

一般シンポジウム

[S01] 物理系薬学部会シンポジウム ～若い力で推進する物理系薬学～

オーガナイザー：小田 彰史（名城大薬）、加藤 博章（京大院薬）

2022年3月26日(土) 09:30 ～ 11:30 [B会場] 会議室131+132 (1号館3階)

近年、新規な技術の開発や生命現象の解明など、薬学において物理化学の果たす役割は大きくなっている。基礎研究だけではなく創薬や臨床分析など、様々な領域において物理系薬学の研究者が活躍している。本シンポジウムでは物理系薬学を専門とする若手研究者にご講演いただき、現在の物理系薬学を俯瞰するとともに物理系薬学の将来についても議論したい。物理系薬学は実験・理論・計算のすべてを含んだ非常に広い領域を取り扱う分野であり、さらには薬学全体における基礎となる分野でもある。物理系薬学部会奨励賞を受賞したこの分野を代表する若手研究者の講演に加え、物理系薬学の扱う分野の広さを実感できる多様な若手研究者による講演、討論を行う。具体的には放射化学・分析化学・計算化学・構造生物学と多彩な領域の講演を用意しており、また基礎と応用の両方を視野に入れてご講演いただく予定である。これを機に、薬学を基礎まで掘り下げ、そしてその成果をまた薬学に還元する物理系薬学の魅力を伝えたいと願っている。

[S01-1] 放射性薬剤の非特異的な正常組織への集積低減とラジオセラノスティクスへの展開○鈴木 博元¹（1. 千葉大院薬）

09:35 ～ 10:00

[S01-2] ラジカル化合物の反応性制御と生体計測プローブ・治療化合物への展開○山崎 俊栄¹（1. 神戸薬大）

10:00 ～ 10:25

[S01-3] タンパク質中におけるアミノ酸残基の非酵素的立体反転についての計算化学的研究○仲吉 朝希^{1,2}（1. 広島市大院情報、2. 名城大薬）

10:25 ～ 10:50

[S01-4] 免疫抑制タンパク質 HLA-Gの機能・構造解析○黒木 喜美子¹（1. 北大院薬）

10:50 ～ 11:15

放射性薬剤の非特異的な正常組織への集積低減とラジオセラノスティクスへの展開

Radiolabeled agents with low nonspecific accumulation of radioactivity in normal tissues and their radiotheranostic applications.

○鈴木 博元¹

○Hiroyuki Suzuki¹

1. 千葉大院薬

1. Chiba Univ.

放射性同位元素（RI）で標識した抗体やペプチドあるいは低分子化合物などの放射性薬剤は、放射性核種を含まない一般的な分子標的薬とは異なる性質を有している。一般的な分子標的薬は標的分子の発現がない組織に非特異的に集積した場合、特に副作用などの悪影響はない。しかし放射性薬剤の場合では、RIから絶えず放射線が発せられているため、非特異的に集積することで診断精度の低下や治療における副作用の増加が懸念される。従って、放射性薬剤の開発を行う際には非特異的な集積を低減することが重要である。本講演では、このような考えのもと近年研究を行っている2つの例を紹介する。

1. 近年 α 線の高い治療効果から、 α 線放出核種であるアスタチン-211 (^{211}At)を用いた治療薬剤の開発が行われている。しかし、従来の ^{211}At 標識薬剤では生体内で脱 ^{211}At 化が生じ、胃、甲状腺、脾臓などへ非特異的に集積することが問題となっていた。演者は最近、生体内安定な ^{211}At 標識体を与える実用的な新規 ^{211}At 標識法の開発に成功した。本講演では、その詳細と応用例について紹介する。

2. RIを用いた薬剤では、血液中にある場合にも放射線を発していることから、バックグラウンドの上昇や血液毒性の観点から、速やかな血液クリアランスを示す低分子化抗体やペプチドなどを母体とする方が望ましい。しかし、これらをRI標識した場合、投与後早期から腎臓において非特異的に集積する。この問題に対して、演者は腎臓の刷子縁膜酵素による代謝を受けて尿排泄性の放射性代謝物を遊離することで腎集積を低減する金属RI標識薬剤の開発に取り組んできた。本研究結果も合わせて紹介する。

ラジカル化合物の反応性制御と生体計測プローブ・治療化合物への展開

Development of stable radical compounds with controlling the reactivity and biological applications for detection probes and treatment agents

○山崎 俊栄¹

○Toshihide Yamasaki¹

1. 神戸薬大

1. Kobe Pharm. Univ.

不対電子を有するラジカルは、共有電子対を形成していないため、一般的に不安定かつ反応性が高い。そのため、一電子酸化・還元に加え、ラジカルを連鎖的に生成する特異な反応性を示す。脂質過酸化反応は、生体内で生じるラジカル反応としてよく知られており、細胞膜に損傷を与える結果、細胞そのものの機能が障害される。しかしながら、生成する脂質ラジカルの寿命は短く、生体内での挙動は未だ不明な点も多い。一方で、ラジカルの高い細胞傷害性をがん治療へと活用する応用研究も進められている。このように、ラジカルの関与する現象の解明や治療への応用に向け、ラジカル種を精密に捕捉・放出する化合物が有用である。これまでに、演者は、常温でも安定にラジカルとして存在し、取り扱いの容易なニトロキシドに着目し、反応選択性の制御に関する研究を進めてきた。そのなかで、体系的に種々の置換基に対する反応性を評価した結果、置換基の電子的・立体的効果に応じた還元反応性、および疎水性に応じた脂質過酸化抑制作用（脂質ラジカル反応性）を示すことを見出した。これらの知見をもとに、反応性を制御した化合物を脂質ラジカルの生体内検出に応用すべく、核医学イメージングプローブの開発を現在進めている。これまでに、放射性ヨウ素を標識した化合物を開発し、脂質過酸化亢進モデルマウスにおいて、その亢進部位に高い放射能集積が認められる結果を得ており、開発プローブにより脂質ラジカル産生部位を検出できる可能性が示された。また、がん細胞への傷害効果を志向して、ニトロキシド誘導体（アルコキシアミン）の熱的開裂による炭素ラジカル放出剤に関する研究もあわせて進めている。本講演では、これらの成果について報告し、生体関連ラジカルの解明と活用に向けたニトロキシド化合物の展開について紹介したい。

タンパク質中におけるアミノ酸残基の非酵素的立体反転についての計算化学的研究

Computational studies of nonenzymatic stereoinversion of amino acid residues in proteins

○仲吉 朝希^{1,2}

○Tomoki Nakayoshi^{1,2}

1. 広島市大院情報、2. 名城大薬

1. Grad. Sch. Inf. Sci., Hiroshima City Univ., 2. Fac. Pharm., Meijo Univ.

生体内のタンパク質はすべてL-アミノ酸のみを用いて生合成されるが、一部のタンパク質では特定のアミノ酸残基が立体反転を起こしてD-体となる現象が観察されている。タンパク質中の一部のアミノ酸残基が立体反転を起こすとタンパク質の立体構造が乱され、本来の機能を喪失し得る。アミノ酸残基の立体反転は非酵素的に進行するため反応速度が極めて遅く、数年から数十年かけて緩やかに進行する。そのため、D-アミノ酸残基は主に水晶体中のクリスタリンや弾性線維中のエラスチンなどの代謝回転をほとんど起こさないタンパク質において多く見出されている。これまでに最も多く立体反転が観察されているアミノ酸はアスパラギン酸 (Asp) 残基であるが、Asp残基の立体反転は五員環中間体を經由して進行するため、立体反転だけでなく異性化も起こることが知られている。アミノ酸残基の立体反転については分析技術の発展により明らかにされてきたことも多いが、依然としてわかっていないことも多い。

我々はAsp残基の異性化機構や異性化Asp残基を含むタンパク質の立体構造について計算化学的手法を用いて解析してきた。結果として、量子化学計算によってAsp残基の異性化において水分子を反応に関与させることで実験値と矛盾しない活性化エネルギーの反応経路が得られること、すなわち生体内に遍在する水分子を触媒として利用することが示唆された。また、異性化Asp残基をタンパク質に導入した結果、タンパク質の全体構造や活性中心の構造が大きく変化することが分子動力学シミュレーションによって示唆された。本シンポジウムでは我々がこれまで行ってきたAsp残基の立体反転および異性化に関する解析について発表する。

免疫抑制タンパク質HLA-Gの機能・構造解析

Structural and functional analysis of HLA-G

○黒木 喜美子¹

○Kimiko Kuroki¹

1. 北大院薬

1. Dept Pharm, Hokkaido Univ

非古典的HLAクラスIのひとつHLA-Gは、妊娠時の胎盤で胎児側の細胞が発現し、母体側の免疫反応を抑制することで妊娠成立に寄与している。HLA-Gは多型性が低い一方で、自己非自己認識に重要な、古典的HLAクラスIに類似した立体構造を持つ主要なHLA-G1アイソフォームだけでなく、ダイマー型やスプライシングによりドメインを欠損したHLA-G2アイソフォームなど多様な分子形態を有する。特に、機能的HLA-G1タンパク質欠損者が生存し、妊娠も通常通り可能であることから、代わりに存在するHLA-G2アイソフォームが、HLA-G1の機能を十分に補完すると考えられている。

私たちは、HLA-G1タンパク質が生体内で形成するホモ二量体および受容体LILRB1、LILRB2との複合体の立体構造を明らかにし、ホモ二量体は単量体に比べて、受容体との結合親和性、シグナル伝達能、in vivoでの抗炎症効果がいずれも高いことを示した。一方、HLA-G2アイソフォームは、1種類のポリペプチド鎖からなるホモ二量体として存在し、受容体特異性がHLA-G1と異なることが明らかとなった。さらに、HLA-G1ホモ二量体よりも低用量で関節リウマチモデルマウスにおける抗炎症効果を示した。

本発表では、HLA-Gタンパク質の免疫抑制機能について、受容体との相互作用解析、立体構造解析の観点から理解し、バイオ製剤としての可能性を考察する。