糖鎖とガレクチンの分子間相互作用とその生体内における役割に関する研究

薬学部・生命薬学講座　衛生化学研究室　教授
荒田　洋一郎 ARATA, Yoichiro
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.5d2b4c61cfb12a24.html

薬学

板橋キャンパス

キーワード：ガレクチン、ムチン、胃粘膜、糖鎖生物学

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

ガレクチンは二糖 Galβ1-4GlcNAc（ラクトサミン）などのβ- ガラクトシド構造をもつ糖鎖を特異的に認識する動物レクチンで、哺乳類では 10 種類以上存在する。このうち、胃上皮細胞において高発現するガレクチン -2（Gal-2）は 2 量体を形成し、糖鎖リガンドを架橋する。ムチンは多数の糖鎖が付加した糖タンパク質で、胃粘膜を保護する重要な防御因子であるが、防御作用の分子メカニズムについては不明な点も多い。これまでに、マウスの組換え Gal-2 がムチンと高分子の複合体を形成すること、またマウス胃では Gal-2 のリガンドの一つがムチン MU5AC であることを共同研究者と共に明らかにしてきた（論文 1, 3）。ムチンのポリペプチド鎖には、Gal-2 のリガンドとなる糖鎖も多く付加していることから、Gal-2 の 2 量体がムチンを架橋し、格子状構造を形成することで、胃粘膜保護効果を高めていることが示唆される。

（論文 3 の Graphical Abstract を一部改変）

一方、タンパク質中のシステイン残基に NO が転移される S- ニトロソ化は、翻訳後修飾の一つで、マウス胃内における主要な S- ニトロソ化基質として Gal-2 が同定されている（J. Proteomics 72, 750-760, 2009）。Gal-2 ポリペプチド鎖内のシステイン残基が酸化されると活性を失うが、S- ニトロソ化により、Gal-2 の糖鎖結合活性や 2 量体形成能は保持されたまま、酸化的失活から保護される（論文 2, 4））。慢性炎症などによる酸化ストレスに胃粘膜がさらされるような環境下でも、S- ニトロソ化されることで Gal-2 の失活が防がれ、ムチンの架橋による胃粘膜保護作用を維持できることが示唆される。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

胃粘膜において、Gal-2 がムチンを架橋して複合体を形成することを示し、ムチンの胃粘膜保護における Gal-2 の役割の分子基盤、さらには、Gal-2 が S- ニトロソ化されることで酸化ストレスから保護される仕組みの解明を目的としている。本研究は、胃粘膜保護・胃疾患治療を見据え、Gal-2 を基盤とした新たな治療薬開発にも貢献できると考えている。

知的財産・論文・学会発表など

論文（査読あり、最新の研究成果）

1）Tamura, M., Tanaka, T., Fujii, N., Tanikawa, T., Oka, O., Takeuchi, T., Hatanaka, T., Kishimoto, S., Arata, Y. (2020) Potential interaction between galectin-2 and MUC5AC in mouse gastric mucus. *Biol. Pharm. Bull*. 43, 356-360.
2）Sakakura, M., Tamura, M., Fujii, N., Takeuchi, T., Hatanaka, T., Kishimoto, S., Arata, Y., Takahashi, H. (2018) Structural mechanisms for the S-nitrosylation-derived protection of mouse galectin-2 from oxidation-induced inactivation revealed by NMR. *FEBS J*. 285, 1129-1145.
3）Tamura, M., Sato, D., Nakaijma, M., Saito, M., Sasaki, T., Tanaka, T., Hatanaka, T., Takeuchi, T., Arata, Y. (2017) Identification of galectin-2-mucin interaction and possible formation of a high molecular weight lattice. *Biol. Pharm. Bull*. 40, 1789-1795.
4）Tamura, M., Saito, M., Yamamoto, K., Takeuchi, T., Ohtake, K., Tateno, H., Hirabayashi, J., Kobayashi, J. Arata, Y. (2015) S-nitrosylation of mouse galectin-2 prevents oxidative inactivation by hydrogen peroxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 457, 712-717.

国際学会発表（最新の研究成果）

Tamura,M., Takeuchi, T., Hatanaka, T., Arata, Y. Possible molecular mechanisms for preventing galectin-2 inactivation under oxidative environment. 25th International Symposium on Glycoconjugates (GLYCO 25), Milano, Italy. August 25-31, 2019.

シアル酸を用いた酸化反応の検出

薬学部・薬学教育推進センター 就学支援ユニット　准教授
飯島　亮介　IIJIMA, Ryosuke
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.84240a55b34dde88.html

薬学

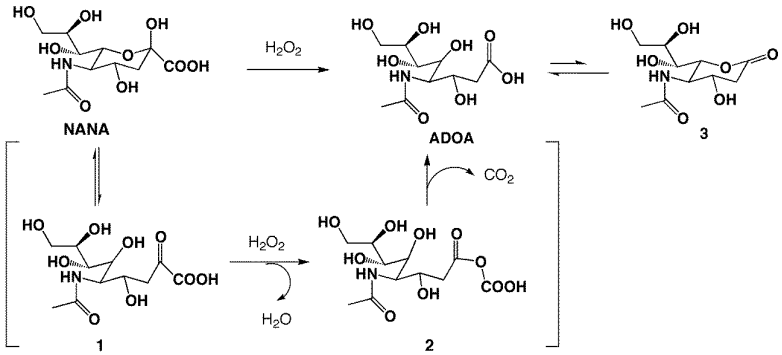
板橋キャンパス

キーワード：糖・活性酸素種

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

下図は本研究者らが明らかにした、ヒト型シアル酸である N- アセチルノイラミン酸（Neu5Ac, NANA）と過酸化水素（H_2O_2）の反応スキームであり、NANA が H_2O_2 のスカベンジャーとして働くことを示している。ADOA と命名した反応産物はこれまで天然からの検出は報告されていないことから、検出方法の開発を試み、実用的な特異性と検出感度を有する方法を開発した。現在は生体成分等からの検出を試みている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

体内で発生する活性酸素種は多くの疾患の発生や増悪に関わるだけでなく、シグナル伝達や生体防御などの重要な生理機能にも働く多面的な因子である。

ヒトの体内に豊富に存在する NANA は、活性酸素種の消去に働いている可能性がある。また、上記スキームにおいて発生する ADOA は、人体の喫煙や被爆のマーカーとして、また食品や生薬等が放射線照射を受けた経歴を有するかのマーカーとして利用できると考えている。被爆や放射線照射を事後に検証することは現在でも非常に困難であることから、本研究は有用な技術の開発につながるものと期待される。

知的財産・論文・学会発表など

論文

1. Iijima R, Takahashi H, Namme R, Ikegami S, Yamazaki M. Novel biological function of sialic acid (N-acetylneuraminic acid) as a hydrogen peroxide scavenger. FEBS Lett. 2004; 561(1-3): 163-166.
2. Ota T, Yasuda M, Iijima R, Yui S, Nakagomi K. et. al. Development of a fluorescence analysis method for N-acetylneuraminic acid and its oxidized product ADOA. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2013; 932:152-157.
3. Kawasaki A, Yasuda M, Mawatari K, Fukuuchi T, Yamaoka N, Kaneko K, Iijima R, Yui S, Satoh M, Nakagomi K. Sensitive Analysis of Sialic Acid and Related Compound by Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography Using Fluorescence Detection after Derivatization with DBD-PZ. Anal Sci. 2018; 34(7): 841-844.

タンパク質リン酸化やアミノ酸異性化が神経変性疾患の発症に与える影響

薬学部・医薬化学講座　生体分子化学研究室　講師
伊藤　弦太　ITO, Genta
URL：https://researchmap.jp/genta_ito

薬学

板橋キャンパス

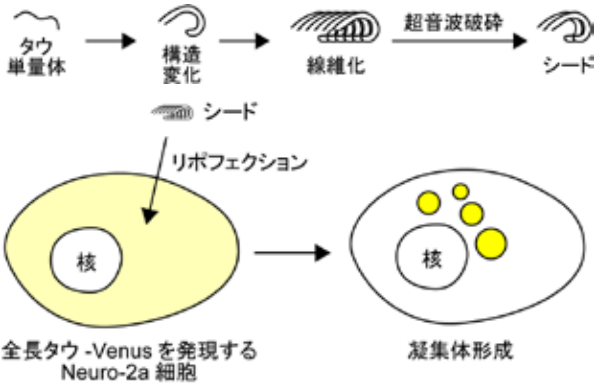
キーワード：神経変性疾患、リン酸化、アミノ酸 D- 体異性化、プロテオミクス

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

アルツハイマー病やパーキンソン病の神経変性部位に蓄積しているタウやαシヌクレインなどのタンパク質は多くが高度にリン酸化を受けている。また、これらの神経変性疾患の発症との関連が遺伝学的に確かめられているタンパク質の中には leucine-rich repeat kinase 2（LRRK2）などのリン酸化酵素があるが、疾患の発症におけるそれぞれのリン酸化の意義は不明である。そこで、リン酸化がタンパク質の構造や機能に与える影響について、生化学、物理化学、細胞生物学などの手法を用いて研究を行っている。また、病態を模倣する培養細胞系でのプロテオーム解析により、病態関連因子を網羅的に同定することで、発症に至るプロセスの全容を明らかにしたい。

さらに、アルツハイマー病が加齢依存性疾患であることから、加齢に伴い促進されることが知られるタンパク質のアミノ酸 D- 体異性化に着目し、D- 体異性化がタウの蓄積に与える影響についての研究も行っている。シードと呼ばれる短いタウ線維を導入するとタウの凝集体形成が起こる培養細胞を用いて、タウのアミノ酸 D- 体異性化の凝集体形成への関与について研究を進めている。



右図：シード導入によりタウ凝集体を形成する培養細胞系の模式図

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患は加齢依存的に発症することから、超高齢社会を迎えた本邦において、発症メカニズムに根ざした治療法の確立は急務となっている。本研究では、これらの疾患の発症との関連が遺伝学的・病理学的に示されているタンパク質について、リン酸化やアミノ酸異性化に着目し、生理的機能や構造の異常がもたらす分子・細胞病態を明らかにすることで、薬物による介入点の発見を目指している。

知的財産・論文・学会発表など

原著論文（査読あり）

1. Nagai-Ito Y, Xu L, Ito K, Kajihara Y, Ito G*, Tomita T*, The atypical Rab GTPase associated with Parkinson's disease, Rab29, is localized to membranes. J. Biol. Chem. 298:102499 (2022)
2. Araki M, Ito K, Takatori T, Ito G*, Tomita T*, BORCS6 is involved in the enlargement of lung lamellar bodies in Lrrk2 knockout mice. Hum. Mol. Genet. 30:1618–1631 (2021)
3. Ito G*, Katsemonova K, Tonelli F, Lis P, Baptista M, Shpiro N, Duddy G, Wilson S, Ho W-L, Ho S-L, Reith AD, Alessi DR*, Phos-tag analysis of Rab10 phosphorylation by LRRK2: a powerful assay for assessing kinase function and inhibitors. Biochem. J. 473:2671–2685 (2016)

カンナビノイド受容体に関する研究

薬学部・生命薬学講座　衛生化学研究室　准教授
岡　沙織　OKA, Saori
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.05769d9f0912d161.html

薬学

板橋キャンパス

キーワード：カンナビノイド、脂質メディエーター、大麻（マリファナ）

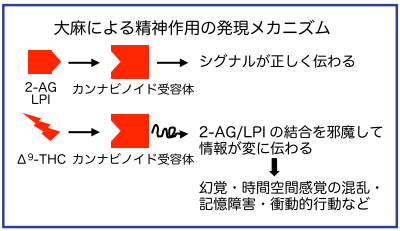
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

カンナビノイド受容体（CB1, CB2）は、大麻（マリファナ）の主要活性成分であるΔ^9- テトラヒドロカンナビノール（Δ^9-THC）が作用する受容体として知られている G タンパク質共役型の受容体で、その内在性リガンドはモノグリセリドの一種である 2- アラキドノイルグリセロール（2-AG）である。CB1 受容体は脳をはじめとする神経系に、CB2 受容体は脾臓やリンパ節など免疫系の臓器に多量に発現している。CB1 受容体は、大麻（マリファナ）のほか、危険ドラッグが作用する受容体でもある。我々はこれまでに、CB1・CB2 受容体とその内在性リガンドである 2-AG の生理作用を明らかにしてきた。さらに、新規カンナビノイド受容体である GPR55 の内在性リガンドとしてリゾホスファチジルイノシトール（LPI）を同定し、その生理的意義の解明を行なっている。

カンナビノイド受容体 (CB1, CB2, GPR55)

	CB1	CB2	GPR55
アミノ酸の数	472(ヒト)	360(ヒト)	319(ヒト)
共役Gタンパク質	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$	$G_{12/13}$
内在性リガンド	2-AG	2-AG	LPI
分布	全身, 特に脳	脾臓, リンパ節	脾臓, 胸腺, 小腸, 脳
役割	神経伝達の調節等	炎症・免疫の調節	?



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

CB1、CB2、GPR55 とその内在性リガンドである 2-AG や LPI の生理的・病態生理的役割の解明は、以下のような薬の開発につながる可能性がある。

- 2-AG 分解阻害薬：向精神薬・睡眠薬・抗けいれん薬・食欲改善薬
- CB1 受容体拮抗薬：メタボリックシンドローム改善薬
- CB2 受容体拮抗薬：抗アレルギー薬・免疫抑制薬
- GPR55 拮抗薬：抗アレルギー薬・免疫抑制薬

知的財産・論文・学会発表など

1. Oka, S., Yanagimoto, S., Ikeda, S., Gokoh, M., Kishimoto, S., Waku, K., Ishima, Y. and Sugiura, T. (2005) "Evidence for the involvement of the cannabinoid CB2 receptor and its endogenous ligand 2-arachidonoylglycerol in 12-O-tetradecanoylphorbor-13-acetate-induced acute inflammation in mouse ear," *J. Biol. Chem.* 280: 18488-18497.
2. Oka, S., Ikeda, S., S. Yanagimoto, Gokoh, M., Kishimoto, S., Nasui, M., Waku, K. and Sugiura, T. (2006) "Pathophysiological roles of the cannabinoid CB2 receptor and its endogenous ligand 2-arachidonoylglycerol in oxazolone-induced allergic inflammation in mouse ear," *J. Immunol.* 177: 8796-8805.
3. Oka, S., Nakajima, K., Yamashita, A., Kishimoto, S. and Sugiura, T. (2007) "Identification of GPR55 as a lysophosphatidylinositol receptor," *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 362: 928-934.
4. Oka, S., Toshida, T., Maruyama, K., Nakajima, K., Yamashita, A. and Sugiura, T. (2009) "2-Arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphoinositol: a possible natural ligand for GPR55," *J. Biochem.* 145: 13-20.
5. Tanikawa, T., Oka, S., Nakajima, K., Hayashi, Y., Nemoto-Sasaki, Y., Arata, Y., Sugiura, T. and Yamashita, A. (2022) "Expression and Distribution of GPR55, a Receptor for Lysophosphatidylinositol, in Mouse Tissues and Cells," *BPB Reports* 5: 16-20.
6. Nakajima, K., Oka, S., Tanikawa, T., Nemoto-Sasaki, Y., Matsumoto, N., Ishiguro, H., Arata, Y., Sugiura, T. and Yamashita, A. (2022) "Lysophosphatidylinositol Induced Morphological Changes and Stress Fiber Formation through the GPR55-RhoA-ROCK Pathway," *Int. J. Mol. Sci. 23*, 10932.

健康長寿社会を支援する DDS 創薬

大学院　薬学研究科　研究科長
薬学部・医薬化学講座　医薬品分析学研究室　特任教授
奥　直人　OKU, Naoto
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.591fd290c3dc4ba6.html

薬学

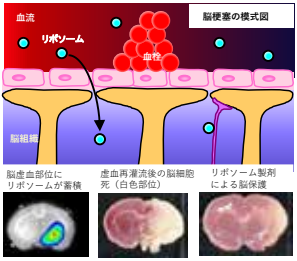
板橋キャンパス

キーワード：DDS（薬物送達システム）、虚血性疾患、がん、リポソーム

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

我が国は人生 100 年時代に突入し、健康長寿社会の創生が望まれています。現在、死因別死亡率上位を占める疾患は高齢者に多くみられる疾患であり、患者負担の少ない治療法が求められています。薬物送達システム（DDS）は患者の負担を減らし「生活の質 (QOL)」を高く保つ創薬として世界中で研究され利用されてきました。患部に薬を効率的に送達する DDS カプセルとしては、小さな細胞を模したリポソームが広く用いられています。私は長年リポソーム DDS 研究を推進し、がん部位に薬を運ぶリポソームや、脳梗塞の DDS 治療薬剤を開発、有効性を動物実験で示してきました。図には脳虚血再灌流障害に対するリポソーム製剤の有用性を示しています。私達は脳梗塞時に脳保護薬を保持したリポソームが脳内に移行し脳細胞傷害を抑制すること、後遺症の指標となる運動機能低下を改善することを見出しました。他にも自己免疫疾患治療薬など広範な疾患を対象に有用性を示してきました。さらに核酸医薬品など発展が期待される創薬分野でも DDS は有用であり、化粧品や機能性食品などへの応用も可能です。私は DDS 創薬やリポソーム応用など、皆様の研究支援をいたします。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

「薬学は実学である」、この言葉は私が大学の卒業研究時に身につけた言葉である。爾来、医療に役立ち実際の 患者にメリットとなる薬の開発を意識し、DDS 研究を続けてきた。標的化 DDS は患部に選択的に薬剤を運ぶため副作用軽減などが可能となる。我が国でも抗がん剤内封リポソーム；Doxil® など複数のリポソーム製剤が使われている。世界ではリポソーム DDS 製剤が 約 20 品目使われている。約 40 年に及ぶリポソーム DDS 研究の実績から、医薬品 をはじめ、化粧品や機能性食品など多様な分野で、役に立てることを願っている。

知的財産・論文・学会発表など

知的財産（特許）：インドール及びその誘導体吸着剤出願 2017; 核酸導入用脂質誘導体出願 2017; 自己免疫疾患の治療又は予防剤出願 2017; 蛍光標識用プローブ公開 JP2015151349；[18F] F または蛍光色素で標識された PEG 化生物活性物質の製造方法、ならびにその体内動態解析公開 JPWO2014157584; 炎症性疾患治療用医薬組成物公開 JPWO2013 176223；がんへの標的指向性をもつレクチン公開 JP2013156245；HB-EGF 結合性タンパク質複 合体番号 WO2010090222；2- インドリノン誘導体を含有する脂質分散体制剤公開 WO2009125858；抗腫瘍活性物質のリポソーム製剤公開 WO2007088952. 他

原著論文：Koide H, et al., Engineering of lipid nanoparticles by the multifunctionalization of the surface with amino acid derivatives for the neutralization of a target toxic peptide. *Adv.Funct.Mater*. 2005641 (2020). Yanagida Y, et al., Release rate is a key variable affecting the therapeutic effectiveness of liposomal fasudil for the treatment of cerebral ischemia/reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 531, 622-627 (2020). Hirai Y, et al., Charge-reversible lipid derivative: A novel type of pH-responsive lipid for nanoparticle-mediated siRNA delivery. *Int J Pharm*. 585, 119479 (2020). Minami K, et al., Challenge for oral delivery of middle-molecular drugs: Use of osmolarity-sensitive liposome as a drug carrier in the GI tract. *J Drug Deliv Sci Technol*. 56, 101041 (2020). Shimizu K, et al., Development of tissue factor-targeted liposomes for effective drug delivery to stroma-rich tumors. *J Control Release* (2020). Koide H, et al., *J Control Release*. 295, 13-20 (2019). Okamoto A, et al *J Control Release*. 295, 87-92 (2019). Okishima A, et al., *Biomacromolecules*. 20, 1644-1654 (2019). Sako M, et *al Int J Pharm*. 569, 118606 (2019). Yonezawa S, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun*., 508: 92-96 (2019). Kikuchi T, et al., *J Pharm Sci*. 108, 3823-3830 (2019). Koide H, et al., *Biomacromolecules*. 20, 3648-3657 (2019). Zang L, et al., *Front Genet*. 10, 693 (2019). Narita Y, et al., *J Control Release* 302, 105-115 (2019). Fukuta T, et al., *Biol. Pharm. Bull*. 42, 319-326. (2019).

フラボノイドの構造活性相関研究

薬学部・医薬化学講座　創薬化学研究室　教授
忍足　鉄太　OSHITARI, Tetsuta
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.d1096f732bf305d3.html

薬学

板橋キャンパス

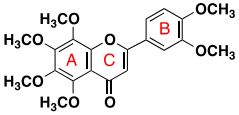
キーワード：生理活性物質の合成、構造活性相関、フラボノイド

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

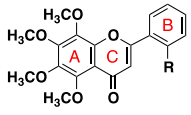
研究の概要

柑橘類に含まれるノビレチンなどのポリメトキシフラボンは、抗炎症作用、癌の転移抑制作用、認知障害改善作用など、多岐にわたる有用な生理活性を示すことが知られている。当研究室では、ポリメトキシフラボン類の新規合成法を開発し、薬物治療学研究室（小佐野博史名誉教授、宮田佳樹准教授）と共同で、これらのフラボン類が後発白内障や糖尿病網膜症の病態に密接に関わる酵素である matrix metalloproteinase (MMP)-9 の産生を抑制することを見出し、構造活性相関研究を展開している。糖尿病網膜症は我が国における後天的失明の原因の第２位を占め患者の生活の質を著しく低下させる要因であり、その予防は高齢化社会における大きな課題の一つでもある。また、ポリメトキシフラボン類は癌の血管新生の抑制や脂肪細胞の分化誘導にも関与することから、癌治療や肥満に起因する疾患の予防への応用も期待できる。

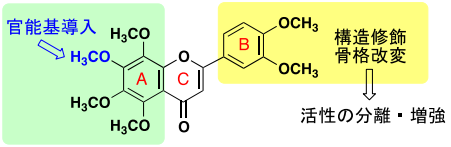
ポリメトキシフラボン類のMMP-9 産生抑制活性



nobiletin (**1**): IC_{50} 21 μM



2 R = OH : IC_{50} 0.4 μM
3 R = H　: IC_{50} 31 μM



血液–網膜関門透過性 ⟹ 糖尿病網膜症の予防

ポリメトキシフラボン類の生理活性

後発白内障での水晶体上皮細胞の異常増殖を抑制

上皮細胞の増殖抑制

癌細胞の血管新生の抑制

脂肪細胞の分化誘導

認知症改善作用

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

ノビレチンに代表されるポリメトキシフラボン類は糖尿病網膜症や後発白内障などの眼疾患やアルツハイマー型認知症の発症過程、癌の血管新生などの過程に関与する酵素である MMP-9 の産生を抑制する。新たな類縁体を設計・合成し、その多様な生理活性の分離・増強を行うことができれば、高齢者の生活の質を著しく損なう上記の諸疾患の治療だけでなく予防にも適用可能であり、超高齢化社会における医療費の削減にも大きく貢献できる。また、これらのフラボン類はポンカンやシークワーサーなどの柑橘類の内果皮に潤沢に含まれるため、果汁産業から生ずる廃棄物を医薬品として有効活用することも考えられる。

知的財産・論文・学会発表など

1. 特許出願中　特願 2022-186458
2. Miyata, Y., Oshitari, T. and Kosano, H. et al. *Biomed. Pharmacother*., **2017**, *93*, 70-80.
3. Miyata, Y., Oshitari, T. and Kosano, H. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett*., **2013**, *23*, 183-187.
4. Oshitari, T., Miyata, Y. and Kosano, H. et al. *Bioorg. Med. Chem*., **2011**, *19*, 7085-7092.
5. Oshitari, T., Miyata, Y. and Kosano, H. et al. *Bioorg. Med. Chem*. Lett., **2011**, *21*, 4540-4544.

好中球プロテアーゼによるがん悪性化機構

薬学部・医療薬学講座　生体防御学研究室　講師
鎌田　理代　MORIMOTO-KAMATA, Riyo
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.e79ac01f3558de3a.html

薬学

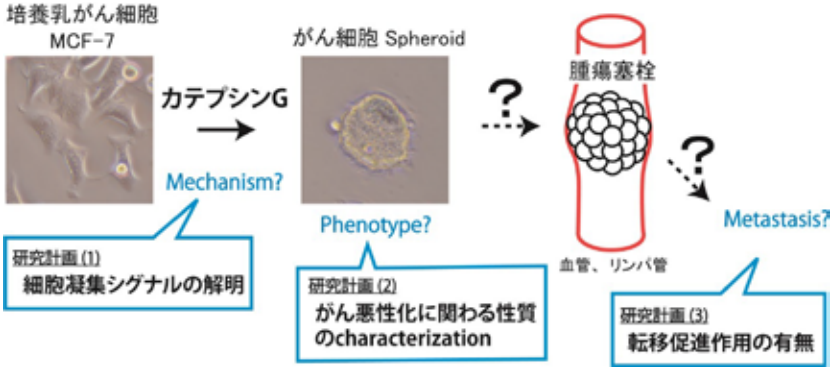
板橋キャンパス

キーワード：好中球、カテプシン G、乳がん細胞、がん転移

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

がん組織に浸潤した好中球は腫瘍関連好中球（tumor-associated neutrophils; TAN）と呼ばれ、がん細胞の増殖や転移性に影響を与えているという研究成果が近年多数報告されている。しかしながら、がんの病態や生命予後に対する TAN の影響は結論が出されていない。当研究室では、好中球から分泌されるプロテアーゼであるカテプシン G（CG）が複数の培養乳がん細胞に対して球状細胞凝集体（spheroid）の形成を誘導することを見出した。がん細胞 spheroid は予後不良因子であることから、CG の転移促進作用が示唆される。本研究の目的は、腫瘍組織に浸潤した好中球、すなわち腫瘍関連好中球ががん悪性化に及ぼす作用を解明することである。本研究では、(１)細胞凝集の分子機構の解明、(２)がん悪性化に関わる性質の characterization、(３)転移促進作用を明らかにすることによって、CG によるがん悪性化の分子機構とその生理的意義の解明を目指している。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本反応にがん転移促進作用があることが確認できた場合、本反応をターゲットとしたがん転移阻害剤の開発が期待される。がん転移を標的とした抗悪性腫瘍薬は開発されておらず、極めてユニークかつ画期的な抗悪性腫瘍薬になると考えられる。

知的財産・論文・学会発表など

論文（国際学術雑誌、査読あり）：

1. Morimoto-Kamata R, Matsuki S, Ohkura N, Yui S. Biol. Pharm. Bull., 2022, 45, 1772-1783.
2. Morimoto-Kamata R, Tsuji D, Yui S. Biol. Pharm. Bull., 2020, 43, 1678-1686.
3. Morimoto-Kamata R, Yui S. Cancer Sci., 2017, 108, 1574-1583.

学会発表（国内学会）：

鎌田理代、大藏直樹、油井聡　好中球カテプシン G で誘導したヒト乳がん細胞株 MCF-7 の細胞凝集体は P- 糖タンパク質非依存的メカニズムでドキソルビシン耐性を示す　日本薬学会第 143 年会（オンライン）2022 年 3 月

ヒ素による染色体数の異常誘発機構の解明

薬学部・生命薬学講座　毒性学研究室　准教授
北　加代子　KITA, Kayoko
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.aade8572c8c63281.html

薬学

板橋キャンパス

キーワード：ヒ素代謝物、紡錘体チェックポイント、染色体異常

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

ヒ素は 3 価や 5 価、あるいは無機および有機体など様々な化学形態をとることが知られている。一般に無機ヒ素は体内に取り込まれると毒性の低い有機ヒ素（ジメチル化ヒ素）に代謝されるが、最近、この解毒代謝物と考えられていた有機ヒ素に発がん誘発作用が報告されている。がん細胞の特徴の一つとして染色体の「数」の異常が知られているが、最近我々の研究室では、ヒ素のメチル化代謝物のチオ - ジメチルアルシン酸（Thio-DMA）によって染色体数の異常が顕著に誘発されることを明らかにした。さらに染色体数の異常が紡錘体チェックポイントと関連する可能性を見出した。紡錘体チェックポイントは細胞分裂の際に染色体を均等に分配するために働くシステムであるが、現在、何故チオ - ジメチルアルシン酸が紡錘体チェックポイントを活性化するのか、また、染色体数の異常を持った細胞が本当にがん化するのかを中心に解析している。最終的にヒ素による発がんに染色体数の異常が直接関与しているのか解明することを目的としている。

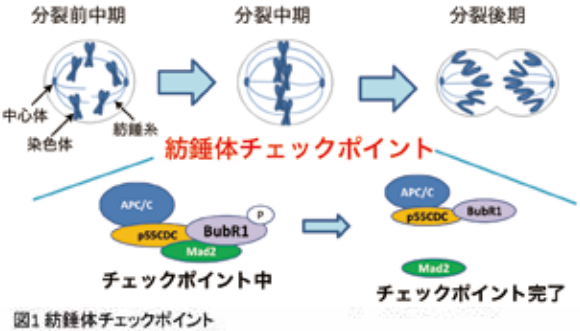


図1 紡錘体チェックポイント
チェックポイント中はBubR1のリン酸化とチェックポイント複合体が形成するが、チェックポイントが完了すると複合体からMad2タンパクが分離し、分裂後期へ進行する

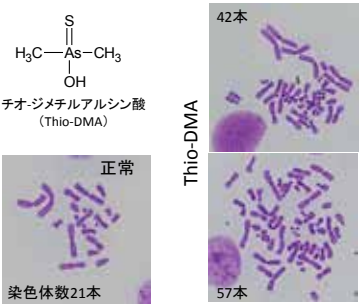


図2 Thio-DMA処理後の染色体の様子
正常よりも数の多い染色体をもつ細胞が観察される

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

外科手術や化学療法によってがん細胞を取り除いたり死滅させたりすることは、がんの治療において重要であるが、どうしても健康寿命の短縮や患者の QOL の低下を招いてしまう。そのため、いかにがんを予防するかが重要と考える。染色体の数の異常ががん化の引き金なのかそれとも結果なのか明らかになっていないが、もし、染色体の数の異常ががん化の引き金の一つであるならば、染色体の数を制御する機構の解明を通して異常を誘発する環境化学物質の検索や予防法開発に繋がると考えられる。

知的財産・論文・学会発表など

- 北 加代子、重留夏海、関口匠、山本早織、鈴木俊英 Thio-DMA^{V} による分裂期蓄積作用に対するグルタチオンの影響　第 23 回ヒ素シンポジウム（2018）
- 北 加代子 ヒ素毒性と紡錘体チェックポイント　フォーラム 2017 衛生薬学・環境トキシコロジー
- 北 加代子、櫛原理子、関口 匠、重留夏海、鈴木俊英 チオ - ジメチルアルシン酸による紡錘体チェックポイント誘導に対するグルタチオンの影響　第 44 回日本毒性学会（2017）

重症型薬疹の原因究明および治療薬の開発

薬学部・医療薬学講座　薬物治療学研究室　講師
日下部　吉男　KUSAKABE, Yoshio

薬学

板橋キャンパス

キーワード：薬疹、薬剤性過敏症症候群、アレルギー、in silico simulatiom

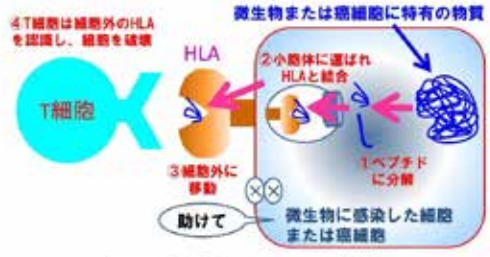
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 12：つくる責任、つかう責任

研究の概要

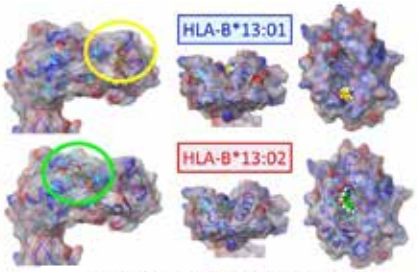
重症型薬疹は死亡率が高く（中毒性表皮壊死症で 19%、薬剤性過敏症症候群（DIHS）で 10%）また失明を含む重篤な後遺症（皮膚粘膜眼症候群で 15%）を残すことが知られている。重症型薬疹の一つ DIHS の原因薬物は、アロプリノールやフェノバルビタールなど身近な薬物が DIHS の発症に関与していることが報告されている。近年、DIHS の発症と特定の Human Leukocyte Antigen（HLA）の関連が明らかとなりつつある。

本研究では、DIHS 関連 HLA をもつ人にのみ DIHS を発症させ、DIHS 関連 HLA と 90% 以上の相同性をもつが DIHS を引き起こさない HLA（DIHS 不関連 HLA）をもつ人には DIHS が発症しない理由を構造の観点から追究する。

DIHS患者の症状



生体内でのHLAの働き



レクチゾールの結合部位の比較

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究では、DIHS 関連 HLA とアロプリノールなどの薬物との結合様式および構造変化を原子レベルで解明することで、DIHS 関連 HLA が DIHS を引き起こす原因を明らかにすることが出来る。本研究から得られる情報により、アレルギー反応を起こさない（HLA- 薬物複合体と自己ペプチドの結合を阻害する）新規ペプチド様アレルギー薬の合理的な設計・開発に重要な指針を与えることができる。本研究の知見に基づいて開発される新規ペプチド様アレルギー薬は、DIHS 関連 HLA を持つ人でも安心して医薬品を服用することができる。

知的財産・論文・学会発表など

論文（査読あり，最新の研究成果）：A docking model of dapsone bound to HLA-B*13:01 explains the risk of dapsone hypersensitivity syndrome. J. Dermatol. Sci. article number 88. 320-329 (2017). Watanabe H, Watanabe Y, Tashiro Y, Mushiroda T, Ozeki T, Hashizume H, Sueki H, Yamamoto T, Utsunomiya-Tate N, Gouda H, Kusakabe Y.

がん転移における リン脂質代謝関連酵素の役割

薬学部・生命薬学講座　生物化学研究室　講師
佐々木　洋子　NEMOTO-SASAKI, Yoko
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.d075329f95b9bd0d.html

薬学

板橋キャンパス

キーワード：がん転移、リン脂質、代謝酵素

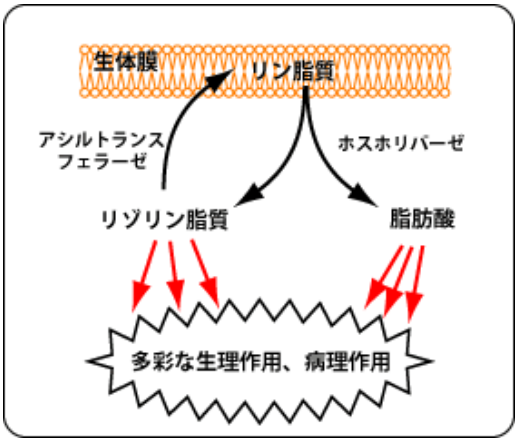
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

私たちの研究室では、リン脂質とリゾリン脂質の産生や代謝に関わる「アシルトランスフェラーゼ」と「ホスホリパーゼ」という酵素に注目し、その性状を解析することで、リン脂質やリゾリン脂質が関わる「生命現象」「病気のメカニズム」を明らかにし、病気の治療につなげたいと考えています。

近年、リン脂質のホスファチジルコリンやホスファチジルエタノールアミンが、がん細胞の増殖を制御することが報告され、注目を集めていますが、がん転移との関りは未解明です。

私たちは、がん転移研究の動物モデルとして、マウスの大腸がん細胞株を用い、マウスの脾臓に移植すると、肝臓に転移しやすい性質の細胞株（高転移株）を樹立しました。また、高転移株では元の親株と比較して、特定のリゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ遺伝子の発現量が低いことを発見しました。この酵素は、ホスファチジルコリンやホスファチジルエタノールアミンの生合成に関わっていることが知られています。現在はその酵素に着目し、大腸がんが肝臓へ転移する際に、どのような役割を果たしているかを、細胞レベルと個体レベルで解明する研究を行っています。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究により、既存の治療法では効果が不十分な大腸がんの転移に対し、新しい作用機序の抗がん剤や遺伝子治療法を開発するための基礎研究基盤が確立されると考えています。

知的財産・論文・学会発表など

学会発表（ポスター）：

○佐々木洋子[1]、林康広[1,2]、佐々木紀彦[3]、松本直樹[1]、岡沙織[1]、入村達郎[4]、山下純[1]
([1]帝京大・薬、[2]宮崎大・農、[3]東京都健康長寿医療セ、[4]順天堂大・院医)、大腸がん細胞株の親株と肝高転移性の亜株におけるリゾホスファチジルコリンアシルトランスフェラーゼ（LPCAT）発現量の比較、第 45 回日本分子生物学会年会、2022 年 12 月 2 日、千葉

論文（査読あり、総説）：

Atsushi Yamashita, Yasuhiro Hayashi, Naoki Matsumoto, Yoko Nemoto-Sasaki, Saori Oka, Takashi Tanikawa, and Takayuki Sugiura, Glycerophosphate/Acylglycerophosphate acyltransferases. Biology (Basel) vol.3, No.4, pp801-830 (2014)

Fmoc 法に完全適合した擬似相補的ペプチド核酸モノマーの合成

薬学部・医薬化学講座　代謝化学研究室　准教授
杉山　亨　SUGIYAMA, Toru
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.a1459cab18b15748.html

薬学

板橋キャンパス

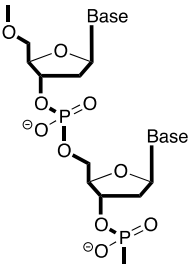
キーワード：核酸医薬、ペプチド核酸、アンチジーン法

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

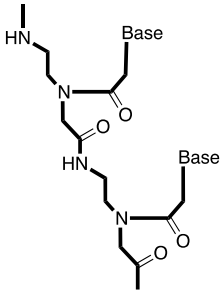
研究の概要

ペプチド核酸（PNA）は DNA のリン酸ジエステル結合をペプチド結合に置き換えた人工核酸で、DNA や RNA に強く、正確に結合する。特に、アデニンとチミンを人工塩基に置換えた擬似相補的 PNA（pcPNA）は、相補的な PNA どうしでは結合しないが、DNA には強く結合できる。これによって相補的配列の DNA に 2 分子の PNA が同時に侵入して塩基配列を読み取ることができるようになった。しかし、潜在的需要が大きいにも関わらず、限られた研究者しか使用できていない。これは、強酸が必要な Boc 法によって pcPNA が合成されているため、一般の研究者には入手困難なことが主な原因である。

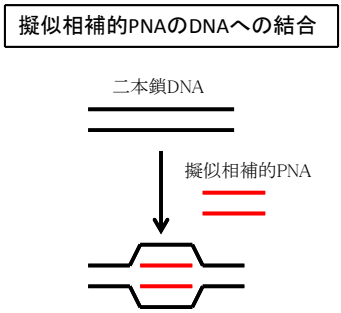
そこで、当研究室では合成機での使用も考慮した新しい保護基を導入し、温和な Fmoc 法に完全適合した新規 PNA モノマーを開発した。



DNA



PNA



相補的配列のPNA2分子がDNAの二重らせんに侵入して配列を読み取る → ゲノムを標的とした核酸医薬

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

擬似相補的 PNA は、DNA を二本鎖のままで標的にできるので、遺伝子診断や遺伝子治療薬として有望な分子である。

本 PNA モノマーは Fmoc 法に完全適合しているので、PNA オリゴマーの合成を一貫して弱塩基性条件で行うことができる。酸を使用するのは合成終了後の脱保護のみなので、特別な設備は必要なく、自動合成機への適用も可能と考えている。

知的財産・論文・学会発表など

論文

Toru Sugiyama, Genki Hasegawa, Chie Niikura, Keiko Kuwata, Yasutada Imamura, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, and Atsushi Kittaka, PNA monomers fully compatible with standard Fmoc-based solid-phase synthesis of pseudocomplementary PNA
Bioorg. Med. Chem. Lett., 27(15), 3337-3341 (2017).

ヒ素化合物によるエピジェネティックなヒストン修飾の意義

薬学部・生命薬学講座　毒性学研究室　教授
鈴木　俊英　SUZUKI, Toshihide
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.757f3d0ee3a0ac1a.html

薬学

板橋キャンパス

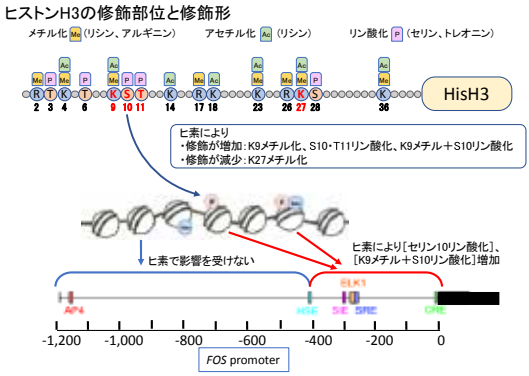
キーワード：ヒ素化合物、エピジェネティクス、遺伝子発現

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

クロマチンのヒストンが修飾を受けると、その修飾の部位・種類によって遺伝子の発現が誘導されたり抑制されたりすることが知られている。われわれの研究室では、３価無機ヒ素［iAs(III)］がヒストン H3 を部位特異的に、リン酸化・メチル化・アセチル化修飾する事を明らかにしている（下図）。ヒ素化合物は多くの遺伝子を誘導するが、これらにはがん遺伝子、がん抑制遺伝子、アポトーシス制御遺伝子、細胞周期制御遺伝子など、生命活動に重要なものと障害作用を引き起こすものがあり、これらの遺伝子のいくつかはヒストン修飾を介して制御されていると予想される結果を得ている。

ヒストン H3 は右図に示すように、N 末端側のアミノ酸がさまざまな修飾を受けることが知られているが、ヒ素化合物はヒストン H 3のリシン 9、セリン 10、トレオニン 11、リシン 27 のみを修飾する。また、ヒ素化合物により誘導される遺伝子のうち特定の遺伝子（FOS など）では、転写開始点付近の DNA が巻き付くヒストンが特定の修飾を受けることを明らかにしている(右図)。ヒ素化合物はヒストン H3 を、部位・種類特異的に修飾しており、詳細な分子メカニズムが解明されれば、障害作用を引き起こす遺伝子の発現のみを抑えるなど、ヒストン修飾レベルでの生理活性制御が出来るのではないかと興味を持ち研究を進めている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

エピジェネティクスを標的とした医薬品の開発は近年注目を集めており、DNA メチル化酵素阻害剤やヒストン脱アセチル化酵素阻害剤などが抗がん剤として臨床現場で用いられている。ヒ素化合物のように医薬品として使用されているものの中には強い毒性を有するものが多数存在し、このような医薬品の毒作用を抑えつつ有効作用を最大限に引き出す事ができるエピジェネティクス製剤が開発されれば、その臨床への応用が期待される。

知的財産・論文・学会発表など

論文（査読あり）

1. Toshihide Suzuki, Hiroshi Watanabe, Kayoko Kita, Taro Honma, Takafumi Ochi: Arsenite-induced histone H3 modification and its effects on EGR1 and FOS expression in HeLa cells, J. Appl. Toxicol. 38(5), 734-743 (2018).
2. Toshihide Suzuki, Kayoko Kita, Takafumi Ochi: Phosphorylation of histone H3 at serine 10 has an essential role in arsenite-induced expression of FOS, EGR1 and IL8 mRNA in cultured human cell lines, J. Appl. Toxicol. 33(8), 746-755 (2013).
3. Toshihide Suzuki, Koichi Miyazaki, Kayoko Kita, Takafumi Ochi: Trivalent dimethylarsenic compound induces histone H3 phosphorylation and abnormal localization of Aurora B kinase in HepG2 cells, Toxicol. Appl. Pharmacol., 241(3), 275-282 (2009).

神経変性疾患の病因タンパク質の構造・物性および機能解析

薬学部・医薬化学講座　生体分子化学研究室　教授
楯　直子　TATE, Naoko
URL：https://researchmap.jp/9204666

薬学

板橋キャンパス

キーワード：神経変性疾患、病因タンパク質、D-アミノ酸、立体構造、物性

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

超高齢社会を迎え、アルツハイマー病やパーキンソン病等の老年性神経変性疾患の罹患者数の増加は医学・社会問題となっています。これらの老年性神経変性疾患を惹起する原因タンパク質（病因タンパク質）を対象として、立体構造・物性及び機能について生物物理学的観点からの解析を進め、発症機序を解明し、治療薬開発に寄与する分子基盤情報を集積しています。

加齢に伴い生体内アミノ酸の L- 体から D- 体への異性化が起こります。アルツハイマー病の病因タンパク質のアミロイドβ やタウにおける D-Asp の発見に端緒を得て、D- アミノ酸の存在を軸とした老年性神経変性疾患の病因タンパク質の構造・物性・機能に関する多角的な解析を展開しています。研究成果の一例としてアミロイドβに 3 箇所（1 位、7 位、23 位）存在する Asp が、単一もしくは重複して D- 体に異性化すると線維化、凝集体形成が促進されることを見出しました。図 1 に示す通り、異性化 D-Asp の位置の違いにより、電子顕微鏡で観察したアミロイドβ 凝集体の形態は顕著に異なり、この違いは神経細胞毒性の強さと連関していました。

現在はさらにアルツハイマー病のもう 1 つの病因タンパク質であるタウについて、加齢によるアミノ酸 D- 体異性化が凝集体形成等に及ぼす影響について、同様の解析を進めています。

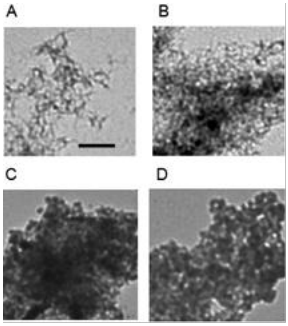


図1：アミロイドβペプチドの凝集に D-Asp置換が及ぼす影響
A：正常型Aβ（全アミノ酸がL体）
B：[D-Asp^{1,7,23}] Aβ
C：[D-Asp^{23}] Aβ
D：[D-Asp^{7,23}] Aβ
Bar, 200 nm.

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

超高齢社会において注目されている老年性神経変性疾患を惹起する病因タンパク質に関して加齢に伴い生体内に生じる D- 体異性化アミノ酸（主に D-Asp）の存在を軸として、立体構造や物性・機能に関する生物物理学的研究を行い、発症機序の詳細の解明を目指し、治療薬開発に繋がる分子基盤情報を集積しています。

知的財産・論文・学会発表など

＜原著論文（査読あり）＞

1. Murata, T., Tochio, N. and Utsunomiya-Tate, N. “Physicochemical characterization of the G51D mutation of α -synuclein that is responsible for its severe cytotoxicity.” Neurosci. Lett. 760, 136077 (2021)
2. Tochio, N., Murata, T. and Utsunomiya-Tate, N. “Effect of site-specific amino acid D-isomerization on β-sheet transition and fibril formation profiles of Tau microtubule-binding repeat peptides.” Biochem. Biophy. Res. Commun. 508, 184-190 (2019)
3. Sugiki, T. and Utsunomiya-Tate, N. “Site-specific aspartic acid isomerization regulates self-assembly and neurototoxicity of amyloid β .” Biochem. Biophy. Res. Commun. 411, 493-498 (2013)
4. Utsunomiya-Tate, N., et.al. “Reelin molecule assemble together to form a large protein complex, which is inhibited by the function-blocking CR50 antibody.” Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 9729-9734 (2000)

＜国際学会発表＞

Murata, T., Tochio, N. and Utsunomiya-Tate, N. “D-isomerization of amino acid regulates transition and fibril formation profiles of Tau microtubule-binding repeat.” The 4th International Conference of D- amino acid Research (2019) Tokyo, JAPAN

疾患マーカーとしての脂質

薬学部・医療薬学講座　分子薬剤学研究室　講師
谷川　和也　TANIGAWA, Kazunari
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.e7688d637a6e30df.html

薬学

板橋キャンパス

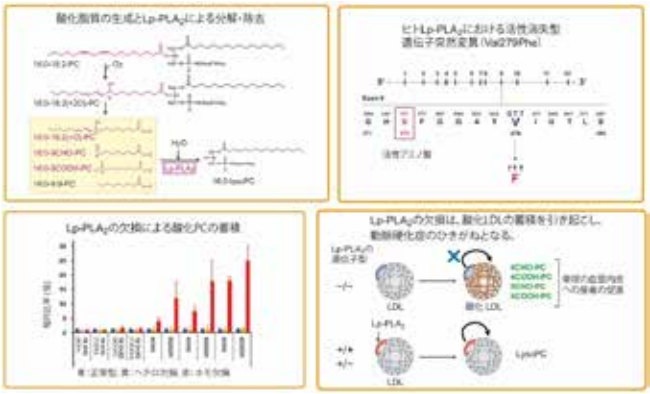
キーワード：脂質酸化、LpPLA2、動脈硬化症

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

低密度リポタンパク質（LDL）の表面に局在する不飽和脂肪酸を結合するリン脂質は、酸化反応により、脂肪酸の末端部にアルデヒド基やカルボキシル基を持つ酸化脂質を生成する。これらの酸化脂質を含む酸化 LDL は、単球の血管内皮への接着、浸潤を促進させ、血管内皮下においてコレステロールを蓄積した泡沫化細胞を集積させることにより、血管動脈硬化症の進展に関与する。LDL に結合する Lp-PLA2 は、これらの酸化脂質を分解する酵素活性を持つことが知られる。日本人の 4% には、Lp-PLA2 の酵素活性を消失させる塩基点突然変異が報告されていることから、変異体を有する人々の血漿中には酸化 PC の蓄積が引き起こされるかどうか質量分析法により解析した。その結果、単球の血管内皮への接着促進活性の強い 4CHO-PC, 4COOH-PC, 5CHO-PC, 5COOH-PC は、ホモ接合性突然変異を持つヒトより得られた血液中において著しく増加していることが明らかとなった。この結果は、この酵素が、動脈硬化症に対して防御的な役割を果たしていることを示唆している。

※この研究は、唐澤健名誉教授（https://researchmap.jp/read0134895）と共同で進めています。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本酵素のホモ欠損は、日本人を含むアジア諸国において報告されている。疫学的調査結果によると、Lp-PLA2 の欠損は、脳梗塞や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の危険因子と考えられることから、この酵素の遺伝子多型分析は、酸化脂質が関与すると考えられるヒト疾患発症の予測に役立てられる可能性が考えられる。一方、Lp-PLA2 の高発現は、平滑筋細胞の遊走促進活性など、動脈硬化症を進展させる生理活性を示す lysoPC を生成することから、動脈硬化性疾患の危険因子とする報告があり、Lp-PLA2 の酵素活性は適正な範囲内に保たれることが必要であると考えられる。このように血中 Lp-PLA2 活性は、ヒトにおける有用な疾患マーカーとして用いられる可能性が考えられることから、私達は、簡便で信頼性の高い Lp-PLA2 の活性測定法を開発した。

知的財産・論文・学会発表など

Accumulation of oxidized phosphatidylcholines in the LDL from the human subjectswith plasma-type PAF-acetylhydrolase deficiency.
Ken Karasawa, Kazunari Tanigawa, Noriko Satoh, Ayako Harada, Kazuaki Yokoyama, Yasuhro Iida, Hiroki Nakanishi, Ryo Taguchi and Keizo Inoue
20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology (2006)

らい菌の細胞内寄生機構の解明

薬学部・医療薬学講座　分子薬剤学研究室　講師
谷川　和也　TANIGAWA, Kazunari

薬学

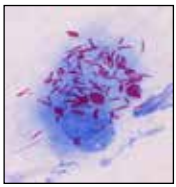
板橋キャンパス

キーワード：らい菌（M. leprae）、マクロファージ、脂質

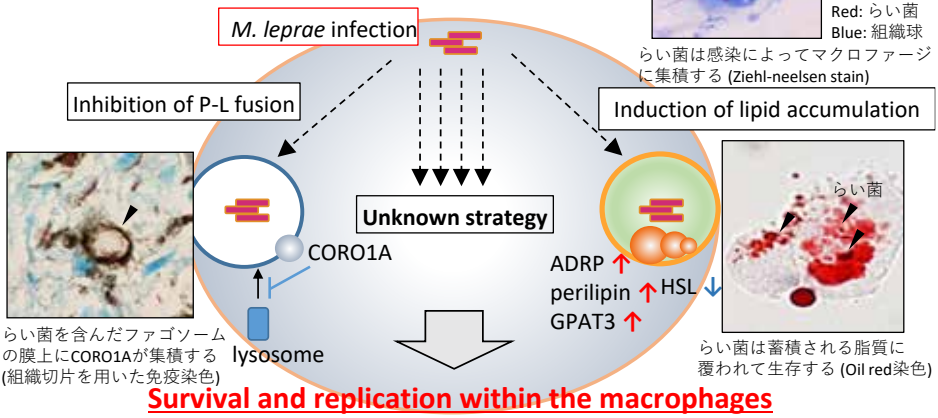
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

偏性細胞内寄生細菌であるらい菌（*Mycobacterium leprae: M. leprae*）は、ハンセン病の起因菌であり、マクロファージを宿主として感染し寄生する。我々は、らい菌が宿主由来遺伝子を利用することで P-L fusion の抑制や脂質蓄積を促すことで、新たな環境を構築し生存を維持することを報告してきた。今後は、その脂質がどのように利用されているかを明らかにし、既知の脂質代謝改善薬が治療に応用できる可能性について研究を進める。



Red: らい菌
Blue: 組織球
らい菌は感染によってマクロファージに集積する (Ziehl-neelsen stain)



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

ハンセン病はらい菌による慢性の感染症であり、皮膚症状や末梢神経障害が主な病状として知られ、WHO の報告では未だ世界に年間約 20 万人以上の新患が発症している。本研究の目標は、らい菌感染における宿主由来脂質の意義とその利用機構を明らかにすることである。それによって、ハンセン病治療だけでなく感染に脂質が関与するような COVID-19 や結核など、他の感染症に応用されることを期待している。

知的財産・論文・学会発表など

1. Tanigawa K, et al., Cathepsin G-induced malignant progression of MCF-7 cells involves suppression of PAF signaling through induced expression of PAFAH1B2. BBA Mol Cell Biol Lipids. 1867(8), 2022.
2. Tanigawa K, et al., The Role of lipids in the intracellular parasitization of *Mycobacterium leprae*. Appli Microbiol Open Access 8 (1), No:1000213, 2022.
3. Tanigawa K, et al., Essential roles of PPARs in lipid metabolism during mycobacterial infection. Int J Mol Sci, 22(14), 2021.
4. Tanigawa K, et al., *Mycobacterium leprae* promotes triacylglycerol *de novo* synthesis via induction of GPAT3 expression in human premonocytic THP-1 cells. PLoS One. 16(3): e0249184. 2021.

軸不斉を有する新規生物活性化合物の創製研究

薬学部・医薬化学講座　創薬化学研究室　准教授
田畑　英嗣　TABATA, Hidetsugu
URL：http://www.pharm.teikyo-u.ac.jp/

薬学

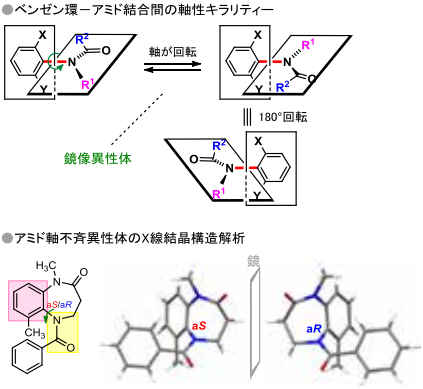
板橋キャンパス

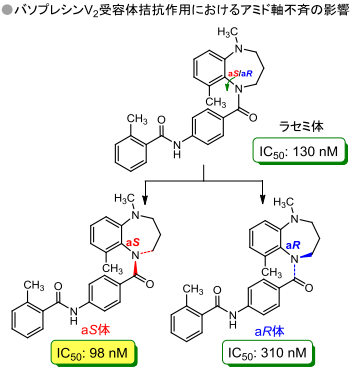
キーワード：軸不斉、立体化学、医薬品シーズ

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

現代の有機化学・医薬化学においてキラリティーは大変重要視され、不斉炭素をはじめとした中心性キラリティーに基づく医薬品合成が行われている。一方で、立体配座が固定されることで生じる動的なキラリティー（軸性キラリティー、軸不斉）については、医薬品の基本骨格に多く潜在するものの、見過ごされることが多い。当研究室では、軸不斉をもつ構造としてアミド結合に着目し、既存の医薬品を対象として軸不斉に基づく立体化学を精査し、生物活性の発現に寄与するアミド軸不斉構造を解明することで、新規医薬品候補化合物の創出を目指している。これまでに、アルツハイマー病、高血圧、高脂血症、がんなどに効果を示す活性化合物の基本骨格として利用されているベンゾアゼピン類について、ベンゼン環とアミド構造間の結合軸に不斉が存在することを明らかにするとともに、生物活性にアミド軸不斉構造が大きく影響していることを明らかにした。





実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究でとりあげる化合物がターゲットとしている疾患（アルツハイマー病、高血圧症、高脂血症、がん）はいずれも高齢化が進む現代社会が克服しなくてはならないものであり、本研究の成功によって、社会的に影響の大きい医薬品候補化合物の創出が期待される。さらに、見逃されがちであるアミド結合に基づいた不斉の解明と医薬品シード化合物の開発を目指すというアプローチは、これまでほとんど行われておらず、中心不斉から始まったキラリティーの概念をより幅広く広げる役割も担っており、もたらされる成果は創薬研究だけでなく有機合成化学の観点からも多くの研究者にとって有益なものとなる。

知的財産・論文・学会発表など

Tabata, H.; Funaki, K.; Oshitari, T.; Takahashi, H.; Natsugari, H. *et al J. Org. Chem*., 2019, 84, 16338–16345.
Tabata, H.; Tsuji, Y.: Oshitari, T.; Takahashi, H.; Natsugari, H. *et al. Synlett*, 2018, *29*, 2141-2146.
Tabata, H.; Oshitari, T.; Takahashi, H.; Natsugari, H. *et al. J. Med. Chem*., 2017, *60*, 4503–4509.
Tabata, H.; Oshitari, T.; Takahashi, H.; Natsugari, H. *et al J. Org. Chem*., 2016, *81*, 3136–3148.
Tabata, H.; Wada, N.; Oshitari, T.; Takahashi, H.; Natsugari, H. *et al. Chemi. Eur. J*., 2012, *18*, 1572–1576.
Tabata, H.; Oshitari, T.; Takahashi, H.; Natsugari, H. *et al. . Angew. Chem. Int. Ed*., 2011, *50*, 3075–3079.

糖鎖結合性タンパク質ガレクチンに関する研究

薬学部・生命薬学講座　衛生化学研究室　助教
田村　真由美　TAMURA, Mayumi

薬学

板橋キャンパス

キーワード：糖鎖、レクチン、ガレクチン

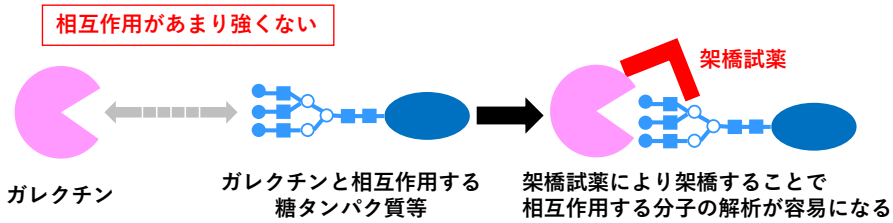
SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

糖鎖には、エネルギー源や生態保護分子として働くものだけでなく、タンパク質や脂質に付加し、シグナル伝達等に関わる情報分子として働くものがある。この情報分子として働く糖鎖に結合することにより、様々な生命現象を引き起こすタンパク質レクチンがある。このレクチンの一種で、β - ガラクトシド構造に親和性をもつガレクチンについて研究をしている。

ガレクチンは海綿や線虫などの無脊椎動物からマウスやヒトなどの脊椎動物まで広く保存されており、哺乳類では 15 種類見つかっている。ヒトではほぼ全身に発現し、分化、免疫、がんなど多様な生命現象に関与する。しかし、その機能の多くは未解明である。その理由の一つに、糖鎖との結合力があまり強くないため、ガレクチンと相互作用する分子の解析が容易ではないことが挙げられる。そこでガレクチンとその相互作用する分子を架橋試薬を用いて安定な共有結合で架橋する手法を確立した。

また、近年はガレクチンの翻訳後修飾についても研究を進めている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

近年、糖鎖とレクチンの機能に注目が集まりつつあるが、レクチンと糖鎖の結合はあまり強くなく、相互作用する分子の解析は容易でないことも多い。また、ガレクチンの関わる生理機能は多く、ガレクチンを標的とした治療薬の開発も進められている。本研究をもとに、ガレクチンと相互作用する分子の解析が容易となることで、新たな治療薬の開発につながると期待している。

知的財産・論文・学会発表など

- Tamura M., Tanaka T., Fujii N., Tanikawa T., Oka S., Takeuchi T., Hatanaka T., Kishimoto S., Arata Y., Potential Interaction between Galectin-2 and MUC5AC in Mouse Gastric Mucus., Biol. Pharm. Bull., (2020) 43, 356-360.
- Sakakura M., Tamura M., Fujii N., Takeuchi T., Hatanaka T., Kishimoto S., Arata Y., Takahashi H., Structural mechanisms for the S-nitrosylation-derived protection of mouse galectin-2 from oxidation-induced inactivation revealed by NMR., FEBS J., (2018) 285, 1129-1145.
- Tamura M., Watanabe T., Igarashi T., Takeuchi T., Kasai K., Arata Y., Crosslinking of Cys-mutated human galectin-1 to the model glycoprotein ligands asialofetuin and laminin by using a photoactivatable bifunctional reagent. Biol. Pharm. Bull., (2014) 37,877-82.
- 田村　真由美、岡　沙織、谷川　尚、小林　純子、荒田　洋一郎、GFP 付加ガレクチン -2 を用いた胃粘膜中のリガンド局在部位の検討、2022、日本薬学会 第 142 年会

ヒト iPS 細胞から創る血液脳関門細胞で薬物の脳移行性を予測する

薬学部　教授
出口　芳春　DEGUCHI, Yoshiharu
URL：https://www.bbb-teikyo.com/

薬学

板橋キャンパス

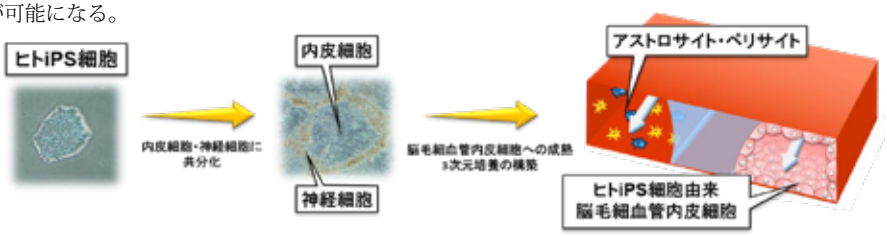
キーワード：薬物の脳移行性、血液脳関門、ヒト iPS 細胞

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

私たちの研究室では、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳腫瘍など、様々な脳の病気に苦しむ患者様に適切な薬物治療を行うことを目指して、「ヒトにおける薬物の脳移行性を予測する研究」を行っている。薬物の脳移行性は血液脳関門（Blood-Brain Barrier; BBB）の機能に依存する。その機能を担っているのが脳毛細血管内皮細胞に発現するタンパク質（密着結合タンパク質、トランスポーター、レセプター）である。動物の BBB の機能は明らかにされつつあるが、ヒトの BBB の機能はほとんど解明されていない。ヒトの脳組織の入手が困難であることに加えて、ヒト BBB の機能を調べる実験モデルが少ないことが原因である。

私たちは、この問題を解決するために、様々な研究を行ってきたが[1,2,3]、最近ではヒト iPS 細胞から分化させた脳毛細血管内皮細胞を用いてヒト BBB の機能を明らかにする研究にチャレンジし、その成果を国際誌にて発表した[4,5]。さらに、よりヒト BBB の機能に模倣した細胞の作製にも成功した[6]。目標は下図のようなヒトの脳内を模倣した実験モデルを構築することである。このモデルにより薬物のみならず生体内物質、毒物の脳移行性を知ることができ、さらに脳の疾患状態を予測するバイオマーカーの探索が可能になる。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

産業界へのアピール：
私たちの実験モデルは非臨床の段階でヒトの脳移行性が予測できるものである。すでに数社がこのモデルに興味を示しており、共同研究契約締結に向けて進行中である。

臨床（実学）への応用：
患者様の組織細胞から iPS 細胞を調製し、私たちの脳移行モデルに応用することにより、中枢疾患の原因究明、ひいては個の医療に貢献できるなど、その可能性は無限である。

知的財産・論文・学会発表など

1）Hiranaka S, Deguchi Y, *et al., ACS Med. Chem. Lett*., 9, 884-888 (2018)
2）Tega Y, Deguchi Y, *et al, J. Pharm. Sci*., 110, 397-403 (2021)
3）Kurosawa T, Deguchi Y, *et al, Pharmaceutics*, 14, 1683 (2022)
4）Kurosawa T, Deguchi Y, *et al, Mol. Pharm*., 15, 5546-5555 (2018)
5）Kurosawa T, Deguchi Y, *et al, Pharm. Res*., 39, 1535-1547 (2022)
6）川端健二、出口芳春ほか、特許出願番号 2021-178573

医療現場における薬剤師の介入効果に関する検討

薬学部・薬学教育推進センター　臨床ユニット　助教
寺山　和利　TERAYAMA, Kazutoshi
URL：http://www.pharm.teikyo-u.ac.jp/lab2/C5jisshusuishin/member/terayama.html

薬学

板橋キャンパス

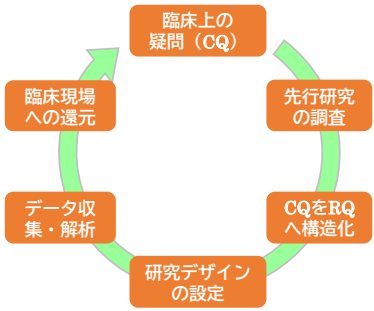
キーワード：臨床薬学、痛み

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

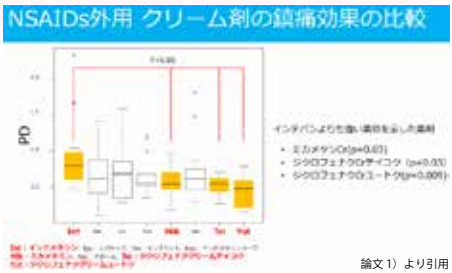
研究の概要

薬局や病院などで薬剤師の職能は広がり社会的ニーズも高まっているが、薬剤師介入効果に関するエビデンスはまだまだ少ない。帝京大学入職前は病院薬剤師として 16 年間働きその間に、緩和ケアチームやペインクリニック専門医と共同研究してきた。臨床現場で遭遇してきたクリニカルクエスション（CQ）をリサーチクエスション（RQ）へと構造化することで臨床研究に繋げ、患者アウトカムや業務改善へつなげる研究をしている。

今後は病院だけでなく薬局薬剤師とも連携し、リアルワールドデータを用いた臨床薬剤師のエビデンス構築へ貢献することを目指している。



論文 1）より引用



論文 1）より引用

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

大規模調査によると有病率の 1 位は背部痛で他の痛みも上位を占める。痛みは QOL を低下させるため、寿命が延び長期化する慢性疼痛の問題点は多い。NSAIDs 外用剤は副作用が少なく安全に投与できるため国内外の疼痛ガイドラインで第一選択薬として推奨されている。しかし、市販薬やジェネリック薬品に関する NSAIDs 外用剤のエビデンスは少ない。我々はがん患者の骨転移痛に NSAIDs 外用剤併用が有用である可能性を示しており、症例数を増やして再検討する必要があると考えている。また、リアルワールドデータを用いた慢性疼痛患者における NSAIDs 外用剤併用に関する疫学研究なども検討中である。

知的財産・論文・学会発表など

論文

1）寺山和利，渡部多真紀，渡辺茂和 , 土屋雅勇．日本ペインクリニック学会誌 . 2020; 27: 32-38.
2）寺山和利 , 濵名真由美 , 土屋雅勇 , 渡部多真紀 ,　安野伸浩 , 渡辺茂和．YAKUGAKU ZASSHI, 2020; 140: 1081-1085.

学会発表

3）K.Terayama, M. Tsuchiya, T. Watanabe, H. Mitsuhata. IASP 16th world congress on pain.

脳虚血モデルマウスを用いた脳卒中後遺症の予防・治療薬の開発

薬学部・臨床薬学講座　人体機能形態学研究室　講師
道志　勝　DOSHI, Masaru

薬学

板橋キャンパス

キーワード：脳虚血、神経細胞死、低体温、甲状腺ホルモン、ω3 系脂肪酸

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

心停止や脳卒中を発症すると脳全体あるいは局所的に血液が流れない脳虚血という状態に陥る。脳虚血が一定時間続くと血流を再開させても神経細胞死が生じ、中枢ならびに末梢神経機能不全による後遺症が残る。このような後遺症の治療あるいは予防の観点から以下のようなテーマで研究を行ってきた。

1）低体温療法のメカニズム解明

低体温療法は臨床的にも実験的にも有効であるが、その神経保護効果の機序が明確になっていない。そこで脳虚血モデルマウスを用いて、この機序の解明を目指している。

2）甲状腺ホルモンが脳虚血病態に及ぼす影響について

最近、脳虚血モデルマウスに甲状腺ホルモン（T3）を投与すると神経細胞死が悪化することを見出した。

3）機能性食品による予防効果の検証

脳虚血モデルマウスで摂食障害（摂食量や体重の減少）が生じること、またそれがオメガω3系脂肪酸をあらかじめマウスに与えておくことで軽減されることを見出した。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本評価モデルは、脳虚血中に低体温にすることで神経細胞死を完全に防御するため、神経細胞死の発生に関わる分子機序およびそれに対する低体温の神経保護効果の機序の解明に有用である。本評価モデルを用いて、脳卒中後遺症に対する新規治療薬の開発やたとえ脳卒中が発症しても予後が良くなるように生活習慣における予防法の確立につなげたい。

知的財産・論文・学会発表など

＜論文＞
- Doshi M, Watanabe S, Natori Y, Hosoyamada M, Hirashima-Akae Y. Triiodothyronine aggravates global cerebral ischemia–reperfusion injury in mice. Biol. Pharm. Bull. 44, 1824-1831, 2021.
- Doshi M, Hirashima Y. Timing of hypothermia (during or after global cerebral ischemia) differentially affects acute brain edema and delayed neuronal death. Advances in the Treatment of Ischemia Stroke, pp37-42, InTech, 2012.
- Doshi M, Kuwatori Y, Ishii Y, Sasahara M, Hirashima Y. Hypothermia during ischemia protects against neuronal death but not acute brain edema following transient forebrain ischemia in mice. Biol. Pharm. Bull. 32, 1957-61, 2009.

＜学会発表＞
- 道志　勝、渡辺志朗ほか　甲状腺ホルモン投与がマウス脳虚血再潅流後の海馬 TGF-β 1 遺伝子発現に及ぼす影響　日本薬学会第 142 年会、2022 年 3 月、名古屋
- 道志　勝、渡辺志朗ほか　マウス脳虚血再潅流後の神経細胞死の発生に対するトリヨードチロニンの悪化作用　日本薬学会第 141 年会、2021 年 3 月、広島
- 道志　勝、渡辺志朗ほか　脳虚血モデルマウスにみられる摂食障害に対するω3系脂肪酸の軽減効果　第 25 回日本脂質栄養学会、2016 年 9 月、秋田

硫酸転移酵素が甲状腺ホルモンの恒常性維持に果たす役割

薬学部・薬学教育推進センター　助手
中村　康宏　NAKAMURA, Yasuhiro
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.02df7a6104184af5.html

薬学

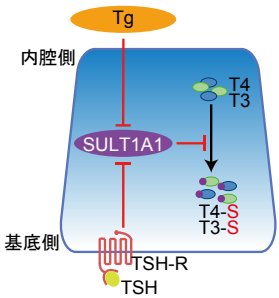
板橋キャンパス

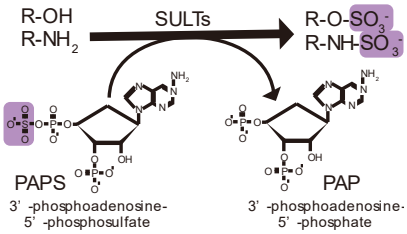
キーワード：甲状腺ホルモン、硫酸転移酵素、TSH、サイログロブリン

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

生体内での硫酸化は化合物の水酸基やアミノ基に硫酸基を転移させる酵素反応であり、薬物やホルモンの代謝、タンパク質の翻訳後修飾などの重要な役割をもつ。硫酸転移酵素の一つである Cytosolic sulfotransferase（SULTs）は甲状腺ホルモン（TH）であるチロキシン（T4）、トリヨードチロニン（T3）のフェノール性水酸基を硫酸化する。硫酸化された TH は Iodothyronine deiodinase による脱ヨウ素化を受け、速やかに不活化されるため、SULTs は TH の濃度調節機構として重要な働きをもつ。SULTs の遺伝子スーパーファミリーのうち、SULT1A1 は肝臓などの末梢組織に発現し、TH の硫酸化において重要な酵素であることが報告されてきた。一方で甲状腺濾胞細胞の機能は甲状腺刺激ホルモン（TSH）と濾胞内に蓄積するサイログロブリン（Tg）によって制御されていることが知られている。そこで私たちは甲状腺濾胞細胞における SULT1A1 の発現調節機構の解明を目指している。これまでに SULT1A1 の発現および硫酸転移活性が TSH による負の制御を受けていることに加え、もうひとつの甲状腺機能の制御因子である Tg によっても SULT1A1 の発現が抑制されること明らかにしてきた。TSH と Tg は甲状腺濾胞細胞において TH の分解を促進する酵素である SULT1A1 の発現を抑制することにより、TH 合成、分泌を制御していると考えられる。今後は SULT1A1 の転写調節因子の探索により、TSH と Tg による発現調節機構とそのシグナル伝達の解明に向け研究を行っていく予定である。





SULTsによる硫酸基の転移

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

硫酸基の転移は甲状腺ホルモンの代謝への関与以外にも、TSH 受容体の機能、サイログロブリンの硫酸化による甲状腺ホルモン合成への関与など、甲状腺ホルモン合成過程においても重要な働きをもつことが示唆されている。本研究は甲状腺機能異常症をはじめとした甲状腺疾患の病態の理解につながり、新たな治療法や治療ターゲットを見出すことにつながると期待される。

知的財産・論文・学会発表など

1. Y. Nakamura, A. Yoshihara, M. Kiriya, et al., Thyroid stimulating hormone suppresses the expression and activity of cytosolic sulfotransferase 1a1 in thyrocytes, Endocr J (2022).
2. 中村康宏、吉原彩、桐谷光夫、ほか。甲状腺濾胞細胞における硫酸転移酵素 Sult1a1 の発現調節機構の解明。第 38 回甲状腺病態生理研究会。2023 年 2 月 25 日。東京
3. 中村康宏、吉原彩、桐谷光夫、ほか。TSH は甲状腺細胞における硫酸転移酵素 Sult1a1 の発現および硫酸転移活性を抑制する。第 95 回日本内分泌学会学術総会。2022 年 6 月 2-4 日。大分

リン脂質の網羅的分析方法

薬学部・医療薬学講座　物理薬剤学研究室　准教授
濱　弘太郎　HAMA, Kotaro

薬学

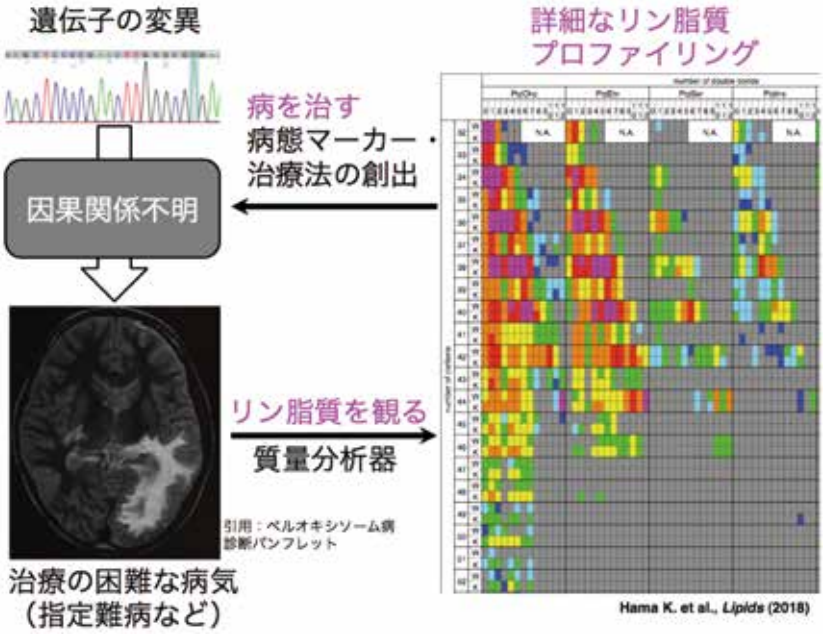
板橋キャンパス

キーワード：質量分析器、メタボローム、リン脂質

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

リン脂質は、疎水性部分を構成する脂肪酸と、極性頭部が様々な組合せで存在し、非常に多様な分子種から構成されている。この分子種の組成は臓器間で異なるほか、幾つかの病態においても変化することが知られており、病態マーカーとしての可能性が期待される。我々は、高速液体クロマトグラフィー - 質量分析装置（LC-MS）を用いて、非常に多様なリン脂質分子種を網羅的に分析するメタボローム解析に取り組んでいる。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

様々な疾病に関する試料を解析することで、病態マーカーの開発が期待される。また健常人の血液などの生体試料を定期的に解析することで、健康状態との相関が見出される可能性がある。

知的財産・論文・学会発表など

1. Hama K*, et al., J Lipid Res. 2020, 61 (4):523-536
2. Hama K*, et al., Lipids. 2018, 53 (1):85-102; 3. Hama K*, et al., J Vis Exp. 2018, (135); 4. Hama K*, et al., Lipids. 2017, 52 (9):789-99; 5. Hama K*, et al., Lipids. 2013, 48 (12):1253-67

プリン体一斉分析法を用いた食事による尿酸値上昇への影響評価

薬学部・医薬化学講座　臨床分析学研究室　講師
福内　友子　FUKUUCHI, Tomoko
URL：http://teikyo.purine-lab.com/

薬学

板橋キャンパス

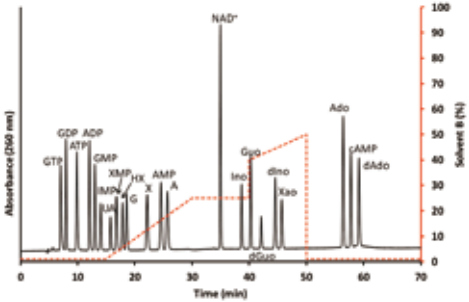
キーワード：プリン体、尿酸値、痛風、食品、うま味

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

血清尿酸濃度の上昇には、食事によるプリン体の過剰摂取が深く関係しており、プリン体の総量だけではなく、プリン体の存在様式（核酸、塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチド）も重要である。そこで、22 種類のプリン体一斉分析法を用いて、食品のプリン体プロファイリングを作成するとともに、尿酸値上昇への影響を培養細胞やモデル動物を用いて定量的に評価することを目的とし、研究を進めている。

プリン体一斉分析法



< 分析方法 >
装置：SHIMADZU LC-20A HPLC system
固定相：YMC-Triart C18　(4.6 mmI.D. × 250 mm, 3 μ m)
移動相：A ; 80 mM リン酸アンモニウム緩衝液 (pH 4.1)
　　B ; 30% メタノール in A
流速：0.6 mL/min, グラジエント溶出
カラム温度：35℃
検出波長：260 nm(PDA)

< 測定対象 >
プリン塩基 ; アデニン (A)、グアニン (G)、ヒポキサンチン (HX)、キサンチン (X)、尿酸 (UA)
ヌクレオシド ; アデノシン (Ado)、グアノシン (Guo)、イノシン (Ino)、キサントシン (Xao)、デオキシアデノシン、デオキシグアノシン　デオキシイノシン
ヌクレオチド ; ATP、ADP、AMP、cAMP、GTP、GDP、GMP、IMP、XMP

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

- 確立したプリン体の一斉分析法は、感度•精度ともに良く、食品中のプリン体だけでなく、生体試料（血液や尿）中のプリン体の定量や、培養細胞内外における尿酸およびプリン体のモニタリングなど広く応用可能である。
- 高尿酸血症は生活習慣病であり、その罹患率は世界の各地で増加している。また、他の生活習慣病（高血圧、心疾患　肥満など）を合併することが多い。本分析方法を用いて、食品中のプリン体の質を評価すること、尿酸値上昇への影響を評価することなどによって、高尿酸血症の予防・改善につなげたい。

知的財産・論文・学会発表など

1．Fukuuchi T, Itahashi I, et. al. Determination of total purine and free purine content in milk, soymilk, and enteral nutritional supplements to assist nutritional therapy for hyperuricemia and gout. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. Jun 29:1-9, 2022
2．Fukuuchi T, Iyama N, et.al. Simultaneous quantification by HPLC of purines in umami soup stock and evaluation of their effects on extracellular and intracellular purine metabolism. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids 38,273-279, 2018

先天代謝異常疾患の病態解明と診断における臨床バイオマーカーの探索

薬学部・医療薬学講座　物理薬剤学研究室　講師
藤原　優子　FUJIWARA, Yuko

薬学

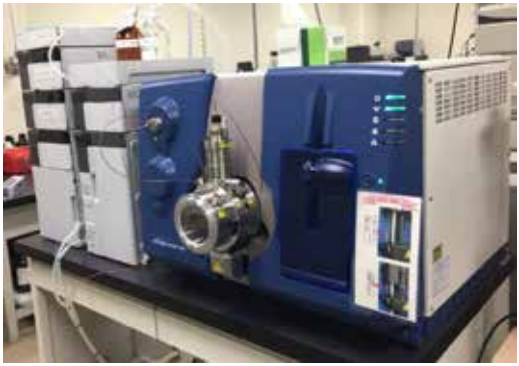
板橋キャンパス

キーワード：脂質、遺伝性疾患、質量分析、創薬ターゲット

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

私たちの体内では、生命維持のために様々な物質が合成および分解されています。生まれつき、遺伝子に変異があり、特定の酵素が欠損していたり、代謝活動が障害され、体内で様々な症状を引き起こす遺伝性の疾患を『先天代謝異常疾患』と呼びます。疾患の数としては数百種類がありますが、我々の研究室では、細胞内のペルオキシソームで分解される極長鎖脂肪酸や、リソソームで分解される糖脂質の蓄積症を対象としています。これらの疾患の一部には早期の発見と適切な治療により、発症を未然に防ぐことができるものもあります。我々は高速液体クロマトグラフィーと質量分析計を駆使し、極長鎖脂肪酸を含む糖脂質を測定することにより、病態発生機序の解明を目標とした研究をしています。さらに、これら疾患の診断バイオマーカーや創薬ターゲットの探索にもつなげたいと考えています。



高速液体クロマトグラフィー NexeraXR （SHIMADZU）：左
質量分析計 QTRAP 4500（SCIEX 社）：右
（板橋キャンパス　中央機器室）

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

先天代謝異常疾患の多くは、数万～数十万人に 1 人の発生頻度ですが、早期診断が治療戦略上、極めて重要です。 しかしながら、現在の臨床で用いられるマーカーは限られており、方法は煩雑です。我々が確立してきた、高速液体クロマトグラフィー と 質量分析計を用いた糖脂質の測定解析方法により、糖脂質の機能を明らかにし、病態発生機序を解明できるようになります。そして将来的には、我が国において難病に指定されている極長鎖脂肪酸を含む糖脂質の蓄積を病因とする先天代謝異常疾患の新規発症前診断バイオマーカー、および治療マーカー、さらには、創薬ターゲットの発見が期待できます。

知的財産・論文・学会発表など

- Yuko Fujiwara, Kotaro Hama, Kazuaki Yokoyama; Mass spectrometry in combination with a chiral column and multichannel-MRM allows comprehensive analysis of glycosphingolipid molecular species from mouse brain, Carbohydrate research.2020, Volume 490, 107959
- Yuko Fujiwara, Kotaro Hama, Nobuyuki Shimozawa, Kazuaki Yokoyama; Glycosphingolipids with Very Long-Chain Fatty Acids Accumulate in Fibroblasts from Adrenoleukodystrophy Patients, International Journal of Molecular Sciences , 2021 Aug 11; 22(16): 8645.

ヒト尿酸代謝モデルマウス

薬学部・臨床薬学講座　人体機能形態学研究室　教授
細山田　真　HOSOYAMADA, Makoto
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.1e3eb5521ab4e05a.html

薬学

板橋キャンパス

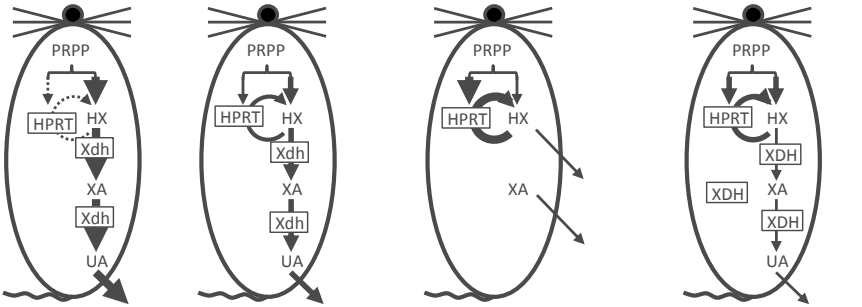
キーワード：モデルマウス、尿酸、プリン代謝

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

プリン代謝の最終代謝産物は、ヒトを含む高等霊長類では尿酸（UA）であるが、マウスを含むその他の哺乳類ではウリカーゼ（Uox）によって尿酸はアラントインに酸化されてしまう。そのため、これまでマウスを用いて中間代謝産物に過ぎない尿酸の研究をすることは困難であった。ヒトのモデルとして Uox ノックアウト（UoxKO）マウスを用いても、大量の尿中尿酸排泄によって腎障害を起こしてしまうという問題点があった。

プリン代謝におけるヒトとマウスの違いは、ヒトでは、①上記の Uox が欠損していること、②ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）活性が高いこと。③キサンチンヒドロゲナーゼ（Xdh）活性が低いこと、が挙げられる。Xdh はヒポキサンチン（HX）を尿酸に変換して尿酸排泄を増加するのに対して、HPRT は HX を再利用して尿酸の排泄を減少させるので、HPRT を高活性、Xdh を低活性にすることによって尿中尿酸排泄量を減弱させたヒト尿酸代謝モデルマウスの作出を進めている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

これまで用いられていたオキソン酸による Uox 活性抑制マウスに比べ、ヒトのプリン代謝により近いヒト尿酸代謝モデルマウスは、高尿酸血症治療を目的とする尿酸排泄促進薬・尿酸合成阻害薬の開発および in vivo スクリーニングなどの非臨床試験のための実験動物として最適である。また、高尿酸血症が循環器系に及ぼす影響の研究を通じてメタボリックシンドローム関連治療薬・サプリメント・食品の開発に有用であり、高尿酸血症の認知症予防効果から認知症予防薬の開発に用いることができる。さらに、尿酸ばかりではなく、プリン体である ATP などのエネルギー代謝系のヒトモデル動物として、虚血性心疾患や虚血性脳卒中などの治療法開発に有用である。

知的財産・論文・学会発表など

特許　第 7070887 号

TOP RESEACHERS（http://top-researchers.com/?p=388）
「モデルマウスの作成で、高尿酸血症研究の前進を目指す～細山田 真・帝京大学教授」

In vivo の記憶学習系を利用したスマートドラッグ探索法の開発

薬学部・生命薬学講座　病態分子生物学研究室　教授
本間　光一　HOMMA, Koichi
URL：https://www.researchmap.jp/hommakj/

薬学

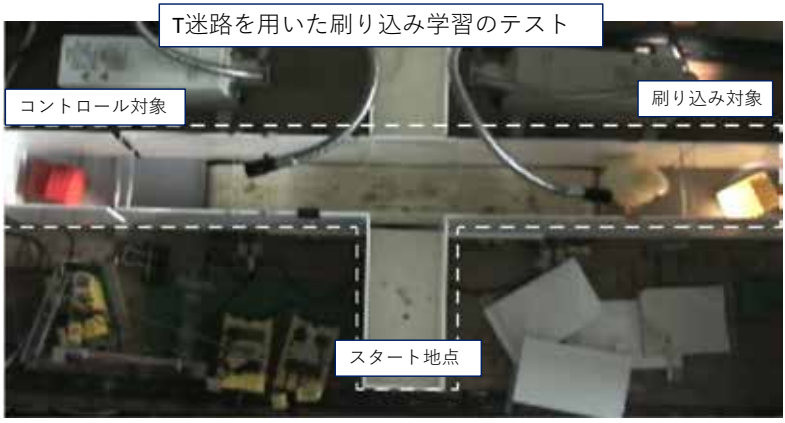
板橋キャンパス

キーワード：*in vivo*、脳機能向上、スマートドラッグ、記憶学習

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 4：質の高い教育をみんなに

研究の概要

ニワトリのヒナ（ヒヨコ）を用いた刷り込み学習装置は、げっ歯類を用いた学習系と比べ、簡便であり、定量性が高い。この学習系を利用すれば、スマートドラッグのような脳機能を向上させる活性を有する化合物を効率よくスクリーニングすることが可能になる。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本探索法では、学習記憶能力を *in vivo* で簡便に調べることができる。半日の実験で、脳内への物質注入、学習、テストを完了させることは、げっ歯類を用いた学習系では困難である。定量性にも優れ、利用する個体も 1 検体あたり 5 個体程度あれば、脳機能の向上活性の有無を判定することが可能である。多検体をスクリーニングする用途に適用可能な探索系と言える。

知的財産・論文・学会発表など

- Aoki,N., Mori,C., Fujita,T., Serizawa, S., Yamaguchi,S., Matsushima,T. and Homma,K.J. Imprintability of newly hatched domestic chicks on an artificial object: a novel high time-resolution apparatus based on a running disc *Frontiers in Physiology*, 13, 822638（2022）
- Yamaguchi, S., Aoki, N., Kitajima, T., Iikubo, E., Katagiri, S., Matsushima, T. and Homma, K. J. Thyroid hormone determines the start of the sensitive period of imprinting and primes later learning. *Nature Communications* 3, 1081(2012)

アポトーシス抵抗性がんの克服を目指した共役脂肪酸の利用可能性の検証

薬学部・生命薬学講座　毒性学研究室　講師
本間　太郎　HONMA, Taro
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.886fbd94d1eab912.html

薬学

板橋キャンパス

キーワード：共役脂肪酸、がん、フェロトーシス

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

現在、日本人の死因として最も多いのが悪性新生物（がん）である。これまでの研究で、様々な天然物に焦点を当て、がんの治療が期待できる脂質成分を探索してきた。その中で、特定の植物種子油中に「共役リノレン酸」と呼ばれる殺がん細胞効果を持つ脂肪酸が存在することを発見した。近年の研究で、共役リノレン酸は、がん細胞に対して「フェロトーシス」と呼ばれる細胞死を引き起こすことが報告されている（Beatty A. *et al., Nat. commun*. 12, 2244（2021））。かつてプログラム化された細胞死はアポトーシスのみと考えられていたが、フェロトーシスはアポトーシスとは異なり、DNA の断片化ではなく、細胞膜における脂質過酸化によって細胞死を引き起こす（図 1）。そこで、アポトーシス抵抗性や放射線抵抗性を示すがんを克服するために、共役脂肪酸によるフェロトーシス誘発をがんの治療戦略に応用できないか検証を進めている。

さらに、特定の海藻由来酵素を使用することで、リノール酸、α-リノレン酸などの不飽和脂肪酸から共役トリエン型、共役テトラエン型といったバリエーションに富む共役脂肪酸を合成できることを見出している（図 2）。現在、当該酵素を使用して、殺がん細胞効果のより高い共役脂肪酸の合成に挑戦している。

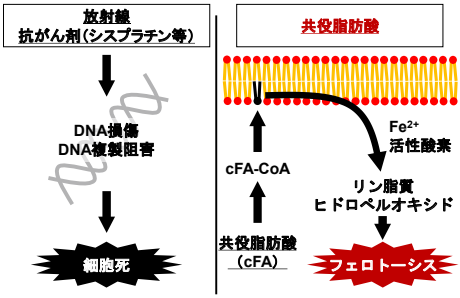


図 1　がん細胞の DNA 損傷・複製阻害を起こす放射線・抗がん剤とは異なり、フェロトーシスは細胞膜の脂質過酸化を介した細胞死を引き起こす。

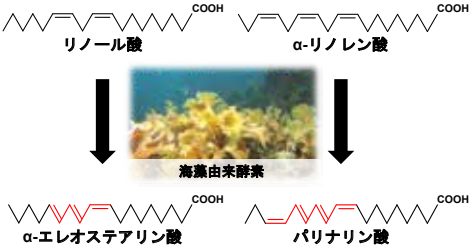


図 2　ある特定の海藻から抽出した酵素は、様々な不飽和脂肪酸を共役脂肪酸に変換する。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

フェロトーシスの研究は端緒に就いたばかりであり、がん治療戦略としてフェロトーシスの有用性に着目した研究はほとんどない。フェロトーシスは DNA 損傷に依存しない細胞死を引き起こす。本研究が完成された際には、アポトーシス抵抗性のがんに対抗する手段として共役脂肪酸を利用できるばかりでなく、従来用いられてきた抗がん剤と併用することにより、従来よりも抗がん剤の使用量を少なくし、患者の抗がん剤使用による副作用を軽減できると期待している。

知的財産・論文・学会発表など

論文（査読あり）　T. Honma, N. Shiratani, Y. Banno, T. Kataoka, R. Kimura, I. Sato, Y. Endo, K. Kita, T. Suzuki, T. Takayanagi, Seeds of *Centranthus ruber* and *Valeriana officinalis* contain conjugated linolenic acids with reported antitumor effects, *J. Oleo Sci*., 68, 481-491 (2019).

ビックデータ解析と in silico 予測を用いた妊婦・授乳婦薬物療法に関する研究

薬学部・臨床薬学講座　臨床薬剤学研究室　助教
前島　多絵　MAESHIMA, Tae
URL：https://researchmap.jp/tae.maeshima

薬学

板橋キャンパス

キーワード：妊婦、授乳婦、定量的構造活性 / 物性相関、機械学習

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

妊婦の高齢化や生殖医療の普及、合併症妊娠に対する治療の向上などから妊婦・授乳婦における薬物療法に関するエビデンスの必要性が高まっている。本研究はビッグデータ解析と in silico 予測を用いて、妊娠中の薬剤使用による有害事象の解析や、薬の乳汁移行性の予測を行う。特殊患者集団と呼ばれる妊婦・授乳婦の薬物療法において、薬の適正使用を目的としたエビデンス構築を目指す。

ビッグデータの解析には国内外の有害事象自発報告データベースを用いる。投与経路に“経胎盤”を含む報告や妊娠に関連する有害事象や疾患をキーワードとして症例を抽出し、妊娠中使用薬剤による児の有害事象を解析する。

また、薬の乳汁移行性の in silico 予測には定量的構造活性 / 物性相関（QSAR/QSPR）および機械学習の手法を用いる。物性予測ソフトウェアの ADMET Predictor® を用いて Milk/Plasma ratio（M/P 比）予測モデルを構築したのち、薬物動態シミュレーションソフトウェアである GastroPlus® を用いた生理学的薬物速度論（PBPK）モデルへの応用を試みる。

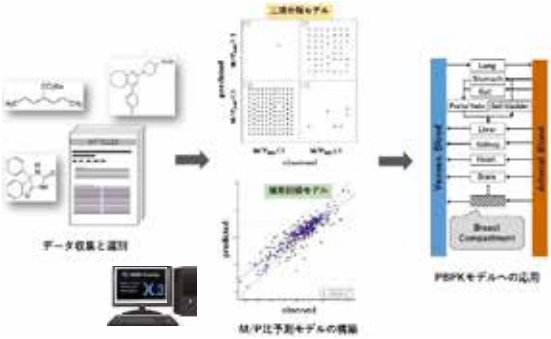


図 . 薬の乳汁移行予測モデルの構築と応用

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

有害事象自発報告データベースを用いた解析により、経胎盤投与報告における有害事象の傾向やシグナル検出による薬と有害事象の関連性を見出すことができる。

また、本研究で構築する薬物の乳汁移行予測モデルの臨床応用が可能になれば、乳汁移行性が未知の医薬品だけでなく、代謝物についても迅速かつ簡便に乳汁移行性を評価することができ、授乳婦に対する薬物療法の発展に貢献できる。

知的財産・論文・学会発表など

- Tae Maeshima, Shin Yoshida, Machiko Watanabe, Fumio Itagaki. Prediction model for milk transfer of drugs by primarily evaluating the area under the curve using QSAR/QSPR. Pharm Res. 40(3): 711-719. 2023.
- Tae MAESHIMA, Machiko WATANABE, Fumio ITAGAKI. Risk of Unfavorable Outcomes of Thromboembolism with Antipsychotic Drug Use: Analysis Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database. Jpn J Clin Pharmacol Ther. 53(1): 3-10. 2022.
- Tae Maeshima, Ryosuke Iijima, Machiko Watanabe, Satoru Yui, Fumio Itagaki. Effect of antipsychotics on breast tumors by analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report database and cell-based experiments. J Pharm Health Care Sci. 7(1): 13. 2021.
- JADER を用いた医薬品の経胎盤投与による児の有害事象の解析 . 第 24 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 . 2022.

脂質代謝酵素の機能調節に関する研究

薬学部・生命薬学講座　生物化学研究室　助教
松本　直樹　Matsumoto, Naoki
URL：http://www.pharm.teikyo-u.ac.jp/

薬学

板橋キャンパス

キーワード：脂質代謝酵素、翻訳後修飾、生体内微量金属、神経変性疾患

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

ホスホリパーゼ A1（PLA1）は細胞膜構成成分の一つであるグリセロリン脂質の *sn-1* 位エステル結合を加水分解する酵素である。PLA1 はリン脂質リモデリングや生理活性リゾリン脂質の産生に重要な役割を果たす。

DDHD1 は初めホスファチジン酸をよい基質として好む細胞内型 PLA1（PA-PLA1）として同定された。その後、幅広い基質特異性が確認され、私たちは DDHD1 がカンナビノイド受容体 GPR55 の内在性リガンド（リゾホスファチジルイノシトール）の産生酵素として働くことを見いだした（図 1）。

リン酸化は哺乳動物タンパク質の約 3 分の 1 が受ける一般的な翻訳後修飾である。酵素活性や、細胞内局在、安定性、タンパク質間の相互作用などの変化を通して、細胞周期や、増殖、アポトーシス、シグナル伝達経路といった様々な細胞プロセスの調節に関わる（図 2）。

現在、私はリン酸化修飾や、ユビキチン化修飾、生体内微量金属が DDHD1 のタンパク質機能に及ぼす影響（PLA1 活性や細胞内局在の制御など）や、DDHD1 遺伝子の発現制御に関する研究に従事している。

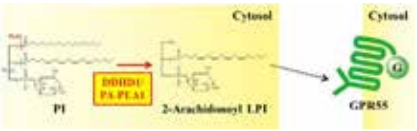


図1. DDHD1はカンナビノイド受容体GPR55の内在性リガンドを産生する（PI, ホスファチジルイノシトール; LPI, リゾホスファチジルイノシトール）

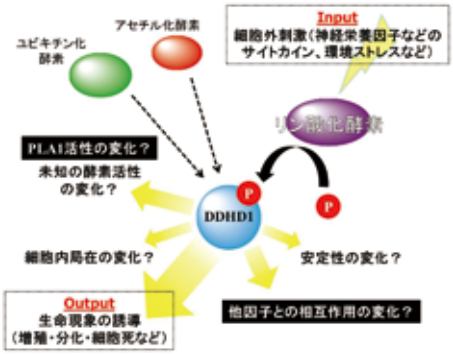


図2. DDHD1の翻訳後修飾とその機能発現

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

私たちは DDHD1 がある種の神経変性疾患の原因遺伝子であることを明らかにした。その変異や遺伝子発現・酵素活性の制御異常による機能低下は様々な神経変性疾患の発症や増悪に関わると考えられる。認知症に代表される多くの神経変性疾患は超高齢社会の到来により、患者数が飛躍的に増加する加齢関連疾患である。その多くは根本的な治療法がなく、薬物療法は症状を緩和する対症療法が中心である。本研究の進展は神経変性疾患の新たな病態発症メカニズムの解明につながり、治療に対する新たな見識をもたらす可能性がある。健康寿命の延伸につながり、余剰な医療費を削減して社会問題の解決に寄与すると考えられる。

知的財産・論文・学会発表など

1. Matsumoto *et al*., Phosphorylation and subcellular localization of human phospholipase A1, DDHD1/PA-PLA1. Methods Enzymol. 675: 235-273. 2022.
2. Matsumoto N *et al.,* Phosphorylation of human phospholipase A1 DDHD1 at newly identified phosphosites affects its subcellular localization. J Biol Chem. 297: 100851. 2021.
3. 松本直樹ら：細胞内型ホスホリパーゼ A1 のリン酸化と責任キナーゼの同定、脂質生化学研究 61、p128-129、2019 年

創薬リードとしての天然フラボノイド資源の利用と眼疾患予防への応用

薬学部・医療薬学講座　薬物治療学研究室　准教授
宮田　佳樹　MIYATA, Yoshiki

薬学

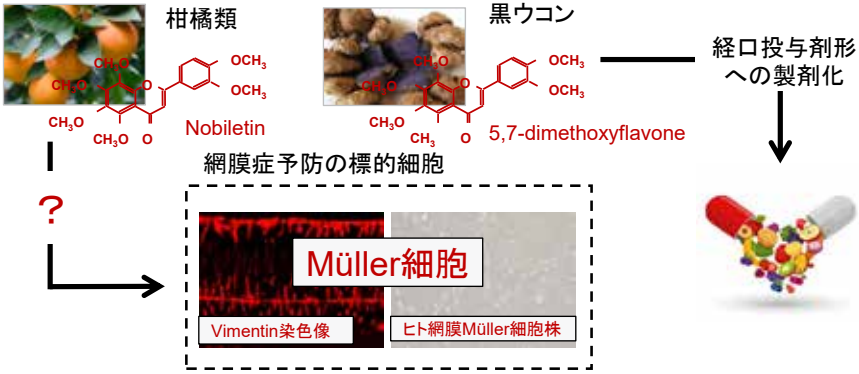
板橋キャンパス

キーワード：ポリメトキシフラボン類、ミュラー細胞、眼内薬物動態

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

当研究室では柑橘類の果皮や黒ウコンより単離した天然由来ポリメトキシフラボン類の白内障や糖尿病網膜症に対する予防効果を疾患モデル動物を用いて検証している。これまでの研究成果として、柑橘由来のノビレチンや黒ウコン由来の 5,7-dimethoxyflavone が眼疾患の発症・進展に関与するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）に対して阻害性を有することを見出し、これら新規 MMP 阻害薬による眼疾患予防の可能性を見出している。また、ノビレチン誘導体を用いた構造活性相関研究を展開し、ノビレチンを凌ぐ強力な生理活性（MMP 阻害性）を有する新規ポリメトキシフラボン類を報告している。近年は、網膜特異的グリア細胞である Müller 細胞を網膜症予防の新たな標的細胞と位置づけ、糖尿病網膜症の発症段階における Müller 細胞の機能異常あるいは細胞障害のメカニズム解析に取り組んでいる。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

加齢あるいは生活習慣病に伴って生じる視覚障害を健康食品やサプリメントで予防する取り組みは、健康寿命の延伸を目的とする予防医学の観点から注目されている。当研究室では、天然フラボノイド資源やドラッグリポジショニングを利用した視覚障害に適応可能な創薬シードの探索研究を眼構成細胞および眼疾患モデル動物を用いて行っている。今後は、産学連携の研究体制を構築し、網膜送達性を考慮にいれたフラボノイド含有サプリメントの開発を目指したい。

知的財産・論文・学会発表など

1. Miyata Y., Matsumoto K., Kusano S., KUsakabe Y., Katsura Y., Oshitari T., Kosano H. Cells 10: 669 (2021)
2. Miyata Y., Tatsuzaki J., Yang J., Kosano H. Biol. Pharm. Bull. 42: 1658-1664 (2019)
3. Miyata Y., Nagase T., Katsura Y., Takahashi H., Natsugari H., Oshitari T., Kosano H., Biomed. Pharmacother. 93: 70-80 (2017)

神経変性疾患原因タンパク質の構造および線維化に関する研究

薬学部・医薬化学講座　生体分子化学研究室　講師
村田　拓哉　MURATA, Takuya
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.6cf9c8d61f5108f4.html

薬学

板橋キャンパス

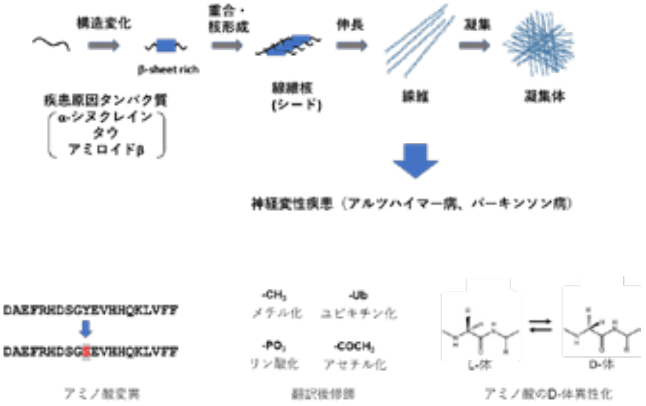
キーワード：神経変性疾患、アミロイドβ、タウ、α-シヌクレイン、線維化

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

加齢性神経変性疾患のアルツハイマー病やパーキンソン病の発症には疾患原因タンパク質であるアミロイドβ、タウ、α-シヌクレインの立体構造の変化と重合による線維化・凝集が関与すると考えられている。これらの病因タンパク質には遺伝性神経変性疾患でみられる「アミノ酸変異」やリン酸化等の「翻訳後修飾」、加齢に伴う「アミノ酸の D- 体異性化」が知られており、それらが線維化や神経毒性、疾患発症に影響を及ぼす。

そこで、これら病因タンパク質の変異体、アミノ酸の D- 体異性化、翻訳後修飾に着目し、これらの特徴を有するタンパク質の構造・物性解析、線維形成・凝集に関する解析を行い、変異等による立体構造、線維化・凝集および神経変性疾患発症への影響を明らかにすることを目標とした研究を行っている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

近年の超高齢化にともなう加齢性神経変性疾患の患者数の増加は社会的課題である。本研究によりアミノ酸変異、翻訳後修飾、アミノ酸の D- 体異性化を受けた疾患原因タンパク質の構造・物性、線維形成・凝集過程を明らかにし、疾患発症メカニズム解明の一端を担うと考えられる。また、神経変性疾患の創薬における新規標的候補選択の分子情報基盤およびとなることが期待される。

知的財産・論文・学会発表など

- Murata T., Tochio N., Utsunomiya-Tate N., Physicochemical characterization of the G51D mutation of α-synuclein that is responsible for its severe cytotoxicity. Neurosci Lett. 760, 136077 (2021)
- Murata T., Unno Y., Fukuda M., Utsunomiya-Tate N., The dymanic structure of Rab35 is stabilized in the presence of GTP under physiological conditions. Biochem. Biophys. Rep. 23, e100776 (2020)
- Tochio N., Murata T., Utsunomiya-Tate N., Effect of site-specific amino acid D-isomerization on b-sheet transition and fibril formation profiles of Tau microtubule-binding repeat peptides. Biochem. Biophys. Res. Commun. 505, 154-192 (2019)

受動喫煙暴露量評価法の開発

薬学部・医薬化学講座　医薬品分析学研究室　講師
安田　誠　YASUDA, Makoto
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.2743bf56ff488b2b.html

薬学

板橋キャンパス

キーワード：受動喫煙、ニコチン、コチニン、HPLC- 蛍光検出法

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

喫煙による健康被害は世界規模での問題で、非喫煙者（乳幼児、未成年者、妊産婦）における受動喫煙（図1）を防止するため、喫煙場所の制限や分煙、さらに喫煙者への禁煙指導が行われている。

家庭や飲食店従業員では特に長期間にわたり暴露されると考えられることから、毛髪や爪に着目している。毛髪や爪には受動喫煙の履歴が数週～数ヶ月単位で保存されていると考えられる。

そこで、受動喫煙の暴露状況を長期的に把握するために、毛髪や爪を試料として、摂取したニコチンとその代謝物であるコチニン（図2）の「ポストカラム光照射 HPLC- 蛍光検出法」による分析方法の開発に取り組んでいる。

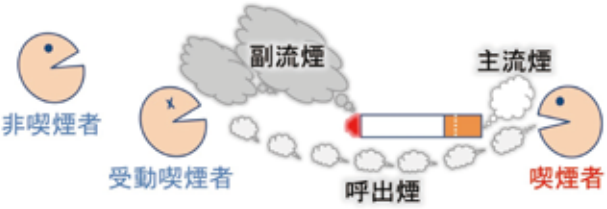
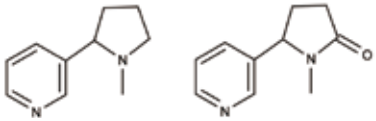


図1. 受動喫煙の成立



ニコチン
（たばこに含まれる成分）

コチニン
（ニコチンの代謝物）

図2. 測定対象物質の構造

試料の特徴	血液	だ液	尿	毛髪	爪
取り扱いやすさ	×	○	△	○	◎
長期的評価	×	△	△	◎	◎

表1. 測定試料の特徴

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

受動喫煙暴露を定量的に見積もることができる分析法を確立することで、家庭での暴露状況の把握や分煙の効果を見極めるための評価への応用が期待される。

毛髪や爪は採取時に負担が少なく、固体試料であるため保管は簡便である。このことは一定期間ごとに採取し、長期的に評価していく上で必要な条件を満たしている（表 1）。

知的財産・論文・学会発表など

Yasuda M, Ota T, Morikawa A, Mawatari K, Fukuuchi T, Yamaoka N, Kaneko K, Nakagomi K, Simultaneous determination of nicotine and cotinine in serum using high-performance liquid chromatography with fluorometric detection and postcolumn UV-photoirradiation system, Journal of Chromatography B, 934 (2013) 41-45.

医薬品配合変化の解析

薬学部・医薬化学講座　医薬品分析学研究室　講師
安田　誠　YASUDA, Makoto
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.2743bf56ff488b2b.html

薬学

板橋キャンパス

キーワード：カテコールアミン、配合変化、HPLC-PDA、構造解析

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

L-DOPA などのカテコールアミン骨格を持つ医薬品はアルカリ性薬物との配合により変色し分解することが知られている。我々は L-DOPA からメラニンとは異なる未知化合物が生成することを見出している。このうち主要な分解産物 FDP-D（Final degradation product of L-DOPA）は質量分析の結果、$C_9H_9NO_7$（分子量 243）であり、NMR による解析の結果、カテコール環の開裂とラクトン環への再環化を特徴とする構造が推察された（図 1）。FDP-D は既知化合物に該当するものはないため、新規分解経路があると考えられる。

FDP-D の生成過程をモニタリングした結果、いくつかの中間体を経ていることが推察された（図 2, 3）。

現在、FDP-D 構造の確定と新規分解経路の解明に取り組んでいる。

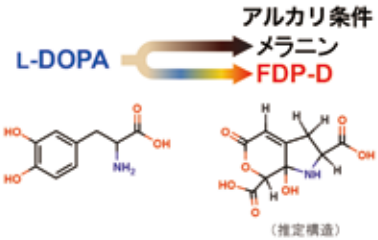


図1. FDP-D の推定構造

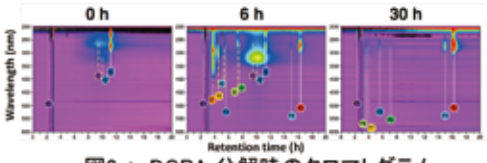


図2. L-DOPA 分解時のクロマトグラム

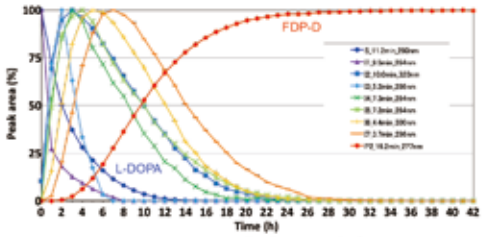


図3. FDP-D 生成の経時変化

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

L-DOPA 製剤が利用されるようになって約 50 年が経つが、未報告の分解産物が発見できたことは非常に意義深い。配合変化を起こした製剤を服用した際の影響も未知であるため、薬理作用についての検討が必要である。

分解産物の構造は特徴的であるため、メラニン生成経路とは異なる新規分解経路が存在していると考えられることから、これを解明することで、配合変化の予防策が見出せると期待される。

知的財産・論文・学会発表など

Omotani H, Yasuda M, Ishii R, Ikarashi T, Fukuuchi T, Yamaoka N, Mawatari K, Kaneko K, Nakagomi K, Analysis of L-DOPA-derived melanin and a novel degradation product formed under alkaline conditions, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 125 (2016) 22-26.

ビタミン D 構造類縁体の糖尿病網膜症治療薬としての可能性
眼のアンチエイジングを目指して

薬学部・医療薬学講座　薬物治療学研究室　助教
谷津　智史　YATSU, Tomofumi
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.926d676f7c5eed07.html

薬学

板橋キャンパス

キーワード：ビタミン D、糖尿病網膜症、脂溶性リガンド

SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

糖尿病網膜症は後天的失明原因の第三位である。糖尿病網膜症の進展は高血糖による虚血が眼組織における低酸素状態を作ることが引き金になり、転写因子である低酸素誘導因子（HIF）-1 α の発現量が増加し、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の転写が活性化される（図 1.）。現在、糖尿病網膜症の治療には、糖尿病網膜症進展の原因タンパク質の一つである、VEGF に対する阻害薬の硝子体内注射が用いられている。しかしながらこの薬剤は病態が進展した段階にしか使用できない。このことから糖尿病網膜症の初期段階に用いることが出来る薬剤の開発が急務となっている。

近年では糖尿病網膜症を予防する可能性がある栄養素としてビタミン D（VD）が注目されている。しかしながら、VD は VD 受容体（VDR）を活性化するため、高カルシウム血症の発症リスクを増加させる。

そこで我々は、本学薬化学研究室（教授　橘高敦史先生）が保有する VD 構造類縁体ライブラリーを用いて、VDR を活性化せずに VEGF の発現増加を抑制する、糖尿病網膜症の治療・予防薬の開発を進めている。そして、これまでのヒト網膜色素上皮細胞株を用いた研究により、細胞レベルで二種類の VD 構造類縁体が、VDR を活性化せずに、低酸素による VEGF の発現量増加を抑制すること見出した。またこのうちの一つは、代謝抵抗性を持つことから、ヒトへの投与を想定した場合に、硝子体内注射だけでなく、内服薬としても期待出来る薬剤である。

今後はさらに研究を進展させることで、糖尿病網膜症に対する治療・予防薬の開発に寄与していく。

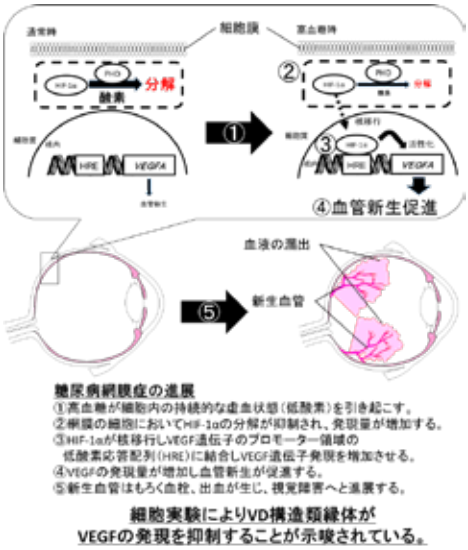


図 1. 本研究の概要

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

本研究で用いている化合物はこれまでの VEGF 阻害剤とは異なり、視覚障害が起きる前に使用することを想定した新たな作用機序の糖尿病網膜症治療薬となる可能性がある。さらに VEGF の阻害薬は糖尿病網膜症だけでなく加齢性黄斑変性症などの他の眼疾患にも用いられており、本薬剤もそれらの疾患へ応用できる可能性がある。また、網膜における VD と HIF-1α の関係は未解明であるが、本研究を推進することでその関係性も明らかになると考えられる。

知的財産・論文・学会発表など

学会発表

・谷津　智史．ビタミン D の糖尿病網膜症治療薬としての可能性．
日本薬学会 143 年会，一般シンポジウム，2023 年 3 月 28 日．

リン脂質代謝と生理活性脂質の産生・作用 －種々の病態との関連－

薬学部・生命薬学講座　生物化学研究室　教授
山下　純　YAMASHITA, Atsushi
URL：https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.c121ab7d1efef3c0.html

薬学

板橋キャンパス

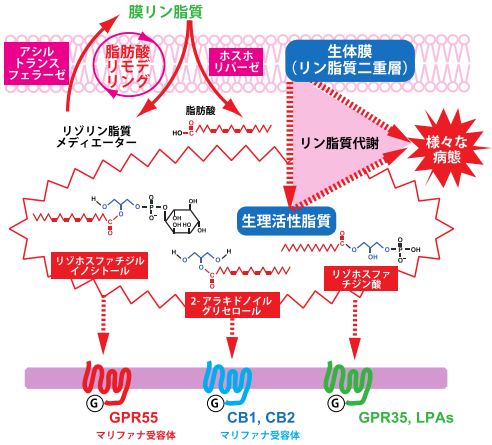
キーワード：リン脂質代謝、生理活性脂質、ホスホリパーゼ

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

生体膜の主要な成分はリン脂質で、グリセロリン脂質とスフィンゴリン脂質に分類される。私たちの研究室ではリン脂質の合成酵素、分解酵素の性状解析を介して、生体膜の機能や動きを研究している。膜の合成と分解は細胞内の物質の輸送や代謝と密接な関係がある。また、生体膜リン脂質から派生する様々な物質が生理機能を持ち、その調節の破綻が癌細胞の生存や神経変性、ウイルス感染など、種々の病気と関連することを発見した。

リン脂質のホスファチジルイノシトールが分解することで産生される 2-アラキドノイルグリセロールが、マリファナ受容体の CB1 と CB2 の内在性アゴニストとして作用することを発見した。また、ホスファチジルイノシトールの分解産物のリゾホスファチジルイノシトールが、新規マリファナ受容体の GPR55 の内在性アゴニストであることも発見している。これらの生理活性脂質の産生に関わるホスホリパーゼ A1（DDHD1/PA-PLA1）の変異が、神経変性疾患のひとつである遺伝性痙性対麻痺（Hereditary Spastic Paraplegia, SPG28 亜種）を引き起こすことを発見した。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

生体膜リン脂質の脂肪酸組成の変化や調節の破綻が様々な病気と結びつくことが次第に明らかになってきました。基礎研究の成果を発信して、治療や健康増進につなげたいと考えます。

知的財産・論文・学会発表など

1. Yamashita et al, Phosphorylation and subcellular localization of human phospholipase A1, DDHD1/PA-PLA1. Methods in Enzymology, (2022) 675, 235-273.
2. Nakajima et al, Lysophosphatidylinositol Induced morphological changes and stress fiber formation through the GPR55-RhoA-ROCK Pathway. Int. J. Mol. Sci. (2022) 23, 18.
3. Tanikawa et al, Expression and distribution of GPR55, a receptor for lysophosphatidylinositol, in mouse tissues and cells. BPB Reports (2022) 5, 2 16-20.
4. 山下 純 , グリセロリン脂質の脂肪リモデリングとアラキドン酸含有生理活性脂質の産生 ADC Letter for Infectious Disease Control (2020) 7 (2), 60-65.
5. 山下 純 他 , LPI 受容体としての GPR55、生化学 (2018) 621-636.
6. Yamashita, et al, Acyltransferases and transacylases that determine the fatty acid composition of glycerophospholipids including phospholipids, lysophospholipids, and triacylglycerols and the metabolism of bioactive lipid mediators in mammalian cells and model organisms. Prog. Lipid Res. (2014) 53, 18-81.
7. Yamashita, et al, The actions and metabolism of lysophosphatidylinositol, an endogenous agonist for GPR55. Prostaglandins Other Lipid Mediat. (2013) 107, 103-116.

リン脂質・糖脂質のメタボローム解析による先天代謝異常疾患の病態解明とその応用

薬学部・医療薬学講座　物理薬剤学研究室　教授
横山　和明　YOKOYAMA, Kazuaki

薬学

板橋キャンパス

キーワード：リン脂質、スフィンゴ糖脂質、メタボローム解析、先天代謝異常症

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

研究対象疾患：脂質系の先天代謝異常症
　副腎白質ジストロフィー
　　ペルオキシソーム病の一種
　　極長鎖脂肪酸含有脂質を蓄積
　各種スフィンゴリピドーシス
　　リソソーム病のうち脂質系の疾患
　　スフィンゴ糖脂質やスフィンゴミエリンを蓄積

目標
病態のメカニズムの解明
新規診断マーカーの確立
創薬対象分子（タンパクを含む）の探索

研究対象分子
リン脂質、スフィンゴ糖脂質等

主な手法
LC-MSを用いた脂質メタボローム解析
　脂肪酸の炭素数や二重結合数まで区別した分子種レベルでの定量と構造解析
　↓
疾患特異的脂質分子種の同定
　↓
その脂質分子種の代謝（合成・分解）酵素や結合・輸送タンパクの同定

脂質の分解系タンパクの遺伝子変異による先天代謝異常症が知られており、分解できない脂質が蓄積する。酵素活性や脂肪酸組成分析が診断に用いられているが、分子種の多様性があることからリン脂質や糖脂質自体の解析は活用されていない。当研究室ではこれら脂質の LC-MS（高速液体クロマトグラフィー質量分析）を用いた分子種レベルでの解析系（＝脂質メタボローム解析）を確立することにより、真の病因分子種を明らかにしすることで、病態のメカニズムを明らかにすることを目指している。これにより新規診断マーカーの確立と、新たに創薬対象となる分子を発見することを目標としている。また大腸癌でも解析している。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

対象としている疾患は難治性の希少疾患であり、製薬企業の開発対象になりにくいので、病態のメカニズムの解明、新規診断マーカーの確立、創薬対象分子を明らかにしていくことは社会的ニーズがある。
脂質データベース LipidBank（日本脂質生化学会）の作成・運営にも参画している。

知的財産・論文・学会発表など

論文

1) Watanabe A., Hama K., Watanabe K., Fujiwara Y., Yokoyama K., Murata S., Takita R., Controlled Tetradeuteration of Straight-Chain Fatty Acids: Synthesis, Application, and Insight into the Metabolism of Oxidized Linoleic Acid. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (2022) 61. e202202779.
2) Hama K., Fujiwara Y., Hayama T., Ozawa T., Nozawa K., Matsuda K., Hashiguchi Y., Yokoyama K., Very long-chain fatty acids are accumulated in triacylglycerol and nonesterified forms in colorectal cancer tissues. Sci Rep. (2021) 11. 6163.
3) Fujiwara Y., Hama K., Yokoyama K., Mass spectrometry in combination with a chiral column and multichannel-MRM allows comprehensive analysis of glycosphingolipid molecular species from mouse brain. Carbohydr. Res. (2020) 490, 107959(1)-107959(8).
4) Hama K., Fujiwara Y., Takashima .S, Hayashi Y., Yamashita A., Shimozawa N., Yokoyama K., Hexacosenoyl-CoA is the most abundant very long-chain acyl-CoA in ATP-binding cassette transporter D1-deficient cells. J. Lipid Res. (2020) 61, 523-536.

学会発表

International Conference on Bioscience of Lipids 2019、日本脂質生化学会、日本先天代謝異常学会、日本医用マススペクトル学会にて発表、日本生化学会、日本分子生物学会、日本薬学会に所属

昆虫モデルを使った感染現象の理解

医真菌研究センター　講師
宮下　惇嗣　MIYASHITA, Atsushi
URL：https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/fungal_center/

薬学

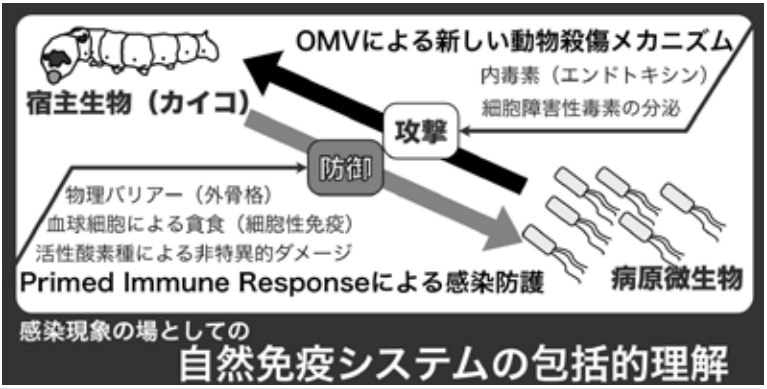
八王子キャンパス

キーワード：自然免疫、感染症、微生物学、昆虫エンジニアリング

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

感染症を克服するために、病原微生物と宿主生物との相互作用の科学的理解が必須である。私は自然免疫システムに着目して、病原微生物による攻撃のメカニズムと、宿主生物による感染防御の両面から感染現象を包括的に理解することを目指している。モデル動物には昆虫（カイコ・コオロギ）を用い、Primed Immune Response（無脊椎動物が後天的に感染抵抗性を獲得する機能）の分子基盤の解明と、病原体側の攻撃メカニズムの理解の両面からアプローチしている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

感染現象に対する新しい理解を深めることによって、これまで抗菌薬に頼ってきた感染制御・感染治療に対して新しいアプローチを提供する。このことは、感染症治療が抱える薬剤耐性菌や新興感染症への対応といった課題に対して、有効な解決策を提供することにつながると考えられる。

知的財産・論文・学会発表など

Miyashita, A., Lee, TYM., & Adamo, S. (2020). *Physiological and Biochemical Zoology*, 93 (6), 450-465
Miyashita, A. and Adamo, S. (2019) *Advances in Invertebrate (Neuro)Endocrinology*, vol. 2, 283-323
Miyashita, A., Lee, TYM., McMillan, L.E., Easy, R., & Adamo, S. (2017) PLOS ONE 14 (5), e0209957
Miyashita, A., Kizaki, H., Sekimizu, K., & Kaito, C. (2016). *PLOS ONE*, 11(1).
Miyashita, A., Kizaki, H., Sekimizu, K., & Kaito, C. (2016). *Biology Open*, bio. 019190
Kochi Y, Miyashita, A, Tsuchiya K, Mitsuyama M, Sekimizu K, Kaito C. (2016) *FEMS Microbiology Letters*.363(15). fnw163.
Miyashita, A., Takahashi, S., Ishii, K., Sekimizu, K., & Kaito, C. (2015). *PLOS ONE*, 10(6), e0130486.
Miyashita, A., Hirai, Y., Sekimizu, K., & Kaito, C. (2015). *Drug Discoveries & Therapeutics*, 9 (1), 33-37
Miyashita, A., Kizaki, H., Kawasaki, K., Sekimizu, K., & Kaito, C. (2014). *Journal of Biological Chemistry*, 289(20), 14412-14421.
Miyashita, A., Iyoda, S., Ishii, K., Hamamoto, H., Sekimizu, K., & Kaito, C. (2012). *FEMS microbiology letters*, 333(1), 59-68.

抗白癬薬候補化合物の薬効評価系

医真菌研究センター　准教授
山田　剛　YAMADA, Tsuyoshi
URL：https://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/fungal_center/

薬学
八王子キャンパス

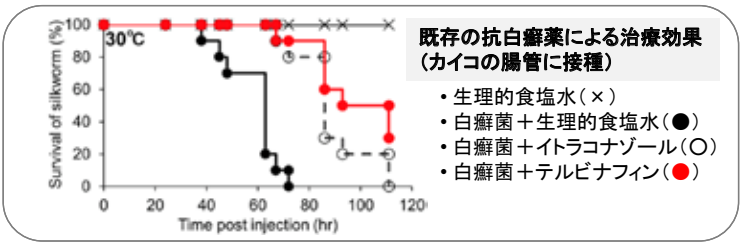
キーワード：白癬、白癬菌感染モデル、抗白癬薬、薬効評価

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を
SDGs 目標 9：産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の概要

本研究の目的は、白癬の原因菌である皮膚糸状菌（白癬菌）のカイコ感染モデルを軸に、創薬を通じて白癬の治療法の開発を目指すことです。

わが国における高齢者の足白癬・爪白癬罹患率は実に 50％以上と試算されています。爪白癬の場合、爪の肥厚や剥落が原因で歩行の際に痛みを生じ歩行困難に陥ることもあります。そこで我々は、白癬菌を注射したカイコの生存率の経時変化を指標とするカイコ白癬菌感染モデルを構築し、抗白癬薬の候補化合物の簡便な薬効評価系を確立しました。本評価系において、白癬菌を接種したカイコに既存の白癬治療薬を接種すると、カイコの死亡率が低下することをすでに確認済みです。したがって、本評価系によって新たな白癬治療薬、特に経口治療薬の候補化合物の効能、体内動態、安全性などを簡便に評価でき、創薬の効率化につなげることができます。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

カイコを用いて構築したカイコ白癬菌感染モデルは、今後新たに見出されてくる抗白癬薬（特に、経口抗白癬薬）の候補化合物について、効能、体内動態、毒性（安全性）評価などを簡便に行うことができ、創薬の効率化に貢献することができます。特に、本評価系は創薬に必要となる動物を用いた実験で生じるコスト、倫理的な問題の軽減につなげることができます。

また、カイコ白癬菌感染モデルと自身で独自に構築した白癬菌の遺伝子操作技術を組み合わせることで、抗白癬薬の創薬ターゲットとなる白癬菌の病原因子の探索の効率化に貢献することができます。

知的財産・論文・学会発表など

Ishii M, Matsumoto Y, Yamada T, Abe S, Sekimizu K.: An invertebrate infection model for evaluating anti-fungal agents against dermatophytosis. Sci Rep. 7(1):12289, doi:10.1038/s41598-017-12523-z, 2017.　（原著論文）