

2022 年度アンチエイジングセンター研究実績・研究成果報告書

<プロジェクト研究>

医学部 山田秀和

Epigenome とアンチエイジング

薬学総合研究所機能性植物工学研究室 角谷 晃司

アンチエイジング弁当の開発

医学部生化学教室 岡田 斉

エピジェネティクスによる代謝・老化の制御機序の解明

薬学部医療薬学科生物薬剤学研究室 岩城正宏

薬用資源由来成分の薬物動態に関する検討

薬学部医療薬学科病態薬理学研究室 川畑 篤史

高齢者でみられる痛みに対する新たな治療戦略の構築

薬学部 医療薬学科 公衆衛生学研究室 川崎 直人

生活習慣の改善や医薬品有害事象のプロファイル解析と水環境を改善する処理技術の開発

薬学部医療薬学科有機薬化学研究室 田邊 元三

天然資源由来新規アンチエイジングシーズ, calanthoside の全合成および構造活性相関研究

薬学部医療薬学科化学療法学研究室 中山 隆志

ケモカイン系を標的とした免疫機能を増強する医療基盤技術の構築

薬学部医療薬学科生化学研究室 藤原 俊伸

真核生物における翻訳制御機構の解析

薬学部創薬科学科分子医療・ゲノム創薬学研究室 杉浦 麗子

ケミカルゲノミクスの手法を用いた加齢に関わるシグナル因子の解析と治療法の開発

薬学部医療薬学科病態分子解析学研究室 多賀 淳

薬学部創薬科学科創薬分子設計学研究室 仲西 功

体内時計調整化合物としての Protein kinase CK2 阻害剤の探索研究

薬学部創薬科学科薬用資源学研究室 遠藤 雄一

天然からの機能性食品素材の探索研究

薬学総合研究所機能性植物工学研究室 角谷 晃司

静電気を活用した安心安全な居住空間と環境作り

薬学総合研究所食品薬学研究室 森川 敏生

天然資源からの新規アンチエイジングシーズの探索およびその機能性成分に関する食品薬学研究

経営学部教養・基礎教育部門 佐川 和則

農学部食品栄養学科 木戸慎介

生物理工学部・生物工学科 松川 哲也

テリハボクの皮膚老化予防物質の同定

所属	医学部	氏名	山田秀和
----	-----	----	------

課題名	Epigenome とアンチエイジング		
研究分担者	氏名	所属	職位
	太田善夫	医学部	客員教授
	森川敏生	薬学部 薬学総合研究所	教授
	岩前 篤	建築学部	学部長

研究概要

1; SHR ラットシリーズを用いた高血圧の原因をゲノムから検討する

2; ヒトの DNA methyl 化時計の検討

3; 高気密度ハウスにおける生理検査(生活環境病について)

1; WKY/SHR/SHRSP/MSHR ラットの全ゲノムを検討して、その違いと高血圧の素因との関係を検討してきた。その過程で、分子進化的には、MSHR が、SHR と SHRSP と間に当たる可能性が高く、降圧剤投与が、これをドリフトさせた可能性が示唆された。このため、DNA のメチル化を腎臓を中心に検討することとし、月令による違いについて検討している。

2; Epigenetic clock の検討にどの組織材料が良いかの検討を行っている。また、継続されている例での変化がどうなっているかを実際の計測で経過を追っている。

3; 高気密度ハウスと自宅での、血圧変動の検討を行った。

研究成果

1; 2022 年に実験はほぼ終了し、現在、解析中である。MSHR の特異的な DNA のメチル化があり、これが、高血圧発症にどのような関係をしているか？あるいは、薬剤によるシフトとして起こったかを検討している。2023 年度中には、国際ジャーナルに投稿予定である。

2; 全ゲノムシーケンサーでの検討は制限し、メチル化アレイでの検討となった。ここの例での追跡を行っている。唾液ではコンタミが多く、現時点では血液が良いが、尿での試みを行っている。

3; 高気密度ハウスと自宅での、血圧変動の検討を行った。朝の血圧変動が高気密度ハウスでは少ない傾向が見られた。この領域は、国際高血圧学会では、生活環境病の一環となってきた。

研究発表

3 に関しては、論文ができた。Nakagami H, Akiyama H, Otsuka H, Takahashi SA, Sawada K, Kobayashi N, Iwamae A, Yamada H.. Morning surge in sympathetic nervous activity in the indoor environment during the cold winter season. Hypertens Res. 2023;46: 231–235.

Nakagami H, Akiyama H, Otsuka H, Iwamae A, Yamada H. Blood pressure fluctuations and the indoor environment in a highly insulated and airtight model house during the cold winter season. *Hypertens Res.* 2022. doi:10.1038/s41440-022-00928-x

所属	薬学総合研究所	氏名	角谷 晃司
----	---------	----	-------

課題名	アンチエイジング弁当の開発		
研究分担者	氏名	所属	職位
	森川 敏生	薬学総合研究所	教授
	木戸 慎介	農学部食品栄養学科	准教授
	上嶋 繁	農学部食品栄養学科	元教授

研究概要

健康寿命の延伸に悪影響をおよぼす疾病の発症を予防し、疾病の進行を阻止することを目的として、食生活に直結する食事（アンチエイジング弁当）の開発を行ってきた。これまで、アンチエイジング弁当に資する食用資源の探索と機能性評価を行っており、本年度は、その素材をもとにアンチエイジング弁当のレシピを考案した。また、試作したアンチエイジング弁当を学内に周知するとともに実際、市民公開講座において試食会を行い、健康寿命に影響を及ぼす脳卒中、心不全、認知症などのメタボリックシンドロームに起因する疾患の予防について食を通しての重要性を紹介した。

研究成果

アンチエイジング弁当の試作については、農学部食品栄養学科の学生の協力により、栄養価（エネルギー、タンパク質、脂質エネルギー、塩分、野菜重量、食物繊維、ビタミン類）を考慮した7種類のレシピを考案頂いた。そのうち、「秋の彩弁当」と「中華弁当」の選定し、式会社 松ちゃん給食により試作を依頼した。



秋の彩弁当



中華弁当

また、お弁当のパッケージデザインについては、文芸学部・芸術学科 安教授の指導のもと文芸学部の学生がデザインを作成した。また、「近大弁当」、「近大アンチエイジング弁当」の名称についても学内承諾が得られた。



研究発表

1. 試食会の実施

令和4年10月4日（火）に試食会を実施し、経営戦略本部、入学センター、学術研究支援部、総務部、管理部、薬学部学生センター、文芸学部学生センター及び教員に「秋の彩弁当」（30食）と「中華弁当」（30食）をそれぞれ配布し、試食して頂いた。アンケートの結果を参考に、各お弁当のレシピを修正した。

2. 第10回健康スポーツ教室

令和4年10月8日（土）に開催された第10回健康スポーツ教室において、「秋の彩弁当」（50食）と「中華弁当」（50食）を提供した。コロナ禍のため、試食会は開催できなかったが、レシピを考案した学生により、疾患の予防を考慮したお弁当の内容紹介して頂いた。



3. 第29回市民公開講座

令和4年11月12日（土）に開催された第29回市民公開講座に参加者に対し、「秋の彩弁当」の試食会（150食）を行い、アンチエイジング弁当を通しての健康増進の重要性を知って頂く機会となった。また、アンケートによるご意見を頂くことで、今後のレシピの改善にフィードバックすることができた。



4. その他

2024 文芸学部学部案内、2024 薬学部学部案内への掲載

所属	医学部生化学	氏名	岡田 斉
----	--------	----	------

課題名	エピジェネティクスによる代謝・老化の制御機序の解明		
研究分担者	氏名	所属	職位
	岡田 斉	医学部生化学	准教授
	古室暁義	医学部生化学	講師
	本多賢彦	医学部生化学	助教

研究概要

老化に伴うホルモン・代謝・免疫環境をはじめとする体内環境の変化は、がん、肥満、骨粗鬆症、糖尿病、動脈硬化症といった、代謝異常を基調とする、各種、加齢性疾患の発症・予後と密接な関連がある。加えて、近年エピジェネティクスによる制御の破綻が代謝異常症を引き起こすことが報告されている。しかしながら、体内環境シグナルを統合し、代謝制御を行うエピジェネティクス制御因子と老化との関連は十分に解明されていない。我々の研究グループでは、主として、がん化、炎症、代謝制御に着目し、加齢性変化に伴う体内・体外環境の変化に呼応し、その発現がダイナミックに変動する遺伝子群の制御を行うエピジェネティクス制御因子とそれらの役割を明らかにすることを目的とし、研究を行っている。加齢性疾患の革新的な予防・治療法開発のためには、内的・外的環境シグナルに対する細胞応答を制御する分子機序の詳細を明らかにすることが不可欠である。老化と代謝制御におけるエピジェネティクスの果たす役割を明らかにすることにより、その可塑性を利用した新たな治療法、疾患の予防法の開発につながるものが強く期待される。

研究成果

(1) 代表的な加齢性疾患である、がん化における代謝制御遺伝子の発現制御とその細胞レベルでの機能をゲノムワイドCRISPR-Cas9ライブラリー及びエピゲノム制御因子に対するCRISPR-Cas9ライブラリーによるスクリーニングを用いて明らかにし、その成果の一部を論文として発表した。発表論文では、ヌクレオチド代謝に関わる遺伝子の制御機序を明らかにし、またそれらの遺伝子の欠損の一部は、糖質代謝経路、アミノ酸代謝経路の著しい活性化により補完することが明らかとなった。今後その制御機序の詳細を更に明らかにし、代謝経路の可塑性を標的とする新規治療標的の開発に繋げたい（原著論文1）。

(2) がん幹細胞は再発、治療抵抗性などに重要な役割を果たしており、治療成績向上のためにはそれらのエピゲノムレベルでの機能解析が必須である。我々のグループは、血液内科学教室との共同研究により、ミエローマ(MM)に存在するCD34陽性細胞が、細胞膜表面に未分化マーカーを強く発現していることを明らかにした。また、機能的には、CD34陽性細胞はCD34陰性細胞と比較して、長期の自己複製能力を有していた。CD34陽性細胞は細胞周期が静止期の、治療後微小残存病変に多く見出された。これらの結果は、MM のCD34陽性細胞を駆逐することで治療成績が向上する可能性を示唆している。従って、

これらの細胞集団の更なる機能解析によりMMの新規治療法の開発に繋がることが期待される（原著論文2）。

(3) 血液細胞では、加齢に伴い、EZH2などのエピゲノム制御因子を含む、様々な変異を有するクローン化した細胞集団が出現することが知られている。これらの変異を有するクローンが悪性腫瘍の発生母地となっていると考えられるが、実際にどのような機序により悪性化するかは不明な点が多い。我々はこれらの疑問に答えるべく、新たなスクリーニング系を構築した。ゲノムワイドライブラリーによるスクリーニングを行い、これまでに報告されていない複数の遺伝子群を同定し、実際にそれらの候補遺伝子を個別に不活性化すると、マウスモデルで白血病を発症することを確認した。今後の解析から、これら候補遺伝子の発がん機構を明らかにすることで新規診断、治療に結びつけたい（学会発表1）。

(4) 骨格筋の代謝は老化の制御に重要な役割を果たす。実際、骨格筋代謝を活性化することで、全身のエネルギー代謝が改善し、肥満、糖尿病、老化等の進行を遅らせることが可能であるとの報告もなされている。我々は、特にエネルギー代謝に重要な役割を果たす遅筋の分化促進因子に着目し、その欠損マウスとトランスジェニックマウス（Tg）を作成し、体重の増加、持久力、遺伝子発現に及ぼす影響を解析した。今後これらの詳細な機能解析を継続し、遅筋分化を促進する因子の治療応用に関する基盤研究を行う予定である（学会発表2）。

研究発表

①原著論文

1. Dash S, Ueda T, Komuro A, Amano H, Honda M, Kawazu M, Okada H.

MYC/glutamine dependency is a therapeutic vulnerability in pancreatic cancer with deoxycytidine kinase inactivation-induced gemcitabine resistance **Molecular Cancer Research (online publication Feb 9, 2023)**

2. CD34+ myeloma cells with self-renewal activities are therapy-resistant and persist as MRD in cell cycle quiescence

Serizawa K, Tanaka H, Ueda T, Fukui A, Kakutani H, Taniguchi T, Inoue H, Kumode T, Taniguchi Y, Rai S, et al. **International Journal of Hematology. 2022. 115. 3. 336-349**

②学会発表

骨髄球系細胞の形質転換におけるタンパク質 NEDD 化制御異常の役割

上田健、岡田 斉

第 95 回 日本生化学大会

遺伝子改変マウスを用いた Vgll2 発現量が及ぼす筋代謝への影響の解析

本多賢彦、岡田 斉

第 95 回 日本生化学大会

所属	薬学部	氏名	岩城正宏
----	-----	----	------

課題名	薬用資源由来成分の薬物動態に関する検討		
研究分担者	氏名	所属	職位
	川瀬篤史	薬学部	准教授
	島田紘明	薬学部	講師

研究概要

薬用資源として、中国で美容や健康長寿を目的に古くから飲用されてきた苦丁茶、および沖縄県石垣島で糖尿病治療に有効とされてきたマンジェリコン茶に着目し検討を行っている。それぞれダイエットや血糖低下作用などを目的に伝統的に飲用され、現在も茶葉が市販されているが、その作用メカニズムや主要有効成分は明らかにされていない。そこで本研究ではそれぞれの茶葉として用いられる *Ilex latifolia* (IL) および *Ocimum gratissimum* (OC) 葉抽出エキスによる食後血糖上昇抑制作用とその有効成分を明らかにすることで、苦丁茶やマンジェリコン茶の有効性に対して科学的根拠を得ることを目的とした。IL 葉から 50% ethanol により含有成分を抽出した IL-ext については、溶媒抽出法およびカラムクロマトグラフ法により主要含有成分を分取し、caffeoylquinic acids (CQAs) を豊富に含む画分において糖消化酵素に対する阻害活性が最も高いことを明らかにした。さらにその主要有効成分が 3,4-di-CQA であることを明らかにした。OC 葉から 50% ethanol により含有成分を抽出した OC-ext については、主要含有成分が不明である。そこで OC-ext については溶媒抽出法およびカラムクロマトグラフ法により、糖消化酵素に対する高い阻害活性を有する単一成分を探索した。現在までに、糖消化酵素に対する高い阻害活性を有する単一成分を明らかにしており、今後構造決定を行う。

その他以下の課題について検討を行った。非ステロイド性抗炎症薬誘発性肝障害における肝障害誘導機構の解明と代謝酵素および輸送体の役割、ER ストレスによるトランスポーター周辺タンパク質の調節、prostaglandin E2 不活化酵素阻害が薬物誘発性肝障害に与える影響、炎症時の肝臓および腎臓におけるトランスポーター変動機構。

研究成果

IL-ext の血糖上昇抑制作用に対する有効成分を特定するため、CQAs 画分とトリテルペノイドサポニン (TSs) 画分を分取して maltase 阻害活性を検討したところ、CQAs 画分は TSs 画分よりも約 30 倍強い阻害活性を有することが明らかになった。また、CQAs 標品を用いて maltase に対する阻害活性を検討した結果、IL-ext の maltase 阻害活性は主に 3,4-di-CQA によることが明らかとなった。現在、Scientific Reports に論文を投稿中である。

OC-ext についても血糖上昇抑制作用に対する有効成分を特定するため、水 (W) 画分と酢酸エチル (AE) 画分でマルターゼ阻害活性を比較した結果、AE 画分で有意に強い阻害活性が確認された。また、AE 画分をカラムクロマトグラフ法により Fr. AE1-4 の 4 画分に分画し、Fr. AE3 および 4 で有意に強い阻害活性が確認された。さらに、Fr. AE4 をカラムクロマトグラフ法により Fr. AE4a-g の 8 画分に分画し、単一成分と見られる Fr. AE4b で最も強い阻害活性を確認した。現在、Fr. AE4b の構造決定を行なっている。

Prostaglandin E2 不活化酵素阻害が薬物誘発性肝障害に与える影響については、特に肝微小血管障害を伴う肝障害を惹起するアセトアミノフェンに着目し、prostaglandin E2 不活化酵素 15-PGDH 阻害が肝障害の程度に与える影響を検討してきた。これまでに、15-PGDH 阻害薬をアセトアミノフェン投与 1 時間前と 3 時間後に投与することにより、アセトアミノフェン投与後 4 時間時点の類洞内皮細胞のアポトーシスが抑制され、24 時間後の生存率が顕著に改善することを明らかにした。現在 Vascular Pharmacology に論文を投稿予定である。

研究発表

原著論文

1) Ikuta H., Shimada H., Sakamoto K., Nakamura R., Kawase A., Iwaki M., Species differences in liver microsomal hydrolysis of acyl glucuronide between humans and rats., *Xenobiotica*, In press (2022).

- 2) Kawase A., Yamashita R., Yoshizato T., Yoshikawa M., Shimada H., Iwaki M., Stereoselective Covalent Adduct Formation of Acyl Glucuronide Metabolite of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs with UDP-glucuronosyltransferase., *Int. J. Mol. Sci.*, 23(9), 4724 (2022).
- 3) Shimada H., Ikuta H., Kumazawa K., Nomi M., Shiojiri M., Kawase A., Iwaki M., Relationship between the risk of idiosyncratic drug toxicity and formation and degradation profiles of acyl-glucuronide metabolites of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rat liver microsomes., *Eur. J. Pharm. Sci.*, In press (2022).

学会発表

- 1) 横飛暉斗, 島田紘明, 吉川幸伽, 山本望乃花, 川瀬篤史, 岩城正宏, The regulation of hepatic prostaglandin E2 amount and its effect on acetaminophen-induced liver injury through improving endothelial damages, 日本薬物動態学会第 37 回年会, 横浜
- 2) 生田博之, 島田紘明, 阪本健次郎, 中村令奈, 川瀬篤史, 松野純男, 岩城正宏, The Hydrolysis of Acyl Glucuronides in Human and Rat Liver Microsomes, 日本薬物動態学会第 37 回年会, 横浜
- 3) 島田紘明, 竹田祐佳, 川瀬篤史, 岩城正宏, Simultaneous quantification of eicosanoids produced in the liver S9 fractions, 日本薬物動態学会第 37 回年会, 横浜
- 4) 山本望乃花, 島田紘明, 横飛暉斗, 川瀬篤史, 岩城正宏, アセトアミノフェン誘発性血管内皮傷害に対するプロスタグランジン E2 の抑制作用, 第 72 回日本薬学会関西支部総会・大会, 大阪
- 5) 柏木理佐, 川瀬篤史, 田中さつき, 高島桜花, 島田紘明, 岩城正宏, HepG2 細胞と THP-1 細胞由来マクロファージとの共培養における NSAIDs による細胞傷害の変動, 第 72 回日本薬学会関西支部総会・大会, 大阪
- 6) 湯山博司, 川瀬篤史, 岡祐里奈, 吉川真白, 吉里 翼, 島田紘明, 岩城正宏, NSAIDs アシルグルクロニドの UGT1A9 および UGT2B7 活性に対する影響, 第 72 回日本薬学会関西支部総会・大会, 大阪
- 7) 畑中もも子, 川瀬篤史, 松田尚也, 首藤礼華, 島田紘明, 岩城正宏, 炎症モデルマウスにおける GSH 輸送トランスポーターSlc25a39/40 の発現および機能変動, 第 72 回日本薬学会関西支部総会・大会, 大阪
- 8) 川瀬篤史, 畑中もも子, 松田尚也, 首藤礼華, 島田紘明, 岩城正宏, 炎症モデルマウスにおけるグルタチオン輸送トランスポーターSlc25a39/40 発現および機能変動, 第 49 回日本毒性学会, 札幌
- 9) 島田紘明, 生田博之, 阪本健次郎, 中村令奈, 川瀬篤史, 松野純男, 岩城正宏, ヒト肝ミクロソーム中におけるアシルグルクロン酸抱合体の加水分解特性, 日本薬剤学会第 37 年会, 京都
- 10) 島田紘明, 横飛暉斗, 高田真桜, 川瀬篤史, 岩城正宏, アセトアミノフェン誘発性肝障害に対する PGE2 不活化酵素 15-PGDH 阻害の影響, 日本薬学会第 143 年会, 札幌

講演会その他発表

- 1) 岩城正宏, 保険薬局でもできる研究・学会発表, 第 16 回日本薬局学会学術総会, 福岡

所属	薬学部医療薬学科	氏名	川畑 篤史
----	----------	----	-------

課題名	高齢者でみられる痛みに対する新たな治療戦略の構築		
研究分担者	氏名	所属	職位
	関口 富美子	薬学部 医療薬学科 病態薬理学研究室	准教授
	坪田 真帆	薬学部 医療薬学科 病態薬理学研究室	講師

研究概要

加齢に伴う身体変化により、腰、肩および膝を含むさまざまな部位で慢性的な痛みが生じ、高齢者の QOL を低下させる。我々は、これまでにガス状情報伝達物質硫化水素 (H_2S)、低電位活性型カルシウムチャネルの 1 つ $\text{Ca}_v3.2$ T 型カルシウムチャネルおよび核内タンパク high mobility group box 1 (HMGB1) が慢性疼痛に関与することを明らかにしてきた。本年度はこれらの分子を標的とした薬物の探索を行うとともに、高齢者で頻発する糖尿病性有痛性末梢神経障害、がん化学療法誘発末梢神経障害性におけるこれらの標的分子の関与について検討を行った。

研究成果

1) T 型カルシウムチャネル阻害活性を有する定型抗精神病薬 pimozide の構造展開研究による新規難治性疼痛治療薬の開発

定型抗精神病薬 pimozide は、T 型カルシウムチャネルに対して強力な阻害作用を有することが報告されている。そこで、pimozide の構造展開研究を実施した。その結果、高い T 型カルシウムチャネル阻害活性を保持し、錐体外路障害の原因となるドパミン D_2 受容体に対する親和性を低下させた pimozide 誘導体、KTtp 化合物を見出し、新たな難治性治療薬となりうる可能性が示唆された。

2) 新規 H_2S 産生酵素 cystathionine- β -synthase 阻害薬としての芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬 carbidopa の可能性

H_2S は cystathionine- β -synthase (CBS)、cystathionine- γ -lyase (CSE) または 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3-MST) によって L-cysteine から生成される。現在、CSE と 3-MST の選択的阻害薬は利用可能である一方、選択的 CBS 阻害薬は存在しない。そこで、芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素 (AADC) 阻害薬の benserazide が CBS を阻害するとの報告に注目し、AADC 関連化合物の CBS 阻害活性を評価し、選択的 CBS 阻害薬を検索した。その結果、L-carbidopa の鏡像異性体 D-carbidopa が選択的 CBS 阻害薬になりうる可能性が示唆された。

3) H_2S が関与する痛みの治療薬としての有機ゲルマニウムの可能性

有機ゲルマニウム化合物 repagermanium (poly-trans-[(2-carboxyethyl)germasquioxane]) は、水溶液中で加水分解されて 3-(trihydroxygermyl)propanoic acid (THGP) として存在し、抗炎症、鎮痛、抗がん作用などを示すことが報告されているが、その作用機序は不明である。そこで、THGP が H_2S と直接反応することで $\text{H}_2\text{S}/\text{Ca}_v3.2$ 系を介する痛みを抑制する可能性を検証した。その結果、THGP は、 H_2S と直接反応して、ゲルマニウムに S が取り込まれた複合体を形成することで、 H_2S による $\text{Ca}_v3.2$ の機能亢進を抑制し、痛みを抑制することが示唆された。

4) 抗がん剤 paclitaxel 誘発性末梢神経障害への神経由来 ATP によるマクロファージからの HMGB1 遊離の関与

我々は、抗がん剤 paclitaxel により誘起される末梢神経障害の発現にマクロファージ由来 HMGB1 が関与することを明らかにしている。また、膀胱上皮細胞由来 ATP がマクロファージを活性化し、膀胱痛を誘起することを明らかにしていることから、神経由来 ATP によるマクロファージからの HMGB1 遊離促進が paclitaxel 誘発性末梢神経障害の発症に関与する可能性について検討をおこなった。その結果、神経由来 ATP は、マクロファージ上の受容体を介して HMGB1 を遊離し、paclitaxel 誘発性末梢神経障害の発症に関与することが明らかとなった。

5) 抗がん剤 oxaliplatin 誘発性末梢神経障害発症に及ぼす肝障害の影響

アルコール性肝炎、ウイルス性肝炎では、HMGB1 が肝障害進行に関与する可能性が報告されている。また、oxaliplatin による化学療法を施行した大腸がん患者において、肝類洞閉塞症候群が誘発されることがあることから oxaliplatin による末梢神経障害と肝障害の関係を臨床研究および基礎研究により解析した。その結果、AST や ALT が増加した患者では、oxaliplatin 誘発性末梢神経障害の重症化リスクが増加すること、マウスにおいて四塩化炭素およびアルコールによる肝障害は、oxaliplatin 誘発性末梢神経障害を増悪させることが明らかとなった。

6) 糖尿病性有痛性末梢神経障害への HMGB1 の関与

糖尿病の病態に HMGB1 が関与する可能性が以前より指摘されているが、まだ明確にはされていない。そこで、1 型および 2 型糖尿病に伴う糖尿病性末梢神経障害に対する HMGB1 の関与について検討を行った。その結果、1 型糖尿病マウスの末梢神経障害に HMGB1 は関与せず、レプチン受容体異常による 2 型糖尿病マウスにおける末梢神経障害の発症に、HMGB1 が重要な役割を担うことが明らかとなった。

研究発表

① 原著論文

Sekiguchi, F., Koike, N. (co-first author), Shimada, Y. (co-first author), Sugimoto, K., Masuda, H., Nakamura, T., Yamaguchi, H., Tababe, G., Marumoto, S., Kasanami, Y., Tsubota, M., Ohkubo, T., Yoshida, S., Kawabata, A.

A hydrolysate of poly-trans-[(2-carboxyethyl)germasesquioxane] (Ge-132) suppresses Cav3.2-dependent pain by sequestering exogenous and endogenous sulfide.

Redox Biol., **59**, 102579, 2023

Maeda, T., Sekiguchi, F. (co-first author), Mitani, K., Yamagata, R., Tsubota, M., Yoshida, S., Kawabata, A.

Opioid modulation of T-type Ca^{2+} channel-dependent neuritogenesis/neurite outgrowth through the prostaglandin E2/EP4 receptor/protein kinase A pathway in mouse dorsal root ganglion neurons.

Biochem. Biophys. Res. Commun., **639**, 142-149, 2023

Kasanami, Y., Ishikawa, C., Kino, T., Chonan, M., Toyooka, N., Takashima, Y., Iba, Y., Sekiguchi, F., Tsubota, M., Ohkubo, T., Yoshida, S., Kawase, A., Okada, T., Kawabata, A.

Discovery of Pimozide Derivatives as Novel T-type Calcium Channel Inhibitors with Little Binding Affinity to Dopamine D_2 Receptors for Treatment of Somatic and Visceral Pain.

Eur. J. Med. Chem., **243**, 114716, 2022

Miyamoto, T., Domoto, R. (co-first author), Sekiguchi, F., Kawaguchi, R., Nishimura, R., Matsuno, M., Tsubota, M., Fujitani, M., Hatanaka, S., Koizumi, Y., Wang, D., Nishibori, M., Kawabata, A.

Development of hepatic impairment aggravates chemotherapy-induced peripheral neuropathy following oxaliplatin treatment: Evidence from clinical and preclinical studies.

J. Pharmacol. Sci., **148** (3), 315-325, 2022

Domoto, R., Sekiguchi, F. (co-first author), Kamaguchi, R., Iemura, M., Yamanishi, H., Tsubota, M., Wang, D., Nishibori, M., Kawabata, A.

Role of neuron-derived ATP in paclitaxel-induced HMGB1 release from macrophages and peripheral neuropathy.

J. Pharmacol. Sci., **148** (1), 156-161, 2022

② 学会発表

2 型糖尿病マウスにおいて thrombomodulin alfa は HMGB1 と補体 C5a を不活性化することで有痛性末梢神経障害を抑制する。

中野遥、佐久間海地、富田詩織、坪田真帆、友野靖子、西堀正洋、川畑篤史。

日本薬学会第 143 年会。2023, 3, 25-28, 札幌（口頭）。

定型抗精神病薬 pimozide の構造展開研究により開発した新規疼痛治療薬の薬理学的性質。

西村竜貴、笠波 嘉人、高島康宏、木野貴博、石川千浩、長南百香、岡田卓哉、関口富美子、吉田繁、大久保つや子、豊岡尚樹、川畑 篤史。

第 72 回 日本薬学会関西支部総会・大会。2022, 10, 8, 枚方（口頭）。

芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素を阻害しない D-carbidopa は H_2S 産生酵素 cystathionine- β -synthase を阻害することで TNBS 誘起結腸痛を抑制する。

井場祐里子、本郷泉侑、坪田真帆、川瀬篤史、岡田卓哉、豊岡尚樹、川畑篤史。

第 141 回日本薬理学会近畿部会。2022, 7, 1, 高松 Zoom（口頭）

他 20 件

所属	薬学部 医療薬学科 公衆衛生学研究室	氏名	川崎 直人
----	--------------------	----	-------

課題名	生活習慣の改善や医薬品有害事象のプロファイル解析と水環境を改善する処理技術の開発		
研究分担者	氏名	所属	職位
	緒方 文彦	薬学部 医療薬学科 公衆衛生学研究室	准教授
	中村 武浩	薬学部 医療薬学科 公衆衛生学研究室	助教

研究概要

持続可能な開発目標（SDGs：Sustainable Development Goals）が採択されて以降、循環型社会の構築に対する取り組みが積極的に実施されている。その目標の中には、ヒトの疾病予防、健康保持・増進および水環境保全などに関する課題の解決目標が掲げられている。本年度は、昨年度に引き続いてこれらの目標を達成するための課題解決に取り組んだ。

最初に、ヒトの疾病予防、健康保持・増進に関する研究としては、青年期における生活習慣が将来の疾病発現に影響を及ぼすと考え、大学生のかくれ肥満と生活習慣との関連性を評価した。さらに、ヒトの健康障害を防止する臨床研究として、臨床施設や医薬品医療機器総合機構にある医薬品副作用データベース（JADER）などのデータを用いた医薬品有害事象のプロファイル解析にも取り組んだ。

また、ヒトを含めた動植物の生命維持には「水」が必要不可欠であり、その水質を確保することは循環型社会の構築に重要であると考えられる。そこで、水環境保全に関する研究としては、水環境中からの水銀、鉛、クロムなどの有害重金属の除去を目指し、金属複合水酸化物やゼオライトを創製し、その除去能について検討した。また、有機性廃棄物の有効的な利活用を図るため、植物性バイオマスを異なる温度で炭化処理した水質浄化剤を創製し、それらの物理化学的性質と有害重金属の除去能との関連性について評価した。

本年度は昨年度得られた知見を基に、上記の検討を進めることにより、より実用化を指向した評価を実施することで、循環型社会の構築に寄与する知見の獲得を目指す。

研究成果

ヒトの疾病予防、健康保持・増進に関する研究成果として、臨床研究としては、近畿大学病院と近畿大学奈良病院との共同研究を行った。近畿大学病院との共同研究では、人工腸液下におけるポリスチレンスルホン酸ナトリウムと経口医薬品との相互作用について検討し、疎水性相互作用やイオン形態が原因となり、併用される経口医薬品の一部がポリスチレン酸ナトリウムへ吸着することを明らかにした。次に、近畿大学奈良病院との共同研究では、プロトンポンプ阻害薬による低カリウム血症発現との関連性について、JADER データベースを用いて解析を行った。その結果、65 歳未満、男性ならびに BMI 低値が、プロトンポンプ阻害薬による低カリウム血症の発現リスク要因となることを明らかにした。

水環境保全に関する研究成果として、本年度創製した水質浄化剤の物理化学的性質を明らかとすることに成功し、有害重金属である水銀やクロムに対して優れた吸着能を有することを明らかとした。さらに、吸着時における相互作用の一部についても解明することができ、実用化に資する優れた基礎的知見の獲得に成功した。また、植物性バイオマスとして茶粕の有効的な利活用技術の開発に成功し、難分解性高分子有機化合物である染料の除去に有用であることを明らかとした。

本年度得られた上記の知見は、循環型社会の構築に寄与する有益な知見であると考えられる。

研究発表

①原著論文

Yamashiro, K., Yamaguchi, N., Sagawa, K., Tanei, S., Ogata, F., Nakamura, T., Kawasaki, N.
Relationship of masked obesity to self-reported lifestyle habits, ideal body image, and anthropometric measures in Japanese university students: A cross-sectional stud.
PLOS ONE. 18(2), e0281599, 2023

Yamashiro, K., Utaka, Y., Tanei, S., Ogata, F., Nakamura, T., Kawasaki, N.
 A survey on the relationship between blood pressure and self-reported lifestyle habits and ideal body image in Japanese university students: a cross-sectional study.
Journal of Public Health, 2022, <https://doi.org/10.1007/s10389-022-01783-3>

Uematsu, Y., Ogata, F., Nishida, K., Mizuno, Y., Yanae, M., Takegami, M., Nakamura, T., Kawasaki, N.
 Fundamental investigation of adsorption behavior onto sodium polystyrene sulfonate to potassium ions and its concomitant drugs in the digestive tract.
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, **70**(12), 876-884, 2022

Yamashiro, K., Jouta, M., Hosomi, K., Yokoyama, S., Ozaki, Y., Hirata, A., Ogata, F., Nakamura, T., Tanei, S., Kawasaki, N.
 Adverse event profiles of microscopic colitis in the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database.
Scientific Reports, **12**, 17652, 2022

Yamashiro, K., Sagawa, K., Tanei, S., Ogata, F., Nakamura, T., Kawasaki, N.
 Prevalence of abnormal blood pressure and the association between blood pressure and anthropometric measures or body indices in Japanese university students- a cross-sectional study.
BPB Reports, **5**(6), 140-146, 2022

Ogata, F., Nagai, N., Funaki, M., Tabuchi, A., Kobayashi, Y., Saenjum, C., Nakamura, T., Kawasaki, N.
 Optimization of the hydrothermal activation treatment with sodium hydroxide solution for the conversion of coal fly ash to zeolite and its adsorption capability of lead (II) ions from the liquid phase.
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, **70**(5), 400-407, 2022

Ogata, F., Kawamoto, S., Tabuchi, A., Toda, M., Otani, M., Nakamura, T., Kawasaki, N.
 Feasibility of nickel-aluminum complex hydroxides for recovering tungsten ions from aqueous media.
Sustainability, **14**, 3219, 2022

Ogata, F., Nagai, N., Ito, C., Kobayashi, Y., Yamaguchi, M., Tabuchi, A., Saenjum, C., Nakamura, T., Kawasaki, N.
 Improvement in adsorption of Hg^{2+} from aqueous media using sodium-type fine zeolite grains.
Water Science and Technology, **85**(10), 2827, 2022

Nakamura, T., Mishima, S., Ogata, F., Kawasaki, N.
 Characteristics of 21 types of tea waste for adsorbance of ionic dyes from aqueous solution.
Chemical and Pharmaceutical Bulletin, **70**(4), 254-260, 2022

②学会発表

アルカリ水熱処理を用いたフライアッシュ由来ゼオライトの創製条件の最適化およびその鉛イオン吸着能に関する検討

緒方文彦, 船木麻美子, 田淵絢子, 小林悠平, 中村武浩, 川崎直人

第 49 回日本毒性学会学術年会

環境毒性の低減に寄与する茶粕廃棄物の新規活用方法について

中村武浩, 藤本月音, 緒方文彦, 川崎直人

第 49 回日本毒性学会学術年会

Ni-Al-Zr 複合水酸化物の造粒方法の最適化および 6 価クロムイオンの回収能に関する基礎研究

田淵絢子, 緒方文彦, 戸田徳, 大谷昌司, 中村武浩, 川崎直人

フォーラム 2022 衛生薬学・環境トキシコロジー

石炭灰を原料とした Na 型および K 型ゼオライトの創製および水銀・鉛イオンに対する吸着特性に関する研究

小林悠平, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人

フォーラム 2022 衛生薬学・環境トキシコロジー

白金製剤の除去を指向した小麦ふすま由来吸着剤による水系環境中からの白金吸着に関する基礎研究

植松勇伍, 中村美咲, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人

フォーラム 2022 衛生薬学・環境トキシコロジー

日本の大学生における異常血圧の割合と血圧および身体測定値または身体指標との関連性

山城海渡, 緒方文彦, 中村武浩, 多根井重晴, 川崎直人

第 81 回日本公衆衛生学会総会

In vitro におけるポリスチレンスルホン酸ナトリウムの薬効に対する併用薬の影響

水野友理, 植松勇伍, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人

第 72 回日本薬学会関西支部総会・大会

高カリウム血症治療薬であるポリスチレンスルホン酸ナトリウムの薬効に及ぼす併用薬剤の影響

植松勇伍, 柳江正嗣, 浅野肇, 吉年正宏, 竹上学, 緒方文彦, 中村武浩, 川崎直人

第 72 回日本薬学会関西支部総会・大会

所属	薬学部	氏名	田邊元三
----	-----	----	------

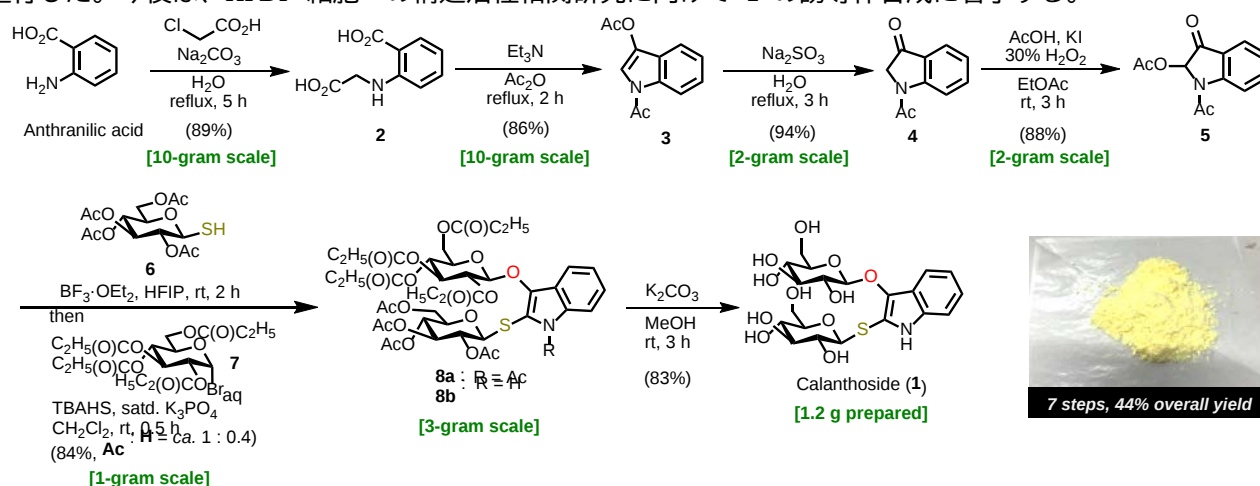
課題名	天然資源由来新規アンチエイジングシース, calanthoside の全合成および構造活性相関研究		
研究分担者	氏名	所属	職位
	石川文洋	薬学部	講師
	高島克輝	薬学部	助教

研究概要

脱毛症は外見上の印象を大きく左右することから患者自身に心身的苦痛を与え、生活の質 (Quality of life : QOL) にも多大な影響を示す。特に男性型脱毛症 (Androgenetic Alopecia : AGA) は最も一般的な進行性の脱毛症として知られており、世界中の男性の約 80 % が本疾患に悩まされている。そのような中、現在の AGA 治療薬の有効成分は多くの副作用を抱えていることから、強力かつ副作用の少ない新たな AGA 治療薬の開発は早急に取り組むべき課題である。一方、古来より中国で血の巡りをよくする民間薬の一種として用いられてきたエビネの根茎から単離されたインドールアルカロイド S,O-配糖体 Calanthoside (1) はヒト毛乳頭細胞 (Human Follicle Dermal Papilla Cells : HFDPC) に対して強力な増殖促進作用を示すことが見出された (*Chem. Pharm. Bull.* **2021**, 69, 464.)。さらにその作用強度は現在 AGA 治療に用いられている Minoxidil を上回ることから、新規 AGA 治療薬への応用が期待されている。しかしながら、天然から得られる 1 が極微量 (エビネ根茎 10 kg から 15 mg) であることに加えて、類稀な 2-スルファニル-3-ヒドロキシインドール S, O-ビスデスモシド構造の化学合成法が全くないことも相まって、その供給法が未だ確立されていない。そこで、本研究では新規 AGA 治療薬のリード化合物の創製を目的に 1 の世界初の全合成およびその構造活性相関研究を実施することを計画した。

研究成果

アントラニル酸をクロロ酢酸との求核置換反応に付し、ジカルボン酸 (2) へと変換した。その後、トリエチルアミンの存在下に 2 を無水酢酸で処理する分子内環化反応によりインドキシル誘導体 (3) へと導き、亜硫酸ナトリウムを用いた選択的 O-アシル脱保護により 3-インドリノン体 (4) を得た。この 3 行程はいずれも効率的に進み、後処理も容易でケトン体 (4) を大量に供給することに成功した。引き続き、2 位炭素の C-H アセトキシ置換反応により 3-インドリノンユニット (5) へと導いた。次に、我々が開発した 5 のワンポットでの S,O-配糖体形成反応により所望のビスデスモシド体 (8ab) の混合物を高収率であることに成功した。最後に、炭酸カリウム/メタノールを用いた加溶媒分解で脱アシル化し、総収率 44% で 1 の全合成を達成した。さらに、S,O-配糖体形成反応の基質適応範囲を検討した結果、Galactose、Mannose、Xylose、Arabnose および 2 糖類の Maltose を用いても反応が良好に進行した。今後は、HFDPC 細胞への構造活性相関研究に向けて 1 の誘導体合成に着手する。



研究発表

①原著論文

- 1) A hydrolysate of poly-*trans*-[(2-carboxyethyl)germasesquioxane] (Ge-132) suppresses Ca_v3.2-dependent pain by sequestering exogenous and endogenous sulfide. Fumiko Sekiguchi, Nene Koike, Yasuhiro Shimada, Kaho Sugimoto, Hiroshi Masuda, Takashi Nakamura, Hiroaki Yamaguchi, Genzoh Tanabe, Shinsuke Marumoto, Yoshihito Kasanami, Maho Tsubota, Tsuyako Ohkubo, Shigeru Yoshida, Atsufumi Kawabata.
Redox Biology 2023, 59, 102579
- 2) Structure–activity relationship study of 4,5-didehydroguadiscine, an aporphine alkaloid showing potent melanogenesis-inhibitory activity in B16 melanoma cells. Katsuki Takashima, Miyu Teramachi, Shinsuke Marumoto, Fumihiro Ishikawa, Yoshiaki Manse, Toshio Morikawa, Genzoh Tanabe.
Bioorg. Med. Chem. Lett. 2022, 78, 129034.
- 3) Activity-based protein profiling of a surfactin-producing nonribosomal peptide synthetase in *Bacillus subtilis*. Fumihiro Ishikawa, Rina Ohnishi, Chiharu Uchida, Genzoh Tanabe.
STAR Protocols 2022, 3, 101840.
- 4) Synthetic studies on naturally occurring sulfonium-type α -glucosidase inhibitors: progress and perspective. Ying Ding, Jingyi Chen, Dan Liu, Jiahui Zhou, Wenxiang Tao, Zhizhong Yang, Genzoh Tanabe, Osamu Muraoka, Weijia Xie.
J. Carbohydr. Chem. 2022, 41, 287.
- 5) Exploring a chemical scaffold for rapid and selective photoaffinity labeling of nonribosomal peptide synthetases in living bacterial cells. Fumihiro Ishikawa, Sho Konno, Yuko Uchiyama, Hideaki Kakeya, Genzoh Tanabe.
Philos. Trans. R. Soc. B 2022, 377, 202200026.
- 6) ACAGT-007a, an ERK MAPK Signaling Modulator, in Combination with AKT Signaling Inhibition Induces Apoptosis in KRAS Mutant Pancreatic Cancer T3M4 and MIA-Pa-Ca-2 Cells. Golam Iftakhar Khandakar, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Kana Fujitani, Genzoh Tanabe, Kazuko Sakai, Kazuto Nishio, Reiko Sugiura.
Cells 2022, 11, 702.
- 7) Divergent Synthesis of Decahydroquinoline - Type Poison - Frog Alkaloids. Katsuki Takashima, Takuya Okada, Atsushi Kato, Yuhei Yamasaki, Takeshi Sugouchi, Shin-ichi Akanuma, Yoshiyuki Kubo, Ken-ichi Hosoya, Hiroyuki Morita, Takuya Ito, Takeshi Kodama, Genzoh Tanabe, Naoki Toyooka.
ChemistrySelect, 2022, 7, e202201136.
- 8) Microwave-Assisted Synthesis of *d/l*-Agrimonolide. Yu-Ang Cui, Guang-Yu Zhang, Yun-Zhi Li, Wei Li, Genzoh Tanabe, Muraoka Osamu, Wei-Jia Xie.
Asian J. Org. Chem. 2022, 11, e202100334.
- 9) Developing crosslinkers specific for epimerization domain in NRPS initiation modules to evaluate mechanism. Woojoo E. Kim, Fumihiro Ishikawa, Rebecca N. Re, Takehiro Suzuki, Naoshi Dohmae, Hideaki Kakeya, Genzoh Tanabe, Michael D. Burkart.
RSC Chem. Biol. 2022, 3, 312.
- 10) Chemoproteomics profiling of surfactin-producing nonribosomal peptide synthetases in living bacterial cells. Fumihiro Ishikawa, Sho Konno, Chiharu Uchida, Takehiro Suzuki, Katsuki Takashima, Naoshi Dohmae, Hideaki Kakeya, Genzoh Tanabe.
Cell Chem. Biol. 2022, 29, 145.

②学会発表

- 1) ヒト毛乳頭細胞増殖促進活性を有するインドールアルカロイド Calanthoside の全合成
高島克輝, 浅井茜, 芦立未奈, 鈴木璃子, 石川文洋, 丸本真輔, 森川敏生, 田邊元三.
日本薬学会第 143 年会 (北海道)
- 2) 非リボソームペプチド合成酵素の選択的ケミカルラベリングからエンジニアリングまで
石川文洋
バイオインタラクショナル研究会 第 20 回ワークショップ
- 3) ワンポット S,O-グルコシド結合形成反応によるインドール S,O-ビスデスモシド, calanthoside の全合成
高島克輝, 浅井茜, 芦立未奈, 石川文洋, 丸本真輔, 森川敏生, 田邊元三
第 39 回メディシナルケミストリーシンポジウム
- 4) 非リボソームペプチド合成酵素の仕組みを多角的視点から解き明かす
石川文洋
第 13 回 ABC-InFO 講演会・交流会
- 5) エビネ属植物由来インドールアルカロイド S,O-配糖体 calanthoside の全合成
高島克輝, 浅井茜, 芦立未奈, 石川文洋, 森川敏生, 田邊元三
第 64 回天然有機化合物討論会

所属	薬学部 医療薬学科 化学療法学研究室	氏名	中山 隆志
----	--------------------	----	-------

課題名	ケモカイン系を標的とした免疫機能を増強する医療基盤技術の構築		
研究分担者	氏名	所属	職位
	松尾 一彦	薬学部 医療薬学科 化学療法学研究室	講師
	原 雄大	薬学部 医療薬学科 化学療法学研究室	講師

研究概要

ヒトの身体には、細菌やウイルスといった外部から侵入してきた異物や、体内の異常細胞であるがん細胞などを排除しようとする免疫機能が備わっている。運動機能や認知機能等と同様に、この免疫機能も高齢になると低下していくため、高齢者では感染症やがんのリスクが増加する。

ケモカインは、生体内における種々の細胞の遊走を制御するサイトカインの一群であり、主にリンパ球などの免疫細胞の移動に関わっていることから、免疫応答の誘導に重要な役割を果たしている。本研究では、ケモカインを利用した免疫細胞の遊走制御を介し、炎症やがんなどの種々の疾患に対する予防法および治療法を開発することを目的としている。

研究成果

➤ メラノーマに対するケモカイン CCL28 の寄与

CCL28 は、粘膜組織より恒常的に産生されており、粘膜免疫に重要なケモカインである。これまでに、炎症時の皮膚において CCL28 が発現することが報告されているが、その病態的意義に関しては不明である。当研究室では、皮膚がんの1種であるメラノーマにおいて、腫瘍皮膚での CCL28 発現が増加することを見出している。今回、CCL28 のメラノーマへの寄与について検討した。CCL28 欠損マウスでは、腫瘍の増殖が亢進し、腫瘍内への細胞傷害性 T 細胞 (CTL) および好酸球の浸潤が減少した。CCL28 は、CCR3 のリガンドであり、好酸球は CCR3 を発現していることから、CCL28 は好酸球を遊走すると考えられている。しかしながら、今回 CCL28 は好酸球を遊走しないことを見出した。そこで、CCL28 欠損マウスでみられた好酸球浸潤の減少の原因を調べたところ、CCL28 が腫瘍関連線維芽細胞からの CCL11 (最も強力な好酸球遊走因子) の発現を誘導することを見出した。また、腫瘍に浸潤した好酸球は、CTL の遊走因子である CXCL9 を産生することも分かった。さらに、好酸球を増加させたマウスにおいて、腫瘍内への CTL の浸潤および腫瘍の退縮が認められた。以上の結果より、CCL28 は、間接的に好酸球の腫瘍への浸潤を促進し、CTL を主体とする腫瘍免疫応答を亢進することで、抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。

➤ ケモカイン受容体 CCR4 が慢性肝炎に与える影響

CCR4 は、制御性 T 細胞 (Treg) や Th17 細胞、Th2 細胞などのヘルパー T 細胞サブセットに発現し、それら細胞の主要な遊走制御因子である。慢性肝炎患者の肝臓において、CCR4 リガンドの CCL17、CCL22 が発現していると報告されているが、病態との関りは明らかとなっていない。今回、慢性肝炎における CCR4 の役割を追究した。四塩化炭素の慢性投与により誘発したモデルマウスの肝臓において、CCL17 の発現増加を認めた。病態への CCR4 の寄与について追究するため、CCR4 欠損マウスを用いて検討を行ったところ、CCR4 欠損マウスにおいて、血清 ALT 値の低下、肝臓の線維化の減少を認めた。この原因を調べるため、フローサイトメトリー法により、肝臓へと浸潤した免疫細胞を解析したところ、Treg および Th2 細胞に変化はなかったが、Th17 細胞が CCR4 欠損マウスで有意に減少していた。さらに、Th17 細胞から産生される主要なサイトカイン IL-17A が、CCR4 欠損マウスの肝臓中で有意に減少した。今回の結果、および IL-17A は、炎症性のサイトカインであり、肝炎の増悪因子の1つと考えられていることから、CCR4 は、肝臓への Th17 細胞の浸潤を介して、慢性肝炎の増悪に寄与する可能性が考えられる。

研究発表

論文

1. Yamasaki A, Miyake R, Hara Y, Okuno H, Imaida T, Okita K, Okazaki S, Akiyama Y, Hirotsu K, Endo Y, Masuko K, Masuko T, Tomioka Y. Dual-targeting therapy against HER3/MET in human colorectal cancers.

Cancer Med., in press.

2. Madisson E, Oliver AJ, Kleshchevnikov V, Wilbrey-Clark A, Polanski K, Richoz N, Ribeiro Orsi A, Mamanova L, Bolt L, Elmentaite R, Pett JP, Huang N, Xu C, He P, Dabrowska M, Pritchard S, Tuck L, Prigmore E, Perera S, Knights A, Oszlanczi A, Hunter A, Vieira SF, Patel M, Lindeboom RG, Campos LS, Matsuo K, Nakayama T, Yoshida M, Worlock KB, Nikolic MZ, Georgakopoulos N, Mahbubani KT, Saeb-Parsy K, Bayraktar OA, Clatworthy MR, Stegle O, Kumasaka N, Teichmann SA, Meyer KB. A spatially resolved atlas of the human lung characterizes a gland-associated immune niche. *Nat. Genet.*, **55**, 66-77, 2022.
3. Honzawa T, Matsuo K, Hosokawa S, Kamimura M, Kaibori Y, Hara Y, Nagakubo D, Oiso N, Kawada A, Otsuka A, Yoshie O, Nakayama T. CCR4 plays a pivotal role in Th17 cell recruitment and expansion in a mouse model of rheumatoid arthritis. *Int. Immunol.*, **34**, 635-642, 2022.
4. Kitahata K, Matsuo K, Sato M, Susami Y, Hara Y, Morikawa T, Oiso N, Kawada A, Otsuka A, Nakayama T. Anti-allergic effect of ascorbic acid derivative DDH-1 in a mouse model of atopic dermatitis. *Exp. Dermatol.*, **31**, 1234-1242, 2022.
5. Machida H, Inoue S, Igarashi A, Saitoh S, Yamauchi K, Nishiwaki M, Nemoto T, Otaki Y, Sato M, Sato K, Nakano H, Yang S, Furuyama K, Murano H, Ishibashi Y, Ota T, Nakayama T, Shibata Y, Watanabe M. Role of CC Chemokine Ligand 17 in Mouse Models of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, **66**, 428-438, 2022.

学会発表

日本薬学会第143年会（札幌）、2023年3月25-28日

1. 亀井 萌百、松尾 一彦、吉田 裕亮、島田 花穂、高村 史記、原 雄大、中山 隆志：CTLの腫瘍内浸潤「量」の改善を目指した新たながん免疫療法の開発
2. 山下 絢香、松尾 一彦、須佐美 陽子、早坂 晴子、原 雄大、中山 隆志：CCR4阻害剤はTh2細胞とTh17細胞の浸潤と増殖を抑制することでアトピー皮膚炎様病変を改善する
3. 西田 晃尚、山本 真也、松尾 一彦、早坂 晴子、海堀 祐一郎、長久保 大輔、原 雄大、義江 修、中山 隆志：ケモカインCCL28を介したメラノーマに対する腫瘍免疫活性化機構

第51回日本免疫学会学術集会（熊本）、2022年12月7-9日

4. Momo Kamei, Kazuhiko Matsuo, Shiki Takamura, Takashi Nakayama: Dendritic cell-mediated selective induction of memory CD8⁺ T cell subsets
5. Tatsuma Honzawa, Kazuhiko Matsuo, Osamu Yoshie, Takashi Nakayama: Involvement of chemokine receptor CCR4 in DSS-induced colitis model
6. Kosuke Kitahata, Kazuhiko Matsuo, Osamu Yoshie, Takashi Nakayama: CCR4 involvement in Th2 cell expansion in lymph nodes of atopic dermatitis model mice
7. Kazuhiko Matsuo, Momo Kamei, Shiki Takamura, Takashi Nakayama: cDC1 accumulation in the tumor microenvironment by mXCL1-V21CA59C enhances CD8⁺ T cell priming and antitumor immunity

第96回日本薬理学会年会（横浜）、2022年11月30日-12月3日

8. 原 雄大、細川 隼矢、奥村 遼平、松尾 一彦、中山 隆志：ケモカイン CCL28 は四塩化炭素誘発性の慢性肝炎モデルマウスにおいて線維化を抑制する

第142回日本薬理学会近畿部会（東大阪）、2022年11月12日

9. 奥村 遼平、原 雄大、細川 隼矢、松尾 一彦、中山 隆志：慢性肝炎におけるケモカイン CCL28 の寄与
10. 佐野 立樹、原 雄大、松尾 一彦、中山 隆志：グリオーマにおけるケモカイン受容体 CCR4 を介した Th17 細胞の脳浸潤の影響

第72回日本薬学会関西支部総会・大会（枚方）、2022年10月8日

11. 佐野 立樹、原 雄大、松尾 一彦、中山 隆志：ケモカイン受容体 CCR4 がグリオーマに及ぼす影響
12. 藤井 太希、北畑 孝祐、松尾 一彦、須佐美 陽子、西川 莉央、原 雄大、権 英淑、神山 文男、中山 隆志：新規アスコルビン酸誘導体のアトピー性皮膚炎に対する炎症抑制効果
13. 北畑 孝祐、松尾 一彦、海堀 祐一郎、長久保 大輔、義江 修、中山 隆志：ケモカイン受容体 CCR4 を介した Th17 細胞増殖の乾癬における病理的役割の解明
14. 大塚 優里佳、本澤 龍菜、松尾 一彦、長尾 遥佳、定村 千尋、原 雄大、中山 隆志：食物アレルギー発症におけるケモカイン受容体 CCR4 欠損の影響
15. 板井 悠里、松尾 一彦、小林 滯、西 優希奈、原 雄大、中山 隆志：乳がん細胞株 4T1 の肺転移モデルにおけるケモカイン受容体 CCR4 の寄与
16. 吉田 裕亮、亀井 萌百、松尾 一彦、高村 史記、原 雄大、中山 隆志：高活性型 XCL1 によるメモリーCTLサブセット誘導効率およびそのメカニズムの解析
17. 西田 晃尚、山本 真也、松尾 一彦、義江 修、原 雄大、中山 隆志：ケモカイン CCL28 を介した好酸球の腫瘍組織浸潤メカニズムの解析

所属	薬学部医療薬学科	氏名	藤原 俊伸
----	----------	----	-------

課題名	真核生物における翻訳制御機構の解析		
研究分担者	氏名	所属	職位
	船上 仁範	薬学部医療薬学科	准教授
	深尾 亜喜良	薬学部医療薬学科	講師
	友廣 拓生	薬学部医療薬学科	助教

研究概要

真核生物の翻訳反応は通常、mRNA の 5'末端に存在する cap 構造上に翻訳開始複合体が形成されることから始まる。翻訳開始複合体はキャップ構造を認識し結合する eIF4E (eukaryotic translation initiation factor 4E) を中心に形成され、mRNA 上にリボソームを効率よく動員するために必要である。eIF4E の cap 構造への結合は翻訳反応の律速段階であり、細胞内における eIF4E の活性は PI3K/Akt/mTOR 経路および Ras/MAPK/Mnk 経路によるリン酸化を介して厳密に制御されている。一方、多くのがん細胞において、eIF4E および他の翻訳開始因子の発現量やリン酸化による活性制御に異常がみられるということが明らかになりつつある。そして近年、cap 構造依存的な翻訳機構を標的とした新規抗がん剤開発が注目されている。しかしながら、一般的なスクリーニング法においては「cap 構造依存的な翻訳機構」について厳密に評価可能な生化学実験系は少なく、効率的ではない。そこで本研究では、当研究室独自の cap 構造および poly(A)配列依存的翻訳活性を厳密に制御可能なヒト培養細胞由来無細胞 *in vitro* 翻訳システムおよび化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを行う。

研究成果

当研究室で構築したヒト培養細胞抽出液を用いた *in vitro* 翻訳系により、cap 構造および poly(A)配列を有するレポーター mRNA の翻訳に対して影響を与える有機化合物のスクリーニングを実施した。その結果、cap-poly(A)依存的な翻訳活性を特異的に減少させる化合物を 7 種発見した。また、各化合物に共通する側鎖を改変し、翻訳活性を減少させるために重要な構造を特定した。さらに、翻訳開始に必要な因子が異なる様々なレポーター mRNA を用いた解析および m⁷GTP-Sepharose を用いた生化学実験により、化合物の標的となる翻訳開始因子を突き止めた。そして、ヒット化合物による cap 依存的翻訳の阻害様式が既知の翻訳阻害剤とは異なる可能性が示唆された。

一方、RNA ウイルスの mRNA は、5'末端非翻訳領域 (5'UTR) に IRES (Internal Ribosome Entry Site) と呼ばれる特徴的な構造を持ち、cap 非依存的な翻訳を可能にしている。そこで、RNA ウイルスが宿主であるヒトとは異なる翻訳開始様式を有することに着目し、ヒト由来培養細胞抽出液を用いた *in vitro* 翻訳系と上記の有機化合物ライブラリーを用いることで、ウイルス特異的な翻訳阻害剤を同定可能であると考えた。これまでに、C 型肝炎ウイルス (HCV) および口蹄疫ウイルス (FMDV) が有する cap 非依存的な翻訳機構 (IRES 依存的翻訳機構) について解析を行った。そして、cap 依存的な翻訳機構は阻害せずに、FMDV IRES 依存的翻訳活性のみ低下させる化合物を得た。現在、各化合物がどのような分子機構で FMDV IRES 依存的翻訳を阻害しているかを解析中である。

研究発表

①原著論文

- i) Hikari Nishisaka, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Toshinobu Fujiwara
Neuronal RNA-binding Protein HuD Interacts with Translation Initiation Factor eIF3
Biological and pharmaceutical bulletin 46(2) 158-162 2023 年
- ii) Toru Suzuki, Miyuki Hoshina, Saori Nishijima, Naosuke Hoshina, Chisato Kikuguchi, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Toshinobu Fujiwara, Tadashi Yamamoto
Regulation of CCR4-NOT complex deadenylase activity and cellular responses by MK2-dependent phosphorylation of CNOT2.
RNA biology 19(1) 234-246 2022 年

②学会発表

1. Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Mari Takahashi, Yoshinori Funakami, Kodai Machida, Hiroaki Imataka, Kent E. Duncan, Takuhiro Ito, Toshinobu Fujiwara: Eukaryotic translation initiation factors 4B and 4H contribute differentially to translation stimulation 【Cold Spring Harbor Asia conference, RNA biology、2022 年 12 月 5-9 日】
2. Kanae Miyazaki, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Toru Suzuki, Tadashi Yamamoto, Toshinobu Fujiwara: Translation control mediated by antitumor proteins Tob1/2 independent of mRNA decay 【Cold Spring Harbor Asia conference, RNA biology、2022 年 12 月 5-9 日】
3. 宮尾 真衣、森あゆみ、坂村 由梨佳、友廣 拓生、深尾 亜喜良、船上 仁範、足達 俊吾、夏目 徹、尾野本浩司、米山 光俊、鈴木 亨、山本 雅、藤原俊伸: miRISC による翻訳制御の再定義 【第 45 回日本分子生物学会年会(幕張)、2022 年 11 月 30-12 月 2 日】
4. 西阪 皓理、友廣 拓生、深尾 亜喜良、船上 仁範、藤原 俊伸: 神経特異的 RNA 結合タンパク質 HuD は翻訳開始因子 eIF3 と相互作用する 【第 45 回日本分子生物学会年会(幕張)、2022 年 11 月 30-12 月 2 日】
5. 寺下 愛華、友廣 拓生、深尾 亜喜良、船上 仁範、鈴木 亨、山本 雅、藤原 俊伸: CCR4-NOT 脱アデニル化複合体により触媒される mRNA 制御機構における CNOT9 の寄与 【第 45 回日本分子生物学会年会(幕張)、2022 年 11 月 30-12 月 2 日】
6. 谷口 幸翼、友廣 拓生、船上 仁範、深尾 亜喜良、高橋 真梨、伊藤 拓宏、藤原 俊伸: ストレス条件下における翻訳機構の解析 【第 45 回日本分子生物学会年会(幕張)、2022 年 11 月 30-12 月 2 日】
7. 由利 優空、友廣 拓生、深尾 亜喜良、船上 仁範、藤原 俊伸: miRISC 結合部位依存的な遺伝子発現制御機構の研究 【第 45 回日本分子生物学会年会(幕張)、2022 年 11 月 30-12 月 2 日】
8. Hikaru Sakamoto, Akitoshi Sadahiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Naoki Takizawa, Osamu Takeuchi, Toshinobu Fujiwara: Positive and negative regulation of poliovirus IRES translation by tissue-specific factors 【第 9 回 CCR4-NOT 研究会、2022 年 10 月 24-26 日】
9. Akari Ikeda, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Katsuki Takashima, Genzoh Tanabe, Toshinobu Fujiwara: Screening for inhibitors of cap-dependent translation 【第 9 回 CCR4-NOT 研究会、2022 年 10 月 24-26 日】
10. Mai Miyao, Ayumi Mori, Yurika Sakamura, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Shungo Adachi, Tohru Natsume, Koji Onomoto, Mitsutoshi Yoneyama, Toru Suzuki, Tadashi Yamamoto and Toshinobu Fujiwara: Revisit of miRISC-mediated translation regulation 【第 9 回 CCR4-NOT 研究会、2022 年 10 月 24-26 日】
11. Yuna Tanaka, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Toshinobu Fujiwara: Effect of interaction between RNA binding protein HuD and SMN protein on protein synthesis 【第 9 回 CCR4-NOT 研究会、2022 年 10 月 24-26 日】
12. Takumi Tomohiro, Toru Suzuki, Minaho Morikawa, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Tadashi Yamamoto, Toshinobu Fujiwara: Physical and functional change of the CCR4-NOT complex induced by its interaction factors 【第 9 回 CCR4-NOT 研究会、2022 年 10 月 24-26 日】
13. Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Mari Takahashi, Yoshinori Funakami, Kodai Machida, Hiroaki Imataka, Kent E. Duncan, Takuhiro Ito, Toshinobu Fujiwara: Eukaryotic translation initiation factors 4B and 4H contribute differentially to translation stimulation 【Cold Spring Harbor Laboratory meeting, Translational control、2022 年 9 月 6-10 日】
14. Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Mari Takahashi, Kodai Machida, Hiroaki Imataka, Kent E. Duncan, Takuhiro Ito, Toshinobu Fujiwara: Eukaryotic translation initiation factors 4B contributes to translation via direct binding to ribosome differently from eIF4H 【第 23 回日本 RNA 学会年会(京都)、2022 年 7 月 20-22 日】
15. Momoka Mizuno, Akitoshi Sadahiro, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Toshinobu Fujiwara: Regulation of Hepatitis A virus IRES translation by hepatocyte-specific ribosome modulation 【第 23 回日本 RNA 学会年会(京都)、2022 年 7 月 20-22 日】
16. Sakiko Tsujita, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Ryosuke Satoh, Reiko Sugiura, Toshinobu Fujiwara: The analysis of hepatitis C virus IRES dependent translation by MAPK signaling pathway 【第 23 回日本 RNA 学会年会(京都)、2022 年 7 月 20-22 日】
17. Ayumi Mori, Mai Miyao, Yurika Sakamura, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Shungo Adachi, Tohru Natsume, Koji Onomoto, Mitsutoshi Yoneyama, Toru Suzuki, Tadashi Yamamoto and Toshinobu Fujiwara: A novel factor related to miRISC-mediated translation repression 【第 23 回日本 RNA 学会年会(京都)、2022 年 7 月 20-22 日】

③その他

著書

リボソームの不均一性から生み出される細胞・組織特異的翻訳開始制御機構の解明

友廣 拓生、藤原 俊伸

月刊「細胞」2022 年 11 月号 巻 : 54 号 : 12 ページ : 723-726

所属	薬学部 創薬科学科	氏名	杉浦 麗子
----	-----------	----	-------

課題名	ケミカルゲノミクスの手法を用いた加齢に関わるシグナル因子の解析と治療法の開発		
研究分担者	氏名	所属	職位
	杉浦 麗子	薬学部・創薬科学科	教授
	高崎 輝恒	薬学部・創薬科学科	講師
	佐藤亮介	薬学部・創薬科学科	講師

研究概要

当研究室は、ゲノム薬理と遺伝学を融合した独創的なアプローチにより、抗がん剤の分子標的治療薬の標的経路としても魅力的な Protein kinase C/MAPK シグナル伝達経路の研究を行っている。PKC/MAPK シグナル伝達経路は酵母から高等生物まで高度に保存されていることから、我々は PKC/MAPK シグナル経路が活性化したモデル細胞・モデル生物として、増殖シグナルの遺伝子改変を伴う分裂酵母、培養細胞、モデルマウスを駆使することにより、ゲノムレベルから個体レベルまで、増殖シグナルの分子機構の理解、革新的がん治療法の開発をめざした研究を展開している。

研究成果

ERK 依存的細胞死誘導剤 ACA-GT-007a がリン酸化 ERK の細胞内動態に与える影響と細胞死の関わり

従来の抗がん剤のコンセプトを覆す、ERK 依存的細胞死を介して抗がん活性を示す ACA-28 は 1'-Acetoxychavicol Acetate (ACA) の誘導体として独自の創薬探索手法により同定された。有機化学研究室田邊教授の協力のもと、構造活性相関研究を行い、ACA-28 の高活性アナログである ACAGT-007a (GT-7) が悪性黒色腫のみならず、ERK 活性化難治性癌である膵臓がんに対して細胞死を誘導することを明らかにしている。そこで、膵臓癌細胞におけるリン酸化 ERK を可視化することにより、活性化 ERK の細胞内動態に対する GT-7 の影響を解析した結果、GT-7 は細胞死誘導に先行して、リン酸化 ERK の核内蓄積を誘導すること、リン酸化 ERK の核内蓄積と細胞死誘導は MEK 阻害剤によりキャンセルされることを明らかにした。この結果は、核外輸送阻害剤であるレプトマイシンが悪性黒色腫において GT-7 と同様にリン酸化 ERK の核内蓄積と細胞死を誘導することからも、ERK 依存的細胞死における Exportin を介する核外輸送システムの関与を示唆するものである (FASEB meeting 招聘講演)。

相分離と MAPK シグナルのクロストーク機構の解明

ストレス顆粒 (SGs) は細胞内に形成される「膜を持たないオルガネラ」の一種である。SG は細胞が低酸素、感染、異常蛋白質の蓄積、熱ショックといったストレスに応答し、細胞質中に形成される RNA とタンパク質からなる凝集体であり、翻訳や mRNA の分解など mRNA の運命決定装置であると同時に、mTOR や calcineurin、PKC など「シグナル分子のハブ」としての役割が注目されている。SGs はがんの形成や転移、抗がん剤の感受性・大成機構とも深く関わることから、創薬の標的としても注目を集めている。我々の研究室では、MAPK シグナルの標的である Nrd1 や Rnc1 などの mRNA 結合タンパク質が SGs の形成に関わること、これらの mRNA 結合蛋白質を過剰発現させることにより、SGs の形成と細胞増殖抑制を誘導することを指標にした独自の遺伝学的アプローチを軸に「ストレス顆粒の制御に関わる化合物と制御因子の探索法」を確立している。今後、RNA helicase が SG を介して PKC/MAPK シグナルの制御に関わる可能性を検証する。

① 原著論文

- 1) Satoh, R., Tanaka, T., Yoshida, N., Tanaka, C., Takasaki, T., Sugiura, R.
Fission Yeast PUF Proteins Puf3 and Puf4 Are Novel Regulators of PI4P5K Signaling.
Biol Pharm Bull. **46**, 163-169, 2023
- 2) Takasaki, T., Utsumi, R., Shimada, E., Tomimoto, N., Satoh, R., Sugiura, R.
Autophagy-related genes genetically interact with Pmk1 MAPK signaling in fission yeast.
MicroPubl Biol, 2022 Aug; 2022. doi: 10.17912/micropub.biology.000618.

② 学会発表

- 1) ERK: A DOUBLE-EDGED SWORD IN CANCER. ERK-Dependent Apoptosis as a Potential Therapeutic Strategy for Cancer
Teruaki Takasaki, Golam Iftakhar Khandakar, Sae Kamiyama, Ryosuke Satoh, Reiko Sugiura
The Protein Phosphatases Conference Jointly hosted by FASEB and the Japanese Association for Protein Phosphatase Research (JAPPR) 2022年12月11日～15日 (Palm Springs・口頭招待)
- 2) FISSION YEAST PUF PROTEINS PUF3 AND PUF4 ARE NOVEL REGULATORS OF PI4P5K SIGNALING
Ryosuke Satoh, Taemi Tanaka, Nobuyasu Yoshida, Teruaki Takasaki, Reiko Sugiura
The Protein Phosphatases Conference Jointly hosted by FASEB and the Japanese Association for Protein Phosphatase Research (JAPPR) 2022年12月11日～15日 (Palm Springs・口頭)
- 3) ACAGT-007a, A NEW ERK MAPK SIGNALING MODULATOR, WHEN COMBINED WITH AKT SIGNALING INHIBITOR, INHIBITS CELL GROWTH AND TRIGGERS APOPTOSIS IN PANCREATIC CANCER CELLS
Golam Iftakhar Khandakar, Ryosuke Satoh, Teruaki Takasaki, Kana Fujitani, Shih Mengyu, Genzoh Tanabe, Kazuko Sakai, Kazuto Nishio, Yoichi Miyamoto, Masahiro Oka, Reiko Sugiura
The Protein Phosphatases Conference Jointly hosted by FASEB and the Japanese Association for Protein Phosphatase Research (JAPPR) 2022年12月11日～15日 (Palm Springs・ポスター)
- 4) ACA-28, A NOVEL ANTI-CANCER COMPOUND, INDUCES ERK- OR AUTOPHAGY-DEPENDENT APOPTOSIS DEPENDING ON THE CELL TYPES ON OSTEOSARCOMA
Sae Kamiyama, Teruaki Takasaki, Golam Iftakhar Khandakar, Nanami Ueno, Eimi Kawai, Ryosuke Satoh, Toshihiro Akisue, Reiko Sugiura
The Protein Phosphatases Conference Jointly hosted by FASEB and the Japanese Association for Protein Phosphatase Research (JAPPR) 2022年12月11日～15日 (Palm Springs・ポスター)
- 5) REGULATION OF PKC/MAPK SIGNALING BY PHASE SEPARATION MEDIATED BY AN RNA HELICASE Ded1
Naofumi Tomimoto, Teruaki Takasaki, Ryosuke Satoh, Reiko Sugiura
The Protein Phosphatases Conference Jointly hosted by FASEB and the Japanese Association for Protein Phosphatase Research (JAPPR) 2022年12月11日～15日 (Palm Springs・ポスター)
- 6) ACA-28 とその誘導体 ACAGT-007a はがん細胞における ERK MAPK シグナルのさらなる活性化を介してアポトーシスを誘導する
佐藤 亮介, カンダカル イフタカル, 石川 文洋, 高崎 輝恒, 田邊 元三, 杉浦 麗子
第45回日本分子生物学会年会 2022年11月30日～12月2日 (千葉・ポスター+サイエンススピーチ)
- 7) Lewy 小体病の発症機序の解明に向けた α -シヌクレイン(α -Syn)の凝集能低下型変異タンパク質を発現する分裂酵母株の作成
杉本 恵崇, 高崎 輝恒, 黒崎 亮, 巽 祐司, 山田 南, 佐藤 亮介, 杉浦 麗子
第45回日本分子生物学会年会 2022年11月30日～12月2日 (千葉・ポスター)
- 8) MAPK 活性依存的抗がん剤シース ACA-28 が MAPK シグナル上流因子の輸送に与える影響
藤原 大輝, 高崎 輝恒, 富本 尚史, Golam Iftakhar Khandakar, 佐藤 亮介, 岡 正啓, 杉浦 麗子
第45回日本分子生物学会年会 2022年11月30日～12月2日 (千葉・ポスター)
- 9) RNA 結合タンパク Puf3 と Puf4 はホスファチジルイノシトール 4 リン酸キナーゼ(PI4P5K)の発現量を調節する
吉田 展康, 佐藤 亮介, 田中 妙美, 高崎 輝恒, 杉浦 麗子
第142回日本薬理学会近畿部会 2022年11月12日 (大阪・口頭)
- 10) 細胞内輸送と糖鎖修飾に着目した α -シヌクレインによる細胞傷害メカニズムの解析
山田 南, 高崎 輝恒, 杉本 恵崇, 黒崎 亮, 巽 祐司, 壽 美月, 佐藤 亮介, 杉浦 麗子
第142回日本薬理学会近畿部会 2022年11月12日 (大阪・口頭)
- 11) α -syn が引き起こす細胞死を増強する細胞内輸送経路のステップの特定
巽 祐司, 高崎 輝恒, 杉本 恵崇, 黒崎 亮, 山田 南, 壽 美月, 佐藤 亮介, 杉浦 麗子
第142回日本薬理学会近畿部会 2022年11月12日 (大阪・口頭)
- 12) 新規抗がん剤候補化合物 ACAGT-007a による膀胱がん細胞 T3M4 のアポトーシス誘導機構に関する解析
石 孟玉, Khandakar Golam Iftakhar, 謝 明作, 岸本 健太, 佐藤 亮介, 高崎 輝恒, 杉浦 麗子
第142回日本薬理学会近畿部会 2022年11月12日 (大阪・口頭) 優秀発表賞受賞
- 13) ERK MAPK シグナル調節薬 ACA-28 による活性化 ERK の細胞内動態の可視化と Exportin の関わり
謝 明作, カンダカル ゴラム イフタカル, 岸本 健太, 佐藤 亮介, 高崎 輝恒, 田邊 元三, 杉浦 麗子
第142回日本薬理学会近畿部会 2022年11月12日 (大阪・口頭)

所属	病態分子解析学研究室	氏名	多賀 淳
----	------------	----	------

課題名			
研究分担者	氏名	所属	職位
	三田村 邦子	病態分子解析学研究室	准教授
	山本 哲志	病態分子解析学研究室	講師

研究概要
疾病の予防は言うまでもなく老化防止にも直結するものと考えられる。その観点から、糖尿病に起因する疾病やガンを引き起こすリスクファクターからの回避もアンチエイジングセンターの責務と考えている。また、当研究室ではアンチエイジングセンター所員としての取り組みにおいては、SDGs を意識した活動を行なっている。すなわち、SDGs 3 の「すべての人に健康と福祉を」については医療系学部である限りは必須の項目であるため、3 だけでなくプラスアルファを念頭に研究を進めている。例えば、廃棄される大型魚の魚皮は良質な I 型コラーゲン原料として好適であることから、ブリやクロマグロから取り出したコラーゲンの立体構造を一部変化させることにより、これまで困難とされてきた高濃度域での使用を可能にし、既存の利用効果を高めるだけでなく高濃度溶液の特徴を活かして全く異なった使途も考案し、実際に上市されている化粧品や雑貨に使用されている。これは、リサイクルに関わる SDGs 12「作る責任使う責任」と SDGs 14「海の豊かさを守ろう」を念頭においた取り組みである。また、梅干しの製造時に大量に排出される梅酢は高濃度の塩分を含むためそのまま廃棄すると環境負荷が非常に大きいことが問題となっているが、これを利用した熱中症予防を目的とした食品（SDGs 15「陸の豊かさを守ろう」）などについても検討を行い、循環型の使途開発に力を入れている。
研究成果
特許取得 1) 多賀淳, 久保田千晶 (近畿大学薬学部), 土井聡, 松川泰治, 山田泰正, 山田一郎 (ユーハ味覚糖), タンパク質溶出防止剤およびその製造方法 特許第 7157975 号(P7157975) (2022 年 10 月 13 日)
特許出願 なし
研究発表
論文 1) Direct Chiral Separation of Absciscic Acid by High Performance Liquid Chromatography with a Phenyl Column and a Mobile Phase Containing γ -Cyclodextrin. Hiroyuki Terashima, Yui Mutoh2, Sen-ichi Aizawa, Atsushi Taga, Ikko Mikami, Yutaka Itabashi, Kaname Tsutsumiuchi, Atsushi Yamamoto, Shuji Kodama, J. Sep. Sci., 20, (2023). IF2021=3.645 2) Combination of Lanosterol and Nilvadipine Nanosuspensions Rescues Lens Opacification in Selenite-Induced Cataractic Rats. Saori Deguchi, Reita Kadowaki, Hiroko Otake, Atsushi Taga, Yosuke Nakazawa, Manju Misra, Naoki Yamamoto, Hiroshi Sasaki, Noriaki Nagai, Pharmaceutics, 14, 1520 (2022). IF2021=6.525 3) Chiral separation of catechin and epicatechin by reversed phase high-performance liquid chromatography with β -cyclodextrin stepwise and linear gradient elution modes. Hiroyuki Terashima, Mayuko Seki, Saki Watanabe, Atsushi Yamamoto, Sen-ichi Aizawa, Atsushi Taga, Ikko Mikami, Shuji Kodama, J. Chromatogr. A, 1673, 463029 (2022 June). IF2021=4.759 学会発表 1) アミノ酸サプリメントが esports プレーヤーに与える影響, 三田村 邦子, 佐藤 完太, 大山 実来, 頼光 大河, 上原 菜, 山本 哲志, 加藤 梨那, 萩 佳斗, 松川 泰治, ○多賀 淳, 日本薬学会第 143 年会 (2023 年 3 月, 札幌)

所属	薬学部	氏名	仲西 功
----	-----	----	------

課題名	体内時計調整化合物としての Protein kinase CK2 阻害剤の探索研究		
研究分担者	氏名	所属	職位
	仲西 功	創薬科学科 創薬分子設計学研究室	教授
	西脇 敬二	創薬科学科 創薬分子設計学研究室	講師
	中村 真也	創薬科学科 創薬分子設計学研究室	講師

研究概要

体内時計は睡眠・覚醒などのさまざまな生理現象に見られる 1 日周期のリズムを支配しており、その機能が乱れると睡眠障害やガンなどの疾患にも影響を及ぼすことが指摘されている。また、体内時計が生理的な老化に伴って変化することを、カリフォルニア大学の研究グループが最近報告している (Sato et al., Cell, 170, 664, 2017)。したがって、体内時計の機能を調整する化合物は、老化に伴う睡眠障害を改善する効果を期待できる。近年、体内時計の周期を延長させる化合物とその標的タンパク質 Protein kinase CK2(CK2)が同定されており (Oshima et al., Science Advances, 5, 9090, 2019)、CK2 阻害剤は老化の防止 (アンチエイジング) 効果を示す可能性があると考えられる。また、CK2 は細胞増殖や COVID-19 の増殖にも関与していることから、その阻害剤は抗がん剤あるいは COVID-19 感染治療薬としての研究開発が進められている。

当研究室では、これまでに基本骨格の異なる多数の CK2 を阻害する化合物を見出ししており (Nakanishi et al., Euro. J. Med. Chem, 96, 396, 2015)、その中からピラゾール骨格を有する化合物とプリン骨格を有する化合物をシードとした最適化研究を実施している。今年度はプリン骨格を有する化合物について、CK2 との複合体の X 線結晶構造をもとに、あらたなデザイン戦略を考案し、活性の向上を目指した。また、大阪公立大との共同研究では、新規な結合様式を示す CK2 阻害剤について、構造化学および計算化学的な解析を実施した。

その他、薬学部有機薬化学研究室との共同研究として、 α -グルコシダーゼ阻害剤の研究も実施した。

研究成果

1) CK2 阻害剤の創製研究として、プリン骨格を有する CK2 阻害剤の更なる活性向上を目指し、プリン骨格の 9 位上の置換基について検討を行った。Ph 基を有する化合物 1 (図 1) に対して、Ph 基を環式飽和炭化水素置換基であるシクロヘキシル基およびシクロペンチル基に変更し、また同時に、2 位の安息香酸ユニットのカルボキシ基を 4' 位から 3' 位に変えた化合物について、合成および活性測定を実施した。その結果、合成できた全ての化合物で阻害活性が約 10 倍向上し、プリン骨格の 9 位にシクロヘキシル基、2 位に 3'-カルボキシフェニル基を持つ化合物の IC₅₀ は 0.20 μ M となり、1 に比べ 60 倍の活性向上となった。

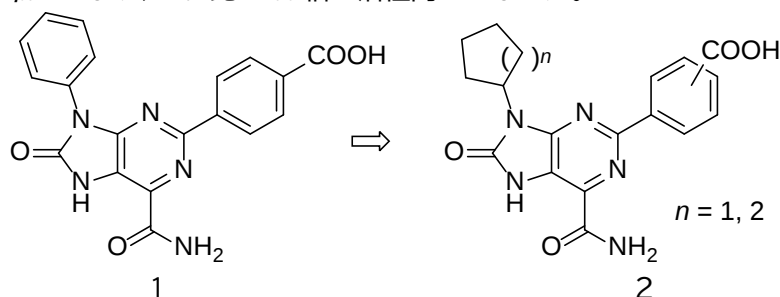


図 1. 9 位の Ph 基を環式飽和炭化水素置換基に変えたプリン骨格化合物 2

2) 大阪公立大学構造生物学研究室との共同研究として、CK2 α 1 選択的阻害剤のシード化合物として期待される AG1112 (図 2) の結合様式について検討を行った。結晶構造解析の結果、AG1112 は CK2 α 2 には他の阻害剤と同様 ATP 結合部位に 1:1 で結合しているが、CK2 α 1 には ATP 結合サイトに加え制御サブユニットである CK2 β との界面にも結合し、CK2 β ではなくもう 1 分子の CK2 α 1 と結合していることが明らかになっていた。AG1112 と CK2 α 1 との相互作用について計算化学的に解析を行ったところ、結晶のパッキングの影響によるものではなく、CK2 α 1 のダイマー間に挟まることで複合体を安定化させており、分子糊(Molecular Glue)として働くことでも阻害作用を持つという作用機序が示唆され、新たな様式での CK2 阻害剤を検討する礎となった。

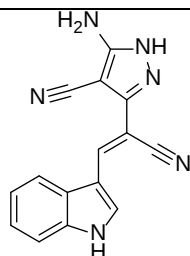


図 2. AG1112 の化学構造

3) 有機薬化学研究室との共同研究で α -グルコシダーゼ阻害剤の創出研究として、サラシノール類縁体のうちチオ糖部が開環した化合物の構造活性相関について検討を行った。結合モデル構造を既知阻害剤との重ね合わせと構造最適化計算で作成するとともに相互作用解析を行った結果、結合ポケット内のアミノ酸残基との相互作用から活性の変化を説明することができた。また、チオエーテルやチオエステルなどを側鎖ベンゼン環に含む化合物群についても活性予測を行っている。

研究発表

①原著論文

- 1) Shinya Nakamura, Tatsuo Akaki, Keiji Nishiwaki, Midori Nakatani, Yuji Kawase, Yuki Takahashi, Isao Nakanishi
System truncation accelerates binding affinity calculations with the fragment molecular orbital method: A benchmark study.
Journal of Computational Chemistry, 2023, 44, 824-831. <https://doi.org/10.1002/jcc.27044>
- 2) Yasuhiro Morikawa¹, Keiji Nishiwaki, Shigeo Suzuki, Mitsuhiro Kinoshita, Isao Nakanishi
Development of a cost-effective laser diode-induced fluorescence detection instrument for cyanide detection.
Analytical Sciences, 2022, 38, 437-442. <https://doi.org/10.1007/s44211-022-00065-y>

②学会発表

- 1) 中谷 汐里、西脇 敬二、中村 真也、露口 正人、木下 誉富、仲西 功
Protein Kinase CK2 阻害活性を有するプリン誘導体の構造活性相関研究—環式飽和炭化水素置換基の導入—
第 72 回日本薬学会関西支部大会、2022. 10. 8、(枚方)。
- 2) 中谷 汐里、中川 愛理、吉岡 賢司、西脇 敬二、中村 真也、露口 正人、木下 誉富、仲西 功
Protein Kinase CK2 阻害活性を有するプリン誘導体の構造活性相関研究—結合ポケット奥の結晶水を残す CK2 阻害剤設計—
日本薬学会第 143 年会、2023. 3. 28、(札幌)。(学生優秀発表賞)
- 3) 森川 泰裕、西脇 敬二、荒木 直樹、八坂 直幸、塩見 和孝、岡田 悠登、鈴木 茂生、仲西 功
1, 2, 3, 3'-テトラメチル-3H-インドリウムヨージドを用いた誘導体化 GC/MS 法による飲料中シアン化物イオンの分析
日本薬学会第 143 年会、2023. 3. 26、(札幌)。

所属	薬学部創薬科学科	氏名	遠藤 雄一
----	----------	----	-------

課題名	天然からの機能性食品素材の探索研究		
研究分担者	氏名	所属	職位
	村田 和也	薬学部創薬科学科	准教授
	出口 貴浩	薬学部創薬科学科	研究員
	伊藤 仁久	附属農場	准教授

研究概要

1. 柑橘類果実の機能性研究

ハッサク (*Citrus hassaku*) 未熟果実粉末および L-アスコルビン酸 (AsA) の併用効果の研究を行った。その結果、果実粉末に至適用量を伴う血漿中 AsA 維持作用を確認したとともに、果実粉末抽出不溶部は、直接的な血漿中 AsA 維持作用はないものの粉末中の抽出エキスの作用に影響を与えることが示唆された。

2. 未利用農産資源からの機能性素材開発

2-1. 食用とされるモモの栽培過程では、摘果および剪定により大量の未利用資源が発生する。未利用資源の機能性探索を目的に、モモの枝、葉、果皮、摘果果実および果実の各 50%エタノールエキスについて、チロシナーゼ阻害作用を検討した。その結果、枝エキスに最も高い阻害作用を見出し、さらにその有効成分が、(-)-prunin、persiconin、(+)-dihydrokaempferol および(-)-naringenin であることを明らかにした。

2-2. 生産および出荷過程で得られる不用な柑橘果皮から得られた精油、ローズマリーやメリッサの葉由来の精油 30 種について、終末糖化産物 (AGEs) 産生抑制およびチロシナーゼ阻害効果を評価した結果、グレープフルーツ、ローズマリーに AGEs 産生抑制効果を、ベルガモット、メリッサにチロシナーゼ阻害効果を見出した。

研究成果

1) Murata K., Suzuki S., Miyamoto A., Horimoto M., Nanko S., Mori D., Kanamaru H., Endo Y. Tyrosinase inhibitory activity of extracts from *Prunus persica* *Separations*, 9(5), 107 (2022).

2) 伊藤仁久, 大西雄己, 三澤紅, 藤阪芽以, 友廣教道, 松川哲也, 遠藤雄一, 梶山慎一郎, 重岡成. 精油 30 種の終末糖化産物 (AGEs) 産生抑制およびチロシナーゼ阻害効果
アロマテラピー学雑誌, 投稿中.

研究発表

1) 石田裕美, 出口貴浩, 森澤義人, 遠藤雄一
ハッサク未熟果実粉末の併用投与によるラット血中 L-ascorbic acid 濃度に及ぼす影響
第 72 回日本薬学会関西支部総会・大会, 大阪, 2022

2) 石田裕美, 出口貴浩, 森澤義人, 遠藤雄一
ハッサク未熟果実の抽出加工が併用投与によるラット血漿中 L-ascorbic acid 濃度に及ぼす影響における比較検討
日本薬学会第 143 年会, 札幌, 2023

3) 村田和也, 鈴木智巳, 宮本明音, 堀本実希, 南光涼那, 森大輔, 金丸博, 遠藤雄一
モモ (*Prunus persica*) のチロシナーゼ阻害作用に関する研究.
日本薬学会第 143 年会, 札幌, 2023

所属	薬学総合研究所	氏名	角谷晃司
----	---------	----	------

課題名	静電気を活用した安心安全な居住空間と環境作り		
研究分担者	氏名	所属	職位
	松田 克礼	農学部農業生産科学科	教授
	野々村 照雄	農学部農業生産科学科	教授
	瀧川 義浩	先端技術総合研究所	准教授

研究概要

我々が生活している居住空間には、ウイルス、細菌、カビ孢子、花粉、昆虫などの様々な生物が空気中に浮遊している。空気感染や飛沫感染により疾病を引き起こすウイルス病原体として、麻しんウイルス、インフルエンザ、ムンプスウイルス（おたふく風邪）、水痘・带状疱疹ウイルス（带状疱疹）の他、世界的なパンデミックを引き起こしている新型コロナウイルスなどがある。

このように、飛沫核感染を引き起こすウイルスや細菌、作物に多大な被害を引き起こす糸状菌、毎年流行する花粉症の原因とされるスギ、ヒノキやイネ科植物などの花粉、さらに、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、ウエストナイルウイルスなどを媒介するヒトスジシマカやアカイエカなどの飛翔害虫などの感染や侵入により、年間数億人が罹患・死亡している。これらの疾病は抵抗力の低い高齢者に多く発生しているが、空気中に浮遊している様々な病原体を補足し、体内への侵入をすることは、quality of life (QOL) の向上、命を守るための安心安全な居住空間作り結び付くと考えられる。

本研究では、新型コロナウイルス感染症対策として、リスク要因の一つである「換気の悪い密閉空間」を改善するため、日常的な換気が重要となっている。しかし、換気によって PM2.5 や花粉、昆虫などが室内に侵入するという問題が発生する。これまで、安全・安心な生活空間を作り出すことを目的として、換気をしながら PM2.5 や花粉、昆虫などの侵入を防ぐ「静電ブラインド」を産学連携により共同開発してきた。

また、接触、飛沫、空気を介した感染に対する予防策が重要であり、中でも、病原体を含む飛沫浮遊物質を閉じ込めることは非常に重要であることから、「水電極を利用した病原体捕集装置」を開発することで、実際の取り込み試験を試みた。

研究成果

「“R3 オール近大” 新型コロナウイルス感染症対策支援プロジェクト」として、ウイルス粒子、低分子化合物などの物質を補足するための「コロナ放電生成装置 (corona discharge-generating apparatus :CDA)」を開発した。今回、水電極を利用した病原体捕集装置を試作し、レストラン、教室などに設置することで、空気清浄機としての性能を評価した。今回、花粉、PM2.5、煙などの取り込み試験を実施したところ、室内の花粉、PM2.5 は本装置により効果的に回収することができた、また、一定空間における煙の取り込み試験においても、優れた回収効果が示され、水電極側に回収物が観察された。

さらに、居住空間以外に畜産分野における飼育環境において、鳥インフルエンザウイルスやそれらを媒介する昆虫の侵入を抑制することで、安心安全な牛肉・豚肉・鳥肉の提供に繋がる。今回、農学部、生物理工学が連携し、「高電圧静電場ネットを用いた害虫防除の取り組み」の共同研究において、今回、家畜の飼育において問題となるサンバエの高電圧静電場ネットを用いた防除試験を実施した。滋賀県家畜保健衛生所および畜産技術振興センターおよび和歌山県畜産試験場の牛舎へ装置を設置し、その効果を評価した。

また、農学部、生物理工学、附属農場が連携し、「アーク放電型のフェンス」によるクズの防除試験を実施した。約2年間に渡る防除試験により、クズ防除の有効性を示すことができたことから、今後は高速道路のフェンスなどの適応を検討する。

研究発表

①原著論文

1) Koji Kakutani, Yoshinori Matsuda, Hideyoshi Toyoda.

A Simple and Safe Electrostatic Method for Managing Houseflies Emerging from Underground Pupae.

Agronomy 13(2) 310-310 2023 年 1 月 19 日

2) Shuka Ayabe, Yutaka Kimura, Naoki Umei, Yoshihiro Takikawa, Koji Kakutani, Yoshinori Matsuda, Teruo Nonomura.

Real-Time Collection of Conidia Released from Living Single Colonies of *Podosphaera aphanis* on Strawberry Leaves under Natural Conditions with Electrostatic Techniques

Plants 11(24) 3453-3453 2022 年 12 月 9 日

3) Yoshihiro Takikawa, Yoshinori Matsuda, Koji Kakutani, Teruo Nonomura, Hideyoshi Toyoda

Unattended Trapping of Whiteflies Driven out of Tomato Plants onto a Yellow-Colored Double-Charged Dipolar Electric Field Screen

Horticulturae 8(9) 764-764 2022 年 8 月 25 日

4) Koji Kakutani, Yoshinori Matsuda, Teruo Nonomura, Hideyoshi Toyoda

An Electrostatic Pest Exclusion Strategy for Greenhouse Tomato Cultivation

Horticulturae 8(6) 543-543 2022 年 6 月 18 日

5) Shota Iwasaki, Naoko Okada, Yutaka Kimura, Yoshihiro Takikawa, Tomoko Suzuki, Koji Kakutani, Yoshinori Matsuda, Yuling Bai, Teruo Nonomura

Simultaneous Detection of Plant- and Fungus-Derived Genes Constitutively Expressed in Single *Pseudoidium neolycopersici*-Inoculated Type I Trichome Cells of Tomato Leaves via Multiplex RT-PCR and Nested PCR

Agriculture 12(2) 254-254 2022 年 2 月 10 日

6) Tomoko Suzuki, Shota Iwasaki, Hatsune Hisazumi, Ayumi Miyamoto, Hayato Ogami, Yoshihiro Takikawa, Koji Kakutani, Yoshinori Matsuda, Teruo Nonomura

Inhibitory Effects of Blue Light-Emitting Diode Irradiation on *Podosphaera xanthii* Conidial Release and Infection of Melon Seedlings

Agriculture 12(2) 198-198 2022 年 1 月 31 日

②学会発表

角谷晃司、松田克礼、野々村 照雄、瀧川義浩、豊田 秀吉

浮遊ウイルス粒子を捕捉する水電極型静電集塵機の開発

日本農芸化学学会 2023 年度大会（広島）3 月

角谷 晃司

ミニ教養セミナー「静電気を利用した安心安全な環境改善技術の開発」

アカデミックシアター THE GARAGE

③その他

特許等知的財産

1) 微小粒子状物質補足装置 特許第 7146186 号

2) α -トマチンの製造方法（特願 2021-098718）

3) 空気処理装置及びその処理方法捕捉装置（特願 2021-195456）

所属	薬学総合研究所	氏名	森川 敏生
----	---------	----	-------

課題名	天然資源からの新規アンチエイジングシーズの探索およびその機能性成分に関する食品薬学研究		
研究分担者	氏名	所属	職位
	萬瀬 貴昭	薬学総合研究所	准教授
	松田 久司	薬学総合研究所	研究員
	中嶋 聡一	薬学総合研究所	研究員

研究概要

世界各地で疾病の予防や初期症状の緩和などの生体調節機能を期待して利用されている **補完代替医療素材** について、**アンチエイジングに関わる機能の科学的評価** およびその機能を発現する分子である **機能性成分の特定** をすすめるとともに、見いだした **機能性成分をシーズとした医薬候補物質の創製** を志向した **食品薬学研究** を行う。具体的には、メタボリックシンドロームおよびその成因基盤として認識されている内臓脂肪蓄積型肥満などに対する予防および改善効果が期待できる食用素材について、その **(機能性) 関与成分を探索・特定・評価** するとともに、セルフメディケーションやセルフプリベンションに活用しうる、**安全・安心な機能性食品の開発をめざした実践研究** を行う。また、得られた機能性成分の **標的分子や作用機序解明** をすすめるとともに、効率的合成および高活性アナログの創製や網羅的合成による **類縁化合物ライブラリーの構築** と **構造活性相関ならびに活性発現の必須構造** などの知見を得るなどの **創薬科学研究** をあわせて実施する。

研究成果

1. タイ天然薬物 *Mesua ferrera* の抗アレルギー作用成分に関する研究
2. 安定性を高めたアスコルビン酸誘導体 DDH-1 のアトピー性皮膚炎モデルマウスを用いた抗アレルギー作用に関する研究
3. 性ホルモン高感受性がんに対するタイ天然薬物 *Mammea siamensis* のゲラニルクマリン成分の性ホルモン生合成酵素阻害活性に関する研究
4. 生薬“延命草”の指標ジテルペン成分 enmein の HPLC 定量分析に関する研究
5. 米糠由来グルコシルセラミドおよびセラミドの美白作用および肌保湿作用に関する研究
6. チベット地域の天然資源“雪菊”のアロマターゼ阻害活性成分に関する研究
7. ブラジル天然薬物“アンディローバ”由来リモノイドの肝細胞内中性脂肪低減作用に関する作用機序解明研究
8. アポルフィンアルカロイド類のメラニン産生抑制活性に関する構造活性相関研究
9. 植物工場での生薬・機能性植物生産にむけた栽培・育種研究

研究発表

① 論文

【総説】

- 1) 下田博司, 森川敏生 : コメ由来グルコシルセラミドおよびセラミドの機能性. *Food Style* 21, 26, 50 (2022).

【原著論文】

- 1) Manse, Y., Sakamoto, Y., Miyachi, T., Nire, M., Hashimoto, Y., Chaiech, S., Pongpiriyadacha, Y., Morikawa, T.: Antiallergic properties of bioflavonoids isolated from the flowers of *Mesua ferrea* Linn. *Separations*, 9, 127 (2022). 【国際共同研究】
- 2) Kitahata, K., Matsuo, K., Sato, M., Susami, Y., Hara, Y., Morikawa, T., Oiso, N., Kawada, A., Otsuka, A., Nakayama, T.: Anti-allergic effect of ascorbic acid derivative DDH-1 in a mouse model of atopic dermatitis. *Exp. Dermatol.*, 31, 1234-1242 (2022).
- 3) 田上貴臣, 石田晃大, 石原理恵, 伊藤美千穂, 大井逸輝, 岡坂 衛, 河端昭子, 酒井英二, 蔦原稜太, 西尾雅世, 松田久司, 森川敏生, 山本 豊, 横倉胤夫 : エンメイソウについて : HPLC によるエンメイン分析法の検討と市場品の分析. *生薬学雑誌*, 76, 37-44 (2022).
- 4) Luo, F., Manse, Y., Chaiech, S., Pongpiriyadacha, Y., Muraoka, O., Morikawa, T.: Phytochemicals with chemopreventive activity obtained from the Thai medicinal plant *Mammea siamensis* (Miq.) T. Anders.: isolation and structure determination of new prenylcoumarins with inhibitory activity

against aromatase. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 11233 (2022). 【国際共同研究】

- 5) Miyasaka, K., Manse, Y., Yoneda, A., Takeda, S., Shimizu, N., Yamada, W., Morikawa, T., Shimoda, H.: Anti-melanogenic effects of glucosylceramides and elasticamide derived from rice oil by-products in melanoma cells, melanocytes, and human skin. *Food Biochem.*, **46**, e14353 (2022).
- 6) Nagatomo, A., Ninomiya, K., Marumoto, S., Sakai, C., Watanabe, S., Ishikawa, W., Manse, Y., Yamada, T., Tanaka, R., Muraoka, O., Morikawa, T.: A gedunin-type limonoid, 7-deacetoxy-7-oxogedunin, from *Andiroba* (*Carapa guianensis* Aublet) reduced intracellular triglyceride content and enhanced autophagy in HepG2 cells. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 13141 (2022).
- 7) Takashima, K., Teramachi, M., Marumoto, S., Ishikawa, F., Manse, Y., Morikawa, T., Tanabe, G.: Structure-activity relationship study of 4,5-didehydroguadiscine, an aporphine alkaloid showing potent melanogenesis-inhibitory activity in B16 melanoma cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **78**, 129034 (2022).
- 8) Takeda, S., Yoneda, A., Miyasaka, K., Manse, Y., Morikawa, T., Shimoda, H.: Comparative study on epidermal moisturizing effects and hydration mechanisms of rice-derived glucosylceramides and ceramides. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 83 (2023).
- 9) Luo, F., Manse, Y., Ishikawa, S., Nishi, S., Chen, A., Wang, T., Morikawa, T.: Aromatase inhibitors isolated from a flowering tea, snow *Chrysanthemum* (the capitula of *Coreopsis tinctoria* Nutt.). *J. Nat. Med.*, **77**, 387 (2023). 【国際共同研究】
- 10) Luo, F., Manse, Y., Chaipetch, S., Pongpiriyadacha, Y., Muraoka, O., Morikawa, T.: Structure of mammeasins P and Q, coumarin-related polysubstituted benzofurans from the Thai medicinal plant *Mammea siamensis* (Miq.) T. Anders.: anti-proliferative activity of coumarin constituents against human prostate carcinoma cell line LNCaP. *Pharmaceuticals*, **16**, 231 (2023). 【国際共同研究】

② 学会発表

- 1) 竹田翔伍, 宮坂賢知, シュレスタ サリタ, 萬瀬貴昭, 森川敏生, 下田博司 : トマト種子サポニン lycoperoside H の角層セラミド増加による表皮保湿作用およびステロイド様抗炎症作用. 第 76 回日本栄養・食糧学会大会 (神戸), 2022. 6. 10-12. 【国内・口頭】
- 2) 森川敏生, 萬瀬貴昭, 坂本裕介, 楡 光世, 綿原光司, 原 雄大, 松尾一彦, 中山隆志 : 香辛料素材 *Alpinia galanga* 果実由来ネオリグナン成分のケモカイン受容体 CCR3 アンタゴニスト活性. 第 76 回日本栄養・食糧学会大会 (神戸), 2022. 6. 10-12. 【国内・口頭】
- 3) 山田さくら, 萬瀬貴昭, 隅田昂太, 坂本裕介, 森川敏生 : 延命草由来ジテルペノイド成分の iNOS 発現抑制を介した抗炎症作用. 第 76 回日本栄養・食糧学会大会 (神戸), 2022. 6. 10-12. 【国内・口頭】
- 4) Kumauchi, M., Sasaki, S., Fujimoto, Y., Uenishi, J., Morikawa, T., Fukuda, Y., Akai, S.: Study on Hydroponic Cultivation of *Polygala senega* L. var. *latifolia* Torrey et Gray. 1st International Symposium on Kampo Medicine (Online), 2022. 8. 26-27. 【国際・口頭】
- 5) 長友暁史, 森川敏生, 萬瀬貴昭, 吉川雅之, 松田久司 : 蚕砂および白僵蚕の抗糖尿病作用成分. 第 39 回和漢医薬学会学術大会 (オンライン), 2022. 8. 27-28. 【国内・口頭】
- 6) 上林将人, 松田久司, 中西郁夫, 莊司好美, 萬瀬貴昭, 森川敏生 : 和漢生薬 黄連, 黄柏の主要成分 Berberine の作用を調べる (その 1) Berberine の放射線障害緩和作用および血管収縮抑制作用における REDOX の関与について. 第 39 回和漢医薬学会学術大会 (オンライン), 2022. 8. 27-28. 【国内・口頭】
- 7) 竹田翔伍, 宮坂賢知, 米田朱里, シュレスタ サリタ, 萬瀬貴昭, 森川敏生, 下田博司 : 米由来各種グルコシルセラミドおよびアグリコン型セラミドの表皮保湿作用およびメラニン産生抑制作用. 第 64 回天然有機化合物討論会 (静岡), 2022. 9. 7-9. 【国内・ポスター】
- 8) 森川敏生 : 中性脂肪蓄積を改善する天然由来シーズの探索研究. 日本生薬学会第 68 回年会 (松山, オンライン), 2022. 9. 10-11. 【国内・口頭】 **招待講演**
- 9) 羅 鳳琳, 萬瀬貴昭, 杉田秀美, 佐伯竣介, チャイパック サワニ, ポンピリヤダチャ ユタナ, 村岡 修, 森川敏生 : タイ天然薬物 *Mammea siamensis* 花部由来の新規クマリン成分および前立腺がん細胞増殖抑制活性. 日本生薬学会第 68 回年会 (松山, オンライン), 2022. 9. 10-11. 【国内・口頭】 【国際共同研究】
- 10) 楡 光世, 萬瀬貴昭, 宮地大樹, 橋本佳典, 坂本裕介, チャイパック サワニ, ポンピリヤダチャ ユタナ, 森川敏生 : タイ天然薬物 *Bunnak* (*Mesua ferrea* L.) 花部由来ビスフラボノイド成分の抗アレルギー活性. 日本生薬学会第 68 回年会 (松山, オンライン), 2022. 9. 10-11. 【国内・口頭】 【国際共同研究】
- 11) 高田隆矢, 長友暁史, 森本真由, 萬瀬貴昭, 森川敏生 : 地膚子 (*Kochia scoparia*, 果実) の血中中性脂肪上昇抑制作用成分. 日本生薬学会第 68 回年会 (松山, オンライン), 2022. 9. 10-11. 【国内・ポスター】

- 12) 米田朱里, 竹田翔伍, シュレスタ サリタ, 萬瀬貴昭, 下田博司, 森川敏生 : 米由来各種グルコシルセラミドの表皮保湿作用. 日本生薬学会第 68 回年会 (松山, オンライン), 2022.9.10-11. 【国内・口頭】
- 13) 萬瀬貴昭, 西村 晴, 下川咲良, チャイパック サワニ, ポンピリヤダチャ ユタナ, 森川敏生 : タイ天然薬物 Pikul (*Mimusops elengi*) 花部由来新規ビスデスモシドサポニン成分の化学構造. 日本生薬学会第 68 回年会 (松山, オンライン), 2022.9.10-11. 【国内・口頭】【国際共同研究】
- 14) 渡邊秀太, 長友暁史, 石川和奏, 萬瀬貴昭, 森川敏生 : ブラジル生薬 Andiroba (*Carapa guianensis*) 由来リモノイド成分の細胞内中性脂肪低減作用における構造活性相関. 日本生薬学会第 68 回年会 (松山, オンライン), 2022.9.10-11. 【国内・ポスター】
- 15) 佐々木将太郎, 熊内雅人, 藤本社史, 福田陽一, 森川敏生, 赤井周司 : ヒロハセネガの水耕栽培の実証試験. 日本生薬学会第 68 回年会 (松山, オンライン), 2022.9.10-11. 【国内・ポスター】
- 16) Shimoda, H., Takeda, S., Miyasaka, K., Yoneda, A., Manse, Y., Morikawa, T.: Epidermal hydrating and anti-melanogenic effects of rice-derived glucosylceramides and elasticamide on cell basis evaluation. 32nd IFSCC Congress (London). 2022.9.19-22. 【国際・ポスター】
- 17) 萬瀬貴昭, 西村 晴, 下川咲良, 香田美香, チャイパック サワニ, ポンピリヤダチャ ユタナ, 森川敏生 : *Mimusops elengi* 花部由来新規ビスデスモシドサポニン成分の化学構造. 第 72 回日本薬学会関西支部総会・大会 (大阪), 2022.10.8. 【国内・口頭】【国際共同研究】
- 18) 坂本裕介, 井上尚樹, 長友暁史, 高田隆矢, 中西勇介, 松浦豪之, 萬瀬貴昭, 森川敏生 : 胡黄連 (*Picrorhiza kurroa*, 根茎) 含有イリドイド成分の肝保護作用. 第 9 回食品薬学シンポジウム (富山), 2022.10.15-16. 【国内・口頭】
- 19) 萬瀬貴昭, 山田さくら, 隅田昂太, 坂本祐介, 森川敏生 : 延命草由来ジテルペノイド成分の抗炎症作用. 第 9 回食品薬学シンポジウム (富山), 2022.10.15-16. 【国内・口頭】**優秀発表賞に選出**
- 20) 長友暁史, 森川敏生, 坂本裕介, 萬瀬貴昭, 中嶋聡一, 中村誠宏, 二宮清文, 吉川雅之, 松田久司 : ヒュウガトウキ葉部の生体機能性ケラクトン型クマリン. 第 9 回食品薬学シンポジウム (富山), 2022.10.15-16. 【国内・口頭】
- 21) 竹田翔伍, 宮坂賢知, 米田朱里, シュレスタ サリタ, 萬瀬貴昭, 森川敏生, 下田博司 : 米由来各種グルコシルセラミドおよびセラミドの表皮保湿作用メカニズム. 第 15 回セラミド研究会学術集会・第 16 回スフィンゴセラピー研究会合同年会 (北海道), 2022.10.19-21. 【国内・口頭】
- 22) 森川敏生, 長友暁史, 坂本裕介, 萬瀬貴昭, 中嶋聡一, 中村誠宏, 二宮清文, 吉川雅之, 松田久司 : 山人参(*Angelica furcijuga* Kitagawa)葉部に含まれるケラクトン型クマリン成分の生体機能. 第 66 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (沖縄), 2022.11.5-7. 【国内・口頭】
- 23) 植松 猛, 石田晃太, 石原理恵, 大井逸輝, 岡坂 衛, 河端昭子, 田上貴臣, 薦原稜太, 西尾雅世, 山本 豊, 横倉胤夫, 伊藤美千穂, 酒井英二, 森川敏生, 松田久司, 北澤 尚, 熊谷健夫, 吉松嘉代 : 生薬品質集談会報告第 54 報-インヨウカクについて-HPLC によるイカリイン分析法の検討と市場品及び採取品の分析. 第 50 回生薬分析シンポジウム (オンライン, 2022.11.25. 【国内・口頭】
- 24) 熊内雅人, 佐々木将太郎, 徐 尹, 藤本社史, 上西潤一, 福田陽一, 森川敏生, 赤井周司 : ヒロハセネガの安定供給を目指した水耕栽培研究. 第 50 回生薬分析シンポジウム (オンライン, 2022.11.25. 【国内・口頭】
- 25) Shimoda, H., Takeda, S., Manse, Y., Miyasaka, K., Yoneda, A., Morikawa, T.: Epidermal hydrating and anti-melanogenic effects of rice-derived glucosylceramides and elasticamide on cell basis evaluation. The 22nd International Congress of Nutrition (Tokyo), 2022.12.6-11. 【国際・ポスター】
- 26) Takeda, S., Miyasaka, K., Shrestha, S., Manse, Y., Morikawa, T., Shimoda, H.: Effect of tomato seed extract and its major saponins on epidermal barrier functions and steroidal anti-inflammatory effect. The 22nd International Congress of Nutrition (Tokyo), 2022.12.6-11. 【国際・ポスター】
- 27) Morikawa, T.: Novel thiosugar sulfoniums, salacinol and neokotalanol, with antidiabetic activity obtained from plants of the genus *Salacia*. 2023 Postgraduate Symposium on Traditional Chinese Medicine and International Traditional Medicine Forum. School of Traditional Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University (online), 2023.3.18-19. 【国際・口頭】**Invited**
- 28) 高田隆矢, 長友暁史, 森本真由, 萬瀬貴昭, 呉 剣波, 宮坂賢知, 下田博司, 松田久司, 森川敏生 : マウンテンキャビア (*Kochia scoparia*, 果実) の血中中性脂肪上昇抑制作用. 日本薬学会第 143 年会 (北海道), 2023.3.25-28. 【国内・ポスター】
- 29) 下田博司, 宮坂賢知, 高田隆矢, 山田和佳奈, 平野麻里奈, 萬瀬貴昭, 森川敏生, 呉 剣波 : マウンテンキャビア (*Kochia scoparia*, 果実) 抽出物および含有サポニンの食後血糖値上昇抑制作用.

日本薬学会第143年会（北海道），2023.3.25-28.【国内・ポスター】

30) 山田さくら，萬瀬貴昭，隅田昂太，坂本裕介，森川 敏生：延命草（*Isodonis Herba*）由来 *ent-kaurane* 型ジテルペノイド *enmein* の NO 産生抑制活性および作用機序. 日本薬学会第143年会（北海道），2023.3.25-28.【国内・ポスター】

31) 長友暁史，二宮清文，丸本真輔，酒井千恵，渡邊秀太，石川和奏，萬瀬貴昭，菊地 崇，山田剛司，田中麗子，村岡 修，森川敏生：アンディローバ（*Carapa guianensis*）由来 *gedunin* 型リモノイド 7-deacetoxy-7-oxogedunin の脂質代謝改善作用および作用機序解析. 日本薬学会第143年会（北海道），2023.3.25-28.【国内・ポスター】

③ その他

【著書】

1) Morikawa, T. ed.: Bio-Functional Natural Products in Edible Resources for Human Health and Beauty. Printed Edition of the Special Issue Published by *Molecules*, MDPI (Basel, Switzerland). 2022.8.

2) 森川敏生：エバーラスティングフラワーの血糖上昇抑制作用. 波多野力，下田博司 監修，ポリフェノール：機能性成分研究開発の最新動向 普及版，シーエムシー出版（東京），pp. 174. 2023. 3.

【特許】

1) 特許第7091572号；出願人：学校法人近畿大学，株式会社ダイアベティム；発明者：村岡修，森川敏生，二宮清文；発明の名称：コラーゲン産生の促進を特徴とする組成物およびリモノイド，2022.6.20.

2) 公開番号：特開2023-4811；出願人：オリザ油化株式会社，学校法人近畿大学；発明者：森川敏生，竹田翔伍，山田和佳奈，宮坂賢知，下田博司，村井弘道；発明の名称：エラスティックアミドの製造方法並びにそれを用いた角層セラミド生成促進剤及び TEWL 減少剤，2023.1.17.

【外部助成】

1) 森川敏生(分担)：新規血糖コントロール機能性表示食品上市を目指したマウンテンキャビアエキスの研究開発. 2022年度 新あいち創造研究開発補助金（愛知県）.

2) 森川敏生(代表)：杜仲葉の食材利用をめざしたアレンジレシピ・ドリンクの開発. 日本杜仲研究会第17回 研究助成（日本杜仲研究会）.

3) 森川敏生(分担)：健康長寿・未病効果が期待できる新たな機能性食品の開発をめざした実践研究. 機能性健康米協会 第3回研究助成（機能性健康米協会）.

【寄稿】

1) 森川敏生：キミのハテナ？を科学する なぜ？なぜ？どうして？ 山椒を食べるとなぜ口の中がしびれるのですか？. 子供の科学 2022年5月号，株式会社誠文堂新光社（東京），p. 43. 2022.4.

2) Morikawa, T.: Bio-Functional Natural Products in Edible Resources for Human Health and Beauty. *Molecules*, 27, 5060 (2022).

3) 森川敏生：保湿効果が認められている「トマト種子エキス」とは？ 開発背景や実用化の可能性についても【美肌カレッジ①】. WEBメディア OZmall，スターツ出版株式会社（東京）. 2023.3.

【新聞など】

1) 「稲田桃」で町おこし 近畿大学と JA グリーン大阪 コロナ後見据え支援. 日本農業新聞. 2022年(令和4年)8月25日

2) 特産贈って町おこし 近畿大が加工，病院食に. 日本農業新聞. 2022年(令和4年)9月24日

3) 近畿大学ハオカワカメを提供しました！ F O R E S T 2022年11・12月号. 2022.11.1.

【ニュースリリース】

1) 近畿大学農学部生考案のオリジナルメニューを病院食として提供 東大阪特産の「オカワカメ」、旬の香味野菜「夏ミョウガ」を使用. 2022.8.5. (<https://newscast.jp/news/2940325>)

2) 近畿大学農学部と奈良病院による「食事満足度向上プログラム」 水耕栽培のキヌアベビーリーフを病院食として提供. 2022.10.5. (<https://newscast.jp/news/1576455>)

所属	経営学部	氏名	佐川和則
----	------	----	------

課題名			
研究分担者	氏名	所属	職位
	田中ひかる	経営学部	教授

研究概要

これまで、大学生は運動習慣に関する意識が低く、体力の高低と身体的・精神的健康状態の良好さ、また体力の高低と食習慣や睡眠習慣の良好さにおいて有意な関係が報告されている。本研究は大学生における運動部所属者と運動部非所属者を対象に、活動強度別でみた身体活動が健康度・生活習慣に与える影響について検討した。

運動部所属者は非所属者より身体活動量が多く、「運動意識」が高く「生活習慣」が良好であった。しかし一方で「食習慣」、「睡眠」では差がみられなかった。また全被験者の身体活動量の高低で3群に分けて健康度と生活習慣の良好さを比較した結果でも、身体活動量の多少と健康度および生活習慣の良好さに有意な差はなかった。本研究では体力の評価は行っていないが、一般的には身体活動量の高い者は体力も高水準にあることが予想される。今後は大学生の身体活動量と体力の関係についても検討する必要がある。

研究成果

本研究は、1週間における総身体活動量を3群のレベルと活動強度別でみた身体活動量が健康度・生活習慣に与える影響について検討した。調査方法は2種類のアンケート調査を実施した。1つ目は1週間の身体活動量（IPAQsv）に低強度の質問項目を加えた調査、2つ目は健康度・生活習慣調査（DIHAL.2の47問）を用いた。

1週間の身体活動量は、「社会的健康度」、「健康度」、「運動行動・条件」、「運動意識」、「運動合計」と有意な相関関係を示した。「身体的・社会的健康度」、「健康度」、「運動行動・条件」、「運動意識」、「運動合計」と生活習慣は、運動部活動所属者が運動部活動非所属者より有意に高値であった。運動の尺度は、高身体活動者が中身体活動者より有意に高値を示し、高強度が低強度と歩行より有意に高かった。

研究発表

田中ひかる, 佐川和則

様々な運動習慣が健康度と生活習慣に与える影響について ―大学生を対象とした1週間の身体活動量からみた健康度と生活習慣調査―

近畿大学教養・外国語教育センター紀要（一般教養編）, 13（1）, 1-11, 2023

所属	生物理工学部・生物工学科	氏名	松川 哲也
----	--------------	----	-------

課題名	テリハボクの皮膚老化予防物質の同定		
研究分担者	氏名	所属	職位
	白木 琢磨	生物理工学部・食品安全工学科	准教授

研究概要

テリハボクは種子に豊富な油分を含み、その種子油はタマヌオイルとよばれアクネ菌に対する抗菌活性やチロシナーゼ阻害活性など美容効果が高い皮膚オイルとして好まれている。また、タマヌオイルを投与した線維芽細胞では、コラーゲン含量の増加や、コラーゲン分解酵素であるマトリックスプロテアーゼ I (matrix metalloproteinase, MMP-1) の転写抑制が認められ、タマヌオイルは皮膚のマトリックスの再生や維持に良い影響を与えていると考えられている。一方、テリハボクの花部抽出物には MMP 阻害活性が報告されているが、テリハボク種子油の MMP-1 に対する直接の阻害活性については不明である。そこで本研究では、テリハボク種子油が MMP 阻害活性を有するかを検討し、さらに活性物質の同定を行うことを目的とした。

はじめに、一般的に使用される皮膚用オイルとタマヌオイルで MMP9 阻害活性を比較したところタマヌオイルにのみ阻害活性が見いだされ、MMP 阻害活性はタマヌオイル特有の機能であることが示唆された。つぎに、阻害物質の単離・同定を行った。オープンカラムクロマトグラフィーにより、MMP9 阻害活性は少なくとも 2 つのピークとして検出されたことから、タマヌオイルには複数の MMP9 活性阻害物質が存在することが示唆された。主要な阻害物質を単離し LCMS および NMR を用いた構造解析に供した結果、クマリン誘導体の calophyllolide であることが明らかになった。本物質はテリハボクからすでに同定された物質であり、抗炎症作用や抗 HIV ウイルス活性を示すことが報告されているが、MMP 阻害活性の報告はないことから新規の生理活性として見いだされた。

研究成果

出版物としての成果発表はなし。

本研究ではテリハボク種子油が皮膚の老化に関与する重要な酵素である MMP に対して阻害活性を有することを示したことから、テリハボク種子油の新たな効能を提案する結果が得られた。また、MMP 阻害活性は現在普及している美容オイルには認められなかったことから、テリハボク種子油に特異的な老化予防効果であることが示唆された。

主要な物質だけではあるが阻害物質の同定も達成し、すでに本植物から同定されていたクマリン誘導体の calophyllolide であることを明らかにした。本物質に MMP 阻害活性の報告はなく、本物質の新規生理活性として現在、特許化や論文化に向けての準備を行っている。また、calophyllolide には類縁化合物が報告されており、本研究でも複数の MMP 阻害物質の存在が示唆されたことから、類縁化合物にも MMP 阻害活性がある可能性が考えられ、現在それらの物質の同定に向けた研究に着手している。さらに、MMP 阻害活性の評価についても MMP9 のみではなく、他の MMP ファミリーに対する阻害活性の検討にも着手しており、これらの結果を総合して成果発表を行う予定である。

テリハボクは我が国では沖縄や小笠原諸島などに自生しており、沖縄県ではあらたな特産物としてテリハボク種子油に注目している。これらのことから、沖縄県の産業振興に関する研究助成金への応募を予定している。

研究発表

論文などの発表は特許化の後に予定している。前述の通り、テリハボクは現在沖縄県で新たな特産物として注目されていることから、沖縄県のテリハボク種子油製造業者および沖縄県工業技術センターに情報を提供し、特許化や今後の研究助成などについてメール会議やオンライン会議を実施している。

