



# Osaka University of Pharmaceutical Sciences

大阪薬科大学 研究シーズ集



Osaka University of Pharmaceutical Sciences

**医療・創薬イノベーション**



※共同研究、受託研究等のお問い合わせは、  
下記連絡先までご連絡ください。

問合せ先

**大阪薬科大学**  
**臨床教育・研究支援課**  
**産学連携推進室**

〒569-1094 大阪府高槻市奈佐原4丁目20番8号 B棟5階

TEL : 072-690-1103 FAX : 072-690-1105

E-MAIL : [kenkyus@gly.oups.ac.jp](mailto:kenkyus@gly.oups.ac.jp)

<https://www.oups.ac.jp/>



発行日 : 2018年11月1日

---

---

## 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

## 医療薬学領域

### 病態生化学研究室

脂質メディエーターによる疾患制御に関する研究	1
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 2
マクロファージの機能調節薬の開発	小池 敦資 3
脂質メディエーターによる炎症性疾患制御機構の解明	前原都有子 4

### 生体分析学研究室

分子イメージング／セラノスティクスのための創薬研究およびそれを用いた病態分析研究	5
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 6
シグナル伝達分子を指標とする核医学診断法による診断と治療薬の効果予測	平田 雅彦 7
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 8

### 病態分子薬理学研究室

“遺伝子解析から丸ごとの動物実験”により病態解明および予防方法、治療薬の開発を目指す	9
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 10
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 11
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 12

### 薬品作用解析学研究室

新たな治療法開発を目指した医薬品の作用解析研究、病態研究	13
神経精神疾患の病態解析、薬物治療研究	大野 行弘 14
中枢神経疾患の発症メカニズム解析と新規治療法の創出	清水 佐紀 15

### 薬物治療学研究室

睡眠、依存、抗精神病薬、酸化ストレス疾患、消化管に関する研究	16
睡眠・依存・抗精神病薬についての研究	松村 人志 17
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 18
消化管粘膜における分泌・消化・吸収に関する研究	田中 早織 19

### 薬物治療学Ⅱ研究室

細胞生理・臨床疫学から臨床化学・光診断技術まで～胃粘膜保護、脂肪吸収機能、臨床疫学解析、光化学プローブ、腫瘍マーカー測定法～	20
胃粘液分泌・小腸脂肪吸収再合成・消化管疾患発症機序に関する研究	島本 史夫 21
病態関連物質の新規分析法の開発	山口 敬子 22

### 循環病態治療学研究室

・動脈硬化・心不全の発症・進展に関する分子形態メカニズムとストレス応答・睡眠時無呼吸症候群に関連する間歇的低酸素負荷と戦略的ラジカルスカベンジャー療法・探索的医療の実践と問題点について・ヒトにやさしいクスリに関する研究（薬物の適正使用に関する研究）	23
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 24

予後予測マーカ探索及び白金製剤新測定法……………	井尻 好雄	25
薬物性肝障害スクリーニングシステムの開発……………	加藤 隆児	26

## 薬学臨床領域

### 薬剤学研究室

病態時における薬物動態制御分子の発現および機能変動解析と薬物投与法の至適化に関する研究…	27
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 28
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 29

### 製剤設計学研究室

粉を科学する研究 ～機能性粒子の調製～……………	30
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 31
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 32
乳化技術やアモルファス技術を利用した機能性粒子の調製……………	内山 博雅 33

### 社会薬学・薬局管理学研究室

パブリック・ヘルスの向上を目指した薬局業務の創造及びその効果の検証……………	34
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 35
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 36

### 臨床薬学教育研究センター

臨床現場の課題解決に資する探索的研究……………	37
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 38
ポリフェノール含有飲料による薬物の消化管吸収変動機構の解析……………	岩永 一範 39
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 40
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 41
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 42
がん化学療法における臨床薬学的研究……………	内田まよこ 43

## 生物・予防薬学領域

### 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……………	44
疾病発症関連タンパク質の構造機能解析……………	友尾 幸司 45
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 46

### 生化学研究室

細胞増殖・分化や炎症制御に関わる酵素や情報伝達タンパク質の研究……………	47
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 48
リン脂質加水分解酵素の触媒機構の解明……………	藤井 忍 49
リン脂質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 50

## 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	51
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 52
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 53

## 生体機能解析学研究室

培養がん細胞の増殖や生存に影響を及ぼす合成あるいは天然物由来化合物の作用メカニズムに関する研究	54
S9 プロテアーゼによる細胞機能調節	坂口 実 55
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 56

## 環境分子生理学研究室

・ホメオスタシス（生体内環境の恒常性）の維持機構に関する研究	
・環境化学物質の環境動態と生体影響に関する研究	57
生活習慣病の発症機構と予防に関する研究	藤本 陽子 58
酸化ストレス傷害と予防に関する研究	佐久間 覚 59
医薬品等の生理活性化学物質を対象とした流域水質管理	東 剛志 60

## 創薬化学領域

### 分子構造化学研究室

ペプチドの構造と機能に関する研究	61
グラミシジン S を足場としたβターンとシートに関する構造化学的研究	土井 光暢 62
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 63
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	加藤 巧馬 64

### 医薬分子化学研究室

天然由来生理活性物質の探索研究	65
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 66
天然資源からの生物活性成分探索研究	菊地 崇 67

### 有機薬化学研究室

天然物を基盤とした生理活性物質およびアゾール類の合成研究	68
天然物を基盤とする生理活性化合物の創製	宇佐美吉英 69
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 70

### 機能分子創製化学研究室

核酸やペプチドなどの生体関連分子を化学的に修飾し、新規核酸医薬分子の創製や、核酸医薬を細胞内に送り込むキャリアの設計など機能性分子の開発研究	71
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 72
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 73
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 74

## 生薬科学研究室

### 生物活性天然有機化合物に関する研究

甘草を中心とした生薬国内生産のための基礎研究	75
生物活性天然有機化合物に関する研究	谷口 雅彦 76
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 77
生薬由来機能性成分の探索	平田 佳之 78

## 薬学教育領域

### 薬学教育研究センター

(1) 新たな薬学教育の構築と検証に関する研究	
(2) 各教員の独自の研究	79
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 80
分子イメージング剤の開発	大桃 善朗 81
免疫力増強サプリメントとしてのチトクロムc 製剤の利用	井上 晴嗣 82
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 83
環境因子によるたんぱく誘導を介したがん等疾病への影響の解明	長谷井友尋 84
自己免疫疾患感受性遺伝子の機能解析から新規治療法の開発	倉田 里穂 85

## 共同研究センター

### 中央機器研究施設

#### 新規分析法の開発、天然物や有機合成化合物の構造解析および

標的分子との相互作用解析	86
NMR を用いた生体関連物質の構造機能解析	箕浦 克彦 87
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 88
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 89

## 総合科学系

(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 90
原子核構造・原子核反応と核子系の状態方程式	竹本 宏輝 91
専門語彙指導	スミス朋子 92
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 93

## 研究機器一覧

大阪薬科大学に設置されている主要な実験機器	95
大阪医科大学に設置されている主要な実験機器	98

# 病態生化学研究室

研究テーマ

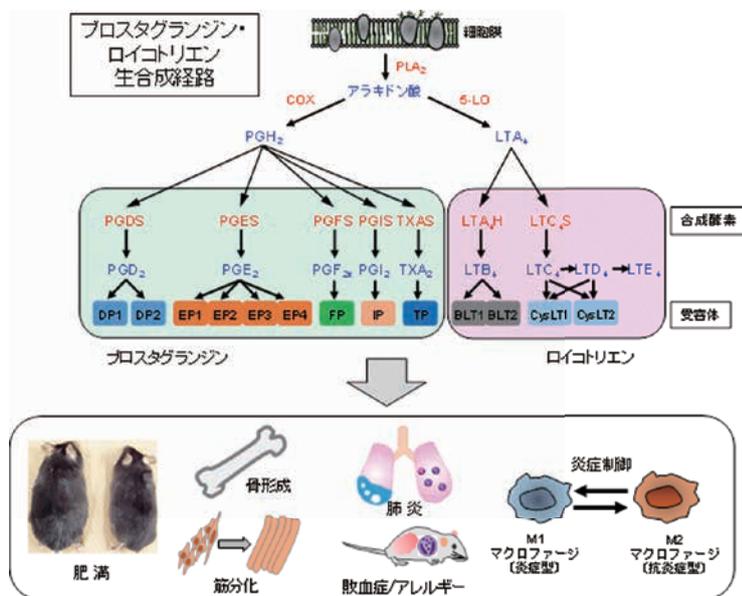
脂質メディエーターによる疾患制御に関する研究

キーワード

脂質メディエーター、肥満、脂質代謝異常、炎症性疾患、マクロファージ

## 主な研究内容

- 1) 肥満をはじめとする生活習慣病の成り立ちとその制御機構に関する研究
- 2) 代謝異常疾患および炎症性疾患における脂質メディエーターの機能とその制御機構の解明
- 3) 肥満、糖尿病、骨格筋減弱を抑制する作用をもつ薬剤の開発や天然物、食品等由来成分の探索とその作用機構の解明
- 4) マクロファージの活性化制御に関する研究



これらの分子制御機構を解明し、メカニズムに基づく薬剤開発や食品成分、天然物由来成分による制御を目指しています。

## 関連特許・論文など

- 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)

## 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 Ko Fujimori	職名	教授	
メールアドレス	fujimori@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1215	
研究領域	生化学			
キーワード	脂質、肥満、炎症			

### 研究概要・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エイコサノイド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、脂質メディエーターとそれらの代謝物による肥満制御機構を明らかにし、脂質メディエーター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（薬剤）の探索を行っています。また、各種遺伝子改変動物を用いて、肥満制御における脂質メディエーターの機能を解析しています。さらに、肥満や糖尿病を予防、改善する効果を有する天然物由来成分や食品含有成分の探索も行っています。肥満（脂肪細胞分化）抑制、筋細胞への糖取込み促進による血糖値低下や骨芽細胞の増殖・分化促進の作用をもつ成分をスクリーニングし、有効成分の探索も行っています。

### 研究技術・研究資源・研究設備など

肥満（脂肪細胞分化）抑制、糖尿病（インスリン抵抗性）改善の評価、筋細胞への糖取込み促進効果の評価、筋細胞や骨芽細胞の増殖・分化促進（骨格筋減弱抑制）効果の評価

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)、マイクロプレートリーダー Vmax (モレキュラーデバイス)、マイクロプレートリーダー MultiSkan FC (Thermo Scientific)、Luminometer Lucy 2 (Anthos)、倒立蛍光顕微鏡 CKX-41FL、蛍光顕微鏡 CX-41FL (オリンパス)、Neon Transfection System、Nanodrop Lite、iBind Western Systems、EVOS XL Core Cell Imaging System (Thermo Scientific)、ビーズ破砕機  $\mu$  T-01,  $\mu$  T-12 (タイテック)、SNAP i.d. Protein Detection System (Millipore)、TC20 全自動セルカウンター (Bio-Rad)

### 産官学連携の可能性

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. 肥満、糖尿病、骨格筋減弱を抑制する作用をもつ天然物、食品等の由来成分のスクリーニングと効果の評価
4. 臨床応用に向けたヒト検体を用いた解析

### 関連特許・論文など

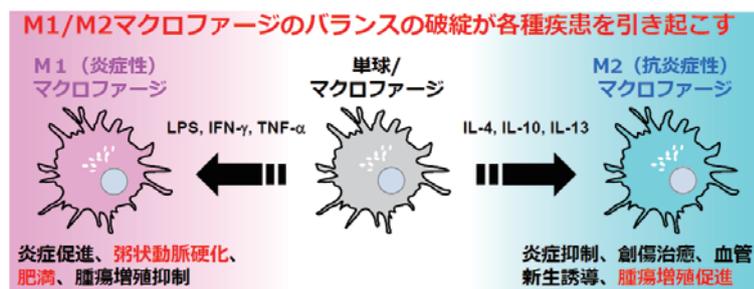
Biochem. Biophys. Res. Commun. 490: 393-399 (2017)  
Mol. Cell. Endocrinol. 431: 1-11 (2016)  
J. Funct. Foods 22: 490-503 (2016)  
J. Agric. Food Chem. 63: 4979-4987 (2015)  
Methods in Mol. Biol. 1164: 177-196 (2014)  
Biochem. J. 459: 489-503 (2014)  
J. Agric. Food Chem. 61: 5139-5147 (2013)  
Mol. 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)

# マクロファージの機能調節薬の開発

研究者名	小池 敦資 ATSUSHI KOIKE	職名	助教	
メールアドレス	koike@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1054	
研究領域	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・炎症			

## ■研究概要・独自性

マクロファージは、種々の刺激に応じて、M1（炎症性）、M2（抗炎症性）マクロファージなどに活性化し、生体内の恒常性に寄与しています。しかし、それらのバランスが破綻すると、肥満や動脈硬化症、がんの増悪などを引き起こすといわれています。そこで、①過剰になったM1/M2マクロファージの排除、②M1/M2マクロファージ活性化制御、③M1/M2マクロファージへの分化制御という3つの方向性に基づいて、M1/M2マクロファージのバランスを正常に戻す作用をもった化合物の探索を行い、その作用機序の解明を進めています。さらに、同定した候補化合物の分子制御機構の解明も行っています。現在は、これまでに発見した化合物をもとに、M1型とM2型のマクロファージのバランスの正常化、およびM2型マクロファージへの分化を促進する、マクロファージの制御を目的としたユニークな抗炎症薬の開発を目指しています。



### 【M1/M2マクロファージのバランスの正常化】

1. 過剰に集積しているM1/M2マクロファージの排除（細胞死誘導）
2. M1/M2マクロファージ活性化制御
3. M1/M2マクロファージへの分化制御

## ■研究技術・研究資源・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。

## ■産官学連携の可能性

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。

## ■関連特許・論文など

- 1) Koike et al., Biol. Pharm. Bull. 39: 969-976 (2016)
- 2) Kohama et al., J. Cytokine Biol. 2: 117 (2017)
- 3) Kohama et al., Int. Biol. Rev. 1: 2 (2017)

## 脂質メディエーターによる炎症性疾患制御機構の解明

研究者名	前原 都有子 Maehara Toko	職名	助教	
メールアドレス	maehara@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1054	
研究領域	生化学 免疫学			
キーワード	脂質メディエーター、炎症性疾患			

### ■研究概要・独自性

炎症性疾患における脂質メディエーターの機能解析を行っています。  
脂質メディエーターの中でもプロスタグランジン類は生体内で産生される生理活性を持つ物質です。プロスタグランジン類は、炎症促進物質であると広く考えられてきました。しかし近年、プロスタグランジン類は、病態の種類や、時期により炎症促進にも炎症抑制作用も示すことが明らかとなってきました。現在、プロスタグランジン類が肺炎の悪化を抑制することを明らかにしました。その肺炎抑制機構について詳細な検討を行っています。さらに、マウスモデルを用いて、肺炎以外にも敗血症やアレルギー性疾患など様々な炎症性疾患におけるプロスタグランジンの役割を明らかにし、その制御機構を解明を行う予定です。また解明した分子機構に基づいた、新規治療薬、治療法の探索を目指しています。

### ■研究技術・研究資源・研究設備など

リアルタイム PCR、病理標本作製機器一式、動物関連施設

### ■産官学連携の可能性

臨床応用に向けたヒト検体を用いた検討および、解明した分子メカニズムに基づいた、炎症性疾患の新規治療法の開発に向けた共同研究について考えていきたいです。

### ■関連特許・論文など

PLOS ONE 11: e0167729 (2016)  
Nat. Commun. 6: 7514 (2015)  
Br. J. Pharmacol. 172: 1136-1147 (2015)

# 生体分析学研究室

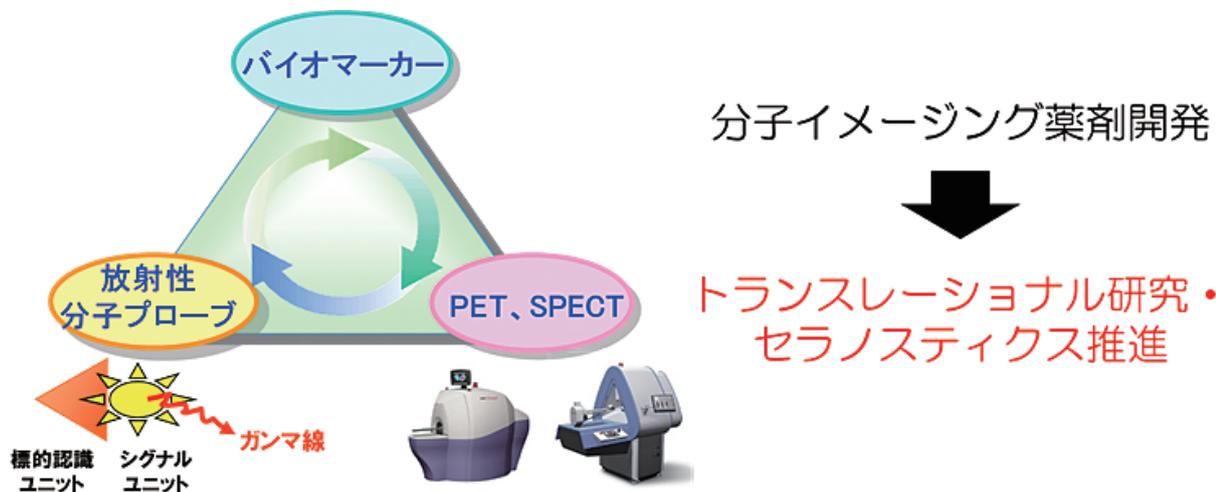
研究テーマ	分子イメージング／セラノスティクスのための創薬研究およびそれを用いた病態分析研究
キーワード	放射性医薬品、画像診断、分子イメージング、PET、SPECT、BNCT

## 主な研究内容

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。私たちは、疾患の効率的な診断・治療の一体化、すなわちセラノスティクスの推進を目指した新しい分子イメージング薬剤開発、生体分子イメージングを用いた病態の画像解析研究、に取り組んでいます。

私たちが現在取り組んでいる具体的な研究テーマは以下の通りです。

1. 各種疾患（がん、炎症、動脈硬化、COPD等）を標的としたPET・SPECT画像診断用放射性医薬品の開発に関する研究
2. がんの早期質的診断並びに治療効果判定に関する分子イメージング研究
3. 中性子捕捉療法（BNCT）によるがんの治療のためのホウ素含有薬剤開発研究
4. 病態モデル動物を用いた各種疾患の診断・治療法開発に関する研究



## 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) Kondo N, Temma T, et al., Development of matrix metalloproteinase-targeted probes for lung inflammation detection with positron emission tomography. Sci Rep. 2018;8:1347.
- 3) Temma T, Kondo N, 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. 2017;37:3334-43.
- 4) 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;220:476-83.
- 5) Hirata M, et al., A useful EGFR-TK ligand for tumor diagnosis with SPECT: development of radioiodinated 6-(3-morpholinopropoxy)-7-ethoxy-4-(3'-iodophenoxy)quinazoline. Ann Nucl Med. 2013;27:431-43.

## 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	
メールアドレス	ttemma@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1040	
研究領域	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、分子イメージング、PET、SPECT、BNCT			

### ■研究概要・独自性

私は生体分子イメージング（PET、SPECT、MRI、蛍光、超音響）の手法を用いて、これまでに以下の研究課題を遂行してきました。

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ます。

### ■研究技術・研究資源・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。

### ■産官学連携の可能性

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

### ■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., One-pot enzymatic synthesis of L-[3-11C]lactate for pharmacokinetic analysis of lactate metabolism in rat brains. Nucl Med Biol. 2018;64-65:28-33.
- 3) 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. 2017;37:3334-43..
- 4) 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.
- 5) 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.

## シグナル伝達分子を指標とする核医学診断法による診断と治療薬の効果予測

研究者名	平田 雅彦 Hirata Masahiko	職名	講師	
メールアドレス	hirata@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1041	
研究領域	放射性医薬品化学			
キーワード	SPECT PET 分子標的薬、EGFR HER2 Att VEGF p38α BNCT			

### ■研究概要・独自性

1) 分子標的治療薬の登場により、がん治療は大きく進歩し、様々な治療薬が選択可能となり、治癒率、生存率の延長に大きく寄与しています。しかし、耐性がんの出現が問題となっている。一方、これらの分子レベルでの癌治療効果の予測を適正に評価できる方法の開発が現在活発に行われています。放射性薬剤を用いた核医学診断法は、癌に発現した標的分子を画像化し、癌の早期発見、特性診断を可能にする方法であり、また、標的分子の動態を画像化することで癌治療効果を予測することも可能であり、テーラーメイド医療を実現する有力な手法の一つと考えられます。核医学診断による癌の早期診断ならびに分子標的治療薬の適正使用には、新規放射性薬剤の開発が必要不可欠です。私たちは、がんに過剰発現するEGFR、HER2、VEGFR、AKTなどを分子標的とするシグナル伝達機構の核医学診断用新規プローブを開発し、分子標的薬の癌に対する治療効果の予測、耐性がんの有無の判断やがん治療計画の指標となりうる診断法を構築することを目標に研究に取り組んでいます。

2) リウマチ、COPDをはじめとする炎症性疾患は、確定診断後には病期が進んでおり、より早確定診断法が開発が望まれています。そこで、炎症発生早期より、過剰発現するp38αに着目し、そのイメージングプローブの開発にも取り組んでいます。

### ■研究技術・研究資源・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。

### ■産官学連携の可能性

1. 新しい分子イメージングプローブ (PET、SPECT) の開発に関する研究
2. 核医学的手法を用いたがん・炎症・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

### ■関連特許・論文など

- 1) Makino A, Hirata et al.: Development of novel PET probes targeting phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) in tumors. Nucl. Med. Biol., 43 (1):101-107, 2016
- 2) Yoshimoto M, Hirata M, et al.: Monitoring of gefitinib sensitivity with radioiodinated PHY based on EGFR expression. Biol. Pharm. Bull., 37:355-360,2014.
- 3) Zhu HJ, Hirata M, et al.: Relationship between uptake of a radioiodinated quinazoline derivative and radiosensitivity in non-small cell lung cancer. Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 7;4 (4):293-302, 2014
- 4) Zhu HJ, Hirata M, et al.: Assessment of epidermal growth factor receptor status in glioblastomas. Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol., 1 (2) :47-52,2013
- 5) Hirata M, et al.: A useful EGFR-TK ligand for tumor diagnosis with SPECT: development of radioiodinated 6- (3-morpholinopropoxy) -7-ethoxy-4- (3'-iodophenoxy) quinazoline. Ann. Nucl. Med., 27:431-43,2013.

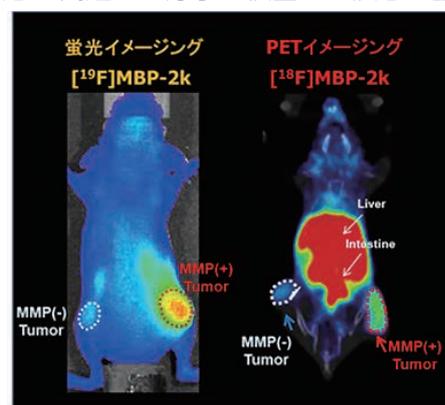
# 分子イメージングを目的とした新規薬剤の開発

研究者名	近藤 直哉 Kondo Naoya	職名	助教	
メールアドレス	kondo@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1041	
研究領域	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、BNCT			

## ■研究概要・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。



## ■研究技術・研究資源・研究設備など

### ■研究技術

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

### ■研究設備

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

## ■産官学連携の可能性

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

## ■関連特許・論文など

- 1) Kondo N, et al., Development of matrix metalloproteinase-targeted probes for lung inflammation detection with positron emission tomography. Sci Rep. 2018;8:1347.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Kondo N, et al., Miniaturized antibodies for imaging membrane type-1 matrix metalloproteinase in cancers. Cancer Sci. 2013. 104 (4):495-501.

# 病態分子薬理学研究室

研究テーマ	“遺伝子解析から丸ごとの動物実験”により病態解明および予防方法、治療薬の開発を目指す
キーワード	腎疾患（急性腎障害、慢性腎臓病）、生活習慣病、血管作動性物質

## ■主な研究内容

### ①内皮由来血管作動性物質の産生調節機構

培養血管内皮細胞を用い、エンドセリンや一酸化窒素の産生調節機構について、遺伝子発現および転写調節機構の観点から検討している。

### ②腎疾患と血管機能

急性・慢性腎障害モデル動物および in vitro により、尿毒症物質により誘発される血管機能障害発症メカニズムと新たな治療戦略の確立を目指している。

### ③循環器疾患と性差

虚血性・慢性・薬剤性腎障害、虚血性心疾患、容量負荷心不全などの疾患モデル動物を作製し、病態の発症・進展における性差メカニズムについて検討している。

### ④糖尿病性腎症に対する包括的研究

既存の生活習慣病治療薬や天然物由来ポリフェノール成分等を用い、糖尿病モデル動物における腎障害の進展抑制および併発する血管機能障害への効果を検討している。

### ⑤抗酸化性機能性食品素材の新規生理活性に関する研究

高血圧や種々の腎疾患モデル動物に対する抗酸化性機能性食品素材の病態改善効果について検討している。

### ⑥肺性高血圧の病態発症と薬物治療

種々の肺性高血圧実験モデル動物を用いて、その発症機構と薬物による病態改善効果について検討している。

## ■関連論文・特許など

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.

## 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	
メールアドレス	ymatsumura@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1051	
研究領域	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			

### ■研究概要・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トコイドや神経伝達物質の役割、並びに性差発現などにフォーカスを当て、研究を行ってきた。また、腎交感神経系は腎機能を調節する重要な因子である一方、その過剰亢進は腎疾患に深く関与することが知られている。これまでに、腎交感神経系の過剰な亢進が急性腎障害や慢性腎臓病の発症および進展に深く関わっていることを明らかにし、また薬理的処置により交感神経を抑制することで、腎障害が改善することも見出した。今後は、このような腎疾患と交感神経系の関係について、より詳細なメカニズムの解明を目指す。

### ■研究技術・研究資源・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。

### ■産官学連携の可能性

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

### ■関連特許・論文など

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	
メールアドレス	mohkita@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1050	
研究領域	循環薬理			
キーワード	循環器系疾患、血管作動性物質			

### ■研究概要・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。

### ■研究技術・研究資源・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。

### ■産官学連携の可能性

医療機関・研究所、製薬企業、健康食品・サプリメントのメーカーを歓迎します。

### ■関連特許・論文など

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.

## 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	
メールアドレス	k.nakagawa@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1050	
研究領域	循環薬理			
キーワード	急性腎障害、慢性腎臓病、尿毒症物質、生活習慣病、血管作動性物質			

### ■研究概要・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～

現時点において、2種類の実験を行っている。

①慢性腎臓病および急性腎障害に併発する血管機能障害に対する、治療薬および予防方法の検討を in vitro、in vivo 両試験系を用いて行っている。さらにそれらが尿毒症物質のような腎特異的な因子により誘発されると考え、尿毒症物質の排泄促進効果のある物質の探索およびそれらを動物モデルに投与し、血管機能障害への影響を確認している。

②糖尿病性腎症に対する包括的検討

種々の糖尿病モデルに対する、機能性食品素材投与の影響を検討している。その際に、糖尿病性腎症への影響のみを検討するのではなく、併発する血管機能障害も同時に評価することで糖尿病に対して包括的に検討を進めている。

### ■研究技術・研究資源・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。

### ■産官学連携の可能性

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および予防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。

### ■関連特許・論文など

1. DOCA 食塩高血圧モデルにおけるナリングニンの影響. 日本薬学会第 138 年会 (石川) 2018.3
2. ナリングニンの内皮依存性血管弛緩作用と虚血性急性腎障害に対する腎保護効果. 第 71 回日本酸化ストレス学会第 18 回日本 NO 学会合同学術集会 (京都) 2018.5
3. Relationship between renal injury and vascular function in rats exposed to renal ischemia/reperfusion. 18th WORLD CONGRESS OF BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY. (Kyoto) 2018.7

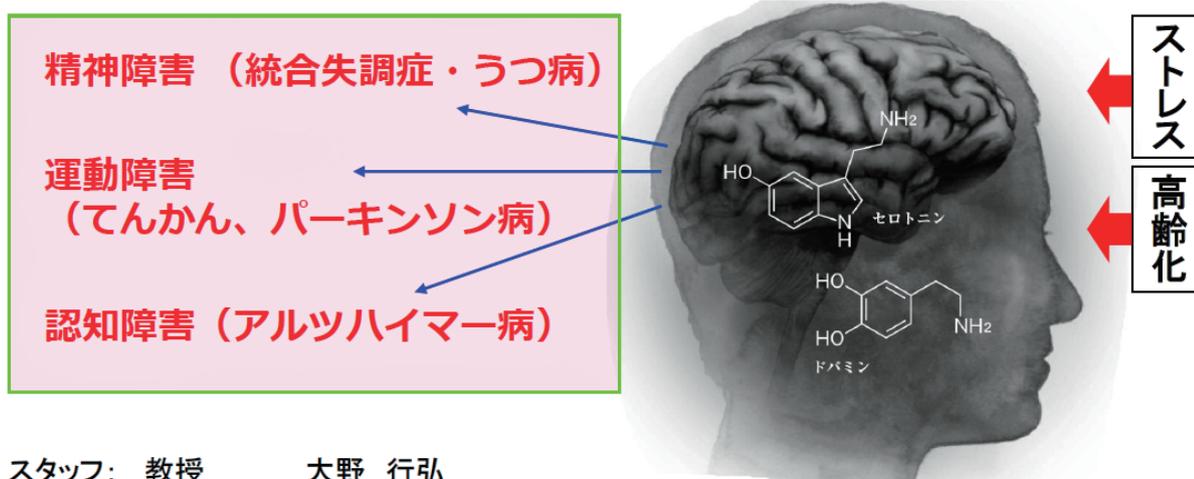
# 薬品作用解析学研究室

研究テーマ	新たな治療法開発を目指した医薬品の作用解析研究、病態研究
キーワード	パーキンソン病、てんかん、本態性振戦、統合失調症、うつ病、不安障害、ドパミン神経、セロトニン神経、ニューロン・グリア相互作用、シナプス分泌機構

## ■主な研究内容

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。

医薬品や健康食品の精神・情動に対する作用、記憶・学習に対する作用、運動異常に対する改善作用など、幅広い中枢作用を様々な動物モデルを用いて評価・解析できます。また、研究員や大学院生の受け入れ・技術指導などの実績もあり、共同研究、受託研究の機会を広くお待ちしております。企業を対象とした新薬開発に関するアドバイスも可能です。



スタッフ: 教授 大野 行弘  
講師 河合 悦子  
助教 清水 佐紀  
特任研究員 Higor A. Iha

新たな治療法開発を目指した  
医薬品の作用解析研究、病態研究

## ■関連論文・特許など

- (1) J. Pharmacol. Exp. Ther., 320, 573-580, 2007
- (2) Mol. Pharmacol., 75, 1-9, 2009
- (3) J. Neuroscience, 30, 5744-5753, 2010
- (4) CNS Neurosci. Ther., 17, 58-65, 2011
- (5) Neurobiol. Dis., 41, 261-269, 2011
- (6) Hum. Mol. Gen., 21, 3546-3557, 2012
- (7) Aging Dis., 4, 1-13, 2013
- (8) Prog. Neurobiol., 134, 104-121, 2015
- (9) Sci. Rep., 6, 27420, 2016
- (10) Front. Mol. Neurosci., 10:408, 2017

## 精神神経疾患の病態解析、薬物治療研究

研究者名	大野 行弘 Yukihiro Ohno	職名	教授	
メールアドレス	yohno@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1052	
研究領域	中枢神経薬理、神経科学			
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、ニューロン-グリア相互作用、シナプス分泌機構			

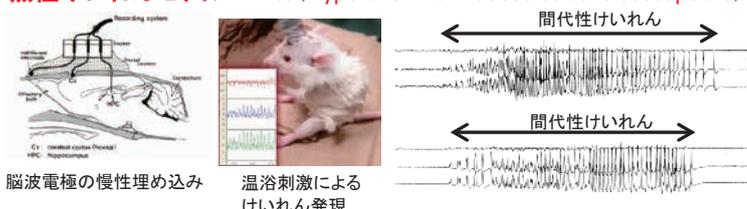
### ■研究概要・独自性

【ドパミン神経/セロトニン神経研究】 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。我々は、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。

【ニューロン-グリア相互作用研究】 グリア細胞に着目した創薬が世界的に注目されています。我々は、アストログリアに局在する内向き整流性 Kir4.1 チャンネルや、シナプス開口分泌に関与する SNARE タンパクの機能に着目し、ニューロン-グリア間の相互作用と精神神経疾患との関連を研究しています。最近の研究から、Kir4.1 チャンネルやシナプス小胞タンパク SV2A がてんかんや精神疾患の発症に深く関与することを明らかにしており、今後、これら分子をターゲットとした創薬研究の進展が期待されます。

【てんかん研究】 “てんかん”をはじめとする多くの神経疾患は治療の難しい（難治性）疾患であり、有効性の高い新たな治療薬の開発が望まれています。私たちは、行動薬理学、電気生理学、神経化学的な研究により抗てんかん薬の作用機序を明らかにすると共に、京都大学医学部と共同して“てんかん”原因遺伝子の探索や新たな疾患モデル動物の開発を進めています。これら動物モデルを用いた新規治療薬の発見・開発が期待されます。

#### 熱性けいれんモデル: Hiss (Hyperthermia-induced seizure-susceptible)



### ■研究技術・研究資源・研究設備など

行動薬理研究：精神機能（抗精神病作用、抗不安作用、抗うつ作用）の評価  
運動機能（抗パーキンソン病作用、錐体外路系副作用、てんかん原性、振戦）の評価  
認知機能（記憶・学習）の評価

神経化学研究：In vivo microdialysis 法、Quantitative RT-PCR、Western blot

免疫組織化学研究：蛍光二重免疫染色、Fos タンパク発現を指標とした脳興奮部位の解析

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実験

### ■産官学連携の可能性

中枢神経薬理の領域において、数多くの研究設備、評価技能、評価モデル動物を有しています。精神疾患（統合失調症、うつ病、不安障害など）に対する治療効果、認知症に対する改善効果、パーキンソン病など運動障害に対する治療効果などを多角的に評価でき、広く共同研究、受託研究をお待ちしています。また、企業を対象とした新薬開発に関するアドバイスや、研究員の受け入れ・技術指導なども可能です。

### ■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)

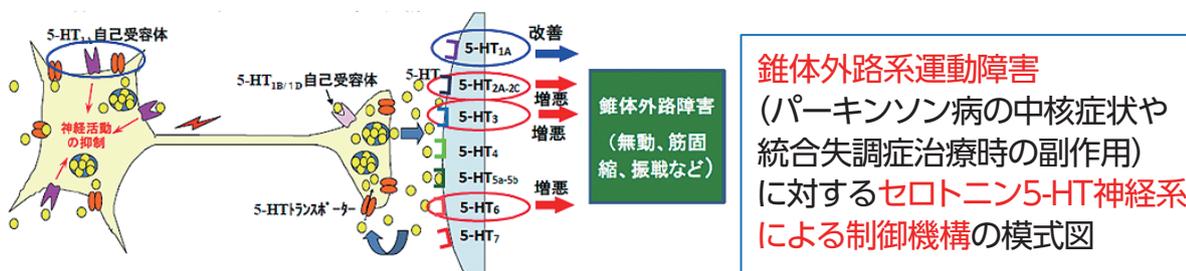
Y. Ohno: Therapeutic role of 5-HT1A receptors in the treatment of schizophrenia and Parkinson's disease., *CNS Neurosci. Ther.*, 17, 58-65 (2011)

# 中枢神経疾患の発症メカニズム解析と新規治療法の創出

研究者名	清水 佐紀 Saki Shimizu	職名	助教	
メールアドレス	s.shimizu@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1053	
研究領域	中枢神経薬理、神経精神疾患			
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			

## 研究概要・独自性

パーキンソン病、統合失調症、てんかんなどの神経精神疾患は未だ十分な治療法がなく、より有効性の高い新規治療薬の開発が急務とされています。我々は様々な神経疾患の発症メカニズムを解析するとともに、新たな作用機序を有する新規治療法の創出を目指して研究しています。なかでも、神経疾患の発症における脳内モノアミン（セロトニンやドパミン、その代謝体など）やアミノ酸（グルタミン酸、GABA）の相互作用を解析し、新たな治療ターゲットの提案や発症制御機構を明らかにするとともに、各種疾患に対する安全な薬物選択法（副作用回避法）を提示してきました。



また、パーキンソン病や本態性振戦、てんかんなどの各種動物疾患モデルを用いた病態メカニズム解析や、行動薬理的・神経化学的手法による各種評価系を用いた中枢神経作用薬の作用機序解析なども行っています。さらに、アストロサイトの初代培養系を用いた疾患の新規治療ターゲットの探索研究も進めています。

## 研究技術・研究資源・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 解析  
 免疫組織化学研究：Fos 蛋白発現を指標とした脳興奮部位および薬物作用部位の探索、蛍光二重免疫染色  
 細胞培養実験：グリア細胞、ニューロンの初代培養系を用いた薬理研究  
 疾患モデル動物：遺伝性モデル、薬物誘発性モデル（各種神経疾患モデルの作成が可能）

## 産官学連携の可能性

様々な神経疾患や中枢症状に対する行動薬理的評価、新薬開発における治療効果あるいは副作用の評価を総合的に解析することができます。評価には、各種行動評価試験系（精神機能、運動機能、振戦、てんかん原性、てんかん重積状態、記憶・学習など）や疾患モデル動物（遺伝性や薬物誘発性）を用いることが可能です。また、神経化学的評価による脳内興奮部位の同定や脳内神経伝達物質の遊離機能評価、培養細胞系を用いたスクリーニング試験なども可能です。

## 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

## 薬物治療学研究室

研究テーマ	睡眠、依存、抗精神病薬、酸化ストレス疾患、消化管に関する研究
キーワード	睡眠、依存、抗精神病薬、糖代謝異常、チアミン誘導体、消化管粘膜、脂肪吸収能

### ■主な研究内容

薬物治療学研究室では、3名の教員が、今日まで関わってきた専門のテーマで、それぞれに研究をしています。

- I 中枢神経系の研究
  - ① 睡眠・覚醒の脳内制御メカニズムの研究
  - ② 依存症の研究
  - ③ 統合失調症の治療薬である抗精神病薬に関する臨床研究
- II 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
  - ① 糖尿病合併症の発症機序に関する研究
  - ② チアミンを利用した酸化ストレス疾患の制御・予防法の開発
- III 消化管粘膜に関する研究
  - ① 消化吸収面からアプローチする脂質異常症の病態解明
  - ② 胃酸分泌が粘液分泌作用に及ぼす機序の解明

### ■関連論文・特許など

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.

Kohda Y, Maekita A, Tanaka T, Matsumura H: Hepatic glucose-dependent insulinotropic polypeptide expression is modified by supplementing high-dose thiamine in obese diabetic rats. Fundam Toxicol Sci, 4:279-284, 2017.

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

## 睡眠・依存・抗精神病薬についての研究

研究者名	松村 人志 Matsumura Hitoshi	職名	教授	
メールアドレス	matsumuh@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1046	
研究領域	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・覚醒 レム睡眠 依存 嗜癖			

### ■研究概要・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酵素阻害薬が、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（嗜癖）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。

### ■研究技術・研究資源・研究設備など

外部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。

### ■産官学連携の可能性

新規治療薬の開発に繋がる知見を得ようとしている。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。

### ■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.

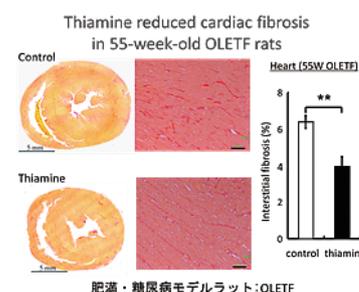
Terao A, Matsumura H, Saito M. "Interleukin-1 induces slow-wave sleep at the prostaglandin D<sub>2</sub>-sensitive sleep-promoting zone in the rat brain." J Neurosci 18 (16), 6599-6607, 1998.

## 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	
メールアドレス	ykohda@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1081	
研究領域	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			

### ■研究概要・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、肝疾患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合併する様々な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、肥満と糖尿病合併症の病態へ影響を及ぼすかについて、タンパク糖修飾、インクレチンや ADP- リボシル化タンパク質へ焦点を当て解明したいと考えています。



### ■研究技術・研究資源・研究設備など

培養細胞関連設備、マイクロプレートリーダー、紫外・可視分光光度計、ケミルミ撮影装置、リアルタイム PCR 装置、動物関連実験施設

### ■産官学連携の可能性

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、産官学連携が重要であると考えられます。

### ■関連特許・論文など

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  
 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  
 Kohda Y, Minamigawa C, Matsuo M, Matsumura H: Streptozotocin-induced diabetic state triggers glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) expression in the rat liver. Fundam Toxicol Sci, 3:291-296, 2016  
 Kohda Y, Maekita A, Tanaka T, Matsumura H: Hepatic glucose-dependent insulinotropic polypeptide expression is modified by supplementing high-dose thiamine in obese diabetic rats. Fundam Toxicol Sci, 4:279-284, 2017  
 Kohda Y: Paradigm change to future health enhancement through comprehending the concept of obesity disease in Japan. J Clin Toxicol, 8:4, 2018

# 消化管粘膜における分泌・消化・吸収に関する研究

研究者名	田中 早織 Tanaka Saori	職名	助教	
メールアドレス	stanaka@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1000 (471)	
研究領域	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、糖尿病、脂質異常症、脂肪吸収能			

## ■研究概要・独自性

①脂質異常症は2型糖尿病に合併して発症することが多く、さらに動脈硬化性疾患の危険率を高める重大な因子として社会的な問題となっています。さらに2型糖尿病に伴う脂質異常症は高トリグリセリド血症の頻度が高く特徴的です。我々は脂肪の供給源である食事由来の脂肪の消化吸收機能面からアプローチし、脂質異常症に対する改善効果と小腸形態的・機能的変化や小腸でのトリグリセリド再合成酵素発現との関連を多角的に解析し、新たな予防・治療法開発へと繋げます。

②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の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）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することが可能であり、画像をビデオレコーダーで記録することで1/30秒の時間分解能で結果が得られる実験系が本研究の特徴です。この手法を用いて胃粘液分泌が様々な細胞内情報伝達物質で調節されていることを明らかにしました。しかし、胃内は粘液分泌因子と酸分泌因子の両者が互いに連関しながら胃内の環境を保っています。現在は胃粘液細胞を用いて、胃酸分泌刺激因子が粘液分泌に作用する機序および相関を検討し、胃粘膜病変の予防・薬物治療法の開発を目指しています。

## ■研究技術・研究資源・研究設備など

研究技術：呼気試験、ウエスタンブロッティング

研究設備：マイクロプレートリーダー（TECAN）、硬質ガラス製代謝ケージ；メタボリカ（スギヤマゲン）、赤外分光分析装置（大塚製薬）、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）、高速液体クロマトグラフ装置（島津製作所）

## ■産官学連携の可能性

- ・糖尿病合併脂質異常症時の小腸形態的・機能的変化に対する薬物のスクリーニング
- ・消化吸收機能検査としての<sup>13</sup>C呼気試験の臨床応用化と適応疾患の拡大
- ・糖尿病モデル動物の呼気・尿・糞便等と用いた生理的・生化学的検討
- ・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
- ・胃粘膜障害予防のための新薬開発
- ・胃酸分泌と胃粘液分泌との相関を検討

## ■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.

## 薬物治療学Ⅱ研究室

研究テーマ	細胞生理・臨床疫学から臨床化学・光診断技術まで ～胃粘膜保護、脂肪吸収機能、臨床疫学解析、光化学プローブ、 腫瘍マーカー測定法～
キーワード	粘液開口放出、脂質異常症、消化吸収機能、小腸絨毛、光化学プローブ、 病態関連物質測定法

### ■主な研究内容

胃保護に重要な粘液分泌機構を細胞レベルで明らかにし、糖尿病や脂質異常症の病態を消化吸収機能から解明しています。生活習慣病に対する臨床疫学研究を行い、光化学プローブの新規創出や疾患・腫瘍マーカーの新しい測定法を開発しています。基礎と臨床の両面から、医療・薬物治療に貢献できる幅広い研究を目指しています。

#### ■胃粘液開口放出と細胞内情報伝達機構に関する研究

胃粘膜保護の重要な担い手である粘液は、粘液細胞内顆粒に蓄えられ、様々な刺激に反応し細胞外へ開口放出により分泌されます。この開口放出現象を生きた細胞の反応として直接観察することが可能となりました。開口放出に関与する細胞内情報伝達機序について研究しています。

#### ■糖尿病合併脂質異常症と小腸脂肪吸収機能に関する研究

糖尿病ラットでは小腸の全長は長く、絨毛は高く・密になり、小腸からの脂肪吸収亢進が確認され、上皮細胞内の脂肪再合成酵素の発現亢進も確認されました。小腸からの脂肪吸収・再合成過剰が病因の一つと推察され、薬物治療や食事療法におけるこれらの因子を検討しています。

#### ■生活習慣と消化管領域疾患に関する臨床疫学研究

アルコール摂取量・喫煙や肥満度に比例して逆流性食道炎や消化性潰瘍、消化管癌が増加し、日常生活習慣と上部消化管病変とに密接な相関があることが解明され、疾患の予防対策や薬物治療の新たな提案を目指しています。

#### ■新規光化学プローブの創製とその応用

癌や老化等の病態・生理機能に関連する活性酸素種（ROS）の測定法が多く開発されています。活性酸素種の新規測定法の開発に際し、優れた特性を有するキサンテン系色素の新しい光化学プローブを創製し、その分子構造学的特性について精査しています。

#### ■病態関連物質の測定法の開発

メタボリック症候群の発症にインスリン抵抗性が関与するため、メタボリックシンドロームマーカーとしてのインスリン測定法や、多くの癌では尿中にポリアミン排泄が増加するため、腫瘍マーカーとしてのポリアミン測定法など、「光を用いて病気を測る」をメインテーマにして早期診断に直結する新しい臨床診断法の開発を行っています。

### ■関連論文・特許など

1. Tanaka S, et al. Biomedical Research, 37:167-178, 2016
2. Omae T, et al. Bulletin of Osaka Medical College, 52:45-58, 2006
3. Shimamoto C, et al. J Gastroenterol, 38:727-733, 2003
4. Yamaguchi T, et al. X-ray Structure Analysis Online, 32:9, 2016
5. Hoshino M, et al. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 117:814-816, 2014
6. Miyachi K, et al. Chem Pharm Bull, 61:379-383, 2013

# 胃粘液分泌・小腸脂肪吸収再合成・消化管疾患発症機序に関する研究

研究者名	島本 史夫 Shimamoto Chikao	職名	教授
メールアドレス	shimamoto@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1000 (458)
研究領域	消化器病学		
キーワード	粘液開口放出、アラキドン酸、脂肪吸収、小腸絨毛、MGAT、DGAT、逆流性食道炎		



## ■研究概要・独自性

### (1) 胃粘液細胞開口放出と細胞内情報伝達機構に関する研究

ビデオ強調型顕微鏡システムを用いて胃粘液顆粒の開口放出（分泌）現象を直接観察している。開口放出はアラキドン酸を介した PGE<sub>2</sub>/EP4/cAMP 機構と PPAR α /NO/cGMP 機構の2つのオートクリン機構により調節されていることを解明した。アラキドン酸自身が胃粘膜保護作用を有している可能性が示唆され、胃粘膜障害の予防・治療法の開発を目指した研究を行っている。

### (2) 糖尿病合併高脂血症と小腸脂肪吸収機能に関する研究

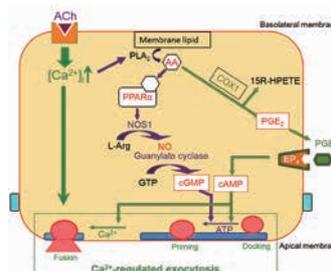
糖尿病ラットでは小腸絨毛は高く密になり、脂肪吸収が亢進し、上皮細胞中脂肪再合成タンパク発現も有意に高値であった。吸収面積増加・脂肪吸収増加と再合成亢進による脂肪供給過剰が高脂血症の一因と推察された。

高脂肪食摂取で MGAT・DGAT タンパク発現が増加し、脂肪吸収増加に加え脂肪再合成亢進が示唆された。高脂血症における新たな治療薬開発や食事療法による予防対策への応用も期待できる。

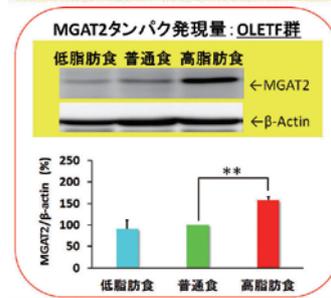
### (3) 生活習慣と消化管領域疾患に関する臨床疫学研究

人間ドック受診者データ解析により、飲酒・喫煙・肥満などと逆流性食道炎・消化性潰瘍・消化管癌等との相関を解析し、予防や薬物治療の新たな提案を目指している。

【上記研究は大阪薬科大学薬物治療学研究室 田中早織助教との共同研究である。】



胃粘液開口放出 細胞内情報伝達機構



糖尿病ラット食事療法後の小腸細胞MGAT2発現

## ■研究技術・研究資源・研究設備など

研究技術：粘液細胞単離、初代培養、開口放出計測、13C 標識物質呼吸試験、臨床疫学データ解析  
 研究資源・設備：ビデオ強調型コントラスト装置接続正立および倒立微分干渉顕微鏡システム一式（オリンパス）、赤外分光分析装置（大塚製薬）、マイクロプレートリーダー（TECAN）、硬質ガラス製代謝ケージ（メタボリカ：スギヤマゲン）、他

## ■産官学連携の可能性

1) 胃粘膜保護機構の基礎的解明 2) 胃粘膜障害予防・治療法の解明 3) 脂質異常症の消化吸収面からの機序解明 4) 脂質異常症の予防・治療法の解明、5) 臨床疫学解析から消化器疾患予防法の解明

## ■関連特許・論文など

1. Shimamoto C, et al. Bulletin of Osaka University of Pharmaceutical Sciences 12:47-55, 2018
2. Shimamoto C, et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293:G824-G837, 2007
3. Shimamoto C, et al. Hepato-Gastroenterol 53:804-806, 2006
4. Shimamoto C, et al. Gerontology 48:381-386, 2002
5. Shimamoto C, et al. J Clin Invest 80:1670-1678, 1987

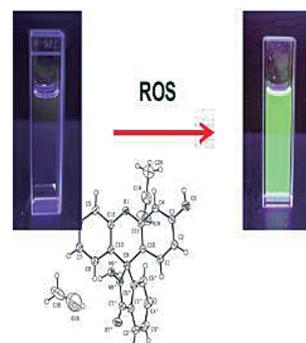
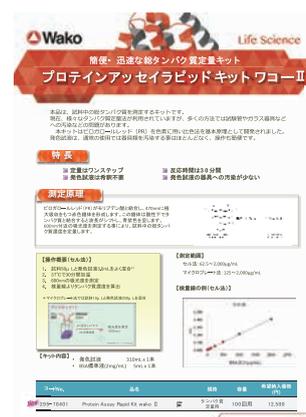
## 病態関連物質の新規分析法の開発

研究者名	山口 敬子 Yamaguchi Takako	職名	講師	
メールアドレス	yamaguti@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1063	
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			

### ■研究概要・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微量アルブミン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等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った結果、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)。



### ■研究技術・研究資源・研究設備など

新規の新たな機能性を有する有機色素の合成を遂行し、より高収率な合成技術を習得し、分析法の開発に用いる。研究設備は、一般的なてきな光分析機器であるダブルビーム分光光度計と蛍光光度計とマルチプレートリーダーを所有する。また実験用超純水装置も設置している。

### ■産官学連携の可能性

新たなバイオマーカーの探索のために医療機関等と連携し測定試料の提供や情報共有がきたいできる。分析法のさらなる詳細なメカニズム解明のために他大学やほか研究室と共同で有機試薬や錯体の構造解析などを行っており、新しい展開を期待できます。

### ■関連特許・論文など

クレアチニン測定用試験片：藤田芳一，小坂秀子，特開 2004 - 138407, 2004.5.13  
Fujita Y, Ohashi T, Yamamoto N, Takagaki T, Hasaba S: , EP 2910607 A4, Jun. 15, 2016.  
Fujita Y, Ohashi T, Yamamoto N, Takagaki T, Hasaba S: , US 9448244 B2, Sep. 20, 2016.

# 循環病態治療学研究室

研究テーマ	・動脈硬化・心不全の発症・進展に関する分子形態メカニズムとストレス応答 ・睡眠時無呼吸症候群に関連する間歇的低酸素負荷と戦略的ラジカルスカベンジャー療法 ・探索的医療の実践と問題点について ・ヒトにやさしいクスリに関する研究（薬物の適正使用に関する研究）
キーワード	動脈硬化、心不全、睡眠時無呼吸症候群、低酸素負荷、酸化ストレス、ラジカルスカベンジャー、iPS細胞、重篤副作用、tumor necrosis factor、caspase、inflammasome、capsaicin

## ■主な研究内容

[林哲也教授]

基礎研究では、各種疾患モデル動物において免疫組織化学ならびに電子顕微鏡ナノ構造解析システムなどを応用し、マトリックスメタロプロテアーゼやスーパーオキシドの定量評価、レニン・アンジオテンシン系阻害薬や水素ガスを利用したフリーラジカルスカベンジによる心血管保護作用について分子形態学的に研究しています。また、睡眠時無呼吸症候群に類似する間歇的低酸素負荷による心血管病変の発症機序と新規治療についても研究中です。さらに、iPS細胞を用いて in vitro での検討も行っています。

また、大阪医科大学附属病院臨床研究センターと協力して探索的医療の実践とアンメットメディカルニーズの解決に必要な実験モデルを用いた基礎研究を実施しています。

[井尻好雄准教授/加藤隆児准教授]

### 1. 基礎研究

Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) に着目し、TNF- $\alpha$  関連致死的疾患（敗血症ショック、薬剤性肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患、非アルコール性脂肪肝炎、がんカヘキシア）に対して、下記の検討を行っています。

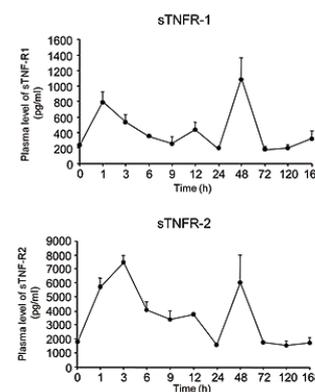
- ・疾病の病態メカニズムの解析
- ・「予測・予防の医療」および「個別化医療」を実行するための早期バイオマーカの探索（1次予防）
- ・疾病を引き起こすタンパク質に対して干渉する基質を治療薬のシーズとして検討（2次予防）

### 2. 臨床研究

林教授（医師）を中心とした准教授2名（薬剤師）で臨床研究チームを形成し、臨床におけるプロブレムを基礎研究で解決し、臨床応用・実用するための臨床研究（フィージビリティスタディ）を立案・施行しています。



低酸素装置



薬剤性肝障害の時血液中 sTNFR-1, -2 濃度推移

## ■関連論文・特許など

- 1) J Pharmacol Sci 137: 274-282, 2018
- 2) Curr Vasc Pharmacol 15: 589-598, 2017
- 3) Xenobiotica 48: 60-72, 2018
- 4) Biol Pharm Bull 40: 290-296, 2017
- 5) Chem Res Toxicol 30: 1327-1332, 2017
- 6) Eur J Pharmacol 765: 7-14, 2015
- 7) Am J Physiol Heart Circ Physiol 307: H1626-H1633, 2014

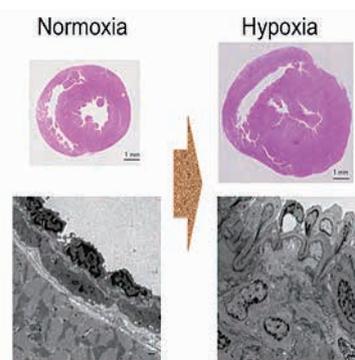
## 臓器別低酸素ストレス応答と in vitro アッセイシステムの開発

研究者名	林 哲也 HAYASHI TETSUYA	職名	教授	
メールアドレス	hzyashi@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1061	
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

# 予後予測マーカー探索及び白金製剤新測定法

研究者名	井尻 好雄 Ijiri Yoshio	職名	准教授	
メールアドレス	ijiri@gly.oups.ac.jp	TEL	072(690)1045	
研究領域	医療薬学			
キーワード	sTNF、sTNF-R1, 2、Caspase-3, -8, -9 及び $\pi$ NAP column			

## ■研究概要・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ー探索 (可溶性腫瘍壊死因子; sTNF/ その受容体 1,2; sTNFR1,2) を行う (prognostic biomarker)。
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ーとして、sTNF/sTNFR1,2 の有用性を検討する (prognostic biomarker)。
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效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 が早期診断マーカーとなりうるかを検討する (early biomarker)。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效薬 (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 をバイオマーカーとして見出し、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 (early biomarker)。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 (early biomarker)。(動物実験、細胞実験)
5.  $\pi$  NAP column を使ったシスプラチンの Di, Mono, None-Chloro 体の分離測定

## ■研究技術・研究資源・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。5. シスプラチン確認試験、配合変化、安定性試験を行う。

## ■産官学連携の可能性

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ー  
・がん患者・敗血症ショック患者予後予測診断マーカー (prognostic biomarker)
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
4. シスプラチン確認試験、配合変化、安定性試験

## ■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*, 48 (1), 60-72, 2018
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. 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.
5. 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.

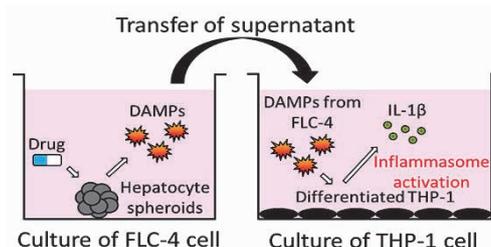
## 薬物性肝障害スクリーニングシステムの開発

研究者名	加藤 隆児 KATO RYUJI	職名	准教授	
メールアドレス	rkato@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1045	
研究領域	トキシコロジー・薬物動態学			
キーワード	薬物性肝障害、特異体質性薬物反応、反応性代謝物			

### ■研究概要・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、その開発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を用いて caspase 活性の測定を中心に、ミトコンドリアへの障害や death receptor を介した反応、またインフラマゾームを介した反応が起こるか否かを評価し、DILI を起こす可能性の有無を判定できるか検討しています。また、アセトアミノフェンとそのグルクロン酸抱合体濃度比率によるアセトアミノフェン誘発肝障害の早期発見のためのバイオマーカーの開発も行っています。



### ■研究技術・研究資源・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)、ルミノイメージアナライザー (Amersham、共通機器)

### ■産官学連携の可能性

医療機関、研究所、大学や企業など、業種を問わず歓迎します。薬物が代謝される過程で生じる活性代謝物が原因となる DILI 発症機序の解明、複数代謝経路を持つ薬剤の主代謝経路の解明が期待されます。連携が期待される点は以下の通りです。

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

### ■関連特許・論文など

- 1) Toxicol Sci 161: 412-420, 2018
- 2) Xenobiotica 48: 67-72, 2018
- 3) Chem Res Toxicol 30: 1327-1332, 2017
- 4) Pharmazie 71:152-153, 2016
- 5) Biol Pharm Bull 37: 1782-1787, 2014

# 薬剤学研究室

研究テーマ

病態時における薬物動態制御分子の発現および機能変動解析と薬物投与法の至適化に関する研究

キーワード

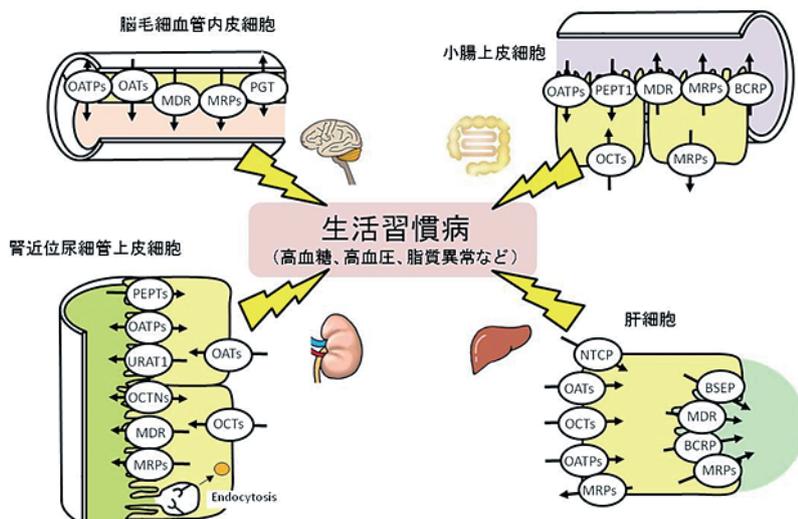
薬物動態、トランスポーター、生活習慣病、薬物投与設計、腎障害、副作用軽減、脂肪幹細胞

## ■主な研究内容

医薬品の投与によって治療を行う薬物療法は、外科的療法や理学療法などとともに、数多くの疾病の治療において重要な位置を占めています。また、薬物の体内における動きを正確に把握および予測し、さらにその動きを制御することは、薬物療法の有効性・安全性を確保する上で重要です。

近年、薬物動態学分野においても、分子生物学的手法が導入され、薬物の吸収、分布、代謝、排泄 (ADME) に関与する薬物動態の支配因子 (トランスポーターや代謝酵素など) の実体が分子レベルで次々と解明されています。一方、医薬品が投与される環境下、すなわち様々な病態時には、種々の生理学的な変動によって薬物動態制御分子の機能や発現が変動している可能性が考えられます。研究室では、生活習慣病で見られる脂質異常症、高血糖、高血圧などによる薬物動態制御分子の発現・機能変動を分子レベルで解明し、ひいては病態時における薬物動態あるいは薬効の変動予測へと発展させていきたいと考えています。

上記の研究内容を含め、薬剤学研究室では、薬剤学および薬物動態学領域の立場から、薬物療法のさらなる向上に貢献するため、薬物の体内動態に関係する薬物側および生体側の諸要因に関する研究を行っています。



## ■関連論文・特許など

Urakami-Takebayashi Y, Kuroda Y, Murata T, Miyazaki M, Nagai J. Pioglitazone induces hypoxia-inducible factor 1 activation in human renal proximal tubular epithelial cell line HK-2. *Biochem Biophys Res Commun.* 503 (3):1682-1688 (2018)

Yamasaki S, Urakami-Takebayashi Y, Masukawa M, Miyazaki M, Nagai J. Effects of cyanidin and its glycosides on the transport of rhodamine 123 in human renal proximal tubular epithelial cell line HK-2. *Current Topics in Pharmacology* 22:11-18 (2018)

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)

## 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

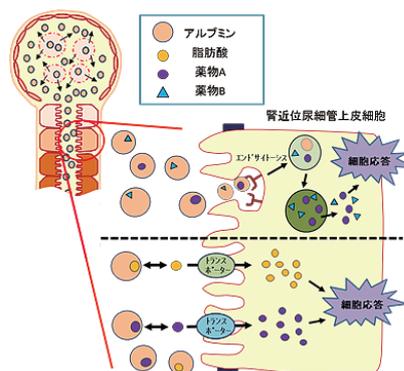
研究者名	永井 純也 Nagai Junya	職名	教授	
メールアドレス	jnagai@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1048	
研究領域	薬物動態学、生物薬剤学			
キーワード	腎近位尿細管上皮細胞、タンパク尿、脂肪酸、HIF-1、薬物トランスポーター			

### ■研究概要・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。



### ■研究技術・研究資源・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

### ■産官学連携の可能性

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

### ■関連特許・論文など

Yamasaki S, Urakami-Takebayashi Y, Masukawa M, Miyazaki M, Nagai J. Effects of cyanidin and its glycosides on the transport of rhodamine 123 in human renal proximal tubular epithelial cell line HK-2. *Current Topics in Pharmacology* 22:11-18 (2018)

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/ABCG 2) 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)

# 脂肪幹細胞における薬物輸送機構の分子解析

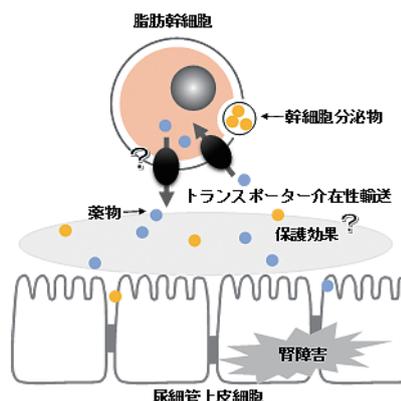
研究者名	竹林 裕美子 Takebayashi Yumiko	職名	助教	
メールアドレス	takebayashi@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1049	
研究領域	薬物動態学、生物薬剤学			
キーワード	脂肪幹細胞、腎障害、薬物トランスポーター			

## ■研究概要・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ます。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らず、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。



## ■研究技術・研究資源・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ー質量分析装置、RI研究施設、動物関連実験施設

## ■産官学連携の可能性

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。

## ■関連特許・論文など

Urakami-Takebayashi Y, Kuroda Y, Murata T, Miyazaki M, Nagai J.

Pioglitazone induces hypoxia-inducible factor 1 activation in human renal proximal tubular epithelial cell line HK-2.

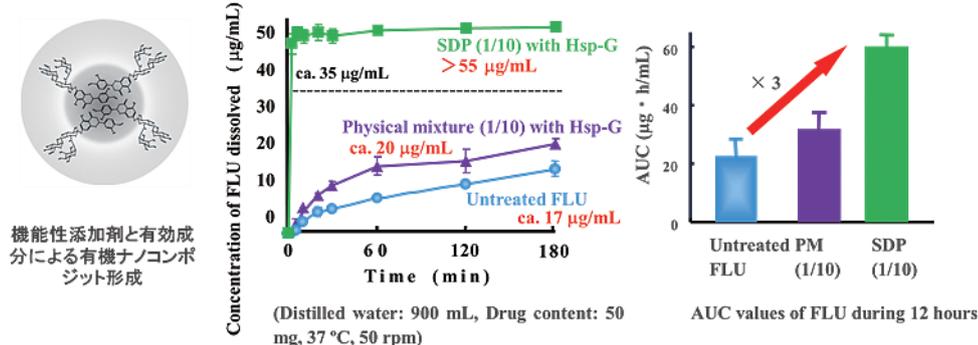
*Biochem Biophys Res Commun.* 503(3):1682-1688 (2018)

# 製剤設計学研究室

研究テーマ	粉を科学する研究 ～機能性粒子の調製～
キーワード	医薬品製剤、機能性食品、ナノ粒子、ナノ構造

## ■主な研究内容

### ◆有機ナノコンポジット形成現象を利用した機能性粒子設計：溶けて吸収させる

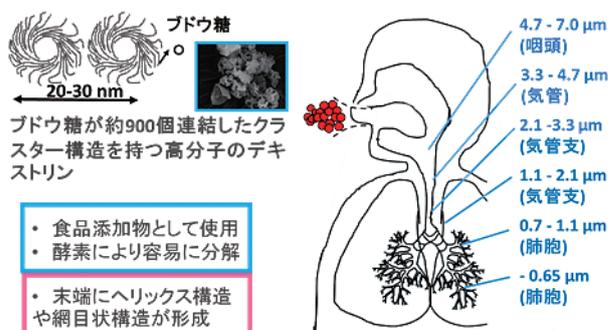


機能性添加剤が水中で数ナノメートルの集合体を形成し、この集合体と難水溶性の有効成分と相互作用し、ナノコンポジットを形成する

調製したナノコンポジット粒子が難水溶性の有効成分の溶解度を数十倍から数百倍に向上させ、人体への吸収性を大幅に向上させる

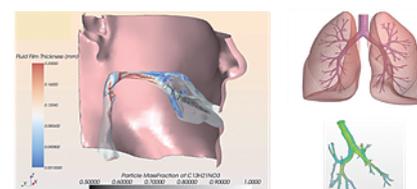
### ◆高度分岐環状デキストリンを基剤とした新規粉末吸入製剤

#### 高度分岐環状デキストリン (HBCD)



### ◆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

肺到達性が高い機能性粒子を設計するために、吸入した経肺粒子が口腔内から気道・気管支を通過し、肺に到達するまでの数値シミュレーションを行う。粉末経肺粒子の特性によって気道における沈着や肺に到達するまでの軌跡などが分かれば、肺到達性が高い微粉末経肺粒子の開発を支援することが可能である。



## ■関連論文・特許など

- ・高吸収性薬剤組成物およびその製造方法，特開 2011-51938,US 2011/0189311, EP 2292214
- ・難水溶性物質の溶解方法およびその利用，特開 2012-240949 号
- ・ $\alpha$ -グルコシルルチン含有プテリジン誘導体ナノ粒子の製造方法および $\alpha$ -グルコシルルチン含有プテリジン誘導体ナノ粒子，特願 2015-152068 号
- ・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
- ・植物抽出物を含む水溶化粉末，特願 2017-10676 号

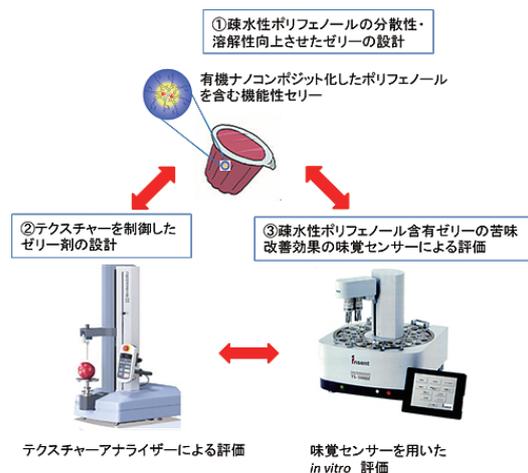
## 水に溶けにくい有効成分を溶かします：次世代型特定保健用食品の開発

研究者名	戸塚 裕一 Tozuka Yuichi	職名	教授	
メールアドレス	ytozuka@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1218	
研究領域	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			

### ■研究概要・独自性

酸素処理を施すことで、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)。機能性食品添加剤が作る数 nm 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。



### ■研究技術・研究資源・研究設備など

- ・噴霧乾燥装置 (スプレードライヤー)
- ・凍結乾燥装置 (フリーズドライヤー)
- ・湿式粉碎装置、乾式粉碎装置、高圧ホモジナイザー
- ・テクスチャーアナライザー、味覚センサー など

### ■産官学連携の可能性

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。

- ・難水溶性医薬品の新規製剤設計
- ・食品中に含まれる難水溶性の有効成分の有効利用
- ・次世代型特定保健用食品の開発

### ■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, US 2011/0189311, EP 2292214
- ・難水溶性物質の溶解方法およびその利用, 特開 2012-240949 号
- ・ $\alpha$ -グルコシルルチン含有プテリジン誘導体ナノ粒子の製造方法および $\alpha$ -グルコシルルチン含有プテリジン誘導体ナノ粒子, 特願 2015-152068 号
- ・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
- ・植物抽出物を含む水溶化粉末, 特願 2017-10676 号

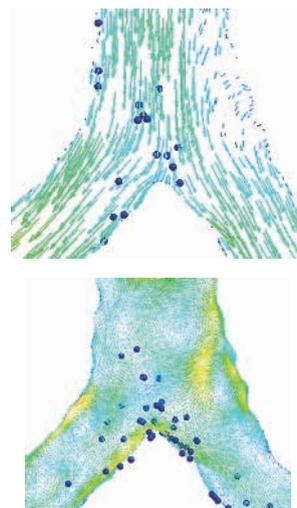
## 呼吸器疾患の個別化医療を実現可能にする吸入粉末製剤の設計

研究者名	門田 和紀 KADOTA KAZUNORI	職名	准教授	
メールアドレス	kadota@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1217	
研究領域	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			

### ■研究概要・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。



### ■研究技術・研究資源・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ター

### ■産官学連携の可能性

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

### ■関連特許・論文など

1. 戸塚裕一, 門田和紀・トラニラスト-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. Kazunori Kadota, Ayumi Imanaka, Miyuki Shimazaki, Tetsushi Takemiya, Kenji Kubo, Hiromasa Uchiyama, Yuichi Tozuka#, Effects of inhalation procedure on particle behavior and deposition in the airways analyzed by numerical simulation, J. Taiwan Institute Chem. Eng., 90, 44-50 (2018)
3. Kazunori Kadota, Takuro Nishimura, Yugo Nakatsuka, Kenji Kubo, Yuichi Tozuka, Assistance for predicting deposition of tranilast dry powder in pulmonary airways by computational fluid dynamics, J. Pharm. Innov., 12, 249-259 (2017)

## 乳化技術やアモルファス技術を利用した機能性粒子の調製

研究者名	内山 博雅 Uchiyama Hiromasa	職名	助教	
メールアドレス	uchiyama@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1217	
研究領域	粉体工学、製剤学、化学工学、食品工学			
キーワード	コアモルファス・乳化技術・吸収性改善			

### ■研究概要・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、界面活性剤を使用せずに乳化を行うピッカリングエマルジョンに関して検討を開始し、難溶性成分や水溶液中で不安定な成分を分散させる技術開発を行っております。

さらにコアモルファスにも着目し検討を進めております。コアモルファスとは、相互作用部位が固定された、当量の定まった2つの化合物間の相互作用により、両化合物をアモルファス状態にすることができます。難溶性の化合物間で形成させることで、2つの化合物の溶解性および吸収性を同時に改善できる技術として研究を進めております。

### ■研究技術・研究資源・研究設備など

噴霧乾燥法

細胞および動物試験試験

自己乳化処方技術及び高圧ホモジナイザーによる乳化

### ■産官学連携の可能性

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、皮膚浸透性を高める

### ■関連特許・論文など

## 社会薬学・薬局管理学研究室

研究テーマ	パブリック・ヘルスの向上を目指した薬局業務の創造及びその効果の検証
キーワード	薬局、薬剤師、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

### ■主な研究内容

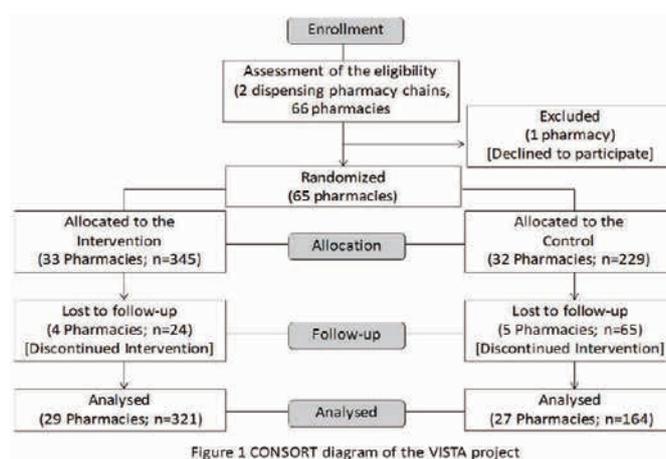
社会薬学は、薬学の社会への適用について考究する学問・研究分野です。具体的には、医薬品が有する社会性、医薬品を扱う様々な立場の人々が有する課題に関する研究を通じて、社会に貢献することを目的としています。

従来、薬局・薬剤師には、医薬分業制度の核心である「かかりつけ機能」を発揮することが求められています。具体的には、問題がある多剤併用や副作用回避のために不可欠な「服薬情報の一元管理」、在宅医療への対応、患者情報の共有を基軸とする多職種との連携などが挙げられます。また薬局が「健康サポート機能」を発揮すれば、禁煙支援、栄養相談、糖尿病予防、認知症対策、若年者対象の薬教育など、患者のみならず、広く地域住民を対象にした活動を通してパブリック・ヘルスを向上させる絶好の場になります。

当研究室では、既存の薬局業務を見直し、各種業務支援ツールや研修プログラムの開発及びそのアウトカムを明確化できるスキームを確立するとともに、変貌する社会の要請に対応できる新たな薬局業務の創造とその効果について、臨床研究によるエビデンスの蓄積を目指しています。連携先は、薬局はもとより、ドラッグストア、医療機関、福祉施設、行政機関、製薬企業と多岐に渡っています。



薬局における禁煙支援研修



### ■関連特許・論文など

- ・ 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
- ・ YAKUGAKU ZASSHI 138 (9) 1217-1225, 2018

## 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	
メールアドレス	onda:gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1059	
研究領域	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			

### ■研究概要・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

### ■研究技術・研究資源・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）

### ■産官学連携の可能性

研究の遂行に産官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。

### ■関連特許・論文など

- ・ Jpn. J. Drug Inform. 15 (4): 155-164, 2014
- ・ YAKUGAKU ZASSHI 135 (9) 1057-1067, 2015
- ・ Jpn. J. Drug Inform. 17 (1): 21-33, 2015
- ・ BMJ Open 2015; 5:e007581 doi: 10.1136/bmjopen-2015-007581
- ・ Pharmacology & Pharmacy; DOI: 10.4236/pp.2016.73016

## 薬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	助教	
メールアドレス	shoji@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1059	
研究領域	臨床疫学、医療経済学、薬学教育学			
キーワード	医療コミュニケーション、認知療法、医療評価、RCT、EBM、薬局			

### ■研究概要・独自性

医療面談技法には、有効性が確認され、学術的に体系化されたものが数多くあるにも関わらず、薬剤師が行う医療コミュニケーションへの応用可能性について十分に検証されてこなかった。「対物業務から対人業務へ」と薬剤師の業務の比重変遷の必要性がさげられる昨今、薬局における医療コミュニケーション強化による臨床的・経済的効果の検証の重要性は一層増すと考えられる。

私は地域医療の充実を目指し、薬局での活用が可能な面談技法や連携システムを提唱し、その臨床的・経済的効果について検証している。具体的には、以下のテーマについて研究を行っている。

- ①お薬手帳を介した医療コミュニケーションの充実による、医療安全効果の検証
- ②薬局における、動機付け面接に基づく2型糖尿病患者の生活習慣改善支援効果の検証
- ③抗うつ薬服用患者のアドヒアランス向上を目指した薬局薬剤師の介入効果の検証
- ④薬局における薬剤師と栄養士の協働による糖尿病の患者報告アウトカム改善に関する研究

研究デザインとしては主として無作為化比較試験を採用している。医療経済効果については、マルコフモデルによる分析を行っている。今後はさらに、対人業務内で醸成される薬剤師の職業アイデンティティに関する質的研究にも着手したいと考えている。

### ■研究技術・研究資源・研究設備など

PASW Statistics 18, PASW Text Analytics for Survey 3 Japanese, TreeAge Pro など

### ■産官学連携の可能性

新たな面談技術の効果検証には、医療現場との連携が不可欠であります。現在も、薬局をはじめとした医療機関との共同研究を実施しております。また、効果が実証された教育研修プログラムを企業の研修用としてもご検討頂けますと幸いです。

### ■関連特許・論文など

1. Naohito M., Masaki S., Moe H., et al. *YAKUGAKU ZASSHI*, 2018, 138 (5) , 723-729.
2. Hiroshi O., Mitsuko O., Masaki S., et al. *BioScience Trends*, DOI: 10.5582/bst.2017.01256.
3. Masaki S., Kentaro I., Keiko F., et al. *YAKUGAKU ZASSHI*, 2016, 136 (10) , 1427-1431.
4. Masaki S., Mitsuko O., Yukio A. *Pharmacology & Pharmacy*, 2016, 7, 176-183.
5. Hiroshi O., Mitsuko O., Masaki S., et al. *Pharmacology & Pharmacy*, 2016, 7, 124-132.

# 臨床薬学教育研究センター

研究テーマ	臨床現場の課題解決に資する探索的研究
キーワード	消化管吸収、がん化学療法、循環器疾患薬物療法、バイオマーカー、リスク最小化

## ■主な研究内容

これからの薬剤師には、高い生命倫理観と薬学専門知識に基づく薬物療法の実践に積極的に関与し、臨床現場の問題点を解決する研究的思考能力が求められている。臨床薬学教育研究センターでは、最先端の教育手法や評価方法の研究や常に臨床との繋がりを意識した臨床研究に取り組んでいる。(教授3名、准教授2名、講師1名)

### 研究内容

#### ①服用 media が薬物の消化管吸収性に及ぼす影響に関する検討

ジュースをはじめ、様々な飲料（服用 media）を用いて医薬品を服用した際の薬物溶解性や小腸膜透過性に及ぼす影響について明らかにすることにより、安全かつ有効な医薬品服用方法に関する情報提供を行う。

②がん化学療法ならびに循環器疾患薬物療法の有効性と安全性に対するバイオマーカーの探索と臨床評価  
がん化学療法ならびに循環器疾患薬物療法の薬効や副作用の個体差を規定する因子の探索を行い、医療機関とも連携しながら临床上の有用性を検証する。

#### ③医薬品情報学的アプローチによる薬物療法のリスク最小化研究

1) いろいろな医療データベースの活用やアンケート調査などから、薬物療法のリスク最小化に必要な医薬品情報を構築し、その有用性を評価する。

2) 医薬品の適正使用に不可欠な情報の効率的かつ効果的な提供方法（お薬手帳の活用や患者向け情報資料の作成など）を開発し、患者さんが安心・安全に薬を使うための研究を行う。

#### ④教育プログラムの改善・充実や教育効果の評価に関する研究

課題発見・解決能力の向上やプロフェッショナリズムの涵養を目指し、効果的な教育プログラムの構築とその評価に関する研究を行う。

#### ⑤医薬品の有効性および安全性の評価に向けた医療情報データベースの活用

実臨床から構築されたデータベースを用いて、一般患者集団における医薬品の有用性や安全性、使用実態を解析し、副作用重篤化回避や患者指導に有用な知見を得る研究を行う。

#### ⑥がん化学療法ならびに緩和薬物療法の有効性と安全性向上のための臨床評価

がん化学療法ならびに緩和薬物療法を行う上で生じる臨床的疑問や有害事象などの問題点の解決に向けて、医療機関と連携しながら臨床研究を行い有害事象の発現因子を同定し、臨床へのフィードバックを目指す。

## ■関連論文・特許など

## 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	
メールアドレス	toshiaki-n@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1258	
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

# ポリフェノール含有飲料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	
メールアドレス	iwanaga@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1254	
研究領域	薬物吸収			
キーワード	薬物吸収, 薬物相互作用, 難溶性薬物			

## ■研究概要・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できる多くの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げていきたいと考えています。



## ■研究技術・研究資源・研究設備など

LC/MS/MS、HPLC、細胞培養、in vitro、in situ、in vivo 消化管吸収動物実験法

## ■産官学連携の可能性

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。

## ■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 Nakamura Tsutomu	職名	教授	
メールアドレス	tsutomun@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1257	
研究領域	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			

### ■研究概要・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。

### ■研究技術・研究資源・研究設備など

LC-MS/MS、ICP-MS、HPLC、遺伝子型判定システム

### ■産官学連携の可能性

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。

### ■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).

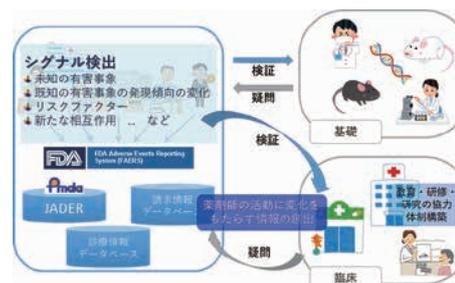
# 医療データベースを用いた医薬品の安全性評価

研究者名	角山 香織 Kadoyama Kaori	職名	准教授	
メールアドレス	kadoyama@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1259	
研究領域	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			

## ■研究概要・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。



## ■研究技術・研究資源・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。

## ■産官学連携の可能性

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

## ■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	
メールアドレス	hosohata@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1271(直通)	
研究領域	臨床薬理学、臨床研究、腎臓薬理、調査研究			
キーワード	急性腎障害、慢性腎臓病、非侵襲性バイオマーカー、有害反応、データベース			

### ■研究概要・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、基礎研究で見い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。

### ■研究技術・研究資源・研究設備など

### ■産官学連携の可能性

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。

### ■関連特許・論文など

1. Hosohata K, Jin Denan, Shinji Takai, Iwanaga K. Vanin-1 in the renal pelvic urine reflects kidney injury in a rat model of hydronephrosis. *Int J Mol Sci*, 19: E3186, 2018.
2. Hosohata K, Matsuoka E, Inada A, Oyama S, Niinomi I, Mori Y, Yamaguchi Y, Uchida M, Iwanaga K. Differential profiles of adverse events associated with mycophenolate mofetil between adult and pediatric renal transplant patients. *J Int Med Res*, in press.
3. Hosohata K, Inada A, Oyama S, Furushima D, Yamada H, Iwanaga K. Surveillance of drugs that most frequently induce acute kidney injury: A pharmacovigilance approach. *J Clin Pharm Ther*, in press.
4. Hosohata K. Can focal segmental glomerulosclerosis be differentiated from minimal change nephrotic syndrome using biomarkers? *Am J Med Sci*, 355: 305-306, 2018.

## 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			

### ■研究概要・独自性

自身が取得した日本医療薬学会のがん専門薬剤師・がん指導薬剤師、日本緩和医療薬学会の緩和薬物療法認定薬剤師の資格を活かした独自の経験・実績に基づくテーマの創発を行い、臨床上発生する種々の問題点を解決するための臨床薬学的研究に取り組んでいる。

### ■研究技術・研究資源・研究設備など

### ■産官学連携の可能性

### ■関連特許・論文など

- ① Suetsugu K, Ikesue H, Miyamoto T, Shiratsuchi M, Yamamoto-Taguchi N, Tsuchiya Y, Matsukawa K, Uchida M, Watanabe H, Akashi K, Masuda S. Analysis of the variable factors influencing tacrolimus blood concentration during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 105 : 361-368, 2017.
- ② Uchida M, Mori Y, Nakamura T, Kato K, Kamezaki K, Takenaka K, Shiratsuchi M, Kadoyama K, Miyamoto T, Akashi K. Comparison between Antiemetic Effects of Palonosetron and Granisetron on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Japanese Patients Treated with R-CHOP. *Biol Pharm Bull.* 40 : 1499-1505, 2017.
- ③ Uchida M, Nakamura T, Makihara Y, Suetsugu K, Ikesue H, Mori Y, Kato K, Shiratsuchi M, Hosohata K, Miyamoto T, Akashi K. Comparison of antiemetic effects of granisetron and palonosetron in patients receiving bendamustine-based chemotherapy. *Pharmazie.* 73 : 304-308, 2018.
- ④ Uchida M, Nakamura T, Hata K, Watanabe H, Mori Y, Kato K, Kamezaki K, Takenaka K, Shiratsuchi M, Hosohata K, Miyamoto T, Akashi K. Antiemetic efficacy and safety of granisetron or palonosetron alone and in combination with a corticosteroid for ABVD therapy-induced nausea and vomiting. *J Pharm Health Care Sci.* eCollection 2018.
- ⑤ Uchida M, Nakamura T, Shima T, Yoshimoto G, Kato K, Hosohata K, Miyamoto T, Akashi K. Comparative quantification of chemotherapy-induced nausea and emesis between the common terminology criteria for adverse events and the multinational association of supportive care in cancer antiemesis tool. *Biol Pharm Bull.* 41 : 1-6, 2018.

## 薬品物理化学研究室

研究テーマ	創薬を目指した生体分子の構造機能解析
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

### ■主な研究内容

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

#### 1. 新規抗ガン剤の開発を目指した翻訳開始反応機構の解明

遺伝情報を読みとり、タンパク質の生合成を開始させるのに必要な蛋白質や、その反応を制御する翻訳調節因子等の一連の蛋白質の立体構造をX線結晶構造解析法等により解析し、その生理機能の仕組みを分子レベルで明らかにして翻訳開始反応機構を解明する。

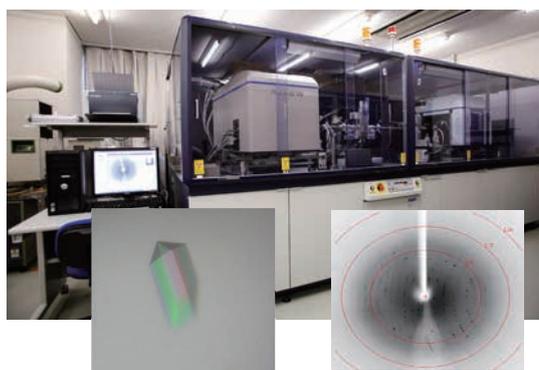
#### 2. アルツハイマー型認知症関連タンパク質 tau の異常自己重合機構の解明と認知症治療薬の開発

アルツハイマー型認知症の脳内では、微小管結合蛋白質であるタウ蛋白質の不溶性フィラメント形成が確認される。本来可溶性のタウ蛋白質が不溶性になるメカニズムを、種々の分光学的方法を駆使して構造化学的に解明する。

#### 3. 新規抗菌薬開発を目指した細菌の細胞膜輸送機構の解明

細菌の生育に必須な物質の細胞内への取り込みには、様々なタンパク質が関与し非常に複雑な機構を有する。それらのタンパク質について構造機能解析を行い、得られた構造情報から抗菌作用を有すると推測される輸送阻害物質の分子設計を行う。

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。



### ■関連論文・特許など

- 1) J. Biochem. 161, 493-501 (2017)
- 2) Acta. Cryst.. F71, 1078-1082 (2015)
- 4) Biopolymers 102, 288-295 (2014)
- 5) Biochem. J. 441, 237-245 (2012)

## 疾病発症関連タンパク質の構造機能解析

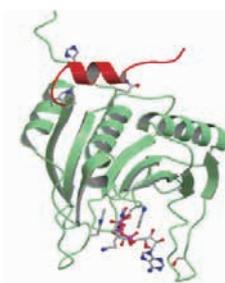
研究者名	友尾 幸司 Tomoo Koji	職名	准教授	
メールアドレス	tomoo@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1069	
研究領域	構造生物学			
キーワード	結晶構造解析、分子間相互作用、認知症、翻訳開始因子、トランスポーター			

### ■研究概要・独自性

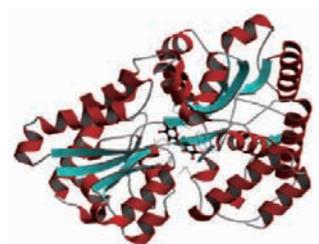
生体内において、重要な働きを有する生体分子は、時にその異常活性が極めて重篤な疾病を引き起こすことが知られている。本来、タンパク質合成や、神経細胞の伸長に重要に関与しているタンパク質に着目し、その構造機能解析と、ガンやアルツハイマー型認知症などの発症機構の解明に取り組んでいる。

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。



### ■研究技術・研究資源・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

### ■産官学連携の可能性

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。

### ■関連特許・論文など

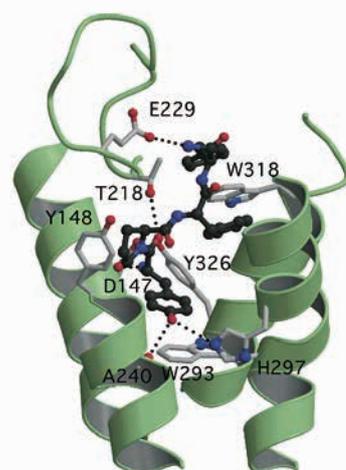
- 1) J. Biochem. 161, 493-501 (2017)
- 2) Acta. Cryst.. F71, 1078-1082 (2015)
- 4) Biopolymers 102, 288-295 (2014)
- 5) Biochem. J. 441, 237-245 (2012)

## 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	
メールアドレス	yoon@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1069	
研究領域	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			

### ■研究概要・独自性

哺乳類や昆虫由来の生理活性ペプチドの多くはC-末端がアミド化されることによってその生理機能を発現し、脱アミド化されてフリー体になると著しい活性の低下を引き起こすことが報告されています。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。



### ■研究技術・研究資源・研究設備など

研究設備：

- ❖共同機器：円二色性分散計（日本分光）、核磁気共鳴装置（Agilent NMR System 600-DD2 型 NMR 装置）、X線回折測定装置（R-Axis VII、Rigaku XtaLAB P200 システム）、等温滴定型カロリメータ（MicroCal ITC-200）
- ❖研究室：生体高分子モデリング・ソフトウェア（BIOVIA Discovery Studio）、Zetasizer Nano ZSP

### ■産官学連携の可能性

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。

### ■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

# 生化学研究室

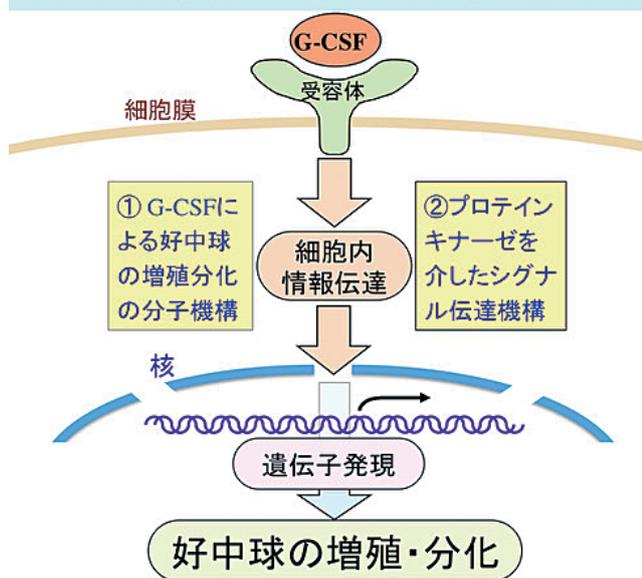
研究テーマ 細胞増殖・分化や炎症制御に関わる酵素や情報伝達タンパク質の研究

キーワード G-CSF, Ep400, MAP キナーゼ, Mnk, 翻訳制御, リン脂質加水分解酵素, ホスファチジルセリン暴露

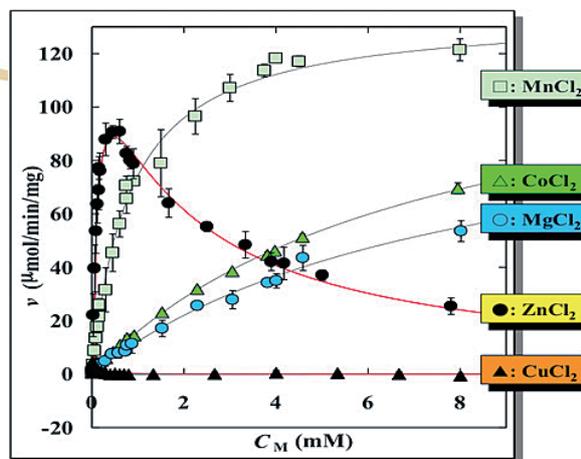
## ■主な研究内容

生体内で重要な働きを果たす酵素や情報伝達タンパク質を対象に、その構造と分子的・生理的機能、酵素の触媒反応機構、遺伝子発現機構などについて、生化学・分子生物学・細胞生物学の手法を用いて研究を行っています。具体的には、造血サイトカインの一つである顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) による好中球分化の遺伝子発現機構、Ep400 クロマチン再構成因子の生理的機能、MAP キナーゼ / Mnk-eIF4E シグナル伝達系による翻訳制御の分子機構、ホスホリパーゼやスフィンゴミエリナーゼに代表されるリン脂質加水分解酵素の触媒・活性制御機構、肥満細胞におけるアポトーシス非依存的ホスファチジルセリン暴露機構などの解明を目指して研究を行っています。これらの研究成果は、ヒトの生体防御や炎症制御機構、さらには腫瘍の発生・進展の分子メカニズムに対する理解を深め、様々な疾患に対する治療法や治療薬開発の分子的基盤を提供します。

### 細胞の増殖・分化の分子機構の解明



### リン脂質加水分解酵素の触媒機構と活性制御機構の解明



## ■関連論文・特許など

1. Mnk 1 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. Mnk 2 and Mnk 1 are essential for constitutive and inducible phosphorylation of eukaryotic initiation factor 4E (eIF 4E) but not for cell growth or development. Ueda t et al.: Mol. Cell. Biol. 24, 6539-6549 (2004)

## 細胞の増殖や分化を制御する細胞内シグナル伝達機構

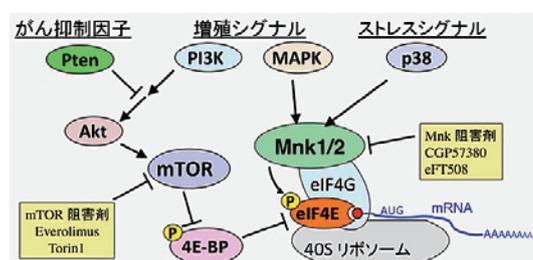
研究者名	福永 理己郎 FUKUNAGA Rikiro	職名	教授
メールアドレス	rikirif@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1074
研究領域	生化学, 分子生物学, 血液学, 免疫学, 分子腫瘍学		
キーワード	G-CSF, 細胞内シグナル伝達, 遺伝子発現, MAP キナーゼ, Mnk, Ep400		



### ■研究概要・独自性

①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。(研究室の図)

②一方、細胞増殖因子やサイトカインの刺激を受けた細胞の中では、タンパク質リン酸化酵素 (プロテインキナーゼ) を始めとする細胞内情報伝達系によって細胞の増殖・分化・活性化が制御されています。これまで、MAP キナーゼの標的の一つである新しいプロテインキナーゼ (Mnk1, Mnk2 と命名) を発見しました。その遺伝子ノックアウトマウス (Mnk-KO マウス) を作成して Mnk の活性制御機構や生理機能を解析しています。また、MAP キナーゼによってリン酸化されるプロテインホスファターゼを同定し、その分子機能・生理機能の解析も進めています。(右図)



### ■研究技術・研究資源・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。

### ■産官学連携の可能性

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

### ■関連特許・論文など

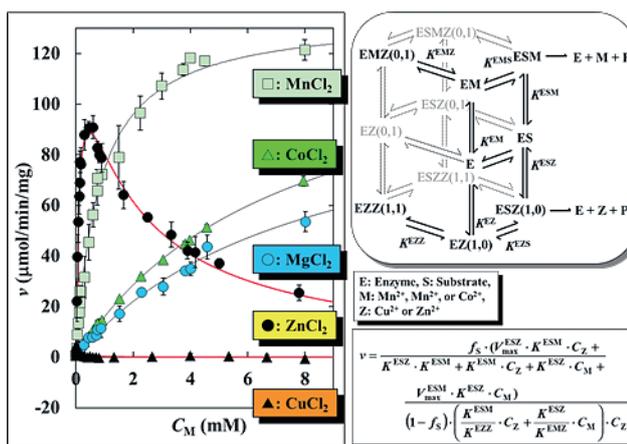
1. Mnk1 is a novel acinar cell-specific kinase required for exocrine pancreatic secretion and response to pancreatitis in mice. Cendrowski J et al.: Gut 64, 937-947 (2015)
2. Essential role of p400/mDomino chromatin-remodeling ATPase in bone marrow hematopoiesis and cell-cycle progression. Fujii T et 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	
メールアドレス	fujii@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1075	
研究領域	生化学			
キーワード	生化学・酵素学・反応速度論			

## 研究概要・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

## 研究技術・研究資源・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。

## 産官学連携の可能性

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。

## 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

## リン脂質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 Toshihiro Fujii	職名	助教	
メールアドレス	t.fujii@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1075	
研究領域	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			

### ■研究概要・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、種類によって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、細胞の脂質二重膜は内葉に局在するホスファチジルセリン (PS) を外葉へ暴露します。例えば、アポトーシス細胞は、細胞表面に PS を暴露します。この PS を目印にして貪食細胞は、アポトーシス細胞をすみやかに貪食します。貪食細胞によってアポトーシス細胞が除去されないと、自己免疫疾患を引き起こすことがわかっています。このように細胞表面に暴露した PS は、様々な生理的役割を担っています。また、脂質二重膜の非対称性を破綻させるタンパク質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りつつあります。

肥満細胞は、生きたまま PS を細胞表面に暴露することが報告されています。この現象は、これまでに同定されているリン脂質スクランブラーゼとは活性機序が異なるから、新規のリン脂質スクランブラーゼが関与する可能性を秘めています。この分子の同定と肥満細胞が生きたまま PS を細胞表面に暴露する生理的意義を解析していきます。

### ■研究技術・研究資源・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。

### ■産官学連携の可能性

肥満細胞は、アレルギーと関係しています。現在進めている研究は、肥満細胞の活性化と密接に関係していると考えています。そのため、新しいアレルギーのための創薬のターゲットになることが期待されます。

### ■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

# 微生物学研究室

研究テーマ 感染症およびバイオマスの有効利用に関する分子生物学的研究

キーワード 病原微生物、鉄、シデロフォア、環境微生物、バイオマス、キチナーゼ

## ■主な研究内容

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。我々の研究室では、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、タンパク質に結合した鉄をそのままの状態では利用できません。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、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、当研究室では、この鉄獲得機構を明らかにし、さらにこの機構を阻害することにより、新たな感染症の治療法を開発しようと研究を行っています。

### (2) 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。しかしながら、病原細菌は病原因子を備えており、それによって宿主を攻撃したり、免疫機構から逃れることによって、感染症を引き起こします。当研究室では、病原細菌がどのよう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。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、またその最小構成単位であるN-アセチルグルコサミンは、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。当研究室では、キチンオリゴ糖およびN-アセチルグルコサミン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。

受託 / 共同研究受け入れ：宮本勝城 miyamoto@gly.oups.ac.jp

## ■関連論文・特許など

Microb. Pathog., 117, 100-108 (2018).  
Biometals, 30, 203-216 (2017).  
Microbiol. Immunol., 56, 107-116 (2012).  
Arch. Microbiol., 188, 619-628 (2007).  
Infect. Immun., 75, 4592-4596 (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	
メールアドレス	miyamoto@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1056	
研究領域	病原微生物学、環境微生物学			
キーワード	病原微生物、鉄、シデロフォア、環境微生物、バイオマス、キチナーゼ			

### ■研究概要・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。

### ■研究技術・研究資源・研究設備など

研究技術：遺伝子クローニング、組換えタンパク質の大量発現、遺伝子欠失株の作製

研究資源：土壌細菌および海洋細菌 (2,000株程度)

研究設備：サーマルサイクラー、リアルタイムPCR装置、アガロースゲル撮影装置、分光光度計、プレートリーダー、オートクレーブ

### ■産官学連携の可能性

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

### ■関連特許・論文など

Miyamoto K., et al., *Microb. Pathog.*, 117, 100-108 (2018).

Miyamoto K., et al., *Biometals*, 30, 203-216 (2017).

Miyamoto K., et al., *Acta Crystallogr. F Struct. Biol. Commun.*, 71, 1078-1082 (2015).

Miyamoto K., et al., *Microb. Pathog.*, 75, 59-67 (2014).

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	
メールアドレス	tsuchiya@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1056	
研究領域	免疫学			
キーワード	免疫学, 微生物学, 感染症学			

### ■研究概要・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。

### ■研究技術・研究資源・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)

### ■産官学連携の可能性

感染モデルマウスの作製、その病態解析、宿主免疫担当細胞の役割の解析、細菌毒素の解析、新規抗菌物質の評価などを *in vivo* で行っています。

### ■関連特許・論文など

- ・ *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

# 生体機能解析学研究室

研究テーマ	培養がん細胞の増殖や生存に影響を及ぼす合成あるいは天然物由来化合物の作用メカニズムに関する研究
キーワード	ヒスタミン H3, H4 受容体, 17 $\beta$ -HSD1, S9 プロテアーゼ, 細胞周期, がん細胞

## ■主な研究内容

生体内では、細胞周期の制御機構によって秩序だった細胞の増殖が行われるように調節されていますが、この制御が混乱し無秩序に増殖するようになった細胞ががん細胞です。培養がん細胞に対して抗がん作用を示す種々の化合物の作用メカニズムを解析することで、新たながん治療法につながる創薬イノベーションを目指して研究しています。

### 乳がん細胞の増殖に対する薬物の効果とそのメカニズム

乳がんは、女性において最も一般的な腫瘍性疾患の一つであり、現在 30～50 歳代の女性のがん患者における死因の第 1 位となっています。我々は、乳がん治療における新たなターゲット分子として、エストロゲン生合成酵素である 17 $\beta$ -HSD1 と乳がんの腫瘍部において発現量が上昇していると報告されているヒスタミン H3 受容体 (H3R), H3R と相同性が高い H4R に注目し研究を行っています。本研究は、有機薬化学研究室との共同研究で、合成 17 $\beta$ -HSD1 阻害薬や合成 H3R, H4R リガンドを生化学的または細胞生物学的に活性評価を行い、乳がんの新しい治療薬の開発を目指しています。

### プロリルオリゴペプチダーゼ (POP) の生理的役割の解明と POP 阻害薬のがん治療への応用

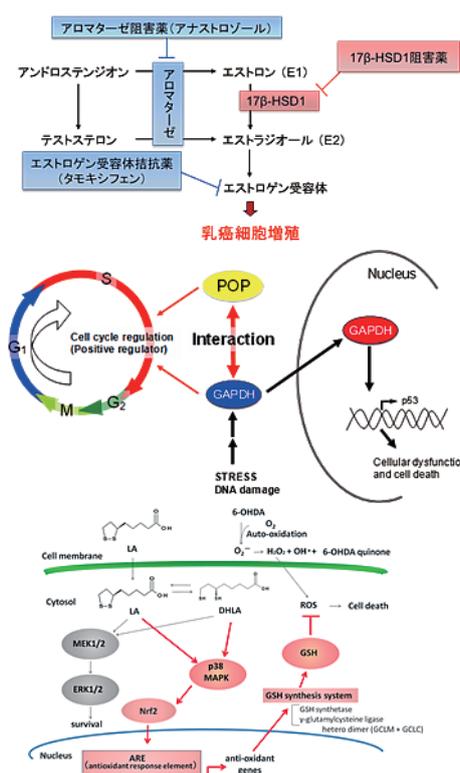
S9 プロテアーゼに分類される POP は、細胞質に存在するユビキタスなセリンペプチダーゼですが、その役割は十分に解明されていません。本研究室では、POP は細胞周期進行を促進する因子であることを明らかにしました。また、細胞が抗がん薬や ROS によるストレスを受けると、解糖系の酵素である GAPDH が核内に移行してアポトーシスが誘導されますが、この過程に POP と GAPDH の相互作用が関与していることも明らかにしています。本研究によって、がん細胞の POP 活性を調節することが新たながん治療法に発展するかもしれません。

### 酸化ストレスから細胞を保護する作用や抗がん作用を示す化合物の探索

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。本研究は、植物成分 (ベルベリンやカルコンなど) や日常摂取する機能性食品、サプリメント ( $\alpha$ -リポ酸など) について、培養細胞の増殖・生存・分化・死に及ぼす影響を検討して、抗がん作用や細胞死抑制作用また細胞機能を維持する効果を示すものを探索しています。本研究には、生薬科学研究室との共同研究を含みます。

## ■関連論文・特許など

- 1) Tanaka S, Sakaguchi M, Yoneyama H, Usami Y, Harusawa S: Histamine H3 receptor antagonist OUP-186 attenuates the proliferation of cultured human breast cancer cell lines., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 480:479-485, 2016
- 2) Suzuki K, Sakaguchi M, Tanaka S, Yoshimoto T, Takaoka M: Prolyl oligopeptidase inhibition-induced growth arrest of human gastric cancer cells., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 443:91-96, 2014
- 3) Matsuda T, Sakaguchi M, Tanaka S, Yoshimoto T, Takaoka M: Prolyl oligopeptidase is a glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase-binding protein that regulates genotoxic stress-induced cell death., *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 45:850-857, 2013



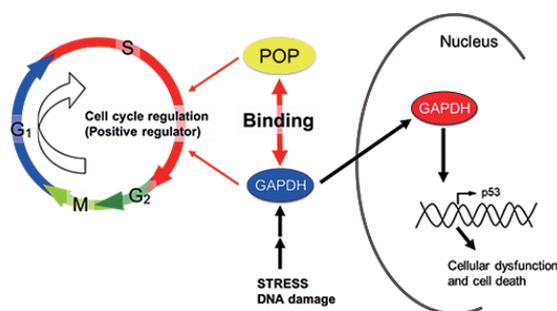
# S9 プロテアーゼによる細胞機能調節

研究者名	坂口 実 Sakaguchi Minoru	職名	准教授	
メールアドレス	sakaguti@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1079	
研究領域	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			

## ■研究概要・独自性

S9 プロテアーゼに分類される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ユビキタスな細胞質酵素ですが、その役割は十分に解明されていません。私は、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 の機能を解析し、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てきました。

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を行っています。また、細胞が抗がん薬 (Ara-C) や活性酸素種のストレスを受けると、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。



## ■研究技術・研究資源・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的手法

研究設備：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の研究に必要な各種実験機器

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

## ■産官学連携の可能性

本研究を進めてきた過程で、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た。(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。

## ■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

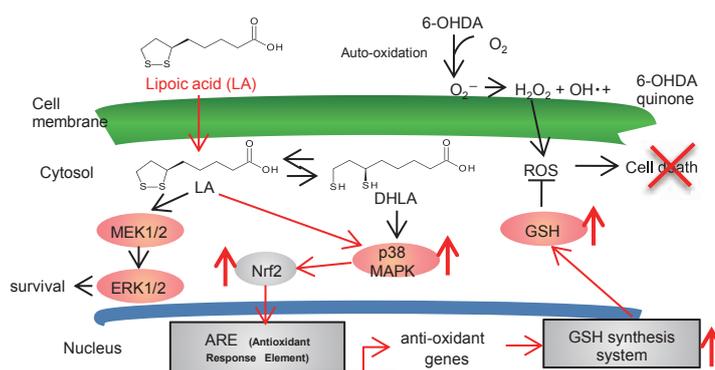
研究者名	田中 智 Tanaka Satoshi	職名	助教	
メールアドレス	satoshi-t@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1079	
研究領域	細胞生物学			
キーワード	酸化ストレス, $\alpha$ -リポ酸, 生薬, 細胞保護作用			

### ■研究概要・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(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、 $\alpha$ -リポ酸は右上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。



### ■研究技術・研究資源・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)

### ■産官学連携の可能性

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

### ■関連特許・論文など

・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/Nrf2経路を介した $\alpha$ -リポ酸の保護作用(2)

# 環境分子生理学研究室

研究テーマ	・ホメオスタシス（生体内環境の恒常性）の維持機構に関する研究 ・環境化学物質の環境動態と生体影響に関する研究
キーワード	衛生薬学、環境化学物質、脂質関連物質

## ■主な研究内容

生物は多種多様な生理活性物質によって生体内環境が維持されていますが、その分子機構についてはまだわかっていないことが多くあります。また、人類は生活環境の向上ならびに活発な産業活動の結果として、極めて多くの化学物質を環境中へと放出してきました。私たちの研究室では、脂質関連物質による生体機能調節と、環境化学物質の環境内動態ならびにこれらの化学物質が及ぼす生体影響を分子レベルまで明らかにすることを目的として実験研究を進めています。現在進めている主な研究内容を記載します。

### ①酸化ストレスが関与する病態発症と制御因子に関する研究

活性酸素は脂質過酸化反応を起こし、機能性タンパク質を変性し、DNAを傷害します。従って、活性酸素は生体防御作用とともに、過剰に産生された場合には老化促進、発がんなど多くの疾病を引き起こします。本研究室では、酸化ストレスが関与する病態の発症機構と、内因性あるいは外因性の新たな抗酸化物質を探索する研究を、分子レベルや細胞レベルで進めています。

### ②環境化学物質の生体影響と作用メカニズムに関する研究

人はより良い生活環境を求め、化学物質を製造、使用し続けています。その結果、環境中には多くの化学物質が拡散し、生命を脅かす存在にもなりつつあります。研究室では、環境ホルモン（内分泌かく乱化学物質）などの環境化学物質の新たな毒性発現機構とその防御因子について研究をしています。脂肪細胞の分化誘導活性、各種がん細胞の増殖活性及び血液—脳関門を構成する脳血管内皮細胞の密着結合能を評価系として、多方面から実験を進めています。

### ③医薬品による環境汚染の動態と除染技術の開発

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おり、生態系への毒性影響や、飲料水を通じたヒトへの健康影響が懸念されています。研究室では、淀川水系の汚染実態と環境動態の解明や、新たな高度水処理技術の開発について検討しています。

## ■関連論文・特許など

- ・ Sakuma, S., Fujimoto, Y. et al., "The peptide glycyl-L-histidyl-L-lysine is an endogenous antioxidant in living organisms, possibly by diminishing hydroxyl and peroxy radicals" Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol., 10, 132, 2018.
- ・ Sakuma, S., Fujimoto, Y. et al., "Curcumin inhibits adipogenesis induced by benzyl butyl phthalate in 3T3-L1 cells" Toxicol. Appl. Pharmacol., 329, 158, 2017.
- ・ Azuma T. et al., "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, 19021, 2017.

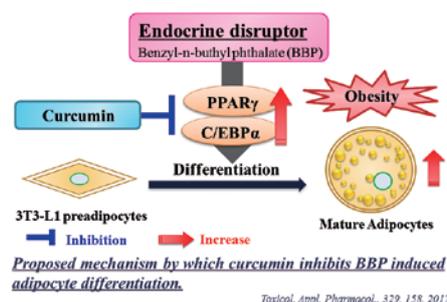
## 生活習慣病の発症機構と予防に関する研究

研究者名	藤本 陽子 Fujimoto Yohko	職名	教授	
メールアドレス	fujimoto@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1055	
研究領域	衛生薬学			
キーワード	生活習慣病、環境化学物質			

### ■研究概要・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 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)。これらの研究成果が、予防薬学の発展の一助になればと期待しています。



### ■研究技術・研究資源・研究設備など

各種培養装置、酸化ストレス検出装置

### ■産官学連携の可能性

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ばく露される可能性がある各種環境化学物質の生活習慣病との関連性を明確にするため、基盤的な部分から知見を積み上げ、多くの発見を通して共通の理解を進める。一連の研究を通して健康寿命の延伸を実現する多くの予防薬の創製に貢献すると期待される。環境化学物質の分離、合成による研究試料作製に関する共同研究の可能性が考えられる。

### ■関連特許・論文など

- ・ Sakuma, S. Sumida, M. Sakabe, A. Nakamura, A. Noda, C. Kohda, T. Tsujimoto, K. Kobayashi, M. Sano, T. Fujimoto, Y. "Curcumin inhibits adipogenesis elicited by clozapine in 3T3-L1 cells" *Food Nutr. Sci.*, 9, 584, 2018.
- ・ Sakuma, S. Sumida, M. Endoh, Y. Kurita, A. Yamaguchi, A. Watanabe, T. Kohda, T. Tsukiyama, Fujimoto, Y. "Curcumin inhibits adipogenesis induced by benzyl butyl phthalate in 3T3-L1 cells" *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 329, 158, 2017.

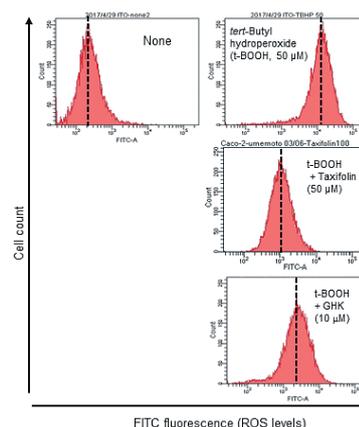
## 酸化ストレス傷害と予防に関する研究

研究者名	佐久間 覚 Sakuma Satoru	職名	准教授	
メールアドレス	sakuma@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1055	
研究領域	衛生薬学			
キーワード	環境化学物質、抗酸化剤、生理活性物質、機能性食品成分			

### ■研究概要・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、人類を含めたすべての生物の生存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毒性発現機構とその予防に関して研究を展開しています。最近では、柑橘類、玉葱などに多く含まれるフラボノイドの一種であるタキシフォリン、及び細胞間質成分の一種であるコラーゲンなどから派生するトリペプチドである Gly-His-Lys (GHK) が細胞内の酸化ストレスを強力に抑制することを報告しています (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。



Alterations in ROS levels in Caco-2 cells treated with t-BOOH in combination with taxifolin or GHK.

Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol., 10, 132, 2018

### ■研究技術・研究資源・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 (FACSAria 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 cyler、中央機器研究施設)、バイオイメーキング (共焦点蛍光顕微鏡、中央機器研究施設)

### ■産官学連携の可能性

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

### ■関連特許・論文など

- ・ Sakuma, S. Ishimura, M. Yuba, Y. Itoh, Y. Fujimoto, Y. "The peptide glycyl-L-histidyl-L-lysine is an endogenous antioxidant in living organisms, possibly by diminishing hydroxyl and peroxy radicals" Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol., 10, 132, 2018.
- ・ 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.

## 医薬品等の生理活性化学物質を対象とした流域水質管理

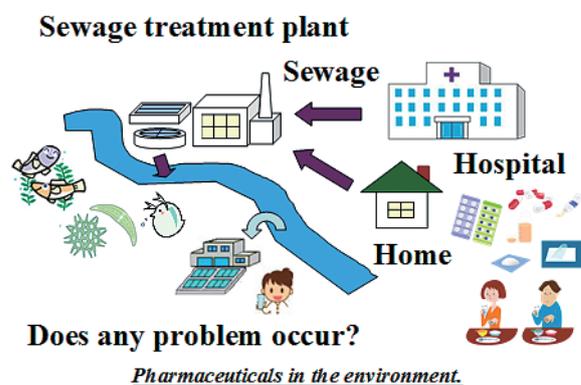
研究者名	東 剛志 AZUMA TAKASHI	職名	助教	
メールアドレス	t.azuma@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1055	
研究領域	衛生薬学、環境化学			
キーワード	医薬品及び日用品由来化学物質、琵琶湖・淀川水系			

### ■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。



*Environ. Sci. Technol.* 46, 2012

### ■研究技術・研究資源・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）

### ■産官学連携の可能性

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、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。

### ■関連特許・論文など

- Azuma T. et al., *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 25, 14647-14655, 2018.
- Azuma T. et al., *Chemosphere*, 180, 476-482, 2017.
- Azuma T. et al., *Sci. Total. Environ.*, 548-549, 189-197, 2016.
- Azuma T. et al., *Chemosphere*, 138, 770-776, 2015.
- Azuma T. et al., *Environ. Sci. Technol.*, 46, 12873-12881, 2012.

# 分子構造化学研究室

研究テーマ ペプチドの構造と機能に関する研究

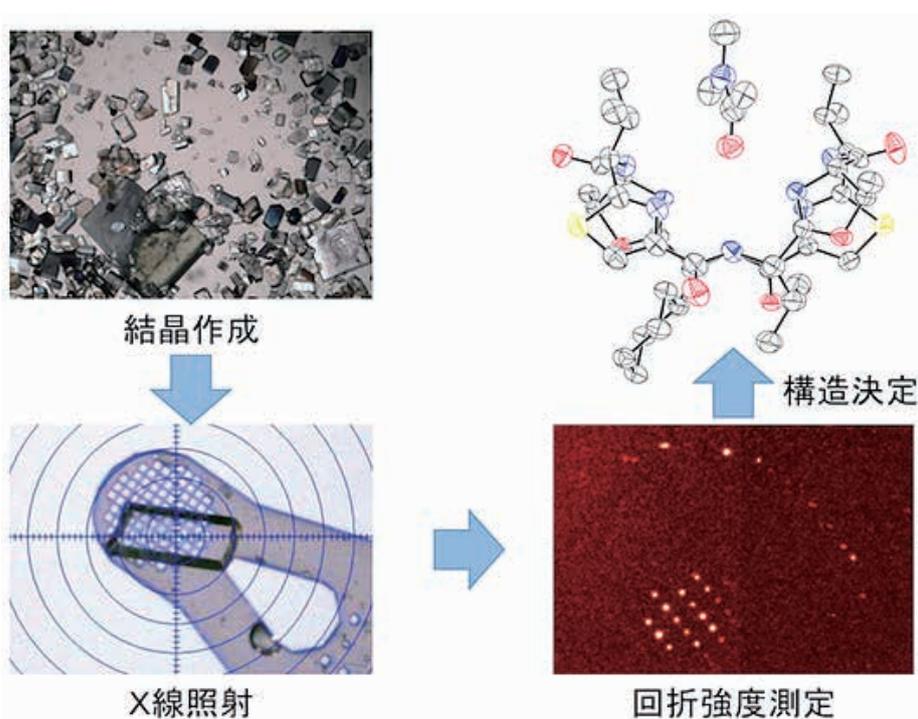
キーワード 分子構造、ペプチド化学、結晶構造解析、膜透過性

## ■主な研究内容

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

その方法の一つとして、X線結晶構造解析を用いることが特徴です。結晶化した試料（サイズ0.2x0.2x0.2 mm程度）に単波長のX線を照射し、測定した回折点から原子の位置を分解能0.8Å以下で決定することが

できます。一つのペプチドの構造が決まれば、一部のアミノ酸をD体したり、非天然型のアミノ酸を導入した誘導体を設計、合成し、さらに構造決定を行うことで、ペプチドの機能との関連を構造化学的に解析することができます。（図は抗ガン作用が期待されるアシジアサイクラマイド誘導体の構造解析の流れ）



研究室のHP: <http://msc.oups.ac.jp/>

## ■関連論文・特許など

- ・ Eto et al., Diastereomeric Right- and Left-Handed Helical Structures with Fourteen (R) -Chiral Centers. Chem. Eur. J., 23, 18120 (2017).
- ・ Kato et al., Crystal structure of 3- (4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-3-yl) propanoic acid. Acta Cryst., E73, 1974 (2017).
- ・ Asano et al., Conformational properties of ascydiacyclamide analogues with cyclic  $\alpha$ -amino acids instead of oxazoline residues. Bioorg. Med. Chem, 25, 6554 (2017).
- ・ Asano et al., Conformational transformation of ascydiacyclamide analogues induced by incorporating enantiomers of phenylalanine, 1-naphthylalanine or 2-naphthylalanine. J. Pept. Sci., 22, 156 (2016).
- ・ Kawashima et al., A dimer model of human calcitonin13-32 forms an  $\alpha$ -helical structure and robustly aggregates in 50% aqueous 2,2,2-trifluoroethanol solution. J. Pept. Sci., 22, 480 (2016).

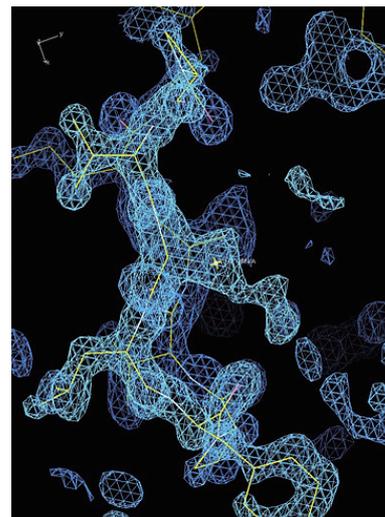
## グラミシジン S を足場としたβターンとシートに関する構造化学的研究

研究者名	土井 光暢 Mitsunobu Doi	職名	教授	
メールアドレス	doit@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1067	
研究領域	生物物理化学、構造化学			
キーワード	分子構造、ペプチド化学、結晶構造解析			

### ■研究概要・独自性

ヘリックスとシート構造はよく知られたポリペプチドの基本的な2次構造である。ヘリックスをとるペプチドは構造変化を検出しやすく、構造活性相関などを含む構造化学的研究が非常に多い。これに対してターンやシート構造を有するペプチドは、アミロイドのようにゲルや不溶体なることもあり、構造化学的研究には困難を伴う。この状態を回避するために古典的なグラミシジン S (GS) という環状 10 残基の抗菌ペプチドを足場に、種々の誘導体をデザインする。

これまでの構造研究から、GS は結晶中でも Orn 側鎖は多様なコンホメーションをとっていると考えられた。図には Azetidine を含む GS 誘導体を示すが、自由度の高い Orn 側鎖の電子密度トレースが不可能である (図中央から右側)。おそらく Orn の自由度は抗菌作用に関係していると考えられるが、結晶構造の解析においては障害以外のなにものでもない。そこで NMR および X 線結晶構造解析に適した誘導体として、例えば Orn を Leu などに置き換えた誘導体を足場とし、さらなる誘導体のデザインと高精度なターンとシートの解析を目指している。



### ■研究技術・研究資源・研究設備など

- ・リガク XtaLab P200K (ピクセルデテクター、共同)
- ・Agilent 600 MHz NMR (共同)
- ・JASCO J820 CD (共同)
- ・日立 Miniscope TM3030 (共同)
- ・SII DSC6100

### ■産官学連携の可能性

- ・X 線結晶構造解析
- ・ペプチドの設計、合成 (液相、固相)
- ・溶液状態での構造解析

### ■関連特許・論文など

- ・ACS Omega, 3, 6395 (2018).
- ・Bioorg. Med. Chem., 25, 6554 (2017).
- ・Org. Biomol. Chem., 15, 6302 (2017).
- ・Eur. J. Org. Chem., 4, 840, (2016).
- ・J. Pept. Sci., 22 (3), 156-165 (2016).
- ・J. Org. Chem., 81, 6343 (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	
メールアドレス	asano@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1066	
研究領域	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			

## ■研究概要・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となります。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の多くは① を満たした化合物であり、その代表である Ascidiacyclamide (Fig.1) を用いたコンフォメーション制御に関する研究成果を数多く発表しています。

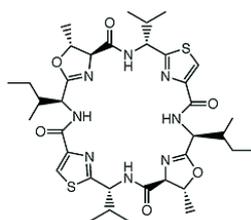


Fig.1 Ascidiacyclamide (ASC)

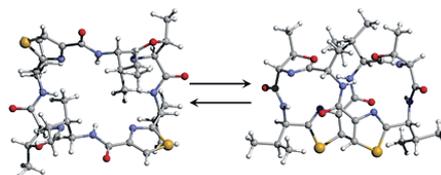


Fig. 2 Conformational equilibrium

## ■研究技術・研究資源・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)、X線回折装置 (リガク、共同機器)、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)

## ■産官学連携の可能性

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

## ■関連特許・論文など

- 1) Asano, A., Minoura, K., Yamada, T. and Doi, M. (2016) Conformational transformation of ascidiacyclamide analogues induced by incorporation of enantiomers of phenylalanine, 1-naphthylalanine or 2-naphthylalanine. *J. Pept. Sci.* 22, 156-165.
- 2) Asano, A., Numata, S., Yamada, T., Minoura, M. and Doi, M. (2017) Conformational properties of ascidiacyclamide analogues with cyclic  $\alpha$ -amino acids instead of oxazoline residues. *Bioorg. Med. Chem.* 25, 6554-6562.
- 3) Asano, A., Yamada, T., Taniguchi, T., Sasaki, M., Yoza, K. and Doi, M. (2018) Ascidiacyclamides containing oxazoline and thiazole motifs assume square conformations and show high cytotoxicity. *J. Pept. Sci.* e3120.

# 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	助教	
メールアドレス	t.kato@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1066	
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			

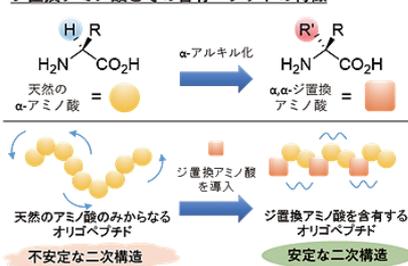
## ■特徴・独自性

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。

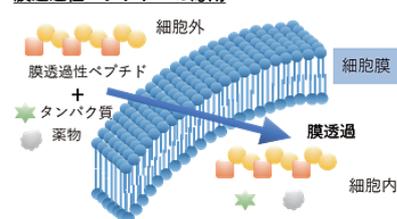
膜透過性ペプチドは、タンパク質や薬物などの細胞への導入が困難な物質を輸送するためのツールとして幅広く研究されていますが、それらの研究は天然のタンパク質や既知のペプチド配列を参考にして天然のアミノ酸を利用したものが大勢を占めています。そこで、構造学的な知見から新たな膜透過性ペプチドを開発することを目指して、ジ置換アミノ酸を利用することを考えました。ジ置換アミノ酸はペプチド配列中に導入することで、天然のアミノ酸のみを利用したペプチドに比べて、二次構造制御の観点や、酵素に対する安定性評価において有利であることが報告されています。

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。

### ジ置換アミノ酸とその含有ペプチドの特徴



### 膜透過性ペプチドへの応用



## ■研究技術・研究資源・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（CarlZeiss、共同機器）

## ■産官学連携の可能性

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。

## ■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" *Bioconjug. Chem.*, **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" *Bioorg. Med. Chem.*, **24** (12), 2681-2687 (2016).
- 3) T. Kato, M. Oba, K. Nishida, M. Tanaka, "Cell-Penetrating Peptides Using Cyclic  $\alpha, \alpha$ -Disubstituted  $\alpha$ -Amino Acids with Basic Functional Groups" *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **4** (4), 1368-1376 (2018).

# 医薬分子化学研究室

研究テーマ	天然由来生理活性物質の探索研究
キーワード	天然物化学、海洋菌類、植物、キノコ、細胞毒性物質、抗慢性炎症

## ■主な研究内容

### ブラジル産植物アンデローバの新規リモノイド

アンデローバ果実油の分離・精製を行い、多くの新規リモノイドを単離する。それらについて二次元 NMR スペクトル等を用いて構造解析を行う。得られた化合物については生理活性を評価する。

### ヒラタケ科食用キノコの新規ステロイド

ヒラタケ科の食用キノコであるエリンギやタモギタケから、新規な ergostane 型ステロイドを単離する。これらの化合物について慢性炎症に対する効果を評価する。

### 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

がんの化学療法剤のシーズを探索する目的で、種々の海洋生物より分離した菌類の代謝物について分離・精製を行い、培養がん細胞に対する増殖阻害活性を有する化合物を単離する。それらについて NMR スペクトル等を用いて構造解析を明らかとし、その上で、分子標的スクリーニングから作用機序を解明し、有用な機能性リード化合物の開発を目指す。

### 高槻市淀川流域に自生する葦の成分研究

アルツハイマー型認知症の病理学的所見で見られる tau たんぱく質の凝集による PHF (paired helical filaments) 形成を阻害する作用を有するといわれるフェノール性物質が豊富に含まれる葦に着目し、その成分を検討している。高槻市の淀川流域に群生する葦 (鶉殿の葦原) を検討対象として研究を進め、その成分にアルツハイマー型認知症の予防効果を見出す。

### カンサイタンポポ根部の新規トリテルペン

カンサイタンポポの根部から、分離・精製を行い、新規トリテルペンを単離する。それらについて二次元 NMR スペクトル等を用いて構造解析を行う。得られた化合物については生理活性を評価する。

## ■関連論文・特許など

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).

Yamada T, Kimura H, Arimitsu A, Kajimoto T, Kikuchi T, Tanaka R

Absolute configuration of eight cephalimysins isolated from the marine-derived *Aspergillus fumigatus*.

*Chem.Select.*, 2, 10936-10940 (2016).

Higuchi K, Tani Y, Kikuchi T, In Y, Yamada T, Muraoka O, Tanaka N, Tanaka R

Guianolactones A and B, two rearranged pentacyclic limonoids from the seeds of *Carapa guianensis*.

*Chem. Asian J.*, 12, 3000-3004 (2017).

Kikuchi T, Horii Y, Maekawa Y, Masumoto Y, In Y, Tomoo K, Sato H, Yamano A, Yamada T, Tanaka R

Pleurocins A and B: unusual 11 (9 → 7)-abeo-ergostanes and eringiactal B: a 13,14-sec-13,14-epoxyergostane from fruiting bodies of *Pleurotus eryngii* and their inhibitory effects on nitric oxide production.

*J. Org. Chem.*, 82, 10611-10616 (2017).

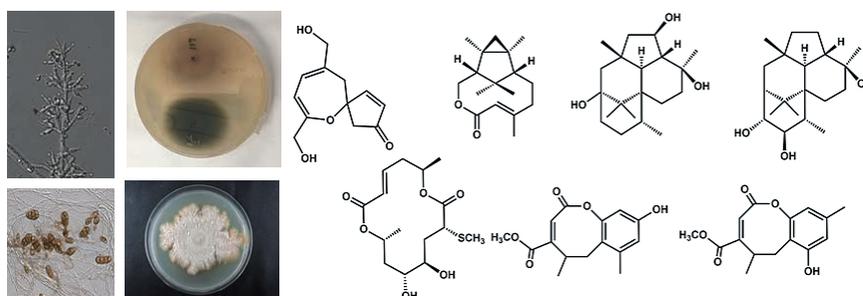
## 海洋生物から分離した菌類の産生する抗腫瘍性物質のシーズの探索

研究者名	山田 剛司 Yamada Takeshi	職名	准教授	
メールアドレス	yamada@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1085	
研究領域	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			

### ■研究概要・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。また、保有菌を用いた複合培養も検討しており、新規性の高い化合物の発見を目指している。



### ■研究技術・研究資源・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)  
クリンベンチ 2基

### ■産官学連携の可能性

和歌山県産山椒の果皮よりアルツハイマー型認知症の病理学的所見で見られる tau たんぱく質の凝集による PHF (paired helical filaments) 形成を阻害する物質の探索を行い、活性本体は既存のフェノール性物質であることを見出した。現在、菌類を対象とした研究のほか、フェノール性物質が含まれる葦に着目し、その成分を検討している。高槻市の淀川流域に群生する葦(鵜殿の葦原)を検討対象として研究を進め、その成分にアルツハイマー型認知症の予防効果を見出し、地域の資源活用、産業の振興に寄与する。その結果「鵜殿の葦原」のブランドイメージが向上すれば、環境保護或いは地域観光の振興につながる事が期待できる。

### ■関連特許・論文など

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).  
Yamada T, Kimura H, Arimitsu A, Kajimoto T, Kikuchi T, Tanaka R  
Absolute configuration of eight cephalimysins isolated from the marine-derived *Aspergillus fumigatus*.  
*Chem.Select* 2, 10936-10940 (2016).  
Yamada T, Kajimoto T, Kikuchi T, Tanaka R  
Elucidation of the relationship between CD Cotton effects and the absolute configuration of sixteen stereoisomers of spiroheterocyclic-lactams.  
*Mar. Drugs* 16, 223/1-223/12 (2017).

# 天然資源からの生物活性成分探索研究

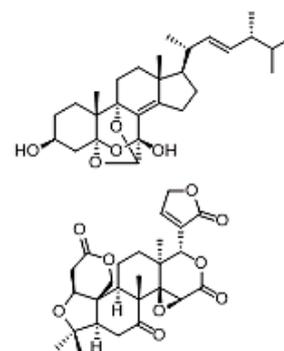
研究者名	菊地 崇 Kikuchi Takashi	職名	助教	
メールアドレス	t.kikuchi@gly.oups.ac.jp	TEL	072-190-1085	
研究領域	天然物化学			
キーワード	食品、植物、キノコ、構造決定、生物活性			

## ■研究概要・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、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。



## ■研究技術・研究資源・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）

## ■産官学連携の可能性

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

## ■関連特許・論文など

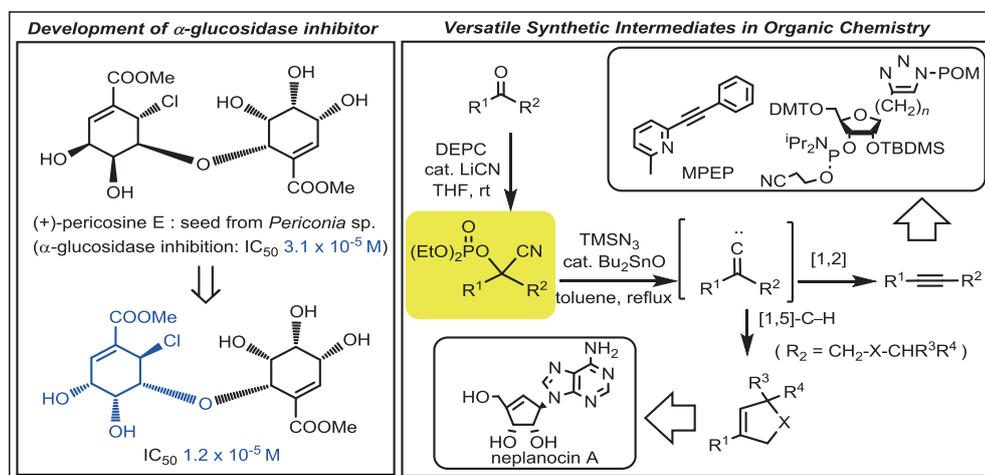
- T. Kikuchi, *et al.*, *Fitoterapia* **2018**, 129, 108-113.  
T. Kikuchi, *et al.*, *Molecules* **2017**, 22, e907.  
T. Kikuchi, *et al.*, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10611-10616.  
T. Kikuchi, *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, 18, e2479.

# 有機薬化学研究室

研究テーマ	天然物を基盤とした生理活性物質およびアゾール類の合成研究
キーワード	精密有機合成化学、天然物化学、アゾール、抗がん薬、抗ウイルス薬、グルコシダーゼ阻害剤

## ■主な研究内容

- ・天然物を基盤とする生理活性化合物の創製  
α - グルコシダーゼ酵素阻害を有する、海洋性天然物類縁体の合成
- ・天然有機化合物の高立体選択的全合成研究  
チロシナーゼ阻害活性を有する、天然物の全合成
- ・各種アゾール系新規複素環化合物の合成  
ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール化合物の合成
- ・抗がん性を示す新規化合物のデザインと合成  
各研究により得られた新規骨格化合物の抗がん剤開発への応用
- ・創薬のための基礎研究と効率合成法の開発  
シアノホスフェートを用いる、各種ビルディングブロック合成
- ・生命現象解明のための機能性分子の合成  
偽核酸塩基としてアゾールを導入した、ホスホロアミダイト合成



## ■関連論文・特許など

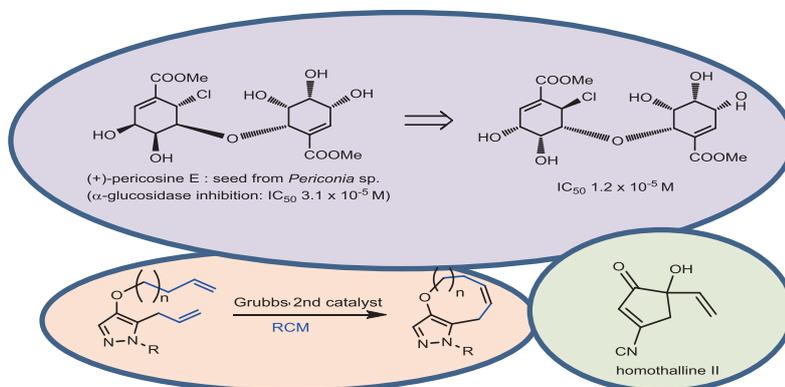
1. Usami, Y.; Khono, A.; Yoneyama, H.; Harusawa, S. *Molecules* **2018**, *23* (3), 592.
2. Yoneyama H. *et al.*, *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 2143-2150.
3. Yoneyama H., *et al.*, *Heterocycles*, **2018**, *96*, 106-126.
4. Yoneyama H. *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 5538-5556.
5. Yoneyama, H. *et al.*, *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 6109-6117.
6. Usami, Y. *et al.*, *Marine Drugs*, **2017**, *15*, 22; DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/md15010022>.
7. Mizuki, K. *et al.*, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3760-3763.

# 天然物を基盤とする生理活性化合物の創製

研究者名	宇佐美 吉英 Usami Yoshihide	職名	准教授	
メールアドレス	usami@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1087	
研究領域	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、抗腫瘍性、グルコシダーゼ阻害、複素環			

## ■研究概要・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。最近全合成に成功したペリコシン E は、有意な $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を示し、現在、新しい糖尿病薬の開発を目指して研究しています。また、チロシナーゼ阻害活性を有する海洋天然物 homothalline II 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、新規含ピラゾール化合物の創製を行っています。



## ■研究技術・研究資源・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、恒温反応装置

## ■産官学連携の可能性

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、大学、公的研究機関との共同研究

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。

## ■関連特許・論文など

1. Usami, Y.; Ohsugi, M.; Mizuki, M.; Ichikawa, H.; Arimoto, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2699-2701.
2. Ichikawa, H.; Watanabe, R.; Fujino, Y.; Usami, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4448-4451.
3. Mizuki, K.; Iwahashi, K.; Murata, N.; Ikeda, I.; Nakai, Y.; Yoneyama, H.; Harusawa, S.; Usami, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3760-3763.
4. Usami, Y.; Mizuki, K.; Kawahata, R.; Shibano, M.; Sekine, A.; Yoneyama, H.; Harusawa, S. *Marine Drugs*, 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	
メールアドレス	yoneyama@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1087	
研究領域	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、ヒスタミンリガンド、核酸			

### ■研究概要・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。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。

- ① 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、現在これを用いた新規作用機序による抗がん剤開発へと展開しています。
- ② 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、肺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。
- ③ 従来、塩基性条件が必須であったアルキン合成において、中性条件下でカルボニル化合物からアルキンへと変換できる新規反応を発見しました。これにより、塩基に弱い置換基を有するアルキンでも容易に合成することが可能となり、新しい骨格を持つトリアゾール化合物の合成を進めています。

### ■研究技術・研究資源・研究設備など

核磁気共鳴装置、質量分析装置、マイクロウェーブ反応装置、高速液体クロマトグラフ装置等、小スケールでの検討に必要な機器は一通り揃っています。

### ■産官学連携の可能性

メディシナルケミストリー  
イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール等のアゾール化合物の合成を広く行っており、多数のサンプルを保有しています。ヒスタミンリガンド、抗がん剤開発、核酸研究ツール等へ応用し、多数の医薬品リード化合物や機能性分子の開発に成功しています。

プロセス化学

特に爆発性を持つことで知られているテトラゾールの合成においては爆発の限界点など多くの知見を有しており、安全にかつ容易に合成する方法の研究を進めています。プロセス化学的視野での合成に関しても相談させていただきます。

### ■関連特許・論文など

- Yoneyama H., *et al.*, *Tetrahedron*, **74**, 2143-2150 (2018) .
- Yoneyama H., *et al.*, *Heterocycles*, **96**, 106-126 (2018) .
- Yoneyama H., *et al.*, *Tetrahedron*, **73**, 6109-6117 (2017) .
- Yoneyama H., *et al.*, *J. Org. Chem.*, **82**, 5538-5556 (2017) .

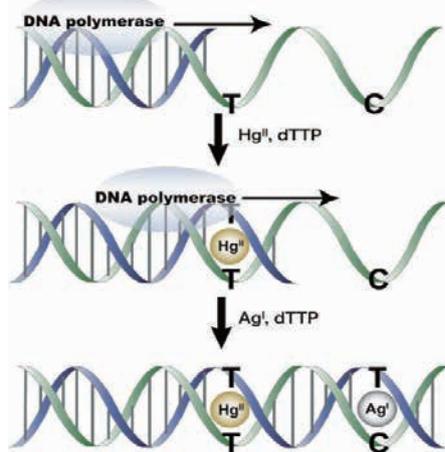
# 機能分子創製化学研究室

研究テーマ	核酸やペプチドなどの生体関連分子を化学的に修飾し、新規核酸医薬分子の創製や、核酸医薬を細胞内に送り込むキャリアの設計など機能性分子の開発研究
キーワード	核酸医薬、プロドラッグ型 siRNA、膜透過性ペプチド、金属錯体型塩基対

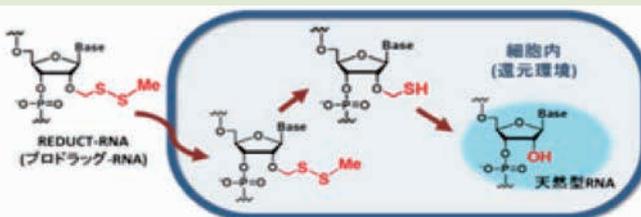
## ■主な研究内容

私たちの体内では、「DNA」→「mRNA」→「タンパク質」の順に遺伝情報の伝達（セントラルドグマ）がおこなわれています。近年、この遺伝情報伝達の過程で DNA や mRNA を標的として、病態タンパク質の生合成を阻害する『核酸医薬』とよばれる医薬品が注目されています。私たちの研究室では、核酸医薬の臨床応用を目指して、①細胞内還元環境に応答するプロドラッグ型核酸分子の開発、②核酸医薬のペプチド性キャリアの開発を行っています。また、機能性ナノデバイスシステムの創製を目指して、③金属錯体型塩基対の形成を介した DNA 複製反応の金属イオンによる ON / OFF 制御を行っています。

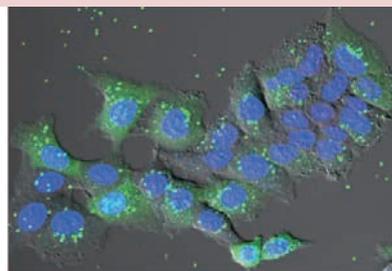
金属錯体型塩基対の形成を介したDNA伸長反応の金属イオンによるON/OFF制御



細胞内還元環境に応答するプロドラッグ型核酸分子の開発



核酸医薬のペプチド性キャリアの開発



ペプチド性キャリアによって細胞内輸送されたsiRNA  
核(青) siRNA(緑)

## ■関連論文・特許など

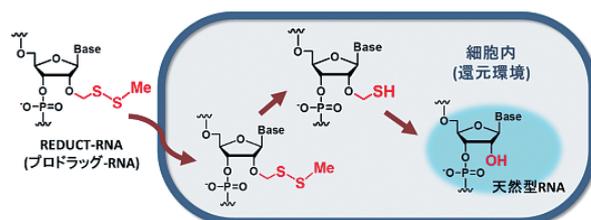
1) J. Hayashi et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2018, 286, 2171-2174; 2) S. Wada et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2017, 27, 5378-5381; 3) J. Hayashi et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2017, 27, 3135-3138; 4) S. Wada et al., Bioorg. Med. Chem., 2016, 24, 4478-4485; 5) Y. Ochi et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2016, 26, 845-848; 6) Y. Tanaka et al., Chem Commun., 2015, 51, 17343-17360; 7) S. Wada et al., Bioorg. Med. Chem., 2014, 22, 6776-6780; 8) T. Funai et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2014, 53, 6624-6627; 9) S. Wada et al., Bioorg. Med. Chem., 2013, 21, 7669-7673; 10) Y. Ochi et al., Chem. Commun., 2013, 49, 7620-7622; 11) T. Funai et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 51, 6464-6466; 11) S. Wada et al., Bioorg. Med. Chem., 2012, 20, 3219-3222.

## 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	
メールアドレス	urata@gly.oups.ac.jp	TEL		
研究領域	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			

### ■研究概要・独自性

昨年7月、脊髄性筋萎縮症に画期的な効果を示すスピナザが我が国初の核酸医薬として承認され、今年8月には世界初の siRNA 医薬となるパティシランが FDA の承認を受け、核酸医薬は次世代型医薬として注目されています。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 活性を示し、パティシランに採用されている 2'-OMe 修飾し RNA よりも優れた活性を示すことが明らかになっています。

### ■研究技術・研究資源・研究設備など

核酸・一般化学合成技術、細胞培養技術  
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

### ■産官学連携の可能性

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。

### ■関連特許・論文など

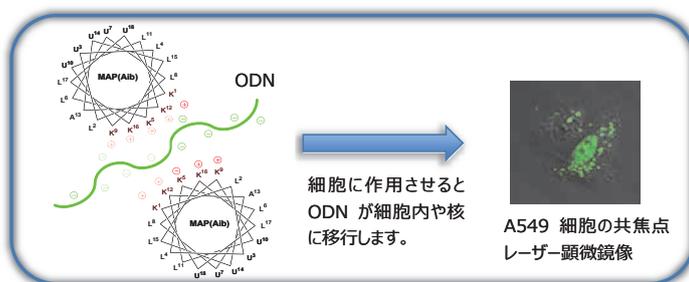
- 1) Ochi, Y., Nakagawa, O., Sakaguchi, K., Wada, S., Urata, H. "A post-synthetic approach for the synthesis of 2'-O-methyldithiomethyl-modified oligonucleotides responsive to a reducing environment" *Chem. Commun.*, 2013, 49, 7620-7622.
- 2) Ochi, Y., Imai, M., Nakagawa, O., Hayashi, J., Wada, S., Urata, 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.
- 3) Hayashi, J., Nishigaki, M., Ochi, Y., Wada, S., Wada, F., Nakagawa, O., Obika, S., Harada-Shiba, M., Urata, H., "Effective gene silencing activity of prodrug-type 2'-O-methyldithiomethyl siRNA compared with non-prodrug-type 2'-O-methyl siRNA" *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2018, 286, 2171-2174.

# 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	
メールアドレス	wada@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1088	
研究領域	ペプチド科学、ドラッグデリバリーシステム (DDS)、天然物化学			
キーワード	膜透過性ペプチド、核酸医薬、Aib、DDS			

## ■研究概要・独自性

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



## ■研究技術・研究資源・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

## ■産官学連携の可能性

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。

## ■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.

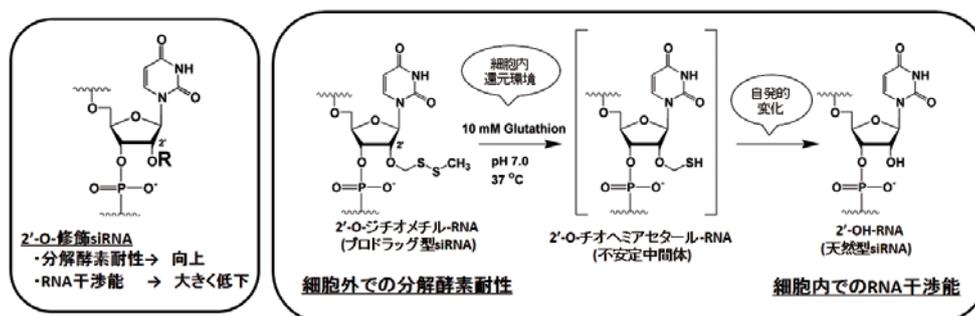
浦田秀仁、和田俊一 “核酸医薬のデリバリーを指向した機能性核酸・ペプチド関連分子の創製”  
*化学工業*, 67, 48-60 (2016) .

## 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 Junsuke Hayashi	職名	助手	
メールアドレス	j.hayashi@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1088	
研究領域	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' 位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。



## ■研究技術・研究資源・研究設備など

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。

## ■産官学連携の可能性

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

## ■関連特許・論文など

本修飾 siRNA に関する合成法及び分子設計に関する論文  
Ochi, Y. et al., Chem. Commun., 2013, 49, 7620-7622.

本修飾 siRNA の RNA 干渉能に関する論文  
Ochi, Y. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2016, 26, 845-848.  
Hayashi, J., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018, 28, 2171-2174.

# 生薬科学研究室

研究テーマ

生物活性天然有機化合物に関する研究  
甘草を中心とした生薬国内生産のための基礎研究

キーワード

生薬、薬用植物、サプリメント、栽培、育種、化学的品質評価、各種生物活性試験

## ■主な研究内容

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天然有機化合物の探索を目的とし、生薬および薬用植物中の機能性成分を単離し、その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うと共に、新たな生理活性についても検討を行っている。

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。

一方、漢方薬に使用する原料生薬の自給率は約 10% でほぼ中国からの輸入（約 80%）に頼っているのが現状である。漢方製剤等の品質確保と安定供給に向けた取り組みとして、原料生薬の国内栽培に向けた栽培研究も行っている。



アスタバ (*Angelica xanthoxylon*)



オウゴン (*Scutellaria baicalensis*)



生薬由来蛍光成分



ジャバウ (*Citrus japonica*)



ウラルカンゾウ筒栽培の様子



ジャノヒゲ栽培の様子

## ■関連論文・特許など

*Scientific Reports* 8, 1400-, (2018)

*Trends in Immunotherapy* 2 (2) , 1-10, (2018)

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

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

*J.Nat.Med.* 68, 358-362, (2014)

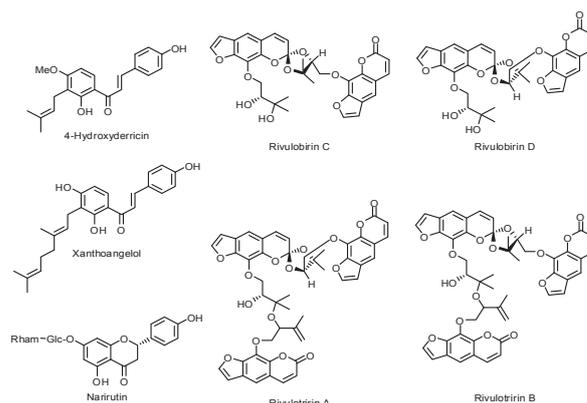
*Pytytochemiatry and Photobiology* 89, 1216-1225, (2013)

## 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	
メールアドレス	taniguti@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1072	
研究領域	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			

### ■研究概要・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。



### ■研究技術・研究資源・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

### ■産官学連携の可能性

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。

### ■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	
メールアドレス	shibano@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1073	
研究領域	生薬学、漢方医学、薬用植物学			
キーワード	生薬、薬用植物、栽培、育種、化学的品質評価			

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

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

以上の背景から、我々は、甘草の栽培技術の開発を行うことで、カンゾウ属植物の資源枯渇を防止し、2千年の歴史ある漢方薬を絶やす事無く、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。



ウラルカンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis*)

## ■研究技術・研究資源・研究設備など

薬用植物の品種開発  
生薬の化学的品質評価法の開発  
薬用植物園

## ■産官学連携の可能性

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。

## ■関連特許・論文など

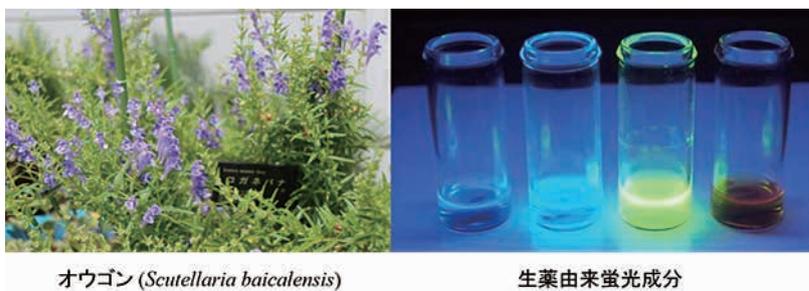
Planta Medica 76 (7), 729-733 (2010)  
生薬学雑誌 64 (2), 76-82 (2010)  
特産種苗 16, 47-49 (2012)  
J. Nat. Med. 68, 358-362, (2014)  
J. Nat. Med. 71, 238-248, (2017)

## 生薬由来機能性成分の探索

研究者名	平田 佳之 Hirata Yoshiyuki	職名		
メールアドレス	y.hirata@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1000	
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

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) 亜鉛依存型ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 及び NAD<sup>+</sup> 依存性 HDAC (Sirtuin) のアイソザイム選択的制御天然分子の探索と応用研究、2) p53 間相互作用を制御する生薬成分の探索、3) 細胞内 PPIs を可視化する生薬由来蛍光分子の探索など、製薬業界及び化粧品業界への応用を視野に幅広く研究を行っています。

オウゴン (*Scutellaria baicalensis*)

生薬由来蛍光成分

### ■産学連携の可能性

PPIs 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 Letters* (2012) 22, 1926-1930.

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

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

*Current Pharmaceutical Design* (2016), 23, 6149-6159.

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

*Scientific Reports* (2018), 8, 1400.

# 薬学教育研究センター

研究テーマ	(1) 新たな薬学教育の構築と検証に関する研究 (2) 各教員の独自の研究
キーワード	教育、アクティブラーニング、ファシリテータ、ピア・チューター、メディカル・カフェ

## ■主な研究内容

<https://www.oups.ac.jp/kenkyu/kenkyuushitu/yakugakukyoiucenter.html>

### センター共通研究課題

アクティブラーニングやICTを取り入れた効果の高い双方向性教育手法をセンター教員自ら積極的に実践しており、その評価や検証といった教育研究。



### 各教員の専門領域と研究活動

[尾崎 恵一] (生物学、生化学)

シグナル伝達病 (がん・糖尿病等) に対する効果的薬物治療法の開発

[大桃 善朗] (化学、放射)

分子イメージングによる画像診断用医薬品の開発

[井上 晴嗣] (生物学、生化学)

血清タンパク質の構造と機能

[宮崎 誠] (薬剤学、薬物動態学)

薬物動態と薬理効果の速度論解析に基づいた薬物の最適投与計画の開発

[佐藤 卓史] (分析化学、生物無機化学)

シスプラチン耐性がんに有効な新たな制がん性金属錯体の開発

[長谷井友尋] (衛生薬学)

環境因子によるたばく誘導を介したがん等疾病への影響の解明

[倉田 里穂] (生化学、免疫学)

自己炎症性疾患感受性遺伝子の機能解析から新規治療法の開発

## ■関連論文・特許など

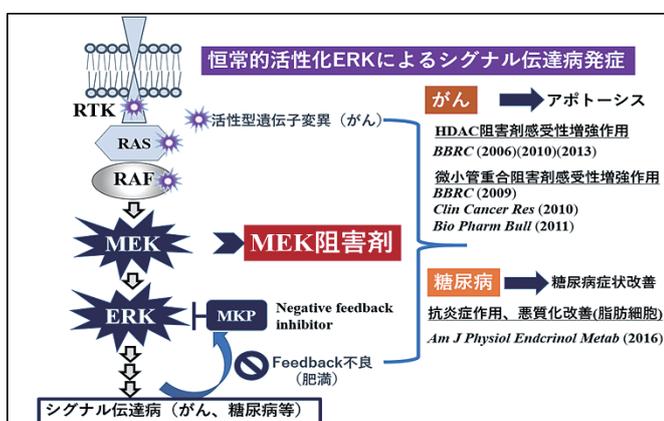
- 1、宮崎 誠, 佐藤 卓史, 山田 剛司, 大桃 善朗: ルーブリックを用いた反転型授業による「化学・化学演習」—学習方略の評価—, 薬学教育, 1: 79-85 (2017)
- 2、宮崎 誠, 佐藤 卓史, 山田 剛司, 大桃 善朗: ルーブリックを用いた反転型授業による「化学・化学演習」—授業効果に関する後ろ向き分析—, 薬学教育, 1: 87-91 (2017)
- 3、尾崎 恵一: 大阪薬科大学におけるFD 活動の新しい取り組み, 薬学教育, 2 (doi: 10.24489/jjphe.2018-004) (2018)

# 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	
メールアドレス	kozak@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1289	
研究領域	分子生物学 生化学 分子腫瘍学 内分泌学			
キーワード	がん分子標的薬 キナーゼ阻害剤 シグナル遮断剤			

## ■研究概要・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。（下図はこれまでの研究実績）
- 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。



## ■研究技術・研究資源・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実験

## ■産官学連携の可能性

薬物治療のための化合物シーズの生物学的スクリーニングなど

## ■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)
- 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)
- 3, TNF- $\alpha$  induces caspase-1 activation independently of simultaneously induced NLRP3 in 3T3-L1 cells. *J. Cell Physiol.* **231**, 2761-2767 (2016)
- 4, Therapeutic effects on liver- and lung-metastasized tumors of combination therapy with protein kinase N3 small interfering RNA and doxorubicin. *Oncol. Lett.* **14**, 5157-5166 (2017)
- 5, Effect of cationic lipid type in cationic liposomes for siRNA delivery into the liver by sequential injection of chondroitin sulfate and cationic lipoplex. *J. Drug Deliv. Sci. Tec.* **48**, 235-244 (2018)

# 分子イメージング剤の開発

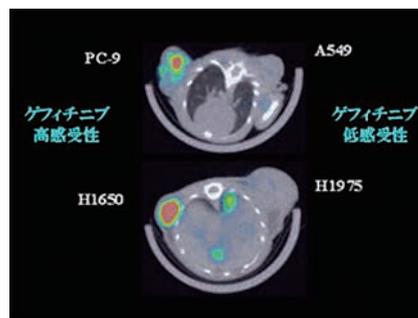
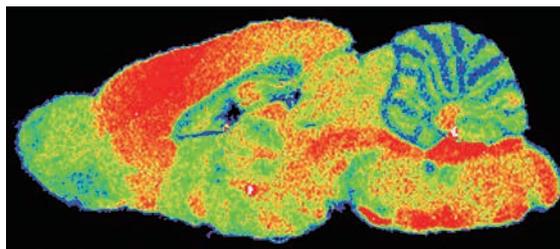
研究者名	大桃 善朗 OHMOMO YOSHIRO	職名	教授	
メールアドレス	ohmomo@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1274	
研究領域	分子イメージング、画像診断、放射性医薬品、核医学			
キーワード	分子イメージング、画像診断、放射性医薬品、核医学			

## ■研究概要・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。



## ■研究技術・研究資源・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。

## ■産官学連携の可能性

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。

## ■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)  
Bioorg. Med. Chem., 2018; 26, 1609-1613.  
Nuclear Medicine and Biology, 2016; 43, 101-107.  
Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2014; 4, 293-302.

## 免疫力増強サプリメントとしてのチトクロム c 製剤の利用

研究者名	井上 晴嗣 Inoue Seiji	職名	教授	
メールアドレス	inoue@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1285	
研究領域	生化学			
キーワード	チトクロム c、サプリメント、G-CSF、LRG			

### ■研究概要・独自性

チトクロム c (Cyt c) はミトコンドリア内で電子伝達タンパク質として機能するとともに、ミトコンドリアからサイトゾルに放出された Cyt c は Apaf1 と結合してカスパーゼ9を活性化し、アポトーシスを引き起こすシグナルとして機能しています。脳炎、インフルエンザ脳症、新生児仮死、移植片対宿主病、血球貪食症候群、敗血症、劇症膵炎、術後、熱傷、横紋筋融解症などの臓器不全を伴う疾患では、細胞死により血中 Cyt c 濃度が上昇することが知られており、血中 Cyt c は細胞死マーカーとして障害の程度や経過を把握するのに有効であると考えられています。我々は、血中に放出された Cyt c が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) と複合体を形成し、免疫細胞を活性化して、G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子) の産生を促進して好中球を増やすことを見いだしました。一方、ウマの心臓由来 Cyt c は 1960 年代から組織呼吸賦活剤として、脳血管障害時に静注するなど臨床応用されていました。持田製薬が販売した「チトレスト」という Cyt c 製剤は、一酸化炭素中毒症、催眠剤中毒症などの症状改善、頭部外傷後遺症における頭痛改善、放射線療法における白血球減少の軽減などに有効であるとされ、2003 年頃まで医療用医薬品として利用されていました。副作用については、ウマの Cyt c を使うことによるじん麻疹などの免疫過敏症以外には報告されていません。しかし、脳循環代謝改善薬の見直しに伴い、薬価基準からも除外され、現在では販売されていません。Cyt c 自体にペルオキシダーゼ活性や一酸化窒素結合活性などがあるので、血中 G-CSF 濃度の上昇により免疫力を高めるとともに、Cyt c による抗酸化作用によって、Cyt c 製剤のアンチエイジングサプリメントとしての可能性を、これからの超高齢化社会に向けて提案していきたいと考えています。

### ■研究技術・研究資源・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、大腸菌を用いたヒト組換え Cyt c の大量産生とクロマトグラフィーによる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。

### ■産官学連携の可能性

Cyt c 製剤の投与により、Cyt c-LRG 複合体が検出されるかどうか、免疫力が増強されるのかどうか、アンチエイジングサプリメントとして有効であるのかどうか、検証していきたいと思えます。

### ■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  $\alpha$ <sub>2</sub>-Glycoprotein and  $\beta$ -Type Phospholipase A<sub>2</sub> Inhibitor. J. Biol. Chem. 2010, 285, 21607-21614.

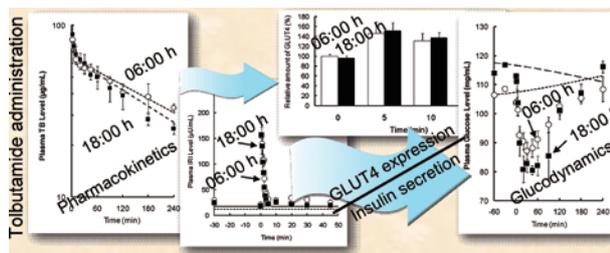
# 薬物体内動態と効果の関係をモデリング&シミュレーション：PK-PD 速度論解析

研究者名	宮崎 誠 Miyazaki Makoto	職名	教授	
メールアドレス	miyazaki@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1299	
研究領域	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、ファーマコメトリクス			

## ■研究概要・独自性

生体内には個々の医薬品の血中薬物濃度と薬効（副作用）との間に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な変化しており、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。

私はこれまでに、体内の薬物濃度の変化（薬物動態学：PK）と薬効・副作用強度との関係（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、抗がん剤などの定量的なPK-PD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、PKやPDの個体差をも考慮しながら相互の定量的な因果関係に基づきPK-PD関係の数理的なモデル化を行います。得られたモデルを使った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。



## ■研究技術・研究資源・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)

## ■産官学連携の可能性

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が得られます。経験的には既知な現象でも速度論的な解析を行うことで、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。

## ■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)

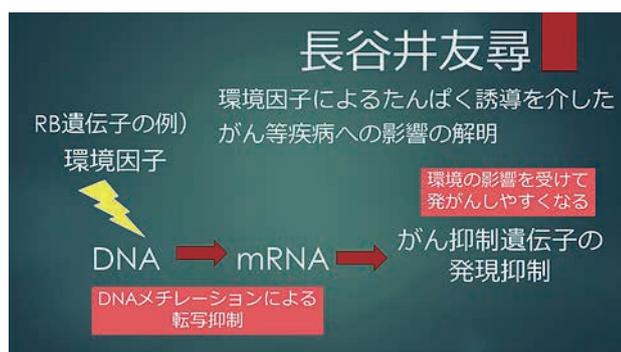
Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 40:335-341 (2015)

## 環境因子によるたんぱく誘導を介したがん等疾病への影響の解明

研究者名	長谷井 友尋 Hasei Tomohiro	職名	准教授	
メールアドレス	hasei@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1295	
研究領域	衛生薬学			
キーワード	衛生、環境、エピジェネティクス			

### ■研究概要・独自性

がん（悪性新生物）は日本における死因の1位で、年間40万人程度ががんによって死亡している。これまで、がんは「発がん多段階仮説」に沿ってイニシエーション、プロモーション、プログレッションの各段階を経て発がんに至ると考えられてきた。しかしながら近年では、DNAのメチレーションをはじめとしたDNAの突然変異（塩基配列の変化）を伴わないエピジェネティクスが発がんに関与していることが明らかにされてきている。また、エピジェネティクスは発がんだけでなく先天性の遺伝子疾患や生活習慣病の発症、さらには老化にも関与が示唆されていることから、近年重要性を増している領域である。私は環境因子がエピジェネティクスを介したたんぱく・酵素の発現にどのような影響を与えるかを研究することで、がんをはじめとした各種疾病に対する環境の影響を明らかにしていく。



### ■研究技術・研究資源・研究設備など

- ・ HPLC、LC-MS、GC-MS などを用いた化学分析
- ・ qRT-PCR を用いた転写評価
- ・ 大気粉塵、河川水採取及び前処理

### ■産官学連携の可能性

- ・ 各種疾病の予防・治療のためのターゲットの発見
- ・ 各種疾病のバイオマーカーの発見

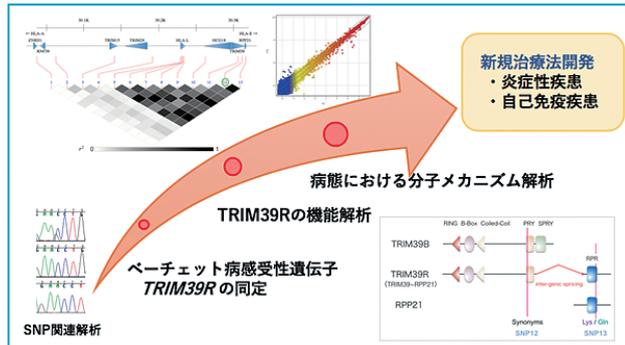
### ■関連特許・論文など

# 自己免疫疾患感受性遺伝子の機能解析から新規治療法の開発

研究者名	倉田 里穂 Kurata Riho	職名	助教	
メールアドレス	kurata@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1296	
研究領域	免疫学、分子生物学、人類遺伝学			
キーワード	自然免疫、膠原病、炎症、インターフェロン			

## ■研究概要・独自性

ベーチェット病 (BD) は慢性再発性の全身性炎症性疾患です。度重なる炎症症状によって、Quality of Life が著しく低下します。治療においては、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤が奏功し、インフリキシマブやアダリブマブが用いられています。しかしながら、特定の症状を示す症例でしか治療の適応が認可されておらず、新規治療法の開発が求められています。その一方で、BD の病態は十分に理解されておらず、様々な視点からの研究が必要です。



BD の遺伝要因として HLA-B\*51 および HLA-A\*26 が同定され、確定診断の一助となっていますが、患者の 26% がどちらのアリルも陰性であり、他の遺伝要因の存在が考えられます。これまでに、BD 患者—健常者間の SNP 関連解析を行い、*tripartite motif containing 39* (TRIM39) を同定しました。マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析およびレポーターアッセイによって、TRIM39 のスプライシングバリエーションの 1 つである、TRIM39-RPP21 (TRIM39R) の発現量に比例して NF- $\kappa$ B、IRF が誘導され、I 型インターフェロン応答を惹起することを明らかにしました。

近年、TRIM39R ゲノム領域が全身性エリテマトーデスや乾癬にも感受性を示すことや、炎症性腸疾患において TRIM39R プロモーター領域のメチル化が低下することが報告されています。TRIM39R を介した炎症応答は BD に限らず、炎症を伴う様々な疾患の病態に関与することが示されています。炎症応答における TRIM39R の分子メカニズムを明らかにすることで、BD をはじめとした炎症性疾患や自己免疫疾患の新規治療法開発に貢献したいと考えています。

## ■研究技術・研究資源・研究設備など

分子細胞生物学および免疫学的手法に加えて、炎症および免疫疾患モデルマウスの作製、バイオインフォマティクス (統計解析, 連鎖不平衡解析, 系統解析) を行っています。

## ■産官学連携の可能性

炎症および免疫疾患モデルマウスの作製や解析で、お力になれると考えています。

## ■関連特許・論文など

- R. Kurata et al. Curr Pharm Biotechnol. 19 (3):224-231 (2018)
- R. Kurata et al. Adv Plants Agric Res. 2 (5): 00063 (2015)
- R. Kurata et al. MOJ Immunology. 1 (3):0013 (2014)
- R. Kurata et al. BBRC. 436:90-95 (2013)
- R. Kurata et al. BBRC. 401 (4):533-537 (2010)

## 中央機器研究施設

研究テーマ	新規分析法の開発、天然物や有機合成化合物の構造解析および標的分子との相互作用解析
キーワード	NMR、MS、構造解析、不安定分子、アルツハイマー型認知症、タウタンパク質

### ■主な研究内容

中央機器研究施設には、生体高分子の構造・機能解析や生体微量分子の分離・定量分析など、創薬研究に不可欠な研究機器が整備されています。本施設には2名のスタッフを配置し、本学の研究活動をサポートをするとともに、企業や他大学との共同研究を進めています。また、核磁気共鳴装置や高分解能質量分析装置等を駆使し、新規分析法の開発、天然物や有機合成化合物の構造解析、標的分子との相互作用解析を行っています。



Agilent NMR System 600-DD2 型 NMR 装置



JMS-700(2) 質量分析装置 (JEOL)

### ■関連論文・特許など

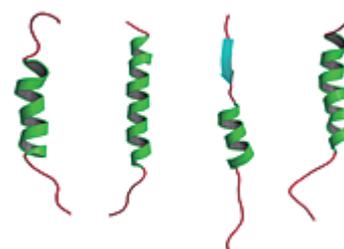
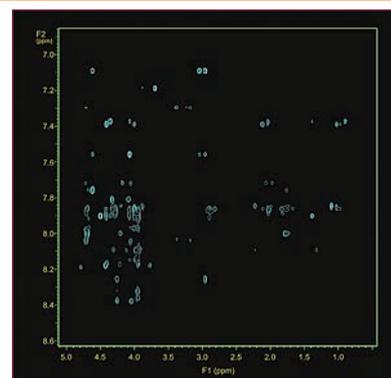
ChemistrySelect 3, 6056-6060 (2018)  
 J. Org. Chem. 82, 11954-11960 (2017)  
 Biopolymers 102 (3), 288-295 (2014)  
 YAKUGAKU ZASSHI 133 (7), 823-841 (2013)  
 FEBS. J. 272, 5079-5097 (2005)

# 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	
メールアドレス	minoura@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1039	
研究領域	構造生物学			
キーワード	NMR、構造機能解析、分子設計			

## ■研究概要・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。



## ■研究技術・研究資源・研究設備など

Agilent NMR System 600-DD 2型 NMR 装置、Agilent 400-MR-DD 2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

## ■産官学連携の可能性

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、共同研究が可能です。

## ■関連特許・論文など

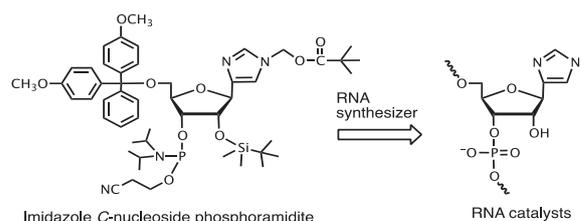
K. Sogawa, K. Minoura, Y. In, T. Ishida, T. Taniguchi, K. Tomoo  
CH- $\pi$  interaction in VQIVYK sequence elucidated by NMR spectroscopy is essential for PHF formation of tau. *Biopolymers*. 2014, 102 (3), 288-295

# 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	
メールアドレス	共同研究センター	TEL	072-690-1036	
研究領域	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			

## ■研究概要・独自性

質量分析法 (Mass Spectrometry: MS) は近年、種々のオミックスへの応用、イメージング質量分析などの開発、発展がめざましく、多方面で活用されています。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、組成を決定するために必要不可欠な分析手法です。



当 MS 室では、この一般的なイオン化法を用いて、これまでマスペクトル測定が困難であった、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) を、LSIMS 及び FABMS における新しいマトリックスとして「トリエタノールアミン (TEOA) + NaCl」を用いることで、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。

さらに、このマトリックスシステム (TEOA-NaCl) は、様々な生体機能性 PAs、テトラゾール、トリアゾール、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います。

一方、最近では、日本質量分析学会が発行する学術誌に MS 室紹介文を執筆し、また本学の紀要に掲載した「有機化学実験のための易しいマスペクトロメトリー」(2012 年) は、企業の勉強会に採用されています。

さらに、「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。

## ■研究技術・研究資源・研究設備など

磁場型二重収束質量分析計 (JMS-700 (2), JEOL Ltd.)

## ■産官学連携の可能性

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。

## ■関連特許・論文など

- 1) Fujitake M. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 53, 5891 (2012)
- 2) 藤嶽美穂代, 大阪薬科大学紀要, 6, 85-106 (2012)
- 3) 総説: 藤嶽美穂代, 春沢信哉, 薬学雑誌, 133 (7), 823 (2013)
- 4) Mihoyo Fujitake, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 82, 11954-11960 (2017)

# 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	
メールアドレス	yamaoki@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1020	
研究領域	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、放射線照射、殺滅菌、ラジカル、放射能、品質評価			

## ■研究概要・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。

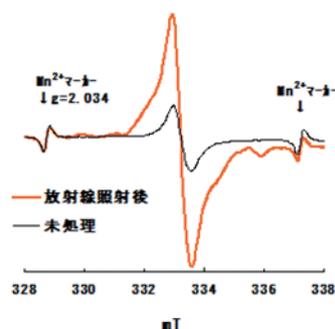
### ①放射線による医薬品原料の微生物制御

食品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の探求とともに、放射線照射後に発生する微量安定ラジカル種と原料に含まれる成分との関連を追及し、電子スピン共鳴分光法（ESR）ほか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。

### ②コンビネーション製品の放射線滅菌法の開発

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放射線滅菌の適用に向けて、プレフィルドシリンジ製剤などの放射線滅菌法の開発に取り組んでいます。

黒胡椒のESRスペクトル



## ■研究技術・研究資源・研究設備など

研究手法：γ線・電子線照射、ラジカル計測、成分定量、生菌数計測、遺伝毒性試験、放射能測定など。

研究設備：電子スピン共鳴装置、高速液体クロマトグラフ装置、ガスクロマトグラフィー質量分析装置、放射能計測装置ほか各種分析機器。

## ■産官学連携の可能性

- 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

## ■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) Yamaoki, R., Kimura, S., et al., "Radioactivity in crude drugs imported from Asian countries". Journal of Health Science, 48, 565-569 (2002).

**(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	
メールアドレス	nagata@gly.oups.ac.jp	TEL	072 (690) 1813	
研究領域	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			

**■研究概要・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、ヤング盤等の緩やかな構造を持った数の集合についての値分布に興味を持っており、特にある種の確率過程を通してそのアプローチを探っています。

(2) アンケートという手法を用いた数学や論理についての調査に興味を持っています。現在はアンケートを通じてヒトの集団が生成するある数学的対象の構造解析を行っています。また、現状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いことにも注目しています。

**■研究技術・研究資源・研究設備など**

数式処理ソフトウェアが導入された PC。数論関連等の書籍。

**■産官学連携の可能性**

- (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) 数学的・論理的側面からの人間理解に繋がる可能性。

**■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)

## 原子核構造・原子核反応と核子系の状態方程式

研究者名	竹本 宏輝 Takemoto Hiroki	職名	准教授	
メールアドレス	takemoto@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1025	
研究領域	原理核理論			
キーワード	核子系の状態方程式、重イオン反応、凝縮状態、中性子星、元素合成			

### ■研究概要・独自性

核子物質の密度・電子比（一核子あたりの陽子数）・温度に関する相図を描き、中性子星の構造や元素合成などの研究に資することを目的として研究を進めている。

異なる圧縮率と対称エネルギーを与えるが、核子物質の飽和密度と飽和エネルギー、二重魔法数の原子核の束縛エネルギーと半径などの基本的な物理量を再現する「現象論的核力」を設定し、以下の研究課題に取り組み、核子系の相図における圧縮率と対称エネルギーに関する系統的な研究を行っている。

#### A) 有限核子系

- ①中性子過剰核における核子対および $\alpha$ 凝縮状態の可能性について
- ②重イオン反応におけるフラグメント生成と核子物質の状態方程式との関係について

#### B) 無限核子系

- ①核子物質を対象とした「現象論的核力」と「現実的核力」の関係について
- ②低密度領域における核子物質の構造変化について

### ■研究技術・研究資源・研究設備など

### ■産官学連携の可能性

### ■関連特許・論文など

## 専門語彙指導

研究者名	スミス 朋子 Daiyaku Taro	職名	教授	
メールアドレス	smith@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1031	
研究領域	専門英語教育・言語学			
キーワード	医療、薬学、英語専門語彙、e-learning			

### ■研究概要・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の人（患者等）が用いる平易な専門用語も含まれなければならないと考えています。現在、3種に分類した語彙教材を開発することを目標とし、薬学系の大学生に指導すべき専門用語を収集・精査しています。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。

### ■研究技術・研究資源・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る。

### ■産官学連携の可能性

語学関係のオンライン教材を開発する企業との共同開発と研究

### ■関連特許・論文など

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
5. T. Y. Smith, Y. Amagase, J. Noguchi. (2017) Japanese pharmaceutical students' attitudes toward learning English technical terms with smartphone applications. *Journal of Medical English Education*, 16, 3: 75-81

# 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	
メールアドレス	k.tanabe@gly.oups.ac.jp	TEL	072-690-1445	
リサーチフィールド	文化・文学・言語			
キーワード	anaesthetic, surgery, England			

## ■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。

今後の研究においては 18-19 世紀イギリスの化学者で詩人でもあった、Humphry Davy の活動における化学と文学（詩）の交差について考察し、また、彼に関する英文の記事など

## ■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

- ・ The First Dental Surgery with Anesthetic Given in England, BAVS (2017年8月)
- ・ イングランドで最初に麻酔を使用した歯科手術—19世紀イギリスにおける医療系職業間の境界線、大阪薬科大学紀要 Vol.12 (2018年3月)

# 研究機器一覽

(大阪医科大学設置機器を含む)

## 大阪薬科大学に設置されている主要な実験機器

### 1. NMR 装置 (核磁気共鳴装置) AgilentnmR System 600-DD2 導入年 2011 年



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ます。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 (AgilentnmR System 600-DD2) が設置されています。

### 2. ハイスループット遺伝子発現解析システム 導入年 2013 年



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。

### 3. 画像解析装置 バイオイメージアナライザー 導入年 2016 年



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。

#### 4. FACS Aria III セルソーターシステム 導入年 2010 年



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。

#### 5. 分子間相互作用の高感度微量検出システム BIACORE T100 System 導入年 2009 年



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す。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す。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ます。

#### 6. タンパク質解析用超輝度多波長 X 線回折装置 導入年 2007 年



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す。

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りますが、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ます。

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) されていて、構造生物学の発展や新薬開発に大きく寄与しています。

## 7. MS 装置 (質量分析計) 導入年 2005 年



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。

## 8. 共焦点レーザースキャン顕微鏡 LSM700 導入年 2013 年



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。

## 大阪医科大学に設置されている主要な実験機器

系の名称	系の担当・役割
画像解析系	顕微鏡に係る機器および解析
分子代謝解析系	分子生物学 (DNA・タンパク) に係る機器および解析
質量分析計	タンパクの質量分析に係る機器および解析
細胞解析系	細胞培養および周辺の実験に係る機器および解析
ユーティリティ	実験に必要な不可欠なインフラ設備・機器
RI 実験系	大学内における RI 実験を行うために必要な設備を管理しており、講習会の開催なども行っている
特定生物安全実験系	本部門内における特定生物実験を行うために必要な設備を管理しており、講習会の開催なども行っている

## 1. 次世代シーケンサー Thermo/Ion GeneStudio™ S5 Prime System 導入年 2018 年



(Thermo より)

複数ターゲットを同時に増幅する Ion AmpliSeq™ テクノロジー、自動でライブラリ作製とテンプレート調製を行う Ion Chef™ システム、簡単な操作で変異データのアノテーション付けを行う Ion Reporter™ ソフトウェアを使用することで、ターゲットシーケンシングがこれまでになくシンプルになりました。

- DNA からデータ取得までのハンズオンタイムはわずか 45 分未満
- カートリッジ型の試薬と直感的なユーザーインターフェースを備えた Ion S5/S5 XL システムは、迅速でシンプルな次世代シーケンスワークフローを実現し、がん研究や遺伝性疾患研究、網羅的な遺伝子発現解析等に最適です。

## 2. デジタル PCR Bio-Rad/QX200 Droplet Digital PCR システム 導入年 2018 年



(Bio-Rad より)

QX200 Droplet Digital PCR (ddPCR™) システムは、EvaGreen またはプローブを用いたデジタル PCR アプリケーションに対応した、ターゲット DNA または RNA 分子の絶対定量を実現します。

- QX200 Droplet Digital テクノロジーによるドロップレットへの反応溶液の分配が、増幅効率と PCR 阻害剤からのバイアス低減
- TaqMan プローブおよび EvaGreen アッセイに対応
- 1 ランで 96 サンプル、検量線不要

### 3. 全自動ウェスタンシステム Wes/proteinsimple 導入年 2017 年



(proteinsimple より)

Wes™ (ウェス) は、2～440kDa のタンパク質をそのサイズによって分離し、分析することができます。

3 時間で最大 25 サンプルのサイズ (分子量) ベースで分離した定量データ、あるいは総タンパク質の定量データを出力します。

●測定当たりの最大サンプル数	25 サンプル
●最大サンプル時の測定時間 (サイズ)	< 3 時間

Description	Total Protein	Immunoassay
必要サンプル量 (μg)	0.3-1.2	0.6-1.2
サイズ (kDa)	2-40, 12-230, 66-440	2-40, 12-230, 66-440
解像度 (分子量の差)	± 15-20% (MW<20kDa) ± 10% (MW>20kDa)	± 15-20% (MW<20kDa) ± 10% (MW>20kDa)
定量性 CV	<20%	<20%
ダイナミックレンジ	2-3logs	up to 4 logs*
感度	ng	Low pg

### 4. 共焦点レーザー顕微鏡 Leica/TCS SP 8 導入年 2012 年



(Leica Microsystems より)

共焦点レーザー顕微鏡は、レーザー光を試料の特定の狭い範囲に焦点を合わせ、像を検出します。そのため、光を全面に照射する一般の顕微鏡と違って厚い試料でもピントを合わせた画像を得ることが可能です。また、試料の様々な箇所の画像をパソコン上で再構築することにより、三次元イメージを作成することができます。

- フォトンカウンティングによる高いダイナミックレンジ
- 優れたシグナルノイズ比

● フォトンカウンティングモード	最大 60MHz、標準モードでは最大 300MHz でのサンプリングが可能、プリズムによる分光と連続可変スリット
● 搭載レンズ	× 2.5、× 4、× 10、× 20、× 40、× 63
● 搭載レーザー	405nm、458nm、488nm、514nm、561nm、633nm

### 5. 心筋細胞動態・カルシウムイオン同時測定解析システム 導入年 2009 年



心筋細胞動態・カルシウムイオン同時測定解析システムは高感度 CCD カメラで蛍光色素を結合させた細胞の画像を取得し、細胞内イオンの動きを画像イメージから専用のソフトを使い解析する。

Ca<sup>2+</sup> 濃度、細胞内 pH 測定、Na<sup>+</sup> 濃度、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup> 濃度、神経、筋肉細胞などの非常に早い現象の測定も可能。

リアルタイムでの画像の取得が可能。動画の最長記録時間は 14 時間。軌跡解析ソフトウェアにより、移動距離・速度・加速度・輝度などをグラフ化できる。

● 顕微鏡	TE2000U Nikon 光源：Xe ランプ、倒立型・微分干渉 Fura-2/362, 335nm Indo-1/349, 331
● 電子増倍型 CCD カメラ	C9100-02
● 波長切替光源 C7773	出力範囲：330～650nm
● ステージ自動温度制御システム	
● ソフトウェア	レシオイメージングソフト、フィルタ切替制御ソフト、AQUACOSMOS 基本ソフト

## 6. 細胞内 Ca 濃度測定システム 浜松ホトニクス /AQUACOSMOS 導入年 2007 年



細胞内 Ca 濃度測定システムは、高速デジタル CCD カメラを駆使し心筋細胞の収縮変位とカルシウム濃度をリアルタイムに同時測定が可能なシステムである。

● 顕微鏡	Ti-U Nikon 光源：Xe ランプ、倒立型・微分干渉
● HyperSwitch 光源	高速切り替え、デュアル励起・発光が可能。 Fura-2 をはじめあらゆる蛍光プローブに対応可能。
● デジタル MyoCam CCD カメラ MyoCam-S	MyoCam は、心筋の早い収縮を捉える。カメラ内で A/D 変換が行われノイズが少ない。
● セルフレーミング アダプタ CFA300	顕微鏡と PMT との接続固定具。顕微鏡コンデンサ内の赤色フィルタを使用することで伝送される画像と蛍光を同時に視覚化する。
● Hyper Switch	波長の切り替えを 1 ミリ秒以下で連続的に行う。
● fluorescence System Interface	ビデオ以外のすべての入出力ポートと、蛍光計測のためのデバイス制御（トリガー）を提供する。
● 電気刺激装置	SEN-3401
● ソフトウェア	データ取得解析ソフト EDGACQ

## 7. 透過型電子顕微鏡 HITACHI/H-7650 導入年 2005 年



透過型電子顕微鏡（Transmission Electron Microscope; TEM）は、観察したい試料に対して電子線を照射して、透過してきた電子を結像して観察を行う電子顕微鏡である。

（電子線の波長：0.002nm - 0.004nm）

TEM では観察対象試料に電子線を当てて、透かして観察することになるため、対象をできるだけ薄く（厚さ 100nm 以下）切るか、電子を透過する支持膜の上に薄く塗りつけて観察する。

● 加速電圧	120kV
● 電子銃	W フィラメント
● 分解能	0.2nm（格子像）、0.36nm（粒子像）
● 倍率 200 - 600,000 倍（Zoom モード）、50 - 1,000 倍（Low mag モード）	

## 8. 走査型電子顕微鏡 HITACHI/S-5000 導入年 1996 年



走査型電子顕微鏡（SEM:Scanning Electron Microscope）は電子線を試料に当てて表面を観察する装置であり、X 線検出器を取り付けて元素分析を行うこともできる。

SEM は光学顕微鏡をはるかに凌ぐ分解能を有するため、材料や半導体デバイス、医学、生物学など、様々な分野で幅広く利用されている。

● 分解能	1.5nm（15kV）、5.0nm（1kV）
● 倍率	20～1000,000 倍
● 試料サイズ	最大 10mm
● 加圧電圧	0.5kV～30kV

## 9. レーザーマイクロダイセクション Leica/LMD-7000 導入年 2015 年



(Leica Microsystems より)

レーザーマイクロダイセクション (LMD) は、組織中の関心領域のみを回収します。LMD により、研究者は混ざり合った組織標本の中から均質な細胞群、または単一細胞のみを回収し、疾患や生命現象を解明するための分析を可能にします。

切片は直接試葉中に落下回収されるので、コンタミネーションフリーで高品質の回収が可能です。

- レーザー出力の微細調整 - レーザー出力とパルスレートの調整により、細くシャープなカッティングを実現

## 10. 実験動物用 X 線 CT HITACHI/Latheta LCT-200 導入年 2015 年



(HITACHI より)

実験動物用 X 線 CT は動物を非侵襲的に計測できます。同一個体を経過観察できますので、経済的です。

また、標準の解析ソフトウェアにより RAW データを使用した脂肪、骨、体積等の定量的解析が可能です。

- 距離計測機能、面積計測機能、体積計測機能、高速多断層撮影が可能

● 有効撮影視野	24mm ~ 120mm
● 最大分解能	24 μm (xyz 軸各方向)

## 11. InVivo 2D 発光 / 蛍光 / X 線イメージングシステム PerkinElmer/IVIS 導入年 2014 年



(PerkinElmer より)

IVIS Imaging System は、発光測定に加え、蛍光タンパク質 (GFP, DsRed など) や蛍光マーカー (Cy5.5, ICG など) を用いた蛍光イメージングにも標準で対応しています。

- in vivo イメージングに特化した超高感度 CCD カメラを搭載

● 撮影可能な波長域	350 ~ 900nm
● サンプルステージ	最大 4 段階 (最大視野：マウスを 5 匹同時測定可能)

## 12. 照射用軟 X 線発生装置 SOFTEX/M-150WE 導入年 2005 年



(SOFTEX より)

照射用軟 X 線発生装置は、小動物を用いて大線量の X 線照射し実験が可能です。

- 用途：マウスの脊髄、血清、血液の循環、リンパ球実験研究などに優れている
- 22Gy/min の大線量が得られるタイプ
- X 線フィルム撮影可能

## 13. 質量分析装置 BRUKER/Ultraflex MALDI-TOF/TOF 導入年 2003 年



MALDI-TOF MASS は、レーザーを照射して低分子から高分子物質をイオン化することにより、生じたイオンを検出器へ向けて飛ばし、検出器到達までの時間を測定することでイオンの質量を算出します。

● レーザー出力	50Hz
● レーザー径	250 $\mu$ m

## 14. イメージング質量分析装置 BRUKER/Autoflex III MALDI 導入年 2010 年



(BRUKER より)

イメージング質量分析装置は、組織切片上にある生体分子（低分子～高分子）や薬物、その代謝物の局在を可視化することが可能です。

疾病の診断や予後管理などに重要な情報を提供する技術として注目されています。

● 最大レーザー出力	1,000Hz
● レーザー径	20 $\mu$ m

## 15. セルアナライザー SONY/EC800 導入年 2012 年



(SONY より)

アナライザーの専用機として活用する。従来のセルアナライザーから新たな機能として、

- (1) 体積定量パラメーター EV
- (2) オートサンプラー機能 (40 本チューブ、96Well、384Well マイクロプレート対応、ピペッティング攪拌機能)
- (3) 24bit のダイナミックレンジにより、測定終了後に感度調整が可能。

● レーザー管	1) 488nm 2) 642nm 3) 405nm
● アプリケーション	① アポトーシスと細胞体積関連データ ② 細胞濃度測定 ③ 核体積と細胞周期 ④ カラー蛍光タンパク測定 ほか

## 16. ICP 発光分析装置 Thermo/icap6300 導入年 2009 年



(Thermo より)

ICP は高周波誘導結合プラズマ (ICP) を光源とする発光分光分析法で、試料溶液を霧状にして Ar プラズマに導入し、励起された元素が基底状態に戻る際に放出される光を分光することで、波長から元素の定性、強度から定量を行います。

固体試料は適切な前処理を行い、溶液化して測定します。

## 17. DNA シーケンサー Thermo/ DNA Analyzer 3130 導入年 2006 年



(Thermo より)

DNA シーケンサー 3130 は、4 本のキャピラリーで同時に 4 サンプルの DNA 塩基配列を解析します。

60 分で 700bp のリードが可能となっています。

## 18. リアルタイム PCR 装置 Thermo/ StepOnePlus 導入年 2012 年



(Thermo より)

リアルタイム PCR 装置 StepOnePlus は、96 ウェルプレートに対応し、High Resolution Melt (HRM) ソフトウェアが使用可能です。

- VeriFlex ブロック搭載により 16 ウェルずつ、6 ブロックの独立した温度制御が可能

● Fast モード	1 ラン 40 分以内
● 測定可能な色素	FAM™ / SYBR Green、VIC / JOE / ROX

遺伝子発現解析、病原遺伝子の定量、SNP ジェノタイピング、+/-アッセイなどの実験が行えます。

## 19. セルソーター BECTON DICKINSON/ FACS Aria Flow Cytometer 導入年 2004 年



(BECTON DICKINSON より)

FACS Aria は、3本のレーザー管を搭載し且つレーザー照射が異軸によるオクタゴン検出システムの配置により、最大9カラーに対応する細胞解析能力を有する高速 (30000 イベント / 秒) で目的の細胞集団を自動分取することに特化した装置である。

● レーザー管と PMT	① 488nm 固体レーザー PMT : 5 個 ② 633nm HeNe レーザー PMT : 2 個 ③ 407nm 個体レーザー PMT : 2 個
● 自動ソーティング設定機能	① 液滴モニタリング・システム ② DropDelay 自動計算 ③ シース圧安定化装置 ④ 4 方向へのソーティング
● アプリケーション	① 細胞表面マーカー解析 ② 細胞周期解析 ③ 細胞内酵素活性解析 ほか

## 20. イメージスクリーニングシステム Molecular Devices/ImageXpress micro 導入年 2007 年



(Molecular Devices より)

ImageXpress Micro High Content Screening システムは、一度に大量の細胞の画像を取得・解析が可能です。

● 用途	基礎研究から創薬まで幅広い分野で活用できます。
● 搭載レンズ	x4、x10、x20、x40、x60
● 搭載蛍光フィルター	DAPI、FITC、TRITC-A-NIE、TXRED、CY5





