

MEIJO UNIVERSITY
NEWS
RESEARCH INSTITUTE

NO. **3**
1998



人間 共生 福祉 国際 環境 科学 情報 未来

名城大学
総合研究所

専任所員の研究

脳内オピオイド受容体の 三次元構造情報に基づく薬物設計

◆総合研究所 教授 兼松 顯



長らく未解決であった脳内オピオイド受容体の構造と機能を明らかにするとともに、受容体を介したモルヒネの痛みの抑制機構と麻薬発現機構（身体依存性ならびに精神依存性）を検討し、理想的な強力鎮痛剤の開発をめざした。

まず、分子モデリングの手法を用いて、遺伝子クローニングで得られた脳内に介在する μ -、 δ -、 κ -オピオイド受容体のアミノ酸一次構造の配列情報をもとにして、コンピュータシミュレーションにより三次元構造モデルを作成した。

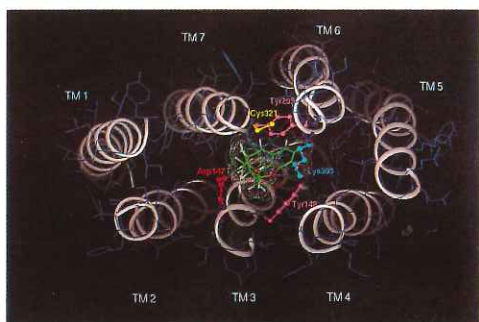


図 1. モルヒネ-受容体複合体の三次元構造モデル

コンピュータシミュレーションによるモルヒネ分子と μ -オピオイド受容体との複合体のエネルギー最小化による最適構造。また、いずれの受容体も7回膜貫通型のGタンパク質連関型受容体であることがあらためて特徴づけられた。

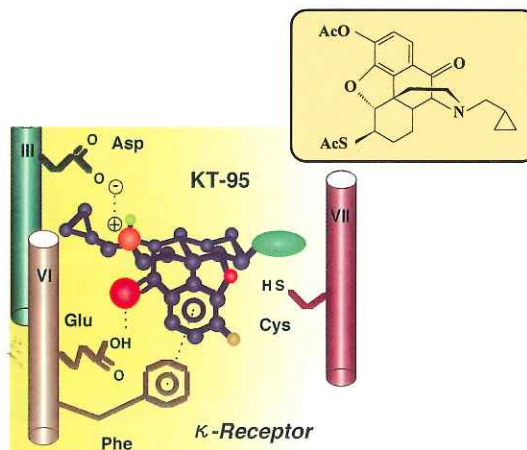


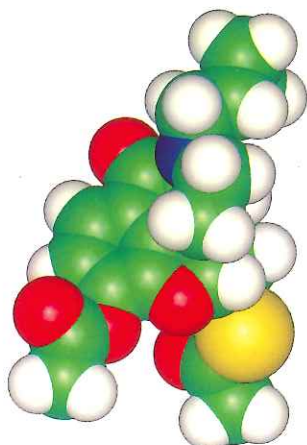
図 2. 予想されるKT-95と κ -受容体との分子認識

各種のオピオイド受容体の構造上の違いを検討したところ、 κ -受容体の第6膜貫通部位の境界領域に存在するGlu 297が他の受容体には存在しないことが判明。この構造情報に基づいてGlu 297を認識する官能基を導入したリガンド分子としてKT-95を合成設計。

分子設計により合成した化合物KT-95の鎮痛作用は、モルヒネよりも強く、受容体結合試験では、モルヒネの18倍ほど κ -選択性が向上し、リガンド設計の妥当性が示された。動物試験では、身体依存性も精神依存性も共に低く、従来 κ -活性薬でみられた薬物嫌悪などの副作用もみられない。

一方、KT-95は、ヒト白血病株HL-60に対して濃度依存的に細胞増殖抑制効果を示し、その効果はモルヒネに比較して約30倍程強く、また内因性発がんプロモータであるTNF- α mRNAの発現を抑制し、培養上清中への遊離の抑制効果はモルヒネの50~100倍も強力であることが判明した。

最近、がんなどによる激しい疼痛下では κ -神経系が著しく亢進していることが分かってきており、 κ -受容体活性薬に新たな期待が寄せられていることから、現在、KT-95の新しいがん緩和療法への臨床での応用を計画している。



ハイテク・リサーチ・センター 開所記念式典 学術フロンティア

学術フロンティア開所記念シンポジウム
—— 量子情報論からの生命への接近 ——
ハイテク・リサーチ・センター／学術フロンティア開所記念式典
主催：名城大学



佐伯 進 理事長

シンポジウムは附属図書館及び11号館特別教室の2会場で開催されました。総合研究所のハイテク・リサーチ・センターによるシンポジウムでは、「**遺伝子工学による環境耐性植物の創製**」をテーマに、内嶋善兵衛宮崎公立大学学長の講演「21世紀の地球－地球・生物・ヒトの共生をめざして」をはじめとして5講演が行われました。



伊藤正男氏

新研究棟 開所記念シンポジウム等を開催

天白キャンパスに新研究棟13号館が完成し、5月9日記念シンポジウム等が学内外の関係者約200名の参加を得て盛大に開催されました。同研究棟は、平成9年度文部省高度化推進事業ハイテク・リサーチ・センター及び学術フロンティアに選定されたのを受けて新築されたものです。



内嶋善兵衛氏

また、理工学研究科の学術フロンティアによるシンポジウムでは、「**量子情報論からの生命への接近**」をテーマに、伊藤正男理化学研究所脳科学総合センター所長の講演「脳科学の未来」及び4件の研究計画発表が行われました。両会場とも大勢の聴講者で熱気に溢れていました。

シンポジウム終了後、記念式典及び新研究棟の施設見学が行われ、同事業の補助金による最先端の装置等を披露しました。引き続き、グリル・ベルにおいて記念祝賀会が行われ、最後の締めくくりとして古川 宏総合研究所所長が謝辞を述べ、盛況裡に終了しました。



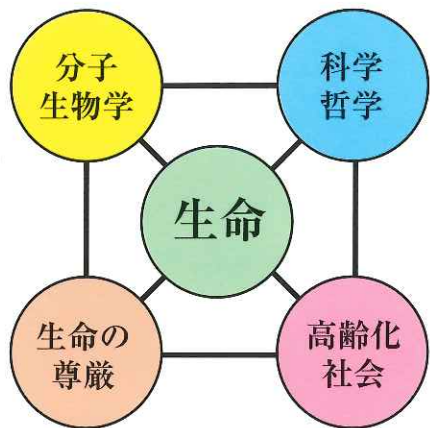
祝賀会



祝賀会

総合研究所座談会

私たちはそれぞれの専門分野で研究を行っていますが、その一方でどうしても他の分野との交流が希薄になりがちです。総合研究所では、これからの総合的研究を目指すためには学際的な観点が必要不可欠であると考え、異分野間の研究者の交流を目的とした座談会を企画しました。第一弾として平成10年5月22日に「生命」を Key Word に、異なる分野から5人の方に集まっていただき、それぞれの観点から生命について懇談を行っていただきました。



『生命の総合性』

平野（都市情報学部・司会）：今回、総合研究所の「総合」の意味するところを求めて、サロン風の座談会を企画しました。その最初として、「生命」を糸口にすることとしましたが、まずはそのための問題提起を農学部の市原先生にお願いします。



市原茂幸教授

個人研究からベンチャービジネスへ

市原（農学部）：多分野の先生方との懇談なので、遺伝子の解析の入門的な話をして責任を果たさせていただきます。「遺伝子」とはただ単に親から子へ遺伝情報が伝えられるというだけのものではなく、毎日遺伝子が働くことによって我々生物の生命活動が営まれているのです。遺伝子(DNA)はACGTというわずか4種類の「文字」の配列で構成されており、これらを数千から数万個並べた情報に基づいて1種類のタンパク質が作られます。それを1つの「単語」に例えますと、「単語」の組み合わせによりさまざまな「文章」を作ることができます。その「文章」を生物の生命活動とみることができるのです。生物は無秩序に並んでいるようにみえる

文字列中の単語を引っ張り出してきて、意味のある「文章」にして生命活動を営んでいるのです。

遺伝子の文字配列はさまざまな生物で解明されてきましたが、文字列をただ明らかにしても何もわかりません。いま問題なのは、どのようなメカニズムで「文章」が組み立てられるのか、生まれてから死ぬまでどのように「文章」が作られているかを解明することです。大腸菌のような下等な生物ではかなり解明されてきましたが、人間のような高等な生物の理解はまだこれからです。このように現在の研究テーマは「単語」を読むことから「文章」の解読へ移ってきました。ところが



遺伝子(DNA)の塩基配列のイメージ図。「文字」がひたすら並んでいる。

「文章」の解読には莫大な資金と組織が必要になり、もはや個人の力ではできなくなってきました。左の<表>は遺伝子解析に貢献した人の年表ですが、最後はベンチャービジネスの企業です。もはや個人ではなく集団で研究が進んでいるのです。

鶴飼（薬学部）：アメリカではスポンサーを探して研究費を確保し、ベンチャービジネスができます。しかし、日本ではかなり資本のある企業でしかできない状況にあります。

| | | |
|------|----------------|-----------------------|
| 1865 | Mendel | エンドウマメの交雑実験結果を発表 |
| 1952 | Hershey,Chase | 遺伝物質がDNAであることを証明 |
| 1953 | Watson,Crick | DNAの二重らせん構造モデルの提唱 |
| 1958 | Meselson,Stahl | DNAの半保存的複製の証明 |
| 1965 | Nirenberg,他 | 遺伝子コドンの概念の確立 |
| 1970 | Smith | 制限酵素の精製に成功 |
| 1975 | Sanger | 酵素法による塩基配列決定法の確立 |
| 1979 | Tonegawa | 免疫グロブリン遺伝子の再編メカニズムの証明 |
| 1985 | Saiki,Mailis | PCR法の発明 |
| 1995 | Tigr (企業) | 2種類の病原性細菌の全染色体塩基配列を決定 |

遺伝子解析に貢献した主な研究

小山 (法学部)：遺伝子研究の危険性という観点から、アメリカでは遺伝子組み替えに法律があり、危険度に応じてレベルが設定されているようです。日本でも同様の基準が採用されています。研究者の研究モラルが問われる分野ですね。

平野：その点では将来的に総合研究所のプロジェクトのなかに、科学哲学の領域を積極的に取り込むことが必要かもしれません。



座談会の模様

アルツハイマー病や終末期の研究から

鵜飼：私の研究テーマでもあるのですが、高齢化社会になってアルツハイマー病が問題になってきています。それに関連した質問ですが、年齢とともに遺伝子の使われ方が変わるのでしょうか？

市原：分子生物学的に見ればアルツハイマーのような病気も、人によって寿命に至るまでの遺伝子の変化が異なるだけだともいえます。また、遺伝病はたいていは遺伝子配列の「文字」がおかしいということがわかってきています。アルツハイマーの原因としてはいろいろありますが、「文章」の解読が進めば新しいことがわかるかもしれません。

馬場 (理工学部)：私は終末期の患者の心理について事例を追っています。最終段階では魂が救われるような事例にいくつも出会いました。人間には大きな調和のある境地に入って行くよう

な精密なメカニズムがあるのではないかとさえ思われます。

生命というのは何かを実現しようとしている不思議な仕組みだと思わざるを得ません。それから、このような事例は数量では測りきれません。研究の客観性について、理系と文系の研究方法を擦り合わせる努力が必要であると思います。

小山：病院や新薬の開発などの倫理審査などは、その具体的な場といえます。しかし文系の先生も加わって判定しているように見えるだけで、実際にはお飾りのこともありました。最近はいだいに総合化に向けて問題意識ができてきたようですが。

鵜飼：私の分野でも高齢化社会に対応した治療薬を作る上で、学際的観点から薬の使い方の倫理を作り出すことが課題となっていますが、患者を中心にした医療倫理の確立が重要といえます。

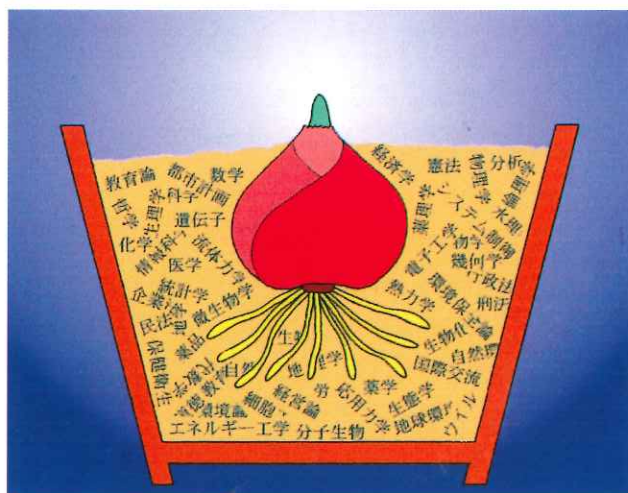
サロンの定着化への期待

平野：総合研究所にはさまざまなプロジェクトができてきて活発になってきていますが、その一方で個々の研究に対して「科学哲学」の必要性や、あるいはいくつかの分野にまたがる「総合性」が問われ始めてきているのではないのでしょうか。

小山：確かに、理系・文系の人が集まって話をすることはお互いに刺激になります。総合研究所に情報交換の場を作ることはたいへん意義があると思います。

鵜飼：総合研究所でいきなり共同研究というわけにはいきませんが、そのメリットを生かして、今回のような気軽な「サロン」の場を定期的に催し、その中から「総合性」を求める雰囲気があれば良いのではと考えます。

馬場：総合大学 University として全く異なる分野の人が一同に会することにより Universal knowledge というか、生命宇宙体をいろんな方向から見たいものです。今後の総合研究所の企画に期待しております。



総合研究所、サロン (座談会) のイメージ図

総合研究所 公開講演会を実施

総合研究所公開講演会が、3月3日午後1時30分から名古屋商工会議所で開催され、関係者約140名が参加しました。

今回は、総合研究所初めての試みとして、同講演会を公開講座の一環として位置付け、さらに、産学連携をも目指したものです。

公開講演会では、平成8年度文部省ハイテク・リサーチ・センター整備事業に選定された研究プロジェクト代表者である

赤崎 勇教授による講演「**“新領域エレクトロニクス”の構築を目指して**」と、

平成9年度文部省学術フロンティア推進事業に選定された研究プロジェクトの代表者である

飛田武幸教授による講演「**情報論に期待するもの**」が行われました。



赤崎 勇教授



飛田武幸教授

◆総合研究所公開講座◆

ライフサイエンス 実験講習会を開催

総合研究所では、新しい試みとして公開講座ライフサイエンス実験講習会を組換えDNA実験安全委員会の後援により、学内外から80名の参加を得て天白13号館新研究棟で開催しました。

実験テーマの一つである『自分の遺伝子を調べる実験』には開始前から多くの期待が寄せられ、参加者は講師の説明を熱心に聞き入っていました。実験講習会には、中学生、高校生、大学生、一般社会人(最高齢者は80才)と幅広い年齢層の人が参加し、年代を超えて全員が楽しく、真剣に取り組んでいました。



研究成果発表会



神谷育司教授

◆日時：平成10年6月27日(土) 13時~17時
 ◆会場：附属図書館5階 多目的ホール

多層カーボンナノチューブの物理的性質

安藤 義則 (理工学部)

吸水剤による土石流制御に関する研究

新井 宗之 (理工学部)

学習障害に関する神経心理学的考察

神谷 育司 (教職課程部)

多段階発がん過程の初期機構と発がん抑制

— 活性酸素ラジカルに起因する突然変異と

細胞のがん化を軸にして —

古川 秀之 (総合研究所)

総合討論

紀 要 第3号

目 次

■ 学術論文

- 精製したカーボンナノチューブのスポンジ状集合体
 趙 新洛、安藤 義則
- 超透過性消波工の開発に関する実験的研究
 — 自然の海浜環境の再創造に向けて —
 伊藤 政博、土屋 義人、鈴木 秀孝
 野口 雄二、前田 建、谷山 正樹
- 懸濁液噴霧法による $Y_1Ba_2Cu_3O_x$ 超伝導膜の作製
 坂 えり子、松岡 是治
- 異なる発育期における水耕液養分組成の変更が
 バジルの成長および精油成分収量に及ぼす効果
 高野 泰吉、山本 章夫

■ 研究報告

- 耐塩性ラン藻の *dnaK* 遺伝子の単離とその性質
 日比野 隆、田中 義人、石川 浩
 Byung Hyun LEE, Jinki JO
 Alejandro M. VIALE、高倍 昭洋
- 土石流の吸水剤による制御に関する実験的研究
 新井 宗之、高橋 保
 福島 浩一、加藤 千博

Dual Color Enzyme-linked Immunospot

(ELISPOT) 法によるヘルパー T 細胞亜集団の解析

岡本 能弘、稲垣 員洋、西田 幹夫

地域医療における医療情報ネットワークについて

稲垣 員洋、岡本 能弘、西田 幹夫

カテキン類の酸化電位

古川 秀之、江幡 淳子

放射線の生物作用に対する抑制因子

ならびに増強因子の効果

木村 由希、遠藤 香織、河井 一明

江幡 淳子、伊藤 哲男、藤川 和男

古川 秀之

生涯発達の課題～発達心理学的考察～

神谷 育司、真野 典雄、伊藤 康児

榎本 博明、田子 健、伊藤 俊一

宮嶋 秀光

■ トピックス

現代労務管理成立小史覚書

小林 康助

在宅医療・在宅介護に必要な情報インフラの考え方

酒井 順哉

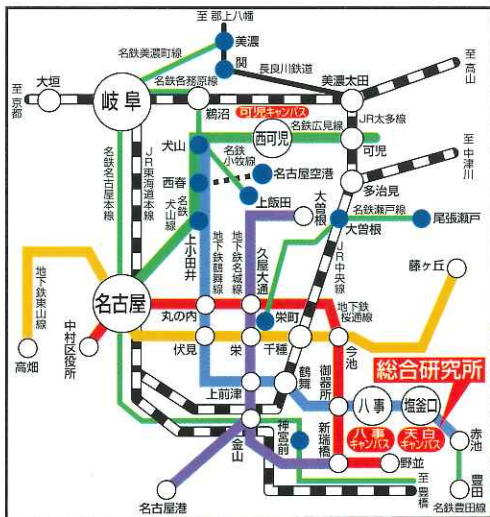
編集後記

平成10年度文部省私立大学ハイテク・リサーチ・センター整備事業が3年連続、さらに私立大学学術フロンティア推進事業が2年連続でそれぞれ選定され、本学の研究基盤は着実に整備されつつあります。最近の研究の進歩や分化に伴い、研究は単に特定領域の発想だけでは大きな発展を望まず、他分野、他学部と協力する視野を必要とする時代であると思われます。文系、理系を併せ持つ総合大学としてのメリットを生かして設立された総合研究所には、異分野の研究者間交流におけるマネジメントの役割が求められています。今回は、

その一環として各学部の研究者による座談会を開き、それを本号の特集の一つにしました。今後は、気軽な「サロン」の場から多くの学際的研究が芽生えることを期待します。

なお、このニュースの企画・編集は、本年度より正式に発足した下記の専門委員会が担当しました。

専門委員会：小山 剛[○](法学部)、岸川富士夫(商学部)、板橋一雄[○]、多和田昌弘[○](理工学部)、山岸健三[○](農学部)、鶴飼 良^{*}、永松 正(薬学部)、平野隆之[○](都市情報学部)、宮内 博(教職課程部)、鈴木純義(短期大学部) 【[○]ニュース担当、^{*}委員長】



新研究棟



発行 平成10年7月20日
 名城大学 総合研究所
 〒468-8502 名古屋市天白区塩釜口1-501
 TEL(052)832-1151 FAX(052)833-7200
 E-mail souken@meijo-u.ac.jp