

2020 年度（令和 2 年度）
日本薬学会東北支部

第 42 回東北薬学セミナー
講演要旨集

2020 年度（令和 2 年度）日本薬学会東北支部 第 42 回東北薬学セミナー

日時 令和 2 年 12 月 19 日（土）13:00～17:15 ZOOM にて開催

プログラム

13:00～13:30 令和 2 年度東北支部奨励賞・若手研究者発表賞 授与式

《奨励賞受賞講演》 座長：関 政幸（東北医科薬科大学薬学部）

13:30～13:55 大原 宏司（奥羽大学薬学部）
「栄養輸液における CRBSI 原因菌の増殖とその制御法の検討」

13:55～14:20 狩野 裕考（東北医科薬科大学薬学部）
「ガングリオシドによる TLR4 シグナルの恒常性維持と破綻のメカニズムの解明」

14:20～14:45 坂田 樹理（東北大学大学院薬学研究科）
「新規インドール合成法の開発を基盤とする (+)-CC-1065 および、isobatzelline A/B、batzellineA の全合成」

14:45～15:10 瀬川 良佑（東北大学大学院薬学研究科）
「表皮由来免疫活性化因子 TSLP の産生制御化合物の探索」

15:10～15:20 休憩

《特別講演》 座長：徳山 英利（東北大学大学院薬学研究科）

15:20～16:10 吉村 祐一（東北医科薬科大学薬学部）
「ヌクレオシドの合成化学を基盤とした創薬研究」

16:10～16:20 休憩

座長：山口 芳樹（東北医科薬科大学薬学部）

16:20～17:10 金野 智浩（東北大学大学院薬学研究科）
「生体親和性リン脂質ポリマーを基盤材料とした未来型製剤バイオマテリアルの創製」

17:10～17:15 おわりに（支部長）

栄養輸液における CRBSI 原因菌の増殖とその制御法の検討

奥羽大学薬学部 大原 宏司

医療関連感染において、輸液の実施が原因で起こるカテーテル関連血流感染(CRBSI)は、その致死率が約 25%と治療上重大な脅威となる。特に、真菌 *Candida albicans* による CRBSI は、予後が悪い。CRBSI を防止するためには、菌の増殖およびカテーテル内腔への定着因子の解明が必須となる。しかしながら、これらに関する知見は少ない。そこで、CRBSI の発生とその制御法の開発を目的として、臨床応用するための研究を推進してきた。今回、新たな知見として以下 3 点について報告する。

1. *Candida albicans* の増殖におけるビオチンの影響

水溶性ビタミンのビオチンは、酵母真菌類の増殖に寄与することが報告されている。しかし、*C. albicans* の増殖への関与については不明である。そこで、輸液中における *C. albicans* の増殖とビオチン添加の影響について検討した。一般の PPN 輸液と 9 種の水溶性ビタミンを含有する PPN 輸液を用い、さらに一般の PPN 輸液にビオチンのみを添加したもの、ビオチン以外の水溶性ビタミンを添加したものを調製し、ビオチンの有無による *C. albicans* の増殖能を評価した。*C. albicans* は、ビオチンを含有する輸液でのみ対数的な増殖が認められたことから、ビオチンが増殖因子であることを見出した。

2. *Candida albicans* のカテーテル内腔への定着におけるビオチンの影響

CRBSI は、カテーテル内腔への菌定着と増殖によって起こる。そこで、ビオチンの有無と菌定着の関係性に着目し、*C. albicans* のカテーテル内腔への影響を検討した。菌液を側注可能なプラネクタ®輸液カテーテルを用いた検討から、ビオチンは *C. albicans* のカテーテル内腔への定着に必須の因子であり、定着後の増殖においても深く関与することを明らかにした。このカテーテル内腔汚染モデルは、CRBSI の発生機序や汚染防止対策研究の有用なツールとなりうる。

3. 抗微生物活性を有する輸液の探索とその効果の検証

病原性微生物の生存において、添加剤を多く含む輸液が抗菌活性を示す可能性がある。そこで、カテーテル内腔汚染モデルを利用し、抗微生物活性を有する輸液の探索と病原性微生物に対する影響を検討した。輸液には、保存剤としての亜硫酸水素ナトリウムを最も多く含む PPN 輸液 (Solution A) を選択した。試験には、CRBSI の主な原因菌として、Hilmar らの米国大規模他施設間調査データに基づき、細菌 5 種および *C. albicans* を用いた。各カテーテル内腔汚染モデルに Solution A を一定時間通導した結果、細菌 5 種すべてにおいて殺菌効果が認められた。一方、対照群ではいずれもカテーテル内腔で顕著な増殖を示した。また、*C. albicans* において、対照群では対数的な増殖を示したのに対し、Solution A 群で強い増殖抑制効果が認められた。通常、Solution A は電解質・糖・アミノ酸輸液として使用されており、患者への副作用リスクは低い。Solution A をカテーテルおよび中心静脈カテーテル (CV) ポート内の汚染に適用することで、カテーテル抜去やデバイスの取り外しを行わなくとも、殺菌および菌増殖抑制が期待できる。Solution A のような副次的効果をもたらす輸液の成分分析は、新たな CRBSI 制御法の開発に有用な情報を与えるものとなる。現在、カテーテル内腔への菌定着メカニズムの解明と CRBSI のさらなる制御法の開発に着手している。

ガングリオシドによる TLR4 シグナルの恒常性維持と破綻のメカニズムの解明

東北医科薬科大学薬学部 狩野 裕考

自然免疫応答は、病原体に対する宿主防御を介して恒常性の維持に大きく寄与している。一方で、自然免疫応答の慢性持続化、すなわち慢性炎症を生じた場合には、メタボリックシンドロームを初めとする多様な疾患の原因となりうる。恒常性維持機構としての自然免疫応答が、どのようにして疾患の発症原因へと変貌するのか、その分子メカニズムの全容解明が大きく期待されている。近年では、その答えの一つとして、生体内で産生される自然免疫活性化成分、すなわち内因性リガンドによる慢性炎症メカニズムの関与が示唆されている。演者らは最近、ヒト血清や脂肪組織に主要に含まれるスフィンゴ糖脂質：ガングリオシド GM3 が、自然免疫系受容体 TLR4 の内因性リガンドとして働き、メタボリックシンドロームにおける慢性炎症病態の発症に関与することを見出した[1]。

ガングリオシドは、シアル酸を含有する糖鎖構造とセラミドからなる脂質構造によって構成されたスフィンゴ糖脂質である。GM3 は、シンプルな糖鎖構造 (α -2,3 シアリルラクトース) をもつガングリオシドであり、脂肪組織、肝臓、および血清など、インスリン感受性組織や血中に多く発現している。興味深いことに、GM3 には、同じ糖鎖を持ちながら、異なる脂質構造を持つ多様な分子種が存在している。とくに、セラミド構造のうち、脂肪酸構造の鎖長（長鎖、極長鎖）と修飾（水酸化、不飽和化）について幅広い多様性が認められる。一方で、それらの分子種の生理活性とその発現の意義はこれまで未解明のまま残されていた。そこで、単球・マクロファージ細胞の自然免疫応答を指標に、代表的な GM3 分子種の生理活性を検討した結果、GM3 は、その脂肪酸構造に応じて、TLR4/MD-2 複合体の活性化を正と負に制御する内因性リガンドであることが明らかとなった。炎症促進性の GM3 分子種は、極長鎖脂肪酸および α 位の水酸化を受けた分子種 (C22:0, C24:0, hC24:0) であった。一方、炎症抑制性の GM3 分子種は、長鎖脂肪酸または不飽和脂肪酸 (16:0, 18:0, 24:1) をもつ分子種であった。相互作用解析や計算シミュレーションの結果からは、GM3 が MD-2 を介して TLR4 に直接結合する可能性が得られ、その結合様式が GM3 の脂肪酸構造によって大きく変化することで、TLR4 活性化が正と負に制御されると推察された。

疾患との関連では、メタボリックシンドロームの発症過程において、ヒト血清中の炎症促進性 GM3 分子種の増加と炎症抑制性 GM3 分子種の減少が認められた。加えて、レプチン欠損や高脂肪食負荷による肥満モデルマウスの内蔵脂肪組織において、炎症促進性 GM3 分子種の増加が認められた。これらの結果から、肥満に伴う GM3 の発現変化によって慢性炎症や疾患増悪が惹起されるという、新たな分子病態像が示唆された。今後、全身を循環する GM3 分子種の発現パターンと、TLR4 を介する多様な疾患との関連が明らかになれば、慢性炎症性疾患の新しい診断・治療法の開発につながっていくものと期待される。より高度の肥満・高血糖状態では、GM3 に加えて、グロボ系スフィンゴ糖脂質 Gb3 による TLR4 活性化機構も明らかとなってきており[2]、スフィンゴ糖脂質を内因性リガンドとした炎症制御メカニズムの全容解明が今後も期待される。

[1] Homeostatic and pathogenic roles of GM3 ganglioside molecular species in TLR4 signaling in obesity. Kanoh H., Nitta T., Go S., Inamori KI., Veillon L., Nihei W., Fujii M., Kabayama K., Shimoyama A., Fukase K., *et al.* *EMBO J.* 39: e101732 (2020)

[2] Globo-series glycosphingolipids enhance Toll-like receptor 4-mediated inflammation and play a pathophysiological role in diabetic nephropathy. Nitta T., Kanoh H., Inamori KI., Suzuki A., Takahashi T., Inokuchi JI. *Glycobiology* 29: 260-268 (2019)

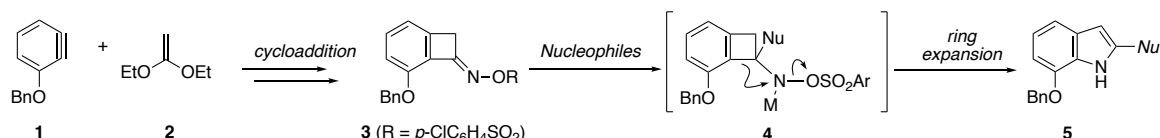
新規インドール合成法の開発を基盤とする(+)-CC-1065 および、
isobatzelline A/B、 batzelline A の全合成

東北大学大学院薬学研究科 坂田樹理

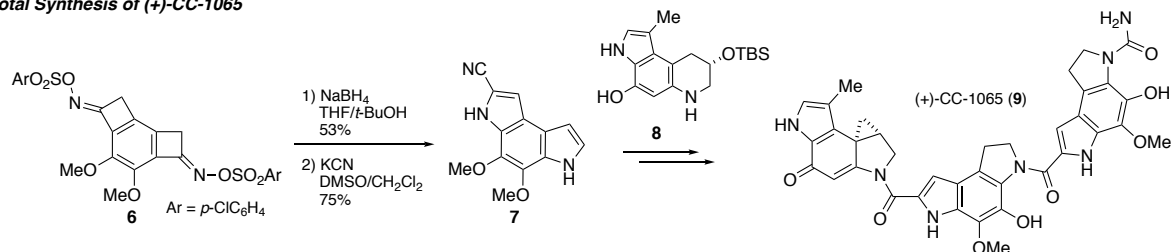
近年、複雑天然物の構造展開により創薬を行う重要性が再認識されている。しかしながら、複雑天然物の全合成では官能基共存性や化学選択性などに格段に優れた合成反応が必要となり、低分子化合物を標的にした既存の合成反応では太刀打ちできない場合が多い。本講演では、この課題を念頭におき開発した新規インドール構築法について述べる。

インドール骨格は天然物や医薬品に広く見られるため、現在までに多種多様な合成法、修飾法が報告されている。しかしながら、全置換ベンゼンを含む高度に官能基化された多置換インドール骨格の構築においては、位置選択性や化学選択性、反応点付近の立体障害の克服が課題となる。この問題に対し、ベンザイン **1** とケテンアセタール **2** との環化付加反応を経由して合成可能なベンゾシクロブテノンオキシムスルホナート誘導体 **3** の環拡大反応を利用するインドール合成法を開発した。高反応性中間体であるベンザインやベンゾシクロブテノンを活用する本インドール合成法は、多置換インドール骨格の構築に適し、(+)-CC-1065 (**9**)、isobatzelline A (**13**) and B (**14**)、 batzelline A (**12**)などの複雑天然物の全合成で、その有用性を証明することに成功した。^{1,2}

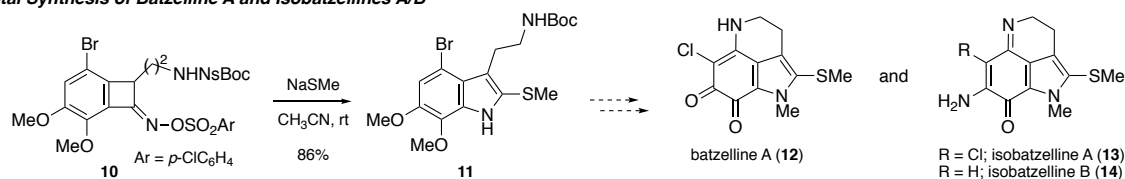
a) Ring Expansion of Benzocyclobutenone Oxime Sulfonate



b) Total Synthesis of (+)-CC-1065



c) Total Synthesis of Batzelline A and Isobatzellines A/B



参考文献

- [1] Imaizumi, T.; Yamashita, Y.; Nakazawa, Y.; Okano, K.; Sakata, J.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6185–6189.
[2] Yamashita, Y.; Poignant, L.; Sakata, J.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6239–6243.

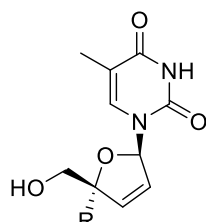
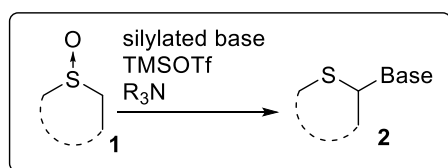
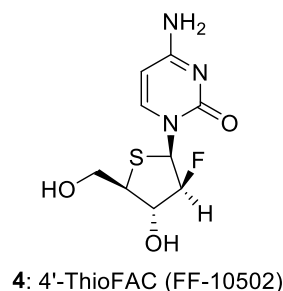
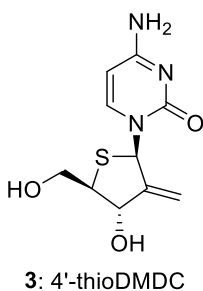
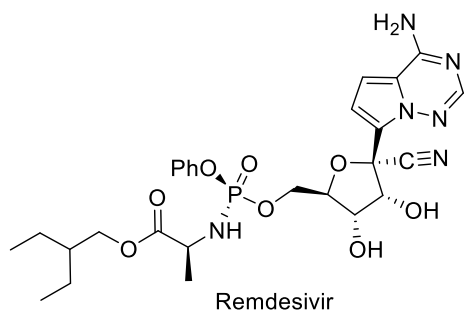
Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) はリンパ球の増殖因子として見出されたサイトカインであり、アトピー性皮膚炎においては表皮細胞から産生されることが知られている。TSLP はアレルゲンに応答して表皮細胞から産生されること、樹状細胞やマスト細胞、リンパ球の活性化を介してアトピー性皮膚炎の特徴である Th2 型の免疫応答を誘導することから、アレルゲンの侵入に対して最初期に Th2 型の免疫応答を活性化する因子として注目されている。このことから、TSLP 産生阻害薬は新たな抗アレルギー薬になり得ると考え、私達の研究グループでは TSLP 産生阻害薬の探索を行っており、現在までに 2 つの候補を見出している。

1 つ目の候補は私達の研究グループで独自に見出した恒常的に TSLP を高産生するマウス表皮細胞株を用いた TSLP 産生阻害剤スクリーニングにより見出したカルコン誘導体 16D10 である (Segawa R et al., Eur J Pharmacol. 2019)。16D10 はヒト表皮細胞株における炎症刺激による TSLP 発現誘導も有意に阻害することから、ヒトにおいても TSLP 産生抑制効果があることが示唆された。さらに、マウス空気嚢型炎症モデルにおいて TSLP 産生を抑制する一方で炎症性サイトカインである TNF- α や IL-1 β の産生を抑制しないことから、TSLP 産生に選択的なシグナルを制御していることが示唆された。16D10 はマウス空気嚢型炎症モデルを応用した卵白アルブミン (OVA) によるアレルギー感作モデルにおいて OVA 特異的 IgG1 および IgE 産生を有意に抑制したことから、16D10 は TSLP 産生抑制作用と併せて抗アレルギー作用を持つことが明らかとなった。カルコン誘導体には NF- κ B 抑制作用や、NRF2 活性化作用を持つものが報告されているが、16D10 は NF- κ B を抑制せず、NRF2 の活性化作用はあるものの、TSLP 発現抑制に寄与していないことを確認しており、未知の作用機構を持つと考えられる。現在 16D10 の作用標的およびその作用機構について解析を進めている。

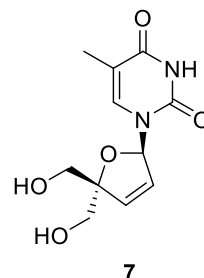
2 つ目の候補は疑似低酸素誘導剤である。私達は疑似低酸素誘導剤および低酸素処置によりヒト表皮細胞株における炎症性の TSLP 発現誘導が抑制されることを明らかにした (Tashiro N, Segawa R et al., PLoS One. 2019)。また、低酸素処置により TNF 等の炎症性サイトカインの発現は抑制しなかったことから、低酸素シグナルは TSLP 発現に選択性のある抑制機構を持つことが示唆された。さらに、疑似低酸素誘導剤処置により皮膚のバリア機能に重要なフィラグリンの発現が誘導された。アトピー性皮膚炎において皮膚のバリア機能は低下することが知られており、疑似低酸素誘導剤は皮膚における免疫制御機構およびバリア機能の両面からの作用が期待できる。現在は疑似低酸素誘導剤による TSLP 発現抑制機構の解析およびアレルギー性皮膚炎モデルにおける疑似低酸素誘導剤の抗アレルギー作用の評価を進めている。

以上より、私達の研究グループでは表皮細胞からの TSLP 産生制御に着目し、新たな抗アレルギー薬の候補を見出してきた。見出した化合物はどちらも TSLP 選択的な産生抑制機構の存在が示唆されており、作用機序の詳細な解析により皮膚における TSLP 産生制御機構、アレルギー発症機構として新たな一面を見出せると考えている。今後も表皮細胞における炎症応答制御機構に着目し、表皮細胞を作用標的としたアレルギー治療法の構築に貢献したい。

ヌクレオシド誘導体は、医薬品化学やバイオ関連分野で幅広く利用されており、新規機能性分子の開発を目的として多くの化合物が合成されている。特に、医薬品開発の点では、多くのヌクレオシド系代謝拮抗剤が抗腫瘍薬あるいは抗ウイルス薬として使用されており、最近でも新型コロナウイルス感染症治療薬としてレムデシビルが特例承認されている。創薬を目的とする探索研究の場では、より多様な誘導体の合成が必要であり、天然ヌクレオシドからの誘導に頼っていると得られるヌクレオシド誘導体の多様性にはおのずと限界が生じる。そこでしばしば用いられるのが、修飾を施した糖部を合成した後、核酸塩基との間でグリコシル化反応を行い所望のヌクレオシド誘導体を得る方法である。当研究室では、これまで新規グリコシル化反応の開発を中心としたヌクレオシド誘導体の合成研究を展開してきた。きっかけとなったのが、新規抗腫瘍性 4'-チオヌクレオシド **3** を合成する際、糖部に相当するスルホキシド誘導体と核酸塩基を直接カップリングする Pummerer 型チオグリコシル化反応の開発を行ったことであった。同反応では環状スルフィドの酸化によって得られるスルホキシド **1** をルイス酸とシリル化した核酸塩基と処理することで目的とする 4'-チオヌクレオシド **2** の合成を行っている。本反応を鍵段階として合成した 4'-thioDMDC **3** に加え、4'-thioFAC (FF10502, **4**) が強い抗腫瘍活性を有することを見出し、後者は現在、米国において臨床試験 (Phase I/II) が進行中である。また、開発を行っている富士フィルムの研究により、FF10502 が修復系に関与する DNA polymerase β を阻害し、これにより休眠中のがん細胞に対しても一定の効果を示すことが示されている。²⁾ 一方、ヌクレオシド誘導体は、核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTIs) として AIDS の治療に使用されており、20 種類を超える抗 HIV 薬の中でも、ヌクレオシド誘導体の果たす役割は大きいと言える。近年、スタブジン (**5**) の 4'-エチニル置換体であるセンサブジン (**6**) が、新たな抗 HIV 薬候補として開発され臨床研究段階にある。しかし、4'-置換スタブジンの構造活性相関については未解明の部分も多い。そこで、4'位にヒドロキシメチル基を導入したスタブジン誘導体 **7** の新規合成法の開発を検討した。合成の鍵段階として当研究室で開発した、 $(\text{PhSe})_2$ 、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 、 TMSOTf を用いた酸化的グリコシル化反応³⁾ を利用し、スタブジン (**5**) 及び 4'-ヒドロキシメチルスタブジン (**7**) の合成を達成した。しかし、開発した合成法では、生成物である **7** はラセミ体となるため、光学活性体を合成するべく、合成中間体のリパーゼによる速度論的光学分割を検討した。最終的に、高い光学純度で **7** の両エナンチオマーの合成を達成した。



6: R = CCH, Censavudine



[参考文献]

- 1) a) *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 822; b) *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3140.
- 2) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2018**, *366*, 125.
- 3) *Synthesis*, **2014**, *46*, 879.

[略歴]

- 1985年 北海道大学薬学部卒業
- 1990年 北海道大学大学院薬学研究科博士課程単位取得退学
- 1990年 北海道大学薬学部 助手
- 1991年 薬学博士（北海道大学）
- 1991年 ヤマサ醤油株式会社研究開発本部 研究員
- 1999年 昭和大学薬学部 専任講師
- 2001年 Research fellow, NCI-Frederick, NIH
- 2004年 東北薬科大学薬学部 専任講師
- 2005年 東北薬科大学薬学部 助教授
- 2014年 東北薬科大学薬学部 教授
- 2016年 東北医科薬科大学薬学部 教授（医学部設置に伴い改称）

[研究テーマ]

ヌクレオシド誘導体の合成化学を基盤とした医薬品化学研究

特別講演

生体親和性リン脂質ポリマーを基盤材料とした 未来型製剤バイオマテリアルの創製

東北大学 大学院薬学研究科 界面物性化学分野
金野 智浩

医療機器や医薬品製剤など生体と直接接触して使用される製品群に要求される必須の特性として、生体親和性・細胞親和性が挙げられる。これらを付与する際に最も理想的と考えられるのは生体を構成する最小単位である細胞そのものである。細胞膜はリン脂質二重層を基盤界面としており、この界面が糖タンパク質や膜タンパク質の機能発現を支えている。正常な細胞の最外層は中性のリン脂質極性基（ホスホリルコリン基）が支配的となっている。この細胞膜表面を人工的に再現し、医療材料として利用する試みがなされてきている。材料としての機能拡張性を考えた際に、高分子材料は極めて有効である。我々は側鎖に細胞膜同様のリン脂質極性基を有する2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) を一成分とした MPC ポリマーの創製および医療応用に取り組んできている (Fig. 1)。MPC はメタクリル酸エステルの誘導体であり、任意のコモノマーと容易に共重合することができる¹⁾。MPC ポリマーはその優れた生体親和性・細胞親和性から多様な医療機器群に実装されてきている²⁾。MPC ポリマーの設計概念は従来の汎用性材料を転用・応用する考えとは明確に一線を画しており、バイオマテリアルのために分子設計されたバイオインスパイアードポリマーマテリアルである。これまでの MPC ポリマーは主にデバイスの表面修飾に特化してきていたが、この生体親和性を3次元環境に拡張し、水溶性ポリマー³⁾やナノ粒子⁴⁾、さらにはハイドロゲル⁵⁾などの多様な材料形態を創出することで、現在の製剤材料が抱える数多くの課題を克服できると考えている。具体的には、細胞そのものを医薬品素子として利用する再生医療製品や細胞医薬製品である。

本講演では、MPC ポリマーのバイオマテリアルとしての有効性の他、水溶性 MPC ポリマーを基盤材料とした未来型製剤バイオマテリアルの展望について紹介する。

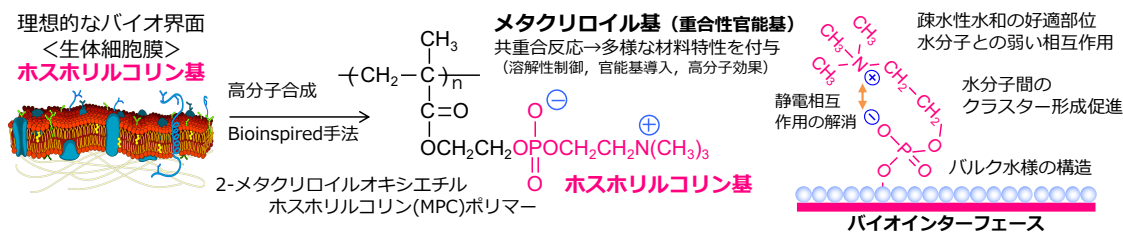


Fig.1 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)ポリマーの構造とその材料学的特徴

- 1) Ishihara K. *et al.*, *Polym. J.*, **22**, 355–360(1990)
- 2) Moro T. *et al.*, *Nat. Mater.*, **3**, 829-836 (2004)
- 3) Konno T. *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, **65**, 209-214 (2003)
- 4) Konno T. *et al.*, *Biomacromolecules*, **5**, 342-347 (2004)
- 5) Konno T. *et al.*, *Biomaterials*, **28**, 1770-1777 (2007)

[略歴]

1998年3月 日本大学理工学部卒業
2003年3月 東京大学大学院工学系研究科 博士課程 材料学専攻修了 博士(工学)
2003年4月 神奈川科学技術アカデミー 研究員 再生医療バイオリアクタープロジェクト
2005年5月 東京大学 助手 大学院工学系研究科マテリアル工学専攻
2007年4月 東京大学 助教 大学院工学系研究科マテリアル工学専攻
2009年3月 東京大学 特任准教授 大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻
2018年10月 東北大学 教授 大学院薬学研究科分子薬科学専攻 界面物性化学分野

[研究テーマ]

バイオインターフェース科学 (コロイド界面科学), バイオマテリアル工学, 細胞工学
分子集合体, ナノ粒子, ハイドロゲルを要素とする製剤材料工学