

大阪薬科大学

研究シーズ集 2014



Osaka University of
Pharmaceutical Sciences

知の創生の発信と知の実践



学長・研究科長
藤田 芳一

「21世紀は、知の時代」といわれていますが、本冊は、本学教員が従事している研究、開発中の技術の取組みや最新の研究の成果を、「知の創生」としてまとめ、社会に還元するため、皆さまにご紹介するものです。教員は、教育者として、社会に有用な人材を育成するということに精励する一方、研究者として、大学の生命線である研究活動に日々励んでおります。産業イノベーションにつなげるのみならず、広く社会に対してシーズの情報を発信することにより、臨床現場とのトランスレーショナルリサーチやリバーstransレーショナルリサーチも視野に入れ、社会のあらゆる方々から積極的にご活用いただけるよう心がけ、学内より掲載希望のあった各教員の研究内容、成果を一人1ページの形で紹介しています。紹介しました研究内容は、本学発の独創的でユニークなものも多いので、これらを単なるシーズとして終わらせず、その活用を図り、文字通り太い幹に育て、そして立派な花を咲かせることが、社会のニーズ・発展にこたえることとなります。発信しましたシーズに関心を持ってくださった皆さまには、さらに詳細なご説明やご相談をさせていただきますので、お気軽に研究管理支援室までお問い合わせくださいます様、お願いいたします。

Contents

生命環境科学

3次元培養法を用いた <i>in vitro</i> アッセイシステムの開発	循環病態治療学	教授	林 哲也	1
脂質メディエーターに注目した抗肥満薬の開発	生体防御学	准教授	藤森 功	2
抗癌剤の新規輸送機構の解明とその制御による抗腫瘍効果増強法の開発	薬剤学	教授	永井 純也	3
新規機能性を付与した服薬補助ゼリーの開発	薬剤学	准教授	岩永 一範	4
薬物動態-薬力学速度論的解析に基づいた薬物評価	薬剤学	准教授	宮崎 誠	5
水に溶けにくい有効成分を劇的に溶かします：次世代型特定保健用食品の開発	製剤設計学	教授	戸塚 裕一	6
数値シミュレーションによる肺到達型機能性粒子の設計	製剤設計学	講師	門田 和紀	7
動態制御を指向した新規粉末吸入製剤の開発	製剤設計学	助手	佐藤 秀行	8
心・腎疾患の病態進展機構における血管作動性物質の役割と新規治療戦略	病態分子薬理学	教授	松村 靖夫	9
血管作動性物質の産生制御による循環器系疾患治療	病態分子薬理学	准教授	大喜多 守	10
各種腎疾患における交感神経の役割に関する研究	病態分子薬理学	助手	田中 亮輔	11
新たな治療法開発を目指した中枢神経作用薬の薬理・病態研究	薬品作用解析学	教授	大野 行弘	12
新たな神経疾患治療薬の開発研究	薬品作用解析学	助手	清水 佐紀	13
脳と精神と行動に関する臨床研究と神経科学的研究	薬物治療学	教授	松村 人志	14
耐糖能異常と生活習慣病の病態解明および予防法に関する研究	薬物治療学	准教授	幸田 祐佳	15
胃幽門腺粘液細胞における開口放出と細胞内情報伝達物質に関する研究	薬物治療学	助手	田中 早織	16
気道上皮線毛運動の生体防御調節機構に関する研究	薬物治療学Ⅱ	教授	島本 史夫	17
脂肪吸収の面からアプローチする糖尿病合併脂質異常症の新たな治療法の確立	薬物治療学Ⅱ	助手	高野 美菜	18
新規乳がん治療薬の開発	生体機能解析学	教授	高岡 昌徳	19
プロテアーゼによる細胞機能調節	生体機能解析学	准教授	坂口 実	20
細胞傷害に対して保護作用を有する化合物の探索とその作用メカニズム解析	生体機能解析学	助手	田中 智	21
病態関連物質の新規分析法の開発	臨床化学	講師	山口 敬子	22
マイクロ波の特殊効果を活かした新規癌治療法の開発	臨床化学	助手	浅野麻実子	23

創薬化学

ヘテロ重原子を活用した新合成反応の開発と機能性分子への応用	有機薬化学	教授	春沢 信哉	24
天然有機化合物合成	有機薬化学	准教授	宇佐美吉英	25

含窒素複素環化合物の効率合成とその生理活性	有機薬化学	助手	米山 弘樹	26
細胞内の還元的環境に応答して活性化するプロドラッグ型人工RNA分子	機能分子創製化学	教授	浦田 秀仁	27
核酸医薬への応用を目指したAib含有ペプチドの設計と合成	機能分子創製化学	准教授	和田 俊一	28
生物活性天然有機化合物	生薬科学	教授	谷口 雅彦	29
分子イメージング薬剤の開発	生体機能診断学	准教授	大桃 善朗	30
天然資源の医薬への応用	医薬品化学	教授	田中 麗子	31
海洋生物から分離した菌類の産生する抗腫瘍性物質のシーズの探索	医薬品化学	准教授	山田 剛司	32
植物からの生物活性成分探索研究	医薬品化学	助手	菊地 崇	33
放射線照射殺滅菌した医薬品・食品原料の電子スピン共鳴法 (ESR) を活用した照射履歴の検出	薬学部	講師	山沖 留美	34
不安定分子のマスペクトル測定法の開発研究	中央機器研究施設 MS室	講師	藤嶽美穂代	35

分子構造機能解析学

細胞の増殖や分化を制御する細胞内シグナル伝達機構	生化学	教授	福永理己郎	36
細胞死マーカーとしてのCytC-LRG複合体の利用	生化学	准教授	井上 晴嗣	37
リン脂質加水分解酵素の触媒機構の解明	生化学	講師	藤井 忍	38
鉄の生物無機化学	薬品分析化学	教授	三野 芳紀	39
医薬品等の生理活性化学物質を対象とした流域水質管理	薬品分析化学	助手	東 剛志	40
創薬を目指した生体分子の構造機能解析	薬品物理化学	准教授	友尾 幸司	41
生理活性物質および修飾ペプチドの構造機能解析	薬品物理化学	准教授	尹 康子	42
感染症およびバイオマスの有効利用に関する分子生物学的研究	微生物学	教授	辻坊 裕	43
病原細菌の増殖機構および海洋細菌のキチン分解機構に関する分子生物学的研究	微生物学	准教授	宮本 勝城	44
細菌感染モデルマウスを用いた病態解析と新規抗菌物質の評価	微生物学	講師	土屋 孝弘	45

総合科学

地域政策	人間文化学グループ	教授	宗前 清貞	46
英語専門語彙指導	言語文化学グループ	准教授	スミス朋子	47
「子供」の生成変化に関する生命倫理学・哲学的研究	環境医療学グループ	准教授	阪本 恭子	48
素粒子物理	自然科学グループ	准教授	吉岡 興一	49

研究シーズ名

3次元培養法を用いた*in vitro*アッセイシステムの開発

分野	薬学	リサーチ フィールド	薬物代謝、酸化ストレス
キーワード	薬物代謝、活性代謝物、睡眠時無呼吸、低酸素負荷、酸化ストレス、心血管リモデリング		
研究者名	林 哲也 HAYASHI TETSUYA	職 名	教授
所 属	循環病態治療学研究室	連絡先	hayashi@gly.oups.ac.jp
共同研究者	井尻 好雄 加藤 隆児		



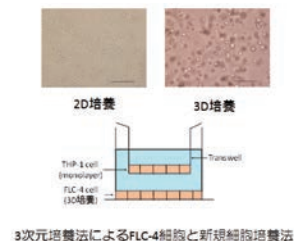
概 要

1. 3次元培養を用いた*in vitro*アッセイシステムの開発

細胞を用いた検討では、初代培養細胞を用いたものが最も生体に近いといわれているが、培養後の安定性や継代培養できないために採取細胞間でのばらつきが問題となる。一方、がん細胞などの細胞株においては、増殖能が高く継代培養が行えるため、扱いやすいという利点はあるものの、分化度が低く、通常の細胞とは性質が解離していることが多い。特に、薬物の代謝に関する研究においては、初代培養細胞およびがん細胞などの細胞株を用いた場合、そのような問題から実験を行なうことが困難となっている。近年、3次元培養法が確立され、立体的に培養を行うことで、より生体に近い機能を発現するということが報告されている。本アッセイシステムを用いることで、測定することが困難な活性代謝物を*in vitro*条件下で産生することが出来ることから、様々な活性代謝物の評価を行うことが可能である。また、活性代謝物が原因とされる薬物性肝障害などの副作用に関する検討や薬物相互作用に関する検討に応用することが出来る。

2. 低酸素負荷による細胞応答性

睡眠時無呼吸は、糖尿病や心不全患者に合併する事が多く、致死的心血管イベントの独立した危険因子である。しかしながら、無呼吸にともなう低酸素ストレスが心血管に及ぼす影響や詳細な機序には不明な点が多く喫緊の研究課題である。現在、糖尿病、心筋症ならびに肺高血圧症モデル動物を用い、独自に開発した低酸素曝露装置にて多様な低酸素ストレスを負荷しながら低酸素曝露中の血圧ならびに心拍数をモニターし、心臓・肺動脈について形態学的ならびに分子薬理学的に検討している。さらに、ラジカルスカベンジをターゲットとする新たな治療戦略に着手しており、臨床現場に還元する重要な情報が得られると考えている。我々が独自に開発を行った低酸素負荷装置を用いることで、未知の病態の解明、新たな治療法の開発へ応用することが出来る。



3次元培養法によるFLC4細胞と新規細胞培養法



低酸素実験装置

応用例

薬物性肝障害スクリーニング法、肺高血圧症など原因不明疾患の病態解明、ラジカルスカベンジをターゲットとする新たな治療法の開発

今後の発展性

活性代謝物が原因となる薬剤性肝障害発症機序の解明、原因不明疾患の病態解明、新たな治療法の開発

研究設備

リアルタイムPCR装置 (Roche Diagnostics)、分光光度計 (Bio Tek)、高速液体クロマトグラフ装置 (島津製作所)、液体クロマトグラフィー質量分析装置 (Waters、共通機器)、低酸素負荷装置 (大陽日酸との共同開発)、超音波診断装置 (GE healthcare)、光学顕微鏡 (Nikon)、蛍光顕微鏡 (OLYMPUS)

共同研究への期待

医療機関、研究所、大学や企業など、業種を問わず歓迎します。

1. 活性代謝物の評価
2. 原因不明疾患の病態解明
3. 新規治療法の開発

関連特許・論文等

1. Hypertens Res 36 : 934, 2013
2. Am J Physiol Heart Circ Physiol 301 : H1062, 2011
3. Curr Vasc Pharmacol 8 : 189, 2010

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

脂質メディエーターに注目した抗肥満薬の開発

分野	生化学	リサーチ フィールド	生化学
キーワード	脂質メディエーター、代謝異常疾患、生化学		
研究者名	藤森 功 FUJIMORI KO		職 名 准教授
所 属	生体防御学研究室	連絡先	fujimori@gly.oups.ac.jp
共同研究者			



概 要

肥満は多くの生活習慣病を引き起こす原因とされ、現代社会において大きな問題となっています。肥満（脂肪細胞の肥大化）はホルモンや増殖因子などの制御因子により、高度に、かつ複雑に制御されています。プロスタグランジン（prostaglandin : PG）は、生体内で様々な生理機能を調節する脂質メディエーターの一つです。我々のグループでは、PG類による肥満をはじめとした代謝異常疾患制御の分子機構を解明し、「脂質メディエーターの産生制御による肥満をはじめとした代謝異常疾患制御」というこれまでにないアプローチによる肥満をはじめとする代謝異常疾患を制御する薬剤の開発を目指しています。これまでの研究において、それぞれのPGの肥満（脂肪細胞の肥大化）制御における役割と制御機構を明らかにし、PG合成を調節することにより肥満（脂肪細胞の肥大化）を制御する化合物の同定を進めています。

応用例

代謝異常疾患である肥満制御における脂質メディエーターの機能と調節機構の解明

今後の発展性

脂質メディエーターの産生あるいは機能調節による代謝異常疾患の制御とその調節薬の開発への発展が期待される。

研究設備

リアルタイムPCR（ロッシュ）、ルミノイメージアナライザー LAS-3000（富士フィルム）、サーマルサイクラー（アプライドバイオシステムズ）、分光光度計 DU-640（ベックマン）、マイクロプレートリーダー Vmax（モレキュラーデバイス）、倒立蛍光顕微鏡 CKX-41FL（オリンパス）、Neon Transfection System（ライフテクノロジーズ）、Luminometer Lucy 2（Anthos）、Nanodrop Lite（Thermo Scientific）、EVOS XL Core Cell Imaging System（ライフテクノロジーズ）、ビーズ破砕機 μ T-01（タイテック）

共同研究への期待

医療関係機関、研究所および製薬、化学や臨床検査関連の企業を歓迎します。

1. 代謝異常疾患の調節薬の開発を目指した共同研究
2. 天然物を含めた新規化合物の探索と同定
3. 臨床応用に向けたヒト検体を用いた解析

関連特許・論文等

1. Fujimori, K. (2012) Prostaglandins as PPAR γ modulators in adipogenesis PPAR Res. Article ID 527607.
2. Fujimori, K., Ueno, T., Nagata, N., Kashiwagi, K., Aritake, K., Amano, F., and Urade, Y. (2010) Suppression of adipocyte differentiation by aldo-keto reductase 1B3 acting as prostaglandin F2 α synthase. J. Biol. Chem. 285 : 8880-8886.
3. Fujimori, K., Aritake K, and Urade, Y. (2007) A novel pathway to enhance adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells by up-regulation of lipocalin-type prostaglandin D synthase mediated by liver X receptor-activated sterol regulatory element binding protein-1c. J. Biol. Chem. 282 : 18458-18466.

研究シーズ名

抗癌剤の新規輸送機構の解明とその制御による抗腫瘍効果増強法の開発

分野	医療系薬学	リサーチ フィールド	薬剤学、薬物動態学
キーワード	抗癌剤耐性、チャネル介在性輸送、ABCトランスポーター、chemosensitizer		
研究者名	永井 純也 NAGAI JUNYA		職 名 教授
所 属	薬剤学研究室	連絡先	jnagai@gly.oups.ac.jp
共同研究者			



概 要

抗癌剤を用いた化学療法は、外科療法や放射線療法と並んで癌治療において重要な位置を占める。しかし、治療開始時から抗癌剤が奏功しない、または治療中に抗癌剤が効かなくなり、癌が進行する抗癌剤耐性は化学療法を遂行する上で大きな障害となる。抗癌剤耐性化の要因には、癌細胞における様々な細胞機能変動が関与することが報告されている。中でも、腫瘍細胞における抗癌剤の能動的排出の亢進に関する研究は、これまでに多数の報告がなされている。この抗癌剤の排出にはP-糖タンパク質などのABCトランスポーターが関与していることから、ABCトランスポーター阻害物質を用いて抗癌剤の細胞内蓄積量を増加させ、殺細胞効果を高めるchemosensitizerの探索および開発はこれまでも活発になされている。しかし、従来のchemosensitizerは排出ポンプを阻害することで抗癌剤の細胞内蓄積量を高めるものであり、抗癌剤の細胞内取り込み活性を高めるアプローチについてはほとんど報告されていなかった。しかし、最近になって抗癌剤ドキソルビシンの細胞内取り込みが、TRPV2チャネルアゴニストによって上昇することが報告された。また、我々もドキソルビシンの細胞内取り込みを有意に上昇させるTRPチャネルモジュレーターを見い出している。このように、抗癌剤の薬効をより増強させるための新たな標的分子としてTRPVなどのチャネル分子が注目されつつある。

応用例

抗腫瘍薬の殺細胞作用を増強する化学療法増感剤の開発

今後の発展性

TRPチャネルモジュレーターが抗腫瘍効果の増強剤として展開できる可能性が考えられる。さらに、排出ポンプ阻害能を有するchemosensitizerとの併用によって、抗癌剤の取り込み促進と排出阻害の両効果を同時に発揮させ、抗腫瘍効果を相乗的に高めるアプローチも考えられる。

研究設備

LC/MS-MS（ウォータース）などの各種共通機器、RI研究施設、動物関連実験施設

共同研究への期待

現時点では未定であるが、研究の進捗状況に応じて考えていきたい。

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

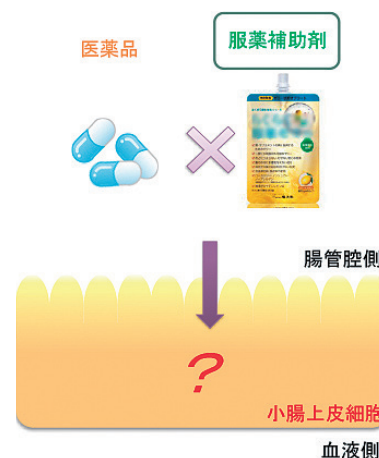
新規機能性を付与した服薬補助ゼリーの開発

分野	生物薬剤学	リサーチ フィールド	薬物吸収
キーワード	消化管吸収・服薬補助剤・嚥下困難		
研究者名	岩永 一範 IWANAGA KAZUNORI	職 名	准教授
所 属	薬剤学研究室	連絡先	iwanaga@gly.oups.ac.jp
共同研究者			



概 要

一般に高齢化に伴い嚥下力は低下することから、超高齢化社会の到来とともに医薬品の服用が困難であったり、服用時に誤嚥を起こしたりする患者の数はますます増加することが予想されます。医薬品服用を容易にすることを目的として、医薬品服用補助剤の開発が行われ、臨床応用されるに至っています。これら医薬品服用補助剤の使用は今後増大していくことが予想されますが、補助剤使用における薬物の消化管内移行性や消化管吸収性におよぼす影響については不明な点が多いのが現状です。現在、薬物の脂溶性や電荷等の物理化学的性質の違いが、医薬品服用補助剤使用における小腸からの吸収性にどのような影響を及ぼすかについて検討を行っています。これらの関係を明らかにすることにより、どのような性質の薬物に対してはどのような特徴を有する服用補助剤を用いることがより安全で効果的な薬物療法に繋がるか等が明らかになると考えられます。さらにはこれらの基礎的な情報に基づいて、消化管内移行速度の制御や吸収部位におけるpHの制御、溶解性の改善など薬物の吸収時における問題点を克服し得る新しい機能を付与した服薬補助剤の開発に繋げていこうとしています。



応用例

医薬品服用補助剤の有用性及び安全性の評価と新しい機能を付与した服用補助剤の開発

今後の発展性

より効果的で安全性の高い服用補助剤成分開発のための天然物化学、高分子化学領域における新規素材開発が期待される。

研究設備

UPLC/MS/MS (Waters), HPLC (Shimadzu), 回転粘度計 (Shimadzu)

共同研究への期待

天然物由来成分の医療分野への応用、医用高分子の新規応用を考える企業を歓迎します

- (1) 天然由来成分を主成分とする新規服用補助剤の開発
- (2) 合成高分子を用いた新規機能性を付与した服用補助剤の開発

関連特許・論文等

K.. Iwanaga et. al., Int J. Pharm. 388 123-128 (2010).
K.. Iwanaga et. al., Int. J. Pharm. 436, 869-872 (2012).

研究シーズ名

薬物動態-薬力学速度論的解析に基づいた薬物評価

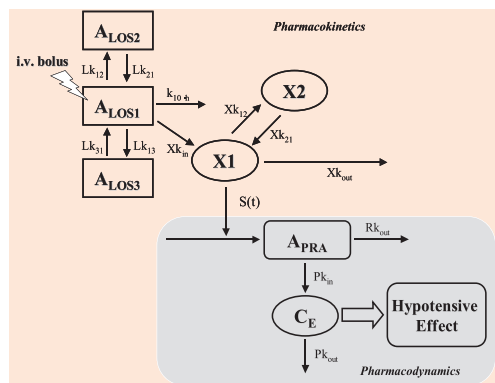
分野	薬学・医療薬学	リサーチ フィールド	薬物速度論・薬物治療・時間治療
キーワード	PK-PD、生体リズム、投与計画		
研究者名	宮崎 誠 MIYAZAKI MAKOTO		職 名 准教授
所 属	薬剤学研究室	連絡先	miyazaki@gly.oups.ac.jp
共同研究者			



概 要

糖尿病治療薬や高血圧治療薬、抗がん剤などを中心に、医薬品の血中濃度時間推移（体内動態）と薬理効果あるいは副作用の時間推移について、正常および病態モデルラットを用いて速度論的な解析（PK-PD解析）から両者の定量的な関係を明らかにしています。外界の環境や投与方法、投与時刻、併用薬の違いによって、血中薬物濃度時間推移や薬効時間推移が受ける影響を解明することは、医薬品の薬学的特徴や疾患に応じた最適な投与計画を考える際の科学的根拠となります。

血中薬物濃度や薬理作用、関連の生体因子、インスリン感受性等の生体の反応性など測定可能なバイオマーカーを対象に数理的な解析から因果関係を明らかにします。数理解析では非線形混合効果モデル（NONMEM）法も使用しており、生体の個体差の中から統計学的な根拠に裏付けられた因果関係をも抽出し定量的に分析評価することが可能です。



応用例

治療薬物モニタリングにおける薬物投与指針の探索。
非臨床研究による薬物投与と生体反応の因果関係の解明。
併用薬物の投与量と薬物相互作用の間の定量的関係の解明。

今後の発展性

生活環境による生体リズムの変化や併用医薬品の長期投与が及ぼす薬物治療効果への影響の解明とその結果に基づいた新規薬物治療計画への応用が期待される。

研究設備

NONMEM®ソフトウェア（ICON）、多目的アナログデータ記録解析システム（日本バイオリサーチ）、プログラマブルインフュージョンポンプ（プライムテック）、インフュージョンポンプ（テルモ、ニプロ）、生体埋込型体温センサー（ミニミッター）、プレートリーダー（BioTek）、高速液体クロマトグラフ装置（島津製作所）

共同研究への期待

医療機関等で保有の大量の血中薬物濃度や副作用データには、薬物治療をより安全でより効果的に進めるための貴重な情報が埋もれていることもあります。速度論的な解析や非臨床的な検討を加えることで、そこから新たな具体的な知見を得られる可能性があります。

関連特許・論文等

Drug Metab Pharmacokinet. 26, 503-515 (2011)
Drug Metab Pharmacokinet. 27, 207-215 (2012)
Biol Pharm Bull. 26, 371-377 (2014)

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

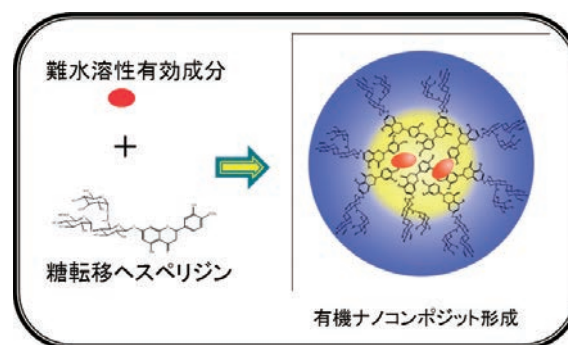
水に溶けにくい有効成分を劇的に溶かします：次世代型特定保健用食品の開発

分野	物理系薬学	リサーチ フィールド	製剤学、粉体工学
キーワード	分子間相互作用、複合体形成、可溶化、晶析、噴霧乾燥		
研究者名	戸塚 裕一 TOZUKA YUICHI	職 名	教授
所 属	製剤設計学研究室	連絡先	ytozuka@gly.oups.ac.jp
共同研究者	門田 和紀 佐藤 秀行		



概 要

食品産業での酵素合成技術の発達に伴い、水に溶けない食品中有効成分に糖を付加することで、元の化合物の1万倍にまで水に溶けるようになる現象も報告されており、糖を付加させた機能性食品が食品分野で使用されています。我々は、この現象が糖転移させた機能性添加剤が水中で数ナノメートルの集合体を形成したために起こることを解明しました。このナノ集合体と難水溶性の医薬品を相互作用させたナノコンポジット構造を作り出すことにより、難水溶性の医薬品を劇的に溶かし、吸収性も格段に向上させることに成功しました。(特開2011-51938, 特開2012-240949)。機能性食品添加剤が作る数ナノメートルの集合体構造へ、水に溶けにくい化合物を相互作用させることによって、溶けにくい化合物を界面活性剤などを使うことなく溶けるようにすることが可能です。次世代型特定保健用食品の開発、経皮吸収型製剤や外用剤への応用、医薬品分子を覆うことによる苦味のマスキングなどへの応用が期待されます。



応用例

食品に含まれる難水溶性の有効成分の有効利用、超難水溶性化合物の可溶化及び吸収性の改善など。

今後の発展性

現在、機能性食品添加剤と難水溶性化合物によって形成されるナノコンポジット構造がどういう組み合わせで有効に働くのか精査中です。将来的にデータベース化を目指しており、企業が水に溶けないために商品化が困難な難水溶性の食品有効成分や医薬品を「よく溶かす」ための粉体の設計が提供できます。

研究設備

噴霧乾燥機 (Buchi) 等

共同研究への期待

食品関連企業、製薬関連企業、大学などとの共同研究経験があります。以下のテーマですぐに共同研究が可能です。

1. 超難水溶性医薬品の新規製剤設計
2. 吸収性を改善させることが可能な次世代型特定保健用食品の開発

関連特許・論文等

高吸収性薬剤組成物およびその製造方法 (特開2011-51938)
 難水溶性物質の溶解方法およびその利用 (特開2012-240949)
 科学研究費補助金：基盤研究 (C) 機能性ナノコンポジット形成に基づく次世代型特定保健用食品の開発 (課題番号：25504018)

研究シーズ名

数値シミュレーションによる肺到達型機能性粒子の設計

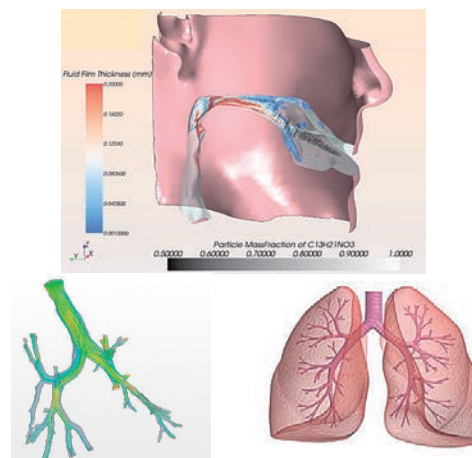
分野	製剤工学・粉体工学	リサーチ フィールド	粉体工学
キーワード	晶析・数値シミュレーション・噴霧乾燥		
研究者名	門田 和紀 KADOTA KAZUNORI	職名	講師
所属	製剤設計学研究室	連絡先	kadota@gly.oups.ac.jp
共同研究者	戸塚 裕一 佐藤 秀行		



概要

数値シミュレーションによる肺到達型機能性粒子の設計

呼吸器疾患にはさまざまな種類が存在し、罹患した部分に応じて症状が異なるため、患者の症状に応じた治療を行う必要がある。呼吸器疾患に対する有効な治療方法として、吸入製剤が注目を集めている。吸入製剤は肺局所に直接薬物を送達させることが可能な製剤であり、呼吸器疾患やアレルギー性肺疾患等の肺を病変部位とした疾患群の治療目的に対して非常に有効な製剤として注目を浴びている。現在市販されている吸入製剤は、ネブライザー式吸入剤、加圧式定量噴霧式吸入剤（pMDI）及び粉末吸入剤（DPI）の3種に大別される。粉末吸入製剤を効率よく気管支および肺内に到達させるためには、数値流体力学と離散要素法をカップリングさせた数値シミュレーションを利用して粉末経肺粒子の気道における沈着や肺への到達に関する理論的予測を実施する。



応用例

肺到達性の高い粉末吸入製剤の開発、PM2.5などによる呼吸器疾患に対する予防

今後の発展性

肺疾患を持つ患者のMRIやCTによる3D画像から画像解析ソフトを用いて気管支モデルを作製し、その気管支モデルにおいてDPI粒子の数値シミュレーションを行う。患者のそれぞれの気管支モデルでの呼気の流れや粒子の挙動について計算することで、患者個別に対応した所望のDPI粒子設計を行うことが期待できる。

研究設備

DEM-CFDソフト（Cd-adapco）、高速液体クロマトグラフ装置（島津製作所）、噴霧乾燥機（Buchi）、カスケードインパクター（ダイレック）、粉末X線回折装置（リガク）

共同研究への期待

医療機関・研究所、製薬メーカー、環境装置のメーカを歓迎します。

1. 新規粉末吸入製剤の開発。
2. 臨床応用に向けた検討。

関連特許・論文等

Kazunori Kadota et al. Formation mechanism of non-spherical calcium carbonate particles in the solution using cluster-moving Monte Carlo simulation, Journal of Molecular Liquids, 194, 115-120 (2014)

研究シーズ名

動態制御を指向した新規粉末吸入製剤の開発

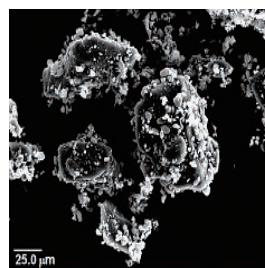
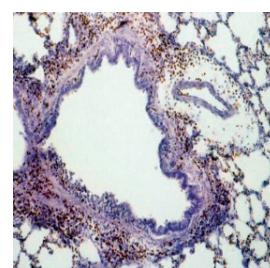
分野	医療系薬学	リサーチ フィールド	製剤学・薬物動態学
キーワード	粉末吸入製剤、喘息/COPDモデル動物、副作用軽減		
研究者名	佐藤 秀行 SATO HIDEYUKI	職 名	助手
研究室名	製剤設計学研究室	連絡先	h.sato@gly.oups.ac.jp
共同研究者	戸塚 裕一 門田 和紀		



概 要

動態制御を指向した新規粉末吸入製剤の開発

近年、インスリンや GLP-1 を始めとした生理活性ペプチドや、難溶性薬物の吸入剤による経肺的デリバリーが新しい投与経路として注目されている。経肺投与は、肝初回通過効果を回避可能であることに加え、肺胞構造のために表面積が大きいこと・肺胞細胞が非常に薄いことによる吸収性の高さから全身性疾患の投与経路としても期待されている。現在、吸入剤が主に使用されている病態にはインフルエンザや呼吸器系疾患が挙げられ、特に気管支喘息ならびに COPD 等のへの適用が国内外を問わず少なくない。これらの疾患は呼吸器周辺を病原部位とするため、病原部位に直接的に投与できる吸入剤が最も効果的な剤形であると考えられる。吸入特性の高い粉末吸入製剤の開発により、局所における薬効の改善、また投与量減少により薬物の全身暴露を減少させ全身性副作用のリスクの軽減を目指している。

粉末吸入製剤
電子顕微鏡写真喘息モデル動物
気道組織染色

応用例

経口投与で使用できないペプチド、タンパク製剤等の非侵襲的な投与が可能な粉末吸入製剤

今後の発展性

- ・難溶性薬物の固体分散体製剤や自己乳化型製剤の粉末吸入製剤への応用
- ・作用機序の異なる複数の化合物を含んだ合剤の開発、動物モデルにおける有効性の評価
- ・全身作用を指向した経肺吸収製剤の開発と薬物動態学的評価

研究設備

高速液体クロマトグラフ装置 (Waters)、噴霧乾燥機 (Buchi)、粉末X線回折装置 (リガク)、示差走査熱分析装置 (パーキンエルマー)、パルスNMR (Bruker)、蛍光分析装置 (島津製作所)

共同研究への期待

製薬企業、食品企業、大学、研究所などによる共同研究を歓迎します。

1. 新規粉末吸入製剤の開発
2. 喘息・COPD モデル動物における粉末吸入製剤の評価
3. 医薬品化合物の副作用リスク軽減に関連した製剤開発

関連特許・論文等

Sato H, et al., "Development of cyclosporine A-loaded dry-emulsion formulation using highly purified glycerol monooleate for safe inhalation therapy." Int J Pharm. 2013 ; 448 : 282-289

研究シーズ名

心・腎疾患の病態進展機構における血管作動性物質の役割と新規治療戦略

分 野	薬学・薬理学	リサーチ フィールド	循環薬理	
キーワード	腎臓病、心臓疾患、血管作動性物質			
研究者名	松村 靖夫 MATSUMURA YASUO		職 名 教授	
所 属	病態分子薬理学研究室	連絡先	ymatsumura@gly.oups.ac.jp	
共同研究者	大喜多 守 田中 亮輔			

概 要

1. 高血圧性臓器障害や虚血性心・腎疾患におけるエンドセリン（ET）や一酸化窒素（NO）などの血管内皮由来各種血管作動性物質の役割を検討してきた。上記のような病変発症時には、血管内皮細胞における NO の生成が低下する一方で、ET の産生は亢進し、その結果生じる内皮機能障害が病態悪化への進行を更に加速するものと考えられている。これまでに、ET変換酵素阻害薬やETA受容体拮抗薬が食塩感受性高血圧、虚血性急性腎障害並びに虚血再灌流後の心機能障害などを効果的に改善することも見出した。またNO供与体が同様の循環器系疾患を改善する一方、NO産生機能の低下は、病態を悪化させることも明らかとなっている。今後は、引き続き ETや NO の役割の詳細を検討しつつ、新規治療薬の開発を目指す。
2. 各種腎疾患モデル動物（腎虚血再灌流モデル・5/6腎部分摘除モデル・アデニン含有食モデル・糖尿病性腎症モデルなど）を用いて、腎疾患の発症・進展機構における種々オートコイドや神経伝達物質の役割、並びに性差発現などにフォーカスを当て、研究を行ってきた。また、腎交感神経系は腎機能を調節する重要な因子である一方、その過剰亢進は腎疾患に深く関与することが知られている。これまでに、腎交感神経系の過剰な亢進が急性腎障害や慢性腎臓病の発症および進展に深く関わっていることを明らかにし、また薬理的処置により交感神経を抑制することで、腎障害が改善することも見出した。今後は、このような腎疾患と交感神経系の関係について、より詳細なメカニズムの解明を目指す。

応用例

エンドセリンや一酸化窒素、および交感神経系をターゲットとした新規治療薬の探索と関連疾患に対する有用性

今後の発展性

各種循環器系疾患に対するエンドセリンや一酸化窒素、および交感神経系をターゲットとした治療法の開発が期待される。

研究設備

遺伝子・タンパク発現解析装置（Bio-Rad）、高速液体クロマトグラフ装置（エイコム）、NOxアナライザー（エイコム）、ポリグラフシステム（日本光電）、ランゲンドルフ式摘出心臓循環装置（ラボサポート）、その他薬理学的研究に要する各種実験装置、病理標本作製機器一式など。

共同研究への期待

概要で述べた種々の心臓疾患や腎疾患のモデル動物作成技術を確認している。このようなモデル動物を用いて、病態治療効果が期待できる候補化合物を有する製薬企業や健康食品・サプリメントメーカーからの共同研究提案を歓迎します。

関連特許・論文等

Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases. Ohkita M, Tawa M, Kitada K, Matsumura Y. J. Pharmacol. Sci., 119, 302-313 (2012)

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

血管作動性物質の産生制御による循環器系疾患治療

分野	薬学・薬理学	リサーチ フィールド	循環薬理
キーワード	循環器系疾患、血管作動性物質		
研究者名	大喜多 守 OHKITA MAMORU	職 名	准教授
所 属	病態分子薬理学研究室	連絡先	mohkita@gly.oups.ac.jp
共同研究者	松村 靖夫 田中 亮輔		



概 要

高血圧や動脈硬化など種々の心血管病変の発症時には、血管内皮細胞における一酸化窒素（NO）の生成が低下する一方で、サイトカインや接着分子並びにエンドセリン（ET）など様々な生理活性物質の産生が亢進し、それらによって引き起こされる内皮機能の破綻が病態悪化への進行を更に加速するものと考えられている。ETは強力かつ持続性の血管収縮作用を有することから、発見当初よりETの循環調節への関わり、さらには高血圧や虚血性循環器系疾患の病因あるいは増悪因子としての役割が注目されてきた。ETには3種類のファミリーペプチド（ET-1、ET-2、ET-3）が存在し、血管系で産生されるのは主にET-1であることから、ET-1の病態生理学的役割に対する関心が最も高い。事実、虚血性急性腎不全あるいは食塩感受性高血圧の病態発症・進展時における過剰なET-1産生亢進が、腎障害や血管肥厚形成の主たる要因の一つであること、また選択的ETA受容体拮抗薬の投与は効果的にこれら病態に対して改善作用を示すことが明らかにされている。エンドセリンが、我々の身体が産生する物質としては最も強力な血管収縮性ペプチドであること、高血圧や心臓病などの発症に密接に関わっている可能性があることから、我々はこれまでにその生合成機構について種々検討し、いくつかの重要な知見を得ている。現在は、ラット、ブタあるいはヒトの培養血管内皮細胞や遺伝子改変動物、さらには特殊な技術を用いて作成した疾患モデル動物を用いて、様々な側面からET-1の生理学的・病態生理学的役割について検討している。

応用例

エンドセリンをターゲットとした新規治療薬の探索と関連疾患に対する有用性

今後の発展性

各種循環器系疾患に対するエンドセリンをターゲットとした治療法の開発が期待される。

研究設備

遺伝子・タンパク発現解析装置（Bio-Rad）、高速液体クロマトグラフ装置（エイコム）、NOxアナライザー（エイコム）、ポリグラフシステム（日本光電）、ラングENDORF式摘出心臓循環装置（ラボサポート）、その他薬理学的研究に要する各種実験装置、病理標本作製機器一式など。

共同研究への期待

医療機関・研究所、製薬企業、健康食品・サプリメントのメーカーを歓迎します。

関連特許・論文等

Ohkita, M. Tawa, M. Kitada, K. Matsumura, Y. "Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases" J. Pharmacol. Sci., 2012, 119, 302-313

研究シリーズ名

各種腎疾患における交感神経の役割に関する研究

分 野	薬学・薬理学	リサーチ フィールド	循環器・腎臓薬理	
キーワード	急性腎障害、慢性腎臓病、オートコイド、神経伝達物質、性差発現			
研究者名	田中 亮輔 TANAKA RYOSUKE		職 名	助手
所 属	病態分子薬理学研究室	連絡先	rtanaka@gly.oups.ac.jp	
共同研究者	松村 靖夫 大喜多 守			



概 要

腎不全は、正常腎が有する生理機能（水・電解質調節、老廃物の排泄、ホルモン産生調節など）が破綻し、生体内恒常性の維持が不能となった状態であり、その発症や臨床経過の違いにより急性腎障害と慢性腎臓病に大別される。両者ともにその原因は様々であるが、水分・電解質バランスの異常や老廃物の蓄積により生命が脅かされることから、慢性維持透析に至る症例が少なくない。我が国の透析導入患者数は増加の一途をたどっており、腎疾患治療薬の更なる開発が望まれる。これまで我々は、各種腎疾患モデル動物（腎虚血再灌流モデル・5/6腎部分摘除モデル・アデニン含有食モデル・糖尿病性腎症モデルなど）の作製法および腎障害の評価法を確立しており、腎疾患の発症・進展機構に関して、オータコイド、神経伝達物質、性差発現に着目した研究報告を行ってきた。

腎交感神経系は腎臓の機能を調節する重要な因子であるが、一方でその過剰亢進は腎疾患に深く関与することが知られている。高頻度（2.5-5.0 Hz）の腎神経刺激は、腎臓から血中へ大量のノルアドレナリン（NAd）を放出し、腎血流量および糸球体濾過率を低下させる。また腎動脈にNAdを持続注入した場合には、腎組織障害や腎血行動態の異常が起こることも知られている。これらの実験事実は、腎交感神経活動の持続的な亢進が腎臓に種々の障害をもたらすことを示している。我々もまた、腎交感神経系の過剰亢進が急性腎障害と慢性腎臓病の発症および進展に深く関わっていることを明らかにしており、薬理的処置により交感神経を抑制することで、腎障害が改善されることを見出した。しかしながら、腎交感神経系の亢進がどのような機序を介して障害を呈しているのかは未だ明らかにされてはならず、現在検討中である。

応用例

各種腎疾患における新規薬物治療法の考案および開発。

今後の発展性

腎と心血管系との総合的な病態解析、尿管壊死後の修復過程に着目した尿管再生研究への発展が期待される。

研究設備

遺伝子・タンパク発現解析装置（Bio-Rad）、高速液体クロマトグラフ装置（エイコム）、NOxアナライザー（エイコム）、ポリグラフシステム（日本光電）、ランゲンドルフ式摘出心臓循環装置（ラボサポート）、その他薬理学的研究に要する各種実験装置、病理標本作製機器一式など。

共同研究への期待

医療機関・研究所、製薬企業、健康食品・サプリメントのメーカーを歓迎します。

関連特許・論文等

Tanaka, R. Takayama, J. Takaoka, M. Sugino, Y. Ohkita, M. Matsumura, Y. "Oligomycin, an F1FO-ATPase Inhibitor, Protects Ischemic Acute Kidney Injury in Male but not in Female Rats" J. Pharmacol. Sci., 2013, 123, 227-234.

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

新たな治療法開発を目指した中枢神経作用薬の薬理・病態研究

分野	薬理学	リサーチ フィールド	中枢薬理、神経精神薬理
キーワード	統合失調症、うつ病、不安障害、パーキンソン病、てんかん、本態性振戦、ニューロン-グリア相互作用、シナプス開口分泌		
研究者名	大野 行弘 OHNO YUKIHIRO	職 名	教授
所 属	薬品作用解析学研究室	連絡先	yohno@gly.oups.ac.jp
共同研究者	清水 佐紀 芹川 忠夫 河合 悦子		



概 要

セロトニン、ドパミンなどの脳内モノアミンは、ヒトの精神機能や運動機能の調節に非常に重要な役割を果たしています。私たちは、これら脳内モノアミン神経の機能に着目した薬理、病態研究に取り組み、精神神経疾患（統合失調症、うつ病、不安障害、注意欠如/多動症など）に対する新たな治療法の開発をめざしています。また、パーキンソン病、てんかん、本態性振戦などの神経疾患を対象に、疾患の発症・治療に関わる新たな標的分子の探索と、その機能解析を行っています。さらに、多くの中枢神経作用薬（抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬、抗てんかん薬など）の作用解析研究を行い、薬物の有用性および安全性を評価しています。

主な研究テーマは以下の通りです。

- ・精神疾患（統合失調症、うつ病、不安障害、注意欠如/多動症など）の病態・薬物治療研究
- ・神経疾患（パーキンソン病、てんかん、本態性振戦など）の病態・薬物治療研究
- ・脳内ドパミンおよびセロトニン神経系の機能解析
- ・ニューロン-グリア相互作用（特に、アストロサイトの空間的カリウム緩衝機構と内向き整流性カリウムチャネルの機能）の解析
- ・神経伝達物質の開口分泌に関わる蛋白質（特に、シナプス小胞蛋白Synaptic vesicle protein 2A）の機能解析
- ・中枢神経作用薬の薬理研究

応用例

神経精神疾患に対する新たな治療法・治療薬の考案・開発。新規医薬品の作用機序解析および臨床有用性の評価。新たな薬効評価系および疾患モデル動物の開発。診断・治療に関わるバイオマーカーの探索。

今後の発展性

現在進めている研究の進展により、特に統合失調症、パーキンソン病、てんかん、本態性振戦などに対する新たな治療法や治療薬（創薬コンセプト）の考案・提示が可能であり、今後の創薬研究およびトランスレーショナル研究への応用展開が期待される。

研究設備

行動薬理研究、神経化学研究（Microdialysis, HPLC, Western blotting, RT-PCRなど）、免疫組織化学研究、電気生理研究（In vitro electrophysiology, EEG, EMGなど）、培養細胞研究等に関わる多くの研究機器、設備および研究実績を有している。

共同研究への期待

産官学の研究所、医療機関、製薬企業、医療機器メーカーからの共同研究、受託研究を歓迎します。

1. 新規医薬品の作用機序解析、薬効・安全性の評価
2. 神経精神疾患に対する新たな治療標的分子の探索および評価法の構築
3. 新たな創薬コンセプト・研究テーマの考案、検証、コンサルティング

関連特許・論文等

- Y. Ohno, et al. Neurobiol. Disease, 41, 261-269, 2011
 Y. Ohno, et al. Neuropharmacology, 60, 201-208, 2011
 Y. Ohno, CNS Neurosci. Ther., 17, 58-65, 2011

お問合せ先
 大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

新たな神経疾患治療薬の開発研究

分野	薬理学	リサーチ フィールド	中枢薬理、神経精神薬理
キーワード	統合失調症、パーキンソン病、てんかん、本態性振戦、シナプス開口分泌		
研究者名	清水 佐紀 SHIMIZU SAKI	職 名	助手
所 属	薬品作用解析学研究室	連絡先	s.shimizu@gly.oups.ac.jp
共同研究者	大野 行弘 芹川 忠夫		



概 要

私たちは、セロトニン、ドパミンなどの脳内モノアミン神経の機能に着目した薬理、病態研究に取り組み、パーキンソン病、てんかん、本態性振戦などの神経疾患治療に関わる新たな標的分子の探索と、その機能解析を行っています。さらに、多くの中枢神経作用薬（抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗パーキンソン病薬、抗てんかん薬など）の作用解析研究を行い、薬物の有用性および安全性を評価しています。

主な研究テーマは以下の通りです。

- ・神経疾患（パーキンソン病、てんかん、本態性振戦など）の病態・薬物治療研究
- ・脳内ドパミンおよびセロトニン神経系の機能解析
- ・神経伝達物質の開口分泌に関わる蛋白質（特に、シナプス小胞蛋白Synaptic vesicle protein 2A）の機能解析
- ・中枢神経作用薬の薬理研究

応用例

神経精神疾患に対する新たな治療法・治療薬の考案・開発。新規医薬品の作用機序解析および臨床有用性の評価。新たな薬効評価系および疾患モデル動物の開発。診断・治療に関わるバイオマーカーの探索。

今後の発展性

現在進めている研究の進展により、特に統合失調症、パーキンソン病、てんかん、本態性振戦などに対する新たな治療法や治療薬（創薬コンセプト）の考案・提示が可能であり、今後の創薬研究およびトランスレーショナル研究への応用展開が期待される。

研究設備

行動薬理研究、神経化学研究（Microdialysis, HPLC, Western blotting, RT-PCRなど）、免疫組織化学研究、培養細胞研究等に関わる多くの研究機器、設備および研究実績を有している。

共同研究への期待

産官学の研究所、医療機関、製薬企業、医療機器メーカーからの共同研究、受託研究を歓迎します。

1. 新規医薬品の作用機序解析、薬効・安全性の評価
2. 神経精神疾患に対する新たな治療標的分子の探索および評価法の構築

関連特許・論文等

- S. Shimizu, et al. Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 46, 86-91, 2013
 S. Shimizu, et al. CNS Neurol. Disord. Drug Targets, 12, 861-869, 2013

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

脳と精神と行動に関する臨床研究と神経科学的研究

分 野	精神医学・神経科学		リサーチ フィールド	精神科臨床、生理学・薬理学・神経科学、医療の倫理と教育	
キーワード	睡眠・覚醒、依存、薬物治療、脳内物質、コミュニケーション				
研究者名	松村 人志 Matsumura Hitoshi			職 名	教授
所 属	薬物治療学研究室		連絡先	matsumuh@gly.oups.ac.jp	
共同研究者	幸田 祐佳 田中 早織 吉田 祥 中張 隆司 島本 史夫 松島 哲久				



概 要

プロスタグランジンD2、インターロイキン-1、tumor necrosis factor- α 等々が、クモ膜下腔の中でも、特に側坐核などが存在する前脳基底部の底にあたる領域で、最大限の徐波睡眠を引き起こすことを既に明らかにしている。また、A2A-アデノシン受容体アゴニストは、前脳基底部の側坐核周辺の領域で、やはり徐波睡眠を最大限まで増加させ得ることも示した。他方、一酸化窒素合成酵素阻害薬の1つであるL-NAMEは、間脳領域で、レム睡眠を強く増加させることも見出している。

現時点で一般に使用されている睡眠薬は、ベンゾジアゼピン系及びその同等の受容体作用薬であり、これらは神経の興奮を抑制することにより二次的に睡眠を引き起こしているが、睡眠の質を向上しているわけではなく、さらには薬物依存を引き起こすことも明らかである。子供の睡眠の質は良く、特にレム睡眠は豊富であるが、高齢になると睡眠の質は低下し、特にレム睡眠は極限まで減少する。レム睡眠は脳血流を大きく増加させることを考えれば、深い徐波睡眠を増加させ、且つ十分量のレム睡眠を引き起こす睡眠薬が開発されれば、健康に大いに役立つと予想される。

ゾニサミドは抗てんかん薬として使用されているが、アルコール依存症に対して、飲酒量を減少させる一定の効果がある。そこで、断酒を試みているアルコール依存症患者に対しても、何らかの効果を発揮するものと予想し、臨床研究を行っている。また、治療抵抗性統合失調症の治療薬であるクロザピンは、顕著な効果を発揮する症例と、そうでない症例があり、このような解離が生じる原因を明らかにすべく、臨床研究を始めた。その他の臨床研究、医療倫理・臨床心理・その関連領域の教育に関する研究にも取り組む。

応用例

睡眠・覚醒の脳内制御機構、依存症の病態生理、統合失調症の病態生理、等の理解に貢献できる可能性がある。また、薬剤師の臨床家としての能力開発にも貢献できればと思う。

今後の発展性

新規睡眠薬の開発、依存症治療薬の開発、統合失調症や気分障害の治療法の開発、医療者教育プログラムの開発。

研究設備

睡眠・覚醒等の行動計測用システム（オリジナルに製作したもの）

共同研究への期待

睡眠・覚醒の行動科学的実験系は確立されているが、新規睡眠薬等の薬物の作用機序を解明するにあたり、分子メカニズムを共同で研究できれば一層の発展と新しい展開が期待できる。また、医療・倫理・教育に関する領域では、地域の薬剤師の方々、医療倫理の専門家、臨床心理学の専門家等々、多くの領域の方々との共同が必須である。

関連特許・論文等

Matsumura, H. et al. "Prostaglandin D2-sensitive, sleep-promoting zone defined in the ventral surface of the rostral basal forebrain" Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91, 11998-12002.

研究シーズ名

耐糖能異常と生活習慣病の病態解明および予防法に関する研究

分野	薬学	リサーチ フィールド	肥満、糖尿病合併症、フリーラジカル障害
キーワード	チアミン、糖代謝異常、糖尿病性心筋症、タンパク糖修飾、酸化ストレス		
研究者名	幸田 祐佳		職 名 准教授
所 属	薬物治療学研究室	連絡先	ykohda@gly.oups.ac.jp
共同研究者	田中 孝生 松村 人志		



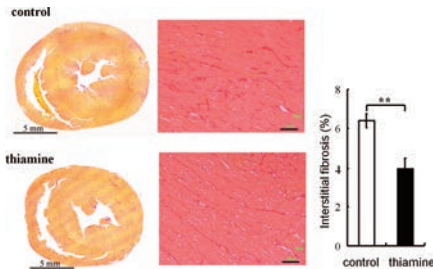
概 要

高血糖が持続することにより、糖代謝は主経路である糖酸化経路で対処できなくなり、糖代謝の副経路へ糖が溢流し、これらの副経路の亢進に基づく種々の代謝産物が、糖尿病性心筋症、腎症などの合併症の発症機序に関与していることが示唆されています。糖尿病患者ではチアミンが不足していることが報告されています。チアミンはピルビン酸脱水素酵素など脱炭酸反応に関与する酵素類の補酵素であり、高血糖状態においてチアミンを投与することで、糖の酸化が活性化し糖代謝の副経路への糖の溢流が減少し、肥満ならびに糖尿病による病変が軽減するのではないかと考え、研究を進めています。

糖代謝の改善がどのような分子メカニズムにより、肥満ならびに糖尿病合併症の病態へ影響を及ぼすかについて、糖代謝異常が引き起こすと考えられているヘキササミン合成経路の活性化を介するタンパク糖修飾(O-glycosylation)へ焦点を当て、解明したいと考えています。

Thiamine reduced cardiac fibrosis in 55-week-old OLETF rats

Heart (55W OLETF)



肥満・2型糖尿病モデル：OLETFラット

応用例

現世は、肥満税 (fat tax) なるものが登場する時代です。肥満は健康を脅かす存在であると、世界的に認識されていると思われます。生活習慣病の病態解明および予防法の研究は、高騰する医療費の抑制に貢献することのみならず、我々の健康増進へと寄与します。

今後の発展性

肥満の発生率は、過剰な栄養摂取と運動不足により、今後さらに増加する可能性が考えられます。肥満は、しばしば2型糖尿病へ移行し、糖尿病合併症を生じます。チアミンを摂取することにより、糖尿病合併症予防のみならず糖質および脂質代謝改善作用を介した肥満防止効果さらには生活習慣病予防に繋がるものが期待されます。

研究設備

培養顕微鏡 (オリンパス)、クリーンベンチ (パナソニック)、紫外・可視分光光度計 (GEヘルスケア)、マイクロプレートリーダー (TECAN)、ケミルミ撮影装置 (ATTO)、リアルタイムPCR装置 (illumina)、共焦点レーザー顕微鏡 (カルツァイス、共同機器)

共同研究への期待

慢性的な高血糖は、様々な臓器においてフリーラジカル産生を増大させ、糖尿病合併症を引き起こします。チアミンの新規誘導体は、酸化ストレスを修飾する可能性が考えられます。糖尿病合併症と肥満の病態解明ならびに予防法の確立を目指して、チアミン新規誘導体の大量合成かつ安定供給を望みます。

関連特許・論文等

Kohda, Y. Tanaka, T. Matsumura, H. "Effect of thiamine repletion on cardiac fibrosis and protein O-glycosylation in diabetic cardiomyopathy" J Diabetes Metab, 2012, S7 : 001.

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

胃幽門腺粘液細胞における開口放出と細胞内情報伝達物質に関する研究

分野	薬学・医療薬学	リサーチ フィールド	薬物治療学
キーワード	胃粘液分泌、開口放出、PPAR α 、アラキドン酸、PGE ₂		
研究者名	田中 早織 TANAKA SAORI	職 名	助手
所 属	薬物治療学研究室	連絡先	stanaka@gly.oups.ac.jp
共同研究者	松村 人志 島本 史夫 中張 隆司		



概 要

胃粘膜は表面を覆う粘液により保護されており、粘液の供給量（分泌量）が減少すると胃粘膜障害発生に繋がると推察される。粘液の主たる構成成分であるムチンは分子量4,500万以上の高分子糖蛋白質で、小胞体で合成、細胞内顆粒に蓄えられ、様々な刺激に反応して細胞外へ開口放出により分泌される。この開口放出現象を生きた細胞の反応として直接観察することが可能となった。アセチルコリン（ACh）刺激を介した細胞内Ca²⁺濃度の上昇によって活性化されるCa²⁺調節性開口放出は、一過性の高頻度放出（初期相）と、それに続く持続性低頻度放出（遅発相）の二層性反応からなる。Ca²⁺濃度の上昇は、フォスホオリパーゼA₂（PLA₂）とシクロオキシゲナーゼ1（COX1）を活性化し、アラキドン酸（AA）及びプロスタグランジン（PG）E₂産生を増加する。PGE₂はEP4レセプターを介してcAMPを集積し、cAMPによる持続性低頻度開口放出を引き起こすと共に、Ca²⁺調節性開口放出を増強する。一方で、AAはPPAR α を介してcAMP同様にCa²⁺調節性開口放出を増強する。このように、胃粘液分泌にはAAを介した2つのオートクリン機構が存在することが明らかになった。代表的なNSAIDsであるインドメタシン（IDM）及びアスピリン（ASA）では胃粘膜障害や粘液分泌抑制効果に違いが見られる。これは、IDMはAAからPGE₂と15R-HPETE合成の両経路を阻害するためAAの蓄積が起こり、ASAはPGE₂合成経路のみを阻害するためAAの蓄積は起こらず、粘液分泌に相違があるためと推察される。胃粘液開口放出（分泌）は非常に複雑で巧みなメカニズムで調節されており、様々な細胞内情報伝達機序について研究を進めています。本研究は京都府立医科大学生理学教室中張隆司特任教授との共同研究です。

応用例

胃底腺粘液細胞や大腸粘液細胞における粘液開口放出、胃主細胞における胃酸開口放出反応の観察などにも応用可能です。

今後の発展性

胃粘膜防御機構メカニズムの解明を行うことにより、種々の原因による胃粘膜病変の予防や治療法の開発、新たな作用機序に焦点を当てた薬物の開発、粘液分泌刺激を考慮した生活指導法の開発などへの発展が期待される。

研究設備

ビデオ強調型コントラスト装置接続正立型微分干渉顕微鏡装置（オリンパス）

共同研究への期待

- ① 薬物の粘液分泌に与える影響と胃粘膜障害発生の相関の検討。
- ② 胃粘膜障害予防のための新薬開発。
- ③ 同手法による線毛細胞（気道、卵管、脳室）の線毛運動調節機序の検討。

関連特許・論文等

Tanaka S, Tanaka R, Harada S, Kohda Y, Matsumura H, Shimamoto C, Sawabe Y, Marunaka Y, Kuwabara H, Takahashi Y, Ito S, Nakahara T. A PKC inhibitor increases Ca²⁺-regulated exocytosis in guinea pig antral mucous cells: cAMP accumulation via PDE2A inhibition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013, 304 (9): G773-80.

研究シーズ名

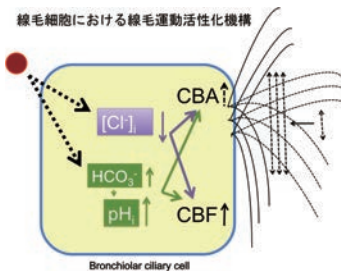
気道上皮線毛運動の生体防御調節機構に関する研究

分野	医学・医療薬学	リサーチ フィールド	消化器内科学、生理学、薬物治療学
キーワード	生体防御、線毛運動、気道上皮、線毛運動周波数、線毛運動振動角		
研究者名	島本 史夫 SHIMAMOTO CHIKAO	職 名	教授
所 属	薬物治療学Ⅱ研究室	連絡先	shimamoto@gly.oups.ac.jp
共同研究者	中張 隆司		



概 要

肺の重要な防御機構の担い手として粘液細胞（粘液分泌）と線毛細胞（線毛運動）が気道上皮に存在する。気道へ吸入した異物（埃、花粉、細菌など）を分泌した粘液で捉え、線毛運動により痰として体外へ排出する粘液線毛クリアランスは、異物除去のためのベルトコンベアーシステム（気道表面の粘液層はコンベアーベルト、線毛運動はベルトを動かすモーターの作用）に例えられる。高速度カメラ装着顕微鏡システム導入により単離細気管支上皮細胞（線毛細胞）を生きのまま、1本の線毛運動を高時間分解能（1/500～1/1,000秒）で直接観察することを可能とした。本システムによる解析の結果、線毛運動周波数（ciliary beat frequency：CBF）と線毛運動振動角（ciliary bend angle：CBA）が線毛運動の評価に重要であることが明らかになった。 β_2 刺激薬であるprocaterolはcAMPを介して線毛運動の周波数



だけでなく振動角をも増加させることにより線毛輸送速度を上昇させることが示唆された。去痰薬として一般に使用されているambroxolでは、 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換輸送の活性化（ HCO_3^- の細胞内取り込みと Cl^- 排出）による細胞内pH上昇と細胞内 Cl^- イオン濃度低下が線毛運動を活性化することが明らかとなり、イオン輸送活性化による細胞内pHや Cl^- イオン濃度変化なども線毛運動を活性化する因子であることが示された。臨床現場では気道線毛運動障害による慢性呼吸器感染症発生が認められるため、線毛運動の病態生理・調節機構や薬物効果・作用機序を解明することにより、呼吸器疾患の予防や治療に貢献できることを目指している。本研究は京都府立医科大学生理学教室中張隆司特任教授との共同研究である。

応用例

気道線毛運動障害と副鼻腔炎、気管支拡張症など慢性呼吸器疾患、卵管線毛運動障害と不妊症、脳室線毛運動障害と脳室拡大との関係など、本手法を用いた形態学的・生理学的研究手法により線毛運動障害に起因する疾患の病態解明、治療法の開発などに応用可能と考える。

今後の発展性

線毛運動障害に起因する種々慢性・難治性疾患の病態解明および治療法の開発などへの発展が期待される。同様の手法を用いて粘液開口放出機序の解明にも取り組んでおり、消化管粘膜病変発生の予防や新たな治療薬の開発も期待される。

研究設備

倒立顕微鏡装置（T-2000, NIKON）、高速度カメラ（FASTCAM-512PCI, IDP-ExpressR2000, Photron）、画像解析ソフトウェア（Dipp-Motion 2D, DITECT）、他。

共同研究への期待

- ① 線毛機能不全に起因する疾患の病態解明。
- ② 線毛運動改善効果を有する薬物の作用機序の解明。
- ③ 部位（気道、卵管、脳室など）別上皮細胞の線毛運動メカニズムの解明。
- ④ 粘液開口放出機序と消化管粘膜障害の病態解明と新たな薬物治療の開発。

関連特許・論文等

- 1) Tamiya KN, et al : Cell Physiol Biochem 29 : 511-522, 2012.
- 2) Nakahari T, et al : Biomed Res 32 : 321-328, 2011.
- 3) Nishimura A, et al : Exp Physiol 95 : 819-828, 2010.

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

脂肪吸収の面からアプローチする糖尿病合併脂質異常症の新たな治療法の確立

分野	薬学・医療薬学	リサーチ フィールド	薬物治療学
キーワード	糖尿病、脂質異常症、脂肪吸収能、小腸絨毛		
研究者名	高野 美菜 TAKANO MINA		職 名 助手
所 属	薬物治療学 II 研究室	連絡先	takano@gly.oups.ac.jp
共同研究者	島本 史夫		



概 要

糖尿病には虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の危険因子となる脂質異常症（特に高トリグリセリド血症）を高頻度に合併することが知られている。しかし、その病態に関しては内分泌・代謝面からのアプローチが主であり、食物経口摂取後の小腸における消化吸収に関する報告は多くないのが現状である。

1型および2型糖尿病モデルラットを用いて、糖尿病・脂質異常症などの代謝異常疾患の病態の一因を消化吸収機能面・消化管運動機能面からアプローチしている。糞便脂肪染色法、 ^{13}I -トリオレイン吸収試験など、従来の脂肪吸収試験は臨床試験として簡便さに欠け、被爆の問題もあったが、当研究室では非放射性安定同位体である ^{13}C -acetateおよび ^{13}C -trioctanoinを用いた呼気試験により、胃排出時間や脂肪吸収機能を簡便に、非侵襲的に検討している。

1型糖尿病モデルのstreptozotocin (STZ) ラットおよび2型糖尿病モデルのOtsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ラットではトリグリセリド値が高値となる脂質異常症を示し、小腸全長の延長、小腸絨毛の過形成が起こっていることを確認した。さらに、各対照群と比較して、胃排出時間に有意差は認められなかったが、小腸からの脂肪吸収が有意に上昇していた。小腸絨毛過形成による吸収面積増加および脂肪吸収能亢進が糖尿病態下における脂質異常症の発症に関与していることが示唆された。

糖尿病治療の既存の治療法である食事療法およびインスリンなどの薬物療法が、小腸の形態的・機能的異常の改善、それに伴う小腸からの脂肪吸収増加の改善にどのように影響するかについて検討し、脂肪吸収の面からアプローチする糖尿病合併脂質異常症の新たな治療法の確立を目指している。

応用例

糖尿病合併脂質異常症における小腸形態的・機能的変化の解明

今後の発展性

- ・ ^{13}C 呼気試験の消化吸収機能検査としての臨床応用
- ・脂肪吸収の面からアプローチする糖尿病合併脂質異常症の新たな治療法の確立

研究設備

硬質ガラス製代謝ゲージ：メタボリカ（スギヤマゲン）、赤外分光分析装置（大塚製薬）、吸光マイクロプレートリーダー（Thermo Scientific）、クリーンベンチ（Panasonic）

共同研究への期待

- ・糖尿病合併脂質異常症時の小腸形態的・機能的変化に対する薬物のスクリーニング
- ・消化吸収機能検査としての ^{13}C 呼気試験の臨床応用化と適応疾患の拡大
- ・糖尿病モデル動物の呼気・尿・糞便等を用いた生理的・生化学的検討

研究シーズ名

新規乳がん治療薬の開発

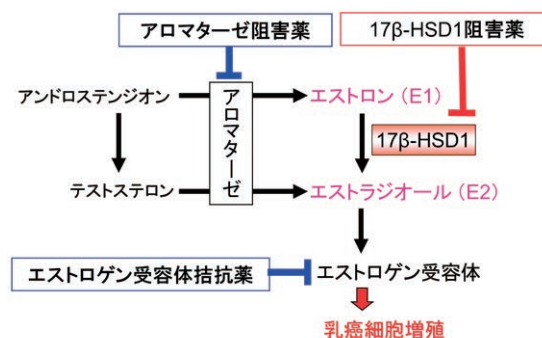
分野	生命環境科学	リサーチ フィールド	薬効解析学
キーワード	乳癌、エストラジオール産生酵素 (17β -HSD1)、ヒスタミン		
研究者名	高岡 昌徳 TAKAOKA MASANORI	職 名	教授
所 属	生体機能解析学研究室	連絡先	takaoka@gly.oups.ac.jp
共同研究者	春沢 信哉 坂口 実 宇佐美 吉英 米山 弘樹 田中 智		



概 要

一般に、女性ホルモン依存性の乳癌に対して、エストロゲン受容体拮抗薬が使用されている。また、閉経後の女性では、乳腺内の腫瘍部分で局所的に産生されるエストラジオール (E2) が乳腺細胞を増殖させるため、腫瘍内でのE2の産生を抑制するアロマターゼ阻害薬も乳癌治療薬として使用されている。しかし、これらの薬物は、E2だけでなく、活性の弱いエストロン (E1) の作用までもが消失するため、更年期障害などの副作用も引き起こしやすい。そこで最近、E2産生の最終ステップで、E1からE2への変換に関与する 17β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 (17β -HSD1) を阻害する化合物の探索研究を行っている。

また、以前より、乳腺の発達や分化にヒスタミンが重要な役割を果たしているという報告や、乳癌組織においてヒスタミン H_3 受容体 (H_3R) が発現しているという報告があることから、乳癌細胞に対して強い増殖抑制作用を示す H_3R 拮抗薬の開発研究を行っている。



応用例

女性ホルモン感受性および非感受性乳癌細胞の増殖機構に関する理解につながる可能性がある。

今後の発展性

17β -HSD1阻害薬や H_3R 拮抗薬の合成と薬効を評価することにより、新規の乳癌治療薬に発展する可能性がある。

研究設備

セルソーター (FACS Aria III, 共同機器)、共焦点レーザー顕微鏡 (LSM700, LSM510, 共同機器)、DNAシーケンサー (ABI3500, ABI310, 共同機器)、MALDI-TOF MASS (Voyager, 共同機器)、プレートリーダー (EnSpire, 共同機器) 他

共同研究への期待

17β -HSD1を阻害するあるいは H_3R と結合する天然化合物の探索研究

関連特許・論文等

Harusawa, S. et al., Heterocycles, 2010, 81, 2817-2830.

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

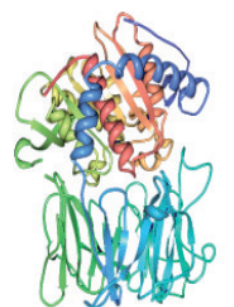
プロテアーゼによる細胞機能調節

分野	生命環境科学	リサーチ フィールド	細胞生物学
キーワード	プロリルオリゴペプチダーゼ、細胞周期、細胞死（アポトーシス）		
研究者名	坂口 実 SAKAGUCHI MINORU	職 名	准教授
所 属	生体機能解析学研究室	連絡先	sakaguti@gly.oups.ac.jp
共同研究者	高岡 昌徳 田中 智		

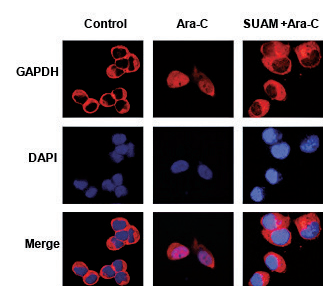


概 要

プロリルオリゴペプチダーゼ (POP) は、オリゴペプチド中のプロリンのカルボキシ側ペプチド結合を水解するセリン酵素です。POPは広く体内に分布している酵素ですが、主要な生理的役割はまだ解明されていません。我々は、がん組織でPOP活性が高いという報告に着目して、POP阻害薬 (SUAM-14746) を用いて細胞周期制御におけるPOPの機能解析を行い、POPが細胞周期進行を促進する因子であることを明らかにしました。また、細胞が抗がん薬 (Ara-C) や活性酸素種のストレスを受けると、解糖系の酵素であるGAPDHが核内に移行してアポトーシスを誘導しますが、この過程でPOPとGAPDHが相互作用することも明らかにしました。



Prolyl oligopeptidase (POP)



培養細胞に抗がん薬 (Ara-C) を作用させると、GAPDHが核内に移行して細胞死を誘導する。これに対して、POPの阻害薬であるSUAM-14746はGAPDHの核内移行を阻害して、細胞死を減少させる。

応用例

POP活性阻害薬による細胞増殖阻害はG0期への誘導を伴うことから、本研究はG0期の制御機構に貴重な情報をもたらす可能性がある。また、POPとGAPDHとの相互作用の解析は、抗がん薬 (Ara-C) の未知な作用機序の解明に発展する可能性がある。

今後の発展性

POP活性阻害という新しいコンセプトの抗がん薬の開発およびがん治療への応用が期待される。

研究設備

セルソーター (FACS Aria III, 共同機器), 共焦点レーザー顕微鏡 (LSM700, LSM510, 共同機器), DNAシーケンサー (ABI3500, ABI310, 共同機器), MALDI-TOF MASS (Voyager, 共同機器), プレートリーダー (EnSpire, 共同機器)

共同研究への期待

より強力で選択的なPOP阻害薬の合成研究 担癌モデル動物によるPOP阻害薬の抗がん作用の評価

関連特許・論文等

Biochem Biophys Res Commun 443 (2014) 91-96,
Biochem Biophys Res Commun 409 (2011) 693-698.

Int J Biochem Cell Biol 45 (2013) 850-857,

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

細胞傷害に対して保護作用を有する化合物の探索とその作用メカニズム解析

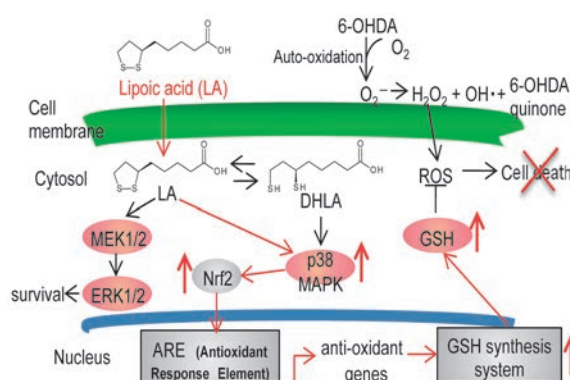
分野	生命環境科学	リサーチ フィールド	細胞生物学
キーワード	酸化ストレス、 α -リポ酸、生薬、細胞保護作用		
研究者名	田中 智 TANAKA SATOSHI	職 名	助手
所 属	生体機能解析学研究室	連絡先	satoshi-t@gly.oups.ac.jp
共同研究者	坂口 実 高岡 昌徳		



概 要

生体内の細胞は、様々な有害物質や疾病によって傷害を受けて死滅したり、あるいは異常に増殖したりします。このような細胞機能の異常を予防・軽減する物質は、健康の維持や、疾病の予防・治療に有用です。

現在、サプリメントである α -リポ酸 (Lipoic acid : LA) や生薬成分などについて、培養細胞の増殖・生存・死に及ぼす影響を検討しています。例えば、 α -リポ酸は、右図のような機構により細胞内グルタチオン (GSH) 濃度を上昇させ、神経毒因子の一種である6-hydroxydopamine (6-OHDA) による培養神経細胞の酸化ストレス傷害を保護することを認めています。また、天然および合成化合物についても細胞機能を維持する効果を示すものを探索し、その作用メカニズムを解析しています。



応用例

α -リポ酸や天然および合成化合物の細胞傷害に対する保護作用の解析は、これら化合物の新たな知見につながる可能性がある。

今後の発展性

サプリメントや生薬成分の新たな機能や作用についての基礎研究から、疾病の予防薬への応用が期待される。

研究設備

セルソーター (FACS Aria III、共同機器)、共焦点レーザー顕微鏡 (LSM700、LSM510、共同機器)、DNAシーケンサー (ABI3500、ABI310、共同機器)、MALDI-TOF MASS (Voyager、共同機器)、プレートリーダー (EnSpire、共同機器)

共同研究への期待

細胞傷害に対して保護作用を有する化合物の疾患モデル動物での評価

関連特許・論文等

日本薬学会年会第134年会 (2014) 要旨集3 28amM-190 酸化ストレス傷害に対する α -リポ酸の保護作用機構の検討

研究シーズ名

病態関連物質の新規分析法の開発

分野	薬学・分析化学	リサーチ フィールド	生体関連物質、新規バイオマーカー定量法の開発
キーワード	病態関連物質、光分析法		
研究者名	山口 敬子 YAMAGUCHI TAKAKO	職 名	講師
所 属	臨床化学研究室	連絡先	yamaguti@gly.oups.ac.jp
共同研究者	藤田 芳一		



概 要

疾病の早期診断に有用な生体関連物質の分析法の開発

生体内で重要な役割を果たしている物質（金属イオン、核酸など）、臨床検査項目（尿タンパク質、各種バイオマーカーなど）に含まれる物質あるいは医療現場で汎用されている薬物などをターゲットにそれらの新しい分析方法の開発とその反応様式の解明およびそれを基盤として、これら物質と病気との関連性にスポットをあて取り組んでいます。毎年1万人ずつ増え続けているといわれる腎機能障害による透析患者が大きな社会問題となっています。このような腎機能障害、特に最近、糖尿病性腎症の早期発見、診断、治療効果の確認などにおいて尿中タンパク質、尿中微量アルブミンの測定値が重要な指標となっています。これら生体関連物質と開発したキサンテン系色素と金属をさらに添加することで三元錯体を生成させることにより吸光度に大きな変化をもたらすことが観察され、その現象を追跡することにより高感度な定量法の開発が可能になります。（図1,2）図1は私どもで開発した最も普及している総タンパク測定法キットのリーフレットです。図2では呈色体の退色を利用する新しいアルブミンの定量法における吸収スペクトルを示しました。



図1

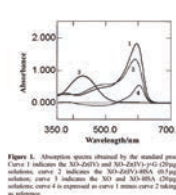


図2

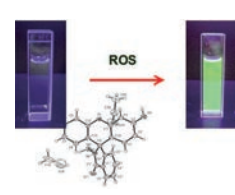


図3

また様々な心因性疾患や老化現象やがんといった広範囲にわたる疾患の原因とされる酸化ストレスとされるROSラジカルの代表とされる過酸化水素の定量法開発の試みも併行して行っています。この測定法の原理は図2に示しますようなフルオレセインヒドラジド誘導体を合成してその溶液に過酸化水素を添加することによりヒドラジド体が開環し、無蛍光から蛍光へと劇的な変化を起こします。（図3）これらを観察することにより新規定量法の開発が可能となります。

応用例

従来法よりも簡便、高感度で経済的、さらにより低侵襲性の定量法確立をめざします。

今後の発展性

生体反応に関与する金属類の役割についての新しい知見が得られ、とくに生体恒常性や治癒力に関与する金属類の分析法の確立が進歩することにより既存の臨床検査項目以外の有用な情報を得ることができ、さらに早期診断と早期治療への道が開けます。

研究設備

蛍光分光光度計（日立）、吸光分光光度計（島津）、高速液体クロマトグラフ装置（日本分光）、マイクロプレートリーダー（サーモフィッシャーサイエンティフィック）

共同研究への期待

医療機関からは臨床現場で嚮望されるバイオマーカーについての情報や試料のご提供によりさらなる有用なバイオマーカーの探索に貢献できること、また企業からは生体のみならず環境分析まで視野に入れた各種金属や生体関連物質の広範囲で有用な新規分析試薬の開発を目的とした共同研究の遂行を期待しております。

関連特許・論文等

Miyachi K, et al, "Spectrophotometric Determination of Micro Amounts of Albumin Using Zirconium (IV) and Xylenol Orange", Chem. Lett., 2012, 41, 58-59.

研究シーズ名

マイクロ波の特殊効果を活かした新規癌治療法の開発

分野	生体医工学・腫瘍生物学	リサーチ フィールド	Biomedical Engineering, Cancer Biology
キーワード	マイクロ波、癌治療		
研究者名	浅野 麻実子 ASANO MAMIKO	職 名	助手
所 属	臨床化学研究室	連絡先	asanom@gly.oups.ac.jp
共同研究者	田伏 克博		

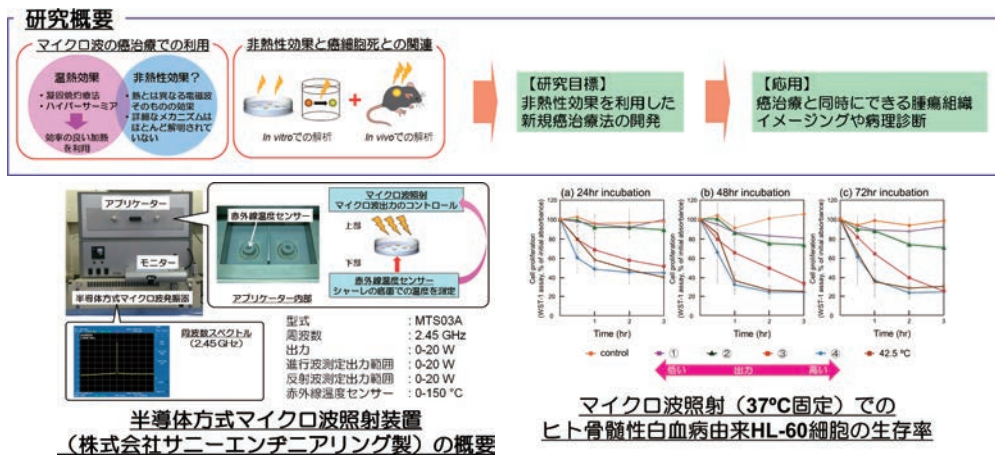


概 要

マイクロ波は電子レンジや通信で用いられている電磁波の一種で、熱を効率よく発生させることができます。この性質を利用して医療分野では癌の温熱療法や肝臓癌での凝固焼灼療法などに使用されています。これらの治療法は重篤な副作用が少ない反面、マイクロ波吸収が表面部に集中して深部まで十分に温度が上がらないといった欠点があります。

一方で近年、マイクロ波の特殊効果の一つとして、熱以外の電磁波としての効果（非熱性効果）が注目されています。我々はこれまでの研究で、この非熱性効果が癌細胞死に関与している可能性があることを突き止めました。この非熱性効果を考慮し、腫瘍部位へのマイクロ波照射を周波数・出力・温度という3つのパラメーターにて三次元的に最適化することで、これまでの問題点を克服した新しいマイクロ波の癌治療法の開発できると考えています。

マイクロ波の非熱性効果を解明するには、マイクロ波照射によって同時に生じる熱を取り除く必要があります。しかし現行のマグネトロン方式のマイクロ波照射装置では、微小な出力や温度の変化を制御できません。そこで我々は株式会社サニーエニヂニアリングと共同で、マイクロ波の周波数や出力を微小コントロールできる半導体方式のマイクロ波発振器と、僅かな温度変化を自動的にコントロールできるアプリケーションを開発しました。現在は本装置を用いて、培養細胞での非熱性効果による細胞死メカニズムを生物学・化学の分野から解析していますが、今後は生体へ応用していく予定です。更に、新規治療法と同時に実施可能な腫瘍組織の生体イメージングへの展開も視野に入れています。



応用例

新規マイクロ波癌治療法の開発のみならず、治療と同時に行うことができる病理診断や腫瘍組織の生体イメージングの展開も視野に入れています。

今後の発展性

現行のマイクロ波癌治療における問題点を克服した、新しい癌治療法が確立できると期待されます。

研究設備

半導体方式マイクロ波発振器（サニーエニヂニアリング）、マイクロ波照射用アプリケーション（サニーエニヂニアリング）、高速液体クロマトグラフ装置（日本分光）、マイクロプレートリーダー（サーモフィッシャーサイエンティフィック）、FACS（BD、共通機器）、共焦点レーザー顕微鏡（カールツァイス、共通機器）

共同研究への期待

- ・マイクロ波照射装置の改良と各種解析手法の開発
- ・臨床応用を目指したアプローチ

関連特許・論文等

Munakata S. *et al.*, *J. Microwave Surg.*, **29**, 25-31 (2011).

研究シーズ名

ヘテロ重原子を活用した新合成反応の開発と機能性分子への応用

分野	薬学・化学系	リサーチ フィールド	有機化学
キーワード	イミダゾール・テトラゾール・有機リン試薬・制がん剤・RNA,DNA		
研究者名	春沢 信哉 HARUSAWA SHINYA	職 名	教授
所 属	有機薬化学研究室	連絡先	harusawa@gly.oups.ac.jp
共同研究者	米山 弘樹 宇佐美 吉英 高岡 昌徳 米田 誠治 山本 大助 藤嶽 美穂代 Zheng-yun Zhao		



概 要

- 1) 酸-塩基触媒作用を持つイミダゾールをヘテロ環とするC-ヌクレオシドを基盤とし、RNA触媒（リボザイム）に組み込むことの出来るホスホアミダイトユニットを用いたRNA化学プローブの開発により、リボザイムの反応機構を解明する化学的手法を英国の研究者と共に開発し、多くの成果をあげています。
- 2) 特異な非イミダゾール系新規ヒスタミンH₃アンタゴニスト開発とそれらの新しい生理作用を見出す研究を継続的にを行っています。
- 3) 有機リン試薬の特性を生かした新規合成反応の開発では、テトラゾールから、カルベンを容易に発生させる研究の発展を楽しみにしています。
- 4) Diethyl Phosphorocyanidate (DEPC) は、有機合成に繁用される有機リン酸系合成試薬であるにもかかわらず、優れた総説がない現状です。そこで、DEPCの総説の執筆を恩師で開発者の塩入孝之先生（名市大、薬、名誉教授）と着手しています。

応用例

リボザイムの触媒機構解明のためのイミダゾール、テトラゾール、トリアゾール修飾RNAプローブの創製、イミダゾールのDNA鎖への影響を調べるためのDNAプローブ開発、ヒト/ラット種選択的ヒスタミンH₃受容体アンタゴニストの創製、シスプラチン耐性アルキルテトラゾール-白金錯体などに成功しています。

今後の発展性

ヒスタミンH₃アンタゴニストの中から、乳癌細胞増殖抑制作用を示す化合物を見出しており、これら新しいタイプの制がん剤の開発へと進めています。テトラゾールから、カルベンを容易に発生させる研究は、独創性、実用性が高く、今後の発展が期待出来ます。テトラゾール-白金錯体は、臨床応用へと展開中です。

研究設備

核磁気共鳴装置、質量分析装置、マイクロウェーブ反応装置、赤外分光装置、高速液体クロマトグラフ装置、旋光計装置

共同研究への期待

ヒスタミンH₃受容体またはH₄受容体の研究者及び核酸研究者との協力は、発展性があると思います。

関連特許・論文等

- 1) H. Yoneyama *et al.*, *J. Org. Chem.*, **73**, 2096 (2008).
- 2) 総説：荒木理佐, 春沢信哉, *薬学雑誌*, **130**, 1707 (2010).
- 3) S. Harusawa *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **23**, 6415 (2013).
- 4) H. Yoneyama *et al.*, *Synthesis*, **45**, 1051 (2013).

研究シーズ名

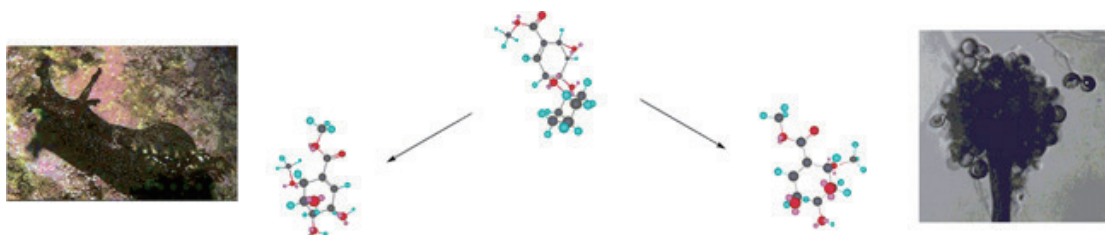
天然有機化合物合成

分野	医学・応用化学	リサーチ フィールド	有機化学
キーワード	天然物化学、有機化学、有機合成化学		
研究者名	宇佐美 吉英 USAMI YOSHIHIDE	職 名	准教授
研究室名	有機薬化学研究室	連絡先	usami@glu.oups.ac.jp
共同研究者	春沢 信哉 米山 弘樹		



概 要

抗がん薬や抗ウイルス薬の開発を目指して、高い生理活性ポテンシャルを有する天然有機化合物あるいはその誘導体の高立体選択的全合成研究を行っています。現在、ターゲット天然物として海洋生物アメフラシの由来の真菌（カビ）の代謝物であるペリコシンと名付けられた一連の天然物の合成を行っています。プロテインキナーゼ阻害、ヒトのトポイソメラーゼII阻害活性を有し、抗がん薬の種として有望なペリコシンAの不斉全合成による絶対構造の決定を我々は、世界に先駆けて成功しました。現在、これらの化合物のより効率的な合成について検討中ですが、その研究過程において同じ中間体から天然物の両方のエナンチオマーを別々に作り分ける方法を見つけました。この他にメラニンの生合成に関与する酵素・チロシナーゼに対して強力な阻害活性を有する海洋天然物の合成にも取り組んでいます。また、多くの医薬品に含まれる複素環ピラゾールの官能基化反応の研究も行っています。



応用例

ペリコシン関連化合物合成によるグルコシダーゼ阻害活性化合物の開発。ピラゾールの官能基化反応から含ピラゾールアルカロイド天然物の全合成。

今後の発展性

天然物化学を基盤として、抗腫瘍性、抗ウイルス性、抗肥満等への新薬の開発、新規複素環構築による新規生理活性化合物の合成が期待される。

研究設備

マイクロウエーブ反応装置、フラッシュクロマトグラフィー、HPLC

共同研究への期待

分子量500までの小分子をターゲットとした生理活性あるいは機能性分子の開発

1. 当研究室で合成した化合物の生理活性試験による医薬品開発に向けた共同研究。
2. 経験的あるいは理論に基づいた生理活性物質の設計と合成。
3. 機能性分子開発を目指したの新規合成反応。

関連特許・論文等

Usami, Y.; Ohsugi, M.; Mizuki, M.; Ichikawa, H.; Arimoto, M.
Facile and Efficient Synthesis of Naturally Occurring Carbasugars (+)-Pericosines A and C.
Org. Lett. **2009**, *11*, 2699–2701.

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

含窒素複素環化合物の効率合成とその生理活性

分野	薬学・化学系	リサーチ フィールド	有機化学
キーワード	イミダゾール・テトラゾール・トリアゾール・制がん剤・RNA,DNA		
研究者名	米山 弘樹 YONEYAMA HIROKI	職 名	助手
所 属	有機薬化学研究室	連絡先	yoneyama@gly.oups.ac.jp
共同研究者	春沢 信哉 宇佐美 吉英 高岡 昌徳 米田 誠治 山本 大助 Zheng-yun Zhao		



概 要

機能性の高い含窒素複素環化合物は、医薬品に広く見られるとともに生命現象を担う重要な化合物群です。それらの中で、酸-塩基触媒作用を持つイミダゾール、あるいは多窒素構造のため酸性を示すテトラゾール及びトリアゾールの効率的合成法の開発を行うと共に、それらを用いた生理活性物質への応用研究として、制がん作用を持つテトラゾール-白金錯体、乳癌増殖抑制剤、DNA/RNAプローブ、ヒスタミンH₃アンタゴニストなどの創薬研究を行っています。

テトラゾールは、カルボン酸等価体として広く医薬品開発の中で用いられているものの、テトラゾール環の構築そのものが困難な状況にあります。特に、電子吸引性基を持たない不活性なアルキルニトリルからのテトラゾール合成は困難であり、有機合成化学上の課題となっています。これに対し、マイクロウェーブを活用した効率的なアルキルテトラゾール合成法を開発することに成功しました。この合成法を用いる事により、シスプラチン耐性癌にも有効な抗癌活性を持つテトラゾール-白金錯体の構造活性相関を行うことができ、有用なリード化合物の創薬につながっています。

また、テトラゾールはテトラゾフルベンを経由し脱窒素することにより、アルキリデンカルベンを発生させます。これを応用し、テトラゾールあるいはニトリルから、カルベン発生-転位によりアルキンへの新規変換反応の研究を行っています。さらに、この研究から、イブプロフェンテトラゾールアナログの効率的合成にも成功しています。

応用例

シスプラチン耐性癌に有効性の高い5-アルキルテトラゾール-白金錯体、リボザイムの触媒機構解明のためのテトラゾール、トリアゾール修飾RNAプローブの創製、イミダゾールのDNA鎖への影響を調べるためのDNAプローブ開発、ヒト/ラット種選択的ヒスタミンH₃受容体アンタゴニストの創製などに成功しています。

今後の発展性

シスプラチン耐性癌に有効なテトラゾール-白金錯体は、臨床応用への展開として、プロドラッグ化を狙ったデザインと合成研究へと進めている。また、ヒスタミンH₃アンタゴニストの中から、乳癌細胞増殖抑制作用を示す化合物を見出し、これを基にした新しいタイプの制がん剤の開発へと進めている。

研究設備

核磁気共鳴装置、質量分析装置、マイクロウェーブ反応装置、赤外分光装置、高速液体クロマトグラフ装置、旋光計装置

共同研究への期待

ヒスタミンH₃受容体またはH₄受容体を取り扱っている方、大歓迎いたします。

関連特許・論文等

- 1) H. Yoneyama *et al.*, *J. Org. Chem.*, **73**, 2096 (2008).
- 2) S. Harusawa, H. Yoneyama *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **23**, 6415 (2013).
- 3) H. Yoneyama *et al.*, *Synthesis.*, **45**, 1051 (2013).

研究シーズ名

細胞内の還元的環境にตอบสนองして活性化するプロドラッグ型人工RNA分子

分野	医学・応用化学	リサーチ フィールド	生物有機化学
キーワード	RNA干渉、核酸医薬、プロドラッグ型RNA		
研究者名	浦田 秀仁 URATA HIDEHITO		職 名 教授
所 属	機能分子創製化学研究室	連絡先	urata@gly.oups.ac.jp
共同研究者	和田 俊一 林 淳祐		

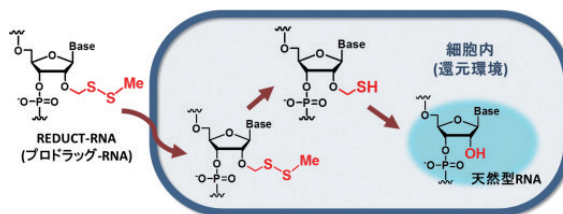


概 要

生体内の核酸分解酵素の存在により、RNAのin vivoにおける安定性は極めて低く、siRNAやribozymeなどの機能性低分子RNAを実用化する上で大きなハードルとなっています。また、RNAの安定性を向上させる目的で化学修飾を施すと、多くの場合遺伝子発現抑制活性の低下やmRNA切断活性などのRNA分子の機能の低下を招き、RNAの機能保持と核酸分解酵素に対する耐性付与の両立は困難でした。そこで、グルタチオンの細胞外濃度は数uMですが、細胞内ではその1000倍も高く、細胞内は還元的環境となっていることに着目しました。

そこで、右図に示したような2'-水酸基にメチルジチオメチル基を有するREDUCT RNA (Reducing-Environment-Dependent Uncatalyzed Chemical Transforming RNA) を設計・合成しました。この核酸分子は水溶液中グルタチオンを作用させることでジスルフィド結合が還元的に解裂し、速やかに天然型RNAの構造に変換されることを確認しています。

現在、実際に細胞内でも天然型RNAに変換され機能発現するか検討を進めているところです。



応用例

遺伝性疾患治療薬の開発、研究ツールとしての遺伝子発現抑制

今後の発展性

本分子はこれまでにない概念で設計されたRNAのプロドラッグ型分子であり、生体内で非常に不安定なRNAの利用範囲を広げるものであり、核酸医薬の需要・技術革新とともに発展が期待される。

研究設備

高速液体クロマトグラフ装置 (島津製作所)、分光光度計 (日本分光)、蛍光光度計 (日本分光)、ルミノメーター (Berthold)、核磁気共鳴装置 (日本電子、共通機器)、MALDI-TOF質量分析装置 (ABI、共通機器)

共同研究への期待

核酸医薬および核酸を利用した生体環境計測システムの開発を指向した製薬企業、バイオ系企業、診断試薬メーカーを歓迎します。

1. 本プロドラッグ型RNAを用いた疾患治療薬の開発研究
2. 本プロドラッグ型RNAを用いた生体環境計測システムの開発

関連特許・論文等

Ochi, Y., Nakagawa, O., Sakaguchi, K., Wada, S., Urata, H.
 "A post-synthetic approach for the synthesis of 2'-O-methyldithiomethyl-modified oligonucleotides responsive to a reducing environment"
Chem. Commun., **2013**, 49, 7620-7622.

研究シーズ名

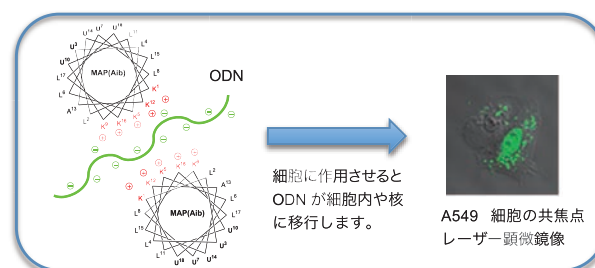
核酸医薬への応用を目指したAib含有ペプチドの設計と合成

分野	医学・薬学	リサーチ フィールド	生物有機化学
キーワード	核酸医薬、ペプチド、 α -aminoisobutyric acid、Aib		
研究者名	和田 俊一 WADA SHUN-ICHI	職 名	准教授
所 属	機能分子創製化学研究室	連絡先	wada@gly.oups.ac.jp
共同研究者	浦田 秀仁 林 淳祐		



概 要

アンチセンスオリゴヌクレオチド や siRNA 分子などの核酸医薬は、治療薬や分子生物学的手法として用いられてきていますが、極性高分子化合物であるため細胞膜透過性が悪く、機能発現の障壁となっています。そこで、標的認識機能・ヌクレアーゼ耐性能・膜透過能を兼ね備えた α -aminoisobutyric acid (Aib) 含有ヘリックスペプチドをデザインし、本ペプチドを用いた全身投与可能な核酸医薬のデリバリーツール開発を行っています。これまでに、Aib含有両親媒性ヘリックスペプチド MAP(Aib) をデザイン・合成し、MAP(Aib) が細胞膜を透過することを明らかにしました。さらに、MAP(Aib) が核酸医薬に用いられるオリゴヌクレオチド (ODN) の細胞膜透過性及び各種酵素安定性を上昇させることを明らかにしました。本手法が核酸医薬の発展に繋がることを目的としています。



応用例

核酸医薬に用いられるオリゴヌクレオチドをはじめとする極性医薬品の細胞内への導入

今後の発展性

ペプチド、特にAibを組み込んだペプチドを基盤として、がん細胞を認識可能な分子をペプチド中に組み込んだ化合物を設計し、核酸医薬を細胞内に選択的に導入し、臨床応用への発展を期待する。

研究設備

高速液体クロマトグラフ装置 (島津)、蛍光・紫外分光装置 (日本分光)、細胞培養装置一式、ルミノメーター (ベルトールド)、核磁気共鳴装置 (アジレント、共通機器)、質量分析装置 (日本電子、共通機器)、共焦点レーザー顕微鏡 (カールザイス、共通機器)

共同研究への期待

細胞や動物を用いた実験を主としている研究所や大学、メーカーを歓迎いたします。

関連特許・論文等

S. Wada, Y. Hashimoto, Y. Kawai, K. Miyata, H. Tsuda, O. Nakagawa, and H. Urata. "Effect of Ala Replacement with Aib in Amphipathic Cell-Penetrating Peptide on Oligonucleotide Delivery into Cells" Bioorg. Med. Chem., 2013, 21, 7669-7673.

研究シーズ名

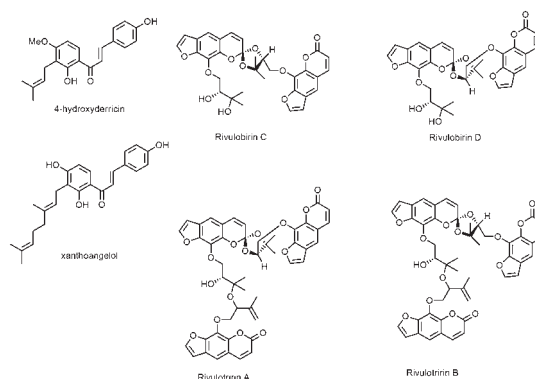
生物活性天然有機化合物

分野	薬学	リサーチ フィールド	天然物化学
キーワード	天然物化学、生薬学、サプリメント		
研究者名	谷口 雅彦 TANIGUCHI MASAHIKO	職 名	教授
所 属	生薬科学研究室	連絡先	taniguti@gly.oups.ac.jp
共同研究者	芝野 真喜雄 平田 佳之		



概 要

現在、広く使用されている医薬品の多くは、天然有機化合物をリード化合物として開発されたものである。当研究室では、新規医薬品の開発の元となる化合物の探索の目的とし、生薬および薬用植物中のフェノール性成分を中心とした含有成分について各種クロマトグラフィーを用いることにより単離し、その構造を核磁気共鳴装置（NMR）、質量分析計（MS）等の機器分析を行うことにより、絶対立体構造の決定を行っている。また、得られた化合物については、元の生薬の持つ薬効、用途に基づく生理活性を多方面から検討を行っている。また近年、サプリメントにおける有効成分の探索、構造決定を行うと共に、その成分の定量法の開発も行っている。



応用例

多数保有している天然有機化合物を用いたスクリーニング試験および構造活性相関試験
サプリメントの品質評価法の確立

今後の発展性

天然物化学を基礎として、抗腫瘍剤等の新薬の開発および新規サプリメントの開発が期待される。

研究設備

超高速液体クロマトグラフ装置（島津製作所）、高速液体クロマトグラフ装置（分析：日本分光、分取：日本分光、島津製作所）、フラッシュクロマトグラフ装置（イスコ社、山善）、核磁気共鳴装置（アジレント・テクノロジー、共通機器）、質量分析計（日本電子、共通機器）、円二色性分散計（日本分光、共通機器）、赤外分光光度計（日本分光、共通機器）等

共同研究への期待

1. 新規医薬品の開発の元になる化合物の探索
2. 生理活性試験に対して天然有機化合物の提供
3. サプリメントの品質評価

関連特許・論文等

Taniguchi, M., Inoue, A. Shibano, M. Wang, N.-H. Baba, K. "Five condensed furanocoumarins from the root of *Heracleum candicans* Wall." J. Nat. Med., 2011, 65, 268-274. Kimura, Y. Sumiyoshi M. Sakanaka, M. Taniguchi, M. Baba, K. "In vitro and In vivo Antiproliferative Effect of a Combination of Ultraviolet-A and Alkoxy Furocoumarins Isolated from Umbelliferae Medicinal Plants, in Melanoma Cells" Phytochemistry and Photobiology, 2013, 89, 1216-1225.

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

分子イメージング薬剤の開発

分野	薬学	リサーチ フィールド	分子イメージング、放射性医薬品、放射化学
キーワード	分子イメージング、放射性医薬品、核医学		
研究者名	大桃 善朗 OHMOMO YOSHIRO	職 名	准教授
所 属	生体機能診断学研究室	連絡先	ohmomo@gly.oups.ac.jp
共同研究者	平田 雅彦		



概 要

生体内で起こる様々な生命現象を、生きた状態のまま外部から分子・細胞レベルで捉えて、画像として観察できるようにする分子イメージングは、病気を早期に正確に発見することができる新しい診断法として注目されています。

このような分子イメージングによる病気の診断に用いられる新しいタイプの医薬品の開発を目指して、腫瘍発現分子を標的とする分子イメージング薬剤や、中枢神経疾患の診断のための分子イメージング薬剤など、種々の分子イメージング薬剤の開発研究を行っています。

応用例

腫瘍の特性に応じた分子レベルの画像化、各種レセプターの画像化、生体内での特定分子の挙動の可視化など。

今後の発展性

分子イメージングに基づいた的確な診断、治療方針に対するデータ提供、治療効果の確認など、患者一人一人に対応できる個別化医療への貢献が期待される。

研究設備

大阪薬科大学の共同研究施設としてRI研究施設があります。

共同研究への期待

当大学での研究は、実験動物を用いた基礎研究までに限られています。臨床応用に向けた共同研究に期待しています。

関連特許・論文等

4-フェノキシキナゾリン誘導体放射性化合物（特許第4945133号）

研究シーズ名

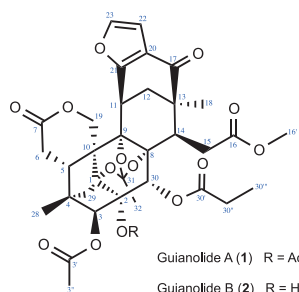
天然資源の医薬への応用

分野	薬学	リサーチ フィールド	有機化学
キーワード	天然物化学		
研究者名	田中 麗子 TANAKA REIKO		職 名 教授
所 属	医薬品化学研究室	連絡先	tanakar@gly.oups.ac.jp
共同研究者	山田 剛司 菊地 崇		



概 要

天然資源の医薬への応用を目指した研究を行っています。松科植物に含有されるテルペノイド、野菜、果物に含まれる化合物について探索しています。具体的には(1) ブラジル産高木アンデローバの新規リモノイド、(2) エリンギ、ズッキーニ、カボチャ、スイカ、ミカンの新規テルペノイド類やフェノリック化合物、(3) タンポポの lupane 型トリテルペノイド、(4) 松科エゾマツの Serratane 型トリテルペンと各種フェノリック化合物との hybrids、等。これらの化合物を単離し絶対構造の決定と生合成経路、バイオアッセイを検索しています。リモノイド類については抗マラリア活性、脂肪代謝促進作用、NO 産生抑制活性、等、野菜から単離した化合物については細胞増殖抑制試験、チロシナーゼ阻害活性、等を検討しています。また、タンポポ根に含まれる新規骨格を持つ Officinatrione は強い細胞増殖抑制作用を示しました。ミカンの抽出物については発癌プロモーション抑制作用、タウタンパク凝集抑制試験も視野に入れています。一方、アンデローバ種子から単離した新規炭素骨格を有する Guianolides A および B は C-11 位と C-21 位が結合することにより側鎖の furan 環も骨格に巻き込んだ前例のないリモノイドと判明しました。



応用例

天然物化学、医薬品化学、有機化学、機器分析学

今後の発展性

天然物化学を基盤として、がん予防薬、美白剤、脂肪代謝促進薬やアルツハイマー治療薬の開発が期待される。また、医薬同源の視点から食品素材に新たな生体機能を見出し機能性成分を明白にする。それらの構造活性相関を行い新たなシーズ化合物を提案する。

研究設備

核磁気共鳴装置 (アジエント)、質量分析装置 (日立製作所)、赤外分光装置 (日本分光)、高速液体クロマトグラフ装置 (ウオータース)、旋光計装置 (日本分光)、紫外分光装置 (島津製作所)

共同研究への期待

企業・大学・研究所との共同研究を歓迎します。

関連特許・論文等

R. Tanaka, et al., *Org. Lett.* **2013**, 15, 3018-3021 ; *Tetrahedron* **2013**, 69, 1583-1589 ; *Molecules* **2013**, 18, 7448-7459 ; *Fitoterapia*, **2013**, 90, 20-29

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

海洋生物から分離した菌類の産生する抗腫瘍性物質のシーズの探索

分野	天然物化学	リサーチ フィールド	有機化学
キーワード	海洋天然物、海洋生物、真菌、細胞毒性物質、培養がん細胞		
研究者名	山田 剛司 YAMADA TAKESHI	職 名	准教授
所 属	医薬品化学研究室	連絡先	yamada@gly.oups.ac.jp
共同研究者			

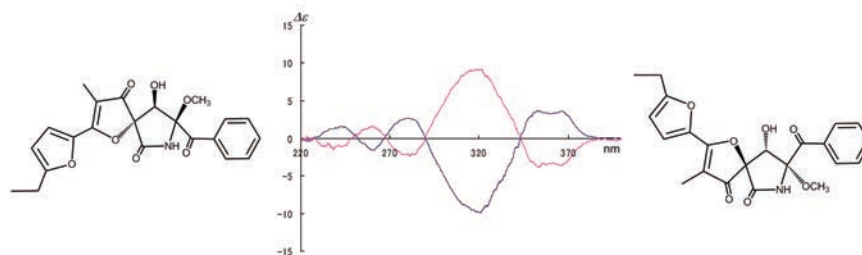
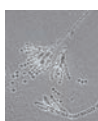
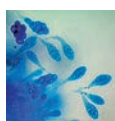


概 要

天然には人知を超えた特異な化学構造をもつ化合物が存在し、それらには思いがけない新しい生理活性が期待できる。テトロドトキシン等これまで発見されてきた海洋生物由来の生理活性物質の一部が体内の細菌により生産されることが報告された。この事実は他の海洋菌類も海洋動植物から得られるような生理活性物質を代謝する可能性を示唆している。

このような背景から、がんの化学療法剤のシーズを探索する目的で、種々の海洋生物より分離した菌類の代謝物について分離・精製を行い、培養がん細胞に対する増殖阻害活性を有する化合物を単離する。

それらについてNMRスペクトル等を用いて構造解析を明かとし、その上で、分子標的スクリーニングから作用機序を解明し、有用な機能性リード化合物の開発を目指す。



応用例

海洋に棲息する菌類の産生する代謝物より抗腫瘍性及び細胞毒性を有する化合物の探索及びそれらをシーズとした機能性リード化合物の開発。

今後の発展性

現在までに単離・構造決定を行った化合物の中には制がん剤として有望な化合物も見出している。また、化学合成の分野においてもこれらの一部が全合成に向け盛んに研究されており、本研究が機能性分子の開発に重要な役割を担うことが期待される。

研究設備

クリンベンチ（サンヨー、日本医科器械製作所）、高速液体クロマトグラフ装置（Jasco、Waters）、旋光計装置（Jasco）、赤外分光装置（Jasco）、円二色性分光装置（Jasco）、核磁気共鳴装置（Agilent）、質量分析装置（日立製作所）

共同研究への期待

がんだけでなく、現代社会で深刻化している生活習慣病治療薬においてもユニークな構造をもつ天然化合物に期待されるところが多い。しかし、当研究室では、培養がん細胞に対する細胞毒性試験でしか評価できないため、様々な生理活性試験にサンプルを提供したいと考えている。

関連特許・論文等

Nakanishi, K. Doi, M. Usami, Y. Amagata, T. Minoura, K. Tanaka, R. Numata, A. Yamada, T. Anthcolorins A-F, novel cytotoxic metabolites from a sea urchin-derived *Aspergillus versicolor*. Tetrahedron, 2013, 69, 4617-4623.

研究シーズ名

植物からの生物活性成分探索研究

分野	創薬化学	リサーチ フィールド	天然物化学
キーワード	創薬化学、天然物化学		
研究者名	菊地 崇 KIKUCHI TAKASHI	職 名	助手
所 属	医薬品化学研究室	連絡先	t.kikuchi@gly.oups.ac.jp
共同研究者	田中 麗子 山田 剛司		



概 要

健康維持や老化防止機能を有する化合物を見出すことを目的として食用植物およびキノコ類に着目し、それらの成分探索および単離化合物の生物活性の評価に関する研究を行っており、以下のことを明らかにする。

1. 含有成分が明らかになっていない食用植物およびキノコ類について、成分探索研究を行う。
2. 単離した化合物について、種々のスペクトル解析により構造決定を行う。
3. 単離した化合物について、健康維持や老化防止の観点から生物活性の評価を行う。
4. 多量に得られた化合物を基質に、誘導体を調製する。
5. 単離した化合物や調製した誘導体の構造と活性の相関について検討し、活性発現に必要な構造を明らかにする。

応用例

抗腫瘍剤、抗炎症剤、美白剤

今後の発展性

身近な食用植物やキノコ類に含有される化合物およびそれらの生物活性を明らかにすることに取り組み、健康維持や老化防止に向けた基盤作りを行う。さらには、医薬品のリード化合物開発も視野に入れ、構造と活性の相関性について検討し、活性発現に必要な構造を見出していく。

研究設備

高速液体クロマトグラフ装置、紫外可視吸収スペクトル測定装置、クリーンベンチ、炭酸ガスインキュベーター、マイクロプレートリーダー、NMRスペクトル測定装置（共通機器）、質量分析装置（共通機器）、赤外吸収スペクトル測定装置（共通機器）、CDスペクトル測定装置（共通機器）、旋光計（共通機器）

共同研究への期待

1. 化合物の生物活性試験（*in vitro*, *in vivo*）
2. 化合物の活性発現機構解析

関連特許・論文等

T. Kikuchi, *et al.*, *Nat. Prod. Commun.*, **8**, 1367–1369 (2013).
T. Kikuchi, *et al.*, *Molecules*, **18**, 5568–5579 (2013).

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

放射線照射殺滅菌した医薬品・食品原料の電子スピン共鳴法 (ESR) を活用した照射履歴の検出

分野	薬学	リサーチ フィールド	放射化学、放射線化学、生薬学、衛生化学、分析化学
キーワード	生薬、香辛料、健康食品、放射線照射、殺滅菌、ラジカル、ESR、品質評価		
研究者名	山沖 留美 YAMAOKI RUMI	職 名	講師
所 属	薬学部	連絡先	yamaoki@gly.oups.ac.jp
共同研究者	木村 捷二郎		

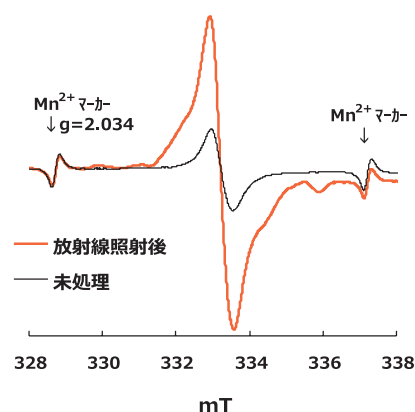


概 要

天然物由来の食品や医薬品原料の様々な異物による汚染は避けられません。衛生上の観点から、利用に際して、予め異物による汚染状況を把握し、できるだけそれらの汚染物を取り除く必要があります。汚染源のうち、微生物と放射性物質について、天然物原料における汚染状況の把握と除去法の開発、さらに除染後の品質保障に関する研究を進めています。

微生物汚染対策では、天然物原料の色調や成分変化の少ない放射線照射殺滅菌処理が世界的に利用され始めています。放射線の有効利用と同時に、照射品の品質評価や、健全な貿易と流通のための検知（照射品判別）も必要になります。本研究では、電子スピン共鳴分光法 (ESR) を活用して、放射線照射由来の微量安定ラジカル種を同定し、原料に含まれる成分との関連を追及しています。

黒胡椒のESRスペクトル



応用例

医薬品・食品原料に生じるラジカル種の種類・寿命を解析することにより、原料の劣化（酸化）や保存環境の履歴などを知ることができます。

今後の発展性

医薬品・食品原料の照射履歴を簡便かつ迅速に検知するESR法の開発とその定量性の向上。

研究設備

電子スピン共鳴装置（日本電子）、高速液体クロマトグラフ装置（島津）、ガスクロマトグラフィー質量分析装置（日立）、放射能計測装置（ORTEC、日立ALOKA、Perkinelmer）

共同研究への期待

大学・研究機関・製薬企業・食品企業・放射線照射企業・計測装置メーカーを歓迎します。

○医薬品・食品原料の放射線照射履歴の検出を目的とした安価なESR装置の開発。

○照射由来ラジカル種解析ソフトの開発。

関連特許・論文等

Yamaoki, R., Kimura, S., Aoki, K., Nishimoto, S., "Detection of electron beam irradiated crude drugs by electron spin resonance (ESR)", RADIOISOTOPES, 56, 163-172 (2007). Yamaoki, R., Kimura, S., Ohta, M., "Analysis of electron spin resonance spectra of irradiated gingers: Organic radical components derived from carbohydrates", Radiat. Phys. Chem, 79, 417-423 (2010). Yamaoki, R., Kimura, S., Ohta, M. "Electron spin resonance spectral analysis of irradiated royal jelly", Food Chemistry, 143, 479-483 (2014).

研究シーズ名

不安定分子のマススペクトル測定法の開発研究

分野	薬学・化学系	リサーチ フィールド	質量分析
キーワード	SIMS、FABMS、ホスホロアミダイト		
研究者名	藤嶽 美穂代 FUJITAKE MIHOYO	職名	講師
所属	中央機器研究施設 MS室	連絡先	fujitake@gly.oups.ac.jp
共同研究者	春沢 信哉 Zheng-yun Zhao		



概要

質量分析法（Mass Spectrometry：MS）は現在、有機化合物の分子量及び構造、組成に関する情報を得るために必要不可欠な分析手法として広範囲に利用されています。様々なイオン化法が開発され、難揮発性の有機化合物や生体高分子も分析対象となりましたが、すべての有機化合物をイオン化できるわけではありません。例えば、核酸合成基質であるホスホロアミダイト化合物（亜リン酸アミド：PAs）は、分解しやすいため、これまで確実なマススペクトル測定ができませんでした。MS室では、これらPAsのマススペクトルを得るために、種々のイオン化法を検討致しました。その結果、LSIMSにおけるマトリックスを「トリエタノールアミン（TEOA）+NaCl」とすることで、その精密質量を容易に測定できる強度のナトリウムイオン付加分子ピークが得られることを見いだしました。このTEOA-NaClマトリックスシステムは、核酸の基本ユニットであるN-ヌクレオシドPAs、様々な生体機能性PAs、塩基と糖の結合がC-C結合である、種々のC-ヌクレオシドPAsにも適用することができ、本法の一般性を支持いたしました。また、これらはいずれも測定誤差 1.0 ppm以内の高い精度で組成決定を行っております。また、本測定法をFABに適用しましたところ、FABMSにおいてもLSIMSと同様に精度良く組成決定ができることが判明しました。さらにNaClとPAのモル比が6：1の時、ナトリウムイオン付加分子ピークが最高強度を与えること、TEOAに添加する金属イオンはNa もしくはKが、最も適した金属イオンである事が明らかとなりました。

応用例

上述のマトリックスシステム（TEOA-NaCl）は、脱窒素のため通常のマススペクトル測定では分子量を確認できない、テトラゾール、トリアゾール含有PAのナトリウムイオン付加分子を検出することもできました。

今後の発展性

反応性に富む二重結合と三重結合が共役した、エンーイン化合物や開裂しやすいジスルフィド結合を持つ化合物に対しても、本手法は適用可能であることを確認しており、本法の適用範囲の拡大を図っていきたいと考えています。

研究設備

磁場型二重収束質量分析計（JMS-700（2）、JEOL Ltd.）

共同研究への期待

NMR、IR、X線構造解析、元素分析などが、構造を支持しているにも拘わらず、マススペクトルが得られないために構造決定に至らず、行き詰まっている研究の発展にお役に立つことができれば幸いです。

関連特許・論文等

- 1) Fujitake M., Harusawa S., Araki L., Yamaguchi M., Lilley D. M. J., Zhao Z., Kurihara T., *Tetrahedron*, **61**, 4689 (2005).
- 2) Harusawa S., Fujitake M., Kurihara T., Zhao Z., Lilley D. M. J., *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry* 10.11.1-10.11.16 (2006).
- 3) 総説：藤嶽美穂代, 春沢信哉, *薬学雑誌*, 133 (7), 823 (2013).

お問い合わせ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

細胞の増殖や分化を制御する細胞内シグナル伝達機構

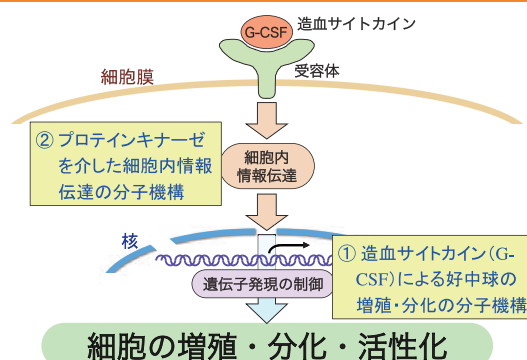
分野	分子生物学, 生化学	リサーチ フィールド	細胞内シグナル伝達
キーワード	細胞増殖, 細胞分化, プロテインキナーゼ, 翻訳制御, エピジェネティック制御		
研究者名	福永 理己郎 FUKUNAGA RIKIRO	職 名	教授
所 属	生化学研究室	連絡先	rikirof@gly.oups.ac.jp
共同研究者	井上 晴嗣 藤井 忍		



概 要

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) は、骨髄球前駆細胞の増殖・分化を促進して好中球を産生する造血サイトカインです。G-CSFによる好中球産生の分子機構を解明するために、G-CSF受容体の活性化に続いて起こる細胞内シグナル伝達と遺伝子発現制御について、生化学や分子生物学的手法を用いて研究しています。特に、転写因子であるC/EBP α がG-CSFによって活性化される分子機構を解析しています。(右図①)

一方、細胞増殖因子やサイトカインの刺激を受けた細胞の中では、タンパク質リン酸化酵素(プロテインキナーゼ)を始めとする細胞内情報伝達系によって細胞の増殖・分化・活性化が制御されています。これまで、MAPキナーゼの標的タンパク質となる新しいプロテインキナーゼ(Mnk1, Mnk2と命名)を発見しました。その遺伝子ノックアウトマウス(Mnk-KOマウス)を作成してMnkの活性制御機構や生理機能を解析しています。また、MAPキナーゼによってリン酸化されるプロテインホスファターゼを同定し、その分子機能・生理機能の解析も進めています。(上図②)



応用例

Mnk1-KOマウス, Mnk2-KOマウス, Mnk1/Mnk2ダブルKOマウス, p400/mDomino条件的KOマウスなどのマウス個体, およびそれらに由来する胚性繊維芽細胞などを用いて、発がんやがん進展における各遺伝子の関与について研究しています。また、ウイルス感染・増殖におけるMnkの役割についても研究しています。

今後の発展性

顆粒球コロニー刺激因子によって好中球に特異的な遺伝子群の発現が誘導される仕組みの解明。Mnkプロテインキナーゼによる真核生物翻訳開始因子4E (eIF4E) のリン酸化が、mRNAの翻訳や細胞の増殖を制御する分子メカニズムの解明。

研究設備

一般的な生化学・分子生物学研究機器を備えている。例えば、微量高速遠心器, 細胞培養設備一式, PCR装置, リアルタイムPCR装置, エレクトロポレーション遺伝子導入装置, 分光光度計, など

共同研究への期待

Mnk1/2ノックアウトマウスはeIF4Eのリン酸化制御欠損モデルマウスとして利用できます。各種の発がんモデルマウスとの交配による解析や、ウイルス増殖における翻訳制御に関する共同研究を期待します。また、p400/mDomino条件的KOマウスを用いたエピジェネティック制御機構の解明に向けた共同研究も可能です。

関連特許・論文等

Ueda, T., et al. Combined deficiency for Mnk1 and Mnk2 delays tumor development. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107, 13984-13990 (2010)

研究シーズ名

細胞死マーカーとしてのCyt c-LRG複合体の利用

分野	医学・血液診断	リサーチ フィールド	生化学
キーワード	チトクロムc、血液診断、細胞死マーカー		
研究者名	井上 晴嗣 INOUE SEIJI		職 名 准教授
所 属	生化学研究室	連絡先	inoue@gly.oups.ac.jp
共同研究者			



概 要

チトクロムc (Cyt c) はミトコンドリア内で電子伝達タンパク質として機能するとともに、ミトコンドリアからサイトゾルに放出されたCyt cはApaf1と結合してカスパーゼ9を活性化し、アポトーシスを引き起こすシグナルとして機能しています。脳炎、インフルエンザ脳症、新生児仮死、移植片対宿主病、血球貪食症候群、敗血症、劇症肝炎、術後、熱傷、横紋筋融解症などの臓器不全を伴う疾患では、細胞死により血中Cyt c濃度が上昇することが知られており、血中Cyt cは細胞死マーカーとして障害の程度や経過を把握するのに有効であると考えられています。しかし、ELISAによる血中Cyt cの測定は、血清タンパク質であるロイシンリッチ α_2 -グリコプロテイン (LRG) によって阻害されます。我々はLRGが自己のCyt cと非常に強く結合し (解離定数Kdは約2pM)、細胞死によって血中に放出されたCyt cがLRGと複合体を形成していることを見いだしました。また、Native電気泳動とWestern blotを組み合わせることによって、LRGとCyt c-LRG複合体を別々に定量できる技術を開発しています。

応用例

細胞死を伴う種々の疾患において、Cyt c-LRG複合体の定量による細胞死や細胞障害の程度の把握

今後の発展性

マウスでは、細胞死によって放出されたCyt cがLRGと複合体を形成していることを確認していますが、実際の細胞死を伴うヒトの疾患において細胞死マーカーとして応用可能かどうか検証していきたいと思います。

研究設備

本学の共同機器センターにはプロテインシーケンサー、DNAシーケンサー、Biacore、フローサイトメトリー、MALDI-TOF質量分析計、蛍光イメージアナライザー、二次元電気泳動装置、AKTAexplorer、共焦点蛍光顕微鏡などがあり、自由に利用できます。また、実験動物の飼育は、動物関連研究施設が利用できます。

共同研究への期待

医療機関・研究所、医療機器メーカーを歓迎します。関連する疾患の患者血清を入手可能な医療機関との共同研究を希望します。

関連特許・論文等

Shirai, R. Gotou, R. Hirano, F. Ikeda, K. Inoue, S. Autologous Extracellular Cytochrome c Is an Endogenous Ligand for Leucine-rich α_2 -Glycoprotein and β -Type Phospholipase A₂ Inhibitor. J. Biol. Chem. 2010, 285, 21607-21614.

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

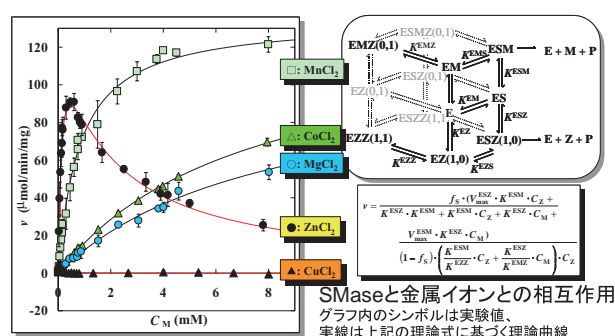
リン脂質加水分解酵素の触媒機構の解明

分野	医学・薬学	リサーチ フィールド	生化学
キーワード	生化学・酵素学・反応速度論		
研究者名	藤井 忍 FUJII SHINOBU		職 名 講師
所 属	生化学研究室	連絡先	fujii@gly.oups.ac.jp
共同研究者	福永 理己郎 井上 晴嗣		



概 要

リン脂質は生体膜を構成することから、細胞構造を維持する物質として認識されていたが、脂質メディエータと呼ばれる一群の脂質にレセプターが存在することから、その細胞内情報伝達機能が注目されている。これらの脂質メディエータは、リン脂質加水分解酵素による膜リン脂質からの切り出しによって産生される。我々は、発痛物質であるプロスタグランジンの前駆体であるアラキドン酸の産生に係わるホスホリパーゼA₂ (PLA₂) や、細胞のアポトーシスを誘導するセラミドの産生に係わるスフィンゴミエリナーゼ (SMase) を生物体から精製し、もしくは、バクテリアを用いた発現系を構築して精製し、酵素反応速度論に基づいて種々の実験を行った。その結果、PLA₂はHis48を触媒基とし、SMaseはHis296を触媒基とすることを明らかにした。また、それぞれの酵素は、種々の金属イオンによって酵素活性が調節されていることも明らかにした。今後は、これら2つの酵素の触媒機構を詳細に調べるとともに、他のリン脂質加水分解酵素についても同様な研究を進める予定である。



応用例

リン脂質加水分解酵素の触媒機構を明らかにし、その作用を阻害する物質を見つけることができれば、抗炎症薬などの医薬品の開発などにつながる。そこで、我々は、PLA₂やSMaseの阻害物質の探索を行っている。実際にはPLA₂やSMaseの基質と類似した構造を持つ物質が酵素の基質結合部位に結合し阻害することを明らかにした。

今後の発展性

これまで、PLA₂はヘビ毒とウシ脾臓由来の酵素を、SMaseは*B. cereus*菌由来の酵素を利用していた。現在は、哺乳類由来の酵素について、その触媒機構の解明を目指している。また、Lyso-PLD (オートタキシン) についても研究を行う予定である。

研究設備

分光光度計、HPLC、(共同機器として、蛍光光度計、AKTAシステム、ピアコア、示差走査型熱量計、等温滴定型熱量計など)

共同研究への期待

リン脂質加水分解酵素の阻害剤の開発

関連特許・論文等

J. Nat. Prod 2008 71, 1089-1091
Tetrahedron Letters 2006 47 2627-2630
Arch. Biochem. Biophys 2005 436 227-236
Biol. Pharm. Bull. 2004 27 1725-1729

研究シーズ名

鉄の生物無機化学

分野	薬学・環境科学	リサーチ フィールド	生物無機化学
キーワード	鉄、シデロホア、フェントン反応		
研究者名	三野 芳紀 MINO YOSHIKI		職 名 教授
所 属	薬品分析化学研究室	連絡先	mino@gly.oups.ac.jp
共同研究者	佐藤 卓史 東 剛志		



概 要

約40億年前、地球上で最初に生命が誕生した太古の海は、2価の鉄イオンが豊富にあった。我々の先祖の生命体はこのイオンを様々な生体内反応に利用して進化を遂げてきた。しかし、約30億年前、光合成するシアノバクテリアの大発生により、地球環境は還元状態から酸化状態に変化し、鉄は3価に酸化され、不溶性の水酸化物となった。そのため、微生物は鉄を利用できなくなり、その多くが絶滅した。しかし、このような環境下でも鉄を取り込むような手段を微生物は獲得した。すなわち、微生物は鉄欠乏状態で積極的に鉄を取り込むためにシデロホアと呼ばれる、強力な鉄キレーターを菌体外に放出し、鉄を捕えて効率よく取り込む技を獲得した。病原菌も宿主であるヒトから鉄を奪って増殖し、結果としてヒトを敗血症にさせる。我々は、病原菌の鉄取り込み機構を何らかの方法で阻害することで、菌の増殖を抑制できるのではと考え、このような作用機序で機能する新規な抗菌剤の開発を目指している。現在は人食いバクテリアの一種である *Vibrio vulnificus* を対象にして、そのシデロホアであるバルニバクチンと同等かそれ以上のキレート能を有する化合物を探索している。また、鉄はリグニン等の難分解物質を分解する酵素にも含まれており、そこではラジカルが活性に関与している。この酵素反応に着目して、ラジカルを用いた環境汚染物質の化学分解法を検討したところ、鉄-過酸化水素の混合試薬が汚染物質の分解に有効であることを見出した。最近話題になっている医薬品による環境汚染の問題を解決すべく、この試薬の応用を現在検討中である。また、この試薬は病院など医療機関の医薬品廃液の処理にも有効であることが分かってきており、医療機関や排水処理施設などでの応用が期待される。

応用例

病原微生物の鉄取り込み機構の理解、環境汚染物質の化学分解の分子機構の理解

今後の発展性

鉄の生物無機化学を基盤として、病原微生物の鉄獲得系を阻害する新規抗菌薬の開発、フェントン反応を利用した環境汚染物質の化学分解法の開発等への発展が期待される。

研究設備

高速液体クロマトグラフ装置（ウォータース）、紫外可視分光光度計（日本分光）、核磁気共鳴装置（共同機器）、質量分析装置（共同機器）

共同研究への期待

医療機関、研究所、大学、製薬メーカを歓迎します。 1. 難分解性医薬品等の分解法の開発、2. 新規抗菌剤の開発

関連特許・論文等

Azuma, T., Mino, Y., "Chemical Degradation of Polychlorinated Biphenyls by the UV-Fe²⁺/Fe³⁺-H₂O₂ System and its Application for Polychlorinated Biphenyl-polluted Electric Insulating Oil", J. Health Sci., 2011, 57, 442-447.

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

医薬品等の生理活性化学物質を対象とした流域水質管理

分野	薬学・衛生薬学	リサーチ フィールド	衛生薬学、環境衛生工学、水環境工学、分析化学、環境化学
キーワード	医薬品及び日用品由来化学物質（PPCPs）、流域調査、排水処理技術、環境動態予測モデル、環境水を用いた疫学サーベイランス		
研究者名	東 剛志 AZUMA TAKASHI	職 名	助手
所 属	薬品分析化学研究室	連絡先	t.azuma@gly.oups.ac.jp
共同研究者	三野 芳紀 中田 典秀 山下 尚之 田中 宏明 菅原 民枝 大日 康史		



概 要

新たな水環境汚染物質として社会的な関心を集めつつある、医薬品等の生理活性化学物質について環境リスク評価と対策についての研究を行っています。特に、

- ・水道水源として日本を代表する水系である琵琶湖・淀川水系を対象として、環境の質を評価する手法の開発
- ・下水道や放流水域を含めた河川流域での現地調査・環境動態の解明
- ・各種排水処理技術における除去効率と挙動の把握
- ・水系暴露評価モデルの開発と、シナリオシミュレーションによる各種環境リスク削減対策効果の試算

について重点的に研究を行うと共に、健全で持続可能な流域水質管理について検討しています。

また、医療機関などの医薬品を多く使用する施設の医療排水を対象に、河川環境への環境リスク評価及び新規排水処理技術の開発・性能評価や、環境水を用いた新規疫学サーベイランス手法の開発についても研究を進展させています。



応用例

- ・医薬品成分の環境影響リスクを評価する水系暴露評価モデルの開発
- ・数値モデルを用いたシナリオシミュレーションによる各種環境リスク削減対策の効果試算

今後の発展性

- ・医薬品成分など、河川環境中に残留する場合に生理活性作用による環境リスクが懸念される新規環境汚染問題について、流域全体からみた水質管理のあり方の提案
- ・医療機関から発生する排水について、河川環境への環境リスク影響評価とリスク削減に向けた新規水処理技術の開発・導入

研究設備

ポータブル多項目水質計（HORIBA）、多検体固相抽出装置（Waters）、窒素ガス発生装置（システム・インスツルメンツ）、超高速液体クロマトグラフータンデム質量分析装置（UPLC-MS/MS）（Waters）

共同研究への期待

大学をはじめとして、病院等の医療機関、産官の研究機関の研究者及び実務者との共同研究等を通じて、国、地方公共団体、民間との積極的な連携を図っています。化学物質による毒性影響・環境リスク影響評価や、新規水処理技術の開発とその性能評価・導入に関する共同研究を歓迎します。

関連特許・論文等

Azuma T. et al., Environ. Sci. Technol., 46 (23), 12873-12881 (2012)、東 剛志, 田中宏明, 安全工学, 51 (5), 282-289 (2012)、Azuma T. et al., Chemosphere, 93 (9), 1672-1677 (2013)、東 剛志ら, 環境技術, 43 (4), 226-232 (2014)、Azuma T. et al., Int. J. Environ. Anal. Chem., in press (2014)

研究シーズ名

創薬を目指した生体分子の構造機能解析

分野	薬学	リサーチ フィールド	物理化学
キーワード	構造生物学、分子間相互作用、分子設計		
研究者名	友尾 幸司 Tomoo Koji		職 名 准教授
所 属	薬品物理化学研究室	連絡先	tomoo@gly.oups.ac.jp
共同研究者	尹 康子 箕浦 克彦 谷口 泰造		

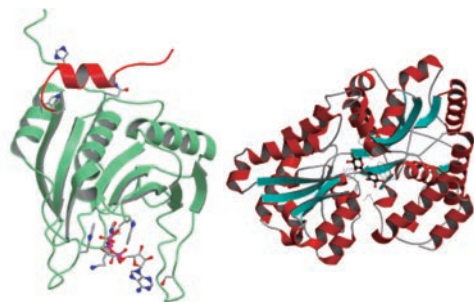


概 要

生体内において、重要な働きを有する生体分子は、時にその異常活性が極めて重篤な疾病を引き起こすことが知られている。本来、タンパク質合成や、神経細胞の伸長に重要に関与しているタンパク質に着目し、その構造機能解析と、ガンやアルツハイマー型認知症などの発症機構の解明に取り組んでいる。主な研究テーマとしては、

1. 新規抗ガン剤の開発を目指した翻訳開始反応機構の解明
2. アルツハイマー型認知症関連タンパク質の異常自己重合機構の解明と認知症治療薬の開発
3. 新規抗菌薬開発を目指した細菌の糖取り込み機構の解明

などがあげられる。対象となるタンパク質について、遺伝子組換え操作で大量発現系を構築し、分子間相互作用解析や、X線結晶構造解析法ならびにNMR溶液構造解析法を用いて、構造機能解析を行っている。



応用例

タンパク質の構造変化とコンフォメーション的病発症のメカニズム解析

今後の発展性

ガンやアルツハイマー型認知症などの重要疾病に関与するタンパク質の立体構造情報を基にした、治療効果を有する化合物の分子設計

研究設備

組換えタンパク質大量発現用装置（インキュベーター、大型振盪機、細胞破砕機、冷却遠心機等）、タンパク質精製機器（AKTApurify, prime等）、分光装置（UV、蛍光）、動的散乱測定装置、等温滴定型分子間相互作用測定装置、結晶化用恒温室、超高輝度生体高分子用X線回折測定装置

共同研究への期待

疾病に関係する構造未知な生体分子の立体構造機能解析や、分子間相互作用解析を行い、新規薬物の分子設計を目指す

関連特許・論文等

Sogawa K, Okuda R, In Y, Ishida T, Taniguchi T, Minoura K, Tomoo K." C-H ... π interplay between Ile308 and Tyr310 residues in the third repeat of microtubule binding domain is indispensable for self-assembly of three- and four-repeat tau.." J Biochem. 2012,152, 221-229

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

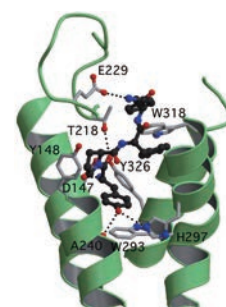
生理活性物質および修飾ペプチドの構造機能解析

分野	構造生物学	リサーチ フィールド	物理化学
キーワード	C-末端アミド、X線結晶構造解析、コンフォメーション解析、NMR、分子認識		
研究者名	尹 康子 IN YASUKO		職 名 准教授
所 属	薬品物理化学研究室	連絡先	yoona@gly.oups.ac.jp
共同研究者	友尾 幸司 箕浦 克彦		



概 要

哺乳類や昆虫由来の生理活性ペプチドの多くはC-末端がアミド化されることによってその生理機能を発現し、脱アミド化されてフリー体になると著しい活性の低下を引き起こすことが報告されている。更にC-末端アミド化は、生理活性ペプチドの分子コンフォメーションや受容体との相互作用にも広く影響を及ぼすことが考えられる。これらのことより、活性発現の際のC-末端アミド化の重要性が示唆される。C-末端アミド化の重要性、及び構造化学的・生理機能的意義について解明し、C-末端アミド化が及ぼす構造化学的影響に関して有益な知見を得るために、X-線結晶構造解析、NMR溶液構造解析に取り組んでいる。又生理活性物質や異常アミノ酸含有の修飾ペプチドのコンフォメーション解析に取り組んでいる。



応用例

種々の生理活性ペプチドとレセプター（受容体）との複合体のX-線結晶構造解析を行うことにより、詳細にレセプターとの結合様式や分子認識及び構造活性相関を解明する。

今後の発展性

生理活性ペプチドとそれらが作用する受容体との複合体の解析結果から得られる分子の活性コンフォメーションや受容体との結合様式の解明は、C-末端アミド化の重要性を考える、構造活性相関を考える、新規ペプチド医薬品をドラッグデザインする上で非常に有益な情報を提供してくれるものと期待できることから、ペプチド医薬品の開発が期待できる。

研究設備

Agilent NMR System 600-DD2型NMR装置（共同機器）、X線回折測定装置（R-AXISVII、Bruker SMART APEX CCD カメラ：（共同機器））、Discovery Studio Modeling、Insight II（生体高分子モデリング・ソフトウェア：研究室常備）

共同研究への期待

生理活性物質と受容体との複合体のX-線結晶構造解析から得られた知見をもとに、より高活性な化合物への分子設計を目指す

関連特許・論文等

Y. In, K. Minoura, K. Tomoo, Y. Sasaki, L. H. Lazarus, Y. Okada, T. Ishida, "Structural function of C-terminal amidation of endomorphin : Conformational comparison of μ -selective endomorphin-2 with its C-terminal free acid, studied by ^1H -NMR spectroscopy, molecular calculation, and X-ray crystallography" FEBS Journal, 2005, 272 (19) , 5079-5097

研究シーズ名

感染症およびバイオマスの有効利用に関する分子生物学的研究

分野	薬学・微生物学	リサーチ フィールド	微生物学
キーワード	病原微生物、鉄、環境微生物、バイオマス、キチナーゼ		
研究者名	辻坊 裕 TSUJIBO HIROSHI		職 名 教授
所 属	微生物学研究室	連絡先	tsujibo@gly.oups.ac.jp
共同研究者	今田 千秋 舟橋 達也 田邊 知孝 良原 栄策		



概 要

- 病原微生物による感染症の予防および治療に関する研究ならびに環境微生物の有効利用に関する研究を行っています。
- (1) 病原細菌の宿主生体中における増殖機構の解明—鉄は、すべての生物の増殖に必須の金属です。しかし、我々の生体内に存在する鉄のほとんどは、トランスフェリンやヘモグロビンなどのタンパク質に結合しています。そのため、細菌はプロテアーゼや鉄輸送キレーターであるシデロフォアなどを分泌することによって、宿主から鉄を奪い取る機構を有していますが、その詳細は明らかにされていません。そこで、当研究室では、鉄獲得機構を明らかにし、さらにその阻害分子を創薬することにより、新たな感染症の治療薬を開発することを目指して研究を行っています。
 - (2) 病原細菌の病原性発現メカニズム解明—我々は、様々な微生物に絶えず曝露されていますが、ほとんどの場合は何の症状も発症することはありません。なぜなら、我々はどのような異物が侵入しても、それを排除し恒常性を維持する機構、すなわち免疫機構が備えられているからです。当研究室では、病原細菌がどの様に宿主を攻撃するのか、あるいは宿主の免疫機構から逃れるかを、細菌側と宿主側の両面から解析しています。
 - (3) 海洋細菌のキチン分解機構の解明—キチンは、N-アセチルグルコサミン残基が β -(1, 4) 結合した、水に不溶性のホモポリマーであり、セルロースに次ぐ再利用可能なバイオマスとして注目されています。当研究室では、N-アセチルグルコサミンおよびオリゴ糖の効率的な生産を目指し、海洋細菌 *Pseudoalteromonas piscicida* O-7株をモデル細菌として用い、そのキチン分解機構を分子レベルで明らかにすることを目的に研究を行っています。

応用例

細菌感染症の発症機構および細菌による多糖類の分解機構の理解

今後の発展性

分子生物学および構造生物学を基盤として、細菌に対する次世代型感染症治療薬の開発、および再利用可能なバイオマスの有効利用等への発展が期待される。

研究設備

サーマルサイ클ラー、定量的リアルタイムPCR装置、クリーンベンチ、安全キャビネット、オートクレーブ、CO₂インキュベーター

共同研究への期待

研究成果の効率的な企業化を図ることを目的に、大学、研究所、製薬企業、食品メーカーおよびベンチャー企業等との共同研究を推進したい。

関連特許・論文等

Tsujibo H., et al., Microb. Pathog., 65, 73-81 (2013).
Tsujibo H., et al., Arch. Microbiol., 188, 619-628 (2007).

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名

病原細菌の増殖機構および海洋細菌のキチン分解機構に関する分子生物学的研究

分野	薬学・微生物学	リサーチ フィールド	微生物学
キーワード	病原微生物、鉄、環境微生物、バイオマス、キチナーゼ		
研究者名	宮本 勝城 MIYAMOTO KATSUSHIRO	職 名	准教授
所 属	微生物学研究室	連絡先	miyamoto@gly.oups.ac.jp
共同研究者	今田 千秋 舟橋 達也 田邊 知孝		



概 要

微生物はヒトに対して感染症を引き起こす一方、地球環境の浄化および生態系の維持に重要な役割を果たしています。病原微生物による感染症の予防および治療に関する研究ならびに環境微生物の有効利用に関する研究を行っています。

- (1) 病原細菌の宿主生体中における増殖機構の解明—鉄は、すべての生物の増殖に必須の金属です。しかし、我々の生体内に存在する鉄のほとんどは、トランスフェリンやラクトフェリン、ヘモグロビンなどのタンパク質に結合しています。細菌は、プロテアーゼや鉄輸送キレーターであるシデロフォアなどを分泌することによって、宿主から鉄を奪い取る、鉄の獲得機構を有していますが、その詳細は明らかにされていません。そこで、この鉄獲得機構を明らかにし、さらにこの機構を阻害することにより、新たな感染症の治療法を開発しようと研究を行っています。
- (2) 海洋細菌のキチン分解機構の解明—キチンは、N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) 残基が β - (1, 4) 結合した、水に不溶性のホモポリマーであり、セルロースに次ぐ再利用可能なバイオマスとして注目されています。その分解産物であるキチンオリゴ糖は、免疫力増強、ガン細胞増殖抑制、乳酸菌増殖による整腸作用および植物病防除などの多様な生理活性を示すこと、GlcNAcは、ヒyaluron酸、コンドロイチン硫酸などの構成成分であることから、変形関節症の予防・改善効果および保湿効果を有することが報告されています。そこで、キチンオリゴ糖およびGlcNAcの効率的な生産を目指して、海洋細菌*Pseudoalteromonas piscicida* O-7株をモデル細菌として用い、そのキチン分解機構を分子レベルで明らかにすることを目的に研究を行っています。

応用例

感染症の発症機構およびバイオマスの有効利用を分子レベルで研究する。

今後の発展性

新たな作用機作を有する次世代型感染症治療薬の開発、およびバイオマスの有効利用等への発展が期待される。

研究設備

サーマルサイ클ラー、定量的リアルタイムPCR装置、クリーンベンチ、安全キャビネット、オートクレーブ、CO₂インキュベーター

共同研究への期待

研究成果の効率的な発展を図ることを目的に、大学、研究所、企業等との共同研究を推進したい。

関連特許・論文等

Miyamoto K., et al., Microb. Pathog., 65, 73-81 (2013).
Miyamoto K., et al., Arch. Microbiol., 188, 619-628 (2007).

研究シーズ名

細菌感染モデルマウスを用いた病態解析と新規抗菌物質の評価

分野	免疫学・微生物学	リサーチ フィールド	免疫学
キーワード	免疫学、微生物学、感染症		
研究者名	土屋 孝弘 TSUCHIYA TAKAHIRO	職 名	講師
所 属	微生物学研究室	連絡先	tsuchiya@gly.oups.ac.jp
共同研究者	辻坊 裕 宮本 勝城 良原 栄策		



概 要

主にグラム陰性菌を用いて、細菌感染モデルマウスを作製し、その病態解析、細菌毒素の解析、抗菌物質の評価を行っています。正常マウスでの感染モデルマウスを作製するのが困難な日和見感染菌などは、各種免疫不全マウスや、モノクローナル抗体を用いて特定の細胞を欠如したマウスを用いることにより、感染モデルマウスの作製を可能にしています。感染モデルマウスの病態解析では、全身または感染局所での生菌数の測定や宿主免疫担当細胞の役割の解析や浸潤細胞の同定と定量を、免疫組織化学または免疫細胞化学的検討を用いて行っています。また、本モデルマウスを用い、多剤耐性菌に対する新規抗菌物質の開発も行っています。さらに、これらの結果をもとに、*in vivo*を再現した*in vitro*の実験系の確立を行っています。

応用例

感染モデルマウスの病態解析、宿主免疫担当細胞の役割の解析、細菌毒素の解析、新規抗菌物質の評価。

今後の発展性

これまで、正常マウスでの感染モデル作製が困難であった日和見感染菌などにおいても、感染モデル動物が作製でき、様々な解析を*in vivo*で行うことが期待されます。また、その結果をもとに、*in vivo*を再現した*in vitro*での実験系の確立も期待されます。

研究設備

高速液体クロマトグラフィーシステム、タンパク質精製用低圧クロマトグラフィーシステム、細胞培養装置一式、クリオスタット、共同機器（BSL2対応実験室、BSL2A対応動物実験室、セルソーター、共焦点レーザー顕微鏡）

共同研究への期待

こんなこと出来ないか?といったご要望でも、可能な限りお手伝いさせていただきます。

関連特許・論文等

Vibrio vulnificus damages macrophages during the early phase of Infection. Infect. Immun. 2007 75 : 4592-4596. NK1.1⁺ cells regulate neutrophil migration in mice with *Acinetobacter baumannii* pneumonia. Microbiol. Immunol. 2012 56 : 107-116.

お問合せ先

大阪薬科大学研究管理支援室

TEL: 072-690-1103 e-mail: kenkyus@gly.oups.ac.jp

研究シーズ名					
地域政策					
分 野	社会科学	リサーチ フィールド	政治学		
キーワード	地方自治、地域づくり				
研究者名	宗前 清貞 SOMAE KIYOSADA		職 名		教授
所 属	総合科学系人間文化学グループ	連絡先	somae@gly.oups.ac.jp		
共同研究者					

概 要

地方自治体における公共政策のあり方や、そのガバナンスのありようについて研究している。その派生としてより魅力的な地域づくりに関する助言が可能である。

応用例

政策評価制度や業務棚卸しなどに関する助言

今後の発展性

歳入に限度のある状況下でより住民視点に立った自治体行政の展開が可能となる。

共同研究への期待

科学研究費の基盤研究（A）ないし（B）レベルの共同研究に関して対応する準備があります。

研究シーズ名

英語専門語彙指導

分 野	外国語教育	リサーチ フィールド	専門英語教育・専門日本語教育		
キーワード	医療、薬学、専門語彙、e-learning				
研究者名	スミス 朋子 SMITH TOMOKO		職 名		准教授
所 属	言語文化学グループ	連絡先	smith@gly.oups.ac.jp		
共同研究者	野口 ジュディー 天ヶ瀬 葉子 大谷 晋也				

概 要

医療の分野のプロとして活躍するためには、英語の力を求められることは少なくありません。医療系の専門英語教育(ESP)において、専門語彙の指導は必須となっています。そして、その指導項目は、通常難解な専門用語に焦点が当たっているのが現状です。しかしながら、語彙指導においては、一般的にも用いられるが医療の文脈で意味が変化する用語と一般の人(患者等)が用いる平易な専門用語も含まれなければならないと考えています。現在、3種に分類した語彙教材を開発することを目標とし、薬学系の大学生に指導すべき専門用語を収集・精査しています。

また、日本語教育においても、専門語彙指導の研究を行っています。日本では、平成20年度より経済連携協定に基づくインドネシア・フィリピンからの看護師候補者受け入れ事業が始まりました。しかし、候補者自身や各方面の努力にもかかわらず、看護師国家試験の合格率は1割程度の水準で低迷しています。候補者たちは看護師としての十分な能力を備えているのに、国家試験の合格率が低いのは、日本語、特に漢字語彙が大きな壁になっていることは明かです。現在、看護師国家試験に出題される漢字語彙を調査しています。その分析結果に基づき、効率的な学習が可能になるようなオンライン教材を開発することを目的としています。

応用例

医療通訳等、その他の医療に関わる専門語彙指導

今後の発展性

広く利用してもらうようにオンライン教材の開発が期待される。

共同研究への期待

語学関係のオンライン教材を開発する企業との共同開発と研究。

関連特許・論文等

野口ジュディー、神前陽子、スミス山下朋子、天ヶ瀬葉子(2013)「はじめての薬学英語」、講談社
スミス山下朋子、埋橋淑子、大谷晋也(2014)「アメリカの医療通訳現場から学べること：総合病院でのビデオ通訳の試み」、『大阪薬科大学紀要』Vol. 8、67-73

研究シーズ名

「子供」の生成変化に関する生命倫理学・哲学的研究

分野	哲学・生命倫理学	リサーチ フィールド	医療人間学
キーワード	医療とコミュニケーション、周産期におけるケア、人間の権利と責任		
研究者名	阪本 恭子 SAKAMOTO KYOKO	職 名	准教授
所 属	環境医療学グループ	連絡先	sakamoto@gly.oups.ac.jp
共同研究者			



概 要

ドイツ哲学の人間・生命・価値論（ニーチェ、シェーラー）をベースに、現代の医療における生と死の諸問題について、共同体の中の個人の観点から研究している。

具体的には、(1) 臨床現場で、生と死の苦痛に直面している人間（患者）に向かって、医学・薬学・看護学的知識を、どのように発揮するべきかという医療とコミュニケーション、(2) 妊娠と出産に際する女性のケア、(3) 精子・卵子提供などの生殖補助医療に伴う権利と責任、がテーマである。(1) については教育活動の中で学生たちとともに探求している。(2) と (3) に関しては研究成果を授業に活用すべく、常に新たな素材を取りあげて、ドイツの現状と比較研究している。

ここ最近では、児童遺棄と嬰兒殺しの予防を目指して2014年5月に法制化されたドイツの内密出産制度を追跡して、内密出産が赤ちゃんポストに及ぼす影響、医療と連携した妊娠葛藤相談の運営方法や、子供の出自証明書の医療施設の管理方法について研究している。周産期の女性が抱える多種多様な葛藤を受けとめて、女性の自己決定権を認めながらも、出自を知るといふ子供の権利を損なわないような相談（コミュニケーション）の可能性を探っている。

このように現代日本とドイツ社会が抱える矛盾を、さまざまな個人の観点から捉えて、医療がもたらす諸問題の解決策と、人間、とりわけ社会的弱者になりがちな女性と子供の権利と責任を明らかにして、これからの医療と社会のより良い連携のあり方を見定めたい。

応用例

- ・生殖医療（着床前・出生前診断）における遺伝カウンセリング
- ・妊娠葛藤問題や遺棄児童の窓口（赤ちゃんポスト）に伴う電話相談

今後の発展性

- ・医療施設（産婦人科）の妊娠相談体制を拡充して、「望むことのできない妊娠・出産」の問題の所在を明らかにして、無知による中絶を減らす。
- ・特別養子縁組制度を見直して、不妊対策の選択肢として養子を提案、周知させる。
- ・内密出産や非配偶者間人工授精における匿名性を、親と子供、両方の立場で議論して、生殖に伴う権利と責任を明示する。

共同研究への期待

- ・医療機関・研究所における出生前診断に伴う相談、遺伝カウンセリングに関する研究。
- ・医・薬・看護系大学における倫理学、ヒューマニティ教育に関する研究。
- ・EU諸国の医療分野における人権に関する学際的研究。

関連特許・論文等

- ・「オーストリアにおける捨て子ボックスと匿名出産に関する法令」大阪大学医学系研究科・医の倫理『医療・生命と倫理・社会』第5号,38-44,2006.
- ・「ドイツと日本における『赤ちゃんポスト』の現状と課題」日本医学哲学・倫理学会『医学哲学・医学倫理』第26号,21-29,2008.
- ・"Baby-Post in Japan and Related Issues to be Solved", Japanese Association for Philosophical and Ethical Researches in Medicine "Journal of Philosophy and Ethics in Health Care and Medicine" No.4,55-68,2010.

研究シリーズ名

素粒子物理

分野	物理学	リサーチ フィールド	素粒子・宇宙
キーワード	超対称性、ニュートリノ、暗黒物質		
研究者名	吉岡 興一 YOSHIOKA KOICHI	職 名	准教授
所 属	自然学グループ	連絡先	yoshioka@gly.oups.ac.jp
共同研究者			



概 要

素粒子論とは、自然界の根源を探る学問です。物質を細かくみると何からできているか？その構成要素に働く力の法則は何か？という2つの大きな謎を理論的に探究しています。現代物理学の「素粒子の標準模型」によれば、自然界はクォーク・レプトン・ゲージ粒子・ヒッグスの4種類の素粒子から成っており、さまざま実験で検証が行われています。しかしながら標準模型は未完成の有効理論であり、クォーク・レプトンの世代構造、対称性の破れの検証、スケールの階層性問題、ダークマター、重力に関わる諸問題など、多くの謎が未解決のまま残されています。これらの謎に対し、超対称性、大統一理論、高次元理論、ニュートリノ、初期宇宙、加速器物理など、標準模型を超えるエネルギー領域に注目して研究をおこなってきました。これらのミクロな力学法則は、深遠な理論構造をもつだけでなく、将来の実験・観測において検証される点が興味深いと考えられます。多様な物理現象を礎とし、場の量子論における概念・手法を発展させ、自然界の基本法則の解明を目指して、幅広い視点から取り組んでいます。

応用例

統一理論による物質場の世代構造の理解、超対称性の破れと質量スペクトラム

今後の発展性

ニュートリノとダークマターの相互作用の解明、初期宇宙・加速器実験における新しい物理の発見

共同研究への期待

新しい物質構造や対称性の破れの応用

関連特許・論文等

Universally Leptophilic Dark Matter from Non-Abelian Discrete Symmetry, N. Haba, Y. Kajiyama, S. Matsumoto, H. Okada, and K. Yoshioka, Physics Letters B 695 (2011) 476.

大 阪 薬 科 大 学
研究管理支援室

〒569-1094 大阪府高槻市奈佐原4丁目20番1号

Tel : 072-690-1103 e-mail : kenkyus@gly.ups.ac.jp

発行日 2014年7月24日(第1版)

