



令和6年度日本薬学会東北支部

第46回

東北薬学セミナー

講演要旨集

2024年12月21日(土)

東北大学大学院 薬学研究科 大講義室

主催： 日本薬学会東北支部



令和6年度 日本薬学会東北支部  
**第46回東北薬学セミナー**

日時 2024年12月21日(土) 13:00より

会場 東北大学大学院 薬学研究科 大講義室

プログラム

13:00~13:05 開会の挨拶: 大江 知行 (日本薬学会東北支部 支部長)

《若手研究者発表賞受賞講演》 座長: 渡邊 一弘 (東北医科薬科大・薬学部)

13:05~13:20 北尾 駿汰 (東北大・院・薬学研究科)

「スピロジエノンの不斉非対称化によるチオディスコハブジン類の合成研究」

13:20~13:35 西塚 海翔 (東北医科薬科大・薬学部、東北大・院・薬学研究科)

「Betuphenone F および Clusiacitrin B の全合成研究」

13:35~13:50 濱野 修平 (東北大・院・薬学研究科)

「新規パータナトス阻害剤を用いた神経変性疾患治療戦略の構築」

13:50~14:05 平澤 あき (岩手大・院・総合科学研究科)

「無溶媒触媒反応を用いたOAB治療薬Toviazのグラムスケール合成」

14:05~14:15 休憩

《奨励賞受賞講演》 座長: 土井 隆行 (東北大・院・薬学研究科)

14:15~14:45 梅原 厚志 (東北大・院・生命科学研究所)

「低反応性窒素求核剤とカルボン酸の高効率 one-pot アミド化反応の開発」

14:45~15:15 善積 克 (東北医科薬科大・薬学部)

「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群の病態におけるTRPV4の機能的役割」

15:15~15:45 菱沼 英史 (東北大・未来型医療創成センター研究部)

「日本人集団における5-FU代謝酵素の遺伝子多型バリエーションの特性解明」

15:45~16:15 高橋 宏彰 (岩手医科大・薬学部)

「抗上皮成長因子受容体抗体薬に起因する皮膚障害の重篤化予測に関する研究」

16:15~16:25 休憩

《特別講演》 座長: 大江 知行 (東北大・院・薬学研究科)

16:25~17:15 西澤 精一 (東北大・院・理学研究所)

「RNAイメージング・検出プローブの分子デザイン」

《授与式》

17:15~17:30 令和6年度東北支部奨励賞・若手研究者発表賞授与式

セミナー参加費 無料 (事前登録不要)

主催 日本薬学会東北支部 (<http://shibu.pharm.or.jp/tohoku/>)

支部事務局: [soc-pharm.tohoku@mail.pharm.tohoku.ac.jp](mailto:soc-pharm.tohoku@mail.pharm.tohoku.ac.jp)



## 若手研究者発表賞受賞講演

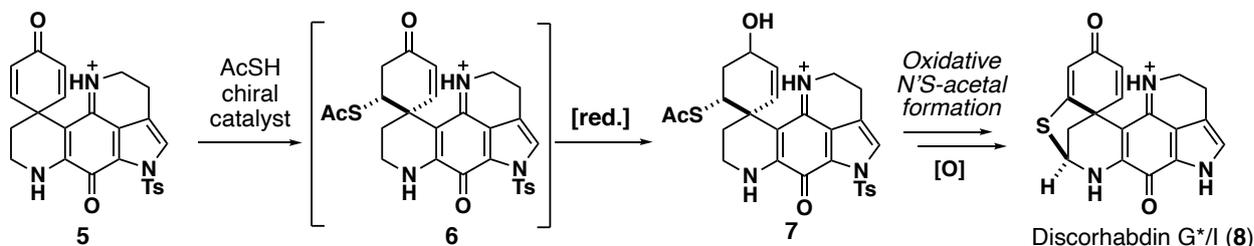
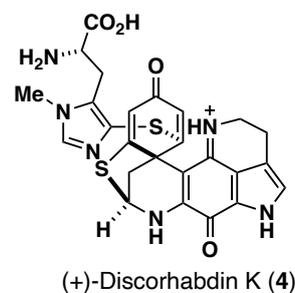
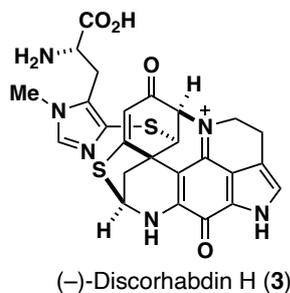
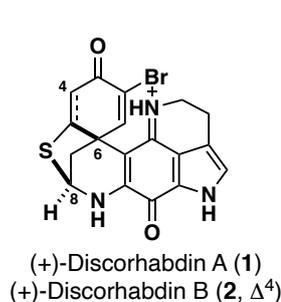
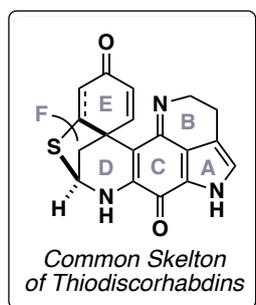
### スピロジェノンの不斉非対称化によるチオディスコハブディン類の合成研究

東北大院・薬学研究科 北尾 駿汰

ディスコハブディン類は、海綿より単離されるアルカロイドであり、ピロロイミノキノン骨格(A/B/C環)に、アザスピロジェノン骨格(D/E環)が縮環した共通骨格を有する。中でも、*N,S*-アセタール構造によりF環が形成された硫黄含有類縁体は、30種を超える構造の多様性に加え、抗腫瘍活性などの魅力的な生物活性を示す。しかしながら、2003年に北らにより報告されたディスコハブディンA(1)の全合成<sup>1</sup>を除き、ほとんどの類縁体群の全合成が未達成であった。この背景下、当研究室では光学活性チオエステルを利用したジアステレオ選択的な酸化的スピロ環化反応と、臭化銅を用いた酸化的*N,S*-アセタール形成反応を駆使し、ディスコハブディンB(2)、H(3)、およびK(4)の初の全合成に成功している<sup>2)</sup>。今回、ジアステレオ選択性に課題を残すスピロ環の立体選択的構築法に関して、チオマイケル付加反応による不斉非対称化を検討したので詳細を報告する。

シンコナルカロイド系の不斉有機触媒存在下、スピロジェノン<sup>5</sup><sup>3)</sup>に対しチオ酢酸を反応させた結果、チオマイケル付加による生成物6を与えた。このものは非常に不安定で、逆反応により容易に分解し5を与えたため、ワンポットで還元し、アリルアルコール7へ導いた。その後、*N,S*-アセタールの構築とアリルアルコールの酸化を含む数段階の変換を経てディスコハブディンG\*/I(8)の全合成に成功した。現在、本手法を含臭素類縁体の不斉合成へと適用する検討を行っている。

References 1) Tohma, H.; Harayama, Y.; Hashizume, M.; Iwata, M.; Kiyono, Y.; Egi, M.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11235-11240. 2) Shimomura, H.; Ide, K.; Sakata, J.; Tokuyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 18233-18239. 3) Aubart, K. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 16-22.

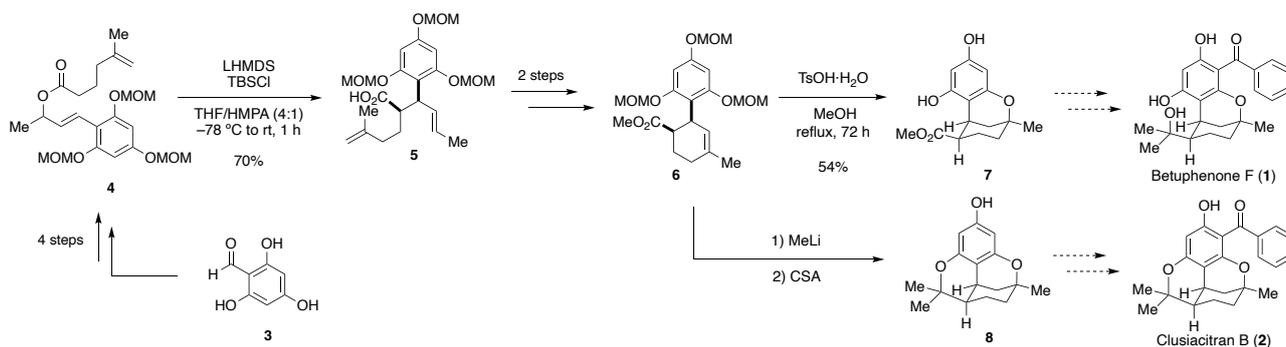


## Betuphenone F および Clusiacitran B の全合成研究

東北医科薬科大・薬学部、東北大・院・薬学研究科 西塚 海翔

【背景・目的】 Betuphenone F (**1**) は *Betula alnoides* から単離・構造決定されたベンゾフェノン天然物であり、ヒト膀胱がん細胞株である PANK-1 に対する細胞毒性を有している<sup>1)</sup>。関連した天然物として clusiacitran B (**2**) が知られているが、その生物活性は報告されていない<sup>2)</sup>。これまでに **1** および **2** のラセミ体合成<sup>3,4)</sup> が知られているが、光学活性体の合成は報告されていない。我々は **1** および **2** の化学構造および生物活性に興味を抱き、光学活性体の合成を目標に本研究に着手した。

【方法・結果】 2,4,6-Trihydroxybenzaldehyde (**3**) から 4 工程で合成したアリルエステル体 **4** を Ireland-Claisen 転位反応の条件に付すことで、望む立体配置を有するカルボン酸 **5** をジアステレオ選択的に合成した。次いで、2 工程の変換にて共通中間体となるシクロヘキセン体 **6** を合成した。その後、酸性条件下、**6** を用いたベンゾピラン骨格構築により三環性化合物 **7** を得た。また、**6** のメチル化後、脱保護および四環性骨格構築を一挙に行い、化合物 **8** を得た。発表では、詳細な反応条件および、今後の展望について述べる。



1) S. Awale *et al.*, *J. Nat. Prod.*, **2021**, *84*, 1607–1616. 2) J. G. Gonzalez *et al.*, *Phytochemistry*, **1995**, *38*, 485–489. 3) N. Toyooka *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2023**, *26*, e202300047. 4) Y. R. Lee *et al.*, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2008**, *29*, 515–518.

## 若手研究者発表賞受賞講演

### 新規パータナトス阻害剤を用いた神経変性疾患治療戦略の構築

東北大・院・薬学研究科 濱野 修平

#### 【背景・目的】

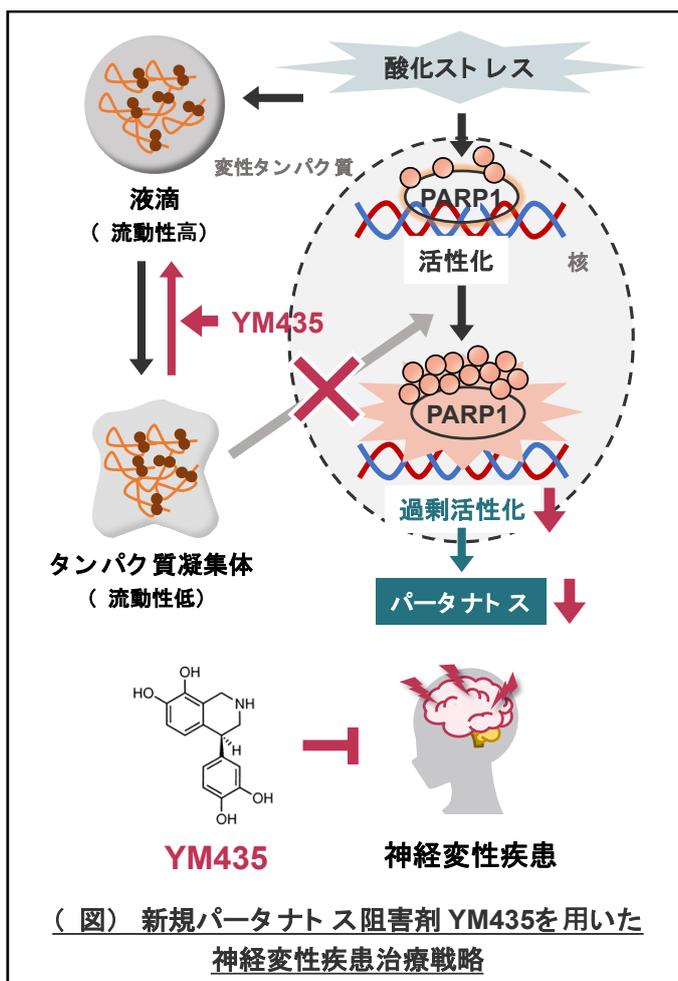
神経変性疾患は、神経細胞の変性や細胞死に起因した神経機能障害である。その治療法のほとんどが対症療法に限られており、神経機能障害の進行を食い止める有効な治療法は未だに確立されていない。近年、ストレス応答分子 **PARP-1** の過剰活性化に依存した細胞死として定義される“パータナトス”が、神経変性疾患における神経細胞死に関わることが強く示唆されていることから、パータナトス阻害剤は神経変性疾患治療薬になる可能性がある。一方、**PARP-1** の活性（機能）を阻害するパータナトス阻害剤は、現在までに多数開発されているが、**PARP-1** はパータナトス誘導だけではなく、DNA の恒常性維持にも必須の役割を果たす分子であるため、**PARP-1** 阻害剤はパータナトスを抑制できるものの、同時に DNA 損傷の蓄積による細胞の機能障害も引き起こす。従って、神経変性疾患治療薬としてのパータナトス阻害剤は、**PARP-1** の機能を阻害せずにパータナトスを阻害する性質が求められる。そこで本研究では、**PARP-1** の機能を阻害しない新規パータナトス阻害剤を用いた神経変性疾患治療戦略を構築することを目的とした。

#### 【方法・結果】

製薬企業が保有する低分子化合物ライブラリーを対象としたスクリーニングを実施し、**YM435** という低分子化合物が **PARP-1** の機能を阻害せずにパータナトスを抑制することを見出した。そこで **YM435** によるパータナトス抑制機構について解析したところ、**YM435** は **PARP-1** の過剰活性化を促進する因子であるタンパク質凝集体（酸化ストレス依存的に産生された変性タンパク質から成る）の流動性を上げる（凝集体を軟化させる）ことで、**PARP-1** の過剰活性化を特異的に抑制することが判明した。さらに脳スライス培養系を用いた解析の結果、**YM435** は脳組織でもパータナトス抑制効果を示すことが明らかとなった。

#### 【考察・結論】

**YM435** は、タンパク質凝集体の流動性を上げることでパータナトスを抑制するという、既存のパータナトス阻害剤とは全く異なる作用機序を持つ、画期的なパータナトス阻害剤であることが明らかとなり、**YM435** の神経変性疾患治療薬としての可能性が見出された（図）。

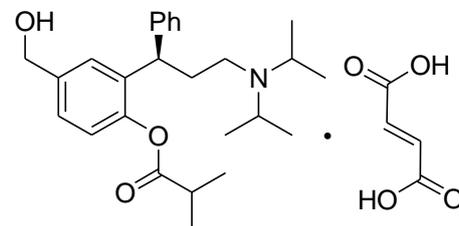


## 無溶媒触媒反応を用いた OAB 治療薬 Toviaz® のグラムスケール合成

岩手大・院・総合科学研究科 平澤 あき

【背景】【目的】過活動膀胱(OAB)は40歳以上の7人に1人が発症しており、OAB治療薬は今後の高齢化社会において重要性が増している。そのため当研究室では代表的治療薬である Detrusitol®やその後継薬である Toviaz® (図1)のプロセス合成を指向した検討を行っている。2013年にPfizer社から発売された Toviaz®は2021年の年間売り上げが2億ドル以上のOAB治療薬であるが、Pfizer社による Toviaz®の合成は、光学分割法が用いられているために全収率はわずか11%と低く、<sup>1)</sup>その後報告された合成法も効率性が悪かった。そこで本研究では、Toviaz®のジェネリック化を想定した新規合成法の開発を目指した。

図1. OAB治療薬 Toviaz®



【方法】当研究室ではこれまでに、Rh/M<sup>F</sup>F-MeO-BIPHEP触媒を用いた無溶媒不斉1,4-付加反応という独自技術を Detrusitol®の合成法に組み込みこむことで、従来の合成法よりも短工程かつ大幅な全収率の向上を達成している。<sup>2)</sup>今回注目した Toviaz®の合成にもこの独自技術を適用し、グラムスケールで合成可能な合成法の開発を目指した。特に無溶媒不斉1,4-付加反応に大きく影響する反応基質 **2** が重要であるため、詳細な検討を行った。

【結果】Toviaz®は骨格にヒドロキシ基を有するため、6-ヒドロキシメチルクマリン (図2, R=H) の無溶媒不斉1,4付加反応を試みたが、反応は全く進行しなかった。反応基質中のヒドロキシ基に原因があると考えられたため、次にヒドロキシ基を MOM 基で保護した反応基質 (図2, R=MOM) を用いて無溶媒不斉1,4付加反応を行ったところ反応は進行したが、その後の脱保護などに問題を生じた。そこで R 置換基にアシル基を用いて8種類の反応基質 **2a~2h** を合成した。これらを用いて無溶媒不斉1,4付加反応を行ったところ、円滑に進行した場合と、全く進行しない場合に大別され、その傾向は **2** の融点と関係していた。その中で反応性が高く、安価に合成できる **2b** (R=EtC(O)) を用い、グラムスケール合成を行った。6-メチルクマリン(**1**)から調製した **2b** を用いて無溶媒不斉1,4付加反応を行ったところ、0.2 mol% の Rh 触媒量でも円滑に反応が進行し、90%収率、>99% ee で中間体 **3b** を得ることができた。続いて、DIBAL-H によるラクトンとエステルの還元、還元的アミノ化、フェノール性ヒドロキシ基のエステル化を行うことで、Toviaz®を得ることができた (図3)。

【考察】【結論】6-メチルクマリン(**1**)を出発原料としてグラムスケール合成を行い、最終的に計7工程、全収率44% yield で Toviaz®を得ることができた。これは従来のファイザー社の合成ルート (11% yield) と比較して4倍の効率性を示した。

図2. 6-ヒドロキシメチルクマリンおよび類縁体の無溶媒不斉1,4付加反応

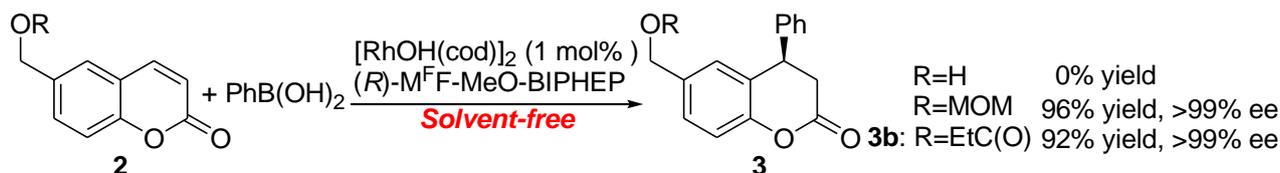
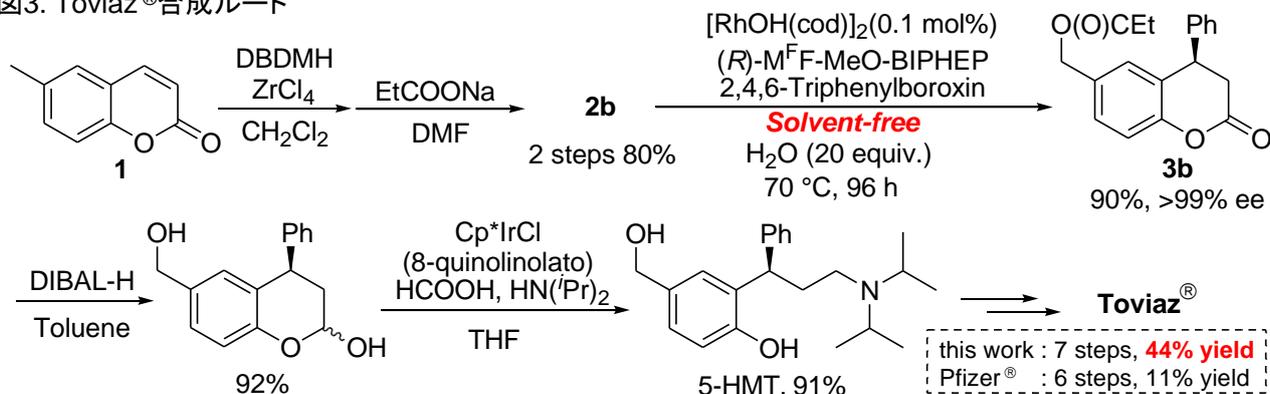


図3. Toviaz®合成ルート



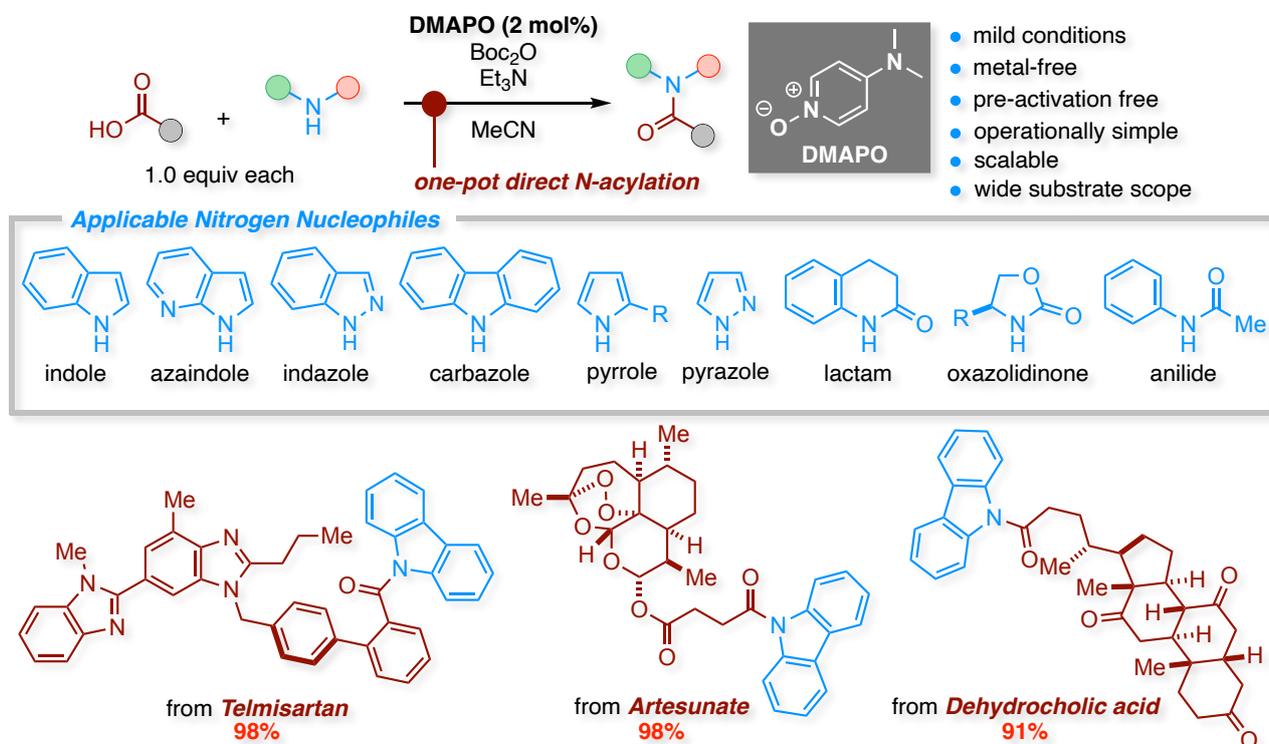
【参考文献】1) Dirat, O. et al. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1010.

2) Korenaga, T. et al. *ChemCatChem.* **2020**, *12*, 6059.

低反応性窒素求核剤とカルボン酸の高効率 one-pot アミド化反応の開発

東北大学大学院生命科学研究科 梅原 厚志

近年の創薬研究の環境は大きく変化し、アンメットメディカルニーズの高い疾患領域に焦点を当てた抗体薬物複合体、核酸医薬、再生医療などのニューモダリティを用いた新薬開発が活発になっている。今後も多様で新しいモダリティの開発が行われると考えられる。その一方で、低分子関連創薬は、経口投与可能、製造ならびに流通上のコストを低く抑えられる等々の利点から、モダリティとしての役割は今後も大きいと考えられる。低分子関連創薬の研究基盤となるのは言うまでもなく、有機合成化学の力である。バイオ関連モダリティにおいても、ペプチドや核酸の大半はケミカルに合成されている。そのため、急速にモダリティが多様化しつつある昨今でも、有機合成化学が担う役割は大きい。低分子創薬において最も活用されている合成反応として、アミド結合形成反応が挙げられる。アミド結合形成反応は、通常カルボン酸とアミン存在下に脱水縮合剤をワンポットで作用させる条件で行われる。この条件では、縮合剤がカルボン酸を求電的に活性化して反応が進行するが、求核剤が第一級アミン、第二級アミン、もしくはアニリンといった“反応性の高い窒素求核剤”に適応可能な方法である。しかし、インドールやカルバゾールなどの含窒素複素環化合物とのアミド化反応は通常、上記の一般的な反応条件では効率よく進行しない。我々は“反応性の低い窒素求核剤”でも穏和な条件で円滑に進行するアミド結合形成反応の開発を行なった。その結果、DMAPO 触媒と Boc<sub>2</sub>O を組み合わせて用いる新規ワンポット反応の開発に成功した。<sup>[1-3]</sup> 本講演では、研究開始に至った経緯や最近行なっている最新の研究内容にも触れる予定である。



参考文献: [1] A. Umehara, S. Shimizu, M. Sasaki, *ChemCatChem* **2023**, *15*, e202201596.

[2] A. Umehara, S. Shimizu, M. Sasaki, *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 2367–2376.

[3] A. Umehara, S. Shimizu, M. Sasaki, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, *27*, e202400123.

## 奨励賞受賞講演

### 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群の病態における TRPV4 の機能的役割

東北医科薬科大・薬学部 善積 克

【目的】間質性膀胱炎・膀胱痛症候群 (IC/BPS) は、膀胱の痛みや不快感、頻尿、尿意切迫感など、膀胱や排尿に関する極めて不快な症状をもたらす疾患で、膀胱痛や頻尿などが長く続き、患者の QOL を著しく低下させる難治性の慢性炎症疾患である。病因・病態が未だ不明確であり、根治的治療法の開発が急務となる。本研究は、近年リポポリサッカライド (LPS) 刺激による炎症反応において TRPV4 を介した炎症制御機構が報告されていることから、LPS 誘発性膀胱炎モデルラットにおける TRPV4 アゴニストの抗炎症効果について検討した。

【方法】ラット膀胱内に LPS (0.5 mg/0.5 ml) を 1 日おきに 4 回注入することで IC/BPS モデルを作製した。TRPV4 アゴニスト GSK1016790A (GSK) は LPS との混合液により、同様の操作で膀胱内に注入した。膀胱痛の評価は、von Frey フィラメント法を用いて、尿道周囲の下腹部を機械刺激し、その際の逃避反応により疼痛閾値を算出した。排尿機能は、膀胱内圧測定法を用いて、2.4 mL/hr の一定速度で生理食塩水を膀胱内に灌流し、覚醒下条件で膀胱内圧を連続的に測定した。採取した膀胱組織は、組織染色やサイトカインアレイに用いた。

【結果】LPS 投与群の膀胱組織において観察される炎症性細胞の浸潤や肥満細胞数の増加は、LPS+GSK 投与群において有意に減少した。膀胱関連痛において、LPS は初回投与後から疼痛閾値の低下がみられたが、GSK 存在下では疼痛閾値の低下が用量依存的かつ有意に改善した。排尿機能は、LPS 刺激により排尿頻度が増加し、頻尿の症状が認められたが、GSK 存在下で排尿頻度が用量依存的かつ有意に低下した。さらにサイトカインアレイを行ったところ、LPS 投与群の膀胱組織において炎症性ケモカイン (CXCL1、CXCL5、CXCL9、CXCL10、CCL3、CCL5、CCL20 及び CX3CL1) が有意に増加していたが、GSK 存在下ではこれらの炎症性ケモカインが有意に抑制された。また同様に膀胱組織におけるマクロファージのポピュレーションについても検討した。その結果、LPS 投与群は膀胱粘膜下層において iNOS 陽性 M1 マクロファージが有意に増加していたが、GSK 存在下では iNOS 陽性 M1 マクロファージが減少していた。一方で、GSK 存在下の膀胱粘膜下層では CD206 陽性 M2 マクロファージが有意に増加していた。

【考察】以上の結果から、LPS 誘発性の IC/BPS モデルラットにおいて惹起される膀胱関連痛や頻尿症状は、TRPV4 アゴニストの共刺激により改善されることが明らかとなった。これらの改善効果には、TRPV4 の活性化が LPS 刺激で誘発される種々の炎症性ケモカイン発現の抑制と炎症性マクロファージへの分極を制御することで膀胱炎症を軽減した結果、膀胱関連痛や頻尿症状を改善することが示唆された。

## 奨励賞受賞講演

### 日本人集団における 5-FU 代謝酵素の遺伝子多型バリエーションの特性解明

東北大・未来型医療創成センター研究部 菱沼 英史

5-フルオロウラシル (5-FU) に代表されるフッ化ピリミジン系抗がん剤 (FP 剤) は、投与された患者の 10~30%に重篤な副作用として骨髄抑制や嘔吐、下痢、手足症候群などが現れることがあるが、これら重篤な副作用発現は患者の治療延期や中断に繋がる可能性があるため、治療開始前に薬剤反応性を予測することは非常に重要である。5-FU の代謝反応は薬物代謝酵素ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 及びジヒドロピリミジナーゼ (DHPase) が触媒するとされており、それらの酵素活性が低下または消失する遺伝子多型を有する患者の場合、副作用の発現率が上昇するとされる。DPD 及び DHPase はそれぞれ *DPYD* 及び *DPYS* 遺伝子にコードされており、白人種においては既に 4 種の *DPYD* 遺伝子多型が副作用発現のリスクマーカーとして同定されているが、日本人集団においてはこれらのリスクバリエーションは同定されておらず、日本人集団における有用性の高い副作用予測遺伝子多型マーカーの報告はほとんど皆無である。

そこで、東北大学東北メディカル・メガバンク機構による大規模日本人全ゲノム解析データに着目し、このデータベースから新規に同定された *DPYD* 及び *DPYS* バリエーションについて、酵素タンパク質の機能変化を網羅的に解析し、FP 剤の副作用発現を予測する技術基盤として、*in vitro* 試験による FP 剤代謝酵素機能変化の解析系を構築した。3,500 人規模の全ゲノム解析データベースより、極低頻度の希少な遺伝子多型も含め、機能が未知なバリエーションが多数同定されており、これらの中に日本人集団に特異的な遺伝子多型マーカーが存在する可能性が考えられた。

これらの新規バリエーションについて、哺乳動物細胞タンパク質発現用のベクターを構築し、ヒト胎児腎臓由来細胞株である 293FT 細胞中に各バリエーション DPD 及び DHPase 酵素を発現させ、発現酵素タンパク質に対し様々な濃度の基質 (5-FU 及びフルオロジヒドロウラシル) を添加し反応させた後、代謝物の生成量を液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) により定量し、酵素反応速度論的パラメータを算出した。さらに、多量体形成の変化、酵素タンパク質の安定性及び 3D シミュレーションモデル解析により酵素活性低下の分子メカニズムの解明を行った。これまでに哺乳動物細胞でこれらの酵素機能を詳細に解析している報告は皆無であり、特に、徹底した発現条件の最適化により、DPD 活性には細胞培養時における 4 種の補因子 (FAD、FMN、鉄、硫黄) の添加が重要であることを見出した。また、DPD 及び DHPase は、それぞれ約 200 kDa 程度のホモ二量体及びホモ四量体を形成して酵素活性を発現する酵素タンパク質であるが、タンパク質非変性状態で行う Blue native-PAGE の実験系を構築し、酵素の複合体形成が酵素活性の指標である固有クリアランス値と相関することを初めて見出した。さらに 3D シミュレーションモデルを駆使し、アミノ酸置換がタンパク質の立体構造に与える影響も詳細に検討した。

さらに、*in vitro* 解析で得られた酵素活性指標より、各バリエーションのアクティビティスコアを算出し、それぞれの遺伝子型から酵素活性を予測するパネルを構築した。その結果、日本人集団においては、5-FU 系抗がん剤投与による副作用が発現するとされる 30%のうち、およそ 3 分の 2 が *DPYD* または *DPYS* 遺伝子多型に起因すると推測された。これらの研究により、新たに日本人集団における FP 剤代謝酵素の遺伝子多型に関する重要な知見が得られ、これまで未解明であった日本人集団における FP 剤の副作用と遺伝子多型の特性が明らかとなった。これらの結果は、5-FU 系抗がん剤で重篤な副作用が発現する可能性が高い患者を、化学療法の開始前に特定することで、最も効果的かつ安全性の高い薬剤選択や投与設計を行う個別化医療の展開に大きく寄与すると期待される。

## 奨励賞受賞講演

### 抗上皮成長因子受容体抗体薬に起因する皮膚障害の重篤化予測に関する研究

岩手医科大・薬学部 高橋 宏彰

上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor : EGFR) を標的とする抗 EGFR 抗体薬を用いたがん薬物療法では、ざ瘡様皮疹等の皮膚障害が高頻度で認められる。しかしながら、抗 EGFR 抗体薬に起因する皮膚障害発現に影響を及ぼす要因に関する情報は少なく、皮膚障害重篤化の予測は困難である。そこで、本研究では抗 EGFR 抗体薬に起因する皮膚障害の重篤化を予測し、重篤化が予想される患者での支持療法薬の強化等により治療継続に繋げることを目的として、後方視的及び前方視的に臨床研究を行った。

初めに、抗 EGFR 抗体薬による皮膚障害発現に影響を及ぼすリスク因子を解析し、皮膚障害の重篤化を回避する方法について後方視的に検討を行った。その結果、体重がざ瘡様皮疹による休薬・減量・中止に影響を及ぼすリスク因子として抽出された。また、ミノサイクリンの予防投与を行った患者は、予防投与を行わなかった患者と比較してざ瘡様皮疹の grade が有意に低かった。さらに、ミノサイクリン開始時のざ瘡様皮疹の程度が grade 1 の患者では、grade 2 の患者と比較して、休薬・減量・中止となった患者の割合が少なかった。

次に、リスク因子として抽出された体重が生存率に及ぼす影響について後方視的に検討した。また、抗 EGFR 抗体薬による休薬・減量・中止の有無が治療継続率に及ぼす影響についても検討を行った。その結果、高体重の患者では、低体重の患者と比較して生存期間が有意に長かった。また、「休薬又は減量あり」と「中止あり」の患者は、「休薬・減量・中止なし」の患者と比較して、いずれも体重が有意に大きかった。治療継続率の比較では、「休薬又は減量あり」の患者では、「休薬・減量・中止なし」あるいは「中止あり」の患者と比較していずれも治療継続期間が有意に長かった。一方、「中止あり」の患者では、「休薬又は減量あり」あるいは「休薬・減量・中止なし」の患者と比較していずれも治療継続期間が有意に短かった。

さらに、抗 EGFR 抗体薬使用患者の皮膚状態を継続的に定量評価し、皮膚状態が皮膚障害のコントロールマーカーとして使用できるか前方視的に検討した。その結果、顔・胸・背中 of 経皮水分蒸散量は初回投与時と比較して、投与 6 週目においていずれも有意に高い値を示した。また、grade 2 以上の患者では、grade 1 以下の患者と比較して、顔 (投与 2 週目)・胸 (初回投与時、投与 2 週目、投与 6 週目)・背中 (投与 2 週目) の経皮水分蒸散量はいずれも有意に高い値を示した。なお、grade 2 以上に分類された患者でざ瘡様皮疹が grade 2 以上となった時期はすべて投与 4 週目以降であった。

以上の結果から、抗 EGFR 抗体薬によるがん薬物療法を行う際には、開始時に体重の大きい患者あるいは投与 2 週目に経皮水分蒸散量が高い患者では、ざ瘡様皮疹が重篤化する可能性が高いことが示された。これらの患者に対しては、ざ瘡様皮疹の発現を注意深く観察し、予防的あるいは早期からの皮膚障害対策を行うことで皮膚障害をコントロールして治療を継続することができ、その結果、患者 QOL の向上、さらには生存率の延長に繋がるものと考えられる。



## 特別講演

# RNA イメージング・検出プローブ の分子デザイン

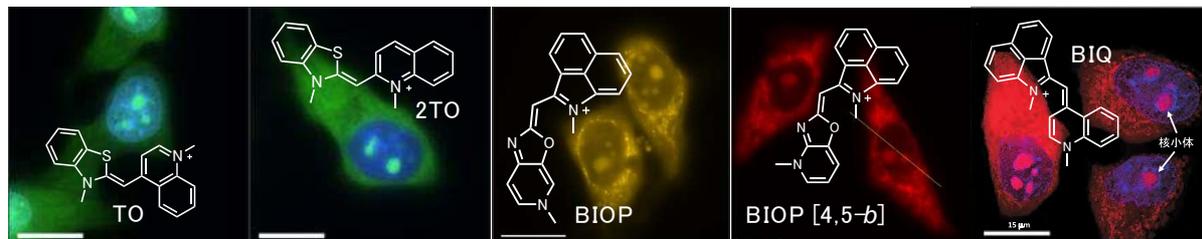
東北大学大学院理学研究科

西澤精一

ポストゲノム時代の生命科学研究における重要な研究対象として、タンパク質に翻訳されずに機能するノンコーディング RNA (ncRNA) の機能が注目されており、新規に発見された miRNA (microRNA) や siRNA (small interfering RNA) に加えて、リボソーム RNA (rRNA) やメッセンジャー RNA (mRNA) 等の非翻訳領域の機能解明が精力的に進められている。これまで演者らは、ncRNA の高感度検出と生細胞内可視化のための蛍光プローブ開発に取り組んできた。具体的には、RNA 二重鎖中の脱塩基部位に結合しうる蛍光性小分子を見出し、これらを検出リガンドとして利用する独自の miRNA 検出法を提案した[1]。また、siRNA に結合しうる蛍光性ペプチド核酸を合成、これを利用することで、siRNA の細胞内デリバリー過程を可視化しうるイメージング法を提案した[2]。さらに、rRNA の A-site 等に対する蛍光小分子プローブを開発、阻害剤スクリーニングにおける蛍光インジケータとしての活用を提案している[3]。本講演では、生細胞核小体 RNA イメージング蛍光色素[4]及び二重鎖 RNA (非翻訳領域) を標的とする三重鎖形成ペプチド核酸プローブ[5]について紹介させていただきたい。

生細胞核小体 RNA イメージング蛍光色素[4]：現在、市販されている核小体 RNA 染色色素はわずか2種類であり（化学構造は非公開）、いずれも生細胞イメージングに適用することができない。演者らは、モノメチンシアニン色素に着目、ヘテロ環の組み合わせにより、緑色・黄色・赤色・深赤色蛍光検出に対応できる色素シリーズを提案した（下図）。

これら蛍光色素の off-on 型の light-up 応答機能は、これまでに報告されてきた色素の中でもトップクラスと言ってよく、良好な光耐性、低い細胞毒性、および合成の容易さと合わせて、これら一連のシアニン色素が核小体 RNA 研究に資することが期待される。



三重鎖形成ペプチド核酸 (PNA) [5]：PNA は、現在までに開発された合成分子のなかで、RNA 二重鎖へ塩基配列選択的に結合し、かつ DNA 二重鎖よりも強く結合できる唯一の分子である。その

特性を上手く活用することができれば、一本鎖 RNA 構造（領域）を標的とした従来の核酸プローブとは質的に異なる、全く新しい分析技術の創製につながると期待できる。演者らは、三重鎖核酸形成のボトルネックである「塩基配列の制限」と「酸性条件」を克服する独自の方法論を提案、世界トップの off-on 型の light-up 機能を有する三重鎖形成 PNA(tFIT)プローブを開発するとともに、A 型インフルエンザウイルス (IAV) RNA 検出に適用できること、さらには、IAV RNA の転写・複製を阻害できることを実証した。

新型コロナウイルス感染症 (Covid-19) の世界的大流行を身を持って経験した今、感染症診断技術の重要性は一般に広く認識されている。種々の感染症に対応し、次のパンデミックに備えるためには、PCR 法・抗体検査のみに依存することなく、新しい診断技術の開発が肝要と言える。現在、ヒト風邪コロナウイルス RNA 検出 tFIT プローブの開発に成功しており(未発表)、ウイルス RNA 識別に対応できる一連の tFIT プローブ開発を進めている。さらに、当研究室で別途開発を進めている多孔質陽極酸化アルミナを活用するリポソーム濃縮技術<sup>[6a]</sup>や、エクソソーム検出プローブ<sup>[6b]</sup>と併用することで、次世代ウイルス粒子・ウイルス RNA 検出技術の創製が期待できる。

- [1] *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6369; *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9983; *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 515; *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7250; *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 982; *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14446.
- [2] *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1421; *Anal. Sci.* **2015**, *31*, 315; *Dojin news.* **2016**, *157*, 6; *RSC Adv.* **2018**, *8*, 42095; *ChemBioChem.* **2019**, *20*, 408; *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4009.
- [3] *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13862; *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3183; *ChemBioChem.* **2019**, *20*, 2752; *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 14976; *Analyst* **2024**, *149*, 4179; *Anal. Sci.* **2024**, *40*, 2089.
- [4] *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 14254; *RSC Adv.* **2021**, *11*, 35436; *ACS Omega* **2022**, *7*, 23744; *Analyst* **2023**, *148*, 636; *Talanta Open* **2024**, *9*, 100308; 特許第 7029841 号(2020 年 2 月); 国際出願 PCT/JP2024/023233.
- [5] *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9397; *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4079; *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7765; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1178; *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 14254; *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 14976; *Biopolymers* **2021**, e23474; *Anal. Chem.* **2022**, *94*, 7814; *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 3402; 特願 2020-129884.
- [6] a) *ACS Appl. Nano Mater.* **2024**, *7*, 17074; b) *ACS Sens.* **2023**, *8*, 522.

#### [略歴]

1991 年 3 月	北海道大学理学部化学科 卒業
1993 年 3 月	北海道大学大学院理学研究科化学専攻修士課程 修了
1996 年 3 月	東京大学大学院理学系研究科化学専攻博士課程 修了 博士 (理学)
1996 年 4 月	東北大学大学院理学研究科化学専攻 助手 (分析化学研究室・寺前紀夫教授)
2004 年 4 月	同上 講師 (分析化学研究室・寺前紀夫教授)
2006 年 4 月	同上 助教授 (分析化学研究室・寺前紀夫教授)
2007 年 4 月	同上 准教授 (分析化学研究室・寺前紀夫教授)
2013 年 4 月	同上 教授 (分析化学研究室) 現在に至る