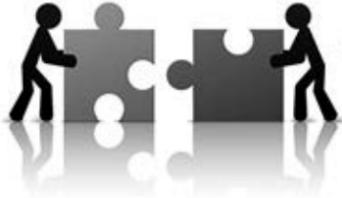


理論計算を基軸とした 天然物の生合成機構研究

理論計算を基盤とした
未知生合成経路の解析



実験科学を基軸とした
未踏天然物の創出



山梨大学大学院総合研究部特任助教

多段階連続反応によって生合成される。多段階にわたる連続反応を、緻密に、正確に、短時間で、効率的に行う。

「天然物」は、微生物や動物植物の持つ生合成のダイナミズムが作り出す多彩な化学構造と機能を有する有機分子群の総称である。

多種多様な天然物の骨格は、これまで創薬のシームとして多くの医薬品や農薬を生み出してきた。天然物の多様な構造は、酵素内部での複雑な

「このことは、「反応性が高く」「超短寿命で」「手に入り出せない」中間体や遷移状態が数多く含まれることと同義であり、単離・構造決定や生合成機構の全貌解明が極めて難しいことを示唆している。天然物の巧みな「ものづくり」の仕組みを解き明かし、目的に応じた改変が実現できれば、有機化学・天然物化学における学理・学術的な成果

佐藤 玄

としてはもちろん、新奇天然物の創出に強力なツールをもたらすに違いない。

一般に実験化学では、生合成機構を明らかにするために、同位体標識化合物のトレーサー実験を行ったり、生合成の各段階を触媒する酵素を単離精製してその性状を調べたり、あるいは速度論的な実験を行ったりする。

しかしながら、実験的手法では、遷移構造を直接「見る」ことはできない。唯一、その姿を直接「見る」ことができる方法が「理論化学・計算化学」である。筆者は、理論化学・計算化学的手法

を基盤として、未解明生合成経路の全容解明ならびに合成生物学的手法との協奏による新奇天然物の創出を目指している。

成の仕組みについて明らかにしてきた。さらに、天然物の「仕上げ」を担う酸化酵素の反応機構解析にも取り組み、天然物の構造多様性の起源にも迫ってきた。

より得られた研究成果をもとにして、今後は望みの構造を持つ天然物を創り出す人工酵素設計に着目し、「探す」から「創り出す」天然物の生合成研究に邁進していきたいと考えている。

結果的に、免疫抑制分子の代表格であるPD-1の遺伝子を欠損させるなど、複数の抑制性免疫を排除することで、強い皮膚炎症反応を観察することができた。

薬物副作用の個人差の 背景に潜むメカニズムの解明

千葉大学大学院薬学研究院講師 青木 重樹

医薬品の副作用には、発症やその程度に個人差が存在し、最悪の場合には生命の危機が脅かされる。しかし、その個人差を一律に説明することは難しく、現時点では「特異体質性」の副作用として考えられているに過ぎない。

数報告されている。例えば、抗HIV薬アバカビルによる過敏症の発症頻度は、HLA-B*57:01の多型保有者では数百倍高ま

る。しかし、HLAと薬物副作用の間には多くの謎が存在する。そこで筆者らは、HLA-B*57:01の導入マウス

スを作成し、ヒトで起こる免疫性の副作用を再現する試みを開始した。最初に作出したのはHLA-B*57:01の導入マウスであり、そこにアバカビルを曝露したところ、キラーT細胞などの免疫活性化を認めることができた。本成果は、世界初の「HLA遺伝子導入マウスを用いた薬物副作用モデル」として発表している。

現在、なぜHLA依存性の副作用が皮膚に生じやすいのかという疑問に対する研究も展開している。あらゆる角度から副作用機序の探求を行い、医療薬学分野の発展や、より安全な医療提供の実現を目指して邁進する所存である。

近年、ヒト白血球抗原(HLA)が副作用の個人差を生む要因として注目されている。特に、重篤な皮膚障害を含む薬疹などの発症に、特定のHLAが関与することが多



患者が持つHLAを導入したマウスモデル
細胞やコンピュータによるHLAの特性解析
副作用の予測・回避による安全な医療提供の実現へ

祝 日本薬学会 第143年会 (順不同)

CRECON RESEARCH & CONSULTING

クレコンリサーチ&コンサルティング株式会社

代表取締役社長 木村 仁

〒150-0002 東京都渋谷区渋谷二丁目二番一五
日本薬学会長井記念館4階
電話 〇三(三四〇七)二〇一四番

祝 日本薬学会 第143年会 (順不同)

<p>岩城製薬株式会社</p> <p>代表取締役社長 西村 泰輔</p> <p>〒103-8434 中央区日本橋本町四丁目八番二 電話 〇三(六六二六)六二五〇</p>	<p>寿製薬株式会社</p> <p>代表取締役社長 富山 泰</p> <p>〒389-0697 長野県埴科郡坂城町大字上五明字東川原一九八 電話 〇二六八(八二)二二二一</p>	<p>日東メディック株式会社</p> <p>代表取締役社長 中井 龍</p> <p>〒939-2366 富山県富山市八尾町保内一丁目四一 電話 〇七六(四五五)三四五一</p>	<p>三國株式会社</p> <p>代表取締役大野 健一</p> <p>〒541-0045 大阪市中央区道修町二丁目四一〇 電話 〇六(六二二二)二二二五七(代表)</p>	<p>株式会社栃本天海堂</p> <p>代表取締役社長 栃本 大輔</p> <p>〒530-0053 大阪市北区末広町三丁目二一 電話 〇六(六三一二)八四二五</p>	<p>日本粉末薬品株式会社</p> <p>代表取締役 桑野 彰一</p> <p>〒541-0045 大阪市中央区道修町二丁目五一一 電話 〇六(六二〇一)三八〇一</p>	<p>富士シリシア化学株式会社</p> <p>愛知県春日井市高蔵寺町二丁目一八四六 電話 〇五六八(五一)二五一一</p>	<p>小松屋株式会社</p> <p>代表取締役 小林 宏輔</p> <p>〒541-0056 大阪府大阪市中央区久太郎町二丁目九一 電話 〇六(六二七一)六三〇〇</p>
--	---	--	---	--	---	---	---