



東北大学「社会にインパクトある研究」B5 人の医薬品  
東北大学大学院薬学研究科

## 第2回 医薬品開発研究センターシンポジウム 酸化ストレスと創薬

日時: 2020年3月12日(木) 13:30 - 17:00

場所: 東北大学大学院薬学研究科大講義室

共催: 東北大学未来型医療創造卓越大学院プログラム  
東北大学未来型医療創成センター

## プログラム

- 13 : 30 開会の挨拶 : 平澤 典保 (RCPD センター長)
- 13 : 35 平田 祐介 (東北大学大学院薬学研究科 衛生化学分野)  
「若手研究者海外学会派遣プログラム・出張報告」  
「酸化ストレス応答の制御機構とその破綻に伴う疾患発症の分子基盤の解明」
- 14 : 05 外山 喬士 (東北大学大学院薬学研究科 代謝制御薬学分野)  
「S-水銀化から紐解くメチル水銀に対する生体応答」
- 14 : 30 堤 良平 (東北大学大学院薬学研究科 代謝制御薬学分野)  
「セレン代謝と生体における酸化還元制御 細胞内の小胞性情報伝達と活性酸素種」
- 14 : 50 笹野 裕介 (東北大学大学院薬学研究科 合成制御化学分野)  
「特異な酸化還元特性を有するニトロキシラジカルの精密合成と酸化反応への応用」

## 招待講演

- 15 : 25 鈴木 教郎 (東北大学大学院医学系研究科 酸素医学分野)  
「腎疾患に対する創薬標的としての低酸素および酸化ストレスに対する生体応答機構」
- 16 : 10 松本 謙一郎 (量研機構 放射線医学総合研究所 放射線障害治療研究部)  
「安定ニトロキシラジカルを分子プローブとするレドックス情報の測定および磁気共鳴イメージングによる可視化」
- 16 : 50 閉会の挨拶 : 松沢 厚 (東北大学大学院薬学研究科 衛生化学分野)

## 酸化ストレス応答の制御機構とその破綻に伴う疾患発症の分子基盤の解明

平田 祐介 (ひらた ゆうすけ)

東北大学大学院薬学研究科衛生化学分野 助教

E-mail: yusuke.hirata.d8@tohoku.ac.jp



### <略歴>

- 2007年3月 東京大学薬学部薬学科 卒業 (新井洋由 教授)
- 2009年3月 東京大学大学院薬学系研究科 博士前期課程 修了 (同上)
- 2009年4月 日本学術振興会特別研究員 (DC1)
- 2012年3月 東京大学大学院薬学系研究科 博士後期課程 修了 (同上)  
博士 (薬学) 取得
- 2012年4月 大阪大学微生物病研究所 特任研究員 (三木裕明 教授)
- 2014年10月 東北大学大学院薬学研究科 助教 (松沢厚 教授)

### <受賞>

- (1) 2018年度 日本生化学会東北支部優秀論文賞
- (2) 2018年度 日本薬学会東北支部奨励賞
- (3) 第18回 インテリジェント・コスモス奨励賞
- (4) 2019年度 日本薬学会環境・衛生部会・金原賞
- (5) 2019年度 日本酸化ストレス学会 学術奨励賞
- (6) 2019年度 東北大学大学院薬学研究科長賞

### <研究分野>

- (1) ストレス応答
- (2) 細胞内シグナル伝達

### <講演概要>

我々の体を構成する細胞は、紫外線、化学物質、病原体感染などの様々なストレスに常に曝されており、ストレス刺激に伴って活性酸素種が発生すると、生体分子の酸化障害によって細胞機能が異常をきたす「酸化ストレス」状態となる。したがって、活性酸素種が蓄積した細胞は、自ら死を選択し、排除されることで、生体の恒常性が維持される。本セミナーでは、これまで演者が明らかにしてきた酸化ストレス応答 (細胞死) の制御機構と、その破綻に起因する病態発症・進展の分子基盤に関する、最新の研究成果をご報告したい。

## S-水銀化から紐解くメチル水銀に対する生体応答

外山 喬士 (とやま たかし)

東北大学大学院薬学研究科代謝制御薬学分野 助教

E-mail: takashi.toyama.c6@tohoku.ac.jp



### <略歴>

- 2006年4月 東京薬科大学生命科学部 卒業 (貝瀬利一 教授)  
2008年4月 筑波大学大学院環境科学研究科 修士課程 修了 (熊谷嘉人 教授)  
2011年7月 筑波大学大学院人間総合科学研究科 博士課程 早期修了 (同上)  
筑波大学 博士 (医学) 取得、同所属 博士研究員  
2013年4月 自然科学研究機構生理学研究所 博士研究員 (西田基宏 教授)  
2015年4月 東北大学大学院薬学研究科 助教 (永沼 章 教授)  
この間 2010年 - 2011年 日本学術振興会特別研究員 DC  
2012年 - 2014年 日本学術振興会特別研究員 PD

### <受賞>

- (1) ビタミンE研究会 奨励賞 (2020)
- (2) 日本毒性学会 奨励賞 (2019)

### <研究分野>

- (1) 毒性学
- (2) ケミカルバイオロジー

### <講演概要>

近年、自然環境中で天然由来のメチル水銀が蓄積した魚介類でも、過剰に摂取すると心疾患のリスク因子となることや、妊婦が摂取した場合子供の神経発育に悪影響を与えることが示唆されており、メチル水銀毒性発現機構解明および予防法の提案が求められている。しかし、未だその本質的な解明には至っていない。この理由の一つとして、メチル水銀の化学的性質“親電子性”に起因する作用点の多様さがある。親電子物質であるメチル水銀が生体内に取り込まれると、様々な蛋白質中の求核性のシステイン残基と特異的に共有結合 (S-水銀化) する。システイン残基は蛋白質の立体構造や活性等に重要な役割を担うことから、S-水銀化は様々な蛋白質の機能を攪乱することで生体に作用する。本セミナーでは、これまで独自に開発した S-水銀化標的蛋白質検出法をベースとし、新たに明らかになったメチル水銀に対する生体応答について概説する。

## セレン代謝と生体における酸化還元制御 細胞内の小胞性情報伝達と活性酸素種



堤 良平 (つつみ りょうへい)

東北大学大学院薬学研究科代謝制御薬学分野 助教

E-mail: ryohei.tsutsumi.c4@tohoku.ac.jp

### <略歴>

- 2001年3月 北海道大学 理学部化学科 卒業 (矢沢道夫教授)
- 2006年3月 北海道大学 大学院理学研究科 博士後期課程修了 (畠山昌則教授)、博士 (理学)
- 2006年4月 国立長寿医療センター研究所 外来研究員 (深田正紀室長)
- 2007年4月 自然科学研究機構生理学研究所 日本学術振興会特別研究員 (SPD) (深田正紀教授)
- 2009年9月 東京大学 医学部・大学院医学系研究科 助教 (畠山昌則教授)
- 2013年3月 トロント大学 Princess Margaret がんセンター 日本学術振興会海外特別研究員  
(Professor Benjamin G. Neel)
- 2015年5月 ニューヨーク大学 Perlmutter がんセンター ポストドクトラルフェロー  
(Professor Benjamin G. Neel)
- 2018年5月 東北大学 大学院医学研究科 助教
- 2018年11月 東北大学 大学院薬学研究科 助教

### <研究分野>

- (1) 生化学
- (2) 細胞生物学

### <講演概要>

セレン (Se) は生体における微量必須元素であり、その体内での運搬はセレノシステイン (Sec) をペプチド鎖に多量に含む血漿タンパク質セレノプロテイン P (SeP) が担う。SePにより各組織に運搬された Se が細胞内で酸化還元反応の制御に重要な役割を果たすセレノプロテイン群の合成に必須である。一方で過剰な血漿中 Se あるいは SeP が糖尿病などのヒト疾病の原因となることが明らかになりつつある。本講演では、過剰 SeP がもたらすと推測される細胞内酸化還元制御機構の破綻のメカニズム解明を目指す当研究室の取り組みを紹介したい。

また、あわせて、細胞内情報伝達に重要な役割を果たすことが推測される活性酸素種産生性細胞内小胞に関する研究について紹介する。

## 特異な酸化還元特性を有するニトロキシルラジカルの 精密合成と酸化反応への応用



笹野 裕介 (ささの ゆうすけ)

東北大学大学院薬学研究科合成制御化学分野 講師

E-mail: ysasano@tohoku.ac.jp

### <略歴>

2008年3月 東北大学薬学部総合薬学科 卒業 (岩渕好治 教授)  
2010年3月 東北大学大学院薬学研究科 博士前期課程 修了 (同上)  
2012年3月 東北大学大学院薬学研究科 博士後期課程 退学 (同上)  
2012年4月 東北大学大学院薬学研究科 助手 (同上)  
2014年9月 東北大学 博士 (薬学) 取得  
2014年10月 東北大学大学院薬学研究科 助教 (同上)  
2020年1月 東北大学大学院薬学研究科 講師 (同上)

この間 2014年11月-2015年11月

米国スクリプス研究所化学科 博士研究員 (Ryan A. Shenvi 准教授)

### <受賞>

- (1) 有機合成化学協会 2013年塩野義製薬研究企画賞 (2013)
- (2) 東北大学 平成30年度 (第12回) 薬学研究科長賞 (2018)

### <研究分野>

- (1) 有機合成化学
- (2) 酸化反応

### <講演概要>

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン *N*-オキシル (TEMPO) を代表とするニトロキシルラジカルは、構造によってしばしば室温でも長時間安定な超安定ラジカルとして存在する。これは特異な一電子酸化還元特性を示すことから、様々な用途が開発されてきた。本講演では、演者の所属研究室で高度なアルコール酸化触媒活性が見出された 2-アザアダマンタン *N*-オキシル (AZADO) 類の合成と酸化反応への応用について概説する。

## 腎疾患に対する創薬標的としての 低酸素および酸化ストレスに対する生体応答機構

鈴木 教郎 (すずき のりお)

東北大学 大学院医学系研究科 准教授

E-mail: sunorio@med.tohoku.ac.jp



### <略歴>

- 1997年3月 筑波大学 生物資源学類 卒業  
2003年3月 筑波大学大学院 医学研究科 修了  
2003年4月 筑波大学 基礎医学系 研究員  
2004年4月 JST-ERATO 山本環境応答プロジェクト 技術参事・グループリーダー  
2008年2月 スウェーデン カロリンスカ研究所 細胞分子生物学部門  
上級客員研究員 (日本学術振興会 海外特別研究員)  
2010年2月 同研究所 同部門 上級研究主任  
2011年1月 東北大学 大学院医学系研究科 講師  
2012年2月 東北大学 大学院医学系研究科 講師 (テニュアトラック)  
2016年4月 東北大学 大学院医学系研究科 准教授

### <受賞>

- 筑波大学優秀論文賞 (2003) 筑波分子医学協会奨励賞 (2007)  
日本生化学会東北支部奨励賞 (2012) インテリジェントコスモス奨励賞 (2014)  
東北大学医学部奨学賞 金賞 (2015) 長陵医学研究奨励賞 (2019)

### <研究分野>

低酸素応答機構 酸化ストレス応答機構

### <講演概要>

動物細胞にとって酸素はエネルギー産生に必須であり、酸素不足は低酸素ストレスとして生命の存続を脅かす。その反面、酸素は細胞内で活性酸素種に変換され、酸化ストレスとして生体分子を変性させる。生体は、これらのストレスに対する感知応答機構を備えており、低酸素応答機構の発見は昨年のノーベル医学生理学賞の受賞対象となった。腎臓は複雑な血管構造を有しており、低酸素・酸化ストレスが腎疾患の発症と進展に深く関与していることが知られている。本講演では、腎疾患の創薬標的としての観点から、低酸素および酸化ストレスに対する生体応答機構について概説する。

## 安定ニトロキシラジカルを分子プローブとするレドックス情報の測定および磁気共鳴イメージングによる可視化



松本 謙一郎 (まつもと けんいちろう)

量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門 放射線医学総合研究所  
放射線障害治療研究部 障害分子機構解析研究グループ・  
グループリーダー

E-mail: matsumoto.kenichiro@qst.go.jp

### <略歴>

平成8年3月 昭和大学大学院薬学研究科博士課程修了

平成8年4月～9年3月 国立がんセンター研究所・がん予防研究部・リサーチレジデント

平成9年4月～15年3月 昭和薬科大学・物理化学研究室・助手

平成14年7月～18年2月 米国立衛生研究所/米国立がん研究所・放射線生物学研究部・ポスドク研究員

平成18年3月～23年3月 放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター・粒子線生物研究グループ・放射線効果修飾チーム・主任研究員

平成23年4月～28年3月 放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター・先端粒子線生物研究プログラム・レドックス応答制御研究チーム・チームリーダー

平成28年4月～現在 量子科学技術研究開発機構・量子医学・医療部門・放射線医学総合研究所・放射線障害治療研究部・障害分子機構解析研究グループ・グループリーダー

### <受賞>

平成12年7月 日本フリーラジカル学会 (現・日本酸化ストレス学会)・奨励賞

平成17年9月 Joint conference of 11<sup>th</sup> In Vivo EPR Spectroscopy & Imaging and 8<sup>th</sup> International EPR Spin Trapping (EPR 2005), Young Investigator Award (best presentation)

平成19年11月 電子スピンサイエンス学会・奨励賞

平成22年6月 第10回 AOB 研究会・奨励賞

平成29年6月 日本酸化ストレス学会・学術賞

### <所属学会>

日本薬学会

日本酸化ストレス学会（評議員・専門誌エグゼクティブエディター）

日本放射化学会

電子スピンサイエンス学会

Society for Free Radical Biology and Medicine

日本磁気共鳴医学会

### <講演概要>

ニトロキシルラジカルは単独では安定に存在できるが、生体内では、主に酵素的に一電子還元されて比較的速やかにヒドロキシルアミン体となる。または試験管内では、ヒドロキシルラジカル ( $\cdot\text{OH}$ ) やヒドロペルオキシラジカル ( $\text{HO}_2\cdot$ ) などの活性酸素種 (ROS) により一電子酸化されオキソアンモニウムカチオン体となり、更にここに還元型グルタチオンや (GSH) や NAD(P)H が共存すると、これらから水素を受け取り二電子還元されてヒドロキシルアミン体となり常磁性を失う。また GSH との反応は、試験管内では主にオキソアンモニウムカチオンと GSH が複合体を作って常磁性が失われると考えられる。これらの反応を電子常磁性共鳴 (EPR = 電子スピン共鳴 : ESR) により測定することにより、ニトロキシルラジカルをレドックス感受性分子プローブとして利用できる。またニトロキシルラジカルは分子中に不対電子を一つ持つ常磁性物質であり、1980 年代の初めに  $T_1$  短縮型の MRI 造影剤として注目を集めた。しかし生体内で容易に還元を受け、速やかに常磁性を失ってしまうこと、また分子内に不対電子を一つしか持たないため、もともと造影効果がそれほど高いとは言えないこと、更に造影効果の高いガドリニウム造影剤が登場したことにより、MRI 造影剤の主流はガドリニウム造影剤へと移行し、ニトロキシルラジカルが、MRI 造影剤として臨床で使用されることは無かった。しかし最近では、1 T 以上の高磁場 MRI スキャナーおよび高速撮像用のシーケンスが普及し、高磁場における比較的高い S/N 比と、適切なパルスシーケンスを使用することによって、ニトロキシルラジカルによる  $T_1$  コントラストを効果的に撮像することが可能となっている。そこで、レドックス感受性 MRI 造影剤として、ニトロキシルラジカルが再び注目されている。演者は、ニトロキシルラジカルを用いて放射線が水中で生じる酸化反応の解析や、またレドックス感受性造影剤として用いた *in vivo* MR レドックスイメージング法の開発を行ってきたので、これまでの報告例を紹介する。