



日本薬学会 第140年会(京都)

会期 2020年3/25水～28日

会場 国立京都国際会館 他

セッション情報

一般シンポジウム

[S51] 物理系薬学部会シンポジウム～物理系薬学における研究と教育の展望

2020年3月28日(土) 13:45～15:45 [V会場] アネックスホール1 (1F)

オーガナイザー：船津 高志（東大院薬）、小野 正博（京大院薬）

本シンポジウムの目的は、物理系薬学に関する最先端の研究と教育に関する講演を通して、今後の展望を議論し、物理系薬学部会のさらなる発展に貢献することである。今年度は、物理系薬学部会奨励賞を受賞された2名の若手研究者（内藤行喜博士「糖尿病治療を目指す亜鉛錯体の分子メカニズム解明」、山本由美博士「COX-2イメージングを目的とした新規NSAIDs誘導体の開発」）と九州大学の山田健一先生「脂質ラジカルの検出・構造解析および抑制」に最新の研究成果をご紹介いただき、今後の物理系薬学の研究の方向性を議論したい。また、北里大学の本間浩先生には「薬学教育モデル・コアカリキュラムの改訂について」のタイトルにて、物理系薬学の教育に関する最新の話題をご提供していただき、物理系薬学領域の教育の現状について共有したい。

13:45～13:50

[S51-Opening] オーガナイザー挨拶

小野 正博¹ (1. 京大院薬)

13:50～14:10

[S51-1] 糖尿病治療を目指す亜鉛錯体の分子メカニズム解明

○内藤 行喜¹ (1. 京都薬大)

生命金属の1つである亜鉛は、糖尿病と関連していることが以前より報告されている。著者の研究室では、低用量で高い抗糖尿病作用を持つ亜鉛錯体を合成し、2型糖尿病モデル動物の血糖降下作用を報告してきた。しかし、その詳しい作用メカニズムは不明であった。そこで、著者は種々の培養細胞を用いて亜鉛錯体の作用メカニズムを解明し、加えて、実験動物を用いた個体でのインスリン情報伝達系に及ぼす影響を評価した。種々の配位形式の中からZnO₄型錯体に着目し、ヒノキチオールを配位子とする亜鉛錯体 ([Zn(hkt)₂]) をリード化合物とした。3T3-L1細胞での結果から、[Zn(hkt)₂]はインスリンとは異なる作用メカニズムによりPI3K-Akt経路を活性化することを明らかにした。RIN-5F細胞、HepG2細胞では細胞外グルコース濃度に依存して、[Zn(hkt)₂]によるAktリン酸化促進作用の応答性は変動していた。健常ICRマウスによる検討では、単回腹腔内投与後のインスリン標的組織（肝臓、骨格筋、脂肪）におけるシグナル伝達を評価し、亜鉛マルトール錯体および[Zn(hkt)₂]は、脂肪組織特異的に有意なAktリン酸化促進作用を示した。一方、2型糖尿病モデルKK-A^Yマウスでは、単回腹腔内投与後のインスリン標的組織におけるAktリン酸化促進作用に有意な変化は認められなかった。亜鉛錯体の作用は標的組織によって異なる可能性が考えられ、2型糖尿病状態では亜鉛錯体に対する感受性が健常時と比べ低下していた。さらに、KK-A^Yマウスに対して、18週間の長期間高脂肪食飼育下で[Zn(hkt)₂]を連日給餌投与した結果から、[Zn(hkt)₂]はインスリン抵抗性を改善する効果も得られた。以上より、亜鉛錯体、特に[Zn(hkt)₂]は、主に脂肪組織においてインスリンとは異なる作用機序で細胞内シグナル伝達を促進し、安定的かつ持続的な抗糖尿病効果をもたらすと考えられる。

14:10～14:30

[S51-2] COX-2イメージングを目的とした新規NSAIDs誘導体の開発

○山本 由美^{1,2} (1. 東北医薬大薬、2. 都健康長寿研)

シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) はアラキドン酸からプロスタグランジン類の合成を触媒する酵素のひとつであり、薬学の分野ではNSAIDsのターゲットとして知られている。また、COX-2は炎症により誘導されるだけでなく、肺がん、結腸がん、乳がんなどの各種がん組織で高発現したり、アルツハイマー病などの中枢神経系疾患の病状に応じて発現量が変化したりするという報告があることから、COX-2は病態解明の手がかり、および診断薬のターゲットとして注目を集めている。

演者らは現在、生体内COX-2を時間的・空間的にトレース可能なPETやSPECTなどのイメージング剤の開発を目的として、COX-2に結合するNSAIDsを基本骨格とした誘導体を合成し、評価を続けている。本講演では、インドメタシン、およびニメスリドを母体骨格とした新規NSAIDs誘導体の開発に関する研究内容を紹介する。

インドメタシンのカルボキシ基に様々な側鎖を導入した誘導体のうち、ペンチルアミド側鎖を有する¹¹C標識誘導体は、マウスin vivo評価においてわざながらCOX-2特異的な脳への分布が認められた。ニメスリドのベンゼン環に様々な置換基を導入した誘導体のうち、パラ位に置換基を有する[¹¹C]メトキシ誘導体はex vivo ARGにおいてCOX-2が定常的に発現している大脳皮質への局所分布を示し、同じくパラ位に置換基を有する[¹²⁵I]ヨウ素誘導体は炎症モデルマウスを用いたin vivo評価において炎症部位へのCOX-2特異的な分布が認められている。

現在は4種のニメスリドパラ置換誘導体の評価検討を行うとともに、計算科学の手法を用いた新規化合物の設計を行っているため、当日は最新の研究成果や今後の展望もあわせて紹介したい。

14:30～14:40

[S51-Award] 物理系薬学部会奨励賞授賞式

飯田 靖彦¹ (1. 鈴鹿医療大薬)

14:40～15:10

[S51-3] 脂質ラジカルの検出・構造解析および抑制

○山田 健一^{1,2} (1. 九大院薬、2. AMED-CREST)

脂質は、エネルギー産生やシグナル伝達など多くの生理機能を有している。しかし、不飽和脂肪酸は活性酸素などにより容易に酸化される。そのため酸化脂質は、酸化障害の結果生じた単なる副生成物であるとも考えられてきた。しかし近年、これら酸化脂質が様々な疾患に関与することが報告されている。例えば、過酸化物が新しい細胞死フェロトーシスに、また酸化代謝産物であるエポキシ化ω3脂肪酸がアレルギーに、一方で脂質酸化代謝産物であるアルデヒド体が蛋白質と複合体を形成し血管新生に、などである。また、加齢黄斑変性疾患において、これら酸化脂質代謝産物である脂質由来アルデヒド体の除去に補体因子が関与している、とも報告されている。このように、酸化脂質が炎症反応や疾患発症・進展に密接に関与していることは広く認知されつつあるものの、適切な検出技術が不足していたために、酸化脂質に関する研究が制限されていた。

そこで我々は、酸化脂質および代謝産物の生成開始点である「脂質ラジカル」に着目し、その検出プローブ、および構造解析技術を開発し、実際に疾患モデルに適用できることを報告した。さらに、脂質ラジカルをはじめとする酸化脂質が疾患発症に関与していることに着目し、新たに化合物スクリーニング評価系を構築し、ドラッグリポジショニングでの評価を進めている。

本講演では、これら脂質ラジカルの検出・構造解析技術開発について、および創薬シーズ候補化合物展開として、特に加齢黄斑変性疾患に対する創薬シーズ候補化合物などについて、最近の開発状況を紹介する。

15:10～15:40

[S51-4] 薬学教育モデル・コアカリキュラムの改訂について

○本間 浩¹ (1. 北里大薬)

6年制薬学教育のモデル・コアカリキュラムは、2002年（平成14年）に「薬学教育モデル・コアカリキュラム」が、2003年（平成15年）に「実務実習モデル・コアカリキュラム」が作成され、「卒業実習カリキュラム」と「薬学教育準備ガイドライン（例示）」、「薬学アドバンスト教育ガイドライン（例示）」が加えられて、2005年（平成17年）に合本が発行された。その後、2013年（平成25年）に改訂版が作成され、2015年度（平成27年度）入学生から改訂版に従った薬学教育が開始され、2019年度（平成31年度）から（前倒しで前年度2月末から）改訂版に基づいた新しい実務実習が始まっている。

現行版薬学教育モデル・コアカリキュラムの実施状況については、すでに様々な問題点が指摘されており、2018年度（平成30年度）文部科学省による「大学における医療人養成の在り方に関する調査研究委託事業」の報告で詳細に纏められている。また、医療系の他職種（医学・歯学・看護学）においてもモデル・コア・カリキュラムが作成されており、チーム医療の推進等の観点から他職種と整合性の取れた内容が必要であると考えられる。さらには、薬学系の人材養成をより発展・充実させるために、高度医療人や薬学分野の研究者として活躍する人材を養成する必要があり、4年制博士課程へつながる6年制薬学教育について検証が必要であると思われる。

これらの背景から、今後3年間程度にわたって、上記の課題等を検証する調査研究が計画されており、その研究結果を踏まえて次期の薬学教育モデル・コアカリキュラムの改訂が予定されている。本シンポジウムでは、現状をお話ししたい。

15:40～15:45

[S51-Closing] 副部会長挨拶

船津 高志¹ (1. 東大院薬)