



Osaka University of Pharmaceutical Sciences

大阪薬科大学

研究シーズ集 2016

Osaka University of
Pharmaceutical
Sciences

大阪薬科大学の使命～知の創生～



学長

政田 幹夫

大学教官の使命は、ひと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、またひと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ある。また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ストランス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る。

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る。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る。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け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

分子構造機能解析学領域

創薬を目指した生体分子の構造機能解析	友尾 幸司	1
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	2
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	3
リン脂質加水分解酵素の触媒機構の解明	藤井 忍	4
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	5
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	6
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	7
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	8

創薬化学領域

ペプチドの機能と構造に関する研究	土井 光暢	9
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	10
アミロイドβペプチドのターン構造に着目した凝集阻害剤の探索研究	川島 浩之	11
分子イメージング薬剤の開発	平田 雅彦	12
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	春沢 信哉	13
生理活性天然有機化合物の合成研究	宇佐美吉英	14
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	15
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	16
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	17
ジスルフィド結合を利用したプロドラッグ型 siRNA 分子の合成検討	林 淳祐	18
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	19
食用天然資源からの生物活性成分探索研究	菊地 崇	20
生物活性天然有機化合物に関する研究	谷口 雅彦	21
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	22
生薬由来機能性成分の探索	平田 佳之	23

生命環境科学領域

プロテアーゼによる細胞機能調節	坂口 実	24
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	25
細菌の乾燥耐性獲得を調節する物質の探索	天野富美夫	26
脂質メディエーターに注目した抗肥満薬の開発	藤森 功	27
マクロファージを標的とした慢性炎症治療薬の開発	小池 敦資	28
生活習慣病の発症機構と予防に関する研究	藤本 陽子	29
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 寛	30
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	31
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	32
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	33
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	34
中枢神経作用薬の薬理評価と新たな神経疾患治療薬の開発	大野 行弘	35
急性腎障害からの修復および慢性腎臓病への移行機序の解明	河合 悦子	36
精神神経疾患の病態メカニズム解析と新規治療薬の開発	清水 佐紀	37

臨床科学領域

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	38
薬物体内動態と効果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	39
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	40
呼吸器疾患の個別化医療を実現可能にする吸入粉末製剤の設計	門田 和紀	41
統合失調症、依存、睡眠	松村 人志	42
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	43
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因子に関する研究	田中 早織	44
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	45
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	46
臓器別低酸素ストレス応答と in vitro アッセイシステムの開発	林 哲也	47
血中可溶性腫瘍壊死因子/受容体1,2及びアポトーシス関連酵素caspase-8,-9を用いた「予測・予防の医療を目指す」研究	井尻 好雄	48
薬物性肝障害スクリーニングシステムの開発	加藤 隆児	49
病態関連物質の新規分析法の開発	山口 敬子	50
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	51
多職種連携による地域包括ケアのアウトカム向上に関する研究	恩田 光子	52
薬局薬剤師による brief intervention の臨床的・医療経済学的効果	庄司 雅紀	53
服用メディアによる薬物の消化管吸収変動機構の解析	岩永 一範	54
がん化学療法における薬効・副作用のバイオマーカー探索と臨床評価	中村 任	55
適正な行動に導く医薬品情報のあり方に関する研究	中村 敏明	56
医療データベースを用いた医薬品の安全性評価	角山 香織	57
薬物有害反応の軽減を目指した臨床薬理学研究	細畑 圭子	58
がん化学療法における臨床薬学的研究	内田まよこ	59
分子イメージング薬剤の開発	大桃 善朗	60
細胞死マーカーとしての Cytc-LRG 複合体の利用	井上 晴嗣	61
シグナル伝達病治療に向けた分子生物学的基礎研究	尾崎 恵一	62

総合科学系

専門語彙指導	スミス朋子	63
(1) 構造を持つ数の集合に関する研究		
(2) 薬学系学生の論理性に関する調査研究	永田 誠	64
素粒子物理	吉岡 興一	65
子どもの生と死に関する哲学・医療生命倫理学的研究	阪本 恭子	66

共同研究センター

NMR を用いた生体関連物質の構造機能解析	箕浦 克彦	67
生体機能性でありながら不安定な分子のマスマスペクトル測定法の開発研究	藤嶽美穂代	68
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	69

創薬を目指した生体分子の構造機能解析

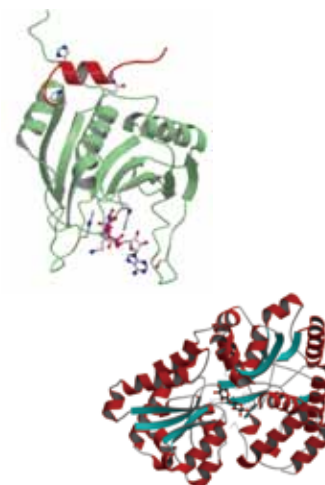
研究者名	友尾 幸司 TOMOO KOJI	職名	准教授	
所属	薬品物理化学研究室	連絡先	tomoo@giy.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	構造生物学			
キーワード	結晶構造解析、分子間相互作用、認知症、翻訳開始因子、トランスポーター			

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、タンパク質生合成や、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。

産学連携の可能性

疾病発症に関与する生体分子の構造情報を基に、発症機構の解明や治療薬の薬物設計を目的とした研究について、医療機関や製薬企業との共同研究が可能である。

研究手法・研究設備など

研究手法

組換えタンパク質発現実験、高純度タンパク質精製、タンパク質の結晶化、X線結晶構造解析、分子間相互作用解析

研究設備

タンパク質大量発現・精製装置、超高輝度 X 線回折装置、BIACORE-T200、MicroCal ITC-200、分子モデリングソフトウェア

関連特許・論文など


Acta Crystallogr Sec.F 71:1078-1082 (2015)

Biopolymers. 102:288-295 (2015)

J Biochem.152:221-229 (2012)

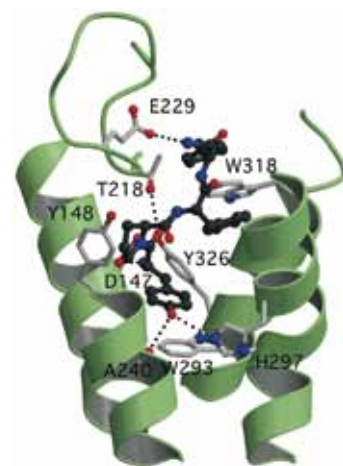
Biochem J. 441:237-245 (2012)

生理活性物質および修飾ペプチドの構造機能解析

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		
リサーチフィールド	生物物理化学				
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				

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も取り組んでいる。



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と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、新規ペプチド性医薬品の開発につなげる。

研究手法・研究設備など

一連の生理活性物質および修飾ペプチドの立体構造と生理活性との相関性についてX-線結晶構造解析、NMR や CD による溶液構造解析、分子動力学計算等の物理化学的手法を用いて構造機能解析を行っている。本学には Agilent NMR System 600-DD2 型 NMR 装置、低温装置を兼ね備えた X 線回折測定装置 (Xtallab P200 システム 等) を完備している。

関連特許・論文など

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

細胞の増殖や分化を制御する細胞内シグナル伝達機構

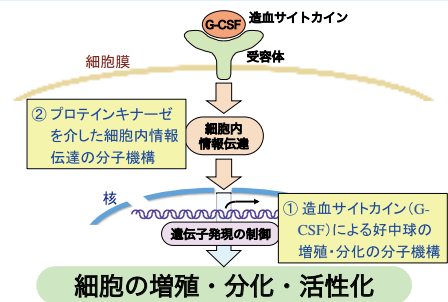
研究者名	福永 理己郎 FUKUNAGA RIKIRO	職名	教授	
所属	生化学研究室	連絡先	rikiof@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	生化学、分子生物学、血液学、免疫学、分子腫瘍学			
キーワード	造血サイトカイン、細胞内シグナル伝達、プロテインキナーゼ、クロマチン制御因子			

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 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 キナーゼの標的の一つであ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)

細胞の増殖や分化を制御する分子機構の解明



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。

研究手法・研究設備など

生化学および分子生物学の方法論・手法を基本として、試験管内、培養細胞レベル、マウス個体レベルでの実験によって、造血サイトカインの発現・作用機構、細胞増殖や細胞分化における細胞内シグナル伝達機構、発がんやがん進展に関与する転写・翻訳制御について研究しています。これらの実験を行うための研究設備は、生化学研究室および学内共同利用施設に整備されています。

関連特許・論文など

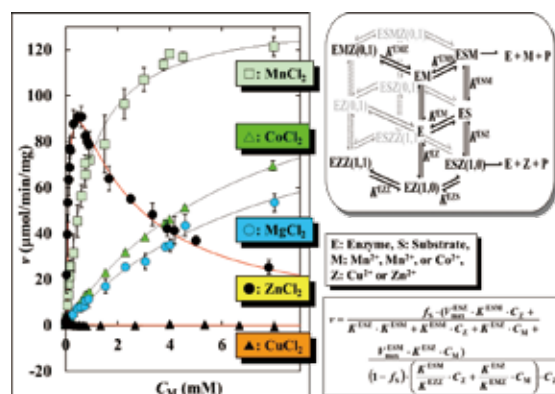
1. Mnk1 is a novel acinar cell-specific kinase required for exocrine pancreatic secretion and response to pancreatitis in mice. Cendrowski J et al.: Gut 64, 937-947 (2015)
2. Essential role of p400/mDomino chromatin-remodeling ATPase in bone marrow hematopoiesis and cell-cycle progression. Fujii T et 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)

リン脂質加水分解酵素の触媒機構の解明

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	
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			

特徴・独自性

リン脂質は、生体膜を構成するだけでなく、レセプターと結合して様々な生理活性を示す。このような作用を示すリン脂質の多くは、リン脂質加水分解酵素によって膜リン脂質から切り出される。我々は、様々な生理活性を示すエイコサノイド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。我々の目的は、これら2つの酵素を含め、様々なリン脂質加水分解酵素の触媒機構を解明することである。



SMase と金属イオンとの相互作用
グラフ内のシンボルは実験値、実線は上記の理論

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、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。これまでは、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。

研究手法・研究設備など

タンパク質の発現や精製を行うために必要な機器と施設がある。また、手法としては、酵素反応速度論に基づく種々の解析を行うことで、酵素に対する、基質や Cofactor 等の結合定数の決定、酵素反応パラメータの pH 依存性を解析することで、アミノ酸残基の pK 値の決定等が可能である。

関連特許・論文など

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

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

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	
リサーチフィールド	環境微生物学、病原微生物学			
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			

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 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。

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。

研究手法・研究設備など

MALDI TOF/MS
 Realtime PCR
 DNA Sequencer

連特許・論文など

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

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

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	
リサーチフィールド	環境微生物学、病原微生物学			
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			

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。

(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 (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。

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。

研究手法・研究設備など

MALDI TOF/MS
 Realtime PCR
 DNA Sequencer

関連特許・論文など

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

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

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	
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			

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。

研究手法・研究設備など

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 で行っています。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行っています。研究設備として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 (BSL 2 対応実験室、BSL 2 A 対応動物実験室、セルソーター、共焦点レーザー顕微鏡)

関連特許・論文など

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.

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

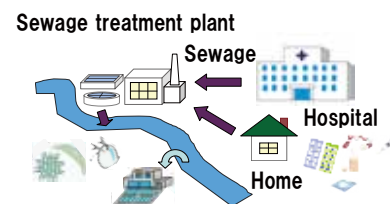
研究者名	東 剛志 AZUMA TAKASHI	職名	助教	
所属	薬品分析化学研究室	連絡先	t.azuma@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	衛生薬学、環境衛生工学、水環境工学、分析化学、環境化学			
キーワード	医薬品及び日用品由来化学物質 (PPCPs)、医療排水、オゾンやマイクロバブルを用いた水処理技術、流域調査、水系暴露評価モデル、環境水を用いた疫学サーベイランス			

特徴・独自性

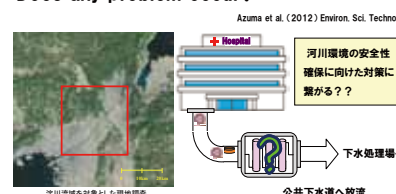
新たな水環境汚染物質として社会的な関心を集めつつある医薬品等の生理活性化学物質について、環境リスク評価と対策についての研究を行っています。特に、

- ・飲料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
- ・医療排水を対象にした新規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共に、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。



Does any problem occur?



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。また、学内の学术交流委員会で「創薬と環境に関するプロジェクト」を進行させており、病院や医学部との密な連携による研究を推進しています。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

研究手法・研究設備など

(代表的な研究設備) 高度水処理装置、生物反応処理装置、オゾン発生装置、オゾン濃度計、マイクロバブル発生装置、多項目水質計、多検体固相抽出装置、超高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析装置 (UPLC-MS/MS)

関連特許・論文など

<論文> Azuma T. et al., Sci. Total Env. (2016)、Azuma T. et al., PLOS ONE (2015)、Azuma T. et al., Environ. Sci. Pollut. Res. (2015)、Azuma T. et al., J. Environ. Anal. Chem. (2015) (Invited Paper)、Azuma T. et al., Chemosphere (2015)、東 剛志ら, 硫酸と工業 (2015) (招待論文)、東 剛志, 生物工学会誌 (2015) (招待寄稿)、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 剛志ら, 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)、Azuma T. et al., Kyoto University Global COE HSE Symposium (2012)、東 剛志ら, 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金研究事業研究班会議 (2012)、Azuma T. et al., Environmental HEALTH (2013)、Takashi Azuma, 12th Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology (2014)、東 剛志ら, 硫酸協会 第 55 回分析分科会 (2016) (特別講演)。

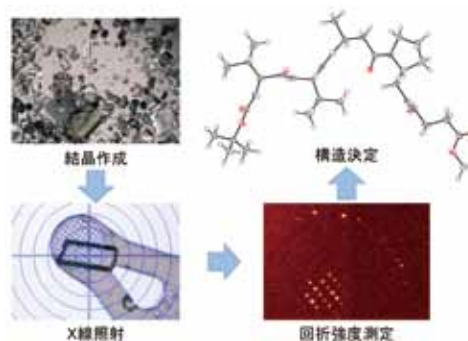
ペプチドの機能と構造に関する研究

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	doi@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	生物物理			
キーワード	ペプチド化学、結晶構造			

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0.2 × 0.2 × 0.2 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0.8 Å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）

研究手法・研究設備など

目的ペプチドを合成し、物理化学的手法で立体構造を解析する。

Bruker TOF-MS, Rigaku microMax007/P200, 500MHz NMR などを使用。

関連特許・論文など

Eur J Org Chem 2988 (2016)

J Pept Sci 20,794 (2014)

J Org Chem 79, 9125 (2014)

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

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	
リサーチフィールド	ペプチド化学			
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			

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アミノ酸側鎖間の相互作用形成によるコンフォメーションの安定化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。

海洋生物などから単離された天然由来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。

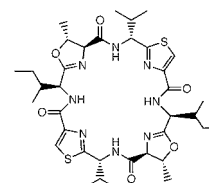


Fig.1 Ascidicyclamide (ASC)

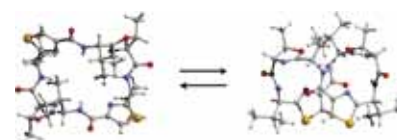


Fig.2 Conformational equilibrium

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。


研究手法・研究設備など

高速液体クロマトグラフ装置（日本分光）、蛍光分光光度計（日立）、マイクロウェーブ固相合成装置（東京理化）、核磁気共鳴装置（アジレント、共同機器）、円二色性分散計（日本分光、共同機器）、MALDI-TOF 質量分析装置（ブルカー、共同機器）

関連特許・論文など

- 1) Asano, A., Yamada, T. and Doi, M. (2011) The square conformation of phenylglycine-incorporated ascidicyclamide is stabilized by CH/ π 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.
- 3) Asano, A., Minoura, K., Yamada, T. and Doi, M. (2016) Conformational transformation of ascidicyclamide analogues induced by incorporation enantiomers of phenylalanine, 1-naphthylalanine or 2-naphthylalanine. *J. Pept. Sci.* 22, 156-165.

アミロイドβペプチドのターン構造に着目した凝集阻害剤の探索研究

研究者名	川島 浩之 KAWASHIMA HIROYUKI	職名	助手	
所属	分子構造化学研究室	連絡先	kawashima@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	ペプチド化学			
キーワード	Aβ、アミロイド、凝集阻害剤、ターン、環状ペプチド			

特徴・独自性

本研究は、アルツハイマー病の発症に重要なアミロイドβペプチド (Aβ) の凝集を阻害する化合物を探索し、論理的な阻害剤設計、阻害メカニズムの解明及びAβ凝集メカニズムの解明を目的とする。我々が過去に報告した阻害剤は、Aβのβ-シート領域に着目した既存のペプチド性凝集阻害剤とは異なり、Aβのターン形成領域に着目することで、新規の凝集阻害作用機序を有する可能性があると考えられる。我々は、ターン構造を模倣したペプチドがAβの凝集にどのように影響するのかを調査し、阻害剤分子の構造からAβとの相互作用を予測し、論理的阻害剤設計を目指す。近年、Aβのターン形成領域はますます注目されつつあり、ターン構造を模倣した化合物はAβの凝集に何らかの影響を与える可能性がある。本研究は、新規作用機序を有するアルツハイマー病治療薬開発に貢献すると期待される。

産学連携の可能性

現時点では未定であるが、研究の進捗状況によって検討していきたい。

研究手法・研究設備など

ペプチド固相合成、チオフラビンTアッセイ、円偏光二色性 等

関連特許・論文など

Hiroyuki Kawashima, Youhei Sohma, Tomoya Nakanishi, Hitomi Kitamura, Hidehito Mukai, Masayuki Yamashita, Kenichi Akaji, and Yoshiaki Kiso: A new class of aggregation inhibitor of amyloid-β peptide based on an O-acyl isopeptide. *Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 6323-6327 (2013).

分子イメージング薬剤の開発

研究者名	平田 雅彦 HIRATA MASAHIKO	職名	講師	
所属	生体機能診断	連絡先	hirata@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	放射性医薬品			
キーワード	SPECT PET 蛍光診断			

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① EGFR-TK 阻害剤奏功癌の選別 ② EGFR-TK 阻害剤奏功癌の薬剤耐性の早期検出 ③ EGFR-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、⁷⁶Br、や ¹⁸F 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。


研究手法・研究設備など

放射性医薬品の合成に関連する合成器具。RI 研究施設。

RI

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)

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

研究者名	春沢 信哉 HARUSAWA SHINYA	職名	教授	
所属	有機薬化学	連絡先	harusawa@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	薬学・化学系・合成化学			
キーワード	合成反応・テトラゾールのフラグメンテーション・有機リン試薬・乳癌増殖抑制剤・ヒスタミン H3 アンタゴニスト			

特徴・独自性

1) 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、特に乳癌増殖抑制作用の研究を継続的に行っています¹⁾⁻⁵⁾。

2) 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、それを新規合成反応に展開する研究を精力的に行っています。

3) 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、優れた総説が今までありませんでした。そこで、DEPC の総説を恩師であり、開発者でもある塩入孝之先生（名市大、薬、名誉教授）と執筆しています。

産学連携の可能性

本研究は、ヒスタミン H3 受容体または H4 受容体の研究者及び創薬研究者との協力は、発展性があります。

研究手法・研究設備など

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、高速液体クロマトグラフ装置、旋光計装置などを用いますが、すでにこれらの研究装置は揃っています。

関連特許・論文など

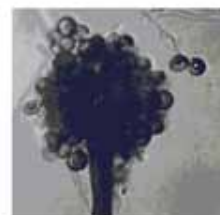
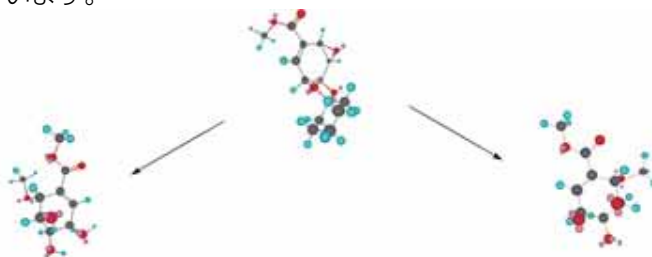
- 1) H. Yoneyama et al., *J. Org. Chem.*, **73**, 2096 (2008).
- 2) 総説：荒木理佐，春沢信哉，*薬学雑誌*，**130**，1707 (2010).
- 3) S. Harusawa et al., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **23**, 6415 (2013).
- 4) H. Yoneyama et al., *Synthesis.*, **45**, 1051 (2013).
- 5) 総説：米山弘樹，春沢信哉，他．*薬学雑誌*，**136**，1195 (2016).

生理活性天然有機化合物の合成研究

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	
リサーチフィールド	有機合成化学、天然物有機化学			
キーワード	精密有機合成、生理活性天然物、海洋、抗腫瘍性、複素環			

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。合成ターゲットの中心は、海洋生物アメフラシの由来の真菌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です。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に成功し、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。さらに、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の新規合成反応。


研究手法・研究設備など

1. 研究手法：小スケールの精密有機合成
2. 研究設備：マイクロウエーブ発生装置、フラッシュクロマトグラフィー、HPLC、低温反応装置

関連特許・論文など

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.

含窒素複素環化合物の効率合成とその生理活性

研究者名	米山 弘樹 YONEYAMA HIROKI	職名	助教	
所属	有機薬化学研究室	連絡先	yoneyama@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	有機化学			
キーワード	テトラゾール・トリアゾール・イミダゾール・制がん剤・核酸・ヒスタミン H ₃ R アンタゴニスト			

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、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化合物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に用いられるが、合成が困難であり、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。また、応用研究として、膀胱がんや悪性黒色腫に高い抗腫瘍効果を示すテトラゾール-白金錯体の創薬研究を行っています。

また、テトラゾールは脱窒素することによる爆発性を有していますが、これは制御することにより、反応性の高いアルキリデンカルベンを発生させることができます。これを応用した、アルデヒド・ケトンからアルキンへの新規変換反応を見出しました。従来、アルキン合成には塩基性条件が必要でしたが、この方法は中性条件下で反応を行えることが一番の特徴です。

さらに、イミダゾールを有する生体物質のヒスタミン研究の中から、非イミダゾール系選択的ヒト H₃R アンタゴニストの開発に成功しています。

産学連携の可能性

テトラゾールの特性を生かしたアルキン変換反応は、中性条件下で行える特性を生かし、ホスホロアミダイトの開発に応用しています。糖のエピメリ化を起こすことなくアルキンへと変換できるため、これまで、 α β の混合物となり、単利不可能だった合成中間体合成で、 β 体のみを生成させることに成功しています。

また、選択的ヒスタミン H₃R アンタゴニストの研究は現在、新しい機序の制がん剤の開発へと進んでいます。がん細胞でヒスタミン受容体の発現量が増えるとの報告を基に、これまでに開発してきたヒスタミン H₃R アンタゴニストをがん細胞に対して添加したところ、いくつか強い増殖抑制作用が見られました。この結果を基に、新しいデザインの制がん剤開発を行っています。

研究手法・研究設備など

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

関連特許・論文など

- YAKUGAKU ZASSHI, **136**(9), 1195-1216 (2016).
- SYNTHESIS, **47**, 1291-1302 (2015).
- SYNTHESIS, **46**, 2815-2825 (2014).
- Org. Lett., **16**, 3760-3763 (2014).
- Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters., **23**, 6415-6420 (2013).
- SYNTHESIS., **45**, 1051-1059 (2013).

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

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	
リサーチフィールド	核酸化学			
キーワード	RNA 干渉、核酸医薬、プロドラッグ型 RNA、還元的環境応答型			

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 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体化に限界があり、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 μM 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 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、細胞レベルで天然型 RNA と同等かそれ以上の siRNA 活性を持つことを明らかにしています。



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ตอบสนอง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、研究試薬など広域にわたる需要・技術革新が期待されます。


研究手法・研究設備など

DNA/RNA 合成装置、HPLC、融解曲線測定装置 (温度可変分光光度計)、蛍光分光光度計、ルミノメーター、細胞培養関連設備

関連特許・論文など

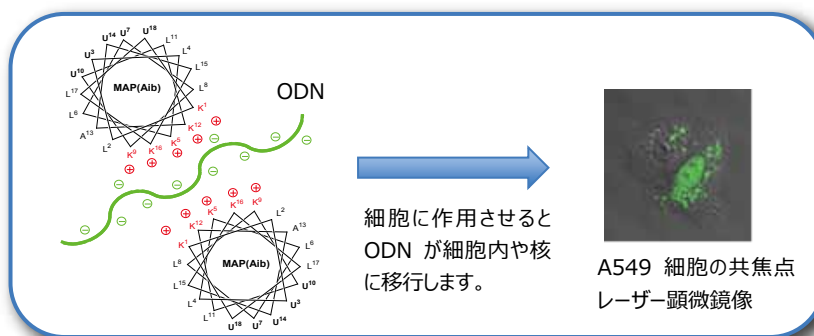
- Ochi, Y., Nakagawa, O., Sakaguchi, K., Wada, S., Urata, H.
 "A post-synthetic approach for the synthesis of 2'-O-methyldithiomethyl-modified oligonucleotides responsive to a reducing environment"
Chem. Commun., **2013**, 49, 7620-7622.
- Ochi, Y., Imai, M., Nakagawa, O., Hayashi, J., Wada, S., Urata, H.
 "Gene silencing by 2'-O-methyldithiomethyl-modified siRNA, a prodrug-type siRNA responsive to reducing environment"
Bioorg. Med. Chem. Lett., **2016**, 26, 845-848.

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

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	
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			

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 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一本鎖オリゴヌクレオチド (ODN) や siRNA 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組み込んだペプチドを設計し、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。一本鎖オリゴヌクレオチド (ODN) や siRNA のみではなく極性化合物のデリバリーツールとしての可能性も期待します。また、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。


研究手法・研究設備など

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 (Bruker、共通機器)、共焦点レーザー顕微鏡 (Carl Zeiss、共通機器)、細胞培養

関連特許・論文など

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.

ジスルフィド結合を利用したプロドラッグ型 siRNA 分子の合成検討

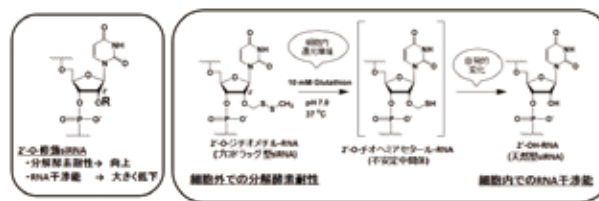
研究者名	林 淳祐 HAYASHI JUNSUKE	職名	助手	
所属	機能分子創製化学研究室	連絡先	j.hayashi@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	核酸化学			
キーワード	RNA 干渉、核酸医薬、プロドラッグ型 RNA、非対称ジスルフィド合成			

特徴・独自性

siRNA や ribozyme などの機能性 RNA を実用化する上で、その分子としての安定性の向上は大変重要な課題となります。これまでに、RNA の安定性を向上させる目的で RNA 中リボースの 2' 位水酸基を化学修飾した siRNA の合成が行われてきました。しかし適切な修飾位置の検討や配列設計を行わない場合、RNA 干渉能の低下などの RNA 分子としての機能低下を招き、RNA の機能保持と安定性向上の両立は困難とされています。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。当研究室では RNA 中リボースの 2' 水酸基をメチルジチオメチル ($\text{CH}_3\text{-S-S-CH}_2\text{-}$; MDTM) 修飾を行い、細胞内還元環境により天然型 siRNA へと変換される新規 siRNA 分子の開発を行ってきました。

これまでに 2'-MDTM 修飾 siRNA は模擬的細胞内環境において、ジスルフィドの開裂を介して、天然型 siRNA へと変換されること、in vitro でのアッセイにて天然型 RNA 以上の siRNA 活性を持つことを明らかにしています。

当研究では本分子の更なる機能向上を目指し、末端のアルキル基を現在のメチル基から変更したアルキルジチオメチル ($\text{R-S-S-CH}_2\text{-}$; RDTM) を有する新規 RNA 分子の合成および機能解析の検討を行っています。



産学連携の可能性

当研究室が開発したジスルフィドの開裂を利用した新規 siRNA 分子は細胞内の還元環境に応答し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。そのため、本分子を利用した医薬品、診断薬などのツールは開発の簡略化を目指すことが出来、コストの低減及び開発期間の短縮化にもつながると考えています。本分子に興味をお持ちいただいた方は、お声がけいただければ幸いです。

またジスルフィドを有する siRNA の合成には使用可能な条件、試薬に多くの制限があり、更なる機能拡張のために簡便かつ基質容認性の高い合成法が待ち望まれます。ジスルフィド合成に関して独自の合成技術をお持ちの方は、是非ともお声がけいただければと思います。

研究手法・研究設備など

DNA/RNA 合成装置、HPLC、融解曲線測定装置 (温度可変分光光度計)、蛍光分光光度計、ルミノメーター、リアルタイム PCR、細胞培養関連設備

関連特許・論文など

本修飾 siRNA に関する合成法及び分子設計に関する論文
Ochi, Y., Nakagawa, O., Sakaguchi, K., Wada, S., Urata, H.
Chem. Commun., **2013**, 49, 7620-7622.

本修飾 siRNA の RNA 干渉能に関する論文
Ochi, Y., Imai, M., Nakagawa, O., Hayashi, J., Wada, S., Urata, H.
Bioorg. Med. Chem. Lett., **2016**, 26, 845-848.

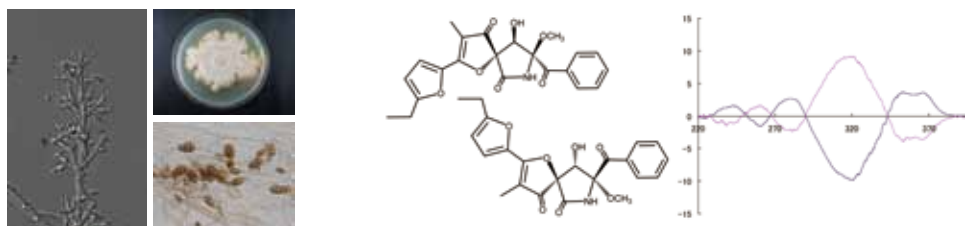
海洋生物から分離した菌類の産生する抗腫瘍性物質のシーズの探索

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	
リサーチフィールド	天然物化学			
キーワード	天然物化学, 海洋生物, 海洋菌類, 細胞毒性物質, 抗がん剤シーズ			

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化学構造を明らかとし、最終目的として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。当研究室でこれまで単離した天然化合物は、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ため、ハイスループットスクリーニングに付するための化合物の収集に提供できればと考えている。また、分離精製および構造解析においては、十分な設備、技術を有しているため、機能性食品や薬効を有する天然抽出物の活性本体を探索できる。

研究手法・研究設備など

- ・セミ分取高速液体クロマトグラフィー 6台
- ・核磁気共鳴スペクトル (600, 400, 300 MHz 各1台)

関連特許・論文など

Yamada T, Umebayashi Y, Kawashima M, Sugiura Y, Kikuchi T, Tanaka R
Determination of the chemical Structures of tandyukisins B-D, isolated from a marine sponge-derived fungus. *Marine Drugs*, 13, 3231-3240; doi:10.3390/md13053231
Yamada T, Kikuchi T, Tanaka R
Altercrasin A, a novel decalin derivative with spirotetramic acid, produced by a sea urchin-derived *Alternaria* sp. *Tetrahedron Lett.*, 56, 1229-1232. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.01.066

食用天然資源からの生物活性成分探索研究

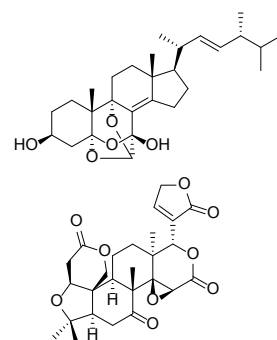
研究者名	菊地 崇 KIKUCHI TAKASHI	職名	助手	
所属	医薬品化学研究室	連絡先	t.kikuchi@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	天然物化学			
キーワード	食品、植物、キノコ、構造決定、生物活性			

特徴・独自性

天然にはユニークな構造を有する化合物が数多く存在し、その生物活性に興味を持たれる。本研究では、生物活性を有する化合物を見出すことを目的として、食用の植物およびキノコに着目し、下記のような研究を行っている。



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. 単離した化合物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。

研究手法・研究設備など

植物やキノコのエキスを分離・精製し、化合物の単離を行う。化合物は、種々のスペクトル解析を駆使し、構造を決定する。単離化合物は生物活性の評価を行う。

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）

関連特許・論文など

T. Kikuchi, *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 2015, 4645-4649.

T. Kikuchi, *et al.*, *Fitoterapia*, **2015**, 107, 69-76.

T. Kikuchi, *et al.*, *Phytochem. Lett.*, **2015**, 12, 95-97.

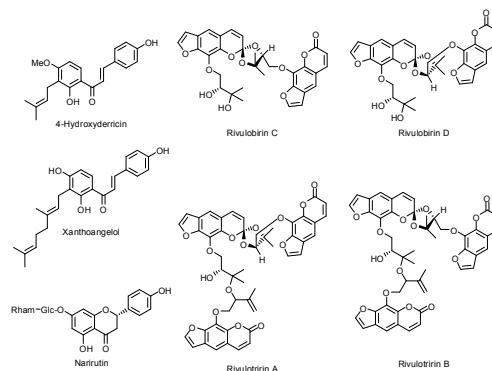
生物活性天然有機化合物に関する研究

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	
リサーチフィールド	生薬学、天然物化学			
キーワード	生薬、薬用植物、サプリメント			

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。当研究室では、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、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。



産学連携の可能性

多数保有している天然有機化合物の提供。

下記に示す、各種スクリーニング試験の実施。

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。

研究手法・研究設備など

- ・各種ヒトがん細胞株に対する細胞増殖抑制活性試験
- ・細胞を用いた抗アレルギー・抗炎症評価試験
- ・抗糖化測定
- ・酵素阻害活性試験
 - アンジオテンシン変換酵素阻害活性
 - リパーゼ阻害活性
 - α -グルコシダーゼ阻害活性
 - キマーゼ阻害活性
 - チロシナーゼ阻害活性
- ・Western blotting 法によるタンパク質発現解析
- ・qRT-PCR 法を用いた遺伝子発現解析

関連特許・論文など

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.

甘草を中心とした生薬国内生産のための基礎研究

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	
リサーチフィールド	薬用植物学、生薬学、漢方薬学			
キーワード	生薬、薬用植物、栽培、育種、化学的品質評価			

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なうことで、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事無く、2千年後の未来へ伝えて行くという大きな目標で研究を続けている。



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、栽培敵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。

研究手法・研究設備など

各種分析法（HPLC、UHPLC、LC/MS/MSなど）を用いて化学成分の評価を行う。

また、薬用植物園を有しており、育種研究を行っている。さらに、実用栽培用の実験圃場を2箇所確保している。

関連特許・論文など

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)

薬用植物研究 36(2), 16-21 (2014)

生薬由来機能性成分の探索

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	
リサーチフィールド	創薬化学、天然物化学			
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			

特徴・独自性

臨床応用を目指した、生薬由来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生薬由来蛍光成分の探索、3) 長寿遺伝子 Sirtuin のアイン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生薬成分の探索など、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 (*Scutellaria baicalensis*)



生薬由来蛍光成分

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がん、神経変性疾患に対する治療薬或いはヘアケア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。

研究手法・研究設備など

創薬化学を基盤とした研究手法により、生薬から単離した成分の機能性評価に取り組んでいます。

関連特許・論文など

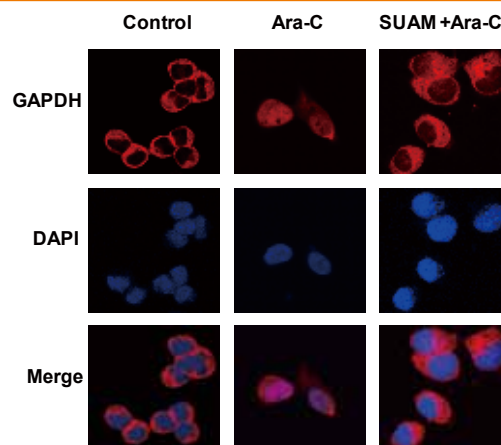
- Bioorganic & Medicinal Chemistry(2010)18, 3925-3933.
- Bioorganic & Medicinal Chemistry(2011)19, 3995-4003.
- Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters(2012)22, 1926-1930.
- Bioorganic & Medicinal Chemistry(2016)24, 1919-1926.
- Planta Medica (2014)80, 452-457.
- PCT/JP2015/075660 (未公開特許)

プロテアーゼによる細胞機能調節

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	
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、GAPDH、細胞周期、がん細胞			

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_0 期への誘導を伴うことから、本研究は G_0 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。

研究手法・研究設備など

一般的な組織培養、細胞工学的および遺伝子工学的手法
セルソーター、共焦点顕微鏡、蛍光顕微鏡 など

関連特許・論文など

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.

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

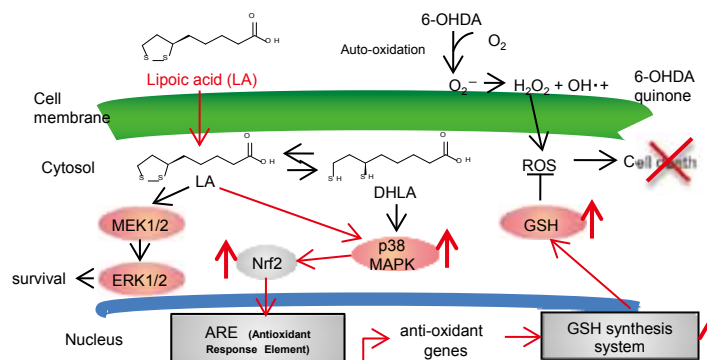
研究者名	田中 智 TANAKA SATOSHI	職名	助手	
所属	生体機能解析学研究室	連絡先	satoshi-t@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	細胞生物学			
キーワード	酸化ストレス、 α -リポ酸、生薬、細胞保護作用			

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 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。



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。

研究手法・研究設備など

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)

関連特許・論文など

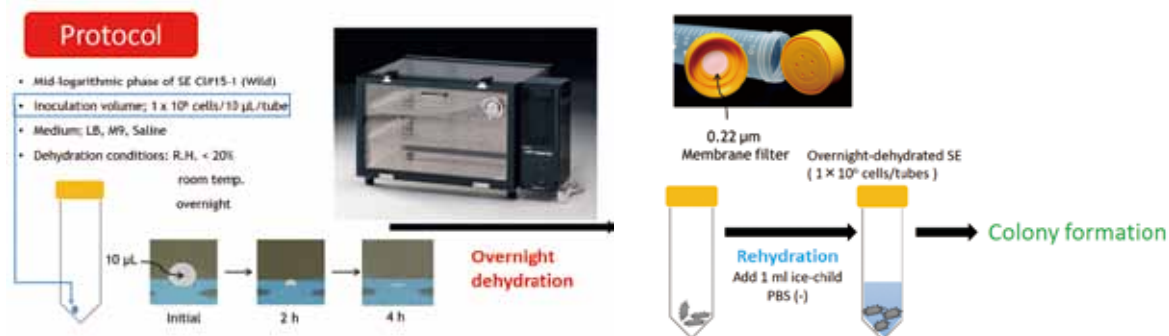
日本薬学会年会第 136 年会 (2016) 要旨集 29AB-am178 PC-12 細胞の酸化ストレス障害に対する p38/Nrf 2 経路を介した α -リポ酸の保護作用 (2)

細菌の乾燥耐性獲得を調節する物質の探索

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	
リサーチフィールド	生化学、細菌学、感染症学			
キーワード	サルモネラ、リステリア、黄色ブドウ球菌、その他病原性細菌及びマクロファージ			

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し、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。さらに、宿主の体内で細菌感染に対する防御機構の中心を担うマクロファージに由来する生理活性物質の探索も行う。



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。また、感染制御に関するプラントの設計や、消毒薬、抗菌薬、食品添加物のうちの保存料や殺菌料の開発や評価を行う企業に対しても産学連携の可能性がある。

研究手法・研究設備など

上記の「特徴・独自性」の欄に示すような、自動乾燥装置と滅菌フィルター付きの乾燥用チューブを基本的な研究設備とする。極めて安価であるだけでなく、乾燥チューブの代わりにV字型のウエル(well)と上蓋を備えた96穴プレートがあれば、多検体を同時に評価することが可能であるため、ハイスループット検出系を稼働することが可能である。

関連特許・論文など

- 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.
- 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.

脂質メディエーターに注目した抗肥満薬の開発

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	
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			

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機構について研究を進めています。

産学連携の可能性

医療関係機関、研究所および製薬、化学や食品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

研究手法・研究設備など

リアルタイム PCR (ABI7500, Roche LightCycler)、ルミノイメーリアナライザー LAS-3000 (富士フィルム)、サーマルサイクラー (ABI)、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 (Thermo Scientific)、Luminometer Lucy 2 (Anthos)、Nanodrop Lite (Thermo Scientific)、EVOS XL Core Cell Imaging System (Thermo Scientific)、ビーズ破砕機 μ T-01 (タイトック)、TC20 全自動セルカウンター (Bio-Rad)、SNAP i.d. Protein Detection System (Millipore)、iBind Western Systems (Thermo Scientific)

関連特許・論文など

- Mol. Cell. Endocrinol. 431: 1-11 (2016)
- J. Funct. Foods 22: 490-503 (2016)
- J. Agric. Food Chem. 63: 4979-4987 (2015)
- Methods in Mol. Biol. 1164: 177-196 (2014)
- Biochem. J. 459: 489-503 (2014)
- J. Agric. Food Chem. 61: 5139-5147 (2013)
- Mol. Cell. Endocrinol. 384: 12-22 (2012)
- Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 302: E1461-E1471 (2012)
- PPAR Res. 527607 (2012)
- PLoS ONE 7: e44698 (2012)
- J. Biol. Chem. 285: 8880-8886 (2010)

マクロファージを標的とした慢性炎症治療薬の開発

研究者名	小池 敦資 KOIKE ATSUSHI	職名	助手	
所属	生体防御学研究室	連絡先	koike@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	生化学、分子細胞生物学、免疫学			
キーワード	マクロファージ、慢性炎症			

特徴・独自性

慢性炎症は、がん、自己免疫疾患、神経変性疾患、動脈硬化症など様々な疾患の基盤となる病態であり、その制御が望まれている。しかし、慢性炎症の成り立ちには、種々の免疫細胞や各臓器の実質細胞など多様な細胞が関与しており、この複雑な病態を系統的に理解し、制御することは困難と考えられている。しかし近年、この複雑な慢性炎症の起始、増悪、減弱、終結といった過程に一貫して関与しているマクロファージが新たな炎症治療のターゲットとして注目されている。

本研究は、炎症の増悪に関与する活性化マクロファージだけを排除することを目的として、強力なマクロファージ活性化作用をもつリポポリサッカライド (LPS) と同時に処理した際にのみ、マクロファージに細胞障害を誘導することができる化合物のスクリーニング系を確立した。その結果、今までに数種の化合物の同定に成功している。さらに当研究室では、マクロファージの活性化における、LPS 耐性変異株を世界で初めて樹立しており、本変異体を用いることにより、マクロファージの活性化シグナル特異的な作用を有する化合物の同定を行うことができる。

産学連携の可能性

医療機関、研究所および大学、企業など分野を問わず、共同研究を歓迎します。

研究手法・研究設備など

培養細胞を用いた一次スクリーニング及びその作用機序の解析から動物モデルを用いた解析を行う事ができます。

関連特許・論文など

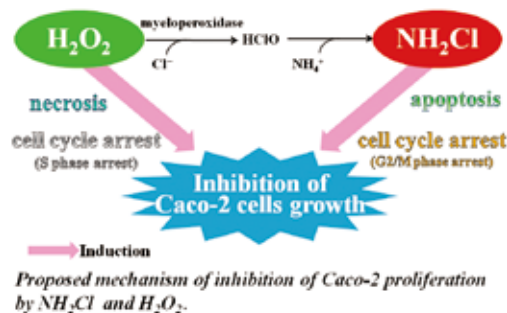
1. Biol Pharm Bull 2016; 39: 969-976.

生活習慣病の発症機構と予防に関する研究

研究者名	藤本 陽子 FUJIMOTO YOYKO	職名	教授	
所属	環境分子生理学研究室	連絡先	fujimoto@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	衛生薬学			
キーワード	生活習慣病、環境化学物質			

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ラミンが 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。

研究手法・研究設備など

各種培養装置、酸化ストレス検出装置

関連特許・論文など

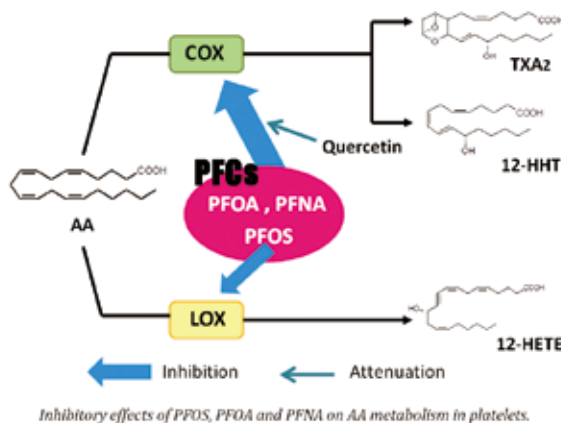
Sakuma, S. Abe, M. Kohda, T. Fujimoto, Y. "Hydrogen peroxide generated by xanthine/xanthine oxidase system represses the proliferation of colorectal cancer cell line Caco-2" J. Clin. Biochem. Nutr., 2015, 56, 15-19

環境化学物質の毒性発現機構と中毒予防に関する研究

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	
リサーチフィールド	衛生薬学			
キーワード	環境汚染物質、化学物質の毒性機構			

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。

研究手法・研究設備など

各種培養装置、酸化ストレス検出装置

関連特許・論文など

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 Lekot. Essent. Fatty Acids, 2010, 83, 225-228

植物由来成分による癌細胞の増殖制御に関する研究

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	
リサーチフィールド	衛生薬学、細胞生物学、分子生物学			
キーワード	癌細胞、細胞死、細胞周期阻害、抗酸化物質			

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。

研究手法・研究設備など

培養関連設備全般（クリーンベンチ、CO₂ インキュベーター等）
Flow cytometry [FACSAria III（中央機器研究施設）]
Western blotting [ミニスラブル電気泳動装置、ブロッキング装置、イメージアナライザー（中央機器研究施設）]
real time RT-PCR [Thermal cycler, StepOnePlus（中央機器研究施設）]

関連特許・論文など

Kohda, T., Sakuma, S., Fujimoto, Y., "Vitamin E-like molecules potentiate the curcumin-induced suppression of Caco-2 cell proliferation" *Int. J. Pharmacol. Res.*, 2016, **6**:41-46.

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.

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.

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

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	
リサーチフィールド	循環薬理			
キーワード	急性腎障害、慢性腎臓病、虚血性心疾患、高血圧、エンドセリン、一酸化窒素			

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。

研究手法・研究設備など

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。

関連特許・論文など

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

血管作動性物質の産生制御による循環器系疾患治療

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	
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			

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。

研究手法・研究設備など

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。

関連特許・論文など

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

各種腎疾患における交感神経の役割に関する研究

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	
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、オータコイド、神経伝達物質、性差発現			

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おらず、現在検討中である。

産学連携の可能性

上記した種々の腎疾患モデル動物の作製技術を確立しており、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。


研究手法・研究設備など

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。

関連特許・論文など

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)

中枢神経作用薬の薬理評価と新たな神経疾患治療薬の開発

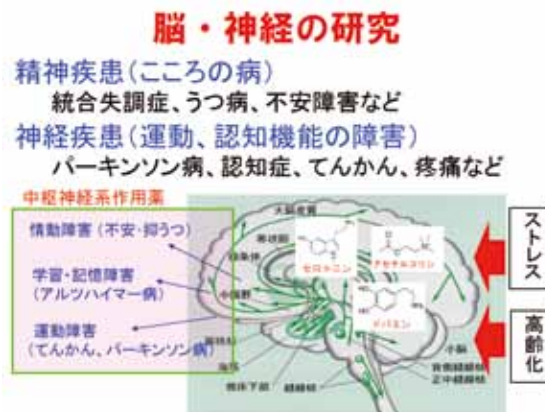
研究者名	大野 行弘 OHNO YUKIHIRO	職名	教授	
所属	薬品作用解析学研究室	連絡先	yohno@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	中枢神経薬理、神経精神薬理、薬物治療			
キーワード	パーキンソン病、てんかん、統合失調症、うつ病、不安障害、運動障害、行動薬理、神経化学、電気生理、疾患モデル動物			

特徴・独自性

私たちの研究室では、脳内モノアミン神経系（ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン神経系など）の機能、ニューロンとグリア間の相互作用、神経伝達物質のシナプス分泌機構などに着目した薬理研究、病態研究に取り組んでおり、神経精神疾患（パーキンソン病、てんかん、統合失調症、うつ病、不安障害など）に対する新たな治療薬の開発をめざしています。

主な研究テーマは以下の通りです。

- ・脳内セロトニン神経系の機能解析研究
- ・グリア機能に着目したてんかん病態研究
- ・シナプス分泌に着目した神経疾患研究
- ・中枢神経作用薬の薬理作用解析



産学連携の可能性

これまでに、多くの研究手法と評価モデル動物を開発しており、豊富な研究設備と研究実績を有しています。新薬の薬理作用評価をはじめ、新たな疾患治療薬（法）の開発に関して幅広い連携、共同研究、コンサルティングが可能です。

研究手法・研究設備など

行動薬理学的研究手法（精神機能の評価、運動機能の評価）

ニューロン、グリア細胞の初代培養法を用いた薬理研究、神経化学研究手法

In vivo microdialysis 法、HPLC 法を用いた神経伝達物質の遊離解析技術

RT-PCR、Western blot、蛍光免疫組織化学法を用いた脳内タンパク質の変動解析技術

脳スライス標本を用いた in vitro 電気生理学的研究

脳波研究技術

関連特許・論文など

K. Tokudome et al., Scientific Report, 6, 27420, 2016

Y. Ohno et al., Progress in Neurobiology, 134, 104-121, 2015

Y. Ohno et al., PLoS One, 10, e0123529, 2015

S. Shimizu, Y. Ohno, Aging & Disease, 4, 1-13, 2013

Y. Ohno et al., Neurobiology of Disease, 41, 261-269, 2011

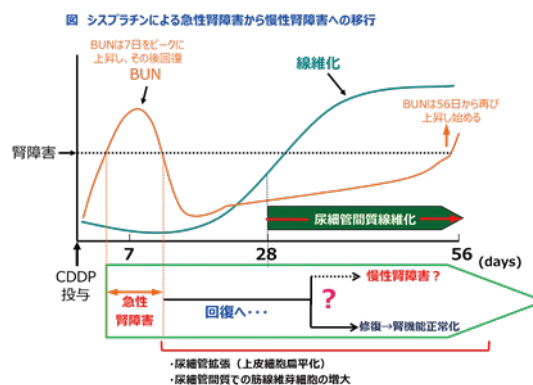
Y. Ohno, CNS Neuroscience & Therapeutics, 17, 58-65, 2011 など

急性腎障害からの修復および慢性腎臓病への移行機序の解明

研究者名	河合 悦子 KAWAI YOSHIKO	職名	講師	
所属	薬品作用解析学研究室	連絡先	kawai@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	薬理、腎毒性			
キーワード	薬剤性腎障害、慢性腎臓病、上皮-間葉系形質転換、組織修復			

特徴・独自性

腎臓は薬による有害作用を受けやすく、その機能の破綻は生体の恒常性維持に大きな影響を及ぼします。これまでに腎障害を引き起こす抗がん剤シスプラチン単回投与が慢性腎臓病 (CKD) を引き起こす可能性を示してきました。このことは、腎臓のはたらきが薬による副作用で大きな影響を受けた場合 (急性腎障害、AKI)、薬の服用を中止しても時間経過とともに CKD へと移行する可能性を示唆しています。一般的には AKI で尿細管上皮細胞が障害された場合、尿細管上皮細胞の上皮-間葉系形質転換 (EMT) を経て尿細管修復が進み、最終的には腎機能も正常に戻ると考えられています。しかし、シスプラチンによる AKI → CKD モデルでは、この修復過程でみられる EMT が過剰となり、その結果 CKD へと移行する可能性が示されました。この EMT 制御の解明は組織修復の異常を正常に戻し、慢性腎臓病への移行をくい止めることにつながると考えられます。さらに、この薬剤性 AKI から CKD への移行モデルは、これまで使用されているモデルに比べて実験モデル作成のための外科的処置による負担がない、血圧等の全身循環への影響も少ないことが挙げられます。また、急性腎障害発症後から数か月間観察が可能であり、慢性腎臓病のごく早期の病態から進行期を含めて長期間観察することも可能だと考えられます。尿細管上皮細胞の上皮性消失 (形質転換) と線維化発症との相互関係を明らかにできる良いモデルだと考えられます。



産学連携の可能性

この薬剤性 AKI から移行する CKD モデルを利用することで、CKD へ移行するまでの様々な段階での病態変化をとらえることが可能です。修復過程の解明は障害を受けた組織を元に戻すことを可能とし、CKD の治療および予防への手掛かりへとつながります。さらに、このモデルを用いることで、間質線維化と腎機能との関係を長期間観察でき、医薬品による腎臓への副作用を早期に知るためのバイオマーカー検索の良いモデルともなります。

研究手法・研究設備など

AKI モデルは、ラットにシスプラチンあるいはゲンタマイシンのような腎障害性薬物を投与することで作成します。投与後、5日目には急性期の障害、14日および28日目には修復期の変化、56日目には慢性期の障害をそれぞれ観察します。腎機能は血漿クレアチニンと尿中への NAG 漏出を指標に検討し、組織修復および線維化は、病理組織学的 (マッソントリクローム染色、免疫染色) により検討します。また、尿細管間質および EMT 検出を目的とした、病理組織学的変化と相関する尿中バイオマーカーの探索を行います。

関連特許・論文など

J. Pharmacol. Sci. 111, 433-439 (2009)

精神神経疾患の病態メカニズム解析と新規治療薬の開発

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	
リサーチフィールド	中枢神経薬理、薬物評価			
キーワード	錐体外路障害、パーキンソン病、統合失調症、本態性振戦、行動薬理、神経化学、疾患モデル動物			

特徴・独自性

精神神経疾患であるパーキンソン病、統合失調症、てんかんなどの病態・薬物治療について、主に脳内モノアミン（セロトニン、ドパミン、アセチルコリン、ノルアドレナリンなど）やアミノ酸（グルタミン酸、GABA など）に着目した研究を行っています。これら脳内モノアミンやアミノ酸は、ヒトの精神機能や運動機能の調節に重要な役割を果たしており、これらの機能や脳内変動を評価し、中枢神経疾患の発現機構を解析することによって、各種疾患に対する新規治療標的分子の探索、さらには新たな治療法の開発を目指しています。

最近では、不随意運動障害である本態性振戦の発現における原因探索研究として、振戦発現機序の解析および新たな作用機序に基づく新規治療法の開発に取り組んでいます。

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）の各種疾患に対する作用解析研究を行い、薬物の有用性および安全性について、行動薬理学的および神経化学的手法といった様々な評価系により解析しています。

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、創薬研究・開発に関するアドバイス
- ・中枢神経作用薬の薬理作用評価および作用機序解析
- ・新たな薬効評価系の開発
- ・診断・治療に関わるバイオマーカーの探索

研究手法・研究設備など

- ・行動薬理研究（各種運動機能、精神機能の評価）
- ・神経化学研究（*in vivo* microdialysis, HPLC, Western blotting, RT-PCR など）
- ・蛍光免疫組織化学研究
- ・培養細胞を用いた研究

関連特許・論文など

- 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

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

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	
リサーチフィールド	薬物動態学、生物薬剤学			
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、薬物トランスポーター			

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。また、HIF-1 の活性化は、薬物の腎挙動を司る種々の薬物トランスポーターの発現を変動させ、ひいては薬物の尿細管分泌あるいは再吸収過程に影響を与えるものと推察されるが、その詳細は明らかではない。

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。

研究手法・研究設備など

培養細胞関連設備、リアルタイム PCR 装置、タンパク発現解析関連機器、LC/MS-MS やマルチモードプレートリーダーなどの各種共通測定機器、RI 研究施設、動物関連実験施設

関連特許・論文など

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).

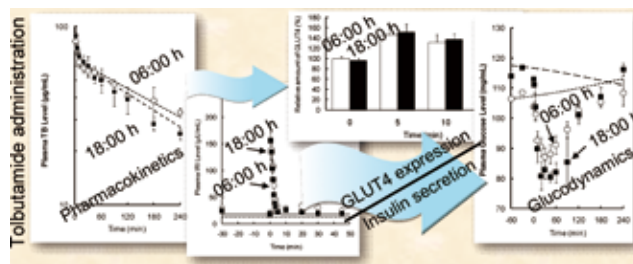
薬物体内動態と効果の関係をモデリング&シミュレーション：PK-PD 速度論解析

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	
リサーチフィールド	薬物動態学、医療薬学、時間薬理学、境界医学			
キーワード	PK-PD、生体リズム、投与計画、薬物相互作用、生活環境			

特徴・独自性

個々の医薬品の血中薬物濃度と薬効（副作用）と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ていません。ところが、この関係は投与方法や併用薬によって様々に変化しており、その結果として医薬品が本来の有効性を発揮できない、あるいは副作用が増強されてしまう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）を速度論的に結びつけた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）などのバイオマーカーを使い、相互の定量的な因果関係に基づいた数理的モデリングとシミュレーションから最適な投与計画を考える際の科学的根拠を導き出すのです。近年は、生活環境と薬物投与時刻に依存したPK-PDの関係に着目しており、光や食事のような何気ない生活環境の変化も複雑にPK-PDの関係に影響し得ることが分かりました。



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。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、眠っている大量のデータから新たな具体的な知見を得られる可能性があります。

研究手法・研究設備など

NONMEM® (ICON)、通常最小二乗法プログラム、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）、シリンジポンプ（テルモ）、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）、LED 照明制御型ラット代謝ケージ（ブレインサイエンス・アイデア）

関連特許・論文など

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. 40, 335-341 (2015)

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

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	
リサーチフィールド	製剤学、粉体工学			
キーワード	機能性食品、可溶化、吸収性改善			

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食品中有効成分、医薬品など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、難水溶性の化合物を劇的に溶かし、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, 特願 2015-170659)。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、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. 食品に含まれる難水溶性の有効成分の有効利用
3. 次世代型特定保健用食品の開発

研究手法・研究設備など

噴霧乾燥法、溶媒留去法、凍結乾燥法、湿式粉碎法、乾式粉碎法による調製及び物性評価

関連特許・論文など

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)

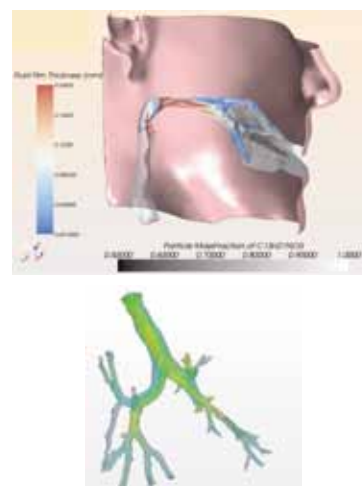
水溶性組成物、その製造方法および難水溶性物質の溶解性改善方法 (特願 2015-170659 号)

呼吸器疾患の個別化医療を実現可能にする吸入粉末製剤の設計

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	
リサーチフィールド	粉体工学、製剤学、化学工学			
キーワード	晶析・数値シミュレーション・噴霧乾燥			

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。

研究手法・研究設備など

噴霧乾燥
数値シミュレーション
カスケードインパクト

関連特許・論文など

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
3. K. Kadota, A. Senda, T. Ito, Y. Tozuka: Feasibility of highly branched cyclic dextrin as an excipient matrix in dry powder inhalers, Euro. J. Pharm. Sci., 79, 79-86 (2015)

統合失調症、依存、睡眠

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	
リサーチフィールド	神経科学、臨床研究、睡眠研究			
キーワード	統合失調症、クロザピン、臨床研究、依存症、アルコール、睡眠・覚醒、レム睡眠			

特徴・独自性

無麻酔・無拘束下で、ラットやマウスの脳内の特定の部位に薬物を作用させつつ、脳波と筋電の活動を長時間にわたり記録する実験システムを構築した。現在、L-NAME すなわち一酸化窒素の合成阻害薬が、脳内の特定部位において、レム睡眠を促進するメカニズムを検討中。レム睡眠を促進する新規睡眠薬の開発に繋げたい。

また、プロスタグランジン D₂ が徐波睡眠を促進するメカニズムを利用した新規睡眠薬（徐波睡眠促進薬）の開発も目指す。

他方、抗てんかん薬であり、パーキンソン病治療薬でもあるゾニサミドが、依存症状を抑制することを臨床研究において証明しつつあり、この現象を神経科学的にも追究し、その依存抑制メカニズムを明らかにすると共に、アルコール使用障害やギャンブル障害等の治療薬開発を目指す。

また、治療抵抗性統合失調症に使用されるクロザピンが症例によっては劇的に奏効する一方で、全く効果がない場合もある点について、患者のクロザピン及びその代謝物の血中濃度を測定し、症状・効果との相関を調べ、この不可思議な現象の原因を突き止めようとしている。統合失調症の新規治療薬の開発に繋がるアイデアが得られればと考えている。

産学連携の可能性

神経科学的な手法と臨床研究を組み合わせつつ、新規治療薬の開発を目指すものであり、企業との連携を望んでいる。

研究手法・研究設備など

小規模ながら、アルコール依存症治療専門病院との共同での臨床研究を進めてきた。また、精神科病院との共同で、上記のクロザピン研究を行いつつある。

大学内には、睡眠実験システムを学生達の協力によって確立できた。現在、実験を進めているところである。


ヒト血中のクロザピン及びその代謝物の測定も可能になっている。

関連特許・論文など

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 91, 11998-12002, 1994.

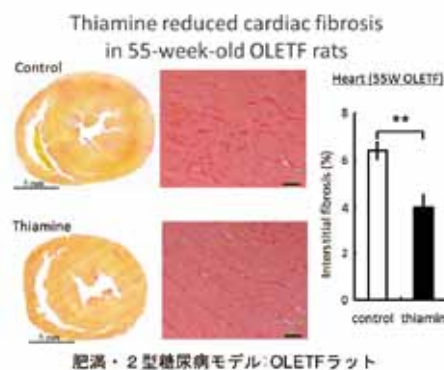
Terao A, Matsumura H, Saito M. "Interleukin-1 induces slow-wave sleep at the prostaglandin D₂-sensitive sleep-promoting zone in the rat brain." J Neurosci 18(16), 6599-6607, 1998.

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

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	
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			

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ソ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

国際社会では、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。

研究手法・研究設備など

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 (カールツァイス、共同機器)

関連特許・論文など

1. 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.
2. Kohda, Y., Tanaka, T., Matsumura, H. "Role of thiamine in obesity-related diabetes: Modification of the gene expression" Food and Nutritional Components in Focus No.4 B Vitamins and Folate: Chemistry, Analysis, Function and Effects, The Royal Society of Chemistry, 2012, 580-591.
3. Kohda, Y., Iwatate, K., Tanaka, T., Matsumura, H. "Metabolic fate of excessive glucose in fibroblast cells in a diabetic setting" Fund Toxicol Sci, 2015, Vol.2, No.2, 55-60.

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因子に関する研究

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	
リサーチフィールド	薬物治療学、細胞生理学			
キーワード	胃粘液分泌、開口放出、細胞内情報伝達因子、NSAIDs			

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ています。粘液の主たる構成成分であるムチンは副交感神経（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ます。この開口放出現象は生きた細胞で直接観察可能であり、画像をビデオレコーダーで記録することで1/30秒の時間分解能が得られる実験系が本研究の特徴です。

大量の粘液を分泌している胃幽門腺は主に Ca^{2+} 調節性開口放出により維持されており、2つのオートクリン機構（COX1/PGE₂/EP4/cAMP および PPAR α /PI3K/Akt/NO/cGMP）により修飾されていることを明らかにしました。病的な状態（炎症や潰瘍）に粘膜が曝された時にはプロスタグランジン (PG)E₂ が EP4 レセプターを介して cAMP を集積し、 Ca^{2+} 調節性開口放出を増強することで多量の粘液が分泌される一方で、生理的な条件下ではアラキドン酸が PPAR α を活性化し、NOS1/NO/cGMP の信号経路を介して Ca^{2+} 調節性開口放出を増強することで持続的に粘液が分泌され粘膜保護に関与すると考えられます。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とが報告されています。この現象は、IDM はアラキドン酸から PGE₂ と 15R-HPETE 合成の両経路を阻害するためアラキドン酸の蓄積が起これ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アラキドン酸の蓄積は起こらず、開口放出頻度が減少するためと推察されました。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因子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 によるアラキドン酸測定法なども用いて研究を進めています。

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。

研究手法・研究設備など

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）

関連特許・論文など

- Tanaka S, et al. Biomedical Research. 2016, 37(3):167-178.
 Tanaka S, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014, 307(12):G1169-1179.
 Tanaka S, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013, 304(9):G773-780.

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

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	
リサーチフィールド	消化器内科学、薬物治療学、細胞生理学			
キーワード	消化器病変、アルコール依存症、高齢者、誤嚥性肺炎、粘液開口放出、消化吸収			

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、血液検査など蓄積データ（約30年間）を基にして、人間ド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・病態に関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。

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因子に関する基礎的研究（田中早織助手と共同研究）、小腸粘膜の形態・機能と吸収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

研究手法・研究設備など

IBM SPSS Statistics version 21

関連特許・論文など

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

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	
リサーチフィールド	薬学・医療薬学			
キーワード	糖尿病、脂質異常症、脂肪吸収能、小腸絨毛			

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ます。

本研究では、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ます。非放射性安定同位体である ^{13}C 標識物質を用いた呼気試験により、簡便かつ非侵襲的に脂肪吸収機能を評価できることが本研究の特徴です。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 $^{13}\text{CO}_2$ として排出されます。 ^{13}C -trioctanoin 呼気試験では ^{13}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、 $^{13}\text{CO}_2$ の存在率 ($^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比) を測定し、間接的に脂肪吸収能を評価します。

1型糖尿病モデル (STZ ラット)、2型糖尿病モデル (OLETF ラット) とともに、トリグリセリド値、小腸全長および小腸絨毛高が有意に増加し、絨毛は過形成変化を示し、呼気試験における ΔCO_2 が有意に増加したことから、絨毛の過形成による小腸での脂肪吸収増加が脂質異常症発症の一因であることを確認しました。

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ます。現在、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ます。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ます。

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

研究手法・研究設備など

■研究手法


- ・呼気試験
- ・ウエスタンブロッティング
- ・組織染色

■研究設備

硬質ガラス製代謝ケージ：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)

関連特許・論文など

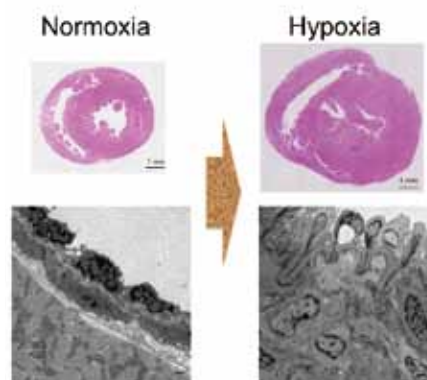
臓器別低酸素ストレス応答と in vitro アッセイシステムの開発

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	
リサーチフィールド	循環器内科学、薬物治療学、薬物代謝、免疫組織化学、環境衛生			
キーワード	心血管リモデリング、酸化ストレス、薬物代謝、低酸素負荷、水素ガス			

特徴・独自性

①間歇的低酸素負荷による臓器別ストレス応答：

間歇的低酸素負荷に伴う酸化ストレスが心臓血管系に与える影響や詳細な機序には不明な点が多い。これまでに、糖尿病、心筋症ならびに肺高血圧症モデル動物を用いて多様な低酸素負荷を与えながら血行動態をモニターし、心臓・腎臓・脳や血管系について分子薬理学的かつ微細構造的に検討してきた（図）。さらに水素ガスなどによる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。



②3次元共培養を用いた in vitro アッセイシステム：

生体により近い条件下で細胞培養を行い、細胞間相互作用を検討している。さらに低酸素培養装置や顕微鏡培養装置を用いて様々な病態環境を作り出し、リアルタイムな観察を行うことにより細胞内シグナルを検討している。

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. 活性代謝物の評価と新たなバイオマーカーの開発
2. 肺高血圧症、糖尿病、睡眠時無呼吸における心血管病変の病態解明と治療薬の開発
3. 特発性心筋症・心不全におけるラジカルスカベンジ療法の実践

研究手法・研究設備など

研究手法：心機能評価、血行動態モニタリング、光学顕微鏡ならびに電子顕微鏡による病理学的診断、免疫組織化学、RT-PCR、Western blot、3次元細胞培養など

研究設備：間歇的低酸素負荷装置、心臓超音波検査装置 Vivid E9 unit (GE Healthcare)、BZ-9000 蛍光顕微鏡 (KEYENCE)、低酸素細胞培養装置、HPLC など

関連特許・論文など

1. Science Advances 2 : e1501332, 2016
2. Eur J Pharmacol 765 : 7, 2015
3. Am J Physiol Heart Circ Physiol 307 : H1626, 2014
4. Hypertens Res 36 : 934, 2013
5. Am J Physiol Heart Circ Physiol 301 : H1062, 2011
6. Curr Vasc Pharmacol 8 : 189, 2010
7. Hypertension 54: 164, 2009
8. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25: 1168, 2005
9. Heart 89: 1236, 2003

血中可溶性腫瘍壊死因子 / 受容体 1,2 及びアポトーシス関連酵素 caspase-8,-9 を用いた「予測・予防の医療を目指す」研究

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	
リサーチフィールド	医療薬学			
キーワード	血漿中 circulating sTNF、sTNF-R1, 2、及び Capsaicin			

特徴・独自性

1. 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の確定診断は、肝生検組織診断である。NAFLD(SS・NASH) の診断のための血液中早期バイオマーカ探索 (血中可溶性腫瘍壊死因子 / 受容体 1,2) を行う (1次予防)。
2. がんの治療方針の決定や予後予測を行うための TNM 分類は、それぞれ独立した要素を基に分類されるため、個々の患者に応じた正確な再発や予後を予測することは困難である。そこで、個別医療を実現するために、TNM 分類による診断を補う新規バイオマーカとして、血中可溶性腫瘍壊死因子 / 受容体 1,2 の有用性を検討する (2次予防)。
3. TNF- α 関連の重症敗血症、敗血症ショック・劇症間肝炎に対しては特効薬がなく予後は不良である。そこで、敗血症ショック動物モデルを作成し、血中可溶性腫瘍壊死因子 / 受容体 1,2 が早期診断マーカとなりうるかを検討する (2次予防)。また、TNF- α 抑制作用を有し、重症敗血症・敗血症ショック・劇症肝炎患者に対する Capsaicin の予後 (救命率) 効果を検討する (3次予防)。
4. 肝障害ラット及びヒト肝がん細胞 3D 培養系を用いて、アポトーシス実行酵素である caspase-3,8,9 をバイオマーカとして、DILI を起こす可能性のある物質を前臨床試験の段階で、肝障害発症前スクリーニングする方法を確立し、薬剤性肝障害を起こす薬物を臨床に供給しない (1次予防)。さらに、DILI を早期診断し、劇症肝炎を未然に防ぐための早期体外診断キット (ELISA) の開発を試みる (2次予防)。

産学連携の可能性

1. 肝細胞がん発症超早期診断バイオマーカ (1次予防)・NASH 体外診断キットとして製品化・保険適応化
2. がんの手術・治療後の予後予測のための体外診断キットとして製品化
3. ①敗血症治療後予後予測診断マーカとして製品化、②重症敗血症・敗血症ショック救命率改善薬 capsaicin の臨床応用
4. ①前臨床試験の安全性試験への組み込み、② DILI の早期バイオマーカとして製品化、③劇症肝炎救命率改善薬 capsaicin の臨床応用

研究手法・研究設備など

1. 2. 他施設共同の臨床研究 (ヒト血清中 sTNF, sTNFR1,2 濃度測定: ELISA) 3. 敗血症モデルマウス、薬剤誘発肝障害モデルラットを作成し、capsaicin の生存率改善効果を検討。4. 肝障害ラット及びヒト肝がん細胞 3D 培養系を用いて、caspase3,8,9、sTNF, sTNFR1,2 濃度測定を行い、その作用機序を解明し、臨床で重篤肝障害をおこす可能性のある薬物のスクリーニングを前臨床で行う。

関連特許・論文など

Ijiri Y, Kato R, Sadamatsu M, Takano M, Okada Y, Tanaka K, Hayashi T. Chronological changes in circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in rats with carbon tetrachloride-induced liver injury. *Toxicology* (2014) 316, 55-60.

Kato R, Shigemoto K, Akiyama H, Ieda A, Ijiri Y, Hayashi T. Human hepatocarcinoma functional liver cell-4 cell line exhibits high expression of drug-metabolizing enzymes in three-dimensional culture. *Biol. Pharm. Bull.* (2014) 37, 1782-1787.

Ijiri Y, Kato R, Sasaki D, Amano F, Tanaka K, Hayashi T. The effect of capsaicin on circulating biomarkers, soluble tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor-receptor-1 and-2 levels in vivo using lipopolysaccharide-treated mice. *Toxicology Reports* (2014) 1, 1062-1067.

Kato R, Ijiri Y, Hayashi T. Effect of hypoxia for UDP-glucuronosyl transferase mRNA expression in human hepatocarcinoma functional liver cell-4 cell line. *Pharmazie* (2015) in press.

Ijiri Y, Kato R, Sasaki D, Takano M, Naruse M, Hannya N, Furukawa Y, Inoue M, Tomi R, Hosako S, Unno M, Tanikawa S, Tsukura Y, Okada Y, Amano F, Matsuda N, Tanaka K, Hayashi T. Mechanisms of Increased Survival in Lipopolysaccharide-Treated Mice With a Single Subcutaneous Capsaicin Challenge. *Int.J.Clin.Pharmacol.Toxicol.* (2016) 5, 202-208.

薬物性肝障害スクリーニングシステムの開発

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	
リサーチフィールド	トキシコロジー・薬物動態学			
キーワード	薬物性肝障害、薬物代謝、反応性代謝物、特異体質性薬物反応			

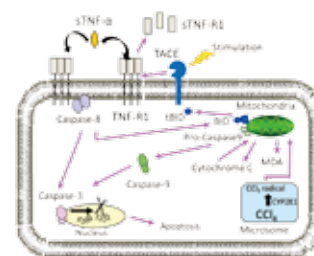
特徴・独自性

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、肝臓の光学顕微鏡的探索、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したものとの共培養を行い、caspase 活性の測定を中心に行い、ミトコンドリアへの障害や death receptor を介した反応、またインフラマゾーム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

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

研究手法・研究設備など

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)

関連特許・論文など

1. Int J Clin Pharmacol Toxicol. 2016; 5: 202-208.
2. Pharmazie 2016; 71: 152-153.
3. Biol Pharm Bull 2014; 37: 1782-1787.
4. Toxicology 2014; 316: 55-60.
5. Xenobiotica 2012; 42: 798-807.

病態関連物質の新規分析法の開発

研究者名	山口 敬子 YAMAGUCHI KEIKO	職名	講師	
所属	臨床化学研究室	連絡先	yamaguti@gly.oups.ac.jp	
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	光分析法、定量方法、金属錯体、キサンテン色素、バイオマーカー			

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(上図)。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イ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イド体が開環し、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(下図)。



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。

研究手法・研究設備など

蛍光分光光度計（日立）、吸光分光光度計（島津）、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）

関連特許・論文など

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

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

マイクロ波の特殊効果を活かした新規癌治療法の開発

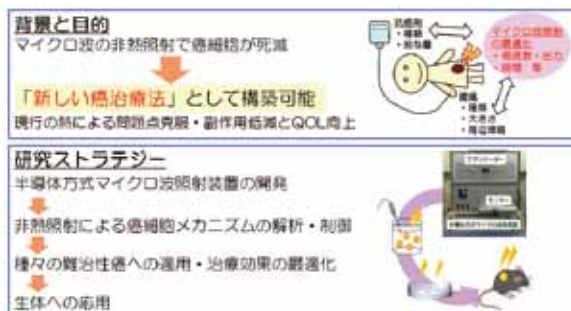
研究者名	浅野 麻実子 ASANO MAMIKO	職名	助手	
所属	臨床化学研究室	連絡先	asanom@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	Biomedical Engineering, Cancer Biology			
キーワード	マイクロ波、癌治療			

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度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、臨床応用が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。

研究手法・研究設備など


半導体方式マイクロ波発振器（サニーエンジニアリング）、マイクロ波照射用アプリケーション（サニーエンジニアリング）、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（サーモフィッシュャーサイエンティフィック）、ウエスタンブロット装置一式（Bio Rad）、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）

関連特許・論文など

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).

多職種連携による地域包括ケアのアウトカム向上に関する研究

研究者名	恩田 光子		職名	准教授	
所属	臨床実践薬学研究室	連絡先	onda@gly.oups.ac.jp		
リサーチフィールド	社会薬学、臨床疫学、医療管理学、薬剤経済学、国際公共政策学				
キーワード	多職種連携、地域包括ケア、薬物療法、セルフメディケーション、医療経済				

特徴・独自性

「多職種連携」を問題意識の中心に据え、下記のテーマについて、具体的な仕組みや方法の立案 (Plan)、現場での試行 (Do)、効果 (アウトカム) の検証 (Check)、仕組みや方法の見直し・改善 (Act) を含む PDCA サイクルを活用して研究を展開しています。

- ・ 医師 - 薬剤師連携による高齢者の薬物療法適正化に関する研究
- ・ 薬剤師による在宅ケアサービスのアウトカムに関する研究
- ・ 慢性疾患管理による地域ケアモデルの構築とその臨床・経済的効果に関する研究
- ・ 健康行動理論に基づく風邪様症状を対象とした面談アルゴリズムの作成と有効性の検証
- ・ 薬局におけるセルフメディケーション支援サービスの普及に関する研究
- ・ 薬局を起点とした認知症早期発見体制の構築に関する研究
- ・ 介護施設における薬物療法上の問題と薬剤師による関与の効果に関する研究
- ・ 医薬品情報の授受に関するギャップ分析
- ・ 服薬アドヒアランスへの影響要因に関する研究
- ・ 諸外国における薬剤使用状況等に関する調査研究

産学連携の可能性

研究の遂行に産学連携は不可欠であり、各テーマにおいて、薬局、病院、介護施設、行政機関、製薬企業と共同研究を実施しています。今後、さらに幅広く連携の機会に恵まれますことを期待しています。

研究手法・研究設備など

主に、薬学、医療管理学、臨床疫学、行動科学、医療経済学、レギュラトリーサイエンスを含む学際的アプローチによる介入研究、観察研究 (分析的観察研究、事例研究)

関連特許・論文など

Jpn. J. Soc. Pharm. 32(2): 2-7, 2013

Jpn. J. Drug Inform. 15(4): 155-164, 2014

YAKUGAKU ZASSHI 135(9) 1057-1067, 2015

Jpn. J. Drug Inform. 17(1): 21-33, 2015

BMJ Open 2015; 5:e007581 doi: 10.1136/bmjopen-2015-007581

Pharmacology & Pharmacy; DOI: 10.4236/pp.2016.73016

薬局薬剤師による brief intervention の臨床的・医療経済学的効果

研究者名	庄司 雅紀	職名	助手	
所属	臨床実践薬学研究室	連絡先	shoji@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	臨床疫学、医療経済学			
キーワード	薬剤師、対人業務、brief intervention			

特徴・独自性

医薬分業の意義を確立し、ファーマシューティカル・ケアを深化するうえで薬剤師による対人業務を強化することが求められています。我々は、その具体的な手法として、日本の保険薬局薬剤師が行う brief intervention の提案、および臨床的・医療経済学的効果の検証を行っています。現在特に、1) 生活習慣病患者に対する生活習慣改善支援、2) お薬手帳を介した服薬支援の効果について検証しております。1) については、介入方法に動機付け面接法を用いています。欧米や豪州で行われてきた先行研究では1回あたり30分以上かけて介入することが多く、日本の薬局における実施可能性について課題がありましたが、我々はこれを、3分間で行う brief intervention に改良しました。これまでに、糖尿病患者に対する支援効果を報告しており、現在高血圧患者に対する支援効果を検証中です。2) については、これまでに薬剤師業務の「見える化」を取り入れた支援の効果を検証しており、現在は当該支援によって使用を回避した薬剤数の追跡およびその医療経済効果について検証中です。

産学連携の可能性

研究にご協力下さる病院、薬局、ドラッグストアを募集しております。

研究手法・研究設備など

研究デザイン：無作為化比較試験、分析的観察研究

関連特許・論文など

Masaki Shoji, et. Al. Japanese Journal of Social Pharmacy 2014; 33, 2-7.

庄司雅紀 他 . 日本健康教育学会 2014; 22, 50-56.

庄司雅紀 他 . 医療薬学 2015; 41, 139-146.

Masaki Shoji, et. al. Pharmacology & Pharmacy 2016; 7, 176-183.

Hirohi Okada, et. Al. Pharmacology & Pharmacy 2016; 7, 123-132.

Masaki Shoji, et. al. YAKUGAKU ZASSHI, In Press.

服用メディアによる薬物の消化管吸収変動機構の解析

研究者名	岩永 一範 IWANAGA KAZUNORI	職名	教授	
所属	臨床薬学教育研究センター	連絡先	iwanaga@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	薬物吸収			
キーワード	薬物吸収、薬物相互作用、難溶性薬物			

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、日本では緑茶やジュースをはじめとする様々な飲みものがペットボトル飲料や缶飲料として容易に手に入るため、これらの飲料で医薬品を服用する機会も多いと予想されます。特に高齢者では緑茶が、小児では薬の苦みをなくすためにフルーツジュースなどが使用されているケースが多いと思われます。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であるシプロヘプタジン塩酸塩、ケトチフェンフマル酸塩は、緑茶や紅茶と混合すると消化管吸収性が顕著に低下する可能性があることを明らかにしました。さらに、アレルギー治療薬フェキソフェナジン塩酸塩は、茶葉飲料以外にリンゴジュースやオレンジジュース等のフルーツジュースとの混合により消化管吸収性が低下する可能性を示しました。しかし、これらの現象が生じる原因については様々であり、その詳細については明らかではありません。そこで、各飲料中の物質と医薬品間に生じる相互作用のメカニズムを検討することによって、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していきたいと考えています。このような薬物-服用メディア相互作用の組み合わせは無数にあることから、様々なケースに触れることの多い病院や薬局からの情報に基づいた研究を展開することにより、相互作用回避のための注意喚起、啓発活動に繋げていければと考えています。さらには相互作用の予測を行った結果を、製薬企業や医薬品材料を取り扱う企業と共有することにより、相互作用を回避し得る新しい製剤の開発に繋げていきたいと考えています。



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「特異的薬物結合力」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。


研究手法・研究設備など

UPLC/MS/MS、HPLC、*in vitro*, *in situ*, *in vivo* 消化管吸収動物実験法
UPLC/MS/MS (Waters), HPLC (Shimadzu), 回転粘度計 (Shimadzu)

関連特許・論文など

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

がん化学療法における薬効・副作用のバイオマーカー探索と臨床評価

研究者名	中村 任 NAKAMURA TSUTOMU	職名	教授	
所属	臨床薬学教育研究センター	連絡先	tsutomun@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	がん化学療法、臨床薬物動態、患者個別化、遺伝子解析、細胞毒性			
キーワード	がん化学療法、副作用、薬物血中濃度、バイオマーカー、バイオメタル、体内動態解析			

特徴・独自性

抗がん剤の薬効や副作用は、薬物血中濃度との関連性が強く示唆されており、その発現予測を行う上で薬物体内動態の規定因子の解析が必須となる。薬物体内動態は主に代謝酵素やトランスポーターによって規定され、それらをコードする遺伝子には多数の遺伝的多型が存在する。これまでに我々は、がん化学療法を施行された患者を対象に遺伝子多型解析を行い、抗がん剤の体内動態や薬効や副作用の発現が種々の薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの遺伝子多型と関連することを明らかにしてきた。一方で、がん患者臨床検体を用いて定量的プロテオーム解析を行い、同定されたタンパク質をがん治療のための創薬ターゲットあるいは診断バイオマーカーの候補とし、その発現変動の要因解明を行っている。また、がん化学療法の薬効や副作用の個体差を規定する因子として生体内金属元素（バイオメタル）に着目して、シスプラチンなどの白金製剤である抗がん剤投与後のバイオメタルの生体内挙動についても解析を進めている。

多様なバイオマーカーを探索・評価し、より効果的で安全ながん化学療法の実施が可能となるように研究成果を臨床に還元することを目指している。

産学連携の可能性

がん化学療法に限らず、薬物療法全般にわたって薬効や副作用に関連するバイオマーカーの探索や臨床検体での測定系の確立ならびに評価を行っています。血液や組織検体を対象として、薬物だけでなく、遺伝子、タンパク質、バイオメタルなどの評価手法の確立や変動要因の解明などを目指した産学連携が可能になると考えています。

研究手法・研究設備など

LC/MS、ICP-MS、HPLC、遺伝子型判定システム

関連特許・論文など

Cancer Chemother Pharmacol., 69(6), 1537-44 (2012).

TDM 研究, 30(4), 142-8 (2013).

適正な行動に導く医薬品情報のあり方に関する研究

研究者名	中村 敏明 NAKAMURA TOSHIAKI	職名	教授	
所属	臨床薬学教育研究センター	連絡先	toshiaki-n@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	臨床薬学、医薬品情報学、薬剤疫学			
キーワード	リスク最小化計画（RMP）、ファーマコビジランス、副作用発現時期、医薬品情報提供			

特徴・独自性

薬物療法には副作用がつきものであり、リスク管理が重要とされる。厚生労働省も新規承認薬に関してリスク管理計画（RMP）の策定を義務付けるなど、積極的な取り組みが開始されている。このRMPを確実に実践し、薬物療法のベネフィット／リスクバランスを良好に保つためには、リスク情報の整理に加えて、医療従事者ならびに患者にリスク情報を適切に伝え、さらにその情報に基づき適正に行動することが必要である。特に、治療開始後の早い段階で発現する副作用に関しては、医療機関における頻回のモニタリング等の実施は困難であり、初回の情報提供においてリスク管理に必要なポイントを確実に伝えることが、リスク最小化の重要なポイントとなる。そこで、副作用の自発報告データベースから、早期に発現する重要なリスクを抽出し、得られたリスク情報を確実に伝えるための情報提供の在り方を研究し、今後のリスク管理における社会システムの構築に役立てる。

産学連携の可能性

質の高い医薬品情報を提供するためには、より多くの医療機関が連携して情報をデータベース化することが望ましい。

大規模な医薬品情報データベースから、リスク情報の特定ならびに医療従事者や患者に向けた情報発信については、薬剤疫学、医薬品情報学の領域であり、専門の教員によるサポートが必要である。

最終的に、伝えられた情報が適正な行動に結び付くためには、ITシステムを構築し、積極的なリマインドを行い、行動したことの記録が医療従事者にフィードバックされるような地域包括型の連携を目指す。

研究手法・研究設備など

大規模データベースの薬剤疫学的解析と、見出されたリスク情報の効果的な提供方法に関する検証を重ねる。

患者に負担とならない能動的な情報提供により、継続的な自己モニタリングを促すことで、リスク回避に必要な行動変容を促す。

関連特許・論文など

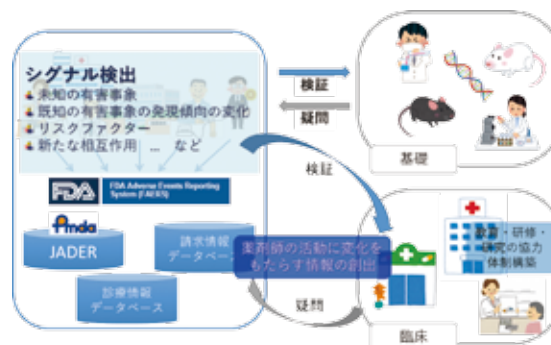
五十嵐敏明ほか：院外処方せんを介した臨床検査値情報の共有とその有用性評価．医療薬学，40：530-536，2014.

医療データベースを用いた医薬品の安全性評価

研究者名	角山 香織 KADOYAMA KAORI	職名	准教授	
所属	臨床薬学教育研究センター	連絡先	kadoyama@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	医薬品情報、薬剤疫学、医療薬学			
キーワード	医薬品適正使用、データベース、有害事象、シグナル検出			

特徴・独自性

医療現場では日々様々な薬物療法が行われており、医薬品の使用状況や有害事象の発現状況など種々雑多な情報が蓄積されています。そのような膨大な情報から、データマイニング手法を用いて、医薬品の安全性確保に有用な新たな情報を創出することを目指して研究を実施しています。これまで、臨床上重篤で特に注意を要する有害事象のリスクファクターの探索や、発現傾向の同効薬間での比較検討を通して医薬品の安全性



評価に取り組んできました。また、小児、高齢者や各種臓器障害合併患者における有害事象、あるいは生命を脅かすまでには至らないものの QOL の著しい低下を招くような有害事象に関しては、まだまだ情報が不足しています。我々は、そのような有害事象にも注目し、例えば小児における抗精神病薬の有害事象プロファイルについて新たな情報を発信してきました。さらに、これらの解析を通して、ある既存薬剤の併用の有無により有害事象のシグナルが変化することから、医療データベースを活用することで有害事象の予防・軽減に転用できる既存薬剤の発見にもつながるものと期待されます。

産学連携の可能性

医療機関、製薬関連企業など、業種を問わず歓迎します。

1. 医薬品の有害事象の検出とリスクファクターの探索
2. 医薬品の有害事象発現傾向の解析
3. 有害事象の予防・軽減に転用しうる候補医薬品の探索

研究手法・研究設備など

データベースとしては、主に米国 FDA AERS (Adverse Events Reporting System) や本邦の JADER (Japanese Adverse Drug Event Report database)、医療機関における医療情報システムデータなどを使用しています。

シグナル検出には、各国・組織の規制当局でも使用されているシグナル検出手法の中でも代表的な PRR (英)、ROR (オランダ)、BCPNN (WHO)、GPS (米) を用いています。

関連特許・論文など

- Int J Med Sci. 12(2), 135-140 (2015)
- Int J Med Sci. 11(5), 461-465 (2014)
- Pharmacology & Pharmacy, 4(3), 340-346 (2013)

薬物有害反応の軽減を目指した臨床薬理学研究

研究者名	細畑 圭子 HOSOHATA KEIKO	職名	准教授	
所属	臨床薬学教育研究センター	連絡先	hosohata@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	臨床薬理学、毒性学、ファーマコゲノミクス			
キーワード	バイオマーカー、腎臓、有害反応、遺伝子多型、TDM			

特徴・独自性

①薬物療法の安全性を向上させることを目的として、薬物有害反応のメカニズム解明や薬物有害反応軽減法の開発を目指したトキシコゲノミクス研究および臨床薬理学研究に取り組んでいます。薬物には臨床開発時あるいは一般臨床での使用中に重篤な有害反応をきたし、開発中止や販売中止になるものがあります。このような薬物を早期に見出し、より高い安全性を確保するための方策の一つとしてトキシコゲノミクス研究および臨床薬理学研究が大きな注目を集めています。さらに、さまざまな領域において疾患バイオマーカーや創薬ターゲットバイオマーカーをはじめとする数多くのバイオマーカー探索研究が活発に行なわれています。このような背景のもと、各種病態モデル動物および培養細胞系を用いて、薬物有害反応の早期検出法の探索を試み、基礎研究で見出した新規腎障害バイオマーカーを臨床で検討するなど、基礎と臨床の橋渡しを実践しています。

②薬物有害反応と関連する遺伝子情報を活用することにより、個別化投与設計法への応用を指向したファーマコゲノミクス研究に取り組んでいます。

産学連携の可能性

新規腎障害バイオマーカーの臨床応用を考える企業を歓迎します。

研究手法・研究設備など

薬理学的研究に要する各種実験装置

関連特許・論文など

Hosohata K, et al., Hypertens Res. 39: 19-26, 2016.

Hosohata K, et al., Toxicology. 359-360: 71-75, 2016.

がん化学療法における臨床薬学的研究

研究者名	内田 まやこ UCHIDA MAYAKO	職名	講師	
所属	臨床薬学教育研究センター	連絡先	mayaco@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	医薬品の適正使用、副作用管理			
キーワード	造血器腫瘍、副作用管理、支持療法			

特徴・独自性

【研究目的】

造血幹細胞移植における前処置は、大量の抗がん剤を用いるため催吐性が極めて高い。また、大量化学療法以外の寛解導入、地固め、救済療法（以下、連日化学療法）も催吐性の高い抗がん剤が使用される。これらに対して既存の制吐薬にアプレピタントを併用することで、より高い制吐効果が期待されるが、その効果と安全性については情報に乏しく、これまでほとんど報告されていない。さらに保険診療におけるアプレピタントの至適投与日も不明である。

そこで今回我々は、造血幹細胞移植前処置及び連日化学療法でのNK 1受容体拮抗薬アプレピタントの有効性及び安全性を検討した。

【研究方法】

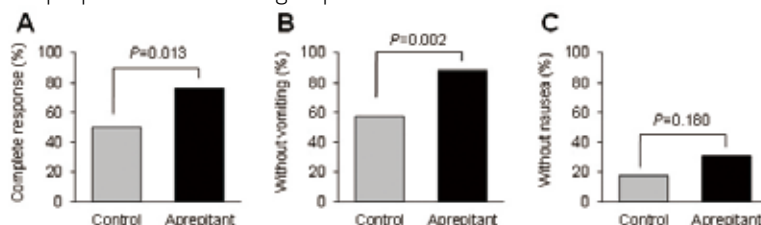
2008年以降に移植前処置及び連日化学療法を施行した造血器腫瘍患者218名を対象に、診療録からアプレピタントの効果と安全性を後方視的に調査した。調査内容は、移植前処置及び連日化学療法レジメン、制吐薬の投与スケジュール、副作用情報を収集し、アプレピタント投与群と非投与群について制吐効果の有効性と安全性について解析した。さらに年齢、既往歴といった患者背景に加えて、GVHD発症率、感染症発症率、生存率についても評価した。

【研究成果】

有害事象、急性GVHD、感染症などの移植関連死亡に両群間で差はなく、アプレピタント投与は全生存率に影響しなかった。嘔吐完全抑制CR率は、移植前処置（同種、自己）及び連日化学療法48% vs 24% ($p=0.013$)、42% vs 4% ($p=0.003$) 76% vs 50% ($p=0.013$) と、アプレピタント投与群で高い制吐効果を認め、特に全身放射線照射を含む骨髄破壊的移植で、その効果が顕著であった。本研究において造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植前処置及び連日化学療法におけるアプレピタントの効果と安全性は、がん化学療法における患者の不利益を未然に回避しアプレピタントの適正使用につながる事が明らかとなった。

産学連携の可能性

Fig. 1 Comparison of the percentages of patients with complete response (A), without vomiting (B), and without nausea (C) between the aprepitant and control groups.



研究手法・研究設備など

【評価項目】

primary (主要) : アプレピタント投与に伴う悪心・嘔吐の経時変化

secondary (副次的) : アプレピタント投与患者と非投与患者での、副作用、GVHD、感染症の発症率との関連性

【統計学的事項】

アプレピタント投与前後での悪心・嘔吐をCTCAE version 4.0で評価し、その発現頻度とその程度に関して、Fisher's exact testにより解析を行い、統計的に有意である場合に関連性ありとみなす。また、すべての評価項目について関連性あるいは独立性の検定 (Fisher's exact probability testあるいは χ^2 test) を用いて解析を行い、統計的に有意である場合に関連性ありとみなす。

関連特許・論文など

1. Uchida M, Kato K, Ikesue H, Ichinose K, Hiraiwa H, Sakurai A, Muta T, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Teshima T, Shiratsuchi M, Suetsugu K, Nagata K, Egashira N, Akashi K, Oishi R.: Efficacy and safety of aprepitant in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pharmacotherapy*, 2013; 33: 893-901. (査読有)

2. Uchida M, Ikesue H, Miyamoto T, Kato K, Suetsugu K, Ichinose K, Hiraiwa H, Sakurai A, Takenaka K, Muta T, Iwasaki H, Teshima T, Shiratsuchi M, Egashira N, Akashi K, Oishi R.: Effectiveness and safety of antiemetic aprepitant in Japanese patients receiving high-dose chemotherapy prior to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Pharm Bull.*, 2013; 36: 819-824. (査読有)

3. Uchida M, Ikesue H, Kato K, Ichinose K, Hiraiwa H, Sakurai A, Takenaka K, Iwasaki H, Miyamoto T, Teshima T, Egashira N, Akashi K, Oishi R.: Antiemetic effectiveness and safety of aprepitant in patients with hematologic malignancy receiving multiday chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm.*, 2013; 70: 343-349. (査読有)

4. 加藤光次, 内田まやこ等. 同種造血幹細胞移植におけるアプレピタントの制吐効果と安全性の検討. 第109回日本内科学会. 2012

分子イメージング薬剤の開発

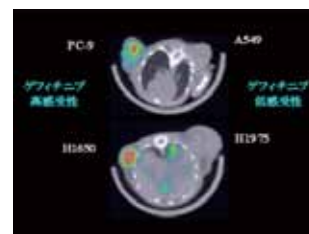
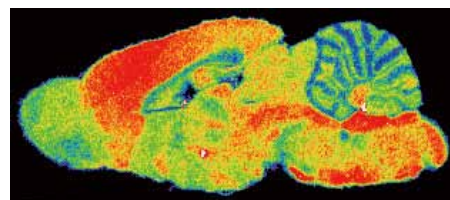
研究者名	大桃 善朗 OHMOMO YOSHIRO	職名	教授	
所属	基礎薬学教育研究センター	連絡先	ohmomo@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	分子イメージング、画像診断、放射性医薬品、核医学			
キーワード	分子イメージング、画像診断、放射性医薬品、核医学			

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。


研究手法・研究設備など

大阪薬科大学には、中央研究施設の1つとして、RI研究施設があります。ここには、各種放射線測定器等が備えられており、放射性同位体を用いた各種の実験が可能です。

関連特許・論文など

- 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.

細胞死マーカーとしての Cyt c-LRG 複合体の利用

研究者名	井上 晴嗣 INOUE SEIJI	職名	教授	
所属	基礎薬学教育研究センター	連絡先	inoue@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	生化学、臨床生化学			
キーワード	チトクロム c、血液診断、細胞死マーカー			

特徴・独自性

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 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 K_d 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、ネイティブ電気泳動とウェスタンブロット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。

産学連携の可能性

Cyt c-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。

研究手法・研究設備など

主な研究手法としては、電気泳動、ウェスタンブロット、ELISA などの他に、哺乳類細胞発現系を用いた組換え LRG タンパク質の大量産生とクロマトグラフィーによる LRG 精製などを行っています。また、LRG の機能解明のため LRG ノックアウトマウスを飼育しています。

関連特許・論文など

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.

シグナル伝達病治療に向けた分子生物学的基礎研究

研究者名	尾崎 恵一 OZAKI KEI-ICHI	職名	教授	
所属	基礎薬学教育研究センター	連絡先	kozak@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	分子生物学 生化学 分子腫瘍学 内分泌学			
キーワード	癌 肥満 メタボリック症候群 シグナル遮断薬			

特徴・独自性

- ①がんやメタボリック症候群における恒常的活性化異常シグナルを治療標的と考え、これら難治性疾患を「シグナル伝達病」としてとらえている。
- ②「シグナル伝達病」治療として、亢進シグナルの遮断薬を用いるという点でわかりやすくシンプルである。
- ③「シグナル伝達病」治療をシグナル伝達の観点から分子生物学的にとらえることで、あらたな治療標的としての関連分子が明らかになる可能性がある。

産学連携の可能性


研究手法・研究設備など

培養細胞を用いた in vitro 実験 担がんマウスを用いた xenograft 実験 糖尿病モデルマウスや遺伝子改変マウスを用いた in vivo 実験

関連特許・論文など

- 1, "Blockade of the ERK pathway enhances the therapeutic efficacy of the histone deacetylase inhibitor MS-275 in human xenograft models." *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 433, 456-462 (2013) S. Sakamoto, K. Ozaki et al.
- 2, "Targeting the ERK signaling pathway as a potential treatment for insulin resistance and type 2 diabetes" *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*10, E643-E651(2016) K. Ozaki et al.
- 3, "TNF- α Induces Caspase-1 Activation Independently of Simultaneously Induced NLRP3 in 3T3-L1 Cells" *J. Cell Physiol.* in press. (2016) M. Furuoka, K. Ozaki et al.

専門語彙指導

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	
リサーチフィールド	言語学、言語教育			
キーワード	医療、薬学、専門語彙、e-learning			

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。

研究手法・研究設備など

主としてコーパスを利用しながら、英語・日本語の言語分析、教材開発、語彙習得を研究しています。

関連特許・論文など

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

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

(1) 構造を持つ数の集合に関する研究 (2) 薬学系学生の論理性に関する調査研究

研究者名	永田 誠 NAGATA MAKOTO	職名	准教授	
所属	総合科学系自然学グループ	連絡先	nagata@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	数学			
キーワード	数、格子点、母関数、値分布、corner growth process、薬学系医療系大学生の論理性			

特徴・独自性

(1) 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、ヤング盤等のある種の構造を持った数の集合についての値分布の問題に興味を持っています。

(2) 薬学系・医療系学生の論理性に興味を持っています。現在の薬学系教育では学生の論理性を測る機会がほとんどなく、よくわかっていないのが現状です。

産学連携の可能性

- (1) ランダム置換の話題に繋がる可能性、数の積の構造の話題に繋がる可能性。
- (2) 薬学系・医療系学生の論理性の把握に繋がる可能性。

研究手法・研究設備など

数式処理ソフトウェアが導入された PC 数台

関連特許・論文など

- (1) 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)
- (2) 薬学系大学生の論理性に関するアンケート調査結果 大阪薬科大学紀要 Vol.10 p.5-19 (2016)

素粒子物理

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	
リサーチフィールド	素粒子物理			
キーワード	超対称性、ニュートリノ、暗黒物質			

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。

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

研究手法・研究設備など

数値計算

関連特許・論文など

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.

子どもの生と死に関する哲学・医療生命倫理学的研究

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	
リサーチフィールド	哲学、医療生命倫理学			
キーワード	子どもの権利、子どもの最善の利益、赤ちゃんポスト、内密出産			

特徴・独自性

胎児、新生児、青少年など各時期における子どもの生と死に関して生じる医療生命倫理学の諸問題を、哲学的思考法に基づいて考察して、今後の課題と対策を提示する。社会で最も小さく弱い存在者である子どもの権利や最善の利益を探究することは、現代社会の根源的な問題を掘り起こして、未来の人間に引き継ぐべき普遍的な価値を見出すことに繋がると考えている。

最近では、①新型出生前診断の結果により中絶される胎児の問題を手がかりに、子どもの存在価値の多様化に取り組むとともに、②ドイツで赤ちゃんポストの代替策として新たに始められた内密出産制度を検証して、妊娠・出産に関わる根本的な支援策を提案している。さらに③日本での赤ちゃんポスト第2号として計画中の「このとりのゆりかご IN 関西」の課題と実現の見通しについて研究している。

産学連携の可能性

研究手法・研究設備など

研究資料を文献やインターネットで収集して分析する。現在進行中の事例については、現地を訪問して、関係者のインタビューなどを通じて最新の情報を集積する。

関連特許・論文など

【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, 2010, pp.55-68.

【共著】「第7章：生殖補助医療技術」、『生命倫理と医療倫理 [改訂3版]』、金芳堂、2014年、pp.60-68。

【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、pp.70-77。

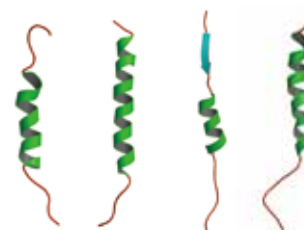
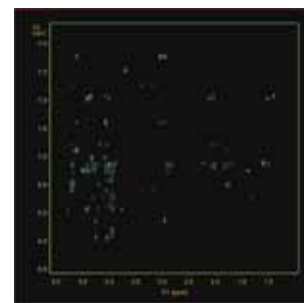
【単著】「赤ちゃんポストの今後のあり方を見直す―日独の現状を比較しながら」、日本生命倫理学会『生命倫理』通巻26号、2015年、pp.78-86。

NMR を用いた生体関連物質の構造機能解析

研究者名	箕浦 克彦 MINOURA KATSUHIKO	職名	准教授	
所属	中央機器研究施設 NMR 室	連絡先	minoura@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	構造生物学			
キーワード	NMR、構造機能解析、分子設計			

特徴・独自性

機能性低分子化合物と生体分子の構造、それらの相互作用様式を明らかにすることは、医薬品開発において重要な研究課題です。またコンフォメーション病は、関連タンパク質の異常自己重合が発症の引き金となるため、その重合機構の解明は治療薬の開発において重要です。これらの研究課題について、NMR 解析を軸として研究を進めていますが、特にアルツハイマー型認知症関連タンパク質であるタウ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に力を注いでいる。現在までに、異常自己重合の Key となるイソロイシン残基とチロシン残基の側鎖間に形成される CH- π 相互作用が、自己重合の引き金になることを明らかにしており、この知見を基に認知症治療薬の分子設計を行っている。



産学連携の可能性

有機化合物・天然物化合物の構造決定、ペプチド・タンパク質の立体構造解析、分子間の相互作用解析など、NMR 装置を用いた研究について、医療機関や製薬企業との共同研究が可能です。

研究手法・研究設備など

Agilent NMR System 600-DD2 型 NMR 装置、Agilent 400-MR-DD2 型 NMR 装置、Mercury 300 型 NMR 装置、Discovery Studio Modeling、Insight II (生体高分子モデリング・ソフトウェア)、電子顕微鏡、CD

関連特許・論文など

K. Sogawa, K. Minoura, Y. In, T. Ishida, T. Taniguchi, K. Tomoo

CH- π interaction in VQIVYK sequence elucidated by NMR spectroscopy is essential for PHF formation of tau.

Biopolymers. 2014, 102(3), 288-295

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

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	
リサーチフィールド	マスペクトル解析			
キーワード	FABMS、ホスホロアミダイト、不安定分子			

特徴・独自性

近年、質量分析法 (Mass Spectrometry: MS) は技術開発とコンピューターの進歩にともない、高分子化合物や種々オミックスへの応用、イメージング質量分析の開発など、多岐にわたり活用されており。このように技術が進歩している中でも、従来のイオン化法である EI 法や FAB 法は有機化合物の分子量及び構造、組成に関する情報を得る手段として、汎用されています。

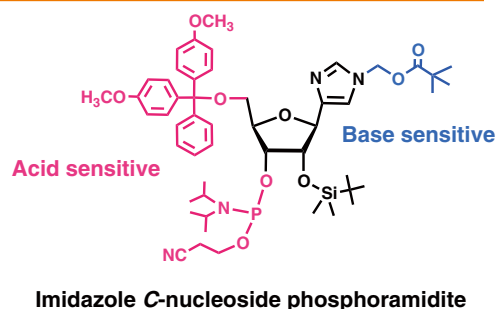
一方、不安定かつ分解しやすい分子はマスペクトル測定が困難です。例えば、核酸合成のビルディングブロックであるホスホロアミダイト化合物 (亜リン酸アミド: PAs) は、これまでマスペクトルを得ることが困難でした。そこで、これら PAs のマスペクトルを確実に得るために種々のイオン化法を検討しました。

その結果、LSIMS 及び FABMS 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いだしました。

この TEOA-NaCl マトリックスシステムは、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、本法の一般性をよく支持しました。

また、NaCl と PA のモル比と金属イオンの最適化により、金属イオン付加分子ピークが最高強度を与えることを明らかにしました。

さらに、本測定法は、脱窒素しやすいテトラゾール、トリアゾール含有化合物、反応性に富むエンーイン化合物、ジスルフィドに対しても、適用可能であることを確認しております。



産学連携の可能性

NMR、IR、X線構造解析、元素分析などとともに、構造解析の研究・発展に寄与できると思います。

研究手法・研究設備など

磁場型二重収束質量分析計 (JMS-700(2), JEOL Ltd.)

関連特許・論文など

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)

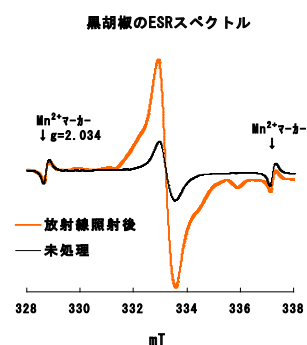
放射線照射殺滅菌した医薬品・食品原料の品質評価に関する研究

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	
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	医薬品原料、生薬、香辛料、香料、放射線照射、殺滅菌、ラジカル、放射能、品質評価			

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、特に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。



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。

研究手法・研究設備など

研究手法：γ線・電子線照射、ラジカル計測、成分定量、生菌数計測、遺伝毒性試験、放射能測定など。研究設備：電子スピン共鳴装置、高速液体クロマトグラフ装置、ガスクロマトグラフィー質量分析装置、放射能計測装置ほか各種分析機器。

関連特許・論文など

Yamaoki, R., Kimura, S., Matsumoto, Y., Fujita, N., Shimizu, K., "Radioactivity in crude drugs imported from Asian countries". Journal of Health Science, 48, 565-569 (2002). 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).

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.oups.ac.jp

発行日 2016年9月1日