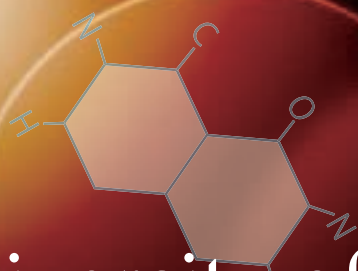
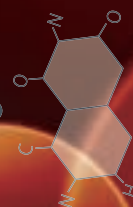
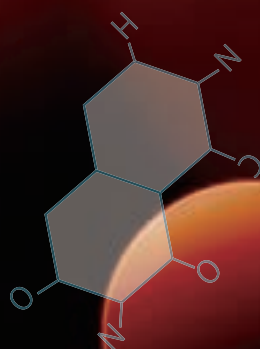
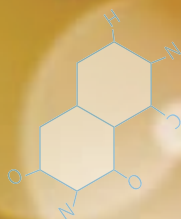
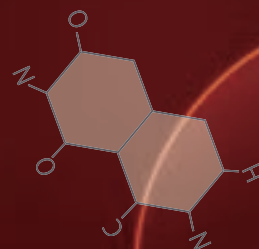
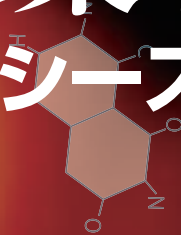
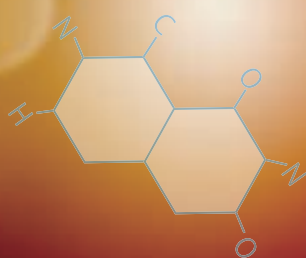
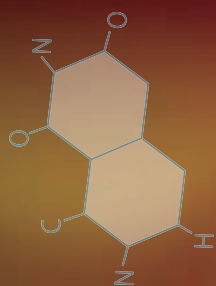


# 大阪薬科大学

## 研究シーズ集 2015



Osaka University of  
Pharmaceutical Sciences



---

---

## 大阪薬科大学の使命～知の創生～



学長  
政田 幹夫

大学教員の使命は、一つには教育者として社会に有用な人材を送り出し、社会に還元する人材育成への取り組み、また一つには研究者として研究活動を行い、その成果や技術を社会に提供し、産業イノベーションにつなげるのみならず、広く社会にシーズの発信を行うことです。また大阪薬科大学の使命としては、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をも視野に入れ、研究の活性化を図る取り組みを行っています。

本冊子は本学教員が従事している研究、開発中の技術の取り組み、最新の研究成果を「知の創生」としてまとめ、各教員の研究内容・成果を一人1ページにまとめ紹介しています。

本学発の独創的でユニークなシーズを、単なるシーズとして終わらせることなく有効に活用され、社会に還元されることを期待しています。教育研究の活性化を図るため、大学として産・学・官の協働活動を大きくレベルアップし、研究機関、企業等との研究交流を推進し、連携を一層強化し、社会に研究成果の還元・増進を図ります。

本学の発信したシーズにご関心をお持ちいただければ、臨床教育・研究支援課までお問い合わせいただきますようお願い申し上げます。本学に対しまして、今後ともより一層のご支援、ご協力をいただきますようよろしくお願い申し上げます。

---

---

# Contents

## 生命環境科学

生活習慣病の発症と予防に関する研究	藤本 陽子	1
環境化学物質の毒性発現機構と中毒予防に関する研究	佐久間 覚	2
植物由来成分による癌細胞の増殖制御に関する研究	孝田 哲也	3
<i>in vitro</i> アッセイシステムと臓器別低酸素ストレス応答	林 哲也	4
敗血症ショック及び薬剤性肝障害に対する早期バイオマーカ探索と治療薬開発	井尻 好雄	5
薬物性肝障害スクリーニングシステムの開発	加藤 隆児	6
細菌の乾燥耐性獲得を阻害する物質の探索	天野富美夫	7
脂質メディエーターに注目した抗肥満薬の開発	藤森 功	8
タンパク尿に伴う腎尿細管細胞障害の発症機構解明とその分子機構に基づく新規腎保護薬の開発	永井 純也	9
茶葉飲料 — 薬物間において形成される複合体の解析とその応用	岩永 一範	10
薬物体内動態と効果・副作用の関係をモデリング&シミュレーション：PK-PD速度論解析	宮崎 誠	11
水に溶けにくい有効成分を溶かします：次世代型特定保健用食品の開発	戸塚 裕一	12
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	門田 和紀	13
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	松村 靖夫	14
血管作動性物質の産生制御による循環器系疾患治療	大喜多 守	15
各種腎疾患における交感神経の役割に関する研究	田中 亮輔	16
新たな治療薬開発を目指した中枢神経作用薬の薬理・病態研究	大野 行弘	17
新たな神経疾患治療薬の開発研究	清水 佐紀	18
脳と精神と行動に関する臨床研究と神経科学的研究	松村 人志	19
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	幸田 祐佳	20
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	田中 早織	21
高齢者・アルコール依存症患者における消化器病変の臨床疫学研究	島本 史夫	22
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	高野 美菜	23
新規乳がん治療薬の開発	高岡 昌徳	24
プロテアーゼによる細胞機能調節	坂口 実	25
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	田中 智	26
病態関連物質の新規分析法の開発	山口 敬子	27
マイクロ波の特殊効果を活かした新規癌治療法の開発	浅野麻実子	28

## 創薬化学

ヘテロ重原子を活用した新規合成反応の開発と抗腫瘍分子への応用	春沢 信哉	29
天然有機化合物合成	宇佐美吉英	30
含窒素複素環化合物の効率合成とその生理活性	米山 弘樹	31

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	浦田 秀仁	32
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	和田 俊一	33
ペプチドの機能と構造に関する研究	土井 光暢	34
生理活性ペプチドのコンフォメーション制御に関する研究	浅野 晶子	35
生物活性天然有機化合物に関する研究	谷口 雅彦	36
甘草を中心とした生薬国内生産のための基礎研究	芝野真喜雄	37
生薬・天然物由来機能性成分の探索	平田 佳之	38
分子イメージング薬剤の開発	大桃 善朗	39
抗癌薬の薬効予測を可能とするイメージング薬剤の開発	平田 雅彦	40
天然資源の医薬への応用	田中 麗子	41
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	山田 剛司	42
植物からの生物活性成分探索研究	菊地 崇	43
放射線照射殺滅菌した医薬品・食品原料の品質評価に関する研究	山沖 留美	44
生体機能性でありながら不安定な分子のマスペクトル測定法の開発研究	藤嶽美穂代	45

## 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	福永理己郎	46
細胞死マーカーとしてのCytc-LRG複合体の利用	井上 晴嗣	47
リン脂質加水分解酵素の触媒機構の解明	藤井 忍	48
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	東 剛志	49
創薬を目指した生体分子の構造機能解析	友尾 幸司	50
生理活性物質および修飾ペプチドの構造機能解析	尹 康子	51
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	辻坊 裕	52
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	宮本 勝城	53
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	土屋 孝弘	54

## 総合科学

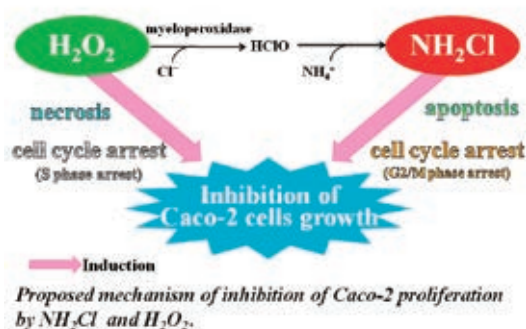
地域政策	宗前 清貞	55
専門語彙指導	スミス朋子	56
「子ども」の生と死に関する哲学・生命倫理学的研究	阪本 恭子	57
水球競技の競技力向上、普及。水中運動の研究開発。	当麻 成人	58
数に関連する研究	永田 誠	59
素粒子物理	吉岡 興一	60

# 生活習慣病の発症と予防に関する研究

キーワード	栄養科学、分子生化学、分子生理学			
研究者名	藤本 陽子 FUJIMOTO YOYUKO	職名	教授	
所属	環境分子生理学研究室	連絡先	fujimoto@gly.oups.ac.jp	

## 特徴・独自性

食生活、住環境、嗜好性などが一因となり引き起こされる疾病をいわゆる生活習慣病と呼びます。そのなかには悪性新生物（がん）、心疾患、脳血管疾患やそのirritantとなる肥満、高血圧、糖尿病などが含まれます。酸素は生命の維持に必須要素である一方で、それによって引き起こされる酸化ストレスは生活習慣病を含む多種多様な疾病や老化にも関わっています。また、生活環境や地球環境に存在あるいは拡散したさまざまな環境化学物質は現代人と共存し、有形、無形の影響を人体に与えていると予想されています。今までに活性酸素種に分類される過酸化水素がnecrosisと細胞周期阻害を、活性塩素種に分類されるモノクロロアミンがapoptosisと細胞周期阻害を通して、大腸癌細胞Caco-2の増殖を濃度依存的に抑制することを報告しています（図）。本研究では、酸化ストレスおよび環境化学物質が生活習慣病に及ぼす影響を明らかにするため、in-vitroの実験系で多角的に研究を展開しています。



## 産学連携の可能性

多くの疾病や老化に関与するといわれている酸化ストレス、環境中に存在あるいは拡散され人類が曝露される可能性がある各種環境化学物質の生活習慣病との関連性を明確にするため、基盤的な部分から知見を積み上げ、多くの発見を通して共通の理解を進める。一連の研究を通して健康寿命の延伸を実現する多くの予防薬の創製に貢献すると期待される。環境化学物質の分離、合成による研究試料作製に関する共同研究の可能性が考えられる。

## 関連特許・論文等

Sakuma, S. Abe, M. Kohda, T. Fujimoto, Y. "Hydrogen peroxide generated by xanthine/xanthine oxidase system represses the proliferation of colorectal cancer cell line Caco-2" J. Clin. Biochem. Nutr., 2015, 56, 15-19.

## 共同研究者

佐久間 覚 准教授（環境分子生理学研究室）  
孝田 哲也 助手（環境分子生理学研究室）

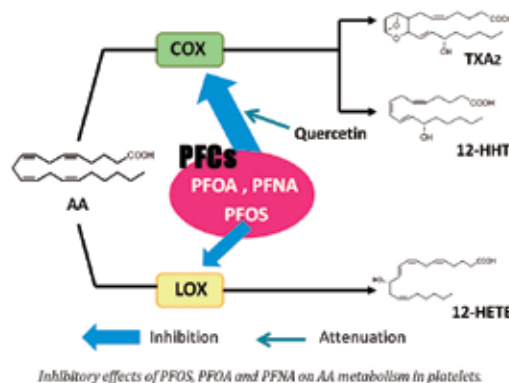


# 環境化学物質の毒性発現機構と中毒予防に関する研究

キーワード	栄養科学、分子生化学、分子生理学			
研究者名	佐久間 覚 SAKUMA SATORU	職名	准教授	
所属	環境分子生理学研究室	連絡先	sakuma@gly.oups.ac.jp	

## 特徴・独自性

生活環境を向上させるために人類は多くの化学物質を新規に合成し、大量使用や不適正使用などの結果、一部の化学物質は環境中に拡散し、現在人類を含めたすべての生命の脅威になってきています。本研究は生活環境や地球環境に拡散された化学物質の生体への影響を、酸化ストレスの視点から検討しています。今までに難燃剤として多く使用され、環境中に拡散している有機フッ素剤 (PFCs; PFOA, PFNA, PFOS) がラット血小板のシクロオキシゲナーゼ (COX) 代謝を変化させ、血液循環系に影響を及ぼす可能性について報告しています (図)。環境化学物質の生体影響の分子メカニズムを解明することで、予防薬学に貢献する一助になると期待しています。



## 産学連携の可能性

多くの疾病や老化に関与するといわれている酸化ストレスと環境中に存在あるいは拡散され人類が曝露される可能性がある各種環境化学物質の毒性を結びつけ、多くの予防薬の創製に貢献すると期待される。環境化学物質の分離、合成による研究試料作製に関する共同研究の可能性が考えられる。

## 関連特許・論文等

Sakuma, S. Fujii, Y. Abe, M. Arakawa, Y. Fujimoto, Y. "Perfluorinated carboxylic acids inhibit cyclooxygenase pathway more potently than 12-lipoxygenase pathway in rat platelets" Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 2010, 83, 225-228.

## 共同研究者

藤本 陽子 教授 (環境分子生理学研究室)  
孝田 哲也 助手 (環境分子生理学研究室)

# 植物由来成分による癌細胞の増殖制御に関する研究

キーワード	癌細胞、細胞死、細胞周期阻害、抗酸化物質			
研究者名	孝田 哲也 KOHDA TETSUYA	職名	助手	
所属	環境分子生理学研究室	連絡先	t.kohda@gly.oups.ac.jp	

## 特徴・独自性

がんは他の生活習慣病と同様に食習慣の寄与が大きく、近年の疫学研究の結果より、がん予防のために果物や野菜の摂取が推奨されています。果物、野菜など多くの植物は、生体にとって必須の栄養素以外に抗酸化作用を有する化合物を産生しています。これらの中に存在するがん抑制因子を探索するため、培養癌細胞の増殖に対する植物由来成分の影響を調べ、その作用機序の解析を進めています。

癌細胞の増殖を抑制する機構としては、細胞死（アポトーシス）誘導や細胞周期阻害があります。細胞周期の阻害は、細胞種や刺激の種類により様々な作用点や誘導機構が報告されているため、アポトーシスに比べて不明な点が多く残されています。私たちはこれまでに、植物由来成分のcurcuminやquercetin、piceatannol、hesperidinなどが、癌細胞の増殖を抑制することを明らかにしています。さらに、curcuminとquercetinは細胞周期に与える影響が異なることも見出しています。これら植物由来成分による細胞周期の詳細な制御機構を明らかにすることで、がん化学療法薬創製への貢献だけでなく、予防も視野に入れたがんの根治につなげたいと考えています。

## 産学連携の可能性

現在、私たちは癌細胞に対する増殖抑制作用を示した植物由来成分が、細胞周期を制御するタンパク質の発現に与える影響について検討しています。また、細胞内活性酸素産生に対する影響についても評価しています。植物由来成分の癌細胞に対する生理活性を解明することで、がんの病態理解や治療戦略の発展が期待されます。現在は基礎研究の段階ですが、進捗に応じて応用・実用化に向けた共同研究について考えていきたい。

## 関連特許・論文等

Kohda, T., Sakuma, S., Abe, M., Fujimoto, Y., "Monochloramine suppresses the proliferation of colorectal cancer cell line Caco-2 by both apoptosis and G2/M cell cycle arrest" *Cell Biochem. Funct.*, 2014, **32** : 188-193.


Sakuma, S., Maruyama, C., Kohda, T., Fujimoto, Y., "Curcumin inhibits the proliferation of a human colorectal cancer cell line Caco-2 partially by both apoptosis and G2/M cell cycle arrest" *Int. J. Pharmacol. Res.*, 2014, **4** : 84-90.

## 共同研究者

藤本 陽子 教授（環境分子生理学研究室）  
佐久間 覚 准教授（環境分子生理学研究室）



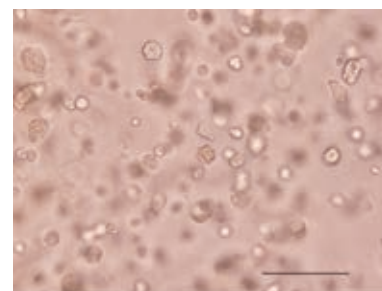
## in vitroアッセイシステムと臓器別低酸素ストレス応答

キーワード	薬物代謝、活性代謝物、間歇的低酸素負荷、酸化ストレス、心血管リモデリング、水素ガス治療			
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	

### 特徴・独自性

#### 1. 3次元培養を用いたin vitroアッセイシステムの開発

培養細胞を用いた検討は古くから行われているが、その培養法は主に2次元培養であった。我々は、matri gelを用いた3次元培養を行うことで、より生体に近い条件下で検討している。また、生体で問題となる細胞間相互作用を検討するため、3次元共培養法を確立し、臨床現場が必要としている新たなin vitroアッセイシステムの開発を行っている。さらに、低酸素培養装置や顕微鏡用細胞培養装置を用いることで、様々な病態環境を作り出し、リアルタイムな細胞観察を行うことで、より詳細な病態機序の解明、細胞内シグナルの検討などを行うことが出来る。



3次元培養法

#### 2. 低酸素負荷による細胞応答性

間歇的低酸素負荷にともなう酸化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、多様な低酸素負荷を加えながら血行動態をモニターし、心臓・腎臓や血管などについて微細構造学的ならびに分子薬理的に検討している。さらに、水素ガス吸入などの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ている。



低酸素実験装置



蛍光顕微鏡

### 産学連携の可能性

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. 活性代謝物の評価と新たなバイオマーカーの開発
2. 原因不明疾患の病態解明と治療薬の開発
3. 水素ガスを利用したラジカルスカベンジ療法の実践

### 関連特許・論文等

1. Am J Physiol Heart Circ Physiol 307 : H1626, 2014
2. Hypertens Res 36 : 934, 2013
3. Am J Physiol Heart Circ Physiol 301 : H1062, 2011
4. Curr Vasc Pharmacol 8 : 189, 2010

### 共同研究者

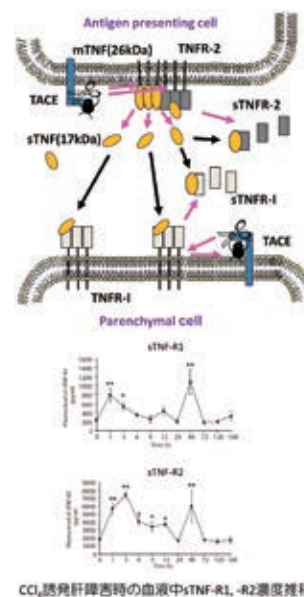
井尻 好雄 准教授 (循環病態治療学研究室)  
加藤 隆児 講師 (循環病態治療学研究室)

# 敗血症ショック及び薬剤性肝障害に対する早期バイオマーカ探索と治療薬開発

キーワード	血漿中circulating sTNF、sTNF-R1、2、及びCapsaicin			
研究者名	井尻 好雄 IJIRI YOSHIO	職名	准教授	
所属	循環病態治療学研究室	連絡先	ijiri@gly.oups.ac.jp	

## 特徴・独自性

我々は、Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 関連致命的疾患 (敗血症ショックや薬剤性肝障害) に焦点をあて、それらの疾病に対する早期バイオマーカの探索及びそれらの治療薬の創製を行っている。現在は、敗血症様の病態を示すと言われているLPS投与マウス、薬物性肝障害モデルである carbon tetrachloride、acetaminophen、flutamide、halothane、sevoflurane 投与薬物性肝障害 (DILI) ラットモデルを構築し、可溶化 (soluble; s) TNF、sTNF 受容体 (Receptor; -R) 1, 2血漿中濃度測定、肝臓組織内caspase-3,8,9活性、NF- $\kappa$ B binding assay、組織学的評価を経時的に行い、TNF- $\alpha$  関連の病態形成機構 (pathological mechanism) を解析し、それら疾患の早期バイオマーカとして sTNF、sTNF-Receptor (R) 1, 2の探索、およびその治療薬 (Capsaicin) の開発を目指している。致命的難治性疾患の早期バイオマーカの探索、治療薬の開発は、厚生労働省が作成している「重篤副作用疾患別対応マニュアル」を基盤にして重篤副作用の予測・予防・重篤化の回避をすることにより医療に貢献することが出来る。



## 産学連携の可能性

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. 致死性敗血症ショックに対するCapsaicinの効果
2. 活性代謝物の評価と新たな早期バイオマーカ(sTNF、sTNF-R1, 2)の開発とその治療薬 (Capsaicin)の開発
3. 前臨床試験における安全性試験時のDILIの予測システムを構築
4. 周術期・産褥期の潜在性炎症の早期発見と臨床試験
5. 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)に対するバイオマーカの検討を臨床研究する。

## 関連特許・論文等

1. Life Sci 85, 737-741,2009.
2. Toxicology Reports 1, 1062-1067, 2014.
3. Toxicology 316, 55-60, 2014.

## 共同研究者

林 哲也 教授 (循環病態治療学研究室)  
 加藤 隆児 講師 (循環病態治療学研究室)  
 田中 一彦 名誉教授 (仁真会白鷺病院)

# 薬物性肝障害スクリーニングシステムの開発

キーワード	薬物性肝障害、薬物代謝、薬物抱合、活性代謝物、アレルギー型、中毒型			
研究者名	加藤 隆児 KATO RYUJI	職名	講師	
所属	循環病態治療学研究室	連絡先	rkato@gly.oups.ac.jp	

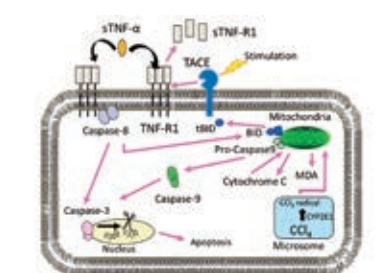
## 特徴・独自性

薬剤性肝障害（DILI）はその発症頻度が多く、臨床試験の中止や承認後の市場撤退の主な原因となっています。FDAから出されているguidance for industry drug induced liver injuryでは、前臨床試験の段階でDILIを予測する方法はなく、その方法が求められています。私達は、in vivoおよびin vitroにおいて、DILIを起こす可能性があるか否かの判定を前臨床試験の安全性試験の中で行うことが出来る評価系の確立を行っています。

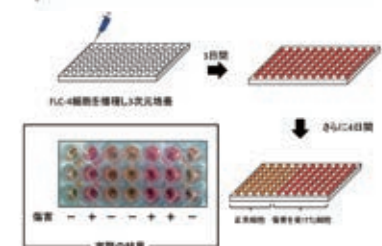
In vivoでの検討は、主にラットを用いて、目的物質を投与し、肝臓の光学顕微鏡の探索、caspase-3, -8, -9の活性測定を中心に行い、ミトコンドリアへの障害およびdeath receptorを介した反応が起こるか否かを評価しています。

In vitroでの検討は、ヒト肝がん細胞であるFLC-4を用いて3次元単独培養、および、ヒト単球由来THP-1細胞を分化誘導してマクロファージ化させたものとの共培養を行い、in vivoでの検討と同様に、caspase-3, -8, -9の活性測定を中心に行い、ミトコンドリアへの障害およびdeath receptorを介した反応が起こるか否かを評価し、DILIを起こす可能性の有無を判定できるか検討しています。

また、アセトアミノフェンとそのグルクロン酸抱合体濃度比率によるアセトアミノフェン誘発肝障害の早期発見のためのマーカーの開発も行っています。



Caspase活性の測定による薬物性肝障害発症機序の検討



FLC-4細胞を用いた中毒性肝障害スクリーニング法

## 産学連携の可能性

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。薬物が代謝される過程で生じる活性代謝物が原因となるDILI発症機序の解明、複数代謝経路を持つ薬剤の主代謝経路の解明が期待されます。連携が期待される点は以下の通りです。

1. 前臨床試験におけるDILI発症リスクの評価
2. 新規開発薬物の安全性の評価
3. DILI治療薬の開発

## 関連特許・論文等

1. Biol Pharm Bull 2014; 37: 1782-1787.
2. Toxicology 2014; 316: 55-60.
3. Xenobiotica 2012; 42: 798-807.

## 共同研究者

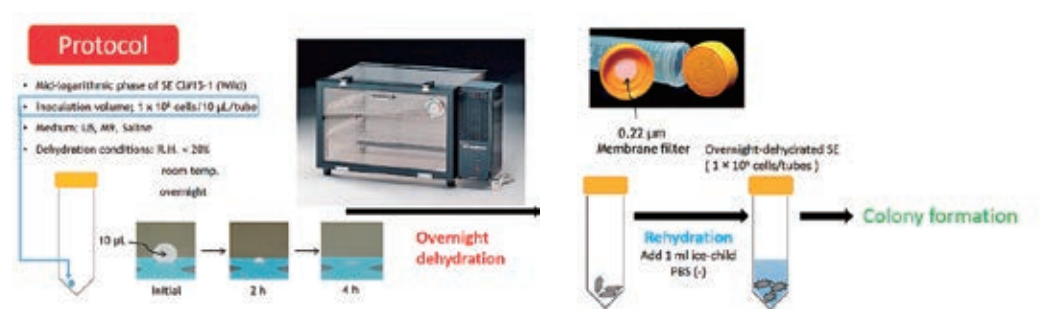
- 林 哲也 教授（循環病態治療学研究室）  
 井尻 好雄 准教授（循環病態治療学研究室）  
 田中 一彦 名誉教授（仁真会白鷺病院）

# 細菌の乾燥耐性獲得を阻害する物質の探索

キーワード	サルモネラ、リステリア、黄色ブドウ球菌、その他病原性細菌			
研究者名	天野 富美夫 AMANO FUMIO	職名	教授	
所属	生体防御学研究室	連絡先	amano@gly.oups.ac.jp	

## 特徴・独自性

本研究では、わが国の主たる食中毒原因菌であるサルモネラ (*Salmonella* Enteritidis) を中心に、これらの菌が乾燥条件下で生残り、適当な環境条件下で再び増殖可能になることを見出し、これを阻害する物質をスクリーニングする実験系を作成することに成功した。実際、ラクトフェリンがサルモネラの乾燥耐性獲得を阻害し、生菌数を著しく低下させることを見出した。その他、サカザキ菌 (*Enterobacter sakasaki*) に対しても同様の効果が示された。本試験は簡便かつ迅速に評価でき、さらに再現性を得やすい特徴を持つ。



## 産学連携の可能性

ベビーフードや介護食の作製をするメーカー、食材の乾燥下での管理を行う食品メーカー、漢方製剤の乾燥状態での管理を行う製薬企業などに応用可能である。

## 関連特許・論文等

1. Tamura, A., Yamasaki, M., Okutani, A., Igimi, S., Saito, N., Ekawa, T., Ohta, H., Katayama, Y., and Amano, F. Dry-resistance of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Serovar Enteritidis is regulated by both SEp22, a novel pathogenicity-related factor of *Salmonella*, and nutrients. *Microbes Environ.* 24 (2009) 121-127.
2. Tamura, A., Nishio, E., Fujimori, K., Igimi, S., and Amano, F. Lactoferrin inhibits the acquisition of dry-resistance of *Salmonella* spp. *Biosci. Microflora* 28 (2009) 81-88.

## 共同研究者



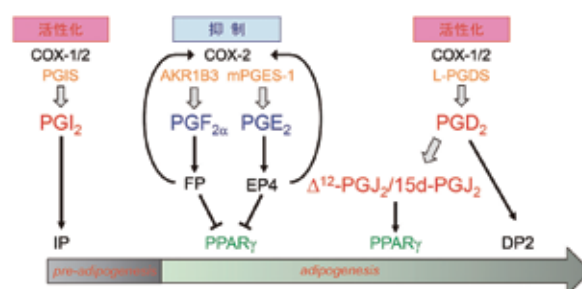
## 脂質メディエーターに注目した抗肥満薬の開発

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	

### 特徴・独自性

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）をはじめとする脂質メディエーターは、生体内で様々な生理機能を調節しています。我々のグループでは、脂質メディエーターであるプロスタグランジン類による肥満をはじめとした脂質代謝異常疾患の分子レベルの制御機構を解明し、「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脂質代謝異常疾患制御」というこれまでにないアプローチにより薬剤（抗肥満薬など）の開発を目指しています。これまでの研究において、プロスタグランジンとその代謝物による脂肪細胞の分化制御機構を明らかにし、プロスタグランジンの生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探索を進めています。また、各種遺伝子改変動物を用いて、個体の肥満制御におけるプロスタグランジン類の働きを解析しています。これまでに、プロスタグランジンD2を合成する酵素の阻害剤が肥満を抑制する働きがあることを見出しました。さらに、脂質メディエーターによる肥満制御について研究を進めています。

### プロスタグランジン類による脂肪細胞の分化制御



### 産学連携の可能性

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. 脂質代謝異常疾患の調節薬の開発を目指した共同研究
2. 遺伝子改変動物を用いた脂質代謝異常疾患の解析
3. 天然物を含めた新規化合物の探索と同定
4. 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

- Biochem. J. 459 : 489-503 (2014)  
 Mol. Cell. Endocrinol. 384 : 12-22 (2012)  
 PPAR Res. 527607 (2012)  
 PLoS ONE 7 : e44698 (2012)  
 J. Biol. Chem. 285 : 8880-8886 (2010)

### 共同研究者



## タンパク尿に伴う腎尿細管細胞障害の発症機構解明とその分子機構に基づく新規腎保護薬の開発

キーワード	腎近位尿細管上皮細胞、タンパク尿、脂肪酸、HIF-1、トランスポーター			
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	

### 特徴・独自性

慢性腎臓病（CKD）は腎臓自体の疾患のみならず、糖尿病や高血圧などの生活習慣病、膠原病や薬物投与などによっても惹き起こされるため、今後その患者数はさらに増加するものと想定されている。タンパク尿を呈するCKD患者では糸球体バリア機能の低下によって、アルブミンなどの血漿タンパク質が尿細管管腔中へと漏出し、タンパク質が尿中に大量に認められるようになる。こうした糸球体からのタンパク質の漏出自体が腎機能をより悪化させる要因になることが示唆されている。

また、タンパク尿に伴う腎障害の進展には、尿細管管腔中に漏出したアルブミン分子そのものよりも、アルブミンに結合している脂肪酸がより密接に関与していることが示唆されている。最近、我々はヒト腎尿細管上皮細胞株へのアルブミン曝露が転写因子HIF-1の活性化を誘発すること、その活性化にはアルブミンに結合している脂肪酸が重要な役割を果たしていることを見出した。HIF-1は数多くの遺伝子発現調節に関与しており、特に、組織線維化に関与する遺伝子発現を変動させることが示されていることから、尿細管におけるHIF-1活性化と腎線維化との関係が注目されている。

現在、当研究室では、アルブミンに結合している脂肪酸がHIF-1活性化を惹き起こす分子機構の解明やHIF-1活性化に伴う薬物トランスポーターの発現および機能変動の解析を中心とした研究を進めている。我々の研究の特徴としては、尿細管管腔内に漏出した血漿アルブミンに結合する脂肪酸に着目し、尿細管上皮細胞における脂肪酸挙動を分子レベルで把握するとともに、脂肪酸によって誘発される細胞機能変動を制御しようとする点である。これらの研究によって、タンパク尿に伴う腎障害の進行を抑制しうる新規腎保護薬の開発に繋がる基礎的知見が得られるものと考えている。

### 産学連携の可能性

現時点において、①尿細管上皮細胞における脂肪酸輸送と②脂肪酸によるHIF-1活性化の2つの過程に着目し、それらの制御がCKDに対する腎保護作用をもたらす可能性について解析を進めたいと考えている。我々は既に①と②の両過程を精度よく評価できる実験系を確立していることから、これらの過程を標的とする新規腎保護候補物質のスクリーニングが実施可能である。本研究のコンセプトに基づいた新規腎保護薬を開発していくためには、製薬企業などとの共同研究が必須であると考えている。


### 関連特許・論文等

Nagai J. et al. Fatty acid-bearing albumin but not fatty acid-depleted albumin induces HIF-1 activation in human renal proximal tubular epithelial cell line HK-2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 450 : 476-481 (2014) .

### 共同研究者

岩永 一範 准教授（薬剤学研究室）  
宮崎 誠 准教授（薬剤学研究室）

## 茶葉飲料－薬物間において形成される複合体の解析とその応用

キーワード	消化管吸収、薬物－食物間相互作用、急性薬物中毒			
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	

### 特徴・独自性

医薬品を服用する際には、水またはお湯での服用が推奨されています。しかし、日本のように緑茶をはじめとする茶葉飲料を習慣的に飲用する国々においては、ペットボトル飲料や缶飲料として茶葉飲料が容易に手に入るため、水やお湯ではなく、これら茶葉飲料で医薬品を服用する機会も多いと予想されます。これまでに、認知症症状の進行抑制を目的とした治療薬（ドネペジル塩酸塩）やアレルギー治療薬の一部（シプロヘプタジン塩酸塩およびケトチフェンマル酸塩）を緑茶や紅茶に添加すると不溶性の複合体が瞬時に形成されるため、消化管吸収性が低下する可能性があることを明らかにしました。茶葉飲料中に含まれる様々な物質のうち、カテキン類が複合体形成の原因物質であることをすでに示しています。今後、複合体形成メカニズムの詳細な解析を行うことによって、より安全な薬物療法を行うための科学的なエビデンスを示すとともに、薬物－飲料間相互作用を回避するための注意喚起、啓発活動に繋げていければと考えています。さらに、カテキン類は、ある一定構造を有する塩基性の薬物と複合体を形成しますが、現在、このような構造を有する多くの医薬品が使用されていることから、このカテキンの薬物特異的結合能を利用することにより、薬物による急性中毒時における解毒剤の開発に繋げていければと考えています。



### 産学連携の可能性

抗酸化作用、抗ガン作用、コレステロール吸収阻害作用等のこれまで知られているカテキンの有する作用以外の、新たなカテキンの作用である「薬物特異的結合能」を利用した新しいカテキンの医療への応用が期待されます。したがって、茶葉由来のカテキンやポリフェノールの医療分野への新規応用を考える企業と連携した共同研究や、薬物急性中毒患者の新規解毒法開発に興味を有する臨床現場と連携した共同研究が可能です。

### 関連特許・論文等

- K. Iwanaga et. al., Int. J. Pharm. 436, 869-872 (2012).
- K. Iwanaga et. al., Drug. Dev. Ind. Pharm., 39, 1887-1894 (2013).

### 共同研究者

- 永井 純也 教授 (薬剤学研究室)
- 宮崎 誠 准教授 (薬剤学研究室)

# 薬物体内動態と効果・副作用の関係をモデリング&シミュレーション：PK-PD速度論解析

**キーワード** PK-PD、生体リズム、投与計画、薬物動態

**研究者名** 宮崎 誠 MIYAZAKI MAKOTO

**職名** 准教授

**所属** 薬剤学研究室

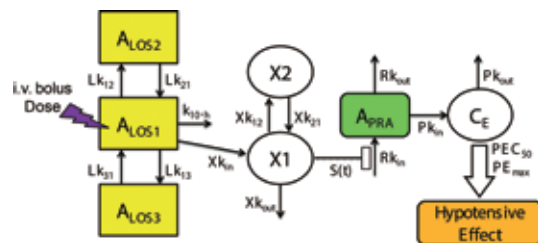
**連絡先** miyazaki@gly.oups.ac.jp



## 特徴・独自性

個々の医薬品の血中薬物濃度と薬効（副作用）の間には特定の関係が存在しますが、一般にはその詳細はほとんど明らかにされないまま医薬品は使用されています。しかし、この関係が投与方法や併用薬、さらには生活環境によって様々に変化し、その結果として、医薬品が本来の有効性を発揮できないことも少なくありません。

私達はこれまでに、薬物動態学（PK）と薬力学（PD）の観点から速度論的な解析を行うことで糖尿病治療薬や高血圧治療薬、抗がん剤などのPK-PDの関係を明らかにしてきました。血中薬物濃度や薬理作用（副作用）、関連する生体因子、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使い、相互の定量的な因果関係についてモデリングとシミュレーションを行い、最適な投与計画を考える際の科学的根拠を導き出します。非線形混合効果モデル（NONMEM）法を使用し、生体の個体差の中から背景因子や環境因子等との因果関係を抽出し、薬物の体内動態や薬効を分析評価することも可能です。



## 産学連携の可能性

投与された薬物について、

どのような血中薬物濃度のときに、どのような作用・影響が現れるのか？

ある作用が見られるとき、血中薬物濃度はどうなっているのか？

異なる環境・時刻で投与したら、血中薬物濃度や作用はどのように変化するのか？

定量的な視点から種々の因果関係を明らかにすることで、薬物投与計画の最適化へのヒントを導きます。例えば、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。経験的には既知な現象でも、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)

Eur J Drug Metab Pharmacokinet. (2015) *in press*

## 共同研究者

永井 純也 教授（薬剤学研究室）

岩永 一範 准教授（薬剤学研究室）

## 水に溶けにくい有効成分を溶かします：次世代型特定保健用食品の開発

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	

### 特徴・独自性

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nm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、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。

### 産学連携の可能性

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. 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)

### 共同研究者

門田 和紀 講師 (製剤設計学研究室)



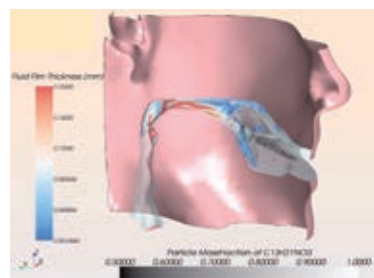
# 数値シミュレーションによる肺到達型機能性粒子の設計

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	

## 特徴・独自性

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。



## 産学連携の可能性

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。

## 関連特許・論文等

1. K. Kadota, T. Nishimura, D. Hotta, Y. Tozuka : Preparation of composite particles of hydrophilic or hydrophobic drugs with highly branched cyclic dextrin via spray drying for dry powder inhalers, Powder Technology, Powder Technology 283 (2015) 16-23
2. K. Shimono, K. Kadota, Y. Tozuka, A. Shimosaka, Y. Shirakawa, J. Hidaka : Kinetics of co-crystal formation with caffeine and citric acid via liquid assisted grinding analysed using distinct element method, Euro. J. Pharm. Sci., 76 (2015) 217-224

## 共同研究者

戸塚 裕一 教授 (製剤設計学研究室)



## 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

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	y.matsumura@gly.oups.ac.jp	

### 特徴・独自性

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タ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。

### 産学連携の可能性

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立している。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)

### 共同研究者

大喜多 守 准教授（病態分子薬理学研究室）  
田中 亮輔 助手（病態分子薬理学研究室）

# 血管作動性物質の産生制御による循環器系疾患治療

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	

## 特徴・独自性

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。

## 産学連携の可能性

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

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

## 共同研究者

松村 靖夫 教授（病態分子薬理学研究室）

田中 亮輔 助手（病態分子薬理学研究室）

## 各種腎疾患における交感神経の役割に関する研究

キーワード	急性腎障害、慢性腎臓病、オータコイド、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	

### 特徴・独自性

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不全（急性腎障害）と慢性腎不全（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な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。

### 産学連携の可能性

概要で述べた種々の腎疾患モデル動物の作製技術を確立している。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

Sex differences in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury are dependent on the renal sympathetic nervous system. Tanaka R, Tsutsui H, Ohkita M, Takaoka M, Yukimura T, Matsumura Y. Eur. J. Pharmacol., 714, 397-404 (2013)

### 共同研究者

松村 靖夫 教授（病態分子薬理学研究室）  
大喜多 守 准教授（病態分子薬理学研究室）

## 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

キーワード	パーキンソン病、てんかん、統合失調症、うつ病、不安障害、本態性振戦、中枢薬理、行動薬理、神経化学、電気生理、疾患モデル動物			
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	

### 特徴・独自性

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）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SV2A）の機能解析
- ・中枢神経作用薬の薬理研究

数多くの研究手法、評価モデル動物、研究設備と豊富な研究実績を有しており、薬物の作用解析ならびに疾患治療薬（法）の開発に関する幅広い連携、共同研究が可能です。

### 産学連携の可能性

- ・精神神経疾患に対する新たな治療薬の考案/アドバイス、創薬研究・開発に関するアドバイス  
統合失調症、不安障害、うつ病、パーキンソン病、てんかん、運動障害疾患（振戦）など
- ・中枢神経作用薬の薬理作用評価および作用機序解析  
抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、乱用薬物、抗パーキンソン病薬、抗てんかん薬など
- ・新たな薬効評価系および疾患モデルの開発
- ・診断・治療に関わるバイオマーカーの探索

### 関連特許・論文等

論文・著書 146編, 特許 11件

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

### 共同研究者

清水 佐紀 助手（薬品作用解析学研究室）

芹川 忠夫 招へい教授（京都疾患モデル研究所）

庫本 高志 准教授（京都大学大学院 医学研究科 附属動物実験施設）

池田 昭夫 教授（京都大学大学院 医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座）

伊東 秀文 教授（和歌山県立医科大学大学院 医学研究科 神経内科）



## 新たな神経疾患治療薬の開発研究

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、中枢薬理、行動薬理、神経化学、疾患モデル動物			
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	

### 特徴・独自性

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、統合失調症、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。

- ・精神疾患（統合失調症、うつ病、不安障害など）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
- ・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

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および設備を有しています。

### 産学連携の可能性

- ・精神神経疾患に対する新たな治療薬の考案/アドバイス、創薬研究・開発に関するアドバイス  
統合失調症、不安障害、うつ病、パーキンソン病、てんかん、運動障害疾患（振戦など）
- ・中枢神経作用薬の薬理作用評価および作用機序解析  
抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、乱用薬物、抗パーキンソン病薬、抗てんかん薬など
- ・新たな薬効評価系および疾患モデルの開発
- ・診断・治療に関わるバイオマーカーの探索

### 関連特許・論文等

- S. Shimizu, et al., J. Pharmacol. Sci, 127, 439-445, 2015  
 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  
 S. Shimizu, et al., Aging. Dis., 4, 1-13, 2013

### 共同研究者

- 大野 行弘 教授（薬品作用解析学研究室）  
 芹川 忠夫 招へい教授（京都疾患モデル研究所）



# 脳と精神と行動に関する臨床研究と神経科学的研究

キーワード	睡眠・覚醒、依存症、統合失調症、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	

## 特徴・独自性

プロスタグランジン、インターロイキン、腫瘍壊死因子等が、クモ膜下腔の中でも、特に側坐核が存在する前脳基底部の底にあたる領域で、また、A2A-アデニン受容体アゴニストが、側坐核周辺の脳内領域で、それぞれ徐波睡眠を生理的な最大限度まで増加させ得ることをかなり以前に示している。

他方、一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害薬の1つであるL-NAMEが、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。

さて、現時点で一般に使用される睡眠薬は、ベンゾジアゼピン系薬及びその類似薬であり、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、睡眠の質を向上させているわけではない。場合によっては、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が低下し、レム睡眠は極限まで減少する。レム睡眠時には脳血流が大きく増加することを考えれば、深い徐波睡眠を増加させると共に、十分量のレム睡眠を引き起こす睡眠薬が開発されることが、睡眠の質の向上と、さらなる健康の増進に大いに役立つと期待される。

現在、L-NAMEの作用がどのサブタイプのNOSの阻害により引き起こされるのかを突き止めようとしている。また今後、プロスタグランジン等の物質がどのように睡眠現象に関わるのかを解明しようと考えている。これらの研究の為に、睡眠実験システムを再建中である。

次に、ゾニサミドは抗てんかん薬として、あるいはパーキンソン病治療薬として、現在使用されているが、たまたま依存症を軽減させることに気付いた。文献を検索すると、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とされており、臨床現場でも確認されるところである。そこで、ゾニサミドがどのようなメカニズムにより、依存症を軽減し得るのかを解明しようとしている。まずは、断酒を試みているアルコール依存症患者の治療においても有効であるかどうかについての臨床研究を行っている。また並行して、動物実験において、依存症軽減の現象を再現しつつあり、今後、ゾニサミドによる依存症軽減のメカニズムを解明していく。

次に、ある精神科病院の院長から、治療抵抗性統合失調症の治療薬であるクロザピンの効果について、顕著な効果を発揮する症例と、ほとんど効果の無い症例があり、なぜこのような差異が生じるのか、その原因を明らかにすべく共同研究を提案された。現在、クロザピンの血中濃度を測定する方法の確立に努めるとともに、個々の症例でのクロザピン代謝の特性との関連性を明らかにすべく検討中である。

その他、糖尿病における睡眠障害や上皮細胞機能についての共同研究、薬剤師のコミュニケーションの問題と関連する教育についての共同研究にも取り組んでいる。

## 産学連携の可能性

プロスタグランジン類やL-NAMEの作用メカニズムを解明していく過程で、新規睡眠薬を開発するためのリード化合物を探索するためのヒントや方向性を見出すことができると考えている。

同様に、ゾニサミドという既存の薬物を起点とすることにより、依存症治療薬の開発の可能性もゼロではないと思われる。また、クロザピンを起点として、新規抗精神病薬の開発に繋がる可能性も模索したい。

## 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.

## 共同研究者

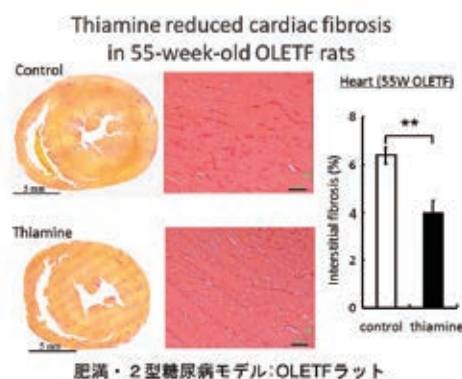
幸田 祐佳 准教授 (薬物治療学研究室)、田中 早織 助手 (薬物治療学研究室)、吉田 祥 客員研究員 (薬物治療学研究室)、中張 隆司 客員研究員 (京都府立医科大学)、島本 史夫 教授 (薬物治療学II研究室)、松島 哲久 名誉教授 (薬物治療学研究室)、佐藤 卓史 講師 (薬品分析化学研究室)、黒田 健治 院長 (阪南病院)、水野 貴史 副院長 (新生会病院)、筒井 正人 教授 (琉球大学)、丸中 良典 教授 (京都府立医科大学)、吉本 寛司 教授 (広島工業大学)

## 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

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 KOHDA YUKA	職名	准教授	
所属	薬物治療学研究室	連絡先	ykohda@gly.oups.ac.jp	

### 特徴・独自性

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。



### 産学連携の可能性

現世では、肥満税 (fat tax) なるものが登場する時代となり、肥満は健康を脅かす存在として、世界的に認識されています。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。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。このような社会・医療貢献への取り組みには、産学連携が重要であると考えられます。

### 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.

Kohda, Y., Iwatate, K., Tanaka, T., Matsumura, H. "Metabolic fate of excessive glucose in fibroblast cells in a diabetic setting" Fundam Toxicol Sci, 2015, Vol.2, No.2, 55-60.

### 共同研究者

松村 人志 教授 (薬物治療学研究室)

田中 孝生 (大阪薬科大学元教授)

## 胃幽門腺粘液細胞における粘液開口放出と細胞内情報伝達物質に関する研究

キーワード	胃粘液分泌、開口放出、アラキドン酸			
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	

### 特徴・独自性

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小胞体で合成、細胞内顆粒に蓄えられ、副交感神経（主にアセチルコリン ACh）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で直接観察可能な実験系が本研究の特徴である。胃幽門腺は大量の粘液を分泌しており、主にCa<sup>2+</sup>調節性開口放出により維持されている。ACh刺激を介した細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇によって活性化されるCa<sup>2+</sup>調節性開口放出は、一過性の高い開口放出頻度を持つ初期相と、それに続くゆっくりと減少する遅発相の二相性反応からなる。Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇は、フォスホリパーゼ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、Ca<sup>2+</sup>調節性開口放出を増強する。一方で、AAはPPAR $\alpha$ を活性化し、NOS1/NO/cGMPの信号経路を介してCa<sup>2+</sup>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を明らかにした。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in vivo実験でも胃粘膜障害や粘液分泌抑制効果に違いが見られる。この現象は、IDMはAAからPGE2と15R-HPETE合成の両経路を阻害するためAAの蓄積が起こり開口放出頻度が増加するのに対して、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、開口放出頻度が減少するためと推察された。胃粘液開口放出（分泌）は非常に複雑で巧妙なメカニズムで調節されており、様々な細胞内情報伝達物質個々の機序についてウエスタンブロット、免疫組織染色、HPLCによるAA測定法なども用いて研究を進めている。

### 産学連携の可能性

- 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。

### 関連特許・論文等

Tanaka S, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013, 304 (9) : G773-780.  
Tanaka S, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014, 307 (12) : G1169-1179.

### 共同研究者

松村 人志 教授（薬物治療学研究室）  
島本 史夫 教授（薬物治療学Ⅱ研究室）  
中張 隆司 客員研究員（京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学）



## 高齢者・アルコール依存症患者における消化器病変の臨床疫学研究

キーワード	高齢者、アルコール依存症、消化管内視鏡検査、誤嚥性肺炎、臨床疫学研究			
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	

### 特徴・独自性

アルコール依存症専門外来での上部消化管内視鏡検査、腹部超音波検査、頭部CT、血液検査などの蓄積データ（約30年間）を基にして、人間ドック（大阪医科大学健康科学クリニック）受診者や特別養護老人ホーム入所者のデータと比較し、アルコール依存症、生活習慣病や高齢者に特有な消化器疾患の病因・病態に關する因子を統計学的に解析する臨床疫学研究を行っています。進行中のプロジェクトから3テーマを紹介します。

1) アルコール長期摂取と上部消化管粘膜病変発症に関する疫学研究：

アルコール依存症患者と、性・年齢をマッチングさせた人間ドック受診者の上部消化管内視鏡所見を比較した。年代推移とともに疾患に有意な変化がみられた。食道癌、逆流性食道炎はアルコール依存症群に有意に多くみられた。逆流性食道炎は断酒直後が最も多く、胃潰瘍は長期断酒群に有意に多いなど、断酒期間と疾患発症とに密接な相関が認められた。断酒治療中の消化管粘膜病変発症に対する薬物治療の再検討が必要と示唆された。

2) 高齢者の誤嚥性肺炎発症要因と酸分泌抑制薬内服に関する疫学研究：

高齢者では誤嚥性肺炎が生命予後に大きな影響を与えている。特別養護老人ホーム入所者を対象とし内服薬剤や合併症と誤嚥性肺炎発症との関係を解析した。誤嚥性肺炎発症群の酸分泌抑制薬服用率は非発症群の服用率と比較して有意に高かった。酸分泌抑制薬が要介護高齢者における誤嚥性肺炎発症の一因子と推察され、要介護高齢者への酸分泌抑制薬長期処方に対する注意喚起が必要と示唆された。

3) 高齢者の消化管内視鏡検査と循環動態とに関する研究：

上部消化管内視鏡検査は侵襲的であり、心予備能の低下している高齢者では循環器偶発症に注意が必要である。心房・心室負荷に鋭敏に反応する血漿hANP、BNP測定により内視鏡検査が循環動態に及ぼす影響を検討した。高齢者群ではhANP、心拍数、心筋酸素消費量が検査後に有意に増加したが、鎮静剤の併用によりhANPの増加のみが有意に抑制された。高齢者では内視鏡検査時の心負荷軽減のために前処置薬の再検討が必要と示唆された。

4) その他に、アルコール長期摂取と肝疾患、血液疾患、糖尿病、慢性膵炎、認知症との関係、高齢者における大腸疾患や血液検査基準値の検討などを行っています。

5) 胃粘液開口放出と細胞内情報伝達物質に関する基礎的研究（田中早織助手と共同研究）、糖尿病合併脂質異常と小腸粘膜の形態・機能に関する基礎的研究（高野美菜助手と共同研究）を行っています。

### 産学連携の可能性

- 1) 薬物治療に関する新知見とその応用
- 2) 胃粘膜障害の病態解明と予防薬の開発
- 3) 脂質異常症の病態解明と予防薬の開発

### 関連特許・論文等

1. Shimamoto C, et al : Gerontology 45 : 200-205, 1999
2. Shimamoto C, et al : Hepato-Gastroenterol 47 : 443-445, 2000
3. Omae T, Shimamoto C, et al : Bulletin of Osaka Medical College 52 : 45-58, 2006
4. Shimamoto C, et al : Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293 : G824-G837, 2007

### 共同研究者

田中 早織 助手（薬物治療学研究室）  
高野 美菜 助手（薬物治療学 II 研究室）



# 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

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	

## 特徴・独自性

糖尿病に高頻度で合併する脂質異常症は、動脈硬化性疾患のハイリスク因子となっている。

小腸における脂肪吸収に着目し、糖尿病モデル動物を用いて、形態的・機能的機序の解明を行っている。本研究の特徴は、簡便かつ非侵襲的な非放射性安定同位体である<sup>13</sup>C標識物質を用いた呼気試験により、脂肪吸収機能を評価することである。中鎖脂肪酸であるtrioctanoinは、胆汁酸の影響をほとんど受けず、腸管内で加水分解された後、小腸絨毛から取り込まれ、細胞内で代謝・分解されて、呼気中に<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>として排出される。<sup>13</sup>C-trioctanoin呼気試験では<sup>13</sup>C-trioctanoinを経口投与した後、ラットを密閉型代謝ケージに入れて、排泄される呼気を採取し、<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>の存在率(<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>比)を測定し、間接的に脂肪吸収能を評価できる。

1型糖尿病モデル(STZラット)ではトリグリセリド値が、2型糖尿病モデル(OLETFラット)では総コレステロールおよびトリグリセリド値が有意に増加した。両モデルともに小腸全長および小腸絨毛高は有意に増加、絨毛は過形成変化を示し、呼気試験ではΔCO<sub>2</sub>が有意に増加した。糖尿病モデルラットでは糖尿病発症に伴って脂質異常症を発症し、脂肪吸収能が亢進した。同時に小腸全長の延長、絨毛高の増加、絨毛の過形成が見られ、小腸における脂肪吸収増加が脂質異常症発症に重要な因子と推察された。

脂肪酸は小腸細胞に吸収され、モノアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ(MGAT)などによりトリグリセリドに再合成される。小腸上皮細胞におけるMGATと糖尿病合併高トリグリセリド血症との関係をwestern blot法により検討している。インスリン療法、食事制限療法などにより、これらの形態的・機能的異常がどのように変化するかを経時的に検討しており、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。

## 産学連携の可能性

医療機関、製薬企業からの共同研究を歓迎します。


- ・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
- ・消化吸收機能検査としての<sup>13</sup>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

## 関連特許・論文等

## 共同研究者

島本 史夫 教授 (薬物治療学Ⅱ研究室)

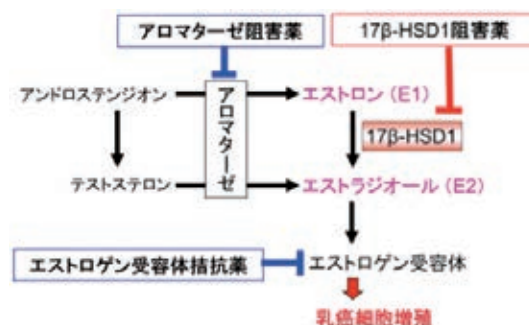
## 新規乳がん治療薬の開発

キーワード	乳癌、エストラジオール産生酵素 (17 $\beta$ -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	

### 特徴・独自性

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トラ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17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 (17 $\beta$ -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H3受容体 (H3R) 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H3R拮抗薬の開発研究を行っている。



### 産学連携の可能性

17 $\beta$ -HSD1阻害薬やH3R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。また、17 $\beta$ -HSD1を阻害するあるいはH3Rと結合する天然化合物の探索研究も期待できる。

### 関連特許・論文等

Harusawa, S. et al., Heterocycles, 2010, 81, 2817-2830.  
Yoneyama, H. et al., Synthesis, 2015, 47, 1291-1302.

### 共同研究者

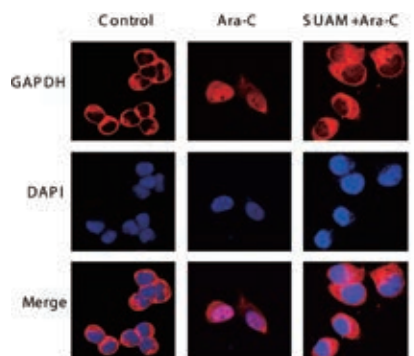
春沢 信哉 教授 (有機薬化学研究室)  
宇佐美 吉英 准教授 (有機薬化学研究室)  
坂口 実 准教授 (生体機能解析学研究室)  
米山 弘樹 助手 (有機薬化学研究室)  
田中 智 助手 (生体機能解析学研究室)

# プロテアーゼによる細胞機能調節

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	

## 特徴・独自性

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ています。



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。

## 産学連携の可能性

POP活性阻害薬による細胞増殖阻害はG<sub>0</sub>期への誘導を伴うことから、本研究はG<sub>0</sub>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。今後は、より強力で選択的なPOP阻害薬の合成研究や担癌モデル動物によるPOP阻害薬の抗がん作用の評価を通じて、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。

## 関連特許・論文等

Biochem Biophys Res Commun 443 (2014) 91-96  
Int J Biochem Cell Biol 45 (2013) 850-857  
Biochem Biophys Res Commun 409 (2011) 693-698.

## 共同研究者

高岡 昌徳 教授 (生体機能解析学研究室)  
田中 智 助手 (生体機能解析学研究室)

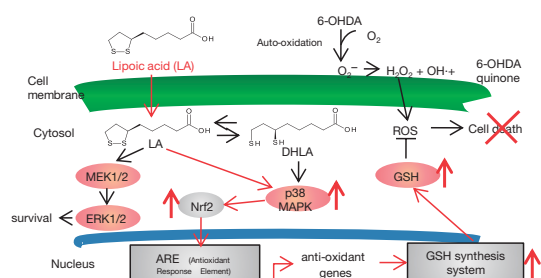
## 細胞傷害に対して保護作用を有する化合物の探索とその作用メカニズム解析

キーワード	酸化ストレス、 $\alpha$ -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	

### 特徴・独自性

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 $\alpha$ -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、 $\alpha$ -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。



### 産学連携の可能性

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。

### 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 酸化ストレス障害に対する $\alpha$ -リポ酸の保護作用機構の検討

### 共同研究者

高岡 昌徳 教授 (生体機能解析学研究室)  
坂口 実 准教授 (生体機能解析学研究室)



# 病態関連物質の新規分析法の開発

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	

## 特徴・独自性

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。例えば、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が、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私どもが開発したキサンテン系色素と金属を添加することで三元錯体を生成させることにより吸光スペクトルに顕著な差が観察されることを利用して分析法の開発を行いましたところ、現在でも社会的に汎用されている分析法となっております(図1)。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。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(図2)。

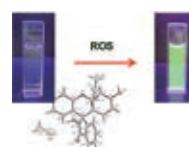


図1 (上)  
図2 (下)

## 産学連携の可能性

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療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従来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。

## 関連特許・論文等

Miyachi K, et al, Chem. Lett., 2012, 41, 58-59.

Hoshino M, et al, Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc., 2014, 117, 814-816.

## 共同研究者

藤田 芳一 名誉教授 (大阪信愛女学院)

森本 茂文 客員研究員 (神戸市立医療センター中央市民病院 薬剤部)

# マイクロ波の特殊効果を活かした新規癌治療法の開発

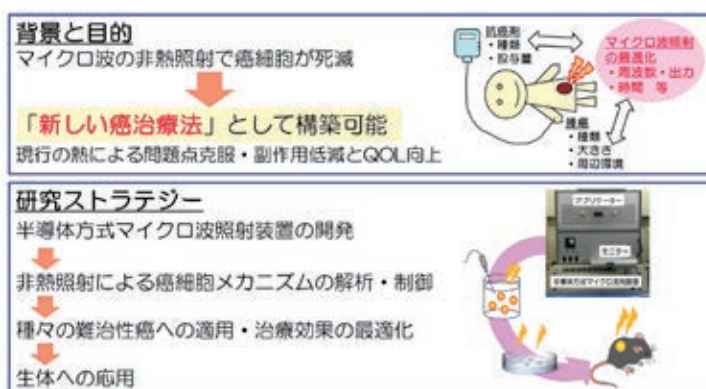
キーワード	マイクロ波、癌治療			
研究者名	浅野 麻実子 ASANO MAMIKO	職名	助手	
所属	臨床化学研究室	連絡先	asanom@gly.oups.ac.jp	

## 特徴・独自性

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、熱を効率よく発生できます。医療分野ではこの性質を利用し、温熱療法や凝固焼灼療法など癌細胞を高温にして死滅させる治療として使用されています。

一方で近年、マイクロ波の特殊な加熱機構により、様々な化学反応が通常加熱での反応温度よりも低温で制御できることがわかってきました。我々は、これらの加熱機構がもたらす癌細胞への影響を詳細に解析・制御できれば、現行よりも低温で治療可能な新しい癌治療法に応用できると考えました。それにより、高温に由来する副作用の改善や治療領域の拡大が期待できます。

しかしマイクロ波の特殊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発振器では、微小な出力や温度の変化を制御できません。そこで我々は企業と共同で、半導体方式発振器とアプリケーションを開発し、この問題を解決しました。本装置を用いて培養癌細胞における細胞死を解析したところ、非熱照射による細胞死経路は、高温による細胞死とは異なることを突き止めました。現在は、他の難治性癌細胞に適用するとともに、更に詳細なメカニズム解析を行っています。その一つとして、細胞の誘電率を様々な周波数で網羅的に測定し、正常細胞に影響を与えることなく癌細胞のみを死滅可能な条件を探しています(京都大学との共同研究)。将来的には、モデル動物を用いた生体応用を行う予定です。



## 産学連携の可能性

本研究では将来的に、癌の新規治療法への応用を目指しています。その際、マイクロ波照射装置を医療機器として開発する必要があります。今後研究が進み、臨床応用可能となった段階では、医療機器メーカーと連携してマイクロ波治療機器を研究・開発することを視野に入れています。

## 関連特許・論文等

1) A fundamental study for the mechanism of cell death by special effects of microwave. Asano M., Tanaka S., Sakaguchi M., Takaoka M., Hirata M., Nakatani H., Yamaguchi T., Matsumura H., Fujita Y., Tabuse K., Thermal Med., 30, 160 (2014).

2) マイクロ波医療により生まれた新たな癌細胞死, 浅野麻実子, 田伏克惇, 最新マイクロ波エネルギーと応用技術, 第7章, 4.6 マイクロ波医療(癌細胞死), 828-831 (2014).


## 共同研究者

川瀬 雅也 教授(長浜バイオ大学)

三谷 友彦 准教授(京都大学)

檜村 京一郎 講師(中部大学)

# ヘテロ重原子を活用した新規合成反応の開発と抗腫瘍分子への応用

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	

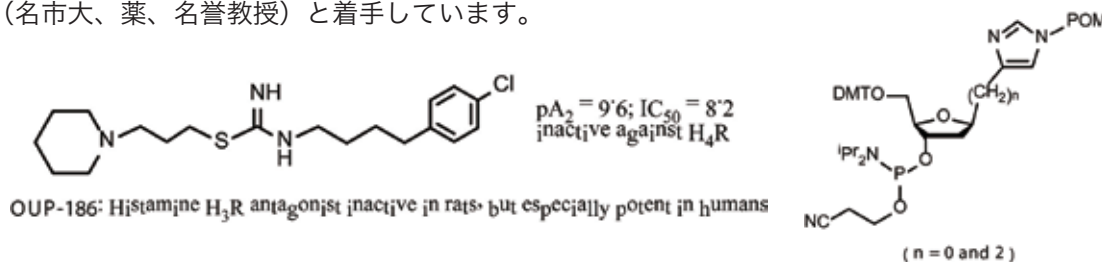
## 特徴・独自性

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-ヌクレオシドの合成研究を基盤とし（文献1, 2）、RNA触媒（リボザイム）に組み込むことのでき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。最近、この手法の応用研究により、イミダゾール含有DNAを合成することで、二重鎖への影響を調べました（下右図、文献5）。

2) 強力かつヒト特異的な非イミダゾール系新規ヒスタミンH<sub>3</sub>アンタゴニストOUP-183を開発し（下左図、文献3）、それを基盤とした乳癌増殖抑制分子の開発を行っています。

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、合成中間体シアノホスフェートから容易にテトラゾールが生成することを見出し、さらに脱窒素反応-カルベンの転位反応により一挙にアルキンを合成する研究を行っています。

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。



## 産学連携の可能性

ヒスタミンH<sub>3</sub>アンタゴニストは、ついに今年フランスで初めて承認され、第3番目ヒスタミン関連治療薬が出現しました。我々は、従来のH<sub>3</sub>アンタゴニストの中樞の病変を目的とするだけでなく、独自にOUP化合物を乳癌の治療に展開することを目的としています。したがって、ヒスタミンの新しい治療薬開発を目的とした大学の研究陣および製薬会社とは共同研究する素地を十分持っています。

## 関連特許・論文等

- 1) S. Harusawa et al., *J. Org. Chem.*, **74**, 2350 (2009).
- 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).
- 5) H. Yoneyama et al., *Synthesis*, **47**, 1291 (2015).

## 共同研究者

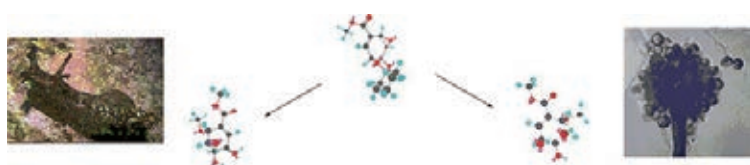
米山 弘樹 助手（有機薬化学研究室）  
 Zhengyun Zhao 教授（Edinburgh Napier University）

## 天然有機化合物合成

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	
所属	有機薬化学研究室	連絡先	usami@gly.oups.ac.jp	

### 特徴・独自性

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本学の沼田教授らが発見した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。また、ごく最近、ペリコシン E の世界で初めての全合成に成功しました。この他にメラニンの生合成に關与する酵素・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。この研究も、本学の微生物学研究室の発見に基づくものですが、合成化学としては前例の無いものへのチャレンジです。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。



### 産学連携の可能性

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に興味を持たれる企業

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新規合成反応。

### 関連特許・論文等


1. 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.
2. Mizuki, K.; Iwahashi, K.; Murata, N.; Ikeda, I.; Nakai, Y.; Yoneyama, H.; Harusawa, S.; Usami, Y. Synthesis of Marine Natural Product (-) -Pericosine E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3760–3763.

### 共同研究者

- 春沢 信哉 教授（有機薬化学研究室）  
 米山 弘樹 助手（有機薬化学研究室）  
 水木 晃治 ポストドクター（有機薬化学研究室）  
 芝野 真喜雄 准教授（生薬科学研究室）



# 含窒素複素環化合物の効率合成とその生理活性

キーワード	テトラゾール、トリアゾール、イミダゾール、制がん薬、核酸			
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	

## 特徴・独自性

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ともに、それらを用いた生理活性物質への応用研究として、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ことにより、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。

## 産学連携の可能性

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薬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、今後の発展が期待できます。テトラゾール-白金錯体は、臨床応用へと展開中です。

## 関連特許・論文等

SYNTHESIS, **47**, 1291-1302 (2015).  
SYNTHESIS, **46**, 2815-2825 (2014).  
Org. Lett., **16**, 3760-3763 (2014).  
HETEROCYCLES, **89**, 2161-2167 (2014).  
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters., **23**, 6415-6420 (2013).  
SYNTHESIS., **45**, 1051-1059 (2013).

## 共同研究者

春沢 信哉 教授 (有機薬化学研究室)  
宇佐美 吉英 准教授 (有機薬化学研究室)  
高岡 昌徳 教授 (生体機能解析学研究室)  
米田 誠治 准教授 (鈴鹿医療科学大学薬学部・機器分析学研究室)

## 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

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	

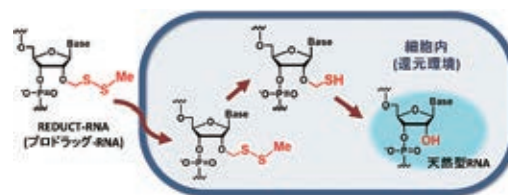
### 特徴・独自性

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。近年、これらの機能の両立を目的とし、機能発現の場にて天然型RNAへと変換されるプロドラッグ型RNAが注目されています。これまでに酵素反応を利用したプロドラッグ型RNAはいくつか報告されていますが、基質認識が厳密な酵素反応では基質の誘導化に限界があるため、医薬として最適な分子設計は困難と考えられます。

細胞内還元物質であるグルタチオンは細胞外濃度が数 $\mu\text{M}$ であるのに対し、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が知られています。そこで我々は還元的環境下において非酵素的に天然型へと変換される新規プロドラッグ型RNA『REDUCT RNA (Reducing-Environment-Dependent Uncatalyzed Chemical Transforming RNA)』を設計・合成しました。(図)

これまでに2'-水酸基にメチルジチオメチル基を有するREDUCT RNA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。



### 産学連携の可能性

プロドラッグ型核酸はRNAの機能保持と核酸分解酵素に対する耐性付与の両立が可能であるため、核酸医薬への応用が期待されています。一方で酵素反応を利用したプロドラッグ型核酸は、酵素による基質認識を考える必要があり、その分子設計が必ずしも容易ではありません。我々が開発したREDUCT-RNAは細胞内の還元環境に反応して活性化されることから、基質認識が厳密な酵素反応に比べ、その分子設計が容易であると考えられます。この利点は医薬開発にとどまらず、様々な目的に応じた実用化を容易にし、開発コストの低減も可能であると考えています。REDUCT-RNAは、生体内で非常に不安定なRNAの生体内での利用範囲を広げるものとして、医薬、診断ツール、試薬など広域にわたる需要・技術革新が期待されます。


### 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.

### 共同研究者

和田 俊一 准教授 (機能分子創製化学研究室)  
 林 淳祐 助手 (機能分子創製化学研究室)

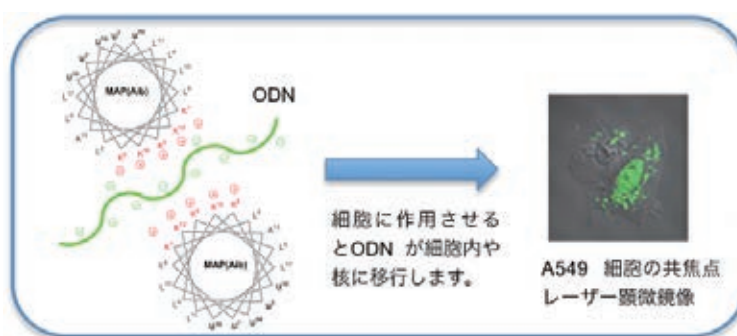
# 核酸医薬への応用を目指したAib含有ペプチドの設計と合成

キーワード	核酸医薬、ペプチド、 $\alpha$ -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	

## 特徴・独自性

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  $\alpha$ -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。



## 産学連携の可能性

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するツールを提供し、臨床応用への発展を期待します。In vitro の研究から優れたペプチドを開発できているので、in vivo 実験を行える企業、研究所等との連携の可能性を模索しています。

## 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.

## 共同研究者

浦田 秀仁 教授 (機能分子創製化学研究室)  
林 淳祐 助手 (機能分子創製化学研究室)

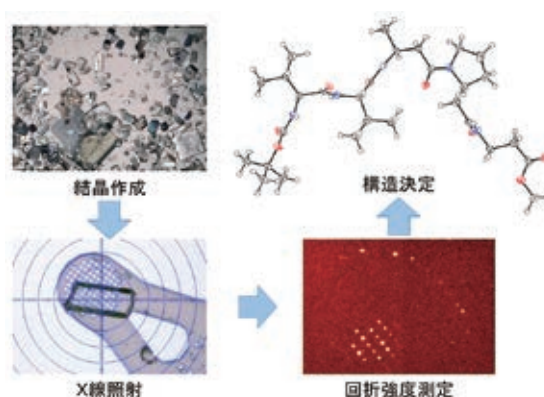
## ペプチドの機能と構造に関する研究

キーワード	分子構造、ペプチド、結晶構造解析			
研究者名	土井 光暢 DOI MITSUNOBU	職名	教授	
所属	分子構造化学研究室	連絡先	doit@gly.oups.ac.jp	

### 特徴・独自性

ポリペプチドが生体内で多様な「働き」を担うためには、その目的に適した「かたち」をとる必要性が知られています。これらのポリペプチドをナノメートルの世界で観察することによって、「かたち」と「働き」の関係を見つけ、生命活動の根源となる現象を原子のレベルで明らかにしようとして取り組んでいます。

その方法の一つとして、X線結晶構造解析を用いることが特徴です。結晶化した試料(サイズ0.2x0.2x0.2 mm程度)に単波長のX線を照射し、測定した回折点から原子の位置を分解能0.8Å以下で決定することができます。一つのペプチドの構造が決まれば、一部のアミノ酸をD体したり、非天然型のアミノ酸を導入した誘導体を設計、合成し、さらに構造決定を行うことで、ペプチドの機能との関連を構造化学的に解析することができます。(図は非天然型アミノ酸[βアミノ酸]を含むエラスチンフラグメントの結晶構造)  
研究室のHP：<http://msc.oups.ac.jp/>



### 産学連携の可能性

1. ペプチドの設計、合成（液相、固相）
2. 溶液状態での構造解析
3. X線結晶構造解析
4. 示差走査熱量分析（DSC）

### 関連特許・論文等

J Pept Sci 20,794 (2014)

J Org Chem 79, 9125 (2014)

### 共同研究者

浅野 晶子 講師（分子構造化学研究室）

川島 浩之 助手（分子構造化学研究室）



# 生理活性ペプチドのコンフォメーション制御に関する研究

**キーワード** 特殊環状ペプチド、異常アミノ酸、コンフォメーション制御

**研究者名** 浅野 晶子 ASANO AKIKO

**職名** 講師

**所属** 分子構造化学研究室

**連絡先** asano@gly.oups.ac.jp



## 特徴・独自性

ペプチド医薬は、従来の低分子医薬品並みの分子量と、抗体医薬品に匹敵する高い特異性を併せもつことから、次世代医薬品として非常に注目されています。そのようなペプチド性リード化合物探索（アッセイ）や機能性ペプチドの開発において、ペプチドのコンフォメーションの制御は重要課題です。そのコンフォメーション制御の手段として、

① ビルディングブロックとして異常アミノ酸の導入、ペプチドの環状化、② アミノ酸側鎖間における相互作用形成を目的とした異常アミノ酸の導入などが有効であると考えられます。そこで、①、② を基にしたペプチドの分子設計、合成、X線結晶構造解析、NMR、CDなどによる構造解析を行っています。また、海洋生物などから単離された天然由来の生理活性ペプチドには、① を満たした化合物が数多く報告されています。そのような特殊環状ペプチドの一つ

にホヤから単離されたAscidicyclamide (ASC) (Fig.1) があります。下に記した関連論文では、② によるASCの活性型コンフォメーション (Fig.2 left) の安定化について報告しています。

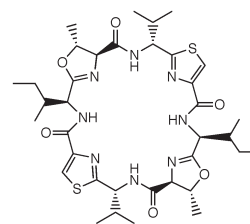


Fig.1 Ascidicyclamide (ASC)

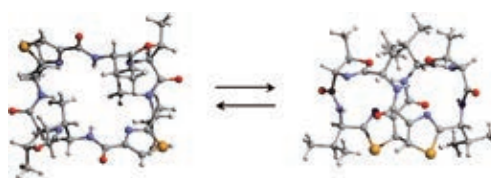


Fig.2 Conformational equilibrium

## 産学連携の可能性

ASCのように天然物から単離されるペプチドにはユニークな化学構造と生理活性を有するものが数多く報告されています。しかし、その活性発現メカニズムの解明はあまり見受けられません。我々の構造化学的知見に加え、生物学的立場からの共同研究により、創薬への大きな前進が可能になると考えています。

## 関連特許・論文等

1) Asano, A., Yamada, T. and Doi, M. (2011) The square conformation of phenylglycine-incorporated ascidicyclamide is stabilized by CH/ $\pi$  interactions between amino acid chains. *Bioorg. Med. Chem.* 19, 3372-3377.

2) Asano, A., Yamada, T. and Doi, M. (2014) Modulating the structure of phenylalanine-incorporated ascidicyclamide through fluorination. *J. Pept. Sci.* 20, 794-802.

## 共同研究者

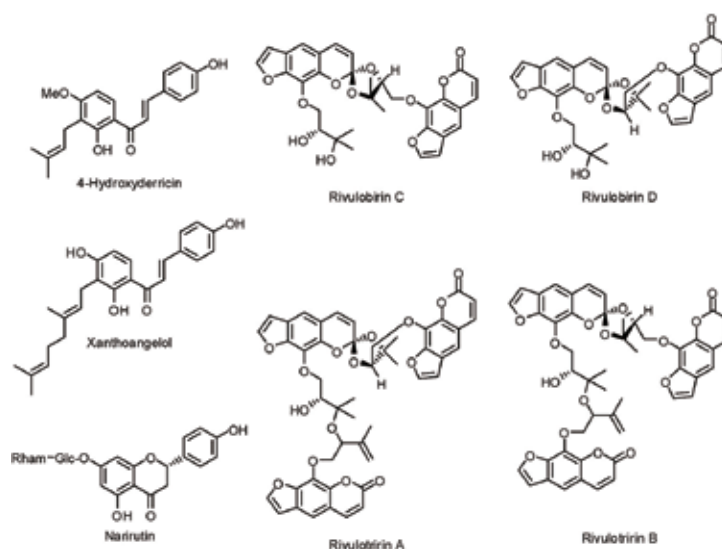
# 生物活性天然有機化合物に関する研究

キーワード	生薬、薬用植物、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	

## 特徴・独自性

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、新規医薬品の開発の元となる化合物の探索を目的とし、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、構造決定を行うとともに、その成分の定量法の開発も行っている。



## 産学連携の可能性

各種スクリーニング試験などへの多数保有している天然有機化合物の提供。  
サプリメントの品質評価法の確立。  
天然物化学を基礎とした、新薬および新規サプリメントの開発が産学連携として期待される。

## 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.

## 共同研究者

芝野 真喜雄 准教授 (生薬科学研究室)  
平田 佳之 助手 (生薬科学研究室)  
村上 能庸 客員講師 (生薬科学研究室)

# 甘草を中心とした生薬国内生産のための基礎研究

キーワード	生薬、薬用植物、栽培、育種、化学的品質評価			
研究者名	芝野 真喜雄 SHIBANO MAKIO	職名	准教授	
所属	生薬科学研究室	連絡先	shibano@gly.oups.ac.jp	

## 特徴・独自性

漢方薬の歴史は古く、現在使用されている漢方薬の多くは、今から約二千年前に創製されたものである。近年、世界的に各国の伝統医学が見直され、医療先進国の日本においても、漢方薬が現代医療のなかで、重要な役割をしている。この漢方薬の約70%に配合されている生薬が「甘草」であり、それらの効果発現に大きく関与している重要生薬と考えられている。即ち、品質の安定した甘草の確保が不可欠であり、甘草の品質低下は漢方薬の約7割の品質に影響を与えることになる。

甘草の基原植物は *Glycyrrhiza uralensis* Fisher および *G. glabra* Linn. の二種で、これらは日本国内に自生しておらず、すべての甘草を中国やモンゴルなどからの野生品の輸入に頼っているのが現状である（現在の年間輸入量は約1400t）。しかしながら、近年、中国政府は、砂漠化問題などの環境保護の観点から、根を地中深くまで伸ばし地下水を引き上げる特徴を有する *Glycyrrhiza* 属植物や乾燥に強い *Ephedra* 属植物の野生植物採取、輸出を規制している。これらの規制が、産出量の減少や品質の変動に大きくつながり、世界的な甘草不足に陥っている。今後、さらに良質な甘草を確保することが難しくなると予想される中、甘草の一大消費国である日本の役割を考えなければならない。

以上の背景から、我々は、甘草の栽培技術の開発を行うことで、カンゾウ属植物の資源枯渇を防止し、2千年の歴史ある漢方薬を絶やすこと無く、2千年後の未来へ伝えていくという大きな目標で研究を行っている。



筒栽培法による試験



ウラルカンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis*)



## 産学連携の可能性

カンゾウ属植物を中心に、ジャノヒゲなどの栽培品種の開発を化学的な品質評価のもと進めることができる。また、栽培適地の検討や成分含量確保の検討など、薬用植物栽培に特有の問題点の解決などの共同研究。


## 関連特許・論文等

*Planta Medica* 76 (7), 729-733 (2010)  
生薬学雑誌 64 (2), 76-82 (2010)  
特産種苗 16, 47-49 (2012)  
J. Nat. Med. 68, 358-362 (2014)

## 共同研究者

尾崎 和男 客員講師 (大阪薬科大学)

## 生薬・天然物由来機能性成分の探索

キーワード	創薬化学、天然物化学、タンパク質間相互作用、エピジェネティクス			
研究者名	平田 佳之 HIRATA YOSHIYUKI	職名	助手	
所属	生薬科学研究室	連絡先	y.hirata@gly.oups.ac.jp	

### 特徴・独自性

臨床応用を目指した、生薬・天然物からの機能性成分の探索研究を行っております。メインテーマとして、タンパク質間相互作用 (protein-protein interaction : PPI) 及びエピジェネティクスに作用する新規天然成分の探索です。現在の研究では、1) 生薬オウゴン含有フラボノイドの抗がん作用増感効果及びエピジェネティック制御を介した増感作用メカニズムの解析、2) 黄色蛍光ペンぐらい光る非フルオレセイン骨格の天然由来蛍光成分の探索、3) 長寿遺伝子Sirtuinアイソザイムに作用する新規ヘアケア・ヘアキュア剤の開発、4) タンパク質間相互作用を阻害する天然物の探索などと、製薬業界及び化粧品業界への応用を視野に幅広く研究を行っています。



オウゴン (黄芩, *Scutellaria baicalensis*)



### 産学連携の可能性

PPIやエピジェネティクス制御に関連した希少性・難治性疾患に対する治療薬或いは化粧品の開発にご協力頂ける大学・研究機関・企業と協業できれば有り難く存じます。

### 関連特許・論文等

- Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2010) 18, 3925-3933.  
*Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2011) 19, 3995-4003.  
*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2012) 22, 1926-1930.  
*Planta Medica* (2014) 80, 452-457.

### 共同研究者

- 谷口 雅彦 教授 (生薬科学研究室)  
 芝野 真喜雄 准教授 (生薬科学研究室)  
 上里 新一 教授 (関西大学化学生命工学部)  
 長岡 康夫 教授 (関西大学化学生命工学部)



## 分子イメージング薬剤の開発

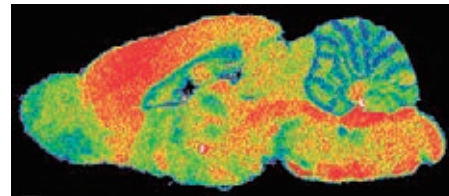
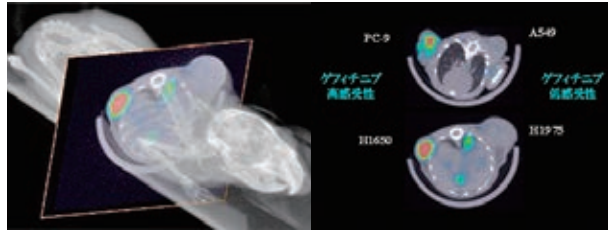
キーワード	分子イメージング、画像診断薬剤、放射性医薬品、核医学			
研究者名	大桃 善朗 OHMOMO YOSHIRO	職名	准教授	
所属	生体機能診断学研究室	連絡先	ohmomo@gly.oups.ac.jp	

### 特徴・独自性

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。

分子イメージングの応用により、生体内での特定分子の挙動の可視化、各種レセプターの画像化や腫瘍の特性に応じた分子レベルの画像化などが可能になることから、分子イメージング法は的確な診断、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。



### 産学連携の可能性

分子イメージング法による腫瘍の早期発見、診断への応用など、医療分野での具体的な成果を目指して現在企業とも連携して研究を進めていますが、さらに幅広い連携を期待しています。


### 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）  
 Biol. Pharm. Bull., 2014 ; 37, 355-360.  
 Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2014 ; 4, 293-302.  
 Ann. Nucl. Med., 2013 ; 27, 431-443.

### 共同研究者

平田 雅彦 講師（生体機能診断学研究室）

## 抗癌薬の薬効予測を可能とするイメージング薬剤の開発

キーワード	分子イメージング薬剤、シグナル伝達、抗癌薬、SPECT、PET、放射性医薬品			
研究者名	平田 雅彦 HIRATA MASAHIKO	職名	講師	
所属	生体機能診断学研究室	連絡先	hirata@gly.oups.ac.jp	

### 特徴・独自性

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。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。

これまでに開発した放射性ヨウ素標識4-フェノキシキナゾリン誘導体の結果から、画像診断による①EGFR-TK阻害剤奏功癌の選別 ②EGFR-TK阻害剤奏功癌の薬剤耐性の早期検出 ③EGFR-TK阻害剤薬剤耐性獲得の要因の正確な情報提供が可能となり、EGFR-TK阻害剤による癌治療計画を支援するシステムの構築に繋がるものと期待されます。本システムの開発により抗癌薬による副作用の危険性を回避するだけでなく、不要な投与を減らすことによる医療経済効果が期待できます。また、本研究は、分子イメージング技術により、薬物動態学的な情報が得られることから、現在積極的に進められている、シグナル伝達分子を標的とした創薬への推進にも応用可能です。これら放射性ヨウ素誘導体は、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{18}\text{F}$ などのポジトロン核種への展開によりPET用の診断薬剤の開発も可能と考えられます。

### 産学連携の可能性

これまでに、様々な標的に対する放射性医薬品の開発に成功しており、臨床展開可能な分子イメージング薬剤の共同開発が可能と考えられます。本学での研究は、化合物の合成と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)

### 共同研究者

大桃 善朗 准教授 (生体機能診断学研究室)

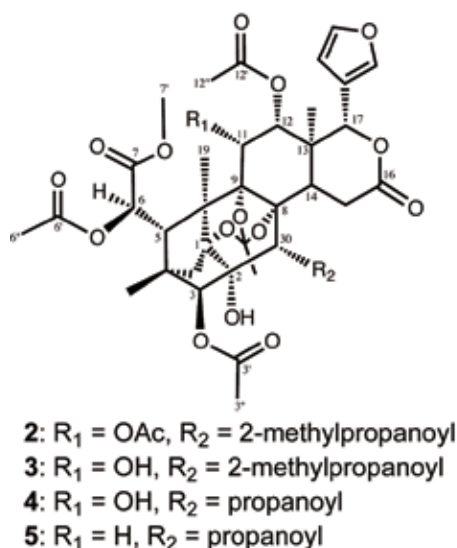
# 天然資源の医薬への応用

キーワード	トリテルペノイド、リモノイド、NMR		
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



## 特徴・独自性

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。(1) ブラジル産高木アンデローバの新規リモノイド、(2) 野菜、果物に含まれる化合物群：エリンギ、ブナシメジ、ミカンの新規ステロイドやテルペン類、(3) タンポポの変型 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、絶対構造の決定と合成経路の確立、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脂肪代謝促進作用、NO産生抑制活性を調べています。野菜から単離した化合物については脂肪代謝促進作用、細胞増殖抑制作用、チロシナーゼ阻害作用、発癌プロモーション抑制作用、等を調べています。エリンギからは新規の ergostane型ステロイドを数多く検出し、現在それらの化学構造を検討しています。アンデローバから単離した新規 phragmalin型リモノイド 2~5の絶対構造はCDスペクトルやX線結晶解析により以下のようにC-6Rと決定しました。



Carapa guianensis (アンデローバ)



Taraxacum officinale (タンポポ)

## 産学連携の可能性

活性が期待できる化合物を数多く所有していますので、生理活性を深追いしていきたいと思っています。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., *Tetrahedron* **2015**, 71, 2753-2760 ; *Molecules* **2014**, 19, 17130-17140 ; *Fitoterapia* **2014**, 96, 56-64

## 共同研究者

山田 剛司 准教授 (医薬品化学研究室)  
菊地 崇 助手 (医薬品化学研究室)

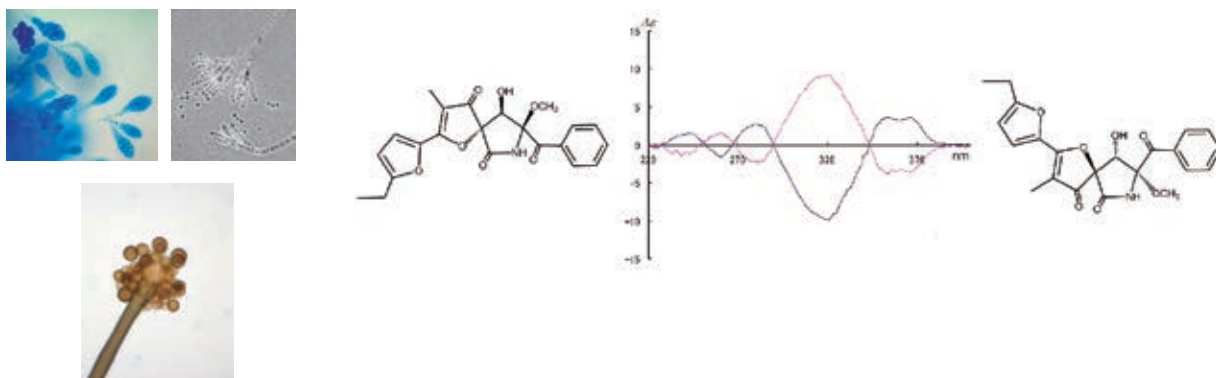
## 海洋生物から分離した菌類の産生する抗腫瘍性物質のシーズの探索

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	

### 特徴・独自性

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らかとし、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。



### 産学連携の可能性

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。当研究室の培養がん細胞に対する細胞毒性試験で評価された新規天然化合物を産業レベルのハイスループットスクリーニングにおける様々な生理活性試験に提供できる。また、コンビナトリアルケミストリーなどによる機能性リード化合物の開発に向けたシーズとなりうることから、化合物ライブラリーの構築に寄与できることが期待できる。

### 関連特許・論文等

Yamada Y, Mizutani Y, Umebayashi Y, Inno N, Kawashima M, Kikuchi T, Tanaka R  
Tandyukisin, a novel ketoaldehyde decalin derivative, produced by a marine sponge-derived *Trichoderma harzianum*. *Tetrahedron Lett.*, 2014, 662-664.

### 共同研究者

梶本 哲也 客員教授 (立命館大学 創薬化学研究センター)  
木村 寛之 准教授 (京都薬科大学 代謝分析学分野)  
友尾 幸司 准教授 (薬品物理化学研究室)



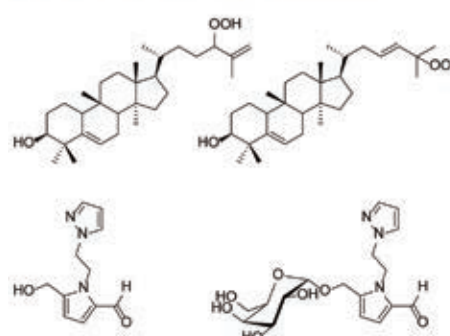
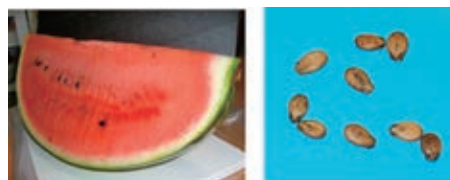
# 植物からの生物活性成分探索研究

キーワード	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	

## 特徴・独自性

生物活性を有する化合物を見出すことを目的として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、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。



## 産学連携の可能性

我々は、天然物より単離した種々の化合物を保有しております。これらの単離した化合物の生物活性を明らかにすることで、医薬品開発や健康食品の開発につなげたいと考えております。製薬企業、研究所、健康食品、サプリメントメーカーとの共同研究を歓迎いたします。

## 関連特許・論文等

- T. Kikuchi, et al., Eur. J. Org. Chem., in press.
- T. Kikuchi, et al., Phytochem. Lett., 12, 94-97 (2015).
- T. Kikuchi, et al., Molecules, 19, 4802-4813 (2014).
- T. Kikuchi, et al., Chem. Biodivers., 11, 491-504 (2014).

## 共同研究者

- 田中 麗子 教授 (医薬品化学研究室)
- 山田 剛司 准教授 (医薬品化学研究室)

## 放射線照射殺滅菌した医薬品・食品原料の品質評価に関する研究

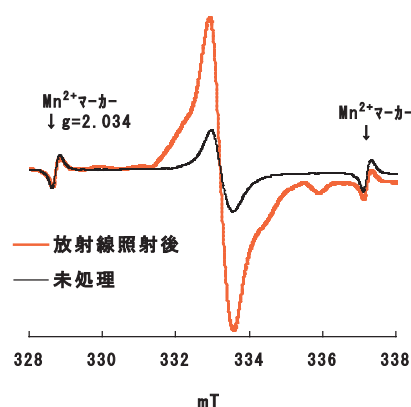
キーワード	生薬、香辛料、健康食品、放射線照射、殺滅菌、ラジカル、ESR、品質評価			
研究者名	山沖 留美 YAMAOKI RUMI	職名	講師	
所属	RI研究施設	連絡先	yamaoki@gly.oups.ac.jp	

### 特徴・独自性

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、医薬品・食品原料への放射線処理効果を探るとともに、放射線照射後に発生する微量安定ラジカル種と原料に含まれる成分との関連を追及し、電子スピン共鳴分光法（ESR）を活用した照射品の品質評価法の開発に取り組んでいます。

黒胡椒のESRスペクトル



### 産学連携の可能性

- 医療用具・医薬品原料・食品原料の放射線殺滅菌処理法の開発。
- 放射線照射した医療用具・医薬品原料・食品原料の品質評価に関するラジカル定量法の開発。
- 医薬品・食品原料由来の有機ラジカル種検出のためのESRに関するハードおよびソフト面の開発。

### 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).

### 共同研究者

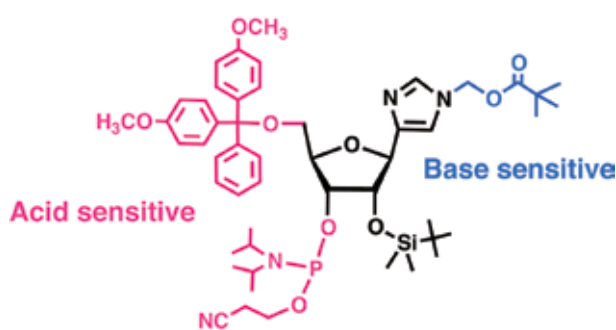
太田 雅壽（新潟大学／活性固体研究所）

# 生体機能性でありながら不安定な分子のマススペクトル測定法の開発研究

キーワード	FABMS、SIMS、ホスホロアミダイト、不安定分子			
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	

## 特徴・独自性

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。しかしながら、すべての有機化合物を検出できるわけではありません。例えば、核酸合成のビルディングブロック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、これまでマススペクトルを得ることが困難でした。



### Imidazole C-nucleoside phosphoramidite

にも適用することができ、本法の一般性をよく支持しました。また、本測定法は、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ことを明らかにしました。

さらに、本測定法は、脱窒素のため通常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PAs、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、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、適用可能であることを確認しております。

私は、これらPAsのマススペクトルを確実に得るために、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明確なナトリウムイオン付加分子ピークが得られることを見出しました。

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のみならず、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

## 産学連携の可能性

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寄与できると思います。

## 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)

## 共同研究者

春沢 信哉 教授 (有機薬化学研究室)  
Dr. Zheng-yun Zhao (Edinburgh Napier University)

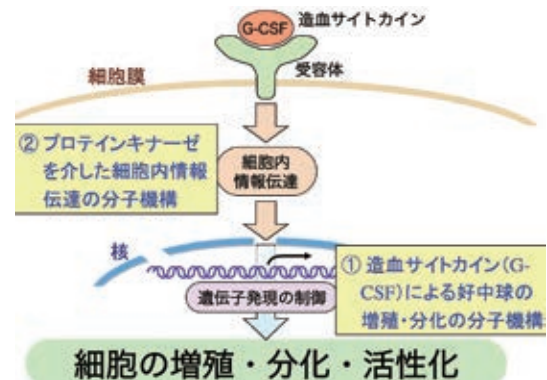
# 細胞の増殖や分化を制御する細胞内シグナル伝達機構

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	

## 特徴・独自性

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 $\alpha$ 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。(右図②)



## 産学連携の可能性

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。今後は、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や、Mnkプロテインキナーゼによる翻訳調節を介した細胞増殖制御の分子メカニズムの解明へと発展させます。Mnk1/2ノックアウトマウスは、各種モデルマウスとの交配による発がん・がん進展解析や、ウイルス増殖における翻訳制御機構の解明に利用できます。また、p400条件的KOマウスは、ヒストンH2AZによるエピジェネティック制御機構の解明に利用できます。これらの遺伝子改変マウスを用いた産学連携共同研究が可能です。

## 関連特許・論文等

1. Mnk1 is a novel acinar cell-specific kinase required for exocrine pancreatic secretion and response to pancreatitis in mice. Cendrowski J et al. : Gut 64, 937-947 (2015)
2. Essential role of p400/mDomino chromatin-remodeling ATPase in bone marrow hematopoiesis and cell-cycle progression. Fujii T et al.: J. Biol. Chem. 285, 30214-30223 (2010)
3. Mnk2 and Mnk1 are essential for constitutive and inducible phosphorylation of eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) but not for cell growth or development. Ueda t et al. : Mol. Cell. Biol. 24, 6539-6549 (2004)

## 共同研究者

井上 晴嗣 准教授 (生化学研究室), 藤井 忍 講師 (生化学研究室), 善岡 克次 教授 (金沢大学がん進展制御研究所), 上田 健 助教 (広島大学原爆放射線医科学研究所)



## 細胞死マーカーとしてのCytc-LRG複合体の利用

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	

### 特徴・独自性

チトクロムc (Cytc) 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Cytc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、劇症膵炎、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Cytc濃度が上昇することが知られており、血中Cytc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Cytcの測定は、血清タンパク質であるロイシンリッチ $\alpha_2$ -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Cytc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CytcがLRGと複合体を形成していることを見出しました。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Cytc-LRG複合体を別々に定量できる技術を開発しています。

### 産学連携の可能性

Cytc-LRG複合体の検出や定量化により、疾病の診断や傷害の程度の把握が可能となり、有効な細胞死マーカーとなることが予想されます。産学連携により、これらの原理に基づく簡易測定法の開発や臨床への応用を目指したいと思います。

### 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  $\alpha_2$ -Glycoprotein and  $\beta$ -Type Phospholipase A2 Inhibitor. J. Biol. Chem. 2010, 285, 21607-21614.

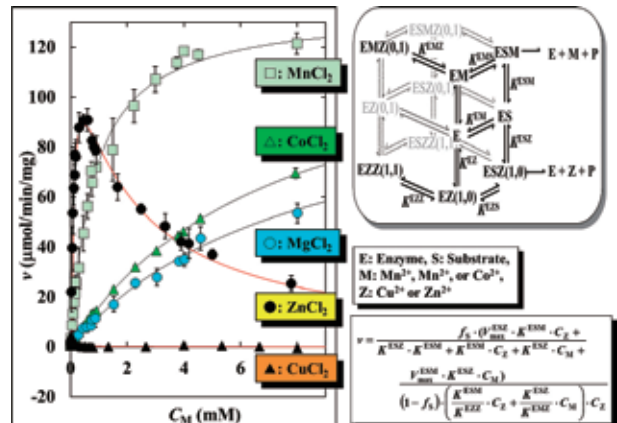
### 共同研究者

# リン脂質加水分解酵素の触媒機構の解明

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	

## 特徴・独自性

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A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) 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、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、PLA<sub>2</sub>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。



## 産学連携の可能性

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、PLA<sub>2</sub>やSMaseの阻害物質の探索を行っている。実際にはPLA<sub>2</sub>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。これまでは、PLA<sub>2</sub>はヘビ毒とウシ膵臓由来の酵素を、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。


## 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

## 共同研究者

- 福永 理己郎 教授 (生化学研究室)
- 井上 晴嗣 准教授 (生化学研究室)

# 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

キーワード	医薬品及び日用品由来化学物質 (PPCPs)、流域調査、水処理技術、医療排水、水系暴露評価モデル、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	

## 特徴・独自性

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た現地調査・環境動態の解明
- ・下水処理場の水処理工程における挙動の把握
- ・医療機関を対象にした新規な高度水処理技術の開発と性能評価
- ・環境の質を評価する手法の開発
- ・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ともに、健全で持続可能な流域水質管理と水循環について検討しています。

また、環境水中に存在する医薬品成分を基にした、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。



## 産学連携の可能性

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。

- ・医療排水を対象にした新規水処理技術の開発
- ・医薬品成分の環境影響リスクを評価する手法の開発
- ・数理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

(代表的な研究設備) 多項目水質計 (HORIBA)、多検体固相抽出装置 (Waters)、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)

## 関連特許・論文等

〈論文〉 Azuma T. et al., Sci. Total Env. (2015)、Azuma T. et al., J. Environ. Anal. Chem. (2015) (Invited Paper)、Azuma T. et al., Int. J. Environ. Anal. Chem. (2014)、東 剛志ら、環境技術 (2014)、Azuma T. et al., Chemosphere (2013)、東 剛志、田中宏明、安全工学 (2012) (招待論文)、Azuma T. et al., Environ. Sci. Technol., (2012).

〈招待講演〉 Azuma T. et al., International Symposium on Waterworks (2011)、Takashi Azuma, 12th Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology (2014).

## 共同研究者

三野 芳紀 教授 (薬品分析化学研究室)、中野 隆史 教授 (大阪医科大学)、田中 宏明 教授 (京都大学)、山下 尚之 講師 (京都大学)、中田 典秀 助教 (京都大学)、亀井 美和子 教授 (日本大学)、中村 裕樹 研究員 (日本大学)、大日 康史 主任研究官 (厚生労働省 国立感染症研究所)、菅原 民枝 主任研究官 (厚生労働省 国立感染症研究所)

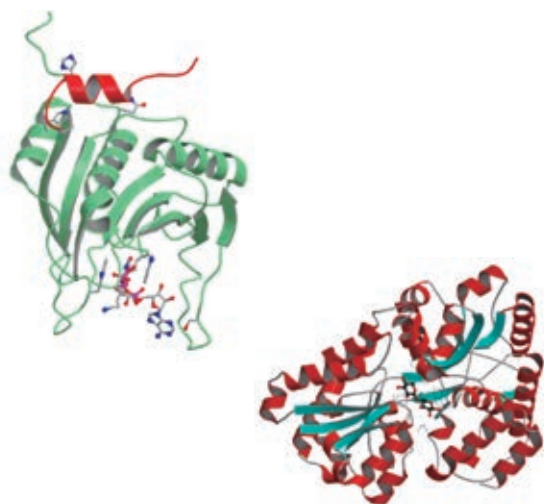
## 創薬を目指した生体分子の構造機能解析

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	

### 特徴・独自性

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. 新規抗ガン薬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。

### 産学連携の可能性

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や開発などを行う。

### 関連特許・論文等


Sogawa K, Okuda R, In Y, Ishida T, Taniguchi T, Minoura K, Tomoo K. "C-H ...  $\pi$  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

### 共同研究者

谷口 泰造 教授 (姫路獨協大学薬学部)

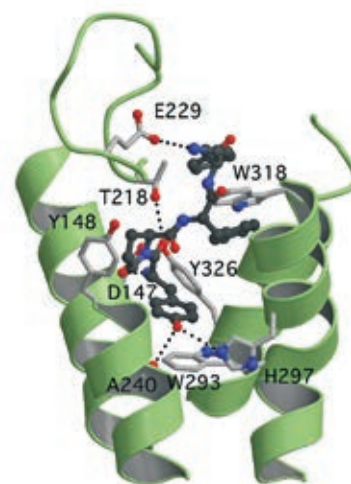


# 生理活性物質および修飾ペプチドの構造機能解析

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	yoon@gly.oups.ac.jp	

## 特徴・独自性

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、それら生理活性ペプチドのX線結晶構造解析、NMR溶液構造解析に取り組んでいる。又様々な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。



## 産学連携の可能性

生理活性物質や修飾ペプチドの立体構造と活性相関の考察の結果得られた知見を基に、より高活性な化合物への分子設計に着手し、新規医薬品の開発につなげる。

## 関連特許・論文等

In Y. Minoura K. Tomoo K., et al., FEBS Journal, (2005), 272 (19), 5079-5097  
Tsuda Y. Miyazaki A. In Y., et al., Peptide Science (2009), 45th, 227-228

## 共同研究者

友尾 幸司 准教授 (薬品物理化学研究室)  
箕浦 克彦 准教授 (中央機器研究施設)

## 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

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	

### 特徴・独自性

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 $\beta$ -(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。

### 産学連携の可能性

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。

### 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).

### 共同研究者

今田 千秋 教授 (東京海洋大学 海洋生物資源学部門)  
舟橋 達也 教授 (松山大学 薬学部)  
田邊 知孝 講師 (松山大学 薬学部)  
良原 栄策 准教授 (東海大学 医学部)

## 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

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	

### 特徴・独自性

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 $\beta$ - (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、変形性関節症の予防・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。

### 産学連携の可能性

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。

### 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).

### 共同研究者

今田 千秋 教授 (東京海洋大学 海洋生物資源学部門)  
舟橋 達也 教授 (松山大学 薬学部)  
田邊 知孝 講師 (松山大学 薬学部)

## 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

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	

### 特徴・独自性

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。

### 産学連携の可能性

感染モデルマウスの作製、その病態解析、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などを*in vivo*で行っています。

### 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<sup>+</sup> cells regulate neutrophil migration in mice with *Acinetobacter baumannii* pneumonia. Microbiol. Immunol. 2012 56 : 107-116.

### 共同研究者

良原 栄策 准教授 (東海大学医学部)

辻坊 裕 教授 (微生物学研究室)

宮本 勝城 准教授 (微生物学研究室)



## 地域政策

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	人間文化学グループ	連絡先	somae@gly.oups.ac.jp	

### 特徴・独自性

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。医療問題や地域保健政策について、公共政策学や行政学の観点から知見を提供できる点が独自性となる。

### 産学連携の可能性

これまで審議会委員等の経験があるので、主として官公庁との連携については問題なく可能である。民間企業との連携については特に問題はないものの、経験がないためその点を了承願いたい。

### 関連特許・論文等

「専門性の政治過程－現代政治における医療政策の位相－」（『現代日本政治の争点』、法律文化社、2013）

「書評論文：補助線としての雇用－福祉レジーム論の批判的検討－」（『レヴァイアサン』、木鐸社、2013）


「行政改革は福祉政策に何をもたらしたか－自治体ガバナンスの現状と課題－」（『琉球大学政策科学・国際関係論集15号』、2013）

「専門職論からみた教員の労働時間管理」（『学校のタイムマネジメントの開発研究』（文教協会報告書）、2012）

「自民党政権下における医療政策：保守政党の社会政策と利益団体」（『年報政治学』、2012-1号）

### 共同研究者

## 専門語彙指導

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	

### 特徴・独自性

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らかです。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。

### 産学連携の可能性

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、スミス朋子、天ヶ瀬葉子（2013）『はじめての薬学英语』、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  
 スミス山下朋子、天ヶ瀬葉子、野口ジュディー（2015）「薬学生を対象として専門用語の理解度調査：種類別対応の必要性」、『大阪薬科大学紀要』Vol. 9、13-17

### 共同研究者

野口 ジュディー 教授（神戸学院大学）  
 天ヶ瀬 葉子 特別任用助教（同志社女子大学）  
 大谷 晋也 准教授（大阪大学）

# 「子ども」の生と死に関する哲学・生命倫理学的研究

キーワード	医の倫理、生と死の尊厳、子どもの権利、知る・知らないでいる権利、赤ちゃんポスト			
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	

## 特徴・独自性

胎児、新生児・乳幼児、青少年など各時期における子どもの生と死に関する諸問題を、哲学と生命倫理学の観点から考察している。

子どもを研究の主要テーマに据えるのは、この社会では最も小さく弱い存在者であるために、発言する力をまだ十分に持たない子どもが、思っていることや言いたいことは何かを探究することによって、社会および医療の根源的な問題が見えてくるからである。また、人間の原初の姿である子どもについて種々考えることは、人間にとって普遍的な価値を見出すことに繋がるからでもある。

最近は特に、①生殖補助医療において、出生前診断の結果、中絶を選択する場合の医療倫理の問題、②尊厳死と安楽死や臓器移植など、多様化した死生観に対応する医療が取組むべき生命倫理的課題、③赤ちゃんポストといった児童遺棄で、実親が手放した子どもの存在価値の哲学的意味づけと、実親以外の大人の責任の社会的位置づけについて研究している。こうした研究では、長年暮らしたドイツで得た経験と知見を活かして、日独の比較検証を行いながら、より良い答えを模索している。

## 産学連携の可能性

1. ドイツ語圏（ドイツ、オーストリア）の生殖医療に関する法制度や育児支援における行政の方針との比較を通じた、日本の現行諸法ならびに子育て支援事業の見直し。
2. 妊娠・出産に関する相談体制の改善策の提案。
3. 子どもの権利を確保した上での、適切な生殖補助医療（非配偶者間人工授精や精子・卵子提供など）の実施。

## 関連特許・論文等

- 【単著】“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.
- 【単著】「その後の赤ちゃんポストー未来の母と子の福祉のために」『医療・生命と倫理・社会』第8号, 大阪大学大学院医学系研究科・医の倫理学教室, 2009, 28-38.
- 【翻訳】『妊婦支援の拡大と内密出産の規定のための法律』の目的及び立法理由（2013年）. バウアー, トビアス編「ドイツにおける『赤ちゃんポスト』・『匿名出産』に関する資料集」, 熊本大学学術リポジトリ, 2014, 70-77.
- 【共著】『生命倫理と医療倫理（改訂3版）』金芳堂, 2014, 60-68. 『倫理ノート』萌書房, 2015, 29.

## 共同研究者

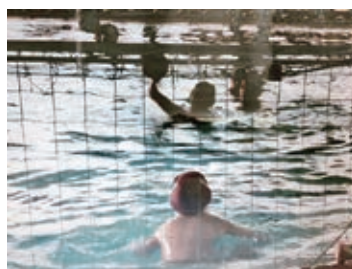
Tobias Bauer 准教授（熊本大学文学部）  
床谷 文雄 教授（大阪大学大学院国際公共政策研究科）

## 水球競技の競技力向上、普及。水中運動の研究開発。

キーワード	水球、競技力向上、普及、水中運動、健康づくり			
研究者名	当麻 成人 TAIMA NARIHITO	職名	准教授	
所属	環境医療学グループ	連絡先	taima@gly.oups.ac.jp	

### 特徴・独自性

水球競技は、水中で行われる球技です。ルール上水深が深いので床反力は得られません。水をかき、足で水をけることで、水平方向、垂直方向へ移動してプレイします。持久力、スピードの養成と同時に球技的要素も加わることで、個人的、集団的な技術、戦術のさらなる獲得も不可欠となります。近年の水球競技は、試合展開が速くなりプレイのスピードアップが要求されるようになりました。このため、プレイの正確性、パスの質および高速泳下での的確な状況判断などを身につけることが望まれます。研究は水球競技の競技力向上についてあらゆる方面からアプローチし技術獲得のためのトレーニング方法を開発、戦術分析を行い、普及についての方策を研究しています。また、健康づくりのための水中運動を水球トレーニングの中から見出し、より良い運動刺激を提供できるように研究開発しています。



### 産学連携の可能性

健康づくりで行われている水中運動は必ずしも効果的な刺激で行われていないと思われます。高齢者の健康保持増進については高強度の運動刺激が身体的に効果があると示されています。膝や腰などの関節に負担がかからない水中運動を高強度の運動刺激で行う方法を開発することは広く受け入れられます。

### 関連特許・論文等

- 第24回ユニバーシアード競技大会（2007年/タイ・バンコク）水球競技日本代表コーチ
- 第25回ユニバーシアード競技大会（2009年/セルビア共和国・ベオグラード）水球競技日本代表監督
- 第69回国民体育大会近畿ブロック大会水球競技大阪代表チーム監督
- 平成26年度U15ユース及びU17ジュニア水球競技大会大阪代表チーム監督

### 共同研究者



## 数に関連する研究

キーワード	数、格子点、母関数、値分布			
研究者名	永田 誠 NAGATA MAKOTO	職名	准教授	
所属	自然科学グループ	連絡先	nagata@gly.oups.ac.jp	

### 特徴・独自性

代数的・解析的・組み合わせ的・確率的・計算機を用いた統計的等の手法を用いて数に関連する研究をしています。現在は、格子点の個数を数えることから派生した、ある種の構造を持った数の集合（例えばヤング盤等）についての値分布の問題に興味を持っています。

### 産学連携の可能性

ランダム置換の話題に繋がる可能性

### 関連特許・論文等

拡散を連想させるある離散モデルの裾確率について、大阪薬科大学紀要 Vol.7 p.33-39 (2013)

### 共同研究者

素粒子物理			
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	

### 特徴・独自性

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、さまざまな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行ってきました。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。

### 産学連携の可能性

新しい物質構造や対称性の破れの応用。  
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。

### 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.

### 共同研究者

---

大阪薬科大学  
臨床教育・研究支援課

---

〒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 2015年8月1日

