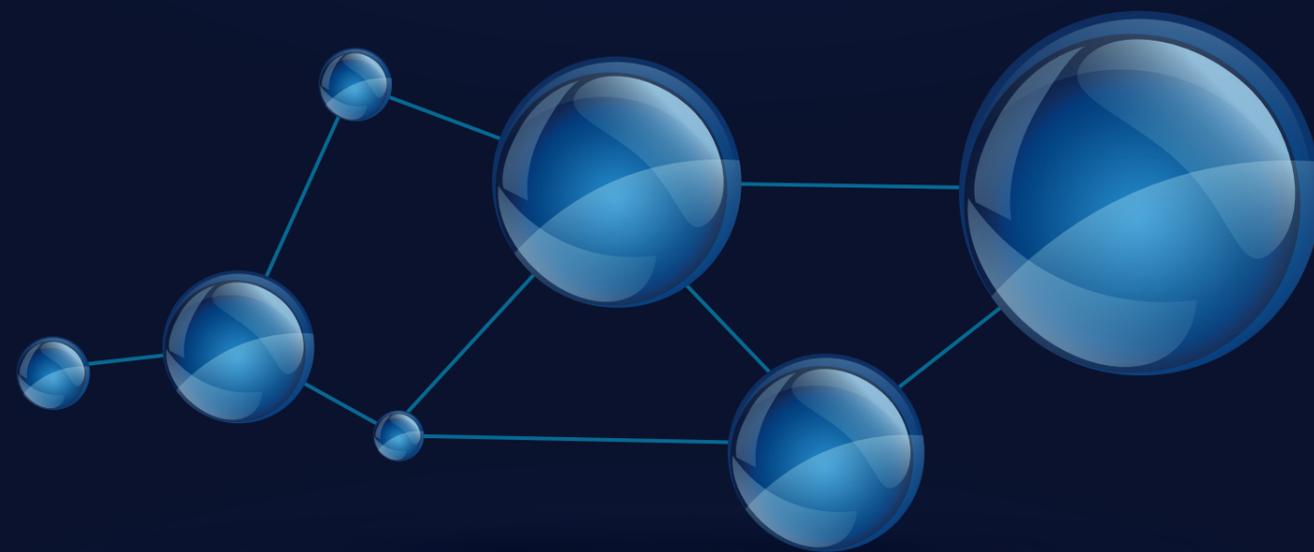


# Osaka University of Pharmaceutical Sciences



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

### 薬品物理化学研究室

- 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

### 生化学研究室

- 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  
ホスファチジルセリンの露出の分子機構の解明……………藤井 俊裕 5

### 微生物学研究室

- 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 6  
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 7  
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 8

## 創薬化学領域

### 分子構造化学研究室

- 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  
シ置換アミノ酸の特徴を活かした膜透過性ペプチドの創製と応用……………加藤 巧馬 11

### 生体分析学研究室

- 分子イメージングのための創薬研究およびそれを用いた病態分析研究……………天満 敬 12  
分子イメージングを目的とした新規薬剤の開発……………近藤 直哉 13

### 有機薬化学研究室

- テトラゾールフラグメンテーションの有機合成への応用……………春沢 信哉 14  
生理活性天然有機化合物の合成研究……………宇佐美吉英 15  
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 16

### 機能分子創製化学研究室

- 細胞内の還元的環境に応答して活性化するプロドラッグ型人工 RNA 分子……………浦田 秀仁 17  
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 18  
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 19

### 医薬品化学研究室

- 海洋生物から分離した菌類の産生する抗腫瘍性物質のシーズの探索……………山田 剛司 20  
食用天然資源からの生物活性成分探索研究……………菊地 崇 21

### 生薬科学研究室

- 生物活性天然有機化合物に関する研究……………谷口 雅彦 22  
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 23  
生薬由来機能性成分の探索……………平田 佳之 24

## 生命・環境科学領域

### 生体機能解析学研究室

- プロテアーゼによる細胞機能調節……………坂口 実 25  
細胞傷害に対して保護作用を有する化合物の探索とその作用メカニズム解析……………田中 智 26

## 病態生化学研究室

脂質メディエーターによる代謝疾患制御と治療薬の開発……………藤森 功 27

## 生体防御学研究室

細菌の乾燥耐性獲得を阻害する物質の探索並びに乾燥食品の衛生管理……………天野富美夫 28  
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 29

## 環境分子生理学研究室

生活習慣病の発症機構と予防に関する研究……………藤本 陽子 30  
環境化学物質の毒性発現機構と中毒予防に関する研究……………佐久間 覚 31  
環境を汚染する医薬品類を対象にした流域水質管理に関する研究……………東 剛志 32

## 病態分子薬理学研究室

心・腎疾患の病態進展機構における血管作動性物質の役割と新規治療戦略……………松村 靖夫 33  
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 34  
循環器疾患および腎疾患に対する機能性成分の予防および治療効果……………中川 恵輔 35

## 薬品作用解析学研究室

精神神経疾患の新たな治療標的分子の探索と治療薬開発……………大野 行弘 36  
中枢神経疾患の発症メカニズム解析と新規治療法の開発……………清水 佐紀 37

# 臨床科学領域

## 薬剤学研究室

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  
脂肪幹細胞における薬物輸送機構の分子解析……………竹林裕美子 40

## 製剤設計学研究室

水に溶けにくい有効成分を溶かします：次世代型特定保健用食品の開発……………戸塚 裕一 41  
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 42  
乳化技術を利用した難溶性成分の有効利用……………内山 博雅 43

## 循環病態治療学研究室

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 44  
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「各種肝障害の予測・予防・治療」を目指す研究 ……井尻 好雄 45  
3次元培養法を用いた in vitro アッセイシステムの開発……………加藤 隆児 46

## 薬物治療学研究室

統合失調症・嗜癖・睡眠制御……………松村 人志 47  
酸化ストレス疾患の病態解明ならびに予防法に関する研究……………幸田 祐佳 48  
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 49

## 薬物治療学Ⅱ研究室

病態関連物質の新規分析法の開発……………山口 敬子 50

## 臨床実践薬学研究室

病院感染原因菌の抗菌薬抵抗性の研究……………荒川 行生 51  
薬剤師の対人業務強化による臨床的・経済的効果の検証……………庄司 雅紀 52

## 社会薬学・薬局管理学研究室

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 53

### 臨床薬学教育研究センター

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
電子お薬手帳を活用した能動的副作用モニタリングシステムの開発	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

### 基礎薬学教育研究センター

分子イメージング剤の開発	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
シグナル伝達病に対する薬物治療のための基礎研究	尾崎 恵一	62

### 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	63
不安定な生体機能性分子のマススペクトル測定法の開発研究	藤嶽美穂代	64
医薬品・食品原料の放射線照射効果に関する研究	山沖 留美	65

### 総合科学系

#### 言語文化学グループ

専門語彙指導	スミス 朋子	66
19 世紀イギリスにおける文化・文学・医療・薬学について	田邊久美子	67

#### 自然学グループ

(1) 構造を持つ数の集合に関する研究 (2) 数学や論理に関するアンケート調査研究	永田 誠	68
--	------	----

#### 環境医療学グループ

子どもの well-being に関する医療生命倫理学的研究	阪本 恭子	69
--------------------------------	-------	----

### 研究機器一覧

本学中央機器研究施設に設置されている主な実験機器	71
--------------------------	----

# 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@gly.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			

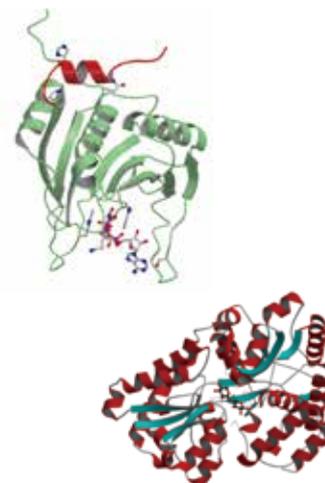
## 特徴・独自性

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

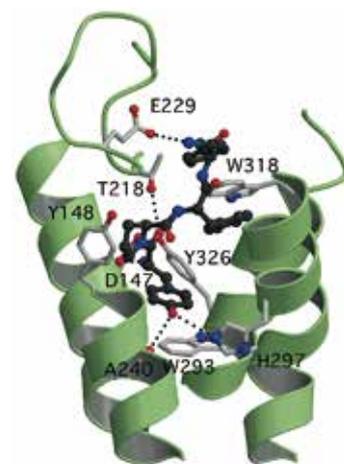
J Biochem. 16:493-501 (2017)  
 Acta Crystallogr Sec.F 71:1078-1082 (2015)  
 Biopolymers. 102:288-295 (2015)  
 J Biochem.152:221-229 (2012)  
 Biochem J. 441:237-245 (2012)

# 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	ペプチド化学			
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ます。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ます。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ますが、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、それらペプチドのコンフォメーション解析に取り組んでいます。特に、Endomorphin-1 (EM1) や Endomorphin-2 (EM2) およびそれらの誘導体を用いてX-線結晶構造解析、NMR 溶液構造解析を行っています。一方、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ます。



## 産学連携の可能性

生理活性ペプチドや異常アミノ酸含有の修飾ペプチドおよび、生理活性物質の立体構造解析、分子間相互作用解析などX線回折測定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

MD シミュレーション専用計算機 (MD Engine II 搭載)、分子モデリングソフトウェア (Discovery Studio Modeling)、円二色性分散計 (日本分光：共同機器)、核磁気共鳴装置 (Agilent NMR System 600-DD2 型：共同機器)、X線回折測定装置 (R-AXISV、XtalLab P200 システム：共同機器)、等温滴定型カロリメータ (MicroCal ITC-200：共同機器)

## 関連特許・論文など

- ・ In Y. Minoura K, et al., Peptide Science (2012), 48th, 205-208
- ・ Tsuda Y. Miyazaki A. In Y., et al., Peptide Science (2009), 45th, 227-228
- ・ In Y. Minoura K. Tomoo K., et al., FEBS Journal, 2005, 272(19), 5079-5097

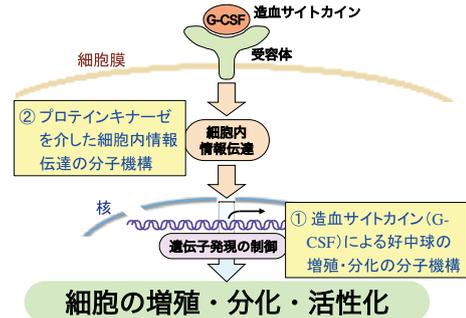
# 細胞の増殖や分化を制御する細胞内シグナル伝達機構

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	rikirif@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  $\alpha$  が G-CSF によって活性化される分子機構を解析しています。(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。(②)



## 産学連携の可能性

Mnk1-KO マウス, Mnk2-KO マウス, Mnk1/Mnk2 ダブル KO マウス, p400/mDomino 条件的 KO マウスなどのマウス個体, およびそれらに由来する胚性繊維芽細胞などを用いて、発がんやがん進展における各遺伝子の関与について研究しています。また、ウイルス感染・増殖における Mnk の役割についても研究しています。今後は、顆粒球コロニー刺激因子によって好中球に特異的な遺伝子群の発現が誘導される仕組みの解明や、Mnk プロテインキナーゼによる翻訳調節を介した細胞増殖制御の分子メカニズムの解明へと発展させます。Mnk1/2 ノックアウトマウスは、各種モデルマウスとの交配による発がん・がん進展解析や、ウイルス増殖における翻訳制御機構の解明に利用できます。また、p400 条件的 KO マウスは、ヒストン H2AZ によるエピジェネティック制御機構の解明に利用できます。これらの遺伝子改変マウスを用いた産学連携共同研究が可能です。

## 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

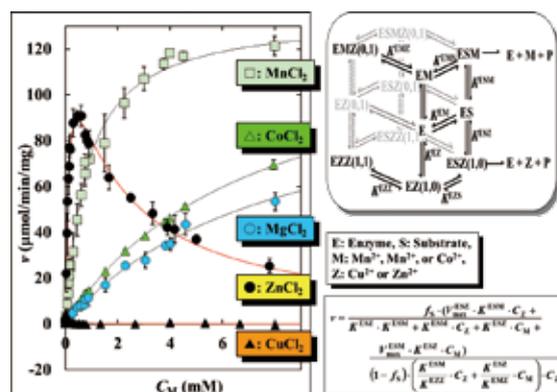
1. Mnk1 is a novel acinar cell-specific kinase required for exocrine pancreatic secretion and response to pancreatitis in mice. Cendrowski J et al.: Gut 64, 937-947 (2015)
2. Essential role of p400/mDomino chromatin-remodeling ATPase in bone marrow hematopoiesis and cell-cycle progression. Fujii T et 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 A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) や、細胞のアポトーシスを誘導するセラミドの産生に係わるスフィンゴミエリナーゼ (SMase) を生物体から精製、もしくは、バクテリアを用いた発現系を構築して精製し、酵素反応速度論に基づいて種々の実験を行った。その結果、PLA<sub>2</sub> は His48 を触媒基とし、SMase は His296 を触媒基とすることを明らかにした。また、それぞれの酵素は、種々の金属イオンによって酵素活性が調節されていることも明らかにした。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、PLA<sub>2</sub> や SMase の阻害物質の探索を行っている。実際には PLA<sub>2</sub> や SMase の基質と類似した構造を持つ物質が酵素の基質結合部位に結合し阻害することを明らかにした。これまでは、PLA<sub>2</sub> はヘビ毒とウシ臍臓由来の酵素を、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

# ホスファチジルセリンの露出の分子機構の解明

研究者名	藤井 俊裕 Fujii Toshihiro	職名	助教	
所属	生化学研究室	連絡先	t.fujii@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	分子生物学・生化学			
キーワード	細胞膜・リン脂質・ホスファチジルセリン・リン脂質スクランブラーゼ			

## 特徴・独自性

すべての動物細胞の細胞膜は脂質二重層からなり、細胞膜を構成するリン脂質は外葉と内葉とで非対称的に分布しています。しかしながら、生物は様々な生理現象の場面で脂質二重膜の非対称性を破綻させています。破綻した結果、通常は脂質二重膜の内葉に局在するホスファチジルセリン (PS) が、外葉に暴露されてしまいます。例えば、アポトーシスによる死細胞や活性化した血小板は PS を細胞膜の外側に露出させています。また、このように細胞表面に PS を露出させる分子をリン脂質スクランブラーゼと呼び、近年、分子の実態が明らかになってきました。

以前から PS を露出した死細胞を積極的に貪食するマクロファージも活性化すると生きたまま PS を露出することは知られていましたが、生理学的意味、分子機構はほとんど解っていません。

現在は、この PS の露出がどのような分子機序で起きているかを明らかにするため、分子生物学や生化学を用いて研究を行っています。

## 産学連携の可能性

マクロファージは、様々な疾患に関与しています。現在進めている研究はマクロファージの活性化に関わる新しいシグナル経路が明らかになると考えています。そのため、新しい創薬のターゲットになることが期待されます。

## 研究手法・研究設備など

分子生物学・生化学を用いて、細胞レベルでの解析を中心に考えています。研究は生化学研究室と学内共同利用施設を利用して進めています。

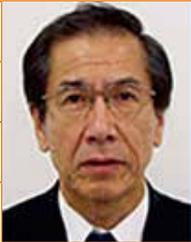
## 関連特許・論文など

Cell Death Differ. (2016) 23, 952-961

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (2015) 112, 12800-12805

J. Biol. Chem. (2013) 288, 13305-13316

## 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生することにより、新たな感染症の治療薬を開発することを目指して研究を行っています。

(2) 病原細菌の病原性発現メカニズム解明—我々は、様々な微生物に絶えず曝露されていますが、ほとんどの場合は何の症状も発症することはありません。なぜなら、我々はどのような異物が侵入しても、それを排除し恒常性を維持する機構、すなわち免疫機構が備えられているからです。当研究室では、病原細菌がどの様に宿主を攻撃するのか、あるいは宿主の免疫機構から逃れるかを、細菌側と宿主側の両面から解析しています。

(3) 海洋細菌のキチン分解機構の解明—キチンは、N-アセチルグルコサミン残基が $\beta$ -(1,4)結合した、水に不溶性のホモポリマーであり、セルロースに次ぐ再利用可能なバイオマスとして注目されています。当研究室では、N-アセチルグルコサミンおよびオリゴ糖の効率的な生産を目指し、海洋細菌 *Pseudoalteromonas piscicida* O-7 株をモデル細菌として用い、そのキチン分解機構を分子レベルで明らかにすることを目的に研究を行っています。

### 産学連携の可能性

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

### 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

Tsujibo H., et al., *BioMetals.*, 30, 203-216 (2017).

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、さらに本機構の阻害剤を探索することにより、新たな感染症治療薬を開発しようとして研究を行っています。

(2) 海洋細菌のキチン分解機構の解明—キチンは、N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) 残基が $\beta$ -(1,4)結合した、水に不溶性のホモポリマーであり、セルロースに次ぐ再利用可能なバイオマスとして注目されています。その分解産物であるキチンオリゴ糖は、免疫力増強、ガン細胞増殖抑制、乳酸菌増殖による整腸作用および植物病防除などの多様な生理活性を示すこと、GlcNAcは、ヒyaluron酸、コンドロイチン硫酸などの構成成分であることから、変形関節症の予防・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., *BioMetals.*, 30, 203-216 (2017).  
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 (BSL2 対応実験室, BSL2A 対応動物実験室, セルソーター, 共焦点レーザー顕微鏡)

### 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

# 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	doit@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して取り組んでいます。

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

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

ChemistrySelect 2, 8108 (2017)  
Org Biomol Chem 15, 6302 (2017)  
J Pept Sci 22, 480 (2016)

# 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.2left) の安定化について報告しています。

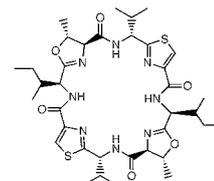


Fig.1 Ascidicyclamide (ASC)

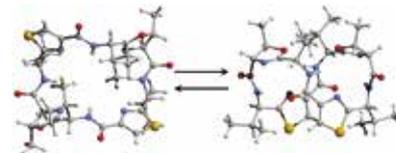


Fig.2 Conformational equilibrium

## 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/  $\pi$  interactions between amino acid chains. *Bioorg. Med. Chem.* 19, 3372-3377.
- 2) Asano, A., Yamada, T. and Doi, M. (2014) Modulating the structure of phenylalanine-incorporated ascidicyclamide through fluorination. *J. Pept. Sci.* 20, 794-802.
- 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.

# ジ置換アミノ酸の特徴を活かした膜透過性ペプチドの創製と応用

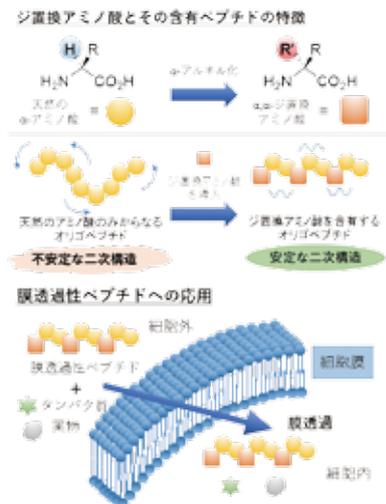
研究者名	加藤 巧馬 Kato Takuma		職名	助手	
所属	分子構造化学研究室	連絡先	t.kato@gly.oups.ac.jp		
リサーチフィールド	ペプチド化学				
キーワード	非天然型アミノ酸、膜透過性ペプチド、ドラッグデリバリーシステム				

## 特徴・独自性

非天然型アミノ酸である  $\alpha,\alpha$ -ジ置換アミノ酸を用いて、ペプチド二次構造に着目した膜透過性ペプチドの開発を行っています。

膜透過性ペプチドは、タンパク質や薬物などの細胞への導入が困難な物質を輸送するためのツールとして幅広く研究されていますが、それらの研究は天然のタンパク質や既知のペプチド配列を参考にして天然のアミノ酸を利用したものが大勢を占めています。そこで、構造学的な知見から新たな膜透過性ペプチドを開発することを目指して、ジ置換アミノ酸を利用することを考えました。ジ置換アミノ酸はペプチド配列中に導入することで、天然のアミノ酸のみを利用したペプチドに比べて、二次構造制御の観点や、酵素に対する安定性評価において有利であることが報告されています。

実際に作成した新規膜透過性ペプチドは水溶液中で比較的安定な二次構造を取ることが分かり、良好な膜透過性を示しました。さらにその膜透過性を活かして、ペプチドをキャリアとして用いることで、遺伝子の細胞内への導入も達成しています。



## 産学連携の可能性

ジ置換アミノ酸を含有する膜透過性ペプチドは、比較的長時間の細胞との接触においても安定であり、細胞障害性も抑えられるなど、従来の膜透過性ペプチドとは異なった性質を有することが明らかになってきています。共同研究において、これらのペプチドを用いた新しいドラッグデリバリーシステムのキャリアとしての応用について、より臨床に近い部分で検討できれば幸いです。

## 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）、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）、細胞培養設備、共焦点レーザー顕微鏡（Carl Zeiss、共同機器）

## 関連特許・論文など

- 1) T. Kato, M. Oba, K. Nishida, M. Tanaka, "Cell-Penetrating Helical Peptides Having L-Arginines and Five-Membered Ring  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acids" *Bioconjugate Chemistry*, 25(10), 1761-1768 (2014).
- 2) T. Kato, H. Yamashita, T. Misawa, K. Nishida, M. Kurihara, M. Tanaka, Y. Demizu, M. Oba, "Plasmid DNA Delivery by Arginine-rich Cell-Penetrating Peptides Containing Unnatural Amino Acids" *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(12), 2681-2687 (2016).

## 分子イメージングのための創薬研究およびそれを用いた病態分析研究

研究者名	天満 敬 Temma Takashi	職名	教授	
所属	生体分析学研究室	連絡先	ttemma@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	分子イメージングプローブの開発、分子イメージングによる病態評価			
キーワード	放射性医薬品、画像診断、PET、SPECT、光イメージング			

### 特徴・独自性

生体内で起こる様々な生命現象を分子・細胞レベルで捉えて、その動的挙動を体外から画像として観察する生体分子イメージングは、疾患の早期質的診断・治療効果予測・治療効果判定・予後予測等に有効であり、さらに、小動物から臨床まで共通のプラットフォームを適用可能なトランスレーショナル研究に最適な技術です。私がこれまでに行ってきた代表的な研究課題は以下の通りです。

1. PET による脳および心筋の非侵襲的酸素代謝率定量に関する研究
2. マトリクスメタロプロテアーゼを標的とした分子イメージングプローブ開発に関する研究
3. がんの分子イメージングのための光イメージングプローブ開発に関する研究
4. 不安定性動脈硬化プラークを対象とした分子イメージングプローブ開発に関する研究

私たちはこれらの成果を踏まえ、がんや炎症を標的とした新しいタイプの分子イメージングプローブを開発することで生体分子イメージングを基盤とした効率的な診断・治療の一体化を目指して研究を行っています。また、中性子捕捉療法が次世代のがんの革新的治療法となり得ると考え、新しいタイプの中性子捕捉療法用薬剤の開発にも取り組んでいます。また、分子イメージング技術を用いた各種疾患（がん・炎症・脳卒中・新生児低酸素性虚血性脳症）の病態分析研究にも取り組んでいきます。

### 産学連携の可能性

1. 新しい分子イメージングプローブ（PET、SPECT、光）の開発に関する研究
2. 核医学的手法を用いたがん・炎症・脳卒中・新生児低酸素性虚血性脳症のインビボ病態解析に関する研究
3. 中性子捕捉療法のための新しい薬剤開発に関する研究

### 研究手法・研究設備など

本学には中央研究施設のひとつとして RI 研究施設があります。ここには各種放射線測定機器等が備えられており、RI プローブの合成実験および RI を用いた各種のインビトロ・インビボ実験が可能です。

### 関連特許・論文など

- 1) トリアゾロピリミジン誘導体化合物（特許第 6099045 号）
- 2) Temma T, et al., Sequential PET estimation of cerebral oxygen metabolism with spontaneous respiration of  $^{15}\text{O}$ -gas in mice with bilateral common carotid artery stenosis. J Cereb Blood Flow Metab. in press.
- 3) Kondo N, Temma T, et al., Development of PEGylated peptide probes conjugated with  $^{18}\text{F}$ -labeled BODIPY for PET/optical imaging of MT1-MMP activity. J Control Release. 2015; 220(Pt A):476-483.
- 4) Temma T, et al., Radiofluorinated probe for PET imaging of fatty acid binding protein 4 in cancer. Nucl Med Biol. 2015;42(2):184-91.
- 5) Temma T, et al., PET quantification of cerebral oxygen metabolism in small animals. ScientificWorldJournal. 2014;2014:159103.
- 6) Temma T, et al., Preclinical evaluation of a novel cyanine dye for tumor imaging with in vivo photoacoustic imaging. J Biomed Opt. 2014;19(9):090501.
- 7) Temma T, et al., Investigation of a MMP-2 activity-dependent anchoring probe for nuclear imaging of cancer. PLoS One. 2014;9(7):e102180.
- 8) Shimizu Y, Temma T, et al., Micelle-based activatable probe for in vivo near-infrared optical imaging of cancer biomolecules. Nanomedicine. 2014;10(1):187-95.
- 9) Temma T, Saji H. Radiolabelled probes for imaging of atherosclerotic plaques. Am J Nucl Med Mol Imaging. 2012;2(4):432-47.

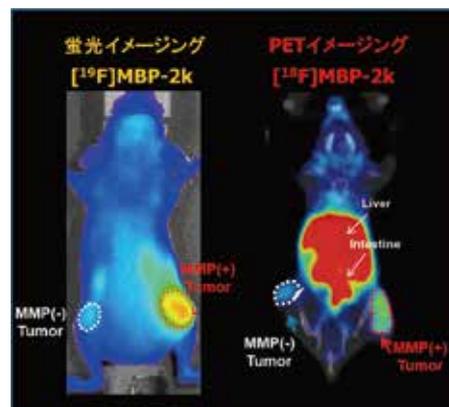
# 分子イメージングを目的とした新規薬剤の開発

研究者名	近藤 直哉 Kondo Naoya	職名	助教	
所属	生体分析学研究室	連絡先	kondo@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	分子イメージングプローブの開発、分子イメージングによる病態評価			
キーワード	放射性医薬品、画像診断、PET、SPECT、光イメージング			

## 特徴・独自性

分子イメージングは生体内分子を体外より検出し、その発現あるいは活性の空間的・時間的分布を非侵襲的に画像化する手法です。分子イメージングを用いた各種疾患に関連する分子の検出は、疾患の臨床診断や治療薬の効果予測・効果判定に有効であり、また非臨床・臨床ともに同様の手法を適用することで、トランスレーショナル研究の推進にも貢献可能です。

私は、分子イメージングの成否の鍵となる、生体分子を特異的に認識する、分子イメージングプローブの新規開発に関する研究課題を遂行しています。これまでに、抗体やペプチド、低分子化合物を用いた、PET、SPECT、光イメージング用分子プローブを開発し、がんや炎症性疾患に発現するターゲット分子の可視化に成功してきました。現在は、生体分子イメージングを基盤とした効率的な診断・治療の一体化を目指した研究や、新しいタイプの中性子捕捉療法用薬剤の開発にも取り組んでいます。



## 産学連携の可能性

1. 新規の分子イメージングプローブ開発 (PET、SPECT、光) に関する研究
2. 核医学的手法を用いたがん・炎症・糖尿病等各種疾患のインビボ病態解析に関する研究
3. 中性子捕捉療法のための新しい薬剤開発に関する研究

## 研究手法・研究設備など

### ■手法

RI・蛍光色素を用いた、細胞、動物における標的分子の挙動追跡・イメージング  
オートラジオグラフィによる薬剤の組織内局在評価  
RIを用いた各種インビトロアッセイ

### ■施設

本学内に RI 研究施設を保有  
放射線測定機器を備え、RI プローブの合成実験、インビトロ、インビボ実験に対応可能

## 関連特許・論文など

- 1) Kondo N, et al., Development of PEGylated peptide probes conjugated with 18F-labeled BODIPY for PET/optical imaging of MT1-MMP activity. J Control Release. 2015;220(Pt A):476-83.
- 2) Kondo N, et al., Radioiodinated peptidic imaging probes for in vivo detection of membrane type-1 matrix metalloproteinase in cancers. Biol Pharm Bull. 2015. 38(9): 1375-82.
- 3) Kondo N, et al., Miniaturized antibodies for imaging membrane type-1 matrix metalloproteinase in cancers. Cancer Sci. 2013. 104(4):495-501.
- 4) Temma T, Kondo N, et al., Investigation of a MMP-2 activity-dependent anchoring probe for nuclear imaging of cancer. PLoS One. 2014. 9(7):e102180.

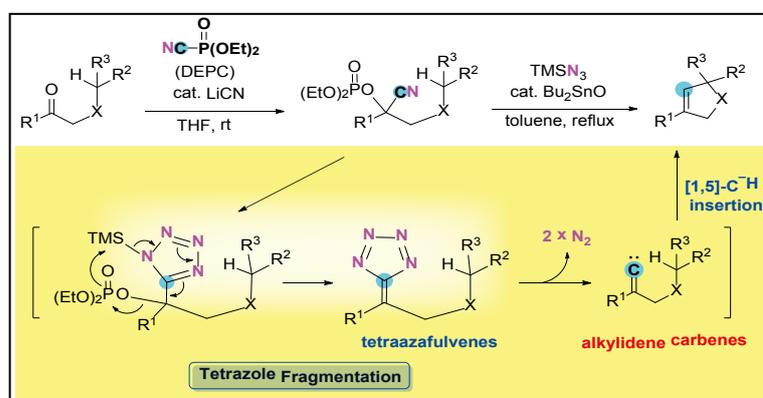
## テトラゾールフラグメンテーションの有機合成への応用

研究者名	春沢 信哉 Harusawa Shinya	職名	教授
所属	有機薬化学研究室	連絡先	harusawa@gly.oups.ac.jp
リサーチフィールド	有機合成化学、機能性分子の創製		
キーワード	tetrazole, fragmentation, alkyne, cyclopentenes, heterocycles		



### 特徴・独自性

我々は、下に示すようにカルボニル化合物から2工程でアルキン及び5員環化合物への新規合成反応を達成している。<sup>1, 2)</sup> この反応は、一段階目で DEPC<sup>3)</sup> を用いて生成するシアノホスフェートから中性条件下、容易にアルキリデンカルベンを発生させる事で、アルキン及び5員環化合物が生成する。



### 産学連携の可能性

テトラゾールは、医薬品開発では、カルボン酸等価体としてよく用いられ、また各種の機能性材料として広く活用されている。上述の新規合成反応は、中性条件であるため、従来の塩基性条件下の方法では、達成できない多くの反応に用いることが出来る、しかもその収率も高い。したがって、本反応は、医薬品などの fine chemicals 分野に適用でき、応用範囲も多岐にわたるものである。

### 研究手法・研究設備など

高度に窒素化されたテトラゾールのような分子は、爆発性などの危険性を伴うとの懸念があるが、このような化合物の取り扱いに精通しているため、安全に研究を行うことが出来る。研究に必要な実験施設は十分であり、その研究成果は、下のようになぜとも世界的に評価の高い学術雑誌に掲載されている。

### 関連特許・論文など

- S. Harusawa et al.,
- 1) J. Org. Chem., 82, 5538 (2017)
  - 2) Tetrahedron, in press (2017).
  - 3) Review: Tetrahedron, 72,8125 (2016).

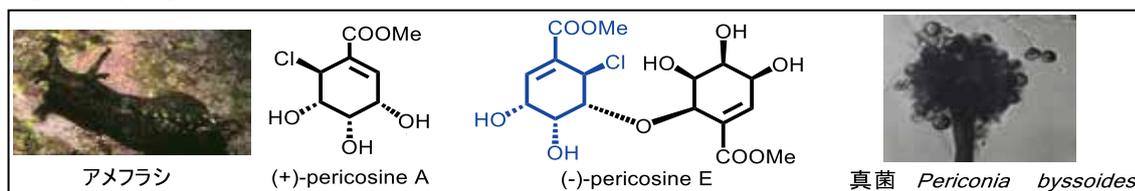
# 生理活性天然有機化合物の合成研究

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、グルコシダーゼ阻害、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、大阪薬大の研究で発見された高い生理活性ポテンシャルを有する海洋由来の天然有機化合物および誘導体の高立体選択的全合成研究を行っています。これまでの主な合成標的はアメフラシの由来の真菌の代謝物であるペリコシ類です。

ペリコシンAはプロテインキナーゼ阻害、ヒト・トポイソメラーゼII阻害活性を有し、抗がん薬のリードとして有望です。また、最近達成したペリコシンEの世界初の全合成により、その強力な $\alpha$ -グルコシダーゼ酵素阻害活性が明らかとなり、新たな糖尿病薬の開発へと期待が持たれます。この他、強力なチロシナーゼ阻害活性を有する海洋天然物の合成や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.
3. Usami, Y.; Mizuki, K.; Kawahata, R.; Shibano, M.; Sekine, A.; Yoneyama, H.; Harusawa, S. Syntheses of Natural O-Linked Carba-disaccharide (+)- and (-)-Pericosine E and Its Analogues as  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors. *Marine Drugs* 2017; DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/md15010022>.

## 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	有機合成化学			
キーワード	テトラゾール、トリアゾール、イミダゾール、核酸、ヒスタミン H <sub>3</sub> 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、膵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 H<sub>3</sub>R 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 1' 位のマイグレーション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、 $\alpha$   $\beta$  の混合物となり、単利不可能だった合成中間体合成で、 $\beta$  体のみを生成させることに成功しています。

選択的ヒスタミン H<sub>3</sub>R 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 H<sub>3</sub>R 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

研究手法として小スケールでの有機合成反応の検討を行っています。それに必要な研究設備として、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等は一通り揃っています。

### 関連特許・論文など

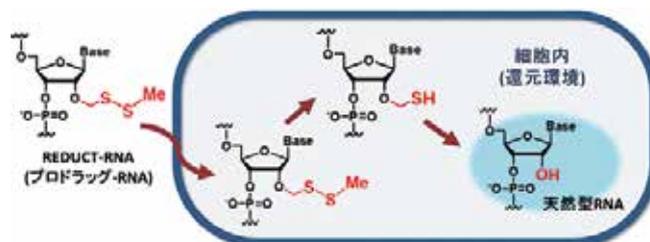
- J. Org. Chem.*, **82**, 5538-5556 (2017)  
*YAKUGAKU ZASSHI*, **136**, 1217-1232 (2016)  
*SYNTHESIS*, **47**, 1291-1302 (2015).  
*SYNTHESIS*, **46**, 2815-2825 (2014).  
*Org. Lett.*, **16**, 3760-3763 (2014).  
*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*, **23**, 6415-6420 (2013).  
*SYNTHESIS.*, **45**, 1051-1059 (2013).

## 細胞内の還元的環境に反応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

今年7月、脊髄性筋萎縮症に画期的な効果を示すスピルラザが我が国初の核酸医薬として承認されました。核酸医薬は次世代バイオ医薬として注目されていますが、中でもRNAを構造基盤とするsiRNAやmiRNAはその遺伝子発現調節活性が高く大きな期待が寄せられています。しかし、RNAは生体内



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miRNA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。我々は、これらの機能の両立を目的とし、細胞内が還元的環境となっていることに着目し、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、細胞レベルで天然型RNAと同等以上のsiRNA活性を持つことが明らかになっています。

### 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できます。一方で酵素反応を利用したプロドラッグ型核酸は、酵素による基質認識を考える必要があり、その分子設計が必ずしも容易ではありません。我々が開発したREDUCT-RNAは細胞内の還元環境に反応し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分子設計が容易です。このためREDUCT-RNAは、生体内で非常に不安定なRNAの医薬、診断ツール、研究試薬など生体内での広範な応用が期待されます。

### 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"

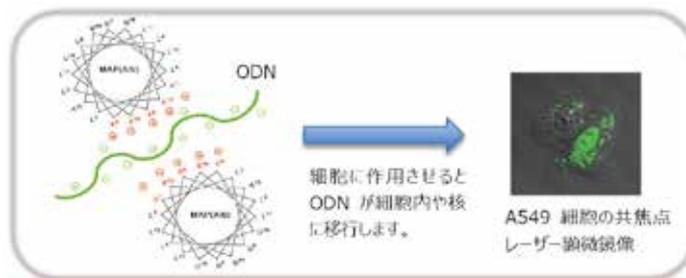
Bioorg. Med. Chem. Lett., 2016, 26, 845-848.

## 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	ペプチド科学、ドラッグデリバリーシステム (DDS)			
キーワード	膜透過性ペプチド、核酸医薬、Aib、DDS			

### 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・膜透過性を兼ね備えた  $\alpha$ -aminoisobutyric acid (Aib) 含有ヘリックスペプチドをデザインし、本ペプチドを用いた全身投与可能な核酸医薬のデリバリーツール開発を行っています。これまでに、Aib 含有両親媒性ヘリックスペプチド MAP (Aib) をデザイン・合成し、MAP (Aib) が細胞膜を透過することを明らかにしました。さらに、MAP (Aib) が核酸医薬に用いられる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, M. Iwata, Y. Ozaki, T. Ozaki, J. Hayashi, and H. Urata. "Design of Cyclic RGD-Conjugated Aib-Containing Amphipathic Helical Peptides for Targeted Delivery of Small Interfering RNA" *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, 24, 4478-4485.

浦田秀仁、和田俊一 “核酸医薬のデリバリーを指向した機能性核酸・ペプチド関連分子の創製” 化学工業, 67, 48-60 (2016).

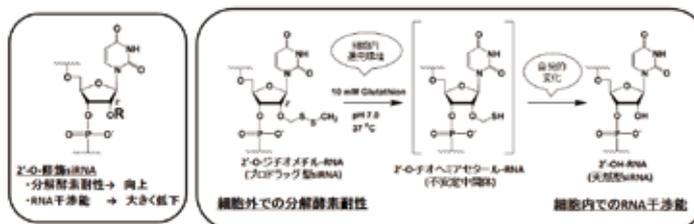
# ジスルフィド結合を利用したプロドラッグ型 siRNA 分子の合成検討

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 (CH<sub>3</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-; 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 と同等もしくはそれ以上の siRNA 活性を持つことを明らかにしています。

現在、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 (R-S-S-CH<sub>2</sub>-; 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。

## 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 に関しての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.

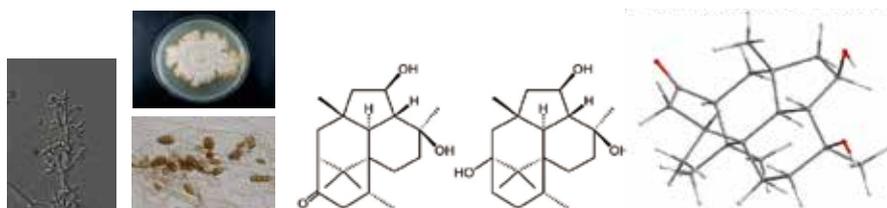
## 海洋生物から分離した菌類の産生する抗腫瘍性物質のシーズの探索

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

現在、天然物化学を遂行している企業は減少の一途をたどっている。それでもなお、創薬の出発点は天然生理活性物質に寄与するところが大きい。それゆえ、この分野は大学での基礎研究において重要な特徴の一つと考える。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の生理活性に期待できる。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

特許出願 出願番号：特願 2016-086493 (2015).  
Yamada T, Ohshima M, Yuasa K, Kikuchi T, Tanaka R  
Assignment of the CD cotton effect to the chiral center in pseurotins, and the stereochemical revision of pseurotin A2., *Marine drugs*, 14, e74 (2016).  
Suzue M, Kikuchi T, Tanaka R, Yamada T  
Tandyukisins E and F, novel cytotoxic decalin derivatives isolated from a marine sponge-derived fungus., *Tetrahedron Lett.*, 57, 5070-5073 (2016).

## 食用天然資源からの生物活性成分探索研究

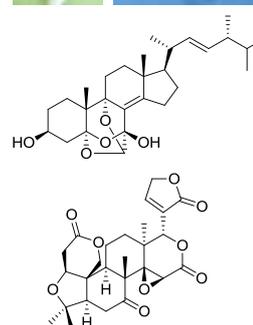
研究者名	菊地 崇 KIKUCHI TAKASHI	職名	助教	
所属	医薬品化学研究室	連絡先	t.kikuchi@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	天然物化学			
キーワード	食品、植物、キノコ、構造決定、生物活性			

### 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.*, *Steroids* **2016**, *115*, 9-17.  
 T. Kikuchi, *et al.*, *Molecules* **2016**, *21*, e1121.

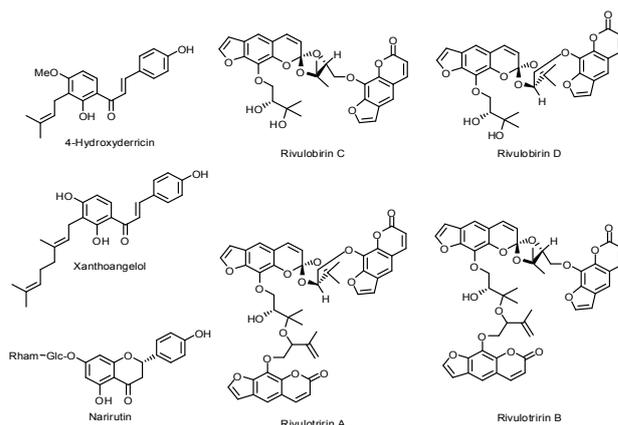
## 生物活性天然有機化合物に関する研究

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	天然物化学、生薬学			
キーワード	生薬、薬用植物、サプリメント、フラボノイド、クマリン			

### 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
  - $\alpha$ -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1400 t）。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。さらに、石斛をはじめ麦門冬、半夏などの生薬も研究課題のひとつである。



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)

J. Nat. Med. 71, 238-248, (2017)

## 生薬由来機能性成分の探索

研究者名	平田 佳之 Hirata Yoshiyuki	職名	助教	
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 interactions : PPIs) 及びエピジェネティクスを制御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 アインザイムに作用する新規ヘアケア・ヘアケア剤の開発、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と、製薬業界及び化粧品業界への応用を視野に幅広く研究を行っています。



オウゴン (*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 in vivo も含めた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* (2011)19, 3995-4003.

*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2012)22, 1926-1930.

*Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2016)24, 1919-1926.

*Current Pharmaceutical Design* (2016), In Press

*The Open Plant Science Journal* (2017), 10, 62-69.

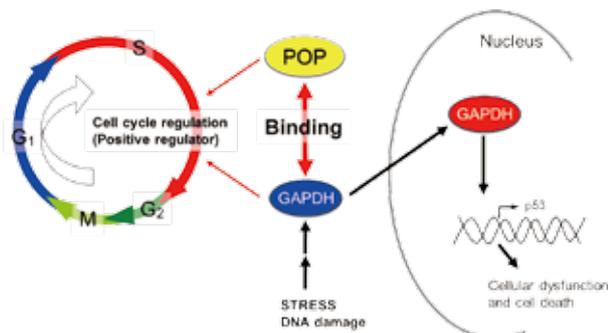
*Planta Medica* (2014) 80, 452-457.

# 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 は動物体内に広く分布していますが、主要な生理的役割はまだ解明されていません。我々は、POP 活性ががん組織で高いという報告に着目して、POP 阻害薬や POP 発現ノックダウンを行うことによっ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。



さらに POP は、細胞内で解糖系の酵素である GAPDH と結合していることを突き止めており、現在、細胞のエネルギー代謝におけるこれら 2 つの酵素の相互作用の意義に関して解析中です。一方、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、GAPDH が核内に移行してアポトーシスを誘導しますが、この過程においても POP と GAPDH が相互作用することも明らかにしています。

## 産学連携の可能性

本研究は、細胞内における POP の役割を解明することを目的として進めてきました。その過程で、正常細胞よりも POP 活性が高い培養がん細胞、特に乳がん細胞に対する増殖阻害作用が強力であることを見出しています。(*Breast Cancer* (2017) 24:658-666) 今後、より強力で選択的な POP 阻害薬の合成や担癌モデル動物に対する POP 阻害薬の抗がん作用の評価、あるいは乳がん治療成績と POP 発現量、増悪度に関する臨床研究等を行うことができれば、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ます。

## 研究手法・研究設備など

研究手法：一般的な組織培養、細胞工学的および遺伝子工学的手法

研究設備：学内大型共同機器として セルソーター (FACS Aria III)、共焦点レーザー顕微鏡 (LSM700) 等が利用可能

蛍光顕微鏡 (BZ-8100) HPLC (日本分光) の他、組織培養、細胞工学的および遺伝子工学的研究に必要な各種実験機器

## 関連特許・論文など

*Breast Cancer* 24: 658-666 (2017)

*Sci. Rep.* 7: 41244 (2017)

*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 480: 479-485 (2016)

*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 443: 91-96 (2014)

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

*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 409: 693-698 (2011)

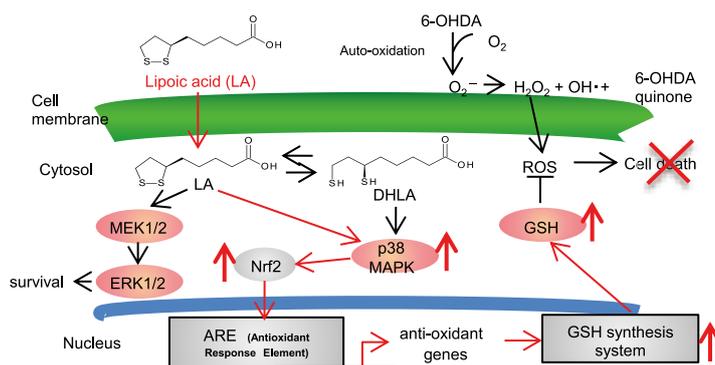
## 細胞傷害に対して保護作用を有する化合物の探索とその作用メカニズム解析

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



### 産学連携の可能性

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

### 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、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 $\alpha$ -リポ酸の保護作用 (2)

# 脂質メディエーターによる代謝疾患制御と治療薬の開発

研究者名	藤森 功 Fujimori Ko	職名	教授	
所属	病態生化学研究室	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			

## 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 D<sub>2</sub> 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. 脂質代謝異常症の治療のための天然物を含めた新規合成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)、ルミノイメージアナライザー 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、生物顕微鏡 (オリンパス)、Neon Transfection System、Nanodrop Lite、iBind Western Systems、EVOS XL Core Cell Imaging System (Thermo Scientific)、Luminometer Lucy 2 (Anthos)、ビーズ破砕機  $\mu$  T-01 (タイテック)、TC20 全自動セルカウンター (Bio-Rad)、SNAP i.d. Protein Detection System (Millipore)

## CX-41

Biochem. Biophys. Res. Commun. 490: 393-399 (2017)  
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)  
PLoS ONE 7: e44698 (2012)  
J. Biol. Chem. 285: 8880-8886 (2010)

## 細菌の乾燥耐性獲得を阻害する物質の探索並びに乾燥食品の衛生管理

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	微生物学、免疫学、生化学			
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、食品衛生、食品管理			

### 特徴・独自性

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

### 産学連携の可能性

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

### 研究手法・研究設備など



### 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.

# 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 ATSUSHI KOIKE	職名	助教	
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

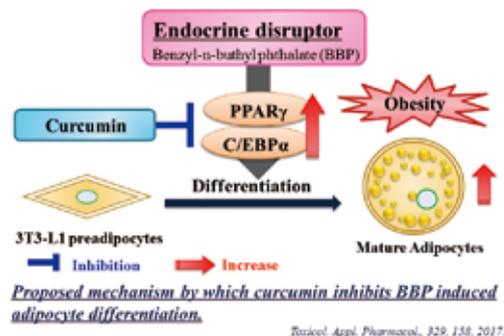
1. Biol Pharm Bull 2016; 39: 969-976.

## 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 YOHO	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、生活習慣病発症における酸化ストレスならびに環境化学物質の影響を解明するために、様々な視点から研究を展開しています。最近では、フタル酸エステルの1種である Benzyl butyl phthalate (BBP) が脂肪細胞の分化を誘導すること、ターメリックなどに含まれるクルクミンがその制御因子になることを公表しています（右図）。これらの研究は、予防薬学の発展に貢献す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、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. Sumida, M. Endoh, Y. Kurita, A. Yamaguchi, A. Watanabe, T. Kohda, T. Tsukiyama, Fujimoto, Y. "Curcumin inhibits adipogenesis induced by benzyl butylphthalate in 3T3-L1 cells" *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 329, 158, 2017.
- ・ 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.*, 56, 15, 2015.

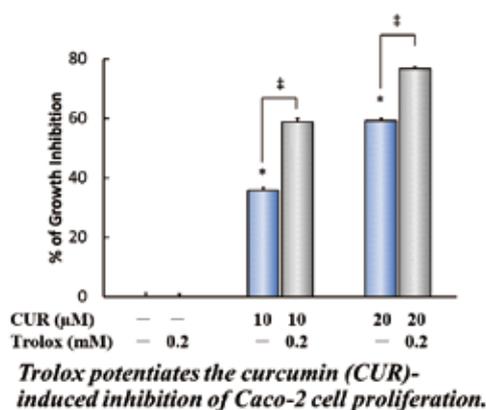
# 環境化学物質の毒性発現機構と中毒予防に関する研究

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解明するため、酸化ストレスの視点から多角的な研究を展開しています。今までにターメリックの成分であるクルクミンが大腸癌細胞の増殖を抑制すること、ビタミンE類縁体であるトロロックスがクルクミンの大腸癌細胞増殖抑制作用を増強すること、ならびにこれらの作用に酸化ストレスは関与していないことを公表しています(右図)。

これらの研究は、予防薬学に貢献す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

培養関連設備 (クリーンベンチ、炭酸培養器、倒立型顕微鏡等)、Flow cytometry (FACS Aria III、中央機器研究施設)、Western blotting (ミニスラブ電気泳動装置、プロットティング装置、イメージアナライザー、中央機器研究施設)、Real time RT-PCR (Thermal cycler、中央機器研究施設)、バイオイメージング (共焦点蛍光顕微鏡、中央機器研究施設)

## 関連特許・論文など

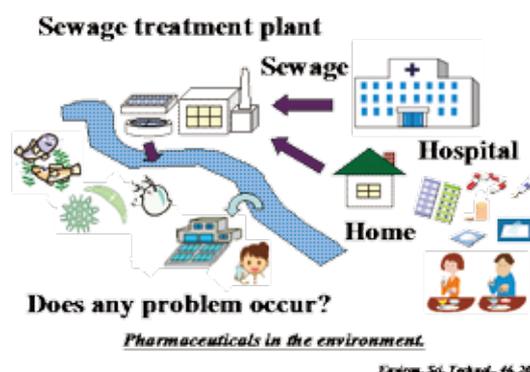
- ・ Sakuma, S. Abe, M. Kohda, T. Fujimoto, Y. "Hydrogen peroxide generated by xanthine/xanthine oxidase system represses the proliferation of colorectal cancer cell line Caco-2" J. Clin. Biochem. Nutr., 56, 15, 2015.
- ・ Sakuma, S. Fujii, Y. Abe, M. Arakawa, Y. Fujimoto, Y. "Perfluorinated carboxylic acids inhibit cyclooxygenase pathway more potently than 12-lipoxygenase pathway in rat platelets" Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 83, 225, 2010.

## 環境を汚染する医薬品類を対象にした流域水質管理に関する研究

研究者名	東 剛志 AZUMA TAKASHI	職名	助教	
所属	環境分子生理学研究室	連絡先	t.azuma@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	衛生薬学、環境化学			
キーワード	医薬品及び日用品由来化学物質、琵琶湖・淀川水系			

### 特徴・独自性

近年、医薬品類による新たな水環境汚染問題が世界的な規模で進行していることが明らかにされつつあります。医薬品成分は元来、微量濃度で生体内で特異的な生理作用を発揮することを意図して設計されているため、河川環境中に生息する生態系への毒性影響をはじめとして、薬剤耐性菌発生の助長や、飲料水を通じたヒトへの健康影響が懸念されています。そのため、汚染実態の解明と環境リスク評価と対策について研究を行うことが社会的な課題となっています。本研究では、飲料水源として日本を代表する水系である琵琶湖・淀川水系に着目して、現地調査・環境動態の解明、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、各種環境リスク削減対策の効果について検討しています（右図）。健全で持続可能な流域水質管理や、環境に優しい医薬品のあり方を探る研究を展開してします。



### 産学連携の可能性

大学をはじめとして、製薬企業、産官の研究機関、病院等の医療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、企業との積極的な連携を図っている。また、学内の学術交流委員会で「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る。化学物質による環境リスクを評価する手法の開発や、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の可能性が考えられる。

### 研究手法・研究設備など

高度水処理装置、オゾン発生装置、マイクロバブル発生装置、多項目水質計、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

- ・ Azuma T., Arima N., Tsukada A., Hiram S., Matsuoka R., Moriwake R., Ishiuchi H., Inoyama T., Teranishi Y., Yamaoka M., Ishida M., Hisamatsu K., Yunoki A., Mino Y., "Distribution of six anticancer drugs and a variety of other pharmaceuticals, and their sorption onto sediments, in an urban Japanese river" Environ. Sci. Pollut. Res., 24, 2017.
- ・ Azuma, T., Arima, N., Tsukada, A., Hiram S., Matsuoka, R., Moriwake, R., Ishiuchi, H., Inoyama, T., Teranishi, Y., Yamaoka, M., Mino, Y., Hayashi, T., Fujita Y., Masada, M. "Detection of pharmaceuticals and phytochemicals together with their metabolites in hospital effluents in Japan, and their contribution to sewage treatment plant influents" Sci. Total. Environ., 548-549, 2016.

## 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)

松村靖夫 他 . 腎と高血圧 2014 ; Vol.3 No.2, 87-92.

松村靖夫 他 . 腎と透析 2016 ; Vol.81 No.6, 1037-1040.

## 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)  
大喜多守 他 . 腎と透析 2016 ; Vol.81 No.6, 1037-1040.

## 循環器疾患および腎疾患に対する機能性成分の予防および治療効果

研究者名	中川 恵輔 NAKAGAWA KEISUKE	職名	助手	
所属	病態分子薬理学研究室	連絡先	k.nakagawa@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、神経伝達物質、性差発現、血管作動性物質			

### 特徴・独自性

#### ～循環器疾患～

現在までに数多くの降圧薬が開発され、高血圧疾患の治療に役立てられてはいるが、その一方で高血圧予備軍を含めた患者数は未だ減少傾向にあるとは言えない。血圧の上昇そのものを普段の生活習慣、特に食生活の改善を通して予防する取り組みが推奨されている。我々は、高血圧モデルラットの作製法及び種々の機能性成分の抗高血圧作用の評価法、又その作用メカニズムの検討方法を確立している。これまでにポリフェノールによる血管内皮細胞内での一酸化窒素の合成促進による抗高血圧作用等を報告してきた。

#### ～腎疾患～

急性腎障害と慢性腎臓病の原因は様々であるが、水分・電解質バランスの異常や老廃物の蓄積により生命が脅かされることから、慢性維持透析に至る症例が少なくない。我が国の透析導入患者数は増加の一途を辿っており、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、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。

### 産学連携の可能性

上記した種々の腎疾患及び高血圧モデル動物の作製技術及び評価法を確立しており、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致します。

### 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

日本薬学会年会第136年会（2016）要旨集 29AB-am062 ナリングニンの内皮依存性血管弛緩作用について

## 精神神経疾患の新たな治療標的分子の探索と治療薬開発

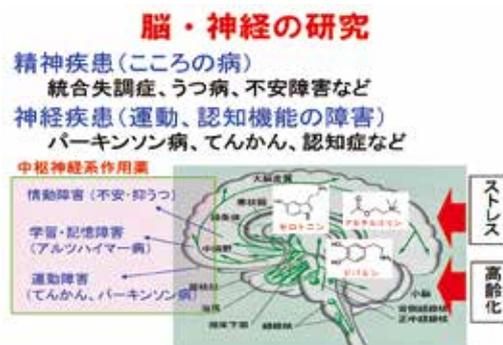
研究者名	大野 行弘 Ohno Yukihiro	職名	教授	
所属	薬品作用解析学研究室	連絡先	yohno@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	神経薬理学、神経化学、行動薬理学、電気生理学			
キーワード	パーキンソン病、てんかん、統合失調症、うつ病、ドパミン神経系、セロトニン神経系、イオンチャンネル、シナプス伝達、グリア細胞			

### 特徴・独自性

セロトニン、ドパミンなどの脳内モノアミンは、ヒトの精神機能や運動機能の調節に非常に重要な役割を果たしています。私たち研究室では、これら脳内モノアミン神経の機能に着目した薬理・病態研究に取り組み、精神神経疾患に対する新たな治療法の開発をめざしています。特に、統合失調症、うつ病、パーキンソン病、てんかん等の発症・治療に関わる新たな標的分子の探索と、その機能解析を行っています。

主な研究テーマは以下の通りです。

- ・精神疾患（統合失調症、うつ病、不安障害など）の薬理/病態研究
- ・神経疾患（パーキンソン病、てんかん、本態性振戦など）の薬理/病態研究
- ・脳内ドパミン神経系の機能解析
- ・脳内ドセロトニン神経系の機能解析
- ・ニューロン-アストロサイト相互作用解析
- ・シナプス小胞蛋白 SV2A の機能解析
- ・中枢神経作用薬の薬理研究



### 産学連携の可能性

中枢神経薬理領域において、数多くの研究手法と評価モデル動物を開発しています。豊富な研究設備と研究データを有し、新薬の薬理作用解析や新たな疾患標的分子の探索等に関して幅広い共同研究が可能です。また、研究員の受け入れ、技術指導の実績もあります。

### 研究手法・研究設備など

- 行動薬理研究：精神機能、運動機能、認知機能の評価  
 神経化学研究：In vivo microdialysis 法、HPLC 法を用いた神経伝達物質の定量解析、Quantitative RT-PCR、Western blot、DNA microarray analysis  
 免疫組織化学研究：蛍光二重免疫染色、Fos タンパク質発現を指標として脳興奮部位および薬物作用部位の探索  
 電気生理研究：脳スライス標本を用いた in vitro 電気生理研究  
 脳波研究：慢性埋め込み電極を用いた脳波実験、てんかんキンドリング実験  
 細胞培養実験：ニューロン、グリア細胞の初代培養法を用いた薬理研究

### 関連特許・論文など

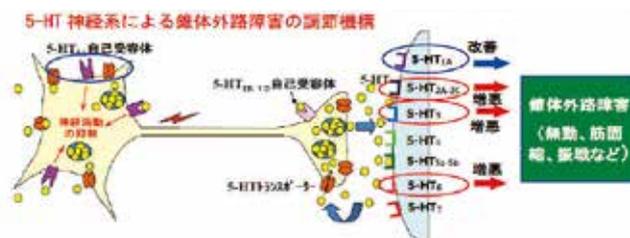
- Y. Ohno et al.: Therapeutic role of synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) in modulating epileptogenesis., CNS Neurol. Disord. Drug Targets, 16, 463-471 (2017)  
 Y. Ohno et al.: New insight into the therapeutic role of the serotonergic system in Parkinson's disease., Prog. Neurobiology, 134, 104-121 (2015)  
 Y. Ohno et al.: Pathophysiological roles of serotonergic system in regulating extrapyramidal motor function., Biol. Pharm. Bull., 36, 1396-1400 (2013)  
 Y. Ohno: Therapeutic role of 5-HT1A receptors in the treatment of schizophrenia and Parkinson's disease., CNS Neurosci. Ther., 17, 58-65 (2011)

# 中枢神経疾患の発症メカニズム解析と新規治療法の開発

研究者名	清水 佐紀 Shimizu Saki	職名	助教	
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、精神神経疾患			
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、てんかん、セロトニン神経系、ドパミン神経系、行動薬理、神経化学			

## 特徴・独自性

パーキンソン病、統合失調症、てんかんなどの精神神経疾患は未だ十分な根本治療法がなく、より有用性の高い新規治療法の開発が求められています。我々は、様々な精神神経疾患における脳内モノアミン神経系による調節機構の解析に取り組み、これら疾患の発症メカニズムの解明や新たな治療薬の開発を目指した中枢薬理研究を行っています。これまでに、パーキンソン病の中核症状や抗精神病薬の副作用である錐体外路障害（無動、動作緩慢、静止時振戦など）に対するセロトニン神経系による調節機構を解明するとともに、本態性振戦などの不随意運動障害や認知機能障害、てんかん発作などの様々な中枢神経症状に対する脳内モノアミン神経系やアミノ酸（GABA、グルタミン酸など）による制御機構を明らかにしてきました。



また、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）の各種疾患治療における作用機序について、様々な評価系や疾患モデル動物を用いて解析を行い、薬物の有用性および安全性評価に関する研究も進めています。

## 産学連携の可能性

各種行動評価系や疾患モデル動物を用いた行動薬理的評価  
 中枢神経作用薬の薬理作用評価および作用機序解析  
 疾患評価モデル動物の開発  
 新たな薬効評価系の開発

## 研究手法・研究設備など

行動薬理研究：精神機能、運動機能、認知機能の評価  
 神経化学研究：In vivo microdialysis 法、HPLC 法を用いた神経伝達物質の定量解析、RT-PCR、Western blot、DNA microarray analysis  
 免疫組織化学研究：蛍光二重免疫染色、Fos タンパク質発現を指標として脳興奮部位および薬物作用部位の探索  
 細胞培養実験：ニューロン、グリア細胞の初代培養法を用いた薬理研究

## 関連特許・論文など

- S. Shimizu, et al., Int. J. Mol. Sci., 18, 2017
- 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

Nishihashi K, Kawashima K, Nomura T, Urakami-Takebayashi Y, Miyazaki M, Takano M, Nagai J. Cobalt chloride induces expression and function of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in human renal proximal tubular epithelial cell line HK-2. *Biol Pharm Bull.* 40(1):82-87 (2017)

Nagai J, Yamamoto A, Katagiri Y, Yumoto R, Takano M. 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(1):476-481 (2014)

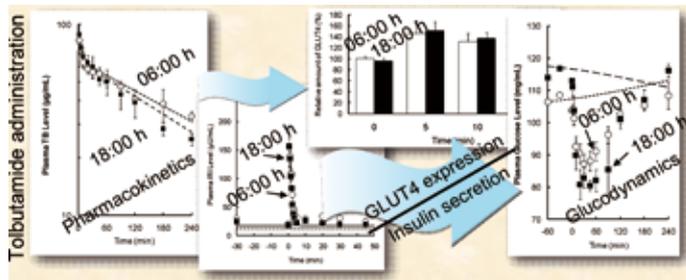
## 薬物体内動態と効果の関係をモデリング&シミュレーション：PK-PD 速度論解析

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します。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・イデア）、UPLC-MS（Waters）

### 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)

## 脂肪幹細胞における薬物輸送機構の分子解析

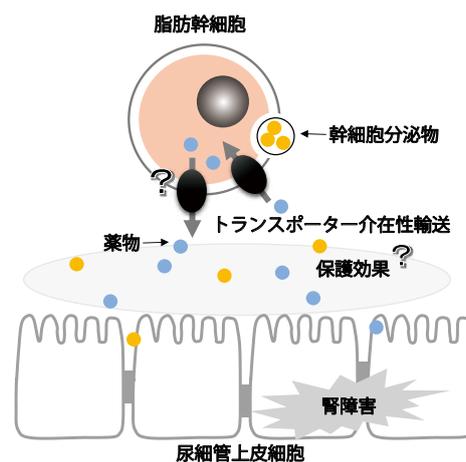
研究者名	竹林 裕美子 TAKEBAYASHI YUMIKO	職名	助教	
所属	薬剤学研究室	連絡先	takebayashi@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	薬物動態学、生物薬剤学			
キーワード	脂肪幹細胞、腎障害、薬物トランスポーター			

### 特徴・独自性

生活習慣病（糖尿病や高血圧など）や薬物投与などによって急性腎不全が惹き起こされますが、ほとんどの腎疾患は慢性腎不全に移行する可能性があり、日本における慢性腎不全の総患者数は 29 万人を超えると推定されています。現在、腎疾患の治療は、透析や免疫療法、降圧剤による薬剤療法が行われていますが、これらの方法は、腎疾患の進行を遅らせるだけにとどまっておき、腎不全からの回復は、腎移植以外に方法が確立されていないのが現状です。

間葉系細胞の一つである脂肪幹細胞が樹立され、再生医療への応用が期待されていますが、間葉系幹細胞が障害を受けた組織に集積する作用を利用し、脂肪幹細胞に薬物を封入させ、障害組織に送達させる、ドラッグデリバリーシステムとして脂肪幹細胞を用いる方法も注目されています。しかし、脂肪幹細胞への薬物移行性並びに薬物を取り込まれた後の細胞内挙動に関する情報は非常に少なく、さらに、薬物の吸収、分布および排泄に関与するトランスポーター介在性輸送が、脂肪幹細胞にも存在するかは、不明な点が多く残されています。

本研究室では、脂肪幹細胞への腎保護作用を持つ薬物の封入性を高めるため、脂肪幹細胞における薬物の輸送機構を分子レベルで解析しています。さらに、その結果とともに、腎障害時における薬物封入脂肪幹細胞の腎保護作用について検証を進めていく予定です。



### 産学連携の可能性

現時点では、薬物の細胞内封入率を高めるため、脂肪幹細胞におけるトランスポーター介在性輸送機構を解析しています。得られた情報を活かして、腎保護作用を示す薬物のスクリーニングが実施可能であると考えています。

### 研究手法・研究設備など

細胞関連培養装置、リアルタイム PCR 装置、タンパク発現解析関連機器、液体クロマトグラフ装置、液体クロマトグラフィ質量分析装置、RI 研究施設、動物関連実験施設

### 関連特許・論文など

## 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. 食品中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、乾式粉碎法など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)

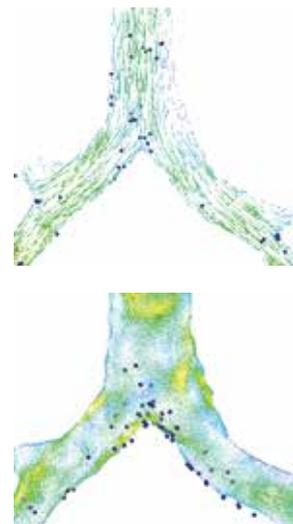
水溶性組成物、その製造方法および難水溶性物質の溶解性改善方法 (特願 2015-170659 号)

## 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、食品工学			
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. 戸塚裕一，門田和紀・トラニラストージフェンヒドラミン塩酸塩のコアモルファス吸入粉末製剤，特願 2015-197738 号
2. K. Kadota, A. Senda, H. Tagishi, A. O. John, Y. Tozuka: Evaluation of highly branched cyclic dextrin in inhalable particles of combined antibiotics for the pulmonary delivery of anti-tuberculosis drugs, Int. J. Pharm. 517, 8-18 (2017).
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)

## 乳化技術を利用した難溶性成分の有効利用

研究者名	内山 博雅 Uchiyama Hiromasa	職名	助教	
所属	製剤設計学研究室	連絡先	uchiyama@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	薬剤学・製剤学・粉体工学・食品工学			
キーワード	難溶解性成分・自己乳化技術・吸収性改善			

### 特徴・独自性

難溶性成分はそもそも消化管内で溶解しないため、経口投与において吸収性がしばしば問題となります。また外用薬などにおいても、溶解しない成分は皮膚などへの浸透性が低くなるため、利用効率が低くなります

そこで我々は自己乳化技術を用いて、溶けない成分の溶解性の改善に成功しています。自己乳化技術とは、乳化において剪断力などを一切必要とせず、処方成分が水や消化管液に触れるだけで乳化を達成できる技術です。我々は、これまで医薬品添加剤でしか報告がなかった自己乳化技術に関して、食品添加剤のみを用いて調製することに成功し、さらには数十 nm と非常に微細な自己乳化型マイクロエマルジョンの調製が可能であることも確認しております。また外用薬用の添加剤においても、微細なエマルジョンを調製可能であることを見出し、食品分野や外用薬の分野において、溶けない成分を溶けるようにすることで、その成分の有する機能の価値最大化に期待ができます。

### 産学連携の可能性

以下のことでお力になれると考えております

#### 食品分野

- ・機能性食品の開発などで、吸収性を改善する
- ・ドリンク剤などの分散安定性を向上する
- ・乳化における製造コストを下げる

#### 外用薬分野

- ・溶けない成分を溶解させることで、付加価値を付与する

### 研究手法・研究設備など

- ・種々の添加剤を用いた自己乳化技術に関して、処方のノウハウを持っております
- ・調製した粒子の物性などの評価技術や、細胞や動物を用いた透過性や吸収性の評価も行います。

### 関連特許・論文など

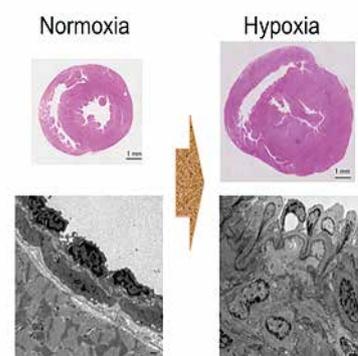
## 臓器別低酸素ストレス応答と in vitro アッセイシステムの開発

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学的に検討してきた (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次元共培養ならびにヒトiPS細胞を用いた 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) Eur J Pharmacol 765 : 7, 2015,
- 2) Am J Physiol Heart Circ Physiol 307 : H1626, 2014,
- 3) Hypertens Res 36 : 934, 2013,
- 4.) Am J Physiol Heart Circ Physiol 301 : H1062, 2011,
- 5) Curr Vasc Pharmacol 8 : 189, 2010,
- 6) Hypertension 54: 164, 2009,
- 7) Arterioscler Thromb Vasc Biol 25: 1168, 2005,
- 8) Heart 89: 1236, 2003. など

## 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「各種肝障害の予測・予防・治療」を目指す研究

研究者名	井尻 好雄		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	Circulating sTNF、sTNF-R1, 2、Caspase-3, -8, -9 及び Capsaicin				

### 特徴・独自性

1. 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 患者は肝細胞がんのハイリスクである。しかし、NASH の確定診断は肝生検組織診断である。NASH 早期診断バイオマーカ探索 (可溶性腫瘍壊死因子 ; sTNF / その受容体 1,2; sTNFR1,2) を行う (1次予防) (臨床研究)。
2. がん治療方針の決定や予後予測を行うための TNM 分類は、がんのステージや治療方針を決定するための重要な分類であるが、患者個々の再発予後・予測は困難である。そこで、TNM 分類による診断を補う新規バイオマーカとして、sTNF/sTNFR1,2 の有用性を検討する (2次予防)。(臨床研究)
3. 敗血症は早期治療を行った場合、予後は良好であるが、重症敗血症、敗血症ショック、肝障害を含む多臓器不全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 sTNF/sTNFR1,2 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- $\alpha$  抑制作用を有し、重症敗血症・敗血症ショック・劇症肝炎に対する特効薬 (Capsaicin) の予後 (救命率) 改善を目指す (3次予防)。(動物実験)
4. 薬剤性肝障害 (DILI) の救済機構の給付率は全体の 14% にもなり、国費にも影響している。そこで、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見出し、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する (1次予防)。さらに、DILI 発症早期体外診断 sTNF/sTNFR1,2 キット (ELISA) の開発を試みる (2次予防)。(動物実験、細胞実験)

### 産学連携の可能性

1. sTNF/sTNFR1,2 体外診断キットとして製品化・保険適応化
  - ・NASH・肝細胞がん発症超早期診断バイオマーカ (1次予防マーカ)
  - ・がん患者・敗血症ショック患者予後予測診断マーカ (2次予防マーカ)
2. Caspase9, 8
  - 製薬企業において前臨床試験の安全性試験への組み込み (重篤肝障害をおこす可能性のある薬物を前臨床で検証)
3. 重症敗血症・敗血症ショック・劇症肝炎などの救命率改善薬 capsaicin の製品化

### 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

1. Ijiri Y, et al. Contributions of caspase-8 and -9 to liver injury from CYP2E1-produced metabolites of halogenated hydrocarbons. *Xenobiotica*, 2017 (in press)
2. Kato R, et al. A novel analytical method of cisplatin using the high-performance liquid chromatography with a naphthylethyl group bonded with silica gel ( $\pi$  NAP) column. *Biol. Pharm. Bull.* 40, 290-6, 2017.
3. Ijiri Y, et al. Mechanisms of Increased Survival in Lipopolysaccharide-Treated Mice With a Single Subcutaneous Capsaicin Challenge. *Int. J. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2016, 5, 202-8, 16.
4. Kato R, et al. Effect of hypoxia for UDP-glucuronosyl transferase mRNA expression in human hepatocarcinoma functional livercell-4cellline. *Pharmazie*, 71, 1-2, 2015.
5. Ijiri Y, et al. 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*, 1, 1062-67, 2014.
6. Ijiri Y, et al. Chronological changes in circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 in rats with carbon tetrachloride-induced liver injury. *Toxicology*, 316, 55-60, 2014.
7. Kato R, et al. Human hepatocarcinoma functional livercell-4cell line exhibits high expression of drug-metabolizing enzymes in three-dimensional culture. *Biol. Pharm. Bull.* 37, 1782-7, 2014.

## 3次元培養法を用いた in vitro アッセイシステムの開発

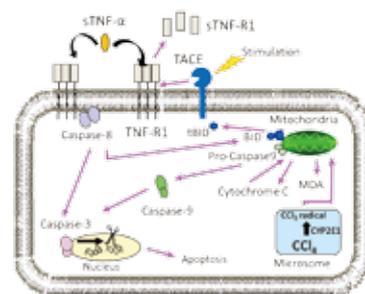
研究者名	加藤 隆児 Kato Ryuji	職名	講師	
所属	循環病態治療学研究室	連絡先	rkato@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	トキシコロジー・薬物動態学			
キーワード	薬物性肝障害、薬物代謝、反応性代謝物、特異体質性薬物副反応			

### 特徴・独自性

薬剤性肝障害 (DILI) はその発症頻度が高く、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させ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、またインフラソ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。さらに、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法開発およびバイオマーカーの探索も行っています。



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. Chem Res Toxicol 2017; 30: 1327-1332.
2. Xenobiotica 2017; 1-13.
3. Int J Clin Pharmacol Toxicol 2016; 5: 202-208.
4. Pharmazie 2016; 71: 152-153.
5. Biol Pharm Bull 2014; 37: 1782-1787.
6. Toxicology 2014; 316: 55-60.

## 統合失調症・嗜癮・睡眠制御

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	精神医学 神経科学 睡眠科学 薬物治療学			
キーワード	統合失調症 抗精神病薬 睡眠 レム睡眠 依存 嗜癮			

### 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 D<sub>2</sub> 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（嗜癮）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

新規治療薬の開発に繋がる作用原理の発見を目指す。特許の取得をも目指したい。その上で、産学連携の可能性を模索したい。

### 研究手法・研究設備など

小規模ながら、複数の精神科病院との共同で、臨床研究を進めてきた。

大学内には、睡眠実験システムを学生達の協力と努力によって確立できた。マウスやラットを用いた脳波解析等の神経科学的手法を用いた行動薬理実験が可能である。

大学内での共同により、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 D<sub>2</sub>-sensitive, sleep-promoting zone defined in the ventral surface of the rostral basal forebrain" Proc Natl Acad Sci USA 91, 11998-12002, 1994.

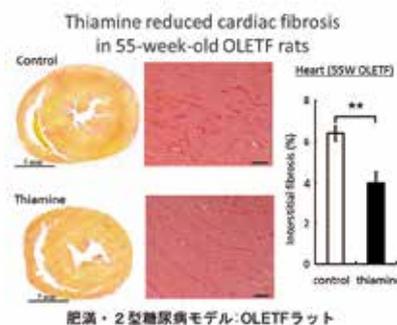
Terao A, Matsumura H, Saito M. "Interleukin-1 induces slow-wave sleep at the prostaglandin D<sub>2</sub>-sensitive sleep-promoting zone in the rat brain." J Neurosci 18 (16), 6599-6607, 1998.

## 酸化ストレス疾患の病態解明ならびに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	糖代謝異常、チアミン誘導体、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。



肥満・2型糖尿病モデル・OLETFラット

### 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。肥満・糖尿病合併症を含め種々の酸化ストレス疾患の病態解明のみならず制御ならびに予防法の確立を目指しています。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. 幸田祐佳, 松村人志: チアミン誘導体 AThTP は酸化ストレスを修飾する。フリーラジカル腎疾患との新たな関わり, 腎と透析 81, 東京医学社, p.1003-1006, 2016
2. Kohda Y, Minamigawa C, Matsuo M, Matsumura H: Streptozotocin-induced diabetic state triggers glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) expression in the rat liver. *Fund Toxicol Sci*, 3:291-296, 2016
3. Kohda Y, Iwatate K, Tanaka T, Matsumura H: Metabolic fate of excessive glucose in fibroblast cells in a diabetic setting. *Fund Toxicol Sci.*, 2:55-60, 2015
4. Kohda Y, Tanaka T, Matsumura H: Effect of thiamine repletion on cardiac fibrosis and protein O-glycosylation in diabetic cardiomyopathy. *J Diabetes Metab.*, S7:001, 2012
5. 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. 580-591, 2012

## 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	助教	
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			

### 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  $\alpha$  /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  $\alpha$  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り開口放出頻度が増加するのに対して、ASA は PGE2 合成経路のみを阻害するため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）は非常に複雑で巧妙なメカニズムで調節されており、様々な細胞内情報伝達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

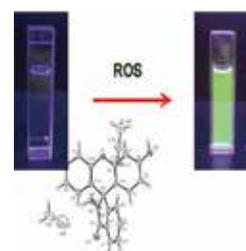
- Tanaka S, et al. Biomedical Research. 2016, 37 (3) :167-178.  
 Tanaka S, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014, 307 (12) :G1169-1179.  
 Tanaka S, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013, 304 (9) :G773-780.

## 病態関連物質の新規分析法の開発

研究者名	山口 敬子 Yamaguchi Takako	職名	講師	
所属	薬物治療学Ⅱ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ジド誘導体を合成してその溶液に過酸化水素を添加することによりヒドラジド体が開環し、無蛍光から蛍光へと劇的な変化を起こします。これらを観察することにより新規定量法の開発が可能となります(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療力に関与する金属類の分析法の確立が進歩することにより従来の臨床検査項目以外の有用な情報を得ることができ、さらに早期診断と早期治療への道が開けます。

### 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.  
 Yamaguchi T., et al, X-ray Structure Analysis Online, 2016, 32(3), 9.  
 Fujita Y., et al, Compound, and method for measuring iron concentration by using novel compound as chelate color former, US 9448244 B2, Sep. 20, 2016 & EP 2910607 A4, Jun. 15

# 病院感染原因菌の抗菌薬抵抗性の研究

研究者名	荒川 行生 ARAKAWA YUKIO	職名	教授	
所属	臨床実践薬学研究室	連絡先	arakaway@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	感染症治療薬学 微生物生理生態学			
キーワード	抗菌薬抵抗性、細菌バイオフィルム、クオラムセンシング			

## 特徴・独自性

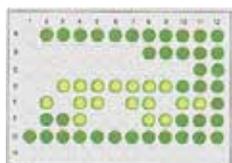
- ・今年度より新たに微生物学的 *in vitro* 研究を開始し、近年、医療現場において問題となっている病院日和見感染症および器具関連感染症の原因菌について、その抗菌薬抵抗性の実態と抵抗機序の解明を目指しています。
- ・現在は、特に原因菌として *Acinetobacter baumannii* に対象を絞り、その表面付着能またはバイオフィルム形成能と抗菌薬抵抗性との関連に注目しています。
- ・さらに、明らかにできた抵抗機序の知見をもとに、これら感染症の新たな薬物治療および予防法の可能性を探ります。また、関連研究として、バイオフィルム形成を媒介する細菌の quorum-sensing 系の auto-inducers の簡易アッセイ系の確立も目指しています。

## 産学連携の可能性

新たな薬物治療法または予防法の実践にあたっては、医療現場との連携および産学連携の可能性が存在します。また、本研究は本学の微生物学研究室および社会薬学・薬局管理学研究室、並びに大阪大学病院感染制御部と共同で行っています。

## 研究手法・研究設備など

通常の微生物学および微生物検査法的手法によって研究を行います。



Harrison JJ et al.: *Nature Protocols* 2010, 5, 1236-1254.

## 関連特許・論文など

未取得・未発表

## 薬剤師の対人業務強化による臨床的・経済的効果の検証

研究者名	庄司 雅紀 Shoji Masaki	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、薬学教育学、医療統計学			
キーワード	RCT、EBM、医療統計、動機付け面接、組織風土、医療経済評価			

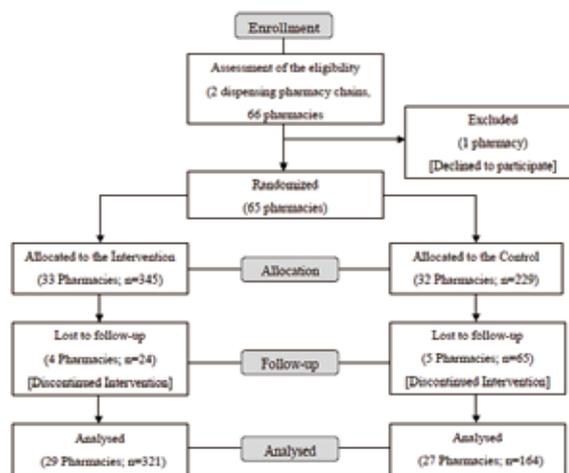
### 特徴・独自性

薬局に求められる機能は、患者の安全な薬物療法の実現に加え、患者の慢性疾患の早期発見や健康サポートなど、多岐に及んでいます。

私は、こうした役割を薬局が果たしていくためには、薬剤師の対人業務内容のさらなる充実が不可欠であると考え、主に薬局を対象とした薬剤師業務の客観的評価を臨床疫学的・医療経済学的の双方より行っています。

臨床疫学的評価は、薬局をクラスターとした無作為化比較試験により行っています。また、医療経済学的評価は、マルコフモデルを用いた解析により行っています。

今後さらに、薬剤師の対人業務を強化する事に依る薬局内組織風土の変容や、薬剤師の臨床研究に対する認識向上を目指した教育プログラムの開発を目指しています。



Shoji M., *Pharmacology & Pharmacy*, 2016, 7, 176-183

### 産学連携の可能性

調査研究にご協力頂ける病院、薬局、ドラッグストアを随時募集しております。

### 研究手法・研究設備など

研究手法：無作為化比較試験、横断的分析研究、医療経済分析

研究設備：PASW Statistics 18, PASW Text Analytics for Survey 3 Japanese, TreeAge Pro など

### 関連特許・論文など

*Pharmacology & Pharmacy*, 2016, 7, 176-183.

*YAKUGAKU ZASSHI*, 2016, 136, 1427-1431.

*Pharmacology & Pharmacy*, 2016, 7, 124-132.

*医療薬学*, 2015, 41, 139-146.

*Japanese Journal of Social Pharmacy*, 2014, 33, 2-7.

## 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 Onda Mitsuko	職名	教授	
所属	社会薬学・薬局管理学研究室	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師業務の比較研究

### 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

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といった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

## 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。一方、嚥下困難な高齢者の服用補助の目的や乳幼児が医薬品を服用する際の苦味をマスキングする目的で服薬補助ゼリーが開発されていますが、これらの服薬補助ゼリーの中には果汁成分をはじめ種々の添加剤が含有されているものもあります。これまでに、数種の医薬品について、緑茶や紅茶あるいは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混合することにより消化管吸収性が低下する可能性があることを示しました。これらの飲料に共通して含有されるカテキン等のポリフェノール類と医薬品が相互作用を起こし溶解性が低下することが原因の一つであることを明らかにしましたが、その機構など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。さらにはポリフェノールと物質間の相互作用メカニズムを利用した健康食品等の開発に繋がっ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カテキンが有する作用に加えて、新たなカテキンの作用として「医薬品や生体内物質との結合能」を利用した健康増進への応用が期待されます。したがって、茶葉由来やフルーツに含まれるカテキンやポリフェノールの健康食品分野や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、服用メディアと薬物体内動態の関連性を明らかにすることによる医薬品の適正利用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、細胞培養、in vitro、in situ、in vivo 消化管吸収動物実験法

### 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).
- K. Iwanaga et. al., Arch. Pharm. Res., 37, 937-946 (2014).
- K. Iwanaga et al., Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 10, 186-193 (2015).

## 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 Tsutomu Nakamura	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・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・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/MS、ICP-MS、HPLC、遺伝子型判定システム

### 関連特許・論文など

Biomed Rep., 5(6), 737-744 (2016).

TDM 研究, 30(4), 142-8 (2013).

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

## 電子お薬手帳を活用した能動的副作用モニタリングシステムの開発

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	医療薬学			
キーワード	電子お薬手帳、副作用モニタリング			

### 特徴・独自性

薬剤師法が改正され、「情報提供義務」から「必要な情報を提供し、及び必要な薬学的知見に基づく指導」を行うことが義務付けられた。そのためには、薬物療法の有効性ならびに安全性の評価に必要な患者の症状や臨床検査値をモニタリングすることが必要である。

しかしながら、外来処方においては、処方日数より早くに発現する副作用についての情報は受動的に入手するのみで、早期に適切な対応をするには不十分である。また、日常的に多忙を極める薬剤師が、すべての患者に対し、日々の変化を確認することは現実的ではなく、実現困難である。

そこで、本研究ではITを活用して、上記の問題の解決を目指す。

- ① 独自に開発した副作用の初期症状ならびに関連性の高い臨床検査値のモニタリングルールを元に、薬剤ごとにビジランススケジュールを立案する。
- ② 電子お薬手帳を介して患者に自動的に初期症状の確認する。
- ③ 医療機関から開示された臨床検査値等の変化を評価する。
- ④ 電子お薬手帳を介して患者から送られた情報を評価する。
- ⑤ 上記①～④に基づき、適切な行動を促す通知を送信する。

これら一連の項目が能動的、かつ持続的に実施されることで、薬剤師が全ての患者に関して薬学的知見に基づき判断し、必要な指導を行えるように支援する。

### 産学連携の可能性

電子お薬手帳は、数十社から提供されているが、主に処方歴等を記録する目的に限られており、能動的な情報提供のツールとしての活用はされていない。

また、必要性は認識されながらも普及が進まない電子お薬手帳の活用が活性化するものと期待できる。自動監視の基本ルールは、既に研究者が福井大学医学部附属病院薬剤部在籍中に開発しており、これを用いた電子お薬手帳用のシステムを開発することで、電子お薬手帳に新たな付加価値を与える。これをきっかけに、電子お薬手帳が単なる記録媒体ではなく、双方向の能動的な情報共有ツール、適切な行動を促すために最適なツールとして開発が進められる。

### 研究手法・研究設備など

研究者が福井大学医学部附属病院に在籍していた時に開発した、副作用早期発見のための自動監視ルールを電子お薬手帳に応用する。

新規の薬剤のモニタリングルールに関しては、徳洲会病院グループの協力を得て、1000万人規模の電子カルテ情報を元に随時追加する予定である。

電子お薬手帳の開発に長けた企業と共同で開発を進めていく予定である。

### 関連特許・論文など

1. 五十嵐敏明、古俵孝明、今野彩、上谷幸男、渡辺享平、宇野美雪、山下慎司、中村敏明、政田幹夫：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、2014、40、530-536
2. 古俵孝明、中村敏明：トレーシングレポート活用事例から地域医療連携の実践ポイントを学ぶ！、薬局、2016、67、110-114
3. 中村敏明：医薬品リスク管理計画（RMP）と医薬品安全対策 ③薬剤師による医薬品リスク管理計画の実践、日本病院薬剤師会雑誌、2015、51、520-521
4. 古俵孝明、中村敏明、政田幹夫：臨床検査値を活用した処方監査、調剤と情報、2015、21、910-916

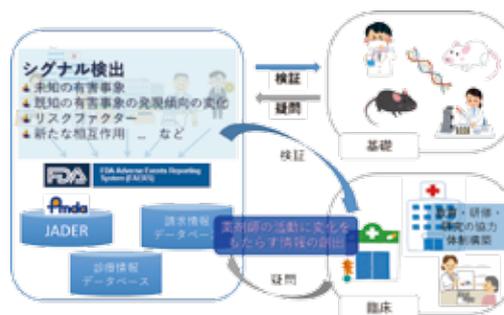
# 医療データベースを用いた医薬品の安全性評価

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。一方、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尽力しています。



## 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

- 日本病院薬剤師会雑誌、53(8)、993-997 (2017)
- Int J Med Sci. 13(10)、749-753 (2016)
- 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、臨床研究、調査研究			
キーワード	バイオマーカー、有害反応、データベース			

### ■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医薬品による有害反応のリスク評価のための調査研究を行っています。

### ■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.

Hosohata K., Int J Mol Sci. 17: E1826, 2016.

# がん化学療法における臨床薬学的研究

研究者名	内田 まよこ Mayako Uchida	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、救援療法（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。そこで、造血幹細胞移植前処置及び連日化学療法でのNK1 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】

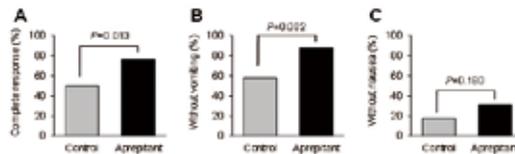
2008年以降に移植前処置及び連日化学療法を施行した造血器腫瘍患者218名を対象に、診療録からアプレピタントの効果と安全性を後方視的に調査した。調査内容は、移植前処置及び連日化学療法レジメン、制吐薬の投与スケジュール、副作用情報を収集し、アプレピタント投与群と非投与群について制吐効果の有効性と安全性について解析した。さらに年齢、既往歴といった患者背景に加えて、GVHD発症率、感染症発症率、生存率についても評価した。

### 【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）及び化学療法48% vs 24% (p=0.003)、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の移植で、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 $\chi^2$  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

- 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)
- 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)
- 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)
- 加藤光次 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

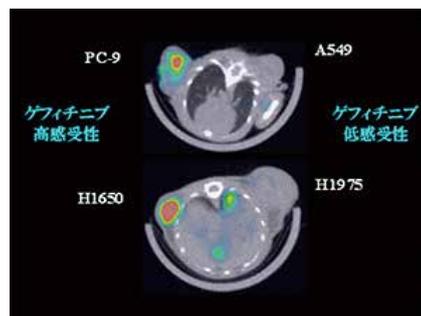
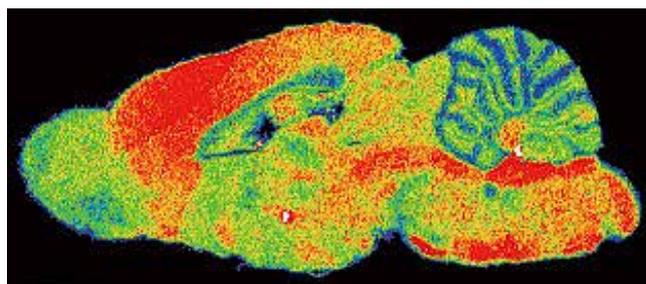
研究者名	大桃 善朗 OHMOMO YOSHIRO	職名	教授	
所属	基礎薬学教育研究センター	連絡先	ohmomo@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	分子イメージング、画像診断、放射性医薬品、核医学			
キーワード	分子イメージング、画像診断、放射性医薬品、核医学			

### 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 Apaf 1 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  $\alpha$  2-グリコプロテイン (LRG) によって阻害されます。我々は LRG が自己の Cyt c と非常に強く結合し (解離定数  $K_d$  は約 2 pM)、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  $\alpha$  2-Glycoprotein and  $\beta$ -Type Phospholipase A 2 Inhibitor. J. Biol. Chem. 2010, 285, 21607-21614.

## シグナル伝達病に対する薬物治療のための基礎研究

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	がん分子標的治療 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

薬物治療目的の化合物シーズの生物学的スクリーニングなど可能

### 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

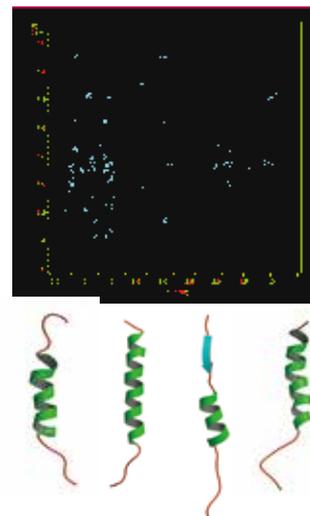
- 1, "Blockade of the ERK pathway enhances the therapeutic efficacy of the histone deacetylase inhibitor MS-275 in human xenograft models." Biochem. Biophys. Res. Commun. 433, 456-462(2013) S. Sakamoto, K. Ozaki et al.
- 2, "Targeting the ERK signaling pathway as a potential treatment for insulin resistance and type 2 diabetes" Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.10, E643-E651(2016) K. Ozaki et al.
- 3, "TNF- $\alpha$  induces caspase-1 activation independently of simultaneously induced NLRP3 in 3T3-L1 cells" J. Cell Physiol. 231, 2761-2767(2016) M. Furuoka, K. Ozaki et al.

# 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 KATSUHIKO MINOURA	職名	准教授	
所属	共同研究センター	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- $\pi$  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- $\pi$  interaction in VQIVYK sequence elucidated by NMR spectroscopy is essential for PHF formation of tau.

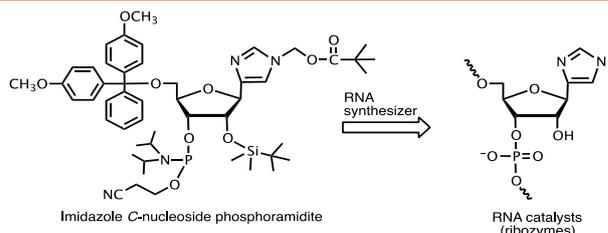
Biopolymers. 2014, 102(3), 288-295

# 不安定な生体機能性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	共同研究センター	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、不安定分子、ホスホロアミダイト			

## 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います。このように技術が発展している中でも、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。



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 (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が、当 MS 室で種々のイオン化法を検討した結果、LSIMS 及び FABMS におけるマトリックスに「トリエタノールアミン (TEOA) + NaCl」を用いることで、これら PAs のナトリウムイオン付加分子の精密質量を容易に測定でき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、さらに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-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。

また、当 MS 室では現在、FAB 法によるシリカの分子量測定によってシリカの溶解状態を解明する研究を企業と行っています。

## 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)
- 4) Harusawa S., Yoneyama H., Fujisue D., Nishiura M., Fujitake M., Usami Y., Zhao Z., McPhee S.A., Wilson T.J., Lilley D.M.J., *Tetrahedron Lett.*, **53**, 5891 (2012).

# 医薬品・食品原料の放射線照射効果に関する研究

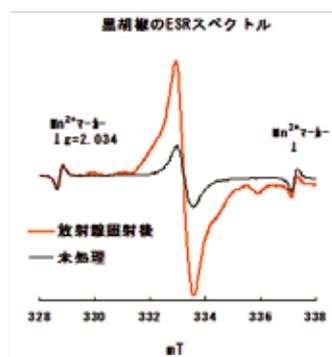
研究者名	山沖 留美 Yamaoki Rumi	職名	講師	
所属	共同研究センター	連絡先	yamaoki@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	放射化学・放射線化学・生薬学・衛生化学・分析化学			
キーワード	医療原料、生薬、香辛料、香料、放射線照射、殺滅菌、ラジカル、放射能、品質評価			

## 特徴・独自性

食品や医療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、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、医療用具や医薬品原料において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。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究し、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。

さらに、医薬品と医療機器を組み合わせたコンビネーション製品のニーズが高まっており、今後、コンビネーション製品の放射線殺滅菌法の開発にも取り組む予定です。



## 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。
- 放射線照射した原材料の品質評価法の開発。
- 原材料由来のラジカル種検出のための ESR 計測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： $\gamma$ 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

- 1) Yamaoki, R., Kimura, S. "Effectiveness of electron beam irradiation for microbial decontamination of turmeric powder (*Curcuma longa* Linne) and analysis of curcuminoid", J. Food Processing and Preservation, (2017).
- 2) Yamaoki, R., Kimura, S., Ohta, M. "Evaluation of absorbed dose in irradiated sugar-containing plant material (peony roots) by an ESR method", Radiation Physics Chemistry, 117, 41-47 (2015).
- 3) Yamaoki, R., Kimura, S., Ohta, M. "Electron spin resonance spectral analysis of irradiated royal jelly", Food Chemistry, 143, 479-483 (2014).
- 4) Yamaoki, R., Kimura, et al., "Detection of electron beam irradiated crude drugs by electron spin resonance (ESR)", RADIOISOTOPES, 56, 163-172 (2007).
- 5) 山沖留美、木村捷二郎、他、"電子線照射した黒胡椒の殺菌効果と ESR 法による有機フリーラジカルの検出", RADIOISOTOPES, 54, 365-373 (2005).
- 6) Yamaoki, R., Kimura, S., et al., "Radioactivity in crude drugs imported from Asian countries". Journal of Health Science, 48, 565-569 (2002).

## 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。さらに、平成29年度より読解教材の開発も始めました。

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

1. 野口ジュディー、神前陽子、スミス朋子、天ヶ瀬葉子（2013）『はじめての薬学英语』、講談社
2. 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
3. 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
4. スミス山下朋子、天ヶ瀬葉子、野口ジュディー（2017）「専門用語と接頭辞・接尾辞に対する薬学系大学生の意識：2・3年次生を対象とするアンケート調査から」、『大阪薬科大学紀要』Vol. 11、31-38

# 19世紀イギリスにおける文化・文学・医療・薬学について

研究者名	田邊 久美子 Tanabe Kumiko	職名	講師	
所属	言語文化学グループ	連絡先	k.tanabe@gly.oups.ac.jp	
リサーチフィールド	文化・文学・言語			
キーワード				

## 特徴・独自性

最近の研究に関しては、"The First Dental Surgery with Anesthetic Given in England" と題した研究発表をイギリスの国際学会 BAVS (British Association for Victorian Studies) において発表した。イングランドで最初に麻酔を使用した歯科手術は、現代の医療科学技術を象徴するものであり、それ以前に行われていた催眠術や迷信的なヒーリングから患者を解放した。ヴィクトリア朝において麻酔が導入されたことは重要である。麻酔により患者が痛みから解放されただけでなく、外科医と薬剤師の役割を区別し、彼らの社会的地位を高めた要因の一つと考える点に独自性がある。

## 産学連携の可能性

## 研究手法・研究設備など

## 関連特許・論文など

**(1) 構造を持つ数の集合に関する研究 (2) 数学や論理に関するアンケート調査研究**

研究者名	永田 誠 Nagata Makoto	職名	准教授	
所属	自然科学グループ	連絡先	nagata@gly.oups.ac.jp	
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、ヤング盤、アンケート調査			

**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様々な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) 数学や論理に関するアンケート調査興味を持っています。例えば、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、現状がわかっていません。

**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) アンケートを通じて数学的・論理的側面の人間理解に繋がる可能性。

**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)

## 子どもの well-being に関する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	医療生命倫理学、ドイツ哲学			
キーワード	子どもの well-being、生命の尊厳、赤ちゃんポスト、内密出産			

子ども（胎児、新生児、青少年など各時期における人間）の生命の扱い方について、医療生命倫理的観点から研究している。現代社会において、自力で生きる術や発言する権利をいまだ持つことのできない子どもの well-being を探究するなかで、人間存在のより根源的な問題を掘り起こして、未来社会に繋がる普遍的な価値を見出すことを目指している。

目下のところは、ドイツで赤ちゃんポストの代替策として 2014 年から始まった内密出産制度の経過と現状を検証して、日本における妊娠・出産に広範囲に関わる新たな子育て支援策を提案するとともに、医療と福祉がいっそう密接に連携して、一人ひとりの人間の生命の尊厳を守り、子どもの well-being を社会全体で確保する方法について考察している。well-being、つまり身体的、精神的、社会的に良好な状態とは、どのようなものであるかを様々な角度から捉えている。

### 産学連携の可能性

### 研究手法・研究設備など

研究資料を直接またはインターネットで収集して分析する。ドイツや日本各地の状況については、できるだけ現地を訪問して、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.
- ・(単著)「赤ちゃんポストの今後のあり方を見直す―一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。
- ・(単著)「医療人と『こうのとりのゆりかご』」、大阪薬科大学『大阪薬科大学紀要』Vol.11、2017 年、pp.39-46。
- ・(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)』。パウアー、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。

# 研究機器一覽

# 本学中央機器研究施設に設置されている主な実験機器

## ・施設の概要

生体高分子の構造・機能解析や生体微量分子の分離・定量分析をはじめ創薬研究に不可欠な最先端測定機器が完備されています。

## ・スタッフ

運営委員長	戸塚 裕一 教授
管理責任者	谷口 雅彦 教授
NMR 室	箕浦 克彦 准教授
MS 室	藤嶽 美穂代 講師

## ・実験機器

### 1. FACS Aria III セルソーターシステム

細胞表面分子や細胞内分子の発現解析を高感度かつ迅速・簡便に行い、目的とする細胞を分取することが可能な装置です。



## 2. 分子間相互作用の高感度微量検出システム BIACORE T100 System

BIACOR-T100 System は、表面プラズモン共鳴 (SPR) センサーを用いた、分子間相互作用を高感度に解析できるシステムである。SPR 法は、センサーチップ上に固定化した分子に、対するもう一方の分子を添加して、センサーチップ上で生じる 2 分子間の相互作用に起因する質量変化を SPR シグナルとして検出する方法である。本装置を用いることにより、タンパク質や核酸などの生体分子間、および低分子化合物との相互作用などについて、その特異性の強さや、結合・解離速度などの重要な情報について簡便かつ迅速に収集することができる。



## 3. タンパク質解析用超輝度多波長 X 線回折装置

超高輝度の X 線発生装置と、回折 X 線の検出にイメージングプレートを用いた二次元測定機により構成され、高分子結晶から得られる非常に多くの回折データを高速に収集出来る装置である。

現在、タンパク質や酵素など生体高分子の立体構造を原子レベルで決定出来る方法としては、X 線を用いる他に核磁気共鳴 (NMR) 法や電子顕微鏡などがあるが、その中でも X 線解析法は歴史が長く、高い解析精度と測定対象分子の大きさに制限がないなど、多くの利点を有している。

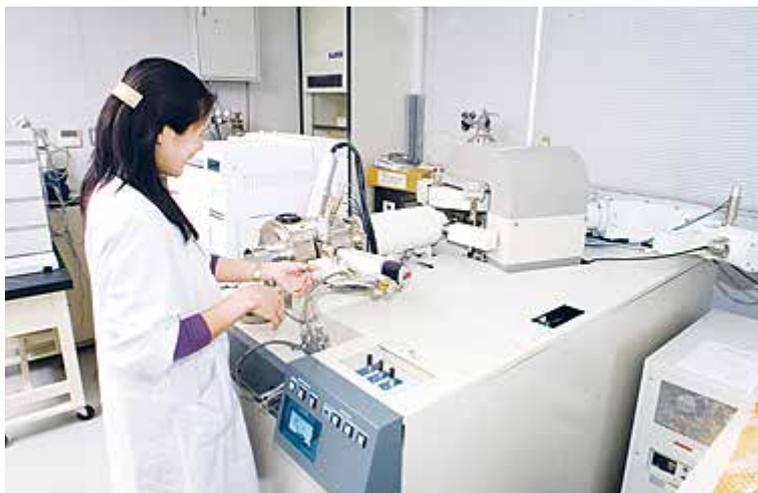
X 線結晶構造解析法により得られた立体構造情報は、データベース化 (PDB) されており、構造生物学の発展や新薬開発に大きく寄与している。



#### 4. MS 装置 (質量分析計)

MS (Mass Spectrometry, 質量分析) は、極微量の化合物から、その分子量測定、構造解析、組成式推定、純度確認、定量などができ、化合物の同定に必要不可欠な分析法です。依頼試料は、有機合成化合物、植物からの抽出物、生体関連物質など多岐にわたり、毎日多くの検体が分析され、本学の教育、研究に有効に活用されています。

装置は、JMS-700 (日本電子 (株)) 質量分析計と、様々なイオン化に対応できるイオン源、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、ガスクロマトグラフィー (GC)、窒素ガス発生装置などが設置されており、応用範囲の広い質量分析が可能です。



#### 5. NMR 装置 (核磁気共鳴装置)

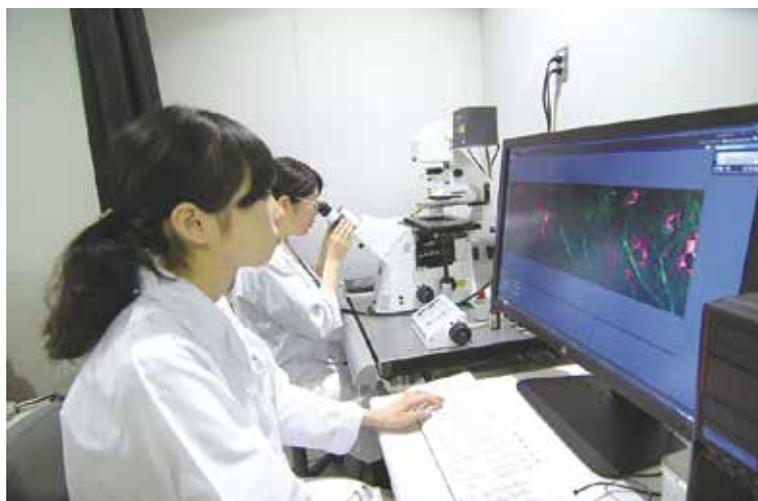
NMR 装置は、天然物化合物、化学合成物質などの低分子化合物から、蛋白質、DNA、ポリペプチドなどの生体高分子化合物に至るまで、幅広い物質の溶液中における立体構造を原子レベルで決定できるだけでなく、生体高分子と低分子間の相互作用様式を分子・原子レベルで解析できる装置であり、創薬分野をはじめ、さまざまな研究分野で広く使用されている。

本学には、低分子化合物の網羅的探索が容易に行える汎用性の高い NMR 装置 2 台 (Agilent 400-MR-DD2, Mercury 300)、複雑な化学構造を持つ天然物化合物や難溶性化合物の構造解析、生体高分子化合物の立体構造解析や機能解析、さらには標的分子とリード化合物との相互作用様式の解析が可能な装置 (Agilent NMR System 600-DD 2) が設置されている。



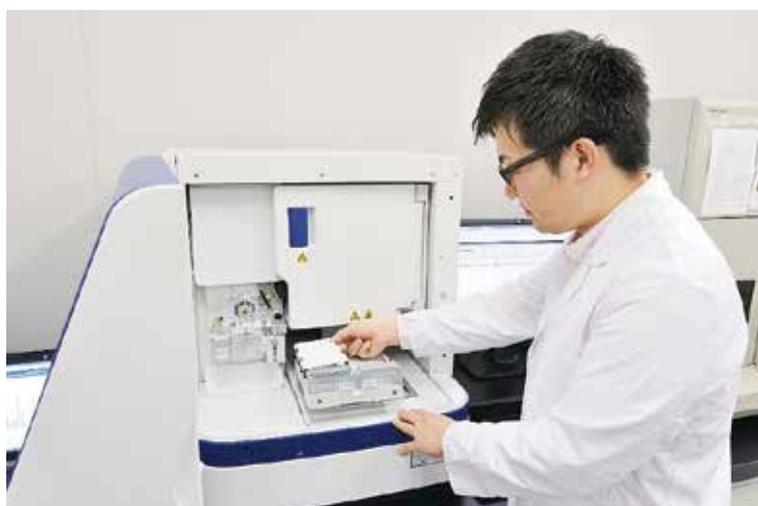
## 6. 共焦点レーザースキャン顕微鏡 LSM700

生きた細胞の細胞内小器官やタンパク質分子を蛍光色素により高解像度にイメージングし、タンパク質の三次元的な分布を観察することができます。



## 7. ハイスループット遺伝子発現解析システム

本システムは DNA シーケンサーとして Applied Biosystems 3500 ジェネティックアナライザ、遺伝子発現解析装置として StepOnePlus リアルタイム PCR システムで構築されています。DNA シーケンサーは 8 サンプルを同時に、短時間で解析することができます。遺伝子発現解析装置はハイスループットに解析が可能であり、また、遺伝子配列中の変異も特異的に検出することができます。



## 8. 画像解析装置 (バイオイメージアナライザー)



生体内に含まれるタンパク質、核酸、脂質などを標識し、デジタル画像にして高感度に検出する装置です。

---

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 2017年10月1日