

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



薬学

URL : <https://www3.med.teiky-u.ac.jp/profile/ja.5d2b4c61cfb12a24.html>

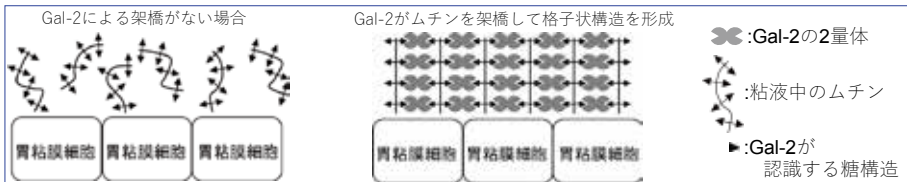
板橋キャンパス

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 Gal β 1-4GlcNAc (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、ゲルを形成し、胃酸やペプシン、侵入病原菌などから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、マウスの組織換え Gal-2 がムチンと高分子の複合体を形成することを共同研究者と共に明らかにしてきた。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 量体が胃粘液において下図のようにムチンを架橋し、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。



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。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

原著論文

- Sasaki, T., Oyama, M., Kubota, M., Isshiki, Y., Takeuchi, T., Tanaka, T., Tanikawa, T., Tamura, M., Arata, Y., Hatanaka, T. (2024) Galectin-2 agglutinates *Helicobacter pylori* via lipopolysaccharide containing H Type I under weakly acidic conditions. *Int. J. Mol. Sci.* 25, 8725.
- Tamura, M., Fujii, N., Takeuchi, T., Tsuyuguchi, M., Tanikawa, T., Oka, S., Hatanaka, T., Kishimoto, S., Kato, R., Arata, Y. (2023) Method for preparing recombinant galectin-2 protein without *Escherichia coli*-specific post-translational modifications. *Biol. Pharm. Bull.* 46, 1676-1682.
- Tamura, M., Tanaka, T., Fujii, N., Tanikawa, T., Oka, S., 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.

総説

- 武内智春、田村真由美、荒田洋一郎、畑中朋美 (2020) ガレクチン-2：その活性制御と生体防御における働き、生化学 92, 563-566

学会発表

- 田村真由美、藤井智彦、武内智春、露口正人、谷川尚、岡沙織、畑中朋美、岸本成史、加藤龍一、荒田洋一郎「大腸菌で発現した組換えタンパク質 (ガレクチン-2) の翻訳後修飾とその抑制方法」2024 年 3 月日本薬学会 第 144 年会 (横浜)
- 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 年 3 月日本薬学会 第 142 年会 (名古屋)
- 田村真由美、谷川尚、岡沙織、武内智春、畑中朋美、荒田洋一郎「ガレクチン-2 の酸化的失活からの保護におけるリガンドの役割」2021 年 3 月日本薬学会 第 141 年会 (広島)

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 准教授

伊藤 弦太

ITO, Genta



薬学

URL : https://researchmap.jp/genta_ito

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

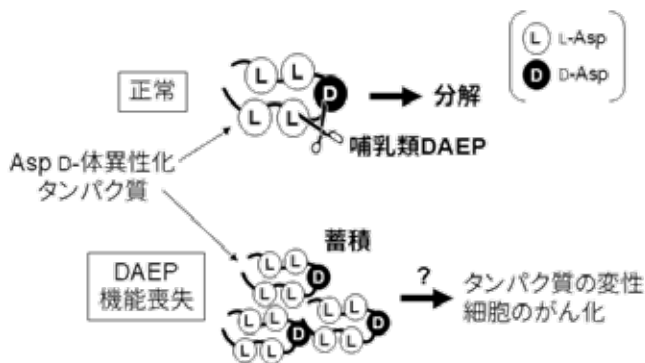
研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

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、神経変性疾患の発症が一般に加齢依存的であることから、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、哺乳類において D-アスパラギン酸含有ペプチドの分解活性 (DAEP 活性) を有するタンパク質を同定した。今後、哺乳類細胞における DAEP 活性の基質を探索するなど、アスパラギン酸 D-体異性化に対する防御機構の詳細を解明したい。

The diagram illustrates the identification of DAEP (D-Asparaginyl Endopeptidase) activity. It shows a normal process where a peptide with D-asparagine (D) is degraded by DAEP. In a mutant scenario, the D-asparagine is converted to L-asparagine (L), leading to the accumulation of the peptide. A legend defines L as L-Asp and D as D-Asp.



右図：D-アスパラギン酸（Asp）含有
タンパク質の蓄積と疾患発症の関連

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. Ito G*, Tomita T, Utsumomiya-Tate N, Effects of bound nucleotides on the secondary structure, thermal stability, and phosphorylation of Rab3A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 723:150199 (2024)
2. Ito G*, Tomita T, Utsumomiya-Tate N, LRRK2-mediated phosphorylation and thermal stability of Rab12 are regulated by bound nucleotides. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 667:43–49 (2023)
3. Ito K, Araki M, Katai Y, Nishimura Y, Imotani S, Inoue H, Ito G*, Tomita T*, Pathogenic LRRK2 compromises the subcellular distribution of lysosomes in a Rab12-RILPL1-dependent manner. *FASEB J.* 37:e22930 (2023)

苦痛を緩和する治療法を開発する



薬学部 臨床薬学講座 薬効解析学研究室 教授

大澤 匡弘

OHSAWA, Masahiro



URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.2f8ed92a4695500f.html?mode=pc>

薬学

板橋キャンパス

キーワード：慢性疼痛、フレイル、悪液質、漢方薬、リアルタイム脳活動計測

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

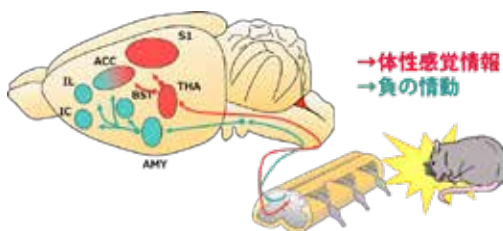
研究の概要

痛みは、意識がないと感ずることができません。多くの痛み研究は、脳や脊髄をシャーレの中に入れた状態や麻酔をかけて意識を失わせた状態で行われていました。21世紀に入り、意識のある個体の脳の活動を可視化することが可能になり、痛みを感じている状態の脳活動も記録されています。また、慢性的に痛みのある患者さんの脳の活動も観察できます。私たちは、この意識のある個体の脳活動の記録を通じて、痛みを鎮める薬の作用を明らかにしています。

具体的には、自由に行動をしている個体の脳の中の神経細胞の活動の記録や、特定の脳領域の活動の記録、神経伝達物質の記録など、これまでに達成することが難しかった、自由行動をしている個体の脳の活動をリアルタイムに記録しています。この記録を詳細に読み解いていくと、個体の痛みを客観的に評価できるかもしれません。また、読み解いた結果を別の個体にインストールすると、個体同士で辛さや楽しさの共有ができるかもしれません。

不安定な社会情勢である現代、不安なことや強いストレスなど、たくさんの苦痛が存在しています。痛みも苦痛の1つです。その発生メカニズムを明らかにすることは、心の辛さを緩和することにつながるかもしれません。私たちの研究室では、最終的に苦痛が生み出されるメカニズムを明らかにして、楽しく明るい生活が送れるような未来につながる基礎研究の知見を積み重ねていきます。

負の感情が強いときに痛みを感じやすくなる神経回路メカニズム（例）



薬学

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

リアルタイム脳活動計測や新規生理活動計測など、最新の技術で化合物の反応を検証できます。

知的財産・論文・学会発表など

1. Chihiro Inami; Makito Haruta; Yasumi Ohta; Motoshi Tanaka; MinHye So; Kazuya Sobue; Yasemin Akay; Kazuhiko Kume; Jun Ohta; Metin Akay; Masahiro Ohsawa: Real-time monitoring of cortical brain activity in response to acute pain using wide-area Ca^{2+} imaging. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 708, 149800 – 149800, 2024.
2. Austin Ganaway; Kousuke Tatsuta; Virgil Christian Garcia Castillo; Ryoma Okada; Yoshinori Sunaga; Yasumi Ohta; Jun Ohta; Masahiro Ohsawa; Metin Akay; Yasemin M Akay: Investigating the Influence of Morphine and Cocaine on the Mesolimbic Pathway Using a Novel Microimaging Platform. **International journal of molecular sciences** 24, 22, 2023.
3. Qun Li; Yuichi Takeuchi; Jiale Wang; Levente Gellért; Livia Barcsai; Lizeth K Pedraza; Anett J Nagy; Gábor Kozák; Shinya Nakai; Shigeki Kato; Kazuto Kobayashi; Masahiro Ohsawa; Gyöngyi Horváth; Gabriella Kékesi; Magor L Lőrincz; Orrin Devinsky; György Buzsáki; Antal Berényi: Reinstating olfactory bulb-derived limbic gamma oscillations alleviates depression-like behavioral deficits in rodents. **Neuron** 111, 2065 – 2075, 2023.

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



薬学

URL : <https://www3.med.teikyoku-u.ac.jp/profile/ja.05769df09f912d161.html>

板橋キャンパス

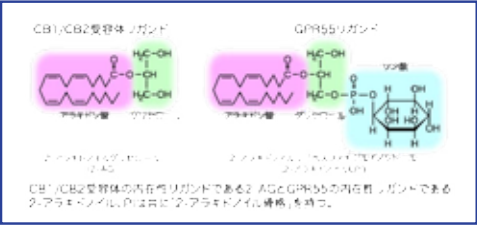
キーワード：カンナビノイド、脂質メディエーター

研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

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) を同定した。LPI の中でも 2-AG と同様にアラキドン酸含有の LPI が最も強い活性を持つことも明らかにしている。現在は GPR55 と LPI の生理的意義の解明を中心に実験を行なっている。

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、腸臓、小腸、脳
役割	神経伝達の調節等	炎症・免疫の調節	?



薬学

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。

- 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 作動薬 / 拮抗薬：免疫調節薬・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-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced acute inflammation in mouse ear," *J. Biol. Chem.* 280: 18488-18497.
2. Oka, S., Ikeda, 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.

フラボノイドの構造活性相関



薬学部 医薬化学講座 創薬化学研究室 教授

忍足 鉄太

OSHITARI, Tetsuta



薬学

URL : [https:// www.e-campus.gr.jp/staffinfo/teacher/staff/detail/1262/16](https://www.e-campus.gr.jp/staffinfo/teacher/staff/detail/1262/16)

板橋キャンパス

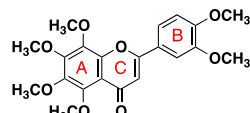
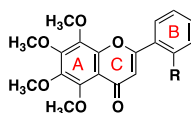
キーワード：生理活性物質の合成、構造活性相関、フラボノイド

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

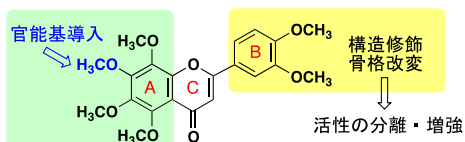
研究の概要

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、抗炎症作用、癌転移抑制作用、認知障害改善作用など、多岐に渡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短工程合成法を開発し、薬物治療学研究室（宮田佳樹准教授、小佐野博史名誉教授）と共同で、ポリメトキシ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 matrix metalloproteinase (MMP)-9 という酵素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QOL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である。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ため、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

nobletin (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 $\rightleftharpoons$ 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：特願 2022 - 186458, PCT/2023/039868
- 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.

超音波とマイクロバブルによる 脳への薬物送達システム



薬学部 医療薬学講座 薬物送達学研究室 講師

小侯 大樹

OMATA, Daiki



薬学

URL : <https://www.teikyo-dds.com/>
https://researchmap.jp/d_omata

板橋キャンパス

キーワード：超音波、マイクロバブル、ドラッグデリバリー、脳、がん

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

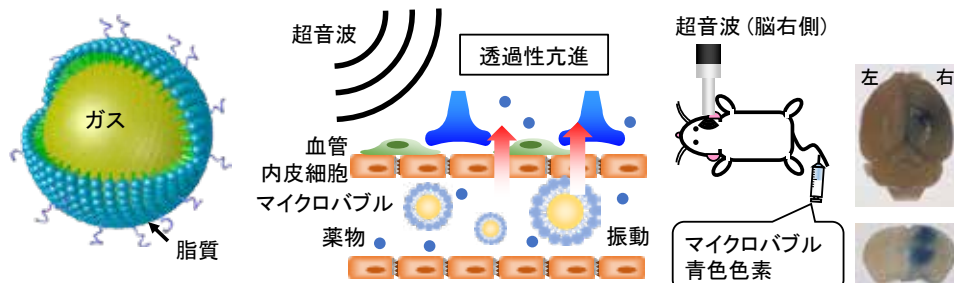
研究の概要

脳には血液と脳実質の間の物質移動を厳密に制御する血液脳関門 (Blood Brain Barrier, BBB) が存在するため、脂溶性の低分子物質以外は脳実質へ送達することが困難である。脳中枢神経系疾患治療に向け、非侵襲的かつ効率的な脳への薬物送達法の開発が求められている。そこで、超音波とマイクロバブル (ガスを脂質で覆い安定化した微小気泡) を利用した血液脳関門オープニングによる脳への薬物送達技術の開発を進めている。超音波照射によりマイクロバブルは振動し、この機械的作用が血管透過性を亢進すると考えられている。実際に、開発を進めてきた生体内で高い血中滞留性を示す新規マイクロバブルと超音波を用いることで、超音波照射部位において物質を脳内へ送達できることを確認した。現在、本技術の脳腫瘍治療などへの応用を進めている。

マイクロバブル

血液脳関門オープニング

脳への薬物移行



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

超音波とマイクロバブルによる脳への薬物送達技術

- ・血液脳関門の透過性を可逆的に亢進できる。
- ・超音波を照射した部位のみで作用を誘導できる。
- ・組織化学的評価による出血などの脳への傷害は認められていない。
- ・脳内へ移行することが困難であった化合物を脳内へ送達する新たな治療法として、脳中枢神経系疾患治療に貢献できる。

知的財産・論文・学会発表など

特許 第 6804095 号 セラノスティクス用のバブル製剤 (TB) 及びその使用方法

PCT JP2016002810 Theranostic Bubble Preparation (TB), and Method for Using Same

論文 *Pharmaceuticals*, 16 (11), 1599 (2023); *J. Control. Release*, 348, 34-41 (2022);

J. Drug Target., 30 (2), 200-207 (2022); *J. Pharm. Sci.*, 109 (9), 2827-2835 (2020);

J. Control. Release, 311-312, 65-73 (2019)

血液精巣関門における 薬物インフラックス輸送機構の解明



薬学部 医療薬学講座 薬物動態学研究室 教授

久保 義行

KUBO, Yoshiyuki

URL : <https://www.bbb-teikyo.com/>

薬学

板橋キャンパス

キーワード：血液組織関門、精巣移行性、薬物送達、生殖毒性

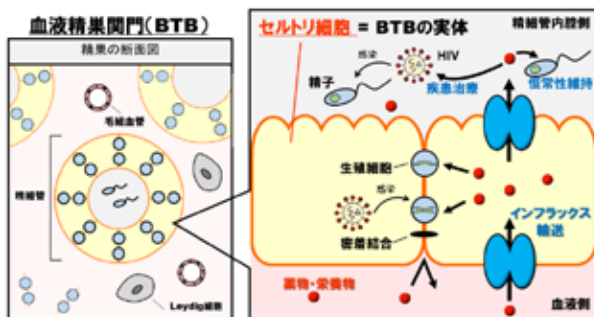
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

薬物の吸収や分布、排泄に関わる薬物輸送機構の研究は、薬効・毒性の予測や効率的な薬物送達法の開発、優れた薬物療法の確立に貢献するものです。¹⁻³

血液精巣関門 (blood-testis barrier; BTB) はセルトリ細胞を実体細胞として形成され、循環血液と精細管内腔を隔離する関門組織の1つです。血液精巣関門を介した栄養物の供給や老廃物の排泄によって、精子形成に至適な精細管内環境が維持・制御されていると考えられています。精巣では、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) などによる感染症や男性不妊、生殖毒性などの病態が知られており、その治療法の向上に、血液精巣関門インフラックス輸送機構の応用が期待されています。

私たちは、*in vivo* 解析と *in vitro* モデル細胞を用いた機能解析や発現解析を組み合わせ、血液精巣関門における薬物のインフラックス輸送機構を解析してきました。⁴ これまでに、抗酸化物質であるタウリンや抗 HIV 薬として積極的な精巣移行性を示すジドブジンなどに関して、血液精巣関門を介した輸送機構を詳細に明らかとしました。^{4,6} 今後、新たな研究手法の導入を進めつつ、男性不妊への栄養学的アプローチや新規抗 HIV 薬開発、精巣毒性の回避などに寄与できる研究を展開したいと考えています。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

産業界へのアピール：

私たちの研究手法は、薬物や栄養物の精巣移行性を予測できるものであり、精巣への効率的な薬物送達や、前臨床開発段階における精巣毒性の評価に活用できるものである。

臨床(実学)への応用：

私たちの研究で得られた知見は、男性不妊や感染症 (HIV など) などに対する治療法の向上に役立つものと期待される。

知的財産・論文・学会発表など

- 1) Kubo *et al.* J Pharm Sci; 106: 2583-2591 (2017)
- 2) Kubo *et al.* Expert Opin Drug Metab Toxicol; 14: 513-531 (2018)
- 3) Kubo *et al.* Pharm Res; 35: 93 (2018)
- 4) Kubo *et al.* Metabolites; 12: 66 (2022)
- 5) Ito *et al.* Int J Pharm; 625: 122044 (2022)
- 6) Ito *et al.* J Pharm Sci; 113: 2616-2624 (2024)

器官・組織の形成機構：肥満進展における細胞のアンテナ「一次繊毛」の役割の理解



薬学部 医療薬学講座 病態生理学研究室 講師

齋藤 将樹

SAITO, Masaki



薬学

URL : <https://www3.med.teikyoku-u.ac.jp/profile/ja.197ee5e9f0ec1e5d.html>

板橋キャンパス

キーワード：一次繊毛、細胞増加・分化、器官形成、肥満

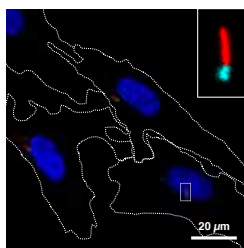
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

細胞は、ヒトの体内で適切な時に適切な場所で増加し、さらにほかの細胞種に分化します。細胞の増加や分化は、胎児期から幼児期にかけて特に活発ですが、近年、細胞のアンテナとしてはたらく「一次繊毛」(図①、②)が重要な役割を担うことがわかってきており、注目を集めています。一次繊毛は血球系を除くほとんど全ての細胞種に形成され、その構造や機能が異常になると、小頭症、多発性嚢胞腎や、骨形成不全症など、繊毛病と総称される全身器官の先天性形成不全が発症します(図③)¹⁻⁶⁾。

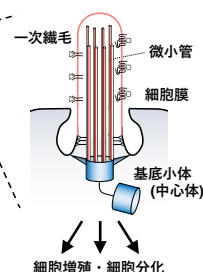
さらに面白いことに、成人でも肥満やがんといった繊毛病を発症することが最近見出されました。しかし、成体では一次繊毛の機能破綻がどのようにして繊毛病の発症につながるのかについては、十分に解明されていません。特に、肥満になる際には脂肪細胞の数が増えますが、どのような分子機構で増加するのかはわかっていません。私は、脂肪細胞の前駆細胞に形成される一次繊毛が、脂肪細胞の増加に重要な役割を果たすことを考え、研究しています。研究が進展することによって、一次繊毛を標的とした肥満抑制薬の開発につながることが期待されます。

① 一次繊毛の蛍光顕微鏡画像

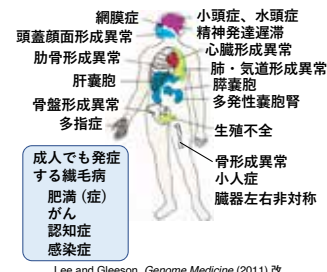


一次繊毛 基底小体 核

② 一次繊毛の模式図



③ 繊毛病



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

一次繊毛の機能制御機構に関する研究が進むにつれて、今後、様々な体の状態や疾患の発症に対して、一次繊毛の関与が発見されることが予想されます。近年、一次繊毛を治療標的とした低分子化合物や遺伝子創薬が、がんなどの疾患に臨床応用され始めています⁷⁾。また、現在臨床使用されている薬物が標的とする細胞膜受容体の中には、インスリン様成長因子-1受容体や副甲状腺ホルモン受容体のように、一次繊毛に局在することが報告された受容体もあります。

一次繊毛は、肥満を含めた様々な体の状態や疾患に対する新しい創薬標的になりうるため、一次繊毛の機能解明と創薬に関する研究が、ともに進展することが期待されます。

知的財産・論文・学会発表など

- 1) Sakaji and Saito* et al., *Life Science Alliance*, 6, e202301947 (2023) (* corresponding author)
- 2) Saito* et al., *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 2094 (2022) (* corresponding author)
- 3) Saito* et al., *EMBO Reports*, 18, 1460-1472 (2017) (* corresponding author)
- 4) Yeh and Saito et al., *Developmental Cell*, 26, 358-368 (2013)
- 5) Li and Saito et al., *Nature Cell Biology*, 13, 402-411 (2011)
- 6) [Review] Terada and Saito et al., *Genes*, 14, 1942 (2023)
- 7) [Review] Saito and Otsu et al., *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10, 1232188 (2023)

マウス行動実験の改良と評価



薬学部 臨床薬学講座 薬効解析学研究室 助教

佐郡 和人

SAKOORI, Kazuto

URL : <https://researchmap.jp/sakoorkazuto>**薬学**

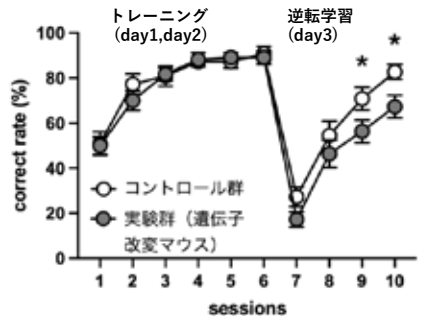
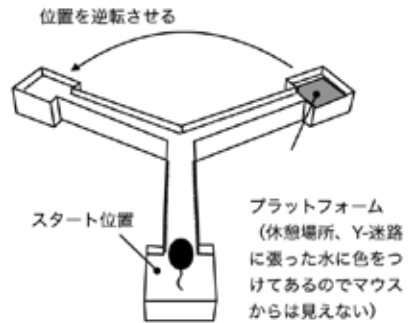
板橋キャンパス

キーワード：行動解析、マウス、精神疾患、発達障害

研究の概要

精神疾患や発達障害モデルマウスを用いて、その発症メカニズムの研究を行っている(論文 1,2,3)。これらの疾患や障害はヒトの行動に現れるため、研究を行うためには実験動物の行動観察(行動実験)を行うことが必須である。行動実験後にその結果を解釈する際には交絡因子の存在を考慮することが重要であるが、交絡因子の検討を含めた実験を行うためには長い実験期間(数カ月間)が必要となる(例えば記憶学習能力を検討するためにはモリス水迷路を行い、プラットフォームまでの到達時間が実験群マウスで延長したとする。単純に実験群マウスの記憶力が低下したために到達時間が延長したと解釈することもできるが、逃げ場のない水迷路に入れられたために鬱の状態となり、泳ぐのをやめただけかもしれない。正確に行動実験の結果を解釈するためには実験群マウスが鬱になりにくいかどうか追加で検討を行う必要がある)。実験期間の短縮を目的として行動実験の改良を行っている。

図は逆転学習試験の改良例。これまではモリス水迷路やオペラント条件付けを用いて逆転学習(行動的な柔軟性)を測定していたが、2週間から1ヶ月の期間が必要であった。ここで示した水を張ったY迷路を用いる方法であれば3日間で実験が終了する。

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

薬学

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

マウス行動実験のことであれば何でも相談に乗れます

知的財産・論文・学会発表など

1. Sacai, H., Sakoori, K., Konno, K., Nagahama, K., Suzuki, H., Watanabe, T., Watanabe, M., Uesaka, N. & Kano, M. Autism spectrum disorder-like behavior caused by reduced excitatory synaptic transmission in pyramidal neurons of mouse prefrontal cortex. **Nat Commun.** 11, 5140 (2020).
2. Nagahama, K., Sakoori, K., Watanabe, T., Kishi, Y., Kawaji, K., Koebis, M., Nakao, K., Gotoh, Y., Aiba, A., Uesaka, N. & Kano, M. Setd1a Insufficiency in Mice Attenuates Excitatory Synaptic Function and Recapitulates Schizophrenia-Related Behavioral Abnormalities. **Cell Reports.** 32, 108126 (2020).
3. Nakazawa, T., Hashimoto, R., Sakoori, K., Sugaya, Y., Tanimura, A., Hashimoto, Y., Ohi, K., Yamamori, H., Yasuda, Y., Umeda-Yano, S., Kiyama, Y., Konno, K., Inoue, T., Yokoyama, K., Inoue, T., Numata, S., Ohnuma, T., Iwata, N., Ozaki, N., Hashimoto, H., Watanabe, M., Manabe, T., Yamamoto, T., Takeda, M. & Kano, M. Emerging roles of ARHGAP33 in intracellular trafficking of TrkB and pathophysiology of neuropsychiatric disorders. **Nat Commun.** 7, 10594 (2016).

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



薬学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.d075329f95b9bd0d.html>

板橋キャンパス

キーワード：がん転移、リン脂質、代謝酵素

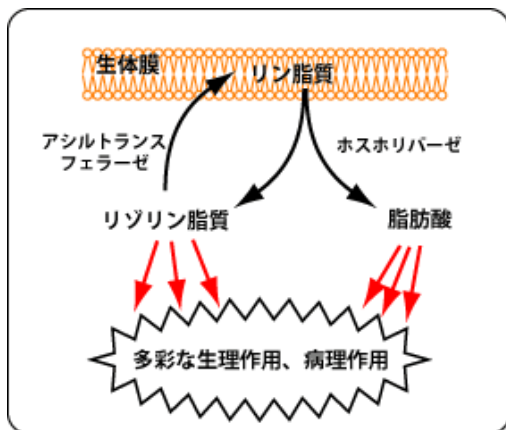
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

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

論文（査読あり、原著）

Yoko Nemoto-Sasaki, Motoaki Mitsuki, Megumi Morimoto-Tomita, Azusa Maeda, Makoto Tsuiji, and Tatsuro Irimura, Correlation between the sialylation of cell surface Thomsen-Friedenreich antigen and the metastatic potential of colon carcinoma cells in a mouse model. *Glycoconjugate Journal*, vol.18, pp895-906, (2001)

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)

学会発表（ポスター）

佐々木洋子、林康広、吉川慶美、吉田裕香子、石本奈保、田中万結、佐々木紀彦、松本直樹、岡沙織、入村達郎、山下純、肝転移性の異なる大腸がん細胞株におけるホスファチジルコリンおよびホスファチジルエタノールアミン含有量の比較、日本薬学会第144年会（2024年3月）

Fmoc 法に完全適合した擬似相補的 ペプチド核酸の合成



薬学部 医薬化学講座 代謝化学研究室 准教授

杉山 亨

SUGIYAMA, Toru



薬学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.a1459cab18b15748.html>

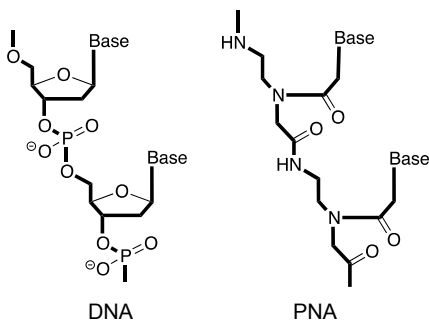
板橋キャンパス

キーワード：核酸医薬、ペプチド核酸、アンチジーン法

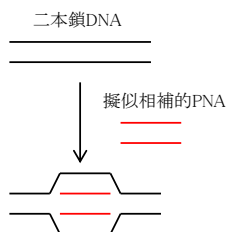
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

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 pcPNA が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。また、グアニン、シトシンを人工塩基に置き換えた PNA の開発も併せて進めている。



擬似相補的PNAのDNAへの結合



相補的配列のPNA 2 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

薬学

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、二本鎖 DNA を直接標的にできるので、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



薬学

URL : <https://www3.med.teikyoku-u.ac.jp/profile/ja.757f3d0ee3a0ac1a.html>

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

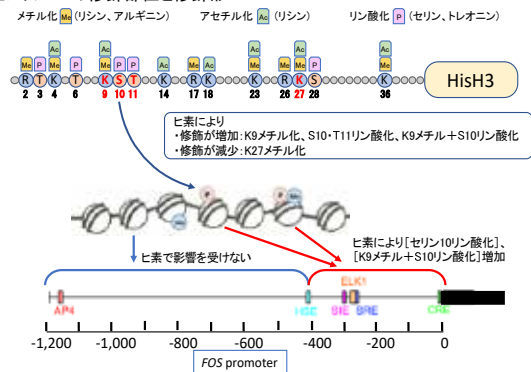
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

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、これらのうちいくつかの遺伝子はヒストン修飾を介して制御されていると考えられる。

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 H3 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かと興味を持ち研究を進めている。

ヒストンH3の修飾部位と修飾形



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

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).

免疫賦活化作用を有する新規ナノ素材の開発



薬学部 医療薬学講座 薬物送達研究室 教授

鈴木 亮

SUZUKI, Ryo

URL : <https://www.teikyo-dds.com/>



薬学

板橋キャンパス

キーワード：ナノ粒子、植物、菌、免疫、機能性表示食品、ワクチン

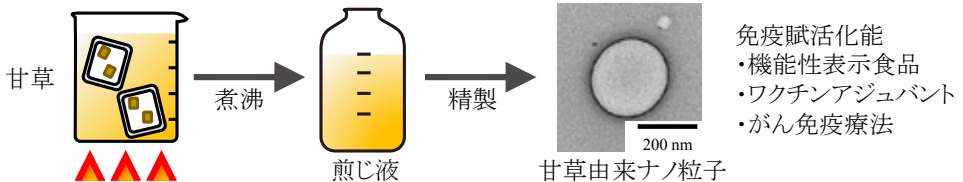
研究の概要

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

これまで我々は、漢方薬の煎じ液中に未知のナノ粒子が数多く含まれていることを発見した。そこで、漢方薬の多くに処方されている生薬である甘草に着目し、甘草煎じ液からナノ粒子を精製した。その結果、平均粒子径約 170 nm の粒子を得ることができた。また、この甘草由来ナノ粒子は主に糖（多糖類）で構成されていることが明らかとなった。これまでに報告されている植物由来ナノ粒子の多くは、脂質からなるナノ粒子であることを考えると、本研究で得られたナノ粒子は、新たな素材の植物由来ナノ粒子であることが示された。

近年、免疫機能に働きかける菌など、免疫系の活性化に関する様々な機能性表示食品が販売されている。多くの場合、菌に含まれる糖脂質や核酸が、免疫担当細胞の Toll 様受容体 (TLR) などと認識され、自然免疫を賦活化している。そこで、本研究で得られたナノ粒子について免疫賦活化能を評価することとした。実際に、甘草由来ナノ粒子を樹状細胞株に作用させたところ、効率良く樹状細胞が成熟化された。さらに、抗原と共に甘草由来ナノ粒子をマウスに免疫したところ、抗原特異的な体液性免疫および細胞性免疫の誘導が確認できた。そこで、がんワクチンへの応用の可能性を評価した。その結果、モデル抗原と甘草由来ナノ粒子を免疫することで、モデル抗原発現がん細胞の生着が抑制された。このことより、甘草由来ナノ粒子が、抗腫瘍免疫を誘導可能な免疫賦活化ナノ素材となることが示唆された。現在、様々な天然物由来ナノ粒子について、免疫賦活化能の検討を進めている。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

植物や菌体などの煎じ液からナノ粒子が得られることを確認している。このような天然物由来ナノ粒子は、天然物の煎じ液中に普遍的に存在する新規ナノ素材である可能性が高い。さらに、食品やお茶・コーヒーなどの飲料にナノ粒子が含まれていることを確認している。そのため、これらナノ粒子の機能を解析することで、機能性表示食品としての販売など商品の付加価値を高めることができると考えられる。また、我々が発見したナノ粒子のワクチンアジュバントへの応用も期待される。

知的財産・論文・学会発表など

特許出願：【発明の名称】粒子およびその製造方法

【特許番号】特許第 7274863 号

【出願人】合同会社 レビাসファーマ

【発明者】小泉桂一、鈴木 亮、丸山一雄

論文：Suzuki Y, Munakata L, Omata D, Suzuki R., Feasibility study of novel nano-particles derived from Glycyrrhizae radix as a vaccine adjuvant for cancer immunotherapy. *Immunotherapy*. 4 (18) : 1443-1455 (2022)

漢方薬による癌悪液質改善効果の検討



薬学部 臨床薬学講座 薬効解析学研究室 助手

鈴木 重人

SUZUKI, Shigeto



薬学

URL : https://jglobal.jst.go.jp/detail?JGLOBAL_ID=202201016736916503

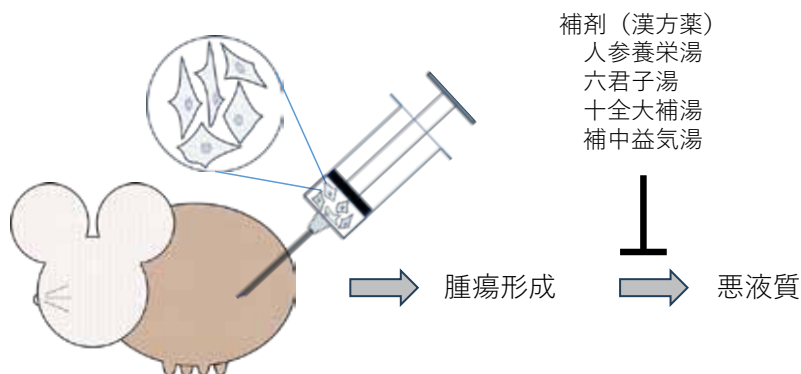
板橋キャンパス

キーワード：担癌マウス、悪液質、漢方薬

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

がん患者では病態の進行に伴って食欲と体重が減少する悪液質といわれる症状が現れます。がん悪液質では骨格筋量の減少が特徴で、そのため症状が進行すると患者は動作に支障を来してQOLが著しく低下します。また体力も衰えるので積極的ながんの治療も困難になります。悪液質の原因は不明な点が多く、いまだ有効な治療法は確立されていません。このような現状の中、人參養栄湯、六君子湯、十全大補湯や補中益気湯などの補剤と呼ばれる体力を回復させる漢方薬ががん患者の悪液質の症状を改善させる可能性が示されています。そこで本研究では、実験動物を用いてそれら漢方薬の効果と作用メカニズムを解明することを目的に実験を行っています。実験ではマウスの皮下にメラノーマ細胞を移植して腫瘍を形成させる担癌マウスモデルを用いて検討を行っています。本モデルでは皮下にできた腫瘍が大きくなると、摂餌量や筋力、骨格筋量の減少など、ヒトのがん悪液質でみられる症状が現れます。実験ではマウス血中の生体成分の分析から、腫瘍によって生じる変化が漢方薬によってどのように改善するか調べています。



担癌マウスを用いて補剤によるがん悪液質改善効果の評価とメカニズムを探る

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

進行性癌患者の多くに現れるがん悪液質は、患者の予後に大きく影響するにも関わらず、有効な治療薬が存在しません。漢方薬による悪液質改善効果のメカニズムが解明できれば、癌患者のQOLの改善だけでなく、あらたな治療薬の開発にもつながると考えられます。担癌マウスを用いた実験はがん悪液質の改善効果のみならず癌の病態の解明や治療薬の評価などがんに関係した様々な研究に利用されています。新たな視点からの研究ががん患者の治療の幅を広げることが期待されます。

カイコ創薬



薬学部 寄付講座 カイコ創薬学講座 特任教授

関水 和久

SEKIMIZU, Kazuhisa



薬学

URL : <https://atmiya.sakura.ne.jp/eng-insect/>

八王子キャンパス

キーワード：カイコ創薬、動物モデル、治療効果、体内動態、抗生物質、免疫

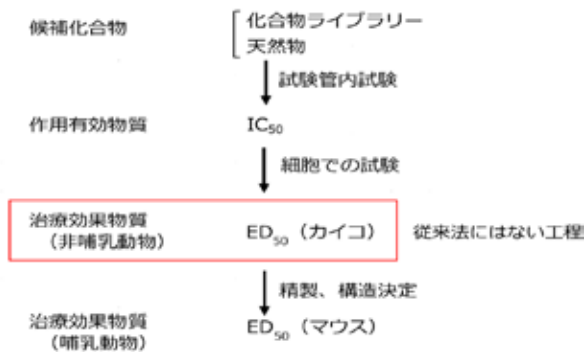
研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

医薬品の開発において、動物モデルの使用は必要不可欠である。候補化合物の治療効果並びに毒性を評価する必要があるからである。これらは ADMEt (吸収、分布、代謝、排泄、毒性) と呼ばれる化合物の体内動態によって規定されている。最近 AI 技術の進展により、動物を使わない方法が試みられているが完成には至っていない。

従来、動物実験にはマウスなどの哺乳動物が用いられてきたが、コストや動物愛護の見地からの倫理的問題のため、実施が大変難しくなっている。私たちは養蚕業で使われてきた昆虫のカイコをモデル動物として使うことを提唱している。

新規医薬品候補化合物の探索方法 (創薬)



私たちは、カイコにも肝臓や腎臓があり、哺乳動物と共通した薬物の体内動態が見られることを報告してきた。また、カイコを用いて感染症、糖尿病、がん、過剰免疫疾患、などの病態モデルを作ることができる。さらにそれを用いて医薬品の治療効果を評価できる。

実際に私たちは、MRSA 感染症の治療に有効な新規抗生物質、ライソシン E を発見し、その開発を産学連携研究として実施してきた。

薬学

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

カイコは医薬品ばかりでなく、食品の効果効能を評価する上にも有用である。カイコには自然免疫系がありウイルスなどの感染から体を守っている。自然免疫系はヒトにおいても重要な役割を果たすことが明らかになっている。私たちはカイコを用いて、自然免疫活性化力が高い乳酸菌を探索し、それを用いた健康食品やヨーグルトなどの発酵食品の開発を産学連携研究として実施している。

知的財産・論文・学会発表など

査定済み特許：特許第 7610193 号 発明の名称：抗菌剤の探索方法

共願人：帝京大学、株式会社ゲノム創薬研究所

論文発表：[High molecular weight glucose homopolymer of broccoli \(Brassica oleracea var. italica\) stimulates both invertebrate and mammalian immune systems](#) A.Miyashita, K.Kataoka, T.Tsuchida, A.Ogasawara, H.Nakajima, M.Takahashi, K.Sekimizu *Frontiers in Food Science and Technology* 3 (2023)

アルツハイマー病の病因タンパク質の構造・物性解析



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、線維形成、凝集体

研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

超高齢社会を迎え、アルツハイマー病やパーキンソン病などの加齢性神経変性疾患の罹患患者数の増加は医学・社会問題となっています。その予防・治療の観点から、アルツハイマー病に着目し、病因タンパク質のアミロイド β ($A\beta$) とタウを対象に病態解明や新規治療法開発に向けて基礎研究を進め、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 $A\beta$ 及びタウにおけるD-Aspの発見に端緒を得て、D-アミノ酸の存在を軸とした加齢性神経変性疾患の病因タンパク質の構造と線維化・凝集体形成等の物性について発症に至るプロセスの多角的な解析を展開しており、研究成果は下記の本原論文・総説に公表しています。

例えば、図1に示す通り、D-体に異性化したD-Aspの位置の違いにより、電子顕微鏡で観察した $A\beta$ 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も連関していました。また、タウについても同様にAspやSer残基などのD-体異性化により、線維化・凝集体形成が促進されることを見出しています。現在は病因タンパク質 $A\beta$ やタウのシード(凝集核)が発症に関わる凝集体形成に及ぼす効果について、さらに解析を進めています。

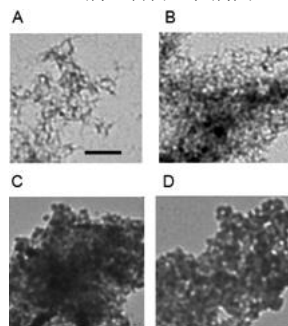


図1: アミロイド β の凝集体形成にAspのD体異性化が及ぼす影響

A: 正常型 $A\beta$ (全アミノ酸がL体)
B: [D-Asp^{1,7,23}] $A\beta$
C: [D-Asp²³] $A\beta$
D: [D-Asp^{7,23}] $A\beta$
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アルツハイマー病などの加齢性神経変性疾患を惹起する病因タンパク質について、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)の存在を軸とした構造や線維化・凝集体形成に関して、生物物理学的解析を行い、発症機序の詳細の解明と新しい治療薬・治療法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

<原著論文等>

- Ito, G., Tomita, T. and Utsunomiya-Tate, N. "Effects of bound nucleotides on the secondary structure, thermal stability, and phosphorylation of Rab3A." *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 723, 150199 (2024)
- Murata, T., Ito, G. and Utsunomiya-Tate, N. "Site-specific amino acid D-isomerization of Tau R2 and R3 peptides changes the fibril morphology, resulting in attenuation of Tau aggregation inhibitor potency." *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 645, 18-25 (2023)
- Sato, W., Watanabe-Takahashi, M., Murata, T., Utsunomiya-Tate, N., et al. "A tailored tetravalent peptide displays dual functions to inhibit amyloid β production and aggregation." *Communications Biology*. 6, 383 (2023)
- Ito, G. and Utsunomiya-Tate, N. "Overview of the impact of pathogenic LRRK2 mutations in Parkinson's disease." *Biomolecules*, 13 (5): 845 (2023)
- Murata, T., Ito G. and Utsunomiya-Tate, N. "Physicochemical characterization of the G51D mutation of α - synuclein that is responsible for its severe cytotoxicity." *Neuroscience Lett.* 760, 136077 (2021)

らい菌の細胞内寄生機構の解明



薬学部 医療薬学講座 生命情報薬剤学研究室 講師

谷川 和也

TANIGAWA, Kazunari



薬学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.e7688d637a6e30df.html>

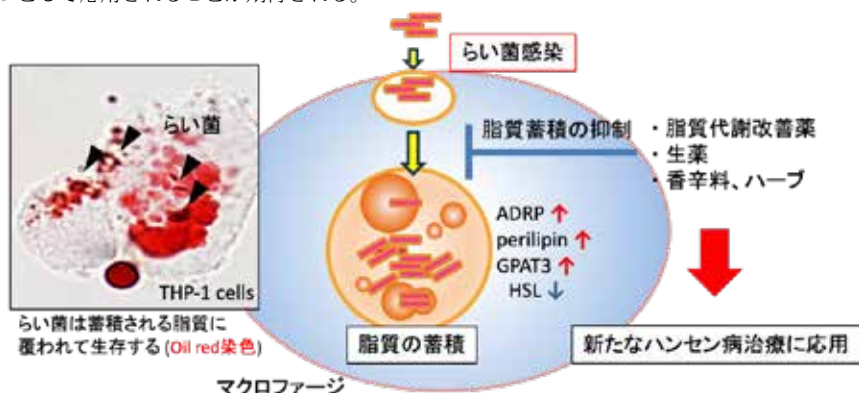
板橋キャンパス

キーワード：らい菌、ハンセン病、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

ハンセン病は皮膚と末梢神経障害が侵される病気であり、未だ世界に年間約 20 万人以上の新規患者が報告されている。ハンセン病の起因菌であり偏性細胞内寄生細菌であるらい菌は組織球に感染し、形成されるファゴソーム内に局在を維持する。菌は宿主由来タンパク質の発現を変動することで phagosome-lysosome fusion の阻害や脂質蓄積を促し、長期間の細胞内寄生を成立させる。我々は脂質蓄積に着目し、らい菌感染後の宿主由来タンパク質の網羅的解析からターゲットとなる脂質を同定した。この脂質は、菌の細胞内寄生や生存に必要な不可欠であることから、今後、ハンセン病の新たな治療戦略の一つとして応用されることが期待される。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

我々は、らい菌の感染から潜伏の過程において重要と考えられる宿主由来脂質を同定し、その脂質の代謝機構について研究を行ってきた。今後は蓄積される脂質をターゲットとした新たな治療戦略の確立を目指す。すなわち、上市されている脂質代謝改善薬や様々な天然物資源を用いてスクリーニングを行い、菌の感染による脂質蓄積に抑制的に働く化合物を同定したいと考えている。ハンセン病患者は東南アジアやアフリカ、南米などの発展途上国に多いことから、薬価の高い既存の治療薬に代わる新たな治療薬の開発に貢献したい。

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*. *Appl 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.

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

URL : <https://www3.med.teikyuo-u.ac.jp/profile/ja.cdb98cba9fd1bd3c.html>

板橋キャンパス

キーワード：糖鎖、レクチン、ガレクチン、組換えタンパク質

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

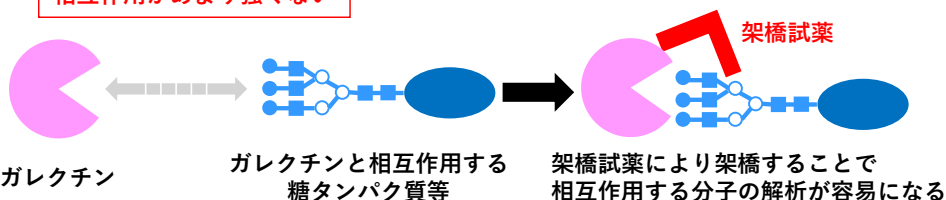
研究の概要

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種類見つかった。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。

相互作用があまり強くない



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., Fujii N., Takeuchi T., Tsuyuguchi M., Tanikawa T., Oka S., Hatanaka T., Kishimoto S., Kato R., Arata Y., Method for Preparing Recombinant Galectin-2 Protein without Escherichia coli-Specific Post-translational Modifications. Biol Pharm Bull. (2023) 46, 1676-1682.
- 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.

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

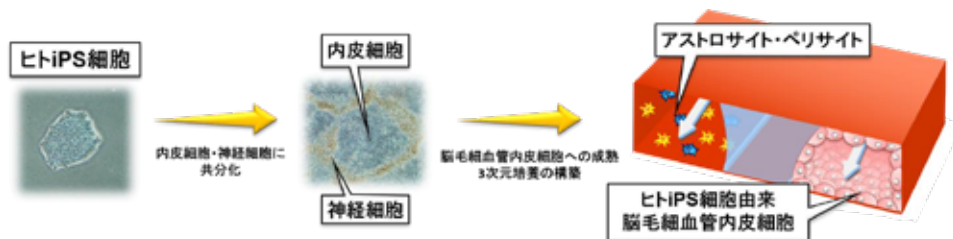
キーワード：薬物脳移行性、血液脳関門、ヒト iPS 細胞、Microphysiological system

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) Kurosawa T, Deguchi Y, et al, *Mol. Pharm.*, 15, 5546-5555 (2018)
- 2) Kurosawa T, Deguchi Y, et al, *Pharmaceutics*, 14, 1683 (2022)
- 3) Kurosawa T, Deguchi Y, et al, *Pharm. Res.*, 39, 1535-1547 (2022)
- 4) Kitamura A, Deguchi Y, et al, *Biol. Pharm. Bull.*, 45, 1585-1589 (2022)
- 5) Yamaguchi T, Deguchi Y, et al, *J. Pharm. Sci.*, 112, 3216-3223 (2023)
- 6) Debori Y, Deguchi Y, et al, *Biol. Pharm. Bull.*, 47, 1662-1667 (2024)

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 助教

中村 康宏

NAKAMURA, Yasuhiro



薬学

URL : <https://www3.med.teikyoku-u.ac.jp/profile/ja.02df7a6104184af5.html>

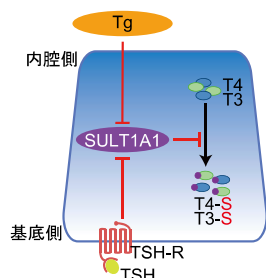
板橋キャンパス

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

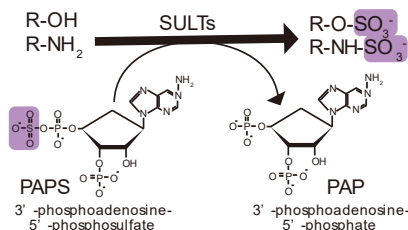
SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

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。



TSH, TgによるSULTsを介した制御機構



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、吉原彰、桐谷光夫、ほか。甲状腺濾胞細胞において TSH と Tg は硫酸転移酵素 Sult1a1 の発現を抑制する。第 66 回日本甲状腺学会学術集会。2023 年 12 月 7 日。金沢
3. 中村康宏、吉原彰、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

培養細胞を用いるアレルギー試験法 「EXiLE 法」の開発と展開



薬学部 医療薬学講座 生命情報薬剤学研究室 教授

中村 亮介

NAKAMURA, Ryosuke



薬学

URL : <https://www3.med.teikyoku-u.ac.jp/profile/ja.4ece0a43789dcce8.html>

板橋キャンパス

キーワード：EXiLE 法、アレルギー、IgE、ルシフェラーゼ

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

現行のアレルギーの試験法には、負荷試験等の *in vivo* 試験や、末梢血中の好塩基球を *ex vivo* で刺激する手法があるが、これらの試験には、患者の負担が大きかったり、血液検体が長期保存できないなどの問題がある。また血清中 IgE を定量する *in vitro* 法には、信頼性の面で問題があった(図1)。本研究では、長期保存可能な血清検体のみを用い、信頼性の高い新たな試験法の開発と応用に取り組んでいる。

図1. アレルギー試験法の特徴

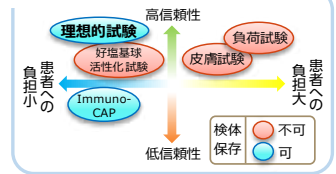
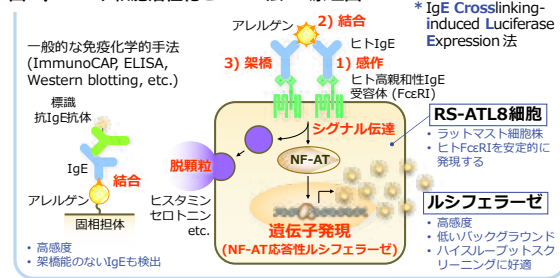


図2. マスト細胞活性化とEXiLE法*の原理図



アレルギー反応の誘導に深く関わるマスト細胞は、IgE による感作・IgE とアレルギーとの結合・受容体の架橋を経て活性化される(図2)。従来のアレルギー試験が IgE の結合のみを指標としていることと対照的に、我々の開発した「EXiLE 法」は、感作・結合・架橋のすべてを患者血清のみで評価できるという特長がある。現在、その高感度化と応用を進めている。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

薬物や食物によるアレルギーはしばしば致死的なアナフィラキシーショックにつながります。アレルギーの発症を防止するには、簡便かつ信頼性の高いアレルギー試験法の開発と社会実装が重要と考えられます。私達が開発した「EXiLE 法」は、培養細胞を用いた新しいアレルギー試験法で、患者の血清検体のみで安全かつ簡便に評価することができます。また、この試験法を用いて、低アレルギー化食品を安全に開発することも可能と考えています。

知的財産・論文・学会発表など

- 中村亮介, 秋山晴代, 田所哲, 熊坂健一. 「キメラ Fc ε RI α 鎖遺伝子、キメラ Fc ε RI α 鎖タンパク質、細胞、分析用キット、及び分析方法」, 特許 7587745 (2024.11.13). [知財]
- 中村亮介, 手島玲子. 「I 型アレルギーの検査方法」, 特許 5386691 (2013.10.18). [知財]
- Akiyama H, Kurisaka C, Kumasaka K, Nakamura R. *J Immunol Methods*. 2024 529: 113682. [論文]
- Akiyama H, Kawamata K, Fukutomi Y, Matsufuji H, Kai S, Miyazawa M, Nakamura R. *Allergol Int*. 2020 69: 459-461.
- Ali AE, Nakamura R, Falcone FH. *Methods Mol Biol*. 2017 1592: 147-161. [論文]
- Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, Adachi R, Hachisuka A, Urisu A, Fukutomi Y, Teshima R. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 132: 1436-1438. [論文]
- Nakamura R, Ishiwatari A, Higuchi M, Uchida Y, Nakamura R, Kawakami H, Urisu A, Teshima R. *Allergol Int*. 2012 61: 431-437. [論文]
- Nakamura R, Uchida Y, Higuchi M, Nakamura R, Tsuge I, Urisu A, Teshima R. *Allergy*. 2010 65: 1266-1273. [論文]

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, Kataro



薬学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.f450a55747eccce4.html>

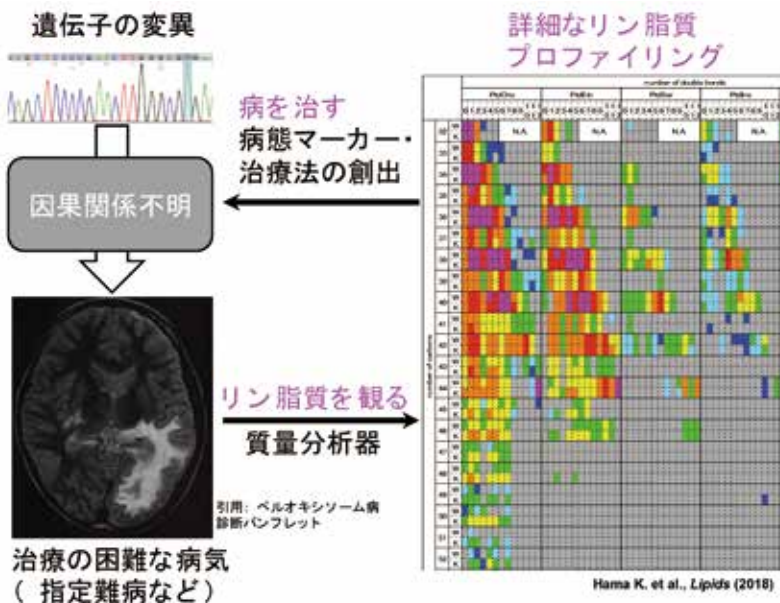
板橋キャンパス

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し、病態マーカーの開発が期待される。また健康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

知的財産：「脂肪酸類の位置および数選択的重水素化標識化合物の製造方法」（登録番号第 7441475）

論文：① Hama K*, et al., *Medical Mass Spectrom.* 2022, 6 (2):101-111; ② Watanabe A+ and Hama K+*, et al., *Angew Chem Int Ed.* 2022, e202202779; ③ Hama K*, et al., *Sci Rep.* 2018, 11 (1) 6163-6163; ④ Hama K*, et al., *J Lipid Res.* 2020, 61 (4):523-536; ⑤ Hama K*, et al., *Lipids.* 2018, 53 (1):85-102; ⑥ Hama K*, et al., *J Vis Exp.* 2018, (135); ⑦ Hama K*, et al., *Lipids.* 2017, 52 (9):789-99; ⑧ Hama K*, et al., *Lipids.* 2013, 48 (12):1253-67

小員環エーテル構造を有する 医薬品リード化合物の合成研究



薬学部 医薬化学講座 薬化学研究室 教授

藤島 利江

FUJISHIMA, Toshie



薬学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.12c8faa818981f35.html>

板橋キャンパス

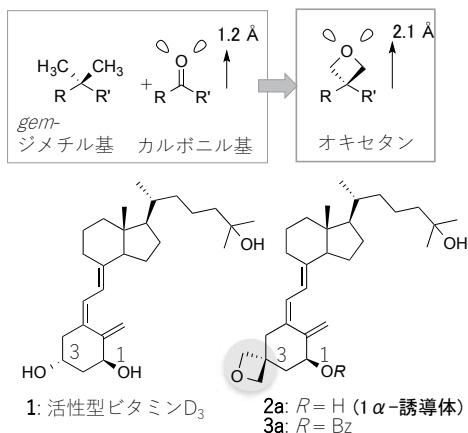
キーワード：ビタミン D、オキセタン、構造活性相関、核内受容体、複素環

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

四員環状エーテルであるオキセタンは、Carreira らの報告により、カルボニル基のユニークな代替置換基として脚光を浴びつつあります。オキセタンはカルボニルに比較して安定であり、かつ、疎水性部位が特徴ですが、ヒドロキシ基の代替として導入された例はありませんでした。

骨代謝のみならず、近年は免疫を司ることで注目される活性型ビタミン D₃ (1) は、構造中に 3 つのヒドロキシ基を有します。この重要なヒドロキシ基をオキセタンで代替した誘導体 (2a,3a) 等を化学合成し、その構造解析を行いました。結果、円二色性励起キラルティ法を用いて、ビタミン D の特徴的骨格を活かした立体構造決定法を見だし、オキセタンの代替部位により結合能が変化することから、受容体との水素結合の情報を得ることができました。



オキセタンを有するビタミンD誘導体

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

医薬品に代表される、活性化合物の分子設計にあたっては、活性発現に重要な構造がどこにあるのか、その必須構造の抽出がまずは鍵となっています。同じ機能を持ちながら異なる構造へ変換できる化学構造の「等式」をどれだけ見つけられるのか、は重要な課題と考えており、この研究がヒドロキシ基の構造変換の選択肢として発展することを期待しています。

知的財産・論文・学会発表など

1. Fujishima, T., Nozaki, T. and Suenaga, T., "Design and synthesis of novel 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues having a spiro-oxetane fused at the C2 position in the A-ring", *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, 21, 5209.
2. Fujishima, T., Suenaga, T. and Nozaki, T., "Concise synthesis and characterization of novel seco-steroids bearing a spiro-oxetane instead of a metabolically labile C3-hydroxy group", *Tetrahedron Lett.*, 2014, 55, 3805.
3. Suenaga, T. and Fujishima, T., "The C4-functionalized 9,10-seco-5,7,10 (19)-cholestatriene derivatives: Concise synthesis and characterization of novel vitamin D analogues with a four-membered heterocyclic ether", *Tetrahedron*, 2018, 74, 1461.
4. 藤島利江, 「新しい生物学的等価体としての四員環状エーテル, オキセタン: ビタミン D のヒドロキシ基をスピロオキセタン構造で代替する」*化学と生物*, 2018, 56, 589.

【学会発表】

Fujishima, T., Suenaga, T. and Nozaki, T., "Incorporation of a spiro-oxetane into the A-ring of vitamin D: Design and syntheses of 1,25-dihydroxyvitamin D analogues bearing an additional ring instead of the hydroxy groups", The 18th Tetrahedron Symposium, Hungary, 2017 (Elsevier Best Poster Prize)

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

URL : <http://www.pharm.teikyo-u.ac.jp/lab2/83b-yakuzai/member/fujiwara.html>

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

研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を



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)

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がりたいと考えています。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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

- Glycosphingolipids with Very Long-Chain Fatty Acids Accumulate in Fibroblasts from Adrenoleukodystrophy Patients. Fujiwara Y, Hama K, Shimozawa N, Yokoyama K. Int J Mol Sci. 2021 Aug 11;22 (16):8645.
- 副腎白質ジストロフィー患者由来血漿における極長鎖脂肪酸含有スフィンゴ糖脂質の解析
第66回日本脂質生化学会 2024. 6. 6 - 7

In vivo の記憶学習系を利用した 脳機能活性化物質探索法の開発



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、認知的柔軟性、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と認知的柔軟性を測定できる装置を開発した。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、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。1 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 8 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., Serizawa, S., Fujita, T., Yamaguchi, S. and Homma, K. J. Perihatch surge of thyroid hormone drives cognitive flexibility in newborn chick. *Science Advances* 10, eadr5113 (2024)
- 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)

臨床転帰データに基づく抗菌薬の標的用量設計と個別化医療への応用



薬学部 薬学教育推進センター 講師

松木 祥彦

MATSUKI, Yoshihiko

URL : <https://researchmap.jp/matsuki5.teikyo-u.ac>

薬学

板橋キャンパス

キーワード：抗菌剤、TDM、個別投与設計、Target Concentration Intervention

研究の概要

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

TDM 対象の抗菌薬は、ガイドラインで設定された目標濃度範囲に基づいて投与量を調整します。測定値が目標濃度範囲を下回ると「治療下」、範囲内であれば「治療域」、上限を超えると「毒性」と分類されます。しかし、副作用のリスク因子を持つ患者では、目標濃度範囲内でも毒性が発現することがあります。このため、患者の背景に応じた Target Concentration Intervention (TCI：標的濃度介入) が必要です。本研究では、副作用のリスク因子を明らかにし、TDM 対象抗菌薬の血中濃度基準値を単に範囲で検討するのではなく、ロジスティック回帰分析から得られた副作用発現割合を用いて、治療の有効性と副作用予防のバランスを考慮した目標濃度を症例ごとに設定する方策を検討します。

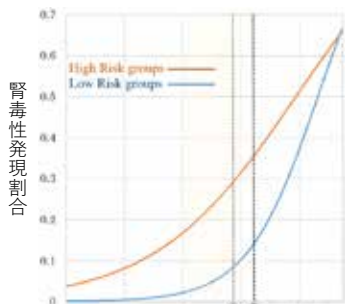


Fig.1 High Risk群とLow Risk群を比較したVCMのAUCと腎毒性発現割合

- ① High Risk群(104例)のAUC閾値575 (腎毒性発現割合29.3%)であった。
- ② Low Risk群(108例)のAUC閾値639 (腎毒性発現割合14.6%)であった。

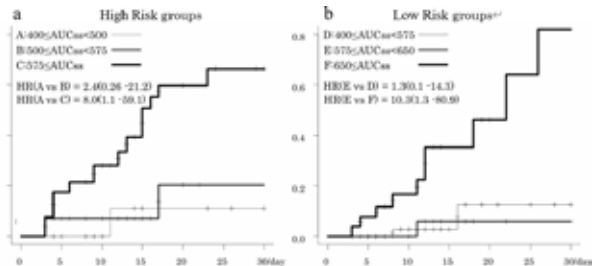


Fig.2 High Risk群とLow Risk群のVCM腎毒性発生率を比較した Kaplan-Meier生存曲線

- a.High Risk群では、 $500 \leq \text{AUC}_{\text{ss}} < 575$ 群は $400 \leq \text{AUC}_{\text{ss}} < 500$ 群と腎毒性発現率に差を認めない。しかしロジスティック回帰分析による腎毒性は、 AUC_{500} 23.3%、 AUC_{575} 29.3%と高く安全性を考慮すると目標濃度域は $400 \leq \text{AUC} < 500$ となる。
- b.Low Risk群は安全性が高いため、目標濃度域を $575 \leq \text{AUC} < 650$ と設定し、初回投与設計から AUC_{600} を目指し AUC_{650} までは安全に投与できる可能性が示された。

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

薬剤耐性菌が世界的に増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にある。本研究は患者の持つリスク因子に応じて症例ごとに適切な目標濃度を設定するため治療成績の向上が期待される。また治療効果を最大化させることで耐性菌に対する新たな治療法としても応用が可能と考える。

知的財産・論文・学会発表など

- 1) 腎毒性のリスク因子を考慮したバンコマイシン投与設計法の検討 日本医療薬学会年会, 2024年11月。
- 2) Geriatric Nutritional Risk Indexを指標としたバンコマイシンによる腎機能障害発現割合と血中トラフ濃度の比較検討 日本環境感染学会誌, 2020, 35(6), 223-232。
- 3) アミカシン投与時における急性腎障害の発生割合と血中トラフ濃度に関する回帰分析 日本環境感染学会誌, 2020, 35(1), 22-30。

脂質代謝酵素の機能制御



薬学部 生命薬学講座 生物化学研究室 助教

松本 直樹

MATSUMOTO, Naoki

薬学

URL : <http://www.pharm.teikyo-u.ac.jp/>

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、加齢関連疾患

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) は細胞膜を構成するグリセリン脂質の *sn*-1 位エステル結合を加水分解する酵素である。PLA1 はリン脂質のリモデリングや生理活性リゾリン脂質の産生において重要な役割を果たす。

DDHD1 は当初、ホスファチジン酸 (PA) 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、DDHD1 の基質特異性は幅広いことが確認され、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) の産生酵素として機能することを発見した (図 1)。

リン酸化は哺乳動物のタンパク質の約 3 分の 1 が受ける一般的な翻訳後修飾であり、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、細胞増殖、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与する (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 をはじめとした脂質代謝酵素のタンパク質機能 (主に酵素活性や細胞内局在) に及ぼす影響、および DDHD1 遺伝子の発現制御機構に関しても研究を進めている。

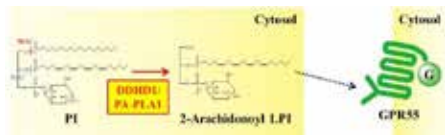


図1. DDHD1はカンナビノイド受容体GPR55の内在性リガンドを産生する (PI, ホスファチジルイノシトール; LPI, リゾホスファチジルイノシトール)

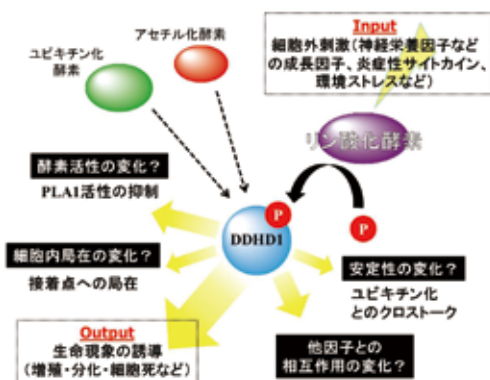


図2. DDHD1の翻訳後修飾とその機能発現

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、神経変性疾患の一つである遺伝性痙性対麻痺 SPG28 亜種の原因遺伝子が DDHD1 であることを明らかにした。その変異や遺伝子発現および酵素活性の制御異常による機能低下 (脂質代謝の恒常性破綻) は様々な加齢関連疾患の発症や増悪に関わると考えられる。本研究の進展は、いまだ解明されていない加齢関連疾患の発症メカニズムの全容を理解する手助けになると期待される。

知的財産・論文・学会発表など

1. Matsumoto N *et al.*, Phosphorylation of human phospholipase A1 DDHD1 at newly identified phosphosites affects its subcellular localization. *J Biol Chem.* 2021;297(1):100851. doi:10.1016/j.jbc.2021.100851
2. Matsumoto N *et al.*, Phosphorylation and subcellular localization of human phospholipase A1, DDHD1/PA-PLA1. *Methods Enzymol.* 2022; 675: 235-273. doi: 10.1016/bs.mie.2022.07.011
3. 松本直樹ら：細胞内型ホスホリパーゼ A1 の酵素活性に対する鉄及び亜鉛の阻害機構の解析、第 46 回日本分子生物学会年会 2023 年 12 月

機能性フラボノイド点眼薬による 糖尿病眼合併症予防へ向けた応用研究



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**URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.d6fbf7096284c4d0.html>

板橋キャンパス

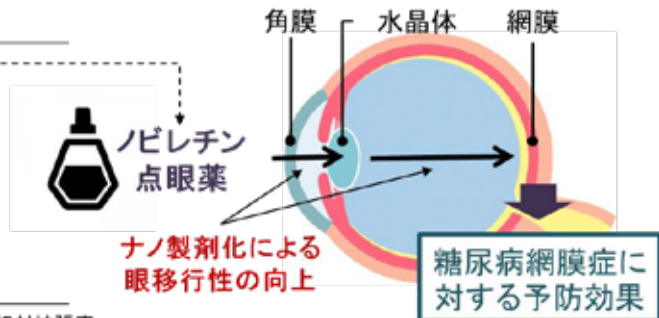
キーワード：ノビレチン、ナノ製剤化、点眼薬、糖尿病眼合併症**SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を**

研究の概要

就労世代に多い糖尿病患者の生活の質（QOL）低下には、網膜症を含む糖尿病眼合併症が深く関与している。糖尿病の発症早期から適応可能な安全性の高い糖尿病眼合併症に対する予防法の確立が期待されている。我々は天然フラボノイドの一種であるノビレチンの糖尿病眼合併症に対する予防効果を検証している。近年、ノビレチンが既存薬と比較して最も強力な網膜血管拡張効果を有することを見出し、眼循環改善を機序とする網膜症予防薬としての有用性を報告した。さらに、ナノ製剤化技術を用いて後眼部の網膜移行性が期待できるノビレチン点眼薬を開発し、糖尿病モデル動物を用いて網膜症予防効果を評価している。糖尿病眼合併症予防効果が期待できるノビレチン点眼薬の実用化は、糖尿病患者のQOLを向上させることができる。

○ 網膜血管拡張効果の比較

Compound	%MD
Nobiletin	90%
Beraprost	70%
Resveratrol	60%
Adiponectin	50%
GSK (TRAV4)	50%
Fenofibrate	50%
Pioglitazone	50%
Simvastatin	50%
Cilostazol	40%
Unoprostone	30%



%MD: Ca不含緩衝液との相対拡張率

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

ノビレチンは、我が国では通常廃棄される柑橘果皮に多く含まれる。柑橘果皮の廃棄量が多い日本で安定的な供給体制が構築しやすいフラボノイドを採用している点は独自の視点である。世界の糖尿病人口は5億人を超え、糖尿病眼合併症の予防法の確立は国際的にも重要な研究課題である。日本発の天然素材であるノビレチンを創薬リードとして、世界を牽引する糖尿病眼合併症の予防へ向けた創薬開発を推進したい。

知的財産・論文・学会発表など

1. Watanabe M., Miyata Y., Ohno A. et al. Exp. Eye Res. 233: 109548 (2023)
 2. Miyata Y., Matsumoto K., Kusano S. et al. Cells 10: 669 (2021)
 3. Miyata Y., Tatsuzaki J., Yang J. et al. Biol. Pharm. Bull. 42: 1658-1664 (2019)
- (特許出願) 網膜循環障害及び網膜神経血管連関障害の改善用又は予防用点眼剤 (出願番号: 2022-194291)
網膜血管拡張剤及び医薬組成物 (出願番号: 2022-040830)

マイクロバブルと超音波を利用した 抗腫瘍免疫誘導法の開発



薬学部 医療薬学講座 薬物送達学研究室 助教
宗像 理紗 MUNAKATA, Lisa



薬学

URL : <https://www.teikyo-dds.com>

板橋キャンパス

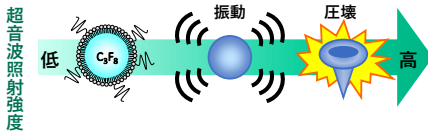
キーワード：がん免疫療法、ドラッグデリバリーシステム、超音波

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

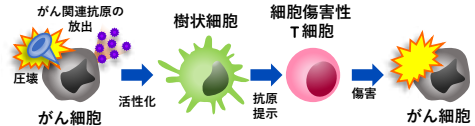
研究の概要

近年、がん細胞を直接傷害し抗腫瘍免疫応答を誘導する取り組みがなされている。この方法では、傷害されたがん細胞から腫瘍関連抗原の放出などが生じ、樹状細胞が活性化される。これにより樹状細胞などの抗原提示細胞から細胞傷害性 T 細胞への抗原提示が誘導され抗腫瘍免疫応答が惹起される。現在、このようながん細胞傷害法として主に放射線療法や化学療法が利用されているが、これらの方法では骨髄抑制などの全身性副作用が懸念される。そこで、低侵襲的にがん細胞を傷害可能である超音波療法が注目されている。本研究では、この超音波療法にマイクロバブルを組み合わせ、がん細胞を傷害する抗腫瘍免疫誘導法の確立を試みた。

超音波照射下におけるマイクロバブルの挙動

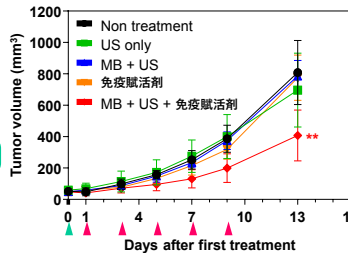
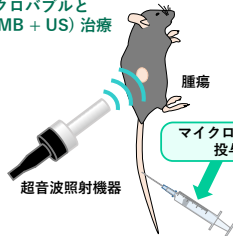


マイクロバブルを利用した抗腫瘍免疫の誘導



マイクロバブルと超音波による治療と免疫賦活剤の併用による抗腫瘍効果

マイクロバブルと
超音波 (MB + US) 治療



マイクロバブルと超音波による治療と免疫賦活剤の併用によって免疫療法抵抗性のがんに対する抗腫瘍効果を見出した。

▲ MB + US
▲ 免疫賦活剤

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

超音波とマイクロバブルを用いた抗腫瘍免疫の誘導法

- ・低侵襲的であり、繰り返し治療が可能である。
- ・既存のがん免疫療法との併用による相乗効果が期待される。

知的財産・論文・学会発表など

学術発表 第21回遺伝子・デリバリー研究会（長崎） Cold tumor の抗腫瘍免疫誘導に向けた CpG 核酸搭載脂質ナノ粒子と超音波照射下マイクロバブルによる併用療法の開発
優秀発表賞（若手研究者部門）（2023）

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



薬学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.6cf9c8d61f5108f4.html>

板橋キャンパス

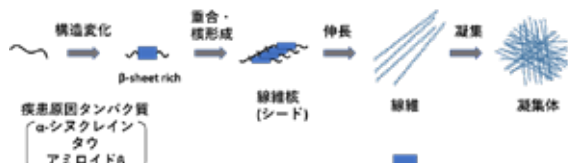
キーワード：神経変性疾患、アミロイド β 、タウ、 α -シヌクレイン、線維化

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

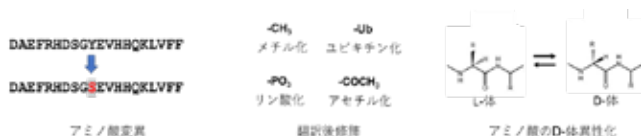
研究の概要

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。これらの疾患原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、これら疾患原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。



神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病）



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

近年の超高齢社会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。本研究によって、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・凝集過程が明らかになり、疾患発症メカニズムの一端が解明できると考えられる。また本研究の成果は、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., Ito G., Utsunomiya-Tate N., Site-specific amino acid D-isomerization of Tau R2 and R3 peptides changes the fibril morphology, resulting in attenuation of Tau aggregation inhibitor potency. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 654, 18-25 (2023)
- 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 dynamic structure of Rab35 is stabilized in the presence of GTP under physiological conditions. *Biochem. Biophys. Rep.* 23, e100776 (2020)

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



薬学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.2743bf56ff488b2b.html>

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

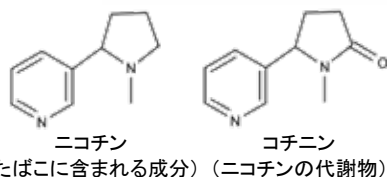


図2. 測定対象物質の構造

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



薬学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.2743bf56ff488b2b.html>

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。

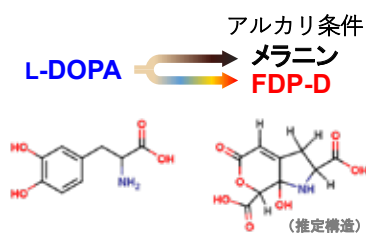


図1. FDP-D の推定構造

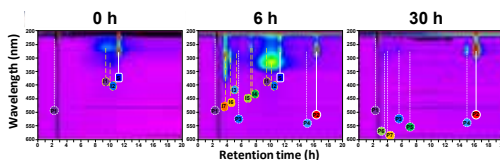


図2. L-DOPA 分解時のクロマトグラム

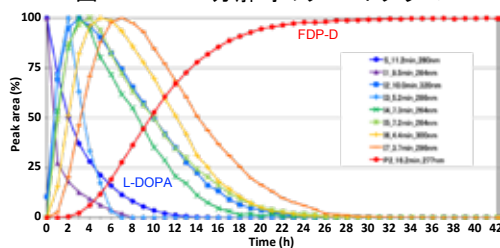


図3. FDP-D 生成の経時変化

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構造類縁体の眼科疾患への応用



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



薬学

URL : <https://www3.med.teikyoku-u.ac.jp/profile/ja.926d676f7c5eed07.html>

板橋キャンパス

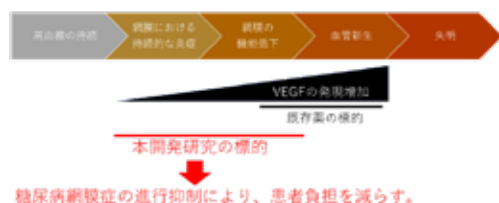
キーワード：ビタミンD、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症

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。糖尿病網膜症は慢性的な炎症がきっかけとなり、虚血による低酸素状態を作り、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の発現が増加、最終的には失明に至る疾患である。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 に対する阻害薬が硝子体内注射で用いられている。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の増悪化とビタミンD（VD）の欠乏が関連することが明らかになっている。我々はその点に着目し、発症初期から使用できる、網膜保護作用を強化したVD構造類縁体を探索した（図1）。これまでに本学薬化学研究室（名誉教授 橘高敦史先生）が保有するVD構造類縁体ライブラリーから有効な化合物のスクリーニングを行い、動物実験においてVEGF発現抑制作用、抗炎症作用を示すVD構造類縁体を同定している（図2）。また、この化合物はこれまでに上市されているVD構造類縁体とは異なり、VD受容体（VDR）を活性化しない。そのため、臨床適応されているVD製剤に共通する高カルシウム血症は発症しないことが示唆されている。

また現在はこれ以外にも、白内障抑制効果、加齢黄斑変性症抑制効果を期待できる化合物を同定しており、VD構造類縁体の眼科疾患への利用を拡大することで、眼科疾患の薬物治療に寄与していきたい。



糖尿病網膜症の進行抑制により、患者負担を減らす。

図1. 本研究開発のコンセプト

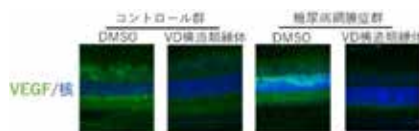


図2. VDアナログのVEGF発現抑制作用

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

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-1 α 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.

知的財産

・網膜硝子体疾患の治療又は予防用医薬組成物、化合物ライブラリー、及びスクリーニング方法. 特願 2024-172807

生体膜リン脂質からのマリファナ様脂質の産生



薬学部 生命薬学講座 生物化学研究室 教授

山下 純

YAMASHITA, Atsushi



薬学

URL : <https://www3.med.teikyo-u.ac.jp/profile/ja.c121ab7d1efef3c0.html>

板橋キャンパス

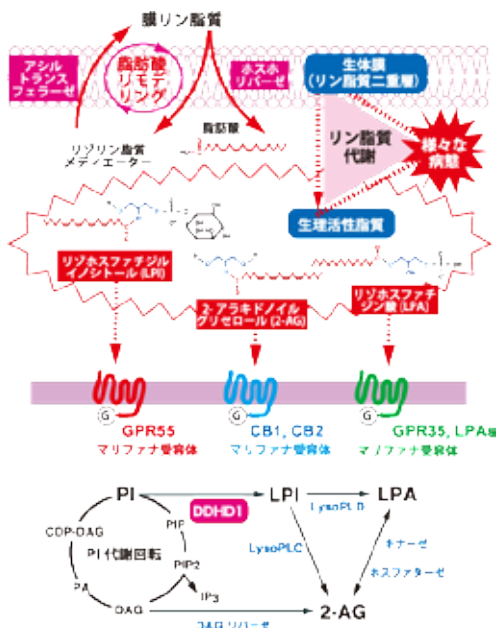
キーワード：リン脂質代謝、生理活性脂質、アシル転移酵素、ホスホリパーゼ

SDGs 目標3：すべての人に健康と福祉を

研究の概要

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。

内性マリファナ様物質の代謝とカンナビノイド受容体の探索を行なった。アゴニスト刺激の結果、ホスファチジルイノシトール (PI) の代謝回転が起こると、(2-アラキドノイル) ジアシルグリセロール (DAG) の産生を経て、2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) が産生される。2-AG はカンナビノイド受容体の CB1 と CB2 の内性アゴニストとして作用することを発見した。また、PI の分解産物のリゾホスファチジルイノシトール (LPI) が、新規カンナビノイド受容体の GPR55 の内性アゴニストであることも発見した。LPI の中で最も活性が高い 2-アラキドノイル LPI の産生に、ホスホリパーゼ A1 (DDHD1/PA-PLA1) が関与すること、DDHD1 の変異が神経変性疾患の遺伝性痙性対麻痺を引き起こすことを発見した。マリファナ様物質が反応する受容体を探索し、GPR35 を発見した。マリファナ様物質に対する受容体が複数存在することが分かった。これらの受容体のリガンドが相互変換する可能性がある。



実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

私たちの基礎研究によってのマリファナ様物質に対する受容体が複数存在することが分かった。国内外で、カンナビノイド受容体に作用する物質の医療への応用が試みられている。私たちの基礎研究は医療への応用研究の基盤を形成するものなることが考えられる。

知的財産・論文・学会発表など

論文 (1) Inhibitors of cannabinoid receptor 1 suppress the cellular entry of Lujo virus. Kimura et al, Virology 587 109867-109867 2023. (2) GDE7 produces cyclic phosphatidic acid in the ER lumen functioning as a lysophospholipid mediator. Kitakaze et al, Communications biology 6 524-524 2023. (3) Phosphorylation and subcellular localization of human phospholipase A1, DDHD1/PA-PLA1. Yamashita et al, Methods in Enzymology, 675 235-273 2022.

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**URL : <https://special.nikkeibp.co.jp/atclh/TS/19/teikyuo12/>

板橋キャンパス

キーワード：リン脂質、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の分子種分析は臨床応用されていない。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

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ります。

またこの疾患に限らず、スフィンゴ糖脂質やリン脂質の分子種分析から、様々な生命現象のメカニズム解明にも迫りたいと思います。

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ます。

知的財産・論文・学会発表など

特許：特願 2022-538046「重水素化標識化合物およびその製造方法」

- 1) Controlled Tetradeuteration of Straight-Chain Fatty Acids: Synthesis, Application, and Insight into the Metabolism of Oxidized Linoleic Acid. A. Watanabe, K. Hama, K. Watanabe, Y. Fujiwara, K. Yokoyama, S. Murata, R. Takita, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (2022) 61, e202202779.1-11.
- 2) Mass spectrometry in combination with a chiral column and multichannel-MRM allows comprehensive analysis of glycosphingolipid molecular species from mouse brain. Fujiwara Y., Yokoyama K. et al. Carbohydrate Research. (2020) doi: 10.1016/j.carres. 2020. 107959.

伝統医療からの新たな創薬

(中央アジア、アフリカ、東南アジアをフィールドとする)



医療技術学部 スポーツ医療学科 救急救命士コース 准教授

藤崎 竜一

FUJISAKI, Ryuichi



URL : <http://www.teikyo-hospital.jp/doctor/view.html?key=356>

薬学

板橋キャンパス

キーワード：伝統医療、創薬、中央アジア、アフリカ、東南アジア

研究の概要

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 17：パートナーシップで SDGs 目標を達成しよう

「世界の伝統医療薬から、新薬を作り出す！」これが本研究の目的である。

口承文化圏の伝統医療は一度失われると永遠に失われる。これまでに多くの情報が消えていった。しかしながら、数千年以上その文化を育んだ伝統医療薬の情報は大変価値があるのは自明である。

我々は、数多くの文化の中からアフリカ、中央アジア、東南アジアの民族を選び研究を行っている。これらの地域の文化のほとんどは口承文化のため文書が存在しない文化が多い。さらに現在、様々な国からこれらの地域に多大な医療支援が続いている。これは逆に伝統医療の衰退を促す。消える前に情報を保存する。これが「今」伝統医療学を収集、精査しシーズの探求を行う意味である。アフリカではケニア：マサイ、中央アジアでは、キルギス：バクシー（薬師）、東南アジアでは、タイ：少数民族を選択して研究を行っている。これらの情報の多くは薬草を使用しているが、前述の通りその種類や活用法は文書として保存されているものが少ない。また、現在までに書籍化された同分野の薬草事典は、薬草の種類、活用法を含めた「図鑑」の役割を果たしてはいるが、その効用を医学的に検証されたものではないため科学的根拠に乏しい。そのため本研究は、マサイの人々と共同生活（研究目的）を行っており強固な信頼関係を築いている高柳氏（医療共通教育センター）（研究論文は Routledge (UK) で出版され国際開発学会で奨励賞）。大場氏（外国語学部）（JICA で 2 年間、現地（ケニアのキベラスラム）で教師をしており言語だけでなく現地事情にも精通）と共に、医師（藤崎）が直接マサイの伝統医療・薬草士から使用患者の臨床症状を聞きだすことによって、より正確な症状診断（病名の決定）を行い、薬草の使用法、使用量、副作用、薬草の採取場所、採取時期、標本等をそろえることにより、あらゆる分野の薬剤に対し『新たなカテゴリー』の新薬のシーズを作る事が出来る。その結果を他の研究者と共有することで、帝京大学で新たな『創薬』のシーズを提供することが可能となる。

薬学



ケニア：キベラスラムの病院・薬局



キルギス：薬師から情報収集



タイ：薬師から情報収集

実学へのつながり・産業界へのアピールポイントなど

既に本研究は、現地のケニヤッタ大学副学長：チェゲ氏から共同研究の約束を取っており、JICA ナイロビ事務所十田氏、ケニア保健省ムソニ医師らの現地協力を得られる体制は整えてある。実績としても微生物分野では、上田氏（医学部）、忍足氏、山本氏（薬学部）横村氏、押鐘氏（医療技術学部）の協力の下、当学で植物から抗微生物薬の有効成分の構造決定まで最終研究段階である（この研究は当学より特許申請予定である）。本研究は、『今』遂行することにより、当学、ケニヤッタ大学だけでなく、人類の『宝』を保存することになる。

そして、得られた知見を当学の各分野のプロフェッショナルと共有することで単なる「図鑑」ではなく『科学的根拠に基づいた有益な新薬のシーズ』にすることが出来る。

なお、本研究の方法、知見、コミュニティーはその後、他の地域へも応用する。

知的財産・論文・学会発表など

本研究の性質上、特許申請が優先となるため、現時点で本件にかかわる発表はない