.) significantly suppressed STZ-induced polyuria, one of the diabetic symptoms. Immunoblot analyses showed that celastrol suppressed type I and IV collagen production and phosphorylation of PKC δ -Tyr³¹¹ that is necessary for enzyme activation. Celastrol also suppressed vasopressin-induced upregulation of type IV collagen expression in SV40 MES13. These results suggest that Hsp90 regulates production of collagen via PKC δ signaling and suppression of Hsp90 is a novel therapeutic strategy for DN.

●日本語タイトル

ストレプトゾトシン誘発性糖尿病モデルマウスにおけるヒートショックタンパク 90 阻害薬セラストールの糖尿病性腎症に対する影響

Erika Izumi¹, Hiroyuki Mizuguchi¹, Hiroyuki Fukui²

Department of ¹Molecular pharmacology and ²Molecular Studies for Incurable Diseases, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

泉枝里香、水口博之、福井裕行

徳島大院医歯薬学研究部 ¹分子情報薬理学分野、^{1,2}分子難治性疾患学分野

第 89 回日本薬理学会年会 参加報告

(パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) 2016 年 3 月 9 日 (水) ~3 月 11 日 (金))

(分子薬理学分野 博士前期課程 2 年)

私は 3 月 9 日から 11 日まで開催された薬理学会年会に参加し、10 日に英語での口頭発表をしました。私の研究テーマは特許との兼ね合いもあり、国内の学会に参加するのは初めてでした。薬理学の研究室に所属していることもあり、薬理学会では非常に興味が惹かれる内容が並んでいて、ほとんどの時間、誰かの講演を聞いている状態でした。中でも、ノーベル賞を受賞された大村智先生の話は非常に聞きごたえのあるものでした。ノーベル賞を受賞するきっかけとなったイベルメクチンだけではなく、その他にも数多くの化合物を単離、同定されていることにも非常に驚きました。一方で、自分の発表では練習通りにできたと思いますが、英語での質疑応答は非常に苦しみました。英語を覚えることと、実際に会話をすることのギャップを感じることであったいい機会となりました。今後は研究室を卒業し社会人となりますが、今後も創薬研究を続けることができるので、成果を出すだけでなく、それを周囲に伝える能力を磨き、日本だけでなく世界に発信できる英語力を身に付けたいと感じました。

(分子薬理学分野 学部 6 年)

今回の発表で得られた最も大きな成果は、英語でプレゼンテーションをするという経験が得られたことである。英語での発表に挑戦したことで、英語に対する抵抗感が少し緩和でき、また英語での発表の仕方について学ぶことができた。具体的には、背景・目的・結果・結論のそれぞれの場面での言い回しや、スライドの工夫の仕方(発表スライドの中の文章をできるだけ少なくし、わかりやすい絵や図を増やすこと等)などについて学ぶことができ、今後活用していきたいと感じた。また、質問を座長の方から英語でいただいたり、他の発表者の方の発表を聞いたりし、自分自身の英語力の低さを改めて痛感した。Podcast などを利用して、リスニング力を磨くとともに、スピーキングの際に使える言い回しを少しずつ覚えていきたいと考えている。

さらに質問していただいたことを通して、やはり私の現在のデータでは疾患の評価が不十分であることが考えられるため、論文等を参考にして様々な角度から、疾患の評価、臓器(腎臓)の機能等を明確にしていく必要があると考えられた。特に今回の学会を通して、腎機能の評価に興味深い方法を用いられている方がいらっしまったので、そういった方法もあるのだということも考えながら腎機能評価について考えていく必要があると考えられる。

(分子薬理学分野 学部 6 年)

今回、第 89 回薬理学会年会に参加することができ、まずはこのような貴重な機会を与えてくださった皆様に感謝したい。同じように薬理学分野において研究をしている他大学の方の講演を数多く拝聴し、学部 3 年から取り組んできた自分の研究の意義を考えさせられた。治療法の確立といった臨床に寄ったものや、サイトカインの機構やモデル動物の作成法など基礎寄りのものまで、内容は多岐にわたり、日中に回りきることができないほど、充実した 3 日間だった。

また、ノーベル賞を受賞された北里大学大村智先生の講演では、研究者としての姿勢について考えさせられた。「人のためになることをする」ということを常に大切にされていることが、先生の業績を見れば一目瞭然だった。ノーベル賞受賞に至ったイベルメクチンの他にも、近年、抗がん薬としてよく用いられているイマチニブやゲフィチニブも、先生が発見された化合物だ。研究を通して社会貢献する姿が目の前にあった。

これから私は病院薬剤師として働くが、薬学部卒業生として常に物事の先に「治療する」ということを捉えたい。

以上

日本薬学会第 136 年会

次世代の薬学への羅針盤～新しい薬学への出帆～

横浜 2016

平成 28 年 3 月 26 日(土) – 29 日(火)

会場： パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

アポ A-I Iowa 変異は脂質膜上でのアミロイド形成を促進する

○水口 智晴¹, 緒方 風夏¹, 三河 志穂¹, 馬場 照彦², 島内 寿徳³, 斎藤 博幸^{1,4} (¹徳大院薬, ²産業技術総合研究所, ³岡大院環境生命科学研究所, ⁴徳大院医歯薬学研究所)

【目的】HDL 構成タンパク質であるアポ A-I の Iowa (G26R) 変異は、アミロイドーシス発症の原因として知られている。その組織沈着領域である N 末 1-83 残基フラグメント (アポ A-I 1-83) には、N 末側および中央部の 2 ヶ所の線維形成領域が存在し、Iowa 変異はアポ A-I 1-83 フラグメント中の N 末側領域の線維形成を著しく促進することを報告している。今回、脂質膜環境でのアポ A-I 1-83 フラグメントの線維形成性について評価を行った。

【方法】アポ A-I 1-83 フラグメントは大腸菌発現系により作製した。脂質膜としては卵黄ホスファチジルコリンからなる small unilamellar vesicle を用いた。アポ A-I の脂質膜結合性を等温滴定型カロリメトリー (ITC) により、ヘリックス構造の安定性を円偏光二色性 (CD) によりそれぞれ測定した。

【結果・考察】アミロイド線維結合プローブであるチオフラビン T 蛍光および電子顕微鏡観察から、脂質膜の存在はアポ A-I 1-83 の線維形成を強く阻害するが、Iowa 変異体では線維形成能を維持していることが示された。Iowa 変異は 1-83 フラグメントの脂質膜結合性に大きく影響しないが、N 末側線維化領域の脂質膜結合に伴うヘリックス形成を低下させた。さらに、Iowa 変異は脂質膜上でのアポ A-I 1-83 フラグメントのヘリックス構造を著しく不安定化することが明らかとなった。以上の結果から、1-83 フラグメント中の線維形成領域は、脂質膜上においてヘリックス構造が安定化されることにより β 構造転移・線維形成が阻害されるが、Iowa 変異体ではこのヘリックス形成性・安定性の低下により脂質膜環境においても線維形成能を有すると考えられた。Iowa 変異は、水溶液中のみならず細胞脂質膜上でのアミロイド線維形成においても重要な役割を果たしていることが示唆された。

新規バイオセラミックスとしてのクロロアパタイトのメカノケミカル合成とその評価

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

【目的】 ハイドロキシアパタイト $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ は、骨欠損部に埋入させたとき自家骨に置換できる生体親和性材料である。しかし、溶解性が低いため、その置換に非常に時間がかかる欠点がある。この問題を解決するために、本研究では、溶解性に優れたクロロアパタイト (ClAp) を、 CaHPO_4 、 CaO および CaCl_2 を原料として、遊星ボールミルを用いてメカノケミカル合成した。合成 ClAp を、粉末 X 線回折 (PXRD) 法および全反射減衰赤外分光 (ATR-IR) 法によって評価した。

【実験】 メカノケミカル合成は、遊星ボールミル中、30 分間の混合と 30 分間のインターバルを繰り返しながら、計 24 時間行った。 CaHPO_4 と CaO から非晶質のリン酸カルシウムが生成した後に CaCl_2 を添加する方法 (合成法 1) と、最初からすべてを混合する方法 (合成法 2) の 2 つについて検討した。合成法 1 では CaCl_2 の添加は、 CaHPO_4 と CaO の混合開始から 12 時間後に行った。得られた ClAp を乾燥後、PXRD 法と ATR-IR 法により測定した。さらに、合成 ClAp を超純水または疑似体液中に 7 日間、 37°C の条件下でそれぞれ保存し、2 日目と 7 日目のサンプルを PXRD 法と ATR-IR 法によって分析した。

【結果】 PXRD パターンと、ATR-IR 法による赤外固有振動から、いずれの方法によっても、高価なリン酸四カルシウム (TeCP: $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) を用いることなく ClAp が合成できることがわかった。しかし、ClAp の組成 (炭酸含有量など) は、その合成法に依存した。すなわち合成法 1 では H_2O と HCO_3^- の混入が認められたが、合成法 2 では混入は見られなかった。さらに、超純水および疑似体液中におけるそれぞれの組成や構造の変化を、*in vitro* 試験によって検討した。

膵 α 細胞からのグルカゴン分泌に対する quercetin の効果

○山本 清威¹, 水口 博之², 小林 誠², 佐藤 陽一¹, 福井 裕行³, 山内 あい子¹ (¹徳島大院 医薬品情報学分野, ²徳島大院 分子情報薬理学分野, ³徳島大院 分子難治性疾患学分野)

【目的】近年、糖尿病は膵 α 細胞機能障害によるグルカゴン異常分泌が原因であるという「グルカゴン中心説」が提唱されている。また、膵 α 細胞においてプロテインキナーゼ C (PKC)がグルカゴン分泌に関与することが報告されているが、その詳細は不明である。我々はこれまで、アレルギー研究を通して quercetin を始めとする多くの天然物由来 PKC δ シグナル抑制化合物を同定してきた。本研究では、PKC δ の糖尿病への関与を明らかにするため、quercetin の膵 α 細胞におけるグルカゴン分泌への影響について検討した。【方法】膵臓におけるインスリン、グルカゴン、PKC δ の局在は、組織蛍光免疫染色法により検出した。単離膵ランゲルハンス島におけるグルカゴン分泌は Cisbio 社のグルカゴン測定キットによる ELISA 法により、グルカゴン mRNA 発現はリアルタイム RT-PCR 法により定量した。【結果】Streptozotocin (STZ)誘発性糖尿病モデルマウスの膵 α 細胞において、PKC δ の誘導・活性化が観察された。そこで、膵 α 細胞におけるグルカゴン分泌と産生への PKC δ の影響を検討するため、単離膵ランゲルハンス島を phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)で刺激したところ、グルカゴン分泌が有意に上昇した。一方、quercetin は、PMA 刺激に伴う膵ランゲルハンス島からのグルカゴン分泌を有意に抑制したが、グルカゴン産生には影響を及ぼさなかった。【考察】本実験結果より、PKC アイソザイムの一つである PKC δ がグルカゴン分泌亢進に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。したがって、quercetin などの PKC δ シグナル抑制化合物の処置により、糖尿病発症後のグルカゴン過剰分泌を抑制することができるのではないかと考えられた。

ケルセチン生体内代謝産物 quercetin -3-O- β -D-glucuronide による血管内皮細胞保護効果

○細岡 真由子¹, 石澤 有紀², 斎藤 尚子², 宮本 理人¹, 今西 正樹³, 座間味 義人^{3,4}, 木平 孝高², 池田 康将², 石澤 啓介^{3,4}, 玉置 俊晃², 土屋 浩一郎¹ (1徳島大院医歯薬医薬品機能生化, 2徳島大院医歯薬薬理, 3徳島大病院薬, 4徳島大院医歯薬臨床薬剤)

【目的】quercetin はタマネギなどの野菜や果実に多く含まれるフラボノイドの一種であり、そのグルクロン酸抱合体である quercetin-3-O- β -D-glucuronide (Q3GA) はヒト血漿中に存在する quercetin の主要な代謝産物である。quercetin や Q3GA は心血管機能保護への効果が報告されているが、その詳細は分かっていない。そこで、本研究では Q3GA の血管内皮細胞保護効果を検討した。

【方法】ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVECs) を Q3GA で 30 分間前処置後、TNF- α を添加し 4 時間後に細胞を回収して VCAM-1 のタンパク及び mRNA 発現をウエスタンブロッティング及びリアルタイム PCR により解析した。また、Q3GA で HUVECs を 15 分から 60 分の短期刺激を行ったのち、Extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5) の活性化をウエスタンブロッティングで解析した。さらに、Q3GA で HUVECs を 1 か月間の長期刺激後、マイクロアレイ解析 (Agilent) および、ヒトビーズチップを用いた DNA メチル化解析 (Illumina) を行った。

【結果・考察】Q3GA による HUVECs の前処置により、TNF- α による VCAM-1 の発現は抑制された。また、Q3GA による HUVECs の短期刺激は、血管内皮細胞の保護に関係するとされる ERK5 を活性化した。さらに、Q3GA で長期刺激した HUVECs においてマイクロアレイ解析及び DNA メチル化解析を行った。その結果、いくつかの遺伝子で発現の変化は見られたものの、全ゲノム DNA のメチル化パターンには変化は見られなかった。以上の結果より、Q3GA は ERK5 の活性化や DNA のメチル化に依存しない遺伝子発現制御を介して血管内皮細胞に保護効果を示すことが示唆された。

無機リン刺激による血管平滑筋細胞石灰化における rho-kinase 及び cyclophilinA の関与

○鍵本 優有¹, 石澤 有紀², 今西 正樹³, 座間味 義人^{1,3}, 木平 孝高², 池田 康将², 土屋 浩一郎⁴, 玉置 俊晃², 石澤 啓介^{1,3} (¹徳島大院医歯薬臨床薬剤, ²徳島大院医歯薬薬理, ³徳島大病院薬, ⁴徳島大院医歯薬医薬品機能生化)

動脈石灰化は粥状動脈硬化症、糖尿病、腎不全患者等において著明に認められ、心血管イベントのリスクファクターの一つである。近年、血管平滑筋細胞 (VSMC) の石灰化における rho-kinase の関与が示唆されているが、詳細なメカニズムは明らかとなっていない。また、cyclophilinA (CypA) は、rho-kinase 依存的に VSMC より自己分泌され、粥状動脈硬化症、大動脈瘤等に関与することが報告されている。本研究では、ラット大動脈平滑筋細胞 (RASMC) を用いて、rho-kinase-CypA シグナルが、無機リン (Pi) 誘発性石灰化に関与しているか否か検討した。

Pi による石灰化シグナルに関与することが明らかとなっている extracellular-signal regulated kinase (ERK) 1/2 の活性化、rho-kinase の活性化、および骨分化マーカーである runt-related gene 2 (RUNX2) の蛋白発現はいずれもウエスタンブロッティング法にて検出した。カルシウムの沈着は RASMC 培養ディッシュに沈着したカルシウムを 1M HCL で溶出し、MXB 法を用いて測定した。アルカリホスファターゼ (ALP) 活性は p-ニトロフェニルリン酸基質法にて、CypA の分泌量は ELISA 法にて測定した。

Pi 刺激は RASMC において、刺激後 10 分をピークに濃度依存的に ERK1/2 のリン酸化を上昇させ、同様に rho-kinase の活性化及び CypA の分泌を増加させた。Rho-kinase 阻害剤である Y-27632 は、Pi 刺激によるカルシウム沈着、ALP 活性、および ERK1/2 のリン酸化、RUNX2 の発現を抑制した。また、CypA 阻害剤も Pi 刺激によるカルシウム沈着、ERK1/2 のリン酸化を抑制した。

以上の結果より、rho-kinase-CypA シグナル伝達経路が無機リン誘発性 VSMC 石灰化に関与する可能性が示唆された。

慢性腎臓病におけるヘプシジン制御メカニズムの検討

○渡邊 大晃¹, 池田 康将², 濱野 裕章^{2,3}, 佐藤 明穂⁴, 堀之内 裕也^{2,3}, 石澤 有紀², 木平 孝高², 宮本 理人⁴, 土屋 浩一郎⁴, 玉置 俊晃², 石澤 啓介^{1,3} (1徳島大院医歯薬臨床薬剤, 2徳島大院医歯薬薬理, 3徳島大病院薬, 4徳島大院医歯薬医薬品機能生化)

【目的】

ヘプシジンは、肝臓由来の分泌ホルモンであり、全身の鉄恒常性の維持に関わっている。近年、心血管病をはじめとする様々な疾患においてヘプシジン産生が増加していることが報告されている。慢性腎臓病(CKD)も例外ではなく、血中ヘプシジンが増加することが知られている。CKDの進行に伴う尿毒素蓄積は、CKDの病態に関与しているが、生体内鉄代謝異常へ関与については検討されておらず不明である。本研究では、CKDにおける尿毒素蓄積とヘプシジンの関連について検討した。

【方法・結果】アデニン負荷CKDモデルマウスを用いた検討では、肝臓ヘプシジン発現は増加しており、AST-120による尿毒素除去によって肝臓ヘプシジン発現増加は抑制された。尿毒素物質のうちの一つであるインドキシル硫酸(IS)に着目して、ヘプシジン発現制御メカニズムについて培養肝細胞HepG2を用いて解析を行った。IS刺激により濃度依存的にヘプシジン発現増加がみられ、培養上清へのヘプシジン分泌も増加していた。ISによるヘプシジン発現増加は、aryl hydrocarbon receptor (AhR)ならびにnuclear factor-kappa B (NFkB)の阻害によって抑制された。

【結論】CKDにおけるIS蓄積は、AhR-NFkB経路を介するヘプシジン増加によって、生体内鉄恒常性に関与することが示唆された。

鉄過剰による骨格筋分化抑制作用の解明

○佐藤 明穂¹, 池田 康将², 堀ノ内 裕也^{2,4}, 濱野 裕章^{2,4}, 今尾 瑞季¹, 渡邊 大晃³, 石澤 有紀², 木平 孝高², 石澤 啓介^{3,4}, 玉置 俊晃², 宮本 理人¹, 土屋 浩一郎¹ (徳島大院医歯薬医薬品機能生化,²徳島大院医歯薬薬理,³徳島大院医歯薬臨床薬剤,⁴徳島大病院薬)

【背景】骨格筋は成人体重の約 40%を占め、円滑な動きや姿勢の維持に関与する重要な臓器である。骨格筋量低下の原因には、分化能低下の関与がいられている。事実、加齢、肥満・2型糖尿病ならびに慢性腎不全や心不全において骨格筋分化能が低下することが報告されている。鉄は生体の機能維持に必須の微量元素であるが、一方で Fenton/Haber-Weiss 反応を介してヒドロキシラジカルを産生するために酸化ストレスの原因にもなる。通常、生体内の鉄量は適正に保たれるが、前述の各種病態において生体内鉄量が増加することが報告されている。本研究では、鉄が骨格筋分化に与える影響について検討した。

【方法・結果】C2C12 (マウス骨格筋芽細胞) を用いて、2%ウマ血清培地によって骨格筋芽細胞を分化誘導した。分化誘導前における鉄負荷によって、筋分化調節遺伝子である Myogenin 及び、ミオシン重鎖 (MHC) 発現の有意な減少と筋の増殖・分化に関与するとされる Extracellular Signal-regulated Kinase1/2 (ERK1/2) リン酸化の有意な低下が確認された。また鉄負荷によって酸化ストレスは有意に増加し、抗酸化剤 Tempol の前処理によって、鉄誘導性の酸化ストレスは抑制され、鉄による Myogenin と MHC の発現低下と ERK1/2 リン酸化の低下は改善した。

【考察】鉄過剰は、酸化ストレスによる ERK1/2 リン酸化低下を介して骨格筋分化を抑制することが示唆される。

27Q-am01S 学生優秀発表賞受賞 (口頭発表の部)

トランスジェニックカイコ絹糸腺由来ヒトカテプシン A の分子特性と生物機能評価

○日高 朋¹, 西岡 宗一郎¹, 小林 功², 近藤 まり³, 笠嶋 めぐみ², 月本 準¹, 辻 大輔¹, 瀬筒 秀樹^{2,3}, 伊藤 孝司¹ (徳島大薬・創薬生命工学分野,²生物研・遺伝子組換えカイコ研究開発ユニット,³東大院・新領域・応用生物資源学分野)

【目的】 Protective protein/cathepsin A (CTSA) は、それ自体セリンカルボキシペプチダーゼ (CathA) 活性を示すとともに、リソソーム内で Neuraminidase 1 (NEU1) 及び β -Galactosidase (GLB1) と多酵素複合体を形成し、両酵素の活性発現及び安定性を維持している。リソソーム病の一種である Galactosialidosis (GS) は、CTSA をコードする遺伝子変異が原因で発症する常染色体劣性遺伝病であり、CTSA の欠損により多酵素複合体が形成されず、二次的に NEU1 活性が低下する。そのため、末端シアル酸含有糖鎖がリソソームに過剰蓄積し、中枢神経症状などを含む全身症状を引き起こすが、未だ有効な治療法は開発されていない。近年、トランスジェニックカイコ (Tg カイコ) は、そのタンパク質生産能の高さから有用タンパク質の発現系として注目されている。本研究では、リソソーム病治療薬開発を目的として、ヒトリソソーム酵素である CTSA を中部絹糸腺で発現する Tg カイコ (Tg-CTSA) を作製し、絹糸腺由来 CTSA の分子特性と有効性を検討した。

【方法】 Tg-CTSA の中部絹糸腺抽出液から 3 段階のクロマトグラフィー (ConA \rightarrow Butyl \rightarrow SP) により CTSA を精製した。繭からは疎水性クロマトグラフィー (Butyl) 等により CTSA を精製した。

【結果・考察】 Tg-CTSA の中部絹糸腺抽出液からは CathA 活性を示す成熟体 CTSA (30/20kDa) を約 15mg/1000 頭精製でき、一方、繭からは前駆体 (50kDa) を部分精製できた。精製成熟体は 37 $^{\circ}$ C、酸性 pH 条件下で自己消化を起こしたが、前駆体は二量体として安定に存在した。現在、各分子種のマンノースレセプターを介した単球細胞内への取り込みとリソソームへの輸送について検討中であり、合わせて報告する予定である。

リソソーム蓄積症におけるオートリソソームの形成異常

○本窪田 絢加¹, 辻 大輔¹, 山口 沙恵香¹, 水谷 安通¹, 伊藤 孝司¹ (¹徳島大薬・創薬生命工学分野)

リソソーム病は、リソソームに存在する糖質加水分解酵素及び関連因子の遺伝的欠損により発症する先天性代謝異常症である。この疾患では、リソソームに生体内基質が過剰蓄積し、肥大化などが起こっていることが知られている。しかしながら、蓄積基質の異なるリソソーム病間での比較やリソソーム自体の解析は殆ど行われておらず、病態との関係も不明な点が多いのが現状である。そこで、本研究では様々なリソソーム病において、オートファジーなどのリソソームに関連する現象に注目して解析を行い、その病態との関係について調べることを目的とした。

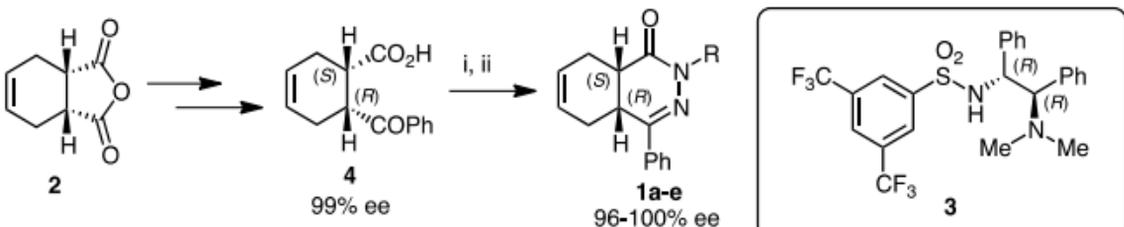
まず、健常者そしてリソソーム病患者由来線維芽細胞において、リソソーム膜タンパク質である LAMP1 に対する抗体及び酸性コンパートメントを染色する Lysotracker を用いて、リソソーム膜及び内腔を染色した。その結果、リソソーム病患者由来線維芽細胞では LAMP1 及び Lysotracker の染色顆粒が増大しており、リソソームが肥大していることが示唆された。次に、リソソームの性状変化がオートリソソームの形成に影響を与えるのか調べるため、飢餓条件下で、オートファゴソームマーカーである LC3 に対する抗体と Lysotracker を用いて染色を行った。その結果、リソソーム病患者由来細胞では健常者と比較して、共局在する割合が顕著に低下していることが明らかになった。また、オートリソソームの形成が抑制されていることが示唆されたため、その形成に関わるタンパク質の解析を行った。現在、リソソーム病患者由来 iPS 細胞からの分化誘導により得られた神経細胞を用いて、同様の解析を行っている。

環状酸無水物の不斉加メタノール分解を基盤とする *cis*-テトラヒドロフタラジノン誘導体の合成

○仲村 明人¹, 中尾 允泰¹, 佐野 茂樹¹ (¹徳島大院薬)

【目的】 *cis*-テトラヒドロフタラジノン誘導体 **1** の効率的な不斉合成法の確立を目的とし、キラルスルホンアミドアミン触媒 **3** を用いた環状酸無水物 **2** の不斉加メタノール分解を鍵反応とする合成経路を検討した。

【方法・結果】 5 mol%のキラルスルホンアミドアミン触媒 **3** の存在下、*cis*-4-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸無水物 (**2**) を高エナンチオ選択的に加メタノール分解した後、数工程を経て鍵前駆体である光学活性ケトン **4** (99% ee) を合成した。次いで、化合物 **4** とヒドラジンの縮合反応により、*cis*-テトラヒドロフタラジノン誘導体 **1a** (97% ee) を得た。さらに、マイクロ波照射 (100°C) 条件下に酸化銀と種々のヨウ化アルキルを用いて **1a** を *N*-アルキル化し、*cis*-テトラヒドロフタラジノン誘導体 **1b-e** (96-98% ee) へと変換した。



i) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH, reflux
 ii) Ag_2O , RI, DMF, MW (100 °C)

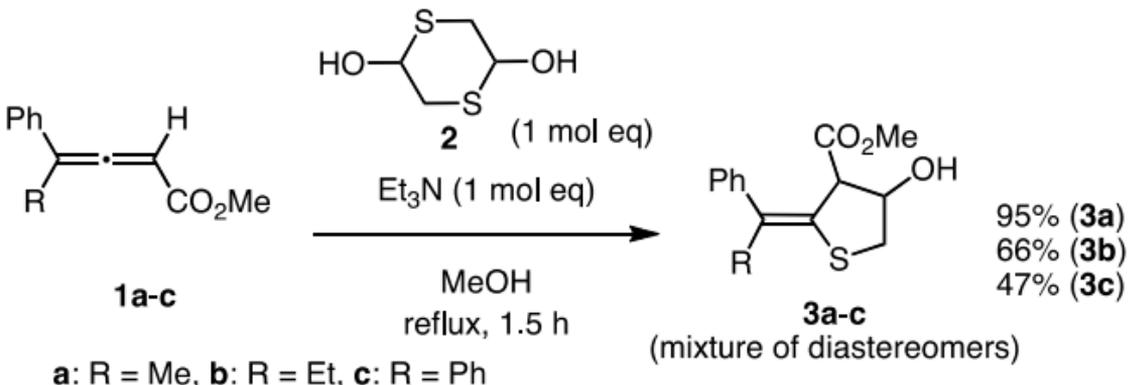
a: R = H, b: R = Me, c: R = Et,
 d: R = *n*-Pr, e: R = *n*-Bu

アレニルエステルとメルカプトアルデヒドのタンデム型チア-マイケル/アルドール反応

○戸口 宗尚¹, 中尾 允泰¹, 佐野 茂樹¹ (徳島大院薬)

【目的】アレニルエステル誘導体の新規合成法 (S. Sano, T. Matsumono, T. Yano, M. Toguchi, M. Nakao, *Synlett*, **2015**, *26*, 2135) を基盤とし、容易に調製可能なアレニルエステル **1** と 1,4-ジチアン-2,5-ジオール (**2**) の反応を検討した。

【方法・結果】ケテンのHWE反応により調製したアレニルエステル **1a-c** を 1 当量の 1,4-ジチアン-2,5-ジオール (**2**) およびトリエチルアミンの存在下にメタノール中で加熱還流すると、多置換テトラヒドロチオフェン誘導体 **3a-c** が 3 位と 4 位の立体化学に起因するジアステレオマー混合物として得られた。化合物 **3** は、反応系内で **2** より生じた 2-メルカプトアセトアルデヒドがアレニルエステル **1** にマイケル付加し、続く分子内アルドール反応によって生成したものと考えられる。本年会では、アレニルエステル **1** と種々のメルカプトアルデヒドの反応についても併せて報告する。



高湿度条件下におけるテオフィリン無水物の溶媒介転移

○松村 沙季¹, 大塚 裕太¹, 竹内 政樹¹, 田中 秀治¹ (徳島大薬)

【緒言】多くの医薬品は、水和物および無水物いずれの結晶形でも存在しうる。結晶形により、物理化学的特性(溶解性, 安定性など)や薬学的特性(生物学的利用能, 錠剤の硬度や崩壊性など)に違いが見られる。医薬品の準安定形が溶媒介転移によって安定形に変化すると、溶解性や薬学的特性が低下する。そこで本研究では、高湿度条件下におけるテオフィリン無水物(TA)錠の吸湿転移を、接触角測定, 全反射減衰-赤外分光法(ATR-IR)および吸水時間の測定によって評価した。

【実験】TA(50%), セルロース(50%)およびステアリン酸マグネシウム(<0.5%)からなる原末240 mgを調製した。これを直径10 mmのIR打錠容器に充填し、100 kg/cm²で打錠した。得られたTA錠を25 °C, 相対湿度96%中にて保存し、各時刻(<24 h)における質量, ATR-IRスペクトル(700~1800 cm⁻¹, 分解能4 cm⁻¹, 積算回数32回), 接触角および見かけの吸水時間(錠剤上に滴下した水滴25 μLが、動画観察で見えなくなるまでの時間)から、その構造と物性を評価した。

【結果と考察】高湿度下における保存の間に、錠剤の質量は増加した。1640 cm⁻¹付近におけるテオフィリンのC=O基, C-N基, C=C基の赤外吸収は、低波長側へとシフトした。錠剤の接触角は保存の間に約15°増大し、ぬれやすさの減少を示した。吸水時間は約3.6秒増大した。これらの結果より、吸湿によってTAがより安定なテオフィリン水和物(TH)へと転移し、その結果、錠剤が安定化した(薬学的特性という観点からは、概して不都合)と結論した。なお、錠剤の接触角は24 h以降には減少に転じたが、これは、セルロースが膨張して微細な亀裂が入ったためと推測した。

マンノース6リン酸修飾型 GM2 活性化タンパク質の合成研究

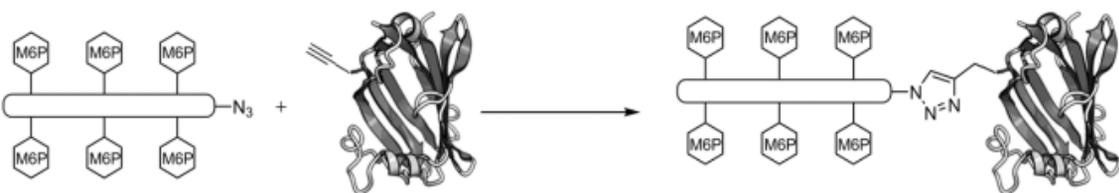
○成瀬 公人¹, 佐藤 浩平², 中村 太寛¹, 猪熊 翼¹, 重永 章¹, 大高 章¹ (¹徳島大院薬, ²静岡大工)

(背景)

リソソーム病はリソソームタンパク質の蓄積により発症する。リソソームタンパク質はマンノース六リン酸 (M6P) 含有糖鎖を有しており、細胞表面のマンノース六リン酸受容体 (M6PR) を介し細胞内リソソームへ移行する¹⁾。本経路を利用したタンパク質補充療法が一部のリソソーム病において臨床応用されている。当研究室では、補充療法未確立のリソソームタンパク質である GM2 活性化タンパク質 (GM2AP) に着目し、化学合成を基盤とした補充薬開発に取り組んできた。

(結果)

当研究室はこれまでに、GM2AP 誘導体の化学合成法を確立し、合成物は天然物と同等の生物活性を示すことを見出してきた²⁾。しかし補充薬開発において、合成物をリソソームへ効率的に輸送する必要がある。今回 M6P/M6PR 経路によるリソソーム輸送経路に着目し、M6P 修飾型 GM2AP の合成研究を進めてきた。本発表では、M6P 修飾型 GM2AP 誘導体の合成検討の結果について発表する。



1) P. Ghosh et al. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2003**, *4*, 202.

2) K. Sato et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7855.

Intelligent shRNA expression device の *in vitro*, *in vivo* における有用性評価
○金城 望¹, 安藤 英紀¹, 田良島 典子¹, 南川 典昭¹, 石田 竜弘¹ (徳島大薬)

【目的】以前より我々は、新規核酸デバイスとして intelligent shRNA expression device (iRed) を開発してきた。iRed は、shRNA をコードしたプラスミド DNA (pDNA) よりも短い二本鎖 DNA であり、効率的な shRNA 産生誘導が期待できる。また、iRed は dNTPs の 4'位の酸素原子を硫黄原子に置換した dSNTPs を構成成分としており、生体内での高い安定性も期待できる。本研究では、ルシフェラーゼに対する shRNA をコードした iRed (Luc iRed) を用い、標的遺伝子発現抑制効果について検討した。

【方法】ルシフェラーゼを恒常発現させたヒト胸膜中皮腫細胞 (MSTO-211H-Luc) に対し、Luc iRed を細胞内に導入し、その後のルシフェラーゼ活性および shRNA 産生を検討した。MSTO-211H-Luc 細胞をマウス胸腔内に移植した胸膜中皮腫モデルマウスを作成し、Luc iRed を胸腔内投与後のルシフェラーゼ活性変化を観察した。

【結果および考察】*In vitro* において、iRed は持続的な shRNA 産生を介した高い標的遺伝子抑制効果を発揮した。*In vivo* においても、有意な標的遺伝子抑制効果を発揮した。また、iRed は構成塩基として dSNTPs を用いており、dNTPs で構成された pDNA や double strand DNA と比較して Toll-like receptor 刺激を介した自然免疫応答を回避することを以前に報告している。以上より、iRed は生体内での免疫反応を誘導することなく細胞内での持続的な shRNA 産生を介した標的遺伝子抑制を可能にする有益な核酸デバイスであると考えられた。

Doxil 投与による腫瘍内免疫細胞の変動とこの変動による抗腫瘍効果への影響
○高山 拓磨¹, 清水 太郎¹, 鶴川 真実¹, 石田 竜弘¹ (徳島大薬)

【目的】腫瘍関連マクロファージ (TAM) は腫瘍増殖を促進すると考えられており、TAM の減少は抗腫瘍効果に影響を与えることが知られている。当研究室では、ドキシソルビシン (DXR) 封入リポソーム製剤である Doxil[®]によって得られる抗腫瘍効果には T 細胞を介した抗腫瘍免疫が関与することを明らかにしている。本検討では、Doxil[®]が腫瘍内の TAM を減少させ、T 細胞を介した抗腫瘍免疫効果を発揮していると仮説を立て、これを検証した。【方法】BALB/c (野生型) マウスに Colon26 細胞を皮下移植することで担がんマウスを作製し、DXR もしくは Doxil[®]を投与して、治療を行った後、腫瘍を摘出した。抗腫瘍免疫に関与する骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC)、TAM、制御性 T 細胞 (Treg)、CD8+ T 細胞の増減を評価した。さらに、担がん BALB/c nu/nu (ヌード) マウスを作製し、クロドロン酸封入リポソームを投与することで TAM を減少させ、それによる抗腫瘍効果を野生型マウスと比較検討した。【結果・考察】Doxil[®]投与群では DXR 投与群と比較して有意な TAM の減少が観察された。さらに、DXR 投与群では、CD8+ T 細胞の減少も認められたが、Doxil[®]投与群では CD8+ T 細胞の減少は認められなかった。以上の結果から、Doxil[®]の抗腫瘍効果には TAM の減少が重要であることが示唆された。次に、TAM の減少と抗腫瘍効果の関係性を直接的に評価した。T 細胞非存在下 (ヌードマウス) ではクロドロン酸封入リポソーム投与により腫瘍内の TAM を減少させても抗腫瘍効果が得られなかったが、T 細胞存在下では高い抗腫瘍効果が得られることが明らかとなった。これは、TAM の低下が T 細胞による抗腫瘍免疫効果を増強させることを示している。本検討により、リポソーム化抗がん剤は TAM の割合を大きく減少させ、T 細胞を介した抗腫瘍免疫効果を増強させることが示唆された。

悪性胸膜中皮腫同所移植マウスに対する抗ポドプラニン抗体 NZ-12 とペメトレキセドの併用効果の検討

○和泉 俊尋¹, 阿部 真治¹, 佐藤 智恵美¹, 岡田 直人¹, 加藤 幸成², 西岡 安彦³, 川添 和義¹ (¹徳島大薬, ²東北大医, ³徳島大医)

【目的】現在、悪性胸膜中皮腫(MPM)に対する化学療法レジメンはペメトレキセドをベースとしているが、予後は極めて悪く新規治療法の開発が必要不可欠である。我々は以前より MPM に高発現するポドプラニン(PDPN)を標的とした新規抗体療法について検討を行っており、ヒト・キメラ型抗 PDPN 抗体 NZ-12 が抗腫瘍効果を示すことを明らかにしている。今回、MPM 同所移植マウスモデルを用いて NZ-12 とペメトレキセドの併用効果について検討したので報告する。【方法】MPM 細胞株として NCI-H290 に PDPN を遺伝子導入した NCI-H290/PDPN を用いた。PDPN 発現量はフローサイトメーターを用いて測定した。抗体依存性細胞障害(ADCC)活性は ⁵¹Cr 遊離試験法にて評価した。エフェクター細胞として健常人ドナーの末梢血から得た PBMC および NK 細胞を用いた。In vivo における NZ-12 およびペメトレキセドの抗腫瘍効果は MPM 同所移植 SCID マウスモデルを用いて検討した。【結果】NCI-H290/PDPN にペメトレキセドを 72 時間処置し PDPN 発現量への影響を検討したが、PDPN 発現量に有意な変化は見られなかった。また、ペメトレキセドを処置した NCI-H290/PDPN をターゲット細胞として NZ-12 の ADCC 活性に対する影響を検討したが有意な変化は認められなかった。In vivo における検討では NZ-12 もしくはペメトレキセドの単独投与群と比較して併用投与群において腫瘍重量および胸水の有意な減少が見られた。【考察】今回の検討から NZ-12 とペメトレキセドを併用することで MPM に対する抗腫瘍効果が増強されることが明らかとなった。以上の結果よりペメトレキセドをベースとした化学療法に抗 PDPN 抗体療法を併用することで、MPM に対する治療効果の向上が期待できると考えられる。

雲南省産伝統薬物に関する研究 (27) —*Gentiana rigescens* の成分研究 (7) —
 ○洲山 佳寛¹, 田中 直伸¹, 川添 和義¹, 村上 光太郎², 孫 漢董³, 李 順林³, 柏田 良樹¹
 (¹徳島大院薬, ²崇城大薬, ³中国科学院昆明植物研)

【目的】当研究室では、中国雲南省の伝統民族薬物の情報収集と、それらの科学的検討に基づく新規医薬シードの探索研究を行っている。本研究の一環として、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リンドウ科植物 *Gentiana rigescens* の成分研究を行い、これまでに根および地上部から 15 種の新規化合物を単離している¹⁻³⁾。今回、同植物地上部の更なる成分探索を行った。

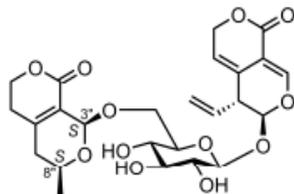
【方法・結果】中国雲南省で入手した *G. rigescens* の乾燥地上部 (1.9 kg) の MeOH 抽出エキスから得た H₂O 可溶部 (257 g) を、各種クロマトグラフィーにより繰り返し分離・精製し、2 種の新規化合物 rigenolide B (1) および C (2) を単離した。化合物の構造は、各種スペクトルデータの解析ならびに ECD スペクトルの実測値と TDDFT 法により算出した計算値を比較することで帰属した。

Rigenolide B (1) および C (2) は secoiridoid と noriridoid がグルコースを介して結合した、特異な化学構造を有する化合物である。

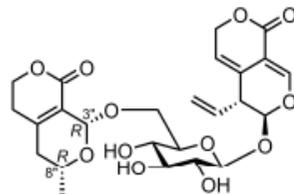
1) Suyama, Y.; Kashiwada, Y. *et al. Fitoterapia* **2013**, *91*, 166-172.

2) *Idem*, 日本生薬学会第 60 回年会 (北海道), 講演要旨集 p169.

3) *Idem*, 日本薬学会第 134 年会 (熊本), 講演番号 29amM-136.



rigenolide B (1)



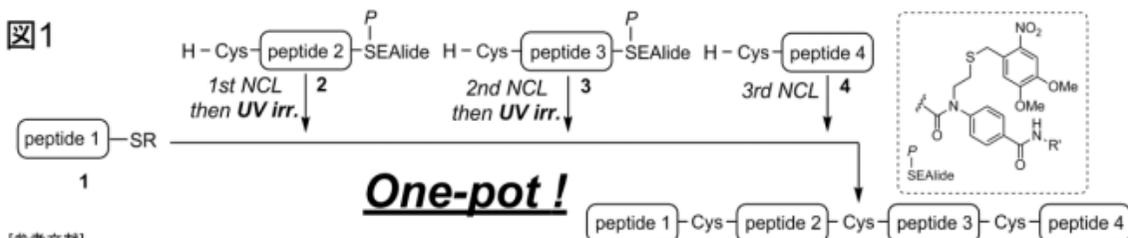
rigenolide C (2)

光応答型チオエステル等価体を用いた One-pot タンパク質化学合成法の開発
 ○山岡 浩輔¹, 粟飯原 圭佑¹, 成瀬 公人¹, 猪熊 翼¹, 重永 章¹, 大高 章¹ (¹徳島大院薬)

タンパク質化学合成では、50 残基未満のペプチド鎖を Native Chemical Ligation (NCL) により水溶液中で縮合する手法が汎用される [1]。本手法を用いて長鎖タンパク質を合成する場合、複数回の NCL が必要となり、NCL ごとに HPLC 精製を行うため、長鎖タンパク質の化学合成は低収率かつ操作が煩雑という課題を抱える。そこで、各段階での精製を必要としない、One-pot にて複数のペプチド鎖の NCL を可能とする方法論が求められている。これまでに演者の所属する研究室では、チオエステル等価体として *N*-sulfanylethylanilide (SEAlide) を設計し、これを用いた 3 成分 One-pot NCL 法を開発してきた [2]。

今回演者らは、SEAlide を用いた 4 成分 One-pot NCL を新たに考案した (図 1)。本手法ではまず、SEAlide 側鎖上に光照射により除去可能な保護基を導入したペプチド 2 とチオエステルペプチド 1 の NCL を行う。続いて光照射により保護基を除去し、反応液にペプチド 3 を加えることで 2 度目の NCL を行う。最後に光照射の後、ペプチド 4 を加えることで 4 成分 One-pot NCL を達成できると考え、本研究に着手した。

図 1



[参考文献]

[1] P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. H. Kent, *Science* **1994**, 266, 776-779.

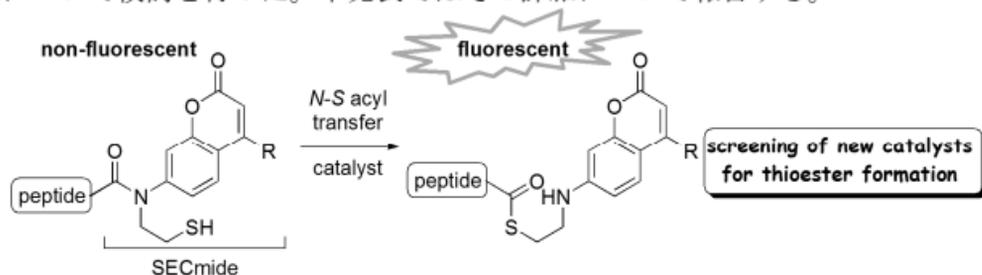
[2] A. Otaka, K. Sato, A. Shigenaga, *Topics Current Chem.* **2015**, 363, 33-56.

チオエステル等価体としての *N*-sulfanylethylcoumarinylamide (SECmide) の開発及びペプチド合成への応用

江藤 三弘¹, ○森本 恭平¹, 辻 耕平¹, 猪熊 翼¹, 重永 章^{1,2}, 大高 章¹ (¹徳島大院薬, ²JST さきがけ)

【目的】 ペプチドチオエステルは、タンパク質化学合成に利用される Native Chemical Ligation (NCL) 法のための必須の合成中間体である^[1]。過去に演者らは、Fmoc 固相ペプチド合成法に利用可能なチオエステル等価体として *N*-sulfanylethylanilide (SEAlide) を開発した^[2]。SEAlide ペプチドは、リン酸塩の添加により *N*-S アシル基転移反応を起こし、アミド結合がチオエステル結合へと変換される^[3]。今回演者らは、本アシル基転移反応を加速する新たな触媒の探索を目指し研究を行った。

【結果】 簡便な触媒探索を指向し、*N*-S アシル基転移反応に伴い蛍光を発する SEAlide 誘導体として *N*-sulfanylethylcoumarinylamide (SECmide) ペプチドを開発した。本ペプチドを用いて触媒探索を行ったところ、ホスホン酸誘導体も *N*-S アシル基転移反応を促進することを見出した。さらにホスホン酸誘導体を用いた NCL 法について検討を行った。本発表ではその詳細について報告する。



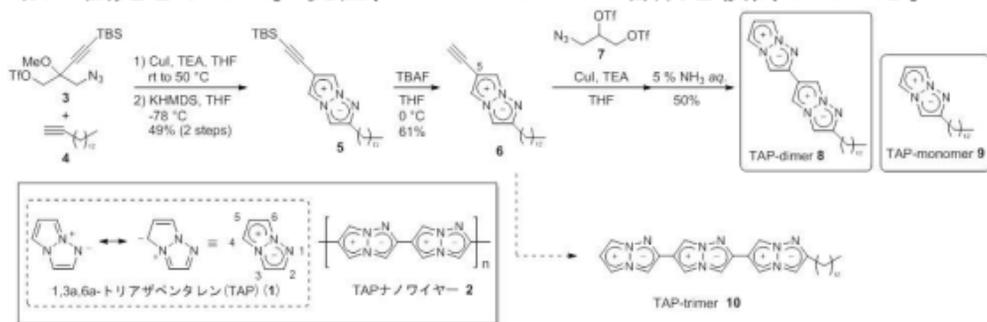
References: [1] P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clark-Lewis, S. B. H. Kent, *Science* **1994**, *266*, 776; [2] S. Tsuda, A. Shigenaga, K. Bando, A. Otaka, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 823; [3] K. Sato, A. Shigenaga, K. Tsuji, Y. Sumikawa, K. Sakamoto, A. Otaka, *ChemBioChem* **2011**, *12*, 1840.

1,3a,6a-トリアザペンタレンナノワイヤーの合成研究

○伊藤 雅美¹, 米良 茜¹, 中山 淳¹, 難波 康祐¹ (¹徳島大薬)

当研究室では、特異な双極性構造を有する 1,3a,6a-トリアザペンタレン(TAP)(**1**)が優れた蛍光特性を有していることを見出し、その効率的合成法を開発している。¹⁾今回我々は TAP の双極性構造に着目し、TAP を直線的に連結させれば電荷が交互に配置された剛直なナノワイヤー **2** が得られるのではないかと考えた。そこで本研究では、TAP 連結体の物性を明らかにするべく、TAP 連結法の開発を試みた。

まずは、TAP を 2 つ連結させた TAP-dimer **8** の合成に取り組んだ。すなわち、エチニル基が導入されたアジド **3** とペンタデシン(**4**)とのクリック反応と続く強塩基処理²⁾により TAP **5** を得た後、TBS 基の除去を行い 5 位エチニル TAP **6** を合成した。続いて、アジド **7** とのクリック反応後、5%アンモニア水で洗浄を行うことにより TAP-dimer **8** の合成に成功した。得られた TAP-dimer **8** は TAP-monomer **9** に比べ、非常に強い蛍光を示した。現在、TAP-trimer **10** の合成を検討している。

1) Namba, K. *et. al. J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11466.2) Namba, K. *et. al. Org. Lett.* **2012**, *14*, 5554.

新規蛍光分子 1,3a,6a-Triazapentalene 類の単分子白色発光への展開

○西尾 賢¹, 中山 淳¹, 難波 康介¹ (¹徳島大薬)

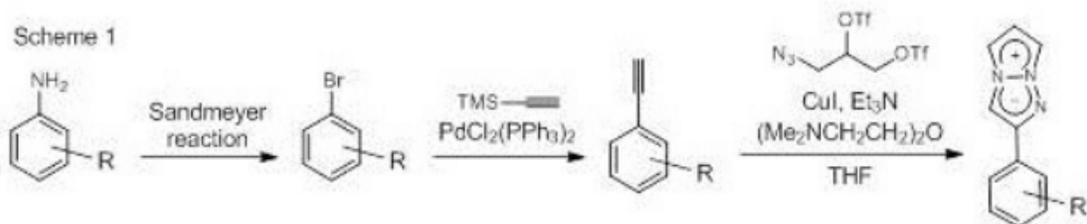
白色光蛍光有機化合物は、ディスプレイや光源への新規素材として高い関心を集めているものの、単分子で白色光を示す化合物はほとんど報告されていない。このため、新たな白色蛍光素材の開発が強く望まれている。

当研究室では、1,3a,6a-triazapentarene (TAP) 類がコンパクトでありながら強い蛍光を示す優れた発色団であることを見出し、その簡便な合成法を確立している。¹TAP 類は 2 位の置換基の種類によって蛍光波長が大きく変化することの特徴としていることから、これを利用し、白色蛍光を発する新規 TAP 誘導体の探索を行った。

[合成法]種々のアニリン誘導体を出発物質とし、Sandmeyer 反応によりプロモ基を導入した後、園頭カップリングによりエチニル基を導入した。このアルキン体を用いて、当研究室で開発したアジドジトリフラートとのクリック反応の条件に付すことで、各種 TAP 誘導体を合成した。合成した種々化合物の誘導体について蛍光を評価した結果、白色蛍光を示す化合物を見出した。

1) Namba, K.; Osawa, A.; Ishizaka, S.; Kitamura, N.; Tanino, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11466.

Scheme 1



グリア細胞における ABCA7 発現制御機構の検討

○市野 晨人¹, 奥平 桂一郎^{1,2}, 川原 遙華¹, 木村 仁¹, 辻 大輔^{1,2}, 西辻 和親², 堂前 純子³, 道川 誠³, 坂下 直実², 伊藤 孝司^{1,2}, 齋藤 博幸^{1,2} (1徳島大薬, 2徳島大院医歯薬, 3名市大院医)

【目的】ABCA7 (ATP-binding cassette protein A7) は ATP のエネルギーによって物質を輸送するトランスポーターである ABC タンパク質 A サブファミリーの一員であり、近年 ABCA7 の遺伝子多型がアルツハイマー病の発症リスクに関連する遺伝子として同定されている。末梢のマクロファージ細胞や繊維芽細胞においては apolipoprotein A-I (apoA-I) により ABCA7 の発現が安定化されることが示されており、また細胞内コレステロール量によって負の制御を受けることが明らかとなっている。しかし ABCA7 の機能に関しては不明な点が多く、中枢神経系細胞においてはほとんど明らかにされていない。本研究ではグリア細胞において apoA-I 添加による影響を検討し、また ABCA7 の発現が細胞内コレステロール量減少によって制御されるかを検討した。

【方法】マウスミクログリア細胞、ヒトグリオーマ細胞株 U251 において apoA-I を添加し、ABCA7 のタンパク質量に影響があるかをウエスタンブロット法によって確認した。また、コレステロール合成阻害剤であるピタバスタチンや、コレステロールと複合体を形成する methyl- β -cyclodextrin を添加し、細胞内コレステロール量を減少させた時、ABCA7 の発現に影響を与えるかを確認した。

【結果・考察】apoA-I の添加により ABCA7 のタンパク質が安定化されていることが確認された。ピタバスタチンや methyl- β -cyclodextrin により細胞内のコレステロール量は減少したが ABCA7 の発現に変化は見られなかった。マクロファージ細胞とは異なりグリア細胞では細胞内コレステロール量によって制御を受けないことがわかった。

ポリエチレンイミンによるミトコンドリアからのシトクロム c 漏出機構に関する研究

○角田 萌^{1,2}, 山本 武範^{1,2}, 小武 和正^{1,2}, 伊藤 美香^{1,2}, 寺田 弘³, 篠原 康雄^{1,2} (¹徳島大薬,²徳島大疾患プロテオゲノム研セ,³新潟薬大薬)

【目的】 Polyethylenimine (PEI) はカチオン性に富む水溶性ポリマーであり、接着剤の成分として利用されるほか生物学研究では細胞への遺伝子導入試薬としても汎用されている。これまでに、比較的高濃度の PEI を添加すると、ミトコンドリアからアポトーシス誘導因子であるシトクロム c が漏出し、これにより細胞死が誘導されることが報告されている。しかしながら、PEI がミトコンドリアからシトクロム c 漏出を誘起するメカニズムは不明である。そこで本研究では、ラットの肝臓から単離したミトコンドリアに対する PEI の作用を詳細に解析した。

【結果・考察】 ミトコンドリアに細胞死の誘導刺激が伝わると、ミトコンドリア膜の物質透過性が亢進する「透過性遷移」と呼ばれる現象が誘起され、これによりミトコンドリア内からシトクロム c が漏出する。そこで、PEI を添加したミトコンドリアにおいて透過性遷移が誘起されるかを調べた。その結果、PEI の添加により誘起されたミトコンドリアからのシトクロム c 漏出は透過性遷移の阻害剤であるシクロスポリン A により抑制されなかった。このことは、PEI が透過性遷移とは異なる経路で、シトクロム c の漏出を誘起していることを示唆している。そこで続いて、PEI がミトコンドリア膜のリン脂質層に及ぼす作用を調べるため、PEI が人工リン脂質膜に及ぼす作用を解析した。その結果、PEI はホスファチジルセリンのような負電荷を持つ脂質で構成されたリポソームの膜透過性を選択的に亢進させることが分かった。

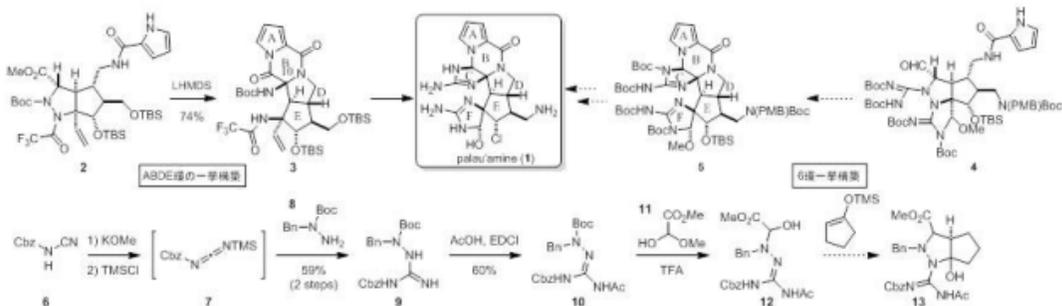
本研究より、PEI はミトコンドリア膜のリン脂質層に含まれる酸性リン脂質に直接作用し、その膜透過性を亢進させることによって、シトクロム c の漏出を引き起こすことが示唆された。

Palau'amine の第二世代合成研究

○大橋 栄作¹, 竹内 公平^{1,2}, 中山 淳¹, 谷野 圭持³, 難波 康祐¹ (¹徳島大薬, ²北大院総化, ³北大院理)

Palau'amine (**1**)は、1993年に P. J. Scheuer らによって西カロリン諸島に生息する海綿 *Stylotella agminata* から単離・構造決定されたピロール・イミダゾールアルカロイドである。当研究室では最近、ABDE 環の一段階構築反応 (**2**→**3**)を鍵段階とした **1** の全合成を達成した。しかしながら、本全合成は市販のシクロペンテンオンから 44 工程を要したことから、我々は大幅な短工程化を目指した第二世代合成法の開発に着手した。すなわち、新たに設定した中間体 **4** を先の ABDE 環構築反応に適用すれば、6 環性の ABCDEF 環が一挙に構築できると考えた。そこで我々は中間体 **4** の骨格構築法を検討したので報告する。

シアナミド **6** を出発原料とし、KOMe, TMSCl 処理により系中でカルボジイミド **7** を生じさせたのち、ヒドラジド **8** を作用させることでグアニジン **9** が得られた。**9** の Ac 化、ついでグリオキシレート **11** 存在下 Boc 基を除去することでヘミアミンール **12** を合成した。現在、シリエノールエーテルとの付加環化を検討中である。

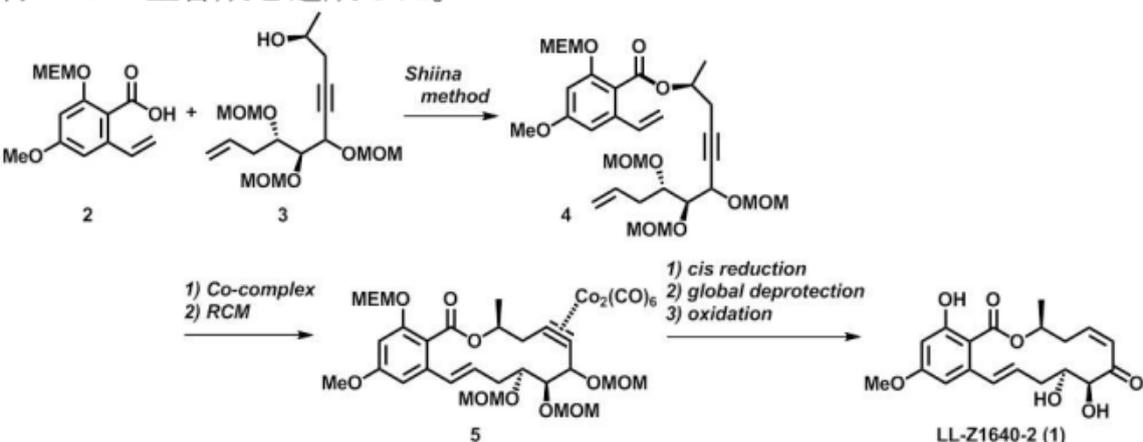


TAK1 阻害剤 LL-Z1640-2 の不斉全合成

○中山 慎一郎¹, 中山 淳¹, 難波 康祐¹ (¹徳島大薬)

[目的・方法] LL-Z1640-2 (**1**) は、未同定菌株より単離・構造決定された Resorcylic Acid Lacton 類であり、強力な多様な生物活性を示すことが知られている。今回我々は、分子内 ring-closing-metathesis(RCM)を鍵工程として、**1** の不斉全合成を達成したので報告する。

[結果] 市販の化合物より、各種フラグメント **2**、**3** を合成した。次いで、椎名法を用いた **2** と **3** との脱水縮合によって **4** を得た。**4** の三重結合をコバルト錯体として保護した後、RCM 反応を行うことで環化体 **5** を得ることに成功した。最後に、コバルト錯体の cis 還元、脱保護、酸化を行い **1** の全合成を達成した。

LL-Z1640-2 (**1**)

ホスホジエステラーゼ抵抗性を有する 4'-チオ化学修飾型環状ジヌクレオチドの合成と評価

○白石 和人¹, 村上 圭史², 田良島 典子¹, 古川 和寛¹, 三宅 洋一郎², 南川 典昭¹ (徳島大薬,²徳島大歯)

【目的】Cyclic-di-adenosine monophosphate (c-di-AMP, Fig. 1 X=O) は、細菌のセカンドメッセンジャーとして古くから知られ、リボスイッチと呼ばれる RNA 受容体への結合を介して病原性細菌における主要な生命活動に関与する。従って、c-di-AMP は抗菌薬の候補化合物として期待できる。しかしながら、c-di-AMP を抗菌薬として用いるためには、細胞内のホスホジエステラーゼ (PDE) によりリン酸ジエステル結合が分解されるという問題点を克服する必要がある。

一方、当研究室ではこれまでにヌクレオシド糖部 4'位の酸素原子を硫黄原子へと置換した 4'-チオ核酸類の合成を報告しており、これらは高い PDE 抵抗性を有している¹⁾。そこで本研究では c-di-4'-SAMP (Fig. 1 X=S) を合成し、リボスイッチとの親和性、ならびに酵素耐性を評価することとした。

【方法・結果】まず Suzuki らの方法²⁾を参考に c-di-4'-SAMP を合成し、in-line probing 法を用いてリボスイッチとの結合親和性の測定を行った。その結果、980 nM という高い親和性を維持していることが明らかとなった (Fig. 1)。続いて PDE の YybT³⁾を用いて酵素に対する抵抗性を測定したところ、天然型に比べ 10 倍以上長い半減期を有していることが分かった。本発表ではこれらの詳細について報告する。

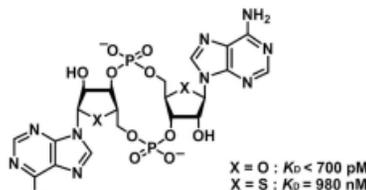


Fig. 1 c-di-AMP 誘導体の構造

1) Hoshika *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, **2004**, *32*, 3815

2) Suzuki *et al.*, *Chem. Lett.*, **2011**, *40*, 1113

3) Rao *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **2010**, *285*, 473

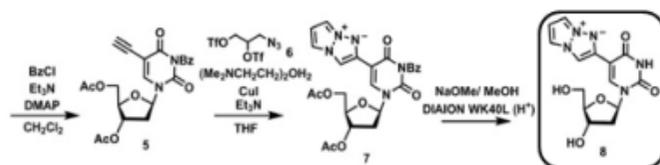
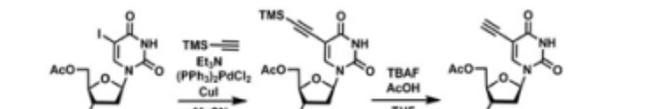
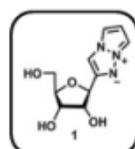
新規蛍光性ヌクレオシドの合成と性質解析

○谷川 真理¹, 田良島 典子¹, 南川 典昭¹ (徳島大院薬)

【目的】蛍光分子は生体内分子の検出やその機能解析に欠かせないツールである。蛍光核酸分子の開発の方法の一つとして、ヌクレオシド塩基部の蛍光アナログ化が挙げられる。当研究室ではこれまでに、小型の蛍光分子である 1,3a,6a-トリアザペンタレン (TAP) を糖部 1'位に導入した新規蛍光性ヌクレオシドアナログ (TAPヌクレオシド, **1**) の合成を達成している¹⁾。今回我々はデオキシウリジン 5 位に TAP を導入した化合物 **8** の合成を行い、その性質評価を行うこととした。

【方法】文献既知の方法に従い別途合成した化合物 **2**²⁾ を出発原料とし、エチニル基の導入を行い化合物 **3** とした後、TMS 基の除去および 3 位窒素原子のベンゾイル化を経て化合物 **4** を得た。このものとアジド誘導体 **6**³⁾ の CuAAC 反応に続く塩基処理により TAP 環の構築を行い、最後に NaOMe により保護基を除去することで化合物 **8** の合成を達成した。本発表では化合物 **8** の合成の詳細と蛍光特性について報告する。

1) 谷川ら, 日本薬学会第135年会, 261-am06S. 2) Asakura *et al.* *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4928. 3) K. Namba *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 11466.



オトギリソウ科 *Hypericum* 属植物に関する研究 (42) — *H. pseudohenryi* 地上部の成分探索一

○丹羽 莞慈¹, 田中 直伸², 柏田 良樹² (¹徳島大薬, ²徳島大院薬)

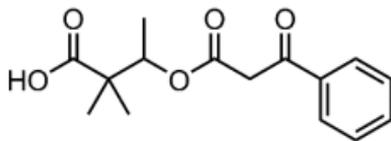
【目的】

オトギリソウ科 *Hypericum* 属植物は、多様なメロテルペンやアシルフロログルシノール誘導体を含むことで知られており、それらの特異な化学構造や生物活性が注目されている。今回、当研究室での *Hypericum* 属植物含有成分に関する研究の一環として、*H. pseudohenryi* (和名: カンムリオトギリ) 地上部の成分探索を行ったので、その結果を報告する。

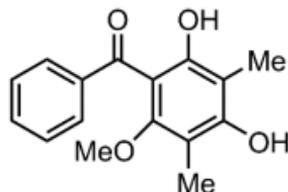
【方法および結果】

徳島大学薬学部附属薬用植物園にて栽培した *H. pseudohenryi* の地上部を MeOH で抽出後、得られたエキスを *n*-hexane と H₂O で分配した。この *n*-hexane 可溶画分を各種クロマトグラフィーで分離・精製し、2 種の新規芳香族化合物 (1 および 2) を単離した。これらの構造は、各種スペクトルデータの詳細な解析により明らかにした。

化合物 1 は 3-hydroxy-2,2-dimethylbutanoic acid と 3-oxo-3-phenylpropanoic acid が縮合した構造を有する化合物である。化合物 2 は、フロログルシノール環上に 2 個のメチル基を有するベンゾフェノン誘導体である。



1



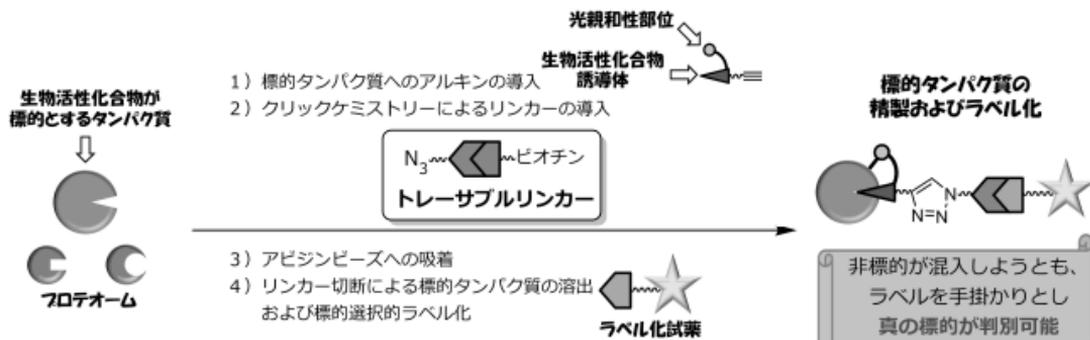
2

標的タンパク質の高効率同定を可能とする新規リンカー分子の開発研究

○森崎 巧也¹, 傳田 将也¹, 辻 大輔¹, 山本 純¹, 猪熊 翼¹, 伊藤 孝司¹, 重永 章^{1,2}, 大高 章¹
(¹徳島大院薬, ²JST さきがけ)

【目的】 標的未知生物活性化合物を創薬展開する際、標的タンパク質の同定が重要なステップとなる。標的タンパク質の同定では多くの場合、アビジン-ビオチン相互作用を利用してプロテオーム中の標的タンパク質を精製する。すなわち、標的タンパク質選択的にビオチン化した後、アビジンビーズを用いて精製する。本手法は汎用性が高いものの、精製後の溶液に非特異的吸着に由来するタンパク質が混入し、真の標的が判別困難となる場合がある。そこで演者らは、標的と非標的の判別を可能とする新たなリンカー分子を開発することとした。

【方法・結果】 演者らは、標的選択的ラベル化により標的と非標的が区別できると考えトレサブルリンカーを設計した。トレサブルリンカーとはリンカー切断によるアビジンビーズからの標的溶出に加え、標的選択的ラベル化を可能とする新規リンカー分子である。本発表では、*N*-sulfanylethylanilide (SEAlide) を基盤としたトレサブルリンカーを用いた標的の精製およびラベル化について報告する。

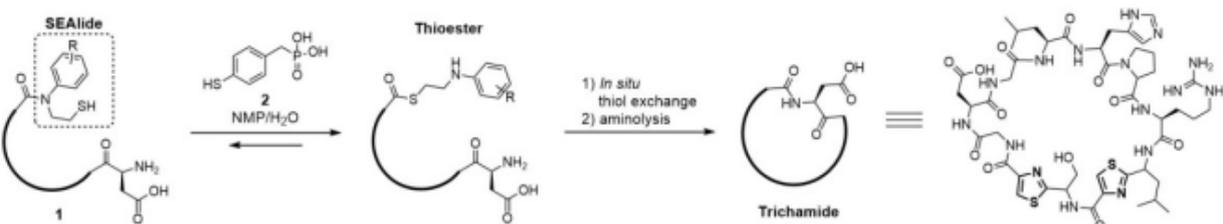


環状ペプチド Trichamide の合成研究

○寺中 孝久¹, 栗飯原 圭佑¹, 江藤 三弘¹, 重永 章¹, 猪熊 翼¹, 大高 章¹ (¹徳島大院薬)

【目的】 Trichamide は *Trichodesmium erythraeum* から単離された2つのチアゾールユニットを含む環状ペプチドである。海洋生物が産生する環状ペプチドは、多様な生物活性を示すことが多く、新たな創薬シーズとして近年注目されている。そこで我々は、未だ機能未解明の Trichamide の全合成およびその機能解明を目指した誘導体合成に挑戦した。

【方法・結果】はじめに、Fmoc アミノ酸を出発原料とし Hantzsch 法を用いてチアゾールアミノ酸ユニットの合成を行った。ペプチドの環化反応には、これまでに当研究室で開発した *N*-sulfanylethylanilide(SEAlide)を用いることが可能であると考えた。SEAlide はリン酸塩非存在下では安定なアニリド型で存在するのに対し、リン酸塩存在下においてチオエステルとして機能する特性を持つ。SEAlide を導入した直鎖ペプチド **1** を Fmoc 固相合成法により合成した。その後、チオール触媒 **2** を用いて分子内環化反応を検討し、所望の Trichamide の合成に成功した。本発表では、チアゾールアミノ酸合成および分子内環化反応の詳細を報告する。



報道機関用

第136年会

講演ハイライト

YOKOHAMA 2016

3月26日(土)~3月29日(火)

パシフィコ横浜

(展示会場ホール、会議センター、アネックスホール)



公益社団法人 日本薬学会

化学系薬学

有機化学

反応、アミノ酸・ペプチド

ハイライトトップに掲載されました

蛋白質化学合成における制約に“光”で挑戦

〔徳島大院薬〕 山岡 浩輔

修飾タンパク質は、タンパク質機能解明研究における重要な研究ツールです。その供給にはタンパク質化学合成が用いられます。しかし、タンパク質の全主鎖骨格構築に向けた複数のペプチドフラグメント縮合段階に制約がありました。今回、光により縮合時における反応性を制御できる“光反応性補助基”を開発し、従来の制約の克服に挑戦しました。

28R-pm01S

光応答型チオエステル等価体を用いた One-pot タンパク質化学合成法の開発

化学系薬学

有機化学

反応、抗生物質

有機分子触媒：複雑な天然物修飾も何のその

〔北里大生命研／北里大院感染制御〕 山田 健

イベルメクチン (IVM) は、アフリカの風土病である河川盲目症に著効を示す奇跡の薬であり、今なおその適応症は広がっています。しかし、その複雑な構造ゆえに狙った位置を化学修飾することは困難でした。今回、川端触媒を用い、関連天然物であるエバーメクチン B2a の位置選択的な官能基化に成功しました。このことから、IVM を基にした新薬の開発が加速されるものと期待されます。

28AB-am059

有機分子触媒を用いた有用天然物 Avermectin B2a の位置選択的アシル化

化学系薬学

有機化学

その他、アミノ酸・ペプチド

中分子創薬：ミクロな環境でマクロ環化

〔京大院薬〕 齋藤 知

環状ペプチドは、生体内での分解を受けにくく持続的な効果が期待できる優れた中分子薬の創製に利用できる基本構造です。しかしながら、環状ペプチドの合成における環化工程では、副生成物の産生を抑えるために大量の有機溶媒を用いる必要があります。私たちは、マイクロフロー系を用いた反応の制御により、少量の溶媒で環状ペプチドを効率的に合成する手法を確立しました。

28AB-am159S

循環型マイクロフローシステムを利用した環状テトラペプチドの効率的合成法の開発

日本薬学会第 136 年会 参加報告

(パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) 2016 年 3 月 26 日 (日) ~3 月 29 日 (火))

(機能分子合成薬学分野 博士後期課程 1 年)

2016 年 3 月 26 日から 29 日まで行われた日本薬学会では、受賞講演、招待講演、ポスター発表などに参加してきた。また自身も一般口頭発表をおこない質疑応答を通して貴重な意見を頂いた。

聴講した講演や口頭発表では、薬学分野のみならず世界トップレベルの研究を多く見る事ができた。その中でも自分の知識を広げる有機化学の新しい反応、従来法を改良した新しい方法論など今後の研究の参考になりそうな発表を聞き多くのことを学べた。さらに天然物の単離や全合成研究では、今後の医薬品になり得る注目化合物を知ることができ知識の幅が広がった。ポスター発表では演者の方と積極的にディスカッションを行うことで、貴重な意見交換の場となった。また学年の近い学生も多く参加していたので良い刺激にもなった。

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

(機能分子合成薬学分野 博士前期課程 2 年)

3 月 27 日から 3 月 29 日の間、私は日本薬学会第 136 年会 (横浜) に参加しました。そして、「標的タンパク質の高効率同定を可能とする新規リンカー分子の開発研究」という演題名で、口頭発表を行いました。口頭発表の際、座長の先生や聴衆の方々から多くの質問を受けました。特に、自分の専門分野である有機化学以外の分野 (生物化学や物理化学など) の方からの質問を受けることで、全く違う視点から自らの研究を考えることができました。今回受けた質問およびアドバイスを活かし、さらに研究を発展させていきたいと考えています。また、自分の研究や研究室全体の研究に役立つような他の研究発表を聞くことができました。特に他の研究室のポスター発表において、発表者と活発な議論を行うことで新たな知識を得るとともに、発表者に対して自らの考え、知識を伝え、自他ともに有意義な時間を過ごすことができたことと実感しています。ここで得た知識を研究室全体に還元していくことが、研究室の発展につながるものと考えています。

(機能分子合成薬学分野 博士前期課程 1 年)

大高教授に随行し、日本薬学会第 136 年会に参加し、「マンノース 6 リン酸修飾型 GM2 活性化タンパク質の合成研究」と題してポスター発表を行った。発表では、多くの先生方から助言を頂き、自身の研究の問題点、自身の研究の重要性を再認識することができ、非常に有益な時間を過ごすことができた。一般シンポジウムでは、普段聞くことのできない研究領域の先生の発表により見聞を広めることができた。特に、昨年ノーベル賞を受賞された大村先生の講演を聞くことができ、創薬の難しさ、楽しさを改めて学ぶことができた。一般口頭発表では最先端の研究から、独創的な研究まで薬学という領域では収まりきれないほど幅広い領域の発表を聞くことができた。ポスターセッションでは、より詳細な議論ができ多くのことを学ぶことができた。また、学会期間を通じて多くの同世代の学生と討論する中でお互いに刺激しあいモチベーションの向上につながった。今後は今回得たものを活かして研究活動に取り組んでいきたい。

(機能分子合成薬学分野 博士前期課程 1 年)

私は、2016 年 3 月 26 日から 29 日に横浜にて行われた、日本薬学会第 136 年会に参加しました。本学会において私は、多くの講演を聞くとともに、

「チオエステル等価体としての N-sulfanylethylcoumarinylamide (SECmide) の開発及びペプチド合成への応用」という演題にて口頭発表も行いました。

まず、自身が口頭発表を行うに当たって、その発表準備等により研究に対する理解を深めることができました。さらに、学会にて発表することによって他大学や他研究機関の先生方からの貴重な質問やコメントを伺うことができ、それらは今後の研究発展のための大きな推進力となると考えられます。

また、学会参加により拝聴した他の発表において、近しい分野の発表からは現在の研究に応用可能な内容も多くありました。異分野の発表においては、研究の応用展開のヒントになるような内容を聞くことができました。今回の学会参加によって得られたこれらの知識や経験を今後の研究活動に活かしていきたいと考え

ています。

(機能分子合成薬学分野 学部4年)

私は2016年3月26日(土)~3月29日(火)にパシフィコ横浜にて開催されました日本薬学会第136年會に参加させていただきました。本学会にて私は「光応答型チオエステル等価体を用いた One-pot タンパク質化学合成法の開発」という演題にて口頭発表させていただきました。本発表での質疑応答の時間では複数の質問をしていただき、これによって質問に答える能力を鍛えられたかと思えます。また、他の様々な一般学術発表や講演などを聞きに行くことで同じ分野の研究に関してのことでも自分とはほかの視点から物事を見ている人の発表を聞くことが出来たのでとても勉強になりました。ポスター発表では他研究室の皆さんと意見交換を行うことで日々の自分の研究室にいるときには得ることのできない発見などをすることができ、いい刺激を受けました。今回の学会で私は口頭発表では発表する能力などを鍛えられ、他の人たちの発表を聞くことで新たな視点から物事を見るようになってきたので、この経験を活かし日々の研究室生活につなげていこうと思っています。

(医薬品情報学分野 博士課程3年)

口頭発表を行うため、日本薬学会 第136年會(横浜)に出席した。3/27の午前9時から「膵α細胞からのグルカゴン分泌に対する quercetin の効果」について発表した。内分泌系研究ではインスリンに注目した研究が多く、グルカゴン分泌については基礎的なことから質問を受けた。背景説明時に、基本的内容を説明すると聴衆の理解が早いと考えられる。

ランチオンセミナーでは特に、北里大学の高野幸路先生の「新規糖尿病治療薬の作用のしくみと服薬指導の際の注意点」が、現在我々の行っているグルカゴン関連研究に密接した内容であり、非常に参考になった。SGLT2 阻害薬や DPP4 阻害薬などの比較的新しい治療薬の適正使用について医師の立場からの講演であり、現場における治療方針等の最新情報を得ることが出来た。SGLT2 阻害薬と各種薬剤の併用効果についても直接質問を行い、知識を深めることができた。

今回の学会出席は今後の研究課題を発見することに繋がった為、非常に有意義なものとする事ができた。

(医薬品機能生化学分野 学部5年)

2016年3月に横浜にて行われた、日本薬学会年會に参加し、さまざまな講演会を聞いて情報収集すると共に、本学大学で行っている研究に関する口頭発表を行った。参加者には非常に幅広いバックグラウンドの人達が含まれており、普段研究室で行っている議論とはまったく異なる視点からの議論がなされ、大変勉強になった。発表には多くの聴衆が興味を持って議論に加わってくれたため、学生や先生方など、世界中の様々な人達と交流を深めることが出来、視野を広げることができた。今回の経験を残りの大学での期間の研究をはじめとする様々な活動に活かしていきたい。

(医薬品機能生化学分野 学部5年)

2016年3月にパシフィコ横浜にて行われた日本薬学会第136回年會に参加し、さまざまな発表を聞いて新たな知見を得るとともに、本学で行っている研究に関する口頭発表を行った。自分が行っている研究分野だけでなく、薬学全体的な研究内容を聞く機会は貴重であり、大変勉強になった。今回初めての学会参加、発表ということで、思うように伝えられない部分もあったが、他者の発表方法や質問への受け答えなど、自分に足りない部分について今後向上させていくうえでのヒントを得ることができた。自分の発表では、興味を持っていただいた先生方から質問をいただき、異なる視点からの意見を得られ、より研究に対する理解を深めることができた。今回の経験を今後の研究、及び学会発表に活かしていきたい。

(薬物動態制御学分野 博士前期課程1年)

日本薬学会第136年會に参加し、「Intelligent shRNA expression device の in vitro, in vivo における有用性評価」の口頭発表を行った。また、京都大学の高橋先生より「iRed と dsDNA を比較すると iRed において、24 時間後と 48 時間後は標的遺伝子の発現効率が悪いのか。そのメカニズムは分かっているのか」という質問を受け、「発現効率の差における詳しいメカニズムは分かっているが、iRed と dsDNA の立体構造には明らかな違いがあることが分かっているのがそれが何かしら影響しているのではないかと考察している」と回答を行った。

また、九大院工の芳川拓真先生の「一酸化窒素徐放性リポソームによる腫瘍選択的血管拡張と EPR 効果の向上」に関する口頭発表を聞き、EPR 効果を増強しリポソームなどのナノメディシンの集積量を向上させ

るため、血管拡張作用を有する一酸化窒素(NO)に注目しており、ナノメディスン化した NO を用い、がん組織周辺部の血管を選択的に拡張させることで、がん組織への血流量増加による集積量向上が可能であることが明らかになることを学んだ。

(薬物動態制御学分野 学部 5 年)

日本薬学会第 136 年会において、Doxil 投与による腫瘍内免疫細胞変動とこの変動の抗腫瘍効果への寄与というタイトルで発表しました。そこで、「腫瘍の分散溶媒はなに」と「どうして TAM だけが落ちるのか」と質問を受けました。腫瘍の分散溶媒については、BSA と EDTA と PBS の溶液で分散していると回答しました。また分散処理においても、コラゲナーゼ、ディスパーゼ処理、DNase 処理をしていると回答しました。どうして TAM だけが落ちるのかという質問においては、リポソーム化製剤が TAM には貪食されるが、他の免疫細胞には取り込まれないため、TAM のみが抗がん剤による影響を受けるからだと考えていると回答しました。

また、本学会において静岡県立大学の清水先生の発表で新たな知見を得ました。

具体的には、リポソーム化製剤は、リンパ管が未発達の腫瘍に蓄積しやすいと考えられていましたが、実は、リンパ管が豊富な腫瘍の方がリポソームが移行しやすいという新たな知見を得ました。

(生薬学分野 博士後期課程 3 年)

柏田教授に随行して 3 月 26 日から 3 月 29 日に開催された日本薬学会第 136 年会に参加し、「雲南省産伝統薬物に関する研究 (27) -Gentiana rigescens の成分研究 (7) -」という演題で、リンドウ科植物 Gentiana rigescens から単離した化合物の構造解析について口頭発表を行った。多数の質問とご指導をいただき大変勉強になった。

加えて、生薬・天然物化学の研究者が行っている最先端の研究発表を聴講しディスカッションを行い、さらに知識を深めることができた。また、国内だけではなく、海外の研究者による講演も聴講した。特に、カリフォルニア大学サンディエゴ校の William Fenical 先生による、海洋微生物、特に放線菌からの抗悪性腫瘍薬リード化合物探索研究についての講演では、自分が単離した化合物と類似した構造を有する化合物が紹介されており、単離化合物の生物活性を調べる際の参考になった。

北里大学特別栄誉教授である、北里大学北里生命研究所の大村智先生によるノーベル賞受賞記念特別講演では、大村先生の研究理念や研究で得たものをどう社会に還元するか等、同じ天然物化学を専門とされている先生の研究に対する考え方を知り、大変感銘を受けた。

さらに、本学会では自分の研究分野である天然物化学以外の、他分野の研究発表も聴講することができ、新たな知見を得ることができた。

今回得た知識、考え方を自らの研究にフィードバックし、より良い成果を挙げられるよう励んでいきたい。

(生薬学分野 学部 4 年)

日本薬学会第 136 年会に参加して得られた成果について報告します。

1) 講演、シンポジウムについて

今回、私が最も感銘を受けた講演は、北里大学の 大村 智先生のノーベル賞受賞記念特別講演でした。本講演では、大村先生による「イベルメクチン」の開発、ならびにその後の国際活動について知ることができました。講演のなかで最も印象的だったのは、「化合物の横には微生物の顔を載せてやる」という言葉でした。その言葉から、大村先生が研究材料である微生物を、どれほど大切にしているかを感じることができました。私は、天然物からの医薬リードの探索を行っており、研究材料に対する敬意を忘れないようにしたいと思いました。

天然物化学に関するシンポジウムも数多く開催されていました。これらのシンポジウムに参加することで最新の天然物化学の研究、ならびに、これからの可能性について知ることができました。

2) ポスター発表、口頭発表について

ポスター会場では、多くの先生や学生と意見を交えることができました。異なる分野の発表に対しても積極的に質問をすることで、様々な知識を得ると同時に、同世代学生の成果や考え方に触れ、良い刺激となりました。

口頭発表では発表を通して、相手に自分の考えを伝えることの難しさを感じました。また、質疑応答では、他の研究者が自分の研究に対して興味を抱いてもらった箇所を知り、今後の研究の目標や課題を得ることができました。

(有機合成薬学分野 学部4年)

私は日本薬学会第136年会に参加し、「1,3a,6a-トリアザペンタレンナノワイヤーの合成研究」について発表をしました。全国での学会発表は初めてであり、とても良い経験となりました。私の発表は、構造と物性という分野に出させてもらいました。そのため、自分の研究室の専門分野とは違い、質疑応答では自分が考えていなかったような視点のことも聞かれ戸惑いましたが、もっと勉強していかなければならないと思える良い機会となりました。

また、他の研究室の発表もいくつか聞きに行きました。学年は違いますが、みんな研究成果をとて出していて、自分はまだまだだと感じました。まわりを知ることができ自分もこれから研究を頑張ろうという刺激になりました。また、他の人の発表の仕方や質疑応答の仕方も見ていて、いいところは真似ていきたいと思いました。

学会を通して、これからますます研究を頑張り、自分の研究テーマに関する情報を身につけ勉強し、また学会に出させてもらえるように頑張っていきたいと思いました。

(有機合成薬学分野 学部4年)

日本薬学会 第136年会(横浜)に参加し、Palau'amineの二世世代合成研究について発表しました。その結果、次の三つの発見がありました。それは、第一に口頭発表の難しさを知ったこと、第二に質問に答えることの難しさを知ったこと、第三に他の人の発表の良い点と悪い点を分析できたことです。

第一に関して、難しいと感じた原因としては、本番の想定があまかったことです。マイクの有無を調べず練習でマイクを一度も使わなかったため、本番でマイクをうまく使えず声の大きさを一定にできませんでした。次回は、本番の状況を詳しく調べて練習しようと考えています。

第二に関して、予め質問を100個以上想定していても全く新しい質問をもらうということがわかりました。今後は、もっと質問を集めて穴がないようにしていきたい。

第三に関して、どんな発表が良くてどんな発表が悪いのかがわかりましたので、今後の発表に生かしていきたいと思います。

(有機合成薬学分野 学部4年)

2016年3月29日、日本薬学会第136年会において、私は「TAK-1阻害剤LL-Z1640-2の不斉全合成」について口頭発表した。

今回の年会での発表に向け、練習や質問対策を十分に行ったため、多くの人前で発表することの場馴れができた。また、スライド作成において、指導教官とのやり取りを重ねることで、このような大舞台にて自分の仕事のすべてを発表する力を身に付けることが少しはできたのではないかと思う。

当日の発表においては、原稿もすべて暗記していたため聞いていただいている方々のほうを向きながら発表をすることができた。しかし質問では、座長の先生から鍵反応の立体について問われたが、あわててしまい実際の結果とは違うことを答えてしまった。他に、他大学の学生の方から、なぜTBDPS基を選択しているか聞かれた。これは、次の反応で脱保護されてしまうことが問題であると明確に答えることができた。質問への返答が苦手であることが分かったことが、今回の学会参加での大きな成果であると感じた。

(有機合成薬学分野 学部4年)

私はこの度、2016年3月26日から29日にかけて行われた、日本薬学会第136年会に参加し、「新規蛍光分子1,3a,6a-Triazapentalene類の単分子白色発光への展開(Development of 1,3a,6a-Triazapentalene as aWhite-Light-Emitting Molecule)」という演題で発表しました。

学会という正式な場での発表は、研究室の名前を背負っているということも有り、大変緊張しましたが、その反面、貴重な経験が出来たと感じています。特に、分野の近い専門の先生方に質問していただけるのはありがたかったです。

今回の質疑応答では、自分の勉強不足のため相手の質問の意味を理解できず、すぐに対応することができず、また、相手の望んでいた解答も持ち合わせていませんでした。学会へ向けての準備不足をひどく痛感しました。

また、同日にあった、ケミカルバイオロジーの分野で著名な浦野先生の研究室の発表を聞きました。ドクターの方でしたが、発表、質疑応答ともに素晴らしく、今の自分の実力とすごい差を感じました。

今回の学会では、発表、質疑応答の準備の大切さを学びました。また、そのためには、日々の積み重ねが大切だと思われるため、この不甲斐なさを胸に秘めつつ、実験、勉強に励んでいきたいです。

(生物有機化学分野 博士前期課程 1年)

私は2016年3月26日より3日間にかけて日本薬学会第136年会に参加し、3月29日のセッションにて「ホスホジエステラーゼ抵抗性を有する4'-チオ化学修飾型環状ジヌクレオチドの合成と評価」という演題で口頭発表を行った(演題番号:29L-pm10、座長:九州大学 谷口陽祐 准教授)。口頭発表後の質疑応答にて、北海道大学 佐藤浩 助教より「本化合物の糖部4'位の水酸基とリボススイッチとの親和性について」の質問を受け「リボススイッチとの親和性に関して、これまでの知見から塩基部の構造が最も重要であること、また、過去に行われたX線結晶構造解析の結果から、塩基部、糖部水酸基、リン酸基はリボススイッチと相互作用しているが、糖部4'位の水酸基は相互作用に関与していない」と回答した。

今回の学会参加を通じ、自分と類似の研究をしている方々の発表を聞くことができ、今後の実験に対する意欲が高まった。また発表に対する質疑応答から、これまでの学習を振り返ることができ、より自分の研究に対して知識を高める必要があることを感じた。

(生物有機化学分野 博士前期課程 1年)

私は2016年3月26日より3日間にかけて日本薬学会第136年会に参加し、3月29日のセッションにて「新規蛍光性ヌクレオシドの合成と性質解析」という演題で口頭発表を行った(演題番号:29L-pm12S、座長:九州大学 谷口陽祐 准教授)。口頭発表後の質疑応答にて、北海道大学 佐藤浩 助教より「本化合物の酸性条件における分解メカニズムについて」の質問を受け「導入した官能基が酸性条件下プロトン化され環構造の分解がおこるといふ知見より、同様の現象が推察される」と回答した。また、名古屋大学 阿部洋教授より「本化合物の示した蛍光特性について、分子エネルギー的観点からの考察はあるか」について質問を受けたが、「分子エネルギー計算からの研究アプローチは現在検討中であるため現段階では返答しかねる」と回答した。

今回の学会参加を通じ、関連分野の最新の研究成果に触れることができ大変刺激を受けた。また自分の発表に際し、質疑応答で頂いた質問や意見により新たな視点や今後の研究のアイデアを得ることができ、勉強になったと感じる。

(創薬生命工学分野 学部 5年)

私は、「リソソーム蓄積症におけるオートリソソームの形成異常」について発表を行いました。本研究では様々なリソソーム病において、オートファジーなどのリソソームに関連する現象に注目して解析を行い、その病態との関係について調べることを目的としています。得られた結果として、リソソーム病において①リソソームが肥大している、②オートリソソームの形成が抑制されている、③SNAP29にO-GlcNAcが付加したままであることが原因で、オートリソソームの形成が抑制されているのかもしれないということが明らかになり、発表させていただきました。発表後の質疑応答では、「リソソーム病においてリソソームが肥大していることは、定量的に調べることが可能なのか」という質問をいただきました。学会発表を行うと、様々な分野のバックグラウンドを持った研究者と接することができます。そのため、自身の研究について客観的且つ多角的な視点から、どのような点に疑問を持つのか、又どのようなデータが足りていないのかについて知ることができる良い機会であると考えます。今回の学会発表では質疑応答の時間が2分間と非常に短かったので質問していただけた数が少なかったのですが、今後も学会に積極的に参加して研究の糧にしていきたいと感じました。また、私が発表した直ぐ後に、当研究室の水谷が発表を行いました。私の研究テーマと水谷の研究テーマは着目している点は異なりますが、大きく関連してくるテーマとなっています。水谷の研究に関する質疑応答の際、私の研究と絡めた質問をしてくださる方がいたため私にとっても勉強になると同時に、自身の発表内容が正確に聴衆に理解していただけていることが分かりました。

最後になりましたが、発表の旅費支援を頂きました大高章 薬学部 部長、発表の機会を与えて下さいました伊藤孝司 教授をはじめ、関係された方々に心よりお礼申し上げます。

(創薬生命工学分野 学部 4年)

私は、2016年3月26日から29日まで、横浜で開催された日本薬学会第136年会に参加し、「トランスジェニックカイコ絹糸腺由来ヒトカテプシンAの分子特性と生物機能評価」という演題で口頭発表を行いました。この発表では、トランスジェニックカイコ繭を新規生産基材として用いた、リソソーム病治療薬の開発について報告しました。リソソーム酵素 Cathepsin A (CTSA) の遺伝的欠損により発症する Galactosialidosis (GS) では、中枢神経症状などを含む全身症状が現れますが、未だ有効な治療法は開発されていません。CTSA 遺伝子を導入したカイコの繭から抽出・精製した前駆体 CTSA は、CTSA としての機能を保持しており、また、野生型マウス単球細胞のリソソームへ到達することも確認できました。これらの

知見より、トランスジェニックカイコ繭由来の前駆体 CTSA が、GS 患者に対する、補充治療用タンパク質として有用であることを発表しました。

発表の内容に関して、①前駆体は生体内で成熟化されるのか、補充用タンパク質としては成熟体よりも前駆体が有用なのか、②標的細胞は肝臓の単球細胞なのか、③CTSA の保護タンパク質機能は確認できているのか、という質問を頂きました。いずれの質問に対しても、これまでの実験結果や論文を基にした返答をすることができました。

この年会は、私にとって初めての学会でした。学校の看板を背負い、多くの人の前でパフォーマンスをすることは、中々できない経験であり、終わった後には達成感がありました。自分の研究内容を伝えることの難しさ、そして喜びを感じることができました。

最後になりましたが、発表の旅費支援を頂きました大高章薬学部長、発表の機会を与えて下さいました伊藤孝司教授をはじめ、関係の諸先生方に心よりお礼申し上げます。

(分子創薬化学分野 博士前期課程 1 年)

佐野教授に随行して薬学会 1 3 6 年会に出席し、研究成果である演題「アレニルエステルとメルカプトアルデヒドのタンデム型チア-マイケル/アルドール反応」の発表を行った。

学会に参加し研究関連の最新情報を収集したことは勿論、他大学の学生や教授の方々と多くの議論を重ねることができた。この経験はこれからの研究生活において大いに役立つものになったと同時に、他大学の学生から刺激を受けることで、今後の研究意欲がとて高まった。今後これらの最新情報を用いてさらに研究に打ち込んでいきたいと考えている。

また、昨年度ノーベル生理学・医学賞を受賞された大村智先生の講演を聴くことができた。講演の内容は研究結果のみならず、大村先生個人の考え方や生き方についてであり、この講演を聴くことにより今後の研究者としてのあり方をもう一度考え直すよい機会となった。

(分子創薬化学分野 博士前期課程 1 年)

佐野教授・中尾助教に随行して薬学会 136 年会に出席し、研究成果である演題「環状酸無水物の不斉加メタノール分解を基盤とする cis-テトラヒドロフトラジノン誘導体の合成」の発表を行った。学会に参加したことで、得られたことは多くある。

まず始めに、他大学の最新研究における情報収集ができたことは、これからの自身の研究において大いに役立つものになった。また年会への参加、ポスター形式での発表は初めてのことであり、貴重な体験になったのも事実である。さらには北里大学特別名誉教授、大村智先生によるノーベル賞受賞記念特別講演も拝見できたことが何よりの財産となった。熱帯地方の風土病オンコセルカ症、およびリンパ系フィラリア症に極めて優れた効果を示すイベルメクチンの発見という業績はもちろんのこと、治療を受けた患者を含め様々な人に敬愛されていることが本当に伝わったし、非常に器の大きい人間であった。

私自身、年会を通してさらに研究成果を示さなくてはならないという刺激にもなったし、ぜひとも今後様々な学会等に参加したいという意欲にも掻き立てられる素晴らしい経験となった。

(分析化学分野 博士前期課程 1 年)

日本薬学会第 136 年会に参加し、研究成果を「新規バイオセラミックスとしてのクロロアパタイトのメカノケミカル合成とその評価」と題して 3 月 27 日に口頭発表した。時間超過もせず、質問（従来法ではなくメカノケミカル合成を用いた理由など）にも的確に回答することができた。座長を務めてくださった四宮一総先生(日大薬)からは、クロロアパタイトの臨床適用がこれまでなされているかどうかの質問を受けた。そのような研究報告はない旨を回答したところ、クロロアパタイトの臨床適応ができれば大変有意義な研究であるとの言葉をいただき、とても励みになった。

昨年の日本薬学会第 135 年会(神戸)では会場が分散していたが、今回の横浜の会場は基本的にパシフィコ横浜の 1 会場だけであり、参加者が集中し常ににぎわっていた印象である。物理薬学系の発表は翌日の 3 月 28 日に集中しており、本報告者の研究テーマに関連する発表では、光、熱、湿度安定性と X 線粉末回折や赤外分光分析法などの機器分析の結果をからめた研究が多い印象であった。特に、星薬大の中島氏の「レボフロキサシン・シュウ酸共結晶無水物の結晶構造」の研究は、自分の研究と重なる部分が多く、大変勉強になった。

(分析化学分野 学部 6 年)

日本薬学会第 136 年会に参加し、創薬研究に関する研究成果を「高湿度条件下におけるテオフィリン無

水物の溶媒介転移」と題してポスター発表した(発表日: 3月28日)。初めての学会発表でとても緊張したが、1時間という限られた時間の中で多くの大学の先生や製薬企業の方々に来ていただき、とても充実した発表となった。製薬企業の方からは、「ぜひ発表資料を下さい」とのご要望をいただいた。また、今後の研究展開に向けた情報収集のために、関連研究の発表を聴講するだけでなく、展示会場にも行って最先端の調剤マシン等の見学も行った。

本報告者の研究成果に対し多くの方が高い関心を示して下さいましたこと、最新の研究成果を聴講できたこと、最先端の機器を見学できたこと…これらはいずれも新鮮かつ大きな刺激であり、今後の研究への意欲、薬剤師として創薬や医療に貢献する意志がさらに高まった。このような貴重な機会を与えていただいた「創薬実践道場事業」関係の先生方に心より御礼申し上げます。

(製剤分子設計学分野 博士後期課程1年)

日本薬学会第136年会において、「アポA-I Iowa 変異は脂質膜上でのアミロイド形成を促進する」というタイトルで研究成果の発表(口頭発表)を行った。この発表に関して「形成されたアミロイド線維と脂質膜を混合すると線維がほぐれるのか」という質問をいただき、「アミロイド線維は線維とモノマーの平衡状態にあると言われている。アポA-Iのモノマーは脂質結合性が高いため、モノマーが脂質膜へ結合することにより線維からのモノマーの解離が起こり、線維がほぐれる可能性があると考えられる」と回答した。他にも「脂質の組成を変えると線維形成性はどうか」という質問をいただき、「負電荷脂質を含む膜上では線維形成が抑制されることが分かっている」と回答した。これらの質疑応答を通して、線維と脂質膜を混合したらどうなるか、また、脂質組成の異なる膜上での線維形成性とそのメカニズムについてなどを今後検討していかなければと感じ、研究の参考になった。

また学会中は、「ビタミンのケミカルバイオロジー研究」等のシンポジウムや「神経変性疾患の新しい治療戦略に関する研究」、大村智先生の「ノーベル賞受賞記念特別講演」等への参加を通して、今後の研究の参考になりそうな最新の研究成果に対する理解を深めた。

(製剤分子設計学分野 学部4年)

日本薬学会第136年会において「グリア細胞におけるABCA7発現制御機構の検討」というタイトルでポスター発表を行った。この発表に関して5人の方がいらして、こちらから説明したり、また質問をいただいたりして興味を持ってもらうことができた。主な質問として、今回使用したミクログリア細胞の株化の方法を問われることが多かったが共同研究先の辻先生からいただいている細胞でありあまり詳しく説明はできず、簡単にどのような細胞かだけ説明した。他にも、ABCB4はホスファチジルセリンのフロッパーであり胆管などに局在があるがABCA7はどうか、という質問を受けた。おそらく発現はあるが脳の方が多く発現していると考えていると回答した。今回の研究ではあまり多くのことは分からないため実験の手法や、ABCA7がどのような位置づけにあり今後どのような実験をしていくのかを尋ねられることが多かった。そのため深い知識よりも、この分野の研究に関して全く知らない人でもすぐにわかるような簡潔な説明が必要だったと感じた。質問に対しては、今回の研究からわかることを基に進めていくというよりも明らかにされていない機能の探求に着目していく旨を説明した。おそらく似た研究をやっている人は少ないと考えられるため今後はもっと表面上の部分で簡潔にわかりやすい発表を心がけるようにしていきたいと思う。

(臨床薬剤学分野 学部4年)

3月27日に発表を行った。発表前に原稿をつくり読む練習を行ったが、言おうと考えていた内容を忘れてしまうなど、練習通りには発表できなかった。今後また学会に参加できる機会があれば更なる繰り返しの練習が必要であると感じた。

また他の演者の発表を聞き自分と比較することで、自分の発表の良い部分、悪い部分を考えることができた。良い部分としてはスライドを作るうえで必要最低限の事項しか載せず、口頭で補足したこと。このようにスライドをシンプルにすることで自分の伝えたい事を簡潔に伝えることができ、またスライドが見やすくなるのではないかなと思う。悪い部分としてはスライドとスライド、実験と実験のつなぎの部分でその間を補う言葉が不足していたこと。これをさらに補うことで、発表全体が一つのまとまった、ストーリーがわかりやすいものになるのではと考えた。

以上より次回の学会発表に向け、普段の研究室の発表においても、わかりやすいスライド、原稿をつくることを心掛け、練習を怠らず臨んでいきたいと思った。

(臨床薬剤学分野 学部4年)

3月27日～29日の日本薬学会年会に参加することで私はとても貴重な経験をする事ができた。

第一に、学会という場に参加することが初めてであったため、発表準備の段階で、自分の研究を全く知らない人たちに対してどのように自分の研究をアピールするかということに非常に苦労した。しかし、学会で発表することで普段の研究室生活では関わる事の出来ない方々と討論することができ、今まで自分にはなかった新たな知見を得ることができた。

また、学会に参加することで同年代の学生や自分の専門分野とは異なる研究の発表を聞くことで、非常に良い刺激を受けた。私は、初めての学会ということもあり、多くの人に自分の研究を伝えたいという思いより、間違えることなく時間内に自分の発表を終えたいという思いの方が強かった。しかし、堂々と自分の研究を発表している同年代の人たちを目の当たりにして、自分との差異に衝撃を受けるとともに、発表に引き込まれた。私も今後様々な学会に参加し、経験を積むことで、多くの人を惹きつけるような発表が出来るようになりたいと感じた。

今回の日本薬学会年会での経験を糧に今後もより一層精進していきたい。

(臨床薬学実務教育学分野 学部4年)

今回、日本薬学会 第136年会(横浜)に参加し一般学術発表では「悪性胸膜中皮腫同所移植マウスに対する抗ポドプラニン抗体 NZ-12 とペメトレキセドの併用効果の検討」という演題で口頭発表しました。年会で発表するデータをとる過程では、抗ポドプラニン抗体 NZ-12 が以前作成された抗ポドプラニン抗体 NZ-8 に比較してより高い抗体依存性細胞障害 (ADCC) 活性を誘導することを明らかにできました。また、in vivo における検討では、抗ポドプラニン抗体 NZ-12 をペメトレキセドと併用した場合に単独投与群と比較して、より効果的な抗腫瘍効果があらわれることを明らかにできました。このことは、悪性胸膜中皮腫の薬物療法において 1st-line として選択される薬剤の一つであるペメトレキセドに対して NZ-12 を併用することで抗腫瘍効果にシナジーの効果が得られることを意味し一定の意義があると考えます。年会に向けては、様々なデータをとる必要がありましたが、良いデータが出るまでに複数回実験を重ねる必要がありデータを集める苦労を経験しました。また、学会への参加は今回が初めてでしたが、要旨や発表スライドの作成、口頭発表の練習といった学会発表に向けた準備作業について経験することができました。発表当日は緊張で思ったような発表ができませんでした。今回はより練習を重ね良い発表ができるようにしたいと思います。また、関連するテーマに関する口頭発表やポスター発表を見学しましたが、スライドの作り方や発表の仕方など参考にできることが多く、今後の自分の発表に積極的に取り入れていきたいと思えます。また、普段知ることができない徳島大学や他大学の学生が、どのようなレベルの研究をしているかということを知ることができ良い刺激となりました。学会への参加は今回が初めてでしたが、学会発表とはどのようなものなのか雰囲気を感じることができ、貴重な経験となりました。

(臨床薬学実務教育学分野 学部4年)

初めて学会に参加することができ、勉強になりました。様々な人の講演やポスター発表を聞き、自分の知らない実験の手法について学ぶことができ、非常に良い機会になりました。また、シンポジウムを聞くことで、最先端の技術や、現在の研究の動向について学ぶことができ良い刺激を貰いました。

ポスター発表では、私の実験系になじみの薄い人に対し、興味を抱かせながら、分かりやすく説明する難しさを感じました。相手の理解度や興味に合わせて話をしたのですが、相手の理解度を判断することが難しく、そのような能力を身に着けたいと感じました。また、様々な視点からの質問を受け、多角的な視野から考えなければならぬという思いに駆られました。

今回の学会に参加して、分かりやすく正確に物事を伝える能力や、相手の理解度を判断する能力が非常に大切なことに気づきました。今後の研究室生活を通して、そのような能力を身に着けていこうと思います。

以上