

になった。この原因を考察した結果、「化合物を非平面・非対称へ誘導することにより結晶のパッキングエネルギーが低くなり、化合物の融点が低下し水溶性が向上する」との仮説を立て、新たに化合物をデザイン・合成した。化合物 **2** の中央ベンゼン環にメトキシ基を導入した **3**⁴、4-アミノピペリジンを非対称な (3*S*)-アミノピペリジンに変換した **4**⁵ の水溶性はそれぞれ 1.3, 3.5 mg/mL と向上し、点滴注射剤として許容できる水溶性を有していた。なお、水溶性の優れた化合物 **3**, **4** は、化合物 **2** より疎水性が高く、融点は低い。融点は結晶のパッキングエネルギーと関連することから、非平面・非対称に誘導することにより結晶のパッキングエネルギーが低くなり、水溶性が向上したと考えている⁶。

デュアル拮抗作用の有用性を各種有効性モデルで検証する為に、構造の類似した $\alpha_v\beta_3$ 選択的拮抗薬が必要となった。先に述べたように spatial screening では、塩基性部位と酸性部位の距離が比較的小さいこと、Gly 部分が湾曲していることが $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用に重要であると考察されていた。そこで、Gly 部分に相当すると考えている化合物 **2** の中央ベンゼン環をパラ置換からメタ置換に変換した化合物をデザイン・合成した。この化合物 **5** は、期待通り $\alpha_v\beta_3$ 選択性が改善された。更に置換基導入を経て、 $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ に対して 100 倍以上の選択性を有する $\alpha_v\beta_3$ 選択的拮抗物質 **6** を創製した⁷。一方、先に述べた化合物 **1** の塩基性部位の占める空間配置を変換する過程において、化合物 **2** と非常に近い構造を有しながら $\alpha_v\beta_3$ に対して 100 倍以上の選択性を有する $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ 選択的拮抗物質 **7** が得られた⁵。以上、spatial screening の概念を非ペプチド低分子化合物に応用し、塩基性部位と酸性部位の占める空間配置を制御することにより、 $\alpha_v\beta_3/\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ デュアル拮抗物質だけでなく、 $\alpha_v\beta_3$ 選択的拮抗物質と $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ 選択的拮抗物質も創出することができた。

おわりに

今回のペプチド等価体の創薬研究では、受容体の X 線結晶構造を参考にすることが不可能であった。そこで、剛直な環状ペプチドの構造活性相関を参考にし、ファーマコフォアの占める空間配置を固定化することによりリード化合物創出や受容体選択性制御を目指した。構造が非常に類似しながら $\alpha_v\beta_3/\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ 選択性が大きく異なる化合物 **4**, **5**, **7** を創出できたことは興味深いと考えている。創出したデュアル拮抗物質は、ラット動態、単回投与毒性試験、変異原性試験より臨床上適切な動態・安全性を有していると考えられた⁴⁻⁶。また、イヌ虚血再灌流モデルにおいて、この RGD 等価体が梗塞サイズを著しく縮小することを共同研究者が報告している⁸。この結果は、 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用により再灌流障害を抑制できる可能性、さらに $\alpha_v\beta_3/\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ デュアル拮抗物質が動物モデルで梗塞サイズを著しく縮小することを世界で初めて示したものである。この開発化合物は大量合成可能な合成法⁹も確立され、MediciNova, Inc. が現在臨床試験を準備している。

本研究は、明治製薬株式会社医薬総合研究所で行われ、味戸慶一リーダー、村上省一リーダーをはじめとする多くの共同研究者と実施した。共同研究者各位、

また温かいご支援とご協力を賜りました関係者各位に感謝致します。

参考文献

- 1) 金智隆, 北風政史. *MedChem. News.* **2004**, *14*, 13.
- 2) (a) R. Haubner, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7461.
(b) R. Haubner, *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1374.
(c) A. C. Bach, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 293.
- 3) D. Kubota, *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2089.
- 4) M. Ishikawa, *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2109.
- 5) M. Ishikawa, *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2131.
- 6) 石川 稔, 味戸慶一, 創薬支援研究の展望, シーエムシー出版: 東京, 2008 年 pp3.
- 7) D. Kubota, *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4158.
- 8) T. Sakuma, *et al. Cardiovasc. Res.* **2005**, *66*, 552.
- 9) M. Ishikawa, *et al. Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 596.

いしかわ みのもる
東京大学 分子細胞生物学研究所
生体有機化学研究分野・助教
m-ishikawa@iam.u-tokyo.ac.jp

ドイツおよびアメリカでの海外研修報告

私たちが所属します東京医科歯科大学生体材料工学研究所が開講する「医歯工連携による人間環境医療工学の構築と人材養成プログラム」(JST) の一環として一ヶ月の海外研修を行いましたので、ご報告させていただきます。

まず、橋本 (当時修士 2 年) が 2009 年 8 月 30 日から 10 月 4 日までドイツのバイエルン州にある University of Erlangen-Nürnberg (Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, FAU) と、バーデン=ヴュルテンベルグ州にある German Cancer Research Center (Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ) にて研修を行いました。その約

一ヶ月後の 10 月 31 日から 12 月 6 日まで、小川 (当時修士 1 年) が米国 National Institutes of Health (NIH) の 1 つである National Cancer Institute (NCI) にて研修を行いました。FAU は、バイエルン州のエアランゲンおよびニュルンベルグにキャンパスを持ち、神学部・法学部・医学部・自然科学部・教育学部・工学部等の 11 の学部を有します。自然科学部の中に薬学部があり、様々な手法を用いて創薬研究が行われています。また、DKFZ は、がんのメカニズム解明のための研究を行っているドイツ最大の生物医学研究施設です。さらに、世界最大級の医療研究機関である NIH の中の 1 つの研究所である NCI は、米国メリーランド州にあり、世界最大のがん研究機関として、がん



橋本 知恵



小川 藍子

関する研究に大きく寄与しています。

以下は、2人で海外研修を振り返った時の会話です。

橋本「FAUでは、薬学部に所属するJutta Eichler教授主催の研究室で3週間お世話になった後、DKFZではStefan Wiemann准教授主催のMolecular Genome Analysis部門の中のFunctional Profilingグループで2週間お世話になったよ。」

小川「私はメリーランド州フレデリックにあるTerrence R. Burke, Jr. 博士の研究室にお世話になりました。Burke博士と我々が玉村先生は、昔同じラボにいたそうです。そして、そのラボのチーフだったMarquez博士と共同研究をしておられたBlumberg博士の研究室には3年前にD3の大橋さんが留学されま

した。橋本さんは1カ月間に2つの場所に行ったんですね？」

橋本「Juttaの研究室は、活性ペプチドをテンプレートに導入してタンパク質の機能やリガンドとの結合部位を模倣する研究を行ってるんよ。そのターゲットの中のケモカインレセプターCCR5とCXCR4由来ペプチドを合成してきたよ。」

小川「橋本さんはCXCR4を標的とした新規エイズワクチン開発に携わっているからなじみ深かったんじゃないですか？」

橋本「そうやね。研究に関する話は無理なく理解することができたし、有意義な時間を過ごすことができたかな。」

小川「DKFZではがんに関する実験をしてきたんですか？」

橋本「DKFZでは、野村先生（玉村研助教）のスクリプス研究所時代の同僚であるUlrich Tschulena博士



Eichler 教授（左）とのディナーにてビールで乾杯！



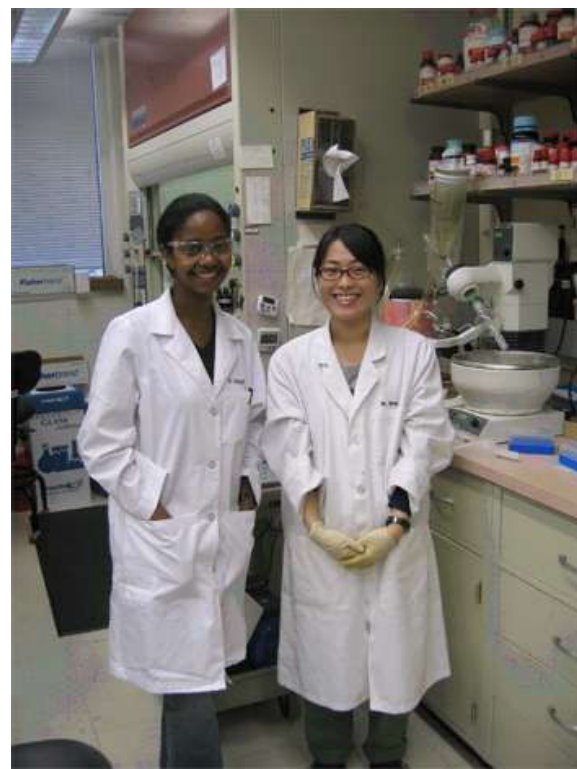
Burke（左から4人目）研究室のメンバーと
（一番小さいのが小川）



Eichler 教授の研究室メンバーと



Tschulena 博士（一番左）と技術職員と



実験室にて

の率いる研究グループで、アポトーシスアッセイを中心に生物学的な実験手法を学んできたよ。このグループは siRNA を用いた RNA 干渉によりがん関連遺伝子の探索を行っていて、普段使わない実験器具がたくさんあって楽しかったな。小川さんも NCI へ行ったということは、がんに関連することを学んできたのかな？」

小川「Burke 博士の研究室では、細胞内のシグナル伝達や代謝反応を調節する因子の 1 つであるチロシンのリン酸化・脱リン酸化に着目した研究を行っています。私は、ペスト菌の脱リン酸化酵素である YopH の阻害剤の開発に携わりました。主に合成をしていたのですが、日本よりも操作がアバウトな感じでした。でも、それが私には合っていたみたいで楽しかったです。」

橋本「ラボの雰囲気はどうやった？みんな積極的に話しかけてくれた？」

小川「NCI は居心地がすごくよかったです。Burke 博士は日本語がお上手で、私に時々日本語で話しかけてくれたりしました。ラボのメンバーもオンオフの切り替えがはっきりしていて、ラボにいる時間は短いんですけど、その時間で集中して実験して結果はきちんと出さずって感じでした。橋本さんはどうでしたか？」

橋本「どっちも優しい人が多くて良かったよ。欧州で一番真面目なドイツでも研究室のコアタイムがなく、早い人は用事があるからとかで 15 時には帰ったりするし、キリスト教国家やから土日は休み（苦笑）。それでも論文をちゃんと出すんやから何かあるなって思った。色々観察して分ったことは、プライベートが充実しているのがポイントなんやと思う。オンオフの切り替えは大事なやね〜。」

小川「玉村研ではラボのルールが充実していて、拘束されるので、かえって実験も進まないって感じですね？まあ、玉村先生自身はのびのびされていますけどね。」

橋本「いやいや、日本人に見覚えってのは、難しいのや〜。」

小川「効率よく実験成果をあげるという姿勢はまねしてもいいと思いますけどね。」

橋本「ところで、NIH って日本人が多いイメージなんやけど、どうやった？」

小川「ワシントン DC 近郊のベセスダにはジャパントウンやリトルトウキョウなどがあって、留学した気にならないらしいですが、フレデリックには日本人 20 人ぐらいです。ドイツはどうでしたか？」

橋本「FAU には、語学留学で日本人の学生が数人来てみたい。研究者では、DKFZ のゲストハウスで東〇大から留学していた人と会ったぐらい。研究室や研究所では日本人はいなかったから、何をするにも自分だけが頼りって感じの本当の武者修行やったわ。By the way, 食生活など普段の生活はどのように過ごした？」

小川「食事は肉食中心で D3 のた〇か先輩のように体臭が臭くなった気がします。（くんくんと脇の匂いを嗅ぐ）」

橋本「やめなさい（苦笑）！私も肉とジャガイモ中心やし、毎週末はビール三昧で太って帰ってきたよ。」

小川「私も飲みたかったんですけど、飲むと暴れるから玉村先生に止められてたんですよ（泣）。ところで、橋本さんドイツ語話せるんですか？」

橋本「いや、あいさつぐらい。生きていくためには、とにかく英語を話す必要があったって感じやね。おかげで、今は英語を話すことに抵抗はなくなったね。」

小川「まさに、背水の陣ってやつですね！？私の所も英語圏以外から来た人が多かったんで、色んな国から来た人々がコミュニケーションをとるためには、英語しかないんですよね。わたしはもともと英会話には全く抵抗ありませんでしたけど。」

橋本「先輩を追い込むとは、アメリカに行って偉くなったもんやね。」

小川「私、英会話は上達しなかったけど、帰ってきて日本語を話すのに抵抗ありました。」

橋本・小川「hahahaha・・・」

この会話から、私たちが海外でどのような研究生活を体験してきたかが伝わったでしょうか？

一ヶ月間と言う短い期間ではありましたが、研究だけではなく、異なる文化を持った人々との関わり方も学ぶことができました。自分を理解してもらうために自分をさらけだし、相手のことも理解しようと努めることで分りあうことができました。これは、外国人とだけではなく、異なる環境で育ち価値観が違う日本人同士においても活かすことができることだと思いま



ハイデルベルグ城にて
Tschulena 博士のグループの学生と



Thanks Giving Party にて

す。

そして、英語は単なるツールでしかなく、本当に大事なことは自分が何を考えているかを相手に伝えたいという気持ちだということも強く感じました。一ヶ月間思いを伝える努力をした結果、良い友人ができ、帰国した現在も友人とメールのやりとりをして関係を続けています。

海外に一人で学びに行くということに対して、言葉が通じないなどの不安を抱く学生が多いと思います。しかし、案ずるより産むが易いです！少しでも留学してみたいと考えている学生諸君、是非この体験談を教訓にして怖がらずにチャレンジしてみてください。きっと、日本だけでは得られない貴重な宝物を手に入れることができるでしょう。

こんな私たちが安全に海外研修を終え、かけがえない人生の宝物を得ることができたのは、Eichler 教授、Tschulena 博士、Burke 博士をはじめ各研究室の学生および技術職員、ポスドクの皆様の温かいご支援があったからです。この場をお借りして心より感謝申し上げます。また、大橋さんが留学された3年前と同様、小川が主に生活面で面倒見ていただいた、鈴木博士(野水研出身、NIH/NIDCR)に深謝いたします。最後に、今回の海外研修の機会とご支援をいただいた東京医科歯科大学生体材料工学研究所人材養成プログラム実行委員の先生方にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。この経験を活かして、社会に貢献することができる研究者、人間になっていくことができるよう、努力する所存でございます。

はしもと ちえ
おがわ あいこ
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
機能分子研究部門 メディシナルケミストリー分野
<http://www.tmd.ac.jp/i-mde/www/molb/molb-j.html>

第5回国際ペプチドシンポジウム (2010年12月4日～9日) 参加申込・演題募集開始！

第5回国際ペプチドシンポジウム・第47回ペプチド討論会を、2010年12月4日(土)～9日(木)の6日間、国立京都国際会館にて開催いたします。特別講演には、ノーベル化学賞受賞者である Ada Yonath 教授ならびに Kurt Wüthrich 教授をお迎えします。

Ada Yonath 教授(2009年ノーベル化学賞“リボゾームの構造と機能”)は、好熱性微生物が特に安定なリボゾームを持つことを見出し、リボゾームの立体構造を初めて明らかにしました。また、リボゾームでのペプチド・タンパク質の翻訳機構と、それに対する抗生物質による阻害機構も解明されています。

Kurt Wüthrich 教授(2002年ノーベル化学賞“NMRを用いた蛋白質の高次構造解析”)は、ペプチドから巨大なタンパク質にわたる広範な生体高分子の溶液中での高次構造を、NMRを用いて解析する手法を開発したパイオニアです。また、実際開発した手法を使ってプリオンタンパク質をはじめとした重要なペプチ

ド・タンパク質の立体構造を解析されています。

招待講演では、世界各国の著名なペプチド研究者に講演を行っていただく予定です。その他、一般講演、若手研究者シンポジウム、ポスター発表なども開催いたします。トラベル・アワードの募集も行っています。多数の参加申込、演題登録をお待ちしています。詳細は、本会議ウェブサイト(<http://www.5ips.jp/>)をご覧ください。

〔会期〕2010年12月4日(土)～9日(木)の6日間
〔会場〕国立京都国際会館(京都市左京区宝ヶ池)

カンファレンスルーム A、アネックスホール

〔主管〕日本ペプチド学会

〔特別講演〕Ada Yonath (イスラエル/ワイツマン研究所), Kurt Wüthrich (スイス/連邦工科大学)

〔招待講演〕Jane Aldrich (米国/カンザス大学), Brian Austen (英国/ロンドン大学セント・ジョージ医学校), Annette Beck-Sickinger (ドイツ/ライプチヒ大学), Ettore Benedetti (イタリア/ナポリ大学), Jeffrey Bode (スイス/連邦工科大学), Virander Chauhan (インド/バイオテクノロジーセンター), David Craik (オーストラリア/クイーンズランド大学), Philip Dawson (米国/スクリプス研究所), Ben de Lumen (米国/カリフォルニア大学), Ben Dunn (米国/フロリダ大学), Charlotte Erlanson-Albertsson (スウェーデン/ルンド大学), Ernesto Freire (米国/ジョンズ・ホプキンス大学), Lloyd Fricker (米国/アルバート・アインシュタイン医科大学), Samuel Gellman (米国/ウィスコンシン大学), Ernest Giralt (スペイン/バルセロナ大学), Gilles Guichard (フランス/国立科学研究所), Kyung-Soo Hahm (韓国/朝鮮大学校), 浜地 格 (京都大学), Michael Hanley (米国/アミリン社), 北條裕信 (東海大学), Ferenc Hudecz (ハンガリー/エトボシ・ロランド大学), 梶原康宏 (大阪大学), 寒川賢治 (国立循環器病センター研究所), Abba Kastin (米国/ルイジアナ州立大学), 川上 徹 (大阪大学), Stephen Kent (米国/シカゴ大学), Horst Kessler (ドイツ/ミュンヘン工科大学), Lei Liu (中国/清華大学), William Lubell (カナダ/モントリオール大学), Dawei Ma (中国/上海有機化学研究所), Jean Martinez (フランス/モンペリエ大学), Morten Meldal (デンマーク/カールスバーグ研究所), 南野直人 (国立循環器病センター研究所), Luis Moroder (ドイツ/マックスプランク生化学研究所), 向井秀仁 (京都薬科大学), 中尾一和 (京都大学), 大高 章 (徳島大学), Harold Scheraga (米国/コーネル大学), Joel Schneider (米国/国立がん研究所), Yechiel Shai (イスラエル/ワイツマン研究所), 下東康幸 (九州大学), 宍戸昌彦 (岡山大学), Ian Smith (オーストラリア/モナシュ大学), 菅 裕明 (東京大学), Jonathan Sweedler (米国/イリノイ大学), James Tam (シンガポール/ナンヤン工科大学), Paul Wender (米国/スタンフォード大学) ほか

〔発表形式〕口頭発表、ポスター発表

〔参加登録費〕

早期登録(9月1日まで):一般 60,000 円、学術 40,000 円、学生 20,000 円。