平成 26 年度文部科学省
私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

医薬資源の実用化を目指した
橋渡し研究拠点の形成
研究成果報告書

まえがき

総合研究院
トランスレーショナルリサーチセンター長
樋上　賀一

設立の経緯

本学には長年の多岐にわたる優れた基礎研究により未来の医療に貢献しうる多くの貴重な創薬シーズが集積しています。しかし、医学部や附属病院がないために、基礎研究の成果を臨床現場に充分に還元するのが困難な状況にありました。本学の持つ膨大な基礎研究の成果を社会に還元し、またトランスレーショナルリサーチ（TR）に関わる人材の育成のためにも、医療機関と連携した橋渡し研究を強力に推進する研究拠点の形成は、極めて重要と考えられておりました。このような背景のもと、2009 年に TR 部門の設置が認められて、それ以来 5 年間、谷中および深井両部門長を中心に学内外の先生方の協力のもと、本部門から複数の治療薬および診断薬のシーズが発表され、また、論文化および特許取得がなされてきました。このような活発な研究活動が認められ、平成 26 年度、文部科学省の私立大学戦略的研究基盤形成支援事業に『医薬資源の実用化を目指した橋渡し研究拠点の形成』というプロジェクトで採択され、TR センターの設置が認められました。

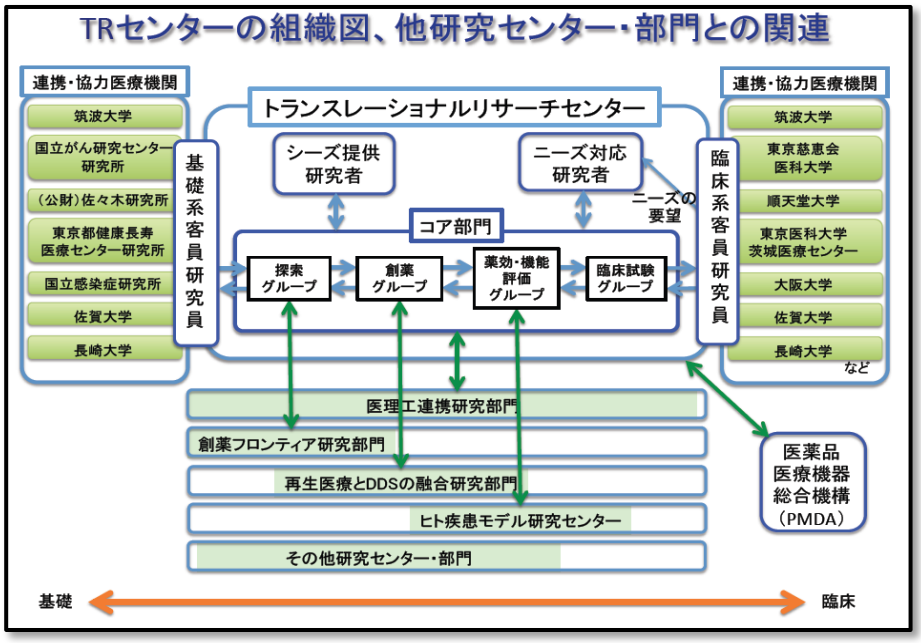
本センターでのプロジェクトの目標は、『医療機関と連携・協力して、本学が保有するシーズ、医療機関が望むニーズ、ドラッグリポジショニング候補薬物（併せて以下、医薬資源）に対する橋渡し研究（TR）、さらに、これら医薬資源に関する臨床試験の実施を支援し、加えて、将来 TR を担う若手研究者、学生を育成する。そして、医療機関を持たない薬系および理工系大学における基礎研究に立脚した新しい TR 拠点形成のモデルケースとなることを目指す。』となっております。この目標を達成するために、本センターには、本学の教員 23 名と外部の医療機関から計 28 名の客員研究員が参加し、1）新規治療ターゲット分子の探索、2）核酸やペプチドを用いた新規創薬、3）ドラッグリポジショングによる既存薬の適応拡大、を 3 本柱の研究テーマとして、新たな 5 年間の研究活動をスタートさせました。

本プロジェクトの推進により、以下のような直接的および間接的効果を期待しています。1）本センターのみでなく、学内全体の TR 研究の活性化、さらに実用化が促進される。2）本学総合研究院に所属する他の基礎的色合いの強いセンターや部門との連携により、これらセンターや部門の研究成果の実用化が促進される。3）座学では学ぶことが困難な TR やレギュラトリーサイエンスに接する機会を若手研究者や学生に提供することで、将来、本邦では不足している TR やレギュラトリーサイエンスの分野で活躍する人材を育成できる。そして、このような直接的および間接的効果により、国民の医療や福祉に貢献することを目指しています。

センターの構成

本センターには、『 1．探索グループ』、『 2．創薬グループ』、『 3．薬効・機能評価グループ』、および『 4．臨床試験グループ』と 4 つのグループから組織され、本学の教員計 23 名が参加し、加えて、外部の医療機関から 10 名の基礎系客員研究員および 18 名の臨床系客員研究員に参加しています。さらに、保有しているシーズを臨床応用したいシーズ提供研究者および学外の医療系機関に所属する客員研究員のニーズに対応するニーズ対応研究者を流動共同研究者として学内公募する予定です。

昨秋より 10 号館 3 階の実験室 5 を TR センターの共同実験室として利用することができるようになりました。この実験室には、イメージングシステム、プレートリーダー、リアルタイム PCR システムを設置し、主として生物系実験が可能な状態となっています。加えて、薬学部動物舎に蛍光、発光 in vivo イメージングシステム（Bruker BioSpin 社　Xtreme B1 4MP）を設置しています。



1．探索グループ

免疫学が専門の西山千春（基礎工学部生物工学科・教授、グループ長）、接着分子が専門の深井文雄（薬学部生命創薬科学科・教授）、伊豫田拓也（薬学部生命創薬科学科・嘱託助教）、腫瘍学専門の秋本和憲（薬学部生命創薬科学科・准教授）、バイオインフォマティクスが専門の佐藤圭子（理工学部情報科学科・准教授）、薬理学が専門の須藤結香（薬学部生命創薬科学科・嘱託助教）からなり、新規治療・予防薬や診断薬などの標的分子を探索する。

2．創薬グループ

有機合成化学が専門の和田　猛（薬学部生命創薬科学科・教授、グループ長）と岩田倫太郎（薬学部生命創薬科学科・嘱託助教）、核酸医薬が専門の鳥越秀峰（理学部応用化学科・教授）、ドラッグデリバリーシステム（DDS）が専門の花輪剛久（薬学部薬学科・教授）、大塚英典（理学部応用化学科・准教授）、河野弥生（薬学部薬学科・嘱託助教）からなり、新規核酸医薬品や DDS 技術を創製する。

3．薬効・機能評価グループ

薬理学が専門の岡　淳一郎（薬学部薬学科・教授、グループ長)、吉澤一巳（薬学部薬学科・講師)、恒岡弥生（薬学部薬学科・嘱託助教)、濱田幸恵（薬学部薬学科・ポスドク)、分析学が専門の東　達也（薬学部薬学科・教授)、小川祥二郎（薬学部薬学科・嘱託助教)、病理学が専門の樋上賀一（薬学部生命創薬科学科・教授）からなり、細胞および実験動物レベルで治療薬や診断薬の効果や機能を解析する。

4．臨床試験グループ

病院薬剤師歴の長い小茂田昌代（薬学部薬学科・教授、グループ長)、薬物動態学が専門の廣田孝司（薬学部薬学科・教授)、医療統計学が専門の浜田知久馬（工学部第一部経営工学科・教授）と佐藤嗣道（薬学部　薬学科・講師）からなり、知的財産権の調査や確保の支援、薬物動態を解析し、臨床試験業務の支援を行なう。

活動報告

平成 26 年 9 月 20 日に、薬学部 14 号館 1411 教室において、非公開でキックオフミィーティングを開催しました。3 名の学内メンバーによる研究紹介、客員研究員の共同研究提案に加えて、教育講演として、森　亮一講師（長崎大学大学院病理学）から『皮膚創傷治癒改善効果のある核酸医薬の開発』というタイトルで講演を頂きました（資料１）。

また、平成 27 年 1 月 10 日に、第１回公開シンポジウム・研究成果報告会を開催しました（資料 2)。2 名の学内メンバーおよび坂口謙吾先生（総合研究機構・教授）による研究紹介に加え、アドバイザリー委員会から実用化を意識した活動をするようにとのコメントがあったこともあり、教育講演として花輪正明先生（日本製薬工業協会医薬品評価委員会）から『世界にさきがけての創薬に向けて』、諫田泰成先生（国立医薬品食品衛生研究所薬理部）から『ヒト iPS 細胞を用いた安全性薬理試験の開発』、飯嶋哲也先生（山梨大学医学部麻酔科）から『多成分系薬剤を用いた疼痛治療戦略の展開』というタイトルで講演を頂きました。また同時に 18 題のポスター発表が行なわれ、活発に研究活動ました。

さらに、平成 27 年 3 月 7 日に、柏市にある東京慈恵会医科大学臨床医学研究所において、第１回東京慈恵会医科大学・東京理科大学合同シンポジウムを開催致しました（資料 3)。東京慈恵会医科大学学長の松藤千弥先生、および本学副学長の森口泰孝先生のオープニング・リマークスからスタートし、本学 TR センターから、私が『東京理科大学総合研究機構トランスレーショナルリサーチセンターの活動紹介』、深井文雄教授が『細胞接着分子を標的とした新規治療薬の開発をめざして』、そして鳥越秀峰教授が『核酸医薬品開発を指向した化学修飾核酸による遺伝子発現制御』というタイトルで講演を行いました。一方、慈恵医大側から、田中俊英先生（脳神経外科）が『脳腫瘍手術摘出標本からの初代培養細胞の樹立と分子標的治療薬の効果に関する検討』、小井戸薫雄先生（消化器・肝臓内科）が『進行膵癌に対する WT1 樹状細胞療法の第１相臨床試験』、梶原幹生先生（消化器・肝臓内科）が『肝硬変患者における血中細菌の検討』、さらに吉田　博（臨床検査医学）が『HPLC リポ蛋白定量法の開発と展望』というタイトルで講演し、本学の基礎的な研究と慈恵医大の臨床的な研究の連携の重要さをお互いに認識する良い機会となりました。

また、後述する個々の研究課題とは別に、本センターへ参加している客員研究員と内部共同研究者は以下の具体的テーマで共同研究を進めています。

○兵頭一之介、鈴木英雄　、谷中昭典（筑波大学大学院人間総合科学研究科消化器内科学）、武藤倫弘（国立がん研究センター中央研究所がん予防基礎研究プロジェクト）
　ペプチド製剤による炎症性腸疾患、大腸腫瘍制御（薬学部・深井文雄）

○松村　明、山本哲哉（筑波大学大学院人間総合科学研究科脳神経外科学）
　ペプチド製剤による神経膠芽腫制御（薬学部・深井文雄）

○佐々木　敬（東京慈恵会医科大総合医科学研究センター、沖田　直之（(公財）佐々木研究所付属佐々木研究所）、

ペプチド製剤によるβ細胞機能調節（薬学部・深井文雄）

○土谷智史（長崎大学医歯薬学総合研究科外科学）

ペプチド製剤による肺神経膠芽腫制御（薬学部・深井文雄）

○上園　保仁（国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野）

六君子湯のがん悪液質治療薬への応用（薬学部・樋上賀一）

○江口　晋（長崎大学医歯薬学総合研究科外科学）、土谷智史（長崎大学医歯薬学総合研究科外科学）、野口　満（佐賀大学医学部泌尿器科学）、沖田　直之（(公財）佐々木研究所付属佐々木研究所）、

新規 PARP1 阻害剤の適応疾患の検討（薬学部・樋上賀一）

○島野　仁、中川　嘉（筑波大学大学院人間総合科学研究科内分泌・代謝内科学）

新規代謝改善薬、肥満症治療薬の開発（薬学部・樋上賀一）

○重本和宏（東京都健康長寿医療センター研究所老年病研究チーム）

サルコペニア治療法の開発（薬学部・樋上賀一）

○大河内信弘（筑波大学大学院人間総合科学研究科外科学）

肝組織内星細胞へのターゲット用キャリアの開発（理学部・大塚）

○森　亮一（長崎大学医歯薬学総合研究科病理学）

損傷治癒へのアンチセンス核酸の応用（理学部・鳥越）

このように、今後も、近隣の医学部や病院と合同シンポジウムの開催等を通じて、連携を深めて、また共同研究へと進めて行きたいと考えています。

最後に

部門からセンターに発展的に改組された初年度としては、近隣の大学のみならず海外の大学（ハワイ大学がんセンター）との連携の可能性が生まれ、順調なスタートがきれたのではないかと考えています。今後も、客員研究員を含めたセンターメンバーの総力を挙げて、共同研究プロジェクトを増やすとともに、実用化に近づいている研究プロジェクトに集約を図るという矛盾した両輪をバランス良く回転させながら、真の意味でのトランスレーショナルリサーチを実現させるために努力していきたいと思っています。

トランスレーショナルリサーチ（TR）センター
キックオフミーティング

日時：９月２０日、１３：３０～１９：３０
会場：東京理科大学野田キャンパス１４号館１４１１教室

総合司会：花輪剛久

13：30～14：00　ご挨拶および研究プロジェクトの概要
　樋上賀一（TRセンター長、薬学部生命創薬科学科）

14：00～15：00　【学内メンバー研究紹介】座長：小茂田昌代
核酸医薬への有機合成化学的アプローチ
　和田　猛（薬学部生命創薬科学科）
三次元培養のためのバイオマテリアル
　大塚英典（理学部応用化学科）
がん幹細胞の維持機構の解明とそれを理論的基盤とした創薬展開
　秋本和憲（薬学部生命創薬科学科）

コーヒーブレイク

15：20～16：00　座長：鳥越秀峰
【教育講演】皮膚創傷治癒改善効果のある核酸医薬の開発
　森　亮一（長崎大学大学院病理学）

16：00～17：20　【客員研究員による共同研究提案】座長：花輪剛久/吉澤一巳
大腸がん予防の介入試験のあり方
　武藤倫弘（国立がん研究センター研究所）
より完全な再細胞化肺を目指して
　土谷智史（長崎大大学院呼吸器外科学）
抗生活習慣病および抗がん作用等を有する新規アディポネクチン受容体アゴニストのスクリーニング　―独自スクリーニング法を用いた植物抽出成分、漢方薬成分からの同定―
　上園保仁（国立がん研究センター研究所）
筑波大学附属病院における臨床研究支援体制について
　鶴嶋　英夫（筑波大学附属病院臨床研究推進・支援センター）

17：20～17：40　【総合討論】座長：深井文雄（薬学部生命創薬科学科）

18：00～19：30　懇親会（カナル会館1F）

総合研究機構
トランスレーショナルリサーチ（TR）センター
第1回公開セミナー/研究交流会

日時：２０１５年 1月１０日、１３：００～１９：３０
会場：東京理科大学野田キャンパス１4号館１４１１教室

総合司会：花輪　剛久

13：00～13：05　開会のご挨拶
　樋上　賀一　先生（TRセンター長　薬学部生命創薬科学科）

【学内メンバー研究紹介】座長：秋本　和憲　先生（薬学部生命創薬科学科）
13：05～13：25
「GABA作動性ニューロステロイドのレベル変動計測に基づくドラッグ
　リポジショニング研究」
　　東　達也　先生（薬学部薬学科）
13：25～13：45　「免疫担当細胞の遺伝子発現制御機構」
　　西山　千春　先生（基礎工学部生物工学科）
13：45～14：05
「SQAG/SQAP　医療への応用へ」
　　坂口　謙吾　先生（総合研究機構）

14：05～15：30　　コーヒーブレイク・ポスター閲覧（みなも食堂）

15：30～16：10　座長：佐藤　圭子　先生（理工学部情報科学科）
【教育講演】「世界にさきがけての創薬に向けて」
　　花輪　正明　先生（日本製薬工業協会医薬品評価委員会）
16：10～16：50　座長：大塚　英典　先生（理学部第一部応用化学科）
【教育講演】「ヒトiPS細胞を用いた安全性薬理試験の開発」
　　諫田　泰成　先生（国立医薬品食品衛生研究所薬理部）
16：50～17：30　座長：吉澤　一巳　先生（薬学部薬学科）
【教育講演】「多成分系薬剤を用いた疼痛治療戦略の展開」
　　飯嶋　哲也　先生（山梨大学医学部麻酔科）

17：30～17：50
【総合討論】
　座長：樋上　賀一　先生（TRセンター長　薬学部生命創薬科学科）

18：00～19：30　懇親会（みなも食堂）

参加費：無料
お問い合わせ：東京理科大学TRセンター公開セミナー事務局（花輪、河野）
東京理科大学薬学部医療デザイン学研究室
〒千葉県野田市山崎2641　TEL：04-7121-4003

第1回
東京慈恵会医科大学・東京理科大学
合同シンポジウム

開催日　：平成27年 3月7日（土）13：00ー
会　場　：東京慈恵会医科大学　臨床医学研究所　多目的会議室
（〒277-8567 千葉県柏市柏下163番地1　慈恵医大柏キャンパス内）

13:00-　**オープニング・リマークス**
東京慈恵会医科大学学長　松藤 千弥
東京理科大学副学長　森口 泰孝

座長　佐々木 敬（東京慈恵会医科大学　臨床医学研究所教授）
深井 文雄（東京理科大学　薬学部長）

13:10-　演題1：**東京慈恵会医科大学　脳神経外科　田中 俊英**
「 脳腫瘍手術摘出標本からの初代培養細胞の樹立と分子標的治療薬の効果に関する検討 」

13:50-　演題2：**東京理科大学　薬学部　生命創薬科学科　樋上 賀一**
「 東京理科大学総合研究機構トランスレーショナルリサーチセンターの活動紹介 」

14:30-　演題3：**東京慈恵会医科大学　消化器・肝臓内科　小井戸 薫雄**
「 進行膵癌に対するWT1樹状細胞療法の第1相臨床試験 」

15:10-　・・・ コーヒーブレーク ・・・

座長　大草 敏史（東京慈恵会医科大学　消化器・肝臓内科教授）
樋上 賀一（東京理科大学　トランスレーショナルリサーチセンター長）

15:20-　演題4：**東京理科大学　薬学部　生命創薬科学科　深井 文雄**
「 細胞接着分子を標的とした新規治療薬の開発をめざして 」

16:00-　演題5：**東京慈恵会医科大学　消化器・肝臓内科　梶原 幹生**
「 肝硬変患者における血中細菌の検討 」

16:40-　演題6：**東京理科大学　理学部　応用化学科　鳥越 秀峰**
「 核酸医薬品開発を指向した化学修飾核酸による遺伝子発現制御 」

17:20-　演題7：**東京慈恵会医科大学　臨床検査医学　吉田 博**
「 HPLCリポ蛋白定量法の開発と展望 」

18:00-　**クロージング・リマークス**
佐々木 敬

18:10-　**情報交換・懇親会（慈恵医大附属柏病院内 レストランセラン／参加費3000円）**

主催：　東京慈恵会医科大学　総合医科学研究センター　臨床医学研究所(ICMR)
東京理科大学　トランスレーショナルリサーチ(TR)センター
問い合わせ先：　東京慈恵会医科大学　臨床医学研究所
〒277-8567 千葉県柏市柏下163番地1　TEL：04-7164-1111 内線6601

探索グループ

免疫担当細胞の遺伝子発現制御

基礎工学研究科生物工学専攻　西山千春

【1】樹状細胞制御

MHC class II は抗原提示細胞に特異的に発現し、CD4 陽性 T 細胞への抗原提示を担う中心的な分子である。MHC class II の転写調節は共役因子 CIITA によって制御されていることが知られており、当研究グループでは様々な抗原提示細胞において CIITA が複数のプロモーターを使い分けながら転写調節されている機構を解析してきている。今回、形質細胞様樹状細胞において、転写調節因子 PU.1 が CIITA の第 3 プロモーターを転写活性化することにより MHC class II 発現に至ることを明らかにした。

【2】アレルギー疾患に関わるエフェクター細胞制御

マスト細胞と好塩基球は細胞表面に IgE 受容体（Fc ε RI）を特異的かつ恒常的に発現しており、Fc ε RI に結合した IgE 抗体がアレルギー原因物質（アレルゲン）によって架橋されることにより細胞が活性化され、化学伝達物質の放出やサイトカイン産生を引き起こし、様々なアレルギー症状の発症に至る。現在のアレルギー治療薬は、この細胞活性化に関連するいずれかのステップを阻害することから、IgE-Fc ε RI 経路がアレルギー抑制に有効であることが示される。Fc ε RI 発現抑制によるアレルギー反応制御を目的に Fc ε RI 発現制御機構を解析し、転写調節因子 PU.1、GATA-1、GATA-2 のノックダウンがヒトマスト細胞株、さらには造血系幹細胞より誘導したヒトプライマリーマスト細胞において、細胞表面の Fc ε RI 発現抑制を引き起こすこと、その分子機構として PU.1 と GATA-1 は Fc ε RI の α サブユニットを、GATA-2 は Fc ε RI の β サブユニットを、それぞれ遺伝子のプロモーター領域への結合を介して転写活性化していることを明らかにした。さらに、これらの細胞において、アレルギー反応の指標である脱顆粒反応、ヒスタミンの放出量が有意に抑制されることを確認した。以上のことから、これら転写調節因子の抑制がアレルギー反応抑制の標的となりうることが示唆された。ヒトマスト細胞株を用い、細胞表面の受容体発現を低下させる物質を化合物ライブラリー（理化学研究所）よりスクリーニングした結果、ベタメタゾンが同定された。その分子機構として、ベタメタゾン存在下で GATA-1、GATA-2 の IgE 受容体遺伝子発現制御領域への結合が抑制され、α、β 両サブユニットの転写レベルが低下することが確認された。

【3】破骨細胞制御

転写調節因子 NFATc1 と PU.1 は破骨細胞において特異的に発現する遺伝子の発現調節において、個々に、あるいは協調的に転写活性化を担っていることが知られていたが NFATc1 と PU.1 間の調節機構は不明であった。マウス骨髄由来破骨細胞を用いた実験により、新たに PU.1 が NFATc1 のプロモーターを正に制御する調節機構の存在を見出した。

研究成果集

A. 学術論文（査読制度有）

1. Ito, T., Egusa, C., Maeda, T., Numata, T., Nakano, N., Nishiyama, C., and Tsuboi, R., IL-33 promotes MHC class II expression in murine mast cells. Immun. Inflamm. Dis. (in press).
2. Ishiyama, K., Yashiro, T., Nakano, N., Kasakura, K., Miura, R., Hara, M., Kawai, F., Maeda, K., Tamura, N., Okumura, K., Ogawa, H., Takasaki, Y., and Nishiyama, C., Involvement of PU.1 in NFATc1 promoter function in osteoclast development. Allergol. Int. (in press).
3. Nakano, N., Nishiyama, C., Yagita, H., Hara, M., Motomura, Y., Kubo, M., Okumura, K., and Ogawa, H., Notch signaling enhances FceRI-mediated cytokine production by mast cells through direct and indirect mechanisms. J. Immunol. 194, 4535-4544 (2015).
4. Yoshida, A., Tomita, T., Fujimura, T., Nishiyama, C., Kuzuyama, T., and Nishiyama, M., Structure insight into amino group-carrier protein-mediated lysine biosynthesis: crystal structure of the LysZ-LysW complex from Thermus thermophilus. J. Biol. Chem. 290, 435-447 (2014).
5. Kasakura, K., Takahashi, K., Ito, T., Hosono, A., Nunomura, S., Ra, C., Momose, Y., Ito, K., Nishiyama, C., and Kaminogawa, S., C/EBPalpha controls functions of mast cells. FEBS Lett. 588, 4645-4653 (2014).
6. Kasakura, K., Takahashi, K., Ito, T., Hosono, A., Momose, Y., Ito, K., Nishiyama, C., and Kaminogawa, S., Commensal bacteria directly suppress in vitro degranulation of mast cells in a MyD88-independent manner. Biosci. Biotechnol. Biochem. 78, 1669-1676 (2014).
7. Inage, E., Kasakura, K., Yashiro, T., Suzuki, R., Baba, Y., Nakano, N., Hara, M., Tanabe, A., Oboki, K., Matsumoto, K., Saito, H., Niyonsaba, F., Ohtsuka, Y., Ogawa, H., Okumura, K., Shimizu, T., and Nishiyama, C., Critical roles for PU.1, GATA1 and GATA2 in the expression of human FcepsilonRI on mast cells: PU.1 and GATA1 transactivate FCER1A, and GATA2 transactivates FCER1A and MS4A2. J. Immunol. 192, 3936-3946 (2014).
8. Nakamura, Y., Nakano, N., Ishimaru, K., Hara, M., Ikegami, T., Tahara, Y., Katoh, R., Ogawa, H., Okumura, K., Shibata, S., Nishiyama, C., and Nakao, A., Circadian regulation of allergic reaction by the mast cell clock. J. Allergy Clin. Immunol. 133, 568-575 (2014).
9. Schendzielorz, G., Dippong, M., Grünberger, A., Kohlheyer, D., Yoshida, A., Binder, S., Nishiyama, C., Nishiyama, M., Bott, M., Eggeling, L., Taking control over control:

Use of product sensing in single cells to remove flux control at key enzymes in biosynthesis pathways. ACS Synth. Biol. 3, 21-29 (2014).

F. 国内学会発表

1. 八代拓也、奥村康、西山千春、マスト細胞においてGATA3はTh2型サイトカインの発現を制御する、日本農芸化学会2015年度大会、岡山大学、3月28日(2015).
2. 森貞志穂、岩永直樹、富田武郎、西山千春、葛山智久、西山真、高度高熱菌 Thermus thermophiles における ArgR を介した新規アルギニン生合成転写調節機構、日本農芸化学会2015年度大会、岡山大学、3月28日(2015).
3. 三浦亮介、笠倉和巳、中野信浩、前田隆浩、八代拓也、西山千春、形質細胞様樹状細胞における MHC class II 発現制御因子 CIITA の転写調節に対する PU.1 の役割、日本農芸化学会2015年度大会、岡山大学、3月28日(2015).
4. 笠倉和巳、原むつ子、奥村康、西山千春、菌体成分によるマスト細胞の FcεRI 発現抑制、日本農芸化学会2015年度大会、岡山大学、3月28日(2015).
5. 中野信浩、山崎晋、西山千春、大塚宣一、清水俊明、奥村康、小川秀興、TGF-βによるマスト細胞機能の抑制を仲介する転写因子 Ehf の機能解析、日本農芸化学会2015年度大会、岡山大学、3月28日(2015).
6. Kasakura, K., Yashiro, T., Okumura, K., and Nishiyama, C., Regulation of soluble ST2 expression in mast cells. The 43rd Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology. Kyoto, December 11 (2014).
7. 堀谷透志、笠倉和巳、斎藤臣雄、長田裕之、八代拓也、西山千春、ベタメタゾンはマスト細胞の FcεRI 発現を抑制する、第37回日本分子生物学会年会、みなとみらい横浜、11月27日(2014).
8. 長岡雅典、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、樹状細胞における転写制御因子 NR4a3 の機能解析、第37回日本分子生物学会年会、みなとみらい横浜、11月27日(2014).
9. 野村くるみ、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、樹状細胞における CCL22/MDC の発現制御機構の解析、第37回日本分子生物学会年会、みなとみらい横浜、11月27日(2014).
10. 三浦亮介、笠倉和巳、中野信浩、前田隆浩、八代拓也、西山千春、PU.1 は形質細胞様樹状細胞において、CIITA 第3プロモーター制御を介して MHC class II 発現に寄与する、第37回日本分子生物学会年会、みなとみらい横浜、11月27日(2014).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 公益財団法人東京生化学研究会　研究奨励金、代表、IgE 受容体を発現する樹状細胞の免疫応答における生理的役割、平成27年2月

K. その他　特記すべき事項、一般書、評論など

1. 西山千春、元気先生がゆく、理大フォーラム、12 月号、巻頭ページ(2014).
2. 西山千春、教養講座「予防への応用　-白血球の遺伝子を調べ、その情報を利用してアレルギー反応を抑える-」、理大科学フォーラム、9 月号、32-35(2014).

研究成果概要

生命創薬科学科　秋本　和憲

【1】 解糖系代謝分子GLOI(GlyoxalaseI)が癌幹細胞の創薬標的分子となりうるか否かについての検討

癌特異的に発現が亢進している解糖系代謝分子GLO1が、癌幹細胞の創薬標的分子になり得るか否かについて検討した。癌幹細胞マーカーとしてALDH1に着目した。癌幹細胞が濃縮するALDH1活性が高い細胞群(ALDH^{high}細胞群)をaldefluor assayにより蛍光標識し、FACSにより分取して解析に用いた。細胞は予後不良ヒト乳癌であるtriple negative 型由来の細胞株MDA-MB157およびMDA-MB468を用いた。siRNA法により、GLOI分子をノックダウンしたところALDH^{high}細胞数が減少した。このときアポトーシスの指標となる活性型Caspase-3陽性細胞数が増加した。これらの結果から、GLOI分子がALDH^{high}細胞の生存に深く関わることが示唆された。以上から、GLOI分子はALDH1陽性癌幹細胞の創薬標的分子となることが分かった。

【2】 *in vitro*癌幹細胞評価系を用いた創薬候補化合物の評価

上記の結果を踏まえて、GLOI阻害化合物であるTLSC702がALDH1陽性癌幹細胞に効果を示すか否かについて*in vitro*癌幹細胞評価系を用いて検討した。【1】同様にtriple negative 型由来の細胞株MDA-MB157およびMDA-MB468からALDH^{high}細胞群をFACSにより分取して、評価に用いた。その結果、TLSC702は濃度依存的に有意にALDH^{high}細胞数の増殖を阻害した。このとき活性型Caspase-3陽性細胞数が増加した。このことから、TLSC702がALDH1陽性癌幹細胞においてGLOIを分子標的とした有望な創薬リード化合物となりうることを示した（本学薬学部田沼教授、高澤講師との共同研究)。さらに同じ*in vitro*評価系を用いて、PARP阻害剤であるNutlin3-AがALDH^{high}細胞の増殖を阻害することを明らかとした。これによりNutlin3-AがALDH1陽性癌幹細胞を標的とした有望な創薬リード化合物となりうることを示した（本学薬学部樋上教授との共同研究)。同様に、癌の進行に深く関わるc-MET分子の既存の阻害化合物９種類について評価を行った。その結果、３種類の阻害化合物が顕著にALDH^{high}細胞の増殖を阻害することを明らかとした。このことから、c-METがALDH1陽性癌幹細胞の創薬標的分子となることを明らかとした（本学薬学部田沼教授、高澤講師との共同研究)。

【3】aPKC (atypical protein kinase C)依存的な癌幹細胞の生存機構の解析

様々な癌で過剰発現し予後不良因子であるaPKCが、ALDH1陽性癌幹細胞の生存に深く関わることをこれまでに明らかとしてきた。この分子機構の詳細を明らかとし、創薬標的分子を同定することを目的としてオミックス解析を行った。その結果、マイクロアレイ解析からaPKCノックダウンにより顕著に遺伝子発現が低下する31分子を見いだした。また、リン酸化プロテオミクスにより、同様にリン酸化レベルが顕著に低下する26分子を見いだした。このうち一部の分子はsiRNAノックダウンにより顕著にALDH^{high}細胞数が低下した。これらの分子はaPKC依存的な存的なALDH1陽性癌幹細胞の生存に関わるとともに、有望な創薬標的分子候補である。さらに詳細に解析し、有望な創薬分子標的の同定を行いたい。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Ichikawa, Y., Nagashima, Y., Morioka, K., Akimoto, K., Kojima, Y., Ishikawa, T., Goto, A., Kobayashi, N., Watanabe, K., Ota, M., Fujii, S., Kawamata, M., Takagawa, R., Kunizaki, C., Takahashi, H., Nakajima, A., Maeda, S., Shimada, H., Inayama, Y., Ohno, S., Endo, I., Colorectal laterally spreading tumors show characteristic expression of cell polarity factors, including atypical protein kinase C λ/ι, E-cadherin, β-catenin and basement membrane component. Oncology Letters 8, 977-984 (2014).
2. Okayama, A., Miyagi, Y., Oshita, F., Nishi, M., Nakamura, Y., Nagashima, Y., Akimoto, K., Ryo, A., Hirano, H.,Proteomic analysis of proteins related to prognosis of lung adenocarcinoma. JOURNAL OF PROTEOME RESEARCH, 13, 4686-4694 (2014).
3. Metz, P. J., Arsenio, J., Kakaradov, B., Kim, S. H., Remedios, K. A., Oakley, K., Akimoto, K., Ohno, S., Yeo, G. W., Chang, J. T., Regulation of Asymmetric Division and CD8+ T Lymphocyte Fate Specification by PKCζ and PKCλ/ι. JOURNAL OF IMMUNOLOGY, 194, 2249-2259 (2015).

F.国内学会発表

1. 岡山明子、宮城洋平、尾下文浩、西真由子、中村圭靖、長嶋洋治、秋本和憲、梁明秀、平野久、プロテオミクス解析による肺腺癌予後関連タンパク質の検出、日本プロテオーム学会２０１４年会（JHUPO第12回大会)、つくば、7月(2014).
2. 稲田将大、片山鈴花、中根裕美、田村　渓、高澤涼子、原泰志、安部良、 吉森篤史、四ノ宮成祥、田沼靖一、秋本 和憲、ヒト乳癌ALDHhigh細胞 に対するMET阻害剤の効果、第５８回日本薬学会関東支部大会、町田、10月(2014).
3. 中根裕美、菊池恵梨子、片山鈴花、稲田将大、鈴木悠平、野池 芽衣、小玉大地、嶋田奈実、原泰志、安部良、吉森篤史、田沼 靖一、高澤涼子 、秋本和憲、Basal-like 型乳癌細胞株から単離した ALDHhigh 細胞に対する 新規 GlyoxalaseⅠ(GLOⅠ)阻害剤 TLSC702 の増殖抑制効果、第５８回日本薬学会関東支部大会、町田、10月(2014).
4. 大原 有樹、鈴木 忠樹、中野 哲郎、齊藤 慎二、相内 章、秋本 和憲、長谷川 秀樹、低毒性型合成二本鎖RNA uPICを用いた経鼻インフルエンザワクチンの開発、第62回日本ウイルス学会学術集会、横浜市、11月(2014).
5. 高澤涼子、田中ひかり、高田兼市、松岡立己、菊地恵梨子、嶋田奈実,、吉森篤史,、秋本和憲、田沼靖一、スチルベン骨格化合物によるhuman GlyoxalaseⅠ阻害の解析、日本薬学会第１３５回年会、神戸市、3月(2015).

H. 招待講演

1. 秋本 和憲、「がん幹細胞の代謝制御機構の解明とそれを標的とした創薬への展開」～がん幹細胞を標的とした創薬研究～、横浜市立大学大学院セミナー、横浜、1月(2015).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 平成２６年度～２８年度　科学研究費補助金　基盤研究（C）　分担（代表者　長嶋洋治）癌における aPKCλ/ι-IL6 経路の役割(乳癌、前立腺癌を中心に）平成２６年度　５０万円　平成２７年度　５０万円　平成２８年度　５０万円　計１５０万円

K. その他 特記すべき事項、一般書、評論など

1. 秋本和憲「大鍋の底抜け」　理大　科学フォーラム　９月号　p63 (2014).

インテグリン活性調節ペプチドを用いた新規がん治療法の開発

薬学研究科、深井 文雄

我々は生体内に豊富に存在する細胞外マトリックス分子の内部配列より、細胞の接着に関わる分子・インテグリンを不活性化する「ペプチド FNIII14（フィブロネクチンに由来)」、およびインテグリンを活性化する「ペプチド TNIIIA2（テネイシン C に由来)」を、これまでに見出している。これら発見により細胞の接着状態を自由に操ることが可能となったが、細胞は種々生命活動（生存・増殖・分化・遊走等）の発現に細胞接着に由来するシグナルを必要とし、その異常が病態形成の基盤に存在するとも捉えられることから、これらペプチドを用いた病態調節・病態改善法の開発とその臨床応用を目指した研究を行っている。

【1】N-Myc 発現調節・分解誘導に基づく神経芽腫の悪性形質低下誘導療法の開発

神経芽腫は小児で最も高頻度に発症する固形腫瘍である。現在本疾患に適用される治療法は外科手術や大量化学療法であるが、進行性神経芽腫患者の生存率は未だに 30％ を下回り、かつ晩期障害のリスクを伴うことから、より緩和かつ高効率な新規治療法の開発が期待されている。神経芽腫の予後決定因子としてがん遺伝子 NMYC 産物である N-Myc の増幅が知られており、その発現状態の調節は神経芽腫の病態調節に鍵となる。我々はペプチド TNIIIA2 を用いて神経芽腫細胞のインテグリンを活性化した条件下で、神経芽腫細胞をさらにレチノイン酸で刺激すると、N-Myc タンパク質の量的減少が誘導され、これに伴って神経芽腫細胞の悪性形質（足場非依存的な増殖能、造腫瘍能）が正常細胞レベルまで低下するとの観察を得た。さらに神経芽腫細胞を移植したマウスに、レチノイン酸と共に TNIIIA2 投与すると、移植腫瘍の成長が有意に抑制されるとの結果を得るに至っている。

【2】神経膠芽腫悪性化進展におけるテネイシン C の関与と、それに基づく新規治療法の開発

最も悪性度の高い脳腫瘍と認識される神経膠芽腫は、その高い浸潤能と増殖能のために、治癒率が極めて低い。近年神経膠芽腫ではその患者予後とテネイシン C 発現量との間に正の相関関係が存在するとの報告がされているが、そのメカニズムについては明らかとなっていない。そこでテネイシン C 内部領域である TNIIIA2 に注目し、ペプチド TNIIIA2 が神経膠芽腫細胞の示す各種悪性形質（生存・増殖能、移動能、分散能）発現に及ぼす効果を評価したところ、これら形質が TNIIIA2 によるインテグリン活性化を介して誘導されることを見出した。さらにインテグリン不活性化能を有するペプチド FNIII14 により、TNIIIA2 誘導性の悪性形質発現が顕著に抑制可能との観察をすると共に、神経膠芽腫細胞移植ラットへのペプチド FNIII14 投与が、その生存率を改善するとの結果も得ている

研究成果集

A.学術論文（査読制度有）

1.Mizunuma, T., Iyoda, T., and Fukai, F., Cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR) in acute myelogenous leukemia cells and its abrogation by the antiadhesive peptide FNIII14. Peptide Science 2014, 261-264 (2015).

2.Iyoda, T., Kazama, M., Takeda, K., and Fukai, F., Role of the tenascin-C-derived peptide TNIIIA2 in the formation of atherosclerotic foam cell. Peptide Science 2014, 61-64 (2015).

3.Tanaka, R., Seki, Y., Saito, Y., Kamiya, S., Fujita, M., Okutsu, H., Iyoda, T., Takai, T., Owaki, T., Yajima, H., Taira, J., Hayashi, R., Kodama, H., Matsunaga, T., and Fukai, F., Tenascin-C-derived peptide TNIIIA2 highly enhances cell survival and platelet-derived growth factor (PDGF)-dependent cell proliferation through potentiated and sustained activation of integrin a5b1. J. Biol. Chem. 289(25), 17699-17708 (2014).

4.Iyoda, T., Takada, M., Fukatsu, K., Kumokoshi, S., Fujisawa, T., Shimada, T.,Shimokawa, N., Matsunaga, T., Makino, K., Doi, N., Terada, H., and Fukai, F., A novel mechanism underlying the basic defensive response of macrophages against Mycobacterium infection. J. Immnunol. 192(9), 4254-4262 (2014).

C.総説、解説

1.深井文雄、テネイシンＣを分子標的とした抗がん剤創成の展望、医学の歩み、248巻、501-506 (2014) .

D.著書

1.Matsunaga, T., Iyoda, T., and Fukai, F., Cell regulation through adhesion to the extracellular matrix via adhesion molecule, integrins -Therapeutic application of integrin activation-modulating peptides-. Colloid and Interface Science in Pharmaceutical Research and Development. Eds. Ohshima, H. and Makino, K., in press Elsevier (2014).

E. 知的財産

1.深井文雄、伊豫田拓也、細胞の転移または浸潤抑制剤、出願番号 JP2014-057592 (2014.3.19).

F. 国内学会発表

1. 辻優奈、飯島一智、柿本敦史、二ノ宮理恵、伊豫田拓也、深井文雄、橋詰峰雄、多糖複合フィルムに対する細胞の接着および増殖性の評価と制御、日本化学会第 95 春季年会、船橋、３月 28 日 (2015).
2. 萩原裕、奥山慎、山下理菜、伊豫田拓也、深井文雄、細胞外マトリックスタンパク質に由来するペプチドは細胞老化の誘導を介して腫瘍形成と悪性化に関与する、日本薬学会第 135 年会、神戸、3 月 26-28 日 (2015).
3. 伊豫田拓也、風間美香、竹田康次郎、深井文雄、テネイシン C 分子内領域による動脈硬化病態調節、日本薬学会第 135 年会、神戸、3 月 26-28 日 (2015).
4. 笹田学、野原佑介、伊豫田拓也、深井文雄、β1 インテグリン活性化に基づく新規分化誘導療法に関する基礎的検討、日本薬学会第 135 年会、神戸、3 月 26-28 日 (2015).
5. 長井怜雄、堀越ひかる、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシン C 由来のペプチドによる神経膠芽腫の悪性化進展および それに基づく新規治療法の提案、日本薬学会第 135 年会、神戸、3 月 26-28 日 (2015).
6. Iijima, K., Tsuiji, Y., Kakimoto, A., Ninomiya, R., Iyoda, T., Fukai, F., and Hashizume, M., Behavior of Fibroblast and Tumor Cells on Chondroitin Sulfate C/Chitosan Composite Films. 第 24 回日本 MRS 年次大会、横浜、12 月 12 日 (2014).
7. 長井怜雄、日向野篤、堀越ひかる、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシン C 由来のペプチドはインテグリンの活性化を介して神経膠芽腫細胞の悪性化進展を増強する、第 5 回東京理科大学総合研究機構戦略的物理製剤学研究基盤センターシンポジウム・第 12 回東京理科大学薬学 DDS 研究センターシンポジウム、東京、12 月 8 日 (2015).
8. 萩原裕、奥山慎、山下理菜、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシン C 由来ペプチド TNIIIA2 による細胞老化誘導およびその腫瘍形成・悪性化進展への関与、第 5 回東京理科大学総合研究機構戦略的物理製剤学研究基盤センターシンポジウム・第 12 回東京理科大学薬学 DDS 研究センターシンポジウム、東京、12 月 8 日 (2015).
9. Iyoda, T., Kazama, M., Takeda, K., and Fukai, F., Role of the tenascin-C-derived peptide TNIIIA2 in the formation of atherosclerotic foam cell. 第 51 回 ペプチド討論会、徳島、10 月 23 日 (2014),
10. Mizunuma, T., Iyoda, T., and Fukai, F., Cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR) in acute myelogenous leukemia cells and its abrogation by the anti-adhesive peptide FNIII14. 第 51 回 ペプチド討論会、徳島、10 月 23 日 (2014).
11. 辻優奈、飯島一智、柿本敦史、二ノ宮理恵、伊豫田拓也、深井文雄、橋詰峰雄、コンドロイチン硫酸／キトサンフィルムに対する NIH3T3 細胞の接着性および増殖性評価、第 4 回 CSJ 化学フェスタ、東京、10 月 15 日 (2014).
12. 今泉貴大、伊豫田拓也、深井文雄、細胞膜上に発現したタンパク質翻訳伸長因子 eEF1A の腫瘍細胞移動・浸潤・転移への関与、第 58 回 日本薬学会関東支部大会、東京、10 月 4 日

(2014).

13. 久我章、岡本和良、伊豫田拓也、深井文雄、タンパク質翻訳伸長因子 eEF1A の細胞膜発現とその生理機構、第 58 回 日本薬学会関東支部大会、東京、10 月 4 日 (2014).
14. 飯島一智、辻優奈、柿本敦史、二ノ宮理恵、伊豫田拓也、深井文雄, 橋詰峰雄、熱プレス法により作製したコンドロイチン硫酸／キトサン複合フィルム上での細胞培養、第 8 回バイオ関連化学シンポジウム、岡山、9 月 11 日 (2014).
15. 渡辺ひかる、石橋一馬、伊藤優香、岡田佑子、伊豫田拓也、鈴木英雄、深井文雄、大腸発がんおよび大腸がんの悪性化進展におけるテネイシン C の関与、第２回 MatriCell フォーラム、東京、9 月 7 日 (2014).
16. 山下理菜、奥山慎、萩原裕、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシン C 由来ペプチド TNIIIA2 による細胞老化誘導およびその腫瘍形成・悪性化への関与、第２回 MatriCell フォーラム、東京、9 月 7 日 (2014).
17. 伊豫田拓也、風間美香、竹田康次郎、深井文雄、動脈硬化病態進展におけるテネイシン C 由来ペプチド、第２回 MatriCell フォーラム、東京、9 月 7 日 (2014).
18. 堀越ひかる、日向野篤、長井怜雄、藤田元道、伊豫田拓也、山本哲哉、深井文雄、神経膠芽腫の悪性化に伴うテネイシン C の関与およびそれに基づく新規治療法の提案、第２回 MatriCell フォーラム、東京、9 月 7 日 (2014).
19. 笹田学、野原佑介、伊豫田拓也、深井文雄、β1 インテグリン活性化に基づく新規分化誘導療法に関する基礎的検討、第２回 MatriCell フォーラム、東京、9 月 7 日 (2014).
20. 辻優奈、柿本敦史、二ノ宮理恵、飯島一智、伊豫田拓也、深井文雄、橋詰 峰雄、多糖複合フィルムへの線維芽細胞の接着性評価と制御方法の検討、第 43 回医用高分子シンポジウム、つくば、7 月 28 日 (2014).
21. 飯島一智、辻優奈、柿本敦史、二ノ宮理恵、伊豫田拓也、深井文雄、橋詰峰雄、コンドロイチン硫酸／キトサン複合フィルム上での細胞接着・増殖挙動の解析、東京、7 月 24 日 (2014).
22. 伊豫田拓也、深井文雄、がん細胞の悪性形質発現におけるオートファジーの役割、第 18 回日本がん分子標的治療学会、仙台、6 月 25-27 日 (2014).
23. 奥山慎、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシン C 由来ペプチドによる細胞老化誘導およびその腫瘍形成・悪性化への関与、第 18 回日本がん分子標的治療学会、仙台、6 月 25-27 日 (2014).
24. 野原佑介、大塚一樹、伊豫田拓也、深井文雄、β1 インテグリン活性化ペプチド TNIIIA2 による神経芽腫細胞の分化促進、第 18 回日本がん分子標的治療学会、仙台、6 月 25-27 日 (2014).
25. 日向野篤、伊豫田拓也、山本哲哉、深井文雄、テネイシン C 由来ペプチドはインテグリン活性化に基づいて神経膠芽腫細胞の増殖、移動能を過剰に増強する、第 18 回日本がん分子

標的治療学会、仙台、6 月 25-27 日 (2014).

26. 今泉貴大、伊豫田拓也、深井文雄、細胞膜上に発現したタンパク質翻訳伸長因子 eEF1A の、腫瘍細胞の移動・浸潤・転移への関与、第 46 回日本結合組織学会学術大会/第 61 回マトリックス研究会大会・合同学術集会、名古屋、6 月 5-7 日 (2014).

27. 生熊北斗、伊豫田拓也、深井文雄、悪性腫瘍細胞の増殖および浸潤におけるオートファジーの役割、第 46 回日本結合組織学会学術大会/第 61 回マトリックス研究会大会・合同学術集会、名古屋、6 月 5-7 日 (2014).

28. 久我章、伊豫田拓也、深井文雄、タンパク質翻訳伸長因子 eEF1A の細胞膜発現機構と膜 eEF1A の生理的役割、第 46 回日本結合組織学会学術大会/第 61 回マトリックス研究会大会・合同学術集会、名古屋、6 月 5-7 日 (2014).

29. 辻優奈、二ノ宮理恵、飯島一智、伊豫田拓也、深井文雄、橋詰峰雄、多糖複合フィルム上における線維芽細胞の接着・増殖挙動の解析、第 63 回高分子学会年次大会、名古屋、5 月 30 日 (2014).

G. 国際会議発表

1. Iijima, K., Tsuiji, Y., Kakimoto, A., Ninomiya, R., Iyoda, T., Fukai, F., and Hashizume, M., Interaction of Fibroblast with Polysaccharide Composite Films Obtained by Hot-Press Technique. The 10th International Polymer Conference (IPC2014), Tsukuba-Japan, December 5 (2014).

2. Higano, A., Iyoda, T., Yamamoto, T., and Fukai, F., Integrin activation by the tenascin C-derived peptide TNIIIA2 enhances proliferation and migration in glioblastoma cells. The Fifth Indo-Japan International Joint Symposium on Overcoming Intractable Infectious Diseases Prevalent in Asian Countries, Tokyo-Japan, September 16-17 (2014).

3. Iyoda, T., Kazama, M., Takeda, K., and Fukai, F., Role of the tenascin-C-derived peptide TNIIIA2 in the formation of atherosclerotic foam cell. The Fifth Indo-Japan International Joint Symposium on Overcoming Intractable Infectious Diseases Prevalent in Asian Countries, Tokyo-Japan, September 16-17 (2014).

H. 招待講演

1. 伊豫田拓也、深井文雄、テネイシン C を介したマクロファージ機能調節と炎症関連病態の形成、第 5 回東京理科大学総合研究機構戦略的物理製剤学研究基盤センターシンポジウム・第 12 回東京理科大学薬学 DDS 研究センターシンポジウム、東京、12 月 8 日 (2015).

I. 受賞

1. 久我章、伊豫田拓也、深井文雄、優秀口頭発表賞、日本薬学会関東支部会（2015）.
2. 今泉貴大、伊豫田拓也、深井文雄、優秀演題賞、日本結合組織学会（2015）.
3. 細井孝洋、深井文雄、Young Investigator Award、マトリックス研究会（2015）.
4. 日向野篤志、伊豫田拓也、深井文雄、Excellent Poster Award、Indo-Japan International Joint Symposium on Overcoming Intractable Infectious Diseases Prevalent in Asian Countries (2014).
5. 伊豫田拓也、深井文雄、Excellent Poster Award、Indo-Japan International Joint Symposium on Overcoming Intractable Infectious Diseases Prevalent in Asian Countries (2014).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 科学技術振興機構、A-STEP FS シーズ顕在化タイプ、代表、N-Myc 発現抑制・分解促進に基づく神経芽腫の悪性形質低下誘導療法の開発、平成 26-27 年

H5N1 インフルエンザ A 型ウイルスヘマグルチニン
レセプター結合領域の符号構造と配列予測

東京理科大学理工学部情報科学科　佐藤圭子

生命の情報がヌクレオチド配列として蓄えられているならば、4 つの塩基から成るその配列は一種の符号であるとみなせる。生命科学の研究において、ゲノム上のヌクレオチド配列の符号構造を決定することはとても重要である。その符号構造を知ることができれば、符号理論に関する数学的な結果を生命科学の研究に利用することができる。

本研究では、符号理論を用いて、インフルエンザ A 型ウイルスのヘマグルチニンレセプター結合領域 220 ループの配列に蓄えられた規則を理解し、その規則に従い 220 ループの配列を変化させ、将来出現するであろう H5N1 ウイルスのその配列を予測した。H5N1 インフルエンザ A 型ウイルスの発生は、多くの国で家禽や野生の鳥の間で報告されている。特にヘマグルチニンレセプター結合領域 220 ループでの変異は、人型レセプターへの結合活性が強まるという報告もある。220 ループの配列に蓄えられた規則を理解するため、情報伝達での様々な人工符号を使用して、その符号構造を調べた。その結果、1997 年から 2013 年の間にヒトに感染した H5 サブタイプの 220 ループヌクレオチド配列（230 本）のすべてが、$G(x) = x^8 + 1$を生成多項式とする(24, 16)巡回符号の構造をもつことがわかった(Figure 1)。1997 年から 2013 年の間にヒトに感染した H5 サブタイプの 220 ループアミノ酸配列は Table 1 に示した通りである。この H5 サブタイプの 220 ループアミノ酸配列が、将来どのように変化を遂げていくのかを、H5 サブタイプの 220 ループを特徴づける (24, 16)巡回符号を用いて予測した。インフルエンザ A 型ウイルスのレセプター結合領域 220 ループ（残基番号 221-228）は、理論上 20^8 通りの莫大なアミノ酸配列が存在する。私たちは、生成多項式を$G(x) = x^8 + 1$とする (24, 16)巡回符号の構造をもつ約 300 通りの H5N1 ウイルスのそのアミノ酸配列を決定した（学術雑誌への投稿を予定しているため詳細は省く）。

インフルエンザ A 型ウイルスのヘマグルチニンレセプター結合領域 220 ループの符号構造を決定する私たちの手法は、ウイルスの進化パターンの理解を促進させ、ウイルスに対するワクチンや薬剤の開発への手掛かりを与えるだろう。

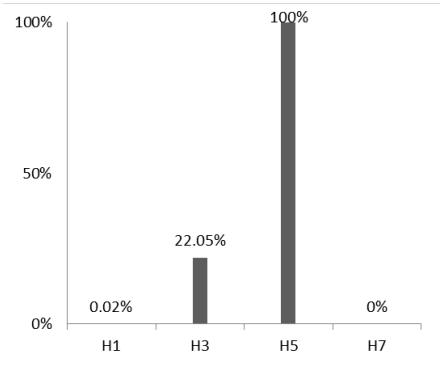


Figure 1. Percentage of the 220 loop nucleotide sequences with the structure of the (24, 16) cyclic code with $G(x) = x^8 + 1$

Table 1. The diversity of the 220 loop sequences of H5 HA

H5 strain	residues 221-228
A/Hong_Kong/485/1997|H5N1	PKVNGQSG
A/Hong_Kong/378.1/2001|H5N1	SKVNGQSG
A/Hong_Kong/213/2003|H5N1	SKVNGQNG
A/Thailand/1_KAN_1A_/2004|H5N1	SEVNGQSG
A/Viet_Nam/JPHN30321/2005|H5N1	SKINGQSG
A/Anhui/2/2005|H5N1	SKVNGRSG
A/Cambodia/X0810301/2013|H5N1	SKVKGLSG

All groups of identical sequences in the 220 loop sequences from H5 subtype that infected humans between 1997 and 2013 were represented by the oldest sequence in the group.

研究成果集

B.学術論文（審査制度無）

1.佐藤圭子、原利英、大矢雅則、H5N1 インフルエンザ A 型ウイルスヘマグルチニンレセプター結合領域の符号構造と配列予測、次世代データマイニング研究部門平成 26 年度研究成果概要集、pp 71-75,(2015).（査読無）

F.国内学会発表

1.佐藤圭子、原利英、大矢雅則、インフルエンザ A 型ウイルスレセプター結合領域の符号構造と変異規則の発見、トランスレーショナルリサーチセンター第 1 回公開セミナー、東京理科大学野田キャンパス、1 月 10 日(2015).

G.国際会議発表

1.Keiko Sato, Toshihide Hara, Masanori Ohya, The code structure of the receptor binding domain of influenza A virus hemagglutinin, QBIC Workshop 2014, Noda campus of Tokyo University of Science, October 23 (2014).

創薬グループ

新規な構造を有する核酸医薬およびキャリア分子の創製

薬学研究科 薬科学専攻　和田 猛

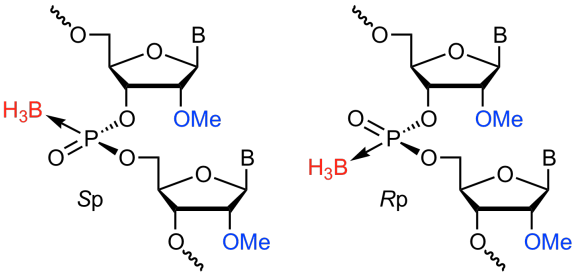
【１】目的

近年、アンチセンス核酸や RNAi 医薬、アプタマーなど、核酸医薬の開発研究が盛んに行われている。核酸医薬の実用化において解決すべき課題は、核酸分子の生体内における安定性の向上とデリバリー技術の確立である。我々は、これらの問題を克服するための手法の一つとして、核酸リン原子の化学修飾に着目して研究を行っている。本研究の目的は、ホスホロチオエート型核酸に代わる次世代核酸医薬として有用な、ボラノホスフェート型核酸の合成法を確立し、その性質を明らかにすることである。一方、我々は、A 型二重らせん構造を有する siRNA の立体構造を厳密に認識し、その主溝に結合するカチオン性人工オリゴ糖の開発を行っている。これらの分子は siRNA のヌクレアーゼによる分解を阻害するため、RNA 医薬の生体内における安定化と DDS に応用することが期待される。本研究では、これらの新規 RNA 結合分子を用いた核酸医薬の新規 DDS の構築も目的としている。

【２】研究成果

2-1. ボラノホスフェート型 2’-OMe-RNA の立体選択的合成と性質 [1]

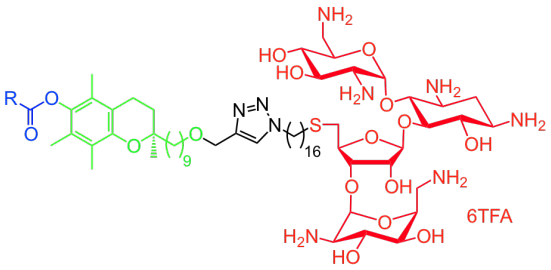
オキサザホスホリジン法により、リン原子の立体が制御されたボラノホスフェート型 2’-OMe-RNA オリゴマーを固相合成した。相補的な塩基配列を有する RNA との二重鎖形成能を評価したところ、*Sp* 型ボラノホスフェート型 2’-OMe-RNA が相補 RNA 鎖に対して極めて高い二重鎖形成能を有し、核酸医薬として優れた性質を有することがわかった。



Stereoregulated 2'-*O*-Me boranophosphate RNA

2-2. 新規 siRNA キャリア：ビタミン E 修飾ネオマイシン誘導体の合成 [2]

RNA 二重鎖からなる siRNA の主溝に選択的に結合し、肝臓へのデリバリー機能を有するビタミン E 修飾ネオマイシン誘導体を合成した。このキャリア分子と siRNA の複合体はマウス肝がん細胞に取り込まれ、標的とする ApoB 遺伝子の発現を効率的に抑制することがわかった。



Vitamin E analog-conjugated neomycin B

【３】発表論文

1. Nukaga, Y., Takemura, T., Iwamoto, N., Oka, N., Wada, T. ***RSC Adv.*** 5, 2392-2395 (2015).

2. Iwata, R., Nakayama, F., Hirochi, S., Sato, K., Piao W., Nishina, K., Yokota, T., Wada, T. ***Bioorg. Med. Chem. Lett.*** 25, 815-819 (2015).

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1. Iwata, R., Nakayama, F., Hirochi, S., Sato, K., Piao,W., Nishina, K., Yokota, T., Wada, T., Synthesis and properties of vitamin E analog-conjugated neomycin for delivery of RNAi drugs to liver cells. Bioorg. Med. Chem. Lett. 25 (4), 815-819 (2015).
2. Nishina, T., Numata, J., Nishina,K., Yoshida-Tanaka, K., Nitta, K., Piao, W., Iwata, R., Ito, S., Kuwahara, H., Wada, T., Mizusawa, H., Yokota, T., Chimeric Antisense Oligonucleotide Conjugated to α-Tocopherol. Mol. Ther. Nucleic Acids. 4, e220 (2015).
3. Nukaga, Y., Takemura, T., Iwamoto, N., Okad, N., Wada, T., Enhancement of affinity of 2'-O-Me-oligonucleotides for complementary RNA by incorporating a stereoregulated boranophosphate backbone. RSC Adv. 5, 2392-2395 (2015).

B.学術論文（審査制度無）

1. 武田勝也、 野呂美穂子、 小林慧、 岩田倫太朗、 和田猛、 Leishmania 由来糖鎖構造を模倣した 2-フッ化糖 1-リン酸誘導体の合成. 日本化学会第 95 春季年会　2015 年講演予稿集Ⅲ、 4J5-03(2015).
2. 前田雄介、 額賀陽平、 岩田倫太朗、 和田猛、 立体制御したホスホロチオエート型核酸とカチオン性人工ペプチドとの相互作用解析. 日本化学会第 95 春季年会　2015 年講演予稿集Ⅲ、 1J6-09(2015).
3. 久田有希、 岩田倫太朗、 前田雄介、 和田猛、 グアニジル基を有するオリゴジアミノガラクトース誘導体の合成および核酸二重鎖との相互作用. 日本化学会第 95 春季年会　2015 年講演予稿集Ⅲ、 1J6-17(2015).

D.著書

1. 和田猛、三好大輔、杉本直己、他、核酸医薬の最前線《普及版》、シーエムシー出版、250(2014).
2. 和田猛、森聖治、伊藤芳雄、秋山隆彦、茶谷直人、佐々木茂貴、新藤充、杉原多公通、野崎京子、千田憲孝、伊藤忍、中谷和彦、砂塚敏明、ブルース有機化学　第 7 版（上）、株式会社化学同人、7.アルキンの反応（多段階合成の基礎）pp. 340-376、8.非局在化電子が安定性, pKa, および反応生成物に及ぼす効果 pp. 377-457、13.ラジカル・アルカンの反応 pp.632-672(2014).

F. 国内学会発表

1. 額賀陽平、岡夏央、前田雄介、和田猛、リン原子の立体を制御した PO/PS キメラ DNA オリゴマーの自動固相合成、アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014、東京、9 月 9 日(2014).

2.前田雄介、岩田倫太朗、和田猛、核酸医薬の高活性化を目指した新規カチオン性人工ペプチドの合成、アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014、東京、9 月 8 日(2014).
3.伊藤弘暁、首藤智仁、植原渉、和田猛、2’-O-CEM 保護 H-ボラノホスホネート法によるボラン修飾型 RNA 類縁体の固相合成、アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014、東京、9 月 9 日(2014).
4.岩田倫太朗、前田雄介、土井明子、和田猛、二重鎖型核酸医薬への応用を指向した人工オリゴジアミノ糖の開発、アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014、東京、9 月 9 日(2014).
5.仁科智子、沼田純奈、仁科一隆、田中規恵、新田佳子、朴文英、岩田倫太朗、桑原宏哉、和田猛、横田隆徳、トコフェロール結合アンチセンスオリゴヌクレオチドの開発、アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2014、東京、9 月 8 日(2014).
6.前田雄介、岩田倫太朗、和田猛、Properties of nucleic acid duplex binding peptides which control the nuclease activity. 第 51 回ペプチド討論会、徳島、10 月 23 日(2014).
7.岩田倫太朗、中山太、廣地咲恵、佐藤一樹、仁科一隆、横田隆徳、和田猛、RNA 二重鎖を認識する新規カチオン性人工ペプチドの合成鎖結合性分子とビタミン E を組み合わせた siRNA キャリア分子の開発、第 26 回ビタミン E 研究会、東京、1 月 10 日(2015).
8.前田雄介、額賀陽平、岩田倫太朗、和田猛、立体制御したホスホロチオエート型核酸とカチオン性人工ペプチドとの相互作用解析、日本化学会第 95 春季年会、千葉、3 月 26 日(2015).
9.久田有希、岩田倫太郎、前田雄介、和田猛、グアニジル基を有するオリゴジアミノガラクトース誘導体の合成および核酸二重鎖との相互作用、日本化学会第 95 春季年会、千葉、3 月 26 日 (2015) .
10.武田勝也、野呂美穂子、小林慧、岩田倫太朗、和田猛、Leishmania 由来糖鎖構造を模倣した 2-フッ化糖 1-リン酸誘導体の合成、日本化学会第 95 春季年会、千葉、3 月 29 日(2015).

G.国際会議発表

1.Wada, T., Uehara, S., Synthesis of LNA-modified Branophossphonate DNA by the H-Boranophosphonate Method. XXI ROUND TABLE ON NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, Poznan, Poland, August 24-28 (2014).
2.Iwata, R., Maeda, Y., Wada, T., RNA Duplex-Selective Binding of Oligodiaminogalactose Derivatives. XXI ROUND TABLE ON NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, Poznan, Poland, August 24-28 (2014).
3.Maeda, Y., Iwata, R., Wada, T., Properties of Cationic Peptides with Shorter Side Chain Lengths which Bind to A-Type Nucleic Acid Duplexes. XXI ROUND TABLE ON NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS, Poznan, Poland, August 24-28 (2014).
4.Wada, T., New Synthetic Approaches to Oligonucleotide Therapeutics. OTS annual

meeting 2014, California, U.S.A., October 12-15 (2014).

5. Iwata, R., Maeda, Y., Wada, T., Double-stranded RNA binding properties of oligodiaminogalactose derivatives. 第41回国際核酸化学シンポジウム(ISNAC 2014 The 41th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014), Fukuoka, Japan, November 5 (2014).
6. Maeda, Y., Iwata, R., Wada, T., Properties of Nucleic Acid Duplex Binding Peptides which Affect the Nuclease Activity. 第41回国際核酸化学シンポジウム(ISNAC 2014 The 41th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014), Fukuoka, Japan, November 5 (2014).
7. Nukaga, Y., Oka, N., Maeda, Y., Wada, T., Stereocontrolled Synthesis of PO/PS Chimeric Oligodeoxyribonucleotided by the Oxazaphosholidine Approach. 第41回国際核酸化学シンポジウム(ISNAC 2014 The 41th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014), Fukuoka, Japan, November 5 (2014).
8. Hisada, Y., Iwata, R., Wada, T., Synthesis and Properties of Guanidyl Group-containing Oligodiaminosaccharide Derivatives Binding to Nucleic Acid Duplexes. 第41回国際核酸化学シンポジウム(ISNAC 2014 The 41th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014), Fukuoka, Japan, November 5 (2014).
9. Iwamoto, N., Meena, Butler, D., Svrzikapa, N., Zlatev, I., Wada, T., Verdine, G., Optimization of Therapeutic Phosphorothioate Oligonucletides by P-Chirality Control. International Symposium for Medicinal Sciences, Kobe, Japan, March 27 (2015).

H. 招待講演

1. 和田猛、リン原子の立体制御によるホスホロチオエートアンチセンスDNAの高活性化、アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム2014、東京、9月9日(2014).
2. 和田猛、核酸医薬への合成化学的アプローチ、大阪大学、大阪、10月7日(2014).
3. 和田猛、Artificial cationic oligopeptides as carriers for nucleic acid therapeutics、Asian 3 Roundtable on Nucleic Acids 2014、中国・アモイ大学、10月18日(2014).
4. 和田猛、リンのキラリティー制御によるホスホロチオエートアンチセンスDNAの最適化、第7回Asia TIDES 2015、大阪、3月3日(2015).
5. 和田猛、RNA制御を基盤とした創薬研究の潮流、日本薬学会第135回年会、兵庫、3月26日(2015).

I. 受賞

1. 額賀陽平、和田猛、奨励賞、アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム2014(2014).

2. 前田雄介、和田猛、ポスター賞、第 51 回ペプチド討論会(2014).

J. 科研費等外部資金の導入

1. JST CREST

組織構築を促す三次元ゲル足場に関する研究

総合科学研究科総合化学専攻　大塚英典

【緒言】肝組織再生やドラッグスクリーニングの分野では、肝細胞機能安定化のための三次元培養材料の開発が求められている。材料科学的および生物学的な双方の観点から、ハイドロゲル内部にガラクトース構造を導入した糖鎖含有ゲルが、肝細胞のスフェロイド(細胞凝集塊) 化に基づく機能安定化を達成する足場として成果を挙げている。ゲル中のガラクトースは､肝細胞表面に存在するアシアロ糖タンパク質レセプター(ASGP-R) との相互作用に関与し、細胞機能を左右すると考えられるが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。本研究では、レセプターの結合特性が糖鎖構造に依存することに着目し、アミノ化ゼラチンとポリエチレングリコール(PEG) からなる強度支持性ゲルに、細胞へ機能付加する高分子の一次構造を制御した糖鎖高分子 Lactose Glycopolymer (Lac) を物理的または化学的に固定した。ゲル内培養を通して、構造依存的細胞活性を調査しメカニズム解析を目指した。

【実験】RAFT 重合を用い、物理固定には Lactose homopolymer 83 連鎖 (①Lac homo)、化学固定には Lac 連鎖長効果検討のため、Lactose / COOH or NH_2(化学架橋部位) の連鎖数が 21/4(②Lac20), 46/9(③Lac50), 83/15(④Lac80) となるように連鎖数を制御した Lac を合成した。また、Lac 連鎖構造検討のため、Lactose(ASGP-R active)/Mannose(ASGP-R inactive)/COOH or NH_2 の連鎖数が 83/0/15(④Lac80=Lac100%)、43/43/16 (⑤Lac50%)、17/71/15 (⑥Lac20%) となるように連鎖密度を制御した Lac を合成した (Fig. 1)。各種 Lac を用いて終濃度がアミノ化ゼラチン 10 wt%/PEG 5 wt%/ Lactose unit 0.5, 1, 2 wt% となるように糖鎖含有ゲルを作製した。ゲル前駆体溶液に初代ラット肝細胞を添加しゲル化させることで、三次元的に細胞を内包した。細胞活性は尿素産生量により評価し、共焦点レーザー顕微鏡観察を行った。

【結果・考察】①Lac homo を物理固定したゲルでは、Lac 内包濃度に比例して細胞機能は向上したが、いずれも培養時間に伴う Lac リリースのため、機能が低下した。一方、④Lac80 を化学固定したゲルでは、物理架橋と比較して機能安定化の様子が確認され、長期に渡り Lac 内包濃度に比例した細胞活性を示した。これは Lac がゲル内部に化学架橋され、高いゲル内 Lac 濃度を維持したためと考察できる。連鎖長に着目し培養を行った結果、機能維持は④Lac80>③Lac50>②Lac20 と高くなったことから、分子量に比例した細胞活性を示すことが示唆された。連鎖密度に着目すると、機能維持は④Lac100%>⑤Lac 50%>⑥Lac 20% と高くなった。 つまり、Lac の連鎖密度が細胞機能に寄与していることが示唆された。Lac 導入による機能安定化は、ゲル内部でのスフェロイド形成であることが共焦点顕微鏡画像により確認された。以上の結果より､ゲル内での時空間依存的 Lac 濃度は細胞機能を左右し、特に Lac 連鎖長、連鎖密度はゲル内での細胞移動度を制御した結果、スフェロイド形成に基づく細胞機能化を促すことが確認された。

Fig. 1 Schematic diagrams of Lac.

研究成果集

A.学術論文

1. Otsuka, H., Muramatsu, Y., and Matsukuma, D., Gold Nanorod Functionalized with Self-assembled Glycopolymers for Ultrasensitive Detection of Proteins. Chem. Lett., 44(2), 132-134 (2015).
2. Matsukuma, D., and Otsuka, H., Thermo-responsive Reversible Phase-transition of Alginate Based Semi-IPN Gel through Self-assembly of Interpenetrated Elastin-Like Polypeptide. Chem. Lett., 44(1), 26-28 (2015).
3. Otsuka, H., Matsukuma, D., Sanbai, T., and Ikenaga, Y., Self-Assembly of Poly(ethylene glycol)-block-Polypyridine Copolymer into Micelles and at Silica Surface: Effect of molecular architecture on Silica Dispersion. Colloid Polym. Sci., 292, 291–300 (2014). (DOI 10.1007:s00396-013-3062-2)
4. Matsukuma, D., Maejima, Y, Ikenaga, Y., Sanbai, T., Ueno, K., and Otsuka, H., Amphiphilic Copolymer of Poly(ethylene glycol)-block-Polypyridine; Synthesis, Physicochemical Characterization, and Adsorption onto Silica Nanoparticle. J. Nanosci. Nanotechnol., 14(9), 6774-6780 (2014).
5. Kutsuzawa, K., Suzuki, T., Kishimoto, H., Murakami, A., Azuma, T., Abe, R., and Otsuka, H., Highly Robust Protein Production by Coculture of CHO Spheroids Layered on Feeder Cells in Serum-Free Medium. Colloid Polym. Sci., 292, 839-848 (2014). (DOI: 10.1007:s00396-013-3093-8)
6. Otsuka, H., Sasaki, K., Okimura, S., Nagamura, M., Watanabe, R., and Kawabe, M., Contribution of Fibroblasts Cultured on 3D Silica Nonwoven Fabrics to the Co-cultured Hepatocytes Function. Chem. Lett., 43, 343–345 (2014).
7. Otsuka, H., Hagiwara, T., and Yamamoto, S., Carbohydrate-Based Amphiphilic Diblock Copolymers With Pyridine for the Sensitive Detection of Protein Binding. J. Nanosci. Nanotechnol., 14(9), 6764-6773 (2014).

D.著書

1. Matsukuma, D., and Otsuka, H., “Strategies of Metal Nanoparticles for Nanobiologye”, in “Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science”, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, in press.
2. Otsuka, H., “Micropatterning of cell aggregate in three dimension for in vivo mimicking cell culture”, in “Colloid and Interface Science in Pharmaceutical Research and Development”, Elsevier, ISBN: 978-0-444-62614-1, Chapter 11, Pages 223-241 (2014)
3. Matsukuma, D., and Otsuka, H., “PEGylation for biocompatible surface”, in “Colloid

and Interface Science in Pharmaceutical Research and Development", Elsevier, ISBN: 978-0-444-62614-1, Chapter 13, Pages 261-283 (2014).

E.知的財産・特許

1.大塚英典、松隈大輔、自己組織化ペプチド修飾キトサン会合体の合成とプロテインデリバリーへの応用、特願 2014-231447（出願:2014.11.14).
2.大塚英典、松隈大輔、村松佑紀、細胞内送達用高分子担体、出願番号；特願 2014-045240（出願:2014.3.7).
3.大塚英典、三盃毅知、松隈大輔、袴塚考晴、人工骨及びその製造方法、出願番号；特願 2014-030475（出願:2014.2.20）.
4.大塚英典、高橋理一、柳本航佑、共重合体、金属高分子錯体、及び該金属高分子錯体からなるミセルの分散液、登録番号：特許第 5594730 号（登録：2014.8.15）.
5.大塚英典、 深石真行、 石塚　崇、重合性モノマー及びその製造方法、並びにグラフト共重合体、登録番号：特許第 5594715 号（登録：2014.8.15）.
6.大塚英典、深石真行、石塚崇、表面改質剤、該表面改質剤により改質された被改質体およびナノ粒子の分散液、並びにナノ粒子の製造方法、登録番号：特許第 5467447 号（登録：2014.2.7）.
7.大塚英典、 深石真行、 石塚　崇、重合性モノマー及びその製造方法、並びにグラフト共重合体、登録番号：US8658735（2014.2.25）.

F.国内学会発表

1.佐藤隆太郎、前島雪絵、松隈大輔、大塚英典、エチレングリコール重合体を修飾した表面の生体適合性に対する骨格構造の影響、第 63 回高分子年次大会、愛知県名古屋市熱田区、名古屋国際会議場、5 月 28 日−30 日(2014).
2.嶋田紘尚、高橋理一、松隈大輔、大塚英典、第 63 回高分子年次大会、愛知県名古屋市熱田区、名古屋国際会議場、5 月 28 日−30 日(2014).
3.髙木あかね、松隈大輔、大塚英典、自動還元型配位子を有するブロック共重合体を用いた機能性金属ナノ粒子の新規創製法と触媒活性能評価、第 63 回高分子年次大会、愛知県名古屋市熱田区、名古屋国際会議場、5 月 28 日−30 日(2014).
4.藤井香織、松隈大輔、大塚英典、ペプチドのβシート形成を駆動力とする生分解性ナノ会合体の創製およびキャリア機能、第 63 回高分子年次大会、愛知県名古屋市熱田区、名古屋国際会議場、5 月 28 日−30 日(2014).
5.松隈大輔、髙木あかね、前島雪絵、大塚英典、PEG-b-Poly(pyridine) からのラジカル生成に駆動される銀イオンの還元挙動、第 63 回高分子年次大会、愛知県名古屋市熱田区、名古屋国際会議場、5 月 28 日−30 日(2014).

6. 佐藤隆太郎、前島雪絵、松隈大輔、大塚英典、異なる末端基構造を有するポリエチレングリコール修飾表面の生体適合性、第 65 回コロイドおよび界面化学討論会、東京都新宿区、東京理科大学神楽坂校舎、9 月 3 日-5 日(2014).
7. 佐藤隆太郎、前島雪絵、田中賢、松隈大輔、大塚英典、エチレングリコール重合体修飾表面の骨格構造に依存した水和挙動とタンパク質吸着抑制能の相関、第 65 回コロイドおよび界面化学討論会、東京都新宿区、東京理科大学神楽坂校舎、9 月 3 日-5 日(2014).
8. 松隈大輔、石川理恵子、浅輪幸世、高橋千尋、星和人、大塚英典、組織再生足場への応用を指向した階層的ネットワークを有するインジェクタブルゲルの創製、第 65 回コロイドおよび界面化学討論会、東京都新宿区、東京理科大学神楽坂校舎、9 月 3 日-5 日(2014).
9. 三盃毅知、松隈大輔、大塚英典、ゼラチンとキトサンから構成される UCST 型刺激応答性積層薄膜の創製、第 65 回コロイドおよび界面化学討論会、東京都新宿区、東京理科大学神楽坂校舎、9 月 3 日-5 日(2014).
10. 大塚英典、前島雪絵、佐藤隆太郎、松本亮、片岡一則、宮原裕二、フェニルボロン酸をＡＦＭプローブに用いた癌細胞表面シアル酸の高感度検出、第 63 回高分子討論会、長崎県長崎市文教町、長崎大学文教キャンパス、9 月 24 日-26 日(2014).
11. 大塚英典、村松佑紀、松隈大輔、嶋田鉱尚、細胞膜特異性の高いコアシェルナノロッドの合成と効果的温熱治療、第 63 回高分子討論会、長崎県長崎市文教町、長崎大学文教キャンパス、9 月 24 日-26 日(2014).
12. 松隈大輔、髙木あかね、前島雪絵、大塚英典、PEG-b-Poly(pyridine) の分子配列依存的な酸化還元活性と貴金属イオンの自動還元、第 63 回高分子討論会、長崎県長崎市文教町、長崎大学文教キャンパス、9 月 24 日-26 日(2014).
13. 嶋田紘尚、高橋理一、松隈大輔、大塚英典、ビピリジン-白金を連鎖構造に有する共重合体の DNA との相互作用および抗癌剤への応用、24rd Annual Meeting of MRS-J、神奈川県横浜市中区、横浜開港記念会館、12 月 10 日-12 日(2014).
14. 髙木あかね、松隈大輔、大塚英典、自動還元型配位子を有するブロック共重合体を用いた機能性金属ナノ粒子の新規創製法と触媒活性能評価、24rd Annual Meeting of MRS-J、神奈川県横浜市中区、横浜開港記念会館、12 月 10 日-12 日(2014).
15. 松隈大輔、髙木あかね、前島雪絵、大塚英典、PEG-b-Poly(pyridine) からのラジカル生成に駆動される銀イオンの還元挙動、 24rd Annual Meeting of MRS-J、神奈川県横浜市中区、横浜開港記念会館、12 月 10 日-12 日(2014).
16. 嶋田紘尚、高橋理一、松隈大輔、大塚英典、ビピリジン-白金を連鎖構造に有する共重合体の DNA との相互作用および抗癌剤への応用、第 36 回バイオマテリアル学会、東京都江戸川区船堀、タワーホール船堀、11 月 17 日-18 日(2014).
17. 高橋雄樹、 長村麻紗子、 沖村沙耶、 松隈大輔、大塚英典、糖鎖高分子を機能性ユニットとする新規ゲル足場の創製と肝細胞分化メカニズム解析、第 36 回バイオマテリアル学会、

東京都江戸川区船堀、タワーホール船堀、11 月 17 日-18 日(2014).

18. 佐藤隆太郎、前島雪絵、田中賢、松隈大輔、大塚英典、エチレングリコール重合体修飾表面の水和挙動に依存した表面特性と生体適合性、第 36 回バイオマテリアル学会、東京都江戸川区船堀、タワーホール船堀、11 月 17 日-18 日(2014).
19. 松隈大輔、石川理恵子、浅輪幸世、高橋千尋、星和人、大塚英典、軟骨細胞高機能化を導くキトサン/ペプチド IPN インジェクタブルゲルの創製、第 36 回バイオマテリアル学会、東京都江戸川区船堀、タワーホール船堀、11 月 17 日-18 日(2014).
20. 藤井香織、松隈大輔、大塚英典、自己組織化ペプチド修飾キトサンナノ会合体の合成とプロテインデリバリーへの応用、第 36 回バイオマテリアル学会、東京都江戸川区船堀、タワーホール船堀、11 月 17 日-18 日(2014).
21. 松隈大輔、池永祐介、前島雪絵、大塚英典、PEG-b-Poly(pyridine)の構造依存的な酸化還元活性、第 95 回日本化学会春季年会、日本大学理工学部船橋キャンパス薬学部、3 月 26 日-29 日(2015).
22. 松隈大輔、前島雪絵、大塚英典、一次構造に依存した PEG-b-Poly(pyridine)の特異な酸化還元活性の発現、日本大学理工学部船橋キャンパス薬学部、3 月 26 日-29 日(2015).

G. 国際会議発表

1. Fujii, K., Matsukuma, D., Otsuka, H., Synthesis of Chitosan-based Nanogels due to the Formation of Hydrophilic Peptide Fiber Network for Protein Delivery Carrier, 10th SPSJ International Polymer Conference (IPC2014),Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Ibaraki, Japan, December 2－5 (2014).
2. Fujikura, H., Takahashi, R., Matsukuma, D., Otsuka, H., DNA- Binding Properties of Polymeric Intercalators with Polymerized Metal-coordination Segment, 10th SPSJ International Polymer Conference (IPC2014),Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Ibaraki, Japan, December 2－5 (2014).
3. Matsukuma, D., Takagi, A., Maejima, Y., Otsuka, H., Structure-dependent Redox-activity of PEG-b-Poly(pyridine) and Its Application to Auto-reduction of Noble Metal Ions, 10th SPSJ International Polymer Conference (IPC2014),Tsukuba International Congress Center, Tsukuba, Ibaraki, Japan, December 2－5 (2014).

H. 招待講演

1. (Invited) Hidenori Otsuka, Micropatterned Co-culture of Spheroids Layerd on Feeder Cells for Functional Tissue Culture, 24rd Annual Meeting of MRS-J (2014),神奈川県横浜市中区、横浜開港記念会館、12 月 10 日-12 日(2014).
2. (招待講演) 大塚英典、微粒子・顔料の高分子処理とその分散性向上効果、技術情報協会

セミナー「シランカップリング剤が効かない顔料･フィラーの表面処理･分散性向上」、[東京・五反田]、(株)技術情報協会８Ｆセミナールーム Ａ、2 月 25 日(2014).

3. （招待講演）大塚英典、微粒子、顔料の高分子処理とその分散性制御法、R&D セミナー、東京都江東区、タイム 24 ビル、5 月 22 日(2014).

I.受賞

1. 石川理恵子、高橋千尋、松隈大輔、浅輪幸代、星和人、大塚英典、つくば医工連携フォーラム 2014、ベストポスター賞、ペプチドを用いた IPN 型インジェクタブルゲルの onepot 合成と軟骨組織再生 (2014).
2. 佐藤隆太郎、前島雪絵、松隈大輔、大塚英典、第 65 回コロイドおよび界面化学討論会 poster 賞(2014).
3. OTSUKA, H., et al., STAM Highlights 2013, the most popular articles 2013, Micropatterned Co-culture of Hepatocyte Spheroids Layerd on Non-parenchymal Cells to Understand Heterotypic Cellular Interactions, Sci.Technol.Adv.Mater.14 065003 (2013).

J.科研費等外部資金の導入

1. 科学研究費補助金、基盤研究Ｂ、一般、代表、課題番号 26288064：自己会合性金属錯体高分子を用いた異種金属複合ナノ粒子の定量的合成と機能展開、2014 年 4 月－2017 年 3 月、1290 万円
2. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構、分担（代表：高戸毅)、少量の細胞により生体内で自己組織の再生を促す自律成熟型再生デバイスの開発（生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための基盤研究開発)、受託研究、2010 年 6 月 22 日－2015 年 3 月 20 日、927.7 万円.

皮膚創傷治癒改善を指向したアンチセンスオリゴ核酸の開発

総合化学研究科総合化学専攻　鳥越　秀峰

【１】はじめに

皮膚が傷を負った時に、皮膚創傷治癒の遅延に悩む人は世界で数億人存在し、皮膚創傷治癒改善に効果のある薬剤の開発は求められている。FoxOファミリーはForkhead ファミリーに属する転写因子群であり、炎症等の様々な現象に関与する多機能遺伝子である。共同研究者である、長崎大学医学部病理学の森　亮一先生らの従来の研究[*Am. J. Pathol,* **184**, 2465-2479 (2014)]で、Foxo1ヘテロ欠損(+/-)マウスは、炎症反応の減弱に伴って、皮膚創傷治癒を促進し、瘢痕形成が減弱した。また、Foxo1アンチセンスオリゴヌクレオチド[Foxo1 AS ODN (1717)]を投与すると、皮膚創傷治癒促進効果を示した。

通常のホスホジエステル骨格を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドよりも、ホスホジエステル骨格の酸素原子が硫黄原子に置換した、ホスホロチオエート骨格を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドのほうが、核酸分解酵素に対して高い耐性を有することが知られている。そこで、本研究では、上記の皮膚創傷治癒促進効果の更なる改善を目指し、アンチセンスオリゴヌクレオチド[Foxo1 AS ODN (1717)]のリン酸骨格をホスホジエステル骨格から、ホスホロチオエート骨格に置換したアンチセンスオリゴヌクレオチド[Foxo1 AS ODN-PS (1717)]を調製し、これらのアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与した際の、Foxo1蛋白質の発現量に対する効果を解析した。

【２】進歩状況および成果

B6 マウス背部の両側に直径 4 mm の傷を作成し、Foxo1 遺伝子に結合するはずのないコントロールオリゴヌクレオチドの 1 μ M または 10 μM を有するプルロニックゲル 50 μL を左側の傷口に、Foxo1 AS ODN-PS (1717)の 1 μM または 10 μM を有するプルロニックゲル 50 μL を右側の傷口に塗布した。6 時間後に傷を採取し、α-チューブリンを内部標準として、アンチセンスオリゴヌクレオチド添加に伴う、Foxo1 蛋白質の発現量の変化を免疫染色で解析した。従来の研究で Foxo1 AS ODN (1717)を投与した場合と同様に、Foxo1 AS ODN-PS (1717)を投与した場合においても、Foxo1 蛋白質の発現量は減少した。

【３】まとめ

本年度の成果より、従来のホスホジエステル骨格を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドのみならず、ホスホロチオエート骨格を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドにおいても、Foxo1 蛋白質の発現抑制効果は保たれている事が明らかとなった。

従来は、健康なマウスにおいて、Foxo1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与した時の皮膚創傷治癒促進効果を解析して来た。糖尿病などの病態においては、傷ができても直りにくい創傷治癒遅延が見られる事が知られている。そこで、今後は 2 型糖尿病モデルマウスなどに Foxo1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与し、皮膚創傷治癒促進効果が見られるかを解析する予定である。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1.Kuriyama, M., Haruta, K., Dairaku, T., Kawamura, T., Kikkawa, S., Inamoto, K., Tsukamoto, H., Kondo, Y., Torigoe, H., Okamoto, I., Ono, A., Morita, E. H., Tanaka, Y., Hg^{2+}-Trapping Beads: Hg^{2+}-Specific Recognition through Thymine-Hg(II)-Thymine Base Pairing. Chem. Pharm. Bull. 62(7), 709-712 (2014).

E.知的財産・特許

1.鳥越秀峰、立澤桜子、標的タンパク質の量の低減のためのポリペプチド、単離された核酸、組み換えベクター、及び形質転換体、特願 2014-045698 (2014.3.7).PCT 出願(2015.3.7).

F.国内学会発表

1.立澤桜子、森雅正、鳥越秀峰、シャペロン介在性オートファジー機構を利用した標的蛋白質を人工的に分解する新規手法の開発、第 14 回日本蛋白質科学会年会、横浜、6 月 26 日(2014).

2.木内一樹、間瀬貴久江、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰、3 本鎖 DNA 結合蛋白質の 3 本鎖 DNA 認識機構、第 14 回日本蛋白質科学会年会、横浜、6 月 26 日(2014).

3.木内 一樹、間瀬 貴久江、鳥越 秀峰、3 本鎖 DNA 結合蛋白質の 3 本鎖 DNA 認識機構、第 8 回バイオ関連化学シンポジウム、岡山、9 月 12 日(2014).

4.出口 加奈子、鳥越 秀峰、4 本鎖 DNA 構造形成を利用した鉛イオンの新規濃度測定法と除去法の開発、第 8 回バイオ関連化学シンポジウム、岡山、9 月 12 日(2014).

5.田中好幸、大樂武範、古板恭子、吉川晶子、 根東義則、鳥越秀峰、小野晶、岡本到、Vladimir Sychrovsky、近藤次郎、児嶋長次郎、水銀を介したチミン-チミン塩基対の構造化学研究：金属錯体の NMR 分光パラメータ測定用プラットフォームとしての DNA 分子、錯体化学会第 64 回討論会、東京、9 月 18 日-20 日(2014).

6.鳥越秀峰、小野晶、小笹哲夫、DNA のミスマッチ塩基対と金属イオンの特異的結合の熱力学的特性、第 50 回記念熱測定討論会、大阪、9 月 29 日(2014).

7.木内一樹、間瀬貴久江、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰、3 本鎖 DNA 結合蛋白質の 3 本鎖 DNA 認識機構の解析、第 87 回日本生化学会大会、京都、10 月 16 日(2014).

8.田中美穂、阿部貴春、前角直人、鳥越秀峰、テロメア長調節機構の解明を目指した分裂酵母テロメア結合蛋白質間の相互作用解析、第 87 回日本生化学会大会、京都、10 月 16 日(2014).

9.森雅正、立澤桜子、鳥越秀峰、シャペロン介在性オートファジー機構を利用した標的蛋白質を人工的に直接分解する新規手法の開発、第 87 回日本生化学会大会、京都、10 月 17 日(2014).

10.小林百合香、荘司健太、水野武、伊藤岳、花岡文雄、今本尚子、鳥越秀峰、マウステロメア結合タンパク質 Tpp1,Tin2 に依存した Pot1a/b の核局在と複合体形成解析、第 37 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 27 日(2014).

11.Tanaka, M., Maezumi, N., Ohmura, Y., Abe, T., Takehara, T., Torigoe, H., Molecular Mechanism of the Interactions among Fission Yeast Telomere Binding Proteins, 第37回日本分子生物学会年会、横浜、11月27日 (2014).

12.Kiuchi, K., Mase, K., Sato, N., Katayama, T., Torigoe, H., Mechanism of Triplex DNA-Binding Proteins to Recognize Triplex DNA, 第37回日本分子生物学会年会、横浜、11月27日 (2014).

13.森亮一、鳥越秀峰、皮膚創傷治癒改善を指向したアンチセンスオリゴ核酸の開発、トランスレーショナルリサーチ(TR)センター第１回公開セミナー、野田、1月10日(2015).

14.小島駿、柴田篤志、星野秀和、鳥越秀峰、翻訳後修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現する方法の開発、日本化学会第95春期年会、船橋、3月27日(2015).

15.橋詰佑紀子、真嶋司、片平正人、鳥越秀峰、ヘミン−4本鎖RNA複合体のペルオキシダーゼ活性によるプリオン検出、日本化学会第95春期年会、船橋、3月27日(2015).

G.国際会議発表

1. Ono, A., Okamoto, I., Urata, H., Torigoe, H., Saneyoshi, H., Kondo, J., and Tanaka, Y., Syntheses of DNA Duplexes Containing Metal Ion Mediated Base Pairs, 12th European Biological Inorganic Chemistry Conference, Zurich, Switzerland, August 24-28 (2014).

2. Tanaka,Y., Okamoto, I., Furuita. K., Šebera, J., Kondo, J., Torigoe, H., Urata, H., Dairaku, T., Ono, A., Kojima, C., and Sychrovský, V., NMR Spectroscopic Studies on Metallo-base-pair in DNA Duplex, 12th European Biological Inorganic Chemistry Conference, Zurich, Switzerland, August 24-28 (2014).

3. Kiuchi, K., Mase, K., Sato, N., Katayama, T., and Torigoe, H., Promotion of Antiparallel Triplex DNA Formation by Budding Yeast Triplex DNA Binding Protein Stm1, The 41st International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014, Kitakyushu, Japan, November 5 (2014).

4. Deguchi, K., and Torigoe, H., Development of a Method to Remove the Lead Ion: Application of Quadruplex DNA Formation Involving the Lead Ion, The 41st International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014, Kitakyushu, Japan, November 6 (2014).

5. Hashizume, Y., Katahira, M., and Torigoe, H., Detection of the Prion by the Peroxidase Activity of Hemin-Quadruplex RNA Complex, The 41st International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014, Kitakyushu, Japan, November 5 (2014).

6. Torigoe, H., Kiuchi, K., Mase, K., Sato, N., and Katayama, T., Molecular Mechanism of Triplex DNA-Binding Proteins to Recognize Triplex DNA, The 41st International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014, Kitakyushu, Japan, November 6(2014).

H.招待講演

1.鳥越秀峰、ヘミン―4 本鎖 RNA 複合体の酸化還元酵素活性に基づくプリオン検出、分子連関相乗系研究部門平成 26 年度夏季特別勉強会、東伊豆、9 月 1 日(2014).
2.鳥越秀峰、ホタテ中腸腺のカドミウムに対抗する手段に関する考察、第 3 回長万部シンポジウム、ホタテを科学する、、長万部、11 月 16 日(2014).
3.鳥越秀峰、環境保全を指向した重金属イオンの新規濃度定量法と除去法の開発、グリーン＆セーフティ研究センターファイナルシンポジウム、東京、12 月 19 日(2014).
4.鳥越秀峰、食の安全安心を指向した DNA 塩基配列多様性の新規解析法の開発、平成 26 年度グリーン＆セーフティ研究センター研究成果報告会、東京、1 月 31 日(2015).
5.鳥越秀峰、核酸・蛋白質・金属イオン複合体を基盤とする機能性材料の構築原理の解明、平成 26 年度物質・デバイス領域共同研究拠点特定研究 次世代メディカル・バイオ機能材料への展開を指向した生体分子素子技術の開発［B-2］拡大シンポジウム、仙台、2 月 6 日(2015).
6.鳥越秀峰、核酸医薬品開発を指向した化学修飾核酸による遺伝子発現制御、第１回東京慈恵会医科大学・東京理科大学合同シンポジウム、北柏、3 月 7 日(2015).
7.鳥越秀峰、ヘミン-4本鎖RNA複合体のペルオキシダーゼ活性に関する解析、分子連関相乗系研究部門平成26年度成果報告会、東京、3月11日(2015).
8.鳥越秀峰、DNA のミスマッチ塩基対と金属イオンの特異的結合と機能性材料への展開、バイオオルガノメタリクス研究部門研究交流会、東京、3 月 16 日(2015).

J.科研費等外部資金の導入

1.文部科学省、科学研究費・基盤研究(B)・一般　平成 26-28 年度（3 年間）「3 本鎖核酸結合蛋白質の 3 本鎖核酸認識の構造的基盤と人工的遺伝子発現制御への利用」研究代表者：鳥越秀峰（平成 26 年度 720 万円）
2.文部科学省、科学研究費・基盤研究(A)・一般　平成 24-27 年度（4 年間）「DNA を利用する重金属イオン除去膜、導電性ワイヤーの開発研究―構造、物性、応用 」研究代表者：小野晶（神奈川大学)、研究分担者：鳥越秀峰（平成 26 年度 70 万円）

M.その他

1.第 41 回核酸化学シンポジウム(ISNAC2014)(平成 26 年 11 月 5 日-7 日）実行委員会実行委員

2. 日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員（書面担当）平成 26 年 8 月-
3. 鳥越秀峰、わくわくする生物化学者になったわけ、理大科学フォーラム、創刊 30 周年記念特別号、48-49 (2014).
4. 鳥越秀峰、構造生物学：遺伝子の暴走を抑えて画期的な治療を探る、進路ガイド(栄美通信)2014-2015、A40-A41(2014).

研究成果概要

薬学部薬学科　花輪 剛久

【１】大腸癌切除術後の吻合部補強のための粘膜付着性製剤の調製と評価

1.1　背景・目的

大腸癌切除術の外科的術後合併症の一つに吻合部の縫合不全があり、結腸癌手術の約1.5%、直腸癌手術の約5%の症例に認められるとの報告がある。大腸癌切除術の際、大腸患部はステープラーで切除される。その際、結腸側にはアンビルヘッドを取り付け、直腸側からは自動縫合機を挿入し、アンビルヘッドと自動縫合機をつなぎ合わせることで大腸が吻合される。この吻合部が十分に接着していない状態が、縫合不全である。縫合不全は腸管の吻合部から腸内容物を漏出させ、腹膜炎を惹起し、ドレナージや人工肛門造設術等の再手術が必要となるケースがある。そこで腸内容物の漏出を防止し、縫合部を大腸内部から補強するための大腸粘膜付着性製剤の調製と物理化学的性質を評価した。

1.2　方法

大腸粘膜付着性製剤を構成する成分としてヒアルロン酸ナトリウム(HA)、カルボキシビニルポリマー(CP)、ポリグルタミン酸（γ-PGA）など粘膜付着性を有する水溶性高分子を用いた。これら高分子水溶液を一定濃度で精製水に溶解させて水溶液とし、吸収性縫合部補強素材のポリグリコール酸フェルト（NEOVEIL®）に含浸させ、乾燥させて製剤とした。水溶液の濃度は、HAが2w/v%、CPが4w/v%、γ-PGAが60w/v%とした。溶液の付着力はクリープメータ(株式会社山電 RE2-33005C)を用いた。製剤のブタ大腸粘膜表面に対する付着力は調製した製剤をプランジャーに貼り付け、ブタ大腸粘膜表面に接着して評価した。また、大腸の蠕動運動を模倣したモデルを作成した。筒状にしたブタ大腸上に穴を開け、調製した製剤を穴に貼り付け、ブタ大腸内に上から着色溶液を滴下して着色溶液が漏れ出るまでの時間を付着時間とした。実験中にはブタ大腸の乾燥を防ぐため、生理食塩水を滴下した。

1.3　結果および考察

溶液の付着力とシートの粘膜付着力は、HAが最も大きい値を示した。しかし付着時間はCPおよびγ-PGA に比べて短かった。粘膜付着性高分子を NEOVEIL®に含浸させることにより、NEOVEIL®単体と比較して粘膜に対する付着性および耐久性が向上し、吻合部補強製剤への応用の可能性が示唆された。また全ての製剤の接着時間が3時間に満たなかった理由として、使用した高分子が水溶性であるため、付着部分が溶解し付着力が失われたことが考えられる。大腸は蠕動運動により絶えず運動していることから、より柔軟性があるシートが必要と考えられる。

今後はより長い粘膜付着時間を有する縫合部補強用粘膜付着製剤の製剤設計として、NEOVEIL®に含浸してもなお乾燥後も柔軟性を維持する高分子や、付着性、耐久時間を種々コントロール可能な高分子またはそれらの組み合わせを探索する予定である。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Goto K., Shinozaki I., Ishihara T., Kaiho F., Hanawa T., Evaluation of Community Pharmacist Training on Patients' Non-Verbal Communication. Jpn. J. Pharm. Health Care Sci., 41, 66-79(2015).
2. 前田拓也、津久井宏行、梅原伸大、岩朝静子、杉浦唯久、早川美奈子、河野弥生、山崎健二、酪酸菌製剤による warfarin 作用減弱が疑われた 1 例、胸部外科、67、505-507 (2014).

C. 総説

1. 花輪剛久、これからの院内製剤に対する大学のかかわり、日本病院薬剤師会雑誌、50(6)、725-728 (2014).
2. 花輪剛久、明日にかける「患者に優しい製剤開発」をコンセプトとした「医療デザイン研究」、製剤機械技術学会誌、177-180 (2014).
3. 花輪剛久、河野弥生、院内製剤の実情からみた、求められる投与形態、: 注射剤・経口製剤に代わる新しい薬剤投与デバイスの開発、技術情報協会、304-312 (2014).

D. 著書

1. 花輪剛久、院内製剤学、京都廣川書店、126 (2014).

F. 国内学会発表

1. 原島美樹、河野弥生、吉澤一巳、廣木章博、田口光正、花輪剛久、電子線架橋によるハイドロゲル製剤の調製と製剤素材としての可能性、日本薬剤学会第 29 年会、大宮、5 月 22 日(2014).
2. 河野弥生、平野愛、竹村裕、伊藤雅昭、青木伸、花輪剛久、大腸癌切除術後の縫合部補強用粘膜付着製剤の調製、日本薬剤学会第 29 年会、大宮、5 月 22 日(2014).
3. 大津早紀、河野弥生、荒俣章文、花輪剛久、フッ素コーティングガラスと医薬品の相互作用の検討 (1)、医療薬学フォーラム 2014、東京、6 月 28 日 (2014).
4. 佐古有紀、桐林東一郎、河野弥生、花輪剛久、BP 剤服用患者における服薬実態調査結果、第 24 回日本医療薬学会年会、名古屋、9 月 28 日 (2014).
5. 齋藤裕香、笹津備尚、河野弥生、花輪剛久、大西啓、ロペラミドを用いた口内炎治療用口腔内フィルムの苦味マスキングとその調製、第 24 回日本医療薬学会年会、名古屋、9 月 28 日 (2014).
6. 芝崎幸司、河野弥生、花輪剛久、簡易懸濁法において安定な分散系を得るための分散媒の検討、第 58 回日本薬学会関東支部大会、町田、10 月 4 日 (2014).
7. 長野仁美、河野弥生、島田洋輔、後藤了、花輪剛久、リボフラビンの光分解による共存薬

物への影響、第58回日本薬学会関東支部大会、町田、10月4日 (2014).

8. 清水雄一郎、河野弥生、花輪剛久、湿式ビーズ粉砕による難溶性薬物の微粒子化、第20回創剤フォーラム若手研究会、八王子、11月29日 (2014).
9. 廣田和貴、河野弥生、石井直子、花輪剛久、患者に優しい製剤の開発-口内炎治療を目的とした口腔内付着フィルム製剤の調製と評価-、日本薬学会第135年会、神戸、3月26日(2014).
10. 清水雄一郎、河野弥生、花輪剛久、患者に優しい製剤の開発-湿式ビーズ粉砕による難溶性薬物の微粒子化-、日本薬学会第135年会、神戸、3月26日 (2014).
11. 笹津備尚、小出達夫、河野弥生、廣瀬香織、池内由里、花輪剛久、大西啓、ロペラミド含有口内炎治療用フィルムにおける薬物含有率の物性への影響、日本薬学会第135年会、神戸、3月26日 (2014).
12. 中村智絵、河野弥生、花輪剛久、患者に優しい製剤の開発-ガティガムの製剤素材への応用 (1) -日本薬学会第135年会、神戸、3月27日 (2014).

G. 国際会議発表

1. Kawano Y., Imamura A., Sato M., Hanawa T., Development and characterization of oral spray for stomatitis containing irsogladine maleate., 3rd INTERNATIONAL POSTGRADUATE CONFERENCE ON PHARMACEUTICAL SCIENCE, Kuala Lumpur, August 11 (2014).
2. Kawano Y., Imamura A., Sato M., Hanawa T., Development and characterization of oral spray for stomatitis containing irsogladine maleate.,5th Indo-Japanese International Joint Symposium on Overcoming Intractious Diseases Prevalent in Asian Countries, Tokyo, Japan, September 16 (2014).

H. 招待講演

1. 花輪剛久、患者に優しい製剤ー院内製剤研究への大学の関わりー、第38回星薬科大学大学院研究科助手会・大学院自治会　合同公開セミナー、東京、11月8日 (2014).
2. 河野弥生、花輪剛久“患者に優しい製剤の開発”-大学から医療現場へ-、第20回創剤フォーラム若手研究会、八王子、11月29日 (2014).
3. 花輪剛久、医療現場における抗体医薬の現状と課題、日本薬学会関東支部第39回学術講演会、東京、12月13日 (2014).

I. 受賞

1. 原島美樹、河野弥生、花輪剛久、日本薬剤学会永井財団学部学生七つ星薬師奨励賞、日本薬剤学会永井財団、(2014).
2. Kawano Y., Imamura A., Sato M., Hanawa T., Excellent Poster Award,5th Indo-Japanese International Joint Symposium on Overcoming Intractious Diseases Prevalent in Asian

Countries(2014).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・基盤研究（C)、代表、平成 26-28 年度（平成 26 年度 299 万円、平成 27 年度 156 万円、平成 28 年度 52 万円、計 507 万円）

薬効･機能評価グループ

研究成果概要

薬学研究科　薬科学専攻　樋上　賀一

カロリー制限の分子メカニズム解明に関する研究

長期の摂取カロリーの制限（CR）は、加齢に伴う様々な疾患の発症を抑制し、平均および最大寿命を延伸する。我々はこの CR の抗老化･寿命延伸効果に関する特に脂肪組織における研究成果を基盤に、健康寿命延伸や代謝改善、肥満症治療開発のための有用なバイオマーカーの探索を行い、さらに治療薬の開発を目指して研究を行っている。平成 26 年度は、脂肪酸合成系の転写因子である Srebp1c が脂肪組織にかなり選択的に脂肪酸の合成とミトコンドリア生合成、酸化ストレス抑制に関連すること、さらに Srebp1c はミトコンドリア生合成に重要な役割を担っている Pgc1α の転写に直接関わっていることを明らかにした。

肥満症病態におけるオートファジーの役割に関する研究

線虫の研究ではオートファジーを欠損すると、カロリー制限による有益な効果が見られないことが報告されている。我々は脂肪組織や肝臓など代謝組織におけるオートファジーの役割に関する研究を行なっている。平成 26 年度は、肥満症の脂肪組織ではオートファゴソーム形成は亢進するもののオートリソソームによる分解が抑制され、オートファゴソームが蓄積すること、この分解の抑制にリソソームに含まれる加水分解酵素であるカテプシン L の活性低下およびカテプシン B の代償的亢進が関連すること、これらリソソーム機能の障害に酸化ストレスが関連することを明らかにした。

肥満症関連 E3 ユビキチンリガーゼ WWP1 に関する研究

癌抑制遺伝子 p53 により制御される肥満症の脂肪組織に特異的な E3 ユビキチンリガーゼとして WWP1 を見出だし、WWP1 の脂肪細胞における機能および肥満病態における役割を解析している。平成 26 年度は、WWP1 をノックダウンすると脂肪細胞の分化が促進されること、またその促進は分化誘導直後に影響を及ぼしていること、ノックダウンにより分化を誘導しなくても脂肪細胞へ分化することが示された。以上より、WWP1 は脂肪前駆細胞が脂肪細胞へ分化しないようにゲートキーパとして機能している可能性が示唆された。

新規 PARP1 阻害剤に関する研究

Nutlin3a を含む cis-imidazoline 化合物が p53 およびプロテアソーム依存的に poly（ADP-ribose）polymerase（PARP）1 を分解することを見出だした。それゆえ、この化合物が既存の PARP 阻害剤とは異なるメカニズムで作用する PARP1 阻害剤になりうる可能性を示し、この化合物の詳細な作用メカニズムの解明と適応疾患の検討を行っている。平成 26 年度は、Nutlin3a が肝、肺、脳において虚血再還流障害治療薬となるかを検討した。その結果、どの臓器においても投与タイミングによって有益な効果と有害な効果が生じ、虚血再還流障害治療薬として劇的な効果を見出だすことはできなかった。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有り）

1. Terawaki, K., Sawada, Y., Kashiwase, Y., Hashimoto, H., Yoshimura, M., Suzuki, M., Miyano, K., Sudo, Y., Shiraishi, S., Higami, Y., Yanagihara, K., Kase, Y., Ueta, Y., Uezono, Y., New cancer cachexia rat model generated by implantation of a peritoneal dissemination-derived human stomach cancer cell line. Am J Physiol Endocrinol Metab. 306(4), E373-87 (2014).
2. Okita, N., Ishikawa, N., Mizunoe, Y., Oku, M., Nagai, W., Suzuki, Y., Matsushima, S., Mikami, K., Okado, H., Sasaki, T., Higami, Y., Inhibitory effect of p53 on mitochondrial content and function during adipogenesis. Biochem Biophys Res Commun. 446(1), 91-97 (2014).
3. Hatachi, G., Tsuchiya, T., Miyazaki, T., Matsumoto, K., Yamasaki, N., Okita, N., Nanashima, A., Higami, Y., Nagayasu, T., The poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitor PJ34 reduces pulmonary ischemia-reperfusion injury in rats. Transplantation. 98(6), 618-624 (2014).
4. Miyano, K., Sudo, Y., Yokoyama, A., Hisaoka-Nakashima, K., Morioka, N., Takebayashi, M., Nakata, Y., Higami, Y., Uezono, Y., History of the G protein-coupled receptor (GPCR) assays from traditional to a state-of-the-art biosensor assay. J Pharmacol Sci. 126(4), 302-9 (2014).
5. Okita, N., Tsuchiya, T., Fukushima, M., Itakura, K., Yuguchi, K., Narita, T., Hashizume, Y., Sudo, Y., Chiba, T., Shimokawa, I., Higami, Y., Chronological analysis of caloric restriction-induced alteration of fatty acid biosynthesis in white adipose tissue of rats. Exp Gerontol. 63:59-66 (2015).

F.国内学会発表

1. 樋上賀一、Srebp1c を介したカロリー制限による脂肪組織での代謝リデモリングと抗老化・寿命延伸効果、第 103 回日本病理学会総会、広島、4 月 25 日（2014）.
2. 樋上賀一、カロリー制限（ＣＲ）による脂肪組織での代謝リモデリングと抗老化・寿命延伸効果に Srebp1 が重要な役割を果たす、第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪市、5 月 23 日（2014）.
3. Miyakawa, R., Sudo, Y., Otsuka, H., Goto, A., Kashiwase, Y., Uezono, Y., Higami, Y., Lipid metabolism in cancer cachexia and caloric restriction inadipose tissue, effects of Rikkunshito. 第 37 回基礎老化学会、名古屋、6 月 26 日（2014）.
4. Negishi, A., Mizuno, Y., Sudo, Y., Higami, Y., Inhibition of autophagy by fatty acids in hepatocyte. 第 37 回基礎老化学会、名古屋、6 月 26 日（2014）.

5. 田川亮真、鈴木裕規、沖田直之、今野竜太郎、須藤結香、樋上賀一、脂肪細胞における新規肥満応答性 E3 ユビキチンリガーゼ WWP1 による分化制御、第 19 回アディポサイエンス・シンポジウム、豊中市、8 月 23 日（2014）.
6. 西村瞳、宮野加奈子、横山明信、山川央、須藤結香、白石成二、長瀬隆弘、樋上賀一、上園保仁、アディポネクチン受容体シグナルアッセイ法確立と新規受容体アゴニストの開発、第 19 回アディポサイエンス・シンポジウム、豊中市、8 月 23 日（2014）.
7. 吉田実樹、水之江雄平、奈良原誠大、須藤結香、沖田直之、樋上賀一、栄養状態の変化が骨格筋線維タイプ別のオートファジーに及ぼす影響､第 58 回日本薬学会関東支部大会、町田市、10 月 4 日（2014）.
8. 橋爪由香里、酒井将弘、須藤結香、沖田直之、樋上賀一、絶食耐性における脂肪酸合成転写因子 Srebp-1c の関与、第 58 回日本薬学会関東支部大会、町田市、10 月 4 日（2014）.
9. 水之江雄平、須藤結香、沖田直之、樋上賀一、肥大化した脂肪細胞のオートファジーにおけるリソソーム機能障害、第 8 回オートファジー研究会、札幌市、11 月 10 日（2014）.
10. 成田匠、藤井波木、須藤結香、沖田直之、樋上賀一、カロリー制限による抗老化・寿命延長効果に Srebp-1 が及ぼす影響、第 14 回日本ミトコンドリア学会年会、福岡市、12 月 3 日（2014）.

H. 招待講演

1. Higami, Y., Caloric restriction enhances mitochondorial biogenesis and suppresses oxidative stress via a master transcription factor of fatty acid biosynthesis, Srebp-1c, in mice white adipose tissue. 2014 Spring Conferene of the Korean Society for Gerontology and the 13th Korea-Japan Gerontologist Joint Meeting,韓国・済州,島,6 月 20 日（2014）.
2. Mizunoe, Y., Sudo, Y., Okita, N., Higami, Y., ROS-associated lysosomal dysfunction impaired autophagy flux and adipokine profile in adipocytes. 2014 Spring Conference of the Korean Society for Gerontology and The 13th Kprea-Japan Gerontologist Joint Meeting, 韓国・済州島,6 月 21 日（2014）.
3. 沖田直之、成田匠、藤井波木、須藤結香、樋上賀一、カロリー制限における Srebp1c を介した de novo 脂肪酸合成とミトコンドリアバイオジェネシス、酸化ストレスの関連、第 36 回日本基礎老化学会シンポジウム、東京都港区、10 月 26 日（2014）.
4. Higami, Y., Srebp-1c plays an important role for metabolic remodeling of white adipose tissue, and anti-aging and pro-longevity actions of caloric restriction. Asian Aging Crore for Longetivity, “2006-2015, 10 years and Beyond”, 大阪市,3 月 10 日（2015）.

I. 受賞

1. 橋爪由香里、酒井将弘、須藤結香、沖田直之、樋上賀一、優秀発表賞、第 58 回日本薬学会関東支部大会（2014）.

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・挑戦的萌芽研究・一般、代表、包括的なミトコンドリア品質管理制御機構の解明と代謝性疾患におけるその破綻、平成 26 年度～平成 27 年度（平成 26 年度 170 万円、平成 27 年度 110 万円）
2. 大正製薬、共同研究助成金、代表、オートファジーに関する研究、平成 26 年度（300 万円）

中枢神経系に作用する新規神経ペプチド薬の開発

薬学研究科薬学専攻　岡　淳一郎

【１】緒言

Glucagon-like peptide-2 (GLP-2)は、プログルカゴンからGLP-1と同時に産生される33個のアミノ酸(M.W. 3766.1)からなるペプチドホルモンである。小腸、大腸では、クリプト細胞の増殖やアポトーシスの抑制を介して粘膜上皮細胞の増殖を促進することから、欧米では短腸症候群の治療薬として用いられている。我々は脳での機能について研究を続けており、GLP-2がマウスで抗うつ様作用を示すことを報告した(Iwai et al., 2009)。さらに、イミプラミンが無効な治療抵抗性モデルマウスでも、GLP-2はHPA系の亢進と関連した部位に作用して抗うつ作用を示すことを報告した(Iwai et al., 2013; Sasaki-Hamada et al., 2015)。また、脳内自律神経調節部位にも作用して血圧降下作用を示すことも明らかにし、うつ病に伴って生じることの多い高血圧の治療にも有効であることを示した(Sasaki-Hamada et al., 2012; Iwai et al., 2013; Sasaki-Hamada et al., 2013)。

本研究では、GLP-2を新規抗うつ薬として開発しドラッグ・リポジショニングにより臨床応用を目指すことを目的とし、臨床適用のために末梢投与で分解されずに中枢移行させるために、侵襲性が少なく中枢移行性が良い経鼻投与法に着目して、経鼻投与できるようにGLP-2を製剤化し、その中枢移行性と中枢作用について検討した。

【２】結果

2.1　経鼻投与方法の確立、及び中枢移行性の確認

経鼻投与後ホルマリン灌流固定し、脳凍結切片をバイオサイチン染色法、及び蛍光染色法を用いて染色した結果、薬液は口腔や胃内には移行せず、脳内では前頭葉から後頭葉にかけて広範囲に分布することを確認した。

2.2　製剤化されたGLP-2の安定性と薬理作用

GLP-2溶液にβ-cyclodextrin (β-CD) 1%とpolyoxyethylen(Ｃ25)lauryl ether (BL-25) 5%を添加した3剤混合溶液で、GLP-2の安定性向上が示された。ラット経鼻投与で、血圧降下作用と抗うつ様作用(強制水泳法)が認められた。

2.3　経鼻投与用GLP-2誘導体の合成と抗うつ様作用

経鼻投与に適した構造をもつように経鼻投与用GLP-2誘導体を新規合成し、ラット及びマウスに経鼻投与した結果、中枢に移行して抗うつ様作用を示した(**国内特許出願中**)。

【３】展望

今後は、GLP-2経鼻投与用製剤の国際特許出願のための追加実験を行うとともに、経鼻投与用製剤化の手法を他の神経ペプチドに応用し、認知症治療薬の開発も試みる。最終的には、上記化合物の臨床研究実施体制を構築する。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Iwai, T., Sawabe, T., Tanimitsu, K., Suzuki, M., Sasaki-Hamada, S., Oka, J-I., Glucagon-like peptide-1 protects synaptic and learning functions from neuroinflammation in rodents.J. Neurosci. Res. 92, 446-454 (2014).
2. Sasaki-Hamada, S., Tamaki, K., Otsuka, H., Ueno, T., Sacai, H., Niu, Y., Matsumoto, K., Oka, J-I., Chotosan, a Kampo formula, ameliorates hippocampal LTD and cognitive deficits in juvenile-onset diabetes rats.J. Pharmacol. Sci. 124, 192-200 (2014).
3. Sugiyama, A., Nagase, H., Oka, J-I., Yamada, M., Saitoh, A., DOR_2-selective but not DOR_1-selective antagonist abolishes anxiolytic-like effects of the d opioid receptor agonist KNT-127. Neuropharmacol.79, 314-320 (2014).
4. Sacai[1], H., Sasaki-Hamada[1], S., Sugiyama, A., Saitoh, A., Mori, K., Yamada, M., Oka, J-I., The impairment in spatial learning and hippocampal LTD through the PKA pathway in juvenile-onset diabetes rats are rescued by modulating NMDA receptor function. Neurosci. Res. 81-82, 55-63 (2014). [1]These authors contributed equally to this work.
5. Saitoh, A., Ohashi, M., Suzuki, S., Tsukagoshi, M., Sugiyama, A., Yamada, M., Oka, J-I., Inagaki, M., Yamada, M., Activation of the prelimbic medial prefrontal cortex induces anxiety-like behaviors via N-methyl-D-aspartate receptor-mediated glutamatergic neurotransmission in mice. J. Neurosci. Res. 92, 1044-1053 (2014).
6. Niu, Y., Li, F., Inada, C., Tanaka, K., Watanabe, S., Fujiwara, H., Sasaki-Hamada, S., Oka, J-I., Matsumoto, K., Chemical profiling with HPLC-FTMS of exogenous and endogenous chemicals susceptible to the administration of chotosan in an animal model of type 2 diabetes-induced dementia. J. Pharmaceut. Biomed. Anal. 104, 21-30 (2015).
7. Ohashi, M., Saitoh, A., Yamada, M., Oka, J-I., Yamada, M., Riluzole in the prelimbic medial prefrontal cortex attenuated veratrine-induced anxiety-like behaviors in mice. Psychopharmacol. 232, 391-398 (2015).
8. Iwai, T., Jin, K., Ohnuki, T., Sasaki-Hamada, S., Nakamura, M., Saitoh, A., Sugiyama, A., Ikeda, M., Tanabe, M., Oka, J-I., Glucagon-like peptide-2-induced memory improvement and anxiolytic effects in mice. Neuropeptides 49, 7-14 (2015).
9. Yamada, M., Tsukagoshi, M., Hashimoto, T., Oka, J-I., Saitoh, A., Yamada, M., Lysophosphatidic acid induces anxiety-like behavior via its receptors in mice. J. Neural Transm. 122, 487-494 (2015).

B. 著書

1. 岡淳一郎、薬物作用の分類、薬物作用のメカニズム、薬物の用量と作用、ＭＲテキストＩ

医薬品情報 2012、2015 改訂、大谷壽一・岡淳一郎・折井孝男　編集、公認財団法人ＭＲ研修センター、pp.130-141 (2015).

C. 知的財産・特許

1.発明の名称：中枢作用性ペプチド誘導体、点鼻剤、抗うつ剤、及び認知障害改善剤
出願番号：特願2014-184436（出願:2014.9.10）
出願人：学校法人東京理科大学
発明者：山下親正、岡淳一郎、堀口道子、濱田幸恵

D. 国内学会発表

1.中村龍治、中尾優介、恒岡弥生、堀口道子、濱田幸恵、山下親正、岡淳一郎、GLP-2 経鼻投与用製剤の中枢作用、第 130 回日本薬理学会関東部会、東京、7 月 5 日(2014).
2.星真帆、恒岡弥生、濱田幸恵、岡淳一郎、GLP-2の抗うつ作用メカニズムの解明、第130回日本薬理学会関東部会、東京、7月5日(2014).
3.塚越麻衣、山田美佐、岡淳一郎、斎藤顕宜、山田光彦、脳室内投与されたリゾホスファチジン酸は受容体を介してマウスの不安様行動を誘発する、第130回日本薬理学会関東部会、東京、7月5日(2014).
4.鈴木聡史、斎藤顕宜、大橋正誠、塚越麻衣、杉山梓、山田美佐、岡淳一郎、稲垣正俊、山田光彦、内側前頭前野前辺縁皮質領域の興奮はグルタミン酸NMDA受容体を介してマウスの不安様行動を惹起する、第130回日本薬理学会関東部会、東京、7月5日(2014).
5.Niu, Y., Li, F., Fujiwara, H., Tanaka, K., Watanabe, S., Sasaki-Hamada, S., Oka, J., Matsumoto, K., Chemical profiling of endogenous and exogenous markers with potential to contribute to the anti-dementia effects of chotosan in an animal model of type 2 diabetes. 第 31 回和漢医薬学会学術大会、千葉、8 月 30 日-31 日(2014).
6.木村由佳、三上義礼、大隅貴美子、津金麻美子、岡淳一郎、木村英雄、H_2S-derived polysulfides are potential signaling molecules that activate TRPA1 channels in rat brain.　第37回日本神経科学大会 (Neuro2014)、横浜、9月11日(2014).
7.濱田幸恵、北條裕己、小山創、岡淳一郎、 Changes in hippocampal synaptic functions and protein expression in monosodium glutamate-treated obese mice during development of glucose intolerance.　第 37 回日本神経科学大会 (Neuro2014)、横浜、9 月 13 日(2014).
8.金丸真理子、恒岡弥生、濱田幸恵、岡淳一郎、高グルコースが神経細胞の PKA に与える影響、第 58 回日本薬学会関東支部大会、東京、10 月 4 日(2014).
9.田代祥之、北條 裕己、恒岡弥生、濱田幸恵、岡淳一郎、Monosodium glutamate 誘発肥満マウスの糖尿病発症過程におけるグルタミン酸受容体発現変化、第 58 回日本薬学会関東支部大会、東京、10 月 4 日(2014).

10. 中尾優介、中村龍治、堀口道子、濱田幸恵、岡淳一郎、山下親正、Glucagon-like peptide-2の中枢移行性を目指した点鼻製剤の開発、第58回日本薬学会関東支部大会、東京、10月4日(2014).
11. 鈴木あずさ、濱田 幸恵、恒岡 弥生、松本 欣三、岡 淳一郎、強制水泳試験を用いた釣藤散の抗うつ様作用の検討、第131回日本薬理学会関東部会、神奈川、10月11日(2014).
12. 後藤玲央、斎藤顕宜、塚越麻衣、山田美佐、岡淳一郎、山田光彦、気分障害における脂質メディエーター リゾホスファチジン酸の役割についての検討、第 32 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、福岡、10月17-18日(2014).
13. 塚越麻衣、山田美佐、岡淳一郎、斎藤顕宜、山田光彦、脂質メディエーター リゾホスファチジン酸がマウスの情動行動に及ぼす影響、第44回日本神経精神薬理学会・第24回日本臨床精神神経薬理学会合同大会、愛知、11月21日(2014).
14. 鈴木聡史、斎藤顕宜、大橋正誠、山田美佐、稲垣正俊、岡淳一郎、山田光彦、ラモトリギンはマウス内側前頭前野前辺縁皮質領域のグルタミン酸神経伝達を抑制して抗不安様作用を示す、第44回日本神経精神薬理学会・第24回日本臨床精神神経薬理栗学会合同大会、愛知、11月22日(2014).
15. 杉山梓、斎藤顕宜、稲垣正俊、岡淳一郎、山田光彦、リルゾールは文脈的恐怖記憶の消去を促進する、第44回日本神経精神薬理学会・第24回日本臨床精神神経薬理学会合同大会、愛知、11月22日(2014).
16. 飯島崇裕、恒岡弥生、濱田幸恵、岡淳一郎、海馬及び扁桃体神経シナプス伝達に対するリルゾールの作用比較、第8回先端分子薬理研究会、東京、11月29日(2014).
17. 松本欣三、牛一民、稲田千香子、藤原博典、季峰、田中謙、渡辺志朗、濱田幸恵、岡淳一郎、釣藤散投与により脳内に出現する生薬由来成分と生体内分子：２型糖尿病モデルマウスでのex vivoケミカルプロファイリング解析、第13回日本臨床中医薬学会、大阪、12月6日(2014).
18. 斎藤顕宜、鈴木聡史、早田暁伸、岡淳一郎、山田光彦、マウス内側前頭前野前辺縁皮質領域のグルタミン酸神経伝達系を介した不安様行動に対するオピオイド δ 受容体作動薬KNT-127の影響、第25回マイクロダイヤリシス研究会、東京、12月20日(2014).
19. 杉山梓、斎藤顕宜、岡淳一郎、山田光彦、リルゾールの新規暴露療法併用薬としての可能性、精神保健研究所研究報告会、東京、3月8日(2015).
20. 塚越麻衣、山田美佐、後藤玲央、岡淳一郎、斎藤顕宜、山田光彦、リゾホスファチジ酸シグナル伝達系の情動行動に及ぼす検討、第24回神経行動薬理若手研究者の集い、愛知、3月17日(2015).
21. 杉山梓、斎藤顕宜、岡淳一郎、長瀬博、山田光彦、δ オピオイド受容体作動薬KNT-127の新規曝露療法併用薬としての可能性、第88回日本薬理学会年会、愛知、3月18日(2015).
22. 木村由佳、三上義礼、大隅貴美子、津金麻美子、岡淳一郎、木村英雄、活性型の硫化水

素であるポリサルファイドはラット脳で TRPA1 を活性化する、第 88 回日本薬理学会年会、愛知、3 月 19 日(2015).

23.鈴木聡史、斎藤顕宜、山田美佐、岡淳一郎、山田光彦、マウスの不安様行動における内側前頭前野下辺縁皮質領域の役割について、第 88 回日本薬理学会年会、愛知、平成 27 年 3 月 20 日(2015).

E. 国際会議発表

1. Saitoh, A., Sugiyama, A., Oka, J-I., Nagase, H., Yamada, M., The DOR_2 antagonist naltriben abolishes KNT-127-induced anxiolytic-like effects in rats. The International Narcotics Research Conference 2014 (INRC201), Montreal, Canada, July 13-18 (2014).
2. Nakao, Y., Nakamura, R., Ozawa, C., Hamada, S., Horiguchi, M., Oka, J-I., Yamashita, C., Development of a nasal formulation for the GLP-2 delivery to the brain. 5th Indo-Japanese International Joint Symposium on Overcoming Intractable Infectious Diseases Prevalent in Asian Countries, Tokyo, Japan, September 16-17 (2014).
3. Sugiyama, A., Saitoh, A., Inagaki, M., Oka, J-I., Yamada, M., Riluzole as a novel candidate agent to treat anxiety disorders. NCNP & Max-Planck-Institut joint sympodium, Kanagawa, Japan, November 7 (2014).

F. 招待講演

1. 岡淳一郎、松本欣三、濱田幸恵、釣藤散の脳機能障害改善作用、第 88 回日本薬理学会年会、愛知、3 月 18 日(2015).

G. 受賞

1. 塚越麻衣、岡淳一郎、優秀発表賞、第 24 回神経行動薬理若手研究者の集い(2015).

H. 科研費等外部資金の導入

1. 日本学術振興会、科研費・基盤研究(C)・一般、代表、治療抵抗性うつ病改善を目標とした GLP-2 の薬理学的基盤研究、平成 24 年度-26 年度 (410 万円) .
2. 日本学術振興会、科研費・基盤研究(C)、分担(斎藤顕宜)、新規抗不安薬開発に向けた δ オピオイド受容体を介する情動制御の機序解明、平成 26 年度-28 年度 (平成 26 年度 15 万円) .
3. 国立精神・神経医療研究センター、平成 26 年度 精神・神経疾患研究開発費(24-2)、分担(山田光彦)、気分障害の病態解明と診断治療法の開発に関する研究、平成 24-26 年度(平成 26 年度 180 万円).

GABA作動性ニューロステロイドのレベル変動計測に基づくドラッグリポジショニング研究：アッセイ系の確立

薬学研究科　薬学専攻　東　達也

【1．背景・目的】 ストレスによる中枢神経細胞の過剰興奮は，うつや不安などの情動障害や不眠などの睡眠障害を引き起こす．この防御策の一つとして生体は，allopregnanolone (AP) に代表されるニューロステロイド (NS) を急速に合成し，APは$GABA_A$受容体のポジティブアロステリックモジュレータとして神経細胞の過剰興奮を抑制する．このため，脳内APレベルを上昇させる化合物 [selective brain steroidogenic stimulant (SBSS)] が，様々な不安障害 (月経前症候群，加齢男性性腺機能低下症候群，過敏性腸症候群など) の治療や予防に有用と期待されている．そこで本研究では，既存薬 (漢方薬を含む) の中からSBSSを見つけ出すこと，延いてはそれらのドラッグリポジショニングを究極の目標に，本年度はICD (isotope-coded derivatization) とLC/ESI-MS/MSを組み合わせ，脳内NSの新規アッセイ法を開発した．

【2．実験・結果】APに対し，500倍の検出感度向上と高精度定量のための重水素導入を可能にする誘導体化試薬，HMPとその重水素標識アナログ，$^2H_3$-HMPを開発した．Wistar系雄性ラットの全脳ホモジネート (脳10 mg相当) を固相抽出カートリッジで精製し，抗精神病薬 [fluoxetine (FLX，10 mg/kg)，clozapine (CLZ，10 mg/kg)，haloperidol (HLP，1 mg/kg) またはsulpiride (SLP，1 mg/kg)] を腹腔内投与したラットのNS画分を$^2H_3$-HMPで，生理食塩水投与ラットのそれをHMPで誘導体化後，それらを混合してLC/ESI-MS/MSに付した．両誘導体のピーク強度に基づいて2群間の差解析を行ったところ，FLX，CLZを投与したラットでは脳内APレベルの上昇が認められる一方で (Fig. 1)，HLP，SLP投与群の脳内APレベルは生理食塩水投与群のそれと同等であった．すなわち，FLXとCLZがSBSSであることが確認された．

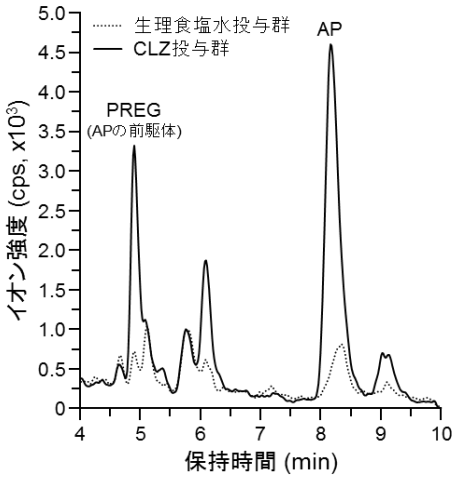


Fig. 1. CLZ投与による脳内APレベルの変動

さらに脳内APの絶対定量法を確立した．すなわち，脳ホモジネートを前処理，HMPで誘導体化後，別に調製したAP標品の$^2H_3$-HMP誘導体を一定量添加し，LC/ESI-MS/MSに付した．本法により求めたAPレベルは，FLXおよびCLZ投与群 ($n = 3$) でそれぞれ2.48 ± 0.67 ng/g tissueおよび1.93 ± 0.28 ng/g tissueであり，生理食塩水投与群 (0.19 ± 0.32 ng/g tissue) と比べて有意な高値を示した．

【3．考察】 脳内APレベルの新規差解析法および絶対定量法を確立した．今後，本法を用いて既存の抗精神病薬や精神神経科領域で用いられる漢方製剤を，さらには，抗精神病薬以外の既存薬 (疫学情報や適用外使用情報に基づいて選択) 対象としてSBSSの探索を進めたい．

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Ogawa, S., Tadokoro, H., Sato, M., and Higashi, T., Enantioselective Determination of Ibuprofen in Saliva by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry with Chiral Electrospray Ionization-Enhancing and Stable Isotope-Coded Derivatization. J. Pharm. Biomed. Anal. 98, 387-392 (2014).
2. Higashi, T., Goto, A., Morohashi, M., Ogawa, S., Komatsu, K., Sugiura, T., Fukuoka, T., and Mitamura, K., Development and Validation of a Method for Determination of Plasma 25-Hydroxyvitamin D_3 3-Sulfate Using Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. J. Chromatogr. B 969, 230-234 (2014).
3. Ogawa, S., Ooki, S., Shinoda, K., Higashi, T., Analysis of Urinary Vitamin D_3 Metabolites by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry with ESI-Enhancing and Stable Isotope-Coded Derivatization. Anal. Bioanal. Chem. 406, 6647-6654 (2014).
4. Kato, M., Sasaki, M., Ueyama, Y., Koga, A., Sano, A., Higashi, T., Santa, T., Comparison of the Migration Behavior of the Polyethylene Glycol- and the Silica-Based Nanoparticles Using Micellar Electrokinetic Chromatography. J. Sep. Sci. 38, 468-474 (2015).

F. 国内学会発表

1. 山形憲一郎、小川　宥、入山　崇、加藤由那、関　俊哲、小川祥二郎、東　達也、爪中 glycochenodeoxycholic acidとdehydroepiandrosterone sulfateのLC/ESI-MS/MS定量法の開発、第27回バイオメディカル分析科学シンポジウム、東京、8月20日 (2014).
2. 石毛崇之、佐藤　守、小川祥二郎、西村　基、土田祥央、澤井　摂、松下一之、小寺義男、東　達也、野村文夫、DAPTAD誘導体化LC-MS/MSによる血清25OH-ビタミンD_3, -D_2および3-epi-25OH-ビタミンD_3の同時分析、日本臨床検査自動化学会第46回大会、神戸、10月11日 (2014).
3. 後藤彩佳、諸橋美里、小松賢司、杉浦崇浩、小川祥二郎、東　達也、血漿中25-hydroxyvitamin D_3 3-sulfateのLC/ESI-MS/MS定量法の開発、第39回日本医用マススペクトル学会年会、千葉、10月16日 (2014).
4. 石毛崇之、佐藤　守、小川祥二郎、西村　基、土田祥央、澤井　摂、松下一之、東　達也、野村文夫、イムノアフィニティー抽出DAPTAD誘導体化LC-MS/MSによる血清25OH-ビタミンDおよび1,25$(OH)_2$-ビタミンDの同時定量、第39回日本医用マススペクトル学会年会、千葉、10月16日 (2014).
5. 田所弘晃、佐藤真帆、小川祥二郎、東　達也、ESI活性重水素標識試薬を用いる唾液中イブプロフェンの対掌体弁別定量法の開発、第39回日本医用マススペクトル学会年会、千葉、

10月16日 (2014).

6. 大木　智、篠田健太、小川祥二郎、東　達也、ESI増強重水素標識試薬を用いた尿中ビタミンD_3代謝物のLC/MS/MS分析法の開発、第39回日本医用マススペクトル学会年会、千葉、10月17日 (2014).
7. 佐藤　守、石毛崇之、小川祥二郎、西村　基、松下一之、東　達也、野村文夫、DAPTAD誘導体化を用いたLC-MS/MSによる血清ビタミンD代謝物の4項目同時定量、第39回日本医用マススペクトル学会年会、千葉、10月17日 (2014).
8. 森下雄大、東　達也、菅野弘晃、杉浦崇浩、佐藤　恵、水谷真一郎、小松賢司、小松和幸、福岡哲哉、喘息児と健康児における唾液コルチゾール・コルチゾン値の比較検討～第2報～、第51回日本小児アレルギー学会、四日市、11月9日 (2014).
9. 相葉尚人、田中智哉、小川祥二郎、東　達也、ESI活性重水素標識試薬を用いるラット脳内神経活性ステロイド分析法の開発、日本薬学会第135年会、神戸、3月27日 (2015).
10. 都丸晃輝、渡辺趣衣、小川祥二郎、東　達也、誘導体化－LC/ESI-MS/MSによる唾液中EPA/AA濃度比の測定、日本薬学会第135年会、神戸、3月27日 (2015).

11. 小川祥二郎、高藤季里子、堀江裕紀子、池川繁男、東　達也、カルボン酸用新規ESI増強重水素標識試薬の合成とLCにおける同位体効果の評価、日本薬学会第135年会、神戸、3月27日 (2015).

G. 国際会議発表

1. Ogawa, S., Ooki, S., Shinoda, K., and Higashi, T., A Method for Determination of Urinary Vitamin D_3 Metabolites Based on LC/ESI-MS/MS with ESI-Enhancing and Stable Isotope-Coded Derivatization. APCE2014 (14th Asia-Pacific International Symposium on Microscale Separations and Analysis), Kyoto, Japan, December 9 (2014).

H. 招待講演

1. 東　達也、低分子化合物のLC/ESI-MS/MS用誘導体化:検出感度の向上と構造微小差の弁別、第39回日本医用マススペクトル学会年会、千葉、10月16日 (2014).

I. 受賞

1. 山形憲一郎、東　達也、星野賞・ポスター優秀発表賞、第27回バイオメディカル分析科学シンポジウム (2014).
2. 後藤彩佳、東　達也、若手優秀ポスター賞、第39回日本医用マススペクトル学会年会 (2014).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 日本学術振興会、科研費、基盤研究(C)、代表、独自試薬によるESI増強重水素標識を鍵とする新世代神経活性ステロイドの脳内解析、平成26-28年度（平成26年度221万円、平成27年度143万円、平成28年度143万円、計507万円）

研究成果概要

薬学部薬学科　吉澤　一巳

【1】　トラマドール含有ハイドロゲル製剤を用いた鎮痛評価

オピオイド鎮痛薬の一つとして弱オピオイドに分類されるトラマドールは、μオピオイド受容体作動作用とノルアドレナリンおよびセロトニン再取り込み阻害作用を併せ持つ中枢性鎮痛薬としてがん性疼痛に限らず非がん性疼痛に対してもその有用性が期待されている。そこで本研究では、医療デザイン学研究室にて開発されたハイドロゲルを利用し、トラマドールの鎮痛作用について検討を行った。

実験はICR系雄性マウスを用いて、トラマドールの皮下投与およびハイドロゲル貼付による鎮痛作用を評価した。疼痛の評価は、酢酸ライジング試験もしくはハフナー試験により行った。その結果、トラマドール（1-10 mg/kg, s.c.）の前処置により用量依存的な鎮痛作用が確認された（Fig. 1A, B）。一方、トラマドール含有ハイドロゲル（10, 50 mg/mL）の貼付でも皮下投与と同様に有意な鎮痛作用が得られた（Fig. 1C）。以上の結果から、トラマドール含有ハイドロゲルを用いた疼痛対策は内服困難な患者に対しても有用な手段となりうる可能性が示唆された。

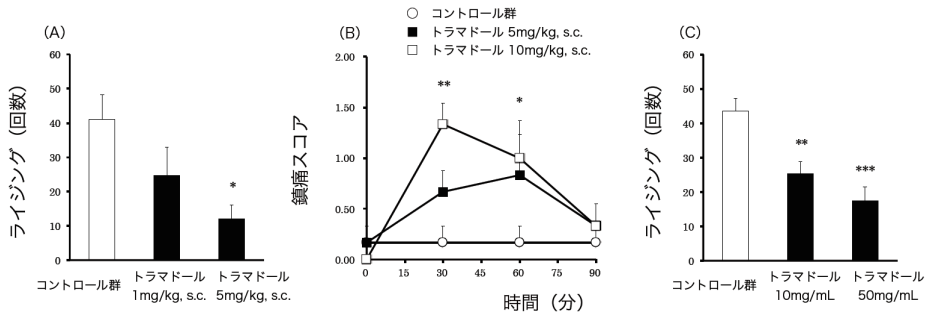


図.1　酢酸ライジング試験（A）およびハフナー試験（B）を用いたトラマドールの鎮痛作用とトラマドール含有ハイドロゲルの鎮痛作用（C）

【2】　脳内ニューロステロイド産生を指標とした抗不安薬の探索

近年、脳内で産生されるニューロステロイドが$GABA_A$受容体のアロステリックな調節因子としてストレスや不安に対して作用を示すことが報告されている。そこで本研究では、臨床分析科学研究室との共同研究により、脳内ニューロステロイドの産生能と行動薬理学的な手法による抗不安作用との相関性について検討を行っていく予定である。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. 天津怜、齋藤隼、大登剛、吉澤一巳、杉山奈津子、齊藤光江、小茂田昌代、外来臨床薬剤師支援システムの開発　−乳がん治療における薬学的管理の質の向上を目指して−、医薬品情報学、16, 119-124 (2014).
2. Mori, T., Uzawa, N., Kazawa, H., Watanabe, H., Mochizuki, A., Shibasaki, M., Yoshizawa, K., Higashiyama, K., and Suzuki, T., Differential substitution for the discriminative stimulus effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and methylphenidate in rats. J Pharmacol Exp Ther. 350, 403-411 (2014).
3. Mori, T., Rahmadi, M., Yoshizawa, K., Itoh, T., Shibasaki, M., and Suzuki, T., Inhibitory effects of SA4503 on the rewarding effects of abused drugs. Addict Biol. 19, 362-369 (2014).

C. 総説・解説

1. 吉澤一巳、田代真弓、益田律子、帯状疱疹に対する抗ウイルス薬の薬物相互作用. ペインクリニック、35, S337-S344 (2014).

F. 国内学会発表

1. 柳原千賀、吉澤一巳、魚森俊喬、齊藤光江、小茂田昌代、ラット唾液中アミラーゼ活性を指標とした抗がん剤誘発催吐作用の評価、日本薬学会第135年会、兵庫、3月26日 (2015).
2. 田代真弓、小藤あずさ、山田岳史、内田英二、吉澤一巳、抗がん剤誘発食欲不振マウスに対する EPA 強化栄養剤の影響、第 8 回日本緩和医療薬学会年会、愛媛、10月4日 (2014).
3. 佐藤知世、吉澤一巳、弓長藤佳、田代真弓、高橋彩夏、青山隆夫、抗がん剤誘発副作用モデル動物に対する抗うつ薬 mirtazapine の影響、第 130 回日本薬理学会関東部会、東京、7月5日 (2014).
4. 原島美樹、河野弥生、吉澤一巳、廣木章博、田口正光、花輪剛久、電子線架橋によるハイドロゲル製剤の調製と製剤素材としての可能性、日本薬剤学会第 29 年会、埼玉、5月21日 (2014).

H. 招待講演

1. 吉澤一巳、がん疼痛治療と医療用麻薬の適正使用、第 4 回立教大学医学物理セミナー、東京、1月15日 (2015).

臨床試験グループ

【１】イベルメクチン全身浴法の有効性と安全性の臨床研究

薬学部　薬学科 小茂田　昌代

1.1 健康成人を対象とした IVM 全身浴法の忍容性と角層への移行性を検討する試験

ストロメクトール錠®（有効主成分；イベルメクチン：IVM）は疥癬治療における唯一の内服薬であり、その有効性・利便性の高さから繁用されている。しかし、体内曝露に起因する毒性として肝機能障害などの副作用が報告されている。疥癬患者が IVM を内服した後の角層中濃度は 40-80 NG/G であったことが報告されており、一般的な家庭浴槽約 150L にストロメクトール®錠 3MG を 3-4 錠入れることで IVM 約 40-80 NG/ML 溶液を作成することが可能なため、皮膚に寄生するヒゼンダニに直接 IVM を作用させる方法として『IVM 全身浴法』を考案し、臨床試験を開始した。臨床試験デザインは、健康成人 6 例を対象とし、IVM 全身浴前後に採血による血液生化学検査と入浴後に角層を採取し、角層中 IVM を LC/MSMS により測定した。本研究において、角層からは十分有効性が期待される IVM 濃度が検出され、血漿中からは IVM は検出されなかった。また、問題となる皮膚症状や自覚症状、検査値異常はなく IVM 全身浴法は有効性が期待され、安全性も問題なく、治療法として実施可能と考えられた。

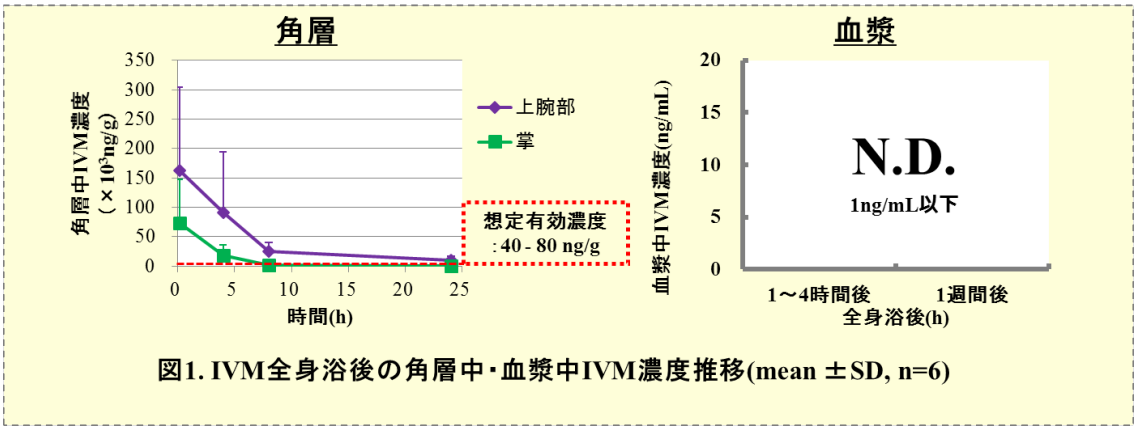


図1. IVM全身浴後の角層中・血漿中IVM濃度推移(mean ±SD, n=6)

1.2 疥癬患者を対象とした IVM 全身浴法の安全性と有効性を検討する試験

疥癬患者を対象とし、『IVM 全身浴法』を 2 回行う治療を 1 クールとし、最大 2 クールまで可能とした。6 施設の共同研究医療施設で、実施中である。

【２】アタマジラミ症治療薬整備に向けた研究

薬学部　薬学科　小茂田　昌代、佐藤　嗣道
工学部　経営工学科　　浜田　知久馬

2.1アタマジラミ症に対するフェノトリンローションとイベルメクチンローションの有効性と安性に関する探索的研究　我が国のアタマジラミ症治療薬は、一般用医薬品であるフェノトリン0.4%シャンプーがあるが、沖縄ではすでに薬剤抵抗性となり、治療に苦慮している。琉球大学医学部皮膚科と共同で、アタマジラミ症治療薬整備に向けた臨床試験計画を行い、本学臨床研究に関する倫理審査会の承認を得た。2015年度に開始予定。

【３】社会的貢献

アタマジラミ症治療薬整備に向けて、厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」の要望募集に応募するため、関連団体に対して、要望書に団体名を記載することに賛同いただけるよう働きかけを行った。働きかけを行った団体名は以下である。
日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、日本皮膚科学会沖縄地方会、沖縄県薬剤師会、沖縄県病院薬剤師会

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Saito, M., Sugiyama, N., Komoda, M., Faculty Development of Oncology Expects. Juntendo Medical Journal. 60(3), 220-223(2014).
2. 天津怜、 齋藤隼、 大登剛、 吉澤一巳、 杉山奈津子、 齋藤光江、 小茂田昌代、 外来臨床薬剤師支援システムの開発－乳がん治療における薬学的管理の質の向上を目指して－. 医薬品情報学. 16(3), 17-22(2014).
3. 森田茜、 栗田知沙、 池谷有紀子、 中谷友美、 黄栄吉、 中村達也、 大澄朋香、 小茂田昌代、 取り間違い発見ツール普及活動報告－患者の健康被害発生前に気付くために－. 医療の質・安全学会誌. 9(3), 216-224(2014).
4. Shikamura, Y., Kikuchi, Y., Takahashi, J., Negishi, K., Komoda, M., Mochizuki, M., Terada, H., Medical Economic Research on Pharmaceutical Inquiries Made by Hospital Pharmacists about Prescriptions for Inpatients. 医薬品情報学. 16(2), 41-52(2014).
5. 金永進、 酒巻智美、 湯浅奈絵、 吉増孝嗣、 宮嶋篤志、 廣田孝司、 小茂田昌代、経鼻チューブを使用した経管投与がストロメクトール®錠の投与量に及ぼす影響. 医療薬学. 40(9), 515-521(2014).
6. 篠原紘子、 深田祐羽妃、 鈴木信世、 杉山奈津子、 内呂拓実、 齊藤光江、 小茂田昌代、東京理科大学とヒューストン大学の薬学部授業時間比較. 千葉県薬剤師雑誌. 60(10), 3-11 (2014).
7. Miyajima, A., Komoda, M., Akagi, K., Yuzawa, K., Yoshimasu, T., Yamamoto, Y., Hirota, T., Experimental study of pharmacokinetics of external, whole body bathing application of ivermectin. The Journal of Dermatology. 42(1), 87-89(2015).

D. 著書

1. 石井則久、小茂田昌代、他、EBM 皮膚疾患の治療 up-to-date、中外医学社、373: イベルメクチンは疥癬にどこまで有効か？、宮地良樹、309-312 (2015).

F. 国内学会発表

1. 湯浅奈絵、金永進、吉増孝嗣、小茂田昌代、簡易懸濁法におけるストロメクトール錠の有効性に関する研究―懸濁器具の種類による影響について―、日本病院薬剤師会関東ブロック第 44 回学術大会、埼玉、8 月 30 日(2014).
2. 大西優香里、布施春奈、大登剛、松井布美、広田瑞季、小茂田昌代、CYP 酵素に着目した相互作用チェックから薬剤師の介入を支援するシステムの開発、日本病院薬剤師会関東ブロック第 44 回学術大会、埼玉、8 月 30 日(2014).
3. 吉増孝嗣、英太一、木暮聖、杉岡晃仁、野口航、福沢正男、廣田孝司、小茂田昌代、疥癬

治療薬ストロメクトール錠の用法に関する臨床試験【1】－食後投与が有効性および安全性に及ぼす影響－、第 24 回日本医療薬学会年会、愛知、9 月 28 日(2014).

4. 英太一、吉増孝嗣、木暮聖、杉岡晃仁、野口航、福沢正男、小茂田昌代、廣田孝司、疥癬治療薬ストロメクトール錠の用法に関する臨床試験【2】、第 24 回日本医療薬学会年会、愛知、9 月 28 日(2014).
5. 野口航、湯浅奈絵、吉増孝嗣、越野万智、白石有美、木暮聖、英太一、宮嶋篤志、牧上久仁子、廣田孝司、小茂田昌代、疥癬新規治療法イベルメクチン全身浴法の臨床試験(1)－プロトコル作成と忍容性評価－、第 35 回日本臨床薬理学会学術総会、松山、12 月 5 日(2014).
6. 木暮聖、英太一、野口航、湯浅奈絵、吉増孝嗣、越野万智、白石有美、宮嶋篤志、牧上久仁子、小茂田 昌代、廣田 孝司、疥癬新規治療法イベルメクチン全身浴法の臨床試験(2)－ヒト角層および血漿中イベルメクチン濃度の測定－、第 35 回日本臨床薬理学会学術総会、松山、12 月 5 日(2014).
7. 松岡隆、田畑彰、田畑美津子、小茂田昌代、活性酸素消去作用を持つ健康食品の服用者アンケートによる生理活性作用･副作用の推定、日本薬学会第 135 年会、神戸、3 月 26 日(2015).
8. 柳原千賀、吉澤一巳、魚森俊喬、齊藤光江、小茂田昌代、ラット唾液中アミラーゼ活性を指標とした抗がん剤誘発催吐作用の評価、日本薬学会第 135 年会、神戸、3 月 26 日(2015).

G. 国際会議発表

1. Fukata, Y., Oto, T., Suzuki, N., Hirota, M., Komoda, M., Evaluation of the Practice Experience in Pharmaceutical Education of the Tokyo Univesity of Science through Compariosn with APPE. the 3rd International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2014. Malaysia, August 12 (2014).

H. 招待講演

1. Komoda, M, Development of Academic Detailing Database to Support Clinical Pharmacist. the 3rd International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2014. Malaysia, August 12 (2014).

I. 受賞

1. Fukata, Y., Winner Oral Presentation (Undergraduate). The 3rd International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2014 (2014). Masayo Komoda

K. その他

1. 小茂田　昌代、ジェネリック医薬品に関する情報集、野田保健所管内ジェネリック医薬品安心使用促進検討会議　第二回ミニシンポジウム、配布資料、p115(2014).

2. 小茂田昌代、チーム医療教育（ケア・コロキウム）、理大科学フォーラム、4 月号、2-4 (2014).
3. 小茂田昌代、シリーズ紙面教室「調剤事故発生時の初期対応～その時あなたはどうする？～」、くすりの適正使用協議会機関誌 RAD-AR News、冬号(2 月)、14-17 (2015).

臨床研究のデザインと統計解析に関する方法論の研究

工学研究科　経営工学専攻　浜田知久馬

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部浅野淳一氏（浜田研 D3），佐藤宏征氏（浜田研 D1)等と共同して，臨床研究のデザインと統計解析に関する方法論の研究を行った．治癒する長期生存者を考慮した Cox proportional hazards cure model による変数選択法とモデル評価の方法論を提案し，乳がんの臨床研究データに適用した．

がん治療の効果の評価，がん患者の予後に影響を与える要因の特定，あるいはがん患者の予後予測のための情報を得ることを目的として，がん臨床研究が数多く実施されている．がん臨床研究では，がんの治療後に長期間観察をしても再発や転移といったイベントが起こらない患者が存在する場合がある．このようなデータに対して，Cox proportional hazards cure model（以下，Cox PH cure model とよぶ）を用いて，治癒や再発・転移に影響を与える要因の特定，あるいは予後予測モデルの構築を目的とした解析がしばしば行われる．これらの解析において，統計的に要因を特定する方法（モデル選択）や予測精度を評価する方法について臨床現場からの要望が存在したが，これまで Cox PH cure model におけるモデル選択や予測精度評価法に関する研究はほとんどなされておらず，新たな統計的方法論の開発が重大な課題となっていた．

治癒患者が存在するがん臨床研究における Cox PH cure model の（1）モデル選択，（2）予測精度の評価法，のそれぞれについて問題点を検討した．治癒患者が存在するがん臨床研究における Cox PH cure model のモデル選択と予測精度評価法について，新たな手法を提案し，それが実務において有用であることを示した．

Cox PH cure model の乳がんデータへの適用した結果を以下に示す．

変数	オッズ比（95%信頼区間）	p値	ハザード比（95%信頼区間）	p値
ホルモンステータス		<0.001		0.018
陰性	1		1	
陽性	0.31(0.18, 0.51)		2.83(1.20, 6.69)	
ホルモン療法の有無		Not selected		<0.001
No			1	
Yes			0.06(0.02, 0.22)	
年齢		Not selected		Not selected
≧35				
<35				
がん進行度		Not selected		0.007
IIA/IIB/IIIA			1	
IIIB/IIIC			1.90 (1.19, 3.01)	
組織学的異形度		< 0.001		0.082
1	1		1	
Unknown	0.38 (0.07, 2.17)		3.72(0.23,61.14)	
2 and 3	0.65 (0.24, 1.78)		8.26(1.13, 60.19)	
HER2		0.098		0.005
陰性	1		1	
陽性	0.65(0.39, 1.08)		1.87 (1.21, 2.88)	
術前化学療法の結果		Not selected		< 0.001
SD/PD			1	
PR/CR			0.40 (0.24, 0.67)	
リンパ節転移数		< 0.001		0.019
0	1		1	
1 to 3	0.54 (0.33, 0.91)		1.62 (0.88, 3.00)	
> 4	0.12 (0.06, 0.22)		2.95 (1.68, 5.19)	

Asano J, Hirakawa A, Hamada C, Yonemori K, Hirata T, Shimizu C, Tamura K, Fujiwara Y. Use of Cox's Cure Model to Establish Clinical Determinants of Long-Term Disease-Free Survival in Neoadjuvant-Chemotherapy- Treated Breast Cancer Patients without Pathologic Complete Response. *International journal of breast cancer.* 2013; 2013: Article ID 354579.

Asano J, Hirakawa A, Hamada C. Assessing the prediction accuracy of cure in the Cox proportional hazards cure model: an application to breast cancer data. *Pharmaceutical Statistics* 2014; **13**(6): pp357–363.

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Kakurai, Y., Hirakawa, A., and Hamada, C., A Dose-Finding Method Based on Multiple Dosing in Two-Agent Combination Phase I Trials. J. Biopharm. Stat. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25369852.別刷りなし
2. Abe, K., Itoyama, Y., Sobue, G., Tsuji, S., Aoki, M., Doyu, M., Hamada, C., Kondo, K., Yoneoka, T., Akimoto, M., and Yoshino, H., Edaravone ALS Study Group. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. Amyotroph Lateral SclerFrontotemporal Degener. 15(7-8), 610-7(2014).
3. Asano, J., Hirakawa, A., and Hamada, C., Assessing the prediction accuracy of cure in the Cox proportional hazards cure model: an application to breast cancer data. Pharm Stat. 13(6), 357-63(2014).
4. Uchiyama, S., Shinohara, Y., Katayama, Y., Yamaguchi, T., Handa, S., Matsuoka, K., Ohashi, Y., Tanahashi, N., Yamamoto, H., Genka, C., Kitagawa, Y., Kusuoka, H., Nishimaru, K., Tsushima, M., Koretsune, Y., Sawada, T., and Hamada,C., Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: subanalysis of cilostazol stroke prevention study 2. Cerebrovasc Dis. 37(4), 296-303(2014).
5. Tsuchiya, T., Sadahiro, S., Sasaki, K., Kondo, K., Katsumata, K., Nishimura, G., Kakeji, Y., Baba, H., Morita, T., Koda, K., Sato, S., Matsuoka, J., Yamaguchi, Y., Usuki, H., Hamada, C., Kodaira, S., and Saji, S., Safety analysis of two different regimens of uracil-tegafur plus leucovorin as adjuvant chemotherapy for high-risk stage II and III colon cancer in a phase III trial comparing 6 with 18 months of treatment: JFMC33-0502 trial. Cancer Chemother Pharmacol. 73(6), 1253-61(2014).
6. Asakawa, T., Hirakawa, A., and Hamada, C., Bayesian model averaging continual reassessment method for bivariate binary efficacy and toxicity outcomes in phase I oncology trials. J Biopharm Stat. 24(2), 310-25(2014).
7. Nakamura, M., Nanto, S., Hirayama, A., Takayama, T., Nishikawa, M., Kimura, K., Morita, S., Aizawa, T., Asano, R., Matsumaru, Y., Hamada, C., and Isshiki, T, OPERA Steering Committee and Investigators. Optimal duration of dual antiplatelet therapy following treatment with the endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world Japanese patients with coronary artery disease (OPERA): study design and rationale. Catheter Cardiovasc Interv. 84(3), 368-74(2014).
8. Ishihara, M., Asakura, M., Kimura, K., Nakao, K., Hamada, C., and Hirayama, A., Trial design and rationale of TY-51924 as a novel Na^+/H^+ exchanger inhibitor in patients

with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. J Cardiol. 63(1), 82-7 (2014).

9. 矢田真城、浜田知久馬、有効性と毒性を指標としたCRMの中止基準に関する研究.臨床薬理. 45-1, 3-10 (2014).
10. 矢田真城、浜田知久馬、代替性評価指標を利用したCRMの性能評価に関する研究.臨床薬理. 45-5, 179-186 (2014).

C.総説、解説

1. Nakanishi, N., Hashimoto, T., and Hamada, C., Validity and effectiveness of the Williams multiple comparison test in pharmacological studies. (薬理薬効試験におけるこれからの標準的検定手法薬理薬効試験における Williams 多重比較検定の妥当性と有用性). Nihon Yakurigaku Zasshi. 144(4), 185-191(2014).
2. 矢田真城,浜田知久馬,抗がん剤の第Ⅰ相試験におけるMTD推定に有用なCRMの歴史的発展と将来の展望. 臨床薬理. 46-1, 8-16(2015).

ベネフィット・リスク・プロファイルのゴールに関する検討

薬学部薬学科　佐藤 嗣道

【１】ベネフィット・リスク・プロファイルのゴールに関する検討

2012 年 4 月、厚生労働省により「医薬品リスク管理計画指針」が通知され、2013 年 4 月以降に承認申請を行う新医薬品については、製造販売後の「医薬品安全性監視計画」と「リスク最小化計画」を含む「医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan: RMP)」を提出することが必要となった。これは、「医薬品の安全性の確保を図るためには、開発の段階から製造販売後に至るまで常に医薬品のリスクを適正に管理する方策を検討することが重要」との当局の認識によるものである。また、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）での合意にもとづき、2014 年 10 月以降は、「定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report: PBRER)」の提出が企業に義務付けられた。

したがって、医薬品の開発戦略の立案・遂行にあたっては、RMP と PBRER を念頭に置いたベネフィット・リスク・プロファイルのゴールを設定し、それを満たすシーズを臨床に橋渡しすることが重要となる。ベネフィットが最大でリスクが最小の医薬品の開発は理想であるが容易ではない。むしろ、ベネフィットはほどほどでもリスクの低い医薬品が医療において定着・普及する場合もある。開発された医薬品が臨床において定着・普及するうえで、どのようなベネフィット・リスク・プロファイルのゴールが適切であるかを検討することは、開発戦略を立案・遂行する上で重要であると思われる。

本研究は、医薬品開発におけるベネフィット・リスク・プロファイルのゴール設定に関するフレームワークを検討するものであり、初年度は COX-2 阻害薬、レナリドミド等の開発における経緯をもとに、このフレームワークについて検討した。

【２】アタマジラミ症に対するフェノトリンローションとイベルメクチンローションの有効性と安全性に関する探索的研究

我が国のアタマジラミ症治療薬は、一般用医薬品であるフェノトリン 0.4%シャンプーがあるが、沖縄ではすでに薬剤抵抗性となり、適切な治療薬がないのが現状である。アタマジラミ症治療薬整備に向けた探索的な臨床試験を、小茂田昌代（薬学部薬学科)、浜田知久馬（工学部経営工学科)、および琉球大学医学部皮膚科と共同で計画し、筆者は主に安全性報告に関する検討を行った。本学の臨床研究に関する倫理審査会の承認を得ており、2015 年度に開始予定である。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Kubota, K., Kamijima, Y., Sato, T., Ooba, N., Koide, D., Iizuka, H., and Nakagawa, H., Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open 5, e006450 (2015).
2. Ooba, N., Sato, T., Wakana, A., Orii, T., Kitamura, M., Kokan, A., Kurata, H., Shimodozono, Y., Matsui, K., Yoshida, H., Yamaguchi, T., Kageyama, S., Kubota, K., A Prospective Stratified Case-Cohort Study on Statins and Multiple Adverse Events in Japan. PLoS One 9, e96919 (2014).

B. 学術論文（審査制度無）

1. 佐藤嗣道、医療情報データベースの特性に関する検討：医療情報データベースの特性を最大限に活かす要件の明確化. 川上純一（業務主任者）. 厚生労働科学研究委託事業 食品医薬品等リスク分析研究事業「医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースの利活用方法に関する薬剤疫学研究」平成 26 年度委託業務成果報告書. pp. 53-57 (2015).
2. 久保田潔、青木事成、漆原尚巳、鍵村達夫、景山茂、小出大介、古閑晃、佐藤嗣道、中村敏明、中島研、畑中直也、平河武、宮川功、望月眞弓,「日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」報告書、よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト. 薬剤疫学. 19, 57-74(2014).

C. 総説、解説

1. 佐藤嗣道、患者のニーズに合った医薬品ガイドとは？YAKUGAKU ZASSHI 135, 297-306 (2015).

F. 国内学会発表

1. 荻野守弥、川根梨奈、木内希、田代大将、長谷川春菜、髙橋悠一、北條春輝、佐藤嗣道、利用しやすい患者向け医薬品ガイド改訂版の検討と試作、日本薬学会第 135 年会、神戸、3 月 26 日 (2015).
2. 荒井花奈、下村斉、今中景子、福田元、馬島徹、増山英則、佐藤嗣道、青山隆夫、結核患者におけるリファンピシンと糖尿病治療薬との薬物相互作用に関する後ろ向き調査研究、日本薬学会第 135 年会、神戸、3 月 26 日 (2015).
3. 上島有加里、佐藤嗣道、久保田潔、サリドマイドの個人輸入の現状：サリドマイド使用登録システム（SMUD）に関する 2014 年 3 月までの登録データの集計結果、第 20 回日本薬剤疫学会学術総会、松山、10 月 12 日 (2014).
4. 下村斉、清水麻衣子、高橋香緒理、今中景子、馬島徹、増山英則、佐藤嗣道、青山隆夫、

肺 MAC 症の多剤併用療法における薬物相互作用と副作用発現状況、第 58 回日本薬学会関東支部大会、町田、10 月 4 日 (2014).

5. 小野愛莉、下村斉、馬島徹、今中景子、増山英則、佐藤嗣道、青山隆夫、肺 MAC 症治療薬におけるクラリスロマイシンとフルオロキノロンの相互作用に関する研究、日本病院薬剤師会関東ブロック第 44 回学術大会、大宮、8 月 30 日 (2014).

G. 国際会議発表

1. Ooba, N., Setoguchi, S., Sato, T., and Kubota, K., Risk of New-Onset Diabetes in Users of Lipid Lowering Drugs (LLDs). 30th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Taipei, Taiwan, October 27 (2014).
2. Kamijima, Y., Ooba, N., Sato, T., and Kubota, K., Epidemiology of Psoriasis in Japan: Results from a Descriptive Study Using National Database. 30th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Taipei, Taiwan, October 27 (2014).

H. 招待講演

1. 佐藤嗣道、バイアスの例と対処法. 医療薬学フォーラム 2014・第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 東京都江東区, 6 月 29 日 (2014).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 厚生労働省、厚生労働科学研究委託事業、分担 (代表者 川上純一)、医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースの利活用方法に関する薬剤疫学研究、平成 26-28 年度.

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

医薬資源の実用化を目指した
橋渡し研究拠点の形成

平成 27 年度　研究成果報告書

東京理科大学
研究推進機構　総合研究院
トランスレーショナルリサーチセンター
センター長　樋上　賀一

まえがき

研究推進機構　総合研究院
トランスレーショナルリサーチセンター長
樋上　賀一

設立の経緯

本学には長年の多岐にわたる優れた基礎研究により未来の医療に貢献しうる多くの貴重な創薬シーズが集積しています。しかし、医学部や附属病院がないために、基礎研究の成果を臨床現場に充分に還元するのが困難な状況にありました。本学の持つ膨大な基礎研究の成果を社会に還元し、またトランスレーショナルリサーチ（TR）に関わる人材の育成のためにも、医療機関と連携した橋渡し研究を強力に推進する研究拠点の形成は、極めて重要と考えられておりました。このような背景のもと、2009 年に TR 部門の設置が認められて、それ以来 5 年間、谷中および深井両部門長を中心に学内外の先生方の協力のもと、本部門から複数の治療薬および診断薬のシーズが発表され、また、論文化および特許取得がなされてきました。このような活発な研究活動が認められ、平成 26 年度、文部科学省の私立大学戦略的研究基盤形成支援事業に『医薬資源の実用化を目指した橋渡し研究拠点の形成』というプロジェクトで採択され、本学の教員 23 名と外部の医療機関から 28 名の客員研究員が参加する TR センターの設置が認められました。

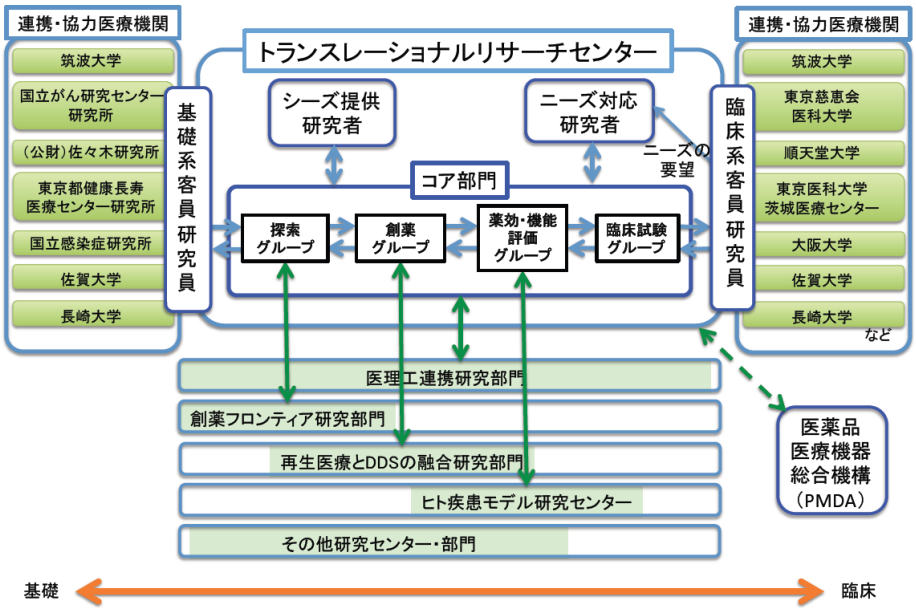
本センターでのプロジェクトの目標は、『医療機関と連携・協力して、本学が保有するシーズ、医療機関が望むニーズ、ドラッグリポジショニング候補薬物（併せて以下、医薬資源）に対する橋渡し研究（TR）、さらに、これら医薬資源に関する臨床試験の実施を支援し、加えて、将来 TR を担う若手研究者、学生を育成する。そして、医療機関を持たない薬系および理工系大学における基礎研究に立脚した新しい TR 拠点形成のモデルケースとなることを目指す。』となっております。この目標を達成するために、1）新規治療ターゲット分子の探索、2）核酸やペプチドを用いた新規創薬、3）ドラッグリポジショングによる既存薬の適応拡大、を 3 本柱の研究テーマとして、研究活動をしております。

本プロジェクトの推進により、以下のような直接的および間接的効果を期待しています。1）本センターのみでなく、学内全体の TR 研究の活性化、さらに実用化が促進される。2）本学総合研究院に所属する他の基礎的色合いの強いセンターや部門との連携により、これらセンターや部門の研究成果の実用化が促進される。3）座学では学ぶことが困難な TR やレギュラトリーサイエンスに接する機会を若手研究者や学生に提供することで、将来、本邦では不足している TR やレギュラトリーサイエンスの分野で活躍する人材を育成できる。そして、このような直接的および間接的効果により、国民の医療や福祉に貢献することを目指しています。

センターの構成

本センターには、『 **1. 探索グループ**』、『 **2. 創薬グループ**』、『 **3. 薬効・機能評価グループ**』、および『 **4. 臨床試験グループ**』と 4 つのグループから組織され、現在、本学の教員計 27 名、リサーチ・アシスタント 2 名、外部の医療機関から 10 名の基礎系客員研究員および 19 名の臨床系客員研究員が参加しています（図 1）。さらに、H27 年度には学外の医療系機関に所属する客員研究員のニーズに対応するニーズ対応研究者を学内公募し、薬学部薬学科准教授真野泰成准先生と理学部応用化学科嘱託助教の松隈大輔先生の 2 名がメンバーとして加わりました。また、10 号館 3 階の実験室 5 を TR センターの共同実験室として利用することができるようになりました。この実験室には、イメージングシステム、プレートリーダー、リアルタイム PCR システムを設置し、主として生物系実験が可能な状態となっています。加えて、薬学部動物舎に蛍光、発光 in vivo イメージングシステム（Bruker BioSpin 社　Xtreme B1 4MP）、さらに薬学部 15 号館に生体-マテリアル相互作用解析システム（メイワフォーシス社 Q-Sense Pro 8 チャンネルフルオートモデル）を設置しています。

図1. TRセンターの組織図、他研究センター・部門との関連



1. 探索グループ

免疫学が専門の西山千春（基礎工学部生物工学科・教授、グループ長）、八代拓也（同嘱託助教）、接着分子が専門の深井文雄（薬学部生命創薬科学科・教授）、伊豫田拓也（同嘱託助教）、腫瘍学専門の秋本和憲（薬学部生命創薬科学科・准教授）、バイオインフォマティクスが専門の佐藤圭子（理工学部情報科学科・准教授）、薬理学が専門の須藤結香（薬学部生命創薬科学科・嘱託助教）からなり、新規治療・予防薬や診断薬などの標的分子を探索します。

2. 創薬グループ

有機合成化学が専門の和田　猛（薬学部生命創薬科学科・教授、グループ長）と岩田倫太郎（同嘱託助教）、核酸医薬が専門の鳥越秀峰（理学部応用化学科・教授）、ドラッグデリバリーシステム（DDS）が専門の花輪剛久（薬学部薬学科・教授）、大塚英典（理学部応

用化学科・准教授)、河野弥生（薬学部薬学科・嘱託助教）からなり、新規核酸医薬品やDDS技術を創製・開発します。

3．薬効・機能評価グループ

薬理学が専門の岡　淳一郎（薬学部薬学科・教授、グループ長)、吉澤一巳（同講師)、恒岡弥生（同嘱託助教)、濱田幸恵（同ポスドク)、分析科学が専門の東　達也（薬学部薬学科・教授)、小川祥二郎（同嘱託助教)、病理学が専門の樋上賀一（薬学部生命創薬科学科・教授）からなり、細胞および実験動物レベルで治療薬や診断薬の効果や機能を解析します。

4．臨床試験グループ

病院薬剤師歴の長い小茂田昌代（薬学部薬学科・教授、グループ長)、薬物動態学が専門の廣田孝司（薬学部薬学科・教授)、医療統計学が専門の浜田知久馬（工学部第一部経営工学科・教授）と佐藤嗣道（薬学部薬学科・講師）からなり、知的財産権の調査や確保の支援、薬物動態を解析し、臨床試験業務の支援を行ないます。

5．ニーズ対応研究者

公募により真野泰成（薬学部薬学科・准教授）と松隈大輔（理学部応用化学科・嘱託助教）が選ばれ、学外の医療系機関に所属する客員研究員のニーズに対応し、共同研究を実施します。

活動報告

1．シンポジウム・研究交流会

前年度のキックオフミィーティング、第1回公開シンポジウム・研究交流会、第1回東京慈恵会医科大学・東京理科大学合同シンポジウムに引き続き、平成27年度には会場を葛飾キャンパス図書館ホールに移して、平成27年8月29日に第2回シンポジウム/研究交流会、平成28年1月23日に第3回シンポジウム/研究交流会を開催致しました。教育講演として、筑波大学消化器外科・移植外科の大河内信弘先生から「消化管創傷治癒促進治療薬としての血小板」、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、大阪大学・免疫学フロンティア研究センターの石井健先生から「アカデミアの創薬力とは：ワクチンアジュバント開発の一例」、第一三共株式会社研究開発本部の齋藤宏暢先生から「産官学のCollaborationによる薬剤開発-ICHやDIAの活動を踏まえ-」というタイトルでご講演頂きました。特に石井健先生のアカデミア発のワクチンアジュバンドを開発し、さらに実用化に向けたご経験談は、我々のセンターにとっても貴重なお話でした。また、学内メンバー研究紹介として、薬学部薬学科の岡淳一郎先生が「経鼻投与用中枢作用性ペプチド誘導体の作製と作用解析」、同磯濱洋一郎先生が、「抗アクアポリン5水チャネル自己抗体とシェーグレン症候群」、同佐藤嗣道先生が「ベネフィット・リスク・プロファイルのゴールに関する検討」というタイトルで講演されました。第3回シンポジウム/研究交流会では、副学長で総合研究推進機構長である森口泰孝先生

からご挨拶を頂戴した後に、教育講演として、アステラス製薬株式会社研究本部トランスレーショナルサイエンス研究所の須藤勝美先生より「創薬とトランスレーショナルリサーチ」、物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点（ＭＡＮＡ）の川上亘作先生より「非晶質固体分散体の汎用化のための物理化学基盤の確立」、東京女子医科大学先端生命医科学研究所の大和雅之先生より「細胞シートによる再生医療の臨床応用の現状」というタイトルでご講演を頂きました。加えて、学内メンバー研究紹介として、工学部経営工学科の浜田知久馬先生が「臨床研究のデザインと統計解析に関する方法論の研究」、薬学部生命創薬科学科の須藤結香先生が「オートファジー・リソソーム機能改善による代謝性疾患治療の可能性」、薬学部薬学科の小茂田昌代先生が「疥癬・アタマジラミ症の治療薬整備に向けた臨床研究」というタイトルで講演しました。両シンポジウム/交流研究会とも、それぞれ 31 演題と 27 演題の主として学生によるポスター発表があり、熱く濃密なディスカッションとともに、交流が計られました。

2. センター内外での共同研究活動

センター内では様々な研究活動が行われています。その中での共同研究を、FigureX 軸を実用化の可能性、Y 軸をシナジー効果として表しました（図２、３）。このように本学教員と客員研究員による多数の共同研究がセンター内で生まれてきております。この中から基礎工学部生物工学科の西山千春教授をヘッドとした TR センターメンバーが主体の『自己免疫疾患関連遺伝子解析と核酸医薬による治療法開発』というプロジェクトが学内の競争的研究資金である特定研究助成金に採択されました。今後はさらに複数のプロジェクト

図2. TRセンター内で進行中の共同研究
悪性腫瘍治療薬の開発

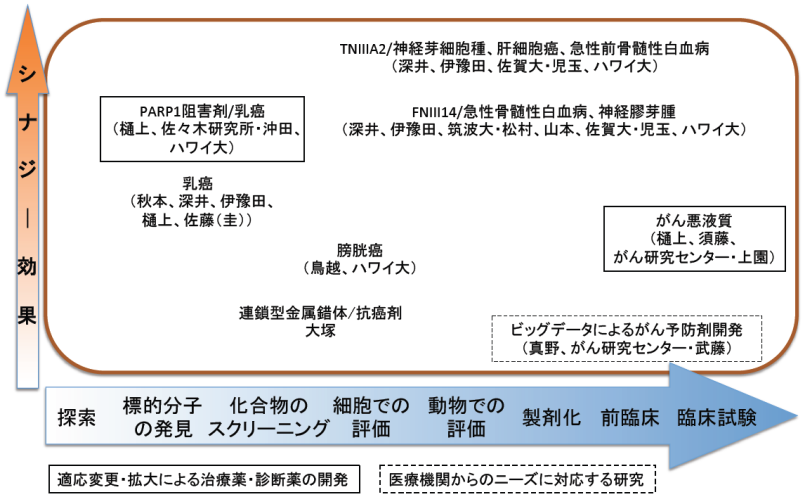
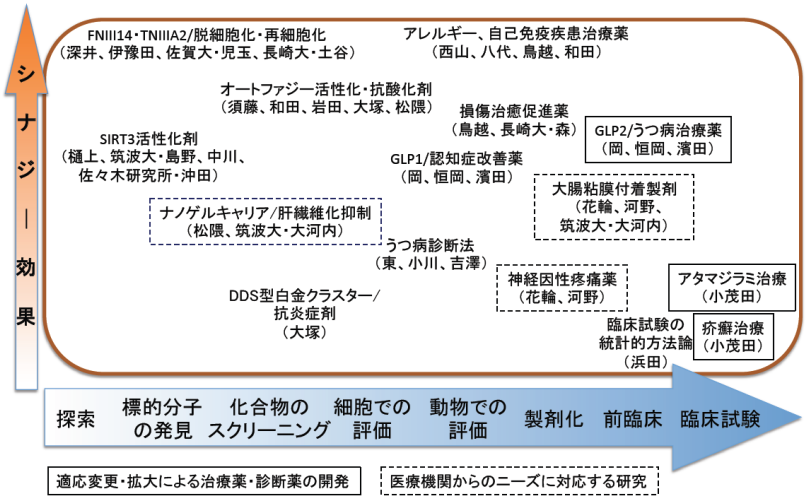
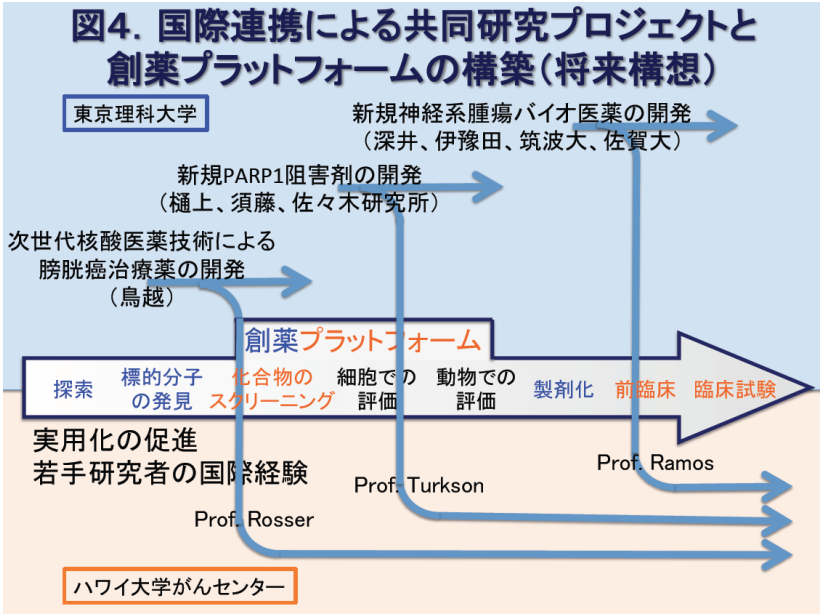


図3. TRセンター内で進行中の共同研究
悪性腫瘍以外の治療薬・診断薬の開発



で学内のみならず外部資金の獲得を目指さなければなりません。

また、特記すべき活動としてハワイ大学がんセンターとの共同研究の可能性を検討するために、平成 27 年 5 月 12 日から 16 日にかけて、理学部応用化学科の鳥越秀峰教授、研究戦略・産学連携センターの野村修博士と私３名でハワイ大学がんセンターを訪問し、鳥越教授と私で共同研究提案を行いました。その結果、私と Turkson 教授で「新規 PARP 阻害剤の開発」、薬学部生命創薬科学科の深井文雄教授と Ramos 教授とで「新規神経系腫瘍バイオ医薬の開発」、鳥越教授と Rosser 教授とで「次世代核酸医薬技術による膀胱癌治療薬の開発」というテーマで、共同研究開始に向けた事務的作業に入るということが決まりました。その後、野村博士による交渉により、MTA を締結し、共同研究を開始したところです。次年度は、前述の 3 名のハワイ大学がんセンターの先生方をお迎えして、国際シンポジウムを開催する予定で、国際共同研究をさらに加速していきたいと考えています。また、将来的にはこの共同研究プロジェクトを基盤として、さらに発展させ、国際連携による創薬プラットフォームの構築を目指したい。もし実現できれば、医学部のない本学においても、種々の薬剤の実用化が促進できると同時に、若手研究者の国際経験を積む場にもなることも期待できるのではないでしょうか。



このように、今後も、国内外の研究者と連携を深めて、また共同研究へと進め、薬の種を実用化へ近づけていきたいと考えています。

最後に

部門からセンターに発展的に改組されて 2 年が経過しました。センター内でのシナジー効果の高い共同研究プロジェクトも複数生まれ、また近隣の筑波大学や慈恵会医科大学総合医科学研究センターのみならずハワイ大学がんセンターとの連携も具体化しつつあります。今後も、客員研究員を含めたセンターメンバーの総力を挙げて、共同研究プロジェクトを推進すると同時に、実用化に近づいている研究プロジェクトに集約を図り、真の意味でのトランスレーショナルリサーチを実現させるために努力していきたいと思っています。

総合研究院
トランスレーショナルリサーチ（TR）センター
第2回シンポジウム/研究交流会

日時：２０１５年 8月２９日（土）、１３：００～１９：３０
会場：東京理科大学葛飾キャンパス図書館ホール

総合司会：花輪　剛久（薬学部薬学科）

13：00～13：05　開会のご挨拶
　樋上　賀一 先生（TRセンター長　薬学部生命創薬科学科）

【学内メンバー研究紹介】座長：伊豫田　拓也 先生（薬学部生命創薬科学科）
13：05～13：25
「経鼻投与用中枢作用性ペプチド誘導体の作製と作用解析」
　岡　淳一郎 先生（薬学部薬学科）
13：25～13：45
「抗アクアポリン5水チャネル自己抗体とシェーグレン症候群」
　磯濱　洋一郎 先生（薬学部薬学科）
13：45～14：05
「ベネフィット・リスク・プロファイルのゴールに関する検討」
　佐藤　嗣道 先生（薬学部薬学科）

14：05～15：30　コーヒーブレイク・ポスター閲覧
（図書館ホールレセプションラウンジ）

15：30～16：10　座長：小茂田　昌代 先生（薬学部薬学科）
【教育講演】
「消化管創傷治癒促進治療薬としての血小板」
**　大河内　信弘 先生**（筑波大学消化器外科・移植外科）
16：10～16：50　座長：西山　千春 先生（基礎工学部生物工学科）
【教育講演】
「アカデミアの創薬力とは：ワクチンアジュバント開発の一例」
**　石井　健 先生**（国立研究開発法人　医薬基盤・健康・栄養研究所、大阪大学・免疫学フロンティア研究センター）
16：50～17：30　座長：廣田　孝司 先生（薬学部薬学科）
【教育講演】
「産官学のCollaborationによる薬剤開発-ICHやDIAの活動を踏まえ-」
**　齋藤　宏暢 先生**（第一三共株式会社　研究開発本部）

17：30～17：50
【総合討論】座長：深井　文雄　先生（薬学部長　薬学部生命創薬科学科）

18：00～19：30　懇親会（図書館ホールレセプションラウンジ）

参加費：無料
お問い合わせ：東京理科大学TRセンターシンポジウム事務局（花輪、河野）
東京理科大学薬学部医療デザイン学研究室
千葉県野田市山崎2641　TEL：04-7121-4003

開会の挨拶をする樋上センター長

講演される筑波大学大河内教授

ポスター会場の様子

総合研究院
トランスレーショナルリサーチ（TR）センター
第3回シンポジウム/研究交流会

日時：２０１６年 1月２３日（土）、１３：００～１９：３０
会場：東京理科大学葛飾キャンパス図書館ホール

司会：樋上　賀一先生（薬学部生命創薬科学科）

13：00～13：05　開会のご挨拶
森口 泰孝　先生（東京理科大学　副学長）

13：05～13：45
【教育講演１】座長：岡　淳一郎先生（薬学部薬学科）
「創薬とトランスレーショナルリサーチ」
須藤　勝美先生（アステラス製薬株式会社 研究本部トランスレーショナルサイエンス研究所）

13：45～14：05
【学内メンバー研究紹介１】
「臨床研究のデザインと統計解析に関する方法論の研究」
浜田　知久馬先生（工学部経営工学科）

14：05～14：25
【学内メンバー研究紹介２】
「オートファジー・リソソーム機能改善による代謝性疾患治療の可能性」
須藤　結香先生（薬学部生命創薬科学科）

14：25～15：50　コーヒーブレイク・ポスター閲覧
（図書館ホールレセプションラウンジ）

司会：花輪　剛久先生（薬学部薬学科）

15：50～16：30
【教育講演２】座長：花輪　剛久先生（薬学部薬学科）
「非晶質固体分散体の汎用化のための物理化学基盤の確立」
川上　恒作 先生［物質・材料研究機構　国際ナノアーキテクトニクス研究拠点（ＭＡＮＡ）］

16：30～16：50
【学内メンバー研究紹介３】
「疥癬・アタマジラミ症の治療薬整備に向けた臨床研究」
小茂田　昌代先生（薬学部薬学科）

16：50～17：30
【教育講演３】座長：深井　文雄先生（薬学部長　薬学部生命創薬科学科）
「タイトル未定」
大和　雅之先生（東京女子医科大学　先端生命医科学研究所）

17：30～17：50
【総合討論】 座長：深井　文雄先生（薬学部長　薬学部生命創薬科学科）

18：00～19：30　懇親会（図書館ホールレセプションラウンジ）

参加費：無料
お問い合わせ：東京理科大学TRセンターシンポジウム事務局（花輪、河野）
東京理科大学薬学部医療デザイン学研究室
千葉県野田市山崎2641　TEL：04-7121-4003

会場での活発な討論

ポスター会場での活発な討論

懇親会で挨拶をされるアドバイザリー委員
若林先生（静岡県立大学）

探索グループ

免疫担当細胞の遺伝子発現制御

基礎工学研究科生物工学専攻　西山千春

【1】樹状細胞制御

樹状細胞は、MHC class II 分子上に抗原ペプチドを拘束し、CD4 陽性 T 細胞への抗原提示を行うプロフェッショナル抗原提示細胞である。当研究グループでは樹状細胞の機能に重要な分子群である MHC class II や CD80、CD86 などの遺伝子発現に転写調節因子 PU.1 が必須であること、並びにその制御機構の詳細を解析、報告してきた。

PU.1 が様々な遺伝子の発現を正に制御することに加え、今回、転写調節因子 GATA3 の発現を抑制することにより、Th2 型サイトカインの発現を負に制御している仕組みを見出した。

また、MHC class II 発現のマスターレギュレーターである転写共役因子 CIITA が細胞種や細胞状態によって複数のプロモーターを使い分けながら転写調節されている機構を解析してきている。今回、形質細胞様樹状細胞において、PU.1 が CIITA の第 3 プロモーターを転写活性化することにより MHC class II 発現に至ること、GM-CSF 刺激により第 3 プロモーターへの PU.1 リクルートが促進され MHC class II 発現が増強されることを明らかにした。

核内受容体型転写調節因子 NR4a3 が、樹状細胞の分化や活性化に伴い著しく増加することを見出したことから、樹状細胞機能における NR4a3 の働きを解析し、サイトカイン産生、共刺激分子発現、T 細胞活性化能に関わることを明らかにした。

食品由来微量成分から、樹状細胞の機能を制御する物質の探索を行い、複数の候補物質について作用機序を解析すると共に、自己免疫疾患病態改善効果をマウスモデルにて検証していく。

【2】アレルギー疾患に関わるエフェクター細胞制御

花粉症などの I 型アレルギー疾患において、エフェクター細胞であるマスト細胞や好塩基球は IgE 受容体（Fc ε RI）を細胞表面に発現している。Fc ε RI に結合した IgE 抗体がアレルギー原因物質（アレルゲン）によって架橋されることにより細胞が活性化され、様々なアレルギー症状の発症に至る。IgE 抗体とアレルゲン複合体以外にも、c-kit のリガンドである SCF や、IL-33、ATP など、マスト細胞を活性化する分子機構の存在が見出されてきている。

ヒトマスト細胞株やプライマリー培養マウスマスト細胞などを用い、化合物ライブラリー（理化学研究所）や食品由来微量成分、腸内細菌由来成分から細胞の活性化制御物質探索を行い、複数の候補分子を得るに至った。化合物ライブラリーのヒット化合物については、分子構造情報を基に、引き続き強い活性を示す物質探索系を展開し、作用点の解析を行っていく。食品や腸内細菌に関連する成分については、in vitro 実験系を用いて作用機構を解析すると共に、マウスを用いたアレルギーモデルにて病態改善効果を検証していく。

研究成果集

A. 学術論文（査読制度有）

1. Miura, R., Kasakura, K., Nakano, N., Hara, M., Maeda, K., Okumura, K., Ogawa, H., and Nishiyama, C., Role of PU.1 in MHC Class II Expression via CIITA Transcription in Plasmacytoid Dendritic Cells. PLoS One. 11, e0154094(2016).
2. Yashiro, T., Kubo, M., Ogawa, H., Okumura, K., and Nishiyama, C., PU.1 Suppresses Th2 Cytokine Expression via Silencing GATA3 Transcription in Dendritic Cells. PLoS One. 10, e0137699(2015).
3. Yamazaki, S., Nakano, N., Honjo, A., Hara, M., Maeda, K., Nishiyama, C., Kitaura, J., Ohtsuka, Y., Okumura, K., Ogawa, H., and Shimizu, T., The Transcription Factor Ehf is Involved in TGF-b-induced Suppression of FceRI and c-kit Expression and FceRI-mediated Activation in Mast Cells. J. Immunol. 195, 3427-3435(2015).
4. Ito, T., Egusa, C., Maeda, T., Numata, T., Nakano, N., Nishiyama, C., and Tsuboi, R., IL-33 Promotes MHC Class II Expression in Murine Mast Cells. Immun. Inflamm. Dis. 3, 196-208(2015).
5. Nakano, N., Nishiyama, C., Yagita, H., Hara, M., Motomura, Y., Kubo, M., Okumura, K., and Ogawa, H., Notch Signaling Enhances FceRI-mediated Cytokine Production by Mast Cells through Direct and Indirect mechanisms. J. Immunol. 194, 4535-4544(2015).
6. Ishiyama, K., Yashiro, T., Nakano, N., Kasakura, K., Miura, R., Hara, M., Kawai, F., Maeda, K., Tamura, N., Okumura, K., Ogawa, H., Takasaki, Y., and Nishiyama, C., Involvement of PU.1 in NFATc1 Promoter Function in Osteoclast Development. Allergol. Int. 64, 241-247(2015).
7. Yoshida, A., Tomita, T., Fujimura, T., Nishiyama, C., Kuzuyama, T., and Nishiyama, M., Structure Insight into Amino Group-carrier Protein-mediated Lysine Biosynthesis: Crystal Structure of the LysZ-LysW Complex from *Thermus thermophilus*. J. Biol. Chem. 290, 435-447(2015).

F. 国内学会発表

1. 八代拓也、長岡雅典、笠倉和巳、西山千春、樹状細胞の活性化反応における核内受容体型転写因子 NR4a3 の機能解析、日本農芸化学会 2016 年度大会、札幌、3 月 27-30 日(2016).
2. 山本真也、中野信浩、八代拓也、笠倉和巳、奥村康、西山真、西山千春、マウス IgE 抗体への結合活性が上昇したヒト FcεRIαサブユニット改変体の作製、日本農芸化学会 2016 年度大会、札幌、3 月 27-30 日(2016).
3. 中野信浩、本庄明日香、西山千春、大塚宣一、清水俊明、奥村康、小川秀興、Notch シグナル阻害による食物アレルギーの症状の軽減、日本農芸化学会 2016 年度大会、札幌、3 月

27-30 日(2016).

4. 笠倉和巳、八代拓也、原むつ子、奥村康、西山千春、マスト細胞における C/EBPα遺伝子の発現抑制の調節、日本農芸化学会 2016 年度大会、札幌、3 月 27-30 日(2016).
5. 山口昌樹、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、樹状細胞において RALDH2 発現を亢進する食品成分の探索、日本農芸化学会 2016 年度大会、札幌、3 月 27-30 日(2016).
6. 中村秀輔、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、マウスランゲルハンス細胞において Cd207 遺伝子は転写調節因子 PU.1 によって転写制御される、BMB2015（第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会)、神戸、12 月 1-4 日(2015).
7. 竹内裕美、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、T 細胞における CCR7 発現制御機構の解析、BMB2015（第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会)、神戸、12 月 1-4 日(2015).
8. 山口昌樹、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、樹状細胞における RALDH2 の発現制御機構、BMB2015（第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会)、神戸、12 月 1-4 日(2015).
9. 太田彩花、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、マスト細胞における IL-10 発現制御機構の解明、BMB2015（第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会)、神戸、12 月 1-4 日(2015).
10. Oda, Y., Kasakura, K., Yashiro, T., Okumura, K., Nishiyama, C, PU.1 Regulates Expression of the Syk Gene in Mast Cells. The 44th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sapporo, November 18-20(2015).
11. Nakano, N., Nishiyama, C., Hara, M., Yagita, H., Okumura, K., Ogawa, H., Notch Signaling Enhances Mast Cell Cytokine Production through Direct and Indirect Mechanisms. The 44th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sapporo, November 18-20(2015).
12. Yashiro, T., Okumura, K., Nishiyama, C., PU.1 Is Involved in Migration of Dendritic Cells via Regulating Expression of CCR7. The 44th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sapporo, November 18-20(2015).
13. Miura, R., Kasakura, K., Nakano, N., Yashiro, T., Nishiyama, C., PU.1 Regulates MHC Class II Expression by Transactivation of CIITA in Plasmacytoid Dendritic Cells. The 44th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sapporo, November 18-20(2015).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 東京理科大学特定研究助成金（共同研究)、代表、自己免疫疾患関連遺伝子解析と核酸医薬による治療法開発、平成 27 年 6 月

K. その他

1. 西山千春、TOPICS「免疫を制御する細胞の働き-遺伝子発現の仕組み-」、理大科学フォーラム、11 月号、32-37(2015).

研究成果概要

生命創薬科学科　秋本　和憲

【１】解糖系代謝分子GLOI(GlyoxalaseI)の癌幹細胞における役割の詳細な検討

癌特異的に発現が亢進している解糖系代謝分子GLO1が、ALDH1陽性癌幹細胞の創薬標的なり得ることを昨年度明らかとした。そこで、GLO1のALDH1陽性癌幹細胞における役割を詳細に解析した。ヒト乳癌の免疫組織学的解析の結果、興味深いことに、GLO1タンパク質の発現がaPKC(atypical protein kinase C)の発現と正の相関を示した。さらに、生化学的な手法により、aPKCとGLO1が複合体を形成することがわかった。また、aPKC阻害剤とGLO1阻害剤の低濃度の併用により、それぞれの単独投与と比較して、ALDH1陽性癌幹細胞の生存能が相乗的に低下した（薬学部　田沼教授、高澤講師との共同研究）。これらの結果から、GLOI分子がaPKCと共同的に働いてALDH1陽性癌幹細胞の生存に深く関わることが示唆された(本村ら論文準備中)。以上から、GLOI-aPKC複合体がALDH1陽性癌幹細胞の創薬標的分子となりうることが期待される。

【２】aPKC依存的な癌幹細胞の生存機構の解析

様々な癌で過剰発現し予後不良因子であるaPKCのALDH1陽性癌幹細胞における役割の解析を行った。具体的には、ALDH1陽性癌幹細胞が濃縮するALDH1活性が高い細胞群(ALDH^{high}細胞群)をaldefluor assayにより蛍光標識し、FACSにより分取して解析に用いた。細胞は予後不良ヒト乳癌であるtriple negative 型由来の細胞株MDA-MB157およびMDA-MB468を用いた。マイクロアレイ解析により、aPKCノックダウンしたALDH1陽性癌幹細胞では、アポトーシス抑制遺伝子群の発現が有意に低下し、逆にアポトーシス促進遺伝子群が亢進した。さらに、実際にaPKCノックダウンALDH1陽性癌幹細胞でアポトーシスの指標であるactive-caspase3陽性細胞数が増加した。以上から、aPKC依存的なALDH1陽性癌幹細胞の生存機構の存在が示唆された。この分子機構の詳細を明らかとし、創薬標的分子を同定することを目的としてリン酸化プロテオミクス解析を行った。その結果、解糖系関連分子Xを単離した。このXのノックダウンにより、ALDH1陽性細胞の生存が低下した。また、市販のX阻害剤により、顕著にALDH1陽性細胞の生存が低下した。さらに、X阻害剤とALDH1阻害剤の併用により、それぞれの単独投与に比較して、相乗的にALDH1陽性細胞の生存が低下した。以上から、分子XはaPKC依存的なALDH1陽性癌幹細胞の生存に関わるとともに、有望な創薬標的分子候補であることが示唆された（片山ら論文準備中）。現在、aPKCによる分子Xの制御機構の詳細を解析している。今後は、創薬への展開を進めたい。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Sasaki, K., Kakuwa, T., Akimoto, K., Koga, H., and Ohno, S., Regulation of Epithelial Cell Polarity by PAR-3 Depends on Girdin Transcription and Girdin-Gαi3 Signaling. J. Cell Sci. 128, 2244-22589(2015).
2. Osada, S.-I., Minematsu, N., Oda, F., Akimoto, K., Kawana, S., and Ohno, S., Atypical Protein Kinase C Isoform, aPKCλ, is Essential for Maintaining Hair Follicle Stem Cell Quiescence. J. Investigative Dermatology 135, 2584-2592(2015).
3. Metz, P.J., Lopez, J., Kim, S.H., Akimoto, K., Ohno, S., and Chang, J.T., Regulation of Asymmetric Division by Atypical Protein Kinase C Influences Early Specification of CD8(+) T Lymphocyte Fates. Sci. Reports (DOI: 10.1038/srep19182)
4. Mizushima, T., Asai-Sato, M., Akimoto, K., Nagashima, Y., Taguri, M., Sasaki, K., Nakaya, M., Asano, R., Tokinaga, A., Kiyono, T., Hirahara, F., Ohno, S., and Miyagi, E., Aberrant Expression of the Cell Polarity Regulator aPKC λ/ι is Associated with Disease Progression in Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN): a Possible Marker for Predicting CIN Prognosis. Int. J. Gynecological Cancer 35, 106-117(2016).

F. 国内学会発表

1. 神保美穂、上田尚学、高畑良雄、片山鈴花、秋本和憲、川上隆雄、LC-MS/MS のデータ比較解析ソフトウェア i-RUBY の開発と腫瘍リン酸化プロテオミクスへの応用、日本プロテオーム学会 2015 年会(JHUPO 第 13 回大会)、熊本、7 月 (2015).
2. 本村瞳 、片山鈴花 、多森翔馬 、松村将史、柳川拓哉、和氣由布子、高澤涼子、田沼靖一、宮城洋平、長嶋洋治、秋本和憲、ヒト乳癌における Atypical protein kinase C (aPKC)λ/ι と糖代謝機構との関連、第 59 回日本薬学会関東支部大会、船橋、9 月 (2015).
3. 稲田将大、片山鈴花、中根裕美、田村渓、高澤涼子、原泰志、安部良、吉森篤史、四ノ宮成祥、田沼靖一、秋本和憲、ヒト乳癌 ALDHhigh 細胞に対する MET 阻害剤の効果、第 59 回日本薬学会関東支部大会、船橋、9 月 (2015).
4. 野崎優香、稲田将大、片山鈴花、中根裕美、二俣沙央里、小野寺佑佳、原泰志、安部良、田沼靖一、秋本和憲、Atypical protein kinase C(aPKC)依存的な乳癌 ALDHhigh 細胞の生存メカニズムの解析、第 59 回日本薬学会関東支部大会、船橋、9 月 (2015).
5. 高柳亜由美、佐々木和教、秋本和憲、大野茂男、スフィアアッセイを用いたマウス乳腺幹細胞の解析、第 59 回日本薬学会関東支部大会、船橋、9 月 (2015).
6. 片山鈴花、中根裕美、稲田将大、小野寺佑佳、神保美穂、原泰志、安部良、田沼靖一、川上隆雄、秋本和憲、リン酸化プロテオミクスを用いた乳癌 ALDH1high 細胞における Atypical Protein Kinase C(aPKC)の機能解析、第 59 回日本薬学会関東支部大会、船橋、9 月 (2015).

7. 中根裕美、片山鈴花、南島治、椎名將太、松村将史、稲田将大、菊池恵梨子、嶋田奈実、原泰志、安部良、吉森篤史、田沼靖一、高澤涼子、秋本和憲、乳癌細胞株から単離した ALDH high 細胞に対する新規 Glyoxalase I (GLO I)阻害剤 TLSC702 の増殖抑制効果、第 59 回日本薬学会関東支部大会、船橋、9 月(2015).
8. 大原有樹、鈴木忠樹、中野哲郎、齊藤慎二、林健太郎、寺内芳彦、矢野遙香、相内章、秋本和憲、長谷川秀樹、経鼻不活化インフルエンザワクチンにおける合成二重鎖 RNA uPIC のアジュバント活性の検討、第 19 回日本ワクチン学会、犬山、11 月(2015).
9. 菊地恵梨子、嶋田奈美、秋本和憲、田沼靖一、高澤涼子、がん特異的代謝における Glyoxalase I 阻害による代謝シフトの解析、BMB2015 第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会合同大会、神戸、12 月(2015).
10. 中根裕美、片山鈴花、本村瞳、南島治、椎名將太、松村将史、稲田将大、菊池恵梨子、嶋田奈実、原泰志、安部良、吉森篤史、田沼靖一、高澤涼子、秋本和憲、乳癌 ALDH1high 細胞における解糖系代謝酵素 Glyoxalase I (GLO I)の役割解析、BMB2015 第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会合同大会、神戸、12 月 (2015).
11. 片山鈴花、中根裕美、稲田将大、小野寺佑佳、神保美穂、原泰志、安部良、田沼靖一、大野茂男、川上隆雄、秋本和憲、リン酸化プロテオミクスを用いた乳癌 ALDH1high 細胞における Atypical Protein Kinase C (aPKC)の機能解析、BMB2015 第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会、神戸、12 月(2015).
12. 本村瞳、片山鈴花、多森翔馬、松村将史、柳川拓哉、和氣由布子、高澤涼子、田沼靖一、宮城洋平、長嶋洋治、秋本和憲、ヒト乳癌における Atypical protein kinase C (aPKC)λ/ι と糖代謝機構との関連、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月(2016).
13. 野崎優香、稲田将大、片山鈴花、中根裕美、二俣沙央里、松村将史、小野寺佑佳、原泰志、安部良、今井美沙、田沼靖一、秋本和憲、Atypical protein kinase C (aPKC)依存的な乳癌 ALDH1 陽性癌幹細胞の生存メカニズムの解析、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月(2016).
14. 片山鈴花、中根裕美、稲田将大、小野寺佑佳、神保美穂、原泰志、安部良、今井美沙、田沼靖一、大野茂男、川上隆雄、秋本和憲、乳癌 ALDH1 陽性癌幹細胞における Atypical protein kinase C(aPKC)依存的な解糖系代謝制御機構の役割、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月(2016).

G. 国際会議発表

1. Ohara, Y., Suzuki, T., Nakano, N., Saito, S., Ainai, A., Akimoto, K., Hasegawa, H., Inactivated Influenza Vaccine Combined with Low Toxicity dsRNAs Induces Mucosal and Systemic Immunity after Intranasal Immunization in Mice. 9th Vaccine & ISV Congress, Seoul, South Korea, October(2015).
2. Motomura, H., Katayama, R., Tamori, S., Matsumura, M., Yanagawa, T., Waki, Y.,

Takasawa, R., Tanuma, S.-I., Miyagi, Y., Nagashima, Y., Imai, M., Sato, K., Akimoto, K., Correlation between the Expression Levels of aPKCλ/ι and GLOI in Breast Cancer. 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (iPoPS2016), Chiba, Japan, March(2016)

3. Tamori, S., Minamishima, O., Matsumura, M., Nozaki, Y., Nakane, H., Tachibana, K., Mizunoe, Y., Higami, Y., Akimoto, K., Regulation of the Expression of Atypical Protein Kinase C by Autophagy in Cancer Cells. 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (iPoPS2016), Chiba, Japan. March(2016).
4. Nozaki, Y., Inada, M., Katayama, R., Nakane, H., Tamori, S., Onodera, Y., Futamata, S., Mizunoe, Y., Hara, Y., Abe, R., Imai, M., Tanuma, S.-I., Higami, Y., Akimoto, K.,Survival Dependency of ALDH1 Positive Breast Cancer Stem Cells (CSCs) on Atypical Protein Kinase C (aPKC). 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (iPoPS2016), Chiba, Japan, March(2016).
5. Shiina, S., Motomura, M., Shashni, B., Hayase, M., Aoki, S, Akimoto, K., Characterization of Role of Atypical Protein Kinase C (aPKC) in In Vitro Model of CTC Cluster. 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (iPoPS2016), Chiba, Japan, March(2016).

H. 招待講演

1. 秋本和憲、乳癌幹細胞の解糖系代謝における atypical protein kinase C (aPKC)の役割、日本薬学会第136年会、横浜、3月(2016).
2. Akimoto, K., The Role of Atypical Protein Kinase C (aPKC) in Glycolysis of Breast Cancer Stem Cell. 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (iPoPS2016), Chiba, Japan, March(2016).
3. 秋本和憲、がん幹細胞制御に関わる分子の探索研究、神奈川県立がんセンター研究会、横浜、1月(2016).

I. 受賞

1. 本村瞳、秋本和憲、優秀ポスター賞、第59回日本薬学会関東支部大会(2015).
2. Motomura, H., and Akimoto, K., Poster Presentation Award, 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (iPoPS2016)(2016).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 平成27年度私立大学等教育研究活性化設備整備事業補助金、タイプ3「産業界・他大学等との連携」代表、1,189.7万円

2. 文部科学省、科研費･基盤研究(C)、分担(代表者：長嶋洋治)、癌における aPKCλ/ι-IL6 経路の役割(乳癌、前立腺癌を中心に)、平成 26-28 年度(平成 26 年度 50 万円、平成 27 年度 50 万円、平成 28 年度 30 万円、計 120 万円)

インテグリン活性調節ペプチドを用いた新規がん治療法の開発

薬学研究科、深井 文雄

我々は生体内に豊富に存在する細胞外マトリックス分子の内部配列より、細胞の接着に関わる分子・インテグリンを不活性化する「ペプチド FNIII14（フィブロネクチンに由来)」、およびインテグリンを活性化する「ペプチド TNIIIA2（テネイシン C に由来)」を、これまでに見出している。これら発見により細胞の接着状態を自由に操ることが可能となったが、細胞は種々生命活動（生存・増殖・分化・遊走等）の発現に細胞接着に由来するシグナルを必要とし、その異常が病態形成の基盤に存在するとも捉えられることから、これらペプチドを用いた病態調節・病態改善法の開発とその臨床応用を目指した研究を行っている。

【1】N-Myc 発現調節・分解誘導に基づく神経芽腫の悪性形質低下誘導療法の開発

神経芽腫は小児で最も高頻度に発症する固形腫瘍である。現在本疾患に適用される治療法は外科手術や大量化学療法であるが、進行性神経芽腫患者の生存率は未だに 30％ を下回り、かつ晩期障害のリスクを伴うことから、より緩和かつ高効率な新規治療法の開発が期待されている。神経芽腫の予後決定因子としてがん遺伝子 NMYC 産物である N-Myc の増幅が知られており、その発現状態の調節は神経芽腫の病態調節に鍵となる。我々はペプチド TNIIIA2 を用いて神経芽腫細胞のインテグリンを活性化した条件下で、神経芽腫細胞をさらにレチノイン酸で刺激すると、N-Myc タンパク質の量的減少が誘導され、これに伴って神経芽腫細胞の悪性形質（足場非依存的な増殖能、造腫瘍能）が正常細胞レベルまで低下するとの観察を得た。さらに神経芽腫細胞を移植したマウスに、レチノイン酸と共に TNIIIA2 投与すると、移植腫瘍の成長が有意に抑制されるとの結果を得るに至っている。

【2】神経膠芽腫悪性化進展におけるテネイシン C の関与と、それに基づく新規治療法の開発

最も悪性度の高い脳腫瘍と認識される神経膠芽腫は、その高い浸潤能と増殖能のために、治癒率が極めて低い。近年神経膠芽腫ではその患者予後とテネイシン C 発現量との間に正の相関関係が存在するとの報告がされているが、そのメカニズムについては明らかとなっていない。そこでテネイシン C 内部領域である TNIIIA2 に注目し、ペプチド TNIIIA2 が神経膠芽腫細胞の示す各種悪性形質（生存・増殖能、移動能、分散能）発現に及ぼす効果を評価したところ、これら形質が TNIIIA2 によるインテグリン活性化を介して誘導されることを見出した。さらにインテグリン不活性化能を有するペプチド FNIII14 により、TNIIIA2 誘導性の悪性形質発現が顕著に抑制可能との観察をすると共に、神経膠芽腫細胞移植ラットへのペプチド FNIII14 投与が、その生存率を改善するとの結果も得ている。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Imaizumi, T., Kuga, A., Iyoda, T., and Fukai, F., Participation of Membrane-Type eEF1A in Migration, Invasion, and Metastasis of Tumor Cells. Peptide Science 2015. 193-196(2016).
2. Iyoda, T., and Fukai, F., Promotion of Macrophage Foam Cell Formation by the Peptide Derived from Tenascin-C. Peptide Science 2015. 203-206(2016).
3. Kuga, A., Imaizumi, T., Iyoda, T., and Fukai, F., Membrane Expression of Eukaryotic Protein Elongation Factor (eEF) 1A and its Physiological Role. Peptide Science 2015. 235-238(2016).

D. 著書

1. Iyoda, T., Matsunaga, T., and Fukai F., "Integrin-dependent Cell Regulation and its Clinical Application" in "Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science" edited by Ohshima, H., Wiley, Chapter 24, in press

E. 知的財産

1. 堀口道子、伊豫田拓也、山下親正、深井文雄、肺胞幹細胞分化誘導剤、医薬組成物、及び肺胞幹細胞分化誘導方法、特願 2014-125484, JP2015/067071.

F. 国内学会発表

1. 平野悠、笹田学、伊豫田拓也、深井文雄、β1 インテグリン活性化に基づくビタミン A によるがんの分化誘導療法の効率化の試み、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 28 日(2016).
2. 浅山龍文、笹田学、伊豫田拓也、深井文雄、β1 インテグリン活性化に基づくレチノイン酸による神経芽腫分化誘導の促進、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 28 日(2016).
3. 菊池優希、渡辺ひかる、伊豫田拓也、鈴木英雄、深井文雄、大腸発がんおよびその悪性化進展におけるテネイシン C の関与、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 27 日(2016).
4. 俵博希、長井怜雄、堀越ひかる、藤田元道、伊豫田拓也、山本哲哉、深井文雄、テネイシン C 由来のインテグリン活性化ペプチドによる神経膠芽腫細胞の悪性化進展、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 27 日(2016).
5. 大澤琢郎、萩原裕、山下理菜、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシン C に由来するペプチドは細胞老化誘導を介してがん化に関与する、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 27 日(2016).
6. 猪股弘基、久我章、今泉貴大、伊豫田拓也、深井文雄、膜型タンパク質翻訳伸長因子 eEF1A を介したペプチド FNIII14 の反接着作用の発現とその生理的意義、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 27 日(2016).

7. Imaizumi, T., Kuga, A., Iyoda, T., and Fukai, F., Participation of Cell Membrane Expressed eEF1A in Migration, Invasion and Metastasis of Tumor Cells. 第52回ペプチド討論会、平塚、11月18日(2015).
8. Kuga, A., Imaizumi, T., Iyoda, T., and Fukai, F., Membrane Expression of Eukaryotic Protein Elongation Factor(eEF)1A and its Physiological Role. 第52回ペプチド討論会、平塚、11月17日(2015).
9. Iyoda, T., and Fukai, F., Promotion of Macrophage Foam Cell Formation by the Peptide Derived from Tenascin-C. 第52回ペプチド討論会、平塚、11月17日 (2015).
10. 伊豫田拓也、深井文雄、テネイシンC分子内領域によるマクロファージ機能調節、第3回MatriCell Forum、津、9月13日(2015).
11. 笹田学、平野悠、野原佑介、伊豫田拓也、深井文雄、β1インテグリン活性化に基づくMyc分解による悪性形質低下、第3回MatriCell Forum、津、9月12日(2015).
12. 久我章、今泉貴大、猪俣弘基、伊豫田拓也、深井文雄、膜型タンパク質翻訳伸長因子eEF1Aを介したペプチドFNIII14の反接着作用の発現とその生理学的意義、第3回MatriCell Forum、津、9月12日(2015).
13. 今泉貴大、久我章、猪俣弘基、伊豫田拓也、深井文雄、細胞膜上に発現したタンパク質翻訳伸長因子eEF1Aの腫瘍細胞の移動・浸潤・転移への関与、第3回MatriCell Forum、津、9月12日(2015).
14. 生熊北斗、伊豫田拓也、深井文雄、悪性腫瘍細胞の浸潤および増殖におけるオートファジーの役割、第59回日本薬学会関東支部会、習志野、9月12日(2015).
15. 伊豫田拓也、深井文雄、テネイシンC分子内領域によるマクロファージ泡沫化の亢進、第59回日本薬学会関東支部会、習志野、9月12日(2015).
16. 長井怜雄、藤田元道、堀越ひかる、俵博希、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシンC由来のインテグリン活性化ペプチドによる神経膠芽腫の悪性化進展、第59回日本薬学会関東支部会、習志野、9月12日(2015).
17. 萩原裕、山下里菜、大澤琢郎、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシンC由来ペプチドは細胞老化誘導を介してがん化とその悪性化に関与する、第59回日本薬学会関東支部会、習志野、9月12日(2015).
18. 笹田学、伊豫田拓也、深井文雄、β1インテグリン活性化ペプチドTNIIIA2を用いた新規分化誘導療法の基礎的検討、第19回日本がん分子標的治療学会学術集会、松山、6月11日(2015).
19. 萩原裕、山下里菜、大澤琢郎、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシンCに由来するペプチドは細胞老化誘導を介して腫瘍形成および悪性化に関与する、第19回日本がん分子標的治療学会学術集会、松山、6月11日(2015).
20. 長井怜雄、日向野篤、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシンC由来のインテグリン活性化ペ

プチドによる神経膠腫細胞の悪性化進展、第 19 回日本がん分子標的治療学会学術集会、松山、6 月 11 日(2015).

21. 久我章、伊豫田拓也、深井文雄、タンパク質翻訳伸長因子 eEF1A の細胞膜発現機構と膜 eEF1A の生理的役割、第 47 回日本結合組織学会学術大会、品川、5 月 16 日(2015).
22. 伊豫田拓也、深井文雄、テネイシン C 由来ペプチド TNIIIA2 によるマクロファージ泡沫細胞化の亢進、第 47 回日本結合組織学会学術大会、品川、5 月 16 日(2015).
23. 渡辺ひかる、伊豫田拓也、深井文雄、大腸発がんにおけるテネイシン C の関与、第 47 回日本結合組織学会学術大会、品川、5 月 16 日(2015).

G. 国際学会発表

1. Asayama, T., Kuga, A., Iyoda, T., and Fukai, F., Membrane Expression of Eukaryotic Protein Elongation Factor 1A and its Physiological Role. The 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2016 (iPoPS 2016), Noda, Japan, February 27(2016).

H. 招待講演

1. 深井文雄、細胞接着分子インテグリンを標的とした新しい抗腫瘍薬の開発の展望、日本薬学会第 136 年会シンポジウム「がん分子標的治療の発展に貢献する薬学基礎研究～より有効な分指標的治療戦略のために～」、横浜、3 月 27 日(2016).
2. Iyoda, T., and Fukai, F., Role of the TNIIIA2 Site in Tenascin-C in the Progression of Atherosclerosis. The 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2016 (iPoPS 2016), Noda, Japan, February 28(2016).
3. 伊豫田拓也、深井文雄、細胞外マトリックス由来ペプチドによるマクロファージ機能と動脈硬化病態の調節、第 133 回日本薬理学会関東支部会、柏、10 月 10 日(2015).

I. 受賞

1. Asayama, T., Kuga, A., Iyoda, T., and Fukai, F., Poster Presentation Award, The 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2016 (iPoPS 2016).
2. 萩原裕、山下里菜、大澤琢郎、伊豫田拓也、深井文雄、優秀口頭発表賞、第 59 回日本薬学会関東支部会(2015).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 科学技術振興機構(JST)、研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)・FS シーズ顕在化タイプ、代表、N-Myc 発現抑制・分解促進に基づく神経芽腫の悪性形質低下誘導療法の開発、平成 26-27 年度(平成 26 年度 250.9 万円、平成 27 年度 438.1 万円、計 689 万円).

A Coding Theoretical Approach to Predict Sequence Changes in H5N1 Influenza A Virus Hemagglutinin

東京理科大学 情報科学科 佐藤 圭子

高い致死率をもたらす高病原性鳥 H5N1 インフルエンザ A 型ウイルスは、1996 年のその出現以来、私たちの生活を脅かし続けている。WHO の報告によると、2003 年以来ヒトでの H5N1 ウイルス感染症例数は 850 人、そのうち約 53%が死亡している (2016 年 5 月現在)。この高い死亡率にも関わらず、現在まで H5N1 ウイルスは、ヒトからヒトへ効率的に感染伝播する能力を獲得していない。しかしながら、これらのウイルスの発生は、多くの国で家禽や野生の鳥の間で報告されている。さらに最近の研究で、H5N1 ウイルス由来のヘマグルチニンタンパク質を基にした遺伝子改変インフルエンザウイルスは、わずか 4 つの変異により哺乳類であるフェレット間で伝播しうることが明らかになった。ヒトは、H5 サブタイプのヘマグルチニンを有するインフルエンザ A 型ウイルスに対する免疫をもっていないので、ヒトの間で伝播可能な H5 ヘマグルチニンを有するウイルスが出現したならば、パンデミックを引き起こしかねないであろう。そのような事態が起こる前に、H5N1 におけるヘマグルチニンでの変異メカニズムを理解することは必須である。

本研究では、符号理論を用いて、インフルエンザ A 型ウイルスのヘマグルチニンレセプター結合領域 220 ループの配列に蓄えられた規則を理解し、その規則に従い 220 ループの配列を変化させ、将来出現するであろう H5N1 ウイルスのその配列を予測した。

レセプター結合領域は、ウイルス感染やワクチンによって誘発される中和抗体から逃れるために、同じサブタイプ内でさえ多様な配列が観測される。しかしながら、本符号論的解析により、同じサブタイプ由来のその配列の符号構造は変わらない、つまりサブタイプ特有の符号構造をもつことがわかった。

Table 1 は、将来出現するであろう H5 サブタイプ 220 ループのアミノ酸配列を示している。これらは H5-220 ループを特徴づける生成多項式$Gx=x^8+1$ とする(24, 16)巡回符号によって生成されたアミノ酸配列である。

結合領域がどのような規則に従って変化していくのか理解を深めることは、インフルエンザウイルスに対するワクチン候補の決定や抗ウイルス薬の開発の手助けとなるだろう。

Table 1: Possible amino acid changes in the 220 loop of H5N1 influenza A strains that will emerge in the future.

Residues 221-228		
TEMNGQNG	SEVKGLNG	PKLNGQNG
TEMNGQSG	SEVKGLTG	PKLNGQSG
TEMNGRTG	SEVNGRNG	PKLKGLIG
TEMKGPIG	SEVNGRSG	PKLKGLTG
TQINGQNG	SEVKGPSG	PKLNGRNG
TQINGQSG	SEVKGPTG	PKLNGRSG
TQIKGLIG	SELNGQNG	PKLKGPIG
TQIKGLTG	SELNGQSG	PKLKGPTG
TQIKGPNG	SELKGLTG	PKVNGQNG
TQIKGPIG	SELNGRNG	PKVNGQSG
TQIKGPTG	SELNGRSG	PKVKGLIG
TQVKGLIG	SELKGPTG	PKVKGLTG
TQVKGLTG	SQINGHIG	PKVNGRNG
TQVKGPIG	AKINGQNG	PKVNGRSG
TQVKGPTG	AKINGQSG	PKVKGPIG
TQLKGLIG	AEMNGHIG	PKVKGPTG
TQLKGLTG	AEMNGHTG	PEMNGQNG
TQLKGPIG	AEMKGLNG	PEMNGHIG
TQLKGPTG	AEMKGLIG	PEMNGQSG
SKINGQNG	AEMKGLSG	PEMNGHTG
SKINGQSG	AEMNGRIG	PEMKGLNG
SKIKGLTG	AEMNGRTG	PEMKGLSG
SKINGRNG	AEMKGPIG	PEMNGRNG
SKINGRSG	AEMKGPTG	PEMNGRSG
SKIKGPTG	AQVKGLIG	PEMKGPNG
SKVNGQNG	AQVKGLTG	PEMKGPSG
SKVNGQSG	AQVKGPIG	PEVNGQNG
SKVKGLSG	AQVKGPTG	PEVNGQSG
SKVKGLTG	AQLKGLIG	PEVKGLIG
SKVNGRNG	AQLKGLTG	PEVKGLTG
SKVNGRSG	AQLKGPIG	PEVNGRNG
SKVKGPTG	AQLKGPTG	PEVNGRSG
SKLNGQNG	PKINGQNG	PEVKGPIG
SKLNGQSG	PKINGHIG	PEVKGPTG
SKLKGLTG	PKINGQSG	PELNGQNG
SKLNGRNG	PKIKGLNG	PELNGQSG
SKLNGRSG	PKIKGLIG	PELKGLIG
SKLKGPTG	PKIKGLSG	PELKGLTG
SEMNGQNG	PKIKGLTG	PELNGRNG
SEMNGQSG	PKINGRNG	PELNGRSG
SEMKGPNG	PKINGRSG	PELKGPIG
SEVNGQNG	PKIKGPIG	PELKGPTG
SEVNGQSG	PKIKGPTG	

Keiko Sato, Toshihide Hara and Masanori Ohya, Proceedings of the 9th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies (BIOSTEC 2016) - Volume 3: BIOINFORMATICS (ISBN: 978-989-758-170-0), 159-167 (2016).

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Sato,K., Hara, T. and Ohya, M., A Coding Theoretical Approach to Predict Sequence Changes in H5N1 Influenza A Virus Hemagglutinin. Proceedings of the 9th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies (BIOSTEC 2016) - Volume 3: Bioinformatics (ISBN: 978-989-758-170-0), 159-167(2016).

F. 国内学会発表

1. 西巻拓真、佐藤圭子、塩基の挿入欠失を考慮した遺伝的差異の有用性、日本遺伝学会第87回大会、宮城、9月(2015).
2. 西巻拓真、佐藤圭子、塩基の挿入／欠失を考慮した遺伝的差異、日本進化学会第17回大会、東京、8月(2015).

G. 国際会議発表

1. Sato, K., Prognostic Classification of Breast Cancer Based on Information Measure. QBIC Workshop 2015, Chiba, Japan, October 19(2015).
2. Sato, K., Hara, T., and Ohya, M., A Coding Theoretical Approach to Predict Sequence Changes in H5N1 Influenza A Virus Hemagglutinin. 9th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies (BIOSTEC 2016), Roma, Italy, February 22(2016).
3. Motomura, H., Katayama, R., Tamori, S., Matsumura, M., Yanagawa, T., Waki, Y., Takasawa, R., Tanuma, S.-I., Miyagi, Y., Nagashima, Y., Imai, M., Sato, K., Akimoto, K., Correlation between the Expression Levels of aPKCλ/ι and GLOI in Breast Cancer. 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (iPoPS 2016), Chiba, Japan, March(2016).

オートファジー機構を介した代謝改善の試み

生命創薬科学科　須藤　結香

CR（カロリー制限）はミトコンドリア生合成の促進、ミトコンドリアの品質管理機能の亢進、さらにオートファジーによる分解（ミトファジー）の活性化により、ミトコンドリア機能を亢進する。一方、我々は肥満症の脂肪組織において、オートファゴソームが蓄積することを報告した。本年は、食餌誘導性肥満症マウスの脂肪組織において、トートファゴソームの蓄積がリソソームの機能障害により生ずること、リソソームの機能障害（カテプシン L の活性低下にともなう代償的なカテプシン B の活性化）が脂肪組織の細胞老化やインフラマソームの亢進に関連すること、すなわち、リソソームの機能障害が肥満症脂肪組織の初期病態にかかわることを明らかにした（論文投稿中）。

そこで、オートファジー機構を活性化する化合物やリソソーム機能の改善に関わる化合物に焦点をあてて、研究することとした。天然に存在する二糖類であるトレハロースは寿命延伸効果やオートファジー促進作用およびメタボリックシンドロームの予防効果などが報告されているが、その詳細な分子メカニズムは不明である。我々は、その作用メカニズム解明を目指し、種々の対照糖類と比較、検討した。その結果、トレハロースは、オートファジーを亢進し、また同時に濃度依存的且つオートファジー非依存的に p62 タンパク質発現、およびそのリン酸化を上昇させた。さらに、Nrf2 の核内移行を促進し、その転写標的である抗酸化・解毒因子の発現を上昇させた。加えて、パラコート誘導性 ROS 産生を抑制した。以上より、トレハロースはオートファジー誘導作用に加え、p62 タンパク質発現およびそのリン酸化、NRF2 活性化を介した抗酸化因子発現誘導作用を有していることが明らかとなった。

トレハロースはトレハラーゼにより分解され血糖値が上昇するという欠点を有している。今後、トレハラーゼ耐性のレンチトレハロースを用いて同様の作用があるのかを検証する予定である。さらにアミノ酸の一種であるタウリンが mTOR シグナル非依存的にオートファジー誘導能を有することを明らかにした。現在、そのメカニズムを明らかにするとともに、食餌誘導性肥満マウスにおいて代謝改善作用があるかどうか、検証している。加えて、リソソーム機能を改善する薬物の開発にも着手した。このようなオートファジー活性化剤・リソソーム機能改善剤は代謝改善のみならず、神経変性疾患の治療薬としても有用であると考えられる。

研究成果集

D. 著書

1. Mizunoe, Y., Sudo, Y., Okita, N., and Higami, Y., “Autophagy in Adipose Tissue” in “Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging”, Vol.10 edited by Hayat MA, Elsevier, pp.149-158, in press

F. 国内学会発表

1. 渡邉秀行、水之江雄平、名取大輝、沖田直之、須藤結香、樋上賀一、トレハロースによる新規細胞防御メカニズム、第 38 回日本基礎老化学会、横浜、6 月 12-14 日(2015).
2. Mizunoe, Y., Sudou, Y., Hiraoka, H., Okita, N., and Higami, Y., Lysosomal dysfunction and autophagy alteration in adipose tissue. 第 38 回日本基礎老化学会、横浜、6 月 12-14 日(2015).
3. 東端里佳子、水之江雄平、須藤結香、樋上賀一、肝臓においてグルタチオンがオートファジー機能に及ぼす影響、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 26-29 日(2016).

J. 科学研究費等外部資金の導入

1. 日本医療研究開発機構(AMED)、「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業、分担(代表者：上園保仁)、漢方薬および生薬有効成分、ならびに食物含有有効成分の安全性・有効性を科学的、客観的に評価する手法の開発、平成 27-29 年度

創薬グループ

リン原子の立体が制御された核酸医薬の合成

薬学研究科 薬科学専攻　和田 猛

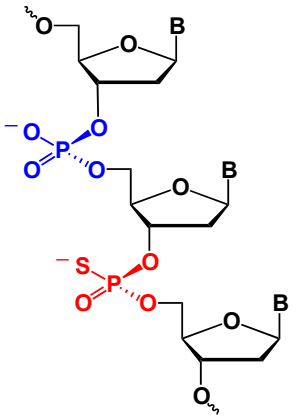
【１】目的

近年、アンチセンス核酸や RNAi 医薬、アプタマーなど、核酸医薬の開発研究が盛んに行われている。核酸医薬の実用化において解決すべき課題は、核酸分子の生体内における安定性の向上とデリバリー技術の確立である。我々は、これらの問題を克服するための手法の一つとして、核酸リン原子の化学修飾に着目して研究を行っている。本研究の目的は、ホスフェート結合と立体が制御されたホスホロチオエート結合を適切な場所に配置した PO/PS キメラ型核酸の立体選択的合成法を確立し、その性質を明らかにすることである。

【２】研究成果

PO/PS キメラ DNA オリゴマーの立体選択的合成と性質 [1,2]

アンチセンス核酸や RNAi 医薬は、生体内での安定性と薬理活性を高めるために、インターヌクレオチドのリン酸ジエステル結合に硫黄原子を導入することが効果的である。しかし、核酸医薬分子のすべてのリン原子に修飾を施すと、核酸医薬本体の薬理活性が低下する場合が有り、分子中の適切な位置に適切な立体配置を有する PO/PS キメラ型核酸立体選択的に合成する技術の開発は極めて重要である。本研究では、オキサザホスホリジン法により、ホスフェート結合と立体が制御されたホスホロチオエート結合を適切な場所に配置した PO/PS キメラ型核酸の立体選択的合成を開発した。活性化剤、酸化剤、硫化剤、キャップ化剤等を用いるそれぞれの反応条件を詳細に検討し、自動合成機によりホスホロチオエート結合の立体が制御された PO/PS キメラ型 DNA を高収率で合成することができた。一般に、PO/PS キメラ型核酸の合成ではホスホロチオエートの脱硫が問題となるが、最適化した反応条件を用いることにより、脱硫反応を抑制することができた。さらに、リン原子の立体が制御された３つの連続するホスホロチオエート結合を 5’末端、中央部、3’末端にそれぞれ有する 12 量体の PO/PS キメラ型 DNA を合成し、相補的な RNA 鎖との二本鎖形成能を Tm 測定により評価したところ、ホスホロチオエート結合を有するキメラ型オリゴマーはいずれの場合も天然型 DNA よりも二本鎖形成能は劣ったものの、*Rp* 体のホスホロチオエート結合は DNA 鎖のどの位置に導入しても不安定化の効果は小さかった（ΔTm = −1.3〜−1.4 ℃）。一方、*Sp* 体のホスホロチオエート結合を DNA 鎖の 5’末端および 3’末端に導入すると、ΔTm の値は−2.3〜−2.4 ℃であったのに対し、中央部に導入するとΔTm 値は−3.5 ℃と顕著に二本鎖が不安定化することがわかった。今後は、ホスホロチオエート結合の導入箇所とヌクレアーゼ耐性、アンチセンス活性の相関を調べる予定である。



Stereodifined PO/PS chimeric DNA

【３】発表論文

1. Nukaga, Y., Oka, N., Wada, T. ***J. Org. Chem.*** 81, 2753-2762 (2016).

2. Oka, N., Wada, T. ***J. Syn. Org. Chem. Jpn*** 74, 31-44 (2016).

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. 和田猛、核酸医薬におけるものづくりの力、Antisense. 19, 6(2015).
2. 岡夏央、和田猛、リン原子修飾オリゴ核酸の立体選択的合成、有機合成化学協会誌、74, 31-44(2016).
3. 和田猛、核酸医薬への化学的アプローチ、Medchem. News. 26, 18-21(2016).
4. Nukaga, Y., Oka, N., Wada, T., Stereocontrolled Solid-phase Synthesis of Phosphate/Phosphorothioate (PO/PS) Chimeric Oligodeoxyribonucleotides on an Automated Synthesizer Using an Oxazaphospholidine-phosphoramidite Method. J. Org. Chem. 81, 2753-2762(2016).

B. 学術論文（審査制度無）

1. 和田猛、核酸医薬への有機合成化学的アプローチ、第 52 回薬剤学懇談会研究討論会講演予稿集、42-48(2015).
2. Wada, T., New Synthetic Approaches to Oligonucleotide Therapeutics. A3RONA 2015. Suwon. 37(2015).
3. Iwata, R., Maeda, Y., Sakamoto, T., and Wada, T., Artificial Cationic Oligosaccharides as Carriers for Nucleic Acid Drugs. ISNAC2015 Program & Abstracts. 68-69(2015).
4. Nukaga, Y., Oka, N., and Wada, T., Synthesis and Properties of P-stereodefined PO/PS-chimeric Oligoribonucleotides. ISNAC2015 Program & Abstracts. 316-317(2015).
5. Ito, H., Shuto, T., Uehara, S., and Wada, T., Solid-phase Synthesis of Boron-containing RNA Analogs by the 2'-O-CEM-protected H-boranophpsphonate. ISNAC2015 Program & Abstracts. 320-321(2015).
6. 和田猛、核酸医薬の安定化と高活性化へ向けた分子技術の創製、日本核酸医薬学会第 1 回年会講演要旨集、27-27(2015).
7. 額賀陽平、岡夏央、和田猛、PO/PS および PO/PB キメラ RNA オリゴマーの立体選択的合成と性質、日本核酸医薬学会第 1 回年会講演要旨集、62-62(2015).
8. 前田雄介、岩田倫太朗、坂本泰一、和田猛、核酸医薬を高活性化する新規カチオン性人工ペプチドの合成、日本核酸医薬学会第 1 回年会講演要旨集、61-61(2015).
9. Wada, T., Stereocontrolled Synthesis of Boron-containing Oligonucleotides as Therapeutic Agents. 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. 288-288(2015).
10. Iwata, R., Nakayama, F., Hirochi, S., Maeda, Y., Piao, W., Nishina, K., Yokota, T., and Wada, T., RNA Duplex Binding Molecules as Carries for siRNAs. 2015 International

Chemical Congress of Pacific Basin Societies. 289-289(2015).

11. Nukaga, Y, Oka, N., and Wada, T., Synthesis and Properties of P-stereodefined PO/PS-chimeric Oligoribonucleotides. 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies. 291-291(2015).
12. 前田雄介、岩田倫太朗、坂本泰一、和田猛、核酸医薬に結合する新規カチオン性人工ペプチドの合成と性質、日本化学会第 96 春季年会講演予稿集、2C5-09(2016).
13. 阿部拓真、齋藤敬太、内山直樹、和田猛、ケイ素原子を有する不斉補助基を利用したボラノホスホトリエステル法によるボラノホスフェート DNA の立体選択的合成、日本化学会第 96 春季年会講演予稿集、4C4-10(2016).
14. 小川裕貴、野呂美穂子、岩田倫太朗、和田猛、リン原子修飾 N-アセチルマンノサミン-α-1-リン酸アナログの立体選択的合成、日本化学会第 96 春季年会講演予稿集、1C3-46(2016).
15. 佐野美知、野呂美穂子、岩田倫太朗、和田猛、Leishmania 由来糖鎖構造を模倣したリン原子修飾糖 1-リン酸アナログの立体選択的合成、日本化学会第 96 春季年会講演予稿集、1C3-47(2016).
16. 篠田貴昭、中田拓也、水嶋勇樹、伊藤弘暁、額賀陽平、和田猛、2'-デオキシヌクレオシド 5'-ホスファイトをモノマーとする無保護 DNA 合成法の開発、日本化学会第 96 春季年会講演予稿集、4C4-08(2016).
17. 吉野怜次郎、額賀陽平、岩田倫太朗、和田猛、5 位修飾ウラシルを含むホスホロチオエート DNA の立体選択的合成と性質評価、日本化学会第 96 春季年会講演予稿集、4C4-09(2016).

D. 著書

1. 岡夏央、松村史子、和田猛、楠木正一、山田英俊　他、糖-1-リン酸誘導体の化学合成、複合糖質の化学と最新応用技術《普及版》、シーエムシー出版、28-36(2015).
2. 和田猛　他 137 名、活性エステル、有機合成実験法ハンドブック第 2 版、丸善出版、371-374(2015).
3. 和田猛、原倫太朗、前田雄介、額賀陽平　他、立体化学的に純粋なリン原子修飾核酸医薬の創製, カチオン性人工分子を用いる核酸医薬の安定化とデリバリー、核酸医薬の創製と応用展開、シーエムシー出版、60-69, 218-228(2016).

E. 知的財産・特許

1. 和田猛、吉野怜次郎、岩田倫太朗、額賀陽平、RNA ハイブリッド形成用核酸オリゴマー、特願 2016-046181(2016.3.9).

F. 国内学会発表

1. 額賀陽平、岡夏央、和田猛、PO/PS および PO/PB キメラ RNA オリゴマーの立体選択的合成と性質、日本核酸医薬学会第 1 回年会、京都、11 月 30 日(2015).
2. 前田雄介、岩田倫太朗、坂本泰一、和田猛、核酸医薬を高活性化する新規カチオン性人工ペプチドの合成、日本核酸医薬学会第 1 回年会、京都、11 月 30 日(2015).
3. 前田雄介、岩田倫太朗、坂本泰一、和田猛、核酸医薬に結合する新規カチオン性人工ペプチドの合成と性質、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 25 日(2016).
4. 阿部拓真、齋藤敬太、内山直樹、和田猛、ケイ素原子を有する不斉補助基を利用したボラノホスホトリエステル法によるボラノホスフェート DNA の立体選択的合成、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 27 日(2016).
5. 小川裕貴、野呂美穂子、岩田倫太朗、和田猛、リン原子修飾 N-アセチルマンノサミン-α-1-リン酸アナログの立体選択的合成、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 24 日(2016).
6. 佐野美知、野呂美穂子、岩田倫太朗、和田猛、Leishmania 由来糖鎖構造を模倣したリン原子修飾糖 1-リン酸アナログの立体選択的合成、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 24 日(2016).
7. 篠田貴昭、中田拓也、水嶋勇樹、伊藤弘暁、額賀陽平、和田猛、2'-デオキシヌクレオシド 5'-ホスファイトをモノマーとする無保護 DNA 合成法の開発、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 27 日(2016).
8. 吉野怜次郎、額賀陽平、岩田倫太朗、和田猛、5 位修飾ウラシルを含むホスホロチオエート DNA の立体選択的合成と性質評価、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 27 日(2016).

G. 国際会議発表

1. Iwata, R., Maeda, Y., Sakamoto, T., Wada, T., Artificial Cationic Oligosaccharides as Carriers for Nucleic Acid Drugs. ISNAC 2015 The 42th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2015, Hyogo, Japan, September 23(2015).
2. Nukaga, Y., Oka, N., Wada, T., Synthesis and Properties of P-stereodefined PO/PS-chimeric Oligoribonucleorides. ISNAC 2015 The 42th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2015, Hyogo, Japan, September 24(2015).
3. Ito, H., Shuto, T., Uehara, S., Wada, T., Solid-phase Synthesis of Boron-containing RNA Analogs by the 2'-O-CEM-protected H-boranophpsphonate. ISNAC 2015 The 42th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2015, Hyogo, Japan, September 24 (2015).
4. Wada, T., Stereocontrolled Synthesis of Boron-containing Oligonucleotides as Therapeutic Agents. Pacifichem 2015, Hawaii, USA, December 15(2015).
5. Iwata, R., Nakayama, F., Hirochi, S., Maeda, Y., Piao, W., Nishina, K., Yokota, Wada,

T., RNA Duplex Binding Molecules as Carries for siRNAs. Pacifichem 2015, Hawaii, USA, December 16(2015).

6. Nukaga, Y, Oka, N., Wada, T., Synthesis and Properties of P-stereodefined PO/PS-chimeric Oligoribonucleotides. Pacifichem 2015, Hawaii, USA, December 17 (2015).

H. 招待講演

1. 和田猛、核酸医薬への有機化学的アプローチ、FIBER 未来大学核酸化学最前線フォーラム、兵庫、7 月 9 日(2015).
2. 和田猛、核酸医薬への有機合成化学的アプローチ、第 52 回薬剤学懇談会研究討論会、石川、7 月 16 日(2015).
3. Wada, T., New Synthetic Approaches to Oligonucleotide Therapeutics. Asian 3 Roundtable on Nucleic Acids 2015, Suwon, Korea, September 19(2015).
4. 和田猛、核酸医薬の安定化と高活性化へ向けた分子技術の創製、日本核酸医薬学会第 1 回年会、京都、11 月 30 日(2015).
5. Wada, T., Stabilization and Activation of Double-stranded Nucleic Acid Drugs by Artificial Cationic Molecules, AsiaTIDES 2016, Kyoto, Japan, February 24(2016).

I. 受賞

1. 前田雄介、岩田倫太朗、坂本泰一、和田猛、川原賞、日本核酸医薬学会第 1 回年会(2015).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 独立行政法人科学技術振興機構、JST・CREST、分担(代表者：横田隆徳)、リン原子上のキラリティーを制御したヘテロ 2 本鎖核酸および 2 本鎖核酸結合性分子の設計と合成、平成 24-29 年度
2. 文部科学省、科研費・基盤研究(B)・一般、代表、高活性アンチセンス核酸の分子選択とリン原子絶対立体配置の最適化、平成 27-30 年度

組織構築を促す三次元ゲル足場に関する研究

総合科学研究科総合化学専攻　大塚英典

【1】緒言．組織工学において、より効率的な組織再生の実現を目指した足場の設計が求められている。成長因子の活性を損なうことなく固定可能な足場の設計は、優れた組織再生を導く研究戦略の一つであり、タンパク質をはじめとする生体分子と細胞足場との相互作用の解明は、足場の設計指針に不可欠な基礎知見である。当研究室ではこれまで、細胞親和性網目としての自己組織化ペプチド(pura matrix; RADA16) ゲルと、力学網目としての Chitosan (CH) と poly(ethylene glycol) (PEG) からなる共有結合ゲル(CH/PEG) を構成成分としたインジェクタブル型相互侵入高分子網目(IPN) ゲル(CH/PEG/RADA16)が、汎用のアテロコラーゲンゲルと比べて、顕著に優れた軟骨組織再生足場として機能することを見出している。本研究では、CH/PEG/RADA16 ゲルの更なる高機能化を目指し、タンパク質との相互作用の解明と、インシュリン様成長因子(IGF) を担持した CH/PEG/RADA16 ゲル足場の軟骨細胞応答について検討した。

【2】実験．体積 90 mL の各種ゲル膜(1.0 wt% RADA16, 2.0/1.0 wt% CH/PEG, 2.0/1.0/0.25 wt% CH/PEG/RADA16) をセルカルチャーインサート上に作製し、ゲル上部にタンパク質溶液を添加した。所定時間ごとにゲル下部から採取した溶液中のタンパク質定量から透過性を評価した(Fig. 1a)。タンパク質プローブには蛍光ラベル化した Lysozyme (Lys, *M*w=14,300, pI=11.1), IGF (*M*w=7,600, pI=8.8), α-Lactalbumin (Lac, *M*w=14,700, pI=4.5), BSA (*M*w=76,000, pI=4.9) を用いた。

【3】結果・考察．Fig. 1b に、pH 7.4, 150 mM PBS 条件下、各種ゲル膜に対するタンパク質の透過挙動を示す。RADA16 ゲルの場合、同程度の分子量と相反電荷を有する Lys, Lac の透過挙動から、電荷に依存しない透過が観察された一方で、IGF はほとんど透過しなかった。Lac と比較して BSA が分子量依存的な透過を示したことを踏まえると、IGF は RADA16 ゲルに特異的に吸着することが推察される。一方、CH/PEG ゲルおよび CH/PEG/RADA16 ゲルの場合、同様のタンパク質透過挙動が観察され、アニオン性タンパク(Lac, BSA)の透過が観測されるのに対し、カチオン性タンパク(Lys, IGF)の透過は著しく抑制された。この結果から、CH/PEG ゲルおよび CH/PEG/RADA16 ゲルがアニオン性に帯電することが示唆された。興味深いことに、IGF の透過は全てのゲルにおいて抑制され、ゲル網目に特異的もしくは静電的に吸着することが示唆された。さらに、IGF を添加したゲル足場の軟骨細胞培養では、細胞の活性化は長期(60 day)に渡って持続された。以上の結果、CH/PEG/RADA16 ゲルは IGF の活性を損なうことなく、長期に固定可能なゲル足場として機能することが期待される。

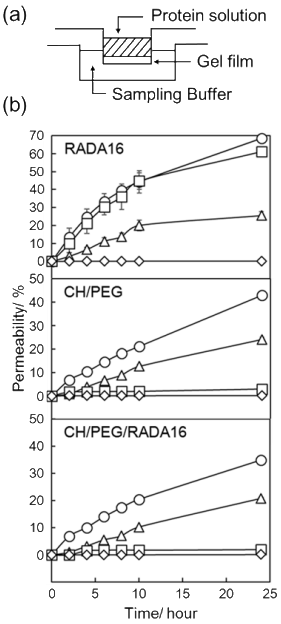


Fig.1 (a) Schematic illustration of experimental setup for protein permeation test. (b) Time course of protein permeation through hydrogel films ; Lac (○), Lys (□), BSA (△), IGF (◇).

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Otsuka, H., Muramatsu, Y., and Matsukuma, D., Gold Nanorod Functionalized with Self-assembled Glycopolymers for Ultrasensitive Detection of Proteins. Chem. Lett. 44, 132-134(2015).
2. Matsukuma, D., and Otsuka, H., Thermo-responsive Reversible Phase-transition of Alginate Based Semi-IPN Gel through Self-assembly of Interpenetrated Elastin-like Polypeptide. Chem. Lett. 44, 26-28(2015).

D. 著書

1. Matsukuma, D., and Otsuka, H., “Strategies of Metal Nanoparticles for Nanobiology”, in “Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science”, John Wiley & Sons, Inc.(2016).
2. 大塚英典、医療用ナノ粒子に必要な表面修飾、機能化と分散安定化、ナノ粒子表面修飾・分析評価技術～各種表面修飾の方法と修飾状態の分析・評価技術～、(株)情報機構、第 5 章第 1 節(2016).
3. Matsukuma, D., and Otsuka, H., “Biocompatible Interface Responsive to an Environment Change in the Living Body” in “Stimuli-Responsive Interfaces: Fabrication and Application”, Springer, in press.

E. 知的財産・特許

1. 大塚英典、松隈大輔、松田範昭、生分解性インジェクタブルゲル、特願 2015-165204 (2015.8.24).
2. 大塚英典、松隈大輔、自己組織化ペプチド修飾キトサンナノ会合体の合成とプロテインデリバリーへの応用、PCT/JP2015/73745(2015.8.24).
3. 大塚英典、松隈大輔、村松佑紀、細胞内送達用高分子担体、PCT/JP2015/056364(2015.3.4).
4. 大塚英典、松隈大輔、金属ナノ粒子の調製方法及び金属ナノ粒子、WO2015/079788 (2015.6.4).
5. 大塚英典、黒沢俊彦、沓沢好一、金－銀コアシェルナノロッド粒子及びその製造方法、5709219(2015.3.13).
6. 大塚英典、上野耕治、リガンド固定化用共重合体及び該共重合体によるリガンドの固定化方法、5672892(2015.1.9).

F. 国内学会発表

1. 松隈大輔、髙木あかね、前島雪絵、大塚英典、PEG-b-Poly(pyridine)の構造依存的な酸化

還元活性、第 95 回日本化学会春季年会、船橋、3 月 26-29 日(2015).

2. 松隈大輔、前島雪絵、大塚英典、一次構造に依存した PEG-b-Poly(pyridine)の特異な酸化還元活性の発現、第 64 回高分子学会年次大会、札幌、5 月 27-29 日(2015).
3. 大塚英典、嶋田紘尚、高橋理一、松隈大輔、DNA にインターカレートする白金錯体の高分子化効果および抗癌剤への応用、第66回コロイドおよび界面化学討論会、鹿児島、9月10-12日(2015).
4. 松隈大輔、髙木あかね、大塚英典、PEG-b-Poly(pyridine)の構造特異的な酸化還元活性の発現と貴金属イオンの自動還元、第66回コロイドおよび界面化学討論会、鹿児島、9月10-12日(2015).
5. 松隈大輔、三盃毅知、大塚英典、ポリイオンコンプレックスにより構成されるゼラチン/キトサン複合体の UCST 型温度相転移挙動、第 66 回コロイドおよび界面化学討論会、鹿児島、9 月 10-12 日(2015).
6. 野口周人、小津間大介、松隈大輔、大塚英典、ピリジン含有両親媒性高分子の構造依存的界面物性解析および細胞内環境応答性材料への適用、第 66 回コロイドおよび界面化学討論会、鹿児島、9 月 10-12 日(2015).
7. 石川昇平、松隈大輔、飯島道弘、大塚英典、自己組織化ペプチドとキトサンから構成される生分解性 IPN 型インジェクタブルゲルの創製と細胞機能応答、第 64 回高分子討論会、仙台、2015 年 9 月 15-17 日(2015).
8. 松隈大輔、藤井香織、大塚英典、タンパク質デリバリーキャリアを指向したペプチドの自己組織ネットワークを有するキトサンナノゲルの作製、第 64 回高分子討論会、仙台、9 月 15-17 日(2015).
9. 松隈大輔、野口周人、前島雪絵、大塚英典、限定的一次構造において発現する PEG-b-Poly(pyridine)の特異な酸化還元活性、第 64 回高分子討論会、仙台、9 月 15-17 日(2015).
10. 大塚英典、佐藤隆太郎、前島雪絵、松隈大輔、エチレングリコール共重合体表面の水和挙動、生体適合性に対する骨格構造の影響、第 64 回高分子討論会、仙台、2015 年 9 月 15-17 日(2015).
11. 野口周人、小津間大介、松隈大輔、大塚英典、両親媒性高分子の構造に基づくピリジン環の配向性制御および吸着安定性との相関、第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015、船掘、10 月 13 日(2015).
12. 赤峯和敏、佐藤隆太郎、松隈大輔、大塚英典、オリゴエチレングリコール重合体の表面密度依存的水和挙動と生体適合性への影響、第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015、船掘、10 月 13 日(2015).
13. 小津間大介、池永裕介、松隈大輔、大塚英典、ピリジン含有両親媒性ブロック共重合体の表面吸着メカニズムの解明と生体内材料への応用、第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015、船掘、10 月 13 日(2015).

14. 石川昇平、松隈大輔、飯島道弘、大塚英典、生分解性 IPN 型インジェクタブルゲルの新規創製と足場分解に伴う細胞機能変化の観察、第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015、船掘、10 月 13 日(2015).
15. 石川昇平、松隈大輔、飯島道弘、大塚英典、生分解性インジェクタブル型 IPN ゲルの新規作製と細胞機能変化、バイオテクノロジー&エレクトロニクス研究討論会、押上、12 月 11 日(2015).
16. 野口周人、小津間大介、松隈大輔、大塚英典、ピリジン含有両親媒性高分子の構造設計に基づく微粒子界面制御と医療応用、バイオテクノロジー&エレクトロニクス研究討論会、押上、12 月 11 日(2015).
17. 松隈大輔、石川昇平、石川理恵子、高橋千尋、浅輪幸世、星和人、大塚英典、ネットワーク形成機構を駆使したインジェクタブル型 IPN ゲルの作製と組織再生足場としての機能、第 25 回インテリジェント材料/システムシンポジウム、新宿、1 月 8 日(2016).
18. 飯島 一智、石川 昇平、松隈 大輔、橋詰 峰雄、大塚 英典、キトサン/PEG/RADA16 で構造化した相互侵入高分子網目ゲル中における間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化、第 25 回インテリジェント材料/システムシンポジウム、新宿、1 月 8 日(2016).
19. 久森章史、松隈大輔、大塚英典、酸化還元活性を有する両親媒性高分子を用いた金属イオン還元挙動の観察、日本化学会第 96 春季年会、京田辺、3 月 24-27 日(2016).
20. 松隈大輔、石川昇平、高橋千尋、浅輪幸世、星和人、大塚英典、細胞の高機能培養を実現するインジェクタブルゲルの構造設計、日本化学会第 96 春季年会、京田辺、3 月 24-27 日(2016).
21. 小津間大介、嶋田紘尚、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、効果的な DNA の構造変異を導く遷移金属錯体の高分子化効果とその抗癌活性評価、日本化学会第 96 春季年会、京田辺、3 月 24-27 日(2016).
22. 赤峯和敏、佐藤隆太郎、松隈大輔、大塚英典、オリゴエチレングリコ―ル重合体表面の修飾密度に依存した特異的水和挙動とタンパク質吸着抑制能との相関、日本化学会第 96 春季年会、京田辺、3 月 24-27 日(2016).
23. 野口周人、小津間大介、松隈大輔、大塚英典、ピリジン含有両親媒性高分子の構造設計に基づく微粒子界面制御と医療応用、日本化学会第 96 春季年会、京田辺、3 月 24-27 日(2016).
24. 松隈大輔、前島雪絵、大塚英典、PEG-block-Poly(pyridine)の一次構造特異的な酸化還元活性の発現、日本化学会第 96 春季年会、京田辺、3 月 24-27 日(2016).
25. 石川昇平、松隈大輔、飯島道弘、大塚英典、IPN 構造を有する生分解性インジェクタブルゲルの新規創製と細胞機能評価、第 96 春季年会、京田辺、3 月 24-27 日(2016).

G. 国際会議発表

1. Otsuka, H., Nanofabrication of Nonfouling Surfaces for Biomedical Application. 25th

Annual Meeting of MRS-J (2015),Nano-biotechnologies on Interfaces, Yokohama, Japan, December 8－10(2015).

H. 招待講演

1. 大塚英典、生体適合性界面の構築と再生医療への展開、東京理科大学・日本医科大学第 2 回合同シンポジウム、葛飾、12 月 12 日(2015).
2. Otsuka, H., Nanofabrication of Nonfouling Surfaces for Biomedical Application. 25th Annual Meeting of MRS-J (2015), Nano-biotechnologies on Interfaces, Yokohama, Japan, December 8－10(2015).
3. 大塚英典、ナノ粒子の表面修飾技術と分散性・機能性付与―生体材料への適用等―、情報機構セミナー「ナノ粒子・微粒子の表面修飾技術と分散性・機能性付与」、大井町、3 月 5 日(2015).
4. 大塚英典、高分子界面制御によるバイオマテリアルの機能化、高分子複合材料の界面と機能、高分子表面研究会、神楽坂、1 月 29 日(2016).
5. 大塚英典、生体適合性材料の物性解析：一次構造の異なるエチレンオキシド重合体表面の生体適合性、ATP 招待講演(バイオ技術の新展開)、日本化学会第 96 春季年会、京田辺、3 月 24－27 日(2016).

I. 受賞

1. 赤峯和敏、佐藤隆太郎、松隈大輔、大塚英典、オリゴエチレングリコール重合体表面が示す生体適合性とその分子量効果、 ポスター賞、ウォーターフロンティアサイエンス研究部門合同若手研究会、3 月 14 日(2016).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・基盤研究(B)・一般、代表、自己会合性金属錯体高分子を用いた異種金属複合ナノ粒子の定量的合成と機能展開、平成 26-28 年度(計 1290 万円)
2. 日油株式会社、共同研究、ポリエチレングリコール(PEG)修飾金コロイド粒子の in vitro 及び in vivo での安定性・体内動態の研究、平成 27 年 12 月-平成 28 年 11 月(240 万円)
3. 日本バイリーン株式会社、共同研究、静電紡糸ナノファイバーを用いた細胞培養担体の高機能化の検討、平成 27 年 9 月-平成 28 年 8 月(120 万円)

2型糖尿病における皮膚創傷治癒改善を指向した
アンチセンスオリゴ核酸の開発

総合化学研究科総合化学専攻　鳥越　秀峰

【１】はじめに

皮膚が傷を負った時に、皮膚創傷治癒の遅延に悩む人は世界で数億人存在し、皮膚創傷治癒改善に効果のある薬剤の開発は求められている。Fox0ファミリーはForkhead ファミリーに属する転写因子群であり、炎症等の様々な現象に関与する多機能遺伝子である。共同研究者である、長崎大学医学部病理学の森　亮一先生らの従来の研究[*Am. J. Pathol.*, 184, 2465-2479 (2014)]で、Foxo1ヘテロ欠損(+/-)マウスは、炎症反応の減弱に伴って、皮膚創傷治癒を促進し、瘢痕形成が減弱した。また、Foxo1アンチセンスオリゴヌクレオチド[Foxo1 AS ODN (1717)]を投与すると、皮膚創傷治癒促進効果を示した。更に、通常のホスホジエステル骨格を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドよりも、ホスホジエステル骨格の酸素原子が硫黄原子に置換した、ホスホロチオエート骨格を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドのほうが、核酸分解酵素に対して高い耐性を有する。このため、Foxo1 AS ODN (1717)のリン酸骨格をホスホジエステル骨格から、ホスホロチオエート骨格に置換したアンチセンスオリゴヌクレオチド[Foxo1 AS ODN-PS (1717)]を投与したところ、皮膚創傷治癒促進効果を示した。本研究では、糖尿病患者において、皮膚創傷治癒が遅延することに鑑み、Foxo1 AS ODN-PS (1717)を2型糖尿病モデルマウスに投与した時の、皮膚創傷治癒に対する効果を解析した。

【２】進歩状況および成果

2 型糖尿病モデルマウス背部に直径 4 mm の傷を作成し、Foxo1 遺伝子に結合するはずのないコントロールオリゴヌクレオチドの 10 μM を有するプルロニックゲル 50 μL を左側の傷口に、Foxo1 AS ODN-PS (1717)の 10 μM を有するプルロニックゲル 50 μL を右側の傷口に塗布した。傷口に塗布後、経時的に傷口の面積を解析した。傷口に塗布して 2 週間後、コントロールオリゴヌクレオチドを塗布しても、傷口の面積はほとんど変化しなかったが、Foxo1 AS ODN-PS (1717)を塗布すると、傷口の面積が約 40%に減少した。

【３】まとめ

本年度の成果より、正常なマウスのみならず 2 型糖尿病モデルマウスにおいても、ホスホロチオエート骨格を有するアンチセンスオリゴヌクレオチドを投与した時に、皮膚創傷治癒促進効果を示す事が明らかとなった。

糖の2’位と4’位をメチレン鎖で架橋したBNA修飾をオリゴヌクレオチドに施すと、標的mRNAとの結合能が増加することが知られている。そこで、今後は、Foxo1 AS ODN-PS (1717)にBNA修飾を施したFoxo1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを 2 型糖尿病モデルマウスに投与し、皮膚創傷治癒促進効果が更に増強されるかを解析する予定である。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Kondo, J., Nomura, Y., Kitahara, Y., Obika, S., and Torigoe, H., The Crystal Structure of a 2',4'-BNANC[N-Me]-modified Antisense Gapmer in Complex with the Target RNA. Chem. Commun. 52, 2354-2357 (2016).

C. 総説、解説

1. Tanaka, Y., Kondo, J., Sychrovský, V., Šebera, J., Dairaku, T., Saneyoshi, H., Urata, H., Torigoe, H., and Ono, A., Structures, Physicochemical Properties, and Applications of T-Hg(II)-T, C-Ag(I)-C, and Other Metallo-Base-Pairs. Chem. Commun. 51, 17343-17360 (2015).

F. 国内学会発表

1. 森亮一、鳥越秀峰、2 型糖尿病における皮膚創傷治癒改善を指向したアンチセンスオリゴ核酸の開発、トランスレーショナルリサーチ(TR)センター第 2 回シンポジウム/研究交流会、葛飾、8 月 29 日(2015).
2. Torigoe, H., Kiuchi, K., Mase, K., Sato, N., and Katayama, T., Molecular Mechanism of Triplex DNA-Binding Proteins to Recognize Triplex DNA. 第 53 回日本生物物理学会年会、金沢、9 月 13 日(2015).
3. 鳥越秀峰、小比賀聡、佐々木澄美、3 本鎖核酸形成用単鎖核酸の化学修飾が 3 本鎖核酸形成に及ぼす効果、第 51 回熱測定討論会、鳩山、埼玉、10 月 9 日(2015).
4. 出口加奈子、小野晶、鳥越秀峰、2 本鎖 DNA における Pyrrolo dC 塩基を含むミスマッチ塩基対と銀イオンの特異的相互作用および一塩基多型の効率的検出への利用、第 5 回日本化学会化学フェスタ 2015、船堀、10 月 15 日(2015).
5. 木内一樹、間瀬貴久江、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰、3 本鎖 DNA 結合蛋白質の 3 本鎖 DNA 認識機構、第 5 回日本化学会化学フェスタ 2015、船堀、10 月 15 日(2015).
6. 近藤次郎、野村祐介、北原佑季子、小比賀聡、鳥越秀峰、2',4'-BNANC[N-Me]修飾をもつアンチセンスギャップマーの X 線結晶解析、日本核酸医薬学会第 1 回年会、京都、11 月 30 日(2015).
7. 木内一樹、佐々木澄美、杉山航太、間瀬貴久江、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰、人工的遺伝子発現制御法であるアンチジーン法の実用化を指向した 3 本鎖 DNA 結合蛋白質 STM1 による 3 本鎖 DNA 形成促進、第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、神戸、12 月 2 日(2015).
8. 出口加奈子、矢口礼望、秋葉涼、小野晶、鳥越秀峰、金属イオンとミスマッチ塩基対の特異的結合による一塩基多型の効率的検出法の開発、第 38 回日本分子生物学会年会・第 88

回日本生化学会大会合同大会、神戸、12 月 2 日(2015).

9. 小林百合香、荘司健太、水野武、花岡文雄、今本尚子、鳥越秀峰、マウステロメア結合タンパク質 Tpp1,Tin2 に依存した Pot1a/b の核局在と複合体形成解析、第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、神戸、12 月 3 日(2015).
10. 荘司健太、小林百合香、水野武、花岡文雄、今本尚子、鳥越秀峰、マウステロメア結合タンパク質シェルタリンの複合体形成機構の解明-Tin2 の機能ドメイン解析を通じて-、第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、神戸、12 月 3 日(2015).
11. 田中美穂、前角直人、久保江理郁、大村勇樹、阿部貴春、竹原　喬、鳥越秀峰、分裂酵母テロメア結合蛋白質間相互作用によるテロメア長調節、第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、神戸、12 月 3 日(2015).
12. 立澤　桜子、森　雅正、鳥越　秀峰、シャペロン介在性オートファジーを利用した標的蛋白質を人工的に分解する新規手法開発、トランスレーショナルリサーチ(TR)センター第 3 回シンポジウム/研究交流会、葛飾、1 月 23 日(2016).
13. 秋葉涼、矢口礼望、橋詰佑紀子、鳥越秀峰、複数の DNA 断片が集合して形成する 4 本鎖 DNA 構造とヘミンの複合体のペルオキシダーゼ活性による標的遺伝子検出、日本化学会第 96 春期年会、京都、3 月 24 日(2016).
14. 矢口礼望、秋葉涼、出口加奈子、小野晶、鳥越秀峰、4-チオチミン塩基を含むミスマッチ塩基対と金属イオンの特異的結合、日本化学会第 96 春期年会、京都、3 月 25 日(2016).
15. 杉山航太、木内一樹、鳥越秀峰、3 本鎖 DNA 形成および 3 本鎖 DNA 結合蛋白質が T7 RNA ポリメラーゼの転写活性に及ぼす影響、日本化学会第 96 春期年会、京都、3 月 25 日(2016).

G. 国際会議発表

1. Kiuchi, K, Mase, K., Sato, N., Katayama, T., Torigoe, H., Molecular Mechanism of Triplex DNA-binding Proteins to Recognize Triplex DNA. The 42nd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2015, Himeji, Japan, September 23(2015).
2. Akiba, R., Yaguchi, A., Hashizume, Y., Torigoe, H., Colorimetric Detection of Target Genes by G-quadruplex Probes with Split Mode and Their Peroxidase-like Catalytic Activity in the Presence of Hemin. The 42nd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2015, Himeji, Japan, September 23(2015).
3. Deguchi, K., Ono, A., Torigoe, H., Specific Interaction between Ag^{+} and Mismatched Pyrrolo-dC-modified Duplex DNA and Its Application to SNP Detection. The 42nd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2015, Himeji, Japan, September 24(2015).
4. Yaguchi, A., Akiba, R., Ono, A., Torigoe, H., Interaction between Metal Ion and Mismatched Thiothymine-modified Duplex DNA. The 42nd International Symposium on

Nucleic Acids Chemistry 2015, Himeji, Japan, September 24(2015).

5. Torigoe, H., Deguchi, K., Ono, A., Thermodynamic Properties of the Specific Interaction between Metal Ion and Mismatched Base Pair. The 42nd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2015, Himeji, Japan, September 25(2015).

H. 招待講演

1. 鳥越秀峰、複数の DNA 断片が集合して形成する 4 本鎖 DNA 構造とヘミンの複合体のペルオキシダーゼ活性による標的遺伝子検出、分子連関相乗系研究部門平成 27 年度成果報告会、東京、3 月 16 日(2016).
2. 鳥越秀峰、核酸･金属イオン複合体を基盤とする機能性材料開発のための性状解析、物質・デバイス領域共同研究拠点特定研究 次世代メディカル・バイオ機能材料への展開を指向した生体分子素子技術の開発 [B-2] ポストシンポジウム-生体分子素子技術を礎とするメディカル･バイオ研究の最先端シンポジウム-、仙台、3 月 18 日(2016).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・基盤研究(B)・一般、代表、3 本鎖核酸結合蛋白質の 3 本鎖核酸認識の構造的基盤と人工的遺伝子発現制御への利用、平成 26-28 年度(平成 27 年度 260 万円)
2. 文部科学省、科研費・基盤研究(A)・一般、分担(代表者：小野晶)、DNA を利用する重金属イオン除去膜、導電性ワイヤーの開発研究―構造、物性、応用、平成 24-27 年度(平成 27 年度 50 万円)
3. 東京理科大学、特定研究助成金・共同研究助成金、分担(代表者：西山千春)、自己免疫疾患関連遺伝子解析と核酸医薬による治療法開発、平成 27 年度(220 万円)

K. その他

1. 鳥越秀峰、出口加奈子、ホタテ貝の中腸腺のカドミウムに対抗する手段に関する考察、理大科学フォーラム、特集:長万部シンポジウム、ホタテを科学する、 5 月号, 12-13 (2015).
2. 鳥越秀峰、第 76 回熱測定講習会開催報告、熱測定、43, 88(2016).

電子線架橋による経皮吸収型ハイドロゲル製剤の開発

薬学科　花輪　剛久

薬物治療において経口製剤はその利便性から繁用されているが、苦味や不快な味を有する薬物は多く、患者の服薬アドヒアランスを低下させる原因となっている。経皮吸収型製剤は適用方法が簡便であり、消化管や全身性の副作用を軽減させることが可能で、副作用発現時には剥がすことにより直ちに投与を中止することができる利点がある。

ハイドロゲルは 3 次元構造を有し、創傷被覆材や経皮吸収用粘着ゲル等に使用されており、特に架橋剤を添加して調製する化学架橋法の研究事例は多い。しかし、架橋剤を添加して調製する化学架橋法によるハイドロゲルの調製事例は多いが、残留架橋剤および有機溶剤の毒性が問題となっている

そこで、我々は経皮吸収型製剤の薬物担体としてハイドロゲルに着目した。

本研究では、モデル薬剤にトラマドール塩酸塩を用いて、架橋剤を使用しない電子線架橋によるハイドロゲルの調製を行ない、経皮吸収型製剤への応用の可能性について検討した。

電子線照射により調製したハイドロゲルは様々な物性を示し、特にその吸水膨潤挙動から、薬物担体への応用が可能であると考えられる。

照射量を種々変化させることによりゲルの物性を変化させることが可能であり、薬物放出量の制御が可能であることが明らかとなった。

また、フランツ型拡散セルを用いた皮膚透過試験及びマウスを用いた動物実験の結果から、薬物を含有するハイドロゲルから薬物の放出が認められ、経皮吸収製剤として応用可能であることが明らかとなった。

今後は、皮膚透過促進剤の添加により、経皮吸収率の増加及び薬物動態を確認する予定である。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. 花輪剛久、小口敏夫、薬物治療を支援する院内製剤-現状と課題-、Yakugaku Zasshi. 135, 929-930(2015).
2. 佐古有紀、桐林東一郎、河野弥生、花輪剛久、宮川信明、骨粗鬆症患者における経口ビスホスホネート製剤服薬実態調査、医療薬学、41, 750-756(2015).

B. 総説

1. 花輪剛久、河野弥生、医療現場のニーズに応える製剤設計、Pharm. Tech. Japan. 31, 149-155(2015).

C. 著書

1. 河野弥生　他、第 3 回危険ドラッグとドーピング、一般社団法人日本女性薬剤師会、30-39(2015).

F. 国内学会発表

1. 後藤万侑里、河野弥生、原口珠実、吉田都、内田享弘、花輪剛久、イソソルビドの苦味軽減を考慮したゼリー製剤の調製と評価、日本薬剤学会第 30 年会、長崎、5 月 21 日(2015).
2. 細谷香織、島田洋輔、後藤了、河野弥生、花輪剛久、インドメタシンとメトロニダゾール共融混合物の物理化学的性質、日本薬剤学会第 30 年会、長崎、5 月 21 日(2015).
3. 清水雄一郎、河野弥生、花輪剛久、湿式ビーズ粉砕による難溶性薬物の微粒子化、日本薬剤学会第 30 年会、長崎、5 月 21 日(2015).
4. 芝野優希、河野弥生、吉澤一巳、廣木章博、田口光正、花輪剛久、トラマドール塩酸塩含有ハイドロゲル製剤からの薬物放出挙動および鎮痛効果の検討、TR センター第 2 回シンポジウム、東京、8 月 29 日(2015).
5. 河野弥生、花輪剛久、製剤情報としての物性評価、第 2 回アカデミック・ディテーリング・データベース部門シンポジウム、東京、9 月 5 日(2015).
6. 安江毅、弓削澄夏、河野弥生、花輪剛久、アンレキサノクス―オイドラギット E100 の固体分散体の調製と評価、第 59 回日本薬学会関東支部大会、船橋、9 月 12 日(2015).
7. 陳詩陽、河野弥生、花輪剛久、多孔性ケイ酸カルシウムの難水溶性薬物の吸着担体への応用、第 59 回日本薬学会関東支部大会、船橋、9 月 12 日(2015).
8. 八巻康宏、桑島航、田中優太、島田洋輔、河野弥生、花輪剛久、後藤了、コンゴーレッド/キシログルカンのゲル構造形成における IR スペクトルの特異値分解法を応用した状態解析、第 59 回日本薬学会関東支部大会、船橋、9 月 12 日(2015).
9. 河野弥生、清水雄一郎、花輪剛久、湿式ビーズ粉砕による難溶性薬物のナノ粒子化、再生

医療と DDS の融合研究部門発足記念シンポジウム 第 13 回東京理科大学薬学部 DDS 研究センターシンポジウム、東京、1 月 13 日(2015).

10. 庄野隼人、河野弥生、廣木章博、田口光正、花輪剛久、電子線架橋によるハイドロゲルの調製と評価(2)-吸水性に及ぼすポリアクリル酸の添加効果-、TR センター第 3 回シンポジウム、東京、1 月 23 日(2016).
11. 芝野優希、河野弥生、山中沙織、吉澤一巳、廣木章博、田口光正、花輪剛久、トラマドール塩酸塩含有ハイドロゲル製剤からの薬物放出挙動および鎮痛効果の検討、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 28 日(2016).
12. 儘田大、河野弥生、花輪剛久、ポリビニルアルコール系樹脂（エクセバール）のハイドロゲル製剤への応用、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 28 日(2016).

G. 国際会議発表

1. Shibano, Y., Kawano, Y., Yamanaka, S., Yoshikawa, K., Hiroki, A., Taguchi, M., and Hanawa, T., Evaluation of the Release Behavior of Tramadol Hydrochloride from Hydrogel and its Analgesic Effect Absorbed through Mouse Skin. 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Science, Noda, Chiba, Japan, February 28 (2015).
2. Chen, S., Kawano, Y., and Hanawa, T., Adsorbing the Poorly Water Soluble Drug on Porous Calcium Silicate by Sealed Heating Method. 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Science, Noda, Chiba, Japan, February 28(2015).
3. Kageyama, R., Kawano, Y., and Hanawa, T., Understanding of the Wound Healing Mechanisms by Hyaluronic Acid. 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Science, Noda, Chiba, Japan, February 28(2015).
4. Mamada, H., Kawano, Y., and Hanawa, T., Application of the Poly(vinylalcohol) Based Resin (Excel) to Hydrogel Formulation. 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Science, Noda, Chiba, Japan, February 28(2015).

H. 招待講演

1. 河野弥生、花輪剛久、大学から発進する Evidence-Based Hospital Formulation、第 25 回日本医療薬学会、横浜、11 月 22 日(2015).
2. Hanawa, T., Shimizu, Y., and Kawano, Y., Preparation and Characterization of Submicron Particles Prepared by the Ternary Ground Mixtures of Cefditoren Pivotal, Water Soluble Polymers and Non-ionic Surfactants. 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Science, Noda, Chiba, Japan, February 28(2015).
3. Kawano, Y., and Hanawa, T., The design of the Formulation Using a Quartz Crystal

Microbalance with Dissipation (QCM-D). 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Science, Noda, Chiba, Japan, February 28 (2015).

I. 受賞

1. Chen, S., Kawano, Y., and Hanaw, T., Adsorbing the Poorly Water Soluble Drug on Porous Calcium Silicate by Sealed Heating Method. Excellent Poster Award, 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Science, Noda, Chiba, Japan, February 28 (2015).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・基盤研究(C)・一般、代表、平成 26-28 年度（平成 26 年度 299 万円、平成 27 年度 156 万円、平成 28 年度 52 万円、計 507 万円）

薬効･機能評価グループ

カロリー制限による代謝改善メカニズムの解明

生命創薬科学科　樋上　賀一

適度な摂取カロリーの制限（CR; caloric restriction）は、幅広い生物種において加齢に伴う生理的、病理学的変化を抑制し、寿命を延伸する。我々は、CR が白色脂肪組織（WAT; white adipose tissue）特異的に脂肪酸生合成の主要な転写因子である Srebp-1c の活性化を介して、de novo 脂肪酸合成及びミトコンドリア機能を亢進することを発見した（論文投稿中）。ミトコンドリアは活性酸素種（ROS）の主要な発生源で、その機能亢進は ROS 産生も増加するが、同時に抗酸化因子も活性化して ROS を消去する。ミトコンドリアの機能維持には抗酸化因子の活性化や ROS によって生ずる傷害タンパク質の分解等品質管理機構が重要であり、Sirt3 はこの機構の中心を担う酵素である。Sirt3 をはじめとするミトコンドリアタンパク質は、ミトコンドリアシグナルペプチターゼ（MtSPase）によって切断されて活性型になることが知られている。我々は CR したマウスの WAT において、37kDa の前駆型 Sirt3 タンパク質から 28kDa の活性型タンパク質へのプロセシングが亢進していることを発見した。MtSPase の中でも CR により発現が亢進し、かつ Srebp-1c 依存的である mitochondrial intermediate peptidese に着目して研究を進めた。

Mipep ノックダウン（KD）したマウス脂肪前駆細胞株 3T3-L1 において、Sirt3 などミトコンドリア関連タンパク質の発現が減少した。しかし、この細胞株を成熟脂肪細胞に分化させた際、Mipep が減少しているにも関わらず、ミトコンドリア関連タンパク質は増加した。ミトコンドリア病において、骨格筋では異常ミトコンドリアが蓄積することが報告されている。すなわち、MipepKD 株においても異常ミトコンドリアが蓄積したと考えられた。ヒトの 4 家系において MtSPase の 1 つである mitochondrial matrix processing peptidese (MPP)αの変異によってミトコンドリア病の一種である Friedreich's Ataxia が引き起こされていることが 2015 年に報告された。それゆえ、MPP と同様の MtSPase である Mipep はミトコンドリア機能制御に重要であり、欠損または変異によってミトコンドリア病を引き起こす可能性が考えられた。

現在、Mipep が生体においてミトコンドリア機能および老化に及ぼす影響を解析するために、Cre-loxP システムを用いて Mipep knockout (KO) mice を作製中である。現在までに、target 配列を導入した ES 細胞と受精卵をアグリゲーション法により融合し、キメラマウスまで作製を完了した。

研究成果集

F. 国内学会発表

1. 今野竜太郎、田川亮真、星野駿介、沖田直之、須藤結香、樋上賀一、脂肪細胞におけるＷＷＰ１の機能解明、第 38 回日本基礎老化学会、横浜、6 月 12-14 日(2015).
2. 板倉佳穂、蒲谷里穂、斎藤宏樹、須藤結香、樋上賀一、代謝臓器におけるカロリー制限が及ぼす影響の解析、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 26-29 日(2016).
3. 後藤彰文、斎藤宏樹、蒲谷里穂、須藤結香、樋上賀一、カロリー制限が骨格筋繊維タイプ別の機能に与える影響、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 26-29 日(2016).

G. 国際学会発表

1. Narita, T., Fujii, N., Okita, N., Sudo, Y., and Higami, Y., Srebp-1c Orchestrates Metabolic Remodeling of White Adipose Tissue by Caloric Restriction. 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Science 2016, Noda, Chiba, Japan, February 27-28(2016).

H. 招待講演

1. 成田匠、沖田直之、須藤結香、樋上賀一、新たなカロリー制限の分子メカニズム～脂肪代謝と脂肪組織のリモデリング～、第 30 回老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会、岐阜、7 月 4 日(2015).

J. 科学研究費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・挑戦的萌芽研究、代表、包括的なミトコンドリア品質管理制御機構の解明と代謝性疾患におけるその破綻、平成 26-27 年度
2. 文部科学省、科研費・挑戦的萌芽研究、分担(代表者：土谷智史)、異種-脱細胞化組織骨格の再細胞化による、再生気管、再生肺の移植研究、平成 27-30 年度
3. 大正製薬、共同研究、代表、オートファジーに関する研究-2、平成 27-29 年度

経鼻投与による新規中枢作用性ペプチド薬の開発

薬学研究科薬学専攻　岡　淳一郎

【１】緒言

Glucagon-like peptide-2 (GLP-2)は、腸管や脳でプログルカゴンからGLP-1と同時に産生されるペプチドで、我々はGLP-2が抗うつ様作用、血圧降下作用、学習改善作用や抗不安作用を示すことを報告した。一方、GLP-1や同じく脳内で産生されるneuromedin U (NmU)が炎症誘発性学習記憶障害を改善することなどを報告している。ペプチドは、一般的に末梢投与では血液脳関門に阻止されて脳内に移行することができず、また末梢組織中の分解酵素により速やかに分解されてしまう。このため、マウスやラットを用いた上述の研究では、ペプチドを直接側脳室内に投与して実験を行った。しかし、この投与方法は臨床では用いることができないため、本プロジェクトでは臨床橋渡し研究として、侵襲性が少なく中枢移行性が良い経鼻投与法に着目して、経鼻投与できるようにまずGLP-2を製剤化し、その中枢移行性と中枢作用について検討して実用化することを目的とした。平成26年度は、GLP-2溶液に界面活性剤等を添加した3剤混合溶液の経鼻投与で抗うつ様作用が認められることを報告し、さらに経鼻投与用GLP-2誘導体を新たに合成した。本年度は、この誘導体を用いて中枢移行性と作用を詳細に検討するとともに、GLP-1やNmUを同様に誘導体化して検討した。

【２】結果

2.1　経鼻投与用GLP-2誘導体の安定性、中枢移行及び抗うつ様作用

昨年国内特許を出願した付加体を用いて合成した経鼻投与用GLP-2誘導体は、特異的分解酵素であるDPP-4で分解されず、ラット及びマウスに経鼻投与した結果、抗うつ様作用と関連すると考えられる視床下部背内側核や海馬に分布することが示され、治療抵抗性マウスにおいても抗うつ様作用を示した(PCT出願及び国際公開)。

2.2　経鼻投与用GLP-1誘導体の合成と学習記憶改善作用

GLP-2と同様の付加体を用いて経鼻投与用GLP-1誘導体を合成し、経鼻投与を行った結果、炎症誘発性学習記憶障害の発症を予防した。

2.3　経鼻投与用neuromedin U誘導体の合成と学習記憶改善作用

GLP-2と同様の付加体を用いて経鼻投与用NmU誘導体を合成し、経鼻投与を行った結果、炎症誘発性学習記憶障害を予防及び改善した。

【３】展望

経鼻投与した各種ペプチド誘導体の脳内移行経路を明らかにするとともに、GLP-2経鼻投与用誘導体は抗うつ薬として、GLP-1及びNmU誘導体は認知症治療薬として開発するために共同研究を行う製薬企業の探索を試みる。最終的には、上記化合物の臨床研究実施体制を構築する。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Sasaki-Hamada, S., Yuri, Y., Hoshi, M., and Oka, J-I., Immunohistochemical Determination of the Site of Antidepressant-like Effects of Glucagon-like Peptide-2 in ACTH-treated Mice. Neurosci. 294, 156-165(2015).
2. Sasaki-Hamada, S., Hojo, Y., Koyama, H., Otsuka, H., and Oka, J-I., Changes in Hippocampal Synaptic Functions and Protein Expression in Monosodium Glutamate-treated Obese mice during Development of Glucose Intolerance. Eur. J. Neurosci. 41, 1393-1401(2015).
3. Sugiyama, A., Saitoh, A., Inagaki, M., Oka, J-I., and Yamada, M., Systemic Administration of Riluzole Enhances Recognition Memory and Facilitates Extinction of Fear Memory in Rats. Neuropharmacol. 97, 322-328(2015).
4. Yamada, M., Saitoh, A., Ohashi, M., Suzuki, S., Oka, J-I., and Yamada, M., Induction of c-Fos Immunoreactivity in the Amygdala of Mice Expressing Anxiety-like Behavior after Local Perfusion of Veratrine in the Prelimbic Medial Prefrontal Cortex. J. Neural Transm. 122, 1203-1207(2015).
5. Saitoh, A., Makino, Y., Hashimoto, T., Yamada, M., Goto, L., Sugiyama, A., Ohashi, M., Tsukagoshi, M., Oka, J-I., and Yamada, M., The Voltage-gated Sodium Channel Activator Veratrine Induces Anxiogenic-like Behaviors in Rats. Behav. Brain Res. 292, 316-322(2015).
6. Suzuki, S., Saitoh, A., Ohashi, M., Yamada, M., Oka, J-I., and Yamada, M., The Infralimbic and Prelimbic Medial Prefrontal Cortices Have Differential Functions in the Expression of Anxiety-like Behaviors in Mice. Behav. Brain Res. in press (DOI: 10.1016/J.bbr.2016.01.044)

C. 総説、解説

1. 岡淳一郎、松本欣三、濱田幸恵、釣藤散の脳機能障害改善作用、日本薬理学雑誌、147, 157-160(2016).

E. 知的財産・特許

1. 山下親正、岡淳一郎、堀口道子、濱田幸恵、中枢作用性ペプチド誘導体及び医薬組成物、PCT/JP2015/074962(2015.9.2), WO 2016/035820 A1(2016.3.10).

F. 国内学会発表

1. 池田将淳、濱田幸恵、恒岡弥生、岡淳一郎、Streptozotocin 誘発性認知症モデルマウスに

おける glucagon-like peptide-2 の有用性の検討、第 132 回日本薬理学会関東部会、浦安、7 月 4 日(2015).

2. Kimura, Y., Mikami, Y., Osumi, K., Tsugane, M., Oka, J-I., and Kimura, H., Polysulfides Derived from H_2S, are Possible Signaling Molecules That Activate TRPA1 Channels in Rat Brain. 第38回日本神経科学大会、神戸、7月29日(2015).
3. Gotoh, L., Saitoh, A., Yamada, M., Tsukagoshi, M., Oka, J-I., and Yamada, M., Intracerebroventricularly Injected LPA Induces Anxiety-like Behavior in Mice via its Receptors -Possible Roles of LPA in Depression and Anxiety Disorders -. 第38回日本神経科学大会、神戸、7月29日(2015).
4. Kimura, H., Kimura, Y., Shibuya, N., Toyofuku, Y., Oka, J-I., Ogasawara, Y., Koike, S., and Tsugane, M., Hydrogen Sulfide and Polysulfides as Signaling Molecules. 第38回日本神経科学大会、神戸、7月29日(2015).
5. 田代祥之、濱田幸恵、恒岡弥生、岡淳一郎、Monosodium glutamate 誘発肥満マウスの糖尿病発症過程におけるグルタミン酸受容体発現変化と脳領域の違い、第 9 回先端分子薬理研究会、千葉、8 月 8 日(2015).
6. 菊地昭徳、中村みなみ、松井彩佳、永井悠貴、岩井孝志、渡辺俊、松尾由理、内藤康仁、濱田幸恵、岡淳一郎、田辺光男、Glucagon-like peptide-2 の炎症性学習記憶障害に対する改善作用、第 9 回先端分子薬理研究会、千葉、8 月 8 日(2015).
7. 早田暁伸、斎藤顕宜、鈴木聡、山田美佐、岡淳一郎、山田光彦、オピオイド δ 受容体はマウス内側前頭前野前辺縁皮質領域において神経活動依存的にグルタミン酸神経系を調節する、生体機能と創薬シンポジウム 2015、船橋、8 月 27 日(2015).
8. 中村友哉、濱田幸恵、恒岡弥生、岡淳一郎、Glucagon-like peptide-2 の抗うつ様作用への NO 産生抑制の関与、第 59 回日本薬学会関東支部大会、船橋、9 月 12 日(2015).
9. 斎藤顕宜、塚越麻衣、山田美佐、後藤玲央、岡淳一郎、山田光彦、リゾホスファチジン酸受容体拮抗薬 BrP-LPA のマウス腹側海馬への局所投与は抗不安様作用を示す、第 45 回日本神経精神薬理学会／第 37 回日本生物学的精神医学会、東京、9 月 24 日(2015).
10. Li, F., Niu, Y., Inada, C., Tanaka, K., Watanabe, S., Fujiwara, H., Sasaki-Hamada, S., Oka, J-I., Matsumoto, K., Chemical Profiling with HPLC-FTMS of Exogenous and Endogenous Chemicals Susceptible to the Administration of Chotosan in an Animal Model of Type 2 Diabetes-induced Dementia. 富山、9 月 29 日(2015).
11. 水本遼、濱田幸恵、恒岡弥生、岡淳一郎、Monosodium glutamate 誘発肥満モデルマウスにおける海馬シナプス可塑性障害のメカニズム解明、第 133 回日本薬理学会関東部会部会、柏、10 月 10 日(2015).
12. Nakao, Y., Nakamura, R., Horiguchi, M., Sasaki-Hamada, S., Oka, J-I., and Yamashita, C., Development of a Nasal Formulation for Delivering the New Derivative of

Antidepressant-like Peptide GLP-2 to the Brain. 第 9 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、千葉、11 月 7-8 日(2015).

13. 斎藤顕宜、鈴木聡史、早田暁伸、山田美佐、岡淳一郎、山田光彦、マウス内側前頭前野前辺縁皮質領域のグルタミン酸神経を介した不安様行動発現に対するオピオイド δ 受容体作動薬 KNT-127 の影響、第 26 回マイクロダイヤリシス研究会、東京、12 月 19 日(2015).
14. 鈴木聡史、斎藤顕宜、早田暁伸、大橋正誠、山田美佐、長瀬博、岡淳一郎、山田光彦、内側前頭前野前辺縁皮質領域のグルタミン酸神経伝達に注目した新しい不安モデルの確立：デルタオピオイド受容体作動薬 KNT-127 を用いた検討、第 25 回神経行動薬理若手研究者の集い、埼玉、3 月 8 日(2016).
15. 濱田幸恵、星真帆、丹羽祐希、紙透伸治、倉持幸司、菅原二三男、岡淳一郎、Neoechinulin Aの学習改善作用および抗うつ様作用、第89回日本薬理学会年会、横浜、3月9日(2016).
16. 恒岡弥生、西村翼、増渕遼太郎、岡淳一郎、グルカゴン様ペプチドー2の末梢血管に対する作用、第89回日本薬理学会年会、横浜、3月10日(2016).
17. 舟根太地、濱田幸恵、堀口道子、中尾優介、佐々木梨衣、山下親正、岡淳一郎、ニューロメジンU経鼻投与用誘導体の学習記憶改善作用、第89回日本薬理学会年会、横浜、3月11日(2016).
18. 中村みなみ、岩井孝志、神和司、松井彩佳、永井悠貴、菊地昭徳、渡辺俊、松尾由理、内藤康仁、濱田幸恵、岡淳一郎、田辺光男、Glucagon-like peptide-2はp44/p42 MAPKを介して認知機能障害を改善する、第89回日本薬理学会年会、横浜、3月11日(2016).

H. 招待講演

1. 中尾優介、中村龍治、堀口道子、濱田幸恵、岡淳一郎、山下親正、中枢移行性の向上を目指した抗うつ様作用ペプチド GLP-2 点鼻製剤の開発、日本薬剤学会第 30 年会、長崎、5 月 22 日(2015).
2. 濱田幸恵、岡淳一郎、糖尿病に起因する認知障害の病態解明と治療戦略の構築、生体機能と創薬シンポジウム 2015、船橋、8 月 28 日(2015).
3. 岡淳一郎、濱田幸恵、鈴木あずさ、上野達人、玉城啓太、松本欣三、釣藤散の学習記憶障害改善作用及び抗うつ様作用の機序解明、第 14 回日本臨床中医薬学会学術大会、富山、9 月 29 日(2015).
4. 濱田幸恵、堀口道子、中村龍治、中尾優介、山下親正、岡淳一郎、中枢作用性 glucagon-like peptide-2 点鼻製剤の開発、柏、10 月 10 日(2015).
5. 恒岡弥生、西村翼、増渕遼太郎、濱田幸恵、岡淳一郎、Glucagon-like peptide-2 の新展開：末梢への作用、柏、10 月 10 日(2015).
6. 岡淳一郎、濱田幸恵、堀口道子、中村龍治、中尾優介、山下親正、経鼻投与用 GLP-2 誘導体のペプチド性抗うつ薬としての可能性、第89回日本薬理学会年会、横浜、3月10日(2016).

I. 受賞

1. 水本遼、岡淳一郎、若手優秀発表賞、第 133 回日本薬理学会関東部会部会(2015).

2. 鈴木聡史、岡淳一郎、最優秀発表賞、第 25 回神経行動薬理若手研究者の集い(2016).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 日本学術振興会、科研費・基盤研究(C)・一般、代表、中枢作用性ペプチド製剤の開発と経鼻投与による臨床応用に向けた薬理学的基盤研究、平成 27-29 年度 (370 万円)

2. 日本学術振興会、科研費・基盤研究(C)、分担(代表者：斎藤顕宜)、新規抗不安薬開発に向けた δ オピオイド受容体を介する情動制御の機序解明、平成 26-28 年度 (平成 27 年度 15 万円)

3. 先進医薬研究振興財団、一般研究助成金、代表、経鼻投与用ペプチド製剤を用いた新規うつ病治療薬、平成 27 年度(100 万円)

K. その他

1. 岡淳一郎、第 133 回日本薬理学会関東部会報告、日本薬理学雑誌 147, 67(2016).

2. 岡淳一郎、研究室訪問 (東京理科大学薬学部薬理学研究室)、日本薬理学雑誌 147, 67(2016).

GABA作動性ニューロステロイドのレベル変動計測に基づくドラッグリポジショニング研究：SBSSとして働く向精神薬の探索

薬学研究科　薬学専攻　東　達也

【1．背景・目的】Allopregnanolone (AP) は代表的な内因性GABA作動性ニューロステロイド (NS) であり，その脳内レベルを上昇させる化合物 [selective brain steroidogenic stimulant (SBSS)] が，不安・睡眠障害，月経前症候群，加齢男性性腺機能低下症候群，過敏性腸症候群など, 様々な疾患の治療や予防に有用と期待されている. 本研究の目的は, 既存薬からSBSSを見つけ出すこと，延いてはそれらのドラッグリポジショニングであり，昨年度はICD (isotope-coded derivatization) とLC/ESI-MS/MSを基盤とする脳内NSの新規アッセイ法を開発した．本年度はこのアッセイ法を用い，既存の向精神薬からSBSSの探索を試みた.

【2．実験・結果】向精神薬 [fluoxetine (FLX，10 mg/kg)，clozapine (CLZ，10 mg/kg)，olanzapine (OLZ, 10 mg/kg)，haloperidol (HLP，1 mg/kg)，sulpiride (SLP，10 mg/kg)，venlafaxine (VLF，10 mg/kg)，mianserin (MSR, 10 mg/kg) またはvehicle] をWistar系ラット (♂，8週齢) に腹腔内投与し，その1 h後に脳を摘出した．全脳ホモジネート (脳10 mg相当) を固相抽出カートリッジで精製後，向精神薬投与ラットのNS画分を$^2H_3$-HMPで，vehicle投与ラットのそれをHMPで誘導体化し，それらを混合してLC/ESI-MS/MSに付した．両誘導体のピーク面積に基づいて2群間の差解析を行ったところ，FLX，CLZ，OLZ及びMSRを投与したラットでは脳内APレベルの上昇が認められた (Fig. 1)．一方，HLP，SLP及びVLF投与群の脳内APレベルはvehicle投与群のそれと同等であった.

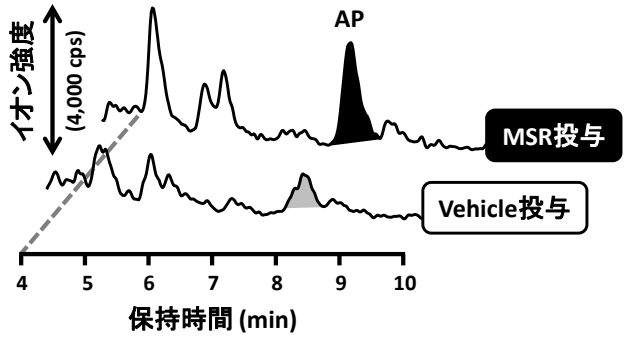


Fig. 1. MSR投与による脳内APレベルの変動

【3．考察】独自に開発したICD－LC/ESI-MS/MS法を用い，7種の向精神薬をスクリーニングしたところ，FLX，CLZ，OLZ及びMSRが脳内APレベルを上昇させた．すなわち，これら4種がSBSSである可能性が示唆された．FLXはAP合成酵素の一つである3α-hydroxysteroid dehydrogenaseを活性化させると共にAPの主代謝酵素 (CYP2D4) を不活性化し, その脳内レベルを上昇させること, CLZやOLZはミトコンドリア (末梢性) ベンゾジアゼピン受容体に作用して，APの原料となるプレグナン系ステロイド合成を促進させることが報告されており，今回の結果はこれらと符合する．一方，これまでMSRがSBSSとして作用するか否かについての情報は皆無であったが，上記のように本研究においてMSRに関する新規知見が得られた．引き続きSBSS探索，ドラッグリポジショニング手法による抗不安薬などの開発を進めていきたい.

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Higashi, T., Aiba, N., Tanaka, T., Yoshizawa, K., and Ogawa, S., Methods for Differential and Quantitative Analyses of Brain Neurosteroid Levels by LC/MS/MS with ESI-enhancing and Isotope-coded Derivatization. J. Pharm. Biomed. Anal. 117, 155-162(2016).
2. Ogawa, S., Tomaru, K., Watanabe, S., and Higashi, T., LC/ESI-MS/MS Method for Determination of Salivary Eicosapentaenoic Acid Concentration-to-Arachidonic Acid Concentration Ratio. Biomed. Chromatogr. 30, 29-34(2016).

C. 総説

1. 石毛崇之、佐藤守、小川祥二郎、西村基、東達也、野村文夫、LC-MS/MSによるビタミンDの代謝動態の評価、臨床病理、63, 457-464(2015).

D. 著書

1. 東達也、池川繁男、クロマトグラフ法（クロマトグラフィー)、薬学生のための臨床化学 改訂第4版、藤田芳一、眞野成康（編)、南江堂、pp. 32-39(2015).
2. 東達也、馬渡一浩、本間啓子、ホルモン、薬学生のための臨床化学 改訂第4版、藤田芳一、眞野成康（編)、南江堂、pp. 154-168(2015).

F. 国内学会発表

1. 佐藤守、石毛崇之、小川祥二郎、西村基、松下一之、東達也、野村文夫、LC/MS/MSの臨床検査応用―ビタミンD代謝物測定を基盤に―、日本プロテオーム学会2015年会、熊本、7月23日(2015).
2. 橘高宏貴、篠田健太、中田彬穂、小川祥二郎、東達也、新規高プロトン親和性Cookson型試薬を用いた新生児血中25-ヒドロキシビタミンD_3のLC/ESI-MS/MS分析、第13回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム、長崎、8月20日(2015).
3. 髙藤季里子、津吹澄、堀江裕紀子、池川繁男、小川祥二郎、東達也、ICD－LC/ESI-MS/MS による玄米発酵食品（FBRA）中ケイ皮酸誘導体の定量法の開発、第13回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム、長崎、8月21日(2015).
4. 橘高宏貴、篠田健太、中田彬穂、小川祥二郎、東達也、高プロトン親和性Cookson型試薬の合成とビタミンD代謝物のLC/ESI-MS/MSにおける評価、第28回バイオメディカル分析科学シンポジウム、長崎、8月22日(2015).
5. 髙藤季里子、津吹澄、堀江裕紀子、池川繁男、小川祥二郎、東達也、ESI活性重水素標識試薬を用いた玄米発酵食品(FBRA)中ケイ皮酸誘導体の定量法の開発、第28回バイオメディカ

ル分析科学シンポジウム、長崎、8月22日(2015).

6. 後藤彩佳、横田麻衣、小川祥二郎、小松賢司、杉浦崇浩、東達也、LC/ESI-MS/MSによる血漿中25-hydroxyvitamin D_3及びその硫酸抱合体の同時定量法の開発、第40回日本医用マススペクトル学会年会、浜松、9月17日(2015).
7. 小川祥二郎、加藤由那、高野香、中畔勇太郎、山形憲一郎、関俊哲、東達也、ステロイド検査試料としての爪の評価：左右の手の爪中ステロイドの含量差、第40回日本医用マススペクトル学会年会、浜松、9月18日(2015).
8. 佐藤守、石毛崇之、小川祥二郎、西村基、松下一之、東　達也、野村文夫、LC/MS/MSの臨床検査応用―ビタミンD代謝物測定を基盤に―、第40回日本医用マススペクトル学会年会、浜松、9月18日(2015).
9. 佐藤守、石毛崇之、小川祥二郎、西村基、松下一之、東　達也、野村文夫、LC/MS/MSの臨床検査応用―ビタミンD代謝物測定を基盤に―、日本臨床検査自動化学会　第47回大会、横浜、10月10日(2015).
10. 西村基、佐藤守、石毛崇之、東達也、野村文夫、自動分析法による血清25ヒドロキシビタミンD測定値の標準化：SRM 972aを校正に用いた測定、第55回日本臨床化学会年次学術集会、大阪、10月30日(2015).
11. 都丸晃輝、小川祥二郎、渡辺趣衣、眞野成康、東達也、カルボン酸用ESI活性誘導体化試薬の開発と生体試料分析への応用、第26回クロマトグラフィー科学会議、福岡、11月11日(2015).
12. 相葉尚人、田中智哉、大和遼、吉澤一巳、小川祥二郎、東達也、ESI増強重水素試薬を用いる脳内神経活性ステロイドのレベル変動解析、第26回クロマトグラフィー科学会議、福岡、11月11日(2015).
13. 後藤彩佳、横田麻衣、小川祥二郎、小松賢司、杉浦崇浩、東達也、乳児血漿中25-hydroxyvitamin D_3及びその硫酸抱合体のLC/ESI-MS/MS同時定量法の開発、日本薬学会第136年会、横浜、3月28日(2016).
14. 小川祥二郎、都丸晃輝、渡辺趣衣、眞野成康、東達也、ESI増強誘導体化試薬を用いるラット脳内胆汁酸のLC/MS/MS定量、日本薬学会第136年会、横浜、3月28日(2016).

H. 招待講演

1. 東達也、高感度化と構造微小差の弁別を指向したLC/ESI-MS/MS用誘導体化法の開発、第11回千葉県分析化学交流会、東京、7月16日(2015).

I. 受賞

1. 髙藤季里子、東達也、若手研究者奨励賞、第13回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム(2015).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 日本学術振興会、科研費、基盤研究(C)、代表、独自試薬によるESI増強重水素標識を鍵とする新世代神経活性ステロイドの脳内解析、平成26-28年度（平成26年度221万円、平成27年度143万円、平成28年度143万円、計507万円）

研究成果概要

薬学部薬学科　吉澤　一巳

【1】 シスプラチン誘発末梢神経障害モデルマウスに対するトラマドールの鎮痛作用

オピオイド鎮痛薬の一つとして弱オピオイドに分類されるトラマドールは、μオピオイド受容体作動作用とノルアドレナリンおよびセロトニン再取り込み阻害作用を併せ持つ中枢性鎮痛薬としてがん性疼痛に限らず非がん性疼痛に対してもその有用性が期待されている。本研究では、トラマドール含有ハイドロゲルを用いた疼痛対策に関する研究の一環として、シスプラチン誘発末梢神経障害モデルマウスに対するトラマドールの影響について検討を行った。

実験はICR系雄性マウスを用いて、シスプラチン誘発末梢神経障害モデルマウスを作製した。シスプラチン（2.5mg/kg, i.p.）を4日間投与した腹腔内投与モデルマウスおよびシスプラチン（20μg, i.pl.）足蹠投与モデルマウスは著明な痛覚過敏が認められた。このモデルマウスに対するトラマドールならびにインドメタシン（非ステロイド性消炎鎮痛薬）の影響について検討したところ、トラマドールの前処置により痛覚過敏は改善した。以上の結果から、トラマドールは神経障害性疼痛に対する有用な手段となりうる可能性が示唆された。

【2】 脳内ニューロステロイド産生を指標とした抗不安薬の探索

近年、脳内で産生されるニューロステロイドが$GABA_A$受容体のアロステリックな調節因子としてストレスや不安に対して作用を示すことが報告されている。そこで本研究では、新たな抗不安薬の探索を目的として、神経活性ステロイドに関する検討を行った。

実験にはC57BL/6J雄性マウスを用い、アロプレグナノロン（ALLO）生合成と不安関連行動との関連性について検討を行った。ALLOの生合成に必須である5α-還元酵素をフィナステリド前処置により阻害して2時間の拘束ストレスを負荷したところ、2時間の拘束ストレスのみでは認められなかった不安様行動が確認された。さらに、ALLO類似構造薬であるalfaxaloneの薬理作用について検討を行ったところ、催眠作用および抗不安作用は認められたが、筋弛緩作用は認められなかった。以上の結果から、ストレスに対する自己防衛反応としてALLOの生合成が亢進することが明らかとなり、そのALLOと類似構造を持つ薬物は転倒などの危険性が少ない抗不安薬として有用である可能性が示唆された。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Higashi, T., Aiba, N., Tanaka, T., Yoshizawa, K., and Ogawa, S., Methods for Differential and Quantitative Analyses of Brain Neurosteroid Levels by LC/MS/MS with ESI-enhancing and Isotope-coded Derivatization. J. Pharm. Biomed. Anal. 117, 155-162(2016).
2. Mori, T., Ohya, J., Masumoto, A., Harumiya, M., Fukase, M., Yoshizawa, K., Hayashi, T., and Suzuki, T., Possible Involvement of the Sigma-1 Receptor Chaperone in Chemotherapeutic-induced Neuropathic Pain. Synapse. 69, 526-532(2015).
3. Mori, T., Itoh, T., Yoshizawa, K., Ise, Y., Mizuo, K., Saeki, T., Komiya, S., Masukawa, D., Shibasaki, M., and Suzuki, T., Involvement of μ- and δ-opioid Receptor Function in the Rewarding Effect of (±)-Pentazocine. Addict Biol. 20, 724-732(2015).

C. 総説・解説

1. 益田律子、吉澤一巳、向精神薬、ペインクリニック、37, 52-63(2016).

D. 著書

1. 吉澤一巳（分担執筆）、成田年（監修）、疾患薬理学、ネオメディカル、第19章病原微生物（感染症）と薬、pp. 681-711(2016).
2. 吉澤一巳（分担執筆）、上村直樹（監修）、謎ときで学ぶ　薬学生・新人薬剤師のための処方解析入門、薬ゼミ情報教育センター、Case10 ステロイド剤と抗菌薬の併用、pp. 56-59(2015).
3. 吉澤一巳（分担執筆）、上村直樹（監修）、謎ときで学ぶ　薬学生・新人薬剤師のための処方解析入門、薬ゼミ情報教育センター、Case11 がん化学療法の支持療法、pp. 60-63(2015).
4. 吉澤一巳（分担執筆）、上村直樹（監修）、謎ときで学ぶ　薬学生・新人薬剤師のための処方解析入門、薬ゼミ情報教育センター、Case27 高尿酸血症の服薬指導、pp. 126-129(2015).

F. 国内学会発表

1. 芝野優希、山中沙織、河野弥生、吉澤一巳、廣木章博、田口光正、花輪剛久、トラマドール塩酸塩含有ハイドロゲル製剤からの薬物放出挙動および鎮痛効果の検討、日本薬学会136年会、神奈川、3月28日(2016).
2. 吉澤一巳、田代真弓、手塚栞、山田岳史、高橋吾郎、岩井琢磨、藤田逸郎、金沢義一、柿沼大輔、菅野仁史、横山康行、内田英二、EPAおよびBCAAは抗がん剤による骨格筋量減少を予防する、第31回日本静脈経腸栄養学会、福岡、2月25日(2016).
3. 田代真弓、手塚栞、山田岳史、高橋吾郎、内田英二、吉澤一巳、抗がん剤誘発体重減少に

おける EPA 強化栄養剤の有用性に関する基礎検討、日本医科大学・東京理科大学第 2 回合同シンポジウム、東京、12 月 12 日(2015).

4. 弓長藤佳、干台美咲、山田ゆりか、益田律子、吉澤一巳、抗がん剤足蹠投与による末梢神経障害モデルマウスの作製に関する検討、第 133 回日本薬理学会関東部会、千葉、10 月 10 日(2015).
5. 吉澤一巳、鈴木勉、本邦における医療用麻薬使用量の現状、第 9 回日本緩和医療薬学会、神奈川、10 月 3 日(2015).
6. 光信沙恵、星野結衣、森友久、鈴木勉、吉澤一巳、精油成分がもたらすストレス障害モデルマウスへの睡眠増強および抗不安作用、第 9 回日本緩和医療薬学会、神奈川、10 月 3 日(2015).
7. 高橋彩夏、工藤浩史、赤木祐貴、宮野早苗、大橋養賢、谷地豊、鈴木義彦、吉澤一巳、下村斉、青山隆夫、がん患者における神経障害性疼痛と精神症状に対するミルタザピンの有用性、第 9 回日本緩和医療薬学会、神奈川、10 月 3 日(2015).
8. 手塚栞、田代真弓、吉澤一巳、高橋吾郎、山田岳史、内田英二、CDDP 誘発食欲不振に対する EPA および BCAA の有用性に関する検討、生体機能と創薬シンポジウム 2015、千葉、8 月 27 日(2015).
9. 高橋彩夏、吉澤一巳、佐藤知世、弓長藤佳、田代真弓、青山隆夫、シスプラチンによる食欲不振に対する抗うつ薬ミルタザピンの有用性に関する基礎的検討、第 1 回日本医薬品安全性学会、広島、7 月 4 日(2015).
10. 吉澤一巳、田代真弓、山田岳史、高橋吾郎、岩井琢磨、菅隼人、小泉岐博、進士誠一、山岸杏彌、横山康行、内田英二、抗がん剤誘発体重および骨格筋量減少に対する栄養療法の有用性に関する基礎的検討、第 40 回日本外科系連合学会、東京、6 月 18 日(2015).

H. 招待講演

1. 吉澤一巳、基礎研究と臨床をつなぐ医薬連携を考える、日本医科大学・東京理科大学第2回合同シンポジウム、東京、12月12日(2015).

ショーグレン症候群患者血清中の抗アクアポリン 5 自己抗体の存在とその意義に関する研究

薬学部（薬学科）礒濱洋一郎

【１目的】シェーグレン症候群（SjS）は涙腺や唾液腺などの外分泌腺に炎症を生じ、乾燥症状を呈する難病である。SjS の病因は自己免疫反応の調節異常であり、様々な自己抗体の産生が認められているが、その標的分子については十分に解明されていない。一方、水チャネルの一種である aquaporin 5 (AQP5) は外分泌腺上皮細胞に選択的に存在し、その欠損によって SjS 様の乾燥症状を呈することが知られている。そこで本研究では、SjS 患者が AQP5 に対する自己抗体をもち、これが SjS の病態形成に関わるのではないかという仮説のもと、患者血清中の抗 AQP5 抗体の有無を調べた。

【２結果および考察】

AQP5 を安定発現する HEK-293 細胞（HEK-AQP5)を実験標本とし、 本細胞を SjS 患者より得られた血清（熊本大学医学部附属病院より供与)を一次抗体として免疫蛍光染色すると、34 検体中 23 の SjS 患者血清の検体は HEK-AQP5 細胞に著明な免疫反応性を示した。一方、いずれの検体も AQP5 を発現しないコントロール細胞には反応せず、健常者由来の血清（3 検体）で HEK-AQP5 に反応するものもなかった。また、患者の血清から調製した IgG 分画 (SjS-IgG) を用いて同様の実験を行ったが、血清の結果とほぼ一致して約 6 割の SjS-IgG が AQP5 に反応性を示し、SjS 患者が高確率に抗 AQP5 IgG をもつと推定された。

次に、SjS 患者の血中に含まれる抗 AQP5 抗体の AQP5 機能への影響を調べるために、HEK-AQP5 細胞の細胞膜水透過性に対する SjS-IgG の作用を調べたが、SjS-IgG の前処理により水透過性は著明に抑制され、少なくとも一部の SjS 患者血清中の抗 AQP5 自己抗は AQP5 機能に対する中和活性をもつことが分かった。また、内因性 AQP5 を発現するマウス肺上皮細胞株 MLE-12 細胞に SjS-IgG を処理し、細胞膜表面の AQP5 発現を調べたところ、細胞膜表面の AQP5 量が処理時間依存的に著明に減少し、抗体が結合した AQP5 は細胞内へ取り込まれることが分かった。

これらの結果から、少なくとも一部の SjS 患者血清中には抗 AQP5 自己抗体が存在し、この自己抗体が AQP5 による水輸送やその細胞膜局在の破綻を引き起こす可能性があると考えられた。本成績は、SjS の発症機序と治療戦略を考える上で非常に興味深い。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Fujitsuka, N., Tamai, M., Tsuchiya, K., Iizuka, S,. Tsuchiya, N., Makino, B., Hattori, T., Kase, Y., and Isohama, Y., Boiogito, a Kampo Medicine, Improves Hydrarthrosis in a Rat Model of Knee Osteoarthritis. BMC Complement Altern Med. 15, 451-548 (2015).

C. 総説、解説

1. 礒濱洋一郎、漢方薬の薬理作用、成人病と生活習慣病、45, 151-159(2015).
2. 礒濱洋一郎、抗浮腫作用をもつ五苓散の薬理作用とアクアポリン、整形外科漢方処方マニュアル、28, 9-14(2015).
3. 礒濱洋一郎、漢方薬のユニークな作用を担う薬理学的標的分子、小児疾患の身近な漢方処方、14, 6-28(2015).

F. 国内学会発表

1. 今野真理子、堀江一郎、礒濱洋一郎、十全大補湯と補中益気湯のもつ骨髄由来免疫抑制細胞への作用、第18回天然薬物研究方法論アカデミー、大子、8月8-9日(2015).
2. 江川奈生、堀江一郎、礒濱洋一郎、清肺湯は細胞膜表面の aquaporin-5 を増加させ、水輸送を促進する、第18回天然薬物研究方法論アカデミー、大子、8月8-9日(2015).
3. 菅澤真澄、藤川みか、堀江一郎、浅田善久、礒濱洋一郎、荊芥エキスによる AQP3 発現亢進およびケラチノサイト遊走に関わる活性成分に関する研究、第18回天然薬物研究方法論アカデミー、大子、8月8-9日(2015).
4. 今野真理子、堀江一郎、礒濱洋一郎、骨髄由来免疫抑制細胞に対する十全大補湯および補中益気湯の作用、第32回和漢医薬学会学術大会、富山、8月22-23日(2015).
5. 藤川みか、堀江一郎、礒濱洋一郎、乾癬モデル動物における荊芥の水チャネルaquaporin-3発現亢進作用と掻痒行動の抑制、第32回和漢医薬学会学術大会、富山、8月22-23日(2015).
6. 窪田佑紀、植竹沙織、堀江一郎、礒濱洋一郎、気道粘液線毛クリアランスの新規評価系の確立、東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第2回シンポジウム、葛飾、8月29日(2015).
7. 仲田帆名美、大川竜麻、堀江一郎、礒濱洋一郎、シェーグレン症候群患者血清中に抗aquaporin-5自己抗体が存在する、東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第2回シンポジウム、葛飾、8月29日(2015).
8. 大川竜麻、仲田帆名美、堀江一郎、礒濱洋一郎、シェーグレン症候群患者血清中における抗aquaporin-5自己抗体の存在とその意義、第133回日本薬理学会関東部会、柏、10月10日(2015).

9.藤川みか、堀江一郎、礒濱洋一郎、水チャネルaquaporin-3発現亢進作用をもつ荊芥は乾癬モデルの掻痒行動を抑制する、第133回日本薬理学会関東部会、柏、10月10日(2015).

10.堀江一郎、礒濱洋一郎、慢性気道炎症における骨髄由来免疫抑制細胞の役割、第89回日本薬理学会年会、横浜、2016年3月9-11日(2016).

11.矢澤佳奈、斎藤賢治、堀江一郎、礒濱洋一郎、気管支喘息における骨髄由来免疫抑制細胞の役割、東京理科大学総合研究院再生医療とDDSの融合研究部門発足記念シンポジウム、新宿、1月13日(2016).

12.窪田佑紀、植竹沙織、堀田瑞希、堀江一郎、礒濱洋一郎、蜂蜜の鎮咳作用とその活性成分に関する薬理学的研究、東京理科大学総合研究院再生医療とDDSの融合研究部門発足記念シンポジウム、新宿、1月13日(2016).

13.野溝聡、江川奈生、小森駿、堀江一郎、礒濱洋一郎、気道分泌に関わる水チャネルaquaporin 5活性に対するeprazinoneの作用、東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第3回シンポジウム、葛飾、1月23日(2016).

14.石崎誉子、齋藤佳奈、町田渉、石橋順平、堀江一郎、礒濱洋一郎、気道炎症における粘液産生亢進に対するイブジラストの作用、第89回日本薬理学会年会、横浜、2016年3月9-11日(2016).

15.江川奈生、堀江一郎、蒋　志侠、荒井鉄也、和田篤敬、礒濱洋一郎、清肺湯は細胞膜表面のAQP5を増加させ、水輸送を促進する、第89回日本薬理学会年会、横浜、2016年3月9-11日(2016).

16.今野真理子、斎藤賢治、堀江一郎、礒濱洋一郎、骨髄由来免疫抑制細胞に対する十全大補湯の作用、日本薬学会第136年会、横浜、3月26-29日(2016).

17.齋藤佳奈、石崎誉子、石橋純平、町田渉、堀江一郎、礒濱洋一郎、Ibudilastによる気道粘液遺伝子MUC5ACの発現抑制作用、日本薬学会第136年会、横浜、3月26-29日(2016).

18.大川竜麻、仲田帆名美、室井慎一、堀江一郎、礒濱洋一郎、Sjogren症候群患者血清中の抗Aquaporin-5自己抗体の存在とその意義、日本薬学会第136年会、横浜、3月26-29日(2016).

19.矢澤佳奈、斎藤賢治、堀江一郎、礒濱洋一郎、気管支喘息における骨髄由来免疫抑制細胞の役割、日本薬学会第136年会、横浜、3月26-29日(2016).

20.野溝聡、江川奈生、小森駿、堀江一郎、礒濱洋一郎、Eprazinoneによる水チャネルaquaporin-5の機能亢進作用、日本薬学会第136年会、横浜、3月26-29日(2016).

H. 招待講演

1.礒濱洋一郎、漢方薬のユニークな作用を担う薬理学的標的分子、第15回小児漢方懇話会、大阪、7月19日(2015).

2.礒濱洋一郎、利水作用とアクアポリン、第9回熊本婦人科漢方の集い、熊本、7月31日(2015).

3. 礒濱洋一郎、利水作用とアクアポリン、第31回おおさか漢方研究会、大阪、 9月10日(2015).
4. 礒濱洋一郎、利水作用とアクアポリン、第33回杏林東洋医学研究会、三鷹、9月29日(2015).
5. 礒濱洋一郎、漢方薬の利水作用を支える分子:アクアポリン、第33回南部漢方学術講演会、八戸、10月3日(2015).
6. 堀江一郎、今野真理子、礒濱洋一郎、十全大補湯は骨髄由来免疫抑制細胞に対する抑制作用をもつ、第133回日本薬理学会関東部会、柏、10月10日(2015).
7. 礒濱洋一郎、漢方薬の利水作用を支える分子：アクアポリン、第31回耳鼻科漢方研究会、品川、10月24日(2015).
8. 礒濱洋一郎、利水作用とアクアポリン、仙台漢方医学セミナー、仙台、10月31日(2015).
9. 礒濱洋一郎、漢方薬の利水作用を支える分子：アクアポリン、日本東洋医学会第22回茨城県部会、つくば、11月15日(2015).
10. 礒濱洋一郎、漢方薬の利水作用を支える分子：アクアポリン、第2回浜松漢方Bring Upセミナー、浜松、11月17日(2015).
11. 堀江一郎、礒濱洋一郎、骨髄由来免疫抑制細胞を標的とした新規免疫調節戦略、東京理科大学総合研究院再生医療とDDSの融合研究部門発足記念シンポジウム、新宿、1月13日(2016).
12. 礒濱洋一郎、漢方薬のユニークな作用を担う薬理学的標的分子、漢方調剤フォーラム in 岡山、岡山、1月17日(2016).
13. 礒濱洋一郎、利水作用とアクアポリン、Osaka Science-based Kampo研究会、堺、1月30日(2016).
14. Isohama Y., Increased Cytokine Expression by Aquaporin 5-Aquaporins: as a Target for Drug Development, iPOPs2016, Noda, 2月27日(2016).
15. 堀江一郎、礒濱洋一郎、十全大補湯の免疫賦活作用と骨髄由来免疫抑制細胞、第5回サイエンス漢方処方研究会、渋谷、3月21日(2016).
16. 堀江一郎、礒濱洋一郎、慢性気道炎症における骨髄由来免疫抑制細胞の役割、第89回日本薬理学会年会、横浜、2016年3月9-11日(2016).
17. 礒濱洋一郎、気道分泌の正常化を指向したドラッグリポジショニング、第89回日本薬理学会年会、横浜、2016年3月9-11日(2016).

I. 受賞

1. 今野真理子、礒濱洋一郎、優秀発表賞、第18回天然薬物研究方法論アカデミー(2015).
2. 江川奈生、礒濱洋一郎、優秀発表賞、第18回天然薬物研究方法論アカデミー(2015).
3. 今野真理子、礒濱洋一郎、優秀発表賞、第32回和漢医薬学会学術大会(2015).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・基盤研究(C)・一般、代表、シェーグレン症候群患者の抗アクアポリン5自己抗体の存在とその意義に関する研究、平成26-28 年度（平成26 年度140 万円、平成27 年度130 万円、平成28 年度120 万円、計390 万円）

K. その他 特記すべき事項、一般書、評論など

1. 岡本浩一郎、長田恒明、礒濱洋一郎、鼎談　漢方の臨床と薬理[第1回]　五苓散の薬理作用を脳外科領域で活かすには、漢方医薬学雑誌、2, 6-15 (2015).

臨床試験グループ

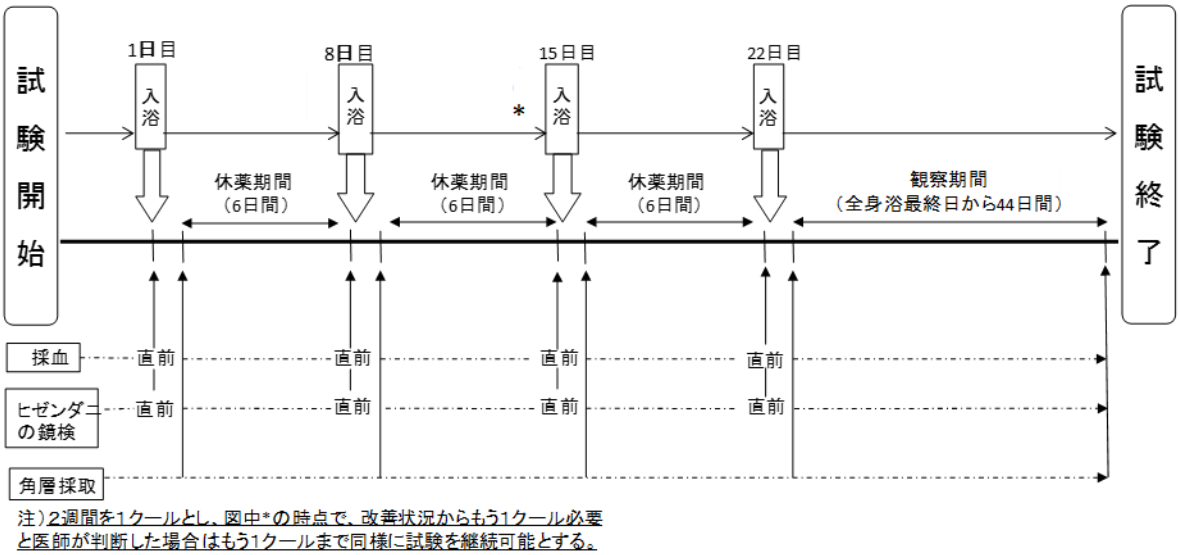
新規治療イベルメクチン全身浴法の有効性と安全性に関する臨床研究

薬学科　小茂田　昌代

イベルメクチンは平成 27 年 12 月ノーベル賞を受賞した大村智博士が伊豆の土壌から発見し、2 億人の河川盲目症の子供達を盲目から救ったことで世界中に知れ渡ることとなった。イベルメクチンはヒゼンダニが皮膚の角質層内に寄生し、肌と肌の直接接触により感染する疥癬にも著効を示す。疥癬はときに高齢者介護施設や療養病棟で集団発生することが問題となっており、国内において年間 8 万人以上、全世界においては年間約 3 億人の患者が存在する。イベルメクチン（IVM）は疥癬治療における唯一の内服薬であり、その有効性・利便性の高さから繁用されている。しかし、体内曝露に起因する副作用が報告されているため、妊婦や 15kg 未満の小児は投与できない。そこで、皮膚に寄生するヒゼンダニに直接 IVM を作用させる方法として『IVM 全身浴法』を考案した。この治療法は、皮膚角層へ効率良く IVM を移行させつつ血中への移行は抑えるという、より安全な治療法となり得ると考えた。既に動物実験において、『IVM 全身浴法』後の血中からは IVM は検出されず、安全性を確認した。さらに健康成人の上腕を IVM 溶液に浸漬（部分浴試験）後の皮膚中 IVM 濃度解析により、入浴時間や沐浴料などの至適条件の検討を行い、特に不快感などの訴えはなく、血漿中からは IVM は検出されず、角層濃度はいずれも 40-80 ng/g を上回った。平成 26 年度には健康成人を対象とした IVM 全身浴法の忍容性と角層への移行性を検討する試験を実施し、IVM 全身浴法は問題となる皮膚症状や自覚症状、検査値異常はなく忍容性にすぐれた治療法として実施可能と考えられた。患者を対象とした臨床試験を実施する際、角層採取手技が煩雑なことが、臨床試験の実施にご協力が得られない要因であることから、角層採取の簡略化の検討が必要となった。また、沐浴液に患者が連続して入ることができないかと医師より提案があり、その点も確認することとした。

1.1 疥癬患者を対象とした IVM 全身浴法の安全性と有効性を検討する試験

疥癬患者を対象とし、『IVM 全身浴法』を 2 回行う治療を 1 クールとし、最大 2 クールまで可能とした。現在 6 施設の医療施設でご協力いただいており、3 症例まで終了し、すべて有効であり、安全性も問題ないという結果を得ており、引き続き 6 症例まで研究を継続する。



注）2週間を1クールとし、図中*の時点で、改善状況からもう1クール必要と医師が判断した場合はもう1クールまで同様に試験を継続可能とする。

1.2 健康成人を対象とした IVM 全身浴法における連続して入浴した際の角層中および沐浴液中濃度を検討する部分浴試験

疥癬は集団発生することが多いことから、複数の患者が連続してイベルメクチン全身浴法を行うことが可能であれば臨床現場での汎用性をより高めることができると考えられる。そのために、10 L の小さい浴槽にストロメクトール®錠 3 mg 0.5 錠を入れて作成したイベルメクチン溶液に複数の被験者が連続して上腕部を部分浴し、その際の角層中および沐浴液中のイベルメクチン濃度を測定した。その結果、連続して浸漬した上腕の皮膚角層中 IVM 濃度は、上腕部・掌ともに浸漬回数を増すにつれ減少傾向を示した。また、角層採取に用いるテープの枚数は 2 枚でも十分測定可能であったため、2 枚で採取する方法に今後は簡略化可能と考えられた。

アタマジラミ症治療薬整備に向けた臨床研究

薬学科　小茂田　昌代

アタマジラミ症とはアタマジラミが頭髪に寄生し、皮膚の激しい瘙痒を主症状とする感染症である。世界的にも子供への感染が多い傾向が認められ、先進諸国、開発途上国を問わずにアタマジラミが蔓延している状況である。しかし、近年全国で増加しつつあるピレスロイド抵抗性アタマジラミが大きな問題となっており、米国とデンマークでは，90%以上のコロニーがピレスロイド抵抗性であり、国内では沖縄本島におけるアタマジラミのピレスロイド抵抗性コロニー率は96%前後であると推定され、日本本土(5%前後)に比して顕著に高いと報告されている。

しかし、ピレスロイド抵抗性アタマジラミに対して有効な薬剤はなく、細かな櫛などで物理的にシラミを駆除する方法に切り替えるしかない現状である。さらに、アタマジラミ症の

治療薬は一般用医薬品のみで、医療用治療薬はない。ピレスロイド抵抗性アタマジラミへの対策と、医療用アタマジラミ治療薬整備に向けた研究を実施する。

2.1アタマジラミ症に対するフェノトリンローションとイベルメクチンローションの有効性と安性に関する探索的研究

大村智博士の発見したイベルメクチンは、外用剤が米国ではアタマジラミ症治療薬として承認されている。そこで、フェノトリンローションに治療抵抗性を示した場合は、イベルメクチンローションを使用し、ピレスロイド抵抗性アタマジラミ症に対する有効性を検討した。

共同研究医療機関として、琉球大学医学部皮膚科にご協力を頂き、アタマジラミ症と診断された生後 6 カ月以上の患者に下記のスケジュールで臨床試験を実施した。試験に当たっては、臨床試験支援システム OpenClinica を使用した。その結果、フェノトリンローション 1 回塗布の有効率は 41%、イベルメクチンローション 1 回塗布の有効率は 86%でした。問題となる有害事象は両群ともに見られなかった。また、採取したアタマジラミの遺伝子解析結果は、すべてピレスロイド耐性であった。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Miyajima, A., Komoda, M., Akagi, K., Yuzawa, K., Yoshimasu, T., Yamamoto, Y., Hirota, T., Experimental Study of Pharmacokinetics of External, Whole Body Bathing Application of Ivermectin. J. Dermatol. 42, 87-89(2015).
2. 中村修也、小茂田昌代、藤森進、赤倉貴子、講義形式の違いが学生満足度に及ぼす影響とその要因に関する調査・分析、電子情報通信学会技術研究報告 = IEICE technical report：信学技報、7-12, 115(223)(2015).
3. 石井則久、浅井俊弥、朝比奈昭彦、石河晃、今村英一、加藤豊範、金澤伸雄、久保田由美子、黒須一見、幸野健、小茂田昌代、関根万里、田中勝、谷口裕子、常深祐一郎、夏秋優、廣田孝司、牧上久仁子、松田知子、吉住順子、四津里英、和田康夫、疥癬診療ガイドライン（第3版）、日本皮膚科学会雑誌、125, 2023―2048(2015).
4. Miyajima, A., Hirota, T., Sugioka, A., Fukuzawa, M., Sekine, M., Yamamoto, Y., Yoshimasu, T., Kigure, A., Anata, T., Noguchi, W., Akagi, K., Komoda, M., Effect of High Fat Meal Intake on the Pharmacokinetic Profile of Ivermectin in Japanese Patients with Scabies. J. Dermatol. in press (DOI: 10.1111/1346-8138.13321)
5. 飯嶋久志、宇野弘展、大澄朋香、幸田真純、雑賀匡史、大木健史、大塚淳一、木村聡子、近藤忠、椎名雄一、長澤宏之、牧山泰士、青山隆夫、小嶋文良、小茂田昌代、日高慎二、柳川忠二、石井伊都子、棗則明、水野茂、薬局における調剤方法の相違と問題点、ちば県薬誌、62, 72-81(2016).

D. 著書

1. 小茂田昌代、医療安全に携わるために必要な「患者安全」の考え方、理大科学フォーラム、372, 30-33(2015).
2. 後藤恵子、伊集院一成、泉かほる、大澤光司、上村直樹、小茂田昌代、鹿村恵明、下平秀夫、南雲陽子、舟越亮寛、宮本千絵、若林進、Part3 こんなときはどうする？ Q&A 病院編 ミスやヒヤリ・ハット、信頼される薬剤師の行動マナー 困ったときに役立つコミュニケーションQ&A［改訂版］、薬ゼミファーマブック、pp. 146-149、総ページ149(2016).

F. 国内学会発表

1. 吉増孝嗣、小茂田昌代、文献検索サイトを用いた臨床研究に関する調査-薬剤師の参画への課題、第1回日本医薬品安全性学会学術大会、福山、7月4日(2015).
2. 小茂田昌代、重篤副作用早期回避のシミュレーション PBL～在宅・病棟のリアル症例で学ぶ～、第1回日本医薬品安全性学会学術大会、福山、7月4日(2015).

3. 小茂田 昌代、副作用マネジメントで薬剤師の専門性を発揮～乳がん外来の場合～、第 1 回日本医薬品安全性学会学術大会、福山、7 月 5 日(2015).
4. 鈴木信世、大西優香里、広田瑞季、松井布美、石井杏奈、河原栞、西岡佐和子、小茂田昌代、薬剤師の処方提案を支援する診療ガイドライン活用システムの開発、日本病院薬剤師会関東ブロック第 45 回学術大会、つくば、8 月 2 日(2015).
5. 梁瀬加寿子、赤木圭太、吉増孝嗣、白石有美、金谷有紗、茂木嶺志、廣田孝司、高橋健造、石井則久、小茂田昌代、日本におけるアタマジラミ症治療薬整備に向けた探索的研究、第 6 回日本アプライド・セラピューティクス学会学術大会、東京、8 月 23 日(2015).
6. 越野万智、赤木圭太、吉増孝嗣、阿久津駿太、山田瑞稀、頓宮美樹、牧上久仁子、廣田孝司、小茂田昌代、疥癬新規治療法イベルメクチン全身浴法に関する臨床試験（中間報告)、第 6 回日本アプライド・セラピューティクス学会学術大会、東京、8 月 23 日(2015).
7. 梁瀬加寿子、赤木圭太、吉増孝嗣、白石有美、金谷有紗、茂木嶺志、廣田孝司、高橋健造、石井則久、小茂田昌代、日本におけるアタマジラミ症治療薬整備に向けた探索的研究、総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第 2 回シンポジウム/研究交流会、東京、8 月 29 日(2015).
8. 越野万智、赤木圭太、吉増孝嗣、阿久津駿太、山田瑞稀、頓宮美樹、牧上久仁子、廣田孝司、小茂田昌代、疥癬新規治療法イベルメクチン全身浴法に関する臨床試験（中間報告)、総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第 2 回シンポジウム/研究交流会、東京、8 月 29 日(2015).
9. 中村修也、小茂田昌代、藤森進、赤倉貴子、講義形式の違いが学生満足度に及ぼす影響とその要因に関する調査・分析、電子情報通信学会技術研究報告、岡山、9 月 12 日(2015).
10. 菊池美沙、田中優太、島田洋輔、後藤了、小茂田昌代、類似医薬品探索のための医薬品添付文書における形態素解析の適用、第 38 回ケモインフォマティクス討論会(旧情報科学討論会)、東京、10 月 8 日(2015).
11. 広田瑞季、大西優香里、鈴木信世、松井布美、石井杏奈、西岡佐和子、河原栞、小茂田昌代、乳がんレジメンの比較に視点を置いた説明文書作成システムの開発、第 25 回日本医療薬学会年会、横浜、11 月 21 日(2015).
12. 鹿村恵明、金子千紘、根岸健一、小茂田昌代、佐藤嗣道、渡邊和裕、大澤光司、薬局薬剤師に対する患者・顧客からの相談、医師からの問い合わせ事例調査、第 48 回日本薬剤師会学術大会、鹿児島、11 月 22 日(2015).
13. 高橋あずさ、荒井里実、坂田将貴、齋藤舞、大西優香里、広田瑞季、松井布美、西岡佐和子、石井杏奈、小茂田昌代、患者安全を目指したプロトコールに基づく薬物治療管理～添付文書を活用した適正使用プロトコール作成システムの開発ライアル～、第 10 回医療の質・安全学会学術集会、千葉、11 月 22 日(2015).
14. 松井布美、大西優香里、鈴木信世、広田瑞季、石井杏奈、西岡佐和子、河原 栞、小茂田

昌代、27AB-am178 薬剤師のための処方提案支援システムの開発～薬学的管理記録データベースと臨床試験データベースをつなぐ試み～、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 27 日(2016).

15. 松岡隆、田畑彰、田畑美津子、小茂田 昌代、27AB-am232 活性酸素消去活性を持つ健康食品の服用者アンケートによる生理活性作用・副作用の推定、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 27 日(2016).

H. 招待講演

1. 小茂田昌代、相互作用リスク回避に向けた薬剤師の処方支援～アカデミック・ディテーリングへの取り組み～、ADME database セミナー、東京、8 月 28 日(2015).
2. 小茂田昌代、医療薬学研究の発展に向けて―薬学生への種蒔きから薬剤師での結実へ―「薬の問題解決に向けた臨床研究の倫理的ポイント」、第 57 回医療薬学公開シンポジウム、東京、9 月 19 日(2015).
3. 小茂田昌代、疥癬治療ガイドライン～作成作業の総括と討論～②薬理について、第 3 回疥癬研究会、東京、11 月 15 日(2015).
4. 小茂田昌代、Open Clinica を使用した薬剤師主導の臨床試験を行って、第 25 回日本医療薬学会年会、横浜、11 月 22 日(2015).
5. 小茂田昌代、エビデンスを作ろう！薬剤部や薬局で始める臨床研究、サノフィ薬剤師セミナー～かかりつけ薬局からかかりつけ薬剤師へ～(e-MR ファルマシアン)、東京、12 月 16 日(2015).
6. 小茂田昌代、疥癬の薬物療法～ガイドライン第３版　どこが変わった？～、東葛北部感染対策地域支援ネットワーク研修会第３シリーズ・第３回疥癬感染対策～いつか来る・・その“いつか”に備えて・・、千葉、1 月 29 日(2016).
7. 小茂田昌代、e-ラーニング収録：薬剤師のリスク管理（案）１コマ約１５分　医療安全の原点Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ，患者安全の考え方Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、一般社団法人薬局共創未来人財育成機構、東京、2 月 22 日(2016).
8. Komoda, M., Akagi, K., Hirota, T., Makigami, K., Takahashi, K., Yamaguchi, S., and Ishii, N., Clinical Researches to Solve Problems Related to Medications, 6th ipopS 2016 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences, Japan, February 28 (2016).

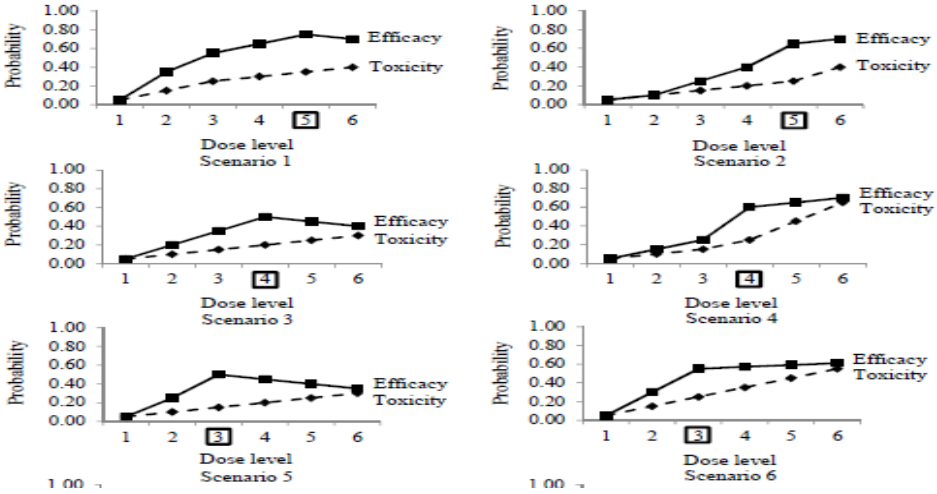
臨床研究のデザインと統計解析に関する方法論の研究

工学研究科　経営工学専攻　浜田知久馬

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部，佐藤宏征氏（浜田研 D2)等と共同して，臨床研究のデザインと統計解析に関する方法論の研究を行った．がん第 I 相試験の Change-point model を用いた用量探索法について検討した．

がん第 I 相試験では，細胞傷害性薬剤の特徴（有効性及び毒性が用量の増加と共に単調に増加する）を踏まえ，毒性のみに着目した用量探索方法が多く用いられている．しかしながら，一部の分子標的薬では，用量の増加に対して有効性が非単調な増加傾向を示すことがある．本研究では，分子標的薬単独療法の臨床試験を想定し，有効性の非単調な増加傾向，及び有効性と毒性の相関を考慮した新たな用量探索法を提案することを目的とした．有効性の非単調性を考慮するために change-point model を用いた．このモデルは，ある用量の前後においてモデルのパラメータが変化することを許容するため，有効性の非単調性に柔軟に対応できることが期待される．提案法の動作特性を評価するため，シミュレーション実験により，有効性と毒性の相関を考慮した既存の用量探索法と比較を行った．

がん第 I 相試験では，検討する用量範囲を予め規定して実施されることがある．その用量範囲においては，分子標的薬の有効性が単調増加する可能性が考えられる．先の change-point model を用いた用量探索法の研究において，change-point model を用いることの有用性を確認するために，ordinary logistic model を用いた用量探索法との性能比較を行った結果，有効性が単調に増加するシナリオでは，ordinary logistic model を用いた用量探索法の方が良い結果を示した．本研究では，臨床試験の実施前に有効性が非単調に増加するという情報が脆弱である場合を想定し，試験中に得られた情報に応じて，change-point model と ordinary logistic model を逐次選択する，モデル選択を伴う用量選択法を提案した．Change-point model を用いた用量探索法については，2016 年 4 月に *Statistics in Medicine* 誌に受理された．



シミュレーション実験により検討した用量反応曲線

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Uozumi, R., and Hamada, C., Interim Decision-making Strategies in Adaptive Designs for Population Selection Using Time-to-event Endpoints. J. Biopharm. Stat. in press (PubMed PMID: 26881477)
2. Hamada, C., Yamada, Y., Azuma, M., Nishikawa, K., Gotoh, M., Bando, H., Sugimoto, N., Nishina, T., Amagai, K., Chin, K., Niwa, Y., Tsuji, A., Imamura, H., Tsuda, M., Yasui, H., Fujii, H., Yamaguchi, K., Yasui, H., Hironaka, S., Shimada, K., Miwa, H., and Hyodo, I., Meta-analysis Supporting Noninferiority of Oxaliplatin Plus S-1 to Cisplatin Plus S-1 in First-line Treatment of Advanced Gastric Cancer (G-SOX study): Indirect Comparison with S-1 Alone. Int. J. Clin. Oncol. in press (PubMed PMID: 26733020)
3. Bando, H., Yamada, Y., Tanabe, S., Nishikawa, K., Gotoh, M., Sugimoto, N., Nishina, T., Amagai, K., Chin, K., Niwa, Y., Tsuji, A., Imamura, H., Tsuda, M., Yasui, H., Fujii, H.,Yamaguchi, K., Yasui, H., Hironaka, S., Shimada, K., Miwa, H., Hamada, C., and Hyodo, I. Efficacy and Safety of S-1 and Oxaliplatin Combination Therapy in Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer. Gastric Cancer. in press (PubMed PMID: 26474989)
4. Kimura, K., Nakao, K., Shibata, Y., Sone, T., Takayama, T., Fukuzawa, S., Nakama, Y., Hirayama, H., Matsumoto, N., Kosuge, M., Hiro, T., Sakuma, H., Ishihara, M., Asakura, M., Hamada, C., Kaneko, A., Yokoi, T., and Hirayama, A.：AMITY study group, Randomized Controlled Trial of TY-51924, a Novel Hydrophilic NHE Inhibitor, in Acute Myocardial Infarction. J. Cardiol. 67, 307-13(2016).
5. Kakurai, Y., Hirakawa, A., Hamada, C., A Dose-Finding Method Based on Multiple Dosing in Two-Agent Combination Phase I Trials. J. Biopharm. Stat. 25, 1065-1076(2015).
6. Kaneko, S., Hirakawa, A., Hamada, C., Enhancing the Lasso Approach for Developing a Survival Prediction Model Based on Gene Expression Data. Comput. Math. Methods. Med.259474(2015)
7. Sato, H., Hirakawa, A., Hamada, C., An Adaptive Dose-finding Method Using a Change-point Model for Molecularly Targeted Agents in Phase I Trials. Statistics in Medicine. in press

生活習慣病患者における薬物治療の開始・継続と各種疾患発生の関係に関する薬剤疫学研究：レセプトデータベースを用いた”healthy user bias”の検討

薬学部薬学科　佐藤 嗣道

トランスレーショナルリサーチには、基礎研究の成果を臨床研究に橋渡しするステージ（T1）とともに、臨床試験の結果を実際の診療に橋渡しするステージ（T2）が含まれる。最近では、実診療下（リアルワールド）における観察研究により新たな知見が示唆され、それが基礎研究や臨床試験で確認されるというリバース・トランスレーショナルリサーチも行われている。T2 およびリバース・トランスレーショナルリサーチにおける有力な研究分野の一つとして、医療ビッグデータを活用してリアルワールドにおける医薬品の有効性と安全性を評価する薬剤疫学研究が欧米を中心に広く実施されている。日本でも、ここ数年、レセプト等の大規模な診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究が実施されつつあるが、その具体的な活用方法については未検討の課題が多い。

観察的な疫学研究の手法を用いる薬剤疫学研究においては、バイアスが生じやすい点がしばしば問題となるため、研究を計画する際にはこの点を十分に考慮することが必要である。最近、薬剤疫学におけるバイアス（交絡を含む）の一つとして、予防的な薬の効果が過大に評価される”healthy user bias”が問題となっている。例えば、脂質異常症治療薬であるスタチン使用と骨折リスク低下との関連が観察研究で報告されたのに対し、ランダム化比較試験では関連はみられなかった。同様に、虚血性心疾患発生後の短期的な死亡、がん、認知症、市中肺炎／敗血症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の発生または悪化のリスク低下とスタチンとの関連が観察研究で報告されたが、他の観察研究またはランダム化比較試験では関連がみられず、バイアスにより見かけの関連が生じたか関連が過大評価された可能性が指摘されている。すなわち、健康的なライフスタイルが交絡因子として働いた（例えば、スタチン服用のアドヒアランスのよい患者は事故にあうリスクが低いことが報告されている）が、交絡因子に関連する情報が不十分にしか得られず、解析段階で可能な限りの調整をしても交絡の影響を十分取り除くことができなかったためであることが示唆されている。

この”healthy user bias”がどのように生じ得るかは各国の医療環境によって異なる可能性があるが、日本の医療環境下における検討はほとんど行われていない。そこで、本研究では、日本の医療環境下でスタチンの使用を曝露とする薬剤疫学研究において”healthy user bias”が生じ得るかを検討するとともに、健康志向の指標となり得る因子を探索することを目的とするコホート研究を計画した。2015 年度は、研究計画書を完成させるとともに、倫理審査の書類を作成した。2016 年度に本格的なコホート研究を実施する予定である。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Shimomura, H., Ono, A., Imanaka, K., Majima, T., Masuyama, H., Sato, T., and Aoyama, T., Retrospective Investigation of Combination Therapy with Clarithromycin and Levofloxacin for Pulmonary Mycobacterium Avium Complex Disease. J. Pharm. Health Care and Sciences 1, 24(2015).
2. Roughead, E.E., Chan, E.W., Choi, N.-K., Kimura, M., Kimura, T., Kubota, K., Lai, E. C.-C., Man, K. K. C., Nguyen, T. A., Ooba, N., Park, B.-J., Sato, T., Shin, J.-Y., Wang, T., Griffiths, J., Wong, I.C.K., Yang, Y.-H. K., and Pratt, N. L., Variation in Association Between Thiazolidinediones and Heart Failure Across Ethnic Groups: Retrospective Analysis of Large Healthcare Claims Databases in Six Countries. Drug Saf. 38, 823-831(2015).
3. Pratt, N., Chan, E.W., Choi, N.-K., Kimura, M., Kimura, T., Kubota, K., Lai, E. C.-C., Man, K. K. C., Ooba, N., Park, B.-J., Sato, T., Shin, J.-Y., Wong, I. C. K., Yang, Y.-H. K., and Roughead, E. E., Prescription Sequence Symmetry Analysis: Assessing Risk, Temporality, and Consistency for Adverse Drug Reactions across Datasets in Five Countries. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 24, 858-864(2015).

B. 学術論文（審査制度無）

1. 佐藤嗣道、薬学部・薬系大学院での教育に「薬害教育」を体系的に位置づけるための視点―多声的薬害概念と技術者倫理教育の導入―、「薬学教育」に向けた多声的「薬害」概念の提起　平成25-27年度科学研究費補助金・学術研究助成基金助成金（基盤研究(B)）研究成果報告書、pp.185-188(2016).

D. 著書

1) 佐藤嗣道、9-1. 臨床研究の目的とデザイン、9-2. 観察研究、山崎幹夫（監修）、望月眞弓、武立啓子、堀里子(編)、医薬品情報学［第4版］、東京大学出版会、pp.125-131, pp.132-139(2016).

F. 国内学会発表

1. 山本健、宮田滉平、鈴木榛華、黒澤光、岡崎光洋、浅田和弘、須賀万智、佐藤嗣道、中村敏明、古川綾、折井孝男、高橋英孝、杉森裕樹、中山健夫、山本美智子、患者向け医薬品情報及び患者向医薬品ガイドに関する実態調査、日本薬学会第136年会、横浜、3月27日(2016).
2. 鹿村恵明、金子千紘、根岸健一、小茂田昌代、佐藤嗣道、渡邊和裕、大澤光司、薬局薬剤

師に対する患者・顧客からの相談、医師からの問い合わせ事例調査、第 48 回日本薬剤師会学術大会、鹿児島、11 月 22-23 日(2015).

3. 佐藤嗣道、荻野守弥、川根梨奈、木内希、田代大将、長谷川春菜、北條春輝、後藤惠子、松田勉、山本美智子、杉森裕樹、患者向医薬品ガイド改善の試みと評価：フォサマック® 錠の場合、日本社会薬学会第 34 年会、熊本、7 月 25-26 日(2015).
4. 佐藤嗣道、松田勉、山本美智子、荻野守弥、川根梨奈、木内希、田代大将、長谷川春菜、髙橋悠一、北條春輝、後藤惠子、杉森裕樹、患者向医薬品ガイド改善の試みと評価：ジャヌビア®錠の場合、第 18 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、岡山、6 月 27-28 日(2015).

H. 招待講演

1. 佐藤嗣道、サリドマイド薬害の教訓と再発防止のための TERMS の課題、第 2 回日本医療安全学会学術総会、東京、3 月 6 日(2016).
2. 佐藤嗣道、サリドマイド等のリスク最小化策改訂の評価ポイント、日本薬剤疫学会第 21 回学術総会、埼玉県北足立郡伊奈町、11 月 7 日(2015).
3. 佐藤嗣道、コホート研究の実施可能性と留意点、医療薬学フォーラム 2015・第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム、名古屋、7 月 4 日(2015).
4. 佐藤嗣道、薬害と共通する医療事故の構造的側面、日本薬剤学会第 30 年会、長崎、5 月 23 日(2015).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 国立大学法人浜松医科大学、日本医療研究開発機構（AMED）医薬品等規制調和・評価研究事業、分担(代表者：川上純一)、医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースの利活用方法に関する薬剤疫学研究、平成 27 年度
2. 公益社団法人日本薬剤師会、共同研究、代表、平成 27 年度日薬 DEM 事業、平成 27 年度
3. 公益社団法人日本薬剤師会、受託研究、分担(代表者：鹿村恵明)、平成 27 年度全国薬局疑義照会調査、平成 27 年度
4. 文部科学省、科研費・基盤研究(B)・一般、分担(代表者：鹿村恵明)、「薬害教育」に向けた多声的「薬害」概念の提起、平成 27 年度

K. その他

1. 佐藤嗣道、原因と結果―疫学の考え方―、理大科学フォーラム、8 月号、26-29(2015).

学内公募

レセプト情報や医薬品の製造販売後の調査等を利用した

我が国発のがん化学予防剤を開発するためのビッグデータ解析

薬学部薬学科　真野泰成

【1】スタチンにおけるがん予防効果検証のためのビッグデータ解析

近年、大規模データベースを用いた解析により、脂質異常症治療薬スタチンや糖尿病薬メトホルミンなど様々な既存薬の使用において、がん発症のリスク低下の可能性が報告されている。しかし、本邦におけるこれら研究は少なく、日本人におけるエビデンスを構築し、がん予防に対する新しい知見を創出する必要がある。一方、レセプト（診療報酬明細書）情報などの大規模医療情報データベースは、患者の自然な受診行動を反映した実態診療（リアル・ワールド）のデータと言われている。それらデータを用いることで、仮想の臨床試験に近い研究を行うことができ、その結果は社会及び医療現場に還元することができる。また、臨床試験（治験）へ繋げる橋渡しとなる。

そこで、スタチンに着目し、レセプトデータを用いたがん予防効果の検証に向けて、本年度は以下のことを実施した。

1. 研究プロトコールの作成

研究デザインはレセプトデータベースを用いた後ろ向きコホート研究とする。対象患者は2005年4月から2015年3月までの間に脂質異常症と初めて診断された18歳以上の患者とし、スタチンが処方された患者を「スタチン群」、フィブラート系薬剤が処方された患者を「フィブラート群」、脂質異常症かつがんと診断されていない患者を「コントロール群」とし、3群間で、がん発症リスクについて比較検討する。プロトコールを作成にあたり、共同研究先である国立がん研究センター がん予防・検診研究センター　武藤倫弘先生のグループと打ち合わせを行い、とくに、比較群の設定、患者除外基準、曝露の定義、交絡因子（患者背景)、統計解析などについて検討した。

2. レセプトデータの入手に向けての事前調査

上記プロトコールに沿ったレセプトデータの入手に向けて、株式会社日本医療データセンター（Japan Medical Data Center ; JMDC）と数回の打ち合わせを行った。今回使用するデータベースの予備調査の結果、観察期間でスタチンの投与患者は約6万人であった。新規患者の割合を10%とした場合は、スタチン群は6,000人程度と予測する。レセプトデータ入手後すぐにデータ解析を行う予定である。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度あり）

1. Mano, Y., Fukushima, S., Kuroda, H., Ohshima, H., Kato, Y., Ohuchi, K., Maezawa, K., Momose, Y., Ikeda, S., and Asahi, M., Adherence to Changing from Brand-name to Generic Atorvastatin in Newly Treated Patients: a Retrospective Cohort Study Using Health Insurance Claims. J. Pharm. Health Care and Sciences. 1, 12(2015).
2. 真野泰成、人見理沙、田村怜美、加藤芳徳、大内かおり、廣澤伊織、田島正教、松本　准、前澤佳代子、山田治美、百瀬泰行、旭満里子、緩和医療教育における薬学生の認識度および習熟度の変化とその評価、医薬品情報学、17, 100-105(2015).

D. 著書

1. 真野泰成 他、EBM の実践と医薬品情報、医薬品情報学(第 4 版)、東京大学出版会、pp.151-165 (2016).

F. 国内学会発表

1. 前澤佳代子、伊藤藍、鈴木里香、田村文香、永井美、三関彩友美、大内かおり、加藤芳徳、真野泰成、百瀬泰行、診療報酬データを利用したチオトロピウム臭化物水和物製剤の吸入アドヒアランス調査、第 25 回日本医療薬学会年会、横浜、11 月 23 日(2015).
2. 加藤芳徳、市山一樹、勝山繁佳、倉永勇希、本木絵梨奈、渡邉理基、真野泰成、大内かおり、前澤佳代子、鈴木雅史、橋本秀雄、生野登、旭満里子、百瀬泰行、栃木県北地域における中耳炎患者来院患者と季節変動値との関連性に関する調査、第 25 回日本医療薬学会年会、横浜、11 月 23 日(2015).

H. 招待講演

1. 真野泰成、レセプトデータを用いたアトルバスタチンのアドヒアランス評価に関する研究、第 23 回 臨床薬剤師のための講習会、金沢、7 月 19 日(2015).

タンパク質の高担持効率と長期活性維持を達成する

新規ナノゲルを用いた肝繊維化抑制効果の検討

理学部第一部応用化学科　松隈大輔

【研究背景】筑波大大河内らの研究グループではこれまでに、肝線維化の責任細胞として知られる肝星細胞と血小板との相互作用について、①肝星細胞の活性化の程度を示す紡錘形細胞の有意な減少・②I 型コラーゲン分泌量の抑制・③血小板のアデニンヌクレオチドを介した肝星細胞の活性化抑制(Ikeda N. et al. *Hepatol Res.* 2012)を見出している。一方で、分子生物学的作用機序は未だ明らかになっておらず、肝星細胞活性化抑制メカニズムの解明には、アデノシンを選択的かつ高効率に肝星細胞に取り込ませる送達システムの構築が必要となる。

最近我々は、天然高分子 Chitosan (CS)・親水性高分子 poly(ethylene glycol) (PEG)・自己組織化ペプチド(RADA16)からなる高分子 PEG/RADA16-*g*-CS が、タンパク質の高い担持効率と活性保持を実現可能なナノゲルキャリアとして機能することを見出している。本研究では、レチノイン酸修飾 PEG/RADA16-*g*-CS ナノゲルを用いたアデノシン送達キャリアの創出と薬理機能評価を目指した（図 1)。具体的には、①肝星細胞へのターゲット性付与のためのレチノイン酸修飾 PEG (RA-PEG) の合成・②ナノゲルへのアデノシン担持量の定量解析・③RA-PEG/RADA16-*g*-CS ナノゲルの合成・④in vitro 薬理活性評価を行う。本研究は、筑波大学との共同研究の元、遂行する。

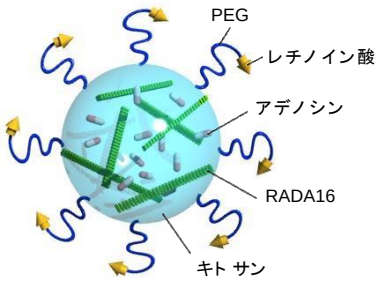


図1 アデノシン担持RA-PEG/RADA-*g*-CS の模式図

【実験方法】<u>①RA-PEG の合成</u>：ヘテロ 2 官能性 PEG (HOOC-PEG-NH_2) 250 mg (0.05 mmol), レチノイン酸 82.5 mg (0.25 mmol), 2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物 94.5 mg (0.27 mmol), N,N-ジメチル-4-アミノピリジン 13.4 mg (0.11 mmol) を CH_2Cl_2 5 mL に溶解し、室温で 12 時間反応させた。反応後、ジエチルエーテルを用いた再沈殿後、凍結乾燥により目的物を回収した。得られた分子構造は ^{1}H-NMR により解析した。<u>②アデノシン担持量の定量解析</u>:PBS を用いて所定の最終濃度になるように調整したナノゲル(1.0 mg/mL) およびアデノシン(0.1 mg/mL) 混合溶液を、超音波(30 min)・遠心(100,000 rpm, 30 min) 処理した。上澄みの UV-vis スペクトルを測定することで、ナノゲルに担持されたアデノシンを定量解析した。

【結果と考察】^{1}H-NMR 解析の結果、ヘテロ 2 官能性 PEG の末端アミノ基に対して 20% がレチノイン酸で修飾された RA-PEG の合成を確認した。図 2 には、ナノゲルとアデノシンの遠心前後における UV-vis スペクトルを示す。遠心処理後、上澄みのアデノシンに由来する 260 nm の吸収の減少が見られたことから、ナノゲルへのアデノシンの担持が推察された。ナノゲル 1.0 mg あたりに担持されたアデノシンの担持量は 18 μg であった。これらの結果、アデノシンを担持したレチノイン酸修飾ナノゲルの合成が可能となった。今後、in vitro での薬理活性評価を行う。

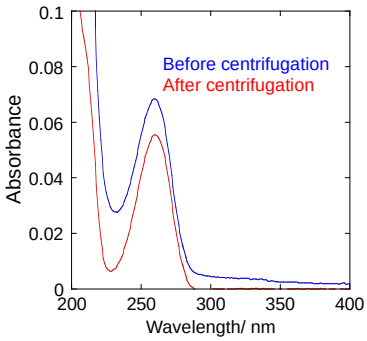


図2 遠心前後におけるナノゲル／アデノシン混合溶液のUV スペクトル

研究成果集

A. 学術論文（査読制度有）

1. 松隈大輔、渡邊宏臣、星野大樹、篠原貴道、菊地守也、高原淳、GISAXS/GIWAXD のその場測定による溶媒蒸発過程における結晶性バイオベースポリマーの高次構造形成プロセスの解析、SPring-8/SACLA 利用研究成果集、3, 298-301(2015).

D. 著書

1. Matsukuma, D., and Otsuka, H., “Strategies of Metal Nanoparticles for Nanobiology” in “Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science”, 1st edition, edited by Hiroyuki Ohshima, John Wiley & Sons, Inc., Chapter 66, in press

F. 国内学会発表

1. 久森章史、松隈大輔、大塚英典、酸化還元活性を有する両親媒性高分子を用いた金属イオン還元挙動の観察、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 24-27 日(2016).
2. 野口周人、小津間大介、松隈大輔、大塚英典、ピリジン含有両親媒性高分子の構造設計に基づく微粒子界面制御と医療応用、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 24-27 日(2016).
3. 小津間大介、嶋田紘尚、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、効果的な DNA の構造変異を導く遷移金属錯体の高分子化効果とその抗癌活性評価、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 24-27 日(2016).
4. 石川昇平、松隈大輔、飯島道弘、大塚英典、IPN 構造を有する生分解性インジェクタブルゲルの新規創製と細胞機能評価、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 24-27 日(2016).
5. 赤峯和敏、佐藤隆太郎、松隈大輔、大塚英典、オリゴエチレングリコ―ル重合体表面の修飾密度に依存した特異的水和挙動とタンパク質吸着抑制能との相関、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 24-27 日(2016).
6. 松隈大輔、前島雪絵、大塚英典、PEG-block-Poly(pyridine)の一次構造特異的な酸化還元活性の発現、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 24-27 日(2016).
7. 松隈大輔、石川昇平、高橋千尋、浅輪幸世、星和人、大塚英典、細胞の高機能培養を実現するインジェクタブルゲルの構造設計、日本化学会第 96 春季年会、京都、3 月 24-27 日(2016).
8. 飯島一智、石川昇平、松隈大輔、橋詰峰雄、大塚英典、キトサン/PEG/RADA16 で構造化した相互侵入高分子網目ゲル中における間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化、第 25 回インテリジェント材料/システムシンポジウム、東京、1 月 8 日(2016).
9. 松隈大輔、石川昇平、石川理恵子、高橋千尋、浅輪幸世、星和人、大塚英典、ネットワーク形成機構を駆使したインジェクタブル型 IPN ゲルの作製と組織再生足場としての機能、第 25 回インテリジェント材料/システムシンポジウム、東京、1 月 8 日(2016).

10. 野口周人、小津間大介、松隈大輔、大塚英典、ピリジン含有両親媒性高分子の構造設計に基づく微粒子界面制御と医療応用、バイオテクノロジー&エレクトロニクス研究討論会、東京、12 月 11 日(2015).
11. 石川昇平、松隈大輔、飯島道弘、大塚英典、生分解性インジェクタブル型 IPN ゲルの新規作製と細胞機能変化、バイオテクノロジー&エレクトロニクス研究討論会、東京、12 月 11 日(2015).
12. 小津間大介、池永裕介、松隈大輔、大塚英典、ピリジン含有両親媒性ブロック共重合体の表面吸着メカニズムの解明と生体内材料への応用、第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015、東京、10 月 13-15 日(2015).
13. 石川昇平、松隈大輔、飯島道弘、大塚英典、生分解性 IPN 型インジェクタブルゲルの新規創製と足場分解に伴う細胞機能変化の観察、第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015、東京、10 月 13-15 日(2015).
14. 野口周人、小津間大介、松隈大輔、大塚英典、両親媒性高分子の構造に基づくピリジン環の配向性制御および吸着安定性との相関、第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015、東京、10 月 13-15 日(2015).
15. 赤峯和敏、佐藤隆太郎、松隈大輔、大塚英典、オリゴエチレングリコール重合体の表面密度依存的水和挙動と生体適合性への影響、第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015、東京、10 月 13-15 日(2015).
16. 松隈大輔、藤井香織、大塚英典、タンパク質デリバリーキャリアを指向したペプチドの自己組織ネットワークを有するキトサンナノゲルの作製、第 64 回高分子討論会、宮城、9 月 15-17 日(2015).
17. 松隈大輔、野口周人、前島雪絵、大塚英典、限定的一次構造において発現する PEG-b-Poly(pyridine) の特異な酸化還元活性、第 64 回高分子討論会、宮城、9 月 15-17 日(2015).
18. 大塚英典、佐藤隆太郎、前島雪絵、松隈大輔、エチレングリコール共重合体表面の水和挙動、生体適合性に対する骨格構造の影響、第 64 回高分子討論会、宮城、9 月 15-17 日(2015).
19. 石川昇平、松隈大輔、飯島道弘、大塚英典、自己組織化ペプチドとキトサンから構成される生分解性 IPN 型インジェクタブルゲルの創製と細胞機能応答、第 64 回高分子討論会、宮城、9 月 15-17 日(2015).
20. 松隈大輔、髙木あかね、大塚英典、PEG-b-Poly(pyridine) の構造特異的な酸化還元活性の発現と貴金属イオンの自動還元、第 66 回コロイドおよび界面化学討論会、鹿児島、9 月 10-12 日(2015).
21. 松隈大輔、三盃毅知、大塚英典、ポリイオンコンプレックスにより構成されるゼラチン/キトサン複合体の UCST 型温度相転移挙動、第 66 回コロイドおよび界面化学討論会、鹿児島、9 月 10-12 日(2015).

22. 野口周人、小津間大介、松隈大輔、大塚英典、ピリジン含有両親媒性高分子の構造依存的界面物性解析および細胞内環境応答性材料への適用、第 66 回コロイドおよび界面化学討論会、鹿児島、9 月 10-12 日(2015).
23. 大塚英典、嶋田紘尚、高橋理一、松隈大輔、DNA にインターカレートする白金錯体の高分子化効果および抗癌剤への応用、第 66 回コロイドおよび界面化学討論会、鹿児島、9 月 10-12 日(2015).
24. 松隈大輔、前島雪絵、大塚英典、一次構造に依存した PEG-b-Poly(pyridine) の特異な酸化還元活性の発現、第 64 回高分子学会年次大会、北海道、5 月 27-29 日(2015).

H. 招待講演

1. 松隈大輔、ポリエチレングリコールとピリジンからなる両親媒性高分子の新奇機能の発現、第 1 回ウォーターフロンティアサイエンス研究部門合同若手研究会―表面・界面現象の新展開：吸着・物質移動・エネルギー散逸―、東京、3 月 14 日(2016).

I. 受賞

1. 赤峯和敏、松隈大輔、大塚英典、ウォーターフロンティアサイエンス研究部門合同若手研究会―表面・界面現象の新展開：吸着・物質移動・エネルギー散逸―学生ポスター賞

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・若手(B)、研究代表、新規両親媒性高分子を用いた金属イオンの定量的還元と高機能金属ナノ粒子の創製、平成 26-27 年度(26 年度 273 万円、27 年度 104 万円、計 377 万円)

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

医薬資源の実用化を目指した
橋渡し研究拠点の形成
平成 28 年度　研究成果報告書

東京理科大学

研究推進機構　総合研究院

トランスレーショナルリサーチセンター

センター長　樋上　賀一

まえがき

研究推進機構　総合研究院
トランスレーショナルリサーチセンター長
樋上　賀一

設立の経緯

本学には長年の多岐にわたる優れた基礎研究により未来の医療に貢献しうる多くの貴重な創薬シーズが集積しています。しかし、医学部や附属病院がないために、基礎研究の成果を臨床現場に充分に還元するのが困難な状況にありました。本学の持つ膨大な基礎研究の成果を社会に還元し、またトランスレーショナルリサーチ（TR）に関わる人材の育成のためにも、医療機関と連携した橋渡し研究を強力に推進する研究拠点の形成は、極めて重要と考えられておりました。このような背景のもと、2009 年に TR 部門の設置が認められて、それ以来 5 年間、谷中および深井両部門長を中心に学内外の先生方の協力のもと、本部門から複数の治療薬および診断薬のシーズが発表され、また、論文化および特許取得がなされてきました。このような活発な研究活動が認められ、平成 26 年度、文部科学省の私立大学戦略的研究基盤形成支援事業に『医薬資源の実用化を目指した橋渡し研究拠点の形成』というプロジェクトで採択され、本学の教員 23 名と外部の医療機関から 28 名の客員研究員が参加する TR センターの設置が認められました。

本センターでのプロジェクトの目標は、『医療機関と連携・協力して、本学が保有するシーズ、医療機関が望むニーズ、ドラッグリポジショニング候補薬物（併せて以下、医薬資源）に対する橋渡し研究（TR）、さらに、これら医薬資源に関する臨床試験の実施を支援し、加えて、将来 TR を担う若手研究者、学生を育成する。そして、医療機関を持たない薬系および理工系大学における基礎研究に立脚した新しい TR 拠点形成のモデルケースとなることを目指す。』となっております。この目標を達成するために、具体的には、１）新規治療ターゲット分子の探索と核酸やペプチドを用いた新規創薬を加速する。２）ドラッグリポジショングによる既存薬の適応拡大を図る。３）これら医薬資源に関する臨床試験を実施する TR プラットホームを構築する。４）１）～３）の国際化を図る。という目標を掲げて、活発に研究活動を展開しております。

本プロジェクトの推進により、以下のような直接的および間接的効果を期待しています。1）本センターのみでなく、学内全体の TR 研究の活性化、さらに実用化が促進される。2）本学総合研究院に所属する他の基礎的色合いの強いセンターや部門との連携により、これらセン

ターや部門の研究成果の実用化が促進される。3）座学では学ぶことが困難な TR やレギュラトリーサイエンスに接する機会を若手研究者や学生に提供することで、将来、本邦では不足している TR やレギュラトリーサイエンスの分野で活躍する人材を育成できる。そして、このような直接的および間接的効果により、国民の医療や福祉に貢献することを目指しています。

センターの構成

本センターには、『 1. 探索グループ』、『 2. 創薬グループ』、『 3. 薬効・機能評価グループ』、および『 4. 臨床試験グループ』と 4 つのグループから組織され、平成 28 年度には、本学の教員計 25 名、リサーチ・アシスタント 3 名、外部の医療機関から 12 名の基礎系客員研究員および 19 名の臨床系客員研究員が参加しています（図 1）。また、10 号館 3 階の実験室 5 を TR センターの共同実験室として利用しています。この実験室には、イメージングシステム、プレートリーダー、リアルタイム PCR システムを設置し、主として生物系実験が可能な状態となっています。加えて、薬学部動物舎に蛍光、発光 in vivo イメージングシステム（Bruker BioSpin 社　Xtreme B1 4MP)、さらに薬学部 15 号館に生体-マテリアル相互作用解析システム（メイワフォーシス社　Q-Sense Pro 8 チャンネルフルオートモデル）を設置しています。

1. 探索グループ

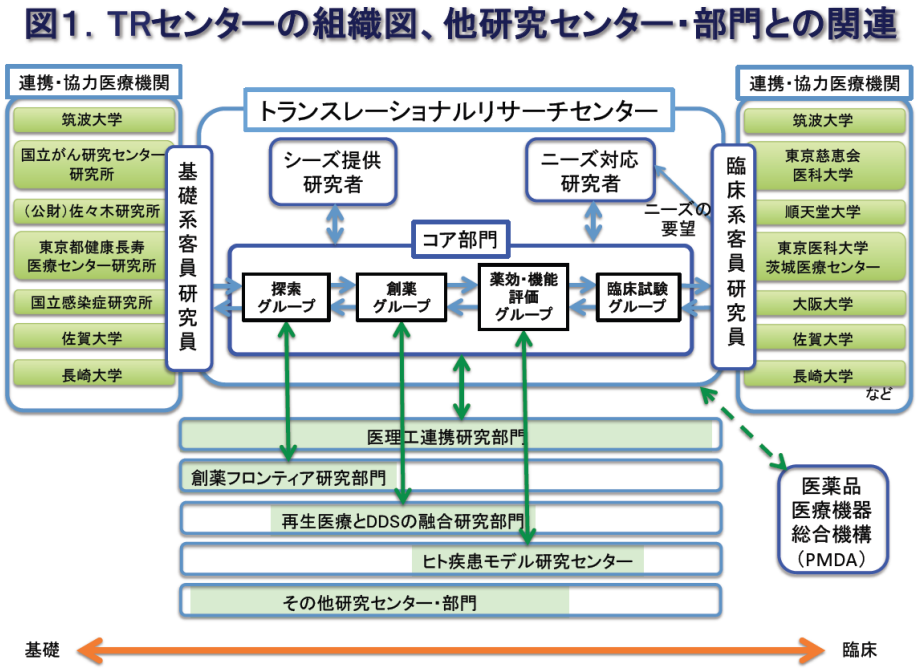


図1. TRセンターの組織図、他研究センター・部門との関連

免疫学が専門の西山千春（基礎工学部生物工学科・教授、グループ長)、八代拓也（同嘱託助教)、接着分子が専門の深井文雄（薬学部生命創薬科学科・教授)、伊豫田拓也（同嘱託講師)、腫瘍学専門の秋本和憲（薬学部生命創薬科学科・准教授)、バイオインフォマティクスが専門の佐藤圭子（理工学部情報科学科・准教授）からなり、新規治療・予防薬や診断薬などの標的分子を探索します。

2. 創薬グループ

有機合成化学が専門の和田　猛（薬学部生命創薬科学科・教授、グループ長）と原　倫太郎（同嘱託助教)、核酸医薬が専門の鳥越秀峰（理学部応用化学科・教授)、ドラッグデリバリーシステム（DDS）が専門の花輪剛久（薬学部薬学科・教授)、大塚英典（理学部応用化学科・教授)、松隈大輔（同嘱託講師)、河野弥生（薬学部薬学科・嘱託助教）からなり、新規核酸医薬品やDDS技術を創製・開発します。

3. 薬効・機能評価グループ

薬理学が専門の岡　淳一郎（薬学部薬学科・教授、グループ長)、吉澤一巳（同講師)、恒岡弥生（同嘱託助教)、分析科学が専門の東　達也（薬学部薬学科・教授)、小川祥二郎（同嘱託助教)、病理学が専門の樋上賀一（薬学部生命創薬科学科・教授）からなり、細胞および実験動物レベルで治療薬や診断薬の効果や機能を解析します。

4. 臨床試験グループ

病院薬剤師歴の長い小茂田昌代（薬学部薬学科・教授、グループ長)、臨床薬剤学が専門の真野泰成（薬学部薬学科・准教授)、医療統計学が専門の浜田知久馬（工学部第一部経営工学科・教授）と佐藤嗣道（薬学部薬学科・講師）からなり、知的財産権の調査や確保の支援、薬物動態を解析し、臨床試験業務の支援を行ないます。

活動報告

1. 研究プロジェクト

本支援事業の目標を達成するため、１、２年目は、研究体制を構築し、研究基盤の整備を行ってきました。同時に、年２回のペースでシンポジウム/研究交流会を開催して、他の医療機関との連携をすすめ、共同研究の芽を育ててきました。また１年目の後半からハワイ大学がんセンターと交流、両大学で共同シンポジウムを開催し、国際共同 TR もスタートしました（後述）。平成 28 年 8 月 27 日にアドバイザリー委員会（委員長：樋上賀一、学外委員：重藤和弘（医薬品医療機器総合機構・理事)、関谷剛男（(公財）佐々木研究所・所長)、若林敬二（元国立がん研究センター・所長、現静岡県立大学・教授)、学内委員：北村大介（生命医科学研究所・教授)、菊池明彦（基礎工学部・教授)、オブザーバー：浅島　誠（副学長、総合研究院院長)、本間芳和（総合研究院副院長)）が開催されて、雑駁な研究課題を集約すべきとの指摘を受けました。そこで、国際性の高い研究テーマ、実用化に近づいている研究テーマ、シナジー効果の高い研究テーマという観点から、１）ハワイ大学との国際共同 TR（プロジェクトリーダー：樋上賀一)、２）創傷治癒促進薬の開発（同：花輪剛久)、３）漢方薬の有効利用に繋がる TR（同：礒濱洋一郎)、４）難治性乳がん制圧プロジェクト（同：秋本和憲)、５）自己免疫疾患、アレルギー疾患の発症機序解析と治療法開発（同：西山千春)、６）オートファジー/細胞老化を標的とした新規治療薬の開発（同：深井文雄)、の 6 テーマを選定し、各プロジェクトへの参加者を募集し、6 プロジェクトチームが編成されました。今後は、集約した６課題を中心に、４つの研究グループが TR の過程の上流から下流まで様々な形で絡むことで、研究を加速化していきたいと考えています。

2. シンポジウム・研究交流会

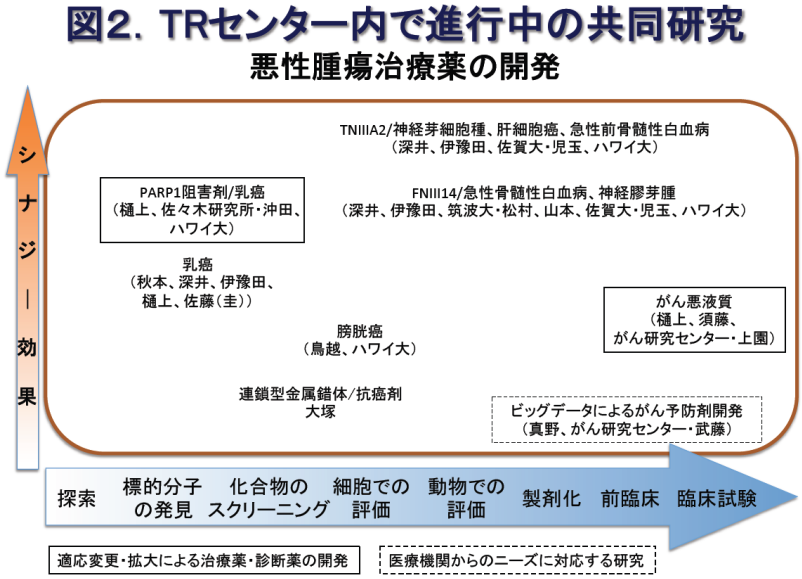
平成 28 年度 6 月 25 日（土）に葛飾キャンパス 101 講義室において、「Frontiers in Developmental Strategy for Cancer Therapeutics」と題して、ハワイ大学がんセンター、国立がん研究センターと合同で、第 4 回国際シンポジウムを開催しました。藤嶋昭学長からのご挨拶の後、ハワイ大学がんセンターからは、Charles Joel Rosser 教授と古谷英樹博士とが「Identification of Novel Molecular Diagnostic and Therapeutic Targets in Bladder Cancer」、Joe William Ramos 教授が「Blocking Cancer Growth and Metastasis: New targets in the ERK MAP Kinase Pathway」、James Turkson 教授が「Targeting JAK/STAT Signaling Pathway for Cancer Therapy」、国立がん研究センターからは、土原一哉博士が「Engineering Cancer Microenvironment by Arctigenin Administration Leading to Sensitization of Cancer Cells to Therapeutics」、武藤倫弘博士が「Chemoprevention Trials for Colorectal Cancer in Japan」というタイトルでご講演されました。一方、本学 TR センターからは、秋本和憲准教授が「The Role of Atypical Protein Kinase C (aPKC) in Glycolysis of Breast Cancer Stem Cell」、私が「Development of Poly (ADP ribose) Polymerase (PARP)

Inhibitor by a Novel Molecular Mechanism」、鳥越秀峰教授が「Development of Chemically Modified Antisense Oligonucleotides for the Treatment of Diseases」、深井文雄教授の代理で伊豫田拓也講師が「Cell Regulation Through Control of Integrin Activation -Application to Cancer Chemotherapy Targeting Beta1-integrins-」、堀江一郎博士が「New Strategy of Cancer Immunotherapy Targeting Myeloid- derived Suppressor Cells」というタイトルで講演し、活発な議論が展開されました。

第５回シンポジウム/研究交流会は平成 28 年８月 27 日(土)に神楽坂キャンパス富士見校舎 101 教室で開催されました。教育講演として、土肥雅彦博士(帝人ファーマ株式会社 製剤技術研究所)が「服薬アドヒアランスを考慮した製剤設計」、横井左奈博士(千葉県がんセンター研究所がんゲノムセンター・遺伝子診断部)が「個別化医療のためのがんゲノム研究と診療の連携」、吉田易範先生(国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED))が「AMED によるアカデミア発創薬支援について～橋渡し研究、臨床研究・治験推進等の取組みを中心に～」というタイトルで、ご講演されました。また、学外メンバーの研究紹介として、野口　満教授(佐賀大学)が「メタボリック症候群と腎癌治療」、土谷智史准教授(長崎大学)が「脱細胞化組織骨格を利用した肺再生の現状と展開」、中川 嘉准教授(筑波大学)が「新規脂質代謝調節転写因子による新たな生活習慣病治療戦略を目指して」というタイトルで、ご講演されました。

第６回シンポジウム/研究交流会は、平成 29 年１月 21 日(土)に同じく神楽坂キャンパス富士見校舎 101 教室で開催しました。浅島　誠副学長（研究推進機構総合研究院長）のご挨拶の後、教育講演として、矢作尚久博士（東京大学工学部）が「次世代医療 ICT 基盤技術の臨床応用　-次世代の社会基盤技術としての展開-」、丸山光生博士（国立長寿医療研究センター研究所副所長、老化機構研究部部長）が「免疫系からみた健康長寿をめざす基礎老化研究の取り組み」、江口　晋（長崎大学大学院移植消化器外科教授）が「長崎での消化器細胞療法と膵癌治療」というタイトルでご講演されました。また、集約した６つのプロジェクトに関して、各プロジェクトリーダーから研究計画および進捗状況の説明がありました。そして、最後に森口泰孝副学長（研究推進機構長）に閉会のご挨拶を頂きました。

第５回および第６回シンポジウム/交流研究会とも、それぞれ 17 演題と 25 演題の主として学生によるポスター発表があり、熱く濃密なディスカッションとともに、交流が計られました。



3. センター内外での共同研究活動

前述したようにセンター内の共同研究プロジェクトを 6 研究課題に集約しましたが、それら以外にも様々な研究活動が行われています。その中での共同研究を、FigureX 軸を実用化の可能性、Y 軸をシナジー効果として表しました（図２、３）。このように本学教員と客員研究員による多数の共同研究がセンター内で生まれてきております。

また、特筆すべき活動として、前述のごとく URA のサポートにより、ハワイ大学がんセンターとの共同 TR がスタートしております。具体的には、私と Turkson 教授で「新規 PARP 阻害剤の開発」、鳥越教授と Rosser 教授、古谷博士とで「次世代核酸医薬技術による膀胱癌治療薬の開発」という 2 つのテーマです。次年度には若手研究者および学生の交換留学制度もスタートする予定で、国際経験を積む場になることを願っています。あｍた、将来的にはこの共同研究プロジェクトを基盤として、さらに発展させ、国際連携による創薬プラットホームの構築を目指したいと考えています。

このように、今後も、国内外の研究者と連携を深めて、また共同研究へと進め、薬の種を実用化へ近づけていきたいと考えています。

図3. TRセンター内で進行中の共同研究
悪性腫瘍以外の治療薬・診断薬の開発

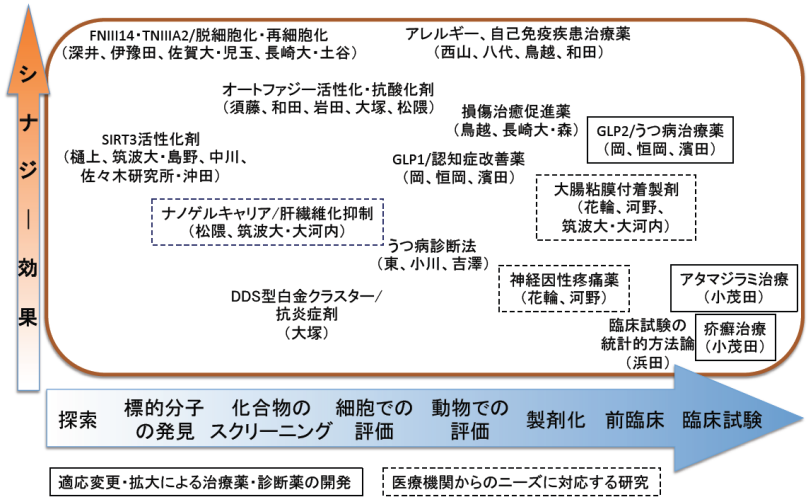
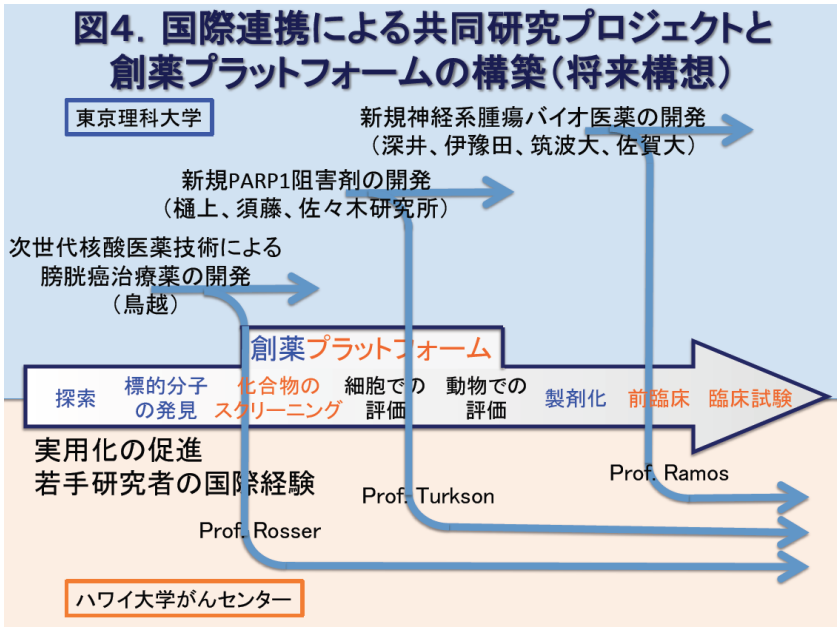


図4. 国際連携による共同研究プロジェクトと創薬プラットフォームの構築（将来構想）



最後に

部門からセンターに発展的に改組されて3年が経過しました。１、２年目は、前述の４つの研究グループ（探索、創薬、薬効・機能評価、臨床試験）からなる研究体制を構築し、研究基盤の整備を行った。また、臨床試験グループにおいて、本学を中心とした臨床試験を開始した。同時に、年２回のペースでシンポジウム/研究交流会を開催して、筑波大学など他の医療機関との連携をすすめ、共同研究の芽を育ててきました。１年目の後半からハワイ大学がんセンターとの交流がスタートして、両大学で共同シンポジウムを１回ずつ開催し、MTAや共同研究契約を締結後、国際共同TRもスタートしました。３年間の活動で、学内でのTRプラットホーム、国内医療機関特に筑波大学と連携したTRプラットホーム（筑波大学は平成29年度「橋渡し研究戦略的推進プログラム（1次公募)」に採択された)、国外医療機関（ハワイ大学がんセンター）と連携したTRプラットホームが構築されつつあります。また、計22件の特許を申請できています。また、３年目にはTRセンター内での雑駁な研究課題を、6課題に集約しました。今後も、客員研究員を含めたセンターメンバーの総力を挙げて、共同研究プロジェクトを推進すると同時に、実用化に近づいている研究プロジェクトをさらに発展させることにより、真の意味でのトランスレーショナルリサーチを実現させたいと考えています。

INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE, TRANSLATIONAL RESEARCH (TR) CENTER

—FRONTIERS IN DEVELOPMENTAL STRATEGY FOR CANCER THERAPEUTICS—

Date：June 25 (Saturday), 2016　10:00 - 19:00
Venue：Room 101, Katsushika Campus, Tokyo University of Science, Japan

10:00 ~ 10:10　Opening Remarks　Akira Fujishima, President, Tokyo University of Science

10:10 ~ 10:50　Invited Lecture 1　(Chaired by Prof. Yoshikazu Higami)
"Identification of Novel Molecular Diagnostic and Therapeutic Targets in Bladder Cancer"
Hideki Furuya, Ph.D. & Charles Joel Rosser, M.D., MBA, FACS, University of Hawaii

10:50 ~ 11:20　(Chaired by Prof. Yoshikazu Higami)
"Engineering Cancer Microenvironment by Arctigenin Administration Leading to Sensitization of Cancer Cells to Therapeutics"
Katsuya Tsuchihara, M.D., Ph.D., National Cancer Center, Japan

11:20 ~ 11:50　(Chaired by Prof. Takehisa Hanawa)
"The Role of Atypical Protein Kinase C (aPKC) in Glycolysis of Breast Cancer Stem Cell"
Kazunori Akimoto, Ph.D., Tokyo University of Science

11:50 ~ 12:20　(Chaired by Prof. Takehisa Hanawa)
"Development of Poly (ADP ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor by a Novel Molecular Mechanism"
Yoshikazu Higami, M.D., Ph.D., Tokyo University of Science

12:20 ~ 13:30　Lunch Break

13:30 ~ 14:10　Invited Lecture 2　(Chaired by Prof. Fumio Fukai)
"Blocking Cancer Growth and Metastasis: New targets in the ERK MAP Kinase Pathway"
Joe William Ramos, Ph.D. , University of Hawaii

14:10 ~ 14:40　(Chaired by Prof. Fumio Fukai)
"Development of Chemically Modified Antisense Oligonucleotides for the Treatment of Diseases"
Hidetaka Torigoe, Ph. D., Tokyo University of Science

14:40 ~ 15:10　(Chaired by Associate Prof. Kazunori Akimoto)
"Cell Regulation Through Control of Integrin Activation -Application to Cancer Chemotherapy Targeting Beta1-integrins-"
Fumio Fukai, Ph.D., Tokyo University of Science

15:10 ~ 15:30　Coffee Break

15:30 ~ 16:10　Invited Lecture 3　(Chaired by Associate Prof. Kazunori Akimoto)
"Targeting JAK/STAT Signaling Pathway for Cancer Therapy"
James Turkson, Ph.D., University of Hawaii

16:10 ~ 16:40　(Chaired by Prof. Chiharu Nishiyama)
"New Strategy of Cancer Immunotherapy Targeting Myeloid-derived Suppressor Cells"
Ichiro Horie, Ph.D., Tokyo University of Science

16:40 ~ 17:10　(Chaired by Prof. Chiharu Nishiyama)
"Chemoprevention Trials for Colorectal Cancer in Japan"
Michihiro Mutoh, M.D., Ph.D., National Cancer Center, Japan

17:10 ~ 17:15　Closing Remarks　Yoshikazu Higami, Tokyo University of Science

17:30 ~ 19:00　Banquet

Supported by MEXT-Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities, 2014-2018, and University Research Administration Center of TUS

<Symposium Office> Prof. Takehisa Hanawa, TR Center, Tokyo University of Science
E-mail: y.kawano@rs.tus.ac.jp (Yayoi Kawano, Ph.D.)

シンポジウム参加者の集合写真（藤嶋昭学長および演者を囲んで）

シンポジウムでの活発な議論

「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
総合研究院トランスレーショナルリサーチ（TR）センター
第５回シンポジウム/研究交流会

日時：２０１６年８月２７日（土）、１３：００～１９：３０
会場：東京理科大学神楽坂キャンパス富士見校舎

司会：花輪　剛久先生（薬学部薬学科）

13：00～13：05　開会のご挨拶
　樋上　賀一先生（東京理科大学TRセンター長，薬学部生命創薬科学科）

13：05～13：35
【学外メンバー研究紹介１】
「メタボリック症候群と腎癌治療」
　野口　満先生（佐賀大学）

13：35～14：05
【教育講演１】座長：花輪　剛久先生（薬学部薬学科）
「服薬アドヒアランスを考慮した製剤設計」
　土肥　雅彦先生（帝人ファーマ株式会社 製剤技術研究所）

14：05～14：35
【学外メンバー研究紹介２】
「脱細胞化組織骨格を利用した肺再生の現状と展開」
　土谷　智史先生（長崎大学）

14：35～16：00　　コーヒーブレイク・ポスター閲覧（2階学生食堂）

16：00～16：30
【教育講演２】座長：深井　文雄先生（薬学部長，薬学部生命創薬科学科）
「個別化医療のためのがんゲノム研究と診療の連携」
　横井　左奈先生（千葉県がんセンター研究所がんゲノムセンター，
千葉県がんセンター遺伝子診断部）

16：30～17：00
【教育講演３】座長：樋上　賀一先生（TRセンター長，薬学部生命創薬科学科）
「AMEDによるアカデミア発創薬支援について
～橋渡し研究、臨床研究・治験推進等の取組みを中心に～」
　吉田　易範先生（国立研究開発法人　日本医療研究開発機構（AMED））

17：00～17：30
【学外メンバー研究紹介３】
「新規脂質代謝調節転写因子による新たな生活習慣病治療戦略を目指して」
　中川　嘉先生（筑波大学）

17：30～17：50
【総合討論】座長：深井　文雄先生（薬学部長，薬学部生命創薬科学科）

18：00～19：30　懇親会（2階学生食堂）

参加費：無料
お問い合わせ：東京理科大学TRセンターシンポジウム事務局（花輪剛久，河野弥生）
東京理科大学薬学部医療デザイン学研究室
千葉県野田市山崎2641　℡：04-7121-4003

シンポジウムでの発表と聴講の様子

ポスターセッションでの発表とディスカッションの様子

「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
総合研究院トランスレーショナルリサーチ（TR）センター
第6回シンポジウム/研究交流会

日時：2017年 1月21日（土），13：00～19：30
会場：東京理科大学神楽坂キャンパス富士見校舎

司会：吉澤　一巳先生（薬学部薬学科）

13：00～13：05　開会のご挨拶
　浅島　誠先生（東京理科大学研究推進機構総合研究院長）

13：05～13：20　**【TRセンタープロジェクト紹介１】**
「ハワイ大学との国際共同研究促進プログラム」
　樋上　賀一先生（薬学部生命創薬科学科）

13：20～13：35　**【TRセンタープロジェクト紹介２】**
「創傷治癒に関する研究」
　花輪　剛久先生（薬学部薬学科）

13：35～14：05　**【教育講演１】**座長：花輪　剛久先生（薬学部薬学科）
「次世代医療ICT基盤技術の臨床応用　-次世代の社会基盤技術としての展開-」
　矢作　尚久先生（東京大学工学部）

14：05～14：20　**【TRセンタープロジェクト紹介３】**
「難治性乳がんの新規予後予測および創薬標的分子の探索と評価」
　秋本　和憲先生（薬学部生命創薬科学科）

14：20～14：35　**【TRセンタープロジェクト紹介４】**
「自己免疫疾患、アレルギー疾患の発症機序解析と治療法開発」
　西山　千春先生（基礎工学部生物工学科）

14：35～15：00　**ポスタープレビュー**　（ポスター発表者）

15：00～16：20　コーヒーブレイク・ポスター閲覧（2階学生食堂）

16：20～16：50　**【教育講演２】**座長：西山　千春先生（基礎工学部生物工学科）
「免疫系からみた健康長寿をめざす基礎老化研究の取り組み」
　丸山　光生先生（国立長寿医療研究センター研究所副所長、老化機構研究部部長）

16：50～17：05　**【TRセンタープロジェクト紹介５】**
「オートファジー/細胞老化に関する研究」
　深井　文雄先生（薬学部生命創薬科学科）

17：05～17：20　**【TRセンタープロジェクト紹介５】**
「現代医療の中での漢方薬の有効利用に繋がるトランスレーショナルリサーチ」
　礒濱　洋一郎先生（薬学部薬学科）

17：20～17：50　**【教育講演３】**座長：座長：樋上　賀一先生（薬学部生命創薬科学科）
「長崎での消化器細胞療法と膵癌治療」
　江口　晋先生（長崎大学大学院移植消化器外科教授）

17：50～18：00
【総合討論】座長：深井　文雄先生（薬学部生命創薬科学科）

18：00～18：05　閉会のご挨拶
　森口　泰孝先生（東京理科大学副学長，研究推進機構長）

18：10～19：30　懇親会（2階学生食堂）

参加費：無料
お問い合わせ：東京理科大学TRセンターシンポジウム事務局（花輪剛久，河野弥生）
東京理科大学薬学部医療デザイン学研究室
千葉県野田市山崎2641　℡：04-7121-4003

シンポジウムでの発表と聴講の様子

ポスターセッションでの発表とディスカッションの様子

探索グループ

免疫担当細胞の遺伝子発現制御

基礎工学研究科生物工学専攻　西山千春

【1】樹状細胞制御

樹状細胞は、プロフェッショナル抗原提示細胞としてCD4陽性T細胞への抗原提示によりエフェクター細胞分化方向性を決定する重要な役割を担っている。当研究グループでは血球系細胞特異的転写因子PU.1の機能解析を行い、標的遺伝子を直接転写活性化するケース、パートナー分子の発現を誘導するケース、マスターレギュレーターの発現を介して下流の遺伝子発現を引き起こすケースなど、様々な転写活性化機構を見出して来ている。今回、樹状細胞のマーカー分子CD11cの発現に対するPU.1の寄与を解析し、PU.1がパートナー分子IRF4の発現を誘導しPU.1/IRF4ヘテロ二量体として機能することを示した。アレルギー疾患の治療標的である共刺激分子OX40LもPU.1制御下にあり、この場合は単量体として直接OX40L遺伝子を転写活性化することが示唆されている。東京医科大学眼科との共同研究で、PU.1が眼科領域の自己免疫疾患においてバイオマーカーとなること、その抑制によりT細胞応答が制御できることを報告した。

核内受容体型転写調節因子 NR4A3 は、他の NR4A ファミリー分子と共に制御性 T 細胞分化に寄与することが知られていたが、樹状細胞活性化に伴い引き起こされる遺伝子発現に関わることを見出し、NR4A3 が樹状細胞機能に影響を及ぼす結果、制御性 T 細胞分化に寄与することを明らかにした。

食品由来微量成分や放線菌由来新規アミノ酸に、樹状細胞機能を修飾する作用を見出しており、分子機構の解明とマウス病態モデルでの効果検証を進めている。

【2】アレルギー疾患に関わるエフェクター細胞制御

マスト細胞や好塩基球は IgE 受容体（Fc ε RI）を細胞表面に発現し、IgE 抗体依存的ないわゆる I 型アレルギーのエフェクター細胞である。Fc ε RI の細胞特異的発現調節機構の解明とその制御を目指し、構成分子 α と β の発現調節因子を特定してきた。これまでにヒトマスト細胞では PU.1 siRNA が α 発現を低下させる結果、Fc ε RI の発現や機能が有意に抑制されることを報告した。今回、細胞内シグナル伝達分子群を解析し、ヒト・マウス共に PU.1 が Syk 遺伝子の転写活性化を行っていること、PU.1 siRNA や免疫調節薬ポマリドマイドが PU.1 タンパク質量の減少と、引き続いて Syk の発現低下をもたらすこと、更にこれらの処理がマスト細胞依存的なアレルギー反応を顕著に抑制することを in vivo、in vitro で検証した。

マスト細胞機能を調節する食品成分として、短鎖脂肪酸、多価不飽和脂肪酸、ポリフェノール、ビタミンなどに複数の候補分子を得ており、その作用点となる受容体の同定や生理的条件下での有効性を検証している。

研究成果集

A. 学術論文（査読制度有）

1. Umazume, A., Kezuka, T., Matsuda, R., Usui, Y., Takahashi, H., Yamakawa, N., Yashiro, T., Nishiyama, C., and Goto, H., Role of PU.1 expression as an inflammatory marker in experimental autoimmune uveoretinitis. Ocular Immunology and Inflammation. in press.
2. Yashiro, T., Kasakura, K., Oda, Y., Kitamura, N., Inoue, A., Nakamura, S., Yokoyama, H., Fukuyama, K., Hara, M., Ogawa, H., Okumura, K., Nishiyama, M., and Nishiyama, C., The hematopoietic cell-specific transcription factor PU.1 is critical for expression of CD11c. Int. Immunol. 29, 87-94(2017).
3. Honjo, A., Nakano, N., Yamazaki, S., Hara, M., Uchida, K., Kitaura, J., Nishiyama, C., Yagita, H., Ohtsuka, Y., Ogawa. H., Okumura, K., and Shimizu, T., Pharmacological inhibition of Notch signaling suppresses food antigen-induced mucosal mast cell hyperplasia. J. Allergy Clin. Immunol. 139, 987-996(2017).
4. Yashiro, T., Hara, M., Ogawa, H., Okumura, K., and Nishiyama, C., Critical role of transcription factor PU.1 in the function of the OX40L/TNFSF4 promoter in dendritic cells. Sci. Rep. 6, 34825(2016).
5. Miura, R., Kasakura, K., Nakano, N., Hara, M., Maeda, K., Okumura, K., Ogawa, H., Yashiro, T., and Nishiyama, C., Role of PU.1 in MHC class II expression via CIITA transcription in plasmacytoid dendritic cells. PLoS One 11, e0154094(2016).

F. 国内学会発表

1. 小田祥人、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、転写因子 PU.1 のアレルギー疾患治療標的としての有効性、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都、3 月 17-20 日(2017).
2. 関本崇宏、八代拓也、長谷部文人、松田研一、笠倉和巳、西山真、西山千春、新規非タンパク性アミノ酸 DADH による免疫抑制作用、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都、3 月 17-20 日(2017).
3. 白井智丈、笠倉和巳、長谷部文人、松田研一、八代拓也、西山真、西山千春、新規アミノ酸 DADH によるマスト細胞の活性抑制、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都、3 月 17-20 日(2017).
4. 藤垣泉、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、マスト細胞活性化反応に対する短鎖脂肪酸の抑制効果、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都、3 月 17-20 日(2017).
5. 笠倉和巳、中谷光、新井貴大、八代拓也、西山千春、GATA2 によるマスト細胞プロテアーゼの発現制御機構、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都、3 月 17-20 日(2017).
6. 中野信浩、西山千春、奥村康、小川秀興、Notch シグナルによってマスト細胞が獲得する

抗原提示細胞様の形質、日本農芸化学会 2017 年度大会、京都、3 月 17-20 日(2017).

7. Yashiro, T., Kasakura, K., Nishiyama, C., The nuclear orphan receptor NR4a3/NOR1 is involved in the function of dendritic cells. The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Ginowan (Okinawa), December 5-7(2016).
8. Kasakura, K., Yashiro, T., Hara, M., Okumura, K., Nishiyama, C., GATA2 is involved in the expression of the decoy receptor for IL-33 by binding to the proximal promoter with chromosomal loop formation. The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Ginowan (Okinawa), December 5-7(2016).
9. Tezuka, T., Kasahara, T., Ueno, Y., Nishiyama, C., Oda, A., Goitsuka, R., Transcription factor Tlx1 regulates the ability of spleen mechenchymal stromal cells to support the survival of hematopoietic progenitor cells in vitro. The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Ginowan (Okinawa), December 5-7(2016).
10. Oda, A., Tezuka, T., Kasahara, T., Ueno, Y., Nishiyama, C., Goitsuka, R., Interdependent roles of Tlx1-expressing mesenchymal cells and macrophages in extra medullary hematopoiesis in the spleen. The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Ginowan (Okinawa), December 5-7(2016).
11. 山本満智子、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、インフラマソーム構成分子 NLRP3 遺伝子の単球系細胞特異的発現制御機構の解明、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 30 日-12 月 2 日(2016).
12. 渡辺良介、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、樹状細胞における PD-L2 の遺伝子発現制御機構の解析、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 30 日-12 月 2 日(2016).
13. 内田万紀子、中野信浩、原むつ子、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、マスト細胞における転写因子 Ehf の機能解析、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 30 日-12 月 2 日(2016).
14. 内田佑奈、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、NR4a3 によるマクロファージにおける MDC/CCL22 発現調節、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 30 日-12 月 2 日(2016).
15. 小田祥人、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、PU.1 を標的としたマスト細胞依存性アレルギー反応の制御、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 30 日-12 月 2 日(2016).
16. 由良志織、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、樹状細胞の免疫調節機能に対する Pterostilbene の作用、日本食品免疫学会 2016 年度大会、東京、11 月 9-10 日(2016).
17. 藤垣泉、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、短鎖脂肪酸によるマスト細胞の機能制御、日本食品免疫学会 2016 年度大会、東京、11 月 9-10 日(2016).
18. 濱田琢人、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、Tannic acid によるアレルギー抑制効果とメカニズム解析、日本食品免疫学会 2016 年度大会、東京、11 月 9-10 日(2016).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 公益財団法人飯島藤十郎記念食品科学振興財団学術研究助成金、代表、アレルギー・自己免疫疾患を改善する食品成分の分子栄養学的解析、平成 29 年 3 月
2. 東京理科大学特定研究助成金（共同研究)、代表、自己免疫疾患関連遺伝子解析と核酸医薬による治療法開発、平成 28 年 6 月
3. 日本学術振興会、挑戦的萌芽研究、代表、ヒト樹状細胞の生理的役割を解明する変異型 IgE 受容体設計と遺伝子改変マウス作出、平成 28 年 4 月

K. その他

1. 西山千春、八代拓也（翻訳分担）「免疫生物学（第 9 版)」南江堂（印刷中）.

癌幹細胞の維持機構の解明とそれを基盤とした

創薬展開にむけた研究

薬学部生命創薬科学科
秋本　和憲

【１】ALDH1 陽性乳癌幹細胞の新しい分子標的として c-Met を同定した。

乳癌患者 1904 名のゲノムデータ解析から Basal-like 型乳癌で c-Met と ALDH1A3 発現が相関し、c-Met/ALDH1A3 共発現患者は予後不良であることを明らかとした。さらに ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に c-Met が重要な役割を果たすことを４種類の c-Met 阻害剤を用いた実験から明らかとした。以上から、乳癌のサブタイプの中でも特に予後不良で、有効な分子標的薬の無い Basal-like 型乳癌における新規の分子標的として c-Met を同定した。一連の結果を論文に投稿中である。

【２】乳癌患者 1904 名のゲノムデータ解析から Basal-like 型乳癌で解糖系分子 GLO1 発現が他の乳癌サブタイプに比べて発現が高いことを明らかとした。さらに GLOI が ALDH1 陽性癌幹細胞の生存に関わることを明らかとした。以上から、乳癌のサブタイプの中でも特に予後不良で、有効な分子標的薬の無い Basal-like 型乳癌における新規の分子標的として GLO1 を同定した。一連の結果を論文に投稿準備中である。

【３】aPKC が解糖系分子 X の遺伝子発現制御を介して ALDH1 陽性癌幹細胞の生存に関わることを明らかとし、この新規制御機構を aPKC-X axis と名付けた。加えて、Basal-like 型乳癌で aPKC と X の遺伝子発現が相関し、aPKC、X、ALDH1A3 共発現患者が予後不良であることを明らかにした。現在、この新規制御機構の詳細を解析中である。

【４】乳癌患者のゲノムデータベース解析から、エストロゲン受容体陽性型乳癌において SLC20A 遺伝子と KMT2C 遺伝子が予後予測マーカーとなることを明らかとした(Sato & Akimoto, Clinical Breast Cancer 2017)

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1.Sato, K. and Akimoto, K., Expression Levels of KMT2C and SLC20A1 identified by information-theoretical analysis are powerful prognostic biomarkers in ER-positive breast cancer. Clinical Breast Cancer e135-e142(2017).

2.Metz, P.J., Lopez, J., Kim, S.H., Akimoto, K., Ohno, S., and Chang, J.T., Regulation of Asymmetric Division by Atypical Protein Kinase C Influences Early Specification of CD8(+) T Lymphocyte Fates. Sci. Rep. 6,19182(2016).

3.Mizushima, T., Asai-Sato, M., Akimoto, K., Nagashima, Y., Taguri, M., Sasaki, K., Nakaya, M., Asano, R., Tokinaga, A., Kiyono, T., Hirahara, F., Ohno, S., and Miyagi, E., Aberrant expression of the cell polarity regulator aPKC λ/ι is associated with disease progression in cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a possible marker for predicting CIN prognosis. Int. J. Gynecol. Pathol. 35, 106-117(2016).

D.著書

1.池北雅彦、武村政春、鳥越秀峰、田村浩二、水田龍信、橋本茂樹、太田尚孝、鞆　達也、和田直之、松永幸大、吉澤一巳、鈴木智順、秋本和憲、理工系の基礎「生命科学入門」、丸善出版、17章、pp.219-pp.227(2016).

F.国内学会発表

1.本村瞳、和氣由布子、高澤涼子、宮城洋平、長嶋洋治、今井美沙、佐藤圭子、田沼靖一、大野茂男、秋本和憲、ヒト乳癌における Atypical protein kinase C(aPKC)と糖代謝機構との関連、第60回日本薬学会関東支部大会、東京、9月17日(2016).

2.多森翔馬、南島治、松村将史、中根裕美、立花研、樋上賀一、大野茂男、秋本和憲、がん細胞におけるPKCλ/ι タンパク質過剰発現機構の解析、第60回日本薬学会関東支部大会、東京、9月17日(2016).

3.野崎優香、本村瞳、小野寺祐佳、阿部真実、柳川拓哉、原泰志、阿部良、今井美沙、田沼靖一、大野茂男、秋本和憲、Atypical protein kinase C(aPKC)はALDH1陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、第60回日本薬学会関東支部大会、東京、9月17日(2016).

4.原（岩田）倫太朗、前田雄介、久田有希、二俣沙央里、秋本和憲、和田猛、カチオン性人工オリゴ糖による二本鎖型核酸医薬の高機能化、日本核酸医薬学会第2回年会、東京、11月15日(2016).

5.石黒斉、秋本和憲、長嶋洋治、矢尾正祐、上村博司、Aberrant expression of atypical protein kinase C λ associates with prostate cancer development、第75回日本癌学会学術総会、横浜、10月6日(2016).

6. 南島治、片山鈴花、小野寺佑佳、野崎優香、柳川拓哉、佐藤圭子、神保美穂、原泰志、安部良、今井美沙、田沼靖一、大野茂男、川上隆雄、秋本和憲、ALDH1 陽性乳癌幹細胞における PKCλ/ι 依存的な糖代謝機構の解析、日本薬学会第 137 年会、仙台、3 月 25 日(2017).

G. 国際会議発表

1. Akimoto, K., The role of atypical protein kinase C (aPKC) in glycolysis of breast cancer stem cell, International Symposium of Tokyo University of Science, Translational Research (TR) Center, Tokyo, Japan, June(2016).

H. 招待講演

1. 秋本和憲、難治性乳がんの新規予後予測および創薬標的分子の探索と評価、「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」総合研究院トランスレーショナル(TR)センター第 6 回シンポジウム、東京、1 月(2017).
2. Akimoto, K., The role of atypical protein kinase C (aPKC) in glycolysis of breast cancer stem cell. International Symposium of Tokyo University of Science, Translational Research (TR) Center, Tokyo, Japan, June(2016).
3. 秋本和憲、乳がん幹細胞の解糖系代謝における atypical protein kinase C (aPKC)の役割、がんプロ研究シンポジウム、東京、7 月(2016).

I. 受賞

1. 南島治、片山鈴花、小野寺佑佳、野崎優香、柳川拓哉、佐藤圭子、神保美穂、原泰志、安部良、今井美沙、田沼靖一、大野茂男、川上隆雄、秋本和憲、学生優秀発表者賞、日本薬学会 137 年会(2017).

インテグリン活性調節ペプチドを用いた新規がん治療法の開発

薬学研究科：伊豫田拓也、深井 文雄

我々は生体内に豊富に存在する細胞外マトリックス分子の内部配列より、細胞接着分子・インテグリンを不活性化する「ペプチド FNIII14（フィブロネクチンに由来)」、およびインテグリンを活性化する「ペプチド TNIIIA2（テネイシン C に由来)」をこれまでに見出している。これら発見により細胞の接着状態を半ば自由に操ることが可能となったが、細胞は生存・増殖・分化・遊走等の機能発現に接着に由来するシグナルを必要とし、その異常が病態形成の基盤に存在するとも捉えられることから、これらペプチドを用いた病態調節・病態改善法の開発とその臨床応用を目指した研究を行っている。

【1】N-Myc 発現調節・分解誘導に基づく神経芽腫の悪性形質低下誘導療法の開発

神経芽腫は小児で最も高頻度に発症する固形腫瘍であるが、進行性神経芽腫患者の生存率は未だに 30 % を下回り、かつ晩期障害のリスクを伴うことから、より緩和な治療法として「分化誘導療法」が期待されているものの、進行性神経芽腫のほとんどで認められるがん原遺伝子 MYCN の増幅と過剰発現した遺伝子産物 N-Myc の強力な分化阻害作用のため、レチノイン酸による分化誘導療法は適用されていない。N-Myc は同腫瘍の悪性プロファイル発現の主因でもあり、神経芽腫治療における最も重要な標的分子である。我々はペプチド TNIIIA2 をレチノイン酸と併用すると、N-Myc 細胞内減少が誘導され、これに伴って神経芽腫細胞の悪性形質（足場非依存的な増殖能、造腫瘍能）が正常細胞レベルまで低下するとの観察を得ているが、この N-Myc レベルの低下はプロテアソーム分解に起因していることを明らかにした。さらに神経芽腫細胞を移植したマウスに、レチノイン酸と共に TNIIIA2 投与すると、腫瘍組織内の N-Myc レベルの低下を伴って移植腫瘍の成長が著しく阻害されることを明らかにし、神経芽腫治療効果が確認された。

【2】神経膠芽腫悪性化進展におけるテネイシン C の関与と、それに基づく新規治療法の開発

最も悪性度の高い脳腫瘍と認識される神経膠芽腫は、その高い浸潤能と増殖能のために、治癒率が極めて低い。近年神経膠芽腫ではその患者予後とテネイシン C 発現量との間に正の相関関係が存在するとの報告がされているが、そのメカニズムについては明らかとなっていない。そこでテネイシン C 由来のインテグリン活性化ペプチド TNIIIA2 に注目し、その神経膠芽腫における悪性化進展への関与を解析した。その結果、TNIIIA2 を神経膠芽腫細胞に直接作用させると各種悪性形質（生存・増殖能、移動能、分散能）がインテグリン活性化を介して増強されること、また腫瘍間質の正常線維芽細胞に作用させると、その細胞老化を介して SASP 因子として HB-EGF を放出し、これが前癌細胞の悪性転換を誘導すること、更に TNIIIA2 のこれらに種類の異なる作用はいずれもインテグリン不活性化ペプチド FNIII14 によって完全に阻害できることを見出した。腫瘍組織で高発現するテネイシン C はその TNIIIA2 活性に基づいて、直接および間接的に働きかけてがんの悪性化進展に関与することが示された。また、これを共に阻害する FNIII14 は、これまでと全く異なる作用機構に基づいた抗腫瘍薬として利用できる可能性が示された。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1. Nagai, R., Kudo, C., Tawara, H., Fujita, M., Iyoda, T., and Fukai, F., Involvement of a peptide derived from tenascin-C in malignant progression of glioblastoma –New target for glioblastoma chemotherapy-. Peptide Science 2016. 143－144(2017).
2. Asayama, T., Sasada, M., Otsuka, K., Iyoda, T., and Fukai, F., A peptide derived from tenascin-C, TNIIIA2, enhances proteasomal degradation of N-Myc and neural differentiation of neuroblastoma cells induced by all-trans retinoid acid. Peptide Science 2016. 147－148(2017).
3. Hagiwara, Y., Iyoda, T., and Fukai, F., Senescence induction infibroblasts by the tenascin-C derived peptide TNIIIA2 is associated with malignant transformation of pre-malignant epithelial cells. Peptide Science 2016. 143－144(2017).
4. Suzuki, H., Sasada, M., Kamiya, S., Ito, Y., Watanabe, H., Okada, Y., Ishibashi, K., Iyoda, T., Yanaka, A., and Fukai,F., The Promoting Effect of the Extracellular Matrix Peptide TNIIIA2 Derived from Tenascin-C in Colon Cancer Cell Infiltration. Int. J. Mol. Sci. 18(1), E181(2017).
5. Iyoda, T., Nagamine, Y., Nakane, Y., Tokita, Y., Akari, S., Otsuka, K., Fujita, M., Itagaki, K., Takizawa, Y., Orita, H., Owaki, T., Taira, J., Hayashi, R., Kodama, H., and Fukai, F., Coadministration of the FNIII14 Peptide Synergistically Augments the Anti-Cancer Activity of Chemotherapeutic Drugs by Activating Pro-Apoptotic Bim. PLoS One 11(9), e0162525(2016).
6. Imaizumi, T., Kuga, A., Iyoda, T., and Fukai, F., Participation of Membrane-Type eEF1A in Migration, Invasion, and Metastasis of Tumor Cells. Peptide Science 2015. 193－196 (2016).
7. Iyoda, T. and Fukai, F., Promotion of Macrophage Foam Cell Formation by the Peptide Derived from Tenascin-C. Peptide Science 2015. 203－206(2016).
8. Onuma, W., Tomono, S., Miyamoto, S., Fujii, G., Hamoya, T., Fujimoto, K., Miyoshi, N., Fukai, F., Wakabayashi, K., and Mutoh, M., Irsogladine maleate, a gastric mucosal protectant, suppresses intestinal polyp development in Apc-mutant mice. Oncotarget. 7(8),8640-52 (2016).
9. Kuga, A., Imaizumi, T., Iyoda, T., and Fukai, F., Membrane Expression of Eukaryotic Protein Elongation Factor (eEF) 1A and its Physiological Role. Peptide Science 2015. 235－238 (2016).
10. Kobayashi, S., Kanai, N., Tanaka, N., Maeda, M., Hosoi, T., Fukai, F., Eguchi, S., and Yamato, M., Transplantation of epidermal cell sheets by endoscopic balloon

dilatation to avoid esophageal re-strictures: initial experience in a porcine model. Endosc Int Open. 4(11), E1116-E1123(2016).

11. Imaizumi, T., Kuga, A., Iyoda, T., and Fukai, F., Participation of Membrane-Type eEF1A in Migration, Invasion, and Metastasis of Tumor Cells. Peptide Science 2015. 193-196(2016).
12. Iyoda, T., and Fukai, F., Promotion of Macrophage Foam Cell Formation by the Peptide Derived from Tenascin-C. Peptide Science 2015. 203-206(2016).
13. Kuga, A., Imaizumi, T., Iyoda, T., and Fukai, F., Membrane Expression of Eukaryotic Protein Elongation Factor (eEF) 1A and its Physiological Role. Peptide Science 2015. 235-238(2016).

D. 著書

1. Iyoda, T., and Fukai F., Deregulation of platelet-derived growth factor (PDGF)-dependent cell proliferation through potentiated and sustained activation of β1-integrin, induced by tenascin-C-derived peptide TNIIIA2, Platelet-Derived Growth Factors (PDGFs): Types, Functions and Research. Nova publishers, in press
2. Fumio Fukai, New Type of Antitumor Agent targeting the Cell Adhesion Moleclue, Integrins. YALUGAKU ZASSHI 137(2), 137-139(2017).
3. Iyoda, T., Matsunaga, T., and Fukai F., "Integrin-dependent Cell Regulation and its Clinical Application" in "Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science" edited by Ohshima, H., Chapter 24, pp.313-323, John Wiley and Sons (2016).

E. 知的財産

1. 深井文雄、抗癌剤の活性増強剤、特願 2013-504713、登録日 2016 年 4 月 28 日
2. 堀口 道子、伊豫田 拓也、山下 親正、深井 文雄、肺胞幹細胞分化誘導剤、医薬組成物、及び肺胞幹細胞分化誘導方法、特願 2014-125484, JP2015/067071.
3. 深井文雄、慢性炎症治療剤及びこれに用いる抗体、出願番号 13/678,071、登録日 2015 年 7 月 7 日

F. 国内学会発表

1. 酒井俊輔、平野悠、笹田学、大塚一樹、伊豫田拓也、末永雄介、横井左奈、深井文雄、N-Myc のプロテアソーム分解を介した進行性神経芽腫の悪性形質の低下ならびにその治療への応用に関する基礎的検討、日本薬学会第 137 年会、仙台、3 月 26 日(2017).
2. 工藤睦子、俵博希、長井怜雄、藤田元道、伊豫田拓也、山本哲哉、深井文雄、テネイシン C 由来インテグリン活性化ペプチドによる神経膠芽腫の悪性化進展およびそれに基づく新

規治療法の提案、日本薬学会第 137 年会、仙台、3 月 26 日(2017).

3. 長井怜雄、工藤睦子、俵博希、藤田元道、伊豫田拓也、深井文雄、 Involvement of a peptide derived from tenascin-C in malignant progression of glioblastoma -New target for glioblastoma chemotherapy-、ペプチド討論会、京都、10 月 26 日(2016).
4. 浅山龍文、笹田学、大塚一樹、伊豫田拓也、深井文雄、A peptide derived from tenascin-C, TNIIIA2, enhances proteasomal degradation of N-Myc and neural differentiation of neuroblastoma cells induced by all-trans retinoic acid、ペプチド討論会、京都、10 月 26 日(2016).
5. 萩原裕、伊豫田拓也、深井文雄、Senescence induction in fibroblasts by the tenascin-C derived peptide TNIIIA2 is associated with malignant transformation of pre-malignant epithelial cells、ペプチド討論会、京都、10 月 26 日(2016).
6. 酒井俊輔、平野悠、浅山龍文、笹田学、大塚一樹、伊豫田拓也、末永雄介、横井左奈、深井文雄、N-Myc のプロテアソーム分解に基づく神経芽腫の悪性形質低下、第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 17 日(2016).
7. 工藤睦子、藤田元道、長井怜雄、俵博希、伊豫田拓也、山本哲哉、深井文雄、テネイシン C 由来インテグリン活性化ペプチドによる神経膠芽腫の悪性化進展およびそれに基づく新規治療法の提案、第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 17 日(2016)
8. 笹田学、平野悠、酒井俊輔、大塚一樹、伊豫田拓也、深井文雄、N-Myc 分解を基盤とした悪性神経芽腫に対する新規分化誘導療法、第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京、 9 月 17 日(2016).
9. 奥脇陽介、猪股弘基、板垣圭祐、伊豫田拓也、深井文雄、反接着性リガンド FNIII14 と膜型 eEF1A の相互作用は腫瘍細胞の移動・浸潤・転移に関与する、第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 17 日(2016).
10. 伊豫田拓也、深井文雄、テネイシン C 分子内領域 TNIIIA2 によるマクロファージの機能調節と泡沫細胞化、MatriCell フォーラム、東京、9 月 4 日(2016).
11. 大塚一樹、伊豫田拓也、深井文雄、N-Myc タンパク質分解に基づく神経芽腫細胞の悪性形質低下とそれに基づく新規分化誘導療法、MatriCell フォーラム、東京、9 月 3 日(2016).
12. 笹田学、伊豫田拓也、深井文雄、がん原遺伝子産物 Myc family タンパク質の分解に基づく腫瘍細胞の悪性形質低下誘導、MatriCell フォーラム、東京、9 月 3 日(2016).
13. 藤田元道、伊豫田拓也、深井文雄、神経膠芽腫の悪性化に伴うテネイシン C の関与およびそれに基づく新規治療法の提案、MatriCell フォーラム、東京、9 月 3 日(2016).
14. 板垣圭祐、伊豫田拓也、深井文雄、反接着性リガンド FNIII14 と膜型 eEF1A の相互作用に基づく腫瘍細胞の移動・浸潤・転移の制御、MatriCell フォーラム、東京、9 月 3 日(2016).
15. 平野悠、笹田学、伊豫田拓也、深井文雄、β1 インテグリン活性化に基づくビタミン A によるがんの分化誘導療法の効率化の試み、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 28 日(2016).

16. 浅山龍文、笹田学、伊豫田拓也、深井文雄、β1 インテグリン活性化に基づくレチノイン酸による神経芽腫分化誘導の促進、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 28 日(2016).
17. 菊池優希、渡辺ひかる、伊豫田拓也、鈴木英雄、深井文雄、大腸発がんおよびその悪性化進展におけるテネイシン C の関与、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 27 日(2016).
18. 俵博希、長井怜雄、堀越ひかる、藤田元道、伊豫田拓也、山本哲哉、深井文雄、テネイシン C 由来のインテグリン活性化ペプチドによる神経膠芽腫細胞の悪性化進展、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 27 日(2016).
19. 大澤琢郎、萩原裕、山下理菜、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシン C に由来するペプチドは細胞老化誘導を介してがん化に関与する、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 27 日(2016).
20. 猪股弘基、久我章、今泉貴大、伊豫田拓也、深井文雄、膜型タンパク質翻訳伸長因子 eEF1A を介したペプチド FNIII14 の反接着作用の発現とその生理的意義、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 27 日(2016).

G. 国際学会発表

1. Asayama, T., Kuga, A., Iyoda, T., and Fukai, F., Membrane expression of eukaryotic protein elongation factor 1A and its physiological role, The 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2016 (iPoPS 2016), Noda, Japan, February 27(2016).

H. 招待講演

1. 深井文雄、細胞接着分子インテグリンを標的とした新しい抗腫瘍薬の開発の展望、日本薬学会第 136 年会シンポジウム「がん分子標的治療の発展に貢献する薬学基礎研究～より有効な分指標的治療戦略のために～、横浜、3 月 27 日(2016).
2. Iyoda, T., and Fukai, F., Role of the TNIIIA2 site in tenascin-C in the progression of atherosclerosis, The 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2016 (iPoPS 2016), Noda, Japan, February 28(2016).
3. 伊豫田拓也、深井文雄、細胞外マトリックス由来ペプチドによるマクロファージ機能と動脈硬化病態の調節、第 133 回日本薬理学会関東支部会、柏、10 月 10 日(2015).

I. 受賞

1. Asayama, T., Kuga, A., Iyoda, T., and Fukai, F., Poster Presentation Award, The 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2016 (iPoPS 2016).
2. 萩原裕、山下里菜、大澤琢郎、伊豫田拓也、深井文雄、優秀口頭発表賞、第 59 回日本薬学会関東支部会(2015).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・若手研究(B)、伊豫田拓也(代表)、細胞外マトリクス環境変化誘導性のマクロファージ泡沫化を標的とする新規動脈硬化療法、2015-2016 年度
2. 文部科学省、科研費・基盤研究(C)、伊豫田拓也(代表)、微小接着環境の変化がもたらす細胞機能異常を標的とした革新的動脈硬化治療法の開発、2017-2019 年度

エストロゲンレセプター陽性乳がんにおける予後バイオマーカーを同定するための情報論的アプローチ

理工学部情報科学科　佐藤圭子

本研究成果報告は、薬学部秋本和憲先生との共同研究[*1]に基づいている。

Abstract

大量の遺伝子発現データからエストロゲンレセプター陽性（ER+）乳がん患者の生存に対する予後因子を見つけるために、そして、その予後因子によって患者を分類するために、情報論的アプローチを適用した。その結果、2つの遺伝子KMT2CおよびSLC20A1 の発現レベルは、ER+患者の生存期間の違いに著しく関わっていることを明らかにした。

【1】Introduction

In general, it has been considered that ER+ breast cancer has a good prognosis and is responsive to endocrine therapy. However, one third of patients with ER+ breast cancer exhibit endocrine therapy resistance, and many patients develop recurrence and die 5 to 10 years after diagnosis. In ER+ breast cancer, a major problem is to distinguish those patients most likely to develop recurrence or metastatic disease within 10 years after diagnosis from those with a sufficiently good prognosis.

【2】Methods

We downloaded the messenger RNA expression data and the clinical information for 401 patients with ER+ breast cancer from the cBioPortal for Cancer Genomics. To identify the prognostic factors for survival in patients with ER+ breast cancer, an information-theoretical approach was used. In addition, to evaluate the association between patient survival and mRNA expression of specific genes identified from the information-theoretical analysis, Kaplan-Meier plots and the log-rank test were used.

【3】Results

We found that low KMT2C expression was associated with a poor outcome and high SLC20A1 expression was associated with a poor outcome. Both levels of KMT2C and SLC20A1 expression were significantly and strongly associated with the differentiation of survival.

Table 1. Kaplan-Meier survival rates of ER+ patients stratified by KMT2C and SLC20A1 expression

	KMT2C/SLC2A1			
	+/+	+/-	-/+	-/-
5-year survival rate	90.95%	93.73%	73.34%	82.76%
10-year survival rate	74.34%	86.78%	8.33%	43.45%

+, high; -, low

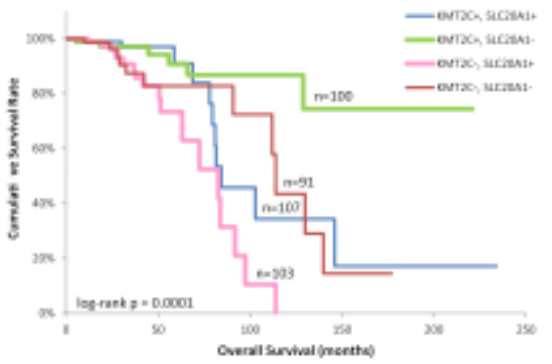


Figure 1. Kaplan-Meier survival

Analyses for the functional roles, downstream events, and interactions of the altered expression of both genes might reveal novel molecular therapeutic candidates for hormonal resistance in ER+ breast cancer.

[*1]K. Sato and K. Akimoto, *Clinical Breast Cancer*, Vol. 17, No.3, e135-42 (2016)

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1.Sato, K., and Akimoto, K., Expression Levels of KMT2C and SLC20A1 Identified by Information-theoretical Analysis Are Powerful Prognostic Biomarkers in Estrogen Receptor-positive Breast Cancer, Clinical Breast Cancer 17(3), e135-e142(2016).

K. その他

1.佐藤圭子、生命現象への情報論的アプローチ～癌疾患の予後因子を特定する～、2016年東京理科大学公開講座

創薬グループ

RNAi 医薬を安定化するカチオン性人工オリゴ糖の開発と応用

薬学研究科 薬科学専攻　和田 猛

【１】目的

近年、アンチンセンス核酸や RNAi 医薬などの、核酸医薬の開発が盛んに行われている。一般に天然の核酸分子は、生体内においてヌクレアーゼにより迅速に分解してしまうため、核酸医薬の開発においては、適切に化学修飾された人工核酸を用いることが必須なことがほとんどである。我々は、このような既存研究とは異なるアプローチとして、核酸医薬に結合し、安定性を向上させる人工分子の開発に取り組んでいる。本研究では、核酸医薬の中でも、RNA/RNA 二本鎖構造という特徴的な基本構造を有する RNAi 医薬に注目し、これに結合するカチオン性人工オリゴ糖を開発することを目的とした。

【２】研究成果

<u>オリゴジアミノガラクトースの合成と性質評価</u>

RNAi 医薬の本体は siRNA と呼ばれる二本鎖 RNA である。二本鎖 RNA においては、両鎖のリン酸基が、メジャーグルーブに沿って配列している。そこで、この構造に効率的に結合する分子として、オリゴジアミノガラクトース 4 量体（ODAGal4）を合成した（Fig.1）。ODAGal4 の、各種核酸分子に対する結合能を調べたところ、RNA/RNA 二本鎖に対しては K_d = 10～100 nM 程度で強く結合する一方で、DNA/DNA 二本鎖に対しては K_d > 1000 nM と結合が弱く、RNA/RNA 二本鎖に対する高い結合特性が明らかとなった。次に、ODAGal4 を siRNA に対し 3 当量添加し、RNA 分解酵素である RNase A に対する耐性を評価した。ODAGal4 非存在下では大半の siRNA が分解するような条件であっても、ODAGal4 存在下では siRNA はほとんど分解しないことが明らかとなった。また、我々はこれまでにも、RNA/RNA 二本鎖に結合する種々の人工カチオン性分子を開発して、天然 RNA 結合性分子（neomycin B）よりも優れた結合能を有することを報告しており、今回、これらの分子との比較も行った。その結果、ODAGal4 は最も効果的に RNase A 耐性を向上させることが明らかとなった。

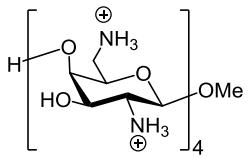


Fig.1 ODAGal4 の化学構造

【３】発表論文

1. Nukaga, Y., Oka, N., <u>Wada, T.</u> ***J. Org. Chem.*** 81, 2753-2762 (2016).

2. Oka, N., <u>Wada, T.</u> ***J. Syn. Org. Chem. Jpn*** 74, 31-44 (2016).

3. Sato, K., <u>Wada, T.</u>, ***Org. & Bio. Chem.***14,11092–11095 (2016).

4. <u>Hara, R.</u>, Maeda, Y., Sakamoto, T., <u>Wada, T.,</u> ***Org. & Bio. Chem.*** 5, 1710-1717 (2017).

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1.Sato, K., Wada, T., One-pot conversion reactions of glycosyl boranophosphates into glycosyl phosphate derivatives via acyl phosphite intermediates. Org. Bio. Chem. 14, 11092–11095(2016).

2.Hara, R. I., Maeda, Y., Sakamoto, T., Wada, T., Double-stranded RNA-binding artificial cationic oligosaccharides stabilizing siRNAs with a low N/P ratio. Org. Bio. Chem. 15 1710-1717(2017).

B.学術論文（審査制度無）

1.和田猛、RNA 医薬の安定化と活性化に向けた新分子技術の開発、第 8 回日本 RNAi 研究会第 3 回細胞外小胞学会、32-33(2016).

2.原倫太朗、前田雄介、坂本泰一、和田猛、 RNA 二重鎖特異的に結合するカチオン性オリゴ糖の開発と核酸医薬への応用展開、第 35 回日本糖質学会年会、124(2016).

3.佐野美知、野呂美穂子、原倫太朗、和田猛、 Leishmania 由来糖鎖構造を模倣したリン原子修飾糖　1-リン酸アナログの立体選択的合成、第 35 回日本糖質学会年会、144(2016).

4.Wada, T., New molecular technologies for stabilization and activation of oligonucleotide therapeutics. The First A3 Roundtable Meeting on Chemical Probe Research Hub September 22-24,2016,Fukuoka,Japan Abstract Book. 43(2016).

5.Nukaga, Y., Oka, N., and Wada, T., Synthesis and Properties of P-stereodefined PO/PB Chimeric Oligoribonucleotides. ISNAC2016 Program & Abstracts. 114-115(2016).

6.Shinoda, T., Nakada, T., Mizushima, Y., Ito, H., Nukaga, Y., and Wada, T., Solid-phase synthesis of DNA using base-unprotect 2'-deoxyribonuclioside 5'-phosphites as monomer units. ISNAC2016 Program & Abstracts. 214-215(2016).

7.Yoshino, R., Nukaga, Y., Hara, R., and Wada, T., Stereocontrolled synthesis and properties of phosphorothioate DNA containing C5-modified pyrimidine derivatives. ISNAC2016 Program & Abstracts. 216-217(2016).

8.Mitsuhashi, Y., Saito, K., Maeda, Y., Hara, R., and Wada, T., Solid-phase synthesis of oligopeptides containing sterically hindered amino acids using PyNTP as a condensing reagent. The 53rd Japanese Peptide Symposium. 65(2016).

9.原倫太朗、前田雄介、久田有希、二俣沙央里、秋本和憲、和田猛、カチオン性人工オリゴ糖による二本鎖型核酸医薬の高機能化、日本核酸医薬学会第 2 回年会講演要旨集、99(2016).

10.吉野怜次郎、額賀陽平、前田雄介、原倫太朗、和田猛、5 位修飾ピリミジンを含むホスホロチオエート DNA の立体選択的合成と性質、日本核酸医薬学会第 2 回年会講演要旨集、61

(2016).

11. 齋藤竜也、濱村友香、額賀陽平、内山直樹、岩本直樹、和田猛、オキサザホスホリジン法によるボラノホスフェート DNA の立体選択的合成、日本核酸医薬学会第 2 回年会講演要旨集、63(2016).
12. 篠田貴昭、中田拓也、水嶋勇樹、額賀陽平、和田猛、2'-デオキシヌクレオシド 5'-ホスファイトをモノマーとする核酸塩基部無保護 DNA 合成法の開発、日本核酸医薬学会第 2 回年会講演要旨集、64(2016).
13. 佐伯祐樹、伊藤弘暁、額賀陽平、植原渉、和田猛、H-ボラノホスホネート法によるボラノホスフェート型アンチセンス核酸の合成、日本核酸医薬学会第 2 回年会講演要旨集、66(2016).
14. 原倫太朗、前田雄介、和田猛、二本鎖核酸結合性カチオン性人工オリゴ糖の開発と核酸医薬への応用展開、トランスレーショナルリサーチセンター第 6 回シンポジウム要旨集、18(2017).
15. 庄司浩輔、前田雄介、原倫太朗、和田猛、リン原子修飾型核酸の立体選択的合成を可能とするキラル縮合剤の開発、トランスレーショナルリサーチセンター第 6 回シンポジウム要旨集、17(2017).
16. Wada, T., Artificial cationic oligopeptides that stabilize and activate nucleic acid therapeutics. International symposium for the drug-discovery of the pyrrole-imidazole polyamides as novel biomedicines. 30(2017).
17. 額賀陽平、岡夏央、和田猛、キメラ型リン原子修飾核酸の立体選択的合成と性質、日本化学会第 97 春季年会講演予稿集、4C2-08(2017).
18. 齋藤竜也、石井友香、額賀陽平、内山直樹、岩本直樹、和田猛、オキサザホスホリジン法によるボラノホスフェート DNA の立体選択的合成、日本化学会第 97 春季年会講演予稿集、4C2-10(2017).
19. 小川裕貴、野呂美穂子、原倫太朗、和田猛、リン原子修飾 N-アセチルマンノサミン-α-1-リン酸アナログの立体選択的合成、日本化学会第 97 春季年会講演予稿集、1C1-40(2017) .
20. 佐野美知、野呂美穂子、原倫太朗、和田猛、Leishmania 由来糖鎖構造を模倣したリン原子修飾糖 1-リン酸アナログの立体選択的合成、日本化学会第 97 春季年会講演予稿集、1C1-39(2017).
21. 矢尾板絢、武田勝也、植木啓陽、石井歩、井本英之、小林慧、佐野美知、野呂美穂子、佐藤一樹、原倫太朗、和田猛、Leishmania 由来糖鎖構造を模倣した 2-フッ化糖 1-リン酸誘導体の固相合成、日本化学会第 97 春季年会講演予稿集、1C1-38(2017).
22. Iida,T., Yoshino, R., Hara, R., Wada, T., Development of artificial ribonucleases using A-type duplex-bindable oligodiaminogalactose derivatives.日本化学会第 97 春季年会講演予稿集、2PB-170(2017).

23. Shoji, K., Maeda, Y., Hara, R., Wada, T., Development of chiral condensing reagents for the stereocontrolled synthesis of phosphorus-modified oligonucleotide analogs. 日本化学会第 97 春季年会講演予稿集、2PB-142(2017).

D. 著書

1. 和田猛、森聖治、伊藤芳雄、秋山隆彦、茶谷直人、佐々木茂貴、新藤充、杉原多公通、千田憲孝、伊藤忍、中谷和彦、アルケンおよびアルキンの反応、非局在化電子が安定性,pKa'および反応生成物に及ぼす効果・芳香族性およびベンゼンの反応、ラジカル、ブルース有機化学概説第 3 版、化学同人、212-249, 250-306, 562-577 (2016).

E. 知的財産・特許

1. 和田猛、齋藤竜也、 石井友香、額賀陽平、重合性化合物、化合物、及び、ボラノホスフェートオリゴマーの製造方法、特願 2016-221656(2016.11.14).

F. 国内学会発表

1. 原（岩田）倫太朗、前田雄介、坂本泰一、和田猛、RNA 二重鎖特異的に結合するカチオン性オリゴ糖の開発と核酸医薬への応用展開、第 35 回日本糖質学会年会、高知、9 月 3 日(2016).
2. 佐野美知、野呂美穂子、原倫太朗、和田猛、Leishmania 由来糖鎖構造を模倣したリン原子修飾糖　1-リン酸アナログの立体選択的合成、第 35 回日本糖質学会年会、高知、9 月 3 日(2016).
3. Mitsuhashi, Y., Saito, K., Maeda, Y., Hara, R., Wada, T., Solid-phase synthesis of oligopeptides containing sterically hindered amino acids using PyNTP as a condensing reagent. The 53rd Japanese Peptide Symposium, Kyoto, Japan, October 27(2016).
4. 原倫太朗、前田雄介、久田有希、二俣沙央里、秋本和憲、和田猛、カチオン性人工オリゴ糖による二本鎖型核酸医薬の高機能化、日本核酸医薬学会第 2 回年会、東京、11 月 15 日(2016).
5. 吉野怜次郎、額賀陽平、前田雄介、原倫太朗、和田猛、5 位修飾ピリミジンを含むホスホロチオエート DNA の立体選択的合成と性質、日本核酸医薬学会第 2 回年会、東京、11 月 15 日(2016).
6. 齋藤竜也、濱村友香、額賀陽平、内山直樹、岩本直樹、和田猛、オキサザホスホリジン法によるボラノホスフェート DNA の立体選択的合成、日本核酸医薬学会第 2 回年会、東京、11 月 15 日(2016).
7. 篠田貴昭、中田拓也、水嶋勇樹、額賀陽平、和田猛、2'-デオキシヌクレオシド 5'-ホスファイトをモノマーとする核酸塩基部無保護 DNA 合成法の開発、日本核酸医薬学会第 2 回

年会、東京、11 月 16 日(2016).

8. 佐伯祐樹、伊藤弘暁、額賀陽平、植原渉、和田猛、H-ボラノホスホネート法によるボラノホスフェート型アンチセンス核酸の合成、日本核酸医薬学会第 2 回年会、東京、11 月 16 日(2016).
9. 原倫太朗、前田雄介、和田猛、二本鎖核酸結合性カチオン性人工オリゴ糖の開発と核酸医薬への応用展開、トランスレーショナルリサーチセンター第 6 回シンポジウム、東京、1 月 21 日(2017).
10. 庄司浩輔、前田雄介、原倫太朗、和田猛、リン原子修飾型核酸の立体選択的合成を可能とするキラル縮合剤の開発、トランスレーショナルリサーチセンター第 6 回シンポジウム、東京、1 月 21 日(2017).
11. 額賀陽平、岡夏央、和田猛、キメラ型リン原子修飾核酸の立体選択的合成と性質、日本化学会第 97 春季年会、神奈川、3 月 19 日(2017).
12. 齋藤竜也、石井友香、額賀陽平、内山直樹、岩本直樹、和田猛、オキサザホスホリジン法によるボラノホスフェート DNA の立体選択的合成、日本化学会第 97 春季年会、神奈川、3 月 19 日(2017).
13. 小川裕貴、野呂美穂子、原倫太朗、和田猛、リン原子修飾 N-アセチルマンノサミン-α-1-リン酸アナログの立体選択的合成、日本化学会第 97 春季年会、神奈川、3 月 16 日(2017).
14. 佐野美知、野呂美穂子、原倫太朗、和田猛、Leishmania 由来糖鎖構造を模倣したリン原子修飾糖 1-リン酸アナログの立体選択的合成、日本化学会第 97 春季年会、神奈川、3 月 16 日(2017).
15. 矢尾板絢、武田勝也、植木啓陽、石井歩、井本英之、小林慧、佐野美知、野呂美穂子、佐藤一樹、原倫太朗、和田猛、Leishmania 由来糖鎖構造を模倣した 2-フッ化糖 1-リン酸誘導体の固相合成、日本化学会第 97 春季年会、神奈川、3 月 16 日(2017).
16. Iida, T., Yoshino, R., Hara, R., Wada, T., Development of artificial ribonucleases using A-type duplex-bindable oligodiaminogalactose derivatives. 日本化学会第 97 春季年会, March 17(2017).
17. Shoji, K., Maeda, Y., Hara, R., Wada, T., Development of chiral condensing reagents for the stereocontrolled synthesis of phosphorus-modified oligonucleotide analogs. 日本化学会第 97 春季年会, March 17(2017).

G. 国際会議発表

1. Nukaga, Y., Oka, N., and Wada, T., Synthesis and Properties of P-stereodefined PO/PB Chimeric Oligoribonucleotides. ISNAC2016. The 43th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2016, Kumamoto, Japan, September 29 (2016).
2. Shinoda, T., Nakada, T., Mizushima, Y., Ito, H., Nukaga, Y., and Wada, T., Solid-phase

synthesis of DNA using base-unprotect 2'-deoxyribonuclioside 5'-phosphites as monomer units. ISNAC2016. The 43th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2016, Kumamoto, Japan, September 27 (2016).

3. Yoshino, R., Nukaga, Y., Hara, R., and Wada, T., Stereocontrolled synthesis and properties of phosphorothioate DNA containing C5-modified pyrimidine derivatives. ISNAC2016. The 43th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2016, Kumamoto, Japan, September 27 (2016).

H. 招待講演

1. 和田猛、核酸医薬創製への挑戦、ライフサイエンス交流会 in 柏の葉、千葉、5 月 27 日 (2016).
2. Wada, T., Development of new molecular technologies for oligonucleotide therapeutics. FISNA2016, Hyogo, Japan, July 8(2016).
3. 和田猛、RNA 医薬の安定化と活性化に向けた新分子技術の開発、第 8 回日本 RNAi 研究会、第 3 回細胞外小胞学会、広島、9 月 1 日(2016).
4. Wada, T., New molecular technologies for stabilization and activation of oligonucleotide therapeutics. A3RONA&CPRH Fukuoka 2016, Fukuoka, Japan, September 23(2016).
5. 和田猛、核酸医薬の実用化に向けた新しい分子技術の開発、第 2 回東京理科大学・東京慈恵会医科大学合同シンポジウム、東京、10 月 1 日(2016).
6. 和田猛、核酸医薬の安定化と高活性化に向けた新規分子技術の開発、BioJapan2016、神奈川、10 月 12 日(2016).
7. 和田猛、核酸医薬の安定化と薬理活性の向上を実現する分子技術、技術情報協会セミナー(No.611119)、東京、11 月 25 日(2016).
8. Wada, T., Artificial cationic oligopeptides that stabilize and activate nucleic acid therapeutics. International symposium for the drug-discovery of the pyrrole-imidazole polyamides as novel biomedicines, Tokyo, Japan, February 24(2017).

I. 受賞

1. 吉野怜次郎、額賀陽平、前田雄介、原倫太朗、和田猛、川原賞、日本核酸医薬学会第 2 回年会 (2016).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 独立行政法人科学技術振興機構、公的研究費、JST CREST、分担 (代表・横田隆徳)、リン原子上のキラリティーを制御したヘテロ 2 本鎖核酸および 2 本鎖核酸結合性分子の設計と

合成、平成 24-29 年度

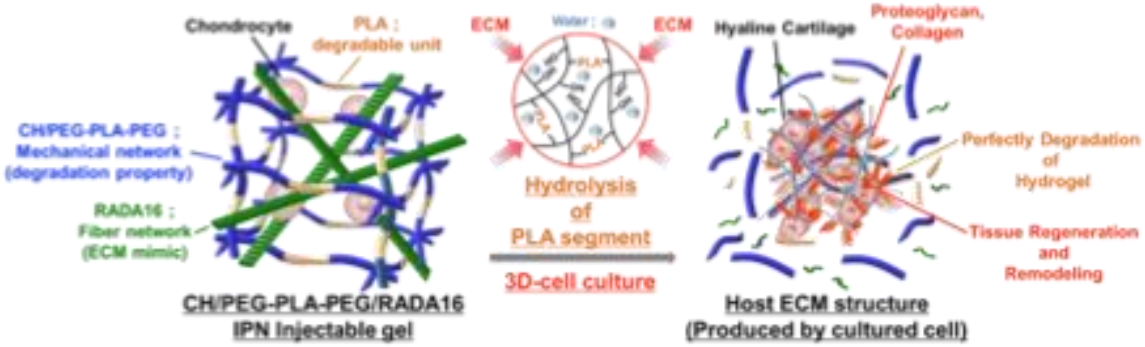
2. 文部科学省、科研費、基盤研究(B)・一般、代表、高活性アンチセンス核酸の分子選択とリン原子絶対立体配置の最適化、平成 27-30 年度

生分解性インジェクタブル型 IPN ゲルを用いた
関節軟骨再生足場の開発

理学研究科化学専攻　大塚英典

【１】諸言

関節軟骨再生を目指した組織工学において、Ⅱ型コラーゲンやグリコサミノグリカン(GAG)等の細胞外マトリックス(ECM)を効率的に産生・蓄積するスキャッフォールドの設計が望まれる。我々は、細胞親和性網目としての自己組織化ペプチド(RADA16)ゲルと、力学支持網目としてのキトサン(CH)とポリエチレングリコール(PEG)からなる共有結合ゲル(CH/PEG)を独立のネットワーク成分としたインジェクタブルな相互侵入高分子網目(IPN)ゲル(CH/PEG/RADA16)が有用な軟骨組織再生足場となることを見出した。その性能は、汎用のアテロコラーゲンゲルと比較して軟骨分化特性、力学強度特性のいずれも顕著に優れ、動物移植実験においても、その有効性と高い安全性を確認している。さらに、本 IPN ゲルに適正な生分解性を付与できれば、合成足場材料と細胞産生 ECM を「置換可能」な理想的スキャッフォールドへの進化が期待できる。そこで本研究では、生分解性分子 Poly(D,L-lactide)(PLA)を導入した PEG-PLA-PEG を架橋剤として用いることで、生分解性 IPN ゲル(CH/PEG-PLA-PEG/RADA16)を新規に作製し、足場分解挙動と細胞機能との相関について調査



した。

【２】結果及び考察

Fig. 1 に、軟骨細胞の三次元培養における分化状態の指標となる GAG 産生量の積算値を示す。分解性 PEG-PLA-PEG (Mn=5,376) を架橋剤としたゲルの GAG 産生量は、ゲルの分解に伴い向上し、かつ非分解性 PEG5k (Mn=4,583) を架橋剤としたゲルよりも優れていた。さらに、分解性架橋剤を用いた場合、非分解性架橋剤と比較し、硝子軟骨形成因子である *COL2A1* 遺伝子の発現が向上した。加えてゲル内染色により、硝子軟骨様の細胞の形成とより優れた軟骨基質の蓄積が認められた。これらの結果は、関節軟骨を構成する硝子軟骨への優先的な分化誘導を強く示唆する。結果として、生分解性 IPN ゲルは、ゲル足場分解に応答し軟骨細胞機能を向上させ、かつ、移植部位における組織再生と共に産生される ECM との経時置換を果たす足場材料としての利用が期待できる。本 IPN インジェクタブルゲルは、幹細胞でのさらに高い分化誘導機能を確認しており、医療産業界への応用展開が期待されるゲル足場である。

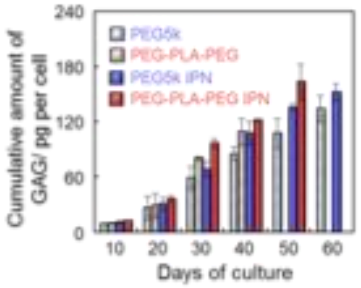


Fig. 1 Cumulative amount of GAG per cells using PEG-PLA-PEG and PEG5k as a cross-linker. Open and close symbol indicates the absence and the presence of RADA16 self-assembling fiber network, respectively.

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1.Matsukuma, D., Sambai, T., and Otsuka, H., UCST-type phase transition driven by protein-derived polypeptide employing gelatin and chitosan. Polym. Adv. Technol.in press.DOI: 10.1002/pat.4033

2.Iijima, M., Ulkoski, D., Sakuma, S., Matsukuma, D., Nishiyama, N., Otsuka, H. and Scholz, C., Synthesis of PEGylated poly(amino acid) pentablock copolymers and their self-assembly. Polym. Int. 65, 1132-1141(2016).

D.著書

1.Matsukuma, D., and Otsuka, H.,"Biocompatible Interface Responsive to an Environment Change in the Living Body" in "Stimuli-Responsive Interfaces: Fabrication and Application", Springer Nature Singapore Pte Ltd.(2017). ISBN: 978-981-10-2461-0, DOI: 10.1007/978-981-10-2463-4

2.Matsukuma, D., and Otsuka, H., "Strategies of Metal Nanoparticles for Nanobiologye", in "Encyclopedia of Biocolloid and Biointerface Science", John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, Published Online(2016). DOI: 10.1002/9781119075691.ch66.

3.Ishikawa, S., Iijima, K., Otsuka, H.,"Nanobiomaterials: Nanostructured materials for biomedical applications", Elsevier, in press.

4.大塚英典、医療用ナノ粒子に必要な表面修飾、機能化と分散安定化、ナノ粒子表面修飾・分析評価技術～各種表面修飾の方法と修飾状態の分析・評価技術～、(株)情報機構、第 5 章第 1 節(2016).

5.大塚英典、4.3 表面張力とコロイド界面化学, 5.4 バイオミメティクスと生体模倣材料、教養化学、丸善出版(2016).

E.知的財産

1.大塚英典、松隈大輔、自己組織化ペプチド修飾キトサンナノ会合体の合成とプロテインデリバリーへの応用、WO2016/075977 (JP2015/073745, 2015/8/24), 2016/5/19

F.国内学会発表

1.松隈大輔、前島雪絵、大塚英典、両親媒性高分子の一次構造依存的な酸化還元活性と生体分子との相互作用評価、第 65 回高分子年次大会、神戸、5 月 25-27 日(2016).

2.飯島一智、石川昇平、松隈大輔、橋詰峰雄、大塚英典、キトサン/PEG/RADA16 相互侵入高分子網目ゲルを用いた間葉系幹細胞の軟骨分化誘導、第 45 回医用高分子シンポジウム、東京、7 月 25–26 日(2016).

3. 石川昇平、飯島道弘、松隈大輔、大塚英典、IPN 構造を有する生分解性インジェクタブルゲルの新規創製と軟骨細胞機能評価、第 45 回医用高分子シンポジウム、東京、7 月 25–26 日(2016).
4. 小津間大介、嶋田紘尚、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、高分子型遷移金属錯体が示す抗ガン活性とその分子構造的特徴、第 26 回バイオ高分子シンポジウム、東京、7 月 28-29 日(2016).
5. 飯島一智、石川昇平、松隈大輔、橋詰峰雄、大塚英典、糖鎖とペプチドからなる相互侵入高分子網目ゲル中における骨髄由来間葉系幹細胞の軟骨分化挙動の解析、第 65 回高分子討論会、横浜、9 月 14–16 日(2016).
6. 松隈大輔、川名裕輝、前島雪絵、大塚英典、両親媒性ブロック共重合体の一次構造依存的な酸化還元活性の発現、第 65 回高分子討論会、横浜、9 月 14–16 日(2016).
7. 石川昇平、飯島一智、飯島道弘、松隈大輔、大塚英典、軟骨細胞高機能化を目指したインジェクタブル型生分解性 IPN ゲルの作製、第 65 回高分子討論会、横浜、9 月 14–16 日(2016).
8. 小津間大介、嶋田紘尚、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、遷移金属錯体の高分子化効果に基づく優れた抗がん活性とその細胞内挙動観察、第 65 回高分子討論会、横浜、9 月 14–16 日(2016).
9. 川名裕輝、松隈大輔、大塚英典、両親媒性ブロック共重合体が発現する酸化還元活性の分子構造依存性、第 65 回高分子討論会、横浜、9 月 14–16 日(2016).
10. 佐藤光、高木あかね、松隈大輔、大塚英典、金属元素濃度を制御可能な両親媒性高分子ミセルをテンプレートとした白金ナノ粒子の創製と機能評価、第 65 回高分子討論会、横浜、9 月 14–16 日(2016).
11. 眞下太郎、石川昇平、松隈大輔、大塚英典、インジェクタブル型 IPN ゲル－Chitosan/PEG/RADA16 の荷電制御と軟骨再生に対する影響、第 65 回高分子討論会、横浜、9 月 14–16 日(2016).
12. 石川昇平、飯島一智、飯島道弘、松隈大輔、大塚英典、効率的軟骨組織再生を導く生分解性インジェクタブル IPN ゲルの新規作製、第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016、船堀、11 月 14 -16 日(2016).
13. 石川昇平、飯島一智、橋詰峰雄、飯島道弘、松隈大輔、大塚英典、相互侵入高分子網目構造を有する生分解性インジェクタブルゲルを用いた関節軟骨再生、つくば医工連携フォーラム 2017、筑波、1 月 20 日(2017).
14. 小津間大介、嶋田紘尚、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、高分子型金属錯体の細胞内動態と特徴的な抗癌活性メカニズム検討、つくば医工連携フォーラム 2017、筑波、1 月 20 日(2017).
15. 野口周人、小津間大介、松隈大輔、大塚英典、吸着界面安定性の構造依存性と細胞内環境応答性材料への適用、つくば医工連携フォーラム 2017、筑波、1 月 20 日(2017).

16. 石川昇平、飯島一智、橋詰峰雄、飯島道弘、松隈大輔、大塚英典、生分解性インジェクタブル型ハイドロゲルを用いた関節軟骨再生足場の開発、日本化学会第 97 春季年会、日吉、3 月 15-19 日(2017).
17. 伊東真衣子、小津間大介、松隈大輔、大塚英典、ポリエチレングリコールとピリジンからなるブロック共重合体のシリカナノ粒子表面への構造依存的吸着挙動、日本化学会第 97 春季年会、日吉、3 月 15-19 日(2017).
18. 眞下太郎、石川昇平、松隈大輔、大塚英典、細胞機能安定化を担うペプチド繊維が相互侵入高分子網目(IPN)ゲル内で果たす構造効果の検討、日本化学会第 97 春季年会、日吉、3 月 15-19 日(2017).
19. 佐藤光、高木あかね、松隈大輔、大塚英典、金属錯体形成部位を有する両親媒性高分子ミセルを鋳型とした金属ナノ粒子の創製、日本化学会第 97 春季年会、日吉、3 月 15-19 日(2017).
20. 川名裕輝、小津間大介、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、高分子化した遷移金属錯体による遺伝子開裂の反応機構検討、日本化学会第 97 春季年会、日吉、3 月 15-19 日(2017).
21. 伊尻健音、小津間大介、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、高分子型遷移金属錯体が示す DNA 開裂挙動と抗癌活性の関係、日本化学会第 97 春季年会、日吉、3 月 15-19 日(2017).
22. 矢作祐太、小津間大介、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、抗癌活性を有する高分子型遷移金属錯体の細胞増殖抑制効果の検討、日本化学会第 97 春季年会、日吉、3 月 15-19 日(2017).
23. 大塚英典、野口周人、松隈大輔、ピリジン含有両親媒性高分子の構造依存的界面物および散剤へ適用、2016 年度色材研究発表会、大阪、10 月 13-14 日(2016).
24. 大塚英典、小津間大介、松隈大輔、ピリジン含有両親媒性ブロック共重合体の酸化物粒子表面吸着と生材料へ応用、2016 年度色材研究発表会、大阪、10 月 13-14 日(2016).
25. 久森章史、松隈大輔、大塚英典、酸化還元活性を有する両親媒性高分子を用いた金属イオンの還元、第 26 回日本 MRS 年次大会、横浜、12 月 19-22 日(2016).

H. 招待講演

1. 大塚 英典、細胞の三次元高機能化培養を目指した高分子材料の開発、分子ナノテクノロジー第 174 委員会委員総会および第 54 回研究会、京都、6 月 3 日(2016).
2. 大塚 英典、高分子表面の水和膨潤特性とその医療材料機能、日本表面科学会関東支部第５回関東支部セミナー、東京、11 月 26 日(2016).
3. 大塚英典、生体機能発現に向けた細胞培養・スフェロイド化技術、情報機構セミナー、東京、1 月 23 日(2017).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費･基盤研究(B)、代表、自己会合性金属錯体高分子を用いた異種金属複

合ナノ粒子の定量的合成と機能展開、2014－2016 年度、1290 万円

2 型糖尿病における皮膚創傷治癒改善や膀胱癌治療を指向したアンチセンス核酸の開発

総合化学研究科総合化学専攻　鳥越　秀峰

【１】2 型糖尿病における皮膚創傷治癒改善を指向したアンチセンス核酸の開発

皮膚が傷を負った時に、皮膚創傷治癒の遅延に悩む人は世界で数億人存在し、皮膚創傷治癒改善に効果のある薬剤の開発は求められている。FoxOファミリーはForkhead ファミリーに属する転写因子群であり、炎症等の様々な現象に関与する多機能遺伝子である。共同研究者である、長崎大学医学部病理学の森　亮一先生らの従来の研究[Am. J. Pathol., 184, 2465-2479 (2014)]で、Foxo1ヘテロ欠損(+/-)マウスは、炎症反応の減弱に伴って、皮膚創傷治癒を促進し、瘢痕形成が減弱した。また、Foxo1アンチセンス核酸[Foxo1 AS ODN (1717)]を投与すると、皮膚創傷治癒促進効果を示した。更に、通常のホスホジエステル骨格を有するアンチセンス核酸よりも、ホスホジエステル骨格の酸素原子が硫黄原子に置換した、ホスホロチオエート骨格を有するアンチセンス核酸のほうが、核酸分解酵素に対して高い耐性を有することが知られている。このため、アンチセンス核酸[Foxo1 AS ODN (1717)]のリン酸骨格をホスホジエステル骨格から、ホスホロチオエート骨格に置換したアンチセンス核酸[Foxo1 AS ODN-PS (1717)]を投与したところ、皮膚創傷治癒促進効果を示した。

本研究では、糖尿病患者において、皮膚創傷治癒が遅延することに鑑み、Foxo1 AS ODN-PS (1717)を2型糖尿病モデルマウスに投与した時の、皮膚創傷治癒に対する効果を解析した。傷口に塗布して2週間後、Foxo1遺伝子に結合するはずのないコントロール核酸を塗布しても、傷口の面積はほとんど変化しなかったが、Foxo1 AS ODN-PS (1717)を塗布すると、傷口の面積が約40%に減少した。一方、通常のホスホジエステル骨格を有するアンチセンス核酸よりも、糖の2’と4’位をメチレン鎖で連結したBNA修飾を有するアンチセンス核酸のほうが、標的mRNAに対して高い結合強度で結合することが知られている。このため、更にBNA修飾を有するアンチセンス核酸を投与したが、皮膚創傷治癒効果の更なる改善は見られなかった。

【２】膀胱癌治療を指向したアンチセンス核酸の開発

膀胱癌の従来の治療法は、開腹手術や内視鏡手術などの外科手術が中心であるが、外科手術で膀胱を摘出した場合には新たな尿路を確保するための更なる手術が必要であり、勃起不全など合併症のリスクも高く、患者への身体的･精神的負担が大きい。また、化学療法としてゲムシタビン＋シスプラチンの 2 剤併用療法が一般的であるが、効果が無かったり、副作用が強く、特に高齢者には投与が困難な場合もある。このため、新たな副作用の少ない治療法の開発が望まれている。共同研究者である、ハワイ大学癌センターの古谷　英樹　先生、Charles J. Rosser 先生らは膀胱癌の増殖に重要な新規のバイオマーカー遺伝子を見出した。

本研究では、ホスホロチオエート骨格と BNA 修飾を有する、このバイオマーカー遺伝子に特異的なアンチセンス核酸を膀胱癌関連細胞に投与したところ、バイオマーカー遺伝子の発現が顕著に減少した。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1.Kondo, J., Nomura, Y., Kitahara, Y., Obika, S., and Torigoe, H., The Crystal Structure of a 2',4'-BNANC[N-Me]-modified Antisense Gapmer in Complex with the Target RNA. Chem. Commun. 52, 2354-2357 (2016).

F.国内学会発表

1.柴田篤志、小島駿、星野秀和、鳥越秀峰、翻訳後修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現する方法の開発、第16回日本蛋白質科学会年会、博多、6月日(2016).

2.田中美穂、久保江理郁、佐藤加奈、前角直人、竹原　喬、鳥越秀峰、分裂酵母テロメア結合蛋白質間相互作用によるテロメア長調節、第89回日本生化学会大会、仙台、9月25日(2016).

3.小林百合香、佐々木遥、荘司健太、水野武、花岡文雄、今本尚子、鳥越秀峰、マウステロメア結合蛋白質Pot1a/bとDNAポリメラーゼα/プライマーゼの相互作用解析、第89回日本生化学会大会、仙台、9月25日(2016).

4.柴田篤志、鳥越秀峰、リン酸化修飾を受けた組換え蛋白質を大腸菌内で発現する方法の開発、第89回日本生化学会大会、仙台、9月27日(2016).

5.小島駿、西田泰貴、増田翔、星野秀和、鳥越秀峰、SUMO化修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現する方法の開発、第89回日本生化学会大会、仙台、9月27日(2016).

6.鳥越秀峰、小野　晶、小笹哲夫、DNA の複数のミスマッチ塩基対と金属イオンの特異的結合に見られる正の協同効果、第52回熱測定討論会、徳島、9月30日(2016).

7.矢口礼望、出口加奈子、小野晶、近藤次郎、鳥越秀峰、4-チオチミン塩基を含むミスマッチ塩基対と金属イオンの特異的結合、第6回日本化学会化学フェスタ2016、船堀、11月16日(2016).

8.Kiuchi, K., Sugiyama, K., Kishi, R., Unzai, S., Torigoe, H., Molecular Mechanism of the Triplex DNA-binding Protein to Recognize Triplex DNA, 第54回日本生物物理学会年会、つくば、11月26日(2016).

9.木内一樹、杉山航太、岸遼太郎、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰、3本鎖DNA結合蛋白質の3本鎖DNA認識機構と遺伝子発現制御機構、第39回日本分子生物学会年会、横浜、11月30日 (2016).

10.久保江理郁、田中美穂、佐藤加奈、前角直人、竹原喬、鳥越秀峰、分裂酵母テロメア結合蛋白質間相互作用によるテロメア長調節、第39回日本分子生物学会年会、横浜、12月1日 (2016).

11. 西田泰貴、柴田篤志、小島駿、増田翔、星野秀和、鳥越秀峰、出芽酵母テロメア結合蛋白質間相互作用に関する解析、第 39 回日本分子生物学会年会、横浜、12 月 1 日 (2016).
12. 秋葉涼、鳥越秀峰、鉛イオン存在下で形成されるスプリット 4 本鎖 DNA 構造とヘミンの複合体のペルオキシダーゼ活性による標的遺伝子検出、日本化学会第 97 春期年会、横浜、3 月 19 日(2017).
13. 荒川章裕、矢口礼望、小野晶、鳥越秀峰、5-ヒドロキシウラシル塩基を含むミスマッチ塩基対と金属イオンの特異的結合、日本化学会第 97 春期年会、横浜、3 月 19 日(2017).

G. 国際会議発表

1. Yaguchi, A., Akiba, R., Ono, A., Torigoe, H., Specific Binding between Metal Ion and Mismatched Base Pair Involving 4-Thiothymine, The 43rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2016, Kumamoto, Japan, September 28(2016).
2. Sugiyama, K., Kiuchi, K., Torigoe, H., Effect of Triplex DNA Formation and Triplex DNA Binding Proteins on Transcriptional Activity of T7 RNA Polymerase, The 43rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2016, Kumamoto, Japan, September 28(2016).
3. Akiba, R., Yaguchi, A., Torigoe, H., Target Gene Detection by Peroxidase Activity of Split G-quadruplex/Hemin Complex with Lead Ion, The 43rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2016, Kumamoto, Japan, September 28(2016).
4. Arakawa, F., Yaguchi, A., Ono, A., Torigoe, H., Interaction between Metal Ion and Mismatched Duplex DNA with 5-Hydroxyuracil or 5-Hydroxycytosine, The 43rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2016, Kumamoto, Japan, September 28(2016).

H. 招待講演

1. Torigoe, H., Development of Chemically Modified Antisense Oligo- nucleotides for the Treatment of Diseases, International Symposium of Tokyo University of Science, Translational Research (TR) Center -Frontiers in Developmental Strategy for Cancer Therapeutics-, Tokyo, June 25 (2016).
2. 木内一樹、杉山航太、岸遼太郎、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰、3 本鎖 DNA 結合蛋白質の 3 本鎖 DNA 認識機構と遺伝子発現制御機構、第 39 回日本分子生物学会年会シンポジウム「非 B 型 DNA:ゲノム配列に隠された非標準構造の未踏機能の解明に向けて」、横浜、12 月 2 日 (2016).
3. 鳥越秀峰、非 B 型 DNA とこれに結合する蛋白質や金属イオンとの相互作用を基盤とする機

能性材料の創製、物質・デバイス領域共同研究拠点共同研究 分野融合を目指した次世代メディカル・バイオ機能材料開発シンポジウム-拠点卓越学生研究員との協働も指向して-、仙台、2 月 24 日(2017).

4. 鳥越秀峰、鉛イオン存在下で形成されるスプリット 4 本鎖 DNA 構造とヘミンの複合体のペルオキシダーゼ活性による標的遺伝子検出、分子連関相乗系研究部門平成 28 年度成果報告会、東京、3 月 31 日(2017)

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科学研究費・基盤研究(B)・一般　平成 26-28 年度（3 年間）「3 本鎖核酸結合蛋白質の 3 本鎖核酸認識の構造的基盤と人工的遺伝子発現制御への利用」研究代表者：鳥越秀峰（平成 28 年度 290 万円）
2. 東京理科大学、特定研究助成金・共同研究助成金、平成 28 年度「自己免疫疾患関連遺伝子解析と核酸医薬による治療法開発」研究代表者：西山千春（東京理科大学大学院基礎工学研究科)、研究分担者：鳥越秀峰（平成 28 年度 130 万円）

K. その他

1. 日本熱測定学会企画幹事、平成 26 年 10 月-平成 28 年 9 月
2. 平成28年度オープンキャンパス模擬講義、遺伝子に働きかけて病気を治す新型医品：核酸医薬品、平成28年8月10日
3. 第 43 回国際核酸化学シンポジウム(ISNAC2016)(平成 28 年 9 月 27 日-29 日)実行委員会実行委員
4. 第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016(平成 28 年 11 月 14 日-16 日)ポスター審査員
5. 第 12 回日本生物物理学会学生発表賞選考委員(2016 年、第 54 回日本生物物理学会年会(平成 28 年 11 月 25 日-27 日))

研究成果概要

薬学部薬学科　花輪剛久、河野弥生

【1】「電子線架橋および凍結融解法によるハイドロゲル製剤の開発」

ハイドロゲルは 3 次元構造を有し、創傷被覆材や経皮吸収用粘着ゲル等に使用されており、特に架橋剤を添加して調製する化学架橋法の研究事例は多い。しかし、架橋剤を添加して調製するハイドロゲルは、残留架橋剤および有機溶剤の毒性が問題となっている。本研究では、架橋剤を使用しない電子線架橋および凍結融解法によるハイドロゲルの調製を行ない、臓器付着型製剤への応用の可能性について検討した。種々の濃度の Exceval®溶液に対して、電子線の照射量を変化させて照射することにより、Exceval®ハイドロゲルを調製した。調製した Exceval®ハイドロゲルの基礎物性として、ゲル分率、膨潤度、圧縮弾性率等を評価し、凍結融解法にて調製した Exceval®ハイドロゲルとの比較を行った。その結果、Exceval®は電子線を照射することにより、ハイドロゲルを形成することかが明らかとなった。また、Exceval®溶液の濃度と電子線の照射量の違いにより、 物性の異なるハイドロゲルが調製可能であることが明らかとなった。さらに、凍結融解法により調製したハイドロゲルと異なる物性を有することから、架橋法の 違いによって、ハイドロゲルの物性自体を変化させることが可能であることが明らかとなった。今後は、製剤としての実用化を目指し、薬物の封入方法や放出制御等を検討する予定である。

【2】「温度応答性創傷被覆剤の開発」

近年、外部の環境変化に応じて形態や物性を変える様々な機能性高分子が注目されている。なかでも温度応答性高分子は、患部への局所投与を目的とした外用剤の基剤として有用であると考えられる。本研究では、ミセル形成やゲル形成に及ぼす温度の影響が大きい Poloxamer に着目し、適用する部位の温度に応じ性状が変化する温度応答性ゲル基剤への応用の可能性について検討した。4 種の Poloxamer (P407、P338、P237 および P188)溶液を調製し、撹拌子停止法によりゲル化温度を、DSC によりミセル化温度を測定した。また、P407 と P188 の混合系に着目し、種々の割合で混合した溶液のゲル化温度およびミセル化温度についても同様の方法で検討した。さらに、動的粘弾性測定により昇温に伴う試料の微視的な内部構造の変化を明らかにした。その結果、4 種全ての Poloxamer において濃度の増加に伴いミセル化温度・ゲル化温度は低下した。P407 と P188 の混合系において P188 の添加量の増加に伴いミセル化温度は低下した一方、ゲル化温度は上昇した。また、P407 と P188 の混合割合により昇温に伴う粘弾性の変化に違いが認められた。P407 と P188 の混合系は、適用する部位の温度に応じ性状が変化する温度応答性ゲル基剤へ応用可能であると考えられる。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1. Kawano, Y., Ishii, N., Shimizu, Y., Hanawa, T., Development and Characterization of a Suspension Containing Nanoparticulated Rebamipide for a Mouth Wash for Stomatitis. J. Pharm Sci and Tech. 77, 104-115(2017).
2. Miyajima, A., Hirota, T., Tashiro, M., Noguchi, W., Kawano, Y., Hanawa, T., Kigure, A., Anata, T., Yamamoto, Y., Yuasa, N., Koshino, M., Shiraishi, Y., Yuzawa, K., Akagi, K., Yoshimasu, T., Makigami, K., Komoda, M., Pharmacokinetics of ivermectin applied topically by whole-body bathing method in healthy volunteers. J. Dermatology. 44, 406-413(2017).
3. Kawano, Y., Imamura, A., Nakamura, T., Akaishi, M., Satoh, M., Hanawa, T., Development and characterization of oral spray for stomatitis containing irsogladine maleate. Chem. Pharm. Bull. 64, 1659-1665(2016).
4. Satoh, M., Kamada, A., Saito, M., Akaishi, M., Imamura, A., Kawano, Y., Hanawa, T., Healing Effects of Irsogladine Maleate on Acetic Acid- induced Oral Stomatitis in 5-Fluorouracil-treated and -untreated Syrian Golden Hamsters. Research & Reviews in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 5, 18-22(2016).
5. Ishii, N., Kawano, Y., Suzuki, M., Komoda, M., Makino, K., Hanawa, T., Effects of a camostat mesilate gargle on stomatitis caused by molecular target therapy: A case report. Japanese Journal of Pharmaceutical Palliative Care and Sciences. 9, 87-91(2016).
6. 河野弥生、佐藤光利、花輪剛久、大学から発信する Evidence-based hospital formulation(EBHF). 医療薬学、42, 492-498(2016).
7. 河野弥生、花輪剛久、医療現場のニーズを考慮した院内製剤の研究開発. 薬剤学、76(4), 217-223(2016).
8. Kawano, Y., Sasatsu, M., Mizutani, A., Hirose, K., Hanawa, T., Onishi, H., Preparation and Evaluation of Stomatitis Film Using Xyloglucan Containing Loperamide. Chem. Pharm. Bull. 64(6), 1-6(2016).

F.国内学会発表

1. 儘田大、河野弥生、花輪剛久、患者に優しい製剤の開発-ポリビニルアルコール系樹脂(Exceval®)のハイドロゲル製剤への応用-、日本薬学会第 137 年会、仙台、3 月 25 日(2017).
2. 河野弥生、石井直子、清水雄一郎、花輪剛久、患者に優しい製剤の開発-レバミピド含有口腔粘膜用製剤の調製と評価-、日本薬学会第 137 年会、仙台、3 月 25 日(2017).
3. 高橋里奈、河野弥生、花輪剛久、患者に優しい製剤-ポロキサマーの温度応答性ゲル基剤へ

の応用-、日本薬学会第 137 年会、仙台、3 月 25 日(2017).

4. 影山理芳子、河野弥生、森田 麻、清野慧至、花輪剛久、ヒアルロン酸の創傷治癒効果の検証(2)、日本薬学会第 137 年会、仙台、3 月 25 日(2017).
5. 河野弥生、花輪剛久、口腔粘膜炎用口腔内フィルムの調製と評価、トランスレーショナルリサーチセンター（TR）第 6 回シンポジウム/研究交流会、東京、1 月 21 日(2017).
6. 河野弥生、花輪剛久、キシログルカンを用いた口腔粘膜炎治療用口腔内フィルムの調製と評価、第 2 回再生医療と DDS の融合研究部門シンポジウム、東京、12 月 26 日(2016).
7. 野口太佑、河野弥生、花輪剛久、ポリ塩化ビニルの薬物担体としての応用の検討、オレオナノサイエンス部会シンポジウム 2016、東京、11 月 13 日(2016).
8. 西須裕人、河野弥生、東顕二郎、植田圭佑、森部久仁一、花輪剛久、Application of the Drug-Colestimide Complex to Drug Delivery System、オレオナノサイエンス部会シンポジウム 2016、東京、11 月 13 日(2016).
9. 西須裕人、河野弥生、東顕二郎、植田圭佑、森部久仁一、花輪剛久、Drug-Colestimide complex における胆汁酸との交換反応を利用した DDS の構築と評価、第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 17 日(2016).
10. 庄野隼人、河野弥生、廣木章博、田口光正、花輪剛久、電子線架橋によるハイドロゲル製剤の調製と評価-吸水性に及ぼすポリアクリル酸の添加効果-、第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 17 日(2016).
11. 儘田 大、河野弥生、花輪剛久、ポリビニルアルコール系樹脂（Exceval®）のハイドロゲル製剤への応用(2)、第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 17 日(2016).
12. 野口太佑、河野弥生、花輪剛久、ポリ塩化ビニルの薬物担体としての応用の検討、第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 17 日(2016).
13. 影山理芳子、河野弥生、森田 麻、清野慧至、花輪剛久、ヒアルロン酸の創傷治癒効果の検証、第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 17 日(2016).
14. 西須裕人、河野弥生、花輪剛久、Drug-Colestimide complex における胆汁酸との交換反応を利用した DDS の構築と評価、日本薬剤学会第 31 年会、岐阜、5 月 19 日(2016).
15. 野口太佑、河野弥生、花輪剛久、ポリ塩化ビニルの薬物担体としての応用の検討、日本薬剤学会第 31 年会、岐阜、5 月 20 日(2016).

H. 招待講演

1. 花輪剛久、河野弥生、佐藤光利、がん化学療法における副作用に対する「患者に優しい製剤」の開発、日本薬学会第 137 年会、仙台、3 月 25 日(2017).
2. 花輪剛久、河野弥生、混合粉砕による難溶性医薬品の溶解性向上、第 2 回再生医療と DDS の融合研究部門シンポジウム、東京、12 月 26 日(2016).
3. 花輪剛久、河野弥生、「患者に優しい製剤の開発」-大学で学ぶ製剤学を臨床製剤設計にど

う活かす？-オレオナノサイエンス部会シンポジウム 2016、東京、11 月 13 日(2016).

4. 河野弥生、大学から発信する口腔粘膜炎用製剤の開発と評価、平成 28 年度がんプロ研究シンポジウム、東京、7 月 24 日(2016).
5. 河野弥生、花輪剛久、イルソグラジンマレイン酸の口内炎への応用、第 10 回日本緩和医療薬学会年会、浜松、6 月 4 日(2016).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・基盤研究(C)、代表(河野弥生)、分担(花輪剛久)、創傷治癒を目的とした熱応答性フィルム剤の開発、平成 28-30 年度（平成 28 年度 156 万円、平成 29 年度 260 万円、平成 30 年度 65 万円、計 481 万円）
2. 文部科学省、科研費・基盤研究(C)、代表(花輪剛久)、分担(河野弥生)、進行性乳癌の癌性皮膚潰瘍に対する皮膚貼付型ハイドロゲルの開発、平成 26-28 年度(平成 26 年度 299 万円、平成 27 年度 156 万円、平成 28 年度 52 万円、計 507 万円)

薬効･機能評価グループ

カロリー制限による代謝改善メカニズムを基盤とした

新規代謝改善薬の創製

樋上賀一／RA 水之江雄平、成田　匠

【カロリー制限による代謝改善メカニズムの解明】

適度な摂取カロリーの制限（CR; caloric restriction）は、幅広い生物種において加齢に伴う生理的、病理学的変化を抑制し、寿命を延伸する。我々は、CR が白色脂肪組織（WAT; white adipose tissue）特異的に脂肪酸生合成の主要な転写因子である Srebp-1c の活性化を介して、de novo 脂肪酸合成及びミトコンドリア機能を亢進することを発見した（Aging Cell, 2017）。また、CR によるミトコンドリアの品質管理や機能の向上に重要である Sirt3 をはじめとする複数のミトコンドリアタンパク質が、ミトコンドリアシグナルペプチターゼ（MtSPase）の一つである mitochondrial intermediate peptidese（Mipep）によって切断されて活性型になることを明らかにした（論文投稿中）。加えて、Mipep は Srebp-1c 依存的に CR により発現が増加することを発見した。現在、Mipep が個体レベルで CR および老化に及ぼす影響を解析するために、Cre-loxP システムを用いて Mipep knockout (KO) mice を作製中で、完成間近である。今後は、脂肪組織や筋組織特異的なノックアウトマウスを作製して、代謝や老化関連疾患、寿命に及ぼす影響か解析する予定である。

【オートファジー機構を介した代謝改善の試み】

CR はオートファジーの活性化により、ミトコンドリア機能を亢進する。一方、我々は肥満症の脂肪組織において、オートファゴソームが蓄積することを報告した。本年は、食餌誘導性肥満症マウスの脂肪組織において、オートファゴソームの蓄積がリソソームの機能障害により生ずること、リソソームの機能障害（カテプシン L の活性低下にともなう代償的なカテプシン B の活性化）が脂肪組織の細胞老化やインフラマソームの亢進に関連すること、すなわち、リソソームの機能障害が肥満症脂肪組織の初期病態にかかわることを明らかにした（Autophagy, 2017）。加えて、カテプシン活性の異常が脂肪滴膜タンパク質であるペリリピンの分解異常を介して脂質代謝異常に関連することを明らかにした（論文投稿準備中）。

そこで、オートファジー機構を活性化する化合物やリソソーム機能の改善に関わる化合物に焦点をあてて、研究を進めた。天然に存在する二糖類であるトレハロースは寿命延伸効果やオートファジー促進作用およびメタボリックシンドロームの予防効果などが報告されているが、その詳細な分子メカニズムは不明である。我々は、その作用メカニズム解明を目指し、種々の対照糖類と比較、検討した。その結果、トレハロースはオートファジー誘導作用に加え、p62 タンパク質発現による NRF2 活性化を介した抗酸化・解毒因子発現誘導作用、さらにパラコート誘導性 ROS 産生抑制作用を有していることが明らかとなった（論文投稿中）。さらにアミノ酸の一種であるタウリンが脂肪細胞において mTOR シグナル非依存的にオートファジー誘導能を有することを明らかにした（論文投稿中）。現在、そのメカニズムを明らかにするとともに、食餌誘導性肥満マウスにおいて代謝改善作用があるかどうか、検証している。加えて、リソソーム機能を改善する薬物の開発にも着手した。このようなオートファジー活性化剤・リソソーム機能改善剤は代謝改善のみならず、神経変性疾患の治療薬としても有用であると考えられる。

研究成果集

C.総説、解説

1.小林正樹、樋上賀一、発がんメカニズムにおけるメタボリック症候群の関与、泌尿器外科、30(2), 117-121(2017).

F.国内学会発表

1.平岡秀規、水之江雄平、小林正樹、樋上賀一、肥満症が骨格筋に及ぼす影響、日本薬学会第137年会、仙台、3月24-27日(2017).

2.星野駿介、安部拓郎、松岡眞子、小林正樹、樋上賀一、肥満症脂肪組織における新規肥満応答因子Wwp1の機能解明、日本薬学会第137年会、仙台、3月24-27日(2017).

3.安川博峰、樋上賀一、オートファジー誘導剤トレハロースの新規細胞防御メカニズムについて、第10回オートファジー研究会、新潟、11月14-15日(2016).

4.水之江雄平、樋上賀一、肥満症脂肪組織におけるリソソーム・オートファジー機能障害、第10回オートファジー研究会、新潟、11月14-15日(2016).

5.樋上賀一、トレハロースの新規細胞防御システム、第59回日本糖尿病学会年次学術集会、京都、5月19-21日(2016).

6.樋上賀一、トレハロースの新規細胞防御メカニズム、第105回日本病理学会総会、仙台、5月12-14日(2016).

7.斉藤宏樹、板倉佳穂、蒲谷里穂、須藤結香、樋上賀一、カロリー制限が内臓および皮下白色脂肪組織リモデリングに及ぼす影響、第39回日本基礎老化学会大会、伊勢原市、4月27-28日(2016).

8.安部拓郎、今野竜太郎、星野駿介、沖田直之、須藤結香、樋上賀一、新規肥満応答因子WWP1の機能解析、第39回日本基礎老化学会大会、伊勢原、4月27-28日(2016).

9.金子弘輝、水之江雄平、井前正人、須藤結香、樋上賀一、タウリンが脂肪細胞のオートファジーに与える影響、伊勢原、4月27-28日(2016).

G.国際学会発表

1.Narita., T., Fujii, N., Okita, N., Sudo, Y., Higami, Y., Srebp-1c Orchestrates Metabolic Remodeling of White Adipose Tissue by Caloric Restriction. The 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Science 2016, Noda, Chiba, Japan, February 27-28(2016).

2.Takeda, K., Narita, T., Kobayashi, M., Higami, Y., Novel mechanisms of SIRT3 activation by caloric restriction. The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine and The 16th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Tokyo, Japan, 10月30日-11月1日(2016).

3. Narita, T., Fujii, N., Furuta, Y., Okita, N., Sudo, Y., Kobayashi, M., Higami, Y., Srebp-1c activates mitochondrial biogenesis in white adipose tissue via caloric restriction. The 13th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine and The 16th Conference of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine, Tokyo, Japan, 10月30日-11月1日(2016).

H.招待講演

1. Mizunoe, Y., Sudo, Y., Okita, N., Higami, Y., Lysosomal Dysfunction in Early Pathologies in Obese Adipose Tissue. 2016 Spring International Conference of Korean Society for Gerontology, The 15th Korea-Japan Gerontologist Joint Meeting, Taegu, Korea, June 15-17(2016).
2. Higami, Y., Quality of Adipose Tissue Aging and Metabolic Diseases. International Symposium of the Center for Animal Disease Models, Tokyo, July 16(2016).

J.科学研究費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・挑戦的萌芽研究、分担(樋上賀一)、代表(土谷智史)、異種-脱細胞化組織骨格の再細胞化による、再生気管、再生肺の移植研究、平成27-30年度
2. 大正製薬、共同研究、代表(樋上賀一)、オートファジーに関する研究-2、平成27-29年度

新規抗うつ薬及び認知症改善薬の開発

薬学研究科薬学専攻　岡　淳一郎

【１】緒言

ペプチドは、一般的に末梢投与では血液脳関門に阻止されて脳内に移行することができず、また末梢組織中の分解酵素により速やかに分解されてしまうため、我々は臨床でも適用可能で中枢移行性が良い経鼻投与法に着目した。前年度までに、経鼻投与用に誘導体化したペプチドを新たに合成し、その中枢移行性と作用を詳細に検討した。本誘導体化法は米国と EU の特許出願に至ると共に、大手製薬企業のオープンイノベーション対象となり、さらにうつ病バイオマーカー関連のベンチャー企業との共同研究などに発展している。

【２】結果

2.1　経鼻投与用 GLP-2 誘導体の作用発現と脳内分布の経時的検討

大手製薬企業との共同研究で、蛍光標識 GLP-2 誘導体の経鼻投与後に時間を追って脳内分布と抗うつ作用発現を調べた結果、まず橋・三叉神経主知覚核と嗅球に蛍光が観察され、鼻粘膜から三叉神経及び嗅神経を介して速やかに中枢に移行することが示唆された。さらに、20 分後には抗うつ作用が有意に発現することが明らかになった。

2.2　モデル動物を用いたうつ病バイオマーカーの探索と GLP-2 誘導体の作用

ベンチャー企業との共同研究で、ヒト大うつ病で減少する血漿中バイオマーカーが、ACTH 慢性投与による治療抵抗性うつ病モデルマウスでも強制水泳試験後に同様に低下し、本モデルが大うつ病モデルとして有用であることが示唆された。さらに、GLP-2 誘導体の経鼻投与で回復したことから、臨床での有効性が期待できる。

2.3　認知症モデルマウスにおける oxytocin の学習記憶改善作用

下垂体ホルモンである oxytocin をマウスに側脳室内投与を行った結果、炎症誘発性及びβアミロイドタンパク質誘発性学習記憶障害を予防及び改善した。

2.4　天然物由来化合物及び和漢薬の脳機能改善作用

海洋真菌由来の neoechinulin A は、抗酸化作用と神経保護作用が報告されているが、本研究で初めてマウスで学習記憶障害改善作用と抗うつ作用を報告した。また、和漢薬の釣藤散も学習記憶障害改善作用と抗うつ作用を示すことを明らかにした。

【３】展望

中枢作用性ペプチドの経鼻投与用誘導体の研究は、企業との共同研究により更に進展し、今後は三叉神経を介した脳内移行経路を証明するとともに、大うつ病バイオマーカーを指標として抗うつ薬の期待が高まる GLP-2 経鼻投与用誘導体の臨床研究実施体制を構築したい。Oxytocin、neoechinulin A は更に基盤研究を続け、釣藤散は既存薬であることから、適用拡大に向けた検討を行いたい。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1. Suzuki, S., Saitoh, A., Ohashi, M., Yamada, M., Oka, J-I., Yamada, M., The infralimbic and prelimbic medial prefrontal cortices have differential functions in the expression of anxiety-like behaviors in mice. Behav. Brain Res. 304, 120-124(2016).
2. Sasaki-Hamada, S., Hoshi, M., Niwa, Y., Ueda, Y., Kokaji, A., Kamisuki, S., Kuramochi, K., Sugawara, F., Oka, J-I., Neoechinulin A induced memory improvements and antidepressant-like effects in mice. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 71, 155-161(2016).
3. Nakao, Y., Horiguchi, M., Nakamura, R., Sasaki-Hamada, S., Ozawa, C., Funane, T., Ozawa, R., Oka, J-I., Yamashita, C., LARETH-25 and β-CD improve central transitivity and central pharmacological effect of the GLP-2 peptide. Int. J. Pharmaceutics 515, 37-45(2016).
4. Sasaki-Hamada, S., Nakamura, R., Nakao, Y., Akimoto, T., Sanai, E., Nagai, M., Horiguchi, M., Yamashita, C., Oka, J-I., Antidepressant-like effects exerted by the intranasal administration of a glucagon-like peptide-2 derivative containing cell-penetrating peptides and a penetration-accelerating sequence in mice. Peptides 87, 64-70(2017).
5. Sasaki-Hamada, S., Suzuki, A., Ueda, Y., Matsumoto, K., Oka, J-I., Serotonergic and dopaminergic systems are implicated in the antidepressant-like effects of chotosan, a Kampo formula, in mice. J. Pharmacol. Sci. 133, 110-113(2017).
6. Sugiyama, A., Saitoh, A., Yamada, M., Oka, J-I., Yamada, M., Administration of riluzole into the basolateral amygdala has an anxiolytic-like effect and enhances recognition memory in the rat. Behav. Brain Res. 327, 98-102(2017).
7. Saitoh, A., Akagi, K., Oka, J-I., Yamada, M., Post-reexposure administration of D-cycloserine facilitates reconsolidation of contextual conditioned fear memory in rats. J. Neural Transm., in press. DOI: 10.1007/s00702-017-1704-0

E.知的財産・特許

1. Chikamasa Yamashita, Jun-Ichiro Oka, Michiko Horiguchi, Sachie Hamada, Centrally-Acting Peptide Derivative, and Pharmaceutical Composition, 米国出願番号: 15/507,403, 米国移行日:2017/02/28
2. Chikamasa Yamashita, Jun-Ichiro Oka, Michiko Horiguchi, Sachie Hamada, Centrally-Acting Peptide Derivative, and Pharmaceutical Composition, EP 出願番号: 15837573.3, EP 移行日:2017/03/24 (EP=European Patent)

F. 国内学会発表

1. 斎藤顕宜、鈴木聡史、早田暁伸、大橋正誠、山田美佐、長瀬博、岡淳一郎、山田光彦、内側前頭前野前辺縁皮質領域のオピオイド δ 受容体は扁桃体へ投射しているグルタミン酸神経伝達を抑制し不安様行動を改善する、第 46 回日本神経精神薬理学会年会、ソウル(韓国)、7 月 2-3 日(2016).
2. 岩井孝志、中村みなみ、佐原郁乃、神和司、松井彩佳、金子茉由、永井悠貴、濱田幸恵、渡辺俊、松尾由理、内藤康仁、岡淳一郎、田辺光男、気分障害の認知機能低下改善に向けた Glucagon-like peptide-2 の作用解明、第 46 回日本神経精神薬理学会年会、ソウル(韓国)、7 月 2-3 日(2016).
3. 西村翼、恒岡弥生、岡淳一郎、幼若期発症 1 型糖尿病モデルラットにおける脳血管透過性の評価、第 134 回日本薬理学会関東部会、栃木、7 月 9 日(2016).
4. 木村英雄、木村由佳、豊福優希子、渋谷典広、小池伸、小笠原裕樹、永原則之、David Lefer、三上義礼、岡淳一郎、硫化水素(H_2S)とポリサルファイド(H_2S_n)の生理作用、日本神経科学大会(Neuroscience 2016)、神奈川、7 月 20 日(2016).
5. 舟根太地、濱田幸恵、堀口道子、恒岡弥生、中尾優介、佐々木梨衣、山下親正、岡淳一郎、経鼻投与用 neuromedin U 誘導体の学習記憶改善作用、トランスレーショナルリサーチ(TR)センター第 5 回シンポジウム、東京、8 月 27 日(2016).
6. 佐内恵美、濱田幸恵、恒岡弥生、岡淳一郎、高グルコース条件下における神経細胞障害メカニズムの検討、第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 17 日(2016).
7. 秋元俊希、濱田幸恵、伊豫田拓也、梅澤雅和、岡淳一郎、エキソソーム様小胞封入 GLP-2 の経鼻投与による抗うつ様作用、第 135 回日本薬理学会関東部会、静岡、10 月 8 日(2016).
8. 赤木希衣、山田美佐、斎藤顕宜、岡淳一郎、山田光彦、Riluzole はラットの恐怖記憶消去学習を促進するが再固定化は阻害する、第 135 回日本薬理学会関東部会、静岡、10 月 8 日(2016).
9. 早田暁伸、斎藤顕宜、後藤玲央、鈴木聡史、岡淳一郎、山田光彦、嗅球摘出ラットの内側前頭前野及び海馬におけるグルタミン酸及び GABA 含有量の変化について、第 135 回日本薬理学会関東部会、静岡、10 月 8 日(2016).
10. 赤木希衣、斎藤顕宜、岡淳一郎、山田光彦、D-cycloserine はラットの恐怖記憶再固定化を促進する、第 35 回 躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会、山口、11 月 4-5 日(2016).
11. 岡淳一郎、濱田幸恵、堀口道子、山下親正、経鼻投与用ペプチド製剤を用いた新規うつ病治療薬、第 49 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、12 月 2 日(2016).
12. 岡淳一郎、濱田幸恵、堀口道子、山下親正、経鼻投与用 GLP-2 誘導体の開発と抗うつ様作用、第 3 回日本医科大学・東京理科大学合同シンポジウム、東京、12 月 17 日(2016).
13. 早田暁伸、斎藤顕宜、鈴木聡、山田美佐、岡淳一郎、長瀬博、山田光彦、マウス内側前頭前野前辺縁皮質領域のオピオイド δ 受容体はグルタミン酸神経伝達を抑制し不安様行動

を改善する、第27回 マイクロダイヤリシス研究会、東京、12月17日(2016).

14. Saitoh, A., Suzuki, S., Ohashi, M., Soda, A., Yamada, M., Oka, J.-I., Nagase, H., Yamada, M., The delta opioid receptor agonist KNT-127 in the prelimbic medial prefrontal cortex attenuates veratrine-induced anxiety-like behaviors in mice. 第90回日本薬理学会年会、長崎、3月15-17日(2017).
15. Mishima, R., Iwai, T., Nakamura, M., Jin, K., Sawara, I., Nagai, Y., Watanabe, S., Oka, J.-I., Tanaba, M., Glucagon-like peptide-2 ameliorates LPS-induced memory impairment via hippocampal neuronal ERK1/2 activation in mice. 第90回日本薬理学会年会、長崎、3月15-17日(2017).
16. 濱田幸恵、成澤孝二、中村龍治、石橋仁、岡淳一郎、中枢投与によるGlucagon-like peptide-2の降圧作用：高血圧自然発症モデルラットとWistar-Kyotoラットでの比較、第94回日本生理学会大会、静岡、3月28-30日(2017).

H. 招待講演

1. 斎藤顕宜、鈴木聡史、早田暁伸、赤木希衣、山田美佐、岡淳一郎、山田光彦、マウスの不安様行動における内側前頭前野の役割を脳内微小透析法で探る、第55回日本生体医工学会大会、富山、4月26-28日(2016).
2. 斎藤顕宜、鈴木聡史、早田暁伸、大橋正誠、山田美佐、長瀬博、岡淳一郎、山田光彦、オピオイド δ 受容体作動薬は内側前頭前野前辺縁皮質領域の亢進したグルタミン酸神経伝達を抑制することで不安様行動を改善する、第3回包括的緩和医療科学学術研究会・第4回Tokyo疼痛緩和次世代研究会合同研究会、東京、8月28日(2016).
3. Yamada, M., Akagi, K., Saitoh, A., Yamada, M., Oka, J.-I., Novel strategy to treat anxiety disorders by manipulating extinction and reconsolidation of fear memory: Searching for an ideal drug for co-administration with exposure therapy. 第90回日本薬理学会年会、長崎、3月15-17日(2017).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 日本学術振興会、科研費・基盤研究(C)・一般、代表、中枢作用性ペプチド製剤の開発と経鼻投与による臨床応用に向けた薬理学的基盤研究、平成27-29年度（370万円）
2. 日本学術振興会、科研費・基盤研究(C)、分担(斎藤顕宜)、新規抗不安薬開発に向けた δ オピオイド受容体を介する情動制御の機序解明、平成26-28年度（平成27年度 15万円）

脳内ニューロステロイド産生を指標とした抗不安薬の探索

薬学部薬学科　吉澤　一巳

脳内で産生されるアロプレグナノロン（ALLO）などのニューロステロイドは、ミトコンドリア外膜に存在する輸送タンパク質 (TSPO) を介して生合成されることが知られている。これまでの研究により、ストレスに対する自己防衛反応として ALLO の生合成が亢進することを明らかとし､その ALLO 類似構造薬の alfaxalone が抗不安薬として有用である可能性を示した。そこで本研究では、ALLO の生合成を亢進させる薬物を探索することを目的とした。

実験には C57BL/6J 雄性マウスを用い、TSPO リガンドとして ALLO 生合成を亢進する候補薬物としてベンゾチアゼピン骨格を有する降圧薬ジルチアゼムに着目して検討を行った。その結果、ジルチアゼム（10, 20 mg/kg, s.c.）の投与により抗不安作用が認められた。さらに、この抗不安作用は 5α-還元酵素阻害薬フィナステリドの前処置により抑制された。また、ジルチアゼムにはベンゾジアゼピン系抗不安薬とは異なり、筋弛緩作用は認められなかった。現在、高血圧・高血糖とともに不安様行動を惹起することが知られているSTZ誘発糖尿病モデルマウスを作製し、ジルチアゼムの抗不安薬としての有用性について引き続き検討している。

研究成果集

F. 国内学会発表

1. 鳥越一宏、原田慎一、高瀬久光、佐野元彦、中川貴之、伊勢雄也、葛巻直子、溝口広一、吉澤一巳、成田年、徳山尚吾、研究に関する意識調査からみた現状と研究推進委員会の支援課題、第 10 回日本緩和医療薬学会、静岡、6 月 4 日(2016).

2. 酒井寛泰、矢部早織、甲斐友規、伊佐洋佑、木村三奈美、田端祥子、鶴野結花理、丸山明秀、里史明、湯本哲郎、吉澤一巳、山田岳史、シスプラチン誘発筋萎縮作用におけるエイコサペンタエン酸の効果、第 10 回日本緩和医療薬学会、静岡、6 月 5 日(2016).

3. 奥村綾野、佐藤知世、中島梢、相葉尚人、田中智哉、東達也、吉澤一巳、神経活性ステロイドを標的とした新規抗不安薬の探索に関する検討、第 46 回日本神経精神薬理学会、ソウル、7 月 3 日(2016).

4. 山田岳史、吉澤一巳、田代真弓、手塚栞、小泉岐博、進士誠一、横山康行、高橋吾郎、岩井拓磨、武田幸樹、菅野仁士、柿沼大輔、金沢義一、藤田逸郎、太田惠一郎、内田英二、EPA と BCAA の抗がん剤誘発食欲低下および骨格筋量減少の予防効果、外科代謝栄養学会第 53 回学術集会、東京、7 月 8 日(2016).

5. 吉澤一巳、手塚栞、山根碧衣、田代真弓、高橋吾郎、山田岳史、内田英二、シスプラチン誘発食欲不振モデルマウスに対するω3 系脂肪酸の影響、第 2 回日本医薬品安全性学会、岐阜、7 月 23 日(2016).

6. 手塚栞、田代真弓、山根碧衣、星野結衣、山田岳史、高橋吾郎、内田英二、吉澤一巳、シスプラチン誘発食欲不振モデルマウスに対する必須脂肪酸の有用性に関する検討、第 32 回日本静脈経腸栄養学会学術集会、岡山、2 月 24 日(2017).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 科研費・若手研究(B)、代表、抗がん剤誘発体重減少に対するエイコサペンタエン酸の影響、2016-2017 年度

臨床試験グループ

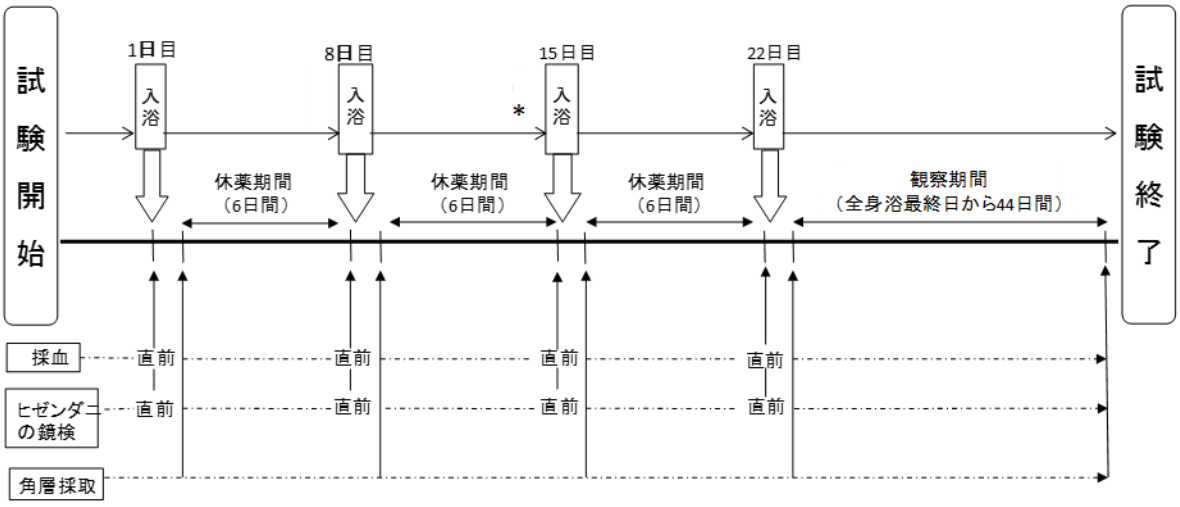
イベルメクチンの臨床研究

薬学科　小茂田　昌代

イベルメクチン（IVM）は疥癬治療における唯一の内服薬である。しかし、体内曝露に起因する副作用が報告されているため、妊婦や 15kg 未満の小児は投与できない。そこで、皮膚に寄生するヒゼンダニに直接 IVM を作用させる方法として『IVM 全身浴法』を考案した。平成 28 年度は患者を対象とした臨床試験を実施し、患者が同じ沐浴液に連続して入った際の治療への影響も確認することとした。

1.1 疥癬患者を対象とした IVM 全身浴法の安全性と有効性を検討する試験

疥癬患者を対象とし、『IVM 全身浴法』を 2 回行う治療を１クールとし、最大２クールまで可能とし、全 6 症例を終了し、全症例で有効であった。



注）2週間を1クールとし、図中*の時点で、改善状況からもう1クール必要と医師が判断した場合はもう1クールまで同様に試験を継続可能とする。

1.2アタマジラミ症に対するフェノトリンローションとイベルメクチンローションの有効性と安性に関する探索的研究

アタマジラミ症とはアタマジラミが頭髪に寄生し、皮膚の激しい瘙痒を主症状とする感染症である。近年全国で増加しつつあるピレスロイド抵抗性アタマジラミが大きな問題となっている。琉球大学医学部皮膚科にご協力を頂き、アタマジラミ症と診断された生後6カ月以上の患者に上記のスケジュールで臨床試験を実施した。試験に当たっては、臨床試験支援システムOpenClinicaを使用した。その結果、フェノトリンローション1回塗布の有効率は41％、イベルメクチンローション1回塗布の有効率は86％でした。問題となる有害事象は両群ともに見られなかった。また、被検者から採取したアタマジラミはすべて、ヒレスロイド系薬剤耐性アタマジラミであった。

研究成果集

A.学術論文(審査制度有)

1.布施春奈、大西優香里、松井布美、杉山奈律子、小茂田昌代, タモキシフェンの CYP 阻害作用に関連する相互作用情報、医薬情報学、18(2), 64-71(2016).

2.中谷友美、池谷有紀子、荒井里実、坂田将貴、高橋あずさ、阿波裕輔、黄栄吉、小峰千鶴、藤掛直樹、石井直子、藤井清貴、小茂田昌代、ジスチグミン臭化物錠適正使用プロトコール導入効果-薬学的介入に対する薬剤師と患者の意識調査-、医薬情報学、18(2), 95-105(2016).

3.Miyajima, A., Hirota, T., Sugioka, A., Fukuzawa, M., Sekine, Y., Yamamoto, Y., Yoshimasu, T., Kigure, A., Anata, T., Noguchi, W., Akagi, K., Komoda, M., Effect of high-fat meal intake on the pharmacokinetic profile of ivermectin in Japanese patients with scabies. J. Dermatol. 43, 1030-1036(2016).

4.Ishii, N., Kawano, Y., Suzuki, M. , Komoda, M., Makino, K., Hanawa, T., Effects of camostat mesilate gargle on stomatitis caused by molecular target therapy: a case report. Jpn. J. Pharm. Palliat. Care Sci. 9, 87-91 (2016).

5.赤木圭太、大沼亜紀、杉岡晃仁、金永進、田代真理、湯澤薫、野口航、湯浅奈絵、小茂田昌代、ストロメクトール®錠の投与量に影響を及ぼす簡易懸濁法の器具および経管投与手技の実態調査、千葉県薬誌、63, 9-13(2017).

B.学術論文(審査制度無)

1.石井則久、小茂田昌代　他、日常診療でみる皮膚感染症―診断・薬剤選択・予防 5：アタマジラミ症、小児科 5. 57, 447－453(2016).

2.小茂田昌代、鈴木信世、薬剤師による処方設計＜46＞薬剤師の処方提案を支援する診療ガイドライン活用システムの開発、医薬ジャーナル 7 月号 Medicine and Drug Journal 52, 133-138(1723-1728)(2016).

C.総説

1.小茂田昌代、患者安全に向けた更なる変化を―職種共通ノンテクニカル・スキル―、日本医薬品安全性学会会誌、2, 17-25(2016).

D.著書

1.永井良三、佐藤伸一、藤本学、小茂田昌代　他 235 名、第六章処方箋の書き方　4 処方箋、研修ノートシリーズ皮膚科研修ノート、診断と治療社、646-648(2016).

2.倉田なおみ、石田志郎、秋山滋男　他 4 名、小茂田昌代　他 18 名、大熊盛之　他 8 名、Q17 経管栄養チューブにはどのような材質が使われているのか？、Q30　注入器に薬剤が残るの

は、注入角度と関係あるのか？、Q51　疥癬の患者に簡易懸濁法でイベルメクチンを投与できるか？、簡易懸濁法マニュアル、じほう、93, 121-122, 178-182(2017).

F.国内学会発表

1.白石有美、梁瀬加寿子、山口さやか、梅澤雅和、赤木圭太、金谷有紗、茂木嶺志、高橋健造、石井則久、小茂田昌代、日本におけるアタマジラミ症治療薬整備に向けた医師主導型の臨床研究(第1報)、第115回日本皮膚科学会総会、京都、6月3-5日(2016).

2.山口さやか、大久保優子、安里哲時、稲嶺盛磨、白石有美、赤木圭太、石井則久、小茂田昌代、高橋健造、上里博、アタマジラミ症治療薬整備に向けた医師主導型臨床研究、第115回日本皮膚科学回総会、京都、6月3-5日(2016).

3.頓宮美樹、森田元子、小茂田昌代、小野田順子、関清之、認知症その他神経内科領域における 副作用軽減を目指したアロマセラピーの導入、第2回日本医薬品安全性学会学術大会、岐阜、7月23日(2016).

4.石井杏奈、西岡佐和子、重野芳、齋藤右希、三浦佳代、河原栞、齋藤舞、池田朱里、塩川孝輔、仁賀勝彦、佐藤淳也、玉木宏樹、西村信弘、荒川隆太郎、丈達泰史、齊藤光江、小茂田昌代、スマートフォンを活用した患者日誌の開発～がん患者の就労支援を目指して～、第2回日本医薬品安全性学会学術大会、岐阜、7月23日(2016).

5.山田瑞稀、赤木圭太、越野万智、阿久津駿太、矢田目麻衣、牧上久仁子、廣田孝司、小茂田昌代、イベルメクチン全身浴法における連続して入浴した際の角層中濃度を検討する試験、日本病院薬剤師会関東ブロック第46回学術大会、千葉、8月27日(2016).

6.阿久津駿太、赤木圭太、越野万智、山田瑞稀、矢田目麻衣、頓宮美樹、牧上久仁子、廣田孝司、小茂田昌代、 疥癬患者を対象とした新規治療法イベルメクチン全身浴法の安全性と有効性を検討する臨床試験(中間報告)、日本病院薬剤師会関東ブロック第46回学術大会、千葉、8月28日(2016).

7.西岡佐和子、鈴木信世、高橋あずさ、広田瑞季、松井布美、石井杏奈、河原栞、齋藤舞、池田朱里、佐藤駿、寺本優太、合田新平、飯原大稔、三浦佳代、齊藤光江、重野芳、齊藤有希、仁賀勝彦、塩川孝輔、小茂田昌代、3-14 CINV(がん薬物療法誘発性悪心・嘔吐)スマートフォンを活用した患者日誌の開発～外来薬剤師のCINV対象充実に向けて～、第1回日本がんサポーティブケア学会学術集会、東京、9月3日(2016).

8.齋藤舞、高橋あずさ、重野芳、齊藤有希、三浦佳代、広田瑞季、松井布美、鈴木信世、石井杏奈、西岡佐和子、河原栞、池田朱里、竹ノ内章、齊藤光江、小茂田昌代、患者安全を目指したがん薬物治療管理～多職種Patient Care Ordersシステムの開発～、第54回日本癌治療学会学術集会、横浜、10月20日(2016).

H.招待講演

1. 小茂田昌代、木村聡子、頓宮美樹、出雲貴文、古野喬志、赤木圭太、ワークショップ１：副作用マネージメント～リスクの最小化と回復の最大化に向けて～、 日本病院薬剤師会関東ブロック第 46 回学術大会、千葉、8 月 27 日(2016).
2. 生城山勝巳、石井敏浩、生城山勝巳、荒野泰、三浦剛、小茂田昌代、岸太一、シンポジウム 16：チーム医療を推進するための大学における取り組み、日本病院薬剤師会関東ブロック第 46 回学術大会、千葉、8 月 28 日(2016).
3. 小茂田昌代、宮田興子、枝川義邦、寺下真人、古賀裕美、杉平直子、真野泰成、花輪剛久、挨拶、アカデミック・ディテーリングの実践に向けて～基礎薬学に視点を置いた処方支援～、アカデミック･ディテーリング･データベース部門シンポジウム、千葉、9 月 10 日(2016).

K. その他

1. 小茂田昌代、病棟アワー、「薬物有害事象マネジメント」、ラジオ日経、 11 月 7 日(2016).
2. 小茂田昌代、 特別講演、 未来の薬剤師育成セミナー～Road to PHARMACIST～、山口県薬剤師会、9 月 25 日(2016).
3. 鹿村恵明、小茂田昌代、2. アカデミック・ディテーリングと処方提案、 薬剤師のためのお役立ち情報～動画コンテンツのご紹介～　疑義照会と処方提案、 第一三共エスファ株式会社(2017).

臨床研究のデザインと統計解析に関する方法論の研究

工学研究科　経営工学専攻　浜田知久馬

ノバルティスファーマ株式会社，金子周平氏（浜田研 D3)等と共同して，臨床研究のデザインと統計解析に関する方法論の研究を行った．がん臨床研究における罰則付き回帰分析を用いた遺伝子データ解析法に関する研究を行った．

がん臨床研究において，各個人に最適な医療を提供する医療（個別化医療）の実現のための研究が盛んに行われている．遺伝子技術の急速な発展により，細胞内の多数の遺伝子の特徴（遺伝子発現量，遺伝子変異の有無 等）を把握することが可能になっている．これら遺伝子データを用いて，バイオマーカーの同定，予測モデルの構築等を目的に遺伝子データ解析が行われている．遺伝子データは，被験者数よりも考慮する遺伝子数が多いため，古典的な解析方法では適切に解析できない．この問題を解決するために，罰則付き回帰分析が近年よく用いられているが，遺伝子データ解析を想定して開発されたものではないため，がん臨床研究の目的並びに遺伝子データの種類に応じて，さらなる研究が求められている．がん臨床研究における遺伝子データ解析において，(1) 罰則付き回帰による生存時間予測モデルの構築，(2) 罰則付き回帰を用いた用量の個別化のそれぞれについて課題について研究を行った．(2)の課題について，罰則付き回帰分析を行うことで，以下の表のように既存法に比べて，最適な用量を選択できる確率が高くなることが示された．研究成果については 2017 年 2 月に *Statistics in Medicine* 誌に投稿した．

シナリオ	提案法				既存WT法			
	全	x_1		早期中止割合	全	x_1		早期中止割合
		-1	$+1$			-1	$+1$	
1	0.45	0.71	0.20	0	0.31	0.51	0.11	0
2	0.54	0.34	0.74	0.11	0.40	0.31	0.50	0.04
3	0.33	0.42	0.24	0.01	0.25	0.12	0.38	0
4	0.26	0.30	0.23	0	0.22	0.20	0.25	0
5	0.48	NA	NA	0.01	0.33	NA	NA	0

シナリオ	提案法						既存WT法					
	全	(x_1, x_2)				早期中止割合	全	(x_1, x_2)				早期中止割合
		$-1, -1$	$-1, +1$	$+1, -1$	$+1, +1$			$-1, -1$	$-1, +1$	$+1, -1$	$+1, +1$	
6	0.50	0.69	0.56	0.55	0.18	0	0.37	0.52	0.43	0.44	0.10	0
7	0.31	0.47	0.31	0.30	0.14	0.01	0.18	0.14	0.17	0.18	0.24	0

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1)Suto, T., Ishiguro, M., Hamada, C., Kunieda, K., Masuko, H., Kondo, K., Ishida, H., Nishimura, G., Sasaki, K., Morita, T., Hazama, S., Maeda, K., Mishima, H., Ike, H., Sadahiro, S.,Sugihara, K., Okajima, M., Saji, S., Sakamoto, J., Tomita, N., Preplanned safety analysis of the JFMC37-0801 trial: a randomized phase III study of six months versus twelve months of capecitabine as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. Int. J. Clin. Oncol. 2017 Jan 11. doi: 10.1007/s10147-016-1083-9. [Epubahead of print] PubMed PMID: 28078540.

2)Yada, S., Hamada, C., Application of Bayesian hierarchical models for phase I/II clinical trials in oncology. Pharm. Stat. 2016 Nov 28. doi: 10.1002/pst.1793.[Epub ahead of print] PubMed PMID: 27892650.

3)Nishikawa, K., Yamada, Y., Ishido, K., Gotoh, M., Bando, H., Sugimoto, N., Nishina T.,Amagai, K., Chin, K., Niwa, Y., Tsuji, A., Imamura, H., Tsuda, M., Yasui, H., Fujii, H.,Yamaguchi, K., Yasui, H., Hironaka, S., Shimada, K., Miwa, H., Hamada, C., Hyodo, I., Impact of progression type on overall survival in patients with advanced gastric cancer based on randomized phase III study of S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin. Gastric Cancer. 2016 Nov 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27822684.

4)Nagasawa, H., Hamada, C., Wakabayashi, M., Nakagawa, Y., Nomura, S., Kohno, Y., Time to spontaneous ductus arteriosus closure in full-term neonates. Open Heart. 3(1), e000413(2016).

5)Uozumi, R., Hamada, C., Interim decision-making strategies in adaptive designs for population selection using time-to-event endpoints. J. Biopharm. Stat. 27(1), 84-100(2017).

6)Hamada, C., Yamada, Y., Azuma, M., Nishikawa, K., Gotoh, M., Bando, H., Sugimoto, N.,Nishina, T., Amagai, K., Chin, K., Niwa, Y., Tsuji, A., Imamura, H., Tsuda, M., Yasui, H., Fujii, H., Yamaguchi, K., Yasui, H., Hironaka, S., Shimada, K., Miwa, H., Hyodo, I., Meta-analysis supporting noninferiority of oxaliplatin plus S-1 to cisplatin plus S-1 in first-line treatment of advanced gastric cancer (G-SOX study): indirect comparison with S-1 alone. Int. J. Clin. Oncol. 21(4), 668-675(2016).

7)Bando, H., Yamada, Y., Tanabe, S., Nishikawa, K., Gotoh, M., Sugimoto, N., Nishina, T., Amagai, K., Chin, K., Niwa, Y., Tsuji, A., Imamura, H., Tsuda, M., Yasui, H., Fujii, H.,Yamaguchi, K., Yasui, H., Hironaka, S., Shimada, K., Miwa, H., Hamada, C., Hyodo, I., Efficacy and safety of S-1 and oxaliplatin combination therapy in elderly patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer. 19(3), 919-926(2016).

8)Kimura, K., Nakao, K., Shibata, Y., Sone, T., Takayama, T., Fukuzawa, S., Nakama, Y.,Hirayama, H., Matsumoto, N., Kosuge, M., Hiro, T., Sakuma, H., Ishihara, M., Asakura, M.,Hamada, C., Kaneko, A., Yokoi, T., Hirayama, A., AMITY study group. Randomized controlled trial of TY-51924, a novel hydrophilic NHE inhibitor, in acute myocardial infarction. J. Cardiol. 67(4), 307-313(2016).

9)Sato, H., Hirakawa, A., Hamada, C., An adaptive dose-finding method using a change-point model for molecularly targeted agents in phase I trials. Stat Med. 35(23), 4093-4109(2016).

10)Hamada, C., Okusaka, T., Ikari, T., Isayama, H., Furuse, J., Ishii, H., Nakai, Y., Imai, S., Okamura, S., Efficacy and safety of gemcitabine plus S-1 in pancreatic cancer: a pooled analysis of individual patient data. Br. J. Cancer. 2017 May 4. doi:10.1038/bjc.2017.128.[Epub ahead of print] PubMed PMID: 28472821.

生活習慣病患者における薬物治療の開始・継続と各種疾患発生の関係に関する薬剤疫学研究：レセプトデータベースを用いた”healthy user bias”の検討

薬学部薬学科　佐藤 嗣道

トランスレーショナルリサーチには、臨床試験の結果を実際の診療に橋渡しするステージ（T2)、および実診療下（リアルワールド）における観察研究で示唆された知見を基礎研究や臨床試験で確認するリバース・トランスレーショナルリサーチがある。T2 およびリバース・トランスレーショナルリサーチにおける有力な研究分野の一つとして、医療ビッグデータを用いてリアルワールドにおける医薬品の有効性と安全性を評価する薬剤疫学研究が、欧米を中心に広く実施されている。日本でも、大規模な診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究が実施されつつあるが、その方法論については未検討の課題が多い。

薬剤疫学研究においてはバイアスの問題をあらかじめ考慮する必要があるが、予防的な薬の効果が過大に評価される"healthy user bias"が近年問題となっている。例えば、スタチン使用と死亡、がん等のリスク低下との関連を報告した研究について、このバイアスの可能性が指摘されている。この"healthy user bias"に関連するバイアスとして"healthy adherer bias"が知られている。例えば、スタチンのアドヒアランスが良好であると予防的検査を受ける頻度が高いことが報告されており、アドヒアランスが良好である人は健康志向が高いことを示唆している。しかし、日本では、この問題を扱った研究はほとんど行われていない。そこで、日本の医療環境下でのスタチン使用を曝露とする薬剤疫学研究において"healthy adherer bias"が生じ得るかを検討することを目的に、スタチンのアドヒアランスと予防的検査との関連を検討するコホート研究を行った。

日本医療データセンターが保有するレセプトデータベースを利用し、2005 年 1 月から 2015 年 7 月までの間にスタチンの処方が開始された 20 歳以上の患者（47533 人）を対象とした。スタチン処方開始後 365 日間をアドヒアランス評価期間とし、この評価期間中にスタチンの処方記録が 2 回以上ある患者をアドヒアランス良好、1 回のみの患者を不良とした。アウトカムは、次の 6 種類とした：乳房X線撮影（女性のみ)、PSA（男性のみ)、便潜血、ピロリ菌、胃カメラ、大腸内視鏡（男女とも)。スタチンのアドヒアランス良好の不良に対する各アウトカムの粗発生率比と調整後のハザード比を推定した。

粗発生率比の結果から、アドヒアランス良好の患者は不良の患者より予防的検査をより受けており、日本においても“healthy adherer bias”が存在する可能性が示唆されたが、調整後のハザード比は 1 に近づき、年齢のみで調整した値とほぼ同じであり、今回みられた“healthy adherer bias”は「年齢による交絡」でほぼ説明できる。日本では、調整困難な healthy adherer bias は存在しないことが示唆された。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1.Roughead, E.E., Chan, E.W., Choi, N.K., Griffiths, J., Jin, X.M., Lee, J., Kimura, M., Kimura, T., Kubota, K., Lai, E.C.C., Man, K.KC., Nguyen, T.A., Ooba, N., Park, B.-J., Sato, T., Shin, J.Y., Wang, T.T., Wong, I.CK., Yang, Y.H.K., Pratt, N.L., Proton pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection: a multi-country study using sequence symmetry analysis. Expert Opinion on Drug Safety 15, 1589-1595(2016).

2.鹿村恵明、真野泰成、小茂田昌代、根岸健一、佐藤嗣道、宮崎智、薬局薬剤師の疑義照会による医療費削減効果及び医薬分業率との関連性―全国薬局疑義照会調査―、YAKUGAKU ZASSHI 136, 1263-1273(2016).

C.総説、解説

1.佐藤嗣道、序論：医療情報データベースの現状と利活用に向けた展望、医薬ジャーナル 52, 1851-1854(2016).

F.国内学会発表

1.市村太秀、堀内正子、串田一樹、佐藤嗣道、サリドマイド被害者の補償の比較検討：日本、カナダ、英国を事例に、日本薬学会第137年会、仙台、3月26日(2016).

2.木内希、髙橋正夫、小林祥史、伊集院一成、上村直樹、鹿村恵明、田尻泰典、鈴木洋史、山本信夫、佐藤嗣道. SGLT2阻害薬使用に伴う有害事象の発現パターンの検討：Drug Event Monitoring (DEM)で報告されたイベントの解析、日本薬剤疫学会第22回学術総会、京都、11月18-19日(2016).

3.長谷川春菜、荻野守弥、秋山元良、佐藤嗣道、久保田潔、スタチン治療のアドヒアランスと予防的検査との関連に関する研究：healthy adherer biasの検討、日本薬剤疫学会第22回学術総会、京都、11月18-19日(2016).

4.田代大将、堀雄史、川上純一、木村通男、佐藤嗣道、病院情報データベースを用いたコホート研究の実施可能性：抗リウマチ薬使用患者における検討、日本薬剤疫学会第22回学術総会、京都、11月18-19日(2016).

5.木内希、小林祥史、伊集院一成、上村直樹、鹿村恵明、髙橋正夫、田尻泰典、鈴木洋史、佐藤嗣道、SGLT2阻害薬使用に伴う有害事象の検討：Drug Event Monitoring (DEM)で報告されたイベントの解析、第49回日本薬剤師会学術大会、名古屋、10月9-10日(2016).

6.山本健、宮田滉平、鈴木榛華、黒澤光、岡崎光洋、浅田和弘、須賀万智、佐藤嗣道、中村敏明、古川綾、折井孝男、高橋英孝、杉森裕樹、中山健夫、山本美智子、一般消費者に対する医薬品情報の利活用に関する現状調査、第19回日本医薬品情報学会総会・学術大会、

町田、6 月 5 日(2016).

7. 川根梨奈、岡野美菜実、齋藤真由、山本美智子、佐藤嗣道、患者向医薬品ガイドのユーザーテストの方法：質問の作成方法に関する検討、第 19 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、町田、6 月 4-5 日(2016).
8. 鈴木榛華、宮田滉平、黒澤光、志村侑里江、山本健、佐藤嗣道、土肥弘久、山本美智子、ユーザーテストを用いた患者向医薬品ガイド（プラザキサ）の検討、第 19 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、町田、6 月 4-5 日(2016).

G. 国際会議発表

1. Hori, K., Kimura, M., Ohe, K., Nakajima, N., Yokoi, H., Tohkin, M., Sai, K., Imatoh, T., Sato, T., Ikeda, S., Saito, Y., Kawakami, J., Review of the Pharmacoepidemiological Studies Using the Medical Information Databases in Japanese Hospitals. 32nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Dublin, Ireland, August 27(2016).

H. 招待講演

1. 佐藤嗣道、患者のニーズと医薬品情報のあり方、シンポジウム 2「リスク最小化に向けた患者への医薬品情報」、第 19 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、町田、6 月 4 日(2016).
2. 佐藤嗣道、サリドマイドの催奇形性の特徴とリスク管理における留意点、イブニングセミナー1、日本産科婦人科学会第 68 回学術講演会、東京、4 月 22 日(2016).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 国立大学法人浜松医科大学、日本医療研究開発機構（AMED）医薬品等規制調和・評価研究事業、分担（代表:川上純一）、医薬品等の市販後安全対策のための医療情報データベースの利活用方法に関する薬剤疫学研究、平成 26-28 年度
2. 日本医療研究開発機構（AMED）医薬品等規制調和・評価研究事業、分担（代表:佐井君江）、薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究、平成 28-30 年度
3. 公益社団法人日本薬剤師会、共同研究、代表、平成 28 年度日薬 DEM 事業、平成 28 年度

レセプト情報や医薬品の製造販売後の調査等を利用した

我が国発のがん化学予防剤を開発するためのビッグデータ解析

薬学部薬学科　真野泰成

【1】スタチンにおけるがん予防効果検証のためのビッグデータ解析

近年、大規模データベースを用いた解析により、脂質異常症治療薬スタチンや糖尿病薬メトホルミンなど様々な既存薬の使用において、がん発症のリスク低下の可能性が報告されている。しかし、本邦におけるこれら研究は少なく、日本人におけるエビデンスを構築し、がん予防に対する新しい知見を創出する必要がある。一方、レセプト（診療報酬明細書）情報などの大規模医療情報データベースは、患者の自然な受診行動を反映した実態診療（リアル・ワールド）のデータと言われている。それらデータを用いることで、仮想の臨床試験に近い研究を行うことができ、その結果は社会及び医療現場に還元することができる。また、臨床試験（治験）へ繋げる橋渡しとなる。

そこで、我々はスタチンに着目し、レセプトデータを用いたがん予防効果の検証の研究を行っている。

1. 研究方法

研究デザインはレセプトデータベースを用いた後ろ向きコホート研究とする。対象患者は2005 年 1 月から 2015 年 12 月の期間中に、40 歳以上で脂質異常症と診断された患者とし、スタチンが新規に処方された患者を「スタチン群」、スタチン以外の脂質異常症薬が新規に処方された患者を「非スタチン群」、脂質異常症かつがんと診断されていない患者を「コントロール群」とし、3 群間で、がん発症リスクについて比較検討した。コントロール群は性と年齢でマッチングさせて抽出した。プロトコールを作成にあたり、共同研究先である国立がん研究センター がん予防・検診研究センター　武藤倫弘先生のグループと打ち合わせを行い検討した。

2. がん予防効果の検証と喫煙の有無による層別解析

レセプトデータは株式会社日本医療データセンター(JMDC)から入手した。解析対象は、「スタチン群」が 23,746 名、「非スタチン群」が 3,012 名および「コントロール群」は 26,758 名であった。患者背景因子（交絡因子）を調整し解析の結果、スタチン薬を使用することにより、がん発症リスクが減少する可能性が示唆された（調整ハザード比 : 0.83(95%信頼区間 : 0.72-0.96), p=0.012）。また、非喫煙者では、スタチンのがん発症リスクをさらに減少させたが（調整ハザード比 0.75（95%信頼区間 : 0.63-0.89. p=0.001）、喫煙者では逆にがんリスクが上昇する傾向が認められたことから、非喫煙者ではとくにがん予防効果が高い可能性が示唆された。非スタチンでは予防効果は認めらなかった。今後はがん種別解析、スタチン種別ごとの層別解析を行う予定である。

研究成果集

A.学術論文（審査制度あり）

1.鹿村恵明、真野泰成、小茂田昌代、根岸健一、佐藤嗣道、宮崎智、薬局薬剤師の疑義照会による医療費削減効果および医薬分業率との関連性 −全国薬局疑義照会調査−、薬学雑誌、136, 1263-1273(2016).

2.鹿村恵明、針谷峻平、真野泰成、小茂田昌代、根岸健一、上村直樹、石川鎮清、薬局薬剤師が行う薬学的疑義照会に関する医師への意識調査−薬局薬剤師への意識調査結果との比較−, 医療の質・安全学会誌、11, 296-303(2016).

C.総説、解説：

1.真野泰成、大井一弥、今日から使える！高齢者の薬の使い方：経口ステロイド薬、副作用リスク軽減のためのモニタリングと予防、調剤と情報、じほう、23, 419-421(2017).

2.真野泰成、医療ビッグデータとがん予防研究：がん予防学会 NEWS LETTER、92, 2(2017).

D.著書

1.真野泰成 他、医薬品情報学(第4版)、東京大学出版会、B4判全264ページ、「EBMの実践と医薬品情報」pp.151-165を分担執筆(2016).

2.真野泰成 他、医薬品情報学(第2版)、化学同人、B4判全234ページ、第6章生物統計学pp.97-130と第7章臨床研究デザインと解析pp.131-161を分担執筆(2017).

F.国内学会発表

1.金澤幸江、真野泰成、水上勝義、新指導要領による中学校・高等学校のくすり教育の現状についての調査報告、日本薬学会第137回年会、仙台、3月26日(2017).

G.国際学会発表

1.Nomura, K., Mano, Y., Asahi, M., Ikeda, S., Hypnotic drug use and cardiovascular events in treated hypertensive patients. 32nd International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Dublin, Ireland, August 25-28(2016).

J.科研費等外部資金導入

1.日本医療研究開発機構(AMED)、革新的がん医療実用化研究事業、分担、大腸がん超高危険度群におけるがんリスク低減手法の最適化に関する研究、平成28年度

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

医薬資源の実用化を目指した
橋渡し研究拠点の形成
平成 29 年度　研究成果報告書

東京理科大学

研究推進機構　総合研究院

トランスレーショナルリサーチセンター

センター長　樋上　賀一

まえがき

総合研究院
トランスレーショナルリサーチセンター長
樋上　賀一

設立の経緯

本学には長年の多岐にわたる優れた基礎研究により未来の医療に貢献しうる多くの貴重な創薬シーズが集積しています。しかし、医学部や附属病院がないために、基礎研究の成果を臨床現場に充分に還元するのが困難な状況にありました。本学の持つ膨大な基礎研究の成果を社会に還元し、またトランスレーショナルリサーチ（TR）に関わる人材の育成のためにも、医療機関と連携した橋渡し研究を強力に推進する研究拠点の形成は、極めて重要と考えられておりました。このような背景のもと、2009 年に TR 部門の設置が認められて、それ以来 5 年間、谷中および深井両部門長を中心に学内外の先生方の協力のもと、本部門から複数の治療薬および診断薬のシーズが発表され、また、論文化および特許取得がなされてきました。このような活発な研究活動が認められ、平成 26 年度、文部科学省の私立大学戦略的研究基盤形成支援事業に『医薬資源の実用化を目指した橋渡し研究拠点の形成』というプロジェクトで採択され、本学の教員 23 名と外部の医療機関から 28 名の客員研究員が参加する TR センターの設置が認められました。

本センターでのプロジェクトの目標は、『医療機関と連携・協力して、本学が保有するシーズ、医療機関が望むニーズ、ドラッグリポジショニング候補薬物（併せて以下、医薬資源）に対する橋渡し研究（TR）、さらに、これら医薬資源に関する臨床試験の実施を支援し、加えて、将来 TR を担う若手研究者、学生を育成する。そして、医療機関を持たない薬系および理工系大学における基礎研究に立脚した新しい TR 拠点形成のモデルケースとなることを目指す。』となっております。この目標を達成するために、具体的には、１）新規治療ターゲット分子の探索と核酸やペプチドを用いた新規創薬を加速する。２）ドラッグリポジショングによる既存薬の適応拡大を図る。３）これら医薬資源に関する臨床試験を実施する TR プラットホームを構築する。４）１）～３）の国際化を図る。という目標を掲げて、活発に研究活動を展開しております。

本プロジェクトの推進により、以下のような直接的および間接的効果を期待しています。1）本センターのみでなく、学内全体の TR 研究の活性化、さらに実用化が促進される。2）本学総合研究院に所属する他の基礎的色合いの強いセンターや部門との連携により、これらセンターや部門の研究成果の実用化が促進される。3）座学では学ぶことが困難な TR やレギュラトリーサイエンスに接する機会を若手研究者や学生に提供することで、将来、本邦では不足している TR やレギュラトリーサイエンスの分野で活躍する人材を育成できる。そして、この

ような直接的および間接的効果により、国民の医療や福祉に貢献することを目指しています。

センターの構成

本センターには、『 **1. 探索グループ**』、『 **2. 創薬グループ**』、『 **3. 薬効・機能評価グループ**』、および『 **4. 臨床試験グループ**』と 4 つのグループから組織され、平成 29 年度には、本学の教員計 25 名、リサーチ・アシスタント 6 名、外部の医療機関から 12 名の基礎系客員研究員および 18 名の臨床系客員研究員が参加しています（図 1）。また、10 号館 3 階の実験室 5 を TR センターの共同実験室として利用しています。この実験室には、イメージングシステム、プレートリーダー、リアルタイム PCR システムを設置し、主として生物系実験が可能な状態となっています。加えて、薬学部動物舎に蛍光、発光 in vivo イメージングシステム（Bruker BioSpin 社　Xtreme B1 4MP)、さらに薬学部 15 号館に生体-マテリアル相互作用解析システム（メイワフォーシス社　Q-Sense Pro 8 チャンネルフルオートモデル）を設置しています。

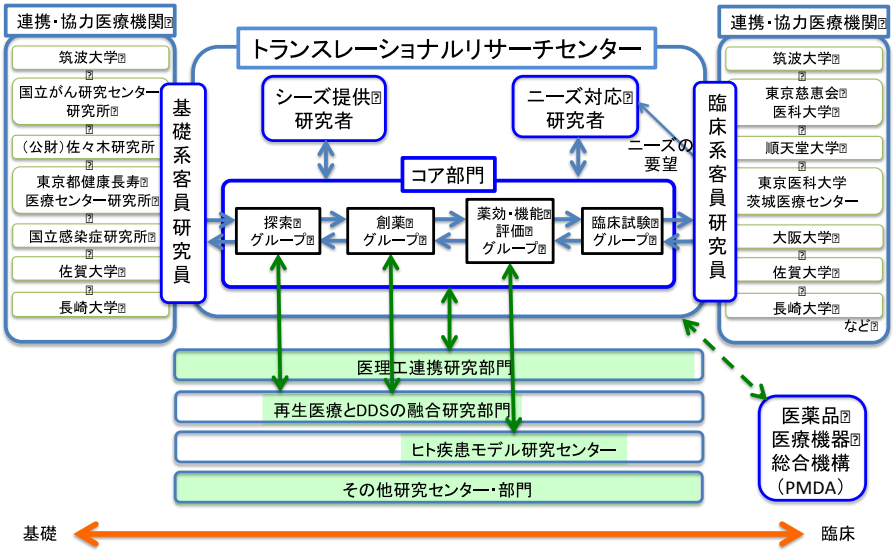
1. 探索グループ

免疫学が専門の西山千春（基礎工学部生物工学科・教授、グループ長)、八代拓也（同嘱託助教)、接着分子が専門の深井文雄（薬学部生命創薬科学科・教授)、伊豫田拓也（同嘱託講師)、腫瘍学専門の秋本和憲（薬学部生命創薬科学科・准教授)、バイオインフォマティクスが専門の佐藤圭子（理工学部情報科学科・准教授)、代謝学が専門の小林正樹（薬学部生命創薬科学科・嘱託助教）からなり、新規治療・予防薬や診断薬などの標的分子を探索します。

2. 創薬グループ

有機合成化学が専門の和田猛（薬学部生命創薬科学科・教授、グループ長）と原　倫太郎（同嘱託助教)、核酸医薬が専門の鳥越秀峰（理学部応用化学科・教授)、ドラッグデリバリーシステム（DDS）

図1. TRセンターの組織図、他研究センター・部門との関連



が専門の花輪剛久（薬学部薬学科・教授)、大塚英典（理学部応用化学科・教授)、西川元也（薬学部薬学科・教授)、河野弥生（薬学部薬学科・嘱託助教）からなり、新規核酸医薬品やDDS技術を創製・開発します。

3. 薬効・機能評価グループ

薬理学が専門の岡　淳一郎（薬学部薬学科・教授、グループ長)、礒濱洋一郎（薬学部薬学科・教授)、吉澤一巳（同講師)、堀江一郎（同嘱託助教)、分析科学が専門の東　達也（薬学部薬学科・教授)、小川祥二郎（同嘱託講師)、病理学が専門の樋上賀一（薬学部生命創薬科学科・教授）からなり、細胞および実験動物レベルで治療薬や診断薬の効果や機能を解析します。

4. 臨床試験グループ

病院薬剤師歴の長い小茂田昌代（薬学部薬学科・教授、グループ長)、臨床薬剤学が専門の真野泰成（薬学部薬学科・准教授)、医療統計学が専門の浜田知久馬（工学部第一部経営工学科・教授）と佐藤嗣道（薬学部薬学科・講師）からなり、知的財産権の調査や確保の支援、薬物動態を解析し、臨床試験業務の支援を行ないます。

活動報告

1．研究プロジェクト

本支援事業の目標を達成するため、１、２年目は、研究体制を構築し、研究基盤の整備を行ってきました。同時に、年２回のペースでシンポジウム/研究交流会を開催して、他の医療機関との連携をすすめ、共同研究の芽を育ててきました。また１年目の後半からハワイ大学がんセンターと交流、両大学で共同シンポジウムを開催し、国際共同 TR もスタートしました（後述）。平成 28 年 8 月 27 日にアドバイザリー委員会（委員長：樋上賀一、学外委員：重藤和弘（医薬品医療機器総合機構・理事)、関谷剛男（(公財）佐々木研究所・所長)、若林敬二（元国立がん研究センター・所長、現静岡県立大学・教授)、学内委員：北村大介（生命医科学研究所・教授)、菊池明彦（基礎工学部・教授)、オブザーバー：浅島　誠（副学長、総合研究院院長)、本間芳和（総合研究院副院長)）が開催されて、雑駁な研究課題を集約すべきとの指摘を受けました。そこで、国際性の高い研究テーマ、実用化に近づいている研究テーマ、シナジー効果の高い研究テーマという観点から、１）ハワイ大学との国際共同 TR（プロジェクトリーダー：樋上賀一)、２）創傷治癒促進薬の開発（同：花輪剛久)、３）漢方薬の有効利用に繋がる TR（同：礒濱洋一郎)、４）難治性乳がん制圧プロジェクト（同：秋本和憲)、５）自己免疫疾患、アレルギー疾患の発症機序解析と治療法開発（同：西山千春)、６）オートファジー/細胞老化を標的とした新規治療薬の開発（同：深井文雄)、の 6 テーマを選定し、各プロジェクトへの参加者を募集し、6 プロジェクトチームが編成されました。現在、集約した６課題を中心に、４つの研究グループが TR の過程の上流から下流まで様々な形で絡むことで、共同研究が進行しています。

2．シンポジウム・研究交流会

平成 29 年度 9 月 2 日（土）および平成 30 年 1 月 20 日(土)に、神楽坂キャンパス富士見校舎 101 講義室において、トランスレーショナルリサーチ（TR）センター第 7 回および第 8 回シンポジウム/研究交流会を開催しました。

第 7 回シンポジウム/研究交流会では、教育講演として、今年度からメンバーに加わった西川元也教授から「核酸と細胞を利用した疾患治療システムの開発」、上田陽一先生（産業医科大学医学部第１生理学教授）から「下垂体後葉ホルモンの蛍光タンパクによる可視化と新たな生理機能解明」、さらに福島雅典先生（公益財団法人 先端医療振興財団　臨床研究情報センター長）から「アカデミア発医療イノベーション基盤構築と国際展開 ―寝たきり 0 社会への道」とのタイトルでご講演をいただきました。特に TR 分野でご高名な福島雅典先生から激励に言葉をいただき、本活動に力を頂きました。さらに、TR センターの 6 つのプロジェクトに関して、八代拓也先生（基礎工学部生物工学科・助教)、花輪剛久先生（薬学部薬学科・教授)、秋本和憲先生（薬学部生命創薬科学科・教授)、樋上賀一（薬学部生命創薬科学科・教授)、深井文雄先生（薬学部生命創薬科学科・教授)、堀江一郎先生（薬学部薬学科・嘱託助

教）からご紹介をいただきました。

また第８回シンポジウム/研究交流会では、教育講演として、荒川義弘先生(筑波大学T-CreDO)から「橋渡し研究拠点としての筑波大学の活動:拠点外シーズの支援の課題」、山本哲哉先生(横浜市立大学大学院医学研究科脳神経外科学)から「中性子捕捉療法の現状と展開」、津田玲生先生(国立長寿医療研究センター)から「ケミカルジェネティックスを用いたアルツハイマー病治療薬の開発」、松島綱治先生(東京大学大学院医学系研究科分子予防医学)から「脱フコシル化抗 CD4 抗体の造血腫瘍・固形がん治療薬としての臨床開発」というタイトルでご講演をいただきました。加えて、特別講演として、本活動に大きく貢献されて 2017 年度をもってご退官された深井文雄先生(薬学部生命創薬科学科・教授)から「細胞接着の負の制御に基づく細胞機能調節 ーがんとの関連においてー」、岡淳一郎先生(薬学部薬学科・教授)から「経鼻投与用ペプチド誘導体の中枢作用:基礎研究から TR へ」とのタイトルでご講演をいただきました。

3. センター内外での共同研究活動

前述したようにセンター内の共同研究プロジェクトを６研究課題に集約しましたが、それら以外にも様々な研究活動が行われています。その中での共同研究を、X 軸を実用化に向けての到達度、Y 軸をシナジー効果として表しました（図 2、3)。このように本学教員と客員研究員による多数の共同研究がセンター内で生まれ、発展してきております。

図2. TRセンター内で進行中の共同研究
悪性腫瘍治療薬の開発

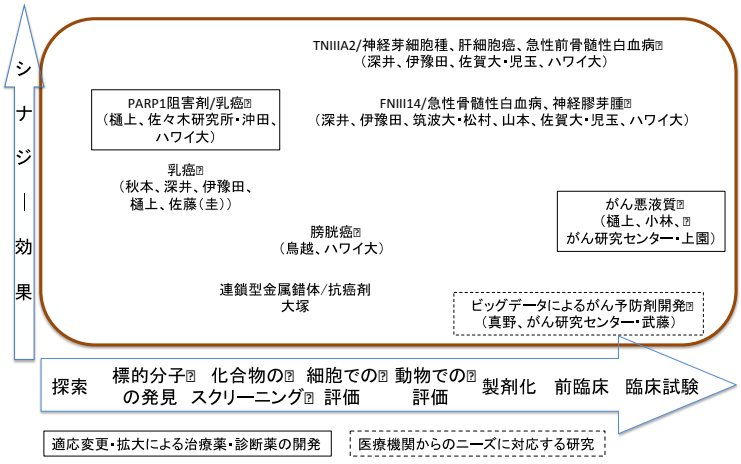
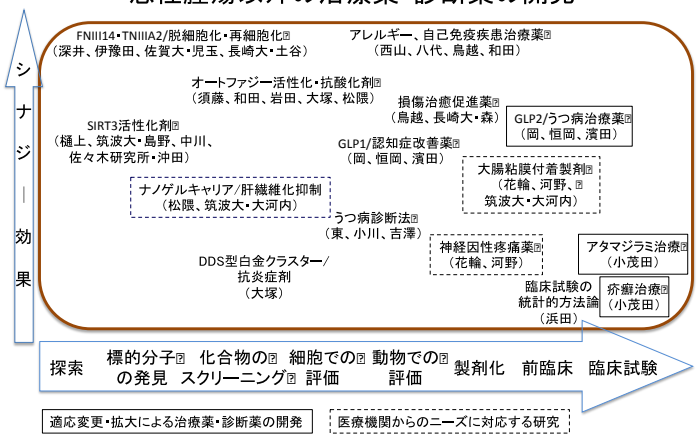


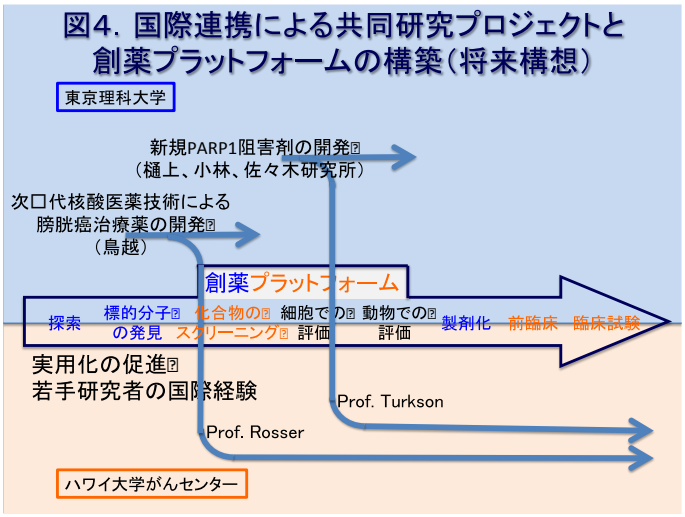
図3. TRセンター内で進行中の共同研究
悪性腫瘍以外の治療薬・診断薬の開発



また、特筆すべき活動として、前述のごとく URA のサポートにより、ハワイ大学がんセンターとの共同 TR がスタートしております。具体的には、私と Turkson 教授で「新規 PARP 阻害剤の開発」、鳥越教授と Rosser 教授、古谷博士とで「次世代核酸医薬技術による膀胱癌治療薬の開発」

という 2 つのテーマです（図 4）。次年度には博士課程大学院生の交換留学制度もスタートする予定で、国際経験を積む良い場になることを願っています。また、将来的にはこの共同研究プロジェクトを基盤として、さらに発展させ、国際連携による創薬プラットホームの構築を目指したいと考えています。

このように、今後も、国内外の研究者と連携を深めて、また共同研究へと進め、薬の種を実用化へ近づけていきたいと考えています。



最後に

部門からセンターに発展的に改組されて 4 年が経過しました。前半の 2 年半は、前述の 4 つの研究グループ（探索、創薬、薬効・機能評価、臨床試験）からなる研究体制を構築し、研究基盤の整備を行いました。同時に、年 2 回のペースでシンポジウム/研究交流会を開催して、筑波大学など他の医療機関との連携をすすめ、共同研究の芽を育ててきました。 1 年目の後半からハワイ大学がんセンターとの交流がスタートして、両大学で共同シンポジウムを 1 回ずつ開催し、MTA や共同研究契約を締結後、国際共同 TR もスタートしました。4 年間の活動で、学内での TR プラットホーム、国内医療機関特に筑波大学と連携した TR プラットホーム（筑波大学は平成 29 年度「橋渡し研究戦略的推進プログラム（1 次公募）」に採択された）、国外医療機関（ハワイ大学がんセンター）と連携した TR プラットホームが構築されつつあります。また、特許申請数も順調に増加しています（計 20 件）。今後も、客員研究員を含めたセンターメンバーの総力を挙げて、共同研究プロジェクトを推進すると同時に、実用化に近づいている研究プロジェクトをさらに発展させることにより、真の意味でのトランスレーショナルリサーチを実現させたいと考えています。

「 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
総合研究院トランスレーショナルリサーチ（TR）センター
第7回シンポジウム/研究交流会

日時：2017年 9月2日（ 土），13：00～19：30
会場：東京理科大学神楽坂キャンパス富士見校舎

13：00～13：05　開会の挨拶
　浅島　誠（東京理科大学研究推進機構総合研究院長）

13：05～13：20 **【 TRセンタープロジェクト 紹介1 】**
「 樹状細胞の機能制御と免疫疾患への応用」
　　八代　拓也（基礎工学部生物工学科）

13：20～13：35 **【 TRセンタープロジェクト 紹介2 】**
「 創傷治癒に関する研究」
　　花輪　剛久（ 仮）（薬学部薬学科）

13：35～14：05 **【 教育講演1 】**
「 核酸と細胞を利用した疾患治療システムの開発」
　　西川　元也（東京理科大学薬学部薬学科教授）

14：05～14：20 **【 TRセンタープロジェクト 紹介3 】**
「 難治性乳がんの新規予後予測および創薬標的分子の探索と評価」
　　秋本　和憲、野崎　優香、多森　翔馬（薬学部生命創薬科学科）

14：20～14：35 **【 TRセンタープロジェクト 紹介4 】**
「 ハワイ大学との連携の現状」
　　樋上　賀一（薬学部生命創薬科学科）

14：35～15：00　**ポスタープレビュー**　（ポスター発表者）

15：00～16：20　コーヒーブレイク・ポスター閲覧（2階学生食堂）

16：20～16：50 **【 教育講演2 】**
「 下垂体後葉ホルモンの蛍光タンパクによる可視化と新たな生理機能解明」
　　上田　陽一先生（産業医科大学医学部第１生理学教授）

16：50～17：05 **【 TRセンタープロジェクト 紹介5 】**
「 オートファジー/細胞老化に関する研究」
　　深井　文雄（薬学部生命創薬科学科）

17：05～17：20 **【 TRセンタープロジェクト 紹介6 】**
「 がん補完療法としての漢方薬使用の薬理学的合理性」
　　堀江　一郎（薬学部薬学科）

17：20～17：50 **【 教育講演3 】**
「 アカデミア発医療イノベーション基盤構築と国際展開 ―寝たきり0社会への道」
　　福島　雅典先生（公益財団法人 先端医療振興財団　臨床研究情報センター長）

17：50～18：00　総合討論

18：00～18：05　閉会の挨拶
　森口　泰孝（東京理科大学副学長、研究推進機構長）
18：10～19：30　懇親会（2階学生食堂）

参加費：無料
お問い合わせ：東京理科大学TRセンターシンポジウム事務局（ 花輪剛久，河野弥生）
東京理科大学薬学部医療デザイン学研究室
千葉県野田市山崎2641　℡：04-7121-4003

「 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」
総合研究院トランスレーショナルリサーチ（TR）センター
第8回シンポジウム/研究交流会

日時：2018年 1月20日（ 土），13：00～19：30
会場：東京理科大学神楽坂キャンパス富士見校舎

13：00～13：05　開会の挨拶

13：05～13：35 **【 教育講演1 】**
「 橋渡し研究拠点としての筑波大学の活動：拠点外シーズの支援の課題」
荒川　義弘先生（筑波大学T-CreDO）

13：35～14：05 **【 特別講演1 】**
「 細胞接着の負の制御に基づく細胞機能調節　ーがんとの関連においてー」
深井　文雄先生（薬学部生命創薬科学科）

14：05～14：35 **【 教育講演2 】**
「 中性子捕捉療法の現状と展開」
山本　哲哉先生（横浜市立大学大学院医学研究科脳神経外科学）

14：35～15：05　**ポスタープレビュー**　（ポスター発表者）

15：05～16：20　**コーヒーブレイク・ポスター閲覧**（2階学生食堂）

16：20～16：50 **【 教育講演3 】**
「 ケミカルジェネティックスを用いたアルツハイマー病治療薬の開発」
津田　玲生先生（国立長寿医療研究センター）

16：50～17：20 **【 特別講演2 】**
「 経鼻投与用ペプチド誘導体の中枢作用：基礎研究からTRへ」
岡　淳一郎先生（薬学部薬学科）

17：20～17：50 **【 教育講演4 】**
「 脱フコシル化抗CD4抗体の造血腫瘍・固形がん治療薬としての臨床開発」
松島　綱治先生（東京大学大学院医学系研究科分子予防医学）

17：50～17：55　閉会の挨拶

18：00～19：30　懇親会（2階学生食堂）

参加費：無料
お問い合わせ：東京理科大学TRセンターシンポジウム事務局（ 花輪剛久，河野弥生）
東京理科大学薬学部医療デザイン学研究室
千葉県野田市山崎2641　TEL：04-7121-4003

探索グループ

免疫担当細胞の遺伝子発現制御

基礎工学研究科生物工学専攻　西山千春

【1】アレルギー制御に関する分姿勢用学的研究

腸内細菌の代謝産物である短鎖脂肪酸 SCFAs が免疫応答を調節する仕組みが近年次々と報告されているが、マスト細胞に対する SCFAs の作用は不明であった。SCFAs の中からマスト細胞の即時型反応を抑制する脂肪酸を複数見出し、特に GPR109A シグナルにより PGs や IL-10 発現が誘導されオートクラインにマスト細胞活性化が抑制されること、吉草酸がマウスのアレルギー反応抑制に有効であることなどを明らかにした。

【2】免疫担当細胞特異的な転写調節院試の機能制御

造血系細胞特異的な転写調節因子である PU.1 が樹状細胞やマスト細胞の分化や遺伝子発現に寄与する分子機構の解析を進めている。がん疾患や自己免疫疾患、アレルギー疾患の治療標的キナーゼ Syk の発現が PU. 1 制御下にあることを発見し、転写調節機構の詳細を明らかにした。

【3】樹状細胞機能を制御する転写調節因子の研究

核内受容体型転写因子 NR4A3 は普遍的でありながら、樹状細胞の分化や TLR 依存的活性化に寄与することを見出し、その分子機構として IKKβ や IRF4、IRF8 の発現調節に関わる仕組みを見出した。NR4A3 は PU.1 制御下にあることから、PU.1 抑制による樹状細胞機能制御の一部はこのような NR4A3 の機能によって説明され得ると考えられる。なお、NR4A3 ノックアウトマウスの解析から、特定の樹状細胞群の分化や機能に NR4A3 が必須であることを発見しており、現在詳細な解析を進めている。

一方、PU.1 について、これまでに見出してきた MHC II や CD80、CD86、IX40L、CD11c などに加え、ケモカイン Ccl22/MDC や Aldh1a2/RALDH2 酵素の発現に重要であること並びにその分子機構を明らかにした。これらの成果は、PU.1 を標的とする核酸医薬開発に繋がる重要な知見である。

【4】食品成分による免疫応答調節の研究

植物や微生物の二次代謝産物から、免疫細胞機能、特に樹状細胞-T 細胞応答について調節作用を有する物質の探索を進めており、ポリフェノールや脂肪酸類の候補物質を複数得ている。現在、作用機構の解析を進めると共に、マウス病態モデルを用いて自己免疫疾患や炎症性疾患の病態緩和効果を検証している。

研究成果集

A. 学術論文（査読制度有）

1. Oda, A., Tezuka, T., Ueno, Y., Hosoda, S., Amemiya, Y., Notsu, C., Kasahara, T., Nishiyama, C., and Goitsuka, R., Sci. Rep. 8, 8308 (2018).
2. Uemura, T., Yashiro, T., Oda, R., Shioya, N., Nakajima, T., Hashisu, M., Kobayashi, S., Nishiyama, C., and Arimura, G., Intestinal anti-inflammatory activity of Perillaldehyde. J. Agric. Food Chem. 66, 3443-3448 (2018).
3. Piao, X., Miura, R., Miyake, S., Komazawa-Sakon, S., Koike, M., Shindo, R., Takeda, J., Hasegawa, A., Abe, R., Nishiyama, C., Mikami, R., Yagita, H., Uchida, Y., and Nakano, H., Blockade of TNFR1-dependent and –independent cell death is crucial for normal epidermal differentiation. J. Allergy Clin. Immunol. in press.
4. Oda, Y., Kasakura, K., Fujigaki, I., Kageyama, A., Okumura, K., Ogawa, H., Yashiro, T., and Nishiyama, C., The effect of PU.1 knockdown on gene expression and function of mast cells. Sci. Rep. 8, 2005 (2018).
5. Nagaoka, M., Yashiro, T., Uchida, Y., Ando, T., Hara, M., Arai, H., Ogawa, H., Okumura, K., Kasakura, K., and Nishiyama, C., The nuclear orphan receptor NR4A3 is involved in the function of dendritic cells. J. Immunol. 199, 2958-2967 (2017).
6. Umazume, A., Kezuka, T., Matsuda, R., Usui, Y., Takahashi, H., Yamakawa, N., Yashiro, T., Nishiyama, C., and Goto, H., Role of PU.1 expression as an inflammatory marker in experimental autoimmune uveoretinitis. Ocular Immunology and Inflammation. in press.
7. Yashiro, T., Kasakura, K., Oda, Y., Kitamura, N., Inoue, A., Nakamura, S., Yokoyama, H., Fukuyama, K., Hara, M., Ogawa, H., Okumura, K., Nishiyama, M., and Nishiyama, C., The hematopoietic cell-specific transcription factor PU.1 is critical for expression of CD11c. Int. Immunol. 29, 87-94 (2017).
8. Honjo, A., Nakano, N., Yamazaki, S., Hara, M., Uchida, K., Kitaura, J., Nishiyama, C., Yagita, H., Ohtsuka, Y., Ogawa. H., Okumura, K., and Shimizu, T., Pharmacological inhibition of Notch signaling suppresses food antigen-induced mucosal mast cell hyperplasia. J. Allergy Clin. Immunol. 139, 987-996 (2017).

D. 著書

1. 分子細胞免疫学 (Cellular and Molecular Immunology 原著第 9 版)、中尾篤人、浅島弘光、安部沙織、井上修、内田浩一郎、小川陽一、柏木麻里子、河合利尚、河上裕、河野洋平、川原敦雄、川村龍吉、木村元子、近藤裕也、住田孝之、高橋広行、竹田潔、坪井洋人、出澤真理、中嶋正太郎、中野信浩、中村勇規、中山俊憲、中山勝文、西山千春、長谷耕二、

細井純一、穂積勝人、三木春香、村上正晃、八木良二、八代拓也、横須賀忠、善本知広、エルゼビア・ジャパン、分担部分「第5章　抗体と抗原」pp.97-116 (2018).

F. 国内学会発表

1. 奥住あゆみ、坂田文弥、中野詩織、長瀬博、西山千春、 脳内ホルモンによる免疫応答調節、ジュニア農芸化学会 2018、名城大学、3 月 17 日(2018).
2. 藤垣泉、笠倉和巳、久保允人、八代拓也、西山千春、吉草酸-GPR109a 経路はエイコサノイドの産生を介してマスト細胞依存性アレルギー炎症を抑制する、日本農芸化学会 2018 年度大会、名城大学、3 月 15-18 日(2018).
3. 八代拓也、由良志織、笠倉和巳、西山千春、レスベラトロール類縁化合物の免疫抑制作用、日本農芸化学会 2018 年度大会、名城大学、3 月 15-18 日(2018).
4. 綿貫優実、八代拓也、山口昌樹、笠倉和巳、西山千春、Kaempferol による RALDH2 発現誘導メカニズム、日本農芸化学会 2018 年度大会、名城大学、3 月 15-18 日(2018).
5. 山本愛日、八代拓也、笠倉和巳、岸野重信、小川順、西山千春、不飽和脂肪酸乳酸菌代謝産物の免疫調節機能の解析、日本農芸化学会 2018 年度大会、名城大学、3 月 15-18 日(2018).
6. 中野信浩、本庄明日香、西山千春、奥村康、小川秀興、 Notch シグナルの腸管マスト細胞分化への寄与とその阻害による食物アレルギー症状の緩和、日本農芸化学会 2018 年度大会、名城大学、3 月 15-18 日(2018).
7. Kasakura, K., Yashiro, T., Nishiyama, C., The effect of commensal bacteria on anaphylactic reaction. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
8. Iwasaki, M., Nakano, N., Hara, M. Kasakura, K. Yashiro, T., Nishiyama, C., Generation of mutant mouse FcεRIα, which can be expresses as αβγ2 trimer and can bind to mouse IgE with high affinity. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
9. Ueno, Y., Hosoda, S., Nishiyama, C., Oda, A., Goitsuka, R., Two mesenchymal progenitor cell populations in the spleen defined by a novel three-dimensional culture system. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
10. Uchida, Y., Yashiro, T., Ando, T., Hara, M., Kasakura, K., Nishiyama, C., The role of NR4A3 in the gene expression and function of dendritic cells. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
11. Arai, T., Kasakura, K., Yashiro, T., Nishiyama, C., Transcriptional regulation of basophil-specific proteases. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for

Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).

12. Kageyama, A., Kasakura, K., Kubo, M., Yashiro, T., Nishiyama, C., Physiological significance of IL-10 produced by mucosal type mast cells. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
13. Saida, K., Kasakura, K., Yashiro, T., Hara, M., Okumura, K., Nishiyama, C., Nakano, N., Mucosal mast cell differentiation is regulated by cross-talk between Notch signaling and TGF-beta signaling. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
14. Nakano, S., Yashiro, T., Uchida, Y., Kasakura, K., Yoshimura, A., Nishiyama, C., NR4A3 is involved in function of migratory DCs and activation of T cells in FITC-induced contact hypersensitivity. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
15. Fujigaki, I., Kasakura, K., Kubo, M., Yashiro, T., Nishiyama, C., Suppression of mast cell-mediated allergic responses by valerate, butyrate, and niacin via GPR109a. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
16. Uchida, M., Hara, M., Kasakura, K., Yashiro, T., Okumura, K., Nishiyama, C., Nakano, N., Functional analysis of transcription factor Ehf. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
17. Yashiro, T., Nakano, S., Uchida, Y., Kasakura, K., Yoshimura, A., Nishiyama, C., Defect of NR4A3 leads to impaired ability of migration in intestinal dendritic cells. The 46th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Sendai (Miyagi), December 12-14(2017).
18. 秋元彩佳、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、ゲノム編集を利用した MHC class I の発現抑制、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12 月 6-9 日(2017).
19. 小田朗永、雨宮祐輔、細田祥子、西山千春、後飯塚僚、脾臓は骨髄増殖性腫瘍の悪化を促進する潜在的な白血病ニッチである、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12 月 6-9 日(2017).
20. 上野湧太、細田祥子、西山千春、小田朗永、後飯塚僚、脾臓間葉系幹細胞を維持する新規三次元培養法の開発、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12 月 6-9 日(2017).
21. 内田万紀子、中野信浩、原むつ子、笠倉和巳、八代拓也、奥村康、西山千春、転写因子 Ehf の機能解析、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12 月 6-9 日(2017).
22. 坂田文弥、八代拓也、笠倉和巳、平野弘之、長田裕之、西山千春、樹状細胞の機能を調節する免疫調整剤の探索、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12 月 6-9 日(2017).
23. 藤垣泉、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、吉草酸、酪酸、ナイアシンは GPR109a を介して

マスト細胞依存性アレルギー炎症を抑制する、日本食品免疫学会 2017 年度大会、東京、11 月 9-10 日(2017).

24. 由良志織、八代拓也、笠倉和巳、西山千春、Pterostilbene による免疫調節機構の解析、日本食品免疫学会 2017 年度大会、東京、11 月 9-10 日(2017).

I. 受賞

1. 藤垣泉、笠倉和巳、久保允人、八代拓也、西山千春「吉草酸-GPR109a 経路はエイコサノイドの産生を介してマスト細胞依存性アレルギー炎症を抑制する」2018 年度大会・トピックス賞、日本農芸化学会、2018
2. 奥住あゆみ、坂田文弥、中野詩織、長瀬博、西山千春「脳内ホルモンによる免疫応答調節」ジュニア農芸化学 2018・金賞、日本農芸化学会、2018
3. 藤垣泉、笠倉和巳、八代拓也、西山千春　「吉草酸、酪酸、ナイアシンは GPR109a を介してマスト細胞依存性アレルギー炎症を抑制する」日本食品免疫学会 2017 年度大会・ポスター賞、日本食品免疫学会、2017
4. 西山千春、平成 28 年度東京理科大学特定研究助成金研究成果報告会・優秀賞、東京理科大学、2017

J. 科研費等外部資金の導入

1. 日本学術振興会　挑戦的萌芽研究、代表、ヒト樹状細胞の生理的役割を解明する変異型 IgE 受容体設計と遺伝子改変マウス作出、平成 29 年 4 月

K. その他

1. 藤垣泉、笠倉和巳、久保允人、八代拓也、西山千春、「本学教員・大学院生らが日本農芸化学会 2018 年度（平成 30 年度）大会においてトピックス賞を受賞」(http://www.tus.ac.jp/today/archive/201803230002.html)、TUS Today、2018
2. 奥住あゆみ、西山千春、「本学 GSC 発展コース受講生がジュニア農芸化学会 2018 年度（平成 30 年度）大会において金賞を受賞」(http://www.tus.ac.jp/today/archive/201803260002.html)、TUS Today、2018
3. 小田祥人、笠倉和巳、藤垣泉、蔭山あづさ、奥村康、小川秀興、八代拓也、西山千春、「本学教員らのアレルギーに関する研究成果が Scientific Reports に掲載」(http://www.tus.ac.jp/today/archive/20180201004.html)、TUS Today、2018
4. 藤垣泉、笠倉和巳、八代拓也、西山千春,「本学大学院生が日本食品免疫学会においてポスター賞を受賞」(http://www.tus.ac.jp/today/archive/20171113001.html)、TUS Today、2017

癌幹細胞の維持機構の解明とそれを基盤とした創薬展開にむけた研究

生命創薬科学科　秋本　和憲

乳癌患者ゲノムデータベース解析及び*in vitro, in vivo*解析を行って次の成果を得た。

1.1 難治性ホルモン受容体陽性乳癌の新たな予後予測マーカー分子の同定

ER陽性型乳癌の予後予測マーカー分子として、SLC20A1とKMT2Cの２分子を同定した（佐藤・秋本 *Clinical Breast Cancer 17, e135-e142 (2017)*）。

1.2 膜チロシンキナーゼ型受容体c-Metの癌幹細胞における役割の解明

Basal-like型乳癌において、c-Met発現と癌幹細胞マーカーALDH1A3発現とが相関することを明らかとした。また、c-MetとALDH1A3を共に高発現している乳癌患者は予後不良であった。さらに阻害剤実験から、ALDH1陽性乳癌幹細胞の生存にc-Metが重要であることを明らかとし、c-MetがALDH1陽性癌幹細胞の創薬標的分子となることを明らかとした
（野崎RA・多森RA・佐藤・秋本 *Genes&Cancer 8, 628-639 (2017)*）。

1.3 解糖系代謝分子GLOI(GlyoxalaseI)の癌幹細胞における役割の解明

癌で発現亢進している解糖系分子GLOIがALDH1陽性乳癌の生存に関わることを明らかとした。更に、このGLO1がaPKCと共同的に働いてALDH1陽性癌幹細胞の生存に深く関わることを明らかとし、GLOI-aPKCがALDH1陽性癌幹細胞の創薬標的分子となりうることを示した（多森RA・本村RA・野崎RA・佐藤・秋本 *Oncotarget in revision*）。

1.4 aPKC依存的な癌幹細胞の生存機構の解析

aPKCが解糖系分子Xの遺伝子発現制御を介して、ALDH1陽性癌幹細胞の生存に関わるaPKC-X axisの存在を明らかとし、分子Xが有望な創薬標的分子候補であることを明らかとした(野崎RA・多森RA・本村RA・佐藤・秋本　論文準備中)。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Tokinaga-Uchiyama, A., Mizushima, T., Akimoto, K., Nagashima, Y., Sasaki, K., Nakaya, M., Ohashi, K., Kubota, K., Maruyama, Y., Kato, H., Hirahara, F., Miyagi, E., Ohno, S., Asai-Sato, M., Aberrant nuclear localization of aPKCλ/ι is associated with poorer prognosis in uterine cervical cancer. International Journal of Gynecological Pathology. in press
2. Shashni, B., Ariyasu, S., Takeda, R., Suzuki, T., Shiina, S., Akimoto, K., Maeda, T., Aikawa, N., Abe, R., Osaki, T., Itoh, N., and Aoki, S., Size-based Differentiation of Cancer and Normal Cells by a Particle Size Analyzer Assisted by a Cell-recognition PC Software. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 41, 487-503 (2018).
3. Nozaki, Y., Tamori, S., Inada, M., Katayama, R., Nakane, H., Minamishima, O., Onodera, Y., Abe, M., Shiina, S., Tamura, K., Kodama, D., Sato, K., Hara, Y., Abe, R., Takasawa, R., Yoshimori, A., Shinomiya, N., Tanuma, S. and Akimoto, K., Correlation between c-Met and ALDH1 contributes to the survival and tumor-sphere formation of ALDH1 positive breast cancer stem cells and predicts poor clinical outcome in breast cancer. 8, 626-639 (2017).
4. Sato, K. and Akimoto, K., Expression Levels of KMT2C and SLC20A1 identified by information-theoretical analysis are powerful prognostic biomarkers in ER-positive breast cancer. Clinical Breast Cancer 17, e135-e142 (2017).

D. 著書

1. 鍜冶利幸、花輪剛久、嶋田修治、東達也、真野泰成、羽田紀康、髙澤涼子、礒濱洋一郎、根岸健一、伊集院一成、後藤了、横山英志、西川元也、月本光俊、稲見圭子、秋本和憲、原田陽介、早川洋一、市原学、吉澤一巳、佐藤嗣道、山下親正、鈴木立紀、河野弥生、上村直樹、鹿村恵明、理工系の基礎　薬学、丸善出版、312 頁（総頁数)(2018).
2. 秋本和憲、ゲノム創薬科学、裳華房、第３章 3.3 節、pp.63-72 (2017).
3. 秋本和憲、理大科学フォーラム「がん幹細胞の理解から創薬へ」、東京理科大学、pp.6-7 (2017).
4. 秋本和憲、理大科学フォーラム　続「大鍋の底抜け」、東京理科大学、pp.46 (2017).

F. 国内学会発表

1. 野崎優香、片山鈴花、多森翔馬、南島治、阿部真実、石原侑佳、中根裕美、佐藤圭子、原泰志、安部良、工藤泰、牧野嶋秀樹、土原一哉、川上達雄、内海文彰、田沼靖一、江角浩安、大野茂男、秋本和憲、PKCλ 依存的な解糖系を介した ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存機

構の解析日本薬学会第138年会、金沢、3月(2018).

2. 多森翔馬、野崎優香、本村瞳、中根裕美、片山鈴花、鈴木悠平、野池芽衣、菊池恵梨子、嶋田奈実、佐藤圭子、今井美沙、原泰志、安部良、吉森篤史、高澤涼子、田沼靖一、秋本和憲、解糖系代謝酵素 Glyoxalase I はヒト乳癌において組織学的グレード3と相関し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、日本薬学会第138年会、金沢、3月(2018).
3. 野崎優香、多森翔馬、片山鈴花、中根裕美、南島治、阿部真実、小野寺祐佳、和氣由布子、石原侑佳、早川美菜子、佐藤圭子、原泰志、安部良、今井美沙、川上隆雄、田沼靖一、大野茂男、秋本和憲、aPKC 依存的な ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存機構の解析、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12月(2017).
4. 多森翔馬、松村将史、豊田裕衣、大川美樹、翁長朝太郎、尾崎綾栞、南島治、中根裕美、立花研、今井美沙、樋上賀一、大野茂男、秋本和憲、癌の予後不良因子 PKCλ/ι タンパク質量の新規調節機構の解析、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12月(2017).
5. 野崎優香、多森翔馬、稲田将大、片山鈴花、中根裕美、南島治、小野寺祐佳、阿部真実、椎名將太、田村渓、小玉大地、佐藤圭子、原泰志、安部良、髙澤涼子、吉森篤史、四ノ宮成祥、田沼靖一、秋本和憲、Correlation between c-Met and ALDH1 contributes to the survival and tumor-sphere formation of ALDH1 positive breast cancer stem cells and predicts poor clinical outcome in breast cancer、第61回日本薬学会関東支部大会、東京、9月(2017).
6. 柳川拓哉、藤田拓真、椎名啓亮、大川美樹、早川美菜子、尾崎綾栞、樋上賀一、今井美沙、佐藤圭子、秋本和憲、各乳癌サブタイプにおける SLC20A1 の予後予測マーカーとしての可能性、第61回日本薬学会関東支部大会、東京、9月(2017).
7. 二俣沙央里、野崎優香、阿部真実、多森翔馬、稲田将大、片山鈴花、中根裕美、原泰志、安倍良、田沼靖一、樋上賀一、秋本和憲、ヒト乳がんにおける Atypical protein kinase C(aPKC)とオートファジーの関連、第61回日本薬学会関東支部大会、東京、9月(2017).
8. 椎名將太、大川美樹、本村瞳、Babita Shashni、早瀬仁則、青木伸、秋本和憲、乳がんにおける細胞間接着分子 Tricellulin の機能解析、第61回日本薬学会関東支部大会、東京、9月(2017).
9. 大川美樹、椎名將太、Bunsinee throngnumchai、本村瞳、Babita Shashni、早瀬仁則、青木伸、秋本和憲、悪性黒色腫における細胞間接着分子 Tricellulin の役割、第61回日本薬学会関東支部大会、東京、9月(2017).
10. 青木　伸、Babita Shashni、松浦英彦、平田拓諒、野村健太、竹村裕、安盛敦雄、秋本和憲、伊藤典彦、大崎智弘、血中循環がん細胞を検出・捕捉・培養を目的とする簡易デバイスの開発、第11回バイオ関連化学シンポジウム、東京、9月(2017).

G. 国際会議発表

1. Shashni, B., Ariyasu, S., Takeda, R., Suzuki, T., Shiina, S., Akimoto, K., Maeda, T., Aikawa, N., Abe, R., Osaki, T., Itoh, N., and Aoki, S., Application of a Particle Size Anlayzer for Size-based Differentiation of Normal and Cancer Cells, 5th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2017 (iPoPS2017), Puncak Alam, Malaysia, May (2017).

H. 招待講演

1. 秋本和憲、乳癌における aPKC の役割、第１回東京理科大学-横浜市立大学合同シンポジウム、東京、9 月(2017).
2. Akimoto, K., Basic Research of New Drug Development to Target Cancer Stem Cell: The role of atypical protein kinase C (aPKC) in glycolysis of breast cancer stem cells, 創薬フロンティア、筑波、10 月(2017).
3. 秋本和憲、乳がん幹細胞の解糖系代謝における atypical protein kinase C (aPKC)の役割、第 3 回東京理科大-東京慈恵会医科大学合同シンポジウム、東京、9 月(2017).
4. 秋本和憲、野崎優香、多森翔馬、難治性乳がんの新規予後予測および創薬標的分子の探索と評価、「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」総合研究院トランスレーショナル(TR)センター第 7 回シンポジウム、東京、9 月(2017).

I. 受賞

1. 野崎優香、秋本和憲、PKCλ 依存的な解糖系を介した ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存機構の解析、学生優秀発表者賞、日本薬学会第 138 年会、3 月(2018).
2. 多森翔馬、秋本和憲、解糖系代謝酵素 Glyoxalase I はヒト乳癌において組織学的グレード 3 と相関し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、学会ハイライト、日本薬学会第 138 年会、3 月(2018).

インテグリン活性調節ペプチドを用いた新規がん治療法の開発

薬学研究科：伊豫田拓也、深井 文雄

我々は生体内に豊富に存在する細胞外マトリックス分子の内部配列より、細胞接着分子・インテグリンを不活性化する「ペプチド FNIII14（フィブロネクチンに由来)」、およびインテグリンを活性化する「ペプチド TNIIIA2（テネイシン C に由来)」をこれまでに見出している。これら発見により細胞の接着状態を半ば自由に操ることが可能となったが、細胞は生存・増殖・分化・遊走等の機能発現に接着に由来するシグナルを必要とし、その異常が病態形成の基盤に存在するとも捉えられることから、これらペプチドを用いた病態調節・病態改善法の開発とその臨床応用を目指した研究を行っている。

【1】N-Myc 発現調節・分解誘導に基づく神経芽腫の悪性形質低下誘導療法の開発

神経芽腫は小児で最も高頻度に発症する固形腫瘍であるが、進行性神経芽腫患者の生存率は未だに 30 % を下回り、かつ晩期障害のリスクを伴うことから、より緩和な治療法として「分化誘導療法」が期待されているものの、進行性神経芽腫のほとんどで認められるがん原遺伝子 MYCN の増幅と過剰発現した遺伝子産物 N-Myc の強力な分化阻害作用のため、レチノイン酸による分化誘導療法は適用されていない。N-Myc は同腫瘍の悪性プロファイル発現の主因でもあり、神経芽腫治療における最も重要な標的分子である。我々はペプチド TNIIIA2 をレチノイン酸と併用すると、N-Myc の細胞内減少が誘導され、これに伴って神経芽腫細胞の悪性形質（足場非依存的な増殖能、造腫瘍能）が正常細胞レベルまで低下するとの観察を得ているが、この N-Myc レベルの低下はプロテアソーム分解に起因していることを明らかにした。さらに神経芽腫細胞を移植したマウスに、レチノイン酸と共に TNIIIA2 投与すると、腫瘍組織内の N-Myc レベルの低下を伴って移植腫瘍の成長が著しく阻害されることを明らかにし、神経芽腫治療効果が確認された。

【2】神経膠芽腫悪性化進展におけるテネイシン C の関与と、それに基づく新規治療法の開発

最も悪性度の高い脳腫瘍と認識される神経膠芽腫は、その高い浸潤能と増殖能のために、治癒率が極めて低い。近年神経膠芽腫ではその患者予後とテネイシン C 発現量との間に正の相関関係が存在するとの報告がされているが、そのメカニズムについては明らかとなっていない。そこでテネイシン C 由来のインテグリン活性化ペプチド TNIIIA2 に注目し、その神経膠芽腫における悪性化進展への関与を解析した。その結果、TNIIIA2 を神経膠芽腫細胞に直接作用させると各種悪性形質（生存・増殖能、移動能、分散能）がインテグリン活性化を介して増強されること、また腫瘍間質の正常線維芽細胞に作用させると、その細胞老化を介して SASP 因子として HB-EGF を放出し、これが前癌細胞の悪性転換を誘導すること、更に TNIIIA2 のこれらに種類の異なる作用はいずれもインテグリン不活性化ペプチド FNIII14 によって完全に阻害できることを見出した。腫瘍組織で高発現するテネイシン C はその TNIIIA2 活性に基づいて、直接および間接的に働きかけてがんの悪性化進展に関与することが示された。また、これを共に阻害する FNIII14 は、これまでと全く異なる作用機構に基づいた抗腫瘍薬として利用できる可能性が示された。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Okita, N., Higami, Y., Fukai, F., Kobayashi, M., Mitarai, M., Sekiya, T. and Sasaki, T., Modified Western blotting for insulin and other diabetes associated peptide hormones. Sci. Rep. 7, 6949-6960 (2017).
2. Iyoda, T., and Fukai F., Deregulation of platelet-derived growth factor (PDGF)-dependent cell proliferation through potentiated and sustained activation of β1-integrin, induced by tenascin-C-derived peptide TNIIIA2. Platelet-Derived Growth Factors (PDGFs): Types, Functions and Research. Nova publishers (2017).
3. Fukai, F., New Type of Antitumor Agent targeting the Cell Adhesion Molecule, Integrins. YALUGAKU ZASSHI 137, 137-139 (2017).
4. Nagai, R., Kudo, C., Tawara, H., Fujita, M., Iyoda, T., Fukai, F., Involvement of a peptide derived from tenascin-C in malignant progression of glioblastoma –New target for glioblastoma chemotherapy-. Peptide Science 2016, 143－144 (2017).
5. Asayama, T., Sasada, M., Otsuka, K., Iyoda, T., Fukai, F., A peptide derived from tenascin-C, TNIIIA2, enhances proteasomal degradation of N-Myc and neural differentiation of neuroblastoma cells induced by all-trans retinoid acid. Peptide Science 2016, 147－148 (2017).
6. Hagiwara, Y., Iyoda, T., Fukai, F., Senescence induction infibroblasts by the tenascin-C derived peptide TNIIIA2 is associated with malignant transformation of pre-malignant epithelial cells. Peptide Science 2016, 143－144 (2017).
7. Suzuki, H., Sasada, M., Kamiya, S., Ito, Y., Watanabe, H., Okada, Y., Ishibashi, K., Iyoda, T., Yanaka, A., & Fuka, F., The Promoting Effect of the Extracellular Matrix Peptide TNIIIA2 Derived from Tenascin-C in Colon Cancer Cell Infiltration. Int. J. Mol. Sci. 18, pii: E181 (2017).

E. 国内学会発表

1. 酒井俊輔、平野悠、笹田学、大塚一樹、伊豫田拓也、末永雄介、横井左奈、深井文雄、N-Mycのプロテアソーム分解を介した進行性神経芽腫の悪性形質の低下ならびにその治療への応用に関する基礎的検討、日本薬学会第137年会、仙台、3月26日(2017).
2. 工藤睦子、俵博希、長井怜雄、藤田元道、伊豫田拓也、山本哲哉、深井文雄、テネイシンC由来インテグリン活性化ペプチドによる神経膠芽腫の悪性化進展およびそれに基づく新規治療法の提案、日本薬学会第137年会、仙台、3月26日(2017).

J. 科研費等外部資金の導入

1. AMED 医療研究開発推進事業補助、代表、がん原遺伝子産物 N-Myc タンパク質を分子標的とした高効率分化誘導療法の開発、平成 30-31 年度、4,000 千円

Correlation between c-Met and ALDH1 contributes to the survival and tumor-sphere formation of ALDH1 positive breast cancer stem cells and predicts poor clinical outcome in breast cancer

理工学部情報科学科　佐藤圭子

本研究成果報告は、薬学部秋本和憲先生との共同研究[*1]に基づいている。

Abstract

「膜チロシンキナーゼ型受容体 c-Met の癌幹細胞における役割の解明」として、**乳癌患者 1904 名のゲノムデータベース解析を行い、乳癌サブタイプのうち Basal-like 型において、c-Met 発現と癌幹細胞マーカーである ALDH1A3 発現とが相関することを明らかにした。**

Introduction

c-Met is a receptor-type tyrosine kinase, which is involved in wide range of cellular responses such as proliferation, motility, migration, invasion and tumor angiogenesis. c-Met has been reported to be highly expressed and aberrantly activated in variety of cancers. Furthermore, c-Met protein has been reported to be involved in biological processes of head and neck, and pancreatic cancer stem cells (CSCs). However, the relationship of c-Met with ALDH1 positive CSCs in breast cancer subtypes still remains unclear.

Results

We show that c-Met expression is significantly elevated in Basal-like type of breast cancer in comparison with other subtypes. High expression of c-Met strongly correlated with the expression of two CSC markers, ALDH1A3 and CD133 in breast cancers. In addition, breast cancers at tumor stage III-IV expressing both c-Met^{high} and ALDH1A3^{high} had poor prognosis. Furthermore, treatment with c-Met inhibitors (Crizotinib, Foretinib, PHA-665752 and Tivantinib) in MDA-MB157 cells with high c-Met protein expression resulted in significant suppression in cell viability, contrary to MDA-MB468 cells with low c-Met protein expression. These c-Met inhibitors also suppressed cell viability and tumor-sphere formation of ALDH1^{high} breast cancer cells with high c-Met expression. These results suggest that c-Met in ALDH1 positive CSCs seems to play an important role in breast cancer repopulation. Therefore, we conclude that c-Met is a potential therapeutic target in ALDH1 positive breast CSCs.

[*1] Nozaki Y, Tamori S, Inada M, Katayama R, Nakane H, Minamishima O, Onodera Y, Abe M, Shiina S, Tamura K, Kodama D, Sato K, Hara Y, Abe R, Takasawa R, Yoshimori A, Shinomiya N, Tanuma SI, Akimoto K., Correlation between c-Met and ALDH1 contributes to the survival and tumor-sphere formation of ALDH1 positive breast cancer stem cells and predicts poor clinical outcome in breast cancer, Genes & Cancer, Vol. 8(7-8), 628-639

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Sato, K., and Akimoto, K., Expression Levels of KMT2C and SLC20A1 Identified by Information-theoretical Analysis Are Powerful Prognostic Biomarkers in Estrogen Receptor-positive Breast Cancer. Clinical Breast Cancer 17, e135-42 (2017).
2. Nozaki, Y., Tamori, S., Inada, M., Katayama, R., Nakane, H., Minamishima, O., Onodera, Y., Abe, M., Shiina, S., Tamura, K., Kodama, D., Sato, K., Hara, Y., Abe, R., Takasawa, R., Yoshimori, A., Shinomiya, N., Tanuma, S.I., Akimoto, K., Correlation between c-Met and ALDH1 contributes to the survival and tumor-sphere formation of ALDH1 positive breast cancer stem cells and predicts poor clinical outcome in breast cancer. Genes & Cancer 8, 628-639 (2017).

F. 国内学会発表

1. 佐藤圭子、秋本和憲、情報論的アプローチによるエストロゲンレセプター陽性乳がんにおける予後バイオマーカーの探索、トランスレーショナルリサーチセンター第 7 回シンポジウム/研究交流会、東京、 9 月 2 日(2017).
2. 和氣由布子、野崎優香、南島治、片山鈴花、、小野寺佑佳、阿部真実、佐藤圭子、神保美穂、原泰志、、安部良、、今井美沙、田沼靖一、大野茂男、川上隆雄、秋本和憲、PKCλ/ι依存的な PFKP 遺伝子発現制御に関わる転写因子の予後解析、トランスレーショナルリサーチセンター第 7 回シンポジウム/研究交流会、東京、9 月 2 日(2017).
3. 柳川拓哉、藤田拓真、椎名啓亮、大川美樹、早川美菜子、尾崎綾栞、樋上賀一、今井美沙、佐藤圭子、秋本和憲、各乳がんサブタイプにおける SLC20A1 の予後予測マーカーとしての可能性、トランスレーショナルリサーチセンター第 7 回シンポジウム/研究交流会、東京、9 月 2 日(2017).
4. 野崎優香、多森翔馬、稲田将大、片山鈴花、中根裕美、南島治、小野寺祐佳、阿部真実、椎名將太、田村渓、小玉大地、佐藤圭子、原泰志、安部良、髙澤涼子、吉森篤史、四ノ宮成祥、田沼靖一、秋本和憲、Correlation between c-Met and ALDH1 contributes to the survival and tumor-sphere formation of ALDH1 positive breast cancer stem cells and predicts poor clinical outcome in breast cancer、トランスレーショナルリサーチセンター第 7 回シンポジウム/研究交流会、東京、9 月 2 日(2017).
5. 柳川拓哉、藤田拓真、椎名啓亮、大川美樹、早川美菜子、尾崎綾栞、 樋上賀一、今井美沙、佐藤圭子、秋本和憲、各乳癌サブタイプにおける SLC20A1 の予後予測マーカーとしての可能性、第 61 回日本薬学会関東支部大会、東京、 9 月 16 日(2017).
6 野崎優香、多森翔馬、稲田将大、片山鈴花、中根裕美、南島治、小野寺祐佳、阿部真実、椎名將太、田村渓、小玉大地、佐藤圭子、原泰志、安部良、髙澤涼子、吉森篤史、四ノ宮

成祥、田沼靖一、秋本和憲、Correlation between c-Met and ALDH1 contributes to the survival and tumor-sphere formation of ALDH1 positive breast cancer stem cells and predicts poor clinical outcome in breast cancer、第 61 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 16 日(2017).

7. 野崎優香、多森翔馬、片山鈴花、中根裕美、南島治、阿部真実、小野寺祐佳、和氣由布子、石原侑佳、早川美菜子、佐藤圭子、原泰志、安部良、今井美沙、川上隆雄、田沼靖一、大野茂男、秋本和憲、aPKC 依存的な ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存機構の解析、生命科学系学会合同年次大会、神戸、12 月 7 日(2017).
8. 多森翔馬、野崎優香、本村瞳、中根裕美、片山鈴花、鈴木悠平、野池芽衣、菊池恵梨子、嶋田奈実、佐藤 圭子、今井美沙、原泰志、安部良、吉森篤史、高澤涼子、田沼靖一、秋本和憲、解糖系代謝酵素 Glyoxalase I はヒト乳癌において組織学的グレード 3 と相関し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、日本薬学会第 138 年会、金沢、3 月 27 日(2018).
9. 野崎優香、片山鈴花、多森翔馬、南島治、阿部真実、石原侑佳、中根裕美、佐藤圭子、原泰志、安部良、工藤泰、牧野嶋秀樹、土原一哉、川上達雄、内海文彰、田沼靖一、江角浩安、大野茂男、秋本和憲、PKCλ 依存的な解糖系を介した ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存機構の解析、日本薬学会第 138 年会、金沢、3 月 27 日(2018).

G. 国際会議発表

1. Iriyama, S., Sato, K., Efficient Energy Transferring Process in Photosynthesis, Foundations of Quantum Mechanics and Technology, Foundations of Quantum Mechanics and Technology. Linnaeus University, Sweden, June 12 (2017).

H. 招待講演

1. Sato, K., Akimoto, K., An Information-theoretical Approach to Identify Biomarkers in Estrogen Receptor-positive Breast Cancer. BIT's 6th Annual International Symposium of Drug Delivery Systems-2017, Prague, Czech Republic, July 13 (2017).

K. その他

1. 佐藤圭子、生命情報を読み解く-グラフの不思議な世界、2017 年東京理科大学公開講座

創薬グループ

核酸医薬を安定化するカチオン性人工オリゴ糖の開発

薬学研究科 薬科学専攻　和田 猛

【１】目的

近年、アンチンセンス核酸や RNAi 医薬などの、核酸医薬の開発が盛んに行われている。一般に天然の核酸分子は、生体内においてヌクレアーゼにより迅速に分解してしまうため、核酸医薬の開発においては、適切に化学修飾された人工核酸を用いることが必須なことがほとんどである。我々は、このような既存研究とは異なるアプローチとして、核酸医薬に結合し、安定性を向上させる人工分子の開発に取り組んでいる。本研究では、核酸医薬の中でも、RNA 二本鎖からなる siRNA や DNA/RNA 二本鎖からなるヘテロ二本鎖核酸（HDO）などの A 型二重らせん構造を有する核酸医薬に注目し、これに結合するカチオン性人工オリゴ糖を開発することを目的とした。

【２】研究成果

ヘテロ二本鎖核酸医薬の安定化に有効なカチオン性オリゴ糖の開発[1]

アンチセンス DNA と相補的な RNA 鎖からなるヘテロ二本鎖核酸（HDO）は、近年開発された新しいタイプの核酸医薬であり、極めて高い有効性を有する。そこで、HDO に結合し、生体内での安定性を向上させる機能性分子として、オリゴジグアジジノガラクトース（ODGGal）誘導体の合成を行なった（Fig.1）。昨年度報告したオリゴジアミノガラクトース（ODAGal）と比較して、ODGGal は、DNA/RNA 二本鎖からなる HDO を熱力学的に安定化する効果が高く、HDO に対して 1 当量の ODAGal4（4 量体）を添加したときの Tm 値の上昇は 8.3℃であったのに対し、ODGGal3（3 量体）を 1 当量添加したときの Tm 値の上昇は 13.3℃であり、より短鎖のオリゴマーを用いても HDO を安定化する効果が高かった。また、HDO の RNase A に対する耐性を評価しところ、ODAGal4 を 1 当量添加した系では RNA 鎖が若干分解したのに対し、ODGGal3 を 1 当量添加した系で HDO はほとんど分解しないことが明らかとなった。

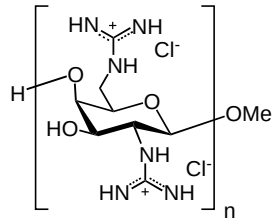


Fig.1 ODGGal の化学構造

【３】発表論文

1. Hara I. R., Hisada Y., Maeda Y., Yokota T., Wada T. ***Sci. Rep.*** 8 4323 (2018).

2. Hara I. R., Ogawa Y., Noro M., Wada T. ***Chem. Lett.*** 46 1051-1053 (2017).

3. Hara I. R., Kobayashi S., Noro M., Sato K., Wada T. ***Tetrahedron*** 73 4560-4565（2017）.

4. Hara I. R., Kageyama M., Arai K., Uchiyama N., Wada T. ***RSC Adv.*** 7 41297-41303（2017）.

5. Hara I. R., Mitsuhashi Y., Saito K., Maeda Y., Wada T. ***ACS Comb. Sci.*** 20 132-136 (2018).

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Hara I. R., Ogawa Y., Noro M., Wada T., Stereocontrolled Synthesis of P-Modified N-Acetylmannosamine-α-1-phosphate Analogs. Chemistry Lett. 46, 1051-1053 (2017).
2. Hara I. R., Kobayashi S., Noro M., Sato K., Wada T., Synthesis and properties of 2-deoxy-2-fluoromannosyl phosphate derivatives. Tetrahedron 73, 4560-4565 (2017).
3. Hara I. R., Kageyama M., Arai K., Uchiyama N., Wada T., Synthesis of 2'-O-monohalo ethoxymethyl-modified RNAs and their duplex formation ability. RSC Advances 7, 41297-41303 (2017).
4. Hara I. R., Mitsuhashi Y., Saito K., Maeda Y., Wada T., Solid-Phase Synthesis of Oligopeptides Containing Sterically Hindered Amino Acids on Nonswellable Resin Using 3-Nitro-1,2,4-triazol-1-yl-tris(pyrrolidin-1-yl)phosphonium Hexafluorophosphate (PyNTP) as the Condensing Reagent. ACS Combinatorial Science 20, 132-136 (2018).
5. Hara I. R., Hisada Y., Maeda Y., Yokota T., Wada T., Artificial cationic oligosaccharides for heteroduplex oligonucleotide-type drugs. Scientific Reports 8, 4323 (2018).

B. 学術論文（審査制度無）

1. 原倫太朗、前田雄介、久田有希、横田隆徳、和田猛、人工カチオン性分子によるヘテロ二本鎖核酸の高機能化、日本核酸医薬学会第3回年会講演予稿集、107(2017).
2. 小暮智紀、齋藤竜也、濱村友香、額賀陽平、内山直樹、岩本直樹、原倫太郎、和田猛、オキサザホスホリジン法によるボラノホスフェートDNAの立体選択的合成、日本核酸医薬学会第3回年会講演予稿集、69(2017).
3. 白石ともみ、原倫太朗、和田猛、β-(1→4)ガラクトシド繰り返し構造を有する新規環状オリゴ糖の合成、第36回日本糖質学会要旨集、136(2017).
4. 矢尾板絢、武田勝也、植木啓陽、石井歩、井本英之、小林慧、佐野美知、野呂美穂子、佐藤一樹、原倫太朗、和田猛、Leishmania 由来糖鎖構造を模倣した2-フッ化糖1-リン酸誘導体の固相合成、第36回日本糖質学会要旨集、137(2017).
5. Wada, T., Stereocontrolled synthesis and properties of boranophosphate DNA. FISNA2017 Program & Book of Abstracts, 34-34(2017).
6. 和田猛、リン原子修飾核酸の立体選択的合成と医薬への応用、第3回日本筋学会学術集会プログラム抄録集、65(2017).
7. Iida, T., Yoshino, R., Hara, R., Wada, T., Synthesis and properties of oligodiaminogalactose derivatives bearing RNA-cleaving agents. ISNAC2017 Program

& Abstracts, 246-247(2017).

8. Kogure, T., Saito, T., Hamamura, Y., Nukaga, Y., Uchiyama, N., Iwamoto, N., Hara, R., Wada, T., Stereocontrolled synthesis of boranophosphate DNA by an oxazaphospholidine approach and evaluation of their properties. ISNAC2017 Program & Abstracts, 172-173(2017).
9. Shoji, K., Maeda, Y., Hara, R., Wada, T., Development of Chiral Condensing Reagents for the Stereocontrolled Synthesis of Phosphorus-modified Oligonucleotide Analogs. ISNAC2017 Program & Abstracts, 122-123(2017).
10. Suenaga, T., Maeda, Y., Hara, R., Wada, T., Synthesis and properties of L-2,4-diaminobutyric acid 8mer (Dab8)-conjugated antisense oligonucleotides. ISNAC2017 Program & Abstracts, 242-243(2017).
11. Namioka, Y., Igarashi, A., Sato, K., Uehara, S., Hara, R., Wada, T., Synthesis of P-modified DNA from boranophosphate DNA. ISNAC2017 Program & Abstracts, 164-165(2017).
12. 和田猛、核酸医薬の安定化と高活性化を実現する分子技術、第 36 回日本認知症学術集会プログラム抄録集、82(2017).
13. 和田猛、RNAi 医薬の安定化と活性化に向けた新分子技術の開発、ConBio2017 Online Program & Abstracts, 2PW01-6(2017).
14. Hara, R., Wada, T., Improvement of single mismatch discrimination in RNase H cleavage by artificial cationic oligosaccharides. 日本化学会第 98 春季年会講演予稿集、4D7-10(2017).
15. 飯田智祥、吉野怜次郎、原倫太朗、和田猛、A 型二本鎖核酸結合分子を利用した人工リボヌクレアーゼの合成と性質評価、日本化学会第 98 春季年会講演予稿集、2D5-02(2017).
16. 小暮智紀、齋藤竜也、濱村友香、額賀陽平、内山直樹、岩本直樹、原倫太朗、和田猛、オキサザホスホリジン法によるボラノホスフェート DNA の立体選択的合成と性質評価、日本化学会第 98 春季年会講演予稿集、2D5-13(2017).
17. 白石ともみ、原倫太朗、和田猛、β-(1→4)ガラクトシド繰り返し構造を有する新規環状オリゴ糖の合成、日本化学会第 98 春季年会講演予稿集、1D4-14(2017).
18. 西根豊、新坂英矩、原倫太朗、和田猛、モルフォリノ核酸の立体選択的合成法の開発、日本化学会第 98 春季年会講演予稿集、2PB-075(2017).
19. Imai, H., Abe, T., Uchiyama, N., Saito, K., Hara, R., Wada, T., Stereoselective synthesis of boranophosphate DNA by the boranophosphotriester approach. 日本化学会第 98 春季年会講演予稿集、2PB-074(2017).
20. Goto, K., Iida, T., Hara, R., Wada, T., Cleavage of P-modified RNA by metal ion complexes. 日本化学会第 98 春季年会講演予稿集、2PB-092(2017).

21. Suenaga, T., Maeda, Y., Hara, R., Wada, T., Synthesis and properties of L-2,4-diaminobutyric acid (Dab) oligomer-conjugated antisense oligonucleotides. 日本化学会第 98 春季年会講演予稿集、2PB-072(2017).
22. Namioka, Y., Igarashi, A., Sato, K., Uehara, S., Hara, R., Wada, T., Solid-phase synthesis of P-modified DNA from boranophosphate DNA. 日本化学会第 98 春季年会講演予稿集、2PB-073(2017).

D. 著書

1. 和田猛、額賀陽平、他、リン原子修飾核酸医薬の立体制御、中分子創薬に資するペプチド・核酸・糖鎖の合成技術、千葉一裕監修、シーエムシー出版、第 3 章、139-149(2017).

F. 国内学会発表

1. 石井歩、日下部幸祐、加藤範行、佐々木慎一、辻川健治、和田猛、5-PPDI のヒト尿中代謝物に関する研究、日本法中毒学会第 36 年会、東京、7 月 6 日(2017).
2. 原倫太朗、前田雄介、久田有希、横田隆徳、和田猛、人工カチオン性分子によるヘテロ二本鎖核酸の高機能化、日本核酸医薬学会第 3 回年会、札幌、7 月 12 日(2017).
3. 小暮智紀、齋藤竜也、濱村友香、額賀陽平、内山直樹、岩本直樹、原倫太郎、和田猛、オキサザホスホリジン法によるボラノホスフェート DNA の立体選択的合成、日本核酸医薬学会第 3 回年会、札幌、7 月 12 日(2017).
4. 白石ともみ、原倫太朗、和田猛、β-(1→4)ガラクトシド繰り返し構造を有する新規環状オリゴ糖の合成、第 36 回日本糖質学会、旭川、7 月 21 日(2017).
5. 矢尾板絢、武田勝也、植木啓陽、石井歩、井本英之、小林慧、佐野美知、野呂美穂子、佐藤一樹、原倫太朗、和田猛、Leishmania 由来糖鎖構造を模倣した 2-フッ化糖 1-リン酸誘導体の固相合成、第 36 回日本糖質学会、旭川、7 月 21 日(2017).
6. 白石ともみ、原倫太朗、和田猛、2017 年度糖質科学合同セミナー、草津、9 月 9 日(2017).
7. 白石ともみ、原倫太朗、和田猛、β-(1→4)ガラクトシド繰り返し構造を有する新規環状オリゴ糖の合成、第 4 回 FCCA シンポジウム　グライコサイエンス若手フォーラム 2017、東京、10 月 28 日(2017).
8. Iida, T., Yoshino, R., Hara, R., Wada, T., Synthesis and properties of oligodiaminogalactose derivatives bearing RNA-cleaving agents. 核酸化学若手フォーラム 2017、東京、11 月 13 日(2017).
9. Shoji, K., Maeda, Y., Hara, R., Wada, T., Development of Chiral Condensing Reagents for the Stereocontrolled Synthesis of Phosphorus-modified Oligonucleotide Analogs. 核酸化学若手フォーラム 2017、東京、11 月 13 日(2017).
10. Kogure, T., Saito, T., Hamamura, Y., Nukaga, Y., Uchiyama, N., Iwamoto, N., Hara,

R, Wada, T., Stereocontrolled synthesis of boranophosphate DNA by an oxazaphospholidine approach and evaluation of their properties. 核酸化学若手フォーラム 2017、東京、11 月 13 日(2017).

11. 西根豊、新坂英矩、原倫太朗、和田猛、モルフォリノ核酸の立体選択的合成法の開発、核酸化学若手フォーラム 2017、東京、11 月 13 日(2017).

12. 今井洋輝、阿部拓真、内山直樹、齋藤敬太、原倫太朗、和田猛、ボラノホスホトリエステル法によるボラノホスフェート DNA の立体選択的合成､核酸化学若手フォーラム 2017、東京、11 月 13 日(2017).

13. 後藤景亮、飯田智祥、原倫太朗、和田猛、金属錯体によるリン原子装飾 RNA の切断反応、核酸化学若手フォーラム 2017、東京、11 月 13 日(2017).

14. 末永拓、前田雄介、原倫太朗、和田猛、L-2,4 ジアミノブタン酸 8 量体連結型 DNA の合成と性質評価、核酸化学若手フォーラム 2017、東京、11 月 13 日(2017).

15. 浪岡優吉、五十嵐愛弓、佐藤一樹、植原渉、原倫太朗、和田猛、ボラノホスフェート DNA を出発物質としたリン原子修飾型 DNA の合成、核酸化学若手フォーラム 2017、東京、11 月 13 日(2017).

16. 白石ともみ、原倫太朗、和田猛、β-(1→4)ガラクトシド繰り返し構造を有する新規環状オリゴ糖の合成、東北糖鎖研究会・東京糖鎖研究会合同シンポジウム（第 11 回東北糖鎖研究会・Glyco TKYO 2017)、桐生、11 月 18 日(2017).

17. 白石ともみ、原倫太朗、和田猛、β-(1→4)ガラクトシド繰り返し構造を有する新規環状オリゴ糖の合成、東日本糖質若手シンポジウム、桐生、11 月 19 日(2017).

18. Hara, R., Wada, T., Improvement of single mismatch discrimination in RNase H cleavage by artificial cationic oligosaccharides. 日本化学会第 98 春季年会、船橋、3 月 23 日(2018).

19. 飯田智祥、吉野怜次郎、原倫太朗、和田猛、A 型二本鎖核酸結合分子を利用した人工リボヌクレアーゼの合成と性質評価、日本化学会第 98 春季年会、船橋、3 月 21 日(2018).

20. 小暮智紀、齋藤竜也、濱村友香、額賀陽平、内山直樹、岩本直樹、原倫太朗、和田猛、オキサザホスホリジン法によるボラノホスフェート DNA の立体選択的合成と性質評価、日本化学会第 98 春季年会、船橋、3 月 21 日(2018).

21. 白石ともみ、原倫太朗、和田猛、β-(1→4)ガラクトシド繰り返し構造を有する新規環状オリゴ糖の合成、日本化学会第 98 春季年会、船橋、3 月 20 日(2018).

22. 西根豊、新坂英矩、原倫太朗、和田猛、モルフォリノ核酸の立体選択的合成法の開発、日本化学会第 98 春季年会、船橋、3 月 21 日(2018).

23. Imai, H., Abe, T., Uchiyama, N., Saito, K., Hara, R., Wada, T., Stereoselective synthesis of boranophosphate DNA by the boranophosphotriester approach. 日本化学会第 98 春季年会、船橋、3 月 21 日(2018).

24. Goto, K., Iida, T., Hara, R., Wada, T., Cleavage of P-modified RNA by metal ion complexes. 日本化学会第 98 春季年会、船橋、3 月 21 日(2018).
25. Suenaga, T., Maeda, Y., Hara, R., Wada, T., Synthesis and properties of L-2,4-diaminobutyric acid (Dab) oligomer-conjugated antisense oligonucleotides. 日本化学会第 98 春季年会、船橋、3 月 21 日(2018).
26. Namioka, Y., Igarashi, A., Sato, K., Uehara, S., Hara, R., Wada, T., Solid-phase synthesis of P-modified DNA from boranophosphate DNA. 日本化学会第 98 春季年会、船橋、3 月 21 日(2018).
27 和田猛、化学構造式から見たアカデミック・ディテーリング、日本薬学会第 138 回年会、金沢、3 月 28 日(2018).

G. 国際会議発表

1. Iida, T., Yoshino, R., Hara, R., Wada, T., Synthesis and properties of oligodiaminogalactose derivatives bearing RNA-cleaving agents. The 44th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017 / The 1st Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry, Tokyo, Japan, November 14(2017).
2. Kogure, T., Saito, T., Hamamura, Y., Nukaga, Y., Uchiyama, N., Iwamoto, N., Hara, R., Wada, T., Stereocontrolled synthesis of boranophosphate DNA by an oxazaphospholidine approach and evaluation of their properties. The 44th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017 / The 1st Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry, Tokyo, Japan, November 14(2017).
3. Shoji, K., Maeda, Y., Hara, R., Wada, T., Development of Chiral Condensing Reagents for the Stereocontrolled Synthesis of Phosphorus-modified Oligonucleotide Analogs. The 44th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017 / The 1st Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry, Tokyo, Japan, November 15(2017).
4. Suenaga, T., Maeda, Y., Hara, R., Wada, T., Synthesis and properties of L-2,4-diaminobutyric acid 8mer (Dab8)-conjugated antisense oligonucleotides. The 44th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017 / The 1st Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry, Tokyo, Japan, November 14(2017).
5. Namioka, Y., Igarashi, A., Sato, K., Uehara, S., Hara, R., Wada, T., Synthesis of P-modified DNA from boranophosphate DNA. The 44th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017 / The 1st Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry, Tokyo, Japan, November 14(2017).

H. 招待講演

1. 和田猛、核酸医薬への有機化学的アプローチ、第 2 回 LiHub フォーラム-アカデミア創薬イノベーション-、東京、6 月 6 日(2017).
2. 和田猛、核酸医薬の安定化と高活性化に向けた新しい分子技術の開発、第 17 回 CBSM 2017、熱海、6 月 30 日(2017).
3. Wada, T., Stereocontrolled synthesis and properties of boranophosphate DNA. FISNA2017, Kobe, Japan, July 21(2017).
4. 和田猛、リン原子修飾核酸の立体選択的合成と医薬への応用、第 3 回日本筋学会学術集会、東京、8 月 5 日(2017).
5. 和田猛、核酸医薬の安定化と高活性化に向けた分子技術の開発、第 1 回東京理科大学薬学部・獨協医科大学越谷病院学術講演会、越谷、9 月 15 日(2017).
6. 和田猛、核酸医薬の安定化と高活性化へ向けた分子技術の開発、BioJapan2017、横浜、10 月 13 日(2017).
7. 和田猛、核酸医薬の安定化と高活性化を実現する分子技術、第 36 回日本認知症学会学術集会、金沢、11 月 24 日(2017).
8. 和田猛、核酸医薬の安定化と高活性化へ向けた分子技術の開発、大塚有機合成シンポジウム 2017、徳島、11 月 28 日(2017).
9. 和田猛、厳密な立体構造認識に基づく核酸医薬の機能制御、国立精神・神経医療研究センター　平成 29 年度研究班会議プログラム、東京、12 月 5 日(2017).
10. 和田猛、RNAi 医薬の安定化と活性化に向けた新分子技術の開発、2017 年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017（第 40 回分子生物学会年会、第 90 回日本生化学会大会)、神戸、12 月 7 日(2017).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 独立行政法人科学技術振興機構、公的研究費、JST　CREST、分担（代表・横田隆徳)、リン原子上のキラリティーを制御したヘテロ２本鎖核酸および 2 本鎖核酸結合性分子の設計と合成、平成 24-30 年度
2. 文部科学省、科研費、基盤研究 (B)・一般、代表、高活性アンチセンス核酸の分子選択とリン原子絶対立体配置の最適化、平成 27-30 年度

K. その他

1. 和田猛、薬として働く人工生体分子の合成、理大 科学フォーラム、6 巻 26-27(2017).

高分子型金属錯体の構造依存的抗癌活性とその作用機序検討

理学研究科化学専攻　大塚英典

［緒言］ DNA へのインターカレートにより複製・転写を阻害し、細胞死を誘導する遷移金属錯体は抗癌剤への応用が期待される。我々はこれまでに遷移金属錯体を連鎖的に配した高分子金属錯体が、低分子錯体と比較して効率的なDNA への結合と構造変異を引き起こすことを見出している。これは高分子化効果に起因するものと考えられ、効果的な抗癌活性を発揮する分子設計となると期待できる。

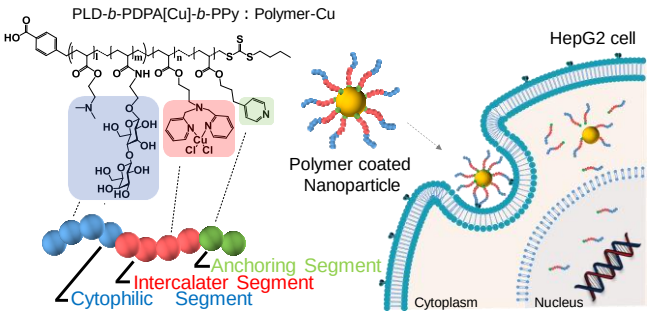


Fig. 1 Schematic representation of this study.

そこで本研究では、金属錯体が示す高分子化に基づく抗癌活性とその発現機序の解明を目指した。高分子金属錯体部位 Poly(2,2-dipycolylamine) (PDPA[Cu]) に加え、細胞膜親和性部位 Poly(Lactose-*co*-2-(Dimethyl amino) ethyl) (PLD)、キャリア吸着部位 PolyPyridine (PPy) を 1 分子中に併せ持つ機能性高分子 PLD-*b*-PDPA[Cu]-*b*-PPy (Polymer-Cu) を新規に合成し、その DNA との相互作用を分光学的に評価すると共に、金ナノ粒子を用いた DDS による Polymer-Cu の細胞内挙動、及び抗癌活性との相関について調査した(Fig. 1)。

［実験］ 目的とする高分子はRAFT 機構により逐次的に重合し、^{1}H-NMR およびUV-vis 分光光度計より分子組成を確定した。Polymer-Cu 及び低分子遷移金属錯体(Monomer-Cu) とDNA との相互作用をEtBr 排除試験、DNA の構造変化を円偏光二色性(CD) スペクトル測定、アガロースゲル電気泳動より評価した。直径約20 nm の金ナノ粒子を吸着担体とすることでDDS キャリアを作製し、6 時間細胞に暴露した。その後、培養に伴う遷移金属錯体のHepG2 細胞に対する抗癌活性をMTT assay により評価した。同様に、ICP-AES を用いた細胞内・核内銅元素の定量解析から抗癌活性との相関を調査した。

［結果と考察］ EtBr 排除試験及びCD スペクトル、アガロースゲル電気泳動から、Polymer-Cu はMonomer-Cu と比べてDNA とより強固に相互作用し、効率的にDNA 開裂を導くこと確認した。Fig. 2 には、各金属錯体暴露後の培養時間に対する細胞内・核内銅元素量、およびHepG2 細胞の生存率を示す。細胞内銅元素量は、暴露6 時間でほぼ一定となった一方で、核内銅元素量は6 時間以降で増加した。HepG2 細胞の生存率は、Polymer-Cu の核への取り込みに伴って顕著に低下したことから、金属錯体が核内DNA と相互作用することで細胞死を導くことが示唆された。興味深いことに、核内銅元素量より規定したIC50 値は、Monomer-Cu と比較してPolymer-Cu で遥かに低い値(1/ 6 以下) を示した。これは、Polymer-Cu の高分子化効果が細胞内においても優位に発現する事を強く示唆する結果である。

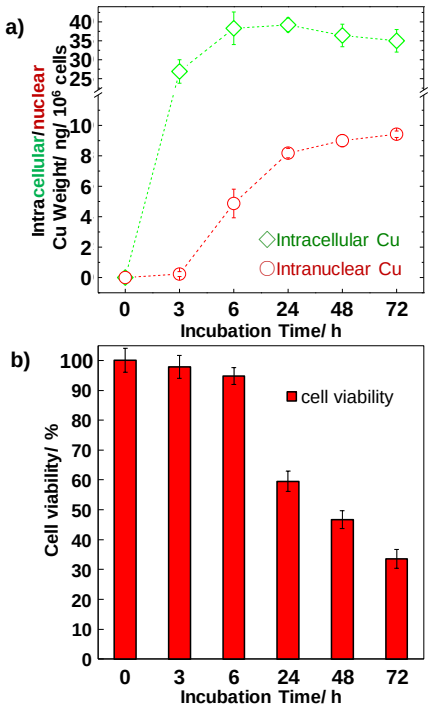


Fig. 2 a) Cu accumulation in cell/ nuclear and b) viability of HepG2 cells with incubation time after exposure of Polymer Cu at 60 μM(Cu concentration).

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Iijima, K., Ishikawa, S., Sasaki, K., Hashizume, M., Kawabe, M., and Otsuka, H., Osteogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Three-Dimensional Silica Nonwoven Fabrics. ACS Omega., in press.
2. Ishikawa, S., Iijima, K., Sasaki, K., Kawabe, M., and Otsuka, H., Improvement of Hepatic Functions by Spheroids Coculture with Fibroblasts in 3D Silica Nonwoven Fabrics. J. Nanosci. Nanotechnol., in press.
3. Matsukuma, D., Sambai, T., Otsuka, H., UCST-type phase transition driven by protein-derived polypeptide employing gelatin and chitosan. Polymer. Adv. Technol. 28, 1636-1641(2017).

D. 著書

1. Ishikawa, S., Iijima, K., and Otsuka, H., "VOLUME 11: Biomedical Engineering Techniques, Micro- and Nanotechnologies" in "Biomedical Engineering (multi volume SET 1-14)", edited by Alexandru Mihai Grumezescu, Elsevier (2018).
2. Osawa, S. and Otsuka, H., "VOLUME 10: Biomedicine, Micro- and Nanotechnologies" in "Biomedical Engineering (multi volume SET 1-14)", edited by Alexandru Mihai Grumezescu, Elsevier (2018).
3. Osawa, S. and Otsuka, H., "PEGylation", Advances in Research and Applications, Nova Science Publishers (2018).
4. 飯島一智、石川昇平、大塚英典、再生医療における繊維材料、講座「新しい機能をもった先端材料」、色材協会誌、印刷中.
5. Ishikawa, S., Iijima, K., Yahagi, Y. and Otsuka, H., "Fabrication of Stimuli-Triggered Polypeptide-Based Hybrid Biomaterials for Biomedical Application" in "Advances in Chemistry Research" edited by James C. Taylor, Nova Science Publishers, Volume 45, Chapter 3 (2018).
6. 石川昇平、大塚英典、ペプチド繊維と糖鎖から形成される相互侵入高分子網目構造(IPN)ゲルへの生分解性付与と組織再生足場への応用、Colloid & Interface Communication (2018).
7. Matsukuma, D., and Otsuka, H., "Biocompatible Interface Responsive to an Environment Change in the Living Body" in "Stimuli-Responsive Interfaces: Fabrication and Application", Springer Nature Singapore Pte Ltd.(2017).
8. Ishikawa, S., Iijima, K., Otsuka, H., "Nanofabrication technologies to control cell and tissue function for biomedical applications" in "Nanobiomaterials Nanostructured Materials for Biomedical Applications" edited by Roger Narayan, Elsevier, Chapter 15, pp. 385-410(2017).

E. 知的財産・特許

1. 大塚英典、松隈大輔、松田範昭、生分解性インジェクタブルゲル、WO 2017/033941 A1.
2. Otsuka, H., Matsukuma, D., SYNTHESIS OF NANO AGGREGATE OF CHITOSAN MODIFIED BY SELF-ASSEMBLING PEPTIDE ANDA APPLICATION THEREOF TO PROTEIN DELIVERY. Application No., Filed (2017.5.12).

F. 国内学会発表

1. 石川昇平、飯島一智、大澤重仁、飯島道弘、大塚英典、キトサン/PEG/RADA16 で構造化した相互侵入高分子網目ゲルへの生分解性付与と軟骨組織再生足場への応用、第 67 回高分子討論会、札幌、9 月 12-14 日(2018).
2. 福田雪乃、大澤重仁、大塚英典、効率的な細胞内取り込みを指向したカチオン糖鎖高分子の組成制御とナノ粒子への表面修飾、第 67 回高分子討論会、札幌、9 月 12-14 日(2018).
3. 山口紘、石川昇平、大澤重仁、飯島道弘、大塚英典、成長因子固定型インジェクタブル IPN ゲルの作製と固定化剤の長さに依存した軟骨細胞機能応答、第 67 回高分子討論会、札幌、9 月 12-14 日(2018).
4. 大澤重仁、長田健介、ディリサラアンジャネユル、大塚英典、片岡一則、温度応答性ポリオキサゾリン鎖からなる疎水性層を有する核酸内包高分子ミセル～疎水性層による核酸分解耐性の向上、第 67 回高分子討論会、札幌、9 月 12-14 日(2018).
5. 石川昇平、飯島一智、橋詰峰雄、飯島道弘、大塚英典、生分解性 IPN ゲルのネットワーク構造に依存した軟骨組織再生挙動、第 67 回高分子学会年次大会、名古屋、5 月 25 日(2018).
6. 岡野泰幸、石川昇平、飯島一智、大塚英典、橋詰峰雄、ヒドロキシアパタイトーシリカファイバー不織布複合細胞培養担体の作製、日本化学会第 98 春季年会、船橋、3 月 22 日(2018).
7. Ishikawa, S., Iijima, K., Matsukuma, D., Hashizume, M., Iijima, M., Otsuka, H., Fabrication of Biodegradable and Injectable IPN Hydrogel Consisting of Self-assembling Peptide and Chitosan, 日本化学会第 98 春季年会、船橋、3 月 22 日(2018).
8. 飯島一智、市川聖子、大山峻、石川昇平、大塚英典、橋詰峰雄、マイクロ流体技術を用いた細胞担持多糖中空ファイバーの一段階作製、つくば医工連携フォーラム 2018、筑波、1 月 26 日(2018).
9. 市川聖子、大山峻、飯島一智、石川 昇平、大塚 英典、橋詰 峰雄、マイクロ流体技術を用いて作製した多糖中空ファイバー中に担持された細胞の培養、第 27 回日本 MRS 年次大会、横浜、12 月 5 日(2017).
10. 飯島一智、石川昇平、橋詰峰雄、大塚英典、シリカ不織布における骨髄由来間葉系幹細胞の骨分化挙動の解析、日本動物実験代替法学会第 30 回大会、東京、11 月 24 日(2017).
11. 石川昇平、高橋雄樹、佐々木皓平、川部雅章、大塚英典、三次元シリカナノファイバーを

用いた非実質細胞との共培養における肝細胞高機能化メカニズム解析、日本動物実験代替法学会第30回大会、東京、11月24日(2017).

12. 市川聖子、大山峻、飯島一智、石川昇平、大塚英典、橋詰峰雄、マイクロ流体技術を用いて作製した多糖中空ファイバーの表面への細胞接着とゲル部への細胞担持、第7回CSJ化学フェスタ2017、船堀、10月17日(2017).
13. 市川聖子、大山峻、飯島一智、石川昇平、松隈大輔、大塚英典、橋詰 峰雄、マイクロ流体技術を用いた一段階での細胞担持多糖中空ファイバーの作製、第66回高分子討論会、愛媛、9月 21日(2017).
14. 石川昇平、飯島一智、松隈大輔、橋詰峰雄、飯島道弘、大塚英典、ペプチドと糖鎖からなる再生組織置換型生分解性インジェクタブルゲルの創製、第66回高分子討論会、愛媛、9月20-22日(2017).
15. 矢作祐太、小津間大介、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、高分子型遷移金属錯体が示す抗癌活性とその合成高分子医薬品としての作用機構の検討、第66回高分子討論会、愛媛、9月20-22日(2017).
16. 石川昇平、飯島一智、松隈大輔、橋詰峰雄、飯島道弘、大塚英典、ペプチド繊維と糖鎖から形成される相互侵入高分子網目(IPN)ゲルへの生分解性付与と組織再生足への応用、第68回コロイド・界面化学討論会、神戸、9月6-8日(2017).
17. 飯島 一智、市川 聖子、大山 峻、石川 昇平、松隈 大輔、大塚 英典、橋詰 峰雄、同軸二層流を用いたポリイオンコンプレックス型多糖チューブの作製と細胞の担持、第27回バイオ・高分子シンポジウム、大岡山、7月27日(2017).
18. 石川昇平、飯島一智、松隈大輔、橋詰峰雄、飯島道弘、大塚英典、軟骨組織再生を促す持続的薬物除法型生分解性ハイブリッドインジェクタブルゲルの開発、第46回医用高分子シンポジウム、東京、7月24-25日(2017).
19. 石川昇平、飯島一智、松隈大輔、橋詰峰雄、飯島道弘、大塚英典、相互侵入高分子網目構造を有する生分解性インジェクタブル型ハイドロゲルの作製と軟骨組織再生、第66回高分子学会年次大会、幕張、5月30日(2017).
20. 市川聖子、大山峻、飯島一智、石川昇平、松隈大輔、大塚英典、橋詰峰雄、マイクロ流体技術による細胞接着性を有する多糖中空ファイバーの作製、第66回高分子学会年次大会、幕張、5月29日(2017).
21. Ishikawa, S., Iijima, K., Matsukuma, D., Hashizume, M., Iijima, M., Otsuka, H., Fabrication of Biodegradable and Injectable IPN Hydrogel Consisting of Self-assembling Peptide and Chitosan, 日本化学会第97春季年会、日吉、3月20-23日(2017).
22. 石川昇平、飯島一智、松隈大輔、橋詰峰雄、飯島道弘、大塚英典、生分解性インジェクタブル型IPN ゲルを用いた関節軟骨再生足場の開発、日本化学会第97春季年会、日吉、3月20-23日(2017).

23.伊尻健音、小津間大介、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、高分子型遷移金属錯体が示すDNA開裂挙動と抗癌活性の関係、日本化学会第97春季年会、日吉、3月20-23日(2017).
24.矢作祐太、小津間大介、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、抗癌活性を有する高分子型遷移金属錯体の細胞増殖抑制効果の検討、日本化学会第97春季年会、日吉、3月20-23日(2017).
25.伊東真衣子、小津間大介、松隈大輔、大塚英典、ポリエチレングリコールとピリジンからなるブロック共重合体のシリカナノ粒子表面への構造依存的吸着挙動、日本化学会第97春季年会、日吉、3月20-23日(2017).
26.眞下太郎、石川昇平、松隈大輔、大塚英典、細胞機能安定化を担うペプチド繊維が相互侵入高分子網目(IPN) ゲル内で果たす構造効果の検討、日本化学会第97春季年会、日吉、3月20-23日(2017).
27.佐藤光、高木あかね、松隈大輔、大塚英典、金属錯体形成部位を有する両親媒性高分子ミセルを鋳型とした金属ナノ粒子の創製、日本化学会第97春季年会、日吉、3月20-23日(2017).
28.川名裕輝、小津間大介、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、高分子化した遷移金属錯体による遺伝子開裂の反応機構検討、日本化学会第97春季年会、日吉、2017年3月20-23日(2017).
29.石川 昇平、飯島 一智、松隈 大輔、飯島 道弘、橋詰 峰雄、大塚 英典、相互侵入高分子網目構造を有する生分解性インジェクタブルゲルを用いた関節軟骨再生、つくば医工連携フォーラム2017、筑波、1月20日(2017).
30.小津間大介・嶋田紘尚、藤倉大史、松隈大輔、大塚英典、高分子型金属錯体の細胞内動態と特徴的な抗癌活性メカニズム検討、つくば医工連携フォーラム 2017、筑波、1 月 20 日(2017).
31.野口周人、小津間大介、松隈大輔、大塚英典、吸着界面安定性の構造依存性と細胞内環境応答性材料への適用、つくば医工連携フォーラム2017、筑波、1月20日(2017).

G. 国際会議発表

1. Iijima, K., Ishikawa, S., Matsukuma, D., Hashizume, M., Otsuka, H., Regeneration of Hyaline Cartilage from Mesenchymal Stem Cells Using Interpenetrating Polymer Network Gels of Polysaccharides and Peptides, 5th TERMIS World Congress, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan, September 4-7 (2018).
2. Ishikawa, S., Iijima, K., Hashizume, M., Iijima, M. Otsuka, H., One-pot Synthesis of Injectable and Biodegradable Hydrogels with Interpenetration Polymer Network for Tissue Engineering Application, 5th TERMIS World Congress, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan, September 4-7 (2018).
3. Iijima, K., Ishikawa, S., Matsukuma, D., Hashizume, M., Otsuka, H., Regeneration of Hyaline Cartilage from Mesenchymal Stem Cells in Interpenetrating Polymer Network

Gels Consisting of Chitosan, Polyethylene Glycol and Peptides、第 27 回日本 MRS 年次大会、横浜、December 7 (2017).

4. Mashimo, T., Ishikawa, S., Otsuka, H., Functionalities of Fibrous Network in IPN-type Injectable Hydrogel Consisting of Self-assembling peptide and Chitosan for Cartilage Tissue Engineering、第 27 回日本 MRS 年次大会、横浜、December 7 (2017).
5. Ichikawa, S., Ohyama, S., Iijima, K., Ishikawa, S., Matsukuma, D., Otsuka, H., Hashizume, M., Preparation of Cell-laden Polysaccharide Hollow Fibers Using Microfluidic Techniques, The 15th International Conference on Advanced Materials (IUMRS-ICAM2017), Kyoto, Japan, August 31 (2017).

H. 招待講演

1. 大塚英典、＜生体機能発現に向けた＞細胞培養・スフェロイド化技術、情報機構セミナー、大井町、1 月 23 日(2017).

I. 受賞

1. 石川昇平、飯島一智、松隈大輔、橋詰峰雄、飯島道弘、大塚英典、ペプチド繊維と糖鎖から形成される相互侵入高分子網目(IPN) ゲルへの生分解性付与と組織再生足場への応用、若手口頭公演賞、神戸、第 68 回コロイド・界面化学討論会、9 月(2017).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 日本私立大学振興・共済事業団、学術研究振興資金、新規の高分子網目ゲルを用いた間葉系幹細胞からの硝子軟骨再生、2017 年度 2200 千円
2. 日油株式会社、共同研究、ポリエチレングリコール(PEG)修飾タンパクの *in vivo* での安定性・体内動態の研究、2017 年 2400 千円
3. 日本バイリーン株式会社、共同研究、静電紡糸ナノファイバーを用いた細胞培養担体の高機能化の検討、2017 年 1500 千円

3本鎖核酸形成と3本鎖核酸結合蛋白質による人工的遺伝子発現制御法の開発

理学研究科化学専攻　鳥越　秀峰

【１】3本鎖核酸形成と3本鎖核酸結合蛋白質による転写活性制御

片鎖がプリン塩基A,Gのみからなるホモプリン鎖、相補鎖がピリミジン塩基C,Tからなるホモピリミジン鎖からなる2本鎖DNAのホモプリン・ホモピリミジン領域の主溝に、3本鎖DNA形成用1本鎖核酸(Triplex Forming Oligonucleotide: TFO)が結合すると、3本鎖核酸が形成される。遺伝子発現制御領域に3本鎖核酸が形成されると、転写因子、転写制御因子、RNAポリメラーゼなどの転写関連蛋白質が3本鎖核酸の立体障害のため2本鎖DNAに結合できなくなり、下流の遺伝子発現を制御する可能性がある。一方、3本鎖核酸に特異的に結合する蛋白質として、出芽酵母ではSTM1蛋白質が、哺乳類ではU2AF65蛋白質が同定されている。STM1の1-113アミノ酸領域[STM1(1-113)]が3本鎖核酸に特異的に結合する領域であることを筆者らは明らかにしている。しかし、3本鎖核酸や3本鎖核酸結合蛋白質が、遺伝子発現制御などの生物活性に及ぼす機構は明らかでない。

本研究では、3本鎖核酸やSTM1(1-113)がT7 RNAポリメラーゼの転写活性に及ぼす影響を解析することを目的とした。まず、T7プロモーター配列から65塩基下流に、3種類のホモプリン・ホモピリミジン領域[アンドロゲン受容体遺伝子のプロモーター配列(AR), Na^+チャネルγ-サブユニット遺伝子のプロモーター配列(NAC), ヒトα1(Ⅰ)型 プロコラーゲン遺伝子のプロモーター配列(COL1A1)]を導入した各々のプラスミドDNAを構築した。各々のホモプリン・ホモピリミジン領域に結合可能なTFOを各々のプラスミドDNAに加え、分子間3本鎖DNAの形成効率を解析した。AR配列、NAC配列、COL1A1配列いずれを有するプラスミドDNAでも、各々のホモプリン・ホモピリミジン領域に結合可能なTFOを加えると分子間3本鎖DNAが形成されたが、AR配列を有するプラスミドDNAで分子間3本鎖DNAの形成効率が低下した。

次に、TFOを各々のプラスミドDNAに加え、分子間3本鎖DNAを形成し、T7 RNAポリメラーゼとNTPと[α-^{32}P]CTPを加えて37℃で1時間インキュベートし、転写反応を行なった。DNaseIを添加して37℃で10分間インキュベートし、鋳型DNAを分解した。これを変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離し、転写産物を解析した。NAC配列を有するプラスミドDNAにTFOを加えて分子間3本鎖DNAを形成させた場合のみ、全長の転写産物より短い転写産物が見られ、転写活性が阻害された。更に、NAC配列を有するプラスミドDNAにTFOを加えて形成した分子間3本鎖DNAに、大腸菌内組換え蛋白質として発現して単品に精製したSTM1(1-113)を加え、上記と同様の方法で転写産物を解析した。TFOとSTM1(1-113)の双方を加えると、TFOのみを加えた場合に比べて、全長の転写産物より短い転写産物の量が増加し、転写活性の阻害が増強した。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Nomura, Y., Yamazaki, K., Amano, R., Takada, K., Nagata, T., Kobayashi, N., Tanaka, Y., Fukunaga, J., Katahira, M., Kozu, T., Nakamura, Y., Haishima, Y., Torigoe, H., Sakamoto, T. “Conjugation of two RNA aptamers improves binding affinity to AML1 Runt domain” J. Biochem. 162, 431-436 (2017).
2. de Kerckhove, M., Tanaka, K., Umehara, T., Okamoto, M., Kanematsu, S., Hayashi, H., Yano, H., Nishiura, S., Tooyama, S., Matsubayashi, Y., Komatsu, T., Park, S., Okada, Y., Takahashi, R., Kawano, Y., Hanawa, T., Iwasaki, K., Nozaki, T., Torigoe, H., Ikematsu, K., Suzuki, Y., Tanaka, K., Martin, P., Shimokawa, I., Mori, R.. “Targeting miR-223 in neutrophils enhances the clearance of Staphylococcus aureus in infected wounds ” EMBO. Mol. Med. (2018) Oct;10(10) pii: e9024. doi: 10.15252/emmm.201809024.

F. 国内学会発表

1. Akiba, R., Torigoe, H., Target Gene Detection by the Peroxidase Activity of the Complex between Hemin and Split G-triplex DNA in the Presence of Metal Ion. 第27回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、東京、6月17日(2017).
2. Yaguchi, A., Ono, A., Torigoe, H., Specific Binding between Metal Ion and Mismatched Base Pair Involving 4-Thiothymine. 第27回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、東京、6月16日(2017).
3. Arakawa, F., Yaguchi, A., Ono, A., Torigoe, H., Specific Binding between Metal Ion and Mismatched Base Pair Involving 5-Hydroxyuracil. 第27回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、東京、6月16日(2017).
4. Akiba, R., Torigoe, H., Target Gene Detection by the Peroxidase Activity of the Complex between Hemin and Split Quadruplex DNA in the Presence of Lead Ion. 第27回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、東京、6月16日(2017).
5. 田村理紗、森雅正、立澤桜子、鳥越秀峰、シャペロン介在性オートファジー機構を利用した標的蛋白質を人工的に分解する新規手法の効率化、第17回日本蛋白質科学会年会、仙台、6月22日(2017).
6. 増田翔、小島駿、星野秀和、鳥越秀峰、SUMO化修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現精製する方法の開発、第17回日本蛋白質科学会年会、仙台、6月22日(2017).
7. 柴田篤志、鳥越秀峰、リン酸化修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現精製する方法の開発、第17回日本蛋白質科学会年会、仙台、6月22日(2017).
8. 佐藤加奈、久保江理郁、田中美穂、前角直人、竹原喬、鳥越秀峰、分裂酵母テロメア結合

蛋白質間相互作用によるテロメア長調節、第 1 回東京理科大学-横浜市立大学合同シンポジウム、東京、9 月 16 日(2017).

9. 田村理紗、森雅正、立澤桜子、鳥越秀峰、シャペロン介在性オートファジー機構を利用した標的蛋白質を人工的に分解する新規手法の開発、第 1 回東京理科大学-横浜市立大学合同シンポジウム、東京、9 月 16 日(2017).
10. 増田翔、小島駿、星野秀和、鳥越秀峰、SUMO 化修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現精製する方法の開発、第 1 回東京理科大学-横浜市立大学合同シンポジウム、東京、9 月 16 日(2017).
11. 佐藤加奈、久保江理郁、田中美穂、前角直人、竹原喬、鳥越秀峰、分裂酵母テロメア結合蛋白質間相互作用によるテロメア長調節、第 40 回日本分子生物学会･第 90 回日本生化学会大会合同年会、神戸、12 月 6 日(2017).
12. 田村理紗、森雅正、立澤桜子、鳥越秀峰、シャペロン介在性オートファジー機構を利用した標的蛋白質を人工的に分解する新規手法の開発、第 40 回日本分子生物学会･第 90 回日本生化学会大会合同年会、神戸、12 月 6 日(2017).
13. 増田翔、小島駿、星野秀和、鳥越秀峰、SUMO 化修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現精製する方法の開発、第 40 回日本分子生物学会･第 90 回日本生化学会大会合同年会、神戸、12 月 6 日(2017).
14. 増田翔、小島駿、星野秀和、柴田篤志、鳥越秀峰、翻訳後修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現する方法の開発、第 40 回日本分子生物学会･第 90 回日本生化学会大会合同年会、神戸、12 月 9 日(2017).

G. 国際会議発表

1. Arakawa, F., Yaguchi, A., Ono, A., Torigoe, H., Specific Binding between Metal Ion and Mismatched Base Pair Involving 5-Position Modified Cytosines. The 44rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017, Tokyo, Japan, November 15(2017).
2. Akiba, R., Torigoe, H., Split G-triplex DNA-Hemin Complex Exhibits Peroxidase Activity to Detect Target Gene. The 44rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017, Tokyo, Japan, November 15(2017).
3. Yaguchi, A., Deguchi, K., Torigoe, H., Quadruplex DNA Structures of A Series of Tandemly Repeated Thrombin Binding Aptamer Sequences and Their Application to Remove Lead(II). The 44rd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2017, Tokyo, Japan, November 15(2017).
4. Akiba, R., Torigoe, H., Lead(II)-Specific Peroxidase Activity of Split Quadruplex DNA-Hemin Complex to Detect Target Gene. The 44rd International Symposium on Nucleic

Acids Chemistry 2017, Tokyo, Japan, November 16(2017).

H.招待講演

1. Hidetaka Torigoe ″Artificial regulation of target protein expression by antisense technology and chaperone-mediated autophagy-based method ″, 3rd University of Hawaii Cancer Center-Tokyo University of Science Symposium –Innovation on Molecular Pathway and Cancer Therapeutics-, Hawaii, USA, May 18 (2017).

I.受賞

1.ポスター優秀賞：佐藤加奈、久保江理郁、田中美穂、前角直人、竹原喬、鳥越秀峰″分裂酵母テロメア結合蛋白質間相互作用によるテロメア長調節″第 1 回東京理科大学-横浜市立大学合同シンポジウム、東京、9 月 16 日(2017).

J.科研費等外部資金の導入

1.文部科学省、科学研究費・基盤研究(B)・一般　分担(小野晶)、DNA 二重鎖中で無限に金属イオンが連続する超分子錯体：精密合成・結晶構造・物性、(平成 29 年度 30 万円)
2.文部科学省、科学研究費・挑戦的研究(萌芽)、分担(森亮一)、非アルコール性肝疾患における炎症性 miRNA の機能解析と分子標的医薬の開発 (平成 29 年度 20 万円)

K.その他

1.第 27 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(平成 29 年 6 月 16 日-17 日)ポスター賞審査員
2.第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017(平成 29 年 10 月 17 日-19 日)ポスター賞審査員
3.第 44 回国際核酸化学シンポジウム(ISNAC2017)日本核酸化学会第 1 回年会(平成 29 年 11 月 14 日-16 日) 実行委員会実行委員
4.日本核酸化学会評議員(平成 29 年 10 月-)
5.日本核酸化学会ホームページ委員会委員長(平成 29 年 10 月-)

研究成果概要

花輪剛久、河野弥生

創傷治癒を目的とした外用剤の製剤設計を（１）水溶性高分子を用いたハイドロゲル製剤の調製と評価、（２）ヒアルロン酸による創傷治癒効果の検証と製剤化の検討という二つの視点から行った。

（１） 水溶性高分子を用いたハイドロゲル製剤の調製と評価：

膵液瘻は、膵臓手術後に高い頻度で発症する合併症の一つであり、膵液が持続的もしくは断続的に漏出し、重篤な場合には死に至る場合がある。本研究では、高い生体適合性を持ち、耐酸性・耐塩基性・耐薬品性に優れる合成高分子であるポリビニルアルコール(PVA)のハイドロゲルに着目し、2 種類の PVA(Poval®,Exceval®)を用いて、種々の調製方法により PVA ハイドロゲルを調製し、膵液瘻を予防する新規ハイドロゲル製剤の開発を試みた。

凍結融解法で調製したハイドロゲルの物性評価の結果から、濃度および凍結融解回数の増加に伴い、ハイドロゲル内の架橋部分の構造が密となり、膨潤度が低下する一方で、高い強度を有するハイドロゲルを形成することが明らかとなった。

実際に薬物を含有させることを想定し、TAR 含有 10% Exceval®凍結融解ハイドロゲルからの TAR の放出挙動は、凍結融解回数により異なる挙動を示し、放出に伴うハイドロゲル中の薬物の拡散様式が異なることが明らかとなった。

実際に膵液瘻モデルラットを作成して動物実験を行った。その結果、3 群間での貼付 48 hr 後の膵酵素値を比較した結果、ハイドロゲル貼付群、ネオベール貼付群、未処置群の順で、膵液瘻予防効果が得られ、未処置群とハイドロゲル群では有意差が認められた。

（２）ヒアルロン酸による創傷治癒効果の検証と製剤化の検討

生体内におけるヒアルロン酸（HA）は皮膚・眼球・軟骨に多く存在し、創傷の治癒過程や関節疾患の進行過程において分解により分子量が低下することが報告されている。しかし分子量の違いが生理活性に及ぼす影響については不明な点が多い。そこで本研究では、創傷の治癒過程を早める製剤の開発を行うために、HA の分子量やその濃度が創傷の治癒過程に及ぼす影響について、表皮細胞の細胞増殖と移動に着目し、基礎的な検討を行った。

WST assay と Scratch assay の結果から、分子量が大きく濃度が高い HA 含有培地ほど HaCaT 細胞の増殖と移動を促進した。本研究で用いた最大分子量の HA は、ヒト成人表皮細胞周囲の HA の分子量に近似しており、その濃度も既に報告されている 0.25%であることから、HA の分子量および濃度が生体内の表皮細胞周囲に近い環境であるほど、細胞の増殖能と移動能が高いと考えられた。さらに動物試験においても、分子量の増加に伴う創傷治癒促進が認められた。以上の結果から、創傷の治癒過程に HA の分子量及び濃度が関与することが示唆された。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. 花輪剛久、河野弥生、佐藤光利、がん化学療法における副作用に対する「患者に優しい製剤」の開発、YAKUGAKU ZASSHI-JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN 138, 169-176(2018).
2. 河野弥生、大津早紀、馬場孝夫、花輪 剛久、フッ素樹脂コーティングガラスと医薬品の相互作用の検討、YAKUGAKU ZASSHI-JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN 137, 1409-1417(2017).
3. Ishii, N., Kawano, Y., Sakai, H., Hayashi, S., Akiduki, N., Komoda, M., Hanawa, T., Effects of a rebamipide mouthwash on stomatitis caused by cancer chemotherapy-Evaluation of the efficacy by patients themselves. YAKUGAKU ZASSHI-JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN 137, 1027-1034(2017).
4. Kawano, Y., Kiuchi, H., Haraguchi, T., Yoshida, M., Uchida, T., Hanawa, T., Preparation and Evaluation of Physicochemical Properties of Isosorbide Gel Composed of Xanthan Gum, Locust Bean Gum and Agar for Improving the Patient's Adherence. International Journal of Medicine and Pharmacy 5, 18-32(2017).
5. Kawano, Y., Ishii, N., Shimizu, Y., Hanawa, T., Development and Characterization of a Suspension Containing Nanoparticulated Rebamipide for a Mouth Wash for Stomatitis. J. Pharm Sci and Tech Jpn 77, 104-115(2017).

D. 著書

1. 鹿村恵明、上村直樹、伊集院一成、下平秀夫、花島邦彦、奥山清、川上美好、小高賢一、近藤剛弘、杉浦宗敏、根岸健一、花輪剛久、吉澤一巳、若林進、謎ときで学ぶ薬学生・新人薬剤師のための処方解析入門〔改訂版〕、薬ゼミファーマブック、pp. 54-54, pp. 66-69, pp. 95-100(2018).
2. 鍜冶利幸、花輪剛久、嶋田修治、東達也、真野泰成、羽田紀康、髙澤涼子、礒濱洋一郎、根岸健一、伊集院一成、後藤了、横山英志、西川元也、月本光俊、稲見圭子、秋本和憲、原田陽介、早川洋一、市原学、吉澤一巳、佐藤嗣道、山下親正、鈴木立紀、河野弥生、上村直樹、鹿村恵明、理工系の基礎　薬学、丸善出版(2018).

F. 国内学会発表

1. 白石拓也、河野弥生、花輪剛久、佐藤光利、酢酸誘発性口内炎モデルに対するレバミピドの治療効果に関する検討、日本薬学会第 138 年会、3 月 28 日(2018).
2. 河野弥生、花輪剛久、医療ニーズに基づく新規臨床製剤の開発、日本薬学会第 138 年会、 3 月 28 日(2018).

3. 矢田目麻衣、阿久津駿太、山田瑞稀、倉科亮太、尾関理恵、河野弥生、花輪剛久、小茂田昌代、イベルメクチン全身浴法におけるイベルメクチン内包マイクロエマルション製剤の調製と評価、日本薬学会第 138 年会、3 月 28 日(2018).
4. 嶋村映美、河野弥生、花輪剛久、患者に優しい製剤の開発-湿式粉砕によるメフェナム酸の微粒子化-、日本薬学会第 138 年会、3 月 28 日(2018).
5. 百賢二、金﨑祐哉、河野弥生、花輪剛久、臨床製剤の市販化を目指した橋渡し研究-臨床製剤データベースの構築と有用性評価-、日本薬学会第 138 年会、3 月 28 日(2018).
6. 村田大貴、河野弥生、岩野友香、嶋田修治、花輪剛久、褥瘡治療を目的とした温度応答性ゲル製剤の開発、日本薬学会第 138 年会、3 月 28 日(2018).
7. 向井雅人、河野弥生、中澤孝文、鈴木貴明、石井伊都子、花輪剛久、オキサリプラチン誘発性急性末梢神経障害に対する新規 TRPA1 阻害外用剤の開発、日本薬学会第 138 年会、3 月 27 日(2018).
8. 河野弥生、Preparation and Characterization of Evidence Based Hospital Formulations、106 年度社団法人台湾臨床薬学会、11 月 5 日(2017).
9. 永田達也、河野弥生、花輪剛久、簡易懸濁法実施時の分散安定性に関する検討、第 61 回日本薬学会関東支部大会、9 月 16 日(2017).
10. 容納、河野弥生、花輪剛久、錠剤粉砕物中の医薬品の物理化学的性質の検討、第 61 回日本薬学会関東支部大会、9 月 16 日(2017).
11. 山中沙織、河野弥生、永田達也、鹿村恵明、花輪剛久、PTP シートからの錠剤押し出し性の評価、第 61 回日本薬学会関東支部大会、9 月 16 日(2017).
12. 釼持明、田村孝史、清水義夫、大和田洋平、小澤佑介、儘田大、河野弥生、花輪剛久、大河内信弘、膵液瘻ラットモデルにおける新規ハイドロゲル製剤の治療効果に関する研究、総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第 7 回シンポジウム/研究交流会、9 月 2 日(2017).
13. 河野弥生、佐藤光利、花輪剛久、製剤学的手法に基づくがん化学療法によって発生する口内炎治療薬の開発、第 11 回日本緩和医療薬学会年会、6 月 4 日(2017).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費･基盤研究(C)･一般、代表(河野弥生)、創傷治癒を目的とした熱応答性フィルム剤の開発、平成 28-30 年度、4,850 千円
2. 文部科学省、科研費･基盤研究(C)･一般、代表(花輪剛久)、分担(河野弥生)、抗がん剤投与による口腔粘膜炎に対する多孔性ハイドロゲルの開発、平成 29-31 年度、4,810 千円

核酸を基盤とするDDSの開発

薬学部薬学科 西川元也

部分的に相補的な配列の短いDNA鎖を複数設計することで多足型構造核酸（polypodna）を構築し、これを基盤とするDDS開発に関して、以下の３項目について検討した。

【１】新規核酸構造体の作製と細胞との相互作用解析

標的部位･標的細胞への効率的なデリバリーを可能にする核酸DDSの開発を試みた。CpG DNAおよびこれを含むpolypodnaの取り込み機構を解明するために、各種細胞での評価を行うとともに、HEK-Blue hTLR9細胞に種々の膜タンパク質を発現させた細胞株を用いて評価した。その結果、HEK-Blue hTLR9細胞にマクロファージスカベンジャーレセプター1（MSR1）を発現させることで、polypodnaの細胞取り込みが上昇するとともに、TLR9を介するCpG DNAの反応性が有意に上昇した。一方、MSR1以外の膜タンパク質を発現させても、CpG DNAの細胞取り込みおよびTLR9の反応性は顕著には変化しなかった。このことから、MSR1がpolypodnaの細胞取り込みに関与する可能性が示された。

【２】免疫刺激性核酸含有DNAナノ構造体の *in vivo* 活性の評価

Polypodnaをマウス静脈内に投与後の体内動態および免疫活性について評価した。CpG DNA単独またはこれを含むtripodna、hexapodnaをマウスに投与することで、血中IL-12濃度の上昇が認められた。IL-12産生はhexapodnaで最も高く、TLR9を発現する培養細胞での *in vitro* の結果と良好な相関性が認められた。以上より、培養細胞での評価をもとにCpG DNAを含むpolypodnaの *in vivo* 活性が予測可能であることを明らかにした。

【３】DNAハイドロゲルを基盤とするがん治療システムの開発

DNAを基盤とするハイドロゲルに関する検討では、DNAにコレステロール修飾を施すことで内包抗原の徐放化によるがん免疫治療効果の増強を試みた。DNAハイドロゲルを構成するtetrapodnaの末端にコレステロール基を結合したところ、モデル抗原タンパク質の卵白アルブミン（OVA）との結合性が上昇した。そこで、OVAを内包したコレステロール修飾DNAハイドロゲルを担がんマウスに投与したところ、OVA内包コレステロール修飾DNAハイドロゲル投与群において腫瘍増殖が有意に抑制された。また、光熱効果による局所的ながん細胞の焼灼と全身性の免疫活性化を組み合わせた、がんの新たな治療法である光熱免疫療法とDNAハイドロゲルとの組み合わせを試みた。DNAハイドロゲルはCpG motifを含むhexapodnaで設計し、光熱剤には金ナノ粒子（AuNP）を選択した。AuNPと結合するpoly A配列を含むODNで金ナノ粒子表面を修飾することでAuNP-DNAハイドロゲルを得た。AuNP-DNAハイドロゲルは、レーザー照射により発熱して崩壊し、放出物は免疫細胞からの炎症性サイトカイン産生を促進した。マウスリンパ腫細胞株EG7細胞を背部皮下に担がんしたマウスに対し、近赤外線レーザーを腫瘍局所に照射した。その結果、AuNP-DNAハイドロゲル投与群において、熱ショックタンパク質のmRNA発現の亢進および脾臓細胞の腫瘍抗原に応答したサイトカイン産生、腫瘍増殖の抑制、マウスの生存期間の延長が認められた。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Takahashi, Y., Maezawa, T., Araie, Y., Takahashi, Y., Takakura, Y., Nishikawa, M., *In vitro* and *in vivo* stimulation of Toll-like receptor 9 by CpG oligodeoxynucleotides incorporated into polypod-like DNA nanostructures. J. Pharm. Sci. 106, 2457-2462 (2017).
2. Umeki, Y., Saito, M., Takahashi, Y., Takakura, Y., Nishikawa, M., Retardation of antigen release from DNA hydrogel using cholesterol-modified DNA for increased antigen-specific immune response. Adv. Healthc. Mater. 6 (2017).
3. Ohtsuki, S., Takahashi, Y., Inoue, T., Takakura, Y., Nishikawa, M., Reconstruction of Toll-like receptor 9-mediated responses in HEK-Blue hTLR9 cells by transfection of human macrophage scavenger receptor 1 gene. Sci. Rep. 7, 13661(2017).
4. Mohri, K., Nagata, K., Ohtsuki, S., Toyama, S., Nonomura, M., Takahashi, Y., Takakura, Y., Nishikawa, M., Sakuma, S. Elucidation of the mechanism of increased activity of immunostimulatory DNA by the formation of polypod-like structure. Pharm. Res. 34, 2362-2370(2017).
5. Yata, T., Takahashi, Y., Tan, M., Nakatsuji, H., Ohtsuki, S., Murakami, T., Imahori, H., Umeki, Y., Shiomi, T., Takakura, Y., Nishikawa, M., DNA nanotechnology-based composite-type gold nanoparticle-immunostimulatory DNA hydrogel for tumor photothermal immunotherapy. Biomaterials 146, 136-145(2017).
6. Takayama, Y., Kusamori, K., Hayashi, M., Tanabe, N., Matsuura, S., Tsujimura, M., Katsumi, H., Sakane, T., Nishikawa, M., Yamamoto, A., Long-term drug modification to the surface of mesenchymal stem cells by the avidin-biotin complex method. Sci. Rep. 7, 16953(2017).
7. Tanaka, Y., Nishikawa, M., Mizukami, Y., Kusamori, K., Ogino, Y., Nishimura, S., Shimizu, K., Konishi, S., Takahashi, Y., Takakura, Y., Control of polarization and tumoricidal activity of macrophages by multicellular spheroid formation. J. Control. Release 27, 177-183(2018).
8. Nishikawa, T., Tanaka, Y., Kusamori, K., Mizuno, N., Mizukami, Y., Ogino, Y., Shimizu, K., Konishi, S., Takahashi, Y., Takakura, Y., Nishikawa, M., Using size-controlled multicellular spheroids of murine adenocarcinoma cells to efficiently establish pulmonary tumors in mice. Biotechnology J. 12(2017).
9. Hamana, A., Takahashi, Y., Tanioka, A., Nishikawa, M., Takakura, Y., Safe and effective interferon-beta gene therapy for the treatment of multiple sclerosis by regulating biological activity through the design of interferon-beta-galectin-9

fusion proteins. Int. J. Pharm. 536, 310-317(2018).

10. Charoenviriyakul, C., Takahashi, Y., Morishita, M., Nishikawa, M., Takakura, Y., Role of Extracellular Vesicle Surface Proteins in the Pharmacokinetics of Extracellular Vesicles. Mol. Pharm. 15, 1073-1080(2018).

D. 著書

1. 西川元也、第 1 章　核酸医薬品における開発の現状と安全性評価、10 節　核酸医薬を対象とする DDS 技術、先端治療技術の実用化と開発戦略(480 ページ)、技術情報協会、pp. 72-77(2017).
2. 草森浩輔、西川元也、髙橋有己、山本 昌、髙倉喜信、第 4 章　核酸医薬品・遺伝子治療への応用を目的とした DDS の開発、10 節　細胞治療への DDS 技術の応用、DDS 先端技術の製剤への応用開発(492 ページ)、技術情報協会、pp. 233-241(2017).

F. 国内学会発表

1. 辻村真里、草森浩輔、宮崎愛梨、勝見英正、山本　昌、西川元也、安全ながん治療を目的とした自殺遺伝子によるインターフェロン分泌細胞の増殖制御、第 17 回日本再生医療学会総会、横浜、3 月 21-23 日(2018).
2. 髙山幸也、草森浩輔、月森千尋、勝見英正、山本　昌、西川元也、ドキソルビシン封入リポソーム修飾間葉系幹細胞のがん細胞増殖抑制効果、第 17 回日本再生医療学会総会、横浜、3 月 21-23 日(2018).
3. 髙山幸也、草森浩輔、西川元也、アビジンービオチン複合体法を用いた間葉系幹細胞に対するドキソルビシン封入リポソーム修飾とがん治療への応用、第 3 回東京理科大学総合研究院再生医療とＤＤＳの融合研究部門シンポジウム・第 15 回東京理科大学薬学部ＤＤＳ研究センターシンポジウム、東京、12 月 18 日(2017).
4. 譚萌萌、大槻昇三、髙橋有己、髙倉喜信、草森浩輔、西川元也、多足型 DNA 構造体中の CpG motif の位置依存的な生物活性の評価、第 3 回東京理科大学総合研究院再生医療とＤＤＳの融合研究部門シンポジウム・第 15 回東京理科大学薬学部ＤＤＳ研究センターシンポジウム、東京、12 月 18 日(2017).
5. 有馬悠太、高橋有己、松本明宏、西川元也、高倉喜信、搭載タンパク質のエキソソームにおける局在が細胞取込み後のタンパク質細胞内挙動に及ぼす影響の評価、第 11 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、京都、10 月 21-22 日(2017).
6. 服部将太、高橋有己、山下拓真、西川元也、高倉喜信、培地体積の最適化による効率的なエキソソームの回収、第 11 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、京都、10 月 21-22 日(2017).
7. 荒家由季、大槻昇三、朴昭映、杉山弘、高橋有己、高倉喜信、西川元也、塩基修飾核酸と

ナノ構造化の組み合わせによる機能性核酸の活性増強、第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会、神戸、10 月 14 日(2017).

8. 谷岡あかね、高橋有己、濵名温志、西川元也、高倉喜信、青色光受容体 VIVID を利用したインターフェロン β の活性制御、第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会、神戸、10 月 14 日(2017).
9. 守谷愛衣、水上優哉、高橋有己、高倉喜信、西川元也、移植時の操作性を決定する細胞スフェロイドの強度と fibronectin との関係、第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会、神戸、10 月 14 日(2017).
10. 高橋有己、Charoenviriyakul Chonlada、西川元也、高倉喜信、Gag タンパク質によるエクソソーム内部標識法の開発とエキソソーム体内動態の評価、第 9 回日本 RNAi 研究会/第 4 回日本細胞外小胞学会 JSEV、広島、8 月 30 日-9 月 1 日(2017).
11. 杉村佳那子、髙橋有己、西川元也、刈屋　睦、大槻昇三、髙倉喜信、CpG DNA の効率的デリバリーを目的とした疎水性相互作用により形成される DNA 超分子の開発、日本核酸医薬学会第 3 回年会、札幌、7 月 12-14 日(2017).
12. 高橋洋介、前澤辰興、荒家由季、髙橋有己、髙倉喜信、西川元也、多足型 DNA ナノ構造体による CpG オリゴヌクレオチドの TLR9 刺激能増強に関する *in vitro*/*in vivo* 相関の解明、日本核酸医薬学会第 3 回年会、札幌、7 月 12-14 日(2017).
13. Charoenviriyakul Chonlada、高橋有己、西川元也、高倉喜信、Gag タンパクを利用した細胞外小胞の内部標識法の開発と体内動態評価への利用、第 33 回日本 DDS 学会学術集会、京都、7 月 6-7 日(2017).
14. 齋藤昌朗、梅木佑夏、高橋有己、高倉喜信、西川元也、コレステロール修飾 DNA ハイドロゲルからの抗原徐放化による抗腫瘍免疫の増強、第 33 回日本 DDS 学会学術集会、京都、7 月 6-7 日(2017).
15. 服部将太、高橋有己、山下拓真、西川元也、高倉喜信、エキソソームの回収効率に及ぼす培地体積の影響、第 33 回日本 DDS 学会学術集会、京都、7 月 6-7 日(2017).
16. 濵名温志、髙橋有己、内田宅郎、西川元也、今村道雄、茶山一彰、髙倉喜信、インターフェロン持続発現プラスミドを利用した直接作用型抗ウイルス薬耐性 C 型肝炎ウイルス感染に対するインターフェロン遺伝子治療、第 33 回日本 DDS 学会学術集会、京都、7 月 6-7 日(2017).
17. 有泉伶一、森下将輝、高橋有己、西川元也、高倉喜信、エンドソーム脱出型癌細胞由来 exosome の開発による癌抗原の MHC クラス I 提示の増強、第 33 回日本 DDS 学会学術集会、京都、7 月 6-7 日(2017).
18. 大槻昇三、志波由佳子、高橋有己、高倉喜信、西川元也、DNA レセプター発現・導入細胞によるナノ構造化核酸の構造依存的細胞取り込みの評価、第 33 回日本 DDS 学会学術集会、京都、7 月 6-7 日(2017).

G. 国際会議発表

1. Yamashita, T., Takahashi, Y., Nishikawa, M., Takakura, Y., Development of exosome-based nucleic acid delivery systems, The 10th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences For Young Scientists, Osaka, Japan, May 23-24(2017).
2. Charoenviriyakul, C., Takahashi, Y., Morishita, M., Matsumoto, A., Nishikawa, M., Takakura, Y., Yield physicochemical properties and pharmacokinetics of exosomes derived from mouse cell lines, 6th Annual Meeting of the International Society for Extracellular Vesicles (ISEV), Canada, May 18-21(2017).
3. Matsumoto, A., Takahashi, Y., Nishikawa, M., Sano, K., Morishita, M., Charoenviriyakul, C., Saji, H., Takakura, Y., Melanoma progression effects on biodistribution of B16BL6-derived exosomes from tumors and biological role of B16BL6-derived exosomes, 6th Annual Meeting of the International Society for Extracellular Vesicles (ISEV), Canada, May 18-21(2017).

H. 招待講演

1. 草森浩輔、西川元也、オンデマンド機能制御可能な細胞介在型遺伝子治療システムの開発、第 7 回超異分野学会本大会、東京、3 月 2-3 日(2018).
2. 西川元也、核酸を基盤とする DDS 開発、東京医科歯科大学第 52 回大学院医科学総合研究科大学院セミナー、東京、12 月 11 日(2017).
3. 西川元也、ナノ構造化核酸を基盤とする DDS 開発、日本薬学会関東支部第 42 回学術講演会、東京、12 月 7 日(2017).
4. 西川元也、核酸と細胞を利用した疾患治療システムの開発、総合研究所トランスレーショナルリサーチ(TR)センター 第 7 回シンポジウム、東京、9 月 2 日(2017).
5. 西川元也、核酸医薬を含む高分子の体内動態とその制御、日本核酸医薬学会第 3 回年会、札幌、7 月 12-14 日(2017).
6. 西川元也、生理活性高分子の精密設計に基づく標的指向型 DDS の開発、第 33 回日本 DDS 学会学術集会、7 月 6-7 日(2017).

I. 受賞

1. 西川元也、第 17 回日本 DDS 学会永井賞(学会賞)、日本 DDS 学会(2017).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 科学技術振興機構、地域産学バリュープログラム、代表、低侵襲性皮内投与マイクロデバ

イスを利用した安全かつ超高効率なワクチン投与システム、平成 29-30 年度(計 3,000 千円).
2. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業(CREST)、分担(櫻井和朗)、単分散プラトニックミセルを利用した細胞標的型ＤＤＳの基盤構築、平成 27-32 年度(計 27,500 千円)
3. 文部科学省、科研費・基盤研究(S)、分担(上杉志成)、合成小分子化合物による細胞の操作と分析、平成 26-30 年度(計 25,000 千円)

薬効･機能評価グループ

オートファジー機構を介した代謝改善の試み

樋上賀一／RA 星野駿介

CR（カロリー制限）はミトコンドリア生合成の促進、ミトコンドリアの品質管理機能の亢進、さらにオートファジーによる分解（ミトファジー）の活性化により、ミトコンドリア機能を亢進する。一方、我々は肥満症の脂肪組織において、オートファゴソームが蓄積することを報告した。さらに食餌誘導性肥満症マウスの脂肪組織において、オートファゴソームの蓄積がリソソームの機能障害により生ずること、リソソームの機能障害（カテプシン L の活性低下にともなう代償的なカテプシン B の活性化）が脂肪組織の細胞老化やインフラマソームの亢進に関連すること、すなわち、リソソームの機能障害が肥満症脂肪組織の初期病態にかかわることを明らかにした（Mizunoe et al., 2017）。そこで、オートファジー機構を活性化する化合物やリソソーム機能の改善に関わる化合物に焦点をあてて、研究することとした。天然に存在する二糖類であるトレハロースは寿命延伸効果やオートファジー促進作用およびメタボリックシンドロームの予防効果などが報告されている。しかし、その詳細な分子メカニズムは不明であった。我々は、トレハロースがオートファジー誘導作用に加え、p62 タンパク質発現およびそのリン酸化を介して NRF2 を活性化して、抗酸化因子発現を誘導する作用を有していることを明らかにした（Mizunoe et al., 2018）。さらに、体内のあらゆる臓器に存在する含硫アミノ酸で、抗酸化・イオンモジュレーター作用などにより体内の恒常性維持に重要な役割を果たすタウリンが、脂肪細胞においてオートファジーに及ぼす影響を解析した。その結果、タウリンは ERK1/2 の脱リン酸化を介して転写因子 TFEB を活性化することにより、オートファジーフラックスを促進する可能性を示した（Kaneko et al., 2018）。

がん抑制遺伝子 p53 依存的且つ肥満症脂肪組織選択的に発現が増加する E3 ユビキチンリガーゼとして WWP1 を見出した。また、その脂肪組織・脂肪細胞における機能解明の結果、抗酸化能は WWP1 発現量に相関することから防御的に機能している可能性が明らかとなった。現在、WWP1 欠損マウスを作製して、機能解析を進めている。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Matsushita, J., Okamura, K., Nakabayashi, K., Suzuki, T., Horibe, Y., Kawai, T., Sakurai, T., Yamashita, S., Higami, Y., Ichihara, G., Hata, K., Nohara, K., The DNA methylation profile of liver tumors in C3H mice and identification of differentially methylated regions involved in the regulation of tumorigenic genes. BMC Cancer. 18, 317(2018).
2. Takebe, T., Sakamoto, K., Higami, Y., Harada, Y., A novel mouse model for tracking the fate of CXCR5-expressing T cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 495, 1642-1647(2018).
3. Kaneko, H., Kobayashi, M., Mizunoe, Y., Yoshida, M., Yasukawa, H., Hoshino, S., Itagawa, R., Furuichi, T., Okita, N., Sudo, Y., Imae, M., Higami, Y., Taurine is an amino acid with the ability to activate autophagy in adipocytes. Amino Acids. 50, 527-535(2018).
4. Mizunoe, Y., Kobayashi, M., Sudo, Y., Watanabe, S., Yasukawa, H., Natori, D., Hoshino, A., Negishi, A., Okita, N., Komatsu, M., Higami, Y., Trehalose protects against oxidative stress by regulating the Keap1-Nrf2 and autophagy pathways. Redox Biol. 15, 115-124(2018).
5. Okita, N., Higami, Y., Fukai, F., Kobayashi, M., Mitarai, M., Sekiya, T., Sasaki, T., Modified Western blotting for insulin and other diabetes-associated peptide hormones. Sci. Rep. 7, 6949(2017).
6. Mizunoe, Y., Sudo, Y., Okita, N., Hiraoka, H., Mikami, K., Narahara, T., Negishi, A., Yoshida, M., Higashibata, R., Watanabe, S., Kaneko, H., Natori, D., Furuichi, T., Yasukawa, H., Kobayashi, M., Higami, Y., Involvement of lysosomal dysfunction in autophagosome accumulation and early pathologies in adipose tissue of obese mice. Autophagy 13, 642-653(2017).
7. Terawaki, K., Kashiwase, Y., Sawada, Y., Hashimoto, H., Yoshimura, M., Ohbuchi, K., Sudo, Y., Suzuki, M., Miyano, K., Shiraishi, S., Higami, Y., Yanagihara, K., Hattori, T., Kase, Y., Ueta, Y., Uezono, Y., Development of ghrelin resistance in a cancer cachexia rat model using human gastric cancer-derived 85As2 cells and the palliative effects of the Kampo medicine rikkunshito on the model. PLoS One 12, e0173113(2017).

F. 国内学会発表

1. 尾脇美香、石崎由夏、柿山勇理、小林正樹、須藤結香、沖田直之、樋上賀一、PARP1 タンパク質新規制御機構～がん治療への応用～、第 40 回日本分子生物学会年会、神戸、12 月 6

日(2017).

2. Itagawa, R., Mizunoe, Y., Kobayashi, M., Higami, Y., The Obese Pathology Affected by Lysosomal Dysfunction. 第17回日本ミトコンドリア学会年会、京都、11月22日(2017).
3. Hoshino, S., Kobayashi, M., Higami, Y., Function analysis of obesity-induced E3 ubiquitin ligase, Wwp1, in the obese adipose tissue. 第40回日本基礎老化学会大会、名古屋、6月14日(2017).
4. Itagawa, R., Mizunoe, Y., Kobayashi, M., Higami, Y., Development of an Obesity Pathology affected by Lysosomal Dysfunction. 第40回日本基礎老化学会大会、名古屋、6月14日(2017).

G. 国際会議発表

1. Higami, Y., A novel mediator for pro-longevity and anti-aging actions of caloric restriction. 3rd International BioMedical Interface Symposium, Naha, March 10-11(2018).
2. Higami, Y., Quality control of adipose tissue by caloric restriction. The 3rd Annual UHCC-TUS Symposium, Honolulu, Hawaii, USA, May 18(2017).

H. 招待講演

1. 樋上賀一、トレハロースの細胞防御機構、第 21 回トレハロースシンポジウム、東京、11月16日(2017).

J. 科学研究費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費·基盤研究(B)·一般、代表、リソソーム／ミトコンドリア相互作用破綻による脂肪組織肥満病態の解明と制御法の開発、平成29-32年度
2. 文部科学省、科研費·基盤研究(B)·一般、分担(土谷智史)、異種-脱細胞化組織骨格の再細胞化による、再生気管、再生肺の移植研究、平成27-30年度
3. 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)、「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業、分担(上園保仁)、漢方薬および生薬有効成分、ならびに食物含有有効成分の安全性・有効性を科学的、客観的に評価する手法の開発、平成27-29年度

新規抗うつ薬及び認知症改善薬の開発

薬学研究科薬学専攻　岡　淳一郎

【１】緒言

我々は、生理活性ペプチド、和漢薬、天然物由来化合物等の中枢作用を調べている。このうちペプチドは、一般的に比較的速やかに分解されて蓄積による有害作用を示し難いという利点があるが、末梢投与では血液脳関門に阻止されて脳内に移行することができず、また末梢組織中の分解酵素により速やかに分解されてしまう。我々は臨床でも適用可能な経鼻投与法に着目し、経鼻投与用に誘導体化したペプチドを合成して中枢移行性と作用を詳細に検討した。本誘導体化法は米国と EU の特許出願に至ると共に、大手製薬企業のオープンイノベーション対象となり、さらにうつ病バイオマーカー関連の企業との共同研究などに発展している。

【２】結果

2.1　経鼻投与用 GLP-2 誘導体の脳室内投与による作用の検討

大手製薬企業との共同研究で、経鼻投与で抗うつ作用を示す神経ペプチド GLP-2 誘導体の効力や作用発現時間の違いについて、GLP-2 単体と脳室内投与により比較した。その結果、誘導体化をしても効力には違いがなく、また作用発現まで 20 分を要することも同様であった。これより、誘導体化は経鼻投与による中枢移行性向上にのみ効果があることが示唆された。

2.2　認知症モデルマウスにおける neuromedin U 誘導体の学習記憶改善作用

以前に脳室内投与で学習記憶予防作用を報告した neuromedin U を GLP-2 と同様に誘導体化してマウスに経鼻投与した結果、脳内に分布して LPS 及びβアミロイドタンパク質誘発性学習記憶障害を予防及び改善した。

2.3　認知症モデルマウスにおける oxytocin 誘導体の学習記憶改善作用

昨年度、脳室内投与で学習記憶改善作用を示すことを見出した oxytocin を GLP-2 と同様に誘導体化してマウスに経鼻投与した結果、脳内に分布してβアミロイドタンパク質誘発性学習記憶障害を改善した。この作用は、oxytocin 受容体遮断薬の脳室内前投与で抑制された。

2.4　和漢薬・釣藤散の神経保護作用

以前に抗うつ作用と学習記憶改善作用を報告した和漢薬の釣藤散が、初代培養ラット大脳皮質神経におけるグルタミン酸興奮毒性に対する神経保護作用を示し、NMDA 受容体を介して流入する Ca^{2+} イオンが細胞死を引き起こす過程を抑制することを明らかにした。

【３】展望

中枢作用性ペプチドの経鼻投与用誘導体の研究は、企業との共同研究により更に進展し、今後は GLP-2 経鼻投与用誘導体の臨床研究実施体制を構築したい。本誘導体化法を用いることで、さらにペプチド以外の血液脳関門を通過し難い分子にも応用可能ではないかと考えている。また、釣藤散は既存薬であることから、適用拡大に向けた検討を行いたい。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Sasaki-Hamada, S., Suzuki, A., Sanai, E., Matsumoto, K., Oka, J-I., Neuroprotection by chotosan, a Kampo formula, against glutamate excitotoxicity involves the inhibition of GluN2B-, but not GluN2A-containing NMDA receptor-mediated responses in primary cultured cortical neurons. J. Pharmacol. Sci.135, 134-137(2017).
2. Sugiyama, A., Yamada M., Saitoh, A., Oka, J-I., Yamada, M., Administration of riluzole into the basolateral amygdala facilitates the extinction of fear memory in rats. Behav. Brain Res. 336, 8-14(2018).
3. Saitoh, A., Suzuki, S., Soda, A., Ohashi, M., Yamada, M., Oka, J-I., Nagase H., Yamada, M., The delta opioid receptor agonist KNT-127 in the prelimbic medial prefrontal cortex attenuates veratrine-induced anxiety-like behaviors in mice. Behav. Brain Res. 336, 77-84(2018).
4. Akagi, K., Yamada M., Saitoh, A., Oka, J-I., Yamada, M., Post-reexposure administration of riluzole attenuates the reconsolidation of conditioned fear memory in rats. Neuropharmacology 131, 1-10(2018).
5. Sasaki-Hamada, S., Funane, T., Nakao, Y., Sasaki, R., Nagai, M., Ueta, Y., Yoshizawa, K., Horiguchi, M., Yamashita, C., Oka, J-I., Intranasal administration of neuromedin U derivatives containing cell-penetrating peptides and a penetration-accelerating sequence induced memory improvements in mice. Peptides 99, 241-246(2018).
6. Sasaki-Hamada, S., Narusawa, K., Nakamura, R., Ishibashi, H., Oka, J.-I., Effects of centrally administered glucagon-like peptide-2 on blood pressure and barosensitive neurons in spontaneously hypertensive rats. Neuropeptides 69, 66-75(2018).
7. Fujiwara, H., Ohtake, H., Oka, J-I., Matsumoto, K., Kimura, K., Endogenous acetylcholine regulates neuronal and astrocytic vascular endothelial growth factor expression levels via different acetylcholine receptor mechanisms. Neurochem. International 118, 42-51(2018).

F. 国内学会発表

1. 植田雄大、濱田幸恵、山下親正、岡淳一郎、認知症モデルマウスにおける oxytocin の学習・記憶改善作用の検討、第 1 回下総薬理学研究会、千葉、6 月 24 日(2017).
2. 小梶安椰、濱田幸恵、秋田智后、Douglas Osei-Hyiaman、大橋由明、山下親正、岡淳一郎、モデル動物を用いたうつ病バイオマーカーの探索と GLP-2 誘導体の作用について、第 1 回下総薬理学研究会、千葉、6 月 24 日(2017).

3. Sasaki-Hamada, S., Ikeda, M., Oka, J-I., Glucagon-like peptide-2 rescues memory deficits and neuropathological changes in a mouse model of intracerebroventricularly administered streptozotocin-induced dementia. 第 40 回日本神経科学大会(Neuroscience 2015)、千葉、7 月 21 日(2017).
4. 佐内恵美、濱田幸恵、恒岡弥生、岡淳一郎、高グルコース条件下における神経興奮毒性メカニズムの検討、トランスレーショナルリサーチ(TR)センター第 7 回シンポジウム(東京理科大学総合研究院)、東京、9 月 2 日(2017).
5. 三島零、岩井孝志、中村みなみ、神和司、佐原郁乃、永井悠貴、渡辺俊、岡淳一郎、田辺光男、Glucagon-like peptide-2 は海馬神経細胞の ERK1/2 活性化を介して LPS 誘発学習機能障害を改善する、第 19 回応用薬理シンポジウム、東京、9 月 15 日(2017).
6. 赤木希衣、山田美佐、斎藤顕宜、岡淳一郎、山田光彦、リルゾールはラットの恐怖記憶再固定化を阻害する、第 19 回応用薬理シンポジウム、東京、9 月 15 日(2017).
7. 小梶安椰、濱田幸恵、秋田智后、Douglas Osei-Hyiaman、大橋由明、山下親正、岡淳一郎、モデル動物を用いたうつ病バイオマーカーの定量と GLP-2 誘導体の影響、脳学際第 1 回シンポジウム(東京理科大学総合研究院)、東京、10 月 21 日(2017).
8. 植田雄大、濱田幸恵、秋田智后、山下親正、岡淳一郎、認知症モデルマウスにおける oxytocin の学習・記憶改善作用、第 137 回日本薬理学会関東部会、東京、10 月 28 日(2017).
9. 藤原歩夢、濱田幸恵、岩井孝志、岡淳一郎、幼若期発症 1 型糖尿病ラットにおける学習記憶障害に対する GLP-2 の作用、トランスレーショナルリサーチ(TR)センター第 8 回シンポジウム(東京理科大学総合研究院)、東京、1 月 20 日(2018).
10. 佐藤匠、濱田幸恵、紙透伸治、倉持幸司、岡淳一郎、ネオエキヌリン A の学習記憶改善作用における作用メカニズムの探索、第 138 回日本薬理学会関東部会、東京、3 月 10 日(2018).
11. 赤木希衣、山田美佐、岡淳一郎、山田光彦、古い文脈的恐怖記憶に対するリルゾールの効果、第 138 回日本薬理学会関東部会、東京、3 月 10 日(2018).
12. 萱島修平、斎藤顕宜、早田暁伸、長瀬博、吉澤一巳、岡淳一郎、山田光彦、マウス内側前頭前野前辺縁皮質におけるオピオイド δ 受容体を介した情動調節メカニズムについての検討、第 138 回日本薬理学会関東部会、東京、3 月 10 日(2018).

H. 招待講演

1. 岡淳一郎、濱田幸恵、恒岡弥生、岩井孝志、幼若期発症 1 型糖尿病に伴う認知情動障害とその治療戦略、第 19 回応用薬理シンポジウム、東京、9 月 15 日(2017).
2. 山田光彦、赤木希衣、山田美佐、川島義高、斎藤顕宜、岡淳一郎、恐怖記憶の消去と再固定化を制御する新規薬物療法の開発、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会、札幌、9 月 28 日(2017).

3. 岡淳一郎、認知・情動行動における神経ペプチドの機能解明とペプチド医薬品の創出、脳学際第 1 回シンポジウム(東京理科大学総合研究院)、東京、10 月 21 日(2017).
4. 斎藤顕宜、鈴木聡史、早田暁伸、大橋正誠、山田美佐、萱島修平、吉澤一巳、岡淳一郎、長瀬博、山田光彦、新規向精神薬開発のモデル薬物オピオイドδ受容体作動薬 KNT-127 の情動調節機序の検討、第 28 回 マイクロダイヤリシス研究会、東京、12 月 16 日(2017).
5. 岡淳一郎、濱田幸恵、恒岡弥生、堀口道子、秋田智后、山下親正、経鼻投与用ペプチド誘導体の中枢作用：基礎研究から TR へ、トランスレーショナルリサーチ(TR)センター第 8 回シンポジウム(東京理科大学総合研究院)、東京、1 月 20 日(2018).

I. 受賞

1. 萱島修平、吉澤一巳、岡淳一郎、若手優秀発表賞、第 138 回日本薬理学会関東部会(2018).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 日本学術振興会、科研費・基盤研究(C)・一般、代表、中枢作用性ペプチド製剤の開発と経鼻投与による臨床応用に向けた薬理学的基盤研究、平成 27-29 年度（370 万円）
2. 日本学術振興会、科研費・基盤研究(C)・一般、分担(斎藤顕宜)、新規抗不安薬開発を目指したδオピオイド受容体を介する抗不安作用メカニズムの解明、平成 29-31 年度（平成 29 年度 15 万円）
3. ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社、共同研究費、代表、うつ病モデル動物と大うつ病性障害バイオマーカーを用いたうつ病経鼻薬効果の検証に関する研究、平成 29 年度(200 万円)

研究成果概要

薬学部薬学科　吉澤　一巳

【1】 ナトリウムチャネルを標的とした神経障害性疼痛治療薬の探索

電位依存性ナトリウムチャネルは、神経細胞の興奮や伝達を担っており痛みの神経伝達に深く関与することが知られている。本研究では、ナトリウムチャネルを標的とした神経障害性疼痛治療薬の探索に関する研究の一環として、ナトリウムチャネル開口薬であるベラトリンを用いた新規疼痛試験についての検討を行った。

実験は C57BL/6N 雄性マウスを用いて、ベラトリン（0.1～1μg）を足蹠に投与した。その結果、著明な痛覚過敏反応が認められた。この疼痛試験に対するナトリウムチャネル阻害薬の影響について検討したところ、カルバマゼピン、バルプロ酸およびメキシレチンは鎮痛作用を示した。さらには、Nav1.7選択的阻害薬である PF-04856264 の投与でも鎮痛作用を認めた。以上の結果から、ベラトリンを用いた新規疼痛試験は Nav1.7 を含むナトリウムチャネルを標的とした神経障害性疼痛治療薬の探索に有用なツールとなりうる可能性が示唆された。

【2】 脳内ニューロステロイド産生を指標とした抗不安薬の探索

脳内で産生されるアロプレグナノロン（ALLO）などのニューロステロイドは、ミトコンドリア外膜に存在する輸送タンパク質 (TSPO) を介して生合成されることが知られている。本研究では、ALLO の生合成を亢進させる薬物を探索することを目的とした。

実験には C57BL/6J 雄性マウスを用い、TSPO リガンドとして ALLO 生合成を亢進する候補薬物としてベンゾチアゼピン骨格を有する降圧薬ジルチアゼム、カルボキサミド系抗けいれん薬カルバマゼピンに着目して検討を行った。その結果、ジルチアゼム (10, 20 mg/kg, s.c.）およびカルバマゼピン（10, 30 mg/kg, s.c.）の投与により抗不安作用が認められた。さらに、これらの抗不安作用は 5α-還元酵素阻害薬フィナステリドの前処置により抑制された。以上の結果から、ALLO 生合成亢進にもとづく抗不安薬としてジルチアゼムおよびカルバマゼピンを見いだすことができた。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Sasaki-Hamada, S., Funane, T., Nakao, Y., Sasaki, R., Nagai, M., Ueta, Y., Yoshizawa, K., Horiguchi, M., Yamashita, C., and Oka, J-I., Intranasal administration of neuromedin U derivatives containing cell-penetrating peptides and a penetration-accelerating sequence induced memory improvements in mice. Peptides 99, 241-246(2018).
2. Yoshizawa, K., Okumura, A., Nakashima, K., Sato, T., and Higashi, T., Role of allopregnanolone biosynthesis in acute stress-induced anxiety-like behaviors in mice. Synapse 71, e21978(2017).
3. Higashi, T., Watanabe, S., Tomaru, K., Yamazaki, W., Yoshizawa, K., Ogawa, S., Nagao, H., Minato, K., Maekawa, M., and Mano, N., Unconjugated bile acids in rat brain: Analytical method based on LC/ESI-MS/MS with chemical derivatization and estimation of their origin by comparison to serum levels. Steroids 125, 107-113(2017).

D. 著書

1. 吉澤一巳(分担執筆)、医療薬学、理工系の基礎　薬学、薬学編集委員会(編集)、丸善出版、第5章、pp. 174-189(2017).

F. 国内学会発表

1. 星野結衣、手塚栞、山根碧衣、根岸健一、吉澤一巳、Low-dose granisetron for prophylaxis of anorexic response and body weight loss induced by cisplatin in mice. 第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、京都、10月21日(2017).
2. 干台美咲、竹内皓太、中村桃華、山田ゆりか、高澤涼子、佐藤聡、田沼靖一、吉澤一巳、Effects of the putative HMGB1/RAGE inhibitor TLP-019 on CFA-induced inflammatory pain in mice. 第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、京都、10月21日(2017).
3. 山田ゆりか、新井成牧、鈴木幸奈、干台美咲、竹内皓太、益田律子、吉澤一巳、Effects of anticonvulsants on neuropathic pain-like state and pain-induced anxiety in mice. 第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、京都、10月21日(2017).
4. 手塚栞、山根碧衣、星野結衣、内山美月、那須遥、山田岳史、酒井寛泰、吉澤一巳、The omega-3 polyunsaturated fatty acid EPA prevents cisplatin-induced muscle wasting in mice. 第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、京都、10月21日(2017).
5. 吉澤一巳、認定講習ならびにモジュールについて、第11回日本緩和医療薬学会、北海道、6月3日(2017).
6. 山根碧衣、手塚栞、星野結衣、内山美月、那須遥、山田岳史、高橋吾郎、内田英二、酒井

寛泰、吉澤一巳、シスプラチン誘発食欲不振モデルマウスを用いた疲労の評価と栄養剤の効果、第11回日本緩和医療薬学会、北海道、6月3日(2017).

7. 新井成牧、山田ゆりか、鈴木幸奈、干台美咲、竹内皓太、益田律子、吉澤一巳、坐骨神経圧迫モデルマウスを用いた抗けいれん薬の鎮痛作用と抗不安作用に関する検討、第11回日本緩和医療薬学会、北海道、6月3日(2017).

G. 国際会議発表

1. Yoshizawa, K., Yamada, Y., Arai, N., Suzuki, Y., Hidai, M., Takeuchi, K., and Masuda, R., Effects of the anticonvulsants on the neuropathic pain-like state and pain-induced anxiety in mice. 5th International postgraduate conferences on pharmaceutical sciences (IPOPS) 2017, Malaysia, May 17(2017).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・若手研究 (B)、代表、抗がん剤誘発体重減少に対するエイコサペンタエン酸の影響、2016-2018年度

漢方薬の有効利用に繋がるトランスレーショナルリサーチ

薬学部（薬学科）礒濱洋一郎

【研究成概要】

漢方薬は西洋薬とは異なるユニークな作用特性をもち，現代医療の中では，西洋医学的な治療が十分に奏効しない場合に，補完的に用いられることが多い．しかし，漢方薬の方が，現行の西洋薬よりもむしろ優れた効果を発揮することも珍しくなく，利水剤と呼ばれる方剤による水分代謝調節作用や補剤による免疫系の活性化作用などはその最たる例である．本プロジェクトでは，これら漢方薬に特徴的なユニークな作用の薬理作用機序を科学的に解明し，これを現代医療の中で新たな活用法を提唱すなわちリポジショニングすることを目的として取り組んでいる．

１．１．利水剤による慢性硬膜下血腫の再発防止

利水剤の一つである五苓散を慢性硬膜下血腫の再発防止に利用することの合理性を追求し，本方剤が血管内皮細胞でアクアポリン１（AQP1）と呼ばれる水チャネルの mRNA 発現を阻害することで，AQP1 が促進する細胞遊走を抑制することは *in vitro* の実験系を用いて昨年度までに見出していた．本作用は慢性化硬膜下血腫の外膜で頻発する脆弱な血管の新生を抑制し，再発防止に繋がると考えられる．そこで本年度は，五苓散による血管新生抑制作用を *in vivo* の実験系で検証した．具体的にはマウスの皮下に血管増殖因子（VEGF）を含む MatriGel を注入し，このゲル内で生じる血管の新生に対する五苓散の作用を調べたが，本方剤が *in vivo* でも AQP1 の発現と血管新生を著明に抑制することが判明した．

１．２．補剤による腫瘍免疫活性化

一方，補剤の免疫活性化作用をがんの予後改善薬として応用することを目的とする課題では，これまでに見出していた十全大補湯に加え人参養栄湯に骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）の分化抑制作用があることを見出した．両方剤とも MDSC の分化培養系に添加することで GR-1 および CD11b といった MDSC の分化マーカーに陽性となる細胞の割合を著明に減少させるとともに，T 細胞との共培養により評価した免疫抑制作用を著明に減少させた．

これらの成績は，従来，著校を示す西洋医薬品の存在しない慢性化硬膜下血腫の治療や腫瘍免疫活性化による予後改善といった新たな領域への漢方薬の応用の可能性をさらに高める科学的証拠として重要な発見である．

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Ohyama, M., Horie, I., Isohama, Y., Azuma, K., Adachi, S., Minejima, C., Takenaka, N., Effects of nitrous acid exposure on baseline pulmonary resistance and Muc5ac in rats. Inhal. Toxicol. Jun 4, 1-10 (2018).

B. 学術論文（審査制度無）

1. 礒濱洋一郎、堀江一郎、五苓散による慢性硬膜下血腫治療の薬理学的合理性、ファルマシア、54, 139-143(2018).

D. 著書

1. 礒濱洋一郎、呼吸器内科領域の疾患に用いる薬物、新しい疾患薬理学、岩崎克典、徳山尚吾編、南江堂、第 6 章 pp. 359-385(2018).
2. 礒濱洋一郎、呼吸器系疾患に対する薬物、コメディカルのための薬理学、渡邊泰秀、安西尚彦、櫻田香編、朝倉書店、第 7 章 pp. 141-148(2018).
3. 礒濱洋一郎、呼吸器系疾患の薬, 病態, 治療、スタンダード薬学シリーズ II6 医療薬学 III、薬理・病態・薬物治療(3)、日本薬学会編、東京化学同人、第 1 章 pp. 2-26(2018).

E. 国内学会発表

1. 斎藤賢治、小寺真央、小堺友理、堀江一郎、礒濱洋一郎、骨髄由来免疫抑制細胞に対する十全大補湯の抑制作用とその機序、日本薬学会第 138 年会、金沢、3 月 26 日(2018).
2. 小堺友理、斎藤賢治、小寺真央、堀江一郎、礒濱洋一郎、肺線維症病態における骨髄由来免疫抑制細胞の役割、日本薬学会第 138 年会、金沢、3 月 26 日(2018).
3. 町田　渉、堀江 一郎、礒濱洋一郎、チリダニ抽出物 (HDM) を抗原とする気管支喘息モデル動物における粘液産生の亢進、第 138 回日本薬理学会関東部会、港区、3 月 10 日(2018).
4. 村上一仁、堀江一郎、礒濱洋一郎、血管内皮細胞の遊走に対する五苓散の作用、第 138 回日本薬理学会関東部会、港区、3 月 10 日(2018).
5. 小森駿、小川達郎、堀江一郎、礒濱洋一郎、水チャネル aquaporin 類による刺激選択的な炎症応答調節作用、第 138 回日本薬理学会関東部会、港区、3 月 10 日(2018).
6. 室井慎一、本間宙生、堀江一郎、礒濱洋一郎、シェーグレン症候群患者の血清中に検出される抗 aquaporin 5 自己抗体、第 53 回肺サーファクタント関連医学会、新潟、9 月 30 日(2017).
7. 小森 駿、堀江 一郎、礒濱 洋一郎、水チャネル aquaporin 類による刺激選択的な炎症応答調節機能、第 53 回肺サーファクタント関連医学会、新潟、9 月 30 日(2017).
8. 宮下萌、堀江一郎、羽田紀康、鈴木英雄、松居裕史、礒濱洋一郎、青黛による炎症性遺伝

子の発現抑制作用とその特性、第19回応用薬理シンポジウム、清瀬、9月15日(2017).

9. 斎藤賢治、小寺真央、小堺友理、堀江一郎、礒濱洋一郎、十全大補湯による骨髄免疫抑制細胞（MDSC）の分化抑制作用とその機序、第19回応用薬理シンポジウム、清瀬、9月15日(2017).

10. 宮下萌、堀江一郎、羽田紀康、鈴木英雄、松居裕史、礒濱洋一郎、青黛による炎症性遺伝子の発現抑制作用とその特性、第34回和漢医薬学会、福岡、8月26日(2017).

11. 村上一仁、堀江一郎、礒濱洋一郎、血管内皮細胞の遊走に対する五苓散の抑制作用、第34回和漢医薬学会学術大会、福岡、8月26日(2017).

12. 野畑真由、窪田佑紀、堀田瑞希、堀江一郎、谷央子、上園保仁、礒濱洋一郎、蜂蜜による鎮咳作用の薬理学的機序および活性成分、第34回和漢医薬学会学術大会、福岡、8月26日(2017).

13. 室井慎一、大川竜麻、本間宙生、堀江一郎、礒濱洋一郎、シェーグレン症候群患者の血清中に検出される抗AQP5自己抗体、第36回気道分泌研究会、港区、4月8日(2017).

H. 招待講演

1. 礒濱洋一郎、五苓散の薬理作用とアクアポリンの密接な関係、第17回脳脊髄液減少症研究会、川越、2月25日(2018).

2. 礒濱洋一郎、漢方薬のリポジショニング-五苓散による慢性硬膜下血腫の治療の合理性を中心に-、2017年度上田薬剤師会講演会、上田、12月20日(2017).

3. 礒濱洋一郎、十全大補湯による免疫調節作用の標的としての骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)、第33回耳鼻咽頭科漢方研究会、品川、10月28日(2017).

4. 礒濱洋一郎、利水作用とアクアポリン、和歌山県病院薬剤師会研修会、和歌山、10月25日(2017).

5. 礒濱洋一郎、利水作用とアクアポリン、水の都のOSAKA漢方セミナー、大阪、10月14日(2017).

6. 礒濱洋一郎、漢方薬理の最前線、アクアポリンの多彩な機能と五苓散の作用、第7回若手医師のための漢方医学セミナー、熊本、10月9日(2017).

7. 礒濱洋一郎、漢方薬とアクアポリン一慢性硬膜下血腫の治療および再発予防に用いる五苓散の薬理学的合理性、東京理科大学・東京慈恵医科大学合同シンポジウム、新宿、9月9日(2017).

8. 礒濱洋一郎、Aquaporin の多彩な機能とこれらに対応する五苓散の薬理作用、トランスポーター研究会九州支部会、熊本、9月2日(2017).

9. 礒濱洋一郎、水チャネル aquaporin の多彩な機能と五苓散の薬理作用の密接な関係、日中学術交流大会2016、港区、10月14日(2017).

10. 礒濱洋一郎、鎮咳・去痰作用をもつ清肺湯の薬理作用プロファイルについて、第34回和

漢医薬学会、福岡、7 月 27 日(2017).

11. 礒濱洋一郎、漢方薬のユニークな作用を支える分子機序、日本東洋医学会神奈川県部会、横浜、7 月 30 日(2017).
12. 礒濱洋一郎、抗アクアポリン 5 自己抗体とシェーグレン症候群患-漢方薬による治療の可能性-、第 25 回日本発汗、学会総会、川越、7 月 28 日(2017).
13. 礒濱洋一郎、堀江一郎、十全大補湯による免疫調節作用の標的としての骨髄由来免疫制御細胞 (MDSC)、医療薬学フォーラム 2017、鹿児島、7 月 2 日(2017).
14. 礒濱洋一郎、利水作用とアクアポリン、第 21 回 OSAKA 漢方研究会、大阪、7 月 1 日(2017).
15. 礒濱洋一郎、利水作用とアクアポリン、漢方エビデンスセミナー、長崎、6 月 9 日(2017).

I. 受賞

1. 町田　渉、堀江 一郎、礒濱洋一郎、優秀発表賞、第 138 回日本薬理学会関東部会(2018).
2. 宮下萌、堀江一郎、羽田紀康、鈴木英雄、松居裕史、礒濱洋一郎、優秀発表賞、第 34 回和漢医薬学会(2017).
3. 室井慎一、本間宙生、堀江一郎、礒濱洋一郎、優秀発表賞、第 53 回肺サーファクタント関連医学会(2017).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・基盤研究(C)・一般、代表、抗アクアポリン 5 自己抗体に着目したシェーグレン症候群の発症機序の解明と治療法開発、平成 27-29 年度（平成 27 年度 140 万円、平成 28 年度 120 万円、平成 29 年度 110 万円、計 370 万円）
2. トーヨーケム株式会社、阿蘇製薬株式会社、共同研究費、アクアポリン発現亢進薬及びその誘導体の薬理学的研究と創傷治癒促進剤の開発、平成 27 年度 200 万円
3. クラシエ製薬株式会社、研究助成金、人参栄養湯に関する薬理学的研究、平成 29 年度 100 万円
4. 山田養蜂場株式会社、研究助成金、蜂蜜による鎮咳作用に関する薬理学的研究と有効成分探索、平成 29 年度 270 万円
5. 小林製薬株式会社、共同研究、清肺湯の薬理作用に関する研究、平成 29 年度 410 万円
6. ツムラ株式会社、研究助成金、五苓散の薬理作用に関する研究、平成 29 年度 200 万円

カロリー制限による代謝改善メカニズムの解明

小林正樹／RA 成田　匠

適度な摂取カロリーの制限（CR; caloric restriction）は、幅広い生物種において加齢に伴う生理的、病理学的変化を抑制し、寿命を延伸する。それゆえ、CR 模倣薬の創出は、健康寿命を可能にする肥満症治療薬や代謝改善薬となりうると考えられる。我々は、CR が白色脂肪組織（WAT; white adipose tissue）特異的に脂肪酸生合成の主要な転写因子である Srebp-1c の活性化を介して、*de novo* 脂肪酸合成及びミトコンドリア機能を亢進することを発見した。また同時に、このミトコンドリア機能亢進にミトコンドリア生合成の主要な転写補助因子 Pgc-1α が関わることを示した（Fujii et al., 2017）。

近年、内臓脂肪組織と皮下脂肪組織は異なる性格を有することが報告されている。しかしながら、CR により誘導される *de novo* 脂肪酸合成の活性化及びミトコンドリア生合成の亢進は内臓脂肪組織である精巣上体周囲脂肪組織、後腹膜脂肪組織、さらに皮下脂肪組織においても共通に観察されることを明らかにした（Narita et al., 2018）。

ミトコンドリアは活性酸素種（ROS）の主要な発生源で、その機能亢進は ROS 産生も増加するが、同時に抗酸化因子も活性化して ROS を消去する。ミトコンドリアの機能維持には抗酸化因子の活性化や ROS によって生ずる傷害タンパク質の分解等品質管理機構が重要であり、Sirt3 はこの機構の中心を担う酵素である。Sirt3 をはじめとするミトコンドリアタンパク質は、ミトコンドリアシグナルペプチターゼ（MtSPase）によって切断されて活性型になることが知られている。我々は CR したマウスの WAT において、37kDa の前駆型 Sirt3 タンパク質から 28kDa の活性型タンパク質へのプロセシングが亢進していることを発見した。また、このプロセシングに、MtSPase の 1 つである mitochondrial intermediate peptidase が関わることを示した（Kobayashi et al., 2017）。

現在、Pgc-1α および Mipep 欠損マウスや細胞を作製して、両因子が CR 模倣薬の標的因子となりうるかを評価している。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Narita, T., Kobayashi, M., Itakura, K., Itagawa, R., Kabaya, R., Sudo, Y., Okita, N., Higami, Y., Differential response to caloric restriction of retroperitoneal, epididymal, and subcutaneous adipose tissue depots in rats. Exp. Gerontol. 104, 127-137(2018).
2. Kobayashi, M., Takeda, K., Narita, T., Nagai, K., Okita, N., Sudo, Y., Miura, Y., Tsumoto, H., Nakagawa, Y., Shimano, H., Higami, Y., Mitochondrial intermediate peptidase is a novel regulator of sirtuin-3 activation by caloric restriction. FEBS Lett. 591, 4067-4073(2017).
3. Fujii, N., Narita, T., Okita, N., Kobayashi, M., Furuta, Y., Chujo, Y., Sakai, M., Yamada, A., Takeda, K., Konishi, T., Sudo, Y., Shimokawa, I., Higami, Y., Sterol regulatory element-binding protein-1c orchestrates metabolic remodeling of white adipose tissue by caloric restriction. Aging Cell 16, 508-517(2017).

C. 総説・解説

1. 小林正樹、星野駿介、樋上賀一、カロリー制限による抗老化店寿命延伸作用のメカニズム～遺伝子改変動物を用いた研究からの考察～、オレオサイエンス、18, 61-166(2018).
2. Kobayashi, M., Higami, Y., A novel caloric restriction mediator. Aging (Albany NY) 9, 2012-2013(2017).
3. 小林正樹、樋上賀一、発がんメカニズムにおけるメタボリック症候群の関与、泌尿器外科、30, 117-121(2017).

F. 国内学会発表

1. Nagai, K., Higami, Y., Kobayashi, M., The role of MIPEP in improvement of metabolism by CR. 第17回日本ミトコンドリア学会年会、京都、11月22日(2017).
2. Nagai, K., Kobayashi, M., Higami, Y., The role mitochondrial intermediate peptidase (MIPEP) in improvement of mitochondrial metabolism by Caloric Restriction. 第40回日本基礎老化学会大会、名古屋、6月14日(2017).

J. 科学研究費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費･若手研究(B)、代表、抗老化治療の開発につながり得るミトコンドリアペプチダーゼMIPEPの機能解析、平成29-31年度
2. 文部科学省、科研費･基盤研究(B)･一般、分担(樋上賀一)、リソソーム／ミトコンドリア相互作用破綻による脂肪組織肥満病態の解明と制御法の開発、平成29-32年度

臨床試験グループ

新規治療イベルメクチン全身浴法の有効性と安全性に関する臨床研究

薬学部薬学科　小茂田　昌代

イベルメクチンはヒゼンダニが皮膚の角質層内に寄生し、肌と肌の直接接触により感染する疥癬にも著効を示す。疥癬はときに高齢者介護施設や療養病棟で集団発生することが問題となっており、国内において年間 8 万人以上、全世界においては年間約 3 億人の患者が存在する。イベルメクチン（IVM）は疥癬治療における唯一の内服薬であり、その有効性・利便性の高さから繁用されている。しかし、体内曝露に起因する副作用が報告されているため、妊婦や 15kg 未満の小児は投与できない。そこで、皮膚に寄生するヒゼンダニに直接 IVM を作用させる方法として『IVM 全身浴法』を考案した。この治療法は、皮膚角層へ効率良く IVM を移行させつつ血中への移行は抑えるという、より安全な治療法となり得ると考えた。既に動物実験において、『IVM 全身浴法』後の血中からは IVM は検出されず、安全性を確認した。さらに健康成人の上腕を IVM 溶液に浸漬（部分浴試験）後の皮膚中 IVM 濃度解析により、入浴時間や沐浴料などの至適条件の検討を行い、特に不快感などの訴えはなく、血漿中からは IVM は検出されず、角層濃度はいずれも 40-80 ng/g を上回った。平成 26 年度には健康成人を対象とした IVM 全身浴法の忍容性と角層への移行性を検討する試験を実施し、IVM 全身浴法は問題となる皮膚症状や自覚症状、検査値異常はなく忍容性にすぐれた治療法として実施可能と考えられた。患者を対象とした臨床試験を実施する際、角層採取手技が煩雑なことが、臨床試験の実施にご協力が得られない要因であることから、角層採取の簡略化の検討が必要となった。また、沐浴液に患者が連続して入ることができないかと医師より提案があり、その点も確認することとした。

1.健康成人を対象とした IVM 全身浴法における連続して入浴した際の角層中および沐浴液中濃度を検討する部分浴試験

疥癬は集団発生することが多いことから、複数の患者が連続してイベルメクチン全身浴法を行うことが可能であれば臨床現場での汎用性をより高めることができると考えられる。そのために、10 L の小さい浴槽にストロメクトール®錠 3 mg 0.5 錠を入れて作成したイベルメクチン溶液に複数の被験者が連続して上腕部を部分浴し、その際の角層中および沐浴液中のイベルメクチン濃度を測定した。その結果、連続して浸漬した上腕の皮膚角層中 IVM 濃度は、上腕部・掌ともに浸漬回数を増すにつれ減少傾向を示した。また、角層採取に用いるテープの枚数は 2 枚でも十分測定可能であったため、2 枚で採取する方法に今後は簡略化可能と考えられた。

2.イベルメクチンの高脂肪食後投与の影響に関する研究のサブ解析－肝機能障害発症症例のリスク因子解析－

疥癬はヒト皮膚角層に寄生するヒゼンダニによって発症し、皮膚病変と掻痒を主症状とする感染症である。集団発生が起こることから、本邦においては、内服で簡便な治療が可能なストロメクトール®錠（以下 IVM）が現在重要な位置づけとなっている。海外で食事影響を検討した報告を受け、本邦でも IVM の高脂肪食摂取後投与の影響に関する研究が実施された。この臨床試験では、13 例中 2 例に軽度肝機能障害が確認された。報告された症例について、日本人の IVM による肝機
能障害の発生機序と、関連するリスク因子の解析を目的としてサブ解析を行った。

臨床試験の投与スケジュールは、試験開始 1 日目に IVM を空腹時投与し、試験 8 日目に高脂肪食摂取後投与とした。サブ解析は患者背景と、モーメント解析によって算出した薬物動態パラメーター、血液生化学検査値から行い、肝機能検査値異常が確認された症例についてはより詳細な個別解析を行った。また、肝機能障害発生割合を製造販売後調査の結果と比較した。

解析の結果、リスク因子の特定には至らなかったが、高脂肪食摂取後の投与の AUC0→72h が対照群の 658±129 ng･hr/mL と比較して、イベント群で 1900 ng･hr/mL と有意に高い値を示した（$p < 0.01$）。これにより IVM の曝露量増加に起因して、軽度肝機能障害が生じた可能性が示された。また、肝機能障害発生割合の製造販売後調査との比較では、オッズ比 26.50（95%信頼区間：2.39 - 185.39）であった。

アタマジラミ症治療薬整備に向けた臨床研究 本州トライアル

薬学部薬学科　小茂田昌代、真野奏成、佐藤嗣道
工学部経営工学科　浜田知久馬

アタマジラミ症とはアタマジラミが頭髪に寄生し、皮膚の激しい瘙痒を主症状とする感染症である。世界的にも子供への感染が多い傾向が認められ、先進諸国、開発途上国を問わずにアタマジラミが蔓延している状況である。しかし、近年全国で増加しつつあるピレスロイド抵抗性アタマジラミが大きな問題となっており、米国とデンマークでは，90%以上のコロニーがピレスロイド抵抗性であり、国内では沖縄本島におけるアタマジラミのピレスロイド抵抗性コロニー率は96%前後であると推定され、日本本土(5%前後)に比して顕著に高いと報告されている。

しかし、ピレスロイド抵抗性アタマジラミに対して有効な薬剤はなく、細かな櫛などで物理的にシラミを駆除する方法に切り替えるしかない現状である。さらに、アタマジラミ症の治療薬は一般用医薬品のみで、医療用治療薬はない。ピレスロイド抵抗性アタマジラミへの対策と、医療用アタマジラミ治療薬整備に向けた研究を実施する。

2.1アタマジラミ症に対するフェノトリンローションとイベルメクチンローションの有効性と安性に関する探索的研究（本州トライアル）

沖縄での臨床試験（沖縄トライアル）は 2016 年 2 月に終了した。今回の臨床試験は、基本的には沖縄トライアルと同内容で行うが、沖縄トライアルでの課題を解決できるように一部変更して本州トライアルを行う。

（沖縄トライアルでの課題解決に向けた変更点）

１）スミスリン®ローション 5%投与回数を２回から３回に変更

沖縄トライアルでスミスリン®ローション 5%を１週間隔で２回投与後に、虫や卵が増えていた症例があった。アタマジラミの卵は１０日前後で孵化することから、１回目の投与で生き残った卵が、２回目の投与時も孵化していない可能性があり、もう１回増やした３回目の繰り返し投与が必要と考えられた。したがって、今回は塗布回数を１週間隔で３回とし、それに伴い観察期間も延長した。

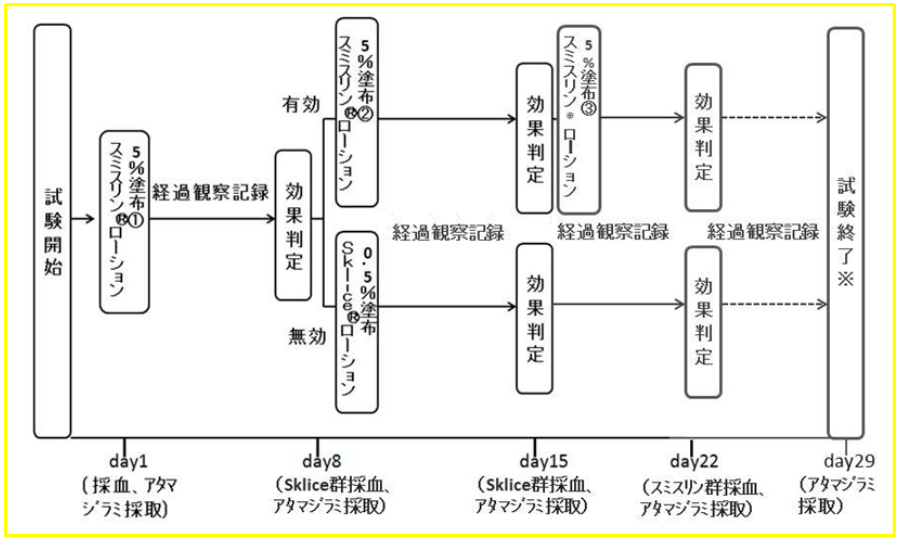
２）Sklice®ローション 0.5%投与後の観察期間を３週間に延長

Sklice®ローション 0.5%投与 2 週間後に、虫はいないが卵が残っている症例があった。Sklice®ローション 0.5%は塗布後も皮膚に残り卵から孵った虫にも効くことから、沖縄トライアルよりも観察期間を延長すれば、卵は減少していくのではないかと考えられた。したがって観察期間を延長した。

３）試験終了予定日（day29）で虫、卵が見つかった場合は Sklice®ローション 0.5%を塗

布し治療

試験終了予定日(day29)において、スミスリンⓇローション 5%群や Sklice®ローション 0.5%群で虫が見つかった場合、もしくは卵が増えていた場合には、両群とも Sklice®ローション 0.5%を１回塗布し、これを救済処置として最終的な治療を行うこととした。



研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. 赤木圭太，大沼亜紀，杉岡晃仁，金永進，田代真理，湯澤薫，野口航，湯浅奈絵，小茂田昌代、ストロメクトール®錠の投与量に影響を及ぼす簡易懸濁法の器具および経管投与手技の実態調査、千葉県薬誌 63，9-13(2017).
2. Miyajima, A., Hirota, T., Tashiro, M., Noguchi, W., Kawano, Y., Hanawa, T., Kigure, A., Anata, T., Yamamoto, Y., Yuasa, N., Koshino, M., Shiraishi, Y., Yuzawa, K., Akagi, K., Yoshimasu, T., Makigami, K., Komoda, M., Pharmacokinetics of ivermectin applied topically by whole-body bathing method in healthy volunteers. The Journal of Dermatology 44, 406-413(2017).
3. 荒井里実、池谷有紀子、中谷友美、坂田将貴、高橋あずさ、齋藤舞、小茂田昌代、エラーは起きると想定した取り間違い発見ツールの試行―在庫照合の有用性と課題―、日本薬剤師会雑誌 69，25-31(2017).
4. Ishii, N., Kawano, Y., Sakai, H., Hayashi, S., Akizuki, N., Komoda, M., Hanawa, T., Effects of a Rebamipide Mouthwash on Stomatitis Caused by Cancer Chemotherapy-Evaluation of the Efficacy by Patients Themselves. Yakugaku Zasshi 137, 1027-1034(2017).
5. 大野逸子、鈴木信世、河原栞、鹿村恵明、真野泰成、佐藤嗣道、嶋田修治、赤木圭太、重野芳、齋藤光江、杉平直子、小茂田昌代、薬剤師の処方提案を支援する診療ガイドライン活用システムの開発 乳癌の薬物治療に着目して、日本医薬品情報学会医薬品情報学 19-2，50-58(2017).
6. Ishii, N., Asai, T., Asahina, A., Ishiko, A., Imamura, H., Kato, T., Kanazawa, N., Kubota, Y., Kurosu, H., Kono, T., Komoda, M., Sekine, M., Tanaka, M., Taniguchi, H., Tsunemi, Y., Natsuaki, M., Hirota, T., Makigami, K., Matsuda, T., Yoshizumi, J., Yotsu, R., Wada, Y., Guideline for the diagnosis and treatment of scabies in Japan (third edition)：Executive Committee of Guideline for the Diagnosis and Treatment of Scabies. J. Dermatol. 44, 991-1014(2017).

D. 著書

1. 小茂田昌代、簡易懸濁法マニュアル、倉田なおみ、石田志郎(編)、じほう、pp. 93(2017).
2. 小茂田昌代、簡易懸濁法マニュアル、倉田なおみ、石田志郎(編)、じほう、pp. 121-122(2017).
3. 小茂田昌代、簡易懸濁法マニュアル、倉田なおみ、石田志郎(編)、じほう、pp. 178-182(2017).
4. 小茂田昌代、研修ノートシリーズ皮膚科研修ノート、永井良三(総監)、佐藤伸一、藤本学(編)、診断と治療社、pp. 646-648(2016).
5. 小茂田昌代、病棟アワー、薬物有害事象マネジメント、ラジオ日経(2016).

6. 石井則久、小茂田昌代他、EBM 皮膚疾患の治療 up-to-date、中外医学社、pp. 309-312(2015).

F. 国内学会発表

1. 赤木圭太、越野万智、阿久津駿太、山田瑞稀、矢田目麻衣、河野弥生、宮崎篤志、牧上久仁子、花輪剛久、小茂田昌代、新規治療法イベルメクチン全身浴法の探索的臨床研究―疥癬患者に対する有効性・安全性の検討―、第 116 回日本皮膚科学会総会、仙台、6 月 3 日(2017).
2. 金谷有紗、小石典子、山中亜祐美、佐藤栄侍、藤本学、石井良征、真野泰成、鈴木立紀、尾関理恵、小茂田昌代、日本におけるアタマジラミ症治療薬整備に向けた探索的臨床研究デザインの検討、第 1 回フレッシャーズ・カンファランス、東京、6 月 25 日(2017).
3. 河原栞、鈴木信世、広田瑞季、松井布美、石井杏奈、齋藤舞、西岡佐和子、池田朱里、内藤綾香、齊藤有希、杉平直子、大野逸子、寺下真人、浅野俊彦、竹之内章、齊藤光江、小茂田昌代、診療ガイドラインとリンクした医薬品比較システムの開発～外来への薬剤師配置を目指して～、第 25 回日本乳癌学会学術総会、福岡、7 月 14 日(2017).
4. 岡村大介、加藤菜々実、高橋佑太、松元紀子、中島千春、五十嵐葵、鈴木陽子、杉渕景子、尾関理恵、西畑康介、椎名由美、丹羽公一郎、小茂田昌代、成人先天性心疾患に対するレジスタンストレーニングの効果、第 23 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、岐阜、7 月 16 日(2017).
5. 池田朱里、石井杏奈、河原栞、齋藤舞、西岡佐和子、一條萌乃、木村沙織、宮本航、尾関理恵、宮村信輝、大野逸子、杉平直子、真野泰成、小茂田昌代、CYP 酵素に着目した新たなアルゴリズムによる相互作用リスクのカテゴリー化とその評価、日本病院薬剤師会関東ブロック第 47 回学術大会、前橋、8 月 26 日(2017).
6. 金谷有紗、小石典子、山中亜祐美、佐藤栄侍、藤本学、石井良征、梅澤雅和、尾関理恵、真野泰成、鈴木立紀、小茂田昌代、日本におけるアタマジラミ症治療薬整備に向けた探索的臨床研究(本州トライアル)、日本病院薬剤師会関東ブロック第 47 回学術大会、前橋、8 月 27 日(2017).
7. 山中亜祐美、金谷有紗、小石典子、佐藤栄侍、真野泰成、佐藤嗣道、尾関理恵、小茂田昌代、インターネットアンケートによるアタマジラミ症治療の実態調査、日本薬学会第 138 年会、金沢、3 月 26 日(2018).
8. 矢田目麻衣、阿久津駿太、山田瑞稀、倉科亮太、尾関理恵、河野弥生、花輪剛久、小茂田昌代、イベルメクチン全身浴法におけるイベルメクチン内包マイクロエマルション製剤の調整と評価、日本薬学会第 138 年会、金沢、3 月 28 日(2018).
9. 松岡隆、尾関理恵、田畑章、田畑美津子、小茂田昌代、活性酸素消去活性を持つ健康食品の服用者アンケートによる生理活性の推定とその生理活性の動物実験による検証、日本薬学会第 138 年会、金沢、3 月 28 日(2018).

H. 招待講演

1. 小茂田昌代、基調講演:最適な処方に導くアカデミック・ディテーリングとは、第 23 回国際 P2M 学会研究発表大会、東京、5 月 13 日(2017).
2. 小茂田昌代、公開講座:患者参加のがん治療を目指して、2017 年度東京理科大学セミナーハウス地域公開講座、野田、6 月 24 日(2017).
3. 小茂田昌代、山本美智子、シンポジウム:アカデミック・ディテーリングを実践しよう！～公正中立な医薬品情報活動の推進～、第 20 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、東京、7 月 8 日(2017).
4. 小茂田昌代、特別講演:薬剤師の患者安全への貢献、平成 29 年度山形県薬剤師会・山形県病院薬剤師会合同研修会、山形、7 月 9 日(2017).
5. 小茂田昌代、基礎薬学を臨床に活用するアカデミック・ディテーリング～副作用リスクの最小化に向けて～、第 25 回日本乳癌学会学術総会、福岡、7 月 13 日(2017).
6. 小茂田昌代、尾関理恵、古野喬志、重篤副作用早期回避のためのシミュレーション PBL～在宅・病棟のリアル症例で学ぶ～、第 3 回日本医薬品安全性学会学術大会、熊本、7 月 22 日(2017).
7. 尾関理恵、薬剤師から見たプロブレムリストのあり方、第 39 回日本 POS 医療学会大会、東京、8 月 19 日(2017).
8. 小茂田昌代、尾関理恵、石井杏奈、西岡佐和子、一條萌乃、木村沙織、がん患者のセルフケアを支援する電子患者日誌の開発、第 1 回東京理科大学薬学部・獨協医科大学越谷病院学術講演会、埼玉、9 月 15 日(2017).
9. 小茂田昌代、医薬品比較システムを活用したアカデミック・ディテーリングの実践、第 27 回日本医療薬学会年会、千葉、11 月 3 日(2017).
10. 小茂田昌代、薬の問題解決に向けた臨床研究を実践しよう！、第 27 回日本医療薬学会年会、千葉、11 月 4 日(2017).
11. 小茂田昌代、尾関理恵、古野喬志、多彩な薬による転倒リスクを防ぐチームコミュニケーション、第 12 回医療の質・安全学会学術集会、千葉、11 月 25 日(2017).
12. 小茂田昌代、薬剤師が身につけておきたい知識・技能研修「副作用にいち早く気づくための実践演習」～こんな時、薬剤師としてあなたはどうする？～、千葉県病院薬剤師会薬剤業務・学術情報委員会、千葉、1 月 27 日(2018).
13. 小茂田昌代、根岸健一、真野泰成、後藤惠子、尾関理恵、一般シンポジウム S51-7:日本版アカデミック・ディテーラー養成プログラムとは、 日本薬学会第 138 回年会、金沢、3 月 28 日(2018).

I. 受賞

1. 金谷有紗、小石典子、山中亜祐美、佐藤栄侍、藤本学、石井良征、真野泰成、鈴木立紀、尾関理恵、小茂田昌代、日本におけるアタマジラミ症治療薬整備に向けた探索的臨床研究デザインの検討、日本医療薬学会第 1 回フレッシャーズ・カンファランス、東京、6 月 25 日(2017).

K. その他

1. 鹿村恵明、小茂田昌代、2. アカデミック・ディテーリングと処方提案、薬剤師のためのお役立ち情報～動画コンテンツのご紹介～疑義照会と処方提案、第一三共エスファ株式会社(2017).

医療ビッグデータを用いた薬剤疫学研究の方法論の開発

薬学部薬学科　佐藤 嗣道

トランスレーショナルリサーチ（TR）には、臨床試験の結果を実臨床に橋渡しするステージ（T2)、および実診療下における観察研究で示唆された知見を基礎研究や臨床試験で確認するリバース TR がある。こうした分野では、医療ビッグデータを用いてリアルワールドにおける医薬品の有効性と安全性を評価する薬剤疫学研究が、欧米を中心に広く実施されている。日本でも、大規模な診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究が実施されつつあるが、その方法論については未検討の課題が多い。

【１】生活習慣病患者における薬物治療の開始・継続と各種疾患発生の関係に関する薬剤疫学研究：レセプトデータベースを用いた”healthy user bias”の検討

薬剤疫学研究において、予防的な薬の効果が過大に評価される''healthy user bias''が近年問題となっており、これに関連するバイアスとして''healthy adherer bias''が知られている。例えば、スタチンのアドヒアランスが良好であると事故などの外傷のリスクが低いことが報告されており、アドヒアランスが良好である人は健康や安全に配慮した行動を取ることが示唆されている。しかし、日本では、この問題を扱った研究はほとんど行われていない。そこで、日本の医療環境下でのスタチン使用を曝露とする薬剤疫学研究において''healthy adherer bias''が生じ得るかを検討することを目的に、スタチンのアドヒアランスと各種外傷との関連を検討するコホート研究を行った。日本医療データセンターが保有するレセプトデータベースを利用し、2005 年 1 月から 2015 年 7 月までの間にスタチンの処方が開始された 20 歳以上の患者（41462 人）を対象とした。研究の結果、各種外傷の調整後ハザード比は中毒を除いて 1 より小さかったが、95%信頼区間は 1 を含んでいた。昨年度に実施した予防的検査をアウトカムとした研究で示唆されたように、日本では調整困難な healthy adherer bias は生じないのか、データベースの規模が小さいためにハザードの 10%前後の減少を検出できなかったのかについては慎重な解釈を要する。今後、さらに大規模な研究が必要である。

【２】病院情報システムを用いた入院患者を対象とする薬剤疫学研究の実施可能性

病院の医療情報データベースの利点を活かした入院患者を対象とする薬剤疫学研究の実施可能性と手法を明らかにすることを目的に、腎障害をアウトカムとする検証的コホート研究の対象となりうる薬剤を探索的に検討した。浜松医科大学医学部附属病院の医療情報データベースから、2013 年に入院した患者のうち入院中に血清クレアチニン（Cr）の検査を受けた患者（3691 人）を特定した。入院患者を対象に、Cr の検査値を用いて腎障害の発生をケースとして特定する症例対照分析の結果から、腎障害の発生をアウトカムとする検証的コホート研究の対象となりうる薬剤として消化性潰瘍治療薬であるプロトンポンプ阻害薬と H_2 受容体拮抗薬を特定し、予備的なコホート研究を実施した。以上より、入院患者を対象とする薬剤疫学研究の実施の可能性が示された。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. Yamamoto, M., Doi, H., Yamamoto, K., Watanabe, K., Sato, T., Suka, M., Nakayama, T., Sugimori, H., Adaptation of the European Commission-recommended user testing method to patient medication information leaflets in Japan. Drug, Healthcare and Patient Safety 9, 39-63(2017).
2. Ooba, N., Setoguchi, S., Sato, T., Kubota, K., Lipid-lowering drugs and risk of new-onset diabetes: a cohort study using Japanese healthcare data linked to clinical data for health screening. BMJ Open 7, e015935(2017).
3. 大野逸子、鈴木信世、河原栞、鹿村恵明、真野泰成、佐藤嗣道、嶋田修治、赤木圭太、重野芳、齊藤光江、杉平直子、小茂田昌代、薬剤師の処方提案を支援する診療ガイドライン活用システムの開発：乳癌の薬物治療に着目して、医薬品情報学 19, 50-58(2017).

B. 学術論文（審査制度無）

1. 佐藤嗣道、サリドマイド等のリスク最小化策改訂の評価ポイント、薬剤疫学 22, 9-18(2017).

D. 著書

1. 佐藤嗣道、5-3 薬物治療に役立つ情報、理工系の基礎　薬学、薬学編集委員会（編）、丸善出版、pp.194-204(2018).
2. 佐藤嗣道、3-3 観察研究のデザイン、薬学倫理・医薬品開発・臨床研究・医療統計学、乾賢一(監修)、安原眞人、佐藤俊哉、平山佳伸(編)、中山書店、pp.168-177(2017).

F. 国内学会発表

1. 山中亜祐美、金谷有紗、小石典子、佐藤栄侍、真野泰成、佐藤嗣道、尾関理恵、小茂田昌代、インターネットアンケートによるアタマジラミ症治療の実態調査、日本薬学会第 138 年会、金沢、3 月 26 日(2018).
2. 熊野光翼、上島有加里、久保田潔、佐藤嗣道、投与開始からイベント発生までの時間の分布を指標としたシグナル検出方法は既知の副作用検出につながるか、日本薬剤疫学会第 23 回学術総会、東京、11 月 19 日(2017).
3. 秋山元良、久保田潔、佐藤嗣道、スタチン治療のアドヒアランスと外傷のリスクとの関連に関する研究：healthy adherer bias の検討、日本薬剤疫学会第 23 回学術総会、東京、11 月 19 日(2017).
4. 三枝好聖、堀雄史、川上純一、木村通男、佐藤嗣道、病院情報システムを用いた入院患者を対象とする薬剤疫学研究の実施可能性：腎障害をアウトカムとするコホート研究の対象

薬剤の探索、日本薬剤疫学会第 23 回学術総会、東京、11 月 18 日(2017).

5. 小林祥史、高橋正夫、島田光明、鈴木洋史、伊集院一成、上村直樹、鹿村恵明、佐藤嗣道、NSAIDs 等の皮膚用外用剤の使用に伴う有害事象の検討：Drug Event Monitoring(DEM)で報告されたイベントの解析、第 50 回日本薬剤師会学術大会、東京、10 月 8 日(2017).
6. 佐藤嗣道、川根梨奈、齋藤真由、岡野美菜実、山本美智子、患者向医薬品ガイドのユーザーテストの実施方法に関する研究、第 20 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、東京、7 月 8-9 日(2017).

G. 国際会議発表

1. Sato, T., Akiyama, M., Hasegawa, H., Ogino, M., Kubota, K., Adherence to statin therapy and the use of preventive clinical examinations: an investigation using claims database in Japan. 33rd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Montreal, Canada, August 30(2017).

H. 招待講演

1. Sato, T., Guidance of ICH E2E "Pharmacovigilance Planning". 14th DIA Japan Annual Meeting 2017, Tokyo, November 14(2017).

I. 受賞

1. 熊野光翼、佐藤嗣道、奨励賞、第 23 回日本薬剤疫学会学術総会(2017).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 日本医療研究開発機構(AMED)医薬品等規制調和・評価研究事業、分担(佐井君江)、薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究、平成 28-30 年度
2. 文部科学省、科研費・基盤研究(B)・一般、分担(本郷正武)、何が「被害者」の連帯を可能にするのか-「薬害 HIV」問題の日英比較、平成 29-31 年度
3. 公益社団法人日本薬剤師会、共同研究、代表、平成 29 年度日薬 DEM 事業、平成 29 年度

K. その他

1. 佐藤嗣道、私の研究室　薬のリスクを管理する、理大 科学フォーラム、401 号, 52–53(2017).

レセプト情報や医薬品の製造販売後の調査等を利用した

我が国発のがん化学予防剤を開発するためのビッグデータ解析

薬学部薬学科　真野泰成

【1】スタチンにおけるがん予防効果検証のためのビッグデータ解析

近年、大規模データベースを用いた解析により、脂質異常症治療薬スタチンや糖尿病薬メトホルミンなど様々な既存薬の使用において、がん発症のリスク低下の可能性が報告されている。しかし、本邦におけるこれら研究は少なく、日本人におけるエビデンスを構築し、がん予防に対する新しい知見を創出する必要がある。一方、レセプト（診療報酬明細書）情報などの大規模医療情報データベースは、患者の自然な受診行動を反映した実態診療（リアル・ワールド）のデータと言われている。それらデータを用いることで、仮想の臨床試験に近い研究を行うことができ、その結果は社会及び医療現場に還元することができる。また、臨床試験（治験）へ繋げる橋渡しとなる。そこで、我々はスタチンに着目し、レセプトデータを用いたコホート研究により、がん予防効果の検証を行った。

1. 研究方法

研究デザインはレセプトデータベースを用いた後ろ向きコホート研究とする。対象患者は2005年1月から2015年12月の期間中に、40歳以上で脂質異常症と診断された患者とし、スタチンが新規に処方された患者を「スタチン群」、スタチン以外の脂質異常症薬が新規に処方された患者を「非スタチン群」、脂質異常症かつがんと診断されていない患者を「コントロール群」とし、3 群間で、がん発症リスクについて比較検討した。コントロール群は性と年齢でマッチングさせて抽出した。プロトコールを作成にあたり、共同研究先である国立がん研究センター がん予防・検診研究センター　武藤倫弘先生のグループと打ち合わせを行い検討した。

2. がん予防効果の検証と喫煙の有無による層別解析

レプトデータは株式会社日本医療データセンター(JMDC)から入手した。解析対象は、「スタチン群」が23,746名、「非スタチン群」が3,012名および「コントロール群」は26,758名であった。患者背景因子（交絡因子）を調整し解析の結果、スタチン薬を使用することにより、がん発症リスクが減少する可能性が示唆された（調整ハザード比：0.83(95%信頼区間：0.72-0.96), p=0.012)。また、非喫煙者では、スタチンのがん発症リスクをさらに減少させたが（調整ハザード比0.75（95%信頼区間：0.63-0.89. p=0.001)、喫煙者では逆にがんリスクが上昇する傾向が認められたことから、非喫煙者ではとくにがん予防効果が高い可能性が示唆された。非スタチンでは予防効果は認めらなかった。がん種別の解析では、スタチン使用で肺がん発症のリスクを減少する可能性が示唆された。また、薬剤による層別解析の結果、ピタバスタチンの使用でがん発症リスクを減少させる可能性が示唆された。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. 大野逸子、鈴木信世、河原栞、鹿村恵明、真野泰成、佐藤嗣道、嶋田修治、赤木圭太、重野芳、齊藤光江、杉平直子、小茂田昌代、薬剤師の処方提案を支援する診療ガイドライン活用システムの開発：乳癌の薬物治療に着目して、 医薬品情報学 19, 50-58(2017).
2. Sugamata, Ma., Ihara, T., Sugamata, Mi., Mano, Y., Takeda, K., Mast Cell Infiltration and Leukotriene Receptor Expression in Colorectal Adenoma: Preventive Application of Malignant Transformation Based on Common Pathological Findings. Cancer Therapy & Oncology International Journal 7, 555718(2017).

D. 著書

1. 真野泰成他、3-1：実務薬学計算、理工系の基礎 薬学(全 328 ページ)、丸善出版、pp.29-31(2018).
2. 真野泰成他、6-2：処方箋に基づく調剤、理工系の基礎 薬学(全 328 ページ)、丸善出版、pp.280-291(2018).
3. 真野泰成他、第24章:眠気防止薬、今日のOTC薬　解説と便覧(改訂第4版)(全702ページ)、南江堂、pp.468-485(2018).

F. 国内学会発表

1. 野口耀佑、鈴木洋平、真野泰成、鈴木 立紀、第 30 回いびがわマラソンにおける市民ランナーに対する喫煙実態調査、第 30 回ランニング学会大会、つくば、3 月 31 日(2018).
2. 鈴木洋平、野口耀佑、真野泰成、鈴木立紀、第 37 回つくばマラソンにおける市民ランナーに対する喫煙実態調査、第 30 回ランニング学会大会、つくば、3 月 31 日(2018).
3. 山中亜祐美、金谷有紗、小石典子、佐藤栄侍、真野泰成、佐藤嗣道、尾関理恵、小茂田昌代、インターネットアンケートによるアタマジラミ症治療の実態調査、日本薬学会第 138 回年会、金沢、3 月 26 日(2018).
4. 高木将行、石川秀樹、武藤倫弘、真野泰成、スタチン系薬剤によるがん発症予防効果の検証、総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第 7 回シンポジウム、東京、9 月 2 日(2017).
5. 池田朱里、石井杏奈、河原栞、斎藤舞、西岡佐和子、一條萌乃、木村沙織、宮本航、尾関理恵、宮村信輝、大野逸子、杉平直子、真野泰成、小茂田昌代、CYP 酵素に着目した新たなアルゴリズムによる相互作用リスクのカテゴリー化とその評価、 日本病院薬剤師会関東ブロック第 47 回学術集会、群馬、8 月 26 日(2017).
6. 金谷有紗、小石典子、山中亜祐美、佐藤栄侍、藤本学、石井良征、真野泰成、鈴木立紀、尾関理恵、小茂田昌代、日本におけるアタマジラミ症治療薬整備に向けた探索的臨床研究デ

ザインの検討、日本医療薬学会第 1 回フレッシャーズ・カンファランス、東京、6 月 25 日(2017).

7. 菅又昌雄、井原智美、穴倉有里、菅又美穂、真野泰成、武田健、良性・悪性における共通病理所見について(2)～共通病理所見に基づく予防・治療法～、がん予防学術大会 2017、大阪、6 月 16 日(2017).

8. 菅又昌雄、井原智美、穴倉有里、菅又美穂、真野泰成、武田健、良性・悪性における共通病理所見について(1)～共通病理所見に基づく予防・治療法～、がん予防学術大会 2017、大阪、6 月 16 日(2017).

H. 招待講演

1. 真野泰成、エビデンスを発信しよう！－薬剤師が行う臨床研究の実例－、関信地区国立病院薬剤師会、第 29 年度第 5 回臨床研究推進研究会、東京、1 月 27 日(2018).

2. 真野泰成、JJDI と私の考える JASDI、日本医薬品情報学会 20 周年記念フォーラム「これからの医薬品情報学と JASDI」、東京、12 月 23 日(2017).

文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

医薬資源の実用化を目指した
橋渡し研究拠点の形成
平成 30 年度　研究成果報告書

東京理科大学

研究推進機構　総合研究院

トランスレーショナルリサーチセンター

センター長　樋上　賀一

まえがき

総合研究院
トランスレーショナルリサーチセンター長
樋上　賀一

設立の経緯

本学には長年の多岐にわたる優れた基礎研究により未来の医療に貢献しうる多くの貴重な創薬シーズが集積しています。しかし、医学部や附属病院がないために、基礎研究の成果を臨床現場に充分に還元するのが困難な状況にありました。本学の持つ膨大な基礎研究の成果を社会に還元し、またトランスレーショナルリサーチ（TR）に関わる人材の育成のためにも、医療機関と連携した橋渡し研究を強力に推進する研究拠点の形成は、極めて重要と考えられておりました。このような背景のもと、2009 年に TR 部門の設置が認められて、それ以来 5 年間、谷中および深井両部門長を中心に学内外の先生方の協力のもと、本部門から複数の治療薬および診断薬のシーズが発表され、また、論文化および特許取得がなされてきました。このような活発な研究活動が認められ、平成 26 年度、文部科学省の私立大学戦略的研究基盤形成支援事業に『医薬資源の実用化を目指した橋渡し研究拠点の形成』というプロジェクトで採択され、本学の教員 23 名と外部の医療機関から 28 名の客員研究員が参加する TR センターの設置が認められました。

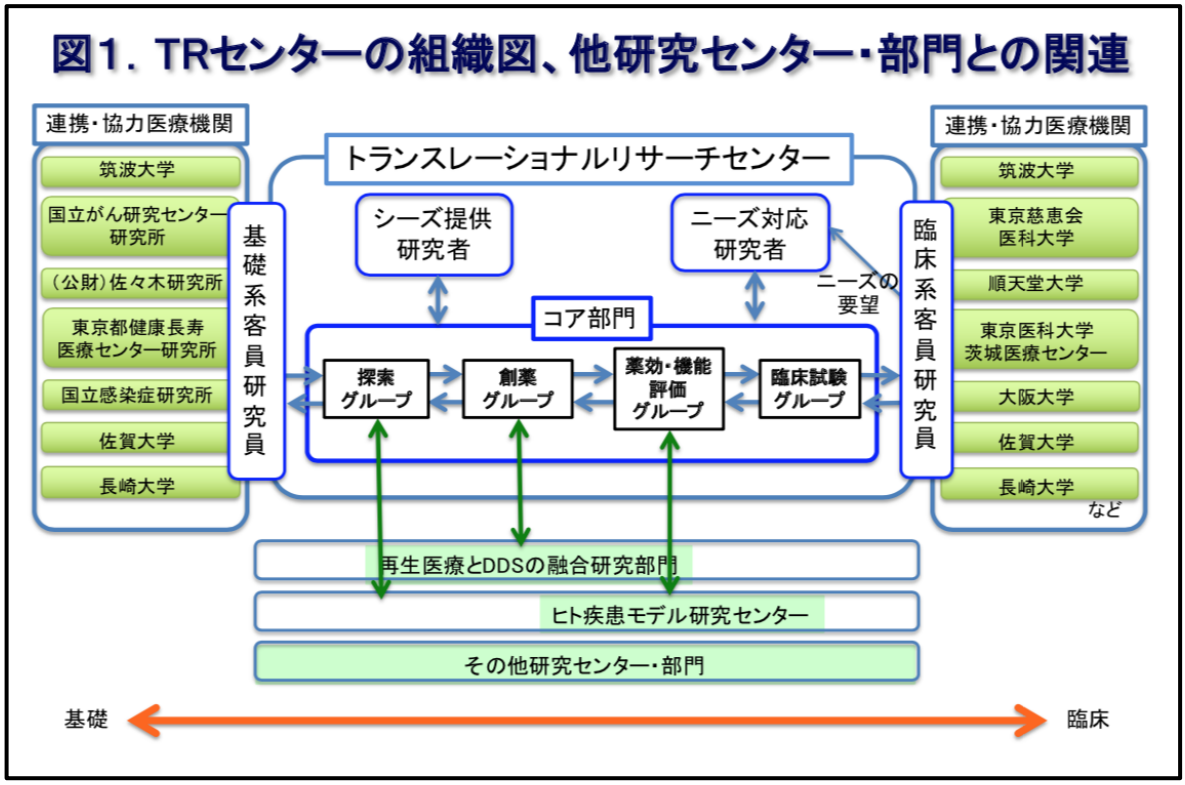
本センターでのプロジェクトの目標は、『医療機関と連携・協力して、本学が保有するシーズ、医療機関が望むニーズ、ドラッグリポジショニング候補薬物（併せて以下、医薬資源）に対する橋渡し研究（TR）、さらに、これら医薬資源に関する臨床試験の実施を支援し、加えて、将来 TR を担う若手研究者、学生を育成する。そして、医療機関を持たない薬系および理工系大学における基礎研究に立脚した新しい TR 拠点形成のモデルケースとなることを目指す。』となっております。この目標を達成するために、具体的には、１）新規治療ターゲット分子の探索と核酸やペプチドを用いた新規創薬を加速する。２）ドラッグリポジショングによる既存薬の適応拡大を図る。３）これら医薬資源に関する臨床試験を実施する TR プラットホームを構築する。４）１）～３）の国際化を図る。という目標を掲げて、活発に研究活動を展開しました。

本プロジェクトの推進により、以下のような直接的および間接的効果を期待しています。1）本センターのみでなく、学内全体の TR 研究の活性化、さらに実用化が促進される。2）本学総合研究院に所属する他の基礎的色合いの強いセンターや部門との連携により、これら

センターや部門の研究成果の実用化が促進される。3) 座学では学ぶことが困難な TR やレギュラトリーサイエンスに接する機会を若手研究者や学生に提供することで、将来、本邦では不足している TR やレギュラトリーサイエンスの分野で活躍する人材を育成できる。そして、このような直接的および間接的効果により、国民の医療や福祉に貢献することを目指して活動してきました。

センターの構成

本センターには、『 **1. 探索グループ**』、『 **2. 創薬グループ**』、『 **3. 薬効・機能評価グループ**』、および『 **4. 臨床試験グループ**』と 4 つのグループから組織され、平成 30 年度には、本学の教員計 25 名、リサーチ・アシスタント 10 名、外部の医療機関から 12 名の基礎系客員研究員および 19 名の臨床系客員研究員が参加しました（図 1）。また、10 号館 3 階の実験室 5 を TR センターの共同実験室として利用しています。この実験室には、イメージングシステム、プレートリーダー、リアルタイム PCR システムを設置し、主として生物系実験が可能な状態となっています。加えて、薬学部動物舎に蛍光、発光 in vivo イメージングシステム（Bruker BioSpin 社　Xtreme B1 4MP)、さらに薬学部 15 号館に生体-マテリアル相互作用解析システム（メイワフォーシス社　Q-Sense Pro 8 チャンネルフルオートモデル）を設置しています。



1. 探索グループ

免疫学が専門の西山千春（基礎工学部生物工学科・教授、グループ長)、八代拓也（同嘱託助教)、腫瘍学専門の秋本和憲（薬学部生命創薬科学科・教授)、バイオインフォマティクスが専門の佐藤圭子（理工学部情報科学科・准教授）からなり、新規治療・予防薬や診断薬などの標的分子を探索しました。

2. 創薬グループ

有機合成化学が専門の和田　猛（薬学部生命創薬科学科・教授、グループ長）と、核酸医薬が専門の鳥越秀峰（理学部応用化学科・教授)、ドラッグデリバリーシステム（DDS）が専門の花輪剛久（薬学部薬学科・教授)、大塚英典（理学部応用化学科・教授)、西川元也（薬学部薬学科・教授)、河野弥生（薬学部薬学科・嘱託講師）からなり、新規核酸医薬品やDDS技術を創製・開発しました。

3. 薬効・機能評価グループ

薬理学が専門の岡　淳一郎（薬学部薬学科・教授）のご定年にともない今年度からグループ長が交代しました。病理学が専門の樋上賀一（薬学部生命創薬科学科・教授、グループ長)、分子生物学が専門の小林正樹（薬学部生命創薬科学科・嘱託助教)、礒濱洋一郎（薬学部薬学科・教授)、吉澤一巳（同准教授)、分析科学が専門の東　達也（薬学部薬学科・教授)、小川祥二郎（同嘱託講師)、からなり、細胞および実験動物レベルで治療薬や診断薬の効果や機能を解析しました。

4. 臨床試験グループ

病院薬剤師歴の長い小茂田昌代（薬学部薬学科・教授、グループ長)、臨床薬剤学が専門の真野泰成（薬学部薬学科・准教授)、医療統計学が専門の佐藤嗣道（薬学部薬学科・講師）からなり、知的財産権の調査や確保の支援、薬物動態を解析し、臨床試験業務の支援を行ないました。

活動報告

1. 研究プロジェクト

本支援事業の目標を達成するため、１、２年目は、研究体制を構築し、研究基盤の整備を行ってきました。同時に、年２回のペースでシンポジウム/研究交流会を開催して、他の医療機関との連携をすすめ、共同研究の芽を育ててきました。また１年目の後半からハワイ大学がんセンターと交流、両大学で共同シンポジウムを開催し、国際共同 TR もスタートしました（後述)。平成 28 年 8 月 27 日にアドバイザリー委員会（委員長：樋上賀一、学外委員：重藤和弘（医薬品医療機器総合機構・理事)、関谷剛男（(公財）佐々木研究所・所長)、若林敬二（元国立がん研究センター・所長、現静岡県立大学・教授)、学内委員：北村大介（生命医科学研究所・教授)、菊池明彦（基礎工学部・教授)、オブザーバー：浅島　誠（副学長、総合研究院院長)、本間芳和（総合研究院副院長)）が開催されて、雑駁な研究課題を集約すべきとの指摘を受けました。そこで、国際性の高い研究テーマ、実用化に近づいている研究テーマ、シナジー効果の高い研究テーマという観点から、１）ハワイ大学との国際共同 TR（プロジェクトリーダー：樋上賀一)、２）創傷治癒促進薬の開発（同：花輪剛久)、３）漢方薬の有効利用に繋がる TR（同：礒濱洋一郎)、４）難治性乳がん制圧プロジェクト（同：秋本和憲)、５）自己免疫疾患、アレルギー疾患の発症機序解析と治療法開発（同：西山千春)、６）オートファジー/細胞老化を標的とした新規治療薬の開発（同：深井文雄、2018 年は深井教授定年のため樋上に交代)、の 6 テーマを選定し、各プロジェクトへの参加者を募集し、6 プロジェクトチームが編成されました。2018 年度はプロジェクトの最終年ということもあり、集約した６課題を中心に、４つの研究グループが TR の過程の上流から下流まで様々な形で絡むことで、共同研究を実施しました。

2. シンポジウム・研究交流会

2018 年度 5 月 31 日（木）～　6 月 2 日（土）に葛飾キャンパス図書館ホールにおいて、『基礎老化研究からトランスレーショナルリサーチへ』という主題で第 9 回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウムを第 41 回日本基礎老化学会大会と合同で開催しました。招待講演者として、National Institute on Aging の Rafael de Cabo 博士、University of Wisconsin, Madison の Dr. John M Denu 博士および本学生命医科学研究所の岩倉洋一郎教授を招聘し、de Cabo 博士から『Caloric restriction and aging; An update from the NIA』、Denu 博士から『Sirtuin 3- and diet- mediated regulation of mitochondrial function during aging』、岩倉教授から『The role of Dectin-1-IL-17F axis in the homeostasis of the intestinal immune system』というタイトルでご講演をいただ

きました。また、韓国からも 9 名の発表者が参加し、国際色の強い合同会となりました。一般口頭発表は 56 演題、ポスター発表は 21 演題で、実質参加者数は 212 名と大変な盛会となりました。

第 10 回シンポジウム/研究交流会はハワイ大学がんセンターとの合同シンポジウムとしました。ハワイ大学がんセンターの Muller Fabbri 博士が『Role of exosomal microRNAs in the biology of the Tumor Microenvironment』、James Turkson 博士が『Azetidine-based small molecule inhibitors of STAT3 for treating triple negative breast cancer』というタイトル、また国立がん研究センターの武藤倫弘博士は『Obesity and intestinal cancer development』というタイトルでご講演されました。

第 11 回シンポジウム/研究交流会では、教育講演として、東北大学 多元物質科学研究所 有機・生命科学研究部門の永次 史先生から「遺伝子発現を標的とした創薬手法の開発」について、塩野義製薬株式会社 薬事部花輪正明先生から、『センターを外から見た感想と改善点、および今後への期待』というタイトルでご講演をいただきました。また、5 年間のセンター活動の集大成として、各グループリーダーやプロジェクトリーダーから、研究成果をご講演いただきました。具体的には、吉澤一巳先生は「ニューロステロイドを標的とした抗不安薬の探索」、小茂田昌代先生は『薬物治療の課題解決に向けた臨床研究』、花輪剛久先生は『創傷治癒を目的とした外用剤の開発』、西山千春先生は『免疫応答制御による疾患治療を目指した解析・探索・治療法開発』、秋本和憲先生は『難治性乳がんの新規予後予測および創薬標的分子の探索と評価』、礒濱洋一郎先生は『現代医療の中での漢方薬の有効利用に繋がるトランスレーショナルリサーチ』というタイトルでのご講演でした。センター長の樋上賀一が『オートファジー/細胞老化・ハワイ大学との国際共同研究促進プログラムおよび総括』というタイトルで過去 5 年間の TR センターでの活動を総括しました。さらに TR センターの後継部門である核酸創薬研究部門の部門長である和田猛先生からは、『新規分子技術を用いる創薬研究の展開』というタイトルで今後の TR センターの方向性を示していただきました。

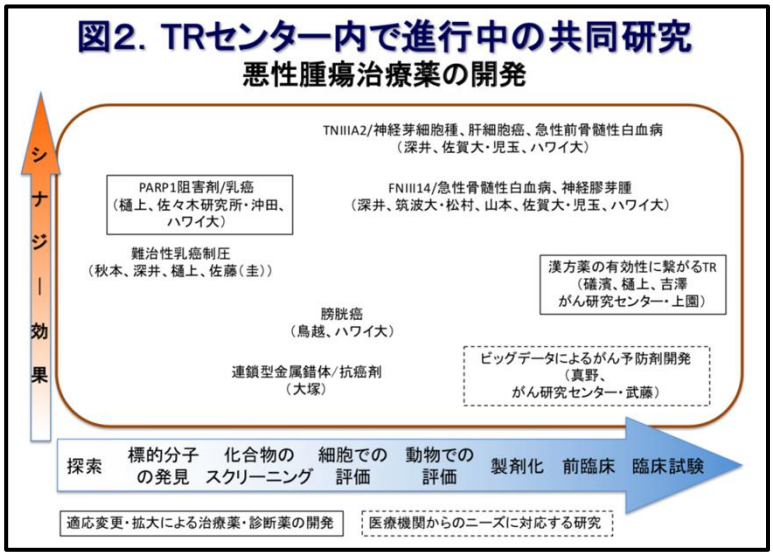
3. センター内外での共同研究活動

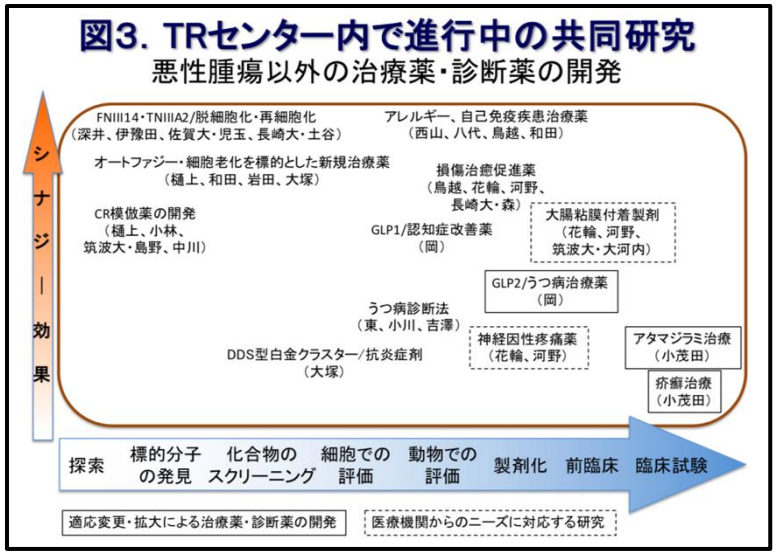
前述したようにセンター内の共同研究プロジェクトを 6 研究課題に集約しましたが、それら以外にも様々な研究活動が行われています。その中での共同研究を、FigureX 軸を実用化の可能性、Y 軸をシナジー効果として表しました（図 2、3)。このように本学教員と客員研究員による多数の共同研究がセンター内で生まれてきております。

また、特筆すべき活動として、前述のごとく URA のサポートにより、ハワイ大学がんセン

ターとの共同 TR がスタートし、後述のように 4 名の TR センター所属の RA がハワイ大学がんセンターの研究室に 2.5 ヶ月の短期留学をして、国際経験を積むというプロジェクトも行うことができました。

　このように、今後も、国内外の研究者と連携を深めて、また共同研究へと進め、薬の種を実用化へ近づけていきたいと考えています。





最後に

　部門からセンターに発展的に改組されて 4 年が経過しました。前半の 2 年半は、前述の４つの研究グループ（探索、創薬、薬効・機能評価、臨床試験）からなる研究体制を構築し、研究基盤の整備を行いました。同時に、年２回のペースでシンポジウム/研究交流会を開催して、筑波大学など他の医療機関との連携をすすめ、共同研究の芽を育ててきました。１年目の後半からハワイ大学がんセンターとの交流がスタートして、両大学で共同シンポジウムを１回ずつ開催し、MTA や共同研究契約を締結後、国際共同 TR もスタートしました。5 年間の活動で、学内での TR プラットホーム、国内橋渡し研究拠点と連携した TR プラットホーム（筑波大学は平成 29 年度「橋渡し研究戦略的推進プログラム（1 次公募）」に採択された）、国外医療機関（ハワイ大学がんセンター）と連携した TR プラットホームが構築されました。また、特許申請数も順調に増加しています（計 16 件）。今年度をもって TR センターは終了しましたが、今後は、後継部門である核酸創薬研究部門において、共同研究プロジェクトを推進すると同時に、実用化に近づいている研究プロジェクトをさらに発展させることにより、真の意味でのトランスレーショナルリサーチを実現させたいと考えています。

第41回日本基礎老化学会大会
日韓老化学会合同シンポジウム
および
第9回東京理科大学総合研究院
トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム

date
2018.5.31Thu
～6.2 Sat

招待演者
Guest Speakers

- Rafael de Cabo,
  National Institute on Aging
- John M Denu,
  University of Wisconsin
- Yoichiro Iwakura,
  Tokyo University of Science

会場
東京理科大学葛飾キャンパス 図書館ホール
〒125-8585 東京都葛飾区新宿 6-3-1
TEL：03-5876-1717（代）

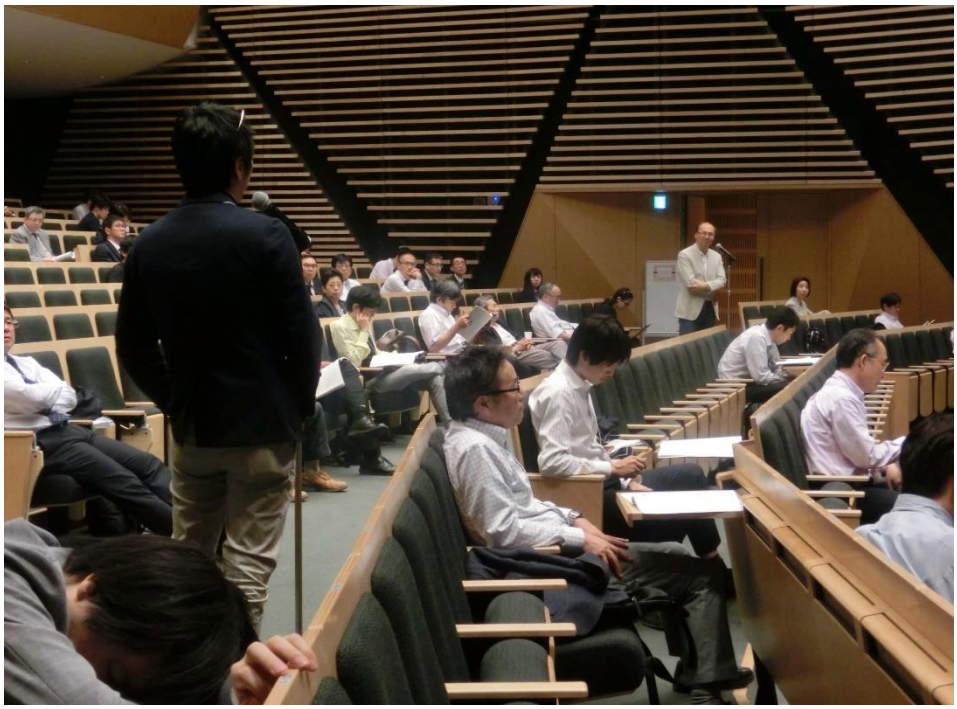
アクセス
・JR常磐線(東京メトロ千代田線)「金町」駅
・京成金町線「京成金町」駅下車、徒歩8分

主催および責任者
第41回日本基礎老化学会大会大会長
東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター長
薬学部生命創薬科学科・教授　樋上 賀一
東京理科大学ホームページ http://www.tus.ac.jp/
日本基礎老化学会ホームページ http://www.jsbmg.jp/

東京理科大学
TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE
日本基礎老化学会
Japan Society for Biomedical Gerontology

第 9 回シンポジウム/第 41 回日本基礎老化学会大会合同会

図書館ホールにおける口頭発表の様子



口頭発表での熱いディスカッション

ポスター発表の様子

懇親会で、招待演者とともに

INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE, TRANSLATIONAL RESEARCH (TR) CENTER

—FRONTIERS IN DEVELOPMENTAL STRATEGY FOR CANCER THERAPEUTICS—

Date：October 20 (Saturday), 2018　10:30 - 19:00
Venue：Fujimi Bilding, Kagurazaka Campus, Tokyo University of Science, Japan

10:30 ~ 10:40　Opening Remarks　Soichiro Okamura, Ph.D., Vice-President, Tokyo University of Science

10:40 ~ 11:20　Invited Lecture 1
"Role of exosomal microRNAs in the biology of the Tumor Microenvironment "
Muller Fabbri., Ph.D., University of Hawaii

11:20 ~ 11:50
"Obesity and intestinal cancer development"
Michihiro Mutoh, M.D., Ph.D., National Cancer Center, Japan
11:50 ~ 13:10　Lunch Break

13:10 ~ 13:40
"Design and Development of Nano and Cell Medicine for Cancer Therapy"
Makiya Nishikawa, Ph.D., Tokyo University of Science

13:40 ~ 14:10
"Development of a novel therapeutic strategy for poor prognostic breast cancer by PARP1 degradation mechanism"
Yoshikazu Higami, M.D., Ph.D., Tokyo University of Science

14:10 ~ 14:40
"Establishment of gastric cancer patient-derived xenografts (PDX) and cell lines"
Takeshi Kuwata, M.D., Ph.D., National Cancer Center Hospital East, Japan

14:40 ~ 16:10　Coffee Break & Poster Session

16:10 ~ 16:50　Invited Lecture 2
"Azetidine-based small molecule inhibitors of STAT3 for treating triple negative breast cancer"
James Turkson, Ph.D., University of Hawaii

16:50 ~ 17:20
"Development of New Methods for Cancer Theranostics in Interdisciplinary Collaboration of Tokyo University of Science"
Shin Aoki, Ph.D., Tokyo University of Science

17:20 ~ 17:25　Closing Remarks　Hideaki Takayanagi, Ph.D., Director, Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science
17:30 ~ 19:00　Banquet

Supported by MEXT-Supported Program for the Strategic Research Foundation at Private Universities, 2014-2018

<Symposium Office> Prof. Takehisa Hanawa, TR Center, Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science
E-mail: y.kawano@rs.tus.ac.jp (Yayoi Kawano, Ph.D.)

ハワイ大学がんセンターとの合同での第 10 回シンポジウム/研究交流会

富士見校舎における招待講演の様子

講演を聴く招待演者

講演後の質疑応答の様子

第 11 回シンポジウム/研究交流会

学長によるご挨拶

プロジェクト研究発表の様子

ポスター発表の様子

プロジェクト研究成果報告
平成２８年度～平成３０年度

①ハワイ大学との国際共同 TR

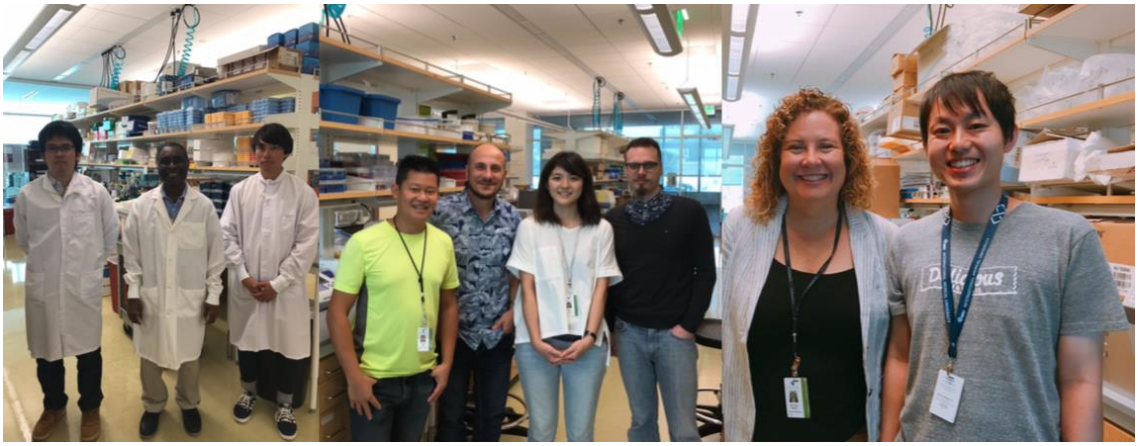
薬学部生命創薬科学科・樋上賀一（プロジェクトリーダー）
理学部応用化学科・鳥越秀峰、大塚英典
ハワイ大学がんセンター・James Turkson,

ハワイ大学がんセンターとの国際共同研究は、2014 年 10 月 14 日にハワイ大学の Technology Licensing Organization の職員が訪ねてきて、TR センターのシーズを紹介したことがきっかけで、スタートした。その後、ハワイ大学がんセンターと共同研究や試料提供などに関する種々の契約を締結し、現在、plasminogen activator inhibitor-1（PAI-1）に対する RNase 抵抗性アンチセンス核酸を用いた膀胱癌の治療薬の創生および Murine Double Minute 2（MDM2）阻害による TP53 活性化作用および poly［ADP-ribose］polymerase 1 (PARP-1)阻害作用を有する Nutlin-3a の作用機序の解明と適応癌腫の拡大を目的とした 2 つの共同研究を推進している。後者に関しては、Nutlin-3a により PARP1 分解の作用機序として、①nutlin-3a が MDM2 と結合し、②PARP1 の自己 PAR 化を促進させ、それに伴い、③いくつかの PAR 結合 E3 ユビキチンリガーゼが誘導され、④PARP1 をユビキチン化しプロテアソーム分解を行うメカニズムであることを明らかにした。RITA の処理や MDM2 のノックダウンで PARP1 の分解が見られなかったことから、nutlin-3a-MDM2 の結合が PARP1 の分解に重要であると考えられた。また、BRCA をノックダウンした MCF7 乳がん細胞株において PARP1 分解作用を持つ nutlin-3a と DNA 損傷剤の併用は DNA 損傷効果を増強した。このことから nutlin-3a は BRCA 変異乳がんなど DNA 二本鎖切断が破綻した乳がんにおいて、DNA 損傷剤の効果を増強させる可能性が示唆された。以上から、野生型 TP53 遺伝子を有する BRCA 変異乳がんにおいて p53 安定化作用と既存薬とは異なる「タンパク質量レベル」での PARP1 抑制作用をもつ nutlin-3a はが、多面的な作用を有する効果の高い抗がん治療の補助

2015 年 5 月 15 日、会議終了後の記念撮影。がんセンターエントランスにて。

剤となる可能性が示唆された（学会発表１）。

合同シンポジウムに関しては、2015 年 5 月 15 日と 2017 年 5 月 19 日にハワイ大学がんセンターで、2016 年 6 月 25 日と 2018 年 10 月 20 日に本学で、開催した。加えて、学内予算である『若手研究者養成のための国際研究交流支援事業』に採択されたため、TR センターのリサーチアシスタントを務める薬学科博士課程および薬科学科後期博士課程の大学院生計 4 名がハワイ大学がんセンターの Dr. Turkson、Dr. Febbri、Dr. Matter の研究室で、2019 年 1 月から約 2.5 ヶ月間の研修を行い、短期ではあるが、国際経験を積んで、帰国した。



2018 年 2 月、ハワイ大学がんセンターの各研究室にて。

研究発表

学会発表

1. 尾脇美香、石崎由夏、柿山勇理、小林正樹、須藤結香、沖田直之、樋上賀一、PARP1 タンパク質新規制御機構～がん治療への応用～、第 40 回日本分子生物学会年会、神戸、12 月 6 日～9 日（2017）

②創傷治癒促進薬の開発

薬学部薬学科・花輪剛久（プロジェクトリーダー）
理学部応用化学科・鳥越秀峰
長崎大学・森亮一

【研究の背景】

創傷治癒を目的とする医薬品および生体適合物質に着目し、それら物質が創傷治癒過程の各ステップにおいてどの様に関わりながら治癒が進行するのかについて生化学的または製剤学的な見地からの検証を試みた。各種創傷モデルを細胞・動物レベルで作成し、医薬品を適用した際の、生化学的な検証、薬理学的検証ならびにそれら医薬品または生体適合物質を実際の創傷部位に確実に適用するための製剤設計を行った。

【研究内容】

（１）　水溶性高分子を用いたハイドロゲル製剤の調製と評価：

膵液瘻は、膵臓手術後に高い頻度で発症する合併症の一つであり、膵液が持続的もしくは断続的に漏出し、重篤な場合には死に至る場合がある。本研究では、高い生体適合性を持ち、耐酸性・耐塩基性・耐薬品性に優れる合成高分子であるポリビニルアルコール(PVA)のハイドロゲルに着目し、2 種類の PVA(Poval®,Exceval®)を用いて、種々の調製方法により PVA ハイドロゲルを調製し、膵液瘻を予防する新規ハイドロゲル製剤の開発を試みた。

凍結融解法で調製したハイドロゲルの物性評価の結果から、濃度および凍結融解回数の増加に伴い、ハイドロゲル内の架橋部分の構造が密となり、膨潤度が低下する一方で、高い強度を有するハイドロゲルを形成することが明らかとなった。

実際に薬物を含有させることを想定し、TAR 含有 10% Exceval®凍結融解ハイドロゲルからの TAR の放出挙動は、凍結融解回数により異なる挙動を示し、放出に伴うハイドロゲル中の薬物の拡散様式が異なることが明らかとなった。

実際に膵液瘻モデルラットを作成して動物実験を行った。その結果、3 群間での貼付 48 hr 後の膵酵素値を比較した結果、ハイドロゲル貼付群、ネオベール貼付群、未処置群の順で、膵液瘻予防効果が得られ、未処置群とハイドロゲル群では有意差が認められた。

（２）ヒアルロン酸による創傷治癒効果の検証と製剤化の検討：

生体内におけるヒアルロン酸（HA）は皮膚・眼球・軟骨に多く存在し、創傷の治癒過程や関節疾患の進行過程において分解により分子量が低下することが報告されている。しかし分子量の違いが生理活性に及ぼす影響については不明な点が多い。そこで本研究では、創傷の治癒過程を早める製剤の開発を行うために、HA の分子量やその濃度が創傷の治癒過程に及ぼ

す影響について、表皮細胞の細胞増殖と移動に着目し、基礎的な検討を行った。

WST assay と Scratch assay の結果から、分子量が大きく濃度が高い HA 含有培地ほど HaCaT 細胞の増殖と移動を促進した。本研究で用いた最大分子量の HA は、ヒト成人表皮細胞周囲の HA の分子量に近似しており、その濃度も既に報告されている 0.25%であることから、HA の分子量および濃度が生体内の表皮細胞周囲に近い環境であるほど、細胞の増殖能と移動能が高いと考えられた。さらに動物試験においても、分子量の増加に伴う創傷治癒促進が認められた。以上の結果から、創傷の治癒過程に HA の分子量及び濃度が関与することが示唆された。

グレードの異なるプルロニックをマウス皮膚に塗布した際の影響を検討したところ、外観および組織的にも影響ないことが明らかになった。ことから、プルロニックゲル中にアンチセンスオリゴを導入した際の、細胞・動物レベルでの検証を行い、治癒メカニズムを明らかにするための検討を行っている。

さらに別途 HA 含有製剤に関しても同様の検討を行い、創傷治癒に HA の分子量が関与していることを明らかにしている。現在は、HA 水溶液を的確に創傷部位に適用するためのデバイスについて検討している。

（３）イルソグラジンマレイン酸含有新規創傷治療用ハイドロゲル製剤の開発：

イルソグラジンマレイン酸（IM）は、in vitro において細胞間コミュニケーション活性化作用、胃粘膜血流量低下抑制作用および抗炎症作用等の薬理作用により胃粘膜防御機能を高めることから、粘膜防御性胃炎・胃潰瘍治療剤とすて市販されている。近年、その薬理作用から創傷治癒効果を有することが確認されているが１)、その有効濃度の検証および製剤化に関する報告はない。本研究では、まず、IM の皮膚細胞に対する有効性を WST assay により検証した。ヒト表皮角化細胞株（HaCaT 細胞）およびヒト皮膚線維芽細胞（NHDF）に IM 含有 DMEM 培地（10, 1, 0.1 μg/mL）を添加し、細胞増殖効果を評価したところ、いずれの細胞においても、IM の濃度上昇とともに細胞の生存・増殖率は上昇した。また、Scratch wound assay による検討では 24 時間後においては IM 添加による優位な創傷の閉鎖は認められなかったが、48 時間後では IM の添加により創傷の閉鎖が促進される傾向が認められた。IM をハイドロゲルに導入し、ヘアレスマウス（Hos: HR-1 系、雄）の背部に、バイオプシーパンチを用いて創傷モデルを作成し、IM 含有ハイドロゲルの創傷治癒効果を検証した。IM 含有ハイドロゲル処置群はコントロール群と比較して、傷の閉鎖が促進され、5 日目には有意な差が認められた。ハイドロゲルを貼付することで、創傷面の湿潤環境が保たれ、浸出液を吸収し創傷治癒を促進するものと考えられた。

（４）miRNA-223 発現抑制は黄色ブドウ球菌感染創を改善する

microRNA（miRNA）は、標的 mRNA に作用して蛋白質翻訳抑制に関与する非コード RNA であ

る。近年我々は、miR-223 欠損（KO）好中球は、過剰な活性化と相まって、無菌性皮膚創傷治癒を遅延させることをみいだした。したがって、病原体排除のために一時的に過度な炎症を必要とする環境では、miR-223 KO 好中球は病原体排除に有効であると考えられる。そこで、黄色ブドウ球菌（S. aureus）感染モデルを用いて解析を行った。

その結果、S. aureus 感染 miR-223 KO マウスは、膿瘍形成の促進を伴って、皮膚創傷治癒が促進した。また、miR-223 標的遺伝子である interleukin-6 の発現上昇を認めた。次に治療への応用をめざし、細胞移植及び miR-223 アンチセンスオリゴ（AS ODN）及び miR-223 AS ODN デリバリーシステムの開発を行った。その結果、今回我々が新たに開発した P407/P188 binary thermosensitive hydrogel は、従来我々が用いていた Pluronic gel より高効率に miR-223 AS ODN を徐放し、S. aureus 感染創を改善する効果を見出した。更に miR-223 KO 好中球移植は、S. aureus 感染創を改善した。

次に、ヒト好中球モデル細胞株(HL-60)を用いて miR-223 発現制御機構の解明を行った。その結果、S. aureus を認識した好中球における miR-223 の発現は、転写因子 C/EBPα によって制御されていることが明らかとなった。

今後は、miR-223 発現制御に資する化合物同定等を行い、miR-223 の人為的制御による慢性皮膚潰瘍などに有効な治療法の開発に繋げたいと考えている。

研究発表

論文

1. Naoko Ishii, Yayoi Kawano, Masahiko Suzuki, Masayo Komoda, Kimiko Makino, Takehisa Hanawa: Effects of a Camostat Mesilate Gargle on Stomatitis Caused by Molecular Target Therapy: A Case Report, Japanese Journal of Pharmaceutical Palliative Care and Sciences 9 巻 87-91 頁(2016 年)
2. Yayoi Kawano, Masanaho Sasatsu, Ayako Mizutani, Kaoru Hirose, Takehisa Hanawa(Corresponding Author),and Hiraku Onishi: Preparation and Evaluation of Stomatitis Film Using Xyloglucan Containing Loperamide ”, CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN 64 巻 6 号 1-6 頁(2016 年 6 月)
3. Yayoi Kawano, Ayano Imamura, Tomoe Nakamura, Mio Akaishi, Mitsutoshi Satoh, and Takehisa Hanawa: Development and Characterization of Oral Spray for Stomatitis Containing Irsogladine Maleate, CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN 64 巻 12 号 1659-1665 頁(2016 年 12 月)
4. Maiko de Kerckhove, Katsuya Tanaka, Takahiro Umehara, Momoko Okamoto, Sataro Kanematsu, Hiroko Hayashi, Hiroki Yano, Soushi Nishiura, Shiho Tooyama, Yutaka

Matsubayashi, Toshimitsu Komatsu, Seongjoon Park, Yuka Okada, Rina Takahashi, Yayoi Kawano, Takehisa Hanawa, Keisuke Iwasaki, Tadashige Nozaki, Hidetaka Torigoe, Kazuya Ikematsu, Yutaka Suzuki, Katsumi Tanaka, Paul Martin, Isao Shimokawa, Ryoichi Mori: Targeting miR-223 in neutrophils enhances the clearance of Staphylococcus aureus in infected wounds, EMBO Molecular Medicine (2018 年 8 月)

③漢方薬の有効利用に繋がるTR

薬学部薬学科・礒濱洋一郎（プロジェクトリーダー）、吉澤一巳
薬学部生命創薬科学科・樋上賀一
国立がん研究センター・上園保仁

漢方薬の新たな現代医学的な利用を提案すべく、特にがんの補充療法としての有用性について検討した。まず、がん悪液質様の病態を呈するモデルマウス作製し、六君子湯ががん悪液質病態の改善に有効であること、そのメカニズムの一端として脂肪組織における脂肪酸合成系転写因子 Srebp1c を介した de novo 脂肪酸合成が関連することを明らかにした（論文１-4)。また。担がんマウスを作製して、補剤（補中益気湯、十全大補湯および人参養栄湯）の影響について検討した。十全大補湯および人参養栄湯はともに、がん組織および骨髄中での骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）の産生を抑制することを明らかにした。また、骨髄細胞から MDSC への分化培養系で、これらの両方剤は MDSC の分化を抑制し、癌免疫療法の補助薬としてこれらの漢方薬が有用であることを示した（学会発表 2, 7)。一方、化学療法剤やオピオイド性鎮痛薬の副作用として生じる嘔吐の軽減を目的とする漢方薬の有用性を評価するために、5-HT3 受容体拮抗作用に注目した評価系の構築を行っており、本評価系により漢方薬の制吐作用の機序の解明を目指し検討中である（学会発表 4)。さらに、水代謝調節作用を持つことで知られている五苓散の効果の基盤となる薬理作用として、血管内皮細胞での水チャネルであるアクアポリン１の発現抑制作用とそれに基づく血管新生阻害作用を見出し、慢性硬膜下血腫の再発予防および遷延性術後慢性疼痛への有効性を示唆した（論文 2, 学会発表 1, 6, 8)。

研究発表

論文

1. Kono, T., Suzuki, Y., Mizuno, K., Miyagi, C., Omiya, Y., Sekine, H., Mizuhara, Y., Miyano, K., Kase, Y., Uezono, Y. Preventive effect of oral goshajinkigan on chronic oxaliplatin-induced hypoesthesia in rats. Sci Rep, 2015, 5: 16078.

2. Ohnishi, S., Watari, H., Kanno, M., Ohba, Y., Takeuchi, S., Miyaji, T., Oyamada, S., Nomura, E., Kato, H., Sugiyama, T., Asaka, M., Sakuragi, N., Yamaguchi, T., Iwase, S., Uezono, Y. Additive effect of rikkunshito, an herbal medicine, on chemotherapy-induced nausea, vomiting, and anorexia in uterine cervical or corpus

cancer patients treated with cisplatin and paclitaxel: results of a randomized phase II study (JORTC KMP-02). J Gynecol Oncol, 2017, 28: e44 (2017).

3. Miyano, K., Nonaka, M., Uzu, M., Ohshima, K., Uezono, Y. Multifunctional actions of Ninjinyoeito, a Japanese kampo medicine: Accumulated scientific evidence based on experiments with cells and animal models, and clinical studies. Front Nutr, 2018, 5: 93.

4. Sudo Y, Otsuka H, Miyakawa R, Goto A, Kashiwase Y, Terawaki K, Miyano K, Hirao Y, Taki K, Tagawa R, Kobayashi M, Okita N, Uezono Y, Higami Y. Differential Metabolic Responses to Adipose Atrophy Associated with Cancer Cachexia and Caloric Restriction in Rats and the Effect of Rikkunshito in Cancer Cachexia. Int J Mol Sci, 2018, 19, pii: E3852.

5. 前田　剛, 矢数芳英, 礒濱洋一郎, 神山洋一郎, 透析導入後, 不均衡症候群により増悪した遷延性術後慢性疼痛に対して五苓散が著効した 1 症例, ペインクリニック, 39, pp1069-1073, 2018.

学会発表

1. 村上一仁, 堀江一郎, 礒濱洋一郎, 五苓散による血管内皮細胞の遊走抑制作用, 第 33 回和漢医薬学会学術大会, 東京, 8 月 27 日 (2016)

2. 堀江一郎, 礒濱洋一郎, 細胞標的型研究：骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の分化調節を介した十全大補湯の免疫調節作用, 第 33 回和漢医薬学会学術大会, 東京, 8 月 27 日 (2016)

3. Ohnishi, S., Watari, H., Kanno, M., Ohba, Y., Takeuchi, S., Miyaji, T., Oyamada, S., Nomura, E., Kato, H., Sugiyama, T., Asaka, M., Sakuragi, N., Yamaguchi, T., Uezono, Y., Iwase, S. Efficacy of rikkunshito, a Japanese herbal medicine, on chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with uterine cervical or corpus cancer treated with cisplatin and paclitaxel -A randomized phase II study. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 Congress, Copenhagen, Denmark, Oct. 7-11 (2016).

4. 星野結衣, 手塚栞, 山根碧衣, 根岸健一, 吉澤一巳, Low-dose granisetron for prophylaxis of anorexic response and body weight loss induced by cisplatin in mice、第 11 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、京都、10 月 21 日 (2017) .

5. 上園保仁. がん患者の QOL 向上に役立つ漢方薬　～なぜ効くのか？本当に効くのか？を明らかにする基礎・臨床研究を通して～. 第 27 回日本病態生理学会大会, 東京, 月 18-20 日 (2017)

6. 黄 莉慧, 堀江 一郎, 松山 真吾, 上杉 晴香, 荒井 哲也, 礒濱 洋一郎, アルコール摂取による脳内水分含量およびAQP4発現への影響と五苓散の作用, 第20回応用薬理シンポジウム, 東京, 8月4日 (2018)

7. 小寺真央, 堀江一郎, 松山真吾, 高橋隆二, 礒濱洋一郎, 人参養栄湯による骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) の分化抑制作用とその特性, 第 35 回和漢医薬学会学術大会, 岐阜, 9月1日 (2018)

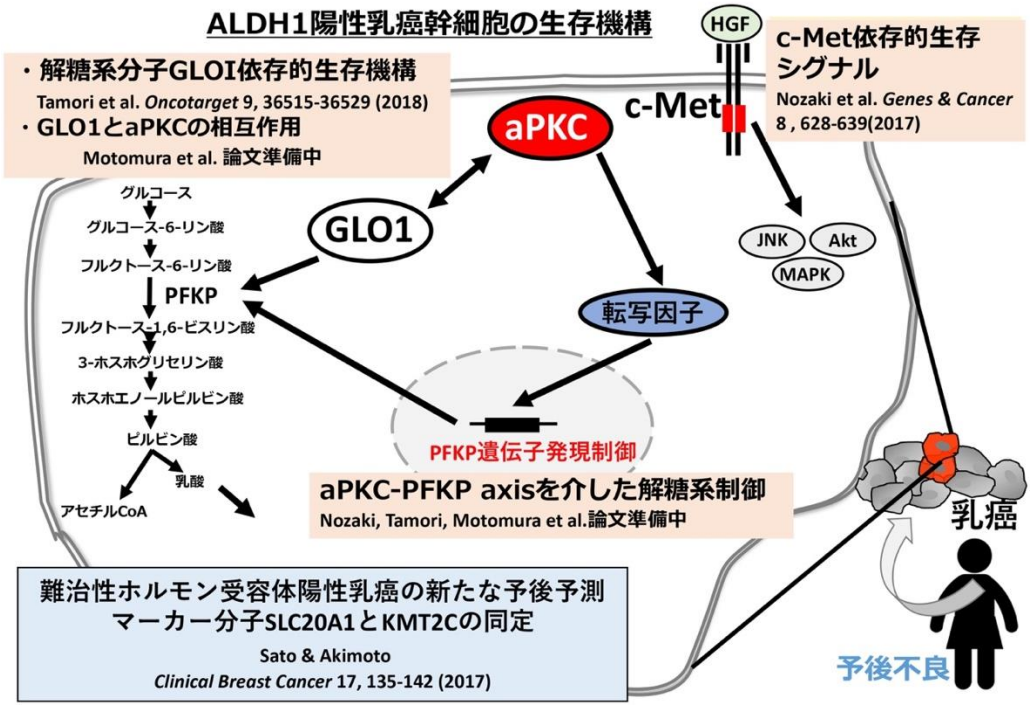
8. Kazuhito Murakami, Ichuro Horie, Yoichiro Isohama, Inhibitory effect of Goreisan on vascular endothelial cell migration. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 京都, 7月4日 (2018)

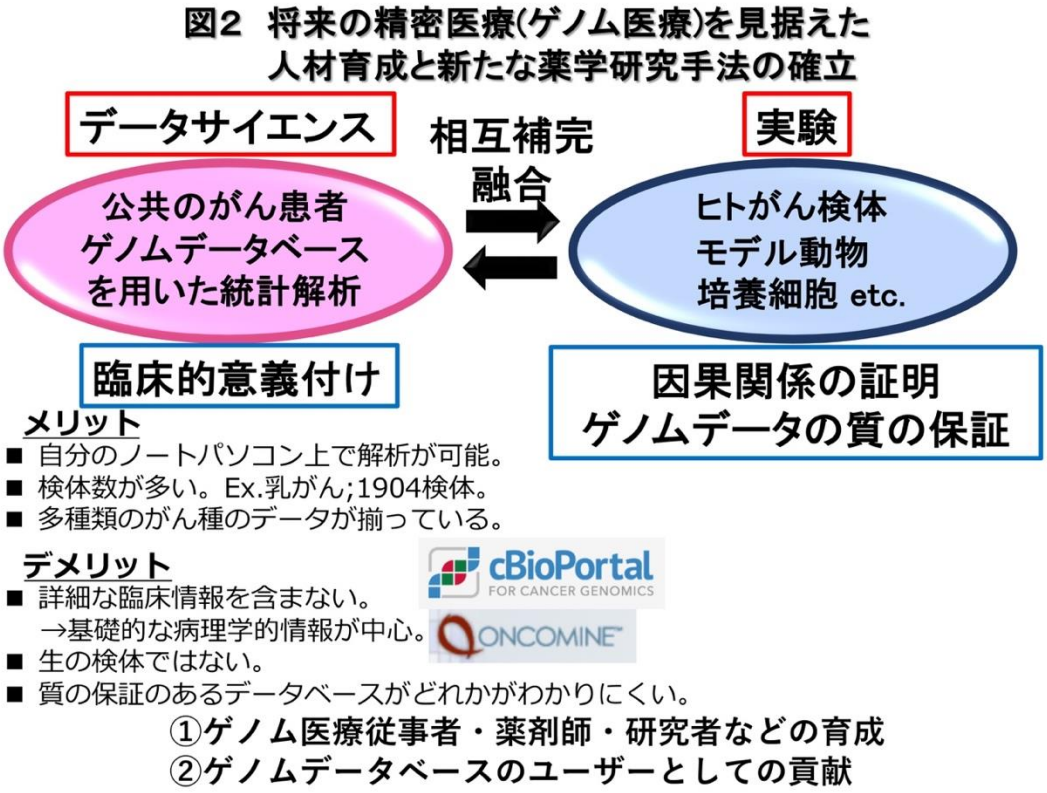
④難治性乳がん制圧に関する TR

薬学部生命創薬科学科・秋本和憲（(プロジェクトリーダー)）
樋上賀一、和田　猛
理学部応用化学科・鳥越秀峰
理工学部情報科学科・佐藤圭子

乳癌患者ゲノムデータベース(1904 検体; METABRIC, Nature 2012& Nature Commun 2016 および 593 検体 ; TCGA Breast cancer)解析による予後予測や創薬標的候補分子の抽出から、実際の実験による因果関係の証明を経て難治性乳がんの予後予測分子や創薬標的分子として、SLC20A1、KMT2C、c-Met および GLO1 の４種類を同定することができた（論文 1-3、図１）。一連の研究を通じて、患者ゲノムデータと臨床情報解析のノウハウとその解析に通じた若い大学院生を育成でき、今後の新たな精密医療（ゲノム医療）を担う人材の育成と確保に貢献できた（学会優秀発表賞 1-3)。現在は、乳がん以外の難治性がんのゲノムデータベース解析を進めるとともに、新規に発見したシグナル経路の詳細な解析を進め、将来の精密医療のための理論的基盤の確立を進めている（図１、図２）。

図1　難治性乳癌の新規予後予測および創薬標的分子の探索と評価





研究発表

論文

1. Keiko Sato and Kazunori Akimoto “Expression Levels of KMT2C and SLC20A1 identified by information-theoretical analysis are powerful prognostic biomarkers in ER-positive breast cancer” *Clinical Breast Cancer*, 17, e135-e142 (2017)
2. Yuka Nozaki, Shoma Tamori, Masahiro Inada, Reika Katayama, Hiromi Nakane, Osamu Minamishima, Yuka Onodera, Makoto Abe, Shota Shiina, Kei Tamura, Daichi Kodama, Keiko Sato, Yasushi Hara, Ryo Abe, Ryoko Takasawa, Atsushi Yoshimori, Nariyoshi Shinomiya, Sei-ichi Tanuma and Kazunori Akimoto* “Correlation between c-Met and ALDH1 contributes to the survival and tumor-sphere formation of ALDH1 positive breast cancer stem cells and predicts poor clinical outcome in breast cancer” *Genes & Cancer*, 8, 628-639 (2017)
3. Shoma Tamori, Yuka Nozaki, Hitomi Motomura, Hiromi Nakane, Reika Katayama, Chotaro Onaga, Eriko Kikuchi, Nami Shimada, Yuhei Suzuki, Mei Noike, Yasushi Hara, Keiko Sato, Tsugumichi Sato, Kouji Yamamoto, Takehisa Hanawa, Misa Imai, Ryo Abe, Atsushi Yoshimori, Ryoko Takasawa, Sei-Ichi Tanuma and Kazunori Akimoto* “Glyoxalase 1 gene is highly expressed in basal-like human breast cancers and contributes to survival of ALDH1-positive breast cancer stem cells” *Oncotarget* 9, 36515-36529 (2018)

学生優秀発表賞（学会発表）

1. 南島 治(受賞当時修士２年) 学生優秀発表者賞（ポスター発表の部)、日本薬学会 137 年会(2017)
2. 野崎優香(受賞当時博士 1 年) 学生優秀発表者賞（ポスター発表の部)、日本薬学会 138 年会(2018)
3. 多森 翔馬(受賞当時博士 2 年) 学生優秀発表者賞（口頭発表の部)、日本薬学会 139 年会(2019)

⑤自己免疫・アレルギー疾患の発症機序解析と治療法開発

基礎工学部生物工学科・西山千春（PL）
薬学部生命創薬科学科・和田　猛
理学部応用化学科・鳥越秀峰、大塚英典

アレルギーや自己免疫疾患の治療に向け、自然免疫の初動から獲得免疫の方向性までを制御する樹状細胞と、アレルギーのエフェクター細胞であるマスト細胞に焦点を当て、細胞機能や遺伝子発現の調節機構を解析し、核酸医薬開発と物質探索という２通りのアプローチで細胞機能の調節法開発を目指している。本年度は、樹状細胞のマスターレギュレーターである転写因子 PU.1 が IRF4 とのヘテロ２量体として RALDH2 発現を誘導する一方（論文 1)、単体として Ccl22 発現を引き起こす等の分子機構を報告した（論文 2)。siRNA や免疫調節薬薬を用いた PU.1 機能制御の結果、マスト細胞のアレルギー反応を in vitro、in vivo 共に抑制できることも示している（論文 3)。さらに、市販の in vivo siRNA 導入試薬を用い、アレルギー性喘息の病態改善効果があることを確認した（未発表)。探索系のアプローチでは、微生物や植物の二次代謝産物、合成化合物などから、候補物質を複数得ており、短鎖脂肪酸がマスト細胞によるアレルギー反応を顕著に抑制することやポリフェノール類が炎症反応を抑制することなどを in vitro、in vivo で示してきた（シンポジウム 1、学会発表 1、2 ほか)。ごく最近 *Streptomyces* sp. SANK 60404 株より単離同定された非タンパク質性アミノ酸 DADH について、混合リンパ球反応を抑制すること、ただし、FTY720 のリード化合物 ISP-1 の免疫抑制活性に寄与する 2-アミノ-1,3-プロパンジオール構造を有しているものの、T 細胞に作用する ISP-1 とは異なり、樹状細胞を標的としている新たな経路を介していることを報告した（論文 4)。

核酸医薬の技術開発に向けては、以下のような進捗があった。核酸医薬として有用な siRNA や DNA/RNA ヘテロ二本鎖核酸（HDO）に結合し、生体内における安定性と薬理活性を向上させるカチオン性人工ペプチド（論文 5、招待講演 1-3）とカチオン性人工オリゴ糖（論文 6、招待講演 1-3）の合成に成功した。また、ホスホロチオエート核酸に代わる次世代の核酸医薬分子として有望なボラノホスフェート核酸の立体選択的合成（論文 7、招待講演 1-3）に成功し、その性質を明らかにした。3 本鎖核酸形成と 3 本鎖核酸結合蛋白質による人工的遺伝子発現制御法の開発については、以下の通り取り組んだ。2 本鎖 DNA に 1 本鎖核酸を加えると遺伝子発現制御領域で 3 本鎖核酸が形成され、転写制御因子が結合できず、転写活性が制御される可能性があると考え検証を行った。ルシフェラーゼ遺伝子の上流に、3 本鎖核酸形成可能配列を有する発癌関連遺伝子のプロモーターを導入したプラスミドを構築し、3 本核酸形成用 1 本鎖核酸や 3 本鎖核酸結合蛋白質を導入した結果、ルシフェラーゼの発現が効率的に抑制されることが判明した（論文8、9、国際学会1)。

研究発表

1. Yashiro, T., Yamaguchi, M., Watanuki, Y., Kasakura, K., Nishiyama, C.* The transcription factors PU.1 and IRF4 determine dendritic cell-specific expression of RALDH2. ***J. Immunol.*** 201, 3677-3682 (2018).
2. Yashiro, T., Nakano, S., Nomura, K., Uchida, Y., Kasakura, K., Nishiyama, C.* A transcription factor PU.1 is critical for Ccl22 gene expression in dendritic cells and macrophages. ***Sci. Rep.*** 9, 1161 (2019).
3. Oda, Y., Kasakura, K., Fujigaki, I., Kageyama, A., Okumura, K., Ogawa, H., Yashiro, T., and Nishiyama, C. The effect of PU.1 knockdown on gene expression and function of mast cells. ***Sci. Rep.*** 8, 2005 (2018).
4. Yashiro, T., Sakata, F., Sekimoto, T., Shirai, T., Hasebe, F., Matsuda, K., Kurosawa, S., Suzuki, S., Nagata, K., Kasakura, K., Nishiyama, M., Nishiyama, C.* Immunosuppressive effect of a non-proteinogenic amino acid from Streptomyces through inhibiting allogeneic T cell proliferation. ***Biosci. Biotechnol. Biochem.*** in press.
5. Maeda, Y., Hara, R. I., Nishina, K., Yoshida-Tanaka, K., Sakamoto, T., Yokota, K., Wada, T. ***Nucleos. Nucleot. Nucl.*** 38, 338-348 (2019).
6. Hara, R. I., Maeda, Y., Fujimaki H., Wada, T. ***Chem. Commun.*** 54, 5826-5829 (2018).
7. Hara, R. I., Saito, T., Kogure, T., Hamamura, Y., Uchiyama, N., Nukaga, Y., Iwamoto, N., Wada, T. ***J. Org. Chem.*** *in press* (DOI: 10.1021/acs.joc.9b00658).
8. Maiko de Kerckhove, Katsuya Tanaka, Takahiro Umehara, Momoko Okamoto, Sotaro Kanematsu, Hiroko Hayashi, Hiroki Yano, Soushi Nishiura, Shiho Tooyama, Yutaka Matsubayashi, Toshimitsu Komatsu, Seongjoon Park, Yuka Okada, Rina Takahashi, Yayoi Kawano, Takehisa Hanawa, Keisuke Iwasaki, Tadashige Nozaki, Hidetaka Torigoe, Kazuya Ikematsu, Yutaka Suzuki, Katsumi Tanaka, Paul Martin, Isao Shimokawa, Ryoichi Mori, Targeting miR-223 in neutrophils enhances the clearance of Staphylococcus aureus in infected wounds, ***EMBO Mol. Med.***, 10, e9024 (2018).
9. Yusuke Matsuno, Hidetaka Torigoe, and Ken-ichi Yoshioka,Establishment of cellular quiescence together with H2AX downregulation and genome stability maintenance, ***J. Clin. Exp. Pathol.***, 8, 335 (2018).

招待講演

1. 和田猛、リン原子の立体化学を厳密に制御したリン原子修飾核酸医薬の開発、日本核酸医薬学会第4回年会、福岡、7月10日（2018）.

2. 和田猛、厳密な立体構造認識に基づく核酸医薬の機能制御、第 34 回創薬セミナー、山梨、7 月 13 日 (2018) .
3. Wada, T., Functional Control of Nucleic Acid Drugs Based on Strict Three-dimensional Structure Recognition, Asian 3 Roundtable on Nucleic Acids (A3RONA), Korea, Gangneung, September 15 (2018).

シンポジウム

1. 西山千春: 短鎖脂肪酸によるアレルギー抑制効果, 日本農芸化学会 2019 年度大会・シンポジウム, 東京 (東京農大) , 3 月 24-27 日(2019).

学会発表

1. 坂田文弥、八代拓也、平野弘之、長田裕之、西山千春：樹状細胞を標的とした免疫調整剤の探索と病態モデルや細胞応答解析による効果検証、第 41 回分子生物学会年会、横浜、11 月 28-30 日 (2018) .
2. 八代拓也、綿貫優実、山口昌樹、西山千春: レチノイン酸合成酵素 RALDH2 を介したフラボノールによる腸管免疫応答の恒常性維持, 日本農芸化学会 2019 年度大会, 東京(東京農大) , 3 月 24-27 日(2019).

国際学会

1. Shimmura,M., Sugiyama, K., Kiuchi. K., Sato, N., Katayama, T., Torigoe, H. ″Regulation of Gene Expression by Triplex Nucleic Acid and Triplex Nucleic Acid-Binding Proteins″, The 45th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2018, Kyoto, Japan, November 7 (2018).

⑥オートファジー/細胞老化を標的とした新規治療薬の開発

薬学部生命創薬科学科・深井文雄（プロジェクトリーダー（PL））、
樋上賀一（30 年度のみ PL）、秋本和憲、小林正樹
理学部応用化学科・大塚英典
筑波大学・中川　嘉
長崎大学・下川　功

リソソーム障害がオートファジー障害とともに細胞老化を誘導する可能性を見出した。また、β1 インテグリンの活性化を介して細胞老化が誘導されることも明らかとなった。細胞老化におけるリソソーム障害の本体を明らかにすべく、共同研究を開始し、酸性であるべきリソソーム内中性化およびカテプシン L の成熟障害がリソソーム障害において重要で、その結果、オートファゴソームが蓄積する可能性を示した。また、この時、代償的にカテプシン B が活性化することにより、細胞老化やインフラマソームの活性化が生じることを明らかにした（論文１、学会発表１）。加えて、カテプシン B の活性化により脂肪滴タンパク質ペリリピンの分解が生じて、脂肪酸分解が亢進することを示した（学会発表２、３）。一方、主要な細胞外基質タンパク質であるフィブロネクチンから遊離するペプチド FNIII14 がβ1 インテグリン不活化作用を介して細胞老化を抑制することを示した（学会発表４、５、６）。さらに、オートファジー障害を改善する物質としてトレハロースやタウリンが細胞機能に及ぼす影響について解析した。その結果、トレハロースはオートファジーを亢進するとともに p62 依存性に NRF2 を活性化して抗酸化能を高める作用があることを示した（論文２、学会発表７）。一方、タウリンは成熟 3T3-L1 マウス脂肪細胞において、mTORC1 のリン酸化に影響を与えずに、ERK1/2 リン酸化レベルの低下を介して、TFEB の核内移行を増強してオートファジーを促進することを明らかにした（論文３、学会発表８、９）。

研究発表

論文

1. Mizunoe Y, Sudo Y, Okita N, Hiraoka H, Mikami K, Narahara T, Negishi A, Yoshida M, Higashibata R, Watanabe S, Kaneko H, Natori D, Furuichi T, Yasukawa H, Kobayashi M, Higami Y*. Involvement of lysosomal dysfunction in autophagosome accumulation and early pathologies in adipose tissue of obese mice. Autophagy. 2017 Apr 3;13(4):642-653.
2. Mizunoe Y, Kobayashi M, Sudo Y, Watanabe S, Yasukawa H, Natori D, Hoshino A, Negishi A, Okita N, Komatsu M, Higami Y*. Trehalose protects against oxidative stress by

regulating the Keap1-Nrf2 and autophagy pathways. Redox Biol. 2018 May;15:115-124.

3. Kaneko H, Kobayashi M, Mizunoe Y, Yoshida M, Yasukawa H, Hoshino S, Itagawa R, Furuichi T, Okita N, Sudo Y, Imae M, Higami Y*. Taurine is an amino acid with the ability to activate autophagy in adipocytes. Amino Acids. 2018 May;50(5):527-535.

学会発表

1. 水之江雄平、樋上賀一、肥満症脂肪組織におけるリソソーム・オートファジー機能障害、第 10 回オートファジー研究会・第 4 回新学術「オートファジー」班会議、新潟、11 月 14 日 (2016)
2. 水之江雄平、樋上賀一、小林正樹、星野駿介、中川　嘉、島野　仁、リソソーム機能異常が脂肪滴局在タンパク質ペリリピンに及ぼす影響の解析、第 39 回日本肥満学会、神戸、10 月 7 日～ 8 日 (2018 年)
3. Misako SAKURAI, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI、The effect of decreasing activity of cathepsin L on adipocytes、第 41 回日本基礎老化学会大会、東京都葛飾区、5 月 31 日～ 6 月 2 日 (2018)
4. 大澤琢郎、萩原裕、山下理菜、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシン C に由来するペプチドは細胞老化誘導を介してがん化に関与する、日本薬学会第 136 年会、横浜、3 月 27 日 (2016).
5. 萩原裕、奥山慎、山下理菜、伊豫田拓也、深井文雄、細胞外マトリックスタンパク質に由来するペプチドは細胞老化の誘導を介して腫瘍形成と悪性化に関与する、日本薬学会第 135 年会、神戸、3 月 26-28 日 (2015).
6. 萩原裕、山下里菜、大澤琢郎、伊豫田拓也、深井文雄、テネイシン C に由来するペプチドは細胞老化誘導を介して腫瘍形成および悪性化に関与する、第 19 回日本がん分子標的治療学会学術集会、松山、6 月 11 日(2015).
7. 安川博峰、樋上賀一、オートファジー誘導剤トレハロースの新規細胞防御メカニズムについて、第 10 回オートファジー研究会・第 4 回新学術「オートファジー」班会議、新潟、11 月 14 日 (2016)
8. 吉田眞帆、小林正樹、井前正人、樋上賀一、タウリンの生体内恒常性維持機構の解析、第 39 回日本肥満学会、神戸、10 月 7 日～ 8 日 (2018 年)
9. Masaki KOBAYASHI, Hiroki KANEKO, Yuhei MIZUNOE, Maho YOSHIDA, Masato IMAE, Yoshikazu HIGAMI、Tarurin is an amino acid with the ability to activate autophagy in adipocytes、第 41 回日本基礎老化学会大会、東京都葛飾区、5 月 31 日～ 6 月 2 日(2018)

グループ研究成果報告
平成３０年度

探索グループ

免疫担当細胞の遺伝子発現制御

基礎工学研究科生物工学専攻　西山千春

【１】免疫担当細胞の遺伝子発現制御機構

樹状細胞の機能に重要な分子の遺伝子発現制御機構を解析し、制御性 T 細胞分化誘導に重要な酵素 RALDH2 の発現には転写因子 PU.1 と IRF4 が寄与すること、ケモカイン CCL22 の発現にも PU.1 が必須であることを報告した。PU.1 はマスト細胞の機能にも重要であり、そのノックダウンにより IgE 受容体や Syk キナーゼの発現が抑制され、ホスファターゼの発現が亢進し、アナフィラキシー反応が抑制された。

【２】短鎖脂肪酸によるマスト細胞依存性アレルギー抑制

短鎖脂肪酸のうち、酪酸や吉草酸がマスト細胞活性化を抑制することを発見し、その機序としてマスト細胞上の GPR109A を介して作用することや、マスト細胞自身が産生する PGE_2 や IL-10 がオートクラインに活性化抑制することなどが示唆され、また、酪酸や吉草酸の経口投与がアナフィラキシー反応抑制に有意に奏功することを確認した。

【３】新規免疫調節物質の探索

放線菌二次代謝産物や植物由来成分、化合物ライブラリーなどから、独自に構築したスクリーニング系を用いて樹状細胞による T 細胞活性化抑制物質、マスト細胞活性化抑制物質等を複数取得し、作用点の解析を行うと共に、アレルギー疾患や自己免疫疾患への効果をマウスモデルを用いて評価した。

特に、*Streptomyces* sp. SANK 60404 株より単離同定された非タンパク質性アミノ酸 DADH が、FTY720 のリード化合物 ISP-1 の免疫抑制活性に寄与する 2-アミノ-1,3-プロパンジオール構造を有していることから、同種異系反応への影響を調べたところ、DADH が混合リンパ球反応を抑制することが判明した。DADH は ISP-1 とは異なり、CD3 と CD28 の架橋による T 細胞増殖を抑制することはなかったが、BMDCs を事前に DADH で処理することにより同種異系 T 細胞、特に $CD8^+$T 細胞の増殖を有意に抑制するという ISP-1 には見られない作用を発揮した。以上のことから、DADH は、樹状細胞を標的として樹状細胞依存性 T 細胞活性化を抑制することが示唆された。

【４】神経制御因子オピオイドによる免疫炎症応答制御

主に中枢神経系に作用するオピオイドが、炎症性腸疾患を改善することを見出し、少なくとも中枢を介さずに末梢組織や細胞に直接作用する可能性があること、免疫細胞にオピオイド受容体が発現しておりオピオイドにより活性化抑制を受けることなどを明らかにした。

研究成果集

A.学術論文（査読制度有）

1. Yashiro, T., Sakata, F., Sekimoto, T., Shirai, T., Hasebe, F., Matsuda, K., Kurosawa, S., Suzuki, S., Nagata, K., Kasakura, K., Nishiyama, M., and Nishiyama, C., Immunosuppressive effect of a non-proteinogenic amino acid from Streptomyces through inhibiting allogeneic T cell proliferation. Biosci. Biotechnol. Biochem. in press.
2. Yashiro, T., Nakano, S., Nomura, K., Uchida, Y., Kasakura, K., and Nishiyama, C., A transcription factor PU.1 is critical for Ccl22 gene expression in dendritic cells and macrophages. Sci. Rep. 9, 1161 (2019).
3. Piao, X., Miura, R., Miyake, S., Komazawa-Sakon, S., Koike, M., Shindo, R., Takeda, J., Hasegawa, A., Abe, R., Nishiyama, C., Mikami, R., Yagita, H., Uchida, Y., and Nakano, H., Blockade of TNFR1-dependent and –independent cell death is crucial for normal epidermal differentiation. J. Allergy Clin. Immunol. 143, 213-228 e210 (2019).
4. Ito, T., Egusa, C., Maeda, T., Numata, T. Nakano, N., Nishiyama, C., and Tsuboi, R., Stem cell factor suppressed IL-33-induced MHC class II expression in murine bone marrow-derived mast cells. Allergol. Int. 68, 264-267 (2019).
5. Yashiro, T., Yamaguchi, M., Watanuki, Y., Kasakura, K., and Nishiyama, C., The transcription factors PU.1 and IRF4 determine dendritic cell-specific expression of RALDH2. J. Immunol. 201, 3677-3682 (2018).
6. Oda, A., Tezuka, T., Ueno, Y., Hosoda, S., Amemiya, Y., Notsu, C., Kasahara, T., Nishiyama, C., and Goitsuka, R., Niche-induced extramedullary hematopoiesis in the spleen is regulated by the transcription factor Tlx1. Sci. Rep. 8, 8308 (2018).
7. Uemura, T., Yashiro, T., Oda, R., Shioya, N., Nakajima, T., Hashisu, M., Kobayashi, S., Nishiyama, C., and Arimura, G., Intestinal anti-inflammatory activity of Perillaldehyde. J. Agric. Food Chem. 66, 3443-3448 (2018).
8. Oda, Y., Kasakura, K., Fujigaki, I., Kageyama, A., Okumura, K., Ogawa, H., Yashiro, T., and Nishiyama, C., The effect of PU.1 knockdown on gene expression and function of mast cells. Sci. Rep. 8, 2005 (2018).
9. Umazume, A., Kezuka, T.*, Matsuda, R., Usui, Y., Takahashi, H., Yamanaka, N., Yashiro, T., Nishiyama, C., and Goto, H., Role of PU.1 expression as an inflammatory marker in experimental autoimmune uveoretinitis. Ocul. Immunol. Inflamm. 26, 951-963 (2018).

D.著書

1. 西山千春,八代拓也、「免疫学研究者のための道具箱」in「免疫生物学」、 吉開泰信、吉住秀之、笹月健彦、三宅健介、谷村奈津子、竹田潔、田中芳彦、西村泰治、入江厚、横須賀忠、高濱洋介、大東いずみ、近藤健太、中山俊憲、小野寺淳、黒崎知博、錦見昭彦、福井宣規、清野宏、倉島洋介、籠谷領二、石井直人、中島裕史、坂口志文、堀昌平、中島啓、宇高恵子、南江堂、 pp. 749-790 (2019).

F.国内学会発表

1.西山千春、短鎖脂肪酸によるアレルギー抑制効果、日本農芸化学会 2019 年度大会・シンポジウム、東京、3 月 24-27 日(2019).

2.八代拓也、綿貫優実、山口昌樹、西山千春、レチノイン酸合成酵素 RALDH2 を介したフラボノールによる腸管免疫応答の恒常性維持、日本農芸化学会 2019 年度大会、東京、3 月 24-27 日(2019).

3.三浦亮介、藤垣泉、飯塚雄輝、蔭山あづさ、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、短鎖脂肪酸はマスト細胞のアレルギー性応答を抑制する、日本農芸化学会 2019 年度大会、東京、3 月 24-27 日(2019).

4.稲葉啓人、渡辺良介、八代拓也、西山千春、樹状細胞における免疫チェックポイント分子 PD-L2 の遺伝子発現制御機構の解明、日本農芸化学会 2019 年度大会、東京、3 月 24-27 日(2019).

5.長田和樹、三浦亮介、長瀬博、八代拓也、西山千春、神経性疼痛物質オピオイドの腸管免疫における炎症抑制作用、日本農芸化学会 2019 年度大会、東京、3 月 24-27 日(2019).

6.Yashiro, T., and Nishiyama, C., PU.1 is a transcriptional activator of Ccl17 and Ccl22 and is a potential therapeutic target for allergic diseases. The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Fukuoka, December 10-12(2018).

7.Miura, R., Piao, X., Miyake, S., Komazawa-Sakon, S. Nishiyama, C., and Nakano, H., Blockade of TNFR1-dependent and -independent apoptosis is crucial for normal epidermal differentiation. The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Fukuoka, December 10-12(2018).

8.Saida, K., Yashiro, T., Kasakura, K., Hara, M., Nishiyama, C., Okumura, K., and Nakano, N., Cross-talk between Notch signaling and TGF-beta signaling regulates mucosal mast cell differntiation. The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Fukuoka, December 10-12(2018).

9.Ueno, Y., Nishiyama, C., Oda, A., and Goitsuka, R., Transcription factor Tlx1 is involved in the postnatal splenic architectural maintenance in a non-cell autonomous manner. The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Fukuoka,

December 10-12(2018).

10. Oda, A., Fujisaki, K., Ueno, Y., Nishiyama, C., and Goitsuka, R., The spleen serves as a specific microenvironment that support development of B-1a cells and LAG-3^{+}CD138^{+} natural regulatory plasma cells. The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Fukuoka, December 10-12(2018).
11. Amemiya, Y., Nishiyama, C., Oda, A., Nakamura, T., and Goitsuka, R., Abnormality in the splenic microenvironment is involved in the malignant transformation of acute myeloid leukemia. The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Fukuoka, December 10-12(2018).
12. Hosoda, S., Fujisaki, K., Ueno, Y., Nishiyama, C., Haniuda, K., Oda, A., Kitamura, D., and Goitsuka, R., Transcription factor Tlx1 regulates a niche for innate-like B cells in the spleen. The 47th Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Fukuoka, December 10-12(2018).
13. 長田和樹、長瀬博、八代拓也、西山千春、オピオイド受容体を介した免疫炎症抑制効果、第 41 回分子生物学会年会、横浜、11 月 28-30 日(2018).
14. 飯塚雄輝、三浦亮介、藤垣泉、笠倉和巳、飯田真由、八代拓也、西山千春、短鎖脂肪酸によるマスト細胞依存性アレルギー反応抑制の分子機構、第 41 回分子生物学会年会、横浜、11 月 28-30 日(2018).
15. 竹田若水、仁科隆史、出口裕、西山千春、中野裕康、家族性大腸腺腫症モデルマウスにおけるインターロイキン-11 産生細胞の解析、第 41 回分子生物学会年会、横浜、11 月 28-30 日(2018).
16. 坂田文弥、八代拓也、平野弘之、長田裕之、西山千春、樹状細胞を標的とした免疫調整剤の探索と病態モデルや細胞応答解析による効果検証、第 41 回分子生物学会年会、横浜、11 月 28-30 日(2018).
17. 飯田真由、八代拓也、竹内裕美、西山千春、マスト細胞の Th2 サイトカイン産生に対する転写因子 GATA3 の機能、第 41 回分子生物学会年会、横浜、11 月 28-30 日(2018).
18. 綿貫優実、山口昌樹、八代拓也、西山千春、フラボノールによる RALDH2/Aldh1a2 発現誘導メカニズム、日本食品免疫学会 2018 年度大会、東京、11 月 15-16 日(2018).
19. 岩﨑めぐみ、笠倉和巳、八代拓也、濱田琢人、由良志織、西山千春、マスト細胞依存性アレルギーに対するポリフェノールの相乗効果、日本食品免疫学会 2018 年度大会、東京、11 月 15-16 日(2018).
20. 中野詩織、八代拓也、西山千春、皮膚の適応免疫応答における核内受容体型転写因子 NR4A3 の寄与、日本農芸化学会関東支部 2018 年度支部大会、千葉、10 月 13 日(2018).
21. 長田和樹、三浦亮介、長瀬博、八代拓也、西山千春、オピオイド受容体δアゴニストによる腸炎病態改善効果、日本農芸化学会関東支部 2018 年度支部大会、千葉、10 月 13 日(2018).

22.西山千春、吉草酸-GPR109a 経路はエイコサノイド産生を介してマスト細胞依存性アレルギー炎症を抑制する、日本農芸化学会関東支部 2018 年度支部例会（受賞講演)、東京、9 月 8 日(2018).

23.Miura, R., Piao, X., Miyake, S., Komazawa-Sakon, S., Nishiyama, C., Nakano, H., Blockade of TNFR1-dependent and –independent cell death is crucial for normal epidermal differentiation. Gordon Research Conference on Cell Death, USA, 8 月 5-10 日(2018).

24.上野湧太、小田朗永、西山千春、後飯塚僚、三次元培養法を用いた脾臓 Lymphoid tissue organizer-like 細胞の解析、第 83 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、東京、7 月 26-27 日(2018).

25.飯塚雄輝、藤垣泉、三浦亮介、蔭山あづさ、笠倉和巳、長田和樹、久保允人、八代拓也、西山千春、短鎖脂肪酸-GPR109A 経路によるマスト細胞依存性アレルギー反応抑制における IL-10 と PGE2 の寄与、第 83 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、東京、7 月 26-27 日(2018).

I.受賞

1.長田和樹、三浦亮介、長瀬博、八代拓也、西山千春、トピックス賞、日本農芸化学会(2019).

2.長田和樹、三浦亮介、長瀬博、八代拓也、西山千春、優秀発表、日本農芸化学会(2019).

3.三浦亮介、藤垣泉、飯塚雄輝、蔭山あづさ、笠倉和巳、八代拓也、西山千春、優秀発表、 日本農芸化学会(2019).

J. 科研費等外部資金の導入

1.公益財団法人飯島藤十郎記念食品科学振興財団、学術研究助成（共同研究)、代表、マスト細胞依存性アレルギー・炎症に対する短鎖脂肪酸の効果、平成 31 年 2 月

K.その他

1.長田和樹、三浦亮介、長瀬博、八代拓也、西山千春
三浦亮介、藤垣泉、飯塚雄輝、蔭山あづさ、笠倉和巳、八代拓也、西山千春
「本学大学院生らが日本農芸化学会 2019 年度大会において優秀発表・トピックス賞を
(https://www.tus.ac.jp/today/archive/20190507004.html)、TUS Today、2019

2.八代拓也、山口昌樹、綿貫優実、笠倉和巳、西山千春、「本学教員らの免疫細胞に関する研究成果が The Journal of Immunology に掲載」
(https://www.tus.ac.jp/today/archive/20181115001.html)、TUS Today、2018

癌幹細胞の維持機構の解明とそれを基盤とした

創薬展開にむけた研究

生命創薬科学科　秋本和憲

乳癌患者ゲノムデータベース解析及び*in vitro*, *in vivo*解析を行って次の成果を得た。

【１】解糖系代謝分子GLOI(GlyoxalaseI)の癌幹細胞における役割の解明

癌で発現亢進している解糖系分子GLOIがALDH1陽性乳癌の生存に関わることを明らかとした（多森RA・本村RA・野崎RA・佐藤圭・佐藤嗣・秋本 *Oncotarget* 9, 36515-36529 (2018)）。更に、このGLO1がaPKCと共同的に働いてALDH1陽性癌幹細胞の生存に深く関わることを明らかとし、GLOI-aPKCがALDH1陽性癌幹細胞の創薬標的分子となりうることを示した（本村RA・多森RA・野崎RA・佐藤圭・秋本 論文準備中)。

【２】aPKC依存的な癌幹細胞の生存機構の解析

aPKCが解糖系分子Xの遺伝子発現制御を介して、ALDH1陽性癌幹細胞の生存に関わるaPKC-X axisの存在を明らかとし、分子Xが有望な創薬標的分子候補であることを明らかとした(野崎RA・多森RA・本村RA・佐藤圭・秋本　論文準備中)。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1. Shashni, B., Matsuura, H., Saito, R., Hirata, T., Ariyasu, S., Nomura, K., Takemura, H., Akimoto, K., Aikawa, N., Yasumori, A. and Aoki, S., Simple and Convenient Method for the Isolation, Culture, and Re-collection of Cancer Cells from Blood by Using Glass-Bead Filters. ACS Biomaterials Science & Engineering (2018).
2. Tamori, S., Nozaki, Y., Motomura, H., Nakane, H., Katayama, R., Onaga, C., Kikuchi, E., Shimada, N., Suzuki, Y., Noike, M., Hara, Y., Sato, K., Sato, T., Yamamoto, K., Hanawa, T., Imai, M., Abe, R., Yoshimori, A., Takasawa, R., Tanuma, S., and Akimoto, K., Glyoxalase 1 gene is highly expressed in basal-like human breast cancers and contributes to survival of ALDH1-positive breast cancer stem cells. Oncotarget 9, 36515-36529 (2018).
3. Baba, J., Kioi, M., Akimoto, K., Nagashima, Y., Taguri, M., Inayama, Y., Aoki, I., Ohno, S., Mitsudo, K., and Tohnai, I., Atypical Protein Kinase C λ/ι Expression is Associated with Malignancy of Oral Squamous Cell Carcinoma. Anticancer Research 38, 6291-6297 (2018).

F.国内学会発表

1. 本村瞳、多森翔馬、野崎優香、尾崎綾栞、和氣由布子、高澤涼子、田沼靖一、花輪剛久、 真野泰成、長嶋洋治、宮城洋平、今井美沙、山本紘司、佐藤圭子、秋本和憲、PKC λ と GLO 1 過剰発現乳癌患者は予後不良を示し、両分子の阻害剤の併用は乳癌細胞の生存・tumor sphere 形成を抑制した、日本薬学会 139 年会、幕張、3 月(2019).
2. 多森翔馬、野崎優香、本村瞳、翁長朝太郎、佐藤圭子、原泰志、安部良、今井美沙、山本紘司、佐藤嗣道、花輪剛久、吉森篤史、高澤涼子、田沼靖一、秋本 和憲、解糖系代謝酵素 Glyoxalase 1 は Basal-like 型乳癌において高発現し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、日本薬学会 139 年会、幕張、3 月(2019).
3. 多森翔馬、野崎優香、本村瞳、中根裕美、嶋田奈実、佐藤圭子、原泰志、安部良、今井美沙、山本紘司、佐藤嗣道、花輪剛久、吉森篤史、高澤涼子、田沼靖一、秋本和憲、解糖系代謝酵素 Glyoxalase I は Basal-like 型乳癌において高発現し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、第 62 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月(2018).
4. 本村瞳、多森翔馬、野崎優香、片山鈴花、和氣由布子、高澤涼子、田沼靖一、真野泰成、花輪剛久、宮城洋平、長嶋洋治、今井美沙、山本紘司、佐藤圭子、秋本和憲、ステージⅢ、Ⅳ乳癌における PKCλ と GLO I 共発現患者は予後不良である、第 62 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月(2018).
5. Ishiguro, H., Akimoto, K., Yao, M. and Uemura, H., aPKCλ associates with prostate

cancer development by increasing cytokine expression. 第 77 回日本癌学会学術総会、大阪、9 月(2018).

6. Motomura, H., Tamori, S., Nozaki, Y., Takasawa, R., Tanuma, S., Miyagi, Y., Nagashima, Y., Yamamoto, K., Sato, K., Akimoto, K., Co-expression of PKCλ and GLOI correlates with poor clinical outcome in breast cancer. 第 41 回日本基礎老化学会大会、東京、6 月(2018).
7. Tamori, S., Nozaki, Y., Motomura, H., Sato, K., Sato, T., Yamamoto, K., Abe, R., Takasawa, R., Tanuma, S., Akimoto, K., High expression of GLO I gene in human basal-like breast cancer contributes to the survival of ALDH1 positive CSCs.第 41 回日本基礎老化学会大会、東京、6 月(2018).
8. Nozaki, Y., Tamori, S., Sato, K., Hara, Y., Abe, R., Takasawa, R., Yoshimori, A., Shinomiya, N., Tanuma, S., and Akimoto, K., Correlation between c-Met and ALDH1 contributes to the survival of ALDH1 positive CSCs in breast cancer. 第 41 回日本基礎老化学会大会、東京、6 月(2018).

G. 国際会議発表

1. Nozaki, Y., Tamori, S., Sato, K., Hara, Y., Abe, R., Takasawa, R., Yoshimori, A., Shinomiya, N., Tanuma, S., Akimoto, K., Correlation between c-Met and ALDH1 contributes to the survival of ALDH1 positive CSCs in breast cancer. 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (ipops2018), International Medical University, Kuala Lumpur, August (2018).
2. Tamori, S., Nozaki, Y., Motomura, H., Sato, K., Sato, T., Hara, Y., Abe, R., Yamamoto, K., Imai, M., Yoshimori, A., Takasawa, R., Tanuma, S., Akimoto, K., High expression of GLO I gene in human basal-like breast cancer contributes to the survival of ALDH1 positive CSCs. 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (ipops2018), International Medical University, Kuala Lumpur, August (2018).
3. Motomura, H., Tamori, S., Nozaki, Y., Katayama, R., Waki, Y., Takasawa, R., Tanuma, S., Mano, Y., Miyagi, Y., Nagashima, Y., Imai, M., Yamamoto, K., Sato, K., Akimoto, K. Co-expression of PKCλ and GLOI correlates with poor clinical outcome in breast cancer, 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (ipops2018), International Medical University, Kuala Lumpur, August (2018).

H. 招待講演

1. 秋本和憲、野崎優香、多森翔馬、本村瞳、難治性乳がんの新規予後予測および創薬標的分子の探索と評価、「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」総合研究院トランス

レーショナル(TR)センター第 11 回シンポジウム、東京、1 月(2019).

2. Akimoto, K., The role of atypical protein kinase C (aPKC) in glycolysis of breast cancer stem cells, 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (iPoPS 2018), International Medical University, Kuala Lumpur (2018).
3. 秋本和憲、理科大でも公共の患者ゲノムデータを駆使して医学研究ができます！、第４回東京理科大学医学研究シンポジウム、千葉、5 月(2018).

I. 受賞

1. 多森翔馬、秋本和憲、学生優秀発表者賞（口頭発表の部)、解糖系代謝酵素 Glyoxalase 1 は Basal-like 型乳癌において高発現し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、日本薬学会(2019).
2. 本村瞳、秋本和憲、学会ハイライト、 PKC λ と GLO 1 過剰発現乳癌患者は予後不良を示し、両分子の阻害剤の併用は乳癌細胞の生存・tumor sphere 形成を抑制した、日本薬学会(2019).

研究成果概要

理工学部　情報科学科　佐藤 圭子

【１】Extension of the Kimura Two-Parameter Model to the Natural Evolutionary Process

分子配列間の差異を数値で表した尺度である遺伝的差異の推定は、分子進化の研究において必須である。それゆえ、的確な進化モデルはとても重要である。Kimura の二変数(K2P)モデルは、遺伝的差異を推定するためのすべての塩基置換モデルの中で最も広く使われているが、ヌクレオチドの挿入、欠失による進化を考慮していない。進化過程に見られるヌクレオチドの変化は、置換の他に挿入、欠失を含む。私たちは、挿入、欠失を考慮することによって、K2P モデルを拡張し、二つの配列間での遺伝的差異を推定するための新しい尺度を導入した。

私たちは、ホオズキ属におけるリボソーム DNA, **internal transcribed spacer 2 region** (ITS2) 領域のヌクレオチド配列を用いて、種同定と系統解析は強く進化モデルに依存することを実証した。ホオズキ属 45 種の 89 ITS2 配列をマルチプルアライメントした後、その 3,655 配列ペアに対して K2P 遺伝的差異と私たちの提案する遺伝的差異を計算し、比較を行った。特に注目すべきは、種内遺伝的差異と種間遺伝的差異のオーバーラップの程度は、全配列にわたってギャップ（挿入、欠失）サイトを削除した後計算された K2P 遺伝的差異では 43.2%、2 つの配列間でギャップサイトを削除した後計算された K2P 遺伝的差異では 22.7%、そして、ギャップサイトを削除することなく計算された私たちの遺伝的差異では 16.9%であった。明らかに、ギャップサイトの削除や、ギャップを無視する進化モデルは種の誤同定や誤分類を引き起こす。K2P モデルだけでなく、他の進化モデルに対しても、遺伝的差異の尺度の中に、挿入、欠失を含むサイトの進化的情報を適切に組み入れることは、進化過程での意味のある差異を検出するために、そして的確な種同定や分類を行うためにも有用である(*J Mol Evol*, 87(1):60-67, 2019)。

【２】Glyoxalase 1 gene is highly expressed in basal-like human breast cancers and contributes to survival of ALDH1-positive breast cancer stem cells

私たちは、乳癌患者ゲノムデータベース解析（TCGA Nature 2012; n=593； METABRIC, Nature 2012 & Nat Commun 2016; n=1904）から、解糖系代謝中間産物である細胞毒性物質メチルグリオキサールの解毒酵素 GLO1 遺伝子の過剰発現が乳癌の進行に関わることを明らかとした。さらに GLO1 が癌幹細胞マーカーである ALDH1 陽性乳癌の分子標的となることを明らかとした (*Oncotarget*, 9(92):36515-36529, 2018)。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1. Nishimaki, T., and Sato K, An Extension of the Kimura Two-Parameter Model to the Natural Evolutionary Process. J. Mol. Evol. 87, 60-67 (2019).
2. Tamori, S., Nozaki, Y., Motomura, H., Nakane, H., Katayama, R., Onaga, C., Kikuchi, E., Shimada, N., Suzuki, Y., Noike, M., Hara, Y., Sato, K., Sato, T., Yamamoto, K., Hanawa, T., Imai, M., Abe, R., Yoshimori, A., Takasawa, R., Tanuma, SI., and Akimoto, K., Glyoxalase 1 gene is highly expressed in basal-like human breast cancers and contributes to survival of ALDH1-positive breast cancer stem cells. Oncotarget, 9, 36515-36529 (2018).

D.著書

1. Mitome, Y., Iriyama, S., Sato, K., and Volivich, I.V., “Efficient Energy Transfer in Network Model of Photosynthesis” in “Quantum Foundations, Probability and Information. STEAM-H: Science, Technology, Engineering, Agriculture, Mathematics & Health book series” edited by Khrennikov, A., Toni, B., Springer, Cham, pp. 59-69 (2018).

F.国内学会発表

1. 多森翔馬、野崎優香、本村瞳、中根裕美、嶋田奈実、佐藤圭子、原泰志、安部良、今井美沙、山本紘司、佐藤嗣道、花輪剛久、吉森篤史、高澤涼子、田沼靖一、秋本和憲、解糖系代謝酵素 Glyoxalase I は Basal-like 型乳癌において高発現し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、第 62 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 15 日(2018).
2. 本村瞳、多森翔馬、野崎優香、片山鈴花、和氣由布子、高澤涼子、田沼靖一、真野泰成、花輪剛久、宮城洋平、長嶋洋治、今井美沙、山本紘司、佐藤圭子、秋本和憲、ステージⅢ, Ⅳ乳癌における PKCλ と GLO I 共発現患者は予後不良である、第 62 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 15 日(2018).
3. Motomura, H., Tamori, S., Nozaki, Y., Ozaki, A., Waki, Y., Katayama, R., Takasawa, R., Tanuma, S., Mano, Y., Hanawa, T., Miyagi, Y., Nagashima, Y., Yamamoto, K., Sato, K., Ohno, S., Akimoto, K.、ステージⅢ-Ⅳ乳癌における PKCλと GLO I 共発現患者は予後不良である、第 2 回東京理科大学ー横浜市立大学合同シンポジウム、横浜、11 月 23 日(2018).
4. Nozaki, Y., Motomura, H., Tamori, S., Ishihara, Y., Sato, K., Hara, Y., Abe, R., Makinoshima, H., Esumi, H., Akimoto, K.、PKCλ 依存的な解糖系を介した ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存機構の解明、第 2 回東京理科大学ー横浜市立大学合同シンポジウム、横

浜、 11 月 23 日(2018).

5. Tamori, S., Nozaki, Y., Motomura, H., Onaga, C., Hara, Y., Abe, R., Sato, K., Yamamoto, K., Takasawa, R., Tanuma, S., Akimoto, K.、解糖系代謝酵素 Glyoxalase 1 は Basal-like 型乳癌において高発現し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、第 2 回東京理科大学ー横浜市立大学合同シンポジウム、横浜、11 月 23 日(2018).
6. 椎名啓亮、野崎優香、本村瞳、木村悠美子、佐藤圭子、秋本 和憲、ヒト乳癌幹細胞における c-Met と PKCλ の機能解析、「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」総合研究院トランスレーショナル(TR)センター第 11 回シンポジウム、東京、1 月 26 日(2019).
7. 阿部真実、野崎優香、本村瞳、小野寺佑佳、石原侑佳、木村悠実子、早川美菜子、金井章太郎、多森翔馬、大川美樹、翁長朝太郎、佐藤圭子、川上隆雄、内海文彰、土原一哉、大野茂男、秋本和憲、PKCλ 依存的な ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存機構の解明-3、「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」総合研究院トランスレーショナル(TR)センター第 11 回シンポジウム、東京、1 月 26 日(2019).
8. 金井章太郎、野崎優香、本村瞳、阿部真実、小野寺佑佳、石原侑佳、木村悠実子、早川美菜子、佐藤圭子、山本紘司、川上隆雄、内海文彰、土原一哉、大野茂男、秋本和憲、PKCλ 依存的な ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存機構の解明-4、「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」総合研究院トランスレーショナル(TR)センター第 11 回シンポジウム、東京、1 月 26 日(2019).
9. 早川美菜子、野崎優香、阿部真実、小野寺佑佳、石原侑佳、木村悠実子、金井章太郎、佐藤圭子、山本紘司、川上隆雄、内海文彰、土原一哉、大野茂男、秋本和憲、PKCλ 依存的な ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存機構の解明-6、「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」総合研究院トランスレーショナル(TR)センター第 11 回シンポジウム、東京、1 月 26 日(2019).
10. 小野寺佑佳、野崎優香、本村瞳、阿部真実、石原侑佳、木村悠実子、早川美菜子、金井章太郎、大川美樹、佐藤圭子、川上隆雄、内海文彰、土原一哉、大野茂男、秋本和憲、PKCλ 依存的な ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存機構の解明-2、「文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」総合研究院トランスレーショナル(TR)センター第 11 回シンポジウム、東京、1 月 26 日(2019).
11. 多森翔馬、野崎優香、本村瞳、翁長朝太郎、佐藤圭子、原泰志、安部良、今井美沙、山本紘司、佐藤嗣道、花輪剛久、吉森篤史、高澤涼子、田沼靖一、秋本和憲、解糖系代謝酵素 Glyoxalase 1 は Basal-like 型乳癌において高発現し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、日本薬学会 139 年会、千葉、3 月 22 日(2019).
12. 本村瞳、多森翔馬、野崎優香、尾崎綾栞、和氣由布子、高澤涼子、田沼靖一、花輪剛久、真野泰成、長嶋洋治、宮城洋平、今井美沙、山本紘司、佐藤圭子、秋本和憲、PKCλ と GLO 1 過剰発現乳癌患者は予後不良を示し、両分子の阻害剤の併用は乳癌細胞の生存・tumor

sphere 形成を抑制した、日本薬学会 139 年会、千葉、3 月 22 日(2019).

G.国際会議発表

1. Motomura, H., Tamori, S., Nozaki, Y., Takasawa, R., Tanuma, S., Miyagi, Y., Nagashima, Y., Yamamoto, K., Sato, K., and Akimoto, K., Co-expression of PKCλ and GLOI correlates with poor clinical outcome in breast cancer, 第 41 回日本基礎老化学会大会 第 9 回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京、6 月 2 日(2018).
2. Nozaki, Y., Tamori, S., Sato, K., Hara, Y., Abe, R., Takasawa, R., Yoshimori, A., Shinomiya, N., Tanuma, S., and Akimoto, K., Correlation between c-Met and ALDH1 contributes to the survival of ALDH1 positive CSCs in breast cancer, 第 41 回日本基礎老化学会大会 第 9 回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京、6 月 2 日(2018).
3. Tamori, S., Nozaki, Y., Motomura, H., Sato, K., Sato, T., Yamamoto, K., Abe, R., Takasawa, R., Tanuma, S., and Akimoto, K., High expression of GLO I gene in human basal-like breast cancer contributes to the survival of ALDH1 positive CSCs, 第 41 回日本基礎老化学会大会 第 9 回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京、6 月 2 日(2018).
4. Motomura, H., Tamori, S., Nozaki, Y., Katayama, R., Waki, Y., Takasawa, R., Tanuma, S., Mano, Y., Miyagi, Y., Nagashima, Y., Imai, M., Yamamoto, K., Sato, K., and Akimoto, K., Co-expression of PKCλ and GLOI correlates with poor clinical outcome in breast cancer, 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (ipops2018), International Medical University, Kuala Lumpur, 8 月 15 日(2018).
5. Tamori, S., Nozaki, Y., Motomura, H., Sato, K., Sato, T., Hara, Y., Abe, R., Yamamoto, K., Imai, M., Yoshimori, A., Takasawa, R., Tanuma, S., and Akimoto, K., High Expression of GLO I gene in human basal-like breast cancer contributes to the survival of ALDH1 positive CSCs, 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (ipops2018), International Medical University, Kuala Lumpur, 8 月 15 日(2018).
6. Nozaki, Y., Tamori, S., Sato, K., Hara, Y., Abe, R., Takasawa, R., Yoshimori, A., Shinomiya, N., Tanuma, S., Akimoto, K., Correlation between c-MET and ALDH1 contributes to the survival of ALDH1 positive CSCs in breast cancer, 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (ipops2018), International Medical University, Kuala Lumpur, 8 月 15 日(2018).

創薬グループ

核酸医薬を安定化するカチオン性人工ペプチドの開発

薬学研究科 薬科学専攻　和田 猛

近年、アンチンセンス核酸や RNAi 医薬などの、核酸医薬の開発が盛んに行われている。一般に天然の核酸分子は、生体内においてヌクレアーゼにより迅速に分解してしまうため、核酸医薬の開発においては、適切に化学修飾された人工核酸を用いることが必須なことがほとんどである。我々は、このような既存研究とは異なるアプローチとして、核酸医薬に結合し、安定性を向上させる人工分子の開発に取り組んでいる。本研究では、核酸医薬の中でも、RNA 二本鎖からなる siRNA や DNA/RNA 二本鎖からなるヘテロ二本鎖核酸（HDO）などの A 型二重らせん構造を有する核酸医薬に注目し、これに結合するカチオン性人工ペプチドを開発することを目的とした。

【１】siRNA[1] とヘテロ二本鎖核酸 [2] の安定化に有効なカチオン性人工ペプチドの開発

RNAi 医薬の本体は siRNA と呼ばれる二本鎖 RNA である。二本鎖 RNA においては、両鎖のリン酸基が、メジャーグルーブに沿って配列している。そこで、この構造に効率的に結合する分子として、ジアミノブタン酸８量体（Dab8）を合成した（Fig.1）。Dab8 は、RNA/RNA 二本鎖に対して強く結合し、二本鎖の熱力学的安定性を顕著に向上させた。12 量体の RNA 二本鎖に対して Tm 値を 13.5 ºC 上昇させ、Kd 値は 97 nM であった。siRNA（21 量体）に対して 3 当量の Dab8 を結合させると、Tm 値を 13.6 ºC 上昇させ、RNase A による RNA 鎖の分解をほぼ完全に抑制した。一方、in vitro で siRNA の遺伝子発現抑制効果には全く影響を及ぼさなかった [1]。Dab8 は、アンチセンス DNA と相補的な RNA 鎖からなるヘテロ二本鎖核酸（HDO）12 量体に対しても強く結合し、Tm 値を 13.6 ºC 上昇させ、RNase A による RNA 鎖の分解をほぼ完全に抑制した。逆に、Dab8 は RNase H による RNA 鎖の分解を加速することが明らかとなり、Dab8 はアンチセンス核酸の機能を向上させる効果があることがわかった。以上のことから、Dab8 は核酸医薬の生体内における核酸医薬分子の安定化と活性の向上を同時に実現する有効なキャリア分子となりうることを示した [2]。

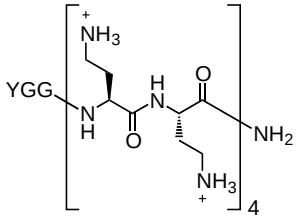


Fig.1 Dab8 の化学構造

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1.Hara, R., I., Yaoita, A., Takeda, K., Ueki, H., Ishii, A., Imoto, H., Kobayashi, S., Sano, M., Noro M., Sato, K., Wada, T., Solid-Phase Synthesis of Fluorinated Analogues of Glycosyl 1-Phosphate Repeating Structures from Leishmania using the Phosphoramidite Method. Chemistry Open 7, 439-446 (2018).

2.Hara, R., I., Maeda, Y., Fujimaki, H., Wada, T., Enhancement in RNase H activity of a DNA/RNA hybrid duplex using artificial cationic oligopeptides. Chemical Commun. 54, 5826-5829 (2018).

3.原倫太朗、和田猛、核酸医薬の安定化と高活性化を実現する新規分子技術、日本認知症学会誌、32巻、597-606 (2018).

4.Nukaga, Y., Wada, T., Chemical Synthesis of Boranophosphate Deoxy-ribonucleotides, Synthesis of Therapeutic Oligonucleotides 271-284 (2018).

5.Maeda, Y., Hara, R., I., Nishina, K., Tanaka, K., Y., Sakamoto, T., Yokota, T., Wada, T., Artificial cationic peptides that increase nuclease resistance of siRNA without disturbing RNAi activity. Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids 38, 338-348 (2019).

B.学術論文（審査制度無）

1.和田猛、リン原子の立体化学を厳密に制御したリン原子修飾核酸医薬の開発、医薬ジャーナル、55, 75-81 (2019).

2.和田猛、リン原子の立体化学を制御した核酸医薬の開発、Medical Science Digest、45, 67-71 (2019).

3.Wada, T., Functional control of nucleic acid drugs based on strict three-dimensional structure recongnition. FISNA2018 Program & Book of Abstracts, 22-23 (2018).

4.和田猛、リン原子の立体化学を厳密に制御したリン原子修飾核酸医薬の開発、日本核酸医薬学会第4回年会講演予稿集、95 (2018).

5.松田浩昌、伊藤弘暁、首藤智仁、植原渉、原倫太朗、和田猛、H-ボラノホスホネート法によるボラン修飾型RNAの固相合成、日本核酸医薬学会第4回年会講演予稿集、25 (2018).

6.和田猛、厳密な立体構造認識に基づく核酸医薬の機能制御、第34回創薬セミナー、22-23 (2018).

7.Wada, T., Functional Control of Nucleic Acid Drugs Based on Strict Three-dimensional Structure Recognition. A3RONA 2018 Gangneung, 43-44 (2018).

8.Suenaga, T., Mitsuhashi, Y., Maeda Y., Hara, R., Sato, K., Wada, T., Control of cleavage sites by RNase H using cationic oligopeptides. ISNAC 2018 Program & Abstracts, 170-171 (2018).

9. Imai, H., Shuto, T., Hara, R., Sato, K., Wada, T., Solid-phase synthesis of phosphate/boranophosphate (PO/PB) chimeric oligodeoxyribonucleotides by the H-boranophosphonate-H-phosphonate method. ISNAC 2018 Program & Abstracts, 122-123 (2018).
10. 和田猛、核酸医薬への有機合成化学的アプローチ、平成 30 年度後期（秋季）有機合成化学講習会テキスト、45-52 (2018).
11. 末永拓、前田雄介、原倫太朗、佐藤一樹、和田猛、カチオン性ペプチドを用いた RNase H による切断位置の制御、第 2 回東京理科大学-横浜市立大学合同シンポジウム、11 (2018).
12. 半澤壮太、小暮智紀、斎藤竜也、額賀陽平、原倫太朗、佐藤一樹、和田猛、リン原子の立体化学が制御された PB/PS-キメラ DNA の合成、日本化学会第 99 春季年会講演予稿集、1G4-19 (2019).
13. 萩尾友哉、矢尾板絢、佐野美知、野呂美穂子、原倫太朗、佐藤一樹、和田猛、Leishmania 由来糖鎖構造を模倣したリン原子修飾糖 1-リン酸アナログの立体選択的合成、日本化学会第 99 春季年会講演予稿集、2F5-15 (2019).
14. Chiba, A., Ogawa, Y., Shiraishi, T., Noro, M., Hara, R., Sato, K., Wada, T., Solid phase synthesis of N-Acetyl mannosamine α-1-phosphate repeating units from Neisseria meningitidis, 日本化学会第 99 春季年会講演予稿集、2PC-004 (2019).
15. 後藤景亮、飯田智祥、原倫太朗、佐藤一樹、和田猛、 金属錯体によるリン原子修飾 RNA の切断反応、日本薬学会第 139 回年会 DVD 要旨集、23K-pm08 (2019).
16. 浪岡優吉、五十嵐愛弓、原倫太朗、佐藤一樹、和田猛、ボラノホスフェート DNA を出発物質としたリン原 子修飾 DNA の固相合成、日本薬学会第 139 回年会 DVD 要旨集、23K-pm09 (2019).

D. 著書

1. Nukaga, Y., Wada, T., “Synthesis of Therapeutic Oligonucleotides : Chemical Synthesis of Boranophosphate Deoxy-ribonucleotides” edited by Mitsuo Sekine and Satoshi Obika, Springer, pp.271-284 (2018).

E. 知的財産・特許

1. 和田猛、原倫太朗、佐藤一樹、芝崎太、入江敦、カチオン性人工オリゴ糖による二重鎖 RNA の安定化、特願 2018-204172 (2018.10.30).
2. 和田猛、横田隆徳、清水護、リン原子の立体化学が制御されたヘテロ二本鎖核酸医薬、特願 2019-057175 (2019.3.25).

F. 国内学会発表

1. 松田浩昌、伊藤弘暁、首藤智仁、植原渉、原倫太朗、和田猛、H-ボラノホスホネート法によるボラン修飾型 RNA の固相合成、日本核酸医薬学会第 4 回年会、福岡、7 月 9 日(2018).
2. 末永拓、前田雄介、原倫太朗、佐藤一樹、和田猛、カチオン性ペプチドを用いた RNase H による切断位置の制御、第 2 回東京理科大学-横浜市立大学合同シンポジウム、横浜、11 月 23 日(2018).
3. 半澤壮太、小暮智紀、斎藤竜也、額賀陽平、原倫太朗、佐藤一樹、和田猛、リン原子の立体化学が制御された PB/PS-キメラ DNA の合成、日本化学会第 99 春季年会、兵庫、3 月 16 日(2019).
4. 萩尾友哉、矢尾板絢、佐野美知、野呂美穂子、原倫太朗、佐藤一樹、和田猛、Leishmania 由来糖鎖構造を模倣したリン原子修飾糖 1-リン酸アナログの立体選択的合成、日本化学会第 99 春季年会、兵庫、3 月 17 日(2019).
5. Chiba A, Ogawa Y, Shiraishi T, Noro M, Hara R, Sato K, Wada T, Solid phase synthesis of N-Acetyl mannosamine α-1-phosphate repeating units from Neisseria meningitidis, 日本化学会第 99 春季年会、兵庫、3 月 17 日(2019).
6. 後藤景亮、飯田智祥、原倫太朗、佐藤一樹、和田猛、 金属錯体によるリン原子修飾 RNA の切断反応、日本薬学会第 139 回年会、千葉、3 月 23 日(2019).
7. 浪岡優吉、五十嵐愛弓、原倫太朗、佐藤一樹、和田猛、ボラノホスフェート DNA を出発物質としたリン原 子修飾 DNA の固相合成、日本薬学会第 139 回年会、千葉、3 月 23 日(2019).

G. 国際会議発表

1. Suenaga, T., Mitsuhashi, Y., Maeda Y., Hara, R., Sato, K., Wada, T., Control of cleavage sites by RNase H using cationic oligopeptides. The 45th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2018 (ISNAC2018)/The 2nd Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry, Kyoto, Japan, November 8 (2018).
2. Imai, H., Shuto, T., Hara, R., Sato, K., Wada, T., Solid-phase synthesis of phosphate/boranophosphate (PO/PB) chimeric oligodeoxyribonucleotides by the H-boranophosphonate-H-phosphonate method. The 45th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2018 (ISNAC2018)/The 2nd Annual Meeting of Japan Society of Nucleic Acids Chemistry, Kyoto, Japan, November 8 (2018).

H. 招待講演

1. 和田猛、核酸医薬の化学合成的アプローチ、味の素株式会社内研究所員向けの講演会、 神奈川、6 月 8 日(2018).
2. Wada, T., Functional control of nucleic acid drugs based on strict three-dimensional structure recongnition, FIBER International Summit for Nucleic Acids 2018 (FISNA

2018), Hyogo, Japan, July 6(2018).

3. 和田猛、リン原子の立体化学を厳密に制御したリン原子修飾核酸医薬の開発、日本核酸医薬学会第 4 回年会、福岡、7 月 10 日(2018).
4. 和田猛、厳密な立体構造認識に基づく核酸医薬の機能制御、第 34 回創薬セミナー、山梨、7 月 13 日(2018).
5. Wada, T., Functional Control of Nucleic Acid Drugs Based on Strict Three-dimensional Structure Recognition, Asian 3 Roundtable on Nucleic Acids (A3RONA), Korea, Gangneung, September 15 (2018).
6. 和田猛、核酸医薬への有機合成化学的アプローチ、平成 30 年度　後期（秋季）有機合成化学講習会、東京、11 月 12 日(2018).
7. 和田猛、核酸医薬への新しいアプローチ、“未来へのバイオ技術”勉強会「核酸医薬開発の動向と課題」、東京、1 月 30 日(2019).

I. 受賞

1. 和田猛、日本核酸医薬学会学会賞、日本核酸医薬学会(2018).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 独立行政法人科学技術振興機構、公的研究費、JST　CREST、分担（代表・横田隆徳)、リン原子上のキラリティーを制御したヘテロ２本鎖核酸および 2 本鎖核酸結合性分子の設計と合成、平成 24-30 年度
2. 文部科学省、科研費、基盤研究（B)・一般、代表、高活性アンチセンス核酸の分子選択とリン原子絶対立体配置の最適化、平成 27-30 年度

K. その他

1. 和田猛、次世代医薬として期待される核酸医薬を有機化学的手法により創造する、理窓、No. 499、17(2019).

3 本鎖核酸形成と 3 本鎖核酸結合蛋白質による

人工的遺伝子発現制御法の開発

理学研究科化学専攻　鳥越　秀峰

【１】3 本鎖核酸形成と 3 本鎖核酸結合蛋白質による転写活性制御

片鎖がプリン塩基 A,G のみからなるホモプリン鎖、相補鎖がピリミジン塩基 C,T からなるホモピリミジン鎖からなる 2 本鎖 DNA のホモプリン・ホモピリミジン領域の主溝に、3 本鎖 DNA 形成用 1 本鎖核酸(Triplex Forming Oligonucleotide: TFO)が結合すると、3 本鎖核酸が形成される。遺伝子発現制御領域に 3 本鎖核酸が形成されると、転写因子、転写制御因子、RNA ポリメラーゼなどの転写関連蛋白質が 3 本鎖核酸の立体障害のため 2 本鎖 DNA に結合できなくなり、下流の遺伝子発現を制御する可能性がある。一方、3 本鎖核酸に特異的に結合する蛋白質として、出芽酵母では STM1 蛋白質が、哺乳類では U2AF65 蛋白質が同定されている。STM1 の 1-113 アミノ酸領域[STM1(1-113)]が 3 本鎖核酸に特異的に結合する領域であることを筆者らは明らかにしている。しかし、3 本鎖核酸や 3 本鎖核酸結合蛋白質が、遺伝子発現制御などの生物活性に及ぼす機構は明らかでない。

本研究では、3 本鎖核酸形成が遺伝子発現制御に及ぼす効果を解明することを目的とした。まず、培養細胞内発現用ベクターpGL4.10[luc2](プロメガ)のレポーター遺伝子であるルシフェラーゼ遺伝子の上流に、正常細胞と比較して様々な癌細胞で高発現している Pim 遺伝子や AR 遺伝子のプロモーター配列を挿入したプラスミドを構築した。Pim 遺伝子のプロモーター配列内のホモプリン・ホモピリミジン領域(AP2 領域,PPF 領域)や、AR 遺伝子のプロモーター配列内のホモプリン・ホモピリミジン領域に結合する TFO を調製した。50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 5 mM $MgCl_2$, 50 mM LiCl 中、標的であるホモプリン・ホモピリミジン領域の 2 本鎖 DNA と TFO を混合し、37℃ で終夜放置した。形成産物を未変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動で分離後、SYBR Gold による染色で解析した。添加する TFO 濃度が増加すると、2 本鎖 DNA のバンドよりも泳動度が小さい 3 本鎖核酸のバンドの濃さが増加した。TFO 濃度が増加すると、3 本鎖核酸の形成量が増加していた。また、標的 2 本鎖 DNA に TFO を添加した混合物の CD スペクトルを解析した。3 本鎖核酸に特徴的な 200-210 nm 付近の負のピークが見られ、3 本鎖核酸が形成されていることを確認することができた。

一方、10mM Tris-HCl (pH 7.5), 10mM $MgCl_2$ 中、レポータープラスミドと TFO を混合し、37℃ で終夜放置した。トランスフェクション試薬 jetPRIME(Polyplus)でこれをヒト胎児腎細胞 HEK293T に導入し、24 時間後に細胞を集め、M-PER(Thermo Fisher Scientific)で細胞を破砕し、細胞内の発現産物を SDS-PAGE で分離後、免疫染色で解析した。添加する TFO 濃度が増加すると、ルシフェラーゼの発現量が顕著に減少した。TFO を培養細胞内でレポータープラスミドに添加して 3 本鎖核酸が形成されると、下流の遺伝子発現が顕著に抑制された。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. de Kerckhove, M., Tanaka, K., Umehara, T., Okamoto, M., Kanematsu, S., Hayashi, H., Yano, H., Nishiura, S., Tooyama, S., Matsubayashi, Y., Komatsu, T., Park, S., Okada, Y., Takahashi, R., Kawano, Y., Hanawa, T., Iwasaki, K., Nozaki, T., Torigoe, H., Ikematsu, K., Suzuki, Y., Tanaka, K., Martin, P., Shimokawa, I., and Mori, R., Targeting miR-223 in neutrophils enhances the clearance of Staphylococcus aureus in infected wounds. EMBO. Mol. Med. 10, e9024 (2018); doi: 10.15252/emmm.201809024.
2. Matsuno, Y., Torigoe, H., and Yoshioka, K., Establishment of cellular quiescence together with H2AX downregulation and genome stability maintenance. J. Clin. Exp. Pathol. 8, 335- (2018).

F. 国内学会発表

1. 西田泰貴、大澄昌輝、鳥越秀峰"細胞内光架橋法による出芽酵母内蛋白質間相互作用の解析"、第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟、6 月 27 日(2018).
2. 新村真依子、杉山航太、木内一樹、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰"3 本鎖 DNA 結合蛋白質の 3 本鎖 DNA 認識機構と転写活性への影響の解析"、第 18 回日本蛋白質科学会年会、新潟、6 月 28 日(2018).
3. 安藤千尋、増田翔、柴田篤志、小島駿、星野秀和、鳥越秀峰"翻訳後修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現する方法の開発"、第 91 回日本生化学会大会、京都、9 月 26 日(2018).
4. 安藤千尋、柴田篤志、鳥越秀峰"リン酸化修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現精製する方法の開発"、第 91 回日本生化学会大会、京都、9 月 26 日(2018).
5. 新村真依子, 木内一樹, 鳥越秀峰"3 本鎖 DNA 結合タンパク質と 3 本鎖 DNA の特異的結合の熱力学的特性"、第 54 回熱測定討論会、横浜、10 月 31 日(2018).
6. 矢口礼望, 小野　晶, 鳥越秀峰"核酸と金属イオンの新規特異的結合の熱力学的特性"、第 54 回熱測定討論会、横浜、11 月 1 日(2018).
7. 松野悠介、熱海悠子、藤森遥、清水敦拡、大澤智之、鳥越秀峰、白川仁、吉岡研一"レスベラトロール関連化合物はゲノム安定性維持に貢献する"、第 2 回東京理科大学-横浜市立大学合同シンポジウム、横浜、11 月 23 日(2018).
8. 安藤千尋、柴田篤志、鳥越秀峰"リン酸化酵素 Cdk1 によるリン酸化修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現精製する方法の開発"、第 2 回東京理科大学-横浜市立大学合同シンポジウム、横浜、11 月 23 日(2018).
9. 大澄昌輝,佐藤加奈, 久保江理郁, 田中美穂, 前角直人, 竹原喬, 鳥越秀峰"分裂酵母テロメア結合蛋白質間相互作用によるテロメア長調節"、第 2 回東京理科大学-横浜市立大学合

同シンポジウム、横浜、11 月 23 日(2018).

10. 新村真依子、杉山航太、木内一樹、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰"3 本鎖核酸と 3 本鎖核酸結合蛋白質による遺伝子発現制御"、第 2 回東京理科大学-横浜市立大学合同シンポジウム、横浜、11 月 23 日(2018).
11. 寺村拓真、鳥越秀峰"リン酸化酵素 Nek6 によるリン酸化修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現する方法の開発"、第 2 回東京理科大学-横浜市立大学合同シンポジウム、横浜、11 月 23 日(2018).
12. 大澄昌輝,佐藤加奈, 久保江理郁, 田中美穂, 前角直人, 竹原喬, 鳥越秀峰"分裂酵母テロメア結合蛋白質間相互作用によるテロメア長調節"、第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 28 日(2018).
13. 松野悠介、熱海悠子、藤森遥、清水敦拡、大澤智之、鳥越秀峰、白川仁、吉岡研一"レスベラトロール関連化合物はゲノム安定性維持に貢献する"、第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 28 日(2018).
14. 新村真依子、杉山航太、木内一樹、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰"3 本鎖核酸と 3 本鎖核酸結合蛋白質による遺伝子発現制御"、第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 29 日(2018)
15. 新村真依子、杉山航太、木内一樹、佐藤憲大、片山拓馬、鳥越秀峰"3 本鎖 DNA 結合蛋白質の 3 本鎖 DNA 認識機構"、第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 29 日(2018).
16. 安藤千尋、柴田篤志、鳥越秀峰"リン酸化酵素 Cdk1 によるリン酸化修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現精製する方法の開発"、第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 30 日(2018).
17. 寺村拓真、鳥越秀峰"リン酸化酵素 Nek6 によるリン酸化修飾を受けた組み換え蛋白質を大腸菌内で発現する方法の開発"、第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、11 月 30 日(2018).
18. 安達咲希、荒川章裕、小野晶、鳥越秀峰"5-フルオロウラシル塩基を含むミスマッチ塩基対と金属イオンの特異的結合"、日本化学会第 99 春期年会、神戸、3 月 16 日(2019).

G. 国際会議発表

1. Shimmura,M., Sugiyama, K., Kiuchi. K., Sato, N., Katayama, T., Torigoe, H. "Regulation of Gene Expression by Triplex Nucleic Acid and Triplex Nucleic Acid-Binding Proteins", The 45th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2018, Kyoto, Japan, November 7 (2018).
2. Arakawa, F., Yaguchi, A., Ono, A., Kondo, J., Torigoe, H."Thermodynamic Properties of the Specific Binding between Metal Ion and Mismatched Base Pairs Involving 5-Hydroxyuracil or 5-Hydroxycytosines", The 45th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2018, Kyoto, Japan, November 7 (2018).

3. Adachi, S., Arakawa, F., Ono, A., Torigoe, H, "Specific Binding between Metal Ion and Mismatched Base Pair Involving 5-Carboxycytosines", The 45th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2018, Kyoto, Japan, November 8 (2018).
4. Yaguchi, A., Ono, A., Kondo, J., Torigoe, H. "Thermodynamic Properties of the Specific Binding of 4-Thiothymine to Each of Thymine and Cytosine in Mismatched Duplex DNA by Different Metal Ions", The 45th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2018, Kyoto, Japan, November 9 (2018).

H. 招待講演

1. Target gene detection by the peroxidase activity of the complex between hemin and split quadruplex DNA in the presence of lead ion, Hidetaka Torigoe, 43rd International Conference on Coordination Chemistry, Sendai, 2018
2. 遺伝子発現の人工的制御による医薬品開発, 鳥越秀峰, 第 2 回東京理科大学・横浜市立大学合同シンポジウム, 横浜, 2018
3. 3 本鎖核酸と 3 本鎖核酸結合蛋白質による遺伝子発現制御, 新村　真依子, 杉山　航太, 木内一樹, 佐藤憲大, 片山拓馬, 鳥越秀峰, 第 41 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2018

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科学研究費・挑戦的研究(萌芽)、代表、疾患関連の異常翻訳後修飾蛋白質を特異的に人工的に細胞内で分解する新規手法の開発(平成 30 年度 230 万円)
2. 文部科学省、科学研究費・基盤研究(B)・一般、分担(小野晶)、DNA 二重鎖中で無限に金属イオンが連続する超分子錯体：精密合成・結晶構造・物性(平成 30 年度 10 万円)
3. 文部科学省、科学研究費・挑戦的研究(萌芽)、分担(森亮一)、非アルコール性肝疾患における炎症性 miRNA の機能解析と分子標的医薬の開発(平成 30 年度 15 万円)

K. その他

1. 第 8 回 CSJ 化学フェスタ 2018(平成 30 年 10 月 23 日-25 日)ポスター賞審査員
2. 第 45 回国際核酸化学シンポジウム(ISNAC2018)日本核酸化学会第 2 回年会(平成 30 年 11 月 7 日-9 日) 実行委員会実行委員
3. 日本核酸化学会評議員(平成 30 年 4 月-)
4. 日本核酸化学会ホームページ委員会委員長(平成 30 年 4 月-)

創傷治癒促進薬の開発

薬学部薬学科 花輪 剛久、河野 弥生

［１］ 水溶性高分子を用いたハイドロゲル製剤の調製と評価：

膵液瘻は、膵臓手術後に高い頻度で発症する合併症の一つであり、膵液が持続的もしくは断続的に漏出し、重篤な場合には死に至る場合がある。本研究では、高い生体適合性を持ち、耐酸性・耐塩基性・耐薬品性に優れる合成高分子であるポリビニルアルコール(PVA)のハイドロゲルに着目し、2 種類の PVA(Poval®,Exceval®)を用いて、種々の調製方法により PVA ハイドロゲルを調製し、膵液瘻を予防する新規ハイドロゲル製剤の開発を試みた。

凍結融解法で調製したハイドロゲルの物性評価の結果から、濃度および凍結融解回数の増加に伴い、ハイドロゲル内の架橋部分の構造が密となり、膨潤度が低下する一方で、高い強度を有するハイドロゲルを形成することが明らかとなった。

実際に薬物を含有させることを想定し、TAR 含有 10% Exceval®凍結融解ハイドロゲルからの TAR の放出挙動は、凍結融解回数により異なる挙動を示し、放出に伴うハイドロゲル中の薬物の拡散様式が異なることが明らかとなった。

実際に膵液瘻モデルラットを作成して動物実験を行った。その結果、3 群間での貼付 48 hr 後の膵酵素値を比較した結果、ハイドロゲル貼付群、ネオベール貼付群、未処置群の順で、膵液瘻予防効果が得られ、未処置群とハイドロゲル群では有意差が認められた。

［２］ ヒアルロン酸による創傷治癒効果の検証と製剤化の検討：

生体内におけるヒアルロン酸（HA）は皮膚・眼球・軟骨に多く存在し、創傷の治癒過程や関節疾患の進行過程において分解により分子量が低下することが報告されている。しかし分子量の違いが生理活性に及ぼす影響については不明な点が多い。そこで本研究では、創傷の治癒過程を早める製剤の開発を行うために、HA の分子量やその濃度が創傷の治癒過程に及ぼす影響について、表皮細胞の細胞増殖と移動に着目し、基礎的な検討を行った。

WST assay と Scratch assay の結果から、分子量が大きく濃度が高い HA 含有培地ほど HaCaT 細胞の増殖と移動を促進した。本研究で用いた最大分子量の HA は、ヒト成人表皮細胞周囲の HA の分子量に近似しており、その濃度も既に報告されている 0.25%であることから、HA の分子量および濃度が生体内の表皮細胞周囲に近い環境であるほど、細胞の増殖能と移動能が高いと考えられた。さらに動物試験においても、分子量の増加に伴う創傷治癒促進が認められた。以上の結果から、創傷の治癒過程に HA の分子量及び濃度が関与することが示唆された。

さらに別途HA含有製剤に関しても同様の検討を行い、創傷治癒にHAの分子量が関与していることを明らかにしている。現在は、HA水溶液を的確に創傷部位に適用するためのデバイスについても検討している。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. 花輪剛久、河野弥生、佐藤光利、がん化学療法における副作用に対する「患者に優しい製剤」の開発、YAKUGAKU ZASSHI 138, 169-176(2018).
2. 花輪 剛久、百 賢二、河野 弥生、米持 悦生、山内 仁史、院内製剤の流れ-上流（医療ニーズ）～下流（臨床応用）-に大学はどう係われるのか？、YAKUGAKU ZASSHI 138, 751-752(2018).
3. de Kerckhove, M., Tanaka, K., Umehara, T., Okamoto, M., Kanematsu, S., Hayashi, H., Yano, H., Nishiura, S., Tooyama, S., Matsubayashi, Y., Komatsu, T., Park, S., Okada, Y., Takahashi, R., Kawano, Y., Hanawa, T., Iwasaki, K., Nozaki, T., Torigoe, H., Ikematsu, K., Suzuki, Y., Tanaka, K., Martin, P., Shimokawa, I., and Mori, R., Targeting miR-223 in neutrophils enhances the clearance of Staphylococcus aureus in infected wounds. EMBO. Mol. Med. 10, e9024 (2018); doi: 10.15252/emmm.201809024.
4. Tamori, S., Nozaki, Y., Motomura, H., Nakane, H., Katayama, R., Onaga, C., Kikuchi, E., Shimada, N., Suzuki, Y., Noike, M., Hara, Y., Sato, K., Sato, T., Yamamoto, K., Hanawa, T., Imai, M., Abe, R., Yoshimori, A., Takasawa, R., Tanuma, S., and Akimoto, K., Glyoxalase 1 gene is highly expressed in basal-like human breast cancers and contributes to survival of ALDH1-positive breast cancer stem cells. Oncotarget 9, 36515-36529 (2018).
5. Torres, O., Yamada, A., Rigby, N.M., Hanawa, T., Kawano, Y., Sarkar, A., Gellan gum: A new member in the dysphagia thickener family. Biotribology 17, 8-18 (2019).

D. 著書

1. 鹿村恵明、上村直樹、伊集院一成、下平秀夫、花島邦彦、奥山清、川上美好、小高賢一、杉浦宗敏、根岸健一、花輪剛久、吉澤一巳、若林進、寺澤雅治、山本晃、謎解きで学ぶ　薬学生・新人薬剤師のための処方解析入門［改訂版］、薬ゼミ情報教育センター、pp.2-14 (2018).
2. 鹿村恵明、上村直樹、伊集院一成、下平秀夫、花島邦彦、奥山清、川上美好、小高賢一、近藤剛弘、杉浦宗敏、根岸健一、花輪剛久、吉澤一巳、若林進、謎ときで学ぶ 薬学生・新人薬剤師のための処方解析入門〔改訂版〕、薬ゼミファーマブック、pp.54, pp.66-69, pp.95-100 (2018).
3. 鍜冶利幸、花輪剛久、嶋田修治、東達也、真野泰成、羽田紀康、髙澤涼子、礒濱洋一郎、根岸健一、伊集院一成、後藤了、横山英志、西川元也、月本光俊、稲見圭子、秋本和憲、原田陽介、早川洋一、市原学、吉澤一巳、佐藤嗣道、山下親正、鈴木立紀、河野弥生、上村直樹、鹿村恵明、理工系の基礎　薬学、丸善出版、pp.312 (2018).

4. 鍜冶利幸、花輪剛久、嶋田修治、東達也、真野泰成、羽田紀康、高澤涼子、礒濱洋一郎、根岸健一、伊集院一成、後藤了、横山英志、西川元也、月本光俊、稲見圭子、秋本和憲、原田陽介、早川洋一、市原学、吉澤一巳、佐藤嗣道、山下親正、鈴木立紀、河野弥生、上村直樹、鹿村恵明、理工系の基礎　薬学、丸善出版、pp. 23-26 (2018).
5. 鍜冶利幸、花輪剛久、嶋田修治、東達也、真野泰成、羽田紀康、高澤涼子、礒濱洋一郎、根岸健一、伊集院一成、後藤了、横山英志、西川元也、月本光俊、稲見圭子、秋本和憲、原田陽介、早川洋一、市原学、吉沢一巳、佐藤嗣道、山下親正、鈴木立紀、河野弥生、上村直樹、鹿村恵明、理工系の基礎　薬学、丸善出版、pp. 130-135 (2018).
6. 鍜冶利幸、花輪剛久、嶋田修治、東達也、真野泰成、羽田紀康、髙澤涼子、礒濱洋一郎、根岸健一、伊集院一成、後藤了、横山英志、西川元也、月本光俊、稲見圭子、秋本和憲、原田陽介、早川洋一、市原学、吉澤一巳、佐藤嗣道、山下親正、鈴木立紀、河野弥生、上村直樹、鹿村恵明、理工系の基礎　薬学、丸善出版、pp. 101-104, pp. 157-160 (2018).

F. 国内学会発表

1. 花輪剛久、河野弥生、大学から発信する"Evidence Based Hospital Formulation(EBHF)"、日本薬剤学会第 33 年会、静岡、5 月 30 日-6 月 1 日(2018).
2. 宇都宮唯子、河野弥生、花輪剛久、卓上型ボールミルを用いたレバミピドの微粒子化、日本薬剤学会第 33 年会、静岡、5 月 30 日(2018).
3. 嶋村映美、河野弥生、花輪剛久、患者に優しい製剤の開発-湿式粉砕によるメフェナム酸の微粒子化-日本薬剤学会第 33 年会、静岡、5 月 30 日(2018).
4. 河野弥生、影山理芳子、花輪剛久、ヒアルロン酸を含有する創傷治療用外用剤の開発、医療薬学フォーラム 2018、第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、6 月 23 日(2018).
5. 茂野奈穂子、河野弥生、花輪剛久、創傷管理製品のユーザビリティーに関するニーズ探索、医療薬学フォーラム 2018、第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、6 月 24 日(2018).
6. 多森翔馬、野崎優香、本村瞳、中根裕美、嶋田奈実、佐藤圭子、原泰志、安部良、今井美沙、山本紘司、佐藤嗣道、花輪剛久、吉森篤史、高澤涼子、田沼靖一、秋本和憲、解糖系代謝酵素 Glyoxalase I は Basal-like 型乳癌において高発現し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、第 62 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 15 日(2018).
7. 山田有佑理、河野弥生、花輪剛久、卓上型ボールミルを用いた難水溶性医薬品/水溶性高分子系の混合粉砕、第 62 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 15 日(2018).
8. 瀬谷翼、河野弥生、花輪剛久、ポリ塩化ビニルの温度応答性薬物担体への応用、第 62 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 15 日(2018).
9. 青木野恵、河野弥生、沖田浩一、源田亮二、八幡徹太郎、花輪剛久、錠剤嚥下時の挙動観

察を目的とした硫酸バリウム錠剤の調製と評価、第 62 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 15 日(2018).

10. 本村瞳、多森翔馬、野崎優香、片山鈴花、和氣由布子、高澤涼子、田沼靖一、真野泰成、花輪剛久、宮城洋平、長嶋洋治、今井美沙、山本紘司、 佐藤圭子、秋本和憲、ステージⅢ, Ⅳ乳癌における PKCλと GLO I 共発現患者は予後不良である、第 62 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 15 日(2018).
11. 名和大識、大塚裕太、後藤了、河野弥生、花輪剛久、メトホルミンとオルメサルタンメドキソミルの相互作用解析、第 62 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 15 日(2018).
12. Motomura, H., Tamori, S., Nozaki, Y., Ozaki, A., Waki, Y., Katayama, R., Takasawa, R., Tanuma, S., Mano, Y., Hanawa, T., Miyagi, Y., Nagashima, Y., Yamamoto, K., Sato, K., Ohno, S., Akimoto, K., ステージⅢ-Ⅳ乳癌における PKC と GLO I 共発現患者は予後不良である、第2回東京理科大学ー横浜市立大学合同シンポジウム、横浜、11 月 23 日(2018).
13. 原澤春花、小林賢滋、河野弥生、花輪剛久、蛍光剤を含有したマーカー製剤の調製と評価、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 21 日(2018).
14. 山崎萌絵、嶋村映美、河野弥生、花輪剛久、湿式粉砕によるメフェナム酸の微粒子化 (2)、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 21 日(2018).
15. 多森翔馬、野崎優香、本村瞳、翁長朝太郎、佐藤圭子、原泰志、安部良、今井美沙、山本紘司、佐藤嗣道、花輪剛久、吉森篤史、高澤涼子、田沼靖一、秋本和憲、解糖系代謝酵素 Glyoxalase 1 は Basal-like 型乳癌において高発現し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 22 日(2018).
16. 淺見真菜、吉川里香、河野弥生、花輪剛久、河野洋平、青山隆夫、尋常性ざ瘡に対するスピロノラクトンゲルの開発ーIn vitro における有効性の評価および基剤の特性を考慮した製剤処方の検討ー、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 22 日(2018).
17. 本村瞳、多森翔馬、野崎優香、尾崎綾栞、和氣由布子、高澤涼子、田沼靖一、花輪剛久、真野泰成、長嶋洋治、宮城洋平、今井美沙、山本紘司、佐藤圭子、秋本和憲、PKC λと GLO 1 過剰発現乳癌患者は予後不良を示し、両分子の阻害剤の併用は乳癌細胞の生存・tumor sphere 形成を抑制した、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 22 日(2018).

G. 国際会議発表

1. Kawano, Y., Kageyama, R., Iyoda, T., Fukai, F., Hanawa, T., Acceleration of wound healing induced by hyaluronic acid. European Congress on Biotechnology 2018, Geneva, Switzerland, 7 月 1 日-4 日(2018).
2. Kawano, Y., Shieng, C., Hanawa, T., Adsorbing the Poorly Water Soluble Drug on Porous Calcium Silicate by Sealed Heating Method. Annual Meeting of American Association of Pharmaceutical Scieince (AAPS2018), Washington DC, USA, 11 月 4 日-7 日(2018).

H. 招待講演

1. 河野弥生、花輪剛久、医療ニーズに基づく新規臨床製剤の開発、日本薬学会第 138 年会、金沢(2018).
2. 花輪剛久、影山理芳子、河野弥生、ヒアルロン酸を含有する創傷治療用外用剤の開発、医療薬学フォーラム 2018、第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京(2018).

I. 受賞

1. 宇都宮唯子、花輪剛久、河野弥生、日本薬剤学会第 33 年日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ(2018).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省科学研究費、基盤研究(C)(No. 17K08466)、代表者:花輪剛久、分担者:河野弥生、抗がん剤投与による口腔粘膜炎に対する多孔性ハイドロゲルの開発、2017-2019 年度、計 4,810,000 円（間接経費　1,110,000 円）
2. 文部科学省科学研究費、基盤研究(C)(No. 16K08418)、代表者:河野弥生、分担者:花輪剛久、創傷治癒を目的とした熱応答性フィルム剤の開発、2016-2018 年度, 計 4,810,000 円（間接経費 1,110,000 円）
3. 公益財団法人一般用医薬品セルフメディケーション振興財団、平成 30 年度調査・研究助成金、研究代表者:河野弥生、創傷管理製品のユーザビリティに関するニーズ探索に基づいた新規外用剤の開発、2018 年度、800,000 円

核酸を基盤とするDDSの開発

薬学部薬学科 西川元也

オリゴデオキシヌクレオチド（ODN）の塩基配列を適宜設計することで、複数のODNを用いて分岐型構造を有する多足型構造核酸（polypodna）が構築可能である。中でも、各ODNの末端に接着性一本鎖配列を付与したpolypodna（自己ゲル化核酸）は、DNA濃度や塩濃度、温度などの条件に応じてゾルーゲル転移可能な性質を示す。これまでに、この自己ゲル化核酸を基盤とするDNAハイドロゲルに、自然免疫を活性化するCpGモチーフを組み込んだCpG DNAハイドロゲルが、CpG DNAのレセプターであるToll様レセプター9（TLR9）を発現するマウスやヒトの免疫細胞を非常に効率よく活性化すること、調製時に混合した各種物質を内包可能であること、抗原を内包することで担がんマウスにおいて優れた抗腫瘍効果を示すことを報告してきた。そこで今年度は、polypodnaを基盤とするCpG DNAハイドロゲルを用いた疾患治療システムの開発に関して、抗原に加えて細胞搭載の可能性を検証した。

TLR9を発現する免疫細胞として、マウスマクロファージ様細胞株J774.1細胞を選択し、J774.1細胞内包CpG DNAハイドロゲルを調製した。その結果、J774.1細胞からのTNF-α産生は、CpG配列をGpCに置き換えたGpC DNAハイドロゲルや、動物実験における細胞移植に用いられるMatrigelを用いた場合と比較して、CpG DNAハイドロゲルに内包した場合に、最も高いTNF-α産生が得られた。J774.1細胞に代えて、マウスマクロファージ様細胞株RAW264.7細胞、マウス樹状細胞株DC2.4細胞、マウス骨髄由来樹状細胞（BMDC）を用いて同様の検討を行った場合にも、CpG DNAハイドロゲルに内包することで効率的なサイトカイン産生が認められた。

自己ゲル化核酸で調製したDNAハイドロゲルは、加圧によってもゾルーゲル転移可能であることから、シリンジを用いた注射投与が可能である。そこで、卵白アルブミン（OVA）のMHCクラスⅠペプチド（pepI）を搭載したBMDCをCpG DNAハイドロゲルに内包し、マウス背部皮内投与後の抗原特異的免疫応答を評価した。その結果、pepI/BMDC内包CpG DNAハイドロゲル投与群において、pepIのみを内包したCpG DNAハイドロゲル投与群と比較して有意に高い抗原特異的免疫応答が認められた。そこで、OVAを導入したマウス胸腺腫細胞株EG7-OVA細胞を用いて、抗腫瘍免疫活性を評価した。その結果、pepI/BMDC内包CpG DNAハイドロゲルを投与することで、腫瘍増殖は有意に抑制可能であった。

以上より、自己ゲル化核酸を基盤とするDNAハイドロゲルは、抗原などの化合物に加えて細胞をも内包可能な優れたDDSとしての特長を有すること、また、TLR9を発現する細胞とCpG DNAハイドロゲル、さらには抗原を組み合わせることで、効率的な抗原特異的免疫応答を誘導可能であることを明らかにした。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1. Charoenviriyakul, C., Takahashi, Y., Morishita, M., Nishikawa, M., and Takakura, Y., Role of extracellular vesicle surface proteins in the pharmacokinetics of extracellular vesicles. Mol. Pharm. 15, 1073-1080 (2018).
2. Tsujimura, M., Kusamori, K., Oda, C., Miyazaki, A., Katsumi, H., Sakane, T., Nishikawa, M., and Yamamoto, A., Regulation of proliferation and functioning of transplanted cells by using herpes simplex virus thymidine kinase gene in mice. J. Control. Release 275, 78-84 (2018).
3. Araie, Y., Takahashi, Y., Takahashi, Y., Takakura, Y., and Nishikawa, M., Enhanced activity of immunosuppressive oligodeoxynucleotides by incorporating them into hexapod-like nanostructured DNA. Biol. Pharm. Bull. 41, 564-569 (2018).
4. Takahashi, Y., Araie, Y., Nomura, D., Takahashi, Y., Sano, K., Saji, H., Takakura, Y., and Nishikawa, M., Construction of nanostructured DNA harbouring phosphoro-diamidate morpholino oligonucleotide for controlled tissue distribution in mice. J. Drug Target. 26, 373-381 (2018).
5. Nomura, D., Saito, M., Takahashi, Y., Takahashi, Y., Takakura, Y., and Nishikawa, M., Development of orally-deliverable DNA hydrogel by microemulsification and chitosan coating. Int. J. Pharm. 547, 556-562 (2018).
6. Charoenviriyakul, C., Takahashi, Y., Nishikawa, M., and Takakura, Y., Preservation of exosomes at room temperature using lyophilization. Int. J. Pharm. 553, 1-7 (2018).
7. Umeki, Y., Saito, M., Kusamori, K., Tsujimura, M., Nishimura, M., Takahashi, Y., Takakura, Y., and Nishikawa, M., Combined encapsulation of a tumor antigen and immune cells using a self-assembling immunostimulatory DNA hydrogel to enhance antigen-specific tumor immunity. J. Control. Release 288, 189-198 (2018).
8. 麓伸太郎、西川元也、日本薬剤学会における微粒子製剤の物性測定標準化に向けた取り組み、日本核酸医薬学会誌 22, 32-40 (2018).
9. Mizukami, Y., Takahashi, Y., Shimizu, K., Konishi, S., Takakura, Y., and Nishikawa, M., Regulation of the distribution of cells in mixed multicellular spheroids by altering their migration direction. Tissue Eng. Part A 25, 390-398 (2019).
10. Arima, Y., Liu, W., Takahashi, Y., Nishikawa, M., and Takakura, Y., Effects of localization of antigen proteins in antigen-loaded exosomes on efficiency of antigen presentation. Mol. Pharm. 16, 2309-2314 (2019).

B.学術論文（審査制度無）

1. 西川元也、草森 浩輔、がん治療における核酸免疫アジュバントの高機能化および標的指向化、Drug Delivery System 34, 46-51 (2019).

C. 総説、解説

1. Kusamori, K., Takayama, Y., and Nishikawa, M., Stable surface modification of mesenchymal stem cells using the avidin-biotin complex technique. Curr. Prot. Stem Cell Biol. 47, e66 (2018).
2. Takayama, Y., Kusamori, K., and Nishikawa, M., Click chemistry as a tool for cell engineering and drug delivery. Molecules 24, e172 (2019).

F. 国内学会発表

1. 辻村真里、草森浩輔、勝見英正、坂根稔康、山本昌、西川元也、安全な細胞移植治療の実現に向けた細胞増殖制御法の開発、日本薬剤学会第33年会、静岡、5月30日-6月1日(2018).
2. Takayama, Y., Kusamori, K., Katsumi, H., Sakane, T., Yamamoto, A., and Nishikawa, M., Development of doxorubicin-loaded liposome-modified mesenchymal stem cells for cancer therapy. 第41回日本基礎老化学会大会・日韓老化学会合同シンポジウム/第9回東京理科大学総合研究院TRシンポジウム、東京、5月31日-6月2日(2018).
3. 高山幸也、草森浩輔、勝見英正、坂根稔康、山本昌、西川元也、ドキソルビシン封入リポソーム修飾間葉系幹細胞の抗腫瘍効果、第34回日本DDS学会学術集会、長崎、6月21-22日(2018).
4. 廖文卿、赤平紗貴子、草森浩輔、原倫太朗、和田猛、髙橋有己、髙倉喜信、西川元也、マンノース修飾によるナノ構造化 DNA の免疫細胞への効率的デリバリー、第62回日本薬学会関東支部大会、東京、9月15日(2018).
5. 鈴木凌太、草森浩輔、西川元也、移植細胞機能制御のための自殺遺伝子導入細胞内包アルギン酸カプセルの開発、第62回日本薬学会関東支部大会、東京、9月15日(2018).
6. 下村明日香、草森浩輔、西川元也、皮内投与型マイクロデバイスを基盤とする効率的ワクチン投与システムの開発、第62回日本薬学会関東支部大会、東京、9月15日(2018).
7. 島澤慶彦、草森浩輔、西川元也、間葉系幹細胞スフェロイドを利用したアレルギー性喘息治療法の開発、第62回日本薬学会関東支部大会、東京、9月15日(2018).
8. Tan, M., Takahashi, N., Fujii, S., Sakurai, K., Takahashi, Y., Takakura, Y., and Nishikawa, M., Determination of tertiary structural features of branched DNA nanostructures with identical sequence by small-angle X-ray scattering analysis. 第4回東京理科大学総合研究院再生医療とDDSの融合研究部門シンポジウム／第16回東京理科大学薬学部DDS研究センターシンポジウム、東京、12月12日(2018).
9. Liao, W., Akahira, S., Kusamori, K., Hara, R., Wada, T., Takahashi, Y., Takakura,

Y., and Nishikawa, M., Development of antigen presenting cell-targeted nanostructured DNA for CpG oligodeoxynucleotide delivery by mannose modification. 第 4 回東京理科大学総合研究院再生医療と DDS の融合研究部門シンポジウム/第 16 回東京理科大学薬学部 DDS 研究センターシンポジウム、東京、12 月 12 日(2018).

10. 本村　瞳、大川美樹、椎名將太、Babita Shashni、佐藤　聡、木村悠実子、Bunsinee Throngnumchai、大平千陽、草森浩輔、西川元也、竹村　裕、相川直幸、早瀬仁則、青木　伸、秋本和憲、細胞間接着分子 Tricellulin のがんにおける機能解析、総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第 11 回シンポジウム/研究交流会、東京、1 月 26 日(2019).
11. 大川美樹、本村瞳、椎名將太、Babita Shashni、佐藤聡、Bunsinee Throngnumchai、木村悠実子、大平千陽、新井一樹、竹村裕、相川直幸、草森浩輔、西川元也、早瀬仁則、青木伸、秋本和憲、細胞間接着分子 Tricellulin のがん転移における役割、総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第11回シンポジウム/研究交流会、東京、1月 26 日(2019).
12. 栗林雅之、桑原謙介、草森浩輔、西川元也、冷蔵保存培地とカプセル化による簡便な細胞輸送法の開発、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 21-23 日(2019).
13. 髙山幸也、草森浩輔、西川元也、静脈内投与した間葉系幹細胞の肺移行回避を目的とした細胞表面への PEG 修飾、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 21-23 日(2019).
14. 辻村真里、草森浩輔、西川元也、細胞増殖制御法を応用した機能調節可能な細胞介在型遺伝子治療法の開発、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 21-23 日(2019).
15. 譚萌萌、高橋夏樹、藤井翔太、櫻井和朗、草森浩輔、髙橋有己、髙倉喜信、西川元也、SAXS を利用した同一配列を含む多足型 DNA 構造体の三次元構造解析、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 21-23 日(2019).
16. 廖文卿、赤平紗貴子、草森浩輔、原　倫太朗、和田猛、髙橋有己、髙倉喜信、西川元也、マンノース修飾による CpG オリゴヌクレオチドデリバリーのための抗原提示細胞指向型ナノ構造化 DNA の開発、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 21-23 日(2019).

G. 国際会議発表

1. Tsujimura, M., Kusamori, K., and Nishikawa, M., Development of therapeutic cells with controllable functions for cell-based gene therapy. 2nd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics, Seoul, July 10-11(2018).
2. Kusamori, K., and Nishikawa, M., Improving functioning of insulin-secreting cells by multicellular spheroid formation. Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS) World Congress 2018, Kyoto, September 4-7(2018).
3. Tsujimura, M., Kusamori, K., and Nishikawa, M., Regulation of proliferation and functioning of transplanted cells by using suicide gene. Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS) World Congress 2018, Kyoto,

September 4-7(2018).

4. Takayama, Y., Kusamori, K., and Nishikawa, M., Development of mesenchymal stem cells modified with doxorubicin-loaded liposomes for cancer therapy. Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society (TERMIS) World Congress 2018, Kyoto, September 4-7(2018).
5. Takayama, Y., Kusamori, K., and Nishikawa, M., Functionalization of mesenchymal stem cells with an anticancer agent using the avidin-biotin complex method. International Symposium of Tokyo University of Science, Translational Research (TR) Center, Tokyo, October 20(2018).
6. Liao, W., Akahira, S., Kusamori, K., Hara, R., Wada, T., Takahashi, Y., Takakura, Y., and Nishikawa, M., Development of an immune cell-targeted nanostructured DNA for CpG ODN delivery by mannose modification. ISNAC2018, Kyoto, November 7-9(2018).

H. 招待講演

1. 西川元也、エクソソームを利用した DDS、膵 β 細胞特異的 DDS ミニシンポジウム、東京、8 月 18 日(2018).
2. 西川元也、Design and Development of Nano and Cell Medicine for Cancer Therapy. TR センター・ハワイ大学合同シンポジウム、東京、10 月 20 日(2018).
3. 西川元也、核酸医薬の体内動態とその制御、薬物動態談話会第 41 年会、浜松、11 月 15-16 日(2018).
4. 西川元也、草森浩輔、ナノ構造化核酸を基盤とする疾患治療システムの開発、第 16 回東京理科大学薬学部 DDS 研究センターシンポジウム、東京、12 月 12 日(2018).
5. 西川元也、ナノ構造化による核酸医薬の体内動態制御、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 21-23 日(2019).
6. Nishikawa, M., Nanostructured DNA for the in vivo delivery of biomolecules and cells. 257th ACS National Meeting & Exposition: Polymer Based Gene and Drug Delivery, Orlando, FL, USA, March 31-April 4(2019).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業(CREST)、分担(櫻井和朗)、単分散プラトニックミセルを利用した細胞標的型ＤＤＳの基盤構築、平成 27-32 年度(計 27,500 千円)
2. 文部科学省、科研費・基盤研究(S)、分担(上杉志成)、合成小分子化合物による細胞の操作と分析、平成 26-30 年度(計 25,000 千円)

薬効･機能評価グループ

老化・老化関連疾患の病態解明と治療法の開発

薬学部生命創薬科学科　樋上　賀一、小林　正樹

【１】カロリー制限の代謝改善・抗老化・寿命延伸効果の分子メカニズムの解明とカロリー制限模倣薬の創生

カロリー制限（CR）の分子メカニズムとして、白色脂肪組織（WAT）における、成長ホルモン/IGF-1シグナル抑制非依存性に制御される脂肪酸合成関連転写因子Sterol regulatory element binding protein 1c（Srebp-1c）を介した脂肪酸生合成の亢進やPPAR-γ co-activator-1α（Pgc１α）発現亢進を伴うミトコンドリア生合成の亢進、酸化ストレスの抑制などを含む代謝リモデリングが重要であることを明らかにした(Fujii et al., Aging Cell, 2017; Hoshino et al., Aging (Albany NY). 2018; Kobayashi et al, Int J Mol Sci, 2018)。また、Srebp-1cを介したWATにおける脂肪酸合成関連タンパク質発現の増加やミトコンドリア関連タンパク質発現の増加は、精巣周囲脂肪組織、後腹膜脂肪組織、皮下脂肪組織に限らず、３つの脂肪組織で、同様に観察された（Narita et al., 2018）。さらに、脂肪細胞におけるPgc１α発現亢進を伴うミトコンドリア生合成の亢進は、Fgf21発現亢進やそれにより正に制御されるFgf21の受容体であるFgfr1やKlb発現上昇も影響を与えることが明らかとなった（Fujii et al., Exp Gerontol, 2019）。

酵母におけるCRの主要因子として発見されたSir2の哺乳類におけるミトコンドリアオーソログの1つであるSirt3は、ミトコンドリアの機能や品質管理に重要な脱アセチル化酵素である。また、多くのミトコンドリアタンパク質はミトコンドリアシグナルペプチダーゼ(MtSPase)によって切断されることで活性型になることが知られている。WATにおいて、CRによりSrebp-1c依存的にSIRT3のタンパク質発現は亢進するが、mRNA発現は亢進しなかった。我々はWAT選択的にCRにより前駆型から活性型へのSIRT3タンパク質のプロセシングが亢進している可能性を発見した。そこでDNAマイクロアレイを用いてCRにより発現が増加するMtSPaseを網羅的に解析したところ、mitochondrial intermediate peptidase (Mipep) がCRにより発現が増加することを見出した。そこで、CRによるMipep mRNA発現変動を解析したところ、Srebp-1c依存的に上昇していた。Mipepはmitochondrial processing peptidaseにより切断されたタンパク質をさらに切断する酵素である。そこで、Sirt3過剰発現マウス脂肪前駆細胞株3T3-L1において、Sirt3タンパク質のプロセシングを確認したところ、二段階のプロセシングにより活性型タンパク質となることが明らかとなった。さらに、3T3-L1においてshRNAを用いてMipepをノックダウンしたところ、Mipepの他の基質タンパク質と同様に活性型SIRT3タンパク質は減少し、SIRT3の基質の一つであるMnSODのアセチル化は増加した。また、同時にクエン酸回路の律速酵素であるcitrate synthase活性も減少した。それゆえ、MipepがCRによるSIRT3の

成熟化および活性化のみならずミトコンドリア活性や品質管理も制御している可能性が考えられた（Kobayashi et al., FEBS Lett, 2017）。

以上より、CRによりPgc1αによるミトコンドリア生合成の亢進、Mipepによるミトコンドリアの質の向上が重要であると考えられた。そこで、3T3-L1細胞にPgc1αおよびMipep発現を同時に過剰発現した細胞を作製してその機能を解析した。その結果、CS活性やミトコンドリア量は増加し、脂肪滴量は減少したが、酸化ストレスは変化が見られなかった。これらの所見は、Pgc1αおよびMipep両因子の増加を誘導するような化合物がCR模倣薬になりうる可能性を示唆するものである（樋上　他, 特願2018-133627）。

【２】肥満症脂肪組織特異的・p53誘導性E3ユビキチンリガーゼWWP1の機能解析

健康寿命の延伸には、生活習慣病及びその主因となる肥満症の予防が必要である。我々は、代謝制御に関わるp53のユビキチン化に着目した解析から、肥満症脂肪組織（WAT）特異的に発現が増加するE3ユビキチンリガーゼとしてWwp1を見出した。しかし、脂肪細胞における機能役割は不明である。脂肪前駆細胞3T3-L1のWwp1過剰発現及びノックダウン細胞株を作製し、また、全身性Wwp1欠損（KO）及び野生型マウスに、8, 18週間高脂肪食（HFD）を摂餌させ、安楽死後、WATを解析した。*in vitro*のプロテオーム解析では、WWP1タンパク質の発現量が、多くのミトコンドリア関連因子の発現量と逆相関、一方、抗酸化関連因子の発現量と相関した。そこで、精巣周囲脂肪組織のグルタチオン測定を行った結果、GSH/GSSG比はWwp1欠損により低下し、酸化ストレスの増大を示した。以上より、肥満時に誘導されるWwp1はROSの抑制を介して、eWATの恒常性維持に寄与すると考えられる（Kobayashi et al., 2019）。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1. Otsuka K, Sasada M, Iyoda T, Nohara Y, Sakai S, Asayama T, Suenaga Y, Yokoi S, Higami Y, Kodama H, Fukai F. Combining peptide TNIIIA2 with all-trans retinoic acid accelerates N-Myc protein degradation and neuronal differentiation in MYCN-amplified neuroblastoma cells. Am J Cancer Res. 9(2):434-448 (2019).
2. Fujii N, Uta S, Kobayashi M, Sato T, Okita N, Higami Y. Impact of aging and caloric restriction on fibroblast growth factor 21 signaling in rat white adipose tissue. Exp Gerontol. 118:55-64 (2019).
3. Kobayashi M, Hoshino S, Abe T, Okita N, Tagawa R, Nagai W, Konno R, Suzuki Y, Furuya K, Ishikawa N, Okado H, Oku M, Iwamoto M, Miura Y, Sudo Y, Higami Y. Identification of WWP1 as an obesity-associated E3 ubiquitin ligase with a protective role against oxidative stress in adipocytes. Biochem Biophys Res Commun. 508(1):117-122 (2019).
4. Sudo Y, Otsuka H, Miyakawa R, Goto A, Kashiwase Y, Terawaki K, Miyano K, Hirao Y, Taki K, Tagawa R, Kobayashi M, Okita N, Uezono Y, Higami Y. Differential Metabolic Responses to Adipose Atrophy Associated with Cancer Cachexia and Caloric Restriction in Rats and the Effect of Rikkunshito in Cancer Cachexia. Int J Mol Sci. 19(12). pii: E3852 (2018).
5. Terawaki K, Kashiwase Y, Uzu M, Nonaka M, Sawada Y, Miyano K, Higami Y, Yanagihara K, Yamamoto M, Uezono Y. Leukemia inhibitory factor via the Toll-like receptor 5 signaling pathway involves aggravation of cachexia induced by human gastric cancer-derived 85As2 cells in rats. Oncotarget. 9(78):34748-34764 (2018).
6. Hoshino S, Kobayashi M, Higami Y. Mechanisms of the anti-aging and prolongevity effects of caloric restriction: evidence from studies of genetically modified animals. Aging (Albany NY). 10(9):2243-2251 (2018).
7. Ohno H, Matsuzaka T, Tang N, Sharma R, Motomura K, Shimura T, Satoh A, Han SI, Takeuchi Y, Aita Y, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Sekiya M, Nakagawa Y, Sone H, Yahagi N, Yamada N, Higami Y, Shimano H. Transgenic Mice Overexpressing SREBP-1a in Male ob/ob Mice Exhibit Lipodystrophy and Exacerbate Insulin Resistance. Endocrinology. 159(6):2308-2323 (2018).
8. Matsushita J, Okamura K, Nakabayashi K, Suzuki T, Horibe Y, Kawai T, Sakurai T, Yamashita S, Higami Y, Ichihara G, Hata K, Nohara K. The DNA methylation profile of liver tumors in C3H mice and identification of differentially methylated regions involved in the regulation of tumorigenic genes. BMC Cancer. 18(1):317 (2018).

9. Kaneko H, Kobayashi M, Mizunoe Y, Yoshida M, Yasukawa H, Hoshino S, Itagawa R, Furuichi T, Okita N, Sudo Y, Imae M, Higami Y. Taurine is an amino acid with the ability to activate autophagy in adipocytes. Amino Acids. 50(5):527-535 (2018).
10. Narita T, Kobayashi M, Itakura K, Itagawa R, Kabaya R, Sudo Y, Okita N, Higami Y. Differential response to caloric restriction of retroperitoneal, epididymal, and subcutaneous adipose tissue depots in rats. Exp Gerontol. 104:127-137 (2018).
11. Mizunoe Y, Kobayashi M, Sudo Y, Watanabe S, Yasukawa H, Natori D, Hoshino A, Negishi A, Okita N, Komatsu M, Higami Y. Trehalose protects against oxidative stress by regulating the Keap1-Nrf2 and autophagy pathways. Redox Biol. 15:115-124 (2018).
12. Takebe T, Sakamoto K, Higami Y, Harada Y. A novel mouse model for tracking the fate of CXCR5-expressing T cells. Biochem Biophys Res Commun. 495(2):1642-1647 (2018).

C. 総説・解説

1. Kobayashi M, Fujii N, Narita T, Higami Y. SREBP-1c-Dependent Metabolic Remodeling of White Adipose Tissue by Caloric Restriction. Int J Mol Sci. 19(11). pii: E3335 (2018).
2. 小林正樹、星野駿介、樋上賀一、カロリー制限による抗老化・寿命延伸作用のメカニズム～遺伝子改変動物を用いた研究からの考察～　オレオサイエンス 18:11-16 (2018)

E.知的財産・特許

1.樋上賀一、小林正樹、成田　匠、瀧加菜里、抗肥満物質のスクリーニング方法及び抗肥満物質のスクリーニング用キット、特願 2018-133627 (2018.7.13).

F. 国内学会発表

1. 内田理緒、瀧加菜里、小林正樹、樋上賀一、カロリー制限による脂肪細胞におけるミトコンドリア機能亢進メカニズムの解析、日本薬学会第 139 年会、千葉市、3 月 22 日 (2019)
2. 若澤広樹、星野駿介、古屋和寛、三浦久実、小林正樹、樋上賀一、肥満症脂肪組織における新規肥満応答因子 Wwp1 の機能解析、日本薬学会第 139 年会、千葉市、3 月 22 日 (2019)
3. 伊藤万佑、小林正樹、樋上賀一、血中アディポネクチン多量体化の検出とカロリー制限によるその変化、東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第 11 回シンポジウム/研究交流会、東京都千代田区、1 月 26 日 (2019)
4. 若澤広樹、星野駿介、古屋和寛、三浦久実、小林正樹、樋上賀一、ＦＬＡＧタグを用いた免疫沈降法によるＷＷＰ1 の局在解析、東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第 11 回シンポジウム/研究交流会、東京都千代田区、1 月 26 日 (2019)

5. 内田理緒、小林正樹、樋上賀一、カロリー制限による脂肪細胞におけるミトコンドリア機能亢進メカニズムの解析、東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンター第 11 回シンポジウム/研究交流会、東京都千代田区、1 月 26 日 (2019)
6. Shunsuke Hoshino, Masaki Kobayashi, Yoshikazu Higami、Functional analysis of E3 ubiquitin ligase Wwp1 in mouse white adipose tissue、International Symposium of Tokyo University of Science, Translational Research (TR) Center、東京都千代田区、10 月 20 日 (2018)
7. Keita NAGAI, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI、The role of mitochondrial intermediate peptidase (MIPEP) in improvement of mitochondrial metabolism by Caloric Restriction、International Symposium of Tokyo University of Science, Translational Research (TR) Center、東京都千代田区、10 月 20 日 (2018)
8. 水之江雄平、樋上賀一、小林正樹、星野駿介、中川　嘉、島野　仁、リソソーム機能異常が脂肪滴局在タンパク質ペリリピンに及ぼす影響の解析、第 39 回日本肥満学会、神戸市、10 月 7 日～10 月 8 日 (2018)
9. 吉田眞帆、小林正樹、井前正人、樋上賀一、タウリンの生体内恒常性維持機構の解析、第 39 回日本肥満学会、神戸市、10 月 7 日～10 月 8 日 (2018)
10. 星野駿介、小林正樹、樋上賀一、肥満マウス脂肪組織における新規肥満応答因子 Wwp1 の機能解析、第 39 回日本肥満学会、神戸市、10 月 7 日～10 月 8 日 (2018)
11. Kazuhiro FURUYA, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI、Influence of WWP1 on antioxidant function in obese adipose tissue、第 41 回日本基礎老化学会・第 9 回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京都葛飾区、5 月 31 日～6 月 2 日 (2018)
12. Knari TAKI, Masaki KOBAYASI, Yoshikazu HIGAMI、A novel mitochondoria activation mechanism in adipocytes by caloric restriction、第 41 回日本基礎老化学会・第 9 回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京都葛飾区、5 月 31 日～6 月 2 日 (2018)
13. Natsumi MIZUSHIMA, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI、The mechanisms of lysosomal dysfunction in white adipose tissue of short-term high-fat diet model、第 41 回日本基礎老化学会・第 9 回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京都葛飾区、5 月 31 日～6 月 2 日 (2018)
14. Shunsuke HOSHINO, Msaki KOBAYASI, Yoshikazu HIGAMI、Functional analysis of E3 ubiquitin ligase Wwp1 in mouse white adipose tissue、第 41 回日本基礎老化学会・第 9 回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京都葛飾区、5 月 31 日～6 月 2 日 (2018)

15. Misako SAKURAI, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI、The effect of decreasing activity of cathepsin L on adipocytes、第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京都葛飾区、5月31日～6月2日 (2018)
16. Seira UTA, Namiki FUJII, Masaki KOBAYASH, Yoshikazu HIGAMI、Transcriptional regulation of Fgf21 and Pgc-1 α by caloric restriction、第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京都葛飾区、5月31日～6月2日 (2018)
17. Masaki KOBAYASHI, Hiroki KANEKO, Yuhei MIZUNOE, Maho YOSHIDA, Masato IMAE, Yoshikazu HIGAMI、Tarurin is an amino acid with the ability to activate autophagy in adipocytes、第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京都葛飾区、5月31日～6月2日 (2018)
18. Kumi MIURA, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI、Effects of aging and caloric restriction in Wwp1 expression in skletal muscle、第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京都葛飾区、5月31日～6月2日 (2018)
19. Yuki YOSHIDA, Kanako MIYANO, Yuji OMIYA, Yoshikazu HIGAMI, Yasuhito UEZONO、Analysis of pharmacological relationship between a Japanese Kanpo Kamikihito on oxytocin receptors、第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京都葛飾区、5月31日～6月2日 (2018)
20. 小林正樹、樋上賀一、カロリー制限による白色脂肪組織における新規ミトコンドリア活性化メカニズム、第61回日本糖尿病学会年次集会、東京都千代田区、5月24日～5月26日 (2018)

H.招待講演

1. 樋上賀一、カロリー制限による脂肪細胞組織での代謝リモデリング、日本薬学会第139年会、千葉市、3月21日 (2019)
2. Yoshikazu Higami、Deveropment of a novel strategy for triple nagative breast cancer treatment by PARP1 degradation mechanism、International Symposium of Tokyo University of Science, Translational Research (TR) Center、東京都千代田区、10月20日 (2018)
3. 樋上賀一、小林正樹、抗老化・寿命延伸作用を示すカロリー制限による脂肪組織リモデリングにおける新規メディエーター、第39回日本肥満学会、神戸市、10月7日～8日(2018)
4. Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI, Novel mediators for caloric restriction -associated metabolic remodeling in white adipose tissue, 第41回日本基礎老化学会

大会･第 9 回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京都葛飾区、5 月 31～6 月 2 日 (2018)

5. Masaki Kobayashi, Yoshikazu Higami, A novel mediator for pro-longevity and anti-aging actions of caloric restriction、Asian Society for Aging Research Symposium, Jeju, South Korea, 4 月 18 日～4 月 21 日 (2018)

J.科研費等外部資金の導入

1. 日本学術振興会、科学研究費補助金(基盤研究(B)(一般))、代表；樋上賀一、リソソーム/ミトコンドリア相互作用破綻による脂肪組織肥満病態の解明と制御法の開発、平成 29～令和 2 年(平成 30 年度 2,300 千円、計 15,190 千円)
2. 日本学術振興会、科学研究費補助金(基盤研究(B)(一般))、分担：樋上賀一 (代表：土谷 智史)、異種脱細胞化組織骨格 の再細胞化による、再生気管、再生肺の移植研究、平成 27～30 年 (平成 30 年度 50 千円、計 200 千円)
3. 日本学術振興会、科学研究費補助金(若手研究(B))、代表：小林正樹、抗老化治療の開発につながり得る、ミトコンドリアペプチダーゼ MIPEP の機能解析、平成 29～令和 2 年 (平成 30 年度 800 千円、計 3,200 千円)

GABA 作動性ニューロステロイドのレベル変動計測に基づくドラッグリポジショニング研究

薬学部薬学科　東　達也・小川祥二郎

脳内アロプレグナノロン（AP）のレベルを上昇させる化合物（SBSS）は抗不安薬候補となり得る。そこで、ICD-LC/ESI-MS/MS アッセイ法を独自に開発するとともに、これを用いて既存の向精神薬 11 種について SBSS として機能するか否かを検討した。その結果、デュロキセチン（DUX）が SBSS であること、フルボキサミン、ミルタザピン、ミアンセリンもその可能性が高いことを明らかとした。DUX をはじめとする上記の薬物の抗不安／抗うつ作用の少なくとも一部が脳内 AP レベルの上昇を介して発現している可能性を見出した。DUX は既に SBSS であることが明らかとされているフルオキセチンと同じくアリールオキシプロパンアミン構造を有しており，構造活性相関の情報も得られた。

AP という新規標的分子のレベル変動解析に基づく、ドラッグリポジショニングによる抗不安薬開発を目指し、独自のアッセイ系を開発し、候補化合物を見出した。

研究成果

A. 学術論文（審査制度有）

1. T. Higashi, M. Akaishi, M. Yokota, T. Suzuki, S. Ogawa, Y. Sugiura, T. Nishikawa, K. Nishimoto, M. Suematsu: A method for determination of aldosterone in adrenal tributary venous serum by derivatization using Girard P reagent isotopologues followed by LC/ESI-MS/MS, *J. Chromatogr. B*, **1092**, 106-113 (2018). (doi: 10.1016/j.jchromb.2018.06.001)
2. T. Matsumoto, W. Yamazaki, A. Jo, S. Ogawa, K. Mitamura, S. Ikegawa, T. Higashi: A method for quantification of tetrahydroglucocorticoid glucuronides in human urine by LC/MS/MS with isotope-coded derivatization, *Anal. Sci.*, **34** (9), 1003-1009 (2018). (doi: 10.2116/analsci.18SCP02)
3. Y. Sugiura, E. Takeo, S. Shimma, M. Yokota, T. Higashi, T. Seki, Y. Mizuno, M. Oya, T. Kosaka, M. Omura, T. Nishikawa, M. Suematsu, K. Nishimoto: Aldosterone and 18-oxocortisol co-accumulation in aldosterone-producing lesions, *Hypertension*, **72** (6), 1345-1354 (2018). (doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11243)

F. 学会発表

1. 中村将大，森綱茉里奈，湯田啓太，堀江裕紀子，小川祥二郎，杉浦悠毅，東　達也，MALDI/TOF-MS(/MS)によるステロイド定量法の開発，第31回バイオメディカル分析科学シンポジウム（福岡），2018年8月28日
2. 亀村美樹，横田麻衣，小川祥二郎，東　達也，4種のGirard試薬アナログを用いた誘導体化によるステロイドのハイスループットLC/ESI-MS/MS定量法の開発，　第43回日本医用マススペクトル学会年会（札幌）、2018年9月6日
3. 赤石美帆，横田麻衣，小川祥二郎，杉浦悠毅，西川哲男，西本紘嗣郎，東　達也，Girard試薬Pアイソトポログを用いた副腎静脈血清中アルドステロンのLC/ESI-MS/MS定量法，第43回日本医用マススペクトル学会年会（札幌）　2018年9月6日
4. 城　彰宏，大谷彩織，小川祥二郎，東　達也，DAPPZアイソトポログを用いる血漿中胆汁酸の3検体一括LC/ESI-MS/MS定量法の開発，　第29回クロマトグラフィー科学会議(豊橋)　2018年11月9日

研究成果概要

薬学部薬学科　吉澤　一巳

【1】　ナトリウムチャネルを標的とした神経障害性疼痛治療薬の探索研究

電位依存性ナトリウムチャネルは、神経細胞の興奮や伝達を担っており痛みの神経伝達に深く関与することが知られている。本研究では、ナトリウムチャネルを標的とした神経障害性疼痛治療薬の探索に関する研究の一環として、ナトリウムチャネル開口薬であるベラトリンを用いた新規疼痛試験についての検討を行った。

実験は C57BL/6N 雄性マウスを用いて、ベラトリン（0.1～1μg）を足蹠に投与した。その結果、著明な痛覚過敏反応が認められた。この疼痛試験に対するナトリウムチャネル阻害薬の影響について検討したところ、カルバマゼピン、バルプロ酸およびメキシレチンは鎮痛作用を示した。さらには、Nav1.7 選択的阻害薬である PF-04856264 の投与でも鎮痛作用を認めた。以上の結果から、ベラトリンを用いた新規疼痛試験は Nav1.7 を含むナトリウムチャネルを標的とした神経障害性疼痛治療薬の探索に有用なツールとなりうる可能性が示唆された（Yoshizawa et al, 2018）。そこで次の検討では、ベラトリン誘発痛覚過敏反応に対する抗うつ薬の影響を検討した。その結果、アミトリプチリン、デュロキセチン、ベンラファキシン、ミルタザピンなどの抗うつ薬にナトリウムチャネル遮断作用を介した鎮痛作用があることが明らかとなった。

【2】　脳内ニューロステロイド産生を指標とした抗不安薬の探索

近年、脳内で産生されるニューロステロイドが $GABA_A$ 受容体のアロステリックな調節因子としてストレスや不安に対して作用を示すことが報告されている。そこで本研究では、新たな抗不安薬の探索を目的として、神経活性ステロイドに関する検討を行った。

実験には C57BL/6J 雄性マウスを用い、アロプレグナノロン（ALLO）生合成と不安関連行動との関連性について検討を行った。ALLO の生合成に必須である 5α-還元酵素をフィナステリド前処置により阻害して2時間の拘束ストレスを負荷したところ、2 時間の拘束ストレスのみでは認められなかった不安様行動が確認された。さらに、ALLO 類似構造薬である alfaxalone の薬理作用について検討を行ったところ、催眠作用および抗不安作用は認められたが、筋弛緩作用は認められなかった。以上の結果から、ストレスに対する自己防衛反応として ALLO の生合成が亢進することが明らかとなり、その ALLO と類似構造を持つ薬物は転倒などの危険性が少ない抗不安薬として有用である可能性が示唆された（Yoshizawa et al, 2017）。そこで次の検討では、脳内 ALLO レベルを上昇させる向精神薬の探索を行い、アリールオキシプロパンアミン構造を持つ抗うつ薬デュロキセチンやベンゾチアゼピン骨格を持つ抗不整脈薬ジルチアゼムが ALLO レベルを上昇させて抗不安作用を示すことを見出した。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1. Sasaki-Hamada, S., Funane, T., Nakao, Y., Sasaki, R., Nagai, M., Ueta, Y., Yoshizawa, K., Horiguchi, M., Yamashita, C., and Oka, J.I., Intranasal administration of neuromedin U derivatives containing cell-penetrating peptides and a penetration-accelerating sequence induced memory improvements in mice. Peptides 99, 241-246 (2018).
2. Yoshizawa, K., Arai, N., Suzuki, Y., Nakamura, T., Takeuchi, K., Sakamoto, R., and Masuda, R., Evaluation of the antinociceptive activities of several sodium channel blockers using veratrine test in mice. Synapse 72, e22056 (2018).
3. Yoshizawa, K., Yamada, Y., Hidai, M., Arai, N., Nakashima, K., Suzuki, Y., Sakamoto, R., and Masuda, R., Effects of anticonvulsants on neuropathic pain-like state and pain-induced anxiety in mice. Japanese Journal of Pharmaceutical Palliative Care and Sciences 11, 87-93 (2018).
4. Yoshizawa, K., Yaname, A., Nasu, H., and Suzuki, H., Glucose prevents cisplatin-induced fatigue-like behavior in mice. Pharma Nutrition 6, 107-112 (2018).

C. 総説・解説

1. 吉澤一巳、医療用麻薬と依存～臨床における依存の発現状況に関する知見も含めて～、ファルマシア　54, 530-534 (2018).

D. 著書

1. 吉澤一巳(分担執筆)、理工系の基礎　薬学、丸善出版、ISBN: 9784621302835 (2018).

F. 国内学会発表

1. 中武優子、山田美佐、古家宏樹、吉澤一巳、山田光彦、A ROCK inhibitor, fasudil, prevents behavioral changes induced by social defeat stress in mice. 第92回日本薬理学会年会、大阪、3月15日(2019).
2. 吉澤一巳、山根碧衣、那須遥、石井和樹、黒野瑠佳、鈴木秀隆、シスプラチン誘発食欲不振モデルマウスを用いた疲労の評価、第 4 回日本医薬品安全性学会学術大会、岡山、8 月 18 日(2018).
3. 那須遥、山根碧衣、石井和樹、黒野瑠佳、鈴木秀隆、吉澤一巳、シスプラチン誘発食欲不振モデルマウスを用いた疲労の評価と糖質による影響、第10回日本静脈経腸栄養学会首都圏支部会学術集会、東京、6月2日(2018).
4. 新井成牧、鈴木幸奈、藤田あゆみ、坂本麗仁、益田律子、吉澤一巳、モデルマウスを用い

た炎症性疼痛および神経障害性疼痛に対するトラマドールの有用性の相違に関する検討、第 12 回日本緩和医療薬学会年会、東京、5 月 27 日(2018).

5. 大島佳織、宮野加奈子、石橋尚人、大道容子、藤井百合子、真鍋星、藤井秀明、小林英毅、吉澤一巳、上園保仁、各種医療用麻薬の鎮痛効果におけるオピオイド二量体受容体の役割～μ、κおよび新規作製μ/κ 二量体受容体安定発現細胞を用いた比較解析～、第 12 回日本緩和医療薬学会年会、東京、5 月 27 日(2018).

漢方薬の有効利用に繋がる TR

薬学部薬学科　礒濱洋一郎、

【１】　研究成果概要

漢方薬の新たな現代医学的な利用を提案すべく、その薬理作用を分子薬理学的に検討している。まず、免疫活性化作用をもつと考えられている補剤と呼ばれる漢方薬の中で、少なくとも十全大補湯および人参養栄湯は in vitro の分化培養系で骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）の分化を抑制することを見出した．本作用は、少なくとも一部、STAT3 のリン酸化抑制に基づくことを明らかにした。本作用は担がんマウスを用いた in vivo の実験系でも認められ、十全大補湯の投与により、がん細胞の移植後に骨髄およびがん転移巣で著明に増加した MDSC を減少させた。一方、水代謝調節作用をもつ五苓散の薬理作用についても強制的にアルコールを摂取させたマウスを使って調べた。大量のアルコールの摂取は脳内の水チャネルであるアクアポリン 4（AQP4）の発現亢進をさせたが、五苓散はこの AQP4 発現の亢進を抑制するとともに、アルコールにより重篤化した急性水中毒による脳浮腫を著明に抑制することを見出した。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1.Ohyama, M., Horie, I., Isohama, Y., Azuma, K., Adachi, S., Minejima, C., and Takenaka, N., Effects of nitrous acid exposure on baseline pulmonary resistance and Muc5ac in rats. Inhal. Toxicol. 30, 149-158 (2018).

2.前田剛、矢数芳英、礒濱洋一郎、神山洋一郎、透析導入後、不均衡症候群により増悪した遷延性術後慢性疼痛に対して五苓散が著効した1症例、ペインクリニック　39, 1069-1073 (2018).

D.著書

1.礒濱洋一郎、呼吸器・胸部の疾患、Common Diseaseの病態生理と薬物治療、礒濱洋一郎ほか編、オーム社、第2章、pp.48-69 (2019).

2.礒濱洋一郎、アレルギー・免疫疾患、Common Diseaseの病態生理と薬物治療、礒濱洋一郎ほか編、オーム社、第9章、pp.236-254 (2019).

3.礒濱洋一郎、耳鼻咽喉の疾患、Common Diseaseの病態生理と薬物治療、礒濱洋一郎ほか編、オーム社、第9章、pp.343-366 (2019).

4.礒濱洋一郎、呼吸器系に作用する薬物、パートナー薬理学第3版、石井邦雄ほか編、南江堂、第9章、pp.293-306 (2019).

5.礒濱洋一郎、呼吸器系、パートナー機能形態学ヒトの成り立ち第3版、岩崎克典ほか編、南江堂、第9章、pp.197-216 (2018).

F.国内学会発表

1.松山真吾、礒濱洋一郎、Jeng Dong Lee、Negative feedback mechanisms of bacteria-induced inflammatory/mucus responses and targeting strategies by drug-repositioning.第37回気道分泌研究会、札幌、4月7日(2018).

2.室井慎一、本間宙生、畑美冴、堀江一郎、礒濱洋一郎、Function of autoantibodies against aquaporin-5 detected in Sjögren's syndrome patient's sera.第41回日本基礎老化学会大会、東京、5月31日(2018).

3.上野輝、町田渉、堀江一郎、礒濱洋一郎、Interaction between IL-13 and IL-17A is involved in steroid-resistant mucus production in asthmatic model mice.第41回日本基礎老化学会大会、東京、5月31日(2018).

4.海上聖羅、小堺友理、堀江一郎、礒濱洋一郎、Role of myeloid-derived suppressor cells in pathophysiology and effect of glucocorticoid in asthmatic mice.第41回日本基礎老化学会大会、東京、5月31日(2018).

5.村上一仁、堀江一郎、礒濱洋一郎、Goreisan inhibits vascular endothelial cell migration

and angiogenesis.第 41 回日本基礎老化学会大会、東京、5 月 31 日(2018).

6. 上野輝、町田渉、松山真吾、堀江一郎、礒濱洋一郎、気管支喘息モデルマウスのステロイド抵抗性粘液産生に対する IL-17A の役割、第 3 回下総薬理学研究会、東京、6 月 16 日(2018).
7. 宮下萌、堀江一郎、松山真吾、羽田紀康、鈴木英雄、松井裕史、礒濱洋一郎、青黛（セイタイ）の抗炎症作用とその特性、第 3 回下総薬理学研究会、東京、6 月 16 日(2018).
8. 小川達郎、小森駿、堀江一郎、松山真吾、礒濱洋一郎、Aquaporin-5 による Th2 サイトカイン応答性の抑制とそのメカニズム、第 17 回肺サーファクタント分子病態研究会、札幌、7 月 14 日(2018).
9. 黄莉慧、堀江一郎、松山真吾、上杉晴香、荒井哲也、礒濱洋一郎、アルコール摂取による脳内水分含量および AQP4 発現への影響と五苓散の作用、第 20 回応用薬理シンポジウム、東京、8 月 4 日(2018).
10. 海上聖羅、松山真吾、礒濱洋一郎、ステロイド薬による骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）の分化促進作用とその薬理学的意義、第 20 回応用薬理シンポジウム、東京、8 月 4 日(2018).
11. 村上一仁、松山真吾、堀江一郎、礒濱洋一郎、血管内皮細胞の遊走と血管新生に対する五苓散の抑制作用～慢性硬膜下血腫再発防止効果の薬理学的合理性、第 35 回和漢医薬学会学術大会、岐阜、9 月 1 日(2018).
12. 小寺真央、堀江一郎、松山真吾、高橋隆二、礒濱洋一郎、人参養栄湯による骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)の分化抑制作用とその特性、第 35 回和漢医薬学会学術大会、岐阜、9 月 1 日 (2018).
13. 関谷知樹、堀江一郎、松山真吾、大崎幸彦、荒井哲也、礒濱洋一郎、清肺湯および杏仁による気道線毛細胞の線毛運動亢進作用、第 35 回和漢医薬学会学術大会、岐阜、9 月 1 日(2018).
14. 大堀晴香、松山真吾、堀江一郎、礒濱洋一郎、清肺湯の細胞膜水透過性亢進作用に関する研究、天然薬物研究方法論アカデミー第 21 回研究集会、愛知、9 月 3 日(2018).
15. 畑美冴、松山真吾、堀江一郎、礒濱洋一郎、モルモット気道上皮細胞の初代培養系を用いた杯細胞および線毛細胞の分化に対する清肺湯の作用、天然薬物研究方法論アカデミー第 21 回研究集会、愛知、9 月 3 日(2018).
16. 海上聖羅、松山真吾、堀江一郎、礒濱洋一郎、気管支喘息モデルマウスでのステロイド薬の抗炎症作用における骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)の役割、第 92 回日本薬理学会年会、大阪、3 月 14 日(2019).
17. 上野輝、松山真吾、堀江一郎、岩倉洋一郎、礒濱洋一郎、IL-17A と IL-13 の相互作用により生じるステロイド抵抗性の気道粘液産生亢進、第 92 回日本薬理学会年会、大阪、3 月 14 日(2019).
18. 小川達郎、菊島悠子、長田佳介、松山真吾、礒濱洋一郎、水チャネル aquaporin-5 による Th2 サイトカイン応答性の抑制とその機序、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 21 日(2019).

19. 小堺友理、倉金虎太郎、松山真吾、礒濱洋一郎、肺線維症の病態形成における骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)の役割、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 23 日(2019).
20. 伊藤亜希、礒濱洋一郎、大学での漢方医学教育における e ラーニングを用いた反転授業の検証、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 21 日(2019).

G. 国際会議発表

1. Ogawa, T., Komori, S., Horie, I., and Isohama, Y., Aquaporin-5 attenuates gene reguration by Th2 cytokines via inhibiting STAT6 phosphorylation. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, Kyoto, Japan, July 2(2018).
2. Muroi, S., Honma, H., Horie, I., and Isohama, Y., Functional autoantibodies against aquaporin-5 detected in Sjögren's syndrome patient's sera. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, Kyoto, Japan, July 2(2018).
3. Murakami, K., Horie, I., and Isohama, Y., Inhibitory effect of Goreisan on vascular endothelial cell migration. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, Kyoto, Japan, July 2(2018).

H. 招待講演

1. 礒濱洋一郎、五苓散の利水作用とアクアポリン、富山領域別漢方セミナー、富山、6 月 19 日(2018).
2. 礒濱洋一郎、炎症性皮膚疾患とアクアポリン―漢方薬の作用を支える標的分子、第 154 回浦安皮膚臨床懇話会、千葉、6 月 21 日(2018).
3. 礒濱洋一郎、五苓散と脳外科認知症疾患、第 2 回日本脳神経外科認知症学会学術総会イブニングセミナー、東京、6 月 23 日(2018).
4. 礒濱洋一郎、五苓散の作用とアクアポリンの密接な関係―基礎研究の成果から広がった五苓散による慢性硬膜下血腫治療、医療薬学フォーラム 2018 第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、6 月 24 日(2018).
5. 礒濱洋一郎、漢方薬のユニークな作用を支える分子機序―五苓散・十全大補湯を中心に―、日本東洋医学会九州支部大分県部会学術講演会、大分、7 月 1 日(2018).
6. 礒濱洋一郎、漢方薬の臨床応用と薬理学的合理性-五苓散・十全大補湯を中心として―、唐津東松浦薬剤師研修会漢方学術講演会、佐賀、7 月 19 日(2018).
7. 礒濱洋一郎、五苓散の作用とアクアポリンの密接な関係、第 20 回応用薬理シンポジウム、東京、8 月 4 日(2018).
8. 礒濱洋一郎、五苓散の薬理学的特性-アクアポリン機能表的薬として、第 17 回日本東洋医学会中四国支部大会、島根、9 月 9 日(2018).
9. 礒濱洋一郎、漢方薬のユニークな作用を担う薬理学的標的、日本東洋医学会九州支部大会、

福岡、9 月 15 日(2018).

10. 礒濱洋一郎、呼吸器疾患の薬理：ステロイドと抗生剤は本当に炎症性呼吸器疾患のための最善策？、看護薬理カンファレンス in 東京、東京、10 月 20 日(2018).
11. 礒濱洋一郎、髄液循環とアクアポリン：漢方薬による調節の可能性、第 71 回日本自律神経学会、埼玉、10 月 26 日(2018).
12. 礒濱洋一郎、漢方薬のユニークな作用の分子機序ー五苓散・十全大補湯を中心にー、第 17 回弘前東洋医学研究会講演会、青森、10 月 29 日(2018).
13. 礒濱洋一郎、補剤による骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)の分化調節作用と腫瘍免疫活性化、食と健康シンポジウム 2018、鹿児島、10 月 30 日(2018).
14. 礒濱洋一郎、薬理学からみた漢方薬の作用-アクアポリンを中心に、Kampo Aqua Seminar in 三宮、兵庫、11 月 10 日(2018).
15. 礒濱洋一郎、漢方薬の利水作用とアクアポリン、金沢区医師会学術研修会、神奈川、11 月 13 日(2018).
16. 礒濱洋一郎、五苓散の薬理作用とアクアポリンの密接な関係、第 46 回日本頭痛学会、兵庫、11 月 17 日(2018).
17. 礒濱洋一郎、漢方薬のユニークな作用の分子機序-五苓散・十全大補湯を中心に、宮崎県薬剤師会平成 30 年度第 5 回生涯学習研修会、宮崎、2 月 24 日(2019).
18. 礒濱洋一郎、清肺湯の多面的な作用～気管支疾患治療薬としての合理性、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 23 日(2019).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・基盤研究(C)・一般、代表、抗アクアポリン 5 自己抗体に着目したシェーグレン症候群の発症機序の解明と治療法開発、平成 29-令和元年度（平成 29 年度 140 万円、平成 30 年度 120 万円、令和元年度 110 万円、計 370 万円）

臨床試験グループ

研究成果概要

薬学研究科　小茂田昌代

1.日本におけるアタマジラミ症治療薬整備に向けた探索的臨床研究（本州トライアル）

現在、国内のアタマジラミ症治療薬は、薬剤耐性が問題となっているピレスロイド系一般用医薬品スミスリン外用剤のみである。米国では、Sklice®ローション 0.5%(イベルメクチン:IVM)が耐性アタマジラミ症に使用されている。そこでアタマジラミ症治療薬の整備に向け、沖縄で疥癬治療薬スミスリン®ローション 5%(PHT)と IVM の有効性と安全性を検討する臨床研究を実施した。さらに今回はデザインを一部変更し本州で試験（表 1）を行った。生後 6 か月以上のアタマジラミ症患者を対象に、Day1 で PHT を塗布、Day8 で有効例にはさらに PHT を塗布し、Day15 でも PHT を合計３回塗布した。無効例には IVM を単回塗布し、塗布前後の皮膚角層を採取し、IVM 濃度の測定を行った。また、採取した虫や卵は PHT 耐性の有無について遺伝子解析を行った。臨床試験の結果、Day8 において 9 割弱が PHT 有効であり、Day29 では全症例において虫は検出されなかった。一方、PHT が無効であり、IVM 使用例では、Day15 で虫は未検出となった。PHT を使用後に無効例に IVM を使用するレジメンは費用効果を考えると日本に即していると考えられた。しかし、Day29 において、卵が残っている例もあり、投与方法には検討の余地があると考えられた。

表１臨床試験概要

試験実施施設	筑波大学医学医療系皮膚科
選択基準	●アタマジラミ症と診断され、**アタマジラミ2匹以上(生死問わず)かつ卵5個以上が見つかった**生後6カ月以上の患者。 ●本研究参加中にアタマジラミ症に対する他の治療を受けない者 ●本研究参加中に散髪、カラーリングやパーマなどの化学処理をしない者等
除外基準	●皮膚のバリアに障害がある者 ●スミスリン®ローション5%、Sklice®ローション0.5%の成分や他のシラミ駆除剤、殺虫剤、ヘアケア商品に過敏症の既往歴のある者等
目標症例数	12例
主要評価項目	試験薬塗布後に虫体が観察されなかった患者の占める割合(有効率)
副次評価項目	●治療期間中の虫・卵の数およびかゆみの程度 **●皮膚におけるIVM濃度**
安全性評価項目	●有害事象の観察　●血液生化学検査

2.二次利用を考慮した疥癬薬物治療レジストリシステムの開発研究

近年、疾患レジストリなどデータベースを用いた研究が急速に発展しているが、疥癬では薬物治療の経過やその詳細を入力・蓄積するデータベースは存在しない。そこで、疥癬患者の通常診療における薬物治療経過や有効性評価、副作用発現の有無など、疥癬治療に関する詳細な情報を蓄積することのできる疥癬薬物治療レジストリを作成しようと考えた。このレジストリは、協力する意向のある病院や診療所の医師や薬剤師、そして保険薬局の薬剤師が、疥癬薬物治療レジストリ Web サイトにアクセスを可能とし、疥癬患者の治療経過を入力することができるシステムとなっている。本研究は疥癬薬物治療レジストリ試作版（以下、レジストリ試作版と略す）の有用性を確認し、さらに使いやすいレジストリ本運用版を開発する。

研究成果集

A. 学術論文（審査制度有）

1. 阿久津駿太、赤木圭太、山田瑞稀、矢田目麻衣、倉科亮太、丸山莉穂、福沢正男、関根万里、尾関理恵、小茂田昌代、イベルメクチンの高脂肪食後投与の影響に関する研究のサブ解析―肝機能障害発症症例のリスク因子解析―、日本医薬品安全性学会日本医薬品安全性学会会誌、4, 29-41 (2018).
2. 菊池美沙、伊東理絵、田中優太、島田洋輔、後藤了、尾関理恵、小茂田昌代、潜在意味の解析を用いた添付文書に基づく類似医薬品提案法の探索、医薬品情報学　20, 111-119 (2018).
3. 石井則久、浅井俊弥、朝比奈昭彦、石河晃、今村英一、大江麻里子、金澤伸雄、久保田由美子、小茂田昌代、関根万里、田中勝、谷口裕子、常深祐一郎、頓宮美樹、夏秋優、牧上久仁子、松田知子、宮嶋篤志、吉住順子、四津里英、和田康夫、疥癬診療ガイドライン(第3版追補)、日本皮膚科学会雑誌 128, 2791-2801 (2018).
4. 尾関理恵、湯浅奈絵、赤木圭太、真野泰成、根岸健一、小茂田昌代、簡易懸濁法に用いる懸濁器具の比較とストロメクトール®錠の投与量に及ぼす影響、医療薬学　45, 88-96 (2019).

B. 学術論文（審査制度無）

1. 小茂田昌代、和田猛、高橋秀依、嶋田修治、真野泰成、鈴木立紀、高澤涼子、尾関理恵、青山隆夫、本邦初アカデミック・ディテーリング教育プログラム開発～基礎を臨床につなぐPBL チュートリアル～、アプライド・セラピューティクス 11, 46-51 (2019).

C. 総説、解説

1. 小茂田昌代、尾関理恵、アカデミック・ディテーリングの概要と実践―日本における薬剤師の専門性確立に向けて―、薬局薬学 11, 8-17 (2019).

D. 著書

1. 小茂田昌代、尾関理恵、赤木圭太、WHAT'S NEW in 臨床皮膚科学【感染症】7 イベルメクチンのお風呂―新しい治療法となるか？―、WHAT'S NEW in 皮膚科学 2018-2019、メディカルレビュー社 (2018).
2. 平田純生、前田頼伸、飯原大念、伊藤善規、北市清幸、室井延之、岡田賢二、小茂田昌代、齊藤幹央、蒲原毅、阿部学、面田恵、三輪高市、継田雅美、北川学、宮本篤、医薬品副作用アセスメント、南山堂 (2018).

3. 茂木孝裕、藤田朋恵、金井紀仁、神山紀子、久保田洋子、小茂田昌代、症例解析＆文献評価ワークショップ 2018:脂質異常症―プリセプターの視点からの文献評価コースの報告と考察―、アプライド・セラピューティクス 10, 47-55 (2018).

F. 国内学会発表

1. 佐藤将嗣、平田涼、柴原由季、尾関理恵、小茂田昌代、活動性潰瘍性大腸炎に対する 5-ASA 製剤の Academic Detailing、医療薬学フォーラム 2018、第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、6 月 23 日(2018).
2. 尾関理恵、和田猛、西川元也、後藤恵子、真野泰成、根岸健一、吉澤一巳、高澤涼子、青山隆夫、山本美智子、小茂田昌代、本邦初アカデミック・ディテーラー養成プログラムの開発～基礎薬学を臨床につなぐ試み～、医療薬学フォーラム 2018、第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、6 月 23 日(2018).
3. 小石典子、金谷有紗、山中亜祐美、佐藤栄侍、藤本学、石井良征、斉藤彬、井上紗恵、梅澤雅和、真野泰成、鈴木立紀、尾関理恵、小茂田昌代、日本におけるアタマジラミ症治療薬整備に向けた探索的臨床研究(本州トライアル・中間報告)、 医療薬学フォーラム 2018、第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、6 月 24 日(2018).
4. 尾関理恵、石井杏奈、一條萌乃、遠藤咲智子、越前宏俊、工藤賢三、玉木宏樹、西村信弘、秦英司、大谷豊司、齊藤光江、荒川隆太郎、小茂田昌代、外来がん化学療法における FN 対策と薬剤師の貢献度に関する多施設 Web アンケート調査、第 3 回日本がんサポーティブケア学会学術集会、福岡、8 月 31 日(2018).
5. 遠藤咲智子、木村沙織、池田朱里、一條萌乃、宮本航、小石典子、矢田目麻衣、山中亜祐美、尾関理恵、飯原大稔、齊藤光江、小茂田昌代、地域包括ケアにおける薬剤師の処方提案を支援するアカデミック・ディテーリング支援システムの構築、第 3 回日本がんサポーティブケア学会学術集会、福岡、8 月 31 日(2018).
6. 小茂田昌代、和田猛、高橋秀依、嶋田修治、真野泰成、鈴木立紀、高澤涼子、青山隆夫、 本邦初アカデミック・ディテーリング教育プログラムの開発～基礎を臨床につなぐ PBL チュートリアル～、第 9 回日本アプライド・セラピューティクス(実践薬物治療)学会学術大会、愛知、9 月 9 日(2018).
7. 尾関理恵、和田猛、西川元也、後藤恵子、青山隆夫、真野泰成、根岸健一、宮崎智、嶋田修治、吉澤一巳、高澤涼子、河野洋平、江角浩安、寺下真人、宮崎美子、山本美智子、小茂田昌代、日本版アカデミック・ディテーリング普及を目指した戦略の構築―米国ヒューストンメディカルセンターの視察からの検討―、第 28 回日本医療薬学会年会、神戸、11 月 24 日(2018).
8. 雨宮理、大野逸子、杉平直子、尾関理恵、小茂田昌代、抗微生物薬の適正使用を支援するデータベースの開発、第 28 回日本医療薬学会年会、神戸、11 月 24 日(2018).

G. 国際会議発表

1. Ozeki, R., Development of New Residency Program for Academic Detailing in Japan. 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (iPoPS2018), Kuala Lumpur, August 16 (2018).

H. 招待講演

1. 小茂田昌代、尾関理恵、杉山奈津子、齊藤光江、薬剤管理指導記録を乳癌薬物治療のビッグデータにつなげる試み、第 26 回日本乳癌学会学術総会、京都、5 月 17 日(2018).
2. 小茂田昌代、尾関理恵、アカデミック・ディテーリングが処方行動を変える～基礎薬学とエビデンス活用による処方支援とは～、第 12 回日本緩和医療薬学会年会、東京、5 月 26 日(2018).
3. 小茂田昌代、真野泰成、根岸健一、尾関理恵、日本版アカデミック・ディテーラーに求められること、医療薬学フォーラム 2018、第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、6 月 24 日(2018).
4. 小茂田昌代、尾関理恵、木村聡子、古野喬志、杉山奈津子、岸達生、頓宮美樹、鈴木立紀、重篤副作用にいち早く気づくための実践演習～こんな時、薬剤師としてあなたはどうする？～、第 4 回日本医薬品安全性学会学術大会、倉敷、8 月 19 日(2018).
5. 小茂田昌代、尾関理恵、赤木圭太、アタマジラミ・疥癬治療薬整備に向けた臨床研究、第 4 回日本医薬品安全性学会学術大会、倉敷、8 月 19 日(2018).
6. 小茂田昌代、アカデミック・ディテーリングが処方行動を変える～薬のリスク比較で患者を守る～、神奈川県病院薬剤師会業務検討委員会研修会、平成 30 年度「薬剤に関するリスクマネジメント研修会」、神奈川、10 月 12 日(2018).
7. 小茂田昌代、最適処方に導くアカデミック・ディテーリングとは、千葉県病院薬剤師会北部支部研修会、千葉、10 月 24 日(2018).
8. 小茂田昌代、副作用症状をいかに聞き取るか―患者を不安にさせない面談ポイント―、第 28 回日本医療薬学会年会、神戸、11 月 23 日(2018).
9. 小茂田昌代、アカデミック・ディテーラーはエビデンスを見極め、活用し、エビデンスを創る、第 28 回日本医療薬学会年会、神戸、11 月 25 日(2018).
10. 小茂田昌代、メディカルセミナー10 アカデミック・ディテーリングが処方行動を変える～基礎を臨床につなぐ科学的視点による処方支援～、第 28 回日本医療薬学会年会、神戸、11 月 23 日(2018).
11. 小茂田昌代、アカデミック・ディテーリングの概要とその意義、日本製薬工業協会くすり相談対応検討会部会合同勉強会、東京、2 月 20 日(2019).
12. 小茂田昌代、ノーベル賞につながったイベルメクチンの最大活用に向けて、星薬科大学同

窓会千葉県支部第 8 回学術講演会・総会、千葉、3 月 3 日(2019).

J. 科研費等外部資金の導入

1. 文部科学省、科研費・基盤研究(C)、代表、医薬品比較システム開発とそれを用いたアカデミック・ディテーリング効果に関する研究、2017-2019 年度、468 万円

K. その他特記すべき事項、

1. プレスリリース、公正中立な医薬品の比較情報を能動的に発信する、日本初の「アカデミック・ディテーラー養成プログラム」を開発～科学的視点で処方支援ができる次世代薬剤師の養成～、9 月 3 日(2018).
2. 倉科亮太、佐藤栄侍、丸山莉穂、小石典子、山中亜祐美、矢田目麻衣、藤本学、石井良征、牧上久仁子、真野泰成、鈴木立紀、尾関理恵、小茂田昌代、イベルメクチン製剤を使用した疥癬治療薬およびアタマジラミ症治療薬の有効性・安全性に関する臨床研究、日本医科大学・東京理科大学 第 5 回合同シンポジウム、東京、12 月 8 日(2018).
3. 山本紘司、小茂田昌代、尾関理恵、藤江敬子、ワークショップ 2 臨床研究の一歩を踏み出そう！～緩和薬物療法の問題解決に向けて～、第 12 回日本緩和医療薬学会年会、東京、5 月 26 日(2018).
4. 小茂田昌代、山本　美智子、 齊藤光江、西川元也、小川竜一、真野泰成、根岸健一、尾関理恵、シンポジウム 18 アカデミック・ディテーラーが薬物治療を変える～基礎を臨床につなぎエビデンスを創る～、医療薬学フォーラム 2018 第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、6 月 24 日(2018).
5. 小茂田昌代、尾関理恵、木村聡子、古野喬志、杉山奈津子、岸達生、頓宮美樹、鈴木立紀、ワークショップ 3 重篤副作用にいち早く気づくための実践演習～こんな時、薬剤師としてあなたはどうする？～、第 4 回日本医薬品安全性学会学術大会、倉敷、8 月 19 日(2018).
6. 小茂田昌代、川崎敏克、 シンポジウム 8 多職種が連携した薬の問題解決に向けた臨床研究、第 4 回日本医薬品安全性学会学術大会、倉敷、8 月 19 日(2018).
7. 小茂田昌代、副作用の早期回避における薬剤師の役割、千葉県病院薬剤師会薬剤業務・学術情報委員会、薬剤師が身につけておきたい知識・技術研修(体験型グループワーク研修)、重篤副作用にいち早く気づくための実践演習～こんな時、薬剤師としてあなたはどうする?～、 千葉、1 月 19 日(2019).
8. 小茂田昌代、薬物治療の課題解決に向けた臨床研究、東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチ(TR)センター第 11 回シンポジウム/研究交流会、東京、1 月 26 日(2019).
9. 佐藤栄侍、小石典子、山中亜祐美、倉科亮太、丸山莉穂、藤本学、石井良征、斉藤彬、井上紗惠、真野泰成、鈴木立紀、尾関理恵、小茂田昌代、日本におけるアタマジラミ症の治療薬整備に向けた臨床研究(本州トライアル)、 東京理科大学総合研究院 トランスレーシ

ョナルリサーチ(TR)センター第 11 回シンポジウム/研究交流会、東京、1 月 26 日(2019).

10. 小茂田昌代、アカデミック・ディテーリングとは、第 2 回アカデミック・ディテーラー養成プログラム B:アカデミック・ディテーリングの意義を理解しよう、東京、2 月 23 日(2019).
11. 小茂田昌代、山本美智子、ゲーリーケビン、ナウマンテリン、水口賢司、一般シンポジウム S29 アカデミック・ディテーリング教育から実践へ〜海外から学び科学的視点を極める〜、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 22 日(2019).
12. 小茂田昌代、山本美智子、最適処方に導くアカデミック・ディテーリング―基礎薬学とエビデンス活用に基づく処方支援、薬事日報、pp. 17、3 月 19 日(2018).

医療ビッグデータを用いた薬剤疫学研究の方法論の開発

薬学部薬学科（医薬品情報学）佐藤 嗣道

トランスレーショナルリサーチ（TR）には、臨床試験の結果を実臨床に橋渡しするステージ（T2）、および実診療下における観察研究で示唆された知見を基礎研究や臨床試験で確認するリバース TR がある。こうした分野では、医療ビッグデータを用いてリアルワールドにおける医薬品の有効性と安全性を評価する薬剤疫学研究が、欧米を中心に広く実施されている。日本でも、大規模な診療情報データベースを活用した薬剤疫学研究が実施されるようになったが、その方法論については未検討の課題が多い。

2018 年度は、昨年度に続き「生活習慣病患者における薬物治療の開始・継続と各種疾患発生の関係に関する薬剤疫学研究：レセプトデータベースを用いた”healthy user bias”の検討」をテーマに研究を行った。

薬剤疫学研究において、予防的な薬の効果が過大に評価される’’healthy user bias’’が近年問題となっており、これに関連するバイアスとして’’healthy adherer bias’’が知られている。例えば、北米の研究で、スタチンのアドヒアランスが良好である人は健康や安全に配慮した行動を取り、予防的検査を受ける割合が高いことが示され、それがスタチンの効果を過大評価するバイアスにつながることが示唆されている。しかし、日本では、この問題を扱った研究はほとんど行われていない。そこで、われわれは日本の医療環境下でのスタチン使用を曝露とする薬剤疫学研究において’’healthy adherer bias’’が生じ得るかを検討することを目的に、スタチンのアドヒアランスと予防的検査の受診との関連を検討するコホート研究を行ってきた。昨年度までの研究結果から、スタチンのアドヒアランス良好／不良を比較した各種予防的検査（マンモグラフィ、PSA、便潜血など）を受けるハザード比（スタチンのアドヒアランス良好群 対 不良群）が調整により 1 に近づいたことから、日本では調整不可能な’’healthy adherer bias’’は生じないのかもしれないとの示唆を得ている。2018 年度は、研究対象者の除外基準を一部見直した再解析を行うとともに、これまでの解析結果の妥当性を検討するため、アドヒアランスの定義など解析の条件を一部変更して同様の結果が得られるかを検討する感度分析を行った。株式会社 JMDC（日本医療データセンター）が保有するレセプトデータベースを利用し、2005 年 1 月から 2015 年 7 月までの間にスタチンの処方が開始された 20 歳以上の患者を対象とした。再解析および感度分析の結果、これまでの解析結果と同様に各種予防的検査を受けるハザード比が調整により 1 に近づいたことから、日本では調整不可能なバイアスは生じないのかもしれないとの仮説が強化された。しかし、昨年度に実施した外傷をアウトカムとした研究で示唆されたように、日本では調整困難な’’healthy adherer bias’’は生じないのか、データベースの規模が小さいためにハザードの 10%前後の減少を検出できなかったのかについては慎重な解釈を要する。今後、本研究で用いたのとは別のレセプトデータベースを用いた研究を行い、その結果とこれまでの結果を統合してより精度の高い解析結果を得て、この問題に対する結論を得る予定である。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1.Tamori, S., Nozaki, Y., Motomura, H., Nakane, H., Katayama, R., Onaga, C., Kikuchi, E., Shimada, N., Suzuki, Y., Noike, M., Hara, Y., Sato, K., Sato, T., Yamamoto, K., Hanawa, T., Imai, M., Abe, R., Yoshimori, A., Takasawa, R., Tanuma, S., and Akimoto, K., Glyoxalase 1 gene is highly expressed in basal-like human breast cancers and contributes to survival of ALDH1-positive breast cancer stem cells. Oncotarget 9, 36515-36529 (2018).

D.著書

1.Waller, P., Harrison-Woolrych, M., 久保田潔、大場延浩、上島有加里、久保田潔、佐藤嗣道、医薬品安全性監視入門第 2 版:ファーマコビジランスの基本原理、じほう、pp.208 (2018).

F.国内学会発表

1.後藤伸之、佐藤嗣道、北澤京子、入江徹美、中山建夫、山本美智子、医学領域の学会を対象にした「患者･国民向けの医薬品等情報の提供のあり方」に関する調査、日本薬学会第139年会、千葉、3月23日(2019).

2.多森翔馬、野崎優香、本村瞳、翁長朝太郎、佐藤圭子、原泰志、安部良、今井美沙、山本紘司、佐藤嗣道、花輪剛久、吉森篤志、高澤涼子、田沼靖一、秋本和憲、解糖系代謝酵素 Glyoxalase 1 はBasal-like 型乳癌において高発現し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、日本薬学会第139年会、千葉、3月22日(2019).

3.藤井信、鈴木忠樹、佐高明子、山口喜之、佐野芳、小島朝人、相内章、佐藤嗣道、長谷川秀樹、CHO 細胞由来ウイルス様粒子を用いたデングウイルスワクチンの有効性評価、第 22 回日本ワクチン学会学術集会、神戸、12月9日(2018).

4.佐藤嗣道、「薬害教育」を体系的に位置づけるための視点:多声的薬害概念と技術者倫理教育の導入、日本社会薬学会第37年会、船橋、10月7-8日(2018).

5.別所直弥、高橋正夫、島田光明、鈴木洋史、木村昌臣、伊集院一成、上村直樹、鹿村恵明、佐藤嗣道、新薬(12 薬剤)使用に伴う有害事象の検討:平成 29 年度 Drug Event Monitoring (DEM) で報告されたイベントの解析、第51回日本薬剤師会学術大会、金沢、9月23日(2018).

6.多森翔馬、野崎優香、本村瞳、中根裕美、嶋田奈実、佐藤圭子、原泰志、安部良、今井美沙、山本紘司、佐藤嗣道、花輪剛久、吉森篤史、高澤涼子、田沼靖一、秋本和憲、解糖系代謝酵素 Glyoxalase I は Basal-like 型乳癌において高発現し、ALDH1 陽性乳癌幹細胞の生存に関与する、第62回日本薬学会関東支部大会、東京、9月15日(2018).

7.矢口明子、仙石多美、須賀万智、日向美羽、山本健、佐藤嗣道、中村敏明、齋藤真由、中

山健夫、山本美智子、医薬品のリスクコミュニケーションのための患者向け資材の有用性評価指針の検討:第1報有用性評価、第10回日本ヘルスコミュニケーション学会学術集会、福岡、9月14日(2018).

8. 仙石多美、矢口明子、須賀万智、日向美羽、山本健、佐藤嗣道、中村敏明、齋藤真由、中山健夫、山本美智子、医薬品のリスクコミュニケーションのための患者向け資材の有用性評価指針の検討:第2報作成要綱と指標の提案、第10回日本ヘルスコミュニケーション学会学術集会、福岡、9月14日(2018).
9. 佐藤嗣道、岡野美菜実、山本美智子、健康医療情報ウェブサイトの構成要素の検討:市民・患者のユーザビリティの観点から、第21回日本医薬品情報学会総会・学術大会、鈴鹿、7月1日(2018).
10. 齋藤真由、山本美智子、佐藤嗣道、医薬品リスク管理計画における患者向け資材の有用性評価:Clear Communication Indexを用いた検討、医療薬学フォーラム2018・第26回クリニカルファーマーシーシンポジウム、東京、6月24日(2018).
11. Tamori, S., Nozaki, Y., Motomura, H., Sato, K., Sato, T., Yamamoto, K., Abe, R., Takasawa, R., Tanuma, S., Akimoto, K., High expression of GLO I gene in human basal-like breast cancer contributes to the survival of ALDH1 positive CSCs. 第41回日本基礎老化学会大会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム、東京、6月2日(2018).

G. 国際会議発表

1. Sato, T., Akiyama, M., and Kubota, K., Adherence to statin therapy and the traumatic injury: an investigation using claims database in Japan. 34th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Prague, Czech Republic, August 24(2018).
2. Sato, T., Kumano, K., Kamijima, Y., Kubota, K., Is signal detection method based on time-to-onset useful for drugs other than vaccines? 34th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Prague, Czech Republic, August 25(2018).
3. Fujii, M., Suzuki, T., Sataka, A., Yamaguchi, Y., Sano, K., Kojima, A., Ainai, A., Sato, T., Hasegawa, H., A CHO cell derived Dengue virus-like particle vaccine induces protective immunity to DENV infection in mice. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology: Framing the Response to Emerging Virus Infections, Hong Kong, October 14-18(2018).
4. Tamori, S., Nozaki, Y., Motomura, H., Sato, K., Sato, T., Hara, Y., Abe, R., Yamamoto, K., Imai, M., Yoshimori, A., Takasawa, R., Tanuma, S., Akimoto, K., High expression

of GLO I gene in human basal-like breast cancer contributes to the survival of ALDH1 positive CSCs. 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (ipops2018), Kuala Lumpur, Malaysia, August 15(2018).

H.招待講演

1.佐藤嗣道、催奇形性のある医薬品のリスク管理の歴史と課題、日本薬学会第 139 年会一般シンポジウム S55 新時代の医薬品リスクマネジメント～新たなハザードに対して、千葉、3 月 23 日(2019).

J.科研費等外部資金の導入

1.日本医療研究開発機構(AMED)医薬品等規制調和・評価研究事業、分担(代表者 佐井君江)、薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究、平成 28-30 年度
2.日本医療研究開発機構(AMED)医薬品等規制調和･評価研究事業､分担(代表者:山本美智子)、患者・消費者向けの医薬品等情報の提供のあり方に関する研究、平成 30-32 年度
3.文部科学省、科研費・基盤研究(B)・一般、分担(代表者 本郷正武)、何が「被害者」の連帯を可能にするのか―「薬害 HIV」問題の日英比較、平成 29-31 年度
4.公益社団法人日本薬剤師会、共同研究、代表、平成 30 年度日薬 DEM 事業、平成 30 年度.

レセプト情報や医薬品の製造販売後の調査等を利用した

我が国発のがん化学予防剤を開発するためのビッグデータ解析

薬学部薬学科　真野泰成

【1】　スタチンにおけるがん予防効果検証のためのビッグデータ解析

近年、大規模データベースを用いた解析により、脂質異常症治療薬スタチンや糖尿病薬メトホルミンなど様々な既存薬の使用において、がん発症のリスク低下の可能性が報告されている。しかし、本邦におけるこれら研究は少なく、日本人におけるエビデンスを構築し、がん予防に対する新しい知見を創出する必要がある。一方、レセプト（診療報酬明細書）情報などの大規模医療情報データベースは、患者の自然な受診行動を反映した実態診療（リアル・ワールド）のデータと言われている。それらデータを用いることで、仮想の臨床試験に近い研究を行うことができ、その結果は社会及び医療現場に還元することができる。また、臨床試験（治験）へ繋げる橋渡しとなる。そこで、我々はスタチンに着目し、レセプトデータを用いたコホート研究により、がん予防効果の検証を行った。

本研究ではスタチン系薬剤のがん発症予防効果について検討することを目的とし、大規模医療情報データベースを用いた後ろ向きコホート研究を行った。日本医療データセンターが保有するレセプトデータを使用し、2005 年 1 月から 2015 年 12 月の期間中に 40 歳以上で脂質異常症と診断された患者を対象とした。スタチンが新規に処方された患者を「スタチン群」、スタチン以外の脂質異常症薬が新規に処方された患者を「非スタチン群」、脂質異常症かつがんと診断されていない患者を「コントロール群」とした。また、処方開始から 1 年以内に半年以上の服用歴があることを曝露の定義とし、2 年以内の中断は除外した。アウトカムはあらゆる種類のがんにおける初めての発症とした。追跡終了の条件は、がんの発症、データの逸脱、服用の中断（最終処方から 1 年以上の処方がない）及び観察終了とし、いずれかが早く起こった時点を打ち切りとした。がん発症リスクについては患者背景を考慮し、Cox 比例ハザードモデルにて調整ハザード比及び95%信頼区間を算出した。研究を進めるにあたり、共同研究先である国立がん研究センター がん予防・検診研究センター　武藤倫弘先生のグループと打ち合わせを行った。

対象患者はスタチン群が 9,431 名、非スタチン群が 1,569 名及びコントロール群が 11,000 名であった。スタチン群はコントロール群に比べてがん発症リスクの有意な減少が認められなかったが、治療期間 5 年以上のスタチン群では、がん発症を予防する可能性が示唆された。また、がん種別の解析では、5 年以上のスタチン系薬剤の使用により、大腸がん発症を予防する可能性が示唆された。これらの結果は既報と同様の傾向を示した。レセプトデータベースにてがん発症を特定しているため、アウトカムの妥当性についての検討が必要と考えられる。また本研究の限界として、高齢者の割合が少ないことなどが挙げられる。本研究で示唆された疫学的関連性の因果関係について、さらなる研究が求められる。

研究成果集

A.学術論文（審査制度有）

1.金澤幸江、金澤大介、真野泰成、水上勝義、中学校におけるくすり教育の実施実態と学校薬剤師に求められる役割について、社会薬学、37, 74-80 (2018).

2.尾関理恵、湯浅奈絵、赤木圭太、真野泰成、根岸健一、小茂田昌代、簡易懸濁法に用いる懸濁器具の比較とストロメクトール錠の投与量に及ぼす影響、医療薬学、45, 88-96 (2019).

C.総説、解説

1.真野泰成、がん予防研究における医療ビッグデータの有用性、がん予防学会 News Letter、No.97 (2018).

F.国内学会発表

1.佐藤雅貴、真野泰成、レセプトデータを用いた高齢入院患者における不適切処方の実態調査、第2回日本老年薬学会学術大会、東京、5月13日(2018).

2.金澤幸江、小野めぐみ、真野泰成、水上勝義、地域包括ケアシステムにおける服薬管理の問題点と対応策について討議した多職種の意見交換での結果から、第2回日本老年薬学会学術大会、東京、5月13日(2018).

3.石田優理香、山野美波、松本光太、阿部健太郎、望月伸夫、真野泰成、ラットにおけるアセトアミノフェン24時間持続静脈内投与時の体内動態に関する検討、医療薬学フォーラム2018、第26回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、6月24日(2018).

4.金澤幸江、金澤大介、真野泰成、中学・高校生における薬物乱用防止及びくすり教育についての調査報告、医療薬学フォーラム 2018、第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、 東京、6月24日(2018).

5.尾関理恵、和田猛、西川元也、後藤惠子、真野泰成、根岸健一、吉澤一巳、高澤涼子、青山隆夫、山本美智子、小茂田昌代、本邦初アカデミック・ディテーラー養成プログラムの開発～基礎薬学を臨床につなぐ試み～、医療薬学フォーラム 2018、第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、6月24日(2018).

6.小石典子、金谷有紗、山中亜祐美、佐藤栄侍、藤本学、石井良征、斉藤彬、井上紗惠、梅澤雅和、真野泰成、鈴木立紀、尾関理恵、小茂田昌代、日本におけるアタマジラミ症治療薬整備に向けた探索的臨床研究(本州トライアル・中間報告)、医療薬学フォーラム 2018、第26回クリニカルファーマシーシンポジウム、東京、6月25日(2018).

7.佐藤雅貴、西川寛来、藤田梨央、真野泰成、レセプトデータを用いた高齢入院患者における薬剤負荷の実態調査、第21回日本医薬品情報学会総会・学術大会、三重、6月30日(2018).

8.石倉裕美、細川摩衣子、井原智美、菅又昌雄、武田健、真野泰成、気管支喘息患者を対象としたロイコトリエン受容体拮抗薬の認知症予防効果の検証、第21回日本医薬品情報学会

総会・学術大会、三重、6 月 30 日(2018).

9. 星子舞、河野洋平、赤木祐貴、鈴木立紀、青山隆夫、真野泰成、アスピリンの抗血小板作用に及ぼす非ステロイド性抗炎症薬の影響に関する研究、第 21 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、三重、7 月 1 日(2018).
10. 小茂田昌代、和田猛、高橋秀依、嶋田修治、真野泰成、鈴木立紀、高澤涼子、青山隆夫、本邦初アカデミック・ディテーリング教育プログラムの開発～基礎を臨床につなぐ PBL チュートリアル～、日本アプライドセラピューティクス学会、名古屋、9 月 8 日(2018).
11. 那谷俊祐、千森隆靖、角岡映、芝田夏実、土谷香穂、岩澤卓弥、小林正樹、樋上賀一、長原礼宗、椎名勇、真野泰成、リダイフェン類縁体の HPLC を用いた測定法の確立および体内動態の検討、第 62 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 15 日(2018).
12. 本村瞳、多森翔馬、野崎優香、片山鈴、和氣由布子、髙澤涼子、田沼靖一、真野泰成、花輪剛久、宮城洋平、長嶋洋治、今井美沙、山本紘司、佐藤圭子、秋本和憲、ステージⅢ，Ⅳ乳癌における PKCλと GLOⅠ共発現患者は予後不良である、第 62 回日本薬学会関東支部大会、東京、9 月 15 日(2018).
13. 細川摩衣子、小野田淳人、井原智美、菅又昌雄、武田健、真野泰成、気管支喘息患者を対象としたロイコトリエン受容体拮抗薬のがん予防効果の検証、第 24 回日本薬剤疫学会学術総会、10 月 13 日(2018).
14. 西川寛来、高木将行、石川秀樹、武藤倫弘、真野泰成、脂質異常症患者を対象としたスタチン系薬剤によるがん発症予防効果の検証、第 28 回日本医療薬学会年会、神戸、11 月 14 日(2018).
15. 野口耀佑、鈴木洋平、真野泰成、鈴木立紀、喫煙がランニングに与える影響についての検討、第 12 回日本禁煙学会学術総会、高松、11 月 10 日(2018).
16. 鈴木洋平、鈴木洋平、野口耀佑、真野泰成、鈴木立紀、禁煙の動機としてのランニングの可能性、第 12 回日本禁煙学会学術総会、高松、11 月 10 日(2018).
17. 小川月紀野、吉澤一巳、真野泰成、レセプトデータを用いたカルシウム拮抗薬の精神疾患発症予防効果の検討、TR センター第 11 回シンポジウム、東京、1 月 26 日(2019).
18. 藤田梨央、佐藤雅貴、真野泰成、高齢者における不適切処方と骨折の関連性の検討、TR センター第 11 回シンポジウム、東京、1 月 26 日(2019).
19. 本村瞳、多森翔馬、野崎優香、尾崎綾栞、和氣由布子、高澤涼子、田沼靖一、花輪剛久、真野泰成、長嶋洋治、宮城洋平、今井美沙、山本紘司、佐藤圭子、秋本和憲、PKCλと GLO 1 過剰発現乳癌患者は予後不良を示し、両分子の阻害剤の併用は乳癌細胞の生存・tumor sphere 形成を抑制した、日本薬学会第 139 年会、千葉、3 月 22 日(2019).

G. 国際学会発表

1. Motomura, H., Tamori, S., Nozaki, Y., Katayama, R., Waki, Y., Takasawa, R., Tanuma,

S., Mano, Y., Miyagi, Y., Nagashima, Y., Imai, M., Yamamoto, K., Sato, K., and Akimoto, K., Co-expression of PKCλ and GLOI correlates with poor clinical outcome in breast cancer. 6th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2018 (ipops2018), International Medical University, Kuala Lumpur, August15(2018).

I.受賞

1.佐藤雅貴、西川寛来、藤田梨央、真野泰成、第 21 回日本医薬品情報学会総会・学術大会、学生優秀ポスター賞(2018).