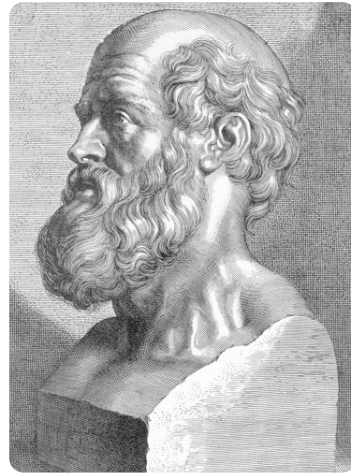


バイオマテリアル基礎論

第二回

名古屋大学
シンクロトロン光研究センター
渡邊信久



ヒポクラテス：(紀元前460年 - 紀元前377年)

医薬品開発 と 結晶構造解析

さて、薬とX線結晶構造解析の関係の話の続きです。前回、最初のスライドに「新型インフルエンザのタミフル耐性」の新聞記事を見せました。皆さんのほとんどは蛋白質結晶屋になるわけでもないし、おそらく創薬関係の企業に就職するわけでもないでしょうから、個々の薬や標的分子の名前や構造を覚えても仕方ないです。

そういうことではなく、例えばウィルスの薬剤耐性の概念を「分子レベル」でちゃんと理解していて、近所のおばちゃんとかにも説明出来る、そういう教養(今ふうに言うと科学リテラシーかな)を見につけるきっかけにしてもらおうというのが、この講義のポイントです。

薬と副作用

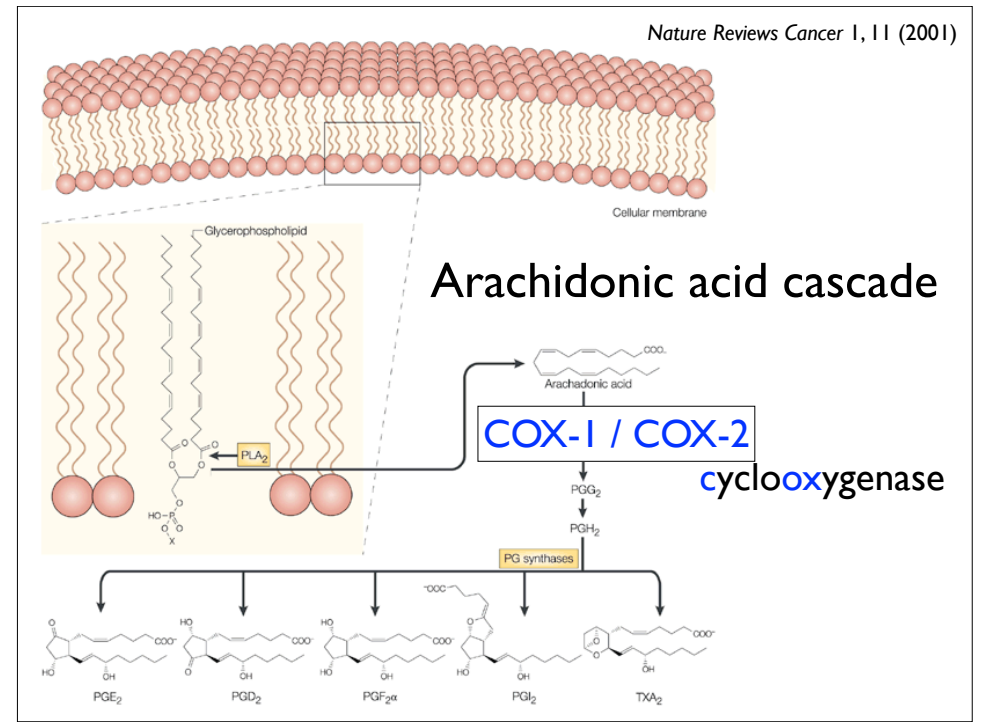


今回は、**薬と副作用の例**を見ることから始めてみましょう。
例として見てみるのは**痛みや炎症の薬**です。なので「標的」となる蛋白質は、前回のよう**な**バクテリアの蛋白質ではなく、我々自身の持っている蛋白質です。

前回の授業で例としてみた**抗菌薬**の場合、病原菌に固有の蛋白質に「**選択的**」に結合するような薬品が「**特効薬(magic bullet)**」になるという話をしました。今回は我々自身の蛋白質が標的ですからちょっとだけ違います。

(ところで、「**痛み**」や「**炎症**」って何ですか?、その**メカニズム**は?)

まずは、そこからですね。



最初に、痛みや炎症の主役を復習しておきます。

細胞が炎症などの刺激を受けると、細胞膜中のアラキドン酸が遊離し、それが**シクロオキシゲナーゼ(COX)**によって変換されて、さらにその後のいくつかのプロセスを経て、生理活性脂質である**様々なプロスタグランジン**が産生されます。以前はCOXは**プロスタグランジン合成酵素**と呼ばれていました。もしかしたら、皆さんもそっちで教わったことがあるかも知れません。

プロスタグランジン類は、少しずつ構造が違い、それぞれが様々な強い生理活性を持ちます。今話題にしようとしている**発熱や炎症**との関係では、**プロスタグランジンE2**が、炎症時の発熱や痛みの作用を有する代表的な炎症性因子です。

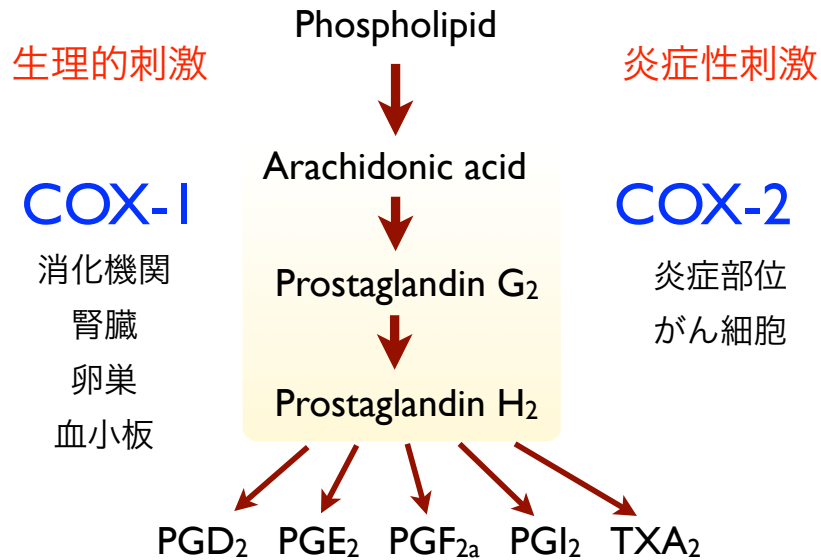
(余談ですが、**プロスタグランジン**と聞いて思いつく人物という是誰?)

工学部とはいえ名古屋大学生ですから、野依さんですよ。 . . .

石原研の学生さんにはお馴染の**BINAP**(他の研究室だと**分らない?**)の利用にはプロスタグランジンの合成というのがあります。そういえば前回出て来た**イブプロフェン**の合成にも利用されているはずですよ。

余談はともかく、授業の当面の主役は**シクロオキシゲナーゼCOX**です。

Arachidonic acid cascade



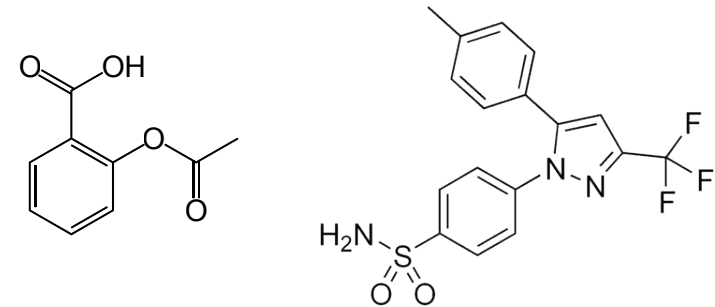
シクロオキシゲナーゼCOXには、主に消化管の粘膜保護などに関与するCOX-1と炎症・疼痛に関与するCOX-2の2つのサブタイプがあることが1991年に明らかになっています。この2つのCOXは約60%のアミノ酸配列の相同性をもっています。同じ反応を触媒する酵素ですが、目的が違う酵素がある訳です。

(こういうのを何と言うのですか? 飯島研の卒論や修論の発表でお馴染みですね: アイソザイム)

COX-1は全身の組織に広く発現していて、実はステロイドはCOX-1の活性をほとんど抑制しないので、ステロイドを使用すればCOX-2のみを選択的に阻害することが可能です。しかし、アスピリンのような従来の非ステロイド性消炎・鎮痛剤 (NSAIDs) はこのCOX-1とCOX-2の両方を区別することなく非選択的に阻害するため、COX-2を阻害したいのにCOX-1まで阻害されてしまって胃腸障害などの副作用が起ることが問題となっていました。

どういふことかを分子レベルで見えます。

Aspirin と Celecoxib



さて、副作用を議論する薬の方はアスピリンとセレコキシブです。前回話したように、アスピリンは年間4万トンも消費される超ロングセラーのヒット商品です。(4万トンといっても想像出来ませんが)。

一方のセレコキシブは非ステロイド性の消炎鎮痛薬、コキシブ系のCOX-2選択的阻害薬です。日本では「セレコックス錠」として関節リウマチ、変形性関節症などの消炎・鎮痛剤として使用されています。ファイザーが原薬を輸入して、アステラス製薬が製造・販売しています。

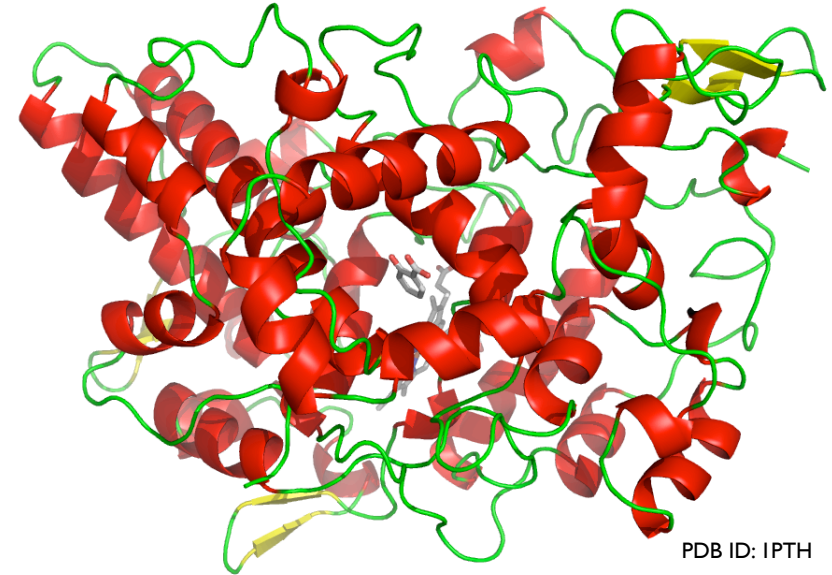
Aspirin の COX 阻害メカニズム



アスピリンとの複合体としては、この問題のCOX-1の構造の方がX線結晶構造解析されています。

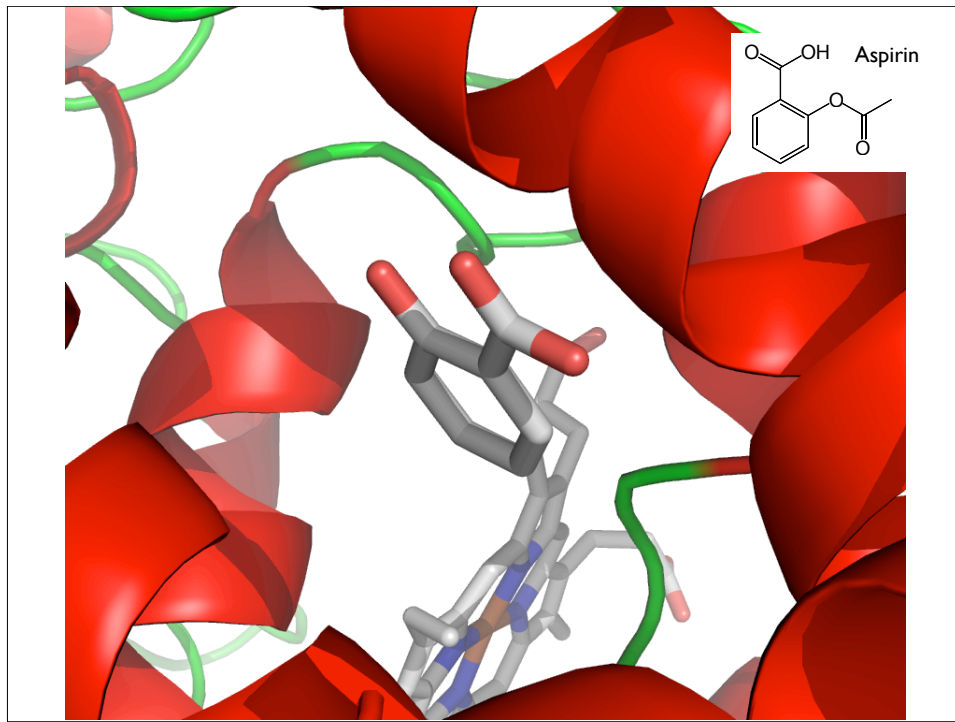
アスピリンはCOX-1もCOX-2も阻害してしまう（だから副作用がある）のですが、今のところ複合体の結晶構造が解析されているのはCOX-1とアスピリンが結合している構造です。

これはどうやってやられたかという、結晶が成長した結晶化ドロップに100mMのブロモ-アスピリンを加えて、18度で24時間インキュベートすることで、複合体にしています。やはり、もしも興味があったら、この論文を見て下さい。



複合体として構造解析してみると、このように、トンネルのようになっている中心部分のところにアスピリンが結合していました。

拡大してみると、

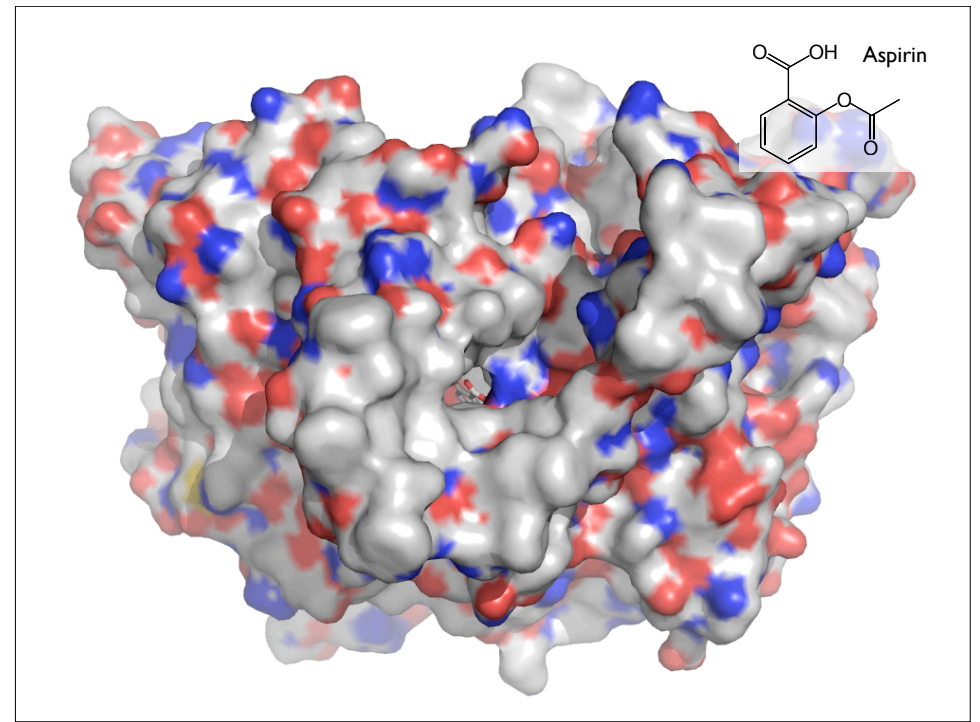


こんな感じです。

(何か変ではないですか?)

加えたのはアスピリンですが、**見たのはサリチル酸**です。これは先週話した「プロドラッグ」というのとはちょっと違います。数枚後のスライドでもう一度見ます。

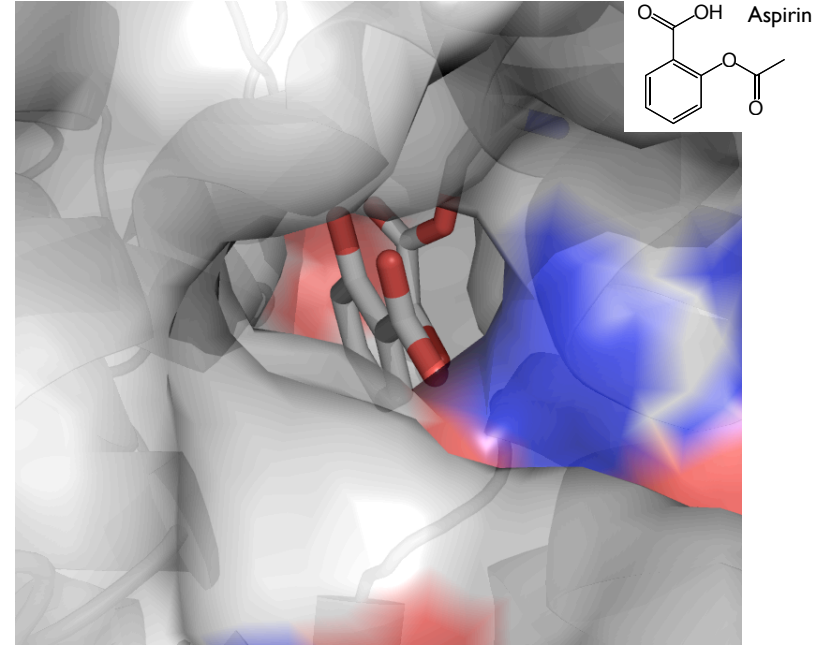
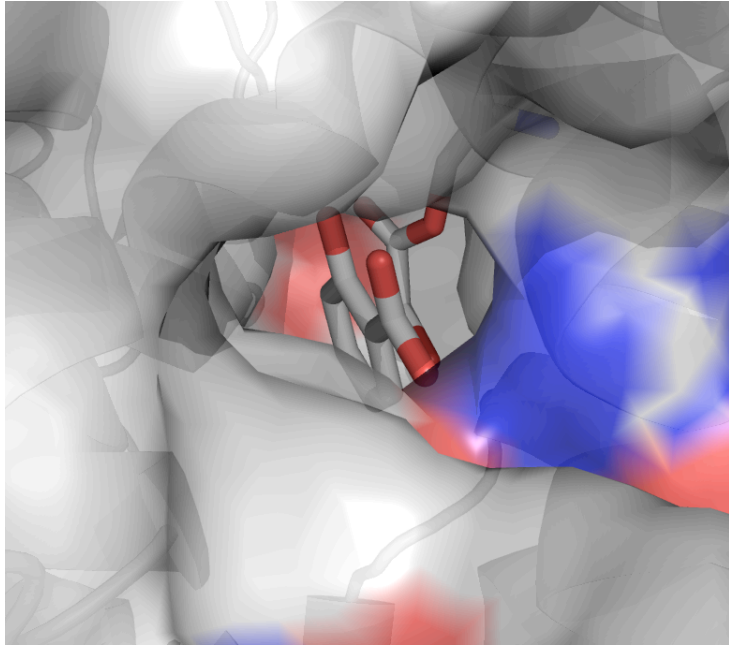
後ろに見えているのはヘムです。COXはシクロオキシゲナーゼの他にヒドロペルオキシダーゼの機能を持っていて、ヘムはヒドロペルオキシダーゼの機能に必要な補酵素です。つまりCOXはアラキドン酸からPGG₂、PGG₂からPGH₂の2段階の反応を一つの酵素で触媒しています。なので昔はプロスタグランジンH₂合成酵素と呼ばれていました。



どんな所に結合しているかをイメージしやすいように、やはりCOX-1の分子表面を描いてみます。

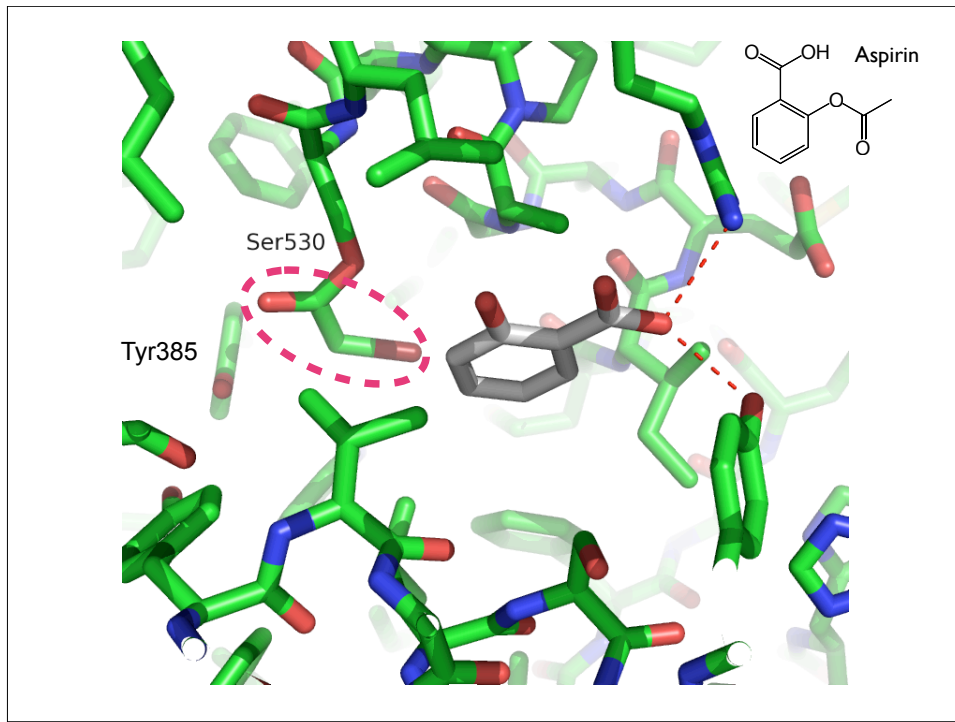
中心の窪みにアスピリンが見えます。

拡大してみると、



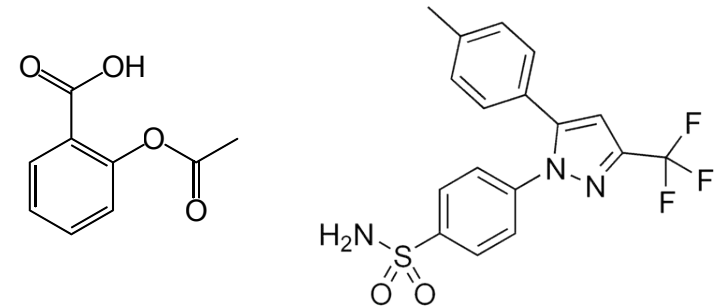
こんな感じで、COX-1の空洞のなかにアスピリン(この場合はサリチル酸)が結合していました。こうしてアスピリン(この場合はサリチル酸)が穴を塞いでしまうために、基質であるアラキドン酸が、この穴を通して活性部位にやって来れないという訳です。

アスピリンの向こうに、さっきのヘムとは違う何か見えています。じつは



アスピリンによって、Ser530がアセチル化されていて、アスピリンの方はサリチル酸になっていることが分かりました。385番のチロシンが活性残基ですが、もしもアスピリンから出来たサリチル酸が外れてしまっても、アセチル化されたSer530のため、基質であるアラキドン酸はチロシンに近付くことが出来ず、反応が阻害されることが分ります。

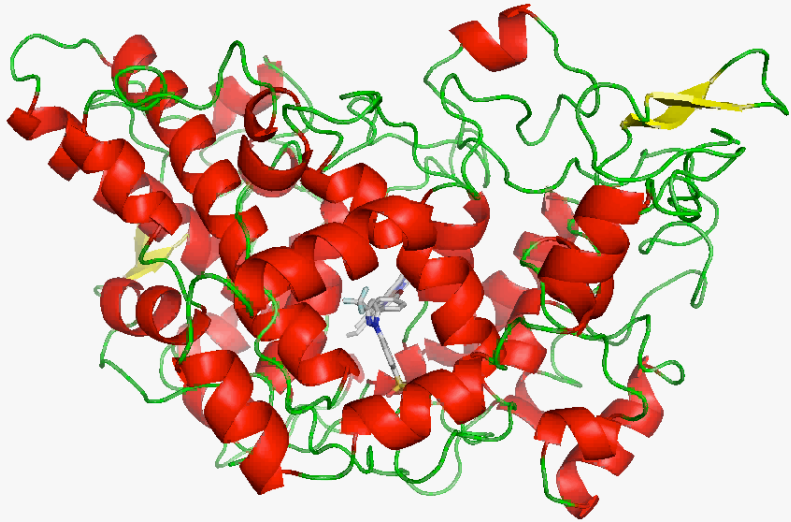
Aspirin と Celecoxib



さて、次はセレコキシブです。

さっきも話したように、左側のアスピリンはCOX-1もCOX-2も両方とも阻害してしまいます。COX-1は消化管の粘膜保護などに関与しているので、アスピリンを飲むと保護出来なくなって胃腸障害などの副作用があります。非ステロイド化合物でCOX-2のみを選択的に阻害する薬が必要だということになります。そうして開発されたのが右側のセレコキシブです。

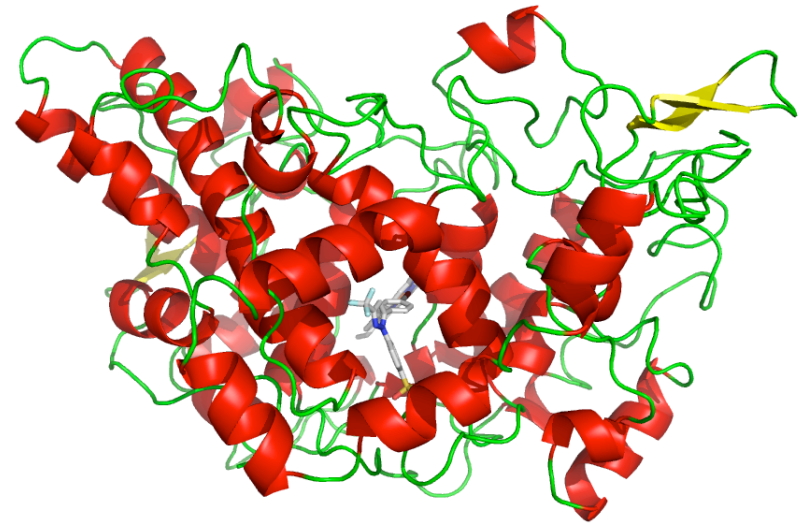
Celecoxib の COX-2 阻害メカニズム



PDB ID: 1CX2
Nature, 384, 644 (1996)

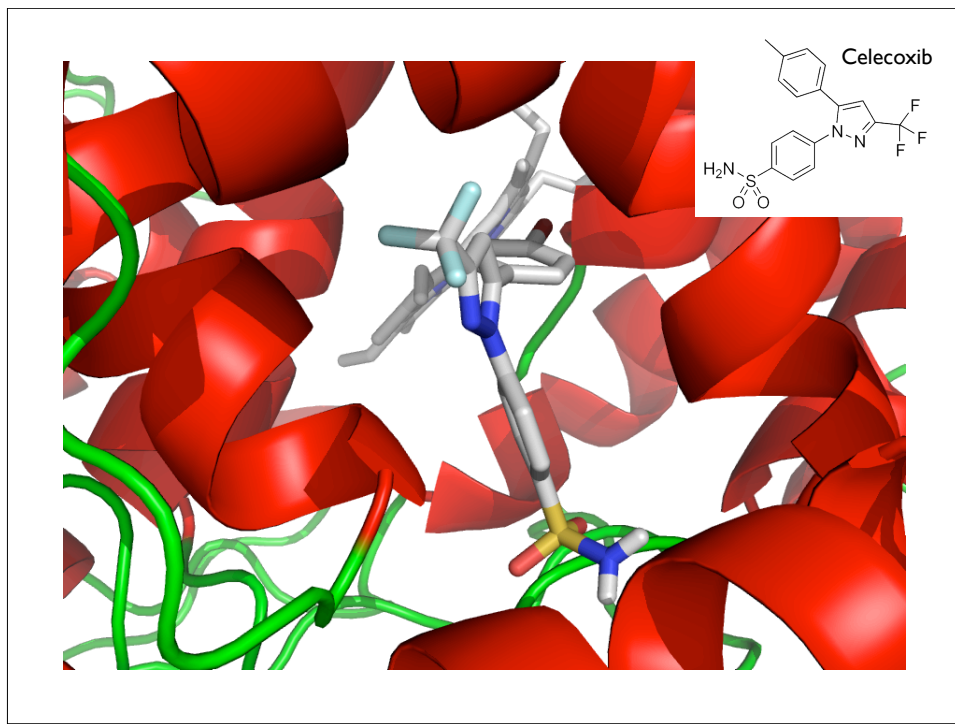
1996年にセレコキシブとCOX-2の複合体のX線結晶構造解析がされています。

この場合は、COX-2を1mMのセレコキシブと一晩インキュベートしてから結晶化しています。

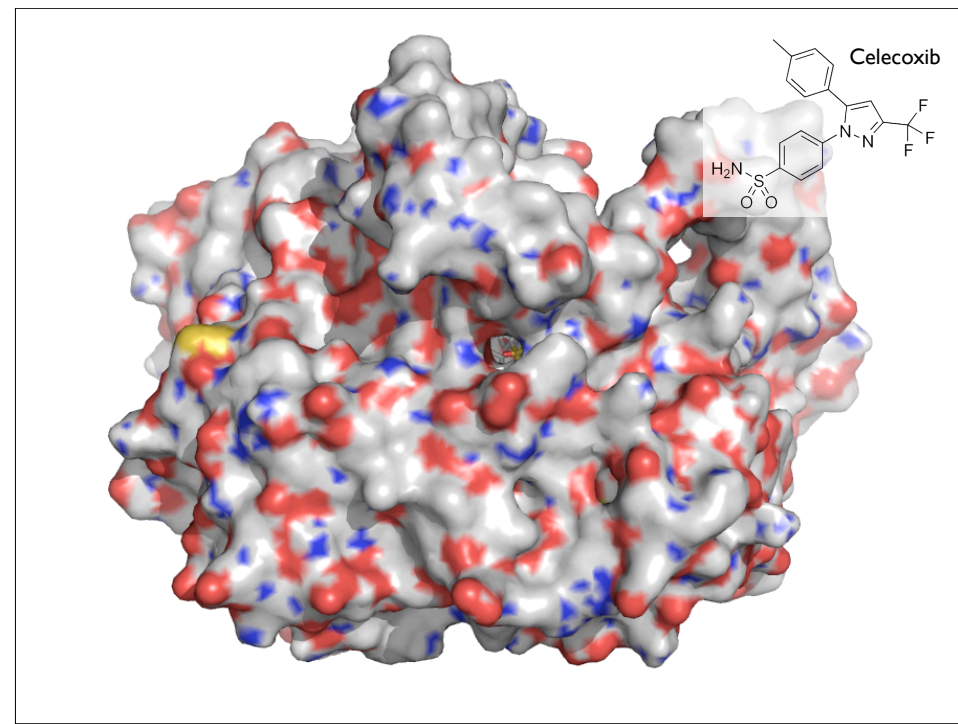


PDB ID: 1CX2
Nature, 384, 644 (1996)

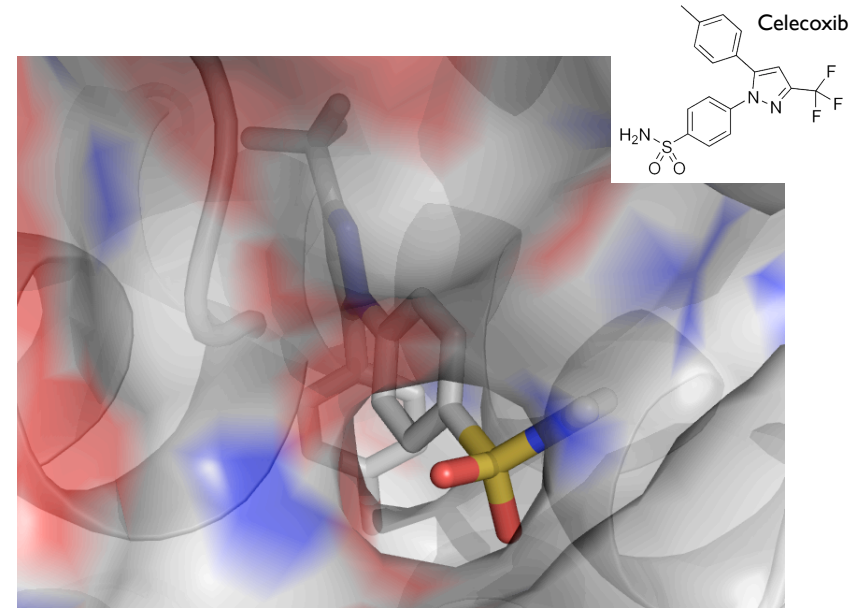
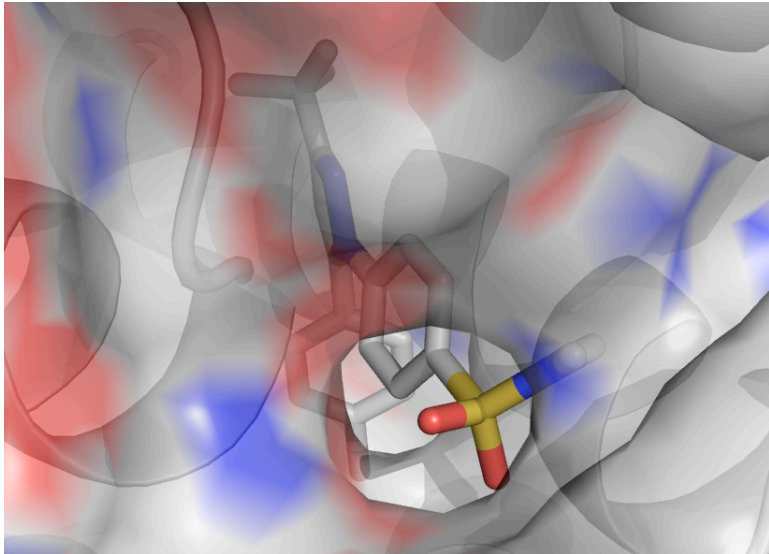
アスピリンと同じように、やっぱり、セレコキシブもこの穴のところにはまっているのが分ります。拡大してみます。



セレコキシブはこんな感じで結合しています。
向こうに見えるのは、さっきと同じようにヘムです。



表面も見てみます。
アスピリンと同じように、基質が通る穴の中にセレコキシブが結合しているのが良く分ります。
拡大してみましょう。



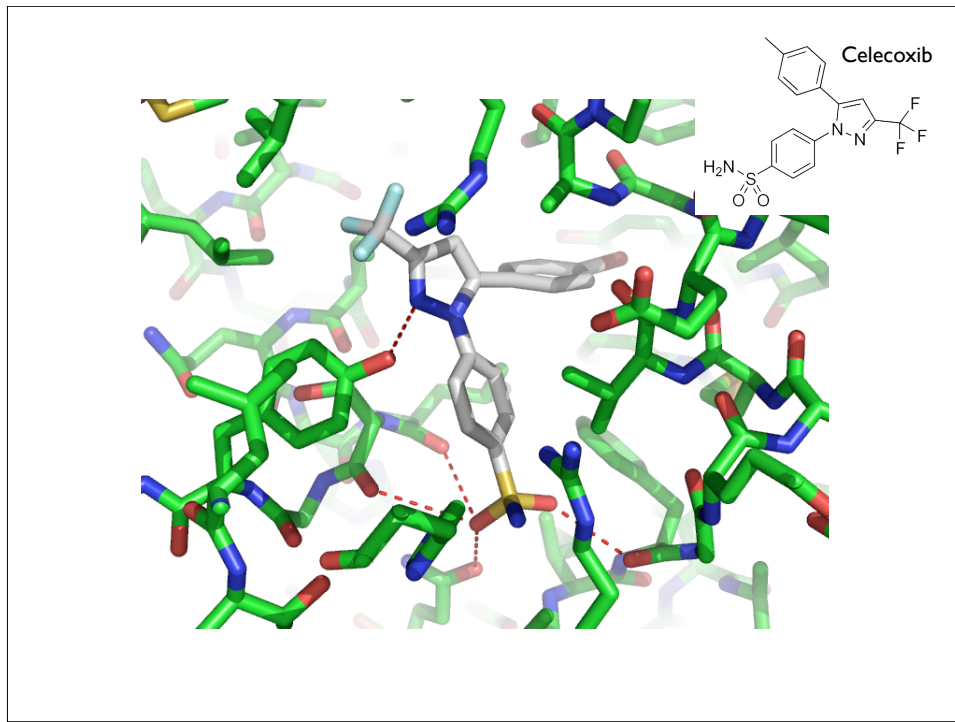
こんな感じですね.

(何か不思議に思った人は居ませんか?)

入口の穴の大きさが、セレコキシブよりも随分小さいようです.

(これは、どう考えればいいですか?)

蛋白質分子は、硬く硬直した物質なのではなくて、ダイナミックに運動しているということですね. セレコキシブが結合する時には、この「口」が、もっと広がっているのでしょう. このあたりのことは、次週もうちょっと詳しく議論したいと思います.



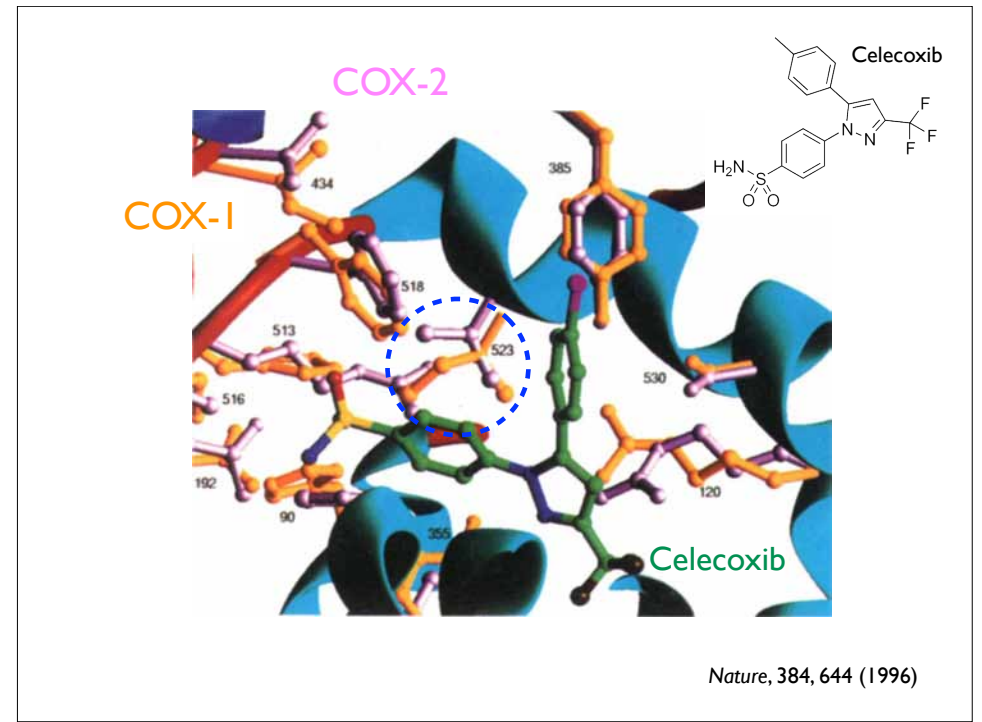
やはり、分子モデル表示にして、水素結合、イオン結合等の極性相互作用の様子をみると、セレコキシブが、COX-2の結合部位に、どのように結合しているかが分ります。あと、この構造から見なければいけない(あるいは議論しなければいけない)のは、

(何だっけ?)

なぜセレコキシブはCOX-1には結合しないのか、つまり副作用が少ないのかですよね。

(でも、それは簡単じゃないです。なぜ?)

結合しないもの...

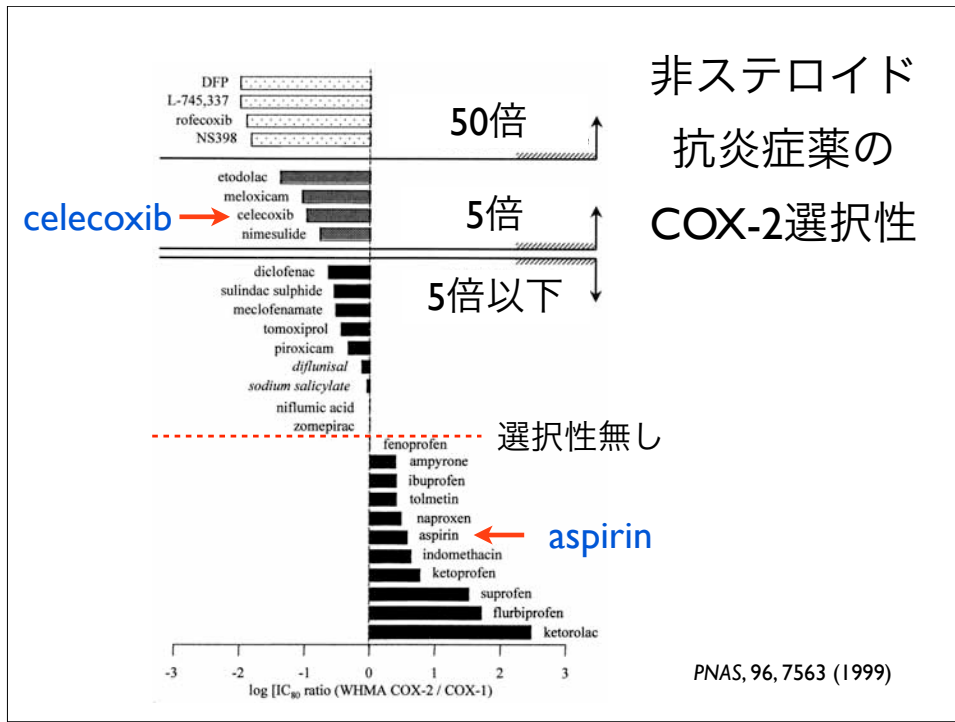


Nature, 384, 644 (1996)

この図は、元のNatureの論文から取って来ました。セレコキシブが結合しているCOX-2の構造(ピンク)に、COX-1の構造(オレンジ)を重ねて描いた図です。緑がセレコキシブです。

セレコキシブが結合している形で構造解析されているのはピンクのCOX-2ですが、COX-2とCOX-1は良く似ているので、両者がだいたい重なるようにしてある図という訳です。

初めに話したように、COX-1とCOX-2は60%の相同性を持っていますが、青い点線で囲った所が、COX-2の場合はVal523だったのがCOX-1ではかさ高いIleに変わっています。論文では、そのためセレコキシブが結合しにくくなっているのだろうという議論がされています。だから副作用がない、という訳です。**メチル基一個だけの違いです!**



このグラフは、いろんな抗炎症薬のCOX-1とCOX-2のIC₈₀ (80%阻害濃度)の非を対数表示で描いたものです。

これによると、セレコキシブは10倍くらいのCOX-2選択性があります。逆にアスピリンは4倍くらいCOX-1の方に選択性があるようです。

バファリンとかの市販の薬では、それなりの工夫がされているとはいえ、副作用として胃腸障害があるぞ、という訳です。

このように、薬と標的蛋白質の構造解析を実際に行うことで、選択的結合のメカニズムを理解して、副作用の議論をすることも出来ます。

来週の話になりますが、薬の副作用を押えるためには、標的蛋白質に極めて選択的に結合する薬剤の開発が重要です。このCOX-1/COX-2の例で見たように、一残基違うだけといったほんのちょっとした差を、うまく利用することが必要です。構造情報があればこそ出来る(だろうという)ことということになります。

薬剤耐性

「直っても、しばらくちゃんと薬を飲んで下さい...」



さて、次は、薬に対する耐性の問題を蛋白質構造からみてみます。

この写真は石川県立病院のホームページにあった薬剤耐性検査の様子です。培地に菌を塗ったシャーレの上から薬を染み込ませたディスク(白丸)を置いてあります。菌の発育が阻止されるかどうかで、その薬に耐性があるかどうかを調べることが出来ます。耐性が無ければ、このように阻止円が形成されるけど、耐性があるとそうならないという訳です。

MRSAとかVRSAという名前は聞いたことがあるのではないかと思いますし、一番最初のスライドでも見せたように、新型インフルエンザでも、既にタミフル耐性ウィルスがみつかっています。薬剤耐性のバクテリアやウィルスの出現は大きな問題です。

薬剤耐性メカニズム

病原菌の例：

薬剤を分解してしまう戦略

ウィルスの例：

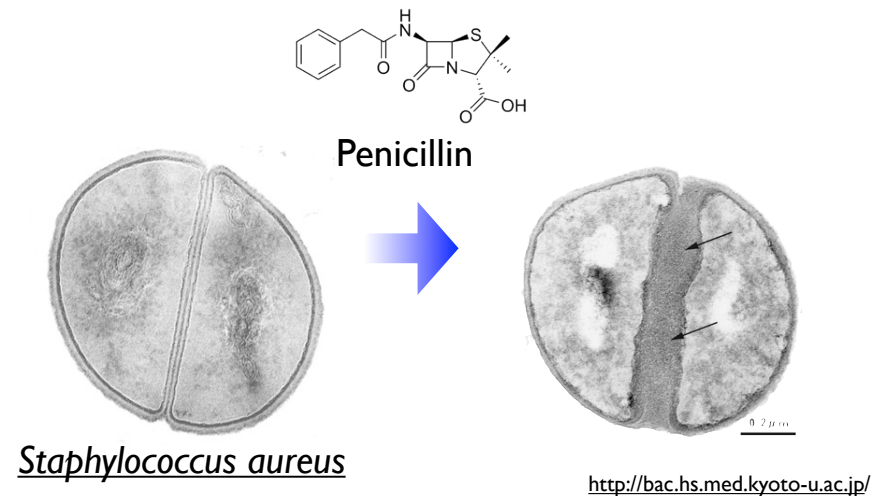
薬剤が結合出来なくする戦略

今日は病原菌とウィルスの両方の耐性の話をしようと思うのですが、耐性メカニズムとしてはこんなことの例の話になります。

最初に、病原菌の例では薬剤を分解してしまう酵素を獲得することで耐性になる例、後半にはHIVでは薬剤が結合しないような変異で耐性になる例を見ます。

構造解析で詳細が解明されると、病原菌やウィルスの耐性獲得の分子メカニズムも理解することが出来ます。

細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性



最初に病原菌の耐性の例を見ましょう。黄色ブドウ球菌のような病原菌が、様々な抗生物質に対する耐性を獲得していますが、そのストーリーです。

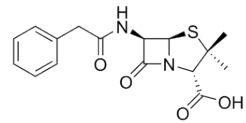
薬剤の例として見るのはペニシリンです。ペニシリンはバクテリアの細胞壁を補強するトランスペプチダーゼという酵素を阻害することでバクテリアの細胞壁の形成を妨げ、細胞増殖を抑制します。

下の写真は京都大学の病原細菌データベースにある黄色ブドウ球菌にペニシリンを加えた際の写真ですが、

(これちょっと面白くない?)

私はペニシリンがあると細胞壁はちゃんと合成されないので薄くなってしまっているのかと思っていました。ペニシリンの影響で細胞壁がちゃんと出来ないで”ゆるゆる(ぐすぐす?)”の細胞壁になってしまうようです。

細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性



Penicillin

病原菌の対抗策

← - - β-lactamase



Biochemistry, 40, 9207 (2001)

さて、何度か話しているように、ペニシリンはトランスペプチダーゼを阻害します。このペニシリンに対して、バクテリアはβ-ラクタマーゼという酵素を獲得し、ペニシリンを分解してしまうことで対抗します。β-ラクタマーゼはこんな形の酵素です。

耐性の話ですが、ロンドンの病院で分離されたペニシリン耐性ブドウ球菌の割合は、

1946年 15% (耐性菌が発見された年)

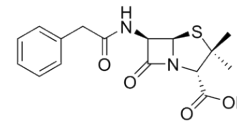
1947年 40%

1948年 60%

という勢いで増えていったそうです。

さて、耐性菌の「耐性メカニズム」がβ-ラクタマーゼがペニシリンを分解してしまうことだとすると、我々はどうすればいいですか？

細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性



Penicillin

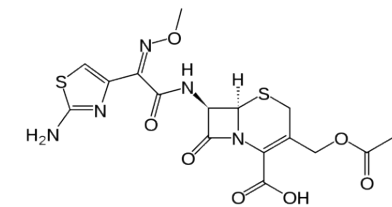
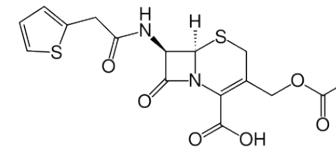
病原菌の対抗策

← - - β-lactamase



Cefalotin

Cefotaxime



人間の方はどうしようとしたかということ、ペニシリン同様にトランスペプチダーゼを阻害するけれどもβ-ラクタマーゼに分解されてしまわないように、β-ラクタマーゼの活性部位にはまってしまわないような、つまりつかまって分解されてしまわないような、ちょっとかさ高い側鎖構造のβ-ラクタム剤を開発したら良いだろうという方針を立てます。

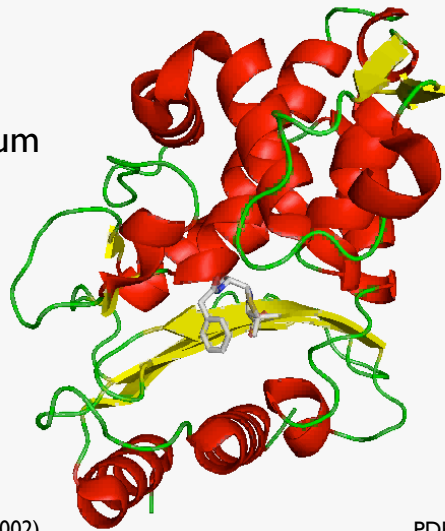
こうして、β-ラクタム環を持つセファロスポリン系のセファロシンやセフォタキシムといった化合物が「世代」を重ねて色々合成されています。

細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性

病原菌の対抗策

変異型 β -lactamase

ESBL: **e**xtended **s**pectrum
 β -lactamase



J.Biol.Chem., 277, 46601 (2002)

PDB ID: 1IIYQ

一方で、病原菌の方は、そうした「改良型」の β -ラクタム剤も分解してしまう**変異型 β -ラクタマーゼ**を獲得することで対抗します。つまり色んな β -ラクタム剤を基質にすることが出来る β -ラクタマーゼです。変異型 β -ラクタマーゼはESBLと呼ばれています。

1993年に発見された薬剤耐性大腸菌の変異型 β -ラクタマーゼ(**TOHO-1**)が、ペニシリンGや、セファロシン(セファロスポリン類)、セフォタキシムとの複合体として解析されています。

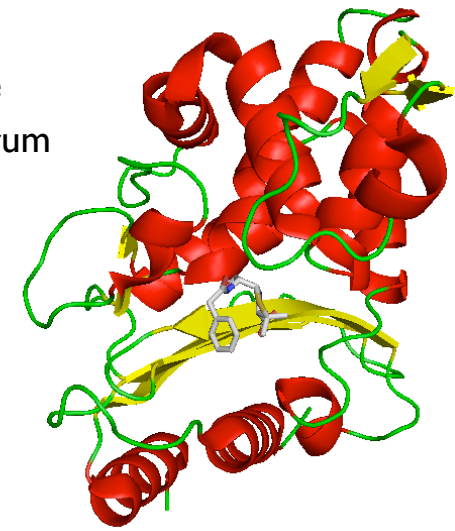
これは、TOHO-1の結晶をまず作っておいて、その結晶を0.5 mMの各種の薬剤の溶液に浸すことで作成しています。先週も話したように、蛋白質結晶は50%程度の水を含んでいて、蛋白質は「結晶中」といっても溶液中と変わらないので、こういうことが出来ます。

細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性

病原菌の対抗策

変異型 β -lactamase

ESBL: **e**xtended **s**pectrum
 β -lactamase



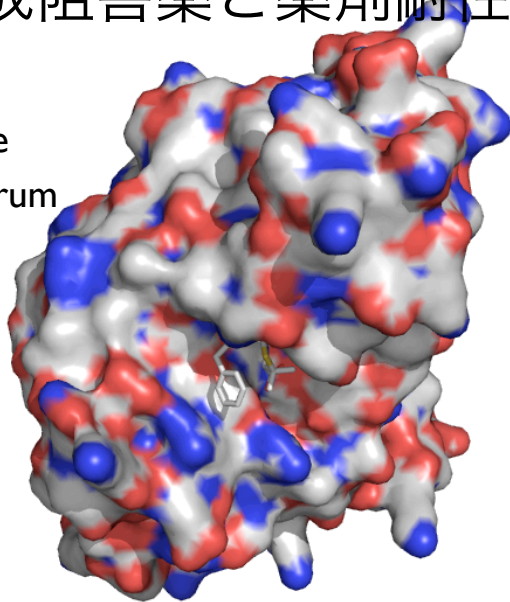
この絵はペニシリンGとの複合体です。

細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性

病原菌の対抗策

変異型 β -lactamase

ESBL: extended spectrum
 β -lactamase



やはり表面を見てみます.

酵素の一般的な例のとおり, 表面に窪みがあって, 活性部位があり, そこにペニシリンGが結合しているのが良く分ります.

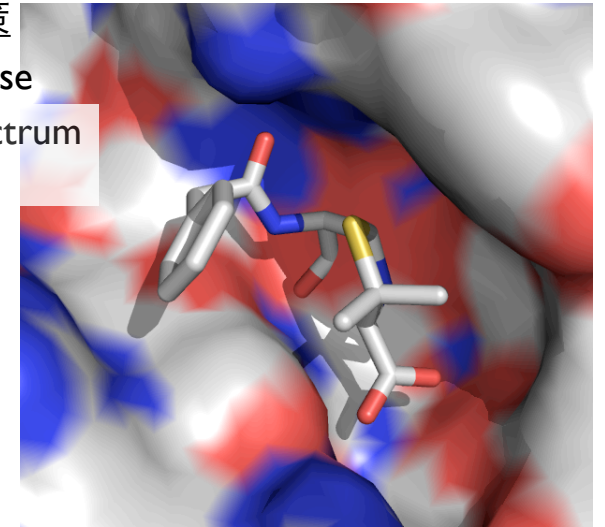
例によって拡大して見ます.

細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性

病原菌の対抗策

変異型 β -lactamase

ESBL: extended spectrum
 β -lactamase



拡大してみると, ペニシリンGは酵素のくぼみにきちんと結合しています.

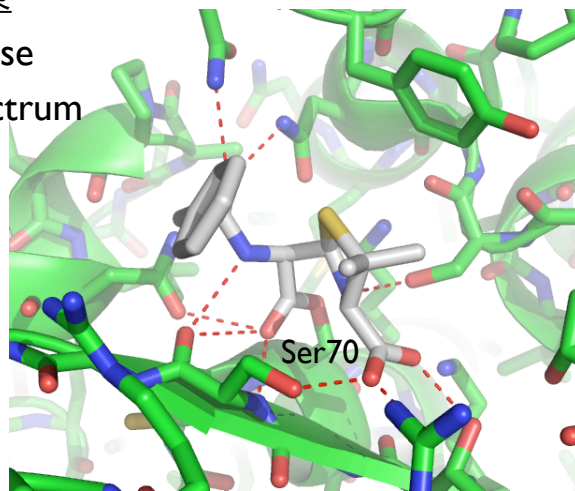
再度分子モデルに戻して, 結合の詳細な様子を見てみます.

細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性

病原菌の対抗策

変異型 β -lactamase

ESBL: extended spectrum
 β -lactamase

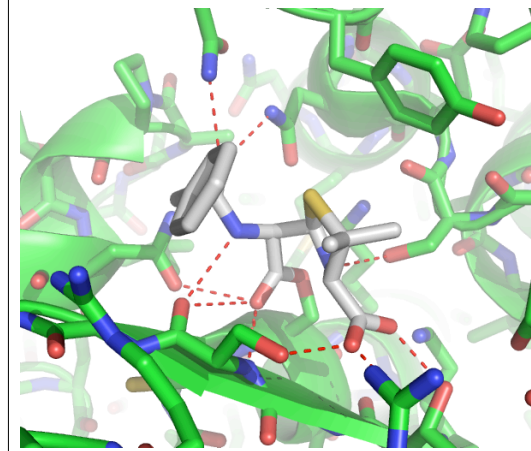


赤色の点線は、例によって水素結合やイオン結合等の極性相互作用です。

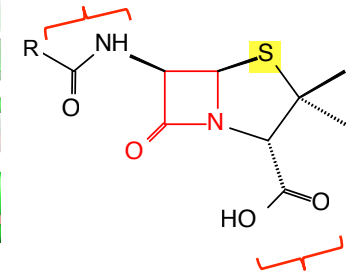
構造解析の結果、結晶中でも、ちゃんと反応が半分進んでいて、ペニシリンの β -ラクタム環は開環されて、変異型 β -ラクタマーゼの活性部位のSer70に結合している状態になっています。

ただ極性相互作用でトラップされているのではなく、ちゃんと共有結合していますね。

細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性



amide



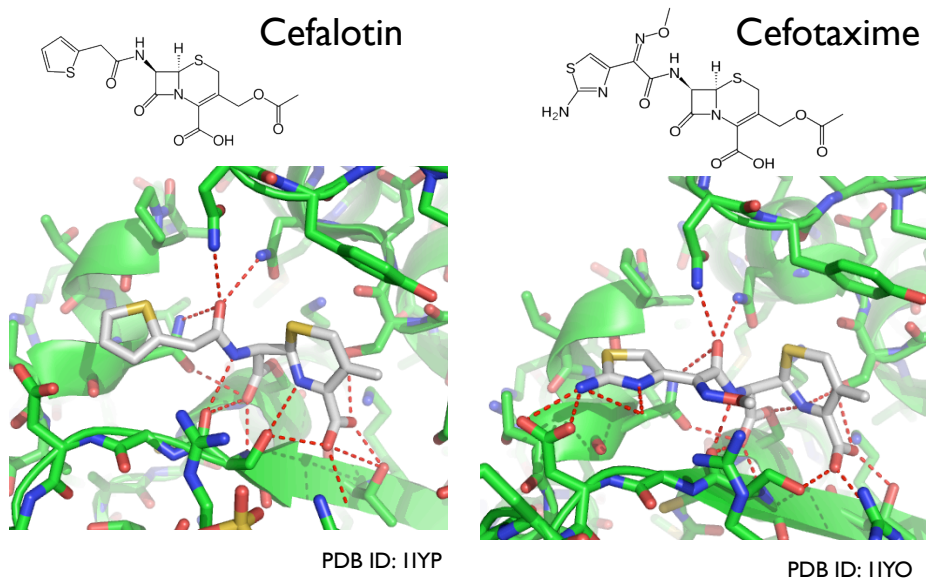
free carboxylate

ところで、実は、ペニシリンのような β ラクタム系の抗菌剤の抗菌作用には、 β ラクタム環の他に、このカルボキシル基とこのアミド結合が必須です。

こうして複合体として構造が解析されると、抗菌剤に対抗するための β ラクタマーゼの方も、それらの「必須」な特徴を良く認識していることが分ります。

何が言いたいかというと、 β ラクタマーゼは、抗菌物質の抗菌物質として重要な性質をちゃんと認識してつかまえて破壊している訳です。

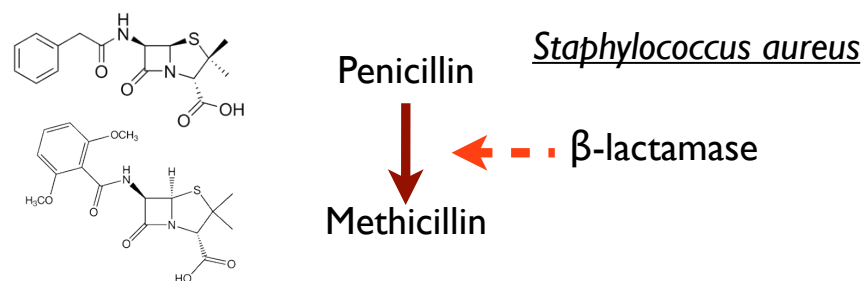
細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性



このTOHO-1の構造解析では、他のラクタム系の抗生物質についても複合体として構造解析がされていて、ペニシリン以外のセファロシンやセフトキシムといった化合物も、このように認識して分解してしまうことが出来ることが分ります。

このようにして、(この例の場合は)薬剤耐性大腸菌が、どういう分子メカニズムでいろんなラクタム系の抗生物質に対する耐性を確保しているかが分りました。

細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性



ちょっと話が反れますが、変異型β-ラクタマーゼ以外の耐性獲得のメカニズムの話もちょっとだけしておきます。

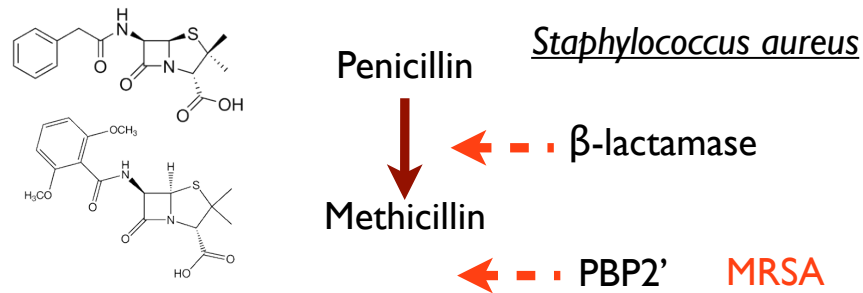
さっきの大腸菌と違って、グラム陽性菌の代表角の黄色ブドウ球菌の院内感染として良く報道されるので、みなさんも知っている(はずの)有名な耐性のストーリーです。

(MRSAとかVRSAとか、聞いたことがありますか?)

(グラム陽性菌とかはいいのかな?)

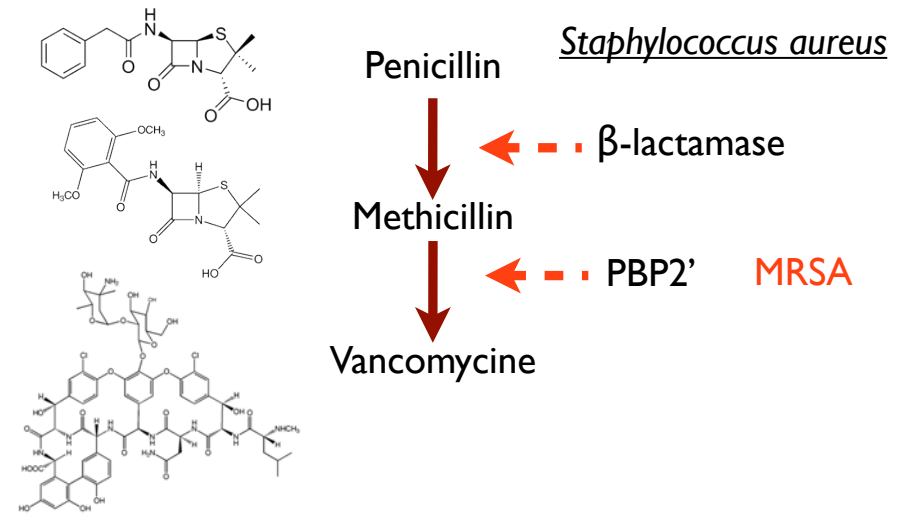
人間の方は、さっきの例と同じように、β-ラクタマーゼに分解されないように、β-ラクタマーゼの活性部位にはまらないような、つまりつかまって分解されてしまわないようなかさ高いメチシリンを開発します。そうしたら、

細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性



黄色ブドウ球菌は、今度は β -ラクタム系の抗生物質が結合しにくいトランスペプチダーゼ(ペニシリン結合蛋白質：PBP)の変異体(PBP2')で対抗します。それに対して、

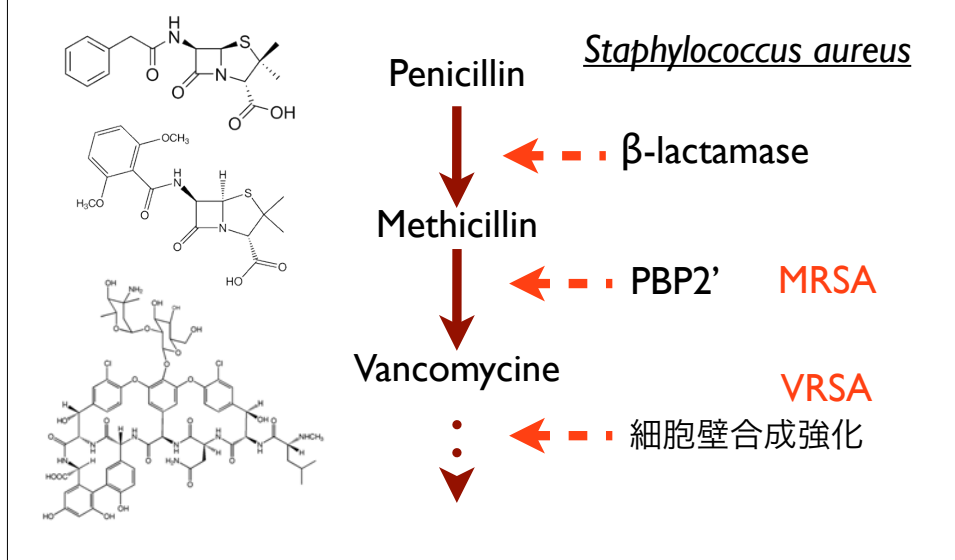
細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性



人間の方は、ちょっと方針を変えて、細胞壁のペプチドグリカンに結合して細胞壁合成を阻害してしまうバンコマイシンを開発します。

そうしたら、黄色ブドウ球菌の方は、

細胞壁合成阻害薬と薬剤耐性



今度はグラム陽性菌の特徴であるペプチドグリカン層を十分に厚くして、そこにバンコマイシンをトラップしてしまっ
て、バンコマイシンが足りなくなってしまうことで耐性を獲得したバクテリアが出現します。

いたちごっこですね。

HIVの薬剤耐性獲得メカニズム



さて、病原菌の耐性の例の次はウイルスです。

ここではHIVの薬剤耐性獲得を見てみましょう。HIVの創薬ターゲットには逆転写酵素、プロテアーゼ等々いくつかの蛋白質があります。ここでは、例として逆転写酵素を詳細に見てみます。私の話の主題は「耐性」ですが、まずは薬による阻害メカニズムの復習です。

(ところで、逆転写酵素を創薬ターゲットにするのは有効なことと考えられますよね。なぜですか?)

RNAからDNAへの逆転写酵素は私達には不要ですから、細菌に対する創薬でも話したように、この酵素を阻害することは効果的と考えられる訳です。

HIV-I Reverse Transcriptase

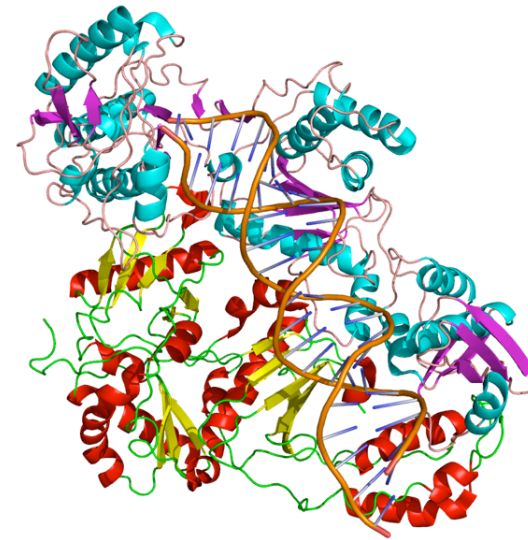


PDB ID: 1HYS
EMBO J., 20, 1449 (2001)

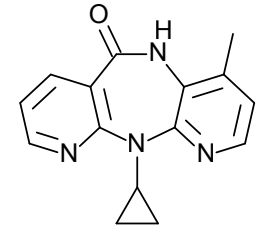
逆転写酵素は、こんな構造をしています。HIVの逆転写酵素はp66とp51という2つのサブユニットからなるヘテロダイマーです。ヘリックスが水色の方がp66、赤色の方がp51です。

この解析では、このようにDNA/RNAハイブリッドとの複合体として構造解析されています。

HIV-I Reverse Transcriptase



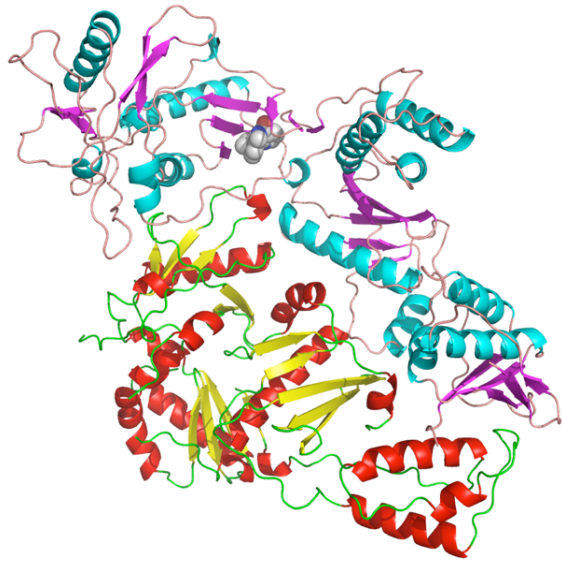
nevirapine



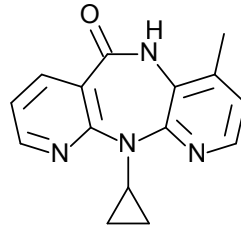
PDB ID: 1HYS
EMBO J., 20, 1449 (2001)

HIVの逆転写酵素阻害薬ネビラピンは1996年に使用が認められました。現在も使われています。

HIV-1 Reverse Transcriptase



nevirapine



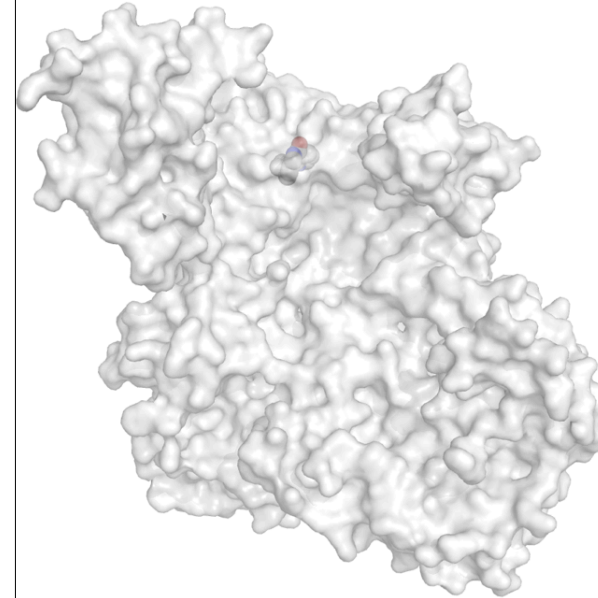
PDB ID: 1VRT
Nat.Struct.Biol., 2, 293(1995)

ネビラピンが逆転写酵素に結合して、阻害している様子も結晶構造解析で確認されています。このモデルがその例です。結晶はネビラピンを結合させた蛋白質を結晶化しています。

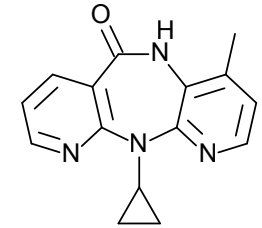
ここにネビラピンが結合しています。

例によって、分子表面を見てみることにしますが、

HIV-1 Reverse Transcriptase



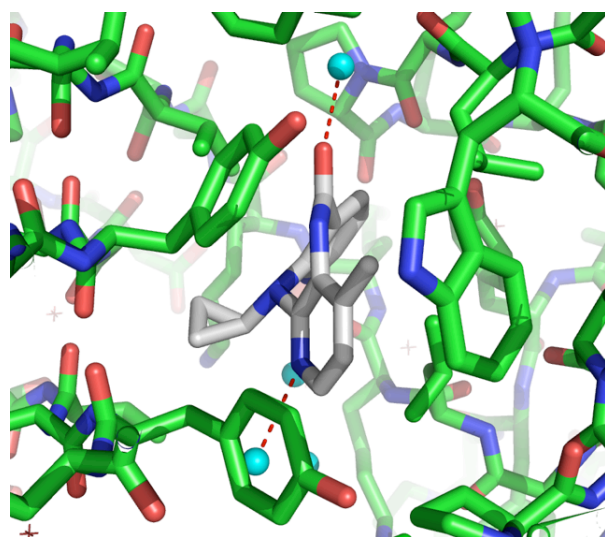
nevirapine



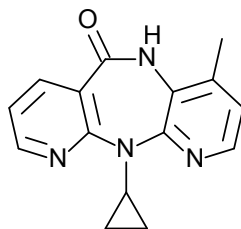
PDB ID: 1VRT
Nat.Struct.Biol., 2, 293(1995)

実はネビラピンの逆転写酵素への結合位置は、分子表面からは見えません。この図は表面をちょっとだけ半透明にして見えるようにしてありますが、ネビラピンは完全に酵素中に埋もれています。

HIV-1 Reverse Transcriptase



nevirapine



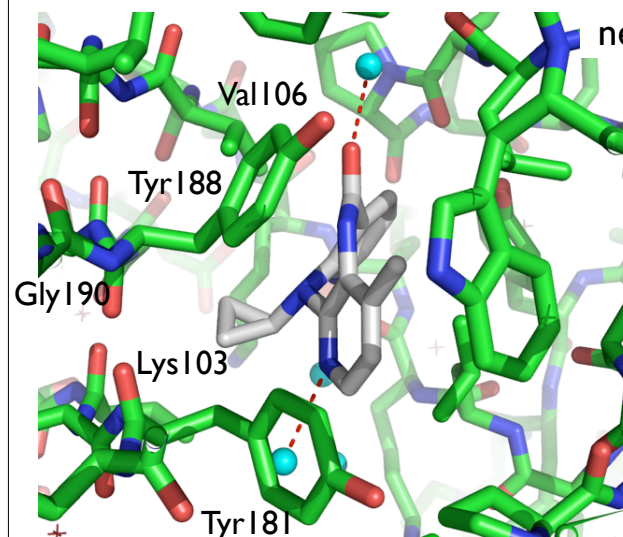
PDB ID: 1VRT
Nat.Struct.Biol., 2, 293(1995)

ネビラピンの結合位置は、逆転写活性の活性中心には直接は関係ないようですが、ここに結合することで逆転写酵素の動きを押えて(つまり酵素を固くして)、酵素活性を抑制していると考えられています。

例によって、赤点線は水素結合やイオン結合ですが、2本しかありません。ネビラピンの結合は、この図で分るように、周辺には芳香環を持つ残基も多く、ほとんどが疎水的な相互作用によっています。

こうして複合体の構造が分ると、このあたりの残基に変異があったら、ネビラピンの結合に大きな影響があるだろうということが分ります。

HIV-1 Reverse Transcriptase



nevirapine耐性変異

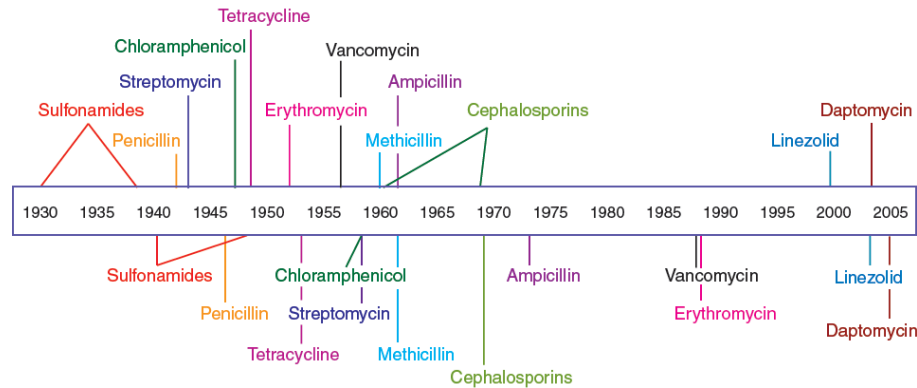
K103N
V106A
V108I
Y181C/I
Y188C/L/H
G190A

実際に耐性変異としてはこの表のようなものがみついています。

例えば、Tyr181がシステインに変異した耐性ウィルスの場合にはネビラピンの効果が100分の一に落ちてしまうそうです。南アフリカで2004年に行なわれた調査では、最も多かった変異はK103Nで21%に見られ、Y181Cは13%に見られたそうです。

抗生物質の開発と耐性菌の出現

開発時期



耐性菌の出現

<http://www.webpages.uidaho.edu/~hrdlicka/572/lec9.pdf>

さて、この図は抗生物質の開発と、その抗生物質に対する耐性を獲得した病原菌の出現を描いた年表です。上半分に開発時期が、下半分に耐性菌の出現時期が書かれています。例えば、先週紹介したように、1940年代に大量精製が可能になって使用されるようになったペニシリンですが、1946年には既に耐性菌が発見されています。現在では、黄色ブドウ球菌の98%、肺炎球菌の37%がペニシリンに耐性になってしまっているようです。バンコマイシンは、耐性菌の出現までに30年くらいかかっていますが、普通は数年で耐性菌が出現してしまっていることが分ります。いちごっこは続きます...

という訳で、先週もちょっとだけ話をしたように、こうした"magic bullet"の開発による化学療法そのものを「そろそろ考え直す時期ではないか」という意見もあるようです。新規なアイデアを考え出すとしたら、皆さんの世代なのかな。

中日新聞 2009年7月6日朝刊

**タミフル耐性ウイルス確認
公表前に論文投稿**
大阪府

大阪府内の女性患者で下流副都理は「意図的」に論文を公表したと見られる。国内で初めて確認されたタミフル耐性ウイルスの遺伝子を、大阪府の研究者が、論文投稿の直前に公表した。大阪府は、この論文の公表を遅らせたのではないかと、関係者から疑問が投げかけられている。

大阪府は、この論文の公表を遅らせたのではないかと、関係者から疑問が投げかけられている。大阪府は、この論文の公表を遅らせたのではないかと、関係者から疑問が投げかけられている。

大阪府は、この論文の公表を遅らせたのではないかと、関係者から疑問が投げかけられている。大阪府は、この論文の公表を遅らせたのではないかと、関係者から疑問が投げかけられている。

まったく余談ですが、2009年の7月6日の中日新聞に、こんな記事がありました。先週、授業の導入に使った記事の関連報道ですね。国内でタミフル耐性ウイルスが発見されたのだが、そのことに関する論文の投稿をしていたため、発見の発表を遅らせたのではないかと、というものです。事実はどうなのか知りませんが、ありそうな話だと思ってしまうのは問題ですよ、ね...

来週は、蛋白質の構造を踏まえた創薬の手法について話をしようと思います。これまでの話は、薬の機能や耐性のメカニズムの理解に構造を役立てる例でしたが、こんどは創薬そのものに構造を役立てる話です。