

## 2023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

エピジェネティッククロックの検討

医学部 山田秀和

自然発症高血圧ラットの系統と遺伝的背景並びにエピゲノム変化についての研究

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

薬学部医療薬学科病態薬理学研究室 川畑 篤史 教授

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

“なぎなた”の運動習慣をもつ女性中高齢者における心身の健康と身体活動調査

－1週間の身体活動量から捉えた健康度・生活習慣の特徴－

農学部食品栄養学科 木戸慎介

生物理工学部食品安全工学科動物栄養学研究室 白木 琢磨

化合物ライブラリーの多様性を生み出す技術開発

総合社会学部 塩崎麻里子

高齢者と大学生の植物栽培を通じた世代間交流がもたらすポジティブな効果に関する実証研究

所属	近畿大学医学部	氏名	山田秀和
----	---------	----	------

課題名	エピジェネティッククロックの検討		
研究分担者	氏名	所属	職位
	森川敏生	近畿大学薬学部	教授
	(研究協力) 仲木竜	株式会社Rhelixa	社長

## 研究概要

DNA メチル化は、ゲノムの CpG 部位で起こるエピジェネティック修飾の1つである。ヒトの正常な発生や細胞分化に重要な役割を果たすだけでなく、がんなどの疾患の発症にも関与している。DNA メチル化プロファイルの変化や個人差は、加齢や環境曝露で生じるとされる。これらの知見に基づいて、「エピジェネティッククロック」と呼ばれる DNA メチル化レベルに基づく「生物学的年齢」推定手法が提案されてきた。2013 年には Horvath らによって、「暦年齢」を従属変数として「Elastic net アルゴリズム」を用いて「生物学的年齢」を予測する第 1 世代エピジェネティッククロック「Horvath クロック」が開発された。2018 年には「PhenoAge」に代表される第 2 世代エピジェネティック・クロックが提案された。「暦年齢」と臨床バイオマーカーとを組み合わせ、病気の発症や死亡率の予測の点を改善した点に特徴がある。さらに近年では、老化の加速度を定量化する第 3 世代のエピジェネティック・クロックが提案された。これらクロックは用途に応じて使い分ける必要があるが、それぞれのクロックに対して学習に使用したデータセットに偏りがある。実際にそれらクロックが日本人のサンプルに対して有効であるか、それぞれのクロックごとに評価を行う必要がある。本プロジェクトの目的は、実際に日本人のメチル化データを取得した上で既存のクロックがどれだけ有効であるかを評価し、どのクロックに対してどのような調整が必要かを把握した上で、日本人に最適化されたエピジェネティック・クロックを構築することにある。

## 研究成果

日本人 6 名の DNA メチル化データを新たに取得し、以下のクロックに対して適用してエピジェネティック・クロックを計算した。DNA メチル化データと合わせ、実際の年齢や血液データ、喫煙歴等を含むメタデータを取得し、それらを実測値した場合の差分を評価した。結果として、喫煙歴や飲酒等の人種によらない生活習慣を予測するためのエピジェネティック・クロックは高い予測精度を示したが、暦年齢や血液データのような人種差の影響を受けやすいクロックについては、標準偏差で±5 歳以上の差を示し、改善の必要性が見られた。今後は日本人により最適化したクロックを構築するために、大規模な日本人サンプルを集め指標開発に繋げる予定である。

指標名	文献名	補足事項
Horvath Clock	DNA methylation age of human tissues and cell types	第 1 世代クロック
Hannum Clock	Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates	第 1 世代クロック
PhenoAge	An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan	第 2 世代クロック
GrimAge	DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan	第 2 世代クロック

-DNAmPACYRS	"	喫煙パックイヤー サロゲート
-DNAmADM	"	血中アドレノメデ ユリンサロゲート
-DNAmB2M	"	血中 $\beta$ 2-マイク ロブリンサロゲ ート
-DNAmCystatinC	"	血中シスタチン C サロゲート
-DNAmGDF15	"	血中 GDF-15 サ ロゲート
-DNAmLeptin	"	血中レプチンサ ロゲート
-DNAmPAI1	"	血中 PAI-1 サロ ゲート
-DNAmTIMP1	"	血中 TIMP-1 サ ロゲート
GrimAgeV2	DNA methylation GrimAge version 2	第 2 世代クロック
-DNAmlogCRP	"	血中 CRP サロ ゲート
-DNAmlogA1C	"	血中 HbA1c サ ロゲート
EpiclockAge (Original)	unpublished	第 2 世代クロック
DunedinPACE	DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging	第 3 世代クロック
DNAmTL	DNA methylation-based estimator of telomere length	テロメア長サロゲ ート
DNAmFitAge	DNAmFitAge: biological age indicator incorporating physical fitness	第 2 世代クロック (運動機能スコア リング)
-DNAmGait	"	平均歩行速度サ ロゲート

-DNAmGrip	"	最大握力サロゲート
-DNAmVO2	"	最大酸素摂取量サロゲート
-DNAmFEV1	"	呼気肺活量サロゲート
DNAmSmoking Philibert	A quantitative epigenetic approach for the assessment of cigarette consumption	喫煙者分類 (喫煙影響スコアリング)
DNAmSmoking Maas	Validated inference of smoking habits from blood with a finite DNA methylation marker set	喫煙者分類 (喫煙影響スコアリング)
DNAmAlcohol	A DNA methylation biomarker of alcohol consumption	飲酒者分類 (飲酒影響スコアリング)
DNAmPEth	DNA methylation signature on phosphatidylethanol, not on self-reported alcohol consumption, predicts hazardous alcohol consumption in two distinct populations	飲酒者分類 (飲酒影響スコアリング)
DNAmStress	The role of environmental stress and DNA methylation in the longitudinal course of bipolar disorder	ストレス (ストレス状態スコアリング)
DNAmCRP	DNA methylation signatures of chronic low-grade inflammation are associated with complex diseases	血中 CRP サロゲート (炎症状態スコアリング)
DNAmIL-6	Creating and Validating a DNA Methylation-Based Proxy for Interleukin-6	血中 IL-6 サロゲート (炎症状態スコアリング)
DNAmIL-19	Epigenetic scores for the circulating proteome as tools for disease prediction	血中 IL-19 サロゲート (炎症状態スコアリング)
DNAmLeadExposure	Blood DNA methylation biomarkers of cumulative lead exposure in adults	鉛曝露

		(鉛曝露状態スコアリング)
DNAmHGF	Epigenetic scores for the circulating proteome as tools for disease prediction	血中 HGF サロゲート (炎症状態スコアリング)
DNAmTriglyceride	Blood triglyceride levels are associated with DNA methylation at the serine metabolism gene PHGDH	血中中性脂肪サロゲート (肥満レベルスコアリング)
DNAmInsulinResistance	DNA methylation of insulin signaling pathways is associated with HOMA2-IR in primary myoblasts from older adults	血中インスリンサロゲート (糖尿病リスクスコアリング)
DNAmGlucose	Association between DNA Methylation in Whole Blood and Measures of Glucose Metabolism: KORA F4 Study	血糖値サロゲート (糖尿病リスクスコアリング)
DNAmMRS	A 6-CpG validated methylation risk score model for metabolic syndrome: The HyperGEN and GOLDN studies	メタボリックシンドロームリスクスコア (肥満リスクスコアリング)
DNAmFRS	Derivation and validation of an epigenetic frailty risk score in population-based cohorts of older adults	フレイルリスクスコア (フレイルリスクスコアリング)
DNAmADRS (Original)	unpublished	アルツハイマー病リスクスコア (認知症リスクスコアリング)
DNAmDWBC	DNA methylation arrays as surrogate measures of cell mixture distribution	白血球分類 (免疫カススコアリング)

研究発表

- 2023年6月11日, 第23回日本抗加齢医学会総会, タイトル:「あなたのカラダ年齢はいくつ?~最新技術を用いた生物学的年齢の計測方法~」, 座長:株式会社 Rhelixa 仲木竜
- 2023年6月12日 第23回日本抗加齢医学会総会, 理事長提言 暦年齢から生物学的年齢へ 山田秀和

- 2023年11月18日 **Anti-aging medicine views aging as a disease H.Yamada 3rdAMWC JAPAN**
- 2023年12月16日, 第1回 Aging Clock 研究会, :「日本人での epigenetic clock」, 発表者: Rhelixa 仲木竜
- 2023年12月16日, 第1回 Aging Clock 研究会, Aging Clocks、epigenetic clock 山田秀和
- 2024年2月16日, 第10回 Neuro Science Network, タイトル:「エピジェネティッククロック開発の変遷/History of epigenetic clock development」, 発表者: Rhelixa 仲木竜
- 2024年3月30日, 抗加齢ゲノム医学研究編講習会, 「次世代のエピジェネティック年齢指標の開発と活用の変遷」, 社 Rhelixa 仲木竜
- 2024年3月19日 アンチエイジング医学と老化時計 第6回林原ライフサイエンス講演会 山田秀和
- 2024年3月27日 "Epigenetic Clocks: Pioneering Anti-Aging Medicine and Clinics," 23rd AMWC Monaco H.Yamada
- 2024年3月31日; 15回泌尿器科抗加齢研究会 エイジングクロック研究最前線 山田秀和
- 2024年3月30日, 抗加齢ゲノム医学研究編講習会, 「老化の情報理論と Epigenetic Clock」 山田秀和

所属	近畿大学アンチエイジングセンター	氏名	山田秀和
----	------------------	----	------

課題名	自然発症高血圧ラットの系統と遺伝的背景並びにエピゲノム変化についての研究		
研究分担者	氏名	所属	職位
	森川敏生	近畿大学薬学部	教授
	太田善夫	近畿大学医学部	客員教授
	水口信行	近畿大学ライフサイエンス研究所	

## 研究概要

SHR ラット（自然発症高血圧ラット）は、高血圧研究のために開発されたモデルである。SHR ラットは単に高血圧の研究モデルとしてだけでなく、老化研究のモデルとしても注目されている。これは、SHR ラットが示す多様な病態が老化プロセスと類似しているためである。例えば、これらのラットは、心血管疾患だけでなく、腎機能の低下や認知機能障害といった老化に関連する他の健康問題を発症することが知られている。このような特性から、SHR ラットは老化に伴うさまざまな生理的、病理的変化を模倣する理想的なモデルとして利用できる可能性がある。

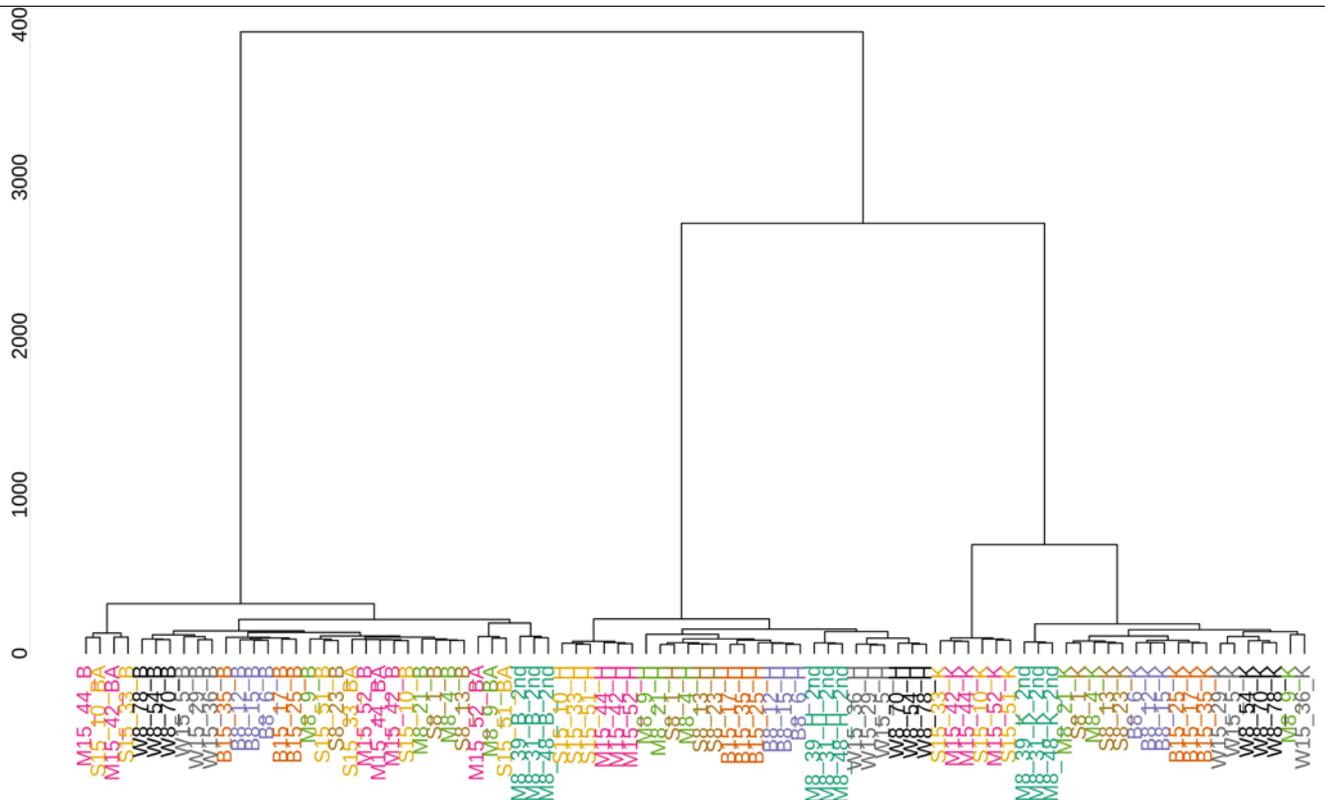
元々の SHR ラットを脳卒中発症率が高い個体で選択的に繁殖させることにより、重度の高血圧症状を呈する MSHRSP を開発した。この過程で、高血圧だけでなく、脳卒中を引き起こす可能性のある遺伝的および環境的要因に対する感受性が強化された。これを利用して、脳卒中の発症メカニズムの解明と予防策の開発に取り組んでいる。

上記の背景により、我々のグループでは4段階の高血圧症状を示すラット（WKY→SHR→SHRSP→MSHRSP）におけるエピゲノム変化を追うことで高血圧を伴う老化のメカニズムを解析するとともに、脳卒中のリスクファクターが継承されるメカニズムについてエピゲノム・トランスクリプトームの観点で解析を行った。

## 研究成果

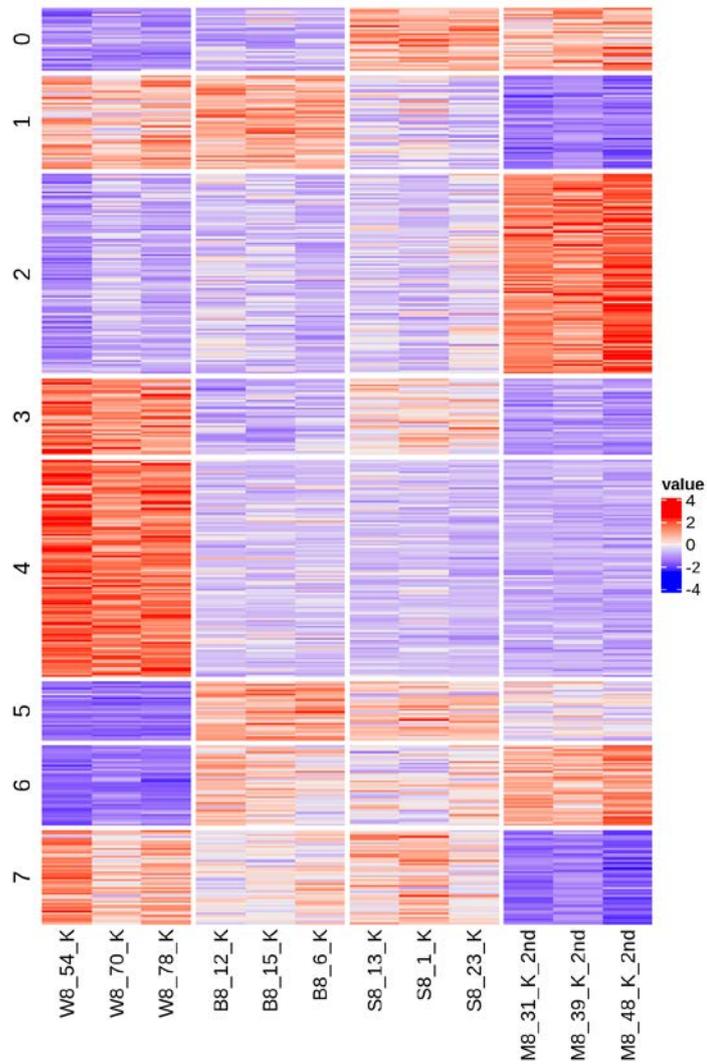
本研究では、4種類のラットに対して、血液の全ゲノムデータ、DNA メチル化データ、また、脳と心臓、腎臓での遺伝子の発現量データを取得した。さらに遺伝子発現データにおいては幼少期（8w）、成熟期（15w）の2種類を取得した。WKY→SHR→SHRSP→MSHRSP の過程における生殖細胞変異の数（タンパク質の構造以上につながる）は、WKY→SHR で 3930 箇所、SHR→SHRSP で 929 箇所、SHRSP→MSHRSP で 145 箇所であり、選択的な繁殖の過程を反映する結果であった。

遺伝子の発現量においては、大きく組織ごとに大別された。それぞれの組織において 8w で WKY、SHR、SHRSP、MSHRSP の間で大きな差はないが、15w では SHRSP と MSHRSP が大きく外れる傾向を示した。15w の SHRSP または MSHRSP で有意な発現変動を示す遺伝子の機能を解析したところ特に炎症やカルシウムイオンチャンネルの形成に関わる遺伝子が動くことが明らかになった。



遺伝子発現パターンに基づく階層的クラスタリングの結果  
(W : WKY、 B : SHR、 S : SHRSP、 M : MSHRSP)

MSHRSP と SHRSP の違いは、MSHRSP の場合は、8w の時点から重度の高血圧を呈すため降圧剤を慢性的に服用しているところにある。MSHRSP と SHRSP の 8w の時点の遺伝子発現を比較し、その後の脳卒中リスクを高める因子の絞り込み繋がることを狙いとし、WKY、SHR、SHR SP、MSHRSP の 8w 時点で遺伝子発現量の多群比較解析を実施した。結果として、8w の時点で MSHRSP 特異的な発現パターンを示す遺伝子群が検出された。現在、これら遺伝子について機能解析を行い、高血圧の発症に関わるパスウェイと組み合わせ、脳卒中のリスクファクターの予測を進めている。現在、こちらの検討と合わせ、成果の論文化を進めている。



腎臓における 8w での発現変動遺伝子のクラスタリング結果

### 研究発表

- ・ 昨年 は 本件 について の 研究 発表 は 行 な っ て い な い 。



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3種類のレシピを考案頂いた。学内や市民公開講座にて試食会を実施した。

##### 1. 「アンチエイジング弁当」ご試食会

令和5年8月18日(金)

ツナとひじきの炊き込みご飯を主体としたお弁当を試作し、学内において試食会を実施した。アンケート調査により学内各部署より様々な意見を頂き、今後の活動に活用することができた。



性別	年齢	試食されたお弁当のご感想（改善点も含む）	近大アンチエイジング弁当について、どのような学内イベントに活用することができるのか、お知らせください。
男性	30歳～40歳	からだに良さそうな食材で美味しかったです。から揚げは少しバツバツでした。	学生が関わるイベントよりも単配の方にうけがいいと思います。
女性	30歳～40歳	全体的に満足です。ただ、強いいわばかぼちゃとご飯が多かった印象。少なめにし、品数増やせたら満足度はさらに上がると思いました。あとは色合いももう少し良ければいいかなと思います。	普通に食卓での販売でも、栄養価を考えた学生には受けるとは思います。他は近大フェアやオープンキャンパス、入学式、卒業式、少し量をおさたりして安価な価格設定にされると、活用が広がる印象を受けました。
女性	30歳～40歳	丁寧に作られているお味でお楽しみいただきました。	
女性	20歳～30歳	とてもおいしかったです。特にかぼちゃの甘辛炒めが美味しくみこんでいて、気に入りました。	卒業式、入学式
女性	40歳～50歳	ボリューム満点でした	ミニサイズがあれば利用できそう
女性	40歳～50歳	ご飯とカボチャがおいしかったです。おかずのしまりがなくて味がまざるおいしくいただきました。	卒業式、入学式
女性	30歳～40歳	おかずも種類豊富で楽しめました。味の濃さもちょうど良かったです。	シーズ発表会、研究発表会
女性	30歳～40歳	真実山で、味付けも濃くなく、素材を感じられて、どれも美味しかったです。健康になれそうでした。	オープンキャンパス、学園祭、入試
女性	30歳～40歳	たくさんおかずがあったのでおいしかったです。ボリュームがあってお値段も安いになりました。	外部の方との打ち合わせの際とかはいかがでしょうか。
女性	20歳～30歳	とても美味しかったです。（特に唐揚げ、カボチャがお気に入りです。）栄養価も高く、嬉しいですね。	オープンキャンパスでの販売・入学式での配布
男性	30歳～40歳	とても美味しかったです。男性にとってもボリュームはちょうど良かったと思います。	オープンキャンパスなどのイベント、入試当日に出動する教職員の弁当
女性	40歳～50歳	ヘルシーなのが好きなんで、美味しかったです。かぼちゃの甘辛炒めが好きです。	オープンキャンパス、入試
女性	50歳～60歳	美味しか、お値段も満足できました。	入学試験時の弁当、会議での食事
女性	20歳～30歳	味付けが濃くてどれも美味しかったです。のしる裏側に栄養価が載っているのもよかったです。	入学式
女性	30歳～40歳	見た目はちょっと少ないかなと思ったのですが、食べ終わったら満足感があり、丁度よい量でした。味も美味しかったです。	値段が500円くらいなら学生も買える金額だと思うので、お昼休みにキッチンカーやお弁当販売でお昼時に売りに来てほしいと思います。
男性	50歳～60歳	とても美味しかったです。大衆の私で満足できる量なので、一般の方にはちょっと多いかもしれませんが、小松菜の旨味が好きです。こちらも一般にはちょっとつらいかもしれませんが、味付けが薄めのため、味が濃い食材がもう少しあっても良かったと思います（かぼちゃのような）。たとえ味付けのソースやマヨネーズなど、簡単に味変できるものがいいかな。	オープンキャンパスで、保護者の方向けに頒布費目録のよいかなと思います。
男性	30歳～40歳	ボリュームがあって美味しかったです。	新入生オリエンテーション等、学生に配ってもらうのはいかがでしょうか。
女性	30歳～40歳	ヘルシーな感じがよかったです。	学内入試、オープンキャンパス
女性	20歳～30歳	満足できる量でしたし、栄養がしっかり摂れるし、あっさりしていて食べやすく、美味しかったです。特にかぼちゃ、豆腐のチャンプル？が好きでした。おかずの種類が多い美味しかったです。	オープンキャンパスや講演会でのお弁当や、特別出張の方への弁当としても良いと思います。また、栄養バランスがとても良いので、オープンキャンパス 説明会など
男性	20歳～30歳	量を定めてもいいかなと思ったのですが、食べ終わったら満足感があり、丁度よい量でした。味も美味しかったです。	アンチエイジングは女性の方がより興味深いワードだと思うので、女性向けの公開講座やディスカッションの場があれば、会議
女性	30歳～40歳	ボリュームもたっぷりあり美味しかったです。ご飯をもう少し少なくして、もう1品おかず追加（もしくは、品数増やしてお弁当を一つにすればいいかなと思います。キノコ類が嫌いですが、細かく切られていて、それほど分量も多くなく、それほど気にしなくても食べることができました。納豆納豆が少しバツバツでした。	よく分かりません。
女性	40歳～50歳	とても美味しく頂きました	オープンキャンパス
女性	50歳～60歳	美味しかったです。	どんなものにもどんどん利用し、オープンキャンパスでも販売して認知度をあげ、販路を拡大するべきだと思います。
女性	20歳～30歳	全体的にとっても美味しく、形も綺麗でした。	入試、オープンキャンパス
女性	50歳～60歳	とてもおいしかったですし、食べていて胃に優しいというか、体にいいものばかりでまた食べたいと思いました。	入試の際に教職員に出すお弁当なんかにもいいかなと思います。オープンキャンパス時の出動者の弁当にもいいかなと思います。

## 2. 第30回市民公開講座

2023年9月2日(土)に第30回市民公開講座を開催し、約150名の市民の方々にご来場いただいた。アンチエイジングセンター監修の「近大アンチエイジング弁当」の試食会を行った。

本イベントで提供するアンチエイジング弁当のメニューは、栄養価の高い「金賞健康米」を使用したツナとひじきの炊き込みご飯、鶏肉の梅酢あげ、かぼちゃの甘辛炒め、豆腐チャンプル、小松菜ちりめんなどとした。なお、金賞健康米は、米穀卸売業の幸南食糧株式会社(大阪府松原市)、精米機メーカーの株式会社サタケ(広島県東広島市)と農学部が共同開発したお米で、一般社団法人機能性健康米協会より、『「金賞健康米」のアンチエイジング弁当への活用と体質改善調査』の助成を受け、アンチエイジング弁当の試作を実施した。



## 3. 第31回市民公開講座(第11回健康スポーツ教室)

2023年10月8日(土)に第31回市民公開講座『健康スポーツ教室』を開催し、合計90名の一般市民の皆様に参加して頂き、開会前に近大アンチエイジング弁当の試食会を行いました

今回の近大アンチエイジング弁当は近畿大学農学部食品栄養学科の木戸慎介准教授の研究室の学生がレシピを作成し、株式会社 松ちゃん給食に製造して頂きました。メニューとして、東大阪の郷土食である「生節の押し寿司」を現代風にアレンジし、栄養価の高い米(金賞健康米)を使用しました。



#### 4. 第32回市民公開講座

2023年11月11日(土)に第32回目市民公開講座を開催し、約130名の市民の方々にご来場頂いた。開演前にアンチエイジング弁当の試食会を行った。

今回提供したアンチエイジング弁当の献立として、さつまいもご飯、あんかけ豆腐ハンバーグ、小松菜のピーナッツ和え、ひじきとれんこんサラダなどを提供しました。尚、さつまいもご飯は、農学部と米穀卸売業の幸南食糧株式会社(大阪府松原市)、精米機メーカーの株式会社サタケ(広島県東広島市)が共同開発した栄養価の高い「金賞健康米」とJAグリーン大阪よりご提供頂いた東大阪市特産の「もち米」を使用しました。



#### 学部連携プロジェクト

芸術学科 造形芸術学科

##### 近畿大学アンチエイジングセンター 「近大アンチエイジング弁当」のロゴラベルデザイン

近畿大学アンチエイジングセンターと連携し、抗加齢を意識した「近大アンチエイジング弁当」のロゴラベルのデザインを担当しました。この弁当は、本センターが予防医療としてのアンチエイジング効果を科学的エビデンスに基づいて実証する研究活動の一環として、研究・PR活動の講演会やセミナーなどのイベント参加者に無償配布し、実食者のアンケート結果をもとに、今後、本学ブランドとして、一般販売をめざします。



#### 5. 学内行事においてアンチエイジング弁当の提供

12月9日に本学薬学部で開催されたOSCEにおいて評価者に対して、アンチエイジング弁当を提供した。  
3月8日、本学一般入試後期において、試験監督者対象にアンチエイジング弁当を提供した。

6. 広報誌への掲載

2025 薬学部学部案内に掲載されました。



2025 薬学部学部案内に掲載されました。

学部連携プロジェクト | 芸術学科 造形芸術学科

近畿大学アンチエイジングセンター  
「近大アンチエイジング弁当」のロゴラベルデザイン

近畿大学アンチエイジングセンターと連携し、抗加齢を意識した「近大アンチエイジング弁当」のロゴラベルのデザインを担当しました。この弁当は、本センターが予防医療としてのアンチエイジング効果を科学的エビデンスに基づいて実証する研究活動の一環として、研究・PR活動の講演会やセミナーなどのイベント参加者に無償配布し、実食者のアンケート結果をもとに、今後、本学ブランドとして、一般販売をめざします。



JAグリーン大阪 広報誌 FOREST 2024 年 Vol279 に掲載されました。

レシピ提供: 近畿大学アンチエイジングセンター

11月11日(土)に近畿大学にて開催された、市民公開講座にて、「近大アンチエイジング弁当」が振舞われました。この弁当は、同大学アンチエイジングセンターが、食生活に直結する食事(アンチエイジング弁当)の開発を通して、健康寿命に影響する疾病を予防するため、農学部食品栄養学科の学生がオリジナルメニューを考案したもので、JAからは地元産のもち米を提供しました。

参加者は、「健康的で、食べ応えがありました。家でも作ってみたいです」と話していました。

**さつまいもご飯**

材料(一人分)

精白米	35g
もち米	35g
さつまいも(皮付き)	20g
酒	4g
食塩	0.3g
水	94g
黒ゴマ	0.25g

(作り方)

- 炊飯器にお米と水を入れ、30分浸漬させる。
- さつまいもを角切りにし、30分水につける。
- 食塩と酒を加え、水切りしたさつまいもを入れる。
- 炊飯する。
- 炊飯後、盛り付けて黒ゴマを振る。

**ひじきとれんこんのサラダ**

**あんかけ豆腐ハンバーグ**

**小松菜のピーナッツ和え**

レシピはこちらから!



▲近畿大学教員らと  
JA職員

◀野菜売り場視察の  
様子

7月24日(月)、当JA本店にて「もち米」2本(60kg)を近畿大学アンチエイジングセンターへ提供しました。  
同大学薬学総合研究所とは、令和3年度から「ポスト・コロナを見据えた東大阪まちおこし支援」を通じて交流が続いています。今回提供した「もち米」は、同大学のアンチエイジングセンター主催の市民公開講座にて無料で提供される「アンチエイジング弁当」に使用される予定です。

弁当のレシピについては、学生が試作中です。担当教員の方々は、もち米を受け取った後、農産物直売所「フレッシュクラブ」本店の売り場を視察されました。

## 近畿大学へもち米を提供

### 研究発表

一般社団法人 機能性健康米協会 研究助成金

テーマ：『金賞健康米』のアンチエイジング弁当への活用と体質改善調査  
以下の成果について報告しました。

1. 金賞健康米を使用したアンチエイジング弁当の開発
2. 金賞健康米糠由来ペプチドのACE阻害に関する評価
3. 金賞健康米糠の抗I型アレルギー作用に関する評価

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

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
	上田健	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
	杉澤良一	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) 代表的な加齢促進因子の一つである活性酸素（ROS）とがん細胞における代謝制御遺伝子の発現制御に預かる遺伝子群をゲノムワイド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によりROSの産生が著しく増加することを報告した（**原著論文1、読売新聞**）。さらに、これらの成果に立脚し、ROSの新規制御機序を明らかにし、新たな治療標的となり得ることを個体レベルで検証し報告した（**原著論文2、学会発表1（優秀発表賞受賞）**）。

(2) 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。東京女子医大の研究グループとの共同研究により、成人の血液幹細胞のプールサイズを制御する遺伝子を同定し、マウスモデルを用いて検証した。またその制御機序を明らかにし報告した（**原著論文3**）。

(3) アンチエイジングセンター杉浦先生との共同研究で、がん細胞における ROS 制御に関する論文を  
発表した (原著論文 4)。

(4) 骨格筋の遅筋・速筋の分化、炎症反応、免疫反応、白血病の新規制御機序について学会発表を行っ  
た。今後、個体レベルでの老化制御との関わりを明らかにすることを計画している (学会発表 2-5)。

#### 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 (2023) 21 (5): 444–457**

2. Dash S, Ueda T, Komuro A, Honda M, Sugisawa R, Okada H.

Deoxycytidine Kinase Inactivation Enhances Gemcitabine Resistance and Sensitizes Mitochondrial Metabolism Interference in Pancreatic Cancer **Cell Death & Disease (2024) 15:131**

3. Takubo K, Htun PW, Ueda T, Sera Y, Iwasaki M, Koizumi M, Shiroshita K, Kobayashi H, Haraguchi M, Watanuki S, Honda ZI, Yamasaki N, Nakamura-Ishizu A, Arai F, Motoyama N, Hatta T, Natsume T, Suda T, Honda H.

MBTD1 preserved adult hematopoietic stem cell pool size and function **Proc Natl Acad Sci USA 2023 Aug 8; 120(32):e22036860120.doi:10.1073/pnas. 2206860120**

4. Takasaki T, Hamabe Y, Touchi K, Khandakar GI, Ueda T, Okada H, Sakai K, Nishio K, Tanabe G, Sugiura R

ACA-28, an ERK MAPK Signaling Modulator, Exerts Anticancer Activity through ROS Induction in Melanoma and Pancreatic Cancer Cells **Oxidative Medicine and Cellular Longevity** Volume 2024 | Article ID 7683793

##### ②学会発表

1. Gemcitabine-resistant pancreatic ductal adenocarcinoma cell line with DCK deletion shows MYC-mediated glutamine and one-carbon pathway dependency

Suman Dash, 上田健、岡田 斉 第 69 回 日本生化学学会近畿支部例会 (5月27日 京都大学)

2. 網羅的 CRISPR ライブラリースクリーニングによる IFN $\gamma$ -PD-L1 経路制御因子の同定

岡田 斉、上田健、本多賢彦、古室暁義 第 96 回 日本生化学大会(10月31日～11月2日、福岡国際会議場)

3. 骨髄系腫瘍における NEDD 化酵素の腫瘍抑制的な役割

上田健、古室暁義、岡田 斉 第 96 回 日本生化学大会 (10月31日～11月2日、福岡国際会議場)

4. 骨格筋の好氣的代謝調節における遅筋化促進因子 Vgll2 の機能解析

本多賢彦、上田健、古室暁義、岡田 斉 第 46 回 日本分子生物学会年会 (12月6日～8日、神戸ポートアイランド)

5. SARM1 は NADase 活性依存的・非依存的双方のメカニズムでヒト単球における炎症性サイトカインの発現を制御する 杉澤良一 第 46 回 日本分子生物学会年会 (12 月 6 日～8 日、神戸ポートアイランド)

②その他

「膵臓がん薬効かない仕組み 新たな治療法への道」読売新聞に掲載 (5 月 30 日)

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	准教授
	坪田真帆	薬学部医療薬学科	講師

### 研究概要

加齢に伴う身体変化により生じる腰、肩および膝を含む様々な部位で慢性的な痛みは、高齢者の QOL を低下させる大きな要因となる。我々は、これまでにガス状情報伝達物質硫化水素 (H<sub>2</sub>S) が低電位活性型カルシウムチャネルの 1 つである Ca<sub>v</sub>3.2 T 型カルシウムチャネルの機能亢進が慢性疼痛の発症に関与することを明らかにしてきた。本年度は H<sub>2</sub>S/Ca<sub>v</sub>3.2 系を介した痛みの発現における亜鉛の役割について検討した。さらに、高齢者で頻発する糖尿病性末梢神経障害におけるアンギオテンシン変換酵素阻害薬およびアンギオテンシン受容体拮抗薬の有効性について臨床および基礎研究により検証した他、保険薬局レセプトデータ解析により高齢認知症患者に特徴的な潜在的不適切処方の同定を行った。

### 研究成果

#### 1) 亜鉛欠乏による Ca<sub>v</sub>3.2 依存性疼痛の発現

生理学的条件下において Ca<sub>v</sub>3.2 のチャネル活性は、亜鉛によって抑制されていることから、亜鉛キレーター投与あるいは亜鉛欠乏食の摂取による亜鉛欠乏がラットおよびマウスにおいて Ca<sub>v</sub>3.2 依存性の痛みを誘起するか検討を行った。その結果、亜鉛キレーター投与あるいは亜鉛欠乏食摂取ラットおよびマウスにおいて Ca<sub>v</sub>3.2 依存性の侵害受容閾値の低下が認められ、亜鉛欠乏を伴う疾患の患者で認められる痛みには、Ca<sub>v</sub>3.2 の活性亢進が関与する可能性が示唆された。

#### 2) アンギオテンシン変換酵素阻害薬およびアンギオテンシン受容体拮抗薬による糖尿病性末梢神経障害に対する抑制効果

痛み発現への中枢および末梢アンギオテンシン系の関与が報告されていることより、アンギオテンシン変換酵素阻害薬およびアンギオテンシン受容体拮抗薬が 2 型糖尿病 (T2DM) に伴う糖尿病性末梢神経障害を予防するかどうかを臨床および基礎研究により検証した。その結果、臨床研究では、糖尿病患者においてアンギオテンシン変換酵素阻害薬またはアンギオテンシン受容体拮抗薬の処方と糖尿病性末梢神経障害発症に負の相関性が検出され、基礎研究では、T2DM モデルであるレプチン欠損 ob/ob マウスにおける末梢神経障害の発症がアンギオテンシン変換酵素阻害薬およびアンギオテンシン受容体拮抗薬により阻止された。このことから、アンギオテンシン系阻害薬の投与は、T2DM に伴う末梢神経障害の予防に有益であることが示唆された。

#### 3) 保険薬局レセプトデータ解析による高齢認知症患者に特徴的な潜在的不適切処方の同定

認知症高齢者において蔓延している潜在的不適切処方 (potentially inappropriate medications : PIMs) の中止を促進するため、認知症患者にとって特に注意が必要な PIMs の同定を行った。その結果、認知症患者で顕著に処方数が多い PIMs として、「H<sub>2</sub>ブロッカー」、「過活動膀胱治療薬」、「抗糖尿病薬」、「スルピリド」が検出され、薬剤師が認知症患者の処方を適切に監査し、処方中止・変更を医師に進言するための有用な情報を得ることができた。

### 研究発表

#### ① 原著論文

Iwane, S., Nemoto, W. (co-first author), Miyamoto, T., Hayashi, T., Tanaka, M., Uchitani, K., Muranaka, T., Fujitani, M., Koizumi, Y., Hirata, A., Tsubota, M., Sekiguchi, F., Tan-No, K., Kawabata, A.

Clinical and preclinical evidence that angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers prevent diabetic peripheral neuropathy.

Sci. Rep., 14, 1039, 2024

Kasanami, Y., Yamamoto, T., Miyamoto, T., Matzno, S., Sakakibara, M., Iwaki, M., Kawabata, A.  
Characterization of potentially inappropriate medications that need special attention in the elderly with dementia by analyzing pharmacy claims data.  
*Biol. Pharm. Bull.*, **46**, 1699-1705, 2023

Tomita, S., Sekiguchi, F., Tsubota, M., Kawabata, A.  
Dietary zinc deficiency induces Ca<sub>v</sub>3.2-dependent nociceptive hypersensitivity in mice.  
*Biol. Pharm. Bull.*, **46**, 1343-1346, 2023

Tomita, S., Sekiguchi, F., Naoe, K., Shikimi, S., Kasanami, Y., Ohigashi, M., Tsubota, M., Kawabata, A.  
Ca<sub>v</sub>3.2-dependent hyperalgesia/allodynia following intrathecal and intraplantar zinc chelator administration in rodents.  
*J. Pharmacol. Sci.*, **152**, 86-89, 2023

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 Ca<sub>v</sub>3.2-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<sup>2+</sup> channel-dependent neurogenesis/neurite outgrowth through the prostaglandin E<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> receptor/protein kinase A pathway in mouse dorsal root ganglion neurons.  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **639**, 142-149, 2023

## ② 学会発表

アンジオテンシン変換酵素阻害薬と AT<sub>1</sub> 受容体拮抗薬による有痛性糖尿病 性神経障害の抑制：保険薬局のレセプトデータ解析による検証。

山本卓資、岩根詩織、宮本朋佳、坪田真帆、関口富美子、榊原幹夫、根本 互、丹野孝一、川畑篤史。  
日本薬学会第 144 年会，2024，3，28-31，横浜（口頭）

レプチン受容体遺伝子欠損および高脂肪食摂取による 2 型糖尿病モデルマウスの有痛性末梢神経障害への HMGB1 とアナフィラトキシン C5a の関与について。

佐久間海地、中野遥、岩根詩織、坪田真帆、関口富美子、友野靖子、西堀正洋、川畑篤史。  
第 97 回日本薬理学会年会。2023，12，14-16，神戸（口頭）

遺伝性および高脂肪食摂取による 2 型糖尿病モデルマウスにおける有痛性末梢神経障害に対する thrombomodulin alfa の抑制効果：HMGB1 と補体 C5a の不活性化が関与する可能性について。

佐久間海地、中野遥、大東麻哉、岩根詩織、坪田真帆、関口富美子、友野靖子、西堀正洋、川畑篤史。  
第 73 回日本薬学会関西支部大会。2023，10，14，神戸（ポスター）

高脂肪食摂取による 2 型糖尿病モデルマウスにおける有痛性末梢神経障害の発現には HMGB1、マクロファージおよび血小板が関与する。

大東麻哉、中野遥、佐久間海地、岩根詩織、坪田真帆、関口富美子、友野靖子、西堀正洋、川畑篤史。  
第 73 回日本薬学会関西支部大会。2023，10，14，神戸（ポスター）

レニン・アンジオテンシン系阻害薬は糖尿病性末梢神経障害の発症を抑制する：3 病院での後ろ向きコホート研究と基礎研究での検証。

富田詩織、根本互、宮本朋佳、林友典、田中雅幸、打谷和記、小泉祐一、平田敦士、坪田真帆、関口富美子、丹野孝一、川畑篤史。  
第 33 回日本医療薬学会年会。2023，11，3-5，仙台（口頭）。

他 19 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 教授
----	--------------------	----	----------

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

## 研究概要

昨年度に引き続き、①生活習慣の改善や医薬品有害事象のプロファイル解析、②水環境を改善する処理技術の開発を主軸とした研究を実施した。

## ①生活習慣の改善や医薬品有害事象のプロファイル解析

ヒトの疾病予防、健康保持・増進に関する研究として、青年期における生活習慣が将来の生活習慣病の発症に関連するため、大学生のかくれ肥満と生活習慣との関連性について評価した。また、ヒトの健康障害を防止する臨床研究として、近畿大学病院と近畿大学奈良病院との共同研究を進め、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積極的に取り組んだ。

## ②水環境を改善する処理技術の開発

水環境保全に関する研究としては、水環境中からのカドミウムイオンやクロムイオンなどの有害重金属の除去を目指し、廃棄物バイオマス由来炭素材料や金属複合水酸化物を創製し、その諸物性評価を実施した。また、有害重金属の吸着除去能を評価し、諸物性との関連性についても検討を行った。

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、ヒトの疾病予防、健康保持・増進に寄与する知見の獲得を目指す。

## 研究成果

①生活習慣の改善や医薬品有害事象のプロファイル解析、②水環境を改善する処理技術の開発に関する研究成果を以下に示す。

## ①生活習慣の改善や医薬品有害事象のプロファイル解析

日本の大学生を対象として、かくれ肥満、生活習慣、理想体格、身体測定値との関連性について詳細に統計解析を実施した。その結果、研究期間を通して、女子学生のかくれ肥満の割合は増加傾向を示し、男性の場合、かくれ肥満は高血圧の危険因子である可能性が示唆された。本研究の成果により、かくれ肥満については、大学生から介入する必要性が考えられる。

臨床現場における近畿大学病院と近畿大学奈良病院との共同研究では、人工腸液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により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。また、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。

## ②水環境を改善する処理技術の開発

廃棄物バイオマスであるマンゴスチン果皮がカドミウムイオンの吸着除去に有用であることを明らかとした。さらに、ニッケル、アルミニウムおよびジルコニウムを基材とした金属複合水酸化物を用いた場合のクロムイオンの回収条件の最適化に関する知見の獲得に成功した。

## 研究発表

## ①原著論文

1. 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 study. *PLOS ONE*, 2023 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281599>

2. Ogata, F., Uematsu, Y., Nagai, N., Kobata, I., Tabuchi, A., Saenjum, C., Nakamura, T., Kawasaki, N. Potential of waste mangosteen shell in the removal of cadmium ions: effects of pH, contact time, and temperature.

*Heliyon*, 9, e14503, 2023

3. Yamashiro, K., Ikemoto, R., Ogata, F., Tanei, S., Kawasaki, N.

Evaluation of the mechanism of phosphate removal using oyster shell powder in aqueous environments  
*Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 71(8), 655-660, 2023

4. Ogata, F., Tabuchi, A., Nagai, N., Toda, M., Otani, M., Saenjum, C., Kawasaki, N.

Application of granulated nickel-aluminum-zirconium complex hydroxide in the flow method for recovery of chromium(VI) ions

*Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 71(8), 661-664, 2023

5. Mizuno, Y., Uematsu, Y., Nishida, K., Ogata, F., Kawasaki, N.

Potential interaction between sodium polystyrene sulfonate and prescription drugs in artificial intestinal juice

*Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 71(9), 751-755, 2023

## ②学会発表

1. In vitroにおけるポリスチレンスルホン酸ナトリウムの併用薬剤に対する吸着能

水野友理、植松勇伍、西田京平、緒方文彦、中村武浩、川崎直人

日本薬学会 第143年会

2. ジルコニウムを基材とした水質浄化剤によるリン酸イオンの吸・脱着能

緒方文彦、樺山峰明、岡本璃子、植松勇伍、中村武浩、川崎直人

日本薬学会 第143年会

3. 水酸化マグネシウムによる水環境中からのリン酸イオン回収機構の解明

植松勇伍、福田真子、緒方文彦、中村武浩、川崎直人

日本薬学会 第143年会

4. 隠れ肥満体型の大学生における生活習慣、身体的特性および血圧に関する調査

川崎直人、山城海渡、山口奈穂、緒方文彦、中村武浩

日本薬学会 第143年会

5. Evaluation of adsorption mechanism of mercury using mangosteen via elemental distribution and binding energy analyses

Charlermpong Saenjum, Fumihiko Ogata, Yugo Uematsu, Titikan Mongkolsiri, Naohito Kawasaki

フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー

6. 綿由来炭素材料の創製およびCrystal violetに対する吸着能評価

緒方文彦、杉村和紀、川崎直人

フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー

7. 水環境の改善を指向したマンゴスチン果皮による有害重金属の吸着に関する基礎検討

植松勇伍、小畑伊吹、緒方文彦、川崎直人

フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー

8. 廃棄物であるフライアッシュの利活用を指向した鉛イオンの吸着除去

緒方文彦、植松勇伍、川崎直人

第82回日本公衆衛生学会総会

9. Relationship between Ideal Body Image and Fatigue or Stress of University Students in Japan and Thailand

Naohito Kawasaki, Kaito Yamashiro, Fumihiko Ogata, Shigeharu Tanei

1st International Conference on Multidisciplinary Approaches in Medical and Health Sciences (Singapore)

所属	薬学部	氏名	田邊元三
----	-----	----	------

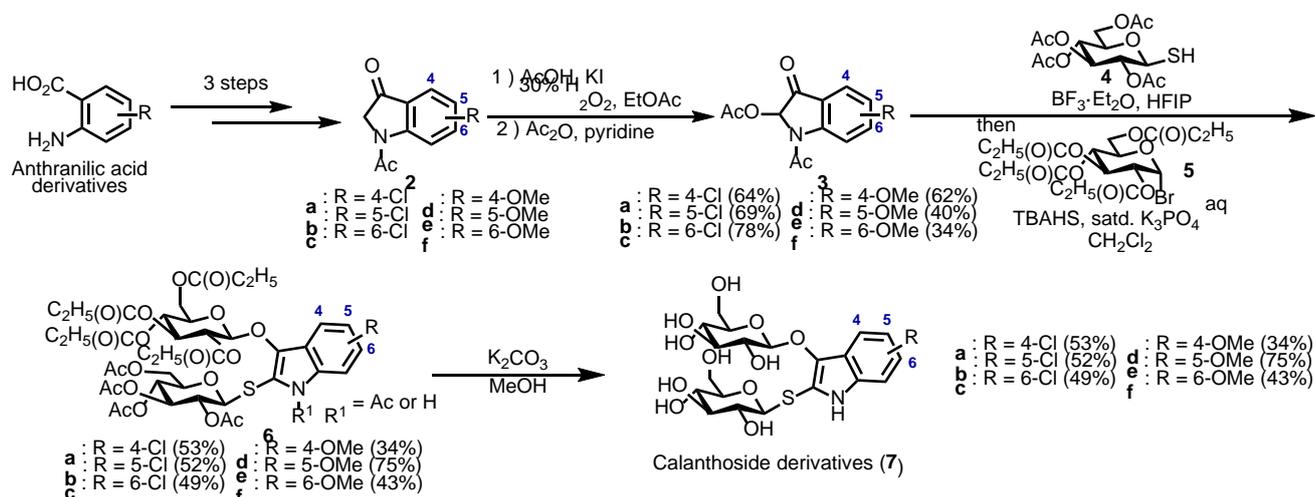
課題名	天然資源由来新規アンチエイジングシズ, calanthoside の全合成および構造活性相関研究		
研究分担者	氏名	所属	職位
	石川文洋	薬学部	准教授
	高島克輝	薬学部	助教

## 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。しかし、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** の世界初の全合成と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

本研究室で独自に開発したワンポットでの *S,O*-配糖体形成反応を鍵反応として、**1** の全合成をアントラニル酸からグラムスケールかつ 7 工程総収率 44% で達成した (*J. Nat. Prod.* **2023**, 86, 2672.)。そのため、HFDPC 細胞への構造活性相関研究に向けて、**1** の誘導体の合成に取り組んだ。既知法を用いてアントラニル酸誘導体から 3 工程で調製した 3-インドリノン体 (**2a-f**) を *C-H* アセトキシ置換反応に付して、3-インドリノンユニット (**3a-f**) へと導いた。続いて、我々が開発した **3** へのワンポットでの *S,O*-配糖体形成反応により所望のビスデスモシド体 (**6a-f**) を得ることに成功した。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、calanthoside 誘導体 (**7a-f**) を合成することに成功した。また、化合物 (**7a-f**) の HFDPC 細胞への増殖促進活性効果の検討も行った結果、5-塩素置換体 (**7c**) が天然物 (**1**) を上回る強力な増殖促進活性を示した。今後も、HFDPC 細胞への構造活性相関研究として **1** のさらなる誘導体の合成を行う。



## ①原著論文

- 1) ACA-28, an ERK MAPK signaling modulator, exerts anticancer activity through ROS induction in melanoma and pancreatic cancer cells. Teruaki Takasaki, Yasuyuki Hamabe, Kenta Touchi, Golam Iftakhar Khandakar, Takeshi Ueda, Hitoshi Okada, Kazuko Sakai, Kazuto Nishio, Genzoh Tanabe, Reiko Sugiura. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2024, 2024:7683793.
- 2) Radical nitrososulfonation of propargyl alcohols: thiazolidine-2,4-dione-assisted synthesis of 5-alkyl-4-sulfonylisoxazoles. Tomoki Nakano, Nami Kousaka, Aoi Nakayama, Yoshiaki Kato, Katsuki Takashima, Genzoh Tanabe, Mitsuhiro Yoshimatsu. *Org. Lett.*, 2024, 26, 1753.
- 3) Role of the thiosugar ring in the inhibitory activity of salacinol, a potent natural  $\alpha$ -glucosidase inhibitor. Katsuki Takashima, Shinya Nakamura, Maiko Nagayama, Shinsuke Marumoto, Fumihiko Ishikawa, Weijia Xie, Isao Nakanishi, Osamu Muraoka, Toshio Morikawa, Genzoh Tanabe. *RSC Adv.* 2024, 14, 4471.
- 4) Development of a chemical scaffold for inhibiting nonribosomal peptide synthetases in live bacterial cells. Fumihiko Ishikawa, Sho Konno, Hideaki Kakeya, Genzoh Tanabe. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2024, 20, 445.
- 5) Protein degradation in bacteria: focus on the ClpP protease. Fumihiko Ishikawa, Michio Homma, Genzoh Tanabe, Takayuki Uchihashi. *Nihon Saikingaku Zasshi.* 2024, 79, 1-13.
- 6) Total synthesis of calanthoside, a potential hair growth stimulant: a facile synthetic approach via one-pot S- and O-Glucosidic bond formation. Katsuki Takashima, Akane Asai, Mina Ashidate, Riko Suzuki, Shinsuke Marumoto, Fumihiko Ishikawa, Toshio Morikawa, Genzoh Tanabe. *J. Nat. Prod.* 2023, 86, 2672.
- 7) ACAGT-007a, an anti-cancer compound that modulates ERK MAPK signaling, induces nuclear enrichment of phosphorylated ERK in T3M4 pancreatic cancer cells. Golam Iftakhar Khandakar, Yoichi Miyamoto, Ryosuke Satoh, Kenta Kishimoto, Mingzuo Xie, Mengyu Shih, Teruaki Takasaki, Genzoh Tanabe, Masahiro Oka, Reiko Sugiura. *Genes Cells.* 2023, 28, 457.
- 8) Design and synthesis of sulfonium derivatives: a novel class of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors with potent in vivo antihyperglycemic activities. Wenxiang Tao, Zhimei Wang, Dan Liu, Jiahui Zhou, Xiaoxing Wu, Haopeng Sun, Wei Li, Genzoh Tanabe, Osamu Muraoka, Bo Zhao, Liang Wu, Weijia Xie. *J. Med. Chem.* 2023, 66, 3484.
- 9) Recent progress in the reprogramming of nonribosomal peptide synthetases. Fumihiko Ishikawa, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Genzoh Tanabe. *J. Pept. Sci.* 2023, e3545.
- 10) Biosynthetic diversification of non-ribosomal peptides through activity-based protein profiling of adenylation domains.
- 11) Fumihiko Ishikawa, Natsumi Tsukumo, Erika Morishita, Shumpei Asamizu, Shinsuke Marumoto, Katsuki Takashima, Hiroyasu Onaka, Genzoh Tanabe. *Chem. Commun.* 2023, 59, 9473.
- 12) Chemical labeling of protein 4'-phosphopantetheinylation in surfactin-producing nonribosomal peptide synthetases. Fumihiko Ishikawa, Genzoh Tanabe. *Methods Mol. Biol.* 2023, 2670, 285.
- 13) Chemoproteomic profiling of adenylation domain functions in gramicidin S-producing non-ribosomal peptide synthetases. Fumihiko Ishikawa, Genzoh Tanabe. *Methods Mol. Biol.* 2023, 2670, 69.
- 14) Exploring a chemical scaffold for rapid labeling and selective photoaffinity labeling of nonribosomal peptide synthetases in living bacterial cells. Fumihiko Ishikawa, Sho Konno, Yuko Uchiyama, Hideaki Kakeya, Genzoh Tanabe. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 2023, 378: 20220026.
- 15) 非リボソームペプチドの多様性を構築するアデニル化酵素のエンジニアリング. 石川文洋, 日本ペプチド学会, *Peptide Newsletter Japan.* 2023, 129, 1-4.
- 16) A hydrolyzate of poly-trans-[(2-carboxyethyl)germanesquioxane] (Ge-132) suppresses Cav3.2-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学会発表

- 1) 原核生物のタンパク質管理機構に関与する ClpP を利用した細胞内の人為的分解制御. 石川 文洋. 酵素 2023 第 49 回研究発表会,
- 2) 原核生物のタンパク質分解酵素 ClpP の誤作動を誘起するアシルデブシペプチドの構造活性相関研究. 石川文洋, 正林 直人, 秋永 修佑, 中村 真也, 仲西 功, 田邊 元三. 第 51 回構造活性相関シンポジウム (東京)
- 3) ワンポット S, O-グリコシド結合形成反応を用いた calanthoside の全合成と構造活性相関研究. 高島 克輝, 浅井 茜, 芦立 未奈, 鈴木 璃子, 丸本 真輔, 石川 文洋, 萬瀬 貴昭, 森川 敏生, 田邊元三. 第 49 回反応と合成の進歩シンポジウム (岐阜)
- 4) ワンポット S,O-グリコシド結合形成反応を鍵とした clanthoside 誘導体の合成およびその HFDPC 増殖促進作用評価. 鈴木 璃子, 高島 克輝, 丸本 真輔, 石川 文洋, 萬瀬 貴昭, 森川 敏生, 田邊 元三. 第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会 (兵庫)
- 5) サラシノール型チオ糖スルホニウム塩構造を基盤とするガラクトシダーゼ阻害剤の合成研究. 古部 聖也, 高島 克輝, 石川 文洋, 田邊 元三. 第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会 (兵庫)
- 6) 原核生物の蛋白質分解系を攪乱するアシルデブシペプチドの構造活性相関研究: 代謝安定型高活性アシルデブシペプチド誘導体の創製. 石川 文洋, 今井 嵩友, 正林 直人, 秋永 修佑, 大西 利奈, 内田 千晴, 田邊 元三. 第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会 (兵庫)
- 7) 原核生物において蛋白質分解を誘起するアシルデブシペプチドの構造活性相関研究. 楠原 早絢, 正林 直人, 高島 克輝, 石川 文洋, 田邊 元三. 第 52 回複素環化学討論会 (宮城), 2023.10.

- 8) チオ糖スルホニウム塩型  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 neokotalanol の効率的合成法の探索研究. 高島 克輝, 谷口 歩, 長澤 遥斗, 丸本 真輔, 石川 文洋, 田邊 元三. 第 52 回複素環化学討論会 (宮城)
- 9) HFDP 細胞増殖活性を有するインドールアルカロイド S,O-配糖体の合成と構造活性相関研究. 鈴木 璃子, 高島 克輝, 芦立 未奈, 丸本 真輔, 石川 文洋, 萬瀬 貴昭, 森川 敏生, 田邊 元三. 第 52 回複素環化学討論会 (宮城)
- 10) Activity-based protein profiling を基盤とする非リボソームペプチドの分子多様性の創出. 石川 文洋, 九十九 菜摘, 森下 絵理香, 浅水 俊平, 楠原 早絢, 丸本 真輔, 高島 克輝, 尾仲 宏康, 田邊 元三. 第 17 回バイオ関連化学シンポジウム (東京)
- 11) 原核生物において蛋白質分解を誘起するアシルデプシペプチドの構造活性相関研究. 石川 文洋, 正林 直人, 秋永 修佑, 高島 克輝, 田邊 元三. 第 55 回若手ペプチド夏の勉強会 (京都)
- 12) NRPS 生合成系における蛋白質間相互作用のエンジニアリング. 石川 文洋, 木下 佳奈, 中西 由華, 宮永 顕正, 工藤 史貴, 江口 正, 田邊 元三. 第 55 回若手ペプチド夏の勉強会 (京都)
- 13) ペプチドによるプロテアーゼ ClpP の機能発現・制御機構の解明. 高橋 幹士, 石川 文洋, 田邊 元三, 内橋 貴之. 2022 年度 生物物理学会中部支部講演会 (名古屋)
- 14) 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)
- 15) ペプチド異性化酵素 MurL の構造機能解析を指向したリガンド分子の合成研究. 山岡 拓海, 石川 文洋, 小笠原 泰志, 大利 徹, 田邊 元三. 日本薬学会第 143 年会 (北海道)
- 16) 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ン研究会 第 20 回ワークショップ (京都)

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	准教授
	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

- 腫瘍内へのケモカイン XCL1 の送達による抗腫瘍免疫の増強  
樹状細胞サブセットの 1 つ cDC1 は、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導・活性化を介し、抗腫瘍免疫に重要な役割を果たす。ケモカイン受容体 XCR1 は、XCL1 をリガンドとし、cDC1 に選択的に発現している。我々は、親水性ゲルパッチを用い、独自に開発した高活性化型 XCL1 を腫瘍内へと送達することで、cDC1 を介する腫瘍免疫への影響を追究した。高活性化型 XCL1 投与により、腫瘍内への cDC1 の集積が増加するとともに、所属リンパ節内で CTL が増加した。また、腫瘍内へ浸潤した cDC1 は、CXCL9 の産生を介し、腫瘍内へと CTL を遊走した。一方、制御性 T 細胞などの免疫抑制を担う細胞の腫瘍内への浸潤は減少した。さらに、高活性化型 XCL1 の投与は、腫瘍増殖の減弱および生存期間の延長を示した。これらの効果は、抗 PD-1 抗体の共処置により増強された。以上の結果は、CXCL9 を産生する cDC1 を腫瘍内へと遊走することで、腫瘍特異的な CTL 応答を増強するという新規の治療戦略の開発に繋がる可能性を示すものである。
- ケモカイン受容体 CCR4 欠損がうつ病に与える影響  
うつ病の発症には、全身および脳内の炎症反応が関与すると言われているが、その詳細は不明である。ケモカイン受容体 CCR4 は、リガンドの CCL17 および CCL22 の産生に応じ、制御性 T 細胞 (Treg) や Th17 細胞の遊走に関与する。うつ病患者にて、血清中での CCR4 リガンドの増加、血中や脳での Th17 細胞の増加、および抗うつ薬投与による Treg の増加が報告されていることより、CCR4 とうつ病の発症の関連性について追究した。LPS 誘発うつ病モデルマウスの脳内にて、神経細胞および血管内皮細胞より CCL17 の発現がみられた。CCR4 欠損マウスでは、脳内での TNF- $\alpha$  発現が増加し、うつ様行動が悪化した。この時、脳内への Treg の浸潤が、CCR4 欠損マウスで減少していた。一方、Th17 細胞の浸潤に差は無かった。さらに、CCR4 欠損マウス脳内では、M1/M2 マクロファージ比が増加していた。うつ様行動の増悪、脳内への Treg 浸潤の減少、および M1/M2 マクロファージ比の増加は、選択的 CCR4 阻害薬投与によっても確認された。以上の結果は、CCR4 は、脳内への Treg の遊走とそれに続く M2 マクロファージへの分極を介して、うつ病病態を軽減する働きを有する可能性が示された。

## 研究発表

## 論文

- Kamei M, Matsuo K, Yoshida Y, Shimada K, Otsuki M, Fujimoto N, Ishibashi M, Quan YS, Kamiyama F, Hara Y, Takamura S, Nakayama T. Intratumoral delivery of a highly active form of XCL1 enhances antitumor CTL responses through recruitment of CXCL9-expressing conventional type-1 dendritic cells. *Int. J. Cancer*, in press.
- Hara Y, Honzawa T, Kitagawa M, Sano R, Matsuo K, Nakayama T. Aggravation of lipopolysaccharide-induced

- depressive-like behavior in CCR4-deficient mice. *J. Pharmacol. Sci.*, 153(3), 89-93, 2023.
3. Sato M, Matsuo K, Susami Y, Yamashita A, Hayasaka H, Hara Y, Nishiwaki K, Oiso N, Kawada A, Otsuka A, Nakayama T. A CCR4 antagonist attenuates atopic dermatitis-like skin inflammation by inhibiting the recruitment and expansion of Th2 cells and Th17 cells. *Int. Immunol.*, 35(9), 437-446, 2023.
  4. Dhanushkodi NR, Prakash S, Quadiri A, Zayou L, Srivastava R, Tran J, Dang V, Shaik AM, Chilukurri A, Suzer B, Vera P, Sun M, Nguyen P, Lee A, Salem A, Loi J, Singer M, Nakayama T, Vahed H, Nesburn AB, BenMohamed L. Mucosal CCL28 Chemokine Improves Protection against Genital Herpes through Mobilization of Antiviral Effector Memory CCR10+CD44+ CD62L-CD8+ T Cells and Memory CCR10+B220+CD27+ B Cells into the Infected Vaginal Mucosa. *J. Immunol.*, 211(1), 118-129, 2023.
  5. Higuchi T, Hashida Y, Matsuo K, Kitahata K, Ujihara T, Murakami I, Nakayama T, Daibata M. EBV-positive pyothorax-associated lymphoma expresses CXCL9 and CXCL10 chemokines that attract cytotoxic lymphocytes via CXCR3. *Cancer Sci.*, 114(6), 2622-2633, 2023.

#### 学会発表

##### 日本薬学会第144回年会 (2024.3.28-31.横浜)

6. 豊田教幹、松尾一彦、板井悠里、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いてケモカイン CCL17-CCR4 系は Th17 細胞を介した抗腫瘍免疫応答に関与する」
7. 西田晃尚、松尾一彦、山本真也、山崎真子、原雄大、中山隆志「好酸球を介したマウスメラノーマに対する腫瘍免疫活性化機構」
8. 酒井貴之、松尾一彦、山下絢香、原雄大、中山隆志「アトピー性皮膚炎におけるケモカイン CCL28 の役割」

##### 第52回日本免疫学会学術集会 (2024.1.17-19.幕張)

9. Yuta Hara, Ritsuki Sano, Moeka Kitagawa, Tatsuma Honzawa, Kazuhiko Matsuo, Takashi Nakayama 「CCR4 deficiency aggravates depressive-like behavior in a mouse model of lipopolysaccharide-induced depression」
10. Kazuhiko Matsuo, Momo Kamei, Shiki Takamura, Osamu Yoshie, Takashi Nakayama 「A highly active form of XCL1 predominantly induces central memory CD8+ T cells by recruiting cDC1 migration to draining lymph nodes without strong activation」

##### 第97回日本薬理学会年会 (2023.12.14-16.神戸)

11. 原雄大、佐野立樹、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 の役割」
12. 佐野立樹、原雄大、北川萌香、本澤龍菜、松尾一彦、中山隆志「リポポリサッカライド誘発うつ様行動におけるケモカイン受容体 CCR4 の寄与」

##### 第73回日本薬学会関西支部総会・大会 (2023.10.14.神戸)

13. 奥村遼平、原雄大、松尾一彦、中山隆志「ケモカイン受容体 CCR4 の欠損は慢性肝炎病態を軽減する」
14. 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 は間質細胞からの CCL11 の発現を誘導し、好酸球の腫瘍浸潤に関わる」

##### 第82回日本癌学会学術集会 (2023.9.21.-23.横浜)

15. 松尾一彦、山本真也、西田晃尚、山崎真子、海堀祐一郎、長久保大輔、原雄大、中山隆志「ケモカイン CCL28 は好酸球の CCL11-CCR3 系を介した遊走を促進することでマウスメラノーマに対する CD8 陽性 CTL 応答を増強する」
16. 亀井萌百、松尾一彦、吉田祐亮、島田花穂、高村史記、原雄大、中山隆志「腫瘍内微小環境の改善を目的とした cDC1 を標的とするがん免疫療法」

##### 第143回日本薬理学会近畿部会 (2023.6.24.名古屋)

17. 竹中美貴、原雄大、坂東政充、松尾一彦、中山隆志「劇症肝炎におけるケモカイン受容体 CCR6 の役割」
18. 佐野立樹、原雄大、松尾一彦、中山隆志「グリオーマにおける Th17 サイトカインの寄与」
19. 奥村遼平、原雄大、松尾一彦、中山隆志「ケモカイン受容体 CCR4 を介した Th17 細胞遊走が慢性肝炎に与える影響」

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 *in vitro* 翻訳系を用いて、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得られた、cap-poly(A)依存的な翻訳活性を特異的に減少させる化合物に関して、各化合物に共通する側鎖等を改変し、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、翻訳開始に必要とする因子が異なる様々なレポーター-mRNA を用いた解析および  $m^7$ GTP-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'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) について解析を行い、FMDV IRES 依存的翻訳活性のみを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

- Hikari Nishisaka, Takumi Tomohiro, Kako Fukuzumi, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Toshinobu Fujiwara  
Deciphering the Akt1-HuD interaction in HuD-mediated neuronal differentiation  
*Biochimie* 221: 20-26 2024 年
- 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

## ②学会発表

1. 深尾 亜喜良、西阪 皓理、友廣 拓生、藤原 俊伸: RNA 結合タンパク質とリン酸化酵素による協調的な翻訳制御機構【第 46 回日本分子生物学会年会(神戸)、2023 年 12 月 6-8 日】
2. 戸島 崇、友廣 拓生、深尾 亜喜良、船上 仁範、藤原 俊伸: miRNA の翻訳抑制効果を調節する RNA 結合タンパク質の制御機構解析【第 46 回日本分子生物学会年会(神戸)、2023 年 12 月 6-8 日】
3. 森あゆみ、宮尾 真衣、友廣 拓生、深尾 亜喜良、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: ストレス顆粒の形成を制御する G3BP タンパク質による翻訳制御【第 46 回日本分子生物学会年会(神戸)、2023 年 12 月 6-8 日】
4. 野口 海輝、谷口 幸翼、高橋 真梨、友廣 拓生、深尾 亜喜良、今井 大達、山下 暁朗、伊藤 拓宏、藤原 俊伸: 低酸素ストレス下における cap 非依存的翻訳機構【第 46 回日本分子生物学会年会(神戸)、2023 年 12 月 6-8 日】
5. Ayumi Mori, Mai Miyao, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Shungo Adachi, Tohru Natsume, Koji Onomoto, Mitsutoshi Yoneyama, Toru Suzuki, Tadashi Yamamoto and Toshinobu Fujiwara : Translation control mediated by the stress granule-related proteins G3BP1 & G3BP2【第 10 回 CCR4-NOT 研究会、2023 年 11 月 13-15 日】
6. Kaiki Noguchi, Kosuke Taniguchi, Mari Takahashi, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Hirotsatsu Imai, Akio Yamashita, Takuhiro Ito, Toshinobu Fujiwara : Mechanisms of cap-independent translation under hypoxic stress conditions【第 10 回 CCR4-NOT 研究会、2023 年 11 月 13-15 日】
7. Sijue Gong, Akinari Hirakawa, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Toshinobu Fujiwara : Translation regulation through the competition between the neuronal RNA-binding protein HuD and KSRP【第 10 回 CCR4-NOT 研究会、2023 年 11 月 13-15 日】
8. Takumi Tomohiro, Masataka Yuri, Akira Fukao, Toshinobu Fujiwara : 5' UTR-targeting miRNA induces deadenylation and translational repression in mammals【第 10 回 CCR4-NOT 研究会、2023 年 11 月 13-15 日】
9. Takumi Tomohiro, Masataka Yuri, Akira Fukao, Toshinobu Fujiwara : 5' UTR-targeting miRNA can induce deadenylation and translational repression in mammals【第 24 回日本 RNA 学会年会 (沖縄)、2023 年 7 月 5-7 日】
10. Hikari Nishisaka, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Yoshinori Funakami, Toshinobu Fujiwara: Elucidation of the regulatory mechanisms of neuronal differentiation induction by the interaction between neural Hu protein and Akt1【第 24 回日本 RNA 学会年会 (沖縄)、2023 年 7 月 5-7 日】
11. Kaiki Noguchi, Kosuke Taniguchi, Mari Takahashi, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Hirotsatsu Imai, Akio Yamashita, Takuhiro Ito, Toshinobu Fujiwara : The mechanism of cap-independent translation under hypoxic stress condition【第 24 回日本 RNA 学会年会 (沖縄)、2023 年 7 月 5-7 日】
12. Takumi Tomohiro, Masataka Yuri, Akira Fukao, Toshinobu Fujiwara: Functional role and regulatory mechanism of the human Ago2-TNRC6 interaction【第 24 回日本 RNA 学会年会 (沖縄)、2023 年 7 月 5-7 日】
13. Mai Miyao, Takumi Tomohiro, Akira Fukao, Shungo Adachi, Tohru Natsume, Koji Onomoto, Mitsutoshi Yoneyama, Toru Suzuki, Tadashi Yamamoto and Toshinobu Fujiwara : Translation repression mediated by miRISC is irrelevant to stress granule formation【The 1<sup>st</sup> Kansai RNA club (大阪大学)、2023 年 8 月 18 日】

## ③その他

### 著書

『RNA の科学』朝倉書店 (印刷中)、第 8 章 「miRNA と翻訳因子の制御」

友廣 拓生、藤原 俊伸

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的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、分子標的治療薬のターゲットとしても魅力的な 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、我々はモデル生物である分裂酵母、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、増殖シグナルとその病態への理解、治療法の開発をめざした研究を展開している。今年度は特に、1)独自の創薬アプローチを用いた革新的抗がん剤の開発、2)抗老化機構の一つとして注目されるオートファジーの機能解析、3)新たながん治療標的として可能性が期待される「ストレス顆粒」の形成メカニズムの解析、4)パーキンソン病原因タンパク質  $\alpha$ -シヌクレインの凝集抑制法の開発、に注力して研究展開を行なった。

## 研究成果

1) ERK 依存的細胞死の誘導を利用した革新的抗がん剤シーズ ACA-28 の抗腫瘍効果の増強と適応拡大  
ACA-28 およびそのリード化合物である ACAGT-007 は、がん細胞特異的に ERK シグナルを活性化させることにより抗腫瘍効果を発揮する。今年度は ACA-28 による抗腫瘍メカニズムの一端として、細胞内の活性酸素種 (ROS) の上昇が関与することを発表した。さらに、ACA-28 抵抗性の細胞種では抗酸化転写因子 Nrf2 の発現レベルが高いことを見出し、2種の膵臓がん細胞をモデルに、Nrf2 阻害剤の併用によって ACA-28 抵抗性を克服することに成功した。ACA-28/ACAGT-007 の適応拡大とともに抗腫瘍効果を増強させる新たな治療戦略を見出し、実用化に向け大きく前進した。

2) オートファジーの新たな役割の発見：増殖シグナル制御・細胞死制御

老化抑制メカニズムの一つとして、細胞内のリサイクル/メンテナンス機構であるオートファジーが注目を集めている。今年度は、オートファジーが MAPK シグナルの活性化に寄与することを明らかにするとともに、オートファジー複合体の主要構成因子であるキナーゼ (Atg1) の過剰な活性化が細胞死を引き起こすことを報告した。さらに分裂酵母をモデルに、Ca 濃度上昇やキャンディン系抗真菌薬によって引き起こされる細胞死の制御にオートファジーが関与することを発見し、報告した。

3) ストレス顆粒を標的とした新たながん治療戦略

細胞内では、ストレス顆粒と総称される様々な顆粒状の相分離構造 (タンパク質-RNA 凝集体) が、ストレスの種類に応じて一過性に形成される。今年度は、RNA 結合タンパク質 Rnc1、シャペロンタンパク質 Hsp90 等に焦点をあて、ストレス環境下におけるこれらのタンパク質の動態/局在変化とその制御メカニズムについて報告した。また、近年、ストレス顆粒の「シグナル制御の場」としての役割や、がん・神経変性疾患との関わりが明るみになってきたことを踏まえ、ストレス顆粒を標的とした新たな治療戦略の可能性をまとめ、総説を出版した。

4) パーキンソン病原因タンパク質  $\alpha$ シヌクレイン ( $\alpha$ Syn) の凝集抑制法の開発

パーキンソン病の発症要因として  $\alpha$ Syn タンパク質の異常凝集化が知られている。我々は分裂酵母を用いて細胞内における  $\alpha$ Syn の凝集化プロセスを明らかにするとともに、 $\alpha$ Syn の凝集を軽減させる作用を持つ化合物を複数同定し、発表した。

## 研究発表

① 原著論文

- 1) Takasaki, T., Hamabe, Y., Touchi, K., Khandakar, GI., Ueda, T., Okada, T., Sakai, K., Nishio, K., Tanabe, G., Sugiura, R.  
ACA-28, an ERK MAPK Signaling Modulator, Exerts Anticancer Activity through ROS Induction in Melanoma and Pancreatic Cancer Cells.  
*Oxidative medicine and cellular longevity*. 2024:7683793, 2024
  - 2) Takasaki, T., Obana, R., Fujiwara, D., Tomimoto, N., Khandakar, GI., Satoh, R., Sugiura, R.  
ACA-28, an anticancer compound, induces Pap1 nuclear accumulation via ROS-dependent and - independent mechanisms in fission yeast  
*microPublication Biology*. 2023:10.17912, 2023
  - 3) Takasaki, T., Utsumi, R., Shimada, E., Bamba, A., Hagihara, K., Satoh, R., Sugiura, R.  
Atg1, a key regulator of autophagy, functions to promote MAPK activation and cell death upon calcium overload in fission yeast.  
*Microbial cell*. 10(6) 133-140, 2023
  - 4) Khandakar, GI., Miyamoto, Y., Satoh, R., Kishimoto, K., Xie, M., Shih, M., Takasaki, T., Tanabe, G., Oka, M., Sugiura, R.  
ACAGT-007a, an anti-cancer compound that modulates ERK MAPK signaling, induces nuclear enrichment of phosphorylated ERK in T3M4 pancreatic cancer cells.  
*Genes to cells*. 28(6):457-465, 2023
- ② 学会発表
- 1) Role of DNA damage response protein BRAT1 in the mechanisms of cell death induced by a novel anticancer compound ACAGT-007a  
田中達也, 佐藤 亮介, 高崎 輝恒, 杉浦 麗子  
第 97 回 日本薬理学会年会
  - 2) 新規抗がん剤候補化合物 ACAGT-007a による ROS を介した細胞死誘導における DNA 損傷応答タンパク質 BRAT1 の役割  
田中達也, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子, 杉浦麗子  
第 46 回日本分子生物学会年会
  - 3) RNA 結合タンパク Rnc1 のストレス顆粒移行とリン酸化の関係  
吉田展康, 川崎有紀, 原信樹, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子  
第 46 回日本分子生物学会年会
  - 4) バルプロ酸による  $\alpha$ -シヌクレインの毒性と凝集体形成への影響<sup>~</sup> $\alpha$ -シヌクレインと細胞内輸送機構・糖鎖修飾の関わり<sup>~</sup>  
山田南, 杉本恵崇, 黒崎亮, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子  
第 46 回日本分子生物学会年会
  - 5) 熱ストレス応答タンパク質 Hsp90 は酸化ストレス条件下で凝集体を形成する —Hsp90 と MAPK シグナル伝達経路の機能的関わり<sup>~</sup>の解明に向けて—  
壽 美月, 富本尚史, 高崎輝恒, 佐藤亮介, 杉浦麗子
  - 6) 新規抗がん剤候補化合物 ACAGT-007a による細胞死誘導への BRAT1 の関与  
田中達也, 佐藤亮介, 高崎輝恒, 杉浦麗子  
第 73 回薬学会関西支部総会・大会
  - 7) 新規抗がん剤シーズ ACA-28 の ERK 依存的細胞死誘導機構の解析 —CRM1 依存的核外輸送レポーターPap1 を用いた核外輸送阻害活性の評価—  
尾花玲緒, 高崎輝恒, 富本尚史, 佐藤亮介, 杉浦麗子  
第 73 回薬学会関西支部総会・大会
  - 8) 抗がん剤候補化合物 ACA-28 による細胞死誘導機構と小胞体ストレス応答経路の関わり —骨肉腫由来細胞株を用いて—  
河合瑛美, 高崎輝恒, 上山紗依, 上野七海, 佐藤亮介, 杉浦麗子  
第 73 回薬学会関西支部総会・大会
- ③ その他(著書)
- Sugiura, R., Satoh, R., Tomimoto, N., Takasaki, T.  
*Phase Separation in Living Cells*. Springer, 2023.

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	准教授

## 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。

## 研究成果

## 【特許出願】

1) 多賀淳, 松川泰治, 加藤梨那, 萩佳斗, 山田泰正, e スポーツのパフォーマンス向上用アミノ酸含有組成物、それを含む飲食品、および e スポーツのパフォーマンス向上方法

特願 2023-073158 (2023 年 4 月 27 日)

2) 多賀淳, 小西宏和, トマトの保存方法

特願 2023-103035 (2023 年 6 月 23 日)

3) 多賀淳, 山本哲志, 森田雅彦, 茶の葉の抽出物を含む抗がん剤

特願 2023-112460 (2023 年 7 月 7 日)

## 【特許登録】

4) 多賀淳, 山本哲志, 佐藤完太,  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤、インベルターゼ阻害剤、及び糖吸収阻害剤

特許第 7462184 号 (2024 年 3 月 28 日)

## 【原著論文】

1) Direct Chiral Separation of Abscisic Acid by High Performance Liquid Chromatography with a Phenyl Column and a Mobile Phase Containing  $\gamma$ -Cyclodextrin. Hiroyuki Terashima, Yui Mutoh<sup>2</sup>, Sen-ichi Aizawa, Atsushi Taga, Ikko Mikami, Yutaka Itabashi, Kaname Tsutsumiuchi, Atsushi Yamamoto, Shuji Kodama, J. Sep. Sci., 46 (6) 2200827 (2023 Mar). IF2021=3.645

2) Protein components of maple syrup as a potential resource for the development of novel anti-colorectal cancer drugs. Tetsushi Yamamoto, Ryota Shiburo, Yoshie Moriyama, Kiniko Mitamura, Atsushi Taga, Oncology Reports, 50: 179 (2023).

3) Poly(oxyethylene)/Poly(oxypropylene) butyl ether prolongs the repellent effect of N,N-diethyl-3-toluamide on the skin. Mayu Kawaguchi, Kana Matsumoto, Joji Yoshitomi, Hiroko Otake, Kanta Sato, Atsushi Taga, Tatsuji Sasabe, Kenji Nobuhara, Akira Matsubara, Noriaki Nagai, PLoS One, 18(10): e0292447. doi: 10.1371/journal.pone.0292447. (2023 Oct).

【学会発表】

1) ◇山本 哲志、吹田 晴香、西澤 璃咲、三田村 邦子、多賀 淳

細胞表面糖鎖修飾を標的としたキャピラリー電気泳動による血中循環腫瘍細胞検出法の検討

日本薬学会第 144 年会、横浜（パシフィコ横浜）、2023 年 3 月 29-31 日

2) ◇北條 初奈、山本 哲志、平田 美信、西 博顯、牛尾 吉孝、三田村 邦子、多賀 淳

蚕繭構成成分であるフィブロインを用いた紫外線保護効果の検討

日本薬学会第 144 年会、横浜（パシフィコ横浜）、2023 年 3 月 29-31 日◇Yamamoto T, Mitamura K, Taga A.

3) ◇Yamamoto T, Mitamura K, Taga A.

Protein components of maple syrup inhibit cell proliferation, migration and invasion of colorectal cancer cells.

第 82 回日本癌学会学術総会、横浜（パシフィコ横浜）、2023 年 9 月 21 日-9 月 23 日

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。

その他、薬学部有機薬化学研究室との共同研究として、新規作用機序による抗菌活性が期待される ClpP リガンドの高活性誘導体の探索研究も実施した。

## 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 阻害化合物 1 (図 1) の更なる活性向上を目指し、プリン骨格の 2 位上の置換基について検討を行った。2 位の安息香酸ユニットをカルボキシ基を含む鎖状置換基に変えた化合物について計算による活性予測の後、合成及び活性測定を実施した。その結果、フマル酸ユニットを持つ化合物の IC<sub>50</sub> は 1.0 μM となり、1 に比べ 12 倍の活性向上となった。また、安息香酸ユニットのカルボキシ基の位置を 4 位から 3 位に変更した化合物の IC<sub>50</sub> も 1.0 μM となり、プリン骨格 2 位からカルボキシ基までの距離が活性向上に重要である可能性が示唆された。

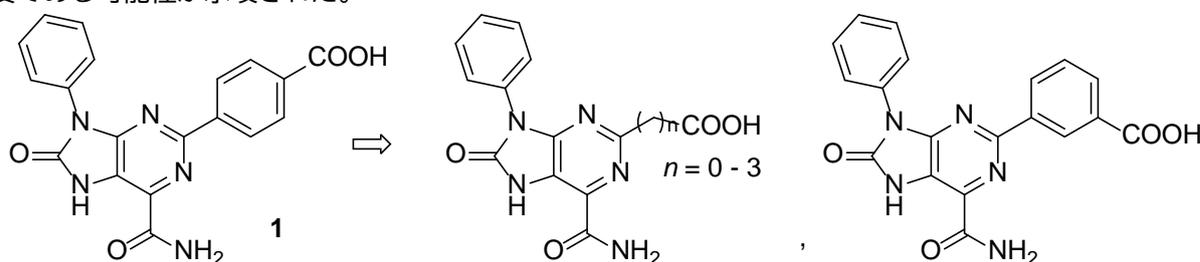


図 1. 2 位の安息香酸ユニットの構造変換

2) これまでに報告しているピラゾール骨格を有する CK2 阻害剤の活性・物性向上を目指し、安息香酸部 (図 2a) をより酸性度の低いフェニルボロン酸 (図 2b) に変換することで、細胞膜透過性の向上を期待したデザインを行った。精度には劣るが動的な効果を見積もれる MM-PBSA 法およびより精密な相互作用解析が可能な FM0 法を用いて活性予測を行った結果、安息香酸化合物と同程度の活性が期待された。この検証のため同化合物を合成・活性測定を行う予定である。

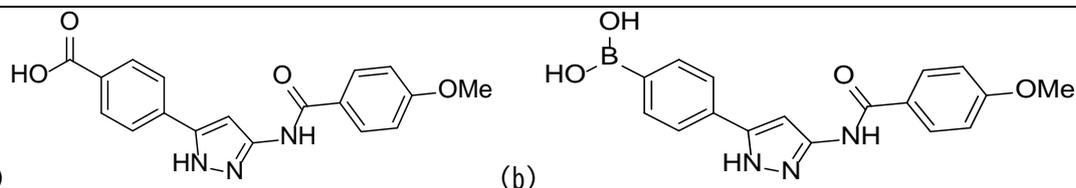


図 2. ピラゾール骨格を有する CK2 阻害剤

(a) 安息香酸部を有する化合物 (b) フェニルボロン酸部を有する化合物

3) また、基礎研究として精密な相互作用解析手法である FMO 法の効率的な実用的計算スキームの構築に関して、研究課題である CK2 阻害剤の精密相互作用解析の結果も含めて学会発表を行った。

4) その他、有機薬化学研究室との共同研究として、新規作用機序による抗菌活性が期待されるタンパク質分解酵素 ClpP の活性を誘起するリガンド ADEP1 誘導体の高活性体の探索を行っている。今回は網羅的な探索として、合成経路から結合が容易なイソシアネート構造を有する試薬約 2000 化合物を Namiki\_BuildingBlock データベースから抽出し、ドッキング計算を用いて構築した誘導体のスクリーニングを行った。結果が上位の化合物に関しては合成展開を行い活性測定が行われる予定である。

## 研究発表

### ①原著論文

- 1) Keiji Nishiwaki, Shiori Nakatani, Shinya Nakamura, Kenji Yoshioka, Eri Nakagawa, Masato Tsuyuguchi, Takayoshi Kinoshita, Isao Nakanishi. Enhanced inhibitory activity of compounds containing purine scaffolds compared to protein kinase CK2 $\alpha$  considering crystalline water. *RSC Med. Chem.*, 2024, <https://doi.org/10.1039/d3md00755c>
- 2) Fumihiko Ogata, Kazuki Sugimura, Noriaki Nagai, Chalermpong Saenjum, Keiji Nishiwaki, Naohito Kawasaki. Adsorption efficiency of crystal violet from the aqueous phase onto a carbonaceous material prepared from waste cotton and polyester. *RSC Sustain.*, 2024, 2, 179-186. <https://doi.org/10.1039/d3su00342f>
- 3) Keiji Nishiwaki, Shinya Nakamura, Kenji Yoshioka, Eri Nakagawa, Shiori Nakatani, Masato Tsuyuguchi, Takayoshi Kinoshita, Isao Nakanishi. Design, Synthesis and Structure-Activity Relationship Studies of Protein Kinase CK2 Inhibitors Containing a Purine Scaffold. *Chem. Pharm. Bull.*, 2023, 71, 558-565. <https://doi.org/10.1248/cpb.c23-00155>
- 4) Keiji Nishiwaki, Yasuhiro Morikawa, Shigeo Suzuki, Kazutaka Shiomi, Isao Nakanishi. Spectral and theoretical analysis of derivatives of 1,2,3,3-tetramethyl-3H-indolium iodide (TMI), a highly selective derivatization reagent of cyanide, and their utility for the analysis of cyanide concentrations in beverages. *Anal. Sci.*, 2023, 39, 1763-1770. <https://doi.org/10.1007/s44211-023-00386-6>
- 5) Masako Sato, Kazuhiko Matsuo, Yoko Susami, Ayaka Yamashita, Haruko Hayasaka, Yuta Hara, Keiji Nishiwaki, Naoki Oiso, Akira Kawada, Atsushi Otsuka, Takashi Nakayama. A CCR4 antagonist attenuates atopic dermatitis-like skin inflammation by inhibiting the recruitment and expansion of Th2 cells and Th17 cells. *Int. Immunol.*, 2023, 35, 437-446. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxad019>
- 6) Tatsuo Akaki, Shinya Nakamura, Keiji Nishiwaki, Isao Nakanishi. Fragment Molecular Orbital Based Affinity Prediction toward Pyruvate Dehydrogenase Kinases: Insights into the Charge Transfer in Hydrogen Bond Networks. *Chem. Pharm. Bull.*, 2023, 71, 558-565. <https://doi.org/10.1248/cpb.c22-00866>

### ②学会発表

- 1) 西脇 敬二, 中谷 汐里, 中村 真也, 吉岡 賢司, 中川 愛理, 露口 正人, 木下 誉富, 仲西 功  
プロテインキナーゼ CK2 $\alpha$  の結晶水を考慮した阻害剤の設計と合成および活性評価  
第 40 回メキシカルケミストリーシンポジウム、2023. 11. 13、(名古屋) .
- 2) 中村真也、赤木辰央、西脇敬二、中谷翠、川瀬裕二、高橋悠希、仲西功  
相互作用を効率よく FMO 法で算出するための最適な切り出しモデルの検討  
第 51 回構造活性相関シンポジウム、2023. 11. 20、(東京) .
- 3) 石川文洋、正林直人、秋永修佑、中村真也、仲西功、田邊元三  
原核生物のタンパク質分解酵素 ClpP の誤作動を誘起するアシルデブシペプチドの構造活性相関研究  
第 51 回構造活性相関シンポジウム、2023. 11. 21、(東京) .

- 4) 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 —プリン環 2 位への種々の飽和炭化水素置換基の導入—  
日本薬学会第 144 年会、2024. 3. 31、(横浜) .
- 5) 森川 泰裕、西脇 敬二、仲西 功、荒木 直樹、八坂 直幸、塩見 和孝、岡田 悠登  
薬毒物試験法と注解 改訂に向けた検討 - II-2 シアン化物・アジ化物試験法 (2・2 シアン化物) の改訂 (新規試験法: ガスクロマトグラフィー/質量分析) 日本薬学会第 144 年会、2024. 3. 30、(横浜) .

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
	出口 貴浩	薬学部創薬科学科	研究員

## 研究概要

ハッサク (*Citrus hassaku*) 未熟果実および L-ascorbic acid の併用効果を検討する研究の一環で、DPPH ラジカル捕捉作用を指標に、抗酸化作用における併用効果をハッサク果実含有フラボノイド 4 種およびアグリコン 1 種について検討した。その結果、フラバノン配糖体の eriocitrin および neoeriocitrin に増強効果が認められ、これらのアグリコンである eriodictyol についても増強効果が認められた。一方、メトキシフラボンの nobiletin および tangeretin に増強効果は確認できなかった。また、アグリコンの eriodictyol、nobiletin および tangeretin とこれまでに増強効果を確認したハッサク果実含有フラボノイドのアグリコン 5 種 naringenin、hesperetin、quercetin、taxifolin および kaempferol について、増強効果の有無の構造活性相関を検討した。その結果、eriodictyol、taxifolin、kaempferol および quercetin に増強効果が見られ、5, 7 および 4' 位の水酸基が増強効果の発現に必須であり、これらに加えて 3 位または 3' 位いずれかの水酸基が必要であることが示唆された。

## 研究成果

## 研究発表

1) 出口貴浩、井崎隆斗、石田裕美、森澤義人、遠藤雄一。  
ハッサク果実含有フラボノイドと L-ascorbic acid 併用によるラジカル捕捉作用の併用効果。  
日本薬学会第 144 年会、横浜、2024.

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

課題名	漢方生薬の香気成分に関する品質評価法の確立		
研究分担者	氏名	所属	職位
	高浦 佳代子	薬学部創薬科学科	講師

## 研究概要

漢方生薬の品質は、基本的には日本薬局方で規定されている含有分量などによって評価されるが、そのほかにも経験的な五感に基づく品質評価が伝統的に行われてきた。五感のうち、特に嗅覚、香りに関しては具体的な評価基準がなく、また分量と実際に感じる香りの強度が異なることなどから科学的な評価はほとんど行われてこなかった。そこで、漢方生薬について、香りの観点から質の評価を行い、実際の生物学的活性と香りの関係を解明することを目的とした。

## 1. 芍薬の香気成分に関する研究

これまで、水蒸気蒸留にて抽出した精油成分について GC による検討を行ってきたが、より直接的に香気成分を解析するため、粉末より揮発性成分を吸着させる固相マイクロ抽出 (SPME) 法による成分測定を実施した。薬用・園芸品種のシャクヤクより調製した検体を使用し、測定結果を主成分分析に供したところ、品種間の類似性についての結果が精油成分による検討結果とおおむね一致した。一方で、詳細なピークに着目すると SPME による分析の方がより多くのピークを検出できることが明らかとなった。

## 2. 当帰の香気成分に関する研究

同一株由来で、産地の異なる当帰 (原形) および市場品の当帰について、水蒸気蒸留により精油成分を抽出し、GC-FID で分析を行った。測定結果を用いて主成分分析を行ったところ、中国産品と日本産品でクラスターが分かれ、両者の香気成分のパターンが大きく異なることが示された。また、ローディングプロットより、中国産品では当帰成分として知られる butylidenephthalide などが特徴的に多く含まれることが明らかとなり、日本産品と中国産品の香りの違いに影響していることが示唆された。

## 研究成果

## 研究発表

1) 佐藤希美、高浦(島田)佳代子、前川歩、松村晋一、福田浩三、矢野孝喜、川嶋浩樹、高橋京子、遠藤雄一。  
SPME-GC/MS 法を用いた芍薬の揮発成分分析と品種間比較。  
日本薬学会第 144 年会、横浜、2024。

2) 盛大翔、高浦佳代子、佐藤希美、福田浩三、遠藤雄一。  
当帰の香気成分プロファイルの産地特性に関する研究。  
第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会、神戸、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・帯状疱疹ウイルス（帯状疱疹）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

生物学的（生物由来）および非生物学的（非生物由来）の要因に起因する公衆衛生問題に対処するための静電場技術を開発している。生物学的な要因には、飛沫中のウイルス、浮遊するカビの孢子、花粉、および蚊やハエなどの飛び回る昆虫などが含まれ、非生物学的な要因はたばこの煙や農薬などです。静電場技術は、金属の棒、金網、刺繍の入った金属板などの帯電した導体間に電場を作り出すことで、これらの器具は静電場と動的電場の二種類の電場を生成する。静電場は対象物質を捕捉または排斥するために使用され、動的電場はこれらをアーク放電によって除去するために利用します。動的電場の別の応用として、コロナ放電生成があり、これはたばこの煙から微粒子や飛沫伝播によって運ばれるウイルス粒子を捕捉するのに有益であることを示してきた。これは負イオンとイオン風を生成した電場は、有害な要因が人間の生活空間に侵入するのを防ぐために、これらを捕捉し、排斥し、殺すために役立ちます。これまで提案してきたデバイスはシンプルな構造で、一般的な材料を使用して作成でき、必要に応じて変更することができる。静電気技術の基本的な情報と手順を提供し、公衆衛生問題における新しい研究の導入を検討している。

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シバ工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。

<研究課題以外のプロジェクト>

日本茜染色ワークショップを開催しました。

日本茜魅力発見プロジェクト、日本アカネ再生機構の共催、近畿大学アンチエイジングセンターの協力により「日本茜染色ワークショップ」を開催しました。

一般市民の方や近大生が参加され、日本茜の染色体験を通して幅広い世代間の交流が行われました。このプロジェクトにより、日本茜の新たな魅力を発信する予定です。



研究発表

①原著論文

- 1) Yoshinori Matsuda, Koji Kakutani, Hideyoshi Toyoda.  
A Simple Electrostatic Apparatus for Controlling Weeds on Slopes without Causing Soil Erosion.  
*American Journal of Civil Engineering and Architecture*, 2024, Vol. 12, No. 1, 1-7 2024年1月4日
- 2) Koji Kakutani, Yoshinori Matsuda, Yoshihiro Takikawa, Hideyoshi Toyoda  
Electrostatic Strategies in Public Health: Current Uses and Future Innovations for Controlling Biological and Environmental Threat.  
*American Journal of Public Health Research*, 2023, Vol. 11, No. 6, 211-218. 2023年12月5日
- 3) Yoshinori Matsuda, Koji Kakutani, Hideyoshi Toyoda  
Unattended Electric Weeder (UEW): A Novel Approach to Control Floor Weeds in Orchard Nurseries  
*Agronomy* 13(7) 1954-1954 2023年7月24日
- 4) Yutaka Kimura, Márk Z. Németh, Kana Numano, Asami Mitao, Tomomi Shirakawa, Diána Seress, Yoshihiro Takikawa, Koji Kakutani, Yoshinori Matsuda, Levente Kiss  
Hyperparasitic Fungi against Melon Powdery Mildew Pathogens: Quantitative Analysis of Conidia Released from Single Colonies of *Podosphaera xanthii* Parasitised by *Ampelomyces*.  
*Agronomy* 13(5) 1204-1204 2023年4月24日
- 5) 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日本茜魅力発見プロジェクト

日本茜染色ワークショップ 2024年2月22日

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) 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	講師
	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
	竹田 翔伍	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. 食用資源由来トリテルペンサポニンの糖・脂質吸収抑制作用に関する研究
2. 肥満症に用いられる漢方薬の脂肪蓄積抑制効果に関する研究
3. 漢薬“蚕砂”の抗糖尿病作用に関する研究
4. 漢薬“胡黄蓮”の肝保護作用成分に関する研究
5. 生薬“延命草”の指標ジテルペン成分 enmein の抗炎症作用およびその作用機序に関する研究
6. 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
7. インドール S, O-配糖体天然物 calanthoside の全合成および毛乳頭細胞増殖活性の構造活性相関研究
8. 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
9. ローズヒップ由来成分 *trans*-tiliroside の脂質異常症予防作用に関する研究
10. Salacinol 類の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性に関する構造活性相関研究
11. 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) Matsuda, H., Morikawa, T., Nakamura, S., Muraoka, O., Yoshikawa, M. New biofunctional effects of oleanane-type triterpene saponins. *J. Nat. Med.*, **77**, 644-664 (2023).
- 2) Morikawa, T. Pharmaceutical food science: search for bio-functional molecules obtained from natural resources to prevent and ameliorate lifestyle disease. *Chem. Pharm. Bull.*, **71**, 756-765 (2023). **表紙に選出**

## 【原著論文】

- 1) Matsuda, H., Nagatomo, A., Hatakeyama M., Manse, Y., Yoshikawa, M., Morikawa, T. Suppressing effects of *Bombycis Feces* (bombyx feces) and *Bombyx Batryticatus* (stiff silkworm) extracts on blood glucose level elevation in disaccharides-loaded rats. *Tradit. Kampo Med.*, **10**, 132-141 (2023).
- 2) 山口朋子, 羅 鳳琳, 橋本統星, 赤木淳二, 萬瀬貴昭, 二宮清文, 森川敏生. 肥満症に用いられる3種の漢方薬の女性ホルモン様作用と脂肪蓄積抑制効果. *診療と新薬*, **60**, 179-187 (2023).
- 3) Sakamoto, Y., Inoue, N., Nakanishi, Y., Ninomiya, K., Yoshikawa, M., Muraoka, O., Manse, Y.,

Morikawa, T. Hepatoprotective principles from the rhizomes of *Picrorhiza kurroa*. *Biol. Pharm. Bull.*, **46**, 848-855 (2023).

- 4) Shimoda, H., Takeda, S., Miyasaka, K., Yoneda, A., Manse, Y., Morikawa, T. Diverse effects of single molecules of rice-derived functional lipids, glucosylceramides, ceramides, and  $\beta$ -sitosterol glucoside, on epidermal and lung functions. *Glycative Stress Res.*, **10**, 94-109 (2023).
- 5) Takashima, K., Asai, A., Ashidate, M., Suzuki, R., Marumoto, S., Ishikawa, F., Morikawa, T., Tanabe, G. Total synthesis of calanthoside, a potential hair growth stimulant: a facile synthetic approach via one-pot *S*- and *O*-glucosidic bond formation. *J. Nat. Prod.*, **86**, 2672-2684 (2023).
- 6) Nagatomo, A., Kohno, M., Kawakami, H., Manse, Y., Morikawa, T. Inhibitory effect of *trans*-tiliroside on very low-density lipoprotein secretion in HepG2 cells and mouse liver. *J. Nat. Med.*, **78**, 180-190 (2024).
- 7) Takashima, K., Nakamura, S., Nagayama, M., Marumoto, S., Ishikawa, F., Xie, W., Nakanishi, I., Muraoka, O., Morikawa, T., Tanabe, G. Role of the thiosugar ring in the inhibitory activity of salacinol, a potent natural  $\alpha$ -glucosidase inhibitor. *RSC Adv.*, **14**, 4471-4481 (2024). 【国際共同研究】

## ② 学会発表

- 1) 萬瀬貴昭, 山田さくら, 隅田昂太, 坂本裕介, 森川敏生 : 延命草米由来 *ent*-kaurane 型ジテルペノイドの抗炎症作用およびその作用機序解析. 第 77 回日本栄養・食糧学会大会 (札幌), 2023.5.12-14. 【国内・ポスター】
- 2) 長友暁史, 森川敏生, 坂本裕介, 武田匠平, 萬瀬貴昭, 中嶋聡一, 中村誠宏, 二宮清文, 吉川雅之, 松田久司 : セリ科植物ヒュウガトウキ (*Angelica furcijuga*) 由来ケラクトン型クマリン類の生体機能性の解明. 第 77 回日本栄養・食糧学会大会 (札幌), 2023.5.12-14. 【国内・ポスター】
- 3) 角谷 晃司, 仲下英輝, 森川 敏生, 川村展之, 新居慶二, 杉本一郎 : 日本アカネの組織培養による繁殖技術と DNA 鑑定による分子系統解析. 日本植物園協会第 58 回大会 (高知), 2023.5.29-31. 【国内・ポスター】
- 4) 森川敏生 : 生活習慣病予防に資する食品素材からの(機能性)関与成分の探索. 日本食品化学学会第 29 回総会・学術大会 (富山), 2023.6.8-9. 【国内・口頭】 **招待講演**
- 5) 萬瀬貴昭, 羅 鳳琳, 加藤和寛, 岡崎 茜, 岡田(西田)枝里子, 柳田満廣, 中村 翔, 森川敏生 : 延命草由来 *ent*-kaurane 型ジテルペノイドの毛乳頭細胞増殖促進作用およびその作用機序解析. 第 48 回日本化粧品学会 (東京), 2023.6.23-24. 【国内・ポスター】
- 6) 中嶋聡一, 諸頭佑香, 田中舞子, 松田久司, 森川敏生, 尾田好美 : 糖化タンパク質による PC-12 細胞神経様突起伸張抑制に対するオオバゲッキツ葉部中の p-CREB1 結合性成分による軽減作用. 第 40 回和漢医薬学会学術大会 (富山), 2023.8.26-27. 【国内・ポスター】
- 7) 高山 真, 山田麻未, 森川敏生 : TRADITIONAL & KAMPO MEDICINE, インパクトファクター獲得! ~学術誌発展へ向けた情報共有とお願い~. 第 40 回和漢医薬学会学術大会 (富山), 2023.8.26-27. 【国内・口頭】 **招待講演**
- 8) 高田隆矢, 長友暁史, 萬瀬貴昭, 米田朱里, 下田博司, 森川敏生 : 地膚子 (*Kochia scoparia*, 果実) の高脂肪食飼育マウスを用いた脂質吸収抑制作用. 日本生薬学会第 69 回年会 (仙台), 2023.9.9-10. 【国内・口頭】 **優秀発表賞(口頭発表の部)に選出**
- 9) 中嶋聡一, 田中舞子, 諸頭佑香, 松田久司, 森川敏生, 尾田好美 : p-CREB1, ERF および E2F1 結合性オオバゲッキツ葉部成分が糖化タンパクによる PC-12 細胞神経様突起伸張抑制に与える影響. 日本生薬学会第 69 回年会 (仙台), 2023.9.9-10. 【国内・ポスター】
- 10) 尾田好美, 諸頭佑香, 田中舞子, 松田久司, 中嶋聡一 : *Cassia auriculata*の機能性解明研究(1)-葉部の抗光老化関連作用について-. 日本生薬学会第 69 回年会 (仙台), 2023.9.9-10. 【国内・ポスター】
- 11) 上林将人, 松田久司, 中西郁夫, 荘司好美, 萬瀬貴昭, 森川敏生 : Berberine の放射線障害緩和作用における REDOX の関与について(第 2 報). 日本生薬学会第 69 回年会 (仙台), 2023.9.9-10. 【国内・ポスター】
- 12) 長友暁史, 河野麻実子, 川上宏智, 萬瀬貴昭, 森川敏生 : アシル化フラボノール配糖体 *trans*-tiliroside の肝臓からの VLDL 分泌に及ぼす影響. 日本生薬学会第 69 回年会 (仙台), 2023.9.9-10. 【国内・ポスター】
- 13) 渡邊秀太, 萬瀬貴昭, 長友暁史, 森川敏生 : Gedunin 型リモノイドのメラニン産生抑制作用およびその構造活性相関. 日本生薬学会第 69 回年会 (仙台), 2023.9.9-10. 【国内・ポスター】
- 14) 萬瀬貴昭, 徐 尹, 森川敏生 : ヒロハセネガ根部の配糖体成分に関する研究. 日本生薬学会第 69 回年会 (仙台), 2023.9.9-10. 【国内・ポスター】
- 15) 佐々木将太郎, 藤本社史, 熊内雅人, 福田陽一, 森川敏生, 赤井周司 : 水耕栽培によるヒロハセネガの

成長推移観察. 日本生薬学会第 69 回年会 (仙台), 2023. 9. 9-10. 【国内・ポスター】

- 16) 萬瀬貴昭, 山田さくら, 隅田昂太, 坂本裕介, 森川敏生 : 延命草由来ジテルペノイドの NO 産生抑制活性における標的分子の同定. 第 65 回天然有機化合物討論会 (東京), 2023. 9. 13-15. 【国内・ポスター】
- 17) 鈴木璃子, 高島克輝, 芦立未奈, 丸本真輔, 石川文洋, 萬瀬貴昭, 森川敏生, 田邊元三 : HFDP 細胞増殖活性を有するインドールアルカロイド *S*, *O*-配糖体の合成とその構造活性相関研究. 第 52 回複素環化学討論会 (宮城), 2023. 10. 12-14. 【国内・ポスター】
- 18) 山田さくら, 萬瀬貴昭, 隅田昂太, 坂本裕介, 森川敏生 : *ent*-Kaurane 型ジテルペノイド *enmein* の NO 産生抑制活性における作用機序の解明および標的分子の同定. 第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2023. 10. 14. 【国内・口頭】 **優秀口頭発表賞に選出**
- 19) 渡邊秀太, 萬瀬貴昭, 長友暁史, 森川敏生 : ブラジル天然薬物 *andiroba* (*Carapa guianensis*) 由来リモノイドのメラニン産生抑制作用およびその構造活性相関. 第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2023. 10. 14. 【国内・口頭】
- 20) 萬瀬貴昭, Raouf Fard Fatemeh, 関戸楓華, 中井夏花, 村岡 修, 森川敏生 : イラン天然薬物 *Ferula ammoniacum* の新規セスキテルペンクマリンの化学構造. 第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2023. 10. 14. 【国内・口頭】【国際共同研究】
- 21) 鈴木璃子, 高島克輝, 丸本真輔, 石川文洋, 萬瀬貴昭, 森川敏生, 田邊元三 : ワンポット *S*, *O*-グリコシド結合形成反応を鍵とした *calanthoside* 誘導体の合成およびその HFDP 増殖促進作用評価. 第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2023. 10. 14. 【国内・ポスター】
- 22) 西川勝悟, 萬瀬貴昭, 楡 光世, 中村萌笑, 森川敏生 : 苦参 (*Sophora flavescens* Aiton, 根) 含有プレニルフラボノイドのヒアルロニダーゼ阻害活性. 第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2023. 10. 14. 【国内・ポスター】
- 23) 西村 晴, 萬瀬貴昭, 西 さくら, 羅 鳳琳, 森川敏生 : 植物染料素材 "藤黄" 由来プレニルキサントンのコラゲナーゼ阻害活性. 第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2023. 10. 14. 【国内・ポスター】
- 24) 石川和奏, 長友暁史, 神田愛華, 萬瀬貴昭, 森川敏生 : タイ天然薬物 *Phayom* (*Shorea roxburghii*) 由来オリゴステルペノイドの PTP1B 阻害活性. 第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2023. 10. 14. 【国内・ポスター】
- 25) 長友暁史, 渡邊秀太, 石川和奏, 萬瀬貴昭, 森川敏生 : アンディローバ含有リモノイド 7-deacetoxy-7-oxogedunin のオートファジーを介する肝細胞内中性脂肪低減作用. 第 24 回天然薬物の開発と応用シンポジウム (広島), 2023. 10. 14-15. 【国内・口頭】
- 26) 高田隆矢, 長友暁史, 萬瀬貴昭, 米田朱里, 竹田翔伍, 下田博司, 森川敏生 : マウンテンキャビア抽出物および主要サポニン *momordin Ic* の脂肪吸収抑制作用. 第 24 回天然薬物の開発と応用シンポジウム (広島), 2023. 10. 14-15. 【国内・口頭】
- 27) 高島克輝, 浅井 茜, 芦立未奈, 鈴木璃子, 丸本真輔, 石川文洋, 萬瀬貴昭, 森川敏生, 田邊元三 : ワンポット *S*, *O*-グリコシド結合形成反応を用いた *calanthoside* の全合成と構造活性相関研究. 第 49 回反応と合成の進歩シンポジウム (岐阜), 2023. 11. 6-7. 【国内・ポスター】
- 28) 竹田翔伍, 萬瀬貴昭, 下田博司, 森川敏生 : 米由来新規アシル化グルコシルセラミドの化学構造および表皮保湿作用. 第 16 回セラミド研究会学術集会・第 17 回スフィンゴテラピイ研究会合同年会 (石川), 2023. 11. 15-17. 【国内・口頭】 **2023 年度 Young Investigator Award に選出**
- 29) Manse, Y., Luo, F., Kato, K., Okazaki, A., Okada, E., Yanagida, M., Nakamura, S., Morikawa, T. : Effect of *enmein* from *Isodonis Herba* on Proliferation-promoting activity in human hair follicle dermal papilla cells: structural requirements and mode of action. The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15, Kyoto, Japan), 2023. 11. 20-23. 【国際・ポスター】
- 30) 田上貴臣, 石田晃太, 石原理恵, 岡坂 衛, 河端昭子, 谷出沙也香, 西尾雅世, 山本 豊, 横倉胤夫, 吉川 舜, 酒井英二, 森川敏生, 松田久司 : 生薬品質集談会報告第 55 報-インヨウカクについて-TLC によるイカリイン分析法の検討. 第 51 回生薬分析シンポジウム (オンライン), 2023. 12. 8. 【国内・口頭】
- 31) 森川敏生 : 薬用・食用資源からの活性天然物の探索とその開発・応用に関する食品薬学研究. 第 295 回大阪生薬協会・技術部会特別講演会 (大阪), 2024. 2. 22. 【国内・口頭】 **招待講演**
- 32) 竹田翔伍, 下田博司, 萬瀬貴昭, 森川敏生 : マウンテンキャビア由来新規アシル化フラボノイド配糖体の化学構造および DPP-IV 阻害活性. 日本農芸化学会 2024 年度大会 (東京), 2024. 3. 24-27. 【国内・口頭】
- 33) 米田朱里, 竹田翔伍, 萬瀬貴昭, 下田博司, 森川敏生 : 米由来新規アシル化グルコシルセラミドの化学構造および表皮保湿作用. 日本農芸化学会 2024 年度大会 (東京), 2024. 3. 24-27. 【国内・口頭】
- 34) 荒井雅吉, 久保田高明, 森川敏生 : 一般シンポジウム モノトリサイエンス アップトゥデート. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 2024. 3. 28-31. 【国内・口頭】 **オーガナイザー**

- 35) 佐々木将太郎, 藤野直也, 熊内雅人, 藤本社史, 福田陽一, 森川敏生, 赤井周司 : ヒロハセネガの室内での育苗条件の探索検討. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 2024. 3. 28-31. 【国内・ポスター】
- 36) 宮坂賢知, Ong Guang, 萬瀬貴昭, 森川敏生, 宮崎和雄, 下田博司 : 米由来新規アシル化グルコシルセラミドによる樹状細胞活性化の構造活性相関とその作用メカニズム. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 2024. 3. 28-31. 【国内・ポスター】
- 37) 萬瀬貴昭, 長友暁史, 渡邊秀太, 森川敏生 : ブラジル生薬 *Andiroba* (*Carapa guianensis*)由来リモノイド成分のメラニン産生抑制作用. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 2024. 3. 28-31. 【国内・ポスター】
- 38) 上林将人, 中西郁夫, 松田久司, 萬瀬貴昭, 森川敏生 : Ca 拮抗薬開発における日本の貢献とレドックス制御からみた新展開. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 2024. 3. 28-31. 【国内・ポスター】
- 39) 西川勝悟, 萬瀬貴昭, 楡 光世, 中村萌笑, 森川敏生 : 生薬クジン (苦参, *SOPHORAE RADIX*) 由来プレニルフラボノイドの抗アレルギー活性. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 2024. 3. 28-31. 【国内・ポスター】
- 40) 大津行延, 高田隆矢, 坂本裕介, 萬瀬貴昭, 眞岡孝至, 松田久司, 森川敏生 : ヒュウガトウキ (*Angelica furcijuga*) に含有されるケラクトン型クマリンの抗アレルギー作用および定量分析. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 2024. 3. 28-31. 【国内・ポスター】
- 41) 石川和奏, 長友暁史, 神田愛華, 萬瀬貴昭, 森川敏生 : タイ天然薬物 *Shorea roxburghii* 樹皮由来オリゴスチルパノイドの PTP1B 阻害活性. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 2024. 3. 28-31. 【国内・ポスター】
- 42) 長友暁史, 河野麻実子, 川上宏智, 萬瀬貴昭, 森川敏生 : ローズヒップ由来 *trans*-tiliroside の肝臓からの VLDL 分泌抑制作用. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 2024. 3. 28-31. 【国内・ポスター】
- 43) 下田博司, 萬瀬貴昭, 竹田翔伍, 宮坂賢知, 米田朱里, 森川敏生 : 米油副産物「ガム質」に含まれるスフィンゴ脂質および糖脂質成分の単離・構造決定. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 2024. 3. 28-31. 【国内・ポスター】
- 44) 森川敏生, 高田隆矢, 大津行延, 吉川真衣, 萬瀬貴昭 : ツバキ種子に含まれるアシル化トリテルペンサポニン *camelliasaponin B<sub>2</sub>* の中性脂肪吸収抑制作用. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 2024. 3. 28-31. 【国内・ポスター】
- 45) 高田隆矢, 長友暁史, 萬瀬貴昭, 竹田翔伍, 下田博司, 松田久司, 森川敏生 : オレアナン型トリテルペンサポニン *momordin Ic* の高脂肪食飼育マウスを用いた脂肪吸収抑制作用. 日本薬学会第 144 年会 (横浜), 2024. 3. 28-31. 【国内・ポスター】

### ③ その他

#### 【Foreword】

- 1) 森川敏生, 久保田高明, 荒井雅吉 : モノトリサイエンス アップトゥデート. *薬学雑誌*, 144, 19 (2024).

#### 【特許】

- 1) 公開番号：特開 2023-53550；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，宮坂賢知，竹田翔伍，下田博司，村井弘道；発明の名称：メラニン生成抑制剤，2023. 4. 13.
- 2) 公開番号：特開 2023-53551；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，宮坂賢知，竹田翔伍，下田博司，村井弘道；発明の名称：水分蒸散量抑制剤，2023. 4. 13.
- 3) 公開番号：特開 2023-78057；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：メラニン生成抑制剤，2023. 6. 6.
- 4) 出願番号：特願 2023-093183；出願人：株式会社サンライト・リング・ブレス，学校法人近畿大学；発明の名称：ミョウガの葉部を用いた中性脂質吸収抑制剤，2023. 6. 6.
- 5) 出願番号：特願 2023-148766；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，下田博司，米田朱里，村井弘道；発明の名称：血小板凝集抑制剤，2023. 9. 13.
- 6) 出願番号：特願 2023-148557；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，萬瀬貴昭，竹田翔伍，宮坂賢知，下田博司，米田朱里，村井弘道；発明の名称：新規化合物及びその用途，2023. 9. 13
- 7) 出願番号：特願 2023-149050；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，米田朱里，下田博司，村井弘道；発明の名称：経皮水分蒸散量低下剤，2023. 9. 14.
- 8) 出願番号：特願 2023-151560；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，米田朱里，宮坂賢知，下田博司，村井弘道；発明の名称：血管透過性抑制剤及びそれを用いた冷え性改善剤，2023. 9. 19.
- 9) 特願 2023-198871；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，萬瀬貴昭，竹田翔伍，宮坂賢知，下田博司，米田朱里，村井弘道；発明の名称：新規化合物及び

その用途, 2023. 11. 24.

- 10) 特願 2024-038051 ; 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, 萬瀬貴昭, 竹田翔伍, 下田博司, 村井弘道; 発明の名称: 新規化合物、その用途、及び新規化合物の製造方法, 2024. 2. 28.

#### 【外部助成】

- 1) 科学研究費補助金. 研究代表者: 森川敏生, 研究分担者: 萬瀬貴昭; 研究課題: 伝統・伝承薬物資源からの内臓脂肪蓄積低減物質の探索とその科学的評価. 研究種目: 基盤研究 (C) (新規, 2022~2024 年度); 課題番号: 22K06688; 交付金額: 2023 年度 1,300 千円 (直接経費: 1,000 千円, 間接経費: 300 千円) [2022 年度 1,690 千円 (直接経費: 1,300 千円, 間接経費: 390 千円); 2024 年度 1,170 千円 (直接経費: 900 千円, 間接経費: 270 千円)]
- 2) 科学研究費補助金. 研究代表者: 松田久司, 研究分担者: 森川敏生, 萬瀬貴昭, 中嶋聡一; 研究課題: メタボリックシンドロームに有用な総エネルギー消費促進素材の探索. 研究種目: 基盤研究 (C) (新規, 2023~2025 年度); 課題番号: 23K06202; 交付金額: 2023 年度 1,820 千円 (直接経費: 1,400 千円, 間接経費: 420 千円) [2024 年度 1,820 千円 (直接経費: 1,400 千円, 間接経費: 420 千円); 2025 年度 1,040 千円 (直接経費: 800 千円, 間接経費: 240 千円)]
- 3) 経済産業省 令和 5 年度 成長型中小企業等研究開発支援事業 (Go-Tech 事業). 研究代表者: オリザ油化株式会社, 研究分担者: 学校法人近畿大学 (SL, 森川敏生), 国立大学法人北海道大学 (五十嵐靖之), 国立大学法人埼玉大学 (石川寿樹), 国立大学法人佐賀大学 (光武 進); 研究開発計画名: 免疫強化作用を訴求した 3 種の機能性米セラミド食品原料の研究開発および事業化. 研究開発期間: 令和 5 (2023) ~ 7 (2025) 年度; 事業総額: 122,000 千円 (うち, 本学交付額: 3,510 千円), 2023 年度 1,950 千円 (直接経費: 1,500 千円, 間接経費: 450 千円) [2024 年度 1,560 千円 (直接経費: 1,200 千円, 間接経費: 360 千円)]
- 4) 森川敏生(分担); 2023 年度 あいち中小企業応援ファンド新事業展開応援助成金; 小松菜由来 GIPC の商品化を目指した研究開発 (小松菜由来 GIPC の構造決定). 研究期間: 2023 年度; 交付金額 (分担金) 750 千円
- 5) 研究代表者: 森川敏生, 共同研究者: 白木琢磨 ほか; 名称: 日本杜仲研究会 第 17 回 研究助成 (日本杜仲研究会); 研究題目: 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. 研究期間: 令和 4 年度 ~ 5 年度; 交付金額: 1,000 千円
- 6) 研究代表者: 角谷晃司, 共同研究者: 森川敏生; 名称: 機能性健康米協会 第 3 回 研究助成 (機能性健康米協会); 研究題目: 『金賞健康米』のアンチエイジング弁当への活用と体質改善調査. 研究期間: 令和 4 年度 ~ 5 年度; 交付金額: 300 千円

#### 【新聞など】

- 1) ヒロハセネガ完全水耕栽培に成功 生薬規格に適合, 出荷を開始. 薬事日報. 2023. 7. 27. (<https://www.kindai.ac.jp/pharmacy/news/media/2023/07/039613.html>)
- 2) 近畿大学へもち米を提供 「アンチエイジング弁当」に使用される予定. 2023. 8. 30. (日本農業新聞); 2023. 9. 1. (FOREST Vol. 277 (2023 年 9・10 月号))
- 3) 研究所ってどんどこ? 先生たちに聞いてみた!. 近大ぴーぐる 第 34 号. 2024. 2. 29.

#### 【ニュースリリース】

- 1) 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」水耕栽培の三つ葉を病院食として提供. 2023. 4. 14. (<https://newscast.jp/news/2992914>)
- 2) 近畿大学生物理工学部生が、杜仲茶の新たな可能性を模索 第 28 回国際食品素材/添加物展・会議にて発表. 2023. 5. 12. (<https://newscast.jp/news/1015460>)
- 3) 薬学部創薬科学科学生が東大阪市ゆかりの古代桃「稲田桃」を使ったジャム作りに参加、地元ボランティアと交流. 2023. 8. 17. (<https://www.kindai.ac.jp/pharmacy/news/event/2023/08/039746.html>)
- 4) ローズヒップ由来ティロロサイドによる脂質異常症予防作用の可能性が明らかに 「日本生薬学会 第 69 回年会」において発表. 2023. 8. 30. (<https://newscast.jp/news/0057746>)
- 5) 東大阪市ゆかりの古代桃「稲田桃」を病院食に提供 近畿大学薬学部生がジャムを製造&農学部生がメッセージカードを作成. 2023. 9. 7. (<https://newscast.jp/news/4783315>)
- 6) 新製品「FemBerry (フェムベリー™/ストロベリーグアバエキス) 今秋リリース 血流改善による冷え性・むくみ改善とバリア機能促進作用を持つ国産フルーツ素材. 2023. 9. 22. (<https://newscast.jp/news/7402234>)
- 7) 小林製薬×オリオンビール「生活習慣改善プログラム (血糖値対策)」~血糖値対策サプリメントによる実証実験結果を発表~. 2023. 11. 1. (<https://www.kobayashi.co.jp/newsrelease/2023/20231101/>) (<https://www.orionbeer.co.jp/utility/history/h2023/1101.pdf>)

- 8) 「世界で最も影響力のある研究者トップ2%」にランクインしました。2023.12.14.  
(<https://www.kindai.ac.jp/pharmacy/news/topics/2023/12/040918.html>)
- 9) 日経 CNBC 「ものづくりの挑人たち」近畿大学薬学総合研究所 教授 森川敏生がコメント。  
2023.12.23. (<https://www.kindai.ac.jp/news-pr/media/2023/12/040957.html>)

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

課題名	“なぎなた”の運動習慣をもつ女性中高齢者における心身の健康と身体活動調査 －1 週間の身体活動量から捉えた健康度・生活習慣の特徴－		
研究分担者	氏名	所属	職位
	田中ひかる	経営学部教養・基礎教育部門 近畿大学アンチエイジングセンター	教授
	木村有里	岩崎学園 横浜保育福祉専門学校	専任講師
	宮田尚美	名古屋市立南光中学校	非常勤講師
佐川和則	経営学部教養・基礎教育部門 近畿大学アンチエイジングセンター	教授	

#### 研究概要

本研究は、なぎなたの運動習慣をもつ女性中高齢者における 1 週間の身体活動量と健康度・生活習慣の関係について検討した。対象者は長年、全日本なぎなた連盟と古流に所属している女性中高齢者 149 名であり、調査方法は、IPAQsv に「軽い活動」(低強度)の質問項目を加えた調査と健康度・生活習慣調査を用いた。

その結果、1 週間の身体活動量は、高強度(59.0±10.5 歳)が、低・中強度(65 歳以上)より有意に高値を示した。そして、対象者は、全体の 9 割の者が中から高身体活動量で活動しており、健康度と運動意識が高値であった。古流と全日本なぎなた連盟に所属している者より古流のみに所属している者は、比較的高い年齢層の者が多く、精神的健康度と生活習慣が有意に高値を示した。

#### 研究成果

中高齢のなぎなた愛好者は、日常の身体活動において、異なる運動強度(低～高)での身体活動の継続が運動器・心身の健康維持・増進に影響をもたらすことが考えられる。そこで、本研究は、なぎなたの運動習慣をもつ女性中高齢者における 1 週間の身体活動量と健康度・生活習慣の特徴について明らかにすることとした。

なぎなたは、老若男女、年齢や個々の体力レベルに応じて様々な運動強度で実施できる。本研究の対象者は長年なぎなたを継続している女性で、65 歳以上が全体の半分以上を占めた。ちなみに、前期高齢者 38 名、後期高齢者は 31 名の合計 69 名で、全体のおよそ 6～7 割の者が現在、健康であり健康に満足している者であった。

##### (1)運動強度・身体活動量別にみた健康度・生活習慣について

高い運動強度で活動していた対象者は、平均年齢が 59.0 歳であり、中強度 66.8 歳より有意に低値を示した。65 歳以上の前期・後期高齢者は、休養が十分にとれておりストレス回避などが高い傾向を示した。1 週間の身体活動量を 3 カテゴリでみた結果、年齢はおよそ 63 歳とすべてのカテゴリがほぼ同じ平均年齢を示した。その中で、高身体活動量であった者は、健康度と運動意識が高い傾向を示した。高・中身体活動量のなぎなた活動歴は、40 年以上の者が各 32 名と最高年数は 65 年と長い期間継続して実施されていた。なぎなたの練習頻度は、週に 3 日以上実施していた。その対象者は休養が十分とれていたことから、なぎなたは高齢者にとって持続可能な取り組みとして健やかで心豊かな生活を送ることが出来る運動の一つであることが示唆された。

##### (2)古流を実施している者の健康度・生活習慣について

古流および古流と全日本に所属している者は全体の 64%を占め、平均年齢は 65 歳以上であった。古流は、精神的健康度が全日本と古流に比べて高値を示した。精神的健康度とはグループ適応や対人関係が良いなどを意味する。そし

て、食事、休養、生活習慣が全日本より古流の方が高値を示した。すなわち、65 歳以上の古流を行っている者は生活習慣の維持・増進に役立つ運動として効果的な持続可能な取り組みの一つであることが示唆された。

本研究では明らかに出来なかったが、全日本なぎなた連盟には、演技(しかけ応じ、全日本なぎなた連盟の形)があり、全日本に所属している者においても、ライフコースアプローチすなわち、生涯スポーツを経時的に捉えた健康づくりが期待できると考えられる。

### (3)様々なカテゴリ別に見た健康度と生活習慣パターン

健康日本21(第3次)では、4つの基本的方向として①健康寿命の延伸と健康格差の縮小、②個人の行動と健康状態の改善③社会環境の質の向上④ライフコースアプローチを踏まえた健康づくりが示されている。このなかで、②の個人の行動と健康状態の改善には、生活習慣病の発症予防や重症化予防、生活習慣の改善などが挙げられる。さらに、③の社会環境の質の向上には社会とのつながり・こころの健康の維持及び向上などが挙げられる。この社会環境の質の向上は健康寿命の延伸と健康格差の縮小のための重要な1要素であると考えられる。

これまで、田中ら(2023)はなぎなた部に所属する大学生男女 189 名を対象に身体活動量と健康度・生活習慣を報告し、特に運動部に所属する大学生は健康度が高く、生活習慣も望ましい状態であることを示した。この田中ら(2023)の結果に加え本研究の女性中高齢者 149 名の結果をみると、歩行を除く、すべての運動強度とカテゴリで健康度は比較的高く、運動部に所属する大学生および女性中高齢者のすべてが生活習慣の望ましい状態であった。すなわち、女性高齢者は運動部に所属する大学生(中強度以上)の者と同程度であったことがわかる。

以上のことから、中高齢者の健康維持や改善の一対策として、なぎなたの運動習慣を持つ女性高齢者は、現在おこなっている「なぎなた活動」を継続していくことで、生活習慣を維持・増進ができ、より健康寿命の延伸が期待できる。

## 研究発表

### ① 論文

田中ひかる, 木村有里, 宮田尚美, 佐川和則

“なぎなた”の運動習慣をもつ女性中高齢者における心身の健康と身体活動調査 – 1 週間の身体活動量から捉えた健康度・生活習慣の特徴 –

教養・外国語教育センター紀要(一般教養編). 14(1), 15-21, 2024

所属	農学部食品栄養学科	氏名	木戸慎介
----	-----------	----	------

課題名			
研究分担者	氏名	所属	職位
	伊藤 龍生	農学部食品栄養学科	教授
	増田 誠司	農学部食品栄養学科	教授
	竹森久美子	農学部食品栄養学科	教授

## 研究概要

## 【伊藤】

リンゴペクチンは、血中ヒスタミン濃度の降下作用が報告されており、アレルギー性疾患に対する予防効果が期待されている。しかし、アトピー性皮膚炎（AD）の改善効果は明らかになっていない。また、リンゴペクチンは特定の腸内細菌のみを選択的に増殖させ、腸内細菌叢の改善が報告されている。本研究では、AD 皮膚における組織学的解析と腸内細菌叢の組成の変化を検討した。

## 【増田】

がん細胞で高発現する因子には様々なものがあるが、その中で遺伝子発現の制御において重要な働きを持つ因子に TREX 複合体と AREX 複合体がある。今回、これら複合体の構成成分の解析を行い、それぞれの構成成分の中心となる因子の構造解析と比較を行った。

## 【竹森】

正常モデルあるいは高血圧モデル動物の胎児期の低栄養環境が成熟後の疾患発症に及ぼす影響を検討した。

## 【木戸】

タンパク質源の異なる食事におけるリン、カリウムの調理損失に着目し、植物性タンパク質の多い食事（植物食）と動物性タンパク質の多い食事（動物食）に含まれるリン並びにカリウム含量を調理前後で比較検討した。また、加熱調理法の一つである「ゆでる」に着目し、動物性食品に含まれるリンをさらに低減するための調理学的工夫についても検討した。

## 研究成果

## 【伊藤】

AD を惹起させた背部皮膚を比較すると、AD 群では皮膚の乾燥や紅斑、有意な表皮の肥厚がみられた ( $p < 0.001$ ) が、全ペクチン群では無処置群と同等の皮膚が観察され、表皮の肥厚を有意に減少させた ( $p < 0.05$ )。また、AD 群に比較してリンゴペクチン投与群ではマスト細胞と CD4+細胞の数が減少した（マスト細胞： $p < 0.05$ ，CD4+細胞： $p < 0.05$ ）。糞便の  $\beta$  多様性解析より、リンゴペクチン投与群の腸内細菌叢は Control 群や AD 群と異なるクラスターを形成していた。

リンゴペクチンの投与は、Treg 発現に関係している腸内細菌を増加させた結果、皮膚における Treg 発現を増加させ、免疫応答を正常化し、AD 改善したことが示唆された。

## 【増田】

超高齢社会の日本では3人に1人の死因は「がん」である。がん細胞で高発現する因子には様々なものがあるが、その中で遺伝子発現の制御において重要な働きを持つ TREX 複合体と AREX 複合体の解析を行い、それぞれの構成成分を明らかにした。またそれぞれの複合体の中心的な機能を果たしている UAP56 と URH49 の立体構造を比較して構造の違いを明らかにするとともに、TREX 複合体と AREX 複合体形成の制御機構について明らかにした。

## 【竹森】

正常動物の胎児期低栄養は骨化遅延以外の形態発達には影響を及ぼさないことが明らかになった。高血圧モデルに対する胎児期低栄養環境下に置かれた仔に対する発育早期の RAS 阻害は成長後の高血圧のみならず糖代謝異常発症を予防し病態発症を遅延させる可能性があることを示した。①②食品成分における悪酔い防止効果を検討した。

## 【木戸】

CKD 患者向け食事においては植物性由来タンパク質を多く含む食事では動物性に比べて尿中リン排泄が少ない（すなわち食事リン負荷が小さい）ことがわかった。これは食事由来リンの蓄積が問題となる CKD 患者に応用可能である。

## 【伊藤】

## 学会発表

1. リンゴパクチン投与によるアトピー性皮膚炎の組織学的解析と腸内細菌叢組成の変化に関する検討、第 26 回日本臨床腸内微生物学会総会・学術集会・横浜市、藤崎明日香、立石里佳、志岐幸祐、水口信行、佐藤隆夫、伊藤龍生
2. リンゴパクチン投与によるアトピー性皮膚炎の組織学的解析と腸内細菌叢に及ぼす影響、第 62 回 日本栄養・食糧学会近畿支部大会・奈良県、奈良市、藤崎明日香、水口信行、佐藤隆夫、伊藤龍生

## 原著論文

1. 藤崎明日香, 立石里佳, 志岐幸祐, 山田秀和, 水口信行, 伊藤龍生. リンゴパクチン溶液の経口投与によるアトピー性皮膚炎の改善効果と腸内細菌叢に与える影響. 日本臨床腸内微生物学会誌. 第 25 巻 1 号. pp.46-55、2024
2. Asuka Fujisaki, Aya Matsui, Kosuke Shiki, Rika Tateishi, Tatsuki Itoh, Oral administration of apple pectin solution improves atopic dermatitis in a mouse model, J Nutri Sci Vit, 70, pp.9-18, 2024

## 【増田・竹森】

## 学会発表

計 16 件 (講演 3 件)

## 原著論文

1. Takemori, K., Aoki, K., Matsuo, T., Taguchi, T., Kometani, T. Effects on Development and Metabolism of offspring Born from Japanese Underweight Model Dams. J Clini. Nutri. Dietetics. 9(3;186),1-2, 2023
2. Fujita, KI., Ito, M., Irie, M., Harada, K., Fujiwara, N., Ikeda, Y., Yoshioka, H., Yamazaki, T., Kojima M., Mikami, B., Mayeda, A., Masuda, S. Structural differences between the closely related RNA helicases, UAP56 and URH49, fashion distinct functional apo-complexes Nat. Commun. 15, 455, 2024,
3. Fujita, KI., Yamazaki, T., Mayeda, A., Masuda, S. Terminal regions of UAP56 and URH49 are required for their distinct complex formation functioning to an essential role in mRNA processing and export Biochem. Biophys. Res. Commun. 703, 149682, 2024
4. 上西 梢, 村上哲男, 竹森久美子、生活習慣病モデルとしての SHRSP の新たな有用性 日本人の体質を再現したモデル動物への食餌制限のタイミングと病態発症との関連. SHR News Letter. 73 2023
5. 鶴飼 生望、堀 史人、増田 誠司、mRNA スプライシングを調節する食品とその機能性成分 アグリバイオ、8、54-59、2024

## 【木戸】

## 学会発表

1. 水本千夏, 神岡実祐, 青柳美咲, 房晴美, 水野時枝, 向奥裕基, 北村光, 木戸慎介、家庭用調理ケア家電の調理特性について、第 22 回日本栄養改善学会近畿支部学術総会、2023 年 12 月
2. 藤本美香, 山下和子, 村上華子, 渡辺紗弥佳, 藤原克美, 木戸慎介, 富田圭子, 多賀敦, 安井梨紗, 村田積美, 市川勝義, 東田有智、大学生と「官・産・学」で健康教育を目指す食育イベントについて、第 27 回日本病態栄養学会年次学術集会、2024 年 1 月
3. 木戸慎介、医食農連携を基盤とした with コロナの地域戦略 ~地域支援型農業 (CSA) を導入した「医」と「農」を支える多様な連携軸の構築~、2023 年度公益社団法人滋賀県栄養士会研究教育事業部総会、2024 年 2 月

## 原著論文

1. Kozue Uenishi, Nozomi Kawasaki, Haruka Iseki, Misato Nogata, Yuki Kawabata, Shinsuke Kido、[Effect of a plant protein-rich diet on postprandial phosphate metabolism in healthy adult men: a randomised controlled trial](#)、J Human Nut and Diet, 27 March 2024.

所属	生物理工学部・食品安全工学科	氏名	白木琢磨
----	----------------	----	------

課題名	化合物ライブラリーの多様性を生み出す技術開発		
研究分担者	氏名	所属	職位
	松川哲也		

#### 研究概要

創薬において土台となる化合物ライブラリーの量と質は、創薬の成否を決める重要な点である。歴史的には天然化合物の全合成を試みる過程で新たな化合物合成法が考案され、その合成方法を組み合わせたコンビケムにより種類を増やすことがなされてきた。しかし、この方法では官能基の多様性は確保できても、ファーマコフォアの開発には至らないため、類似した化合物を増やすだけになってしまう。本研究では、天然化合物が圧倒的な多様性を有している事、さらには部分構造（フラグメント）の合成とその組み合わせにより多様性を有している事に着目し、天然化合物の多様性創出機構をまねた化合物ライブラリーの多様性創出を試みた。

以上の研究背景は近畿大学先端技術総合研究所紀要として報告した。

#### 研究成果

天然化合物データベースから、約 2 7 万化合物の化学構造をダウンロードし、RECAP 法によりフラグメント化を行い、天然化合物を構成する部分構造（フラグメント）を約 1 万種類作成した。このフラグメントを標的蛋白質（本実験では PPAR $\gamma$ ）に対して *in silico* ドッキングを行った。結合に成功した上位フラグメントを元に、2 箇所にもたがって結合する 2 種類のフラグメントをもつ天然化合物を検索し、標的蛋白質へのリガンド候補天然化合物を得た。実際に購入可能な天然化合物を用いて結合実験を行った結果、実際に結合する天然化合物を複数見つけることが出来た。天然化合物部分構造を用いることで天然化合物の構造多様性をもつ化合物ライブラリーを創出することを考えた。つまり、天然化合物にはない組み合わせで天然化合物部分構造を結合することで、擬似天然化合物をライブラリーとして用意した。これらの中から標的蛋白質への新たなリガンド候補天然化合物を探索した。

部分構造は *in silico* ドッキングでスクリーニングしているので、擬似天然化合物を再度 *in silico* ドッキングすることは意味がないと考え、ここでは新たに AI を用いたリガンド予測を行った。化合物データベースを smiles 表記したものを大規模言語モデル(LLM)で学習させた ChemBERTa を AI として用いた。PPAR $\gamma$  に対するリガンド活性データベースを ChemBERTa に学習させることでチューニングを行い、PPAR $\gamma$  に対するリガンド活性予測 AI を構築した。これにより擬似天然化合物ライブラリーの中からリガンド活性が高いと予測された候補化合物を絞り込むことが出来た。

さらに、天然化合物を構成する部分構造（フラグメント）1 万種類を用いて LSTM に学習させ、学習済み LSTM を用いた生成 AI により新たなフラグメントを生成した。これにより天然化合物にはないフラグメントを用意することが出来、さらに化合物ライブラリーの多様性が確保できた。

以上の成果は生化学会でポスター発表を行った。

#### 研究発表

清岡和俊、櫻井一正、米澤康滋、白木琢磨「化合物数と多様性をめぐる医薬品ライブラリーの温故知新」近畿大学先端技術総合研究所紀要、No28、1-14、2023

清岡和俊、白木琢磨「FaiGT：天然化合物から学ぶリガンド生成技術」第 96 回日本生化学会大会 ポスター発表 2023.11.1

所属	総合社会学部・アンチエイジングセンター	氏名	塩崎麻里子
----	---------------------	----	-------

課題名	高齢者と大学生の植物栽培を通じた世代間交流がもたらすポジティブな効果に関する実証研究		
研究分担者	氏名	所属	職位
	森川 敏生	薬学総合研究所・薬学研究科・アンチエイジングセンター	教授
	小林 昭雄	一般社団法人テラプロジェクト・大阪大学産業科学研究所	理事長・招聘教授
	峯平 慎哉	一般社団法人テラプロジェクト・大阪大学大学院工学研究科	専務理事・招聘教員
	田淵 恵	安田女子大学	講師

## 研究概要

高齢者の孤立・孤独予防は、超高齢社会の日本にとって大きな社会的課題である。地域との交流がない、友人との交流がない、多世代との交流がない高齢者は、助けが必要になっても支援を要請することが難しく、結果的に支援を得ることができないことが問題となっている。その状況に陥る前の予防的活動が注目されている。一方で、大学生の無気力や生きる意味の喪失が問題視されており、中途退学等のひとつの大きな理由ともなっている。時代の流れが速くなり、なぜ生きるのか？人生の価値とは？そのような問いに時間をかけて取り組む機会が失われていることが対策の難しさを助長している。

上述の課題を抱えている高齢者と大学生が、大学をプラットフォームとして集まり、それぞれに抱えている課題と向き合い、共に解決していける社会を目指した多世代交流活動を実施して、その効果を検証した。円滑で、かつ持続可能な交流を目的としているため、植物を栽培するという共有の取り組みを行う仕組みを取り入れて、交流を実施した。本研究では、植物の中でもレモンを取り上げて栽培することとした。レモンは、果実を収穫することができるため、達成感を味わうことができるだけでなく、最終的にジャムづくりやレモネードづくりを通して、それを分かち合う経験ができる。活動を通じて、自然のサイクルにおけるいのちの世代性を実感したり、生き物を預かることの責任とその大変さの中で成長を見守る経験を、多世代で共有することが可能であるからである。また、経験を共有することで、自然な枠組みで交流が行える結果として、様々な価値観を受け入れることができ、“終わりありと見えるものの中に、つながっていけるものがある”ことを実感できることを目指した。

研究期間は、2023年6月から2024年2月であった。地域高齢者の募集は、アンチエイジングセンターと薬学部薬用植物園の協力により行った。大学生の募集は、アカデミックシアタープロジェクトの通知を通して行った。多世代交流の効果指標としては、孤立・孤独、社会的つながり、エイジズム的態度、世代性（generativity: 次世代の若者や社会に対する利他性）、充実感を取り上げ、交流前と交流後に質問紙調査を実施することでデータを収集した。

## 研究成果

質問紙調査の結果、高齢者において世代性の有意な変化が認められ、特に女性において交流前後で有意な世代性の増加が認められた。男性でも世代性の変化は認められたが、もともと世代性の高い参加者が集まっていることが分かった。女性では交流前の世代性が男性に比べて低く、「若者に何かをしてあげたい」という使命感や利他性以外の動機で交流イベントに参加したものの、交流を通して若者への利他性が生まれ、増加

したと考えられる。また大学生においては、「高齢者に対する態度」がよりポジティブなものへと変化していることが明らかとなった。ただし、変化量としてはそこまで大きくなく、もともと高齢者に対してポジティブな印象を持っている大学生が交流イベントに参加している可能性も示唆された。今後は互いの世代に対してネガティブな印象を持っている高齢者、大学生にも参加してもらえるイベントにすることで、植物栽培を通じた世代間交流のポジティブな効果を明らかにしていく必要があると考える。

これまでの多世代交流の効果検証を行った研究では、1回のイベントの前後比較であったり、高齢者と幼児の交流が扱われることが多く、双方にどのような効果があるのかを縦断的に追った研究は数が少ない。本研究を継続して、高齢者にとってどのような交流に意味があるのか、大学生にとってどのような交流に意味があるのか、交流の継続によって相互作用がどう変化していくのか、詳細に追っていく必要がある。

#### 研究発表

発達心理学会、老年社会科学会、世代間交流学会等で発表を予定している。