

I .2025 年度日本薬学会関東支部奨励賞受賞講演

A 会場 【講義棟 3 階 731 講義室】 16:00～17:30

受賞講演

AL-1 アミノ酸-金属イオン相互作用を活用したポリペプチドN末端化学修飾法の開発

花屋 賢悟（慶應義塾大学薬学部）

座長：宮本 和範（慶應義塾大学薬学部）

AL-2 新規超分子ゲルの創製：医薬材料への展開と形成メカニズムの解明

木村 真也（明治薬科大学）

座長：高取 和彦（明治薬科大学）

AL-3 抗体医薬品の機能制御に関する分子基盤の解明と品質評価技術の高度化

木吉 真人（国立医薬品食品衛生研究所）

座長：石井 明子（国立医薬品食品衛生研究所）

AL-4 RANK・RANKL の双方向性シグナルの解明に基づいた新規骨粗鬆症治療薬の提案

池淵 祐樹（東京大学医学部附属病院薬剤部）

座長：高田 龍平（東京大学医学部附属病院薬剤部）

AL-5 臨床的課題解決を指向した医療現場発の新規製剤開発

内田 淳（山梨大学医学部附属病院薬剤部）

座長：鈴木 貴明（山梨大学医学部附属病院薬剤部）

AL-1

アミノ酸-金属イオン相互作用を活用したポリペプチドN末端化学修飾法の開発

○花屋 賢悟

慶應義塾大学薬学部

タンパク質の特定部位に機能性分子を導入する化学修飾技術は、天然には存在しない多様な機能を持つ新規タンパク質の設計・創製において極めて重要である。タンパク質化学修飾は、生命科学研究のみならず、バイオ医薬品の開発やヒトへの移植を目的とした生体材料の創製など幅広い分野への応用が期待されている。

一方、構造や性質が均一な修飾タンパク質を得るには、特定のアミノ酸残基を選択的に修飾する技術が不可欠である。これまでにさまざまなアミノ酸を標的とした選択的修飾法が報告されているが、タンパク質表面に同一の官能基が複数存在する場合、複数部位がランダムに修飾され、均一性に欠ける混合物が生成することがある（図1、上段）。

我々は、金属イオンとアミノ酸の親和性に着目し、これを利用した化学修飾法の開発に取り組んできた。標的アミノ酸とその周辺官能基が協同して金属イオンに配位することで、修飾反応が進行するよう設計すれば、化学選択性および位置選択性に優れた修飾反応が可能となる（図1、下段）。本講演では、このアプローチを活用したN末端アミノ酸の選択的化学修飾¹⁻³⁾について紹介する。

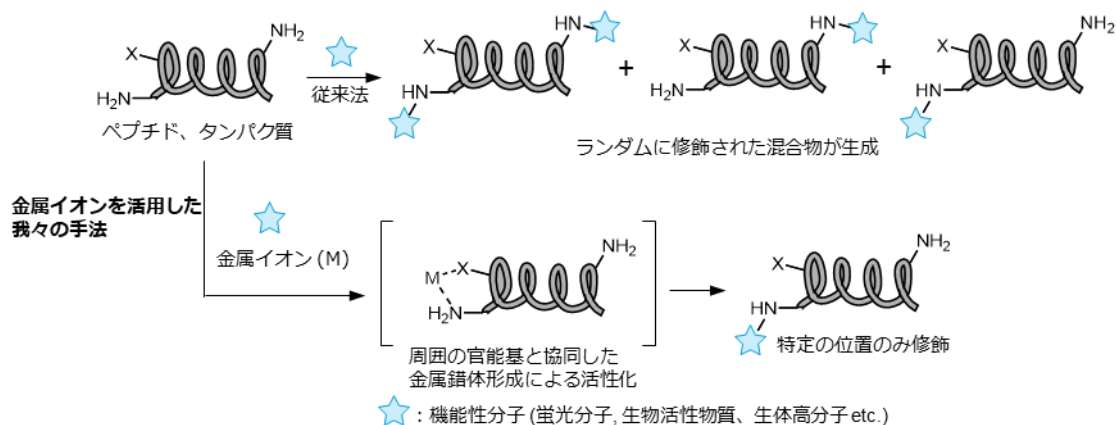


図1. 従来のタンパク質化学修飾（上段）と金属イオンを用いた化学修飾（下段）

- 1) Hanaya, K.; Miller, M. K.; Ball, Z. T., *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2445–2448.
- 2) Hanaya, K.; Yamoto, K.; Taguchi, K.; Matsumoto, K.; Higashibayashi, S.; Sugai, T., *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201677.
- 3) Hanaya, K.; Taguchi, K.; Wada, Y.; Kawano, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *64*, e202417134.

新規超分子ゲルの創製：医薬材料への展開と形成メカニズムの解明

○木村 真也

明治薬科大学

超分子ゲルは、低分子ゲル化剤と呼ばれる低分子化合物が非共有結合を駆動力に自己集合することで形成される。¹⁾ 構成単位が低分子であることから、超分子ゲルは分子設計の自由度が高い。また、可逆的な非共有結合を駆動力として形成されるため、鋭敏な刺激応答性を示す。これらの特性から、古くから利用されてきた高分子に由来するゲルを凌ぐ高機能材料としての期待が高まっており、超分子ゲルの応用展開を見据えた分子設計と機能評価の深化とともに、その精緻な理解と学理の確立が強く求められている。

講演者は、糖、ペプチド・タンパク質、核酸といった生体関連分子や C_3 対称骨格などを有する人工分子を基盤とする多様な低分子ゲル化剤を開発した（図 1）。開発した低分子ゲル化剤から形成された超分子ゲルは、熱や機械的刺激といった物理的刺激、pH や化学物質などの化学的刺激、さらには酵素のような生物学的刺激に対する応答性を示した。さらに、これらの機能を活用した薬物送達システムへの応用²⁾と、物性・機能のより精密な制御を目指した形成メカニズムの解明に成功した。³⁾

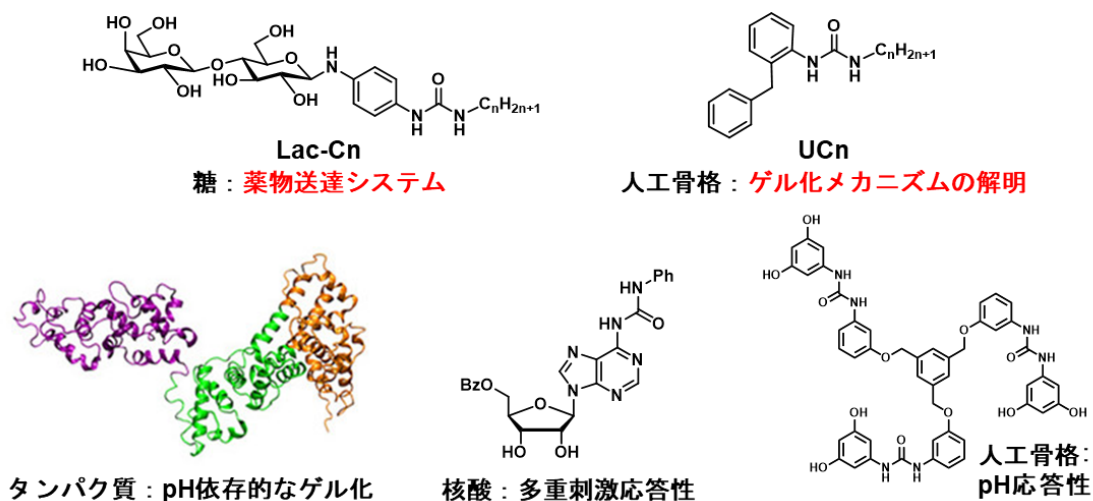


図1. 開発した低分子ゲル化剤

- 1) S. Kimura, M. Yamanaka, *Routledge Resources Online—Polymers, Materials, and Technology*, CRC Press, London (2025).
- 2) R. Yoshisaki, S. Kimura, M. Yokoya, M. Yamanaka, *Chem. Asian J.*, **16**, 1937–1941 (2021).
- 3) S. Kimura et al., *Nature Commun.*, **16**, 3758 (2025)

抗体医薬品の機能制御に関する分子基盤の解明と品質評価技術の高度化

○木吉 真人

国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

抗体医薬品は、標的抗原に加えて Fcγ 受容体 (FcγR) や補体に結合し得る多機能分子であり、その機能を適切に発揮させるには、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性等に影響する品質特性の特定とその適切な管理が重要である。近年、アンメットメディカルニーズの充足を目指して抗体薬物複合体や糖鎖改変抗体、二重特異性抗体など様々な分子改変を施された抗体医薬品が開発されており、その分子特性が複雑化、多様化している。発表者はこれまで、タンパク質の物理化学的な解析手法を用いて、抗体医薬品の構造及び熱力学特性等の物理化学的性質が、抗体医薬品の高次機能に影響する分子基盤を解明し、抗体医薬品の機能制御に関わる独自の知見を得ると共に、解析を通じて確立された分析法を応用して品質評価技術の高度化を図ってきた。本講演では、以下の 3 つの課題を中心に、研究成果の概要を紹介する。

(1) 抗体と FcγR 結合親和性を利用した新規解析手法の開発では、FcγRIIIa 細胞外ドメインを固定化したアフィニティーカラムを開発し、抗体医薬品 Fc 糖鎖のガラクトース数に応じた分離が可能であることを示した。また、FcγRIIIa-Fc 複合体の結晶構造解析と水素重水素交換質量分析を行い、ガラクトースが Fc の動的構造を抑制し、生物活性が高まる分子メカニズムを明らかにした。(2) ペプチドコンジュゲーションによる抗体の分子特性制御では、Fc 特異的ペプチドコンジュゲーションにより作製される抗体薬物複合体 (ADC) において、Fc 特異的ペプチドが Fc の動的構造を「くさび」のようにブロックし、エントロピーの低下により ADCC 活性が向上、Fc の変性を阻害することで熱安定性が向上する、という分子メカニズムを解明した。(3) 近紫外 CD スペクトルと統計的解析手法を用いた抗体医薬品の高次構造評価では、14 種類の IgG1 型の抗体医薬品について近紫外 CD スペクトルを取得し、主成分分析を用いることで抗体医薬品の高次構造に基づいた識別が可能であることを明らかにした。さらに、スペクトルデータをユークリッド距離に変換することで、同等性検定や有意差検定といった統計的なスペクトルの比較及び評価が行えることを示した。

これら本研究で得られた抗体医薬品の機能制御に関わる分子基盤と高度化された品質評価技術は、様々な分子改変により発展を続ける次世代型の抗体医薬品の開発推進と品質確保に役立つものと期待される。

RANK-RANKL の双方向性シグナルの解明に基づいた新規骨粗鬆症治療薬の提案

○池淵 祐樹

東京大学医学部附属病院薬剤部

破骨細胞が古く脆い骨を溶かし、骨芽細胞が新しく骨を作ることで骨の恒常性は保たれている。Receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) 及び RANK ligand (RANKL) は破骨細胞の分化決定因子として 1998 年に同定され、リガンド RANKL から受容体 RANK へのシグナル入力 (順シグナル) を遮断する抗 RANKL 抗体デノスマブが骨粗鬆症治療薬として開発されている。RANKL の主な供給源がこれまで考えられてきた骨芽細胞ではなく、骨基質に埋没した骨細胞であると 2011 年に示唆されて以降、骨細胞・骨芽細胞・破骨細胞による緻密な骨代謝制御機構の理解が一層深まっている。

我々は、RANKL の細胞内局在制御機構の解析を通じて、RANK との接触によって RANKL 側へも刺激が発生すること (逆シグナル) を発見し、この双方向性のシグナルが骨代謝においてどのような役割を担っているかの研究を行ってきた。骨細胞からの RANKL 提示を受け分化・成熟した破骨細胞からは RANK を搭載した細胞外膜小胞が分泌され、これが骨芽細胞に発現する RANKL を通じて逆シグナルを入力することで骨形成が促進される。細胞外膜小胞の形成を阻害した場合、あるいは中和抗体により骨芽細胞との相互作用を阻害した場合、さらに、RANKL に点変異を導入して逆シグナルの受容能を低下させた遺伝子改変マウスのいずれにおいても、骨吸収後に起こる骨形成の誘導は抑制された。一連の解析から、RANK-RANKL シグナルは、順シグナルによって破骨細胞形成を支持するだけでなく、逆シグナルの制御によって骨吸収から骨形成への円滑なカップリングをも担うことを世界に先駆けて明らかにしている。骨粗鬆症治療薬デノスマブやビスホスホネートは、骨吸収を強力に抑制することで骨量の回復をもたらす一方で、破骨細胞から分泌される多様なカップリング因子の減少から骨代謝回転を停滞させ、骨質の低下に伴って生命予後を悪化させる非定型性大腿骨骨折に繋がるのが危惧されている。そこで、デノスマブと同様に順シグナルの遮断活性を保持しつつ、逆シグナルの入力活性を持つ RANKL 改変抗体を創出した。このバイファンクショナル型抗体は、閉経後骨粗鬆症モデルマウスにおいて骨吸収・骨形成のバランスを改善する効果が確認され、本研究で見出した RANKL 逆シグナルは新たな創薬標的になりうると期待される。

本講演では、RANKL 逆シグナルの発見を入口として、骨粗鬆症に対する新たな治療介入の可能性について検証を試みた一連の研究についてお話ししたい。

臨床的課題解決を指向した医療現場発の新規製剤開発

○内田 淳

山梨大学医学部附属病院薬剤部

薬剤師は、薬のプロフェッショナルとして、医薬品の最大限の効果、かつ最小限の副作用の発現、さらには適正ならびに効率的な利用を目指した薬物療法の提供を目指し、医療に参画している。その関わりの中で、臨床的疑問や課題に直面することがあり、これら課題解決がより良い医療を提供する上で望まれる。我々は、これら臨床的課題に対し、製剤学的視点からアプローチすることにより、課題解決に取り組んできた。本講演では、以下の3つの成果を中心に概説する。

1. 医薬品混合による配合変化の機構解明および回避方法の立案

医療現場では、医薬品の混合投与が日常的に行われているが、医薬品の物理的・化学的要因により外観変化、含量低下等が生じる現象、即ち配合変化が生じることがある。このような現象は、薬物治療施行の障害となり、安全かつ安定的な薬物療法の施行において課題となっている。我々は、この臨床的課題を解決すべく、医薬品の配合変化の科学的解明および回避方法の立案に成功したので紹介する。

2. 抗悪性腫瘍薬の副作用リスク軽減を指向した新規ダカルバジン製剤開発

抗がん化学療法において、抗悪性腫瘍薬はその効果を発揮し、悪性腫瘍に対する奏功を期待する反面、骨髄抑制等の副作用発現が懸念される。医療従事者は、副作用発現による患者への身体的および精神的負担軽減を目指した医療の提供に努めている。我々は、これらを達成すべく、抗悪性腫瘍薬ダカルバジンの副作用として知られる血管痛に対し、製剤学的アプローチにて軽減・回避の糸口を見出す知見を得たので、報告する。

3. 大腸への選択的送達を指向した新規ジプロピオン酸ベクロメタゾン DDS 製剤開発

ジプロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) は、高い抗炎症作用かつ全身性副作用が少ない特性から、消化管 GVHD 治療に対する院内製剤として用いられている。しかしながら、BDP を経口投与した際、大腸までの送達が乏しく、BDP の大腸での薬理効果が限られる。我々は、これら臨床的背景を鑑み、大腸 DDS 技術に着目し、BDP の大腸への選択的送達を指向した新規 BDP 製剤の開発に成功したので、報告する。

本研究の遂行にあたり、学生時代よりご指導ご鞭撻を賜りました静岡県立大学 薬学部 薬剤学分野 尾上 誠良 教授に心から御礼申し上げます。また、これまでの研究活動にご支援をいただきました山梨大学医学部附属病院 薬剤部 職員をはじめ、すべての先生方、諸先輩方、学生諸氏に厚く御礼申し上げます。