2011 年２月　　2010 年度第３号
日本科学者会議（『日本の科学者』２月号付録）

岡山支部通信

【連絡先】〒700-8530 岡山市北区津島中 3-1-1　岡山大学大学院社会文科学研究科　松木武彦
http://sky-geocities.jp/jsa_okayama/index.html, (086)251-7457, email: matugi@cc.okayama-u.ac.jp

---

【目次】

１．岡山支部例会「よもやま話の会」開催のお知らせ
　　２月 14 日（月）阿部　宏史氏
　　岡山市の都市交通とまちづくり

２．10 月「よもやま話の会」報告
　抗マラリア薬，抗 MRSA 薬のデザイン，合成及び生物活性評価　佐々木　健二氏

３．11 月「よもやま話の会」報告
　近代ドイツの社会と国家　ー公的年金制度の誕生ー

１．よもやま話の会　開催のお知らせ

岡山市の都市交通とまちづくり

演者は，都市計画及び交通計画を専門とされ，岡山市の総合政策審議会や都市計画審議会の委員を長年にわたって務められています。今回の講演では，岡山市における都市交通の現状とまちづくりにおける課題を述べられるとともに，演者が検討委員会座長を務めた岡山市都市交通戦略の概要，路面電車延伸やバス交通改善等の見通し，最近の交通基本法をめぐる国の動きなどについて紹介していただきます。

講師：阿部　宏史氏，所属　岡山大学大院環境学研究科
日時：２月１４日（月）１７：３０～１８：４０，
場所：岡山大学農学部１号館第３講義室

参加は無料です．教員，学生，市民の皆様の多数のご参加をお待ち致しております．

2.「よもやま話の会」10 月例会報告

抗マラリア薬，抗 MRSA 薬のデザイン，合成並びにその生物活性評価

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　佐々木　健二

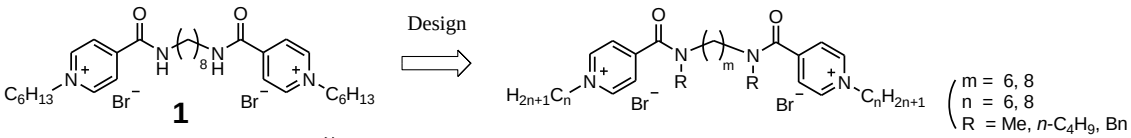
「創薬」は薬学に関わる者（勿論筆者も含めて）が目指すゴールの１つであり，筆者の専門分野は「創薬」という家つくりに見立てた場合，土台に当たる「生理活性物質等の探索・合成」に相当する。所謂「合成屋」,「もの作り屋」である。以前は化合物の反応性や新規反応を追い求めていたため，化合物を合成すること自体がメインの仕事であり，合成した化合物の生物活性は測定しないことも多く，測定するとしても，企業や他研究室に依頼していた。しかしながら，自分達の作った化合物の生物活性は自分達で測

定したいという気持ちがあり，また，大学で学生を教育するということから考えても，合成という有機化学的な面と活性を調べるという生物学的な面の両サイドから指導できるということは，学生にとってメリットが大きいことから，生物活性測定を研究室の仕事に徐々に取り入れて行った。最近の筆者の研究室では，学生は先ずは化合物を合成し，次いで，その化合物の生物活性を自分自身で測定・評価することが研究の基本工程となっている。

本日＊は当研究室が行っている主な研究の内，新規抗マラリア薬並びに抗 MRSA 薬の２つにしぼって話を進めさせていただく。（＊注：10 月 18 日）

マラリアは，年間感染者数が約３億人にも上る，結核やエイズに並ぶ世界３大感染症の １つであり，近年，地球温暖化や物流のグローバル化に伴い，感染患者の増加と流行地域の拡大が懸念されている。更に，薬剤耐性原虫の出現で，既存薬による化学療法が困難となっている。一方，マラリアの感染地域の多くが発展途上国であるため，これらの国々にとってマラリア対策にかかる経済的負担は極めて大きく，その経済的問題からマラリア対策が十分に取られているとは言い難い。従って，耐性原虫に有効で，且つ，発展途上国にも供給可能な安価で高活性な抗マラリア薬の開発が求められているわけであるが，残念ながら製薬メーカーはそのような利益の薄い抗マラリア薬を作りたがらないのが実状である。そこで，そのような薬剤開発を公的機関の一員である我々国立大学に勤める者が行うということは意味あることではないかと考えている。

そのような中，当研究室では安価な原料（イソニコチン酸）から，わずか数工程で合成でき，且つ，*in vitro* において既存の抗マラリア薬であるクロロキンに匹敵する活性を持つ *N,N'*-octamethylenebis(4-carbamoyl-1-hexylpyridinium bromide)（**1**）を見出した（Fig. 1）。このものは *in vivo* においても，マラリア原虫感染マウスに対して，原虫の増殖を 90% 抑制した。しかしながら，罹患マウスの完治には至らず *in vitro* の実験結果から予想できる程の延命効果は認められなかった。この原因について著者は，化合物 **1** がジカチオン構造をとっているため脂溶性が低く，体内における化合物の吸収並びに蓄積性が悪く，*in vivo* で行われる４日間のみの化合物投与では完全にマラリア原虫の増殖を抑制できなかったのではないかと考えている。



1

(IC_{50} = 4 nM, selectivity = 4350 倍)

Fig. 1

そこで先ず，類似の構造は持つものの，ジカチオン性を有しない化合物を合成したところ，それらの化合物の抗マラリア活性が低下したため，活性発現にはジカチオン性が関与する（ジカチオン性が必要）ことが示唆された。従って，ジカチオン性は維持したままとし，次いで，ターゲット化合物のアミド部位を *N*-アルキル化することで，脂溶性を高めることにした。そのようにデザイン・合成された種々のピリジニウム塩ダイマ

ーの *in vitro* 並びに *in vivo* における抗マラリア活性を調べたところ，活性自体には大きな変化は認められなかったものの，化合物の持つ毒性は軽減される傾向が見られ，脂溶性を高めることの優位性が認められた。さらに，*in vivo* において化合物 1 の投与期間を延長したところ，感染マウスの生存日数は投与期間に比例して延びることが判明した。また，化合物 1 の投与期間中並びに投与終了後数日間は，感染マウスの原虫増殖率は低く（2% 以下）抑制されていた。しかし，残念ながら現段階で本化合物が完全にマラリア原虫を駆逐し，再燃（再発）させないという結果を得るには至らなかった。従って，化合物 1 単独ではマラリアの再燃の可能性があるものの，例えば本化合物と他の抗マラリア薬を併用することにより，有効なマラリアの化学療法が行えるのではないかと考えている。　尚，本研究で対象としている化合物群がクロロキン耐性原虫に対して有効であることは確認済みである。

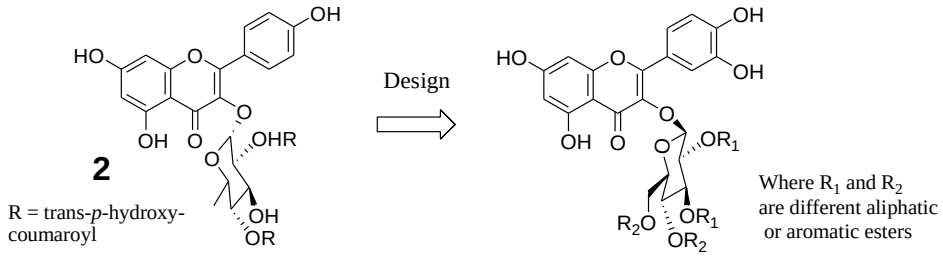


Fig. 2

一方，抗生剤が効かない耐性菌，例えば MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）や VRE（バンコマイシン耐性腸球菌）などの出現は，重篤な院内感染症として大きな社会問題となっており，これらの問題を解決する抗菌剤の開発は緊急の課題である。そのような中，本学薬学部の土屋教授グループは抗 MRSA 作用を有する物質として kaempferol diacylrhamnoside 2 （Fig. 2）を，月桂樹の抽出物から見出した。この物質の基本構造であるケンフェロールはフラボノールと呼ばれ，所謂ポリフェノールの一種であるフラボノイドの仲間に含まれる。このフラボノイドには抗炎症作用，抗酸化作用，抗菌・抗ウイルス作用を有するものも多く，薬物のリード化合物にもなっている。この発見を受け，我々は土屋教授グループとの共同研究として，化合物 2 の構造を基に，より合成が容易で，より活性の強い物質を見出そうと研究を開始した。そして先ず，ターゲット化合物を考える上で，化合物 2 をフラボノール部位，糖鎖部位，並びに糖鎖に結合した置換基部位の３つに分け，それぞれの部位についてデザインした。フラボノール部位としては，より安価で入手可能なケルセチンを用い，糖としてはラムノースより安価で化学的にも取り扱いやすいグルコースを用いた。糖鎖部位には種々の置換基を配した。　このようにデザイン・合成した化合物の抗菌活性を調べたところ，多くの化合物が 2 より幅広い抗菌スペクトルを示し，且つ，強い抗菌活性が認められた。抗菌活性の作用メカニズムについては現在精査中である。

3.「よもやま話の会」11 月例会報告

近代ドイツ社会と国家　－公的年金制度の誕生－

岡山大学大学院教育学研究科　田中　優

19 世紀末に、世界ではじめて公的年金制度がドイツで誕生しました。今回の報告では、その意味を考えてみました。わが国の公的年金制度創設に大きな影響を与えたことでも知られているこの制度は、保険原理を基本とし廃疾と老齢のリスクを労働者全員でカバーする考え方を採用しました。そのために必要なのは、勤労世代と老年世代の世代間で支え合う意識、及び勤労世代内で支え合う意識ですが、ドイツ帝国はこの支え合う意識を保険料と年金給付のシステムを通して育成しようとしました。

たとえば、保険料の一部を帝国補助金で賄うことによって労働者に平等な基礎年金を社会全体（租税）から調達しようとし、さらに保険料と年金額に賃金等級システムを採り入れることによって、賃金・年金関係はより高い賃金等級所属労働者よりもより低い賃金等級所属労働者に有利に作用するよう配慮しました。

以上のような公的年金制度が誕生した社会経済的背景として、工業化が進展するなかでの勤労世代の着実な増加と労働者賃金の上昇を挙げなければなりません。さらに、こうした社会経済的背景に加えて、公的年金制度の誕生には帝国を構成する邦国間の意思の調整や政治勢力間のコンセンサスが必要でした。たとえば、公的年金制度の担当機関である保険庁は帝国ではなく邦国に設置されましたが、これは帝国の中央集権化に反対し連邦主義を主張するバイエルン、バーデン、ザクセンなど中規模邦国の意思を尊重した結果でした。さらに、公的年金制度の運営には（官吏と）労使双方の代表者から成る「同権」の原則という、分立したドイツ社会を協調させるための近世以来続く伝統的手法を確認することができます。

公的年金制度を含めたドイツ近代の社会政策は、社会主義労働運動を抑えようとする「飴と鞭」の政策としても捉えらますが、むしろここでは、その政策が工業化時代に見合った形で労働者の意識と態度の育成をめざしたこと、しかもそれを協調重視というドイツの伝統を活かして達成しようとしたこと、この二点を強調しなければなりません。近年、支えあう意識の空洞化が指摘され、その制度の抜本的改革の必要性が叫ばれていますが、それを考えるための新たな視点は、誕生時の制度が内包した知的体系や手法によるほかないとの認識に裏打ちされて、はじめて獲得されるものと思われます。

編集後記：夏の猛暑から一転，厳しい寒さの続く今日この頃，皆様いかがお過ごしでしょうか．２０１０年度第３号をお届けいたします．２号ではビアガーデンでしたが，今回は忘年会の話．忘年会ではＪ氏が岡山で予定されている 19 総合などについていろいろ元気な発言をされていました．目先の仕事に追われる毎日の中で，若さというか勢いってのは大事だなとつくづく思いましたね．（衣笠）