

京都大学教育研究振興財団助成事業
成果報告書

平成26年9月9日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団
会長 辻井 昭雄 様

所属部局・研究科 農学研究科

職名・学年 准教授

氏名 赤松 美紀

助成の種類	平成26年度・研究者交流支援・国際研究集会発表助成／一般		
研究集会名	第20回ヨーロッパ定量的構造活性相関シンポジウム 20th EuroQSAR Symposium		
発表題目	Tebufenozide類縁体の構造とP-糖タンパク質によるQuinidine 輸送阻害効果の関		
開催場所	ロシア, サンクトペテルブルグ、ホリディイン・サンクトペテルブルグ		
渡航期間	平成26年 8月31日 ~ 平成26年 9月 4日		
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有(参加、発表証明書のコピー)		
会計報告	交付を受けた助成金額	250,000円	
	使用した助成金額	250,000円	
	返納すべき助成金額	0円	
	助成金の使途内訳	航空運賃	140,000円
		関西空港施設利用料	3,040円
		現地空港税および出入国税	6,790円
航空保険料・燃油サーチャージ		57,620円	
宿泊料金	30,600ルーブル(約87,000円)の一部		
	*備考	5,100ルーブル/1泊 x 6泊	
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 今回、国際研究集会発表に対し、助成金をいただいて非常にありがたかった。我々の研究室では、東南アジア地域において、残留農薬に関する研究も行っているが、今回、当財団のことを知ったのが第I期の申請を過ぎてからで、第II期には若手研究者の在外研究支援助成がなかったため、若手研究者(当研究室の学生)の在外研究支援助成申請を行うことができなかった。平成27年度の第I期には申請したいと思っているが、第II期にも若手研究者の在外研究支援助成を入れていただけるとありがたい。		

成果の概要/赤松美紀

今回、京都大学教育研究振興財団より国際研究集会発表助成をいただき、ロシア、サンクトペテルブルグで開催された第 20 回ヨーロッパ定量的構造活性相関シンポジウムに参加した。ヨーロッパ定量的構造活性相関シンポジウムは 1973 年以来ほぼ 2 年ごとに開催されており、合理的なドラッグデザイン(創薬)をメインテーマとする主要学会の一つである。シンポジウムでは、ヒトを含む哺乳類に対し安全で、しかも標的に対して効果の高い医薬・農薬の合理的なデザインに関する方法論について討論が行われた。残念なことに、現在、ウクライナとロシアにおける国際情勢が不安定なため、例年よりはアメリカ合衆国、ヨーロッパ諸国、オーストラリアの国々からの参加者がやや少なかったが、それでも、参加者総数は約 300 名で、日本からは招待講演者である京都大学名誉教授、藤田稔夫博士および筆者を含む 11 名が参加した。

シンポジウム初日は藤田博士の基調講演で始まった。藤田博士は定量的構造活性相関研究の先駆者の一人であり、筆者の恩師である。定量的構造活性相関 (QSAR) 研究は Classic QSAR 法 (Hansch-Fujita 法) から始まったが、今年は Classic QSAR 法の最初の論文から、ちょうど 50 年に当たり、QSAR50 周年を記念して、藤田先生が基調講演者として招待された。もう一人の先駆者であるアメリカ合衆国、ポモナ大学の Corwin Hansch 博士は 2011 年に他界されたが、藤田博士の基調講演は、Hansch 博士と藤田博士が最初に研究された植物ホルモン、オーキシンの構造活性相関の話から始まり、QSAR の物理化学的な意味に続き、さらに、近年、明らかとなったオーキシン受容体タンパク質とオーキシンの結合様式に至るまで、順序立てた説明が行われた。最近の若い研究者には、構造活性相関研究のそもそもの成り立ちを知らない人も多いため、教育的な意味でも非常に意義深い講演であった。

一口に構造活性相関研究と言っても、現在では、コンピューターの進歩とも相俟って、さまざまなソフトウェアを利用することが可能で、多様な研究が行われてきている。しかし、基本はコンピューターを用いて、化学的に生物学的な現象を解明する研究である。各セッションのタイトルは以下のものであった。

- 大規模な化学物質データベースから生物活性に必要な情報を抽出・視覚化する方法論 (データマイニング)
- 多様な標的に対する活性を持つ化合物の化学生物情報学
- タンパク質-リガンド低分子相互作用に関係した構造、機能、ダイナミックス
- リガンド結合の熱力学的な評価
- QSAR/モデリングの方法と応用
- 医薬品など化学物質の安全性評価のための毒性学
- ゲノムから医薬への化学生物情報学
- 化粧品・栄養補助剤・医薬品の生体内での輸送に関連した QSAR とモデリング
- Hansch 博士のためのセッション：QSAR における将来への挑戦的な方法論

タイトルを見ていただいでわかるように、内容は古典的な熱力学的な方法論から新しい方法論まで多岐にわたっており、各セッションにおいて、招待講演 1 件と口頭講演数件が行われた。例えば、ロシア、生理活性物質研究所、Raevsky 教授の水溶解度に関する講演は、大量の化学物質の水溶解度を多様なパラメーターおよび計算手法を用いての解析に関するもので、従来から言われていた疎水性、融点に加え、化合物の類似性、分極率などを考慮して、水溶解度を予測する構造-物性相関式を導いていた。水溶解度は医薬品の体内動態において重要となる物性で、この物性を予測することができれば、医薬品のデザインに役立つことは間違いない。スウェーデン、ウメア大学の Linusson 教授はアセチルコリンエステラーゼを例に挙げ、非古典的水素結合、すなわち CH- π 結合について講演を行った。本講演では、光学活性体の結合力をエンタルピーとエントロピーに分けて解析しており、両活性体で寄与が異なるという興味深い結果を得ていた。CH- π 結合については日本、CHPI 研究所の西尾元宏博士の研究が知られているが、本講演の内容は、西尾博士の研究とも矛盾のないものであった。

また、2 日間にわたり、157 件のポスター発表が行われた。我々の発表は 1 日目で、数名の科学者が質問に訪れ、ヒトの異物排泄トランスポーターである P-糖タンパク質 (P-gp) と農薬の一種である Tebufenozide 類縁体との相互作用について議論を行った。この相互作用に対して化合物の疎水性の寄与が非常に大きいという我々の結果に関し、疎水性の意義についての深い議論が行われた。筆者は、P-gp が膜タンパク質であるため、化合物の疎水性は、膜への透過性および P-gp との相互作用の両方に寄与するものと考えていることを説明した。

筆者らの研究分野である薬物動態 (代謝、排泄) の構造活性相関研究に関するポスター発表はあまり多くなかったが、P023、ロシア、Orekhovich 生医化学研究所の発表は、化合物構造に基づくパラメーターを用いて、種々の P450 代謝酵素による生体異物の代謝部位予測を行うというもので、我々の研究分野と非常に近いが、方法論はまったく異なっていた。また、P151、中国、上海有機化学研究所の発表は代謝反応の potential energy surface を用いた代謝予測、および農薬や植物成長制御物質の代謝に対するその方法の応用であった。P092、オーストリア、ウィーン大学の発表は P-gp と類似の ABC トランスポーターの一種、胆汁酸トランスポーターの阻害活性を予測する研究で、肝内胆汁うっ滞の病態発症機構解明に役立つ。P096、トルコ、アンカラ大学の発表も、多剤排泄ポンプに関する研究であった。

他にも興味深い発表は多数あり、成果の得られたシンポジウムであった。次回、第 21 回ヨーロッパ定量的構造活性相関シンポジウムは、2 年後の 2016 年にイタリア、ベローナで開催予定である。

なお、参考までにシンポジウム事務局から発行された筆者の参加発表およびポスター発表の証明書コピーを提出する。