

共同研究 研究紀要

2025

(2024 年度共同研究)

神戸薬科大学

共同研究 研究成果報告書

本学では、産業界、国内外の大学等の教員・研究者と行う共同研究について、神戸薬科大学共同研究規程に基づき、共同研究委員会で審査を行っています。また、その研究成果を広く公表するため、次に「共同研究 研究成果報告」を掲載します。

2024 年度共同研究（研究期間 2024. 4. 1 ～ 2025. 3. 31）

＜共同研究課題名（研究テーマ）＞

1. 薬物動態解析に基づく新規薬物送達システムの開発
2. 環境応答性自己崩壊型リボソーム製剤の開発とそのがん治療への応用
3. 肺高血圧発症メカニズムの解明と治療法最適化への応用
4. 病態診断・治療に資する薬剤開発研究
5. 薬用植物におけるアルカロイド生合成機構の解明と代謝工学
6. 小胞体ストレス応答を標的とする創薬化学研究
7. 非環状型人工核酸を用いた革新的核酸医薬の開発に関する研究
8. 紫外線曝露により生じる光老化メカニズムの解明
9. ヘテロ環骨格の新規構築法の開発を基盤とした革新的機能性分子の創製
10. 酸・塩基複合触媒を用いる高効率有機合成法と理論解析法の融合研究
11. 脳疾患の病態制御に関わる分子メカニズムの解明
12. 合成糖鎖を用いた硫酸化グリコサミノグリカンの生合成と機能の研究
13. 加齢性疾患の病態解明と新規治療法の開発

＜研究代表者＞

製剤学研究室

教授 坂根 稔康

薬剤学研究室

教授 大河原 賢一

臨床薬学研究室

教授 江本 憲昭

薬品物理化学研究室

教授 向 高弘

医薬細胞生物学研究室

教授 土反 伸和

薬化学研究室

教授 奥田 健介

生命分析化学研究室

教授 神谷 由紀子

機能性分子化学研究室

教授 田中 将史

薬品化学研究室

教授 上田 昌史

生命有機化学研究室

教授 波多野 学

衛生化学研究室

教授 長谷川 潤

生化学研究室

教授 北川 裕之

医療薬学研究室

教授 力武 良行

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	製剤学研究室
氏名	坂根稔康

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2025年3月31日付けをもって終了し、次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	薬物動態解析に基づく新規薬物送達システムの開発
----------	-------------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		坂根稔康	神戸薬科大学	製剤学研究室	教授	ペプチドの定量
		古林呂之	神戸薬科大学	製剤学研究室	准教授	in vitro 安定性評価
		田中晶子	神戸薬科大学	製剤学研究室	講師	in vivo 動物実験
	連 携 先	岩永一範	大阪医科薬科大学	薬学部臨床薬学教育研究センター	教授	データの解析

共同研究の成果

Oxytocin (OXT)をモデル薬物として、鼻腔から脳内に移行した薬物の脳内動態に対するglymphatic system (GPsys)の影響を検討した。acetazolamide (AZA)は脳脊髄液の分泌阻害作用、神経細胞の細胞膜に発現する水分子のチャネルであるaquaporine 4 (AQP4)の阻害を介して、GPsysの阻害作用を示すことが知られている。そこで、AZAによりGPsysが阻害された場合のOXTの脳内動態を通常時の動態と比較検討することで、脳内薬物動態に対するGpsysの関与の詳細を検討した。マウスにOXTを鼻腔内投与し、その後の血中濃度、脳内濃度を測定した。血中濃度はAZAの併用に伴い増大した。本知見の原因はOXTの尿中排泄の遅延と考えられる。同時に、脳内濃度は血中濃度の増大以上に、顕著に増大することが明らかとなった。マウスにおけるAQP4の発現量をPCR法により評価したところ、AZAの投与後、経時的に発現量が変動していることが明らかとなった。OXTの脳内動態にAQP4が関与している可能性を示唆する知見と考えられる。また、大槽穿刺法を用いてCSFを採取し、採取可能量を検討したところ、CSFの採取量が低下し、AZAによりラット脳内のCSF量が減少することが明らかとなった。以上の検討の結果、AZAはAQP4の阻害を通じて、GPsysの機能を低下させ、その結果、OXTの脳からの消失の遅延を介して、鼻腔内投与後の脳内OXT濃度を増大させていることが示唆された。薬物の脳内動態に対して、GPsysが多大な影響を与えており、GPsysを制御することで、鼻腔内投与による薬物の脳内送達を促進できることが明らかとなった。

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
曹 昌雄、田中晶子、森崎桃子、勝見英正、岩永一範、古林呂之、坂根稔康	日本薬剤学会第 39 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
Oxytocin 鼻腔内投与後の脳内動態に対する Glymphatic system の影響		2024/5/23	神戸市

発 表 者	学 会 名		
垣内梨乃、田中晶子、曹 昌雄、岩永一範、勝見英正、古林呂之、坂根稔康	第 74 回日本薬学会関西支部総会・大会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
鼻腔内投与による oxytocin の脳への移行性 — Glymphatic System と脳移行性の関係 —		2024/10/5	西宮市

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	薬剤学研究室
氏名	大河原 賢一

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2025年3月31日付けをもって終了し、次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	環境応答性自己崩壊型リポソーム製剤の開発とそのがん治療への応用
----------	---------------------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		大河原 賢一	神戸薬科大学	薬剤学研究室	教授	研究計画の立案・統括
		河野 裕允	神戸薬科大学	薬剤学研究室	准教授	リポソームの調製および 薬物放出性、体内動態、 抗腫瘍効果の評価
	連 携 先	大庭 誠	京都府立医科大学	医系化学	教授	研究計画の立案・統括
		武元 宏泰	京都府立医科大学	医系化学	准教授	pH感受性脂質の合 成、脂質・リポソームの 物性評価

共同研究の成果

本年度は、弱酸性のがん微小環境において効率的に内封抗がん剤を放出するpH応答性リポソームの開発を目的として、pH感受性脂質と負電荷脂質を組み込んだリポソームが弱酸性環境に反応して静電的相互作用を介して自己崩壊することのProof of Conceptに取り組んだ。pH感受性脂質としてDODAP、負電荷脂質としてDSPGを用い、これらを様々な比率で混合したリポソームを作製し、pH7.4および6.0における崩壊特性を評価した。その結果、DODAP : DSPG比が3 : 1のリポソームにおいて、pH6.0における顕著な崩壊が認められた。また蛍光物質であるカルセインを本リポソームに内封して同様の検討を行ったところ、pH6.0において内封カルセインが瞬時に放出されることが明らかとなった。本結果より、DODAPとDSPGを含むリポソームが優れたpH応答性リポソームとして機能することが実証された。

しかし、本リポソームはpH6.0で効率的に崩壊するもののpH6.5ではほとんど崩壊しないことが確認された。がん微小環境はpH6.5付近であることが報告されていることから、pH応答性リポソームは弱酸性条件の中でもpH6.5以上で崩壊するように設計することが望ましい。そこで、上述した脂質組成をプラットフォームとして、pH6.5で効率的に崩壊するpH応答性リポソームの開発に取り組んだ。pKaが約6であるDODAPを含むリポソームはpH6.0で効率的に崩壊したことから、pKaが約6.5であるDODMAを用いてリポソームの作製を行い、そのpH応答性を評価した。その結果、DODMA : DSPG = 3 : 1のリポソームは、pH6.5において30分以内にほぼ完全に崩壊することが明らかとなった。このように、pH7.4では安定な粒子として存在し、pH6.5条件で迅速に崩壊するpH応答性リポソームの脂質組成を見出すことに成功した。また、本リポソームにポリエチレングリコールを修飾することで、抗がん剤を安定に内封することができ、in vivo血中滞留性が顕著に向上することも明らかにした。

以上、DODMAとDSPGを含むリポソームが、高い薬物保持能・血中滞留性・pH応答性を兼ね備えており、抗がん剤をがん細胞へ送達するための有用な薬物キャリアとなる可能性を示した。

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
赤木 彩恵、河野 裕允、武元 宏泰、大庭 誠、森下 将輝、大河原 賢一	日本薬学会第 145 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
がん微小環境で効率的に薬物を放出する pH 応答性自己崩壊型リポソームの開発		2025 年 3 月 29 日	福岡市

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	臨床薬学研究室
氏名	江本 憲昭

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2025年3月31日付けをもって終了し、次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	肺高血圧発症メカニズムの解明と治療法最適化への応用
----------	---------------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		江本 憲昭	神戸薬科大学	臨床薬学研究室	教授	臨床検体を用いた細胞生物学的および分子生物学的解析
	連 携 先	谷口 悠	神戸大学	医学部附属病院循環器内科	助教	臨床データの収集・解析

共同研究の成果
本研究では、大学間連携による臨床・基礎両面からのアプローチを通じて、肺高血圧症(PH)発症の分子機序解明と最適治療選択のためのエビデンス蓄積を目指した。臨床面では、神戸大学医学部附属病院および国際医療福祉大学三田病院と連携し、2011年から2022年までに診断・治療を行った264例の慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)患者の臨床データをデータベース化した。特に、がん合併の有無が予後に及ぼす影響を多変量コックス回帰モデルで検討し、がん合併例では5年生存率が有意に低下することを明らかにした。さらに、がんの活動性(active vs. non-active)が予後因子として独立的に寄与することを示し、今後のPH患者に対するがんスクリーニング・フォローアップの必要性を提唱した。 基礎研究面では、呼吸器疾患―特に気管支肺異形成や慢性閉塞性肺疾患に合併するPHモデルを用い、病態生理学的に重要なエンドセリンの役割を解析した。具体的には、肺血管内皮細胞におけるエンドセリン受容体発現や下流シグナルの活性化を検討し、肺高血圧病変形成への寄与メカニズムを解明した。その成果は、今後のバイオマーカー探索や新規画像診断手法開発にも応用可能であり、病態評価の高精度化に貢献するものである。 これらの成果は査読付き論文としてまとめられ、研究領域内外で高く評価された。また、多職種・多施設との連携体制を構築することで、大規模臨床コホート研究の推進基盤を確立し、将来的には国内外の多施設共同研究へと発展可能なネットワークを整備した。 今後は、本研究で得られた臨床データと基礎的知見を統合し、新規診断マーカーや治療ターゲットの創出を目指すとともに、ゲノム解析やAIを活用した予測モデル構築にも取り組み、肺高血圧症診療の革新に資する研究を継続したい。

<研究論文>

著 者 名	論 文 標 題			
Fujii H, Taniguchi Y, Tamura Y, Sakamoto M, Yoneda S, Yanaka K, Emoto N, Hirata KI, Otake H.	Association between the prognosis and comorbidity of active cancer in chronic thromboembolic pulmonary hypertension			
雑 誌 名	巻	発行年	ページ	
BMC Pulm Med.	25	2025	2	

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	薬品物理化学研究室
氏名	向 高弘

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2025年3月31日付けをもって終了し、次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	病態診断・治療に資する薬剤開発研究
----------	-------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		向 高弘	神戸薬科大学	薬品物理化学研究室	教授	研究統括・プローブ評価
		佐野 紘平	神戸薬科大学	薬品物理化学研究室	准教授	細胞・動物実験
		山崎 俊栄	神戸薬科大学	薬品物理化学研究室	講師	プローブ合成・物性評価
	連 携 先	萩森 政頼	武庫川女子大学	薬学部・薬品分析学研究室	教授	プローブ設計・合成、物性評価

共同研究の成果

近年、がんやアルツハイマー病(アミロイドーシス)、動脈硬化症をはじめとする難治性疾患の病態が明らかとなりつつあり、これらの情報に基づく病態診断薬あるいは治療薬の開発に大きな期待が寄せられている。そこで本研究では、各種病態において重要な役割を果たす分子等を標的とした診断薬および治療薬の開発を目的とし、2024年度は以下に示す研究成果を得た。

我々はこれまでに、全身性アミロイドーシスの原因タンパク質であるアミロイドを標的として、新規ベンゾチアゾール誘導体を複数種類合成することに成功してきた。今年度も追加で合成を進め、得られた新規化合物のアミロイドに対する結合親和性について、アミロイドが沈着した脾臓の組織切片を用いたインビトロ蛍光観察にて評価した結果、良好な結合性を示す化合物を2つ見出すことに成功した。本研究成果は、国内学会において発表した。また、他の蛍光色素を母体とする放射性ヨウ素標識体を新たに設計し、その合成に成功した。インビトロオートラジオグラフィを用いた検討において、本薬剤の脾臓組織内アミロイドに対する結合が示唆された。さらに、前年度より合成を進めてきた酵素代謝型放射性薬剤について、さらなる誘導体を設計し、標識前駆体を合成することに成功した。また、アミロイドに対して結合親和性を示す化合物への光照射に伴う活性酸素種の発生を確認した。そこで、アミロイドタンパク質と本化合物を混和し、その結合性を確認するとともに、光照射を実施したところ、アミロイド分解を誘導する可能性を認めた。

さらに、がんの核医学診断および治療を目的として、多種多様ながんを高発現するNAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1)を標的とする放射性ヨウ素標識薬剤の各中間体の再合成および詳細な構造解析を実施した。特に重要な合成中間体について、NMRスペクトル、質量分析等の機器分析データを系統的に取得し、化合物の構造同定および純度確認を行った。

最後に、高濃度での生体蓄積が病態の発症に寄与する可能性のある、 Al^{3+} の生体内検出を目指したオフオン型ならびにレシオ型蛍光プローブについて、前年度までに得られた研究成果について科学論文としてまとめて報告した。

<研究論文>

著 者 名	論 文 標 題		
Fumiko Hara, Naoko Mizuyama, Takashi Fujino, Ashok Kumar Shrestha, Thenuwara Arachchige Omila Kasun Meetiyagoda, Shinya Takada, Hideo Saji, Takahiro Mukai, Masayori Hagimori	Development of a water-soluble fluorescent Al ³⁺ probe based on phenylsulfonyl-2-pyrone in biological systems.		
雑 誌 名	巻	発行年	ページ
Analytica Chimica Acta	1299	2024	342436

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
中西 洸平、佐野 紘平、平野 優里、村本 華菜子、山崎 俊栄、萩森 政頼、向 高弘	第 74 回日本薬学会関西支部大会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
アミロイド沈着組織切片を用いたベンゾチアゾール誘導体のインビトロ結合性評価		2024/10/5	兵庫

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	医薬細胞生物学研究室
氏名	土反 伸和

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2025年3月31日付けをもって終了し、次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	薬用植物におけるアルカロイド生合成機構の解明と代謝工学
----------	-----------------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		土反 伸和	神戸薬科大学	医薬細胞生物学研究室	教授	研究統括
		山田 泰之	神戸薬科大学	医薬細胞生物学研究室	講師	発現制御因子や酵素の機能解析
	連 携 先	寺坂 和祥	名古屋市立大学	薬学研究科医療機能薬学専攻	講師	生合成酵素や輸送体の解析

共同研究の成果

多様な生物活性を有する植物二次代謝(特化代謝)産物の高効率かつ安定した生産系の構築を目的に、本研究では、セリバオウレンやウマノスズクサなどの薬用植物におけるアルカロイド生合成関連遺伝子の探索と機能解明を進めてきた。本年度は、①ウマノスズクサが産生するアリストロキア酸等のアルカロイド生合成に関わると推測されるメチル基転移酵素の生化学的解析や他の生合成酵素遺伝子の探索、および②セリバオウレンが産生するベルベリンの転流に関わる輸送体遺伝子の探索を行った。

①前年度までに、ウマノスズクサ科ウマノスズクサ (*Aristolochia debilis*) から単離した2種類のO-メチル基転移酵素の基質特異性や基質認識に重要なアミノ酸残基の推定を行ってきた。本年度は、それら知見をもとに、2種類のO-メチル基転移酵素の、様々な基質に対するKmやVmax等のパラメーター値の算出・比較を行い、各酵素の特性をより詳細に解析した。また、アリストロキア酸やアボルフィン型アルカロイドの生合成中間体の生成に関わると予想される酸化反応を触媒する酵素の探索を行い、選抜した遺伝子の異種発現用ベクターへのサブクローニングなどを進めた。

②キンポウゲ科セリバオウレン (*Coptis japonica*) が生産するベルベリン等有用アルカロイドの転流機構の解明を目的に、関連遺伝子の探索を行った。オウレン培養細胞において、薬剤処理によりベルベリンが一過的に排出されることを見出し、その処理濃度や処理時間の検討を行った。その後、確立した処理条件において、経時的に細胞を回収し、代謝物分析とRNA-sequencing解析を行った。オウレン培養細胞が産生する各アルカロイドの培地への排出が顕著なタイミングにおいて、発現パターンが明らかに変化している遺伝子群が得られ、それらの中には候補となり得る輸送体遺伝子も含まれていた。

＜学会発表＞

発 表 者	学 会 名		
山田 泰之、清水 優香、小國 哲、村上 佳久、野村 史夏、松井 俊樹、土反 伸和、寺坂 和祥、佐藤 文彦	日本生薬学会第 70 回年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
ウマノスズクサが産生するアルカロイド生合成に関わる 2 つの O-メチル基転移酵素の機能解析		9月16日	近畿大学

発 表 者	学 会 名		
上原 風花、山田 泰之、三浦 謙治、土反 伸和、牧野利明、寺坂 和祥	日本薬学会第 145 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
ウマノスズクサのアポルフィンアルカロイド生合成に関わる酸化酵素の探索		3月27日	マリンメッセ福岡

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	薬化学研究室
氏名	奥田 健介

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2025年3月31日付けをもって終了し、次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	小胞体ストレス応答を標的とする創薬化学研究
----------	-----------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		奥田 健介	神戸薬科大学	薬化学研究室	教授	分子設計、合成、in vitroおよび培養細胞を用いた活性評価統括
		高木 晃	神戸薬科大学	薬化学研究室	講師	分子設計、合成の支援
	連 携 先					
		大橋 憲太郎	岐阜大学	工学部	教授	分子細胞生物学的手法による培養細胞を用いた評価

共同研究の成果

酸素及び栄養の不足で活性化するシグナル伝達系の一つとして知られる小胞体ストレス応答のunfolded protein response (UPR) シグナル伝達系は、がん微小環境における重要な適応機構であることが示され、難治性のがん細胞で特に活性化している。本共同研究では、このストレス応答バランスを崩す化合物の創製を目的としており、以下に当該年度での成果を述べる。

1. 栄養飢餓耐性解除能に着目した5-(4-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-oneの小胞体ストレス応答関連因子に着目した分子標的の探索

類縁のチアゾリジン誘導体と比較して、強力な栄養飢餓培地選択的な毒性を持つことを昨年度までに見出した5-(4-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-oneに関し、低栄養環境下で誘導されるUPR関連因子への影響について検討を行った。

まず、ヒト結腸癌細胞株HT-29でのUPR関連因子に与える5-(4-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-oneの影響を転写および翻訳レベルで評価した。ERストレスセンサーの一つであるPERKによって制御され、UPRの典型的な下流因子のひとつであるATF4やGADD34、GADD153に着目したところ、グルコースおよび血清欠乏培地(低栄養培地)において誘導されるこれらのタンパク質を5-(4-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-oneは転写レベルで強力に抑制し、ATF4に関しては翻訳レベルにおいても強力に抑制することを確認した。さらに、ERストレスセンサーの一つであり同様に低栄養培地で誘導される傾向が見られたATF6についても、5-(4-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-oneは転写レベルで抑制する傾向を持つことを見出した。以上の結果より、低栄養条件下におけるHT-29細胞に対する5-(4-methoxybenzylidene)-2-thioxothiazolidin-4-oneの分子標的としては、栄養飢餓耐性に関与するUPRであることが示唆された。

＜学会発表＞

発 表 者	学 会 名		
奥田健介, 高木晃, 伊藤悠真, 大橋憲太郎	日本薬学会第 145 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
がん細胞の獲得した栄養飢餓耐性解除能を有する 5-アリーリデン・ロダニン誘導体の小胞体ストレス応答関連因子に着目した分子標的の探索		2025.3.27.- 29.	福岡

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	生命分析化学研究室
氏名	神谷 由紀子

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2024年3月31日付けをもって終了し、次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	非環状型人工核酸を用いた革新的核酸医薬の開発に関する研究
----------	------------------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		神谷 由紀子	神戸薬科大学	生命分析化学研究室	教授	機能性核酸の設計と評価
		有吉純平	神戸薬科大学	生命分析化学研究室	助手	機能性核酸の合成と評価
	連 携 先					
		浅沼浩之	名古屋大学	大学院工学研究科	教授	研究の統括と人工核酸の設計

共同研究の成果

2024年度の共同研究により、特に①anti-miRNA核酸の開発、②ギャップマー型アンチセンス核酸の毒性軽減法の開発、に関する成果を得たので報告する。

①anti-miRNA核酸の開発と作用機序解明

miR-21は腫瘍細胞で高発現していることが知られているが、腫瘍以外にも繊維化や自己免疫疾患の進行に関連するmiRNAである。このことから、その機能を阻害するアンチセンス核酸の開発が期待されている。私たちはこれまで共同研究により、miR-21に着目し、非環状型人工核酸SNAからなる抗miR-21核酸の開発を進めてきた。人工塩基の導入により、抗miR-21核酸の活性向上が可能であることを細胞アッセイにより明らかにしたことから、本抗miR-21核酸のin vivo評価を実施し、モデルマウスに対して抗miR-21核酸が有効であることを明らかにした。

②ギャップマー型アンチセンス核酸の毒性軽減法の開発

ギャップマー型アンチセンス核酸は細胞内のRNaseHの触媒作用によりmRNAを切断し、効率的に遺伝子発現を抑制することが可能なアンチセンス核酸として古くから注目されている。SGLT2に対するギャップマー型アンチセンス核酸の5' および3' 末端のウイング領域がリボース型人工核酸2'-MOEであるものに対し、ウイング領域をSNAで置換したものを設計し、in vivo性能を評価した。その結果、SNAで置換したギャップマー型アンチセンス核酸が有効にアンチセンス活性を示すことに比べ、2'-MOEをもつギャップマー型アンチセンス核酸と比較して肝毒性の指標となるAST、ALT値が低減することが明らかとした。本成果はMolecular Therapy Nucleic Acid誌に報告した。

<研究論文>

著 者 名	論 文 標 題		
Jumpei Ariyoshi, Hiroyuki Asanuma, Yukiko Kamiya	Protocol for controlling the strand selectivity of siRNA using acyclic artificial nucleic acids		
雑 誌 名	巻	発行年	ページ
<i>Current Protocols</i>	5	2025	e70103

著 者 名	論 文 標 題		
Toshiki Tsuboi, Keita Hattori, Takuji Ishimoto, Kentaro Imai, Tomohito Doke, Junichiro Hagita, Jumpei Ariyoshi, Kazuhiro Furuhashi, Noritoshi Kato, Yasuhiko Ito, Yukiko Kamiya, Hiroyuki Asanuma, Shoichi Maruyama	In Vivo Efficacy and Safety of Systemically Administered Serinol Nucleic Acid-Modified Antisense Oligonucleotides in Mouse Kidney		
雑 誌 名	巻	発行年	ページ
<i>Molecular Therapy Nucleic Acids</i>	36	2025	102387

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
有吉純平, 樋口昌也, 大塚彩乃, 奥野未央佳, 谷川望, 山岡愛佳, 浅沼浩之, 神谷由紀子	日本薬学会第 145 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
非環状型人工核酸を用いた Gapmer アンチセンス核酸の毒性低減		2025 年 3 月 26-29 日	福岡

発 表 者	学 会 名		
有吉 純平, 樋口 昌也, 大塚 彩乃, 奥野 未央佳, 谷川 望, 南川 綾香, 山岡 愛佳, 大山 浩之, 浅沼 浩之, 神谷 由紀子	第 18 回バイオ関連化学シンポジウム		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
非環状型人工核酸の導入による Gapmer 型アンチセンス核酸の毒性軽減と機序解析		2024 年 9 月 12-14 日	つくば国際会議場

発 表 者	学 会 名		
Jumpei Ariyoshi, Ayaka Minamikawa, Mioka Okuno, Nozomi Tanigawa, Manaka Yamaoka, Masaya Higuchi,	XXV International Round Table on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids		

Hiroyuki Asanuma, Yukiko Kamiya			
タイトル		開催日	開催場所
Acyclic Nucleic Acids Substitution Reduces Toxicity and Enhances Antisense Activity of Gapmer-ASOs		2024 年 9 月 3-6 日	東京理科大学 葛飾キャンパス

発表者	学会名		
Jumpei Ariyoshi, Ayaka Minamikawa, Mioka Okuno, Nozomi Tanigawa, Manaka Yamaoka, Masaya Higuchi, Hiroyuki Asanuma, Yukiko Kamiya	日本核酸医薬学会第9回年会		
タイトル		開催日	開催場所
The effect of acyclic artificial nucleic acids on modulating the toxicity of gapmer-type antisense oligonucleotide		2024 年 7 月 15-18 日	仙台国際センター

発表者	学会名		
Jumpei Ariyoshi, Ayaka Minamikawa, Mioka Okuno, Nozomi Tanigawa, Aki Tsumura, Yuuka Suzumura, Tomoki Onabe, Masaya Higuchi, Hiroyuki Asanuma, Yukiko Kamiya	ISBC2024		
タイトル		開催日	開催場所
The Effects of Incorporating Acyclic Nucleic Acids on the Toxicity and Efficacy of Gapmer-ASOs		2024 年 4 月 24-26 日	Toyoda Auditorium, Nagoya University

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	機能性分子化学研究室
氏名	田中将史

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2025年3月31日付けをもって終了し、次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	紫外線曝露により生じる光老化メカニズムの解明
----------	------------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		田中将史	神戸薬科大学	機能性分子化学研究室	教授	新規評価系の構築
	連 携 先	坂本光	北里大学	薬学部放射性同位元素研究室	講師	データの解析
		高瀬ひろか	北里大学	薬学部放射性同位元素研究室	助教	研究の遂行

共同研究の成果

角化細胞はUVA曝露によりダメージを受けて様々な炎症誘導物質を放出し、それによって線維芽細胞のシグナル伝達が活性化されることで、コラーゲン分解酵素であるMatrix metalloproteinase-1(MMP-1)の発現を誘導すると考えられている。先行研究において、UVA曝露により細胞外に放出された因子が光老化に及ぼす影響を評価するために、ヒト真皮線維芽細胞のNB1RGBIに炎症性サイトカインであるTumor Necrosis Factor- α (TNF- α)を添加したところ、MMP-1の発現量に増加傾向が認められた。また、免疫系細胞THP-1を用いた研究において、TNF- α によるMMP-1の発現をTAK-242 (TLR4阻害剤)やML120B (IKK β 阻害剤)といった薬剤が抑制するという結果が報告されていた。そこで本研究では、同様の方法でNB1RGBIにおいて、TAK-242やML120BがTNF- α によるMMP-1の発現を抑制するかを評価した。まず、TAK-242あるいはML120B単独処理においては、MMP-1の発現に変動は認められなかった。一方、これらの薬剤(TAK-242濃度:0.5-5 μ M、ML120B濃度:1-10 μ M)の前処理後にTNF- α を添加したところ、MMP-1の発現抑制は認められず、むしろTNF- α の単独添加よりも発現量に増加傾向が認められた。UVA曝露により角化細胞より放出される炎症誘導物質には様々な種類が存在し、なおかつそれぞれが複雑な機構で線維芽細胞の活性化に寄与していると考えられ、MMP-1の産生亢進に関わる因子に関する手がかりを得られていないのが現状である。

＜学会発表＞

発 表 者	学 会 名		
中山和音、寶田徹、高瀬ひろか、坂本光、田中将史	日本薬学会 第 145 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
皮膚におけるコラーゲン代謝関連タンパク質の発現に及ぼす炎症性物質の影響		2025 年 3 月 27 日	福岡

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	薬品化学研究室
氏名	上田昌史

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2025年3月31日付けをもって終了し、次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	ヘテロ環骨格の新規構築法の開発を基盤とした革新的機能性分子の創製
----------	----------------------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		上田昌史	神戸薬科大学	薬品化学研究室	教授	研究統括
		武田紀彦	神戸薬科大学	薬品化学研究室	准教授	合成展開
		山田孝博	神戸薬科大学	薬品化学研究室	助教	反応開発
	連 携 先	松原 浩	大阪公立大学	理学研究科	教授	反応機構解析

共同研究の成果

三環性ヘテロ環は睡眠薬のトリアゾラムや鎮痛薬のエトドラクなど様々な医薬品に含まれている重要な骨格の一つであり、新たな薬理効果、作用機序を有する医薬品創製の一助となる事が期待されている。特に天然物や生物活性化合物の基本的な部分構造であるピラゾロ[4,3-c]キノリンやクロメノ[4,3-c]ピラゾールなどの三環性ヘテロ環は抗がん活性作用等を有するにも関わらず、その合成法はこれまでほとんど報告されていない。そこで、三環性ヘテロ環化合物の効率的な合成法の開発を目指して、アリル基をもつヒドラゾン誘導体の遷移金属触媒を用いる分子内連続環化反応を検討した。

はじめに、オルト位にアリルアミノ基を有するベンズアルデヒド誘導体を、ベンジルヒドラジンニ塩酸塩(1当量)と、触媒として10 mol%のCuCl₂を用いて、アセトニトリル中100 °Cで反応させたところ、期待通りヒドラゾンの生成と酸化的連続環化反応が進行し、目的のピラゾロ[4,3-c]キノリンが43%の収率で得られた。次に種々の反応条件を検討したところ、溶媒を酢酸およびアセトニトリルの混合溶媒中で反応を行った場合に、収率が向上し、さらに、種々の触媒を検討した結果、10 mol%のCuIを用いた場合に、最も効率よく反応が進行し、収率が79%まで向上した。次に、アリルオキシ基をもつ基質の酸化的付加環化反応を検討したところ、期待通りクロメノ[4,3-c]ピラゾールが得られた。さらに、様々な置換基をもつ基質を用いて、本反応を検討した結果、電子的要因や立体的要因にはほとんど影響されず、目的の三環性ヘテロ環が収率よく得られ、本反応は高い基質一般性を持つことが明らかになった。

本反応の反応機構を明らかにするために、コントロール実験を行った結果、2種類の反応経路を提唱するに至った。まず、初めに生成するヒドラゾンが酸化され、ニトリルイミンが生成した後に、分子内[3+2]付加環化反応が進行する経路と、初めにアゾメチンイミン中間体が生成し、分子内[3+2]付加環化反応と酸化が進行する経路である。以上のように、銅触媒を用いることによって、単純な原料から一段階でピラゾロ[4,3-c]キノリンとその誘導体の新規合成法の開発に成功した。

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
(1 神戸薬大、2 阪公大院理)○佐藤りさ子 1、武田紀彦 1、山田孝博 1、松原 浩 2、上田昌史 1	第 74 回日本薬学会関西支部総会・大会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
ヒドラゾンの分子内[3+2]付加環化反応による三環性ピラゾールの合成		2024 年 10 月 5 日	武庫川女子大学

発 表 者	学 会 名		
(1 神戸薬大、2 阪公大院理)○一文字 彩乃 1、佐藤りさ子 1、岡本 侑子 1、武田紀彦 1、山田 孝博 1、松原浩 2、上田 昌史 1	日本薬学会第 145 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
銅触媒を用いたヒドラゾンの分子内連続環化反応による三環性ヘテロ環の合成		2025 年 3 月 28 日	マリンメッセ福岡

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	生命有機化学研究室
氏名	波多野 学

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2025年3月31日付けをもって終了し、
次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	酸・塩基複合触媒を用いる高効率有機合成法と理論解析法の融合研究
----------	---------------------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		波多野 学	神戸薬科大学	生命有機化学研究室	教授	研究の総括
		山田 健	神戸薬科大学	生命有機化学研究室	准教授	有機合成実験の遂行
		平田 翼	神戸薬科大学	生命有機化学研究室	助教	有機合成実験の遂行
	連 携 先					
		坂田 健	東邦大学	薬学部 薬品物理化学教室	教授	理論計算化学の遂行
		吉川 武司	東邦大学	薬学部 薬品物理化学教室	准教授	理論計算化学の遂行

共同研究の成果

医薬品や機能性材料などの有用な化学物質の効率的な合成方法の開発は、現代有機化学に課せられた大きな問題の一つである。特に、有害物質の使用を抑え、廃棄物を低減する環境低負荷な合成法が開発できれば、グリーンサステナブル・ケミストリーに立脚した現代ニーズにも適合する。本研究では、触媒の酸部位で基質を活性化すると同時に、触媒の塩基部位で反応剤を活性化するという、新しい協奏的な酸・塩基複合触媒反応システムの開発を行った。こうした優れた触媒反応システムの特長を活かし、創薬の基盤となるより効率の高い触媒反応の実現や、従来の触媒では実現困難なマルチ選択性の反応制御などを実験化学的に検討した。一方で、次世代の触媒の創製や改善・改良には、反応中間体や遷移状態を含む反応メカニズムの考察が不可欠であり、実験化学的に検討が難しい項目について理論計算化学に基づくDFT計算を推進した。本年度は、亜鉛(II)触媒とグリニャール反応剤を用いる高選択的アルキル付加反応において、反応機構の解明を行った。亜鉛(II)アート錯体の形成が鍵であることを明らかにした。また、酸・塩基複合型ピリドン有機触媒によるアミド化反応とリン酸有機触媒によるエステル化反応について重点的に実験化学的・計算化学的に共同研究した。これらのテーマの計算過程は終盤にあり、2025年度前半には解明の見込みがついてきた。また、アミド合成反応は高精度ペプチド合成に発展中である。どの研究テーマも、実験結果と計算結果を酸・塩基複合触媒の特性の根拠につなげることができた。これらの研究成果は、日本化学会、日本薬学会、有機合成化学協会、日本プロセス化学会、日本コンピュータ化学会、ヨウ素学会、複素環化学討論会、有機触媒シンポジウム、などで発表した。また、研究論文としてChem.Sci誌およびJ. Comput. Chem., Jpn.誌に成果の一部を公開することができた。

<研究論文>

著 者 名	論 文 標 題			
Manabu Hatano, Kisara Kuwano, Riho Asukai, Ayako Nagayoshi, Haruka Hoshihara, Tsubasa Hirata, Miho Umezawa, Sahori Tsubaki, Takeshi Yoshikawa, Ken Sakata	Zinc chloride-catalyzed Grignard addition reaction of aromatic nitriles			
雑 誌 名		巻	発行年	ページ
Chem. Sci.		15	2024	8569-8577

著 者 名	論 文 標 題			
吉川 武司、梅澤 美帆、椿 紗穂里、坂田 健、波多野 学	塩化亜鉛触媒を用いる芳香族ニトリルへのグリニャール付加反応の理論的研究			
雑 誌 名		巻	発行年	ページ
J. Comput. Chem., Jpn.		24	2025	10-13

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
山田 健、那須 史生子、小田 和佳、辻 菜々子、平田 翼、後上 真凜、吉川 武司、坂田 健、波多野 学	日本プロセス化学会 2024 サマーシンポジウム		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
6-ヨード-2-ピリドン触媒を用いるエステルのアミノリシスと液相ペプチド合成への展開		2024 年 7 月 4-5 日	長崎ブリックホール

発 表 者	学 会 名		
山田 健、辻 菜々子、那須 史生子、小田 和佳、後上 真凜、吉川 武司、坂田 健、波多野 学	第 27 回ヨウ素学会シンポジウム		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
6-ヨード-2-ピリドン触媒を用いるエステルのアミノリシス反応と液相ペプチド合成への展開		2024 年 9 月 13 日	千葉大学 西千葉キャンパス けやき会館

発 表 者	学 会 名		
波多野 学、山田 健、紋田 裕平、平田 翼、吉川 武司、坂田 健	第 74 回日本薬学会関西支部総会・大会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
2,2'-ビフェノール由来のリン酸触媒を用いるエステル合成反応の機構解明		2024 年 10 月 5 日	武庫川女子大学 浜甲子園キャンパス

発 表 者	学 会 名		
山田 健、木村 杏莉、吉岡 真唯、竹ノ内 清優、菅原 瑞希、紋田 裕平、波多野 学	第 53 回複素環化学討論会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
ポリアルコールの酸触媒によるエステル化反応を活用したカスケード型環状エーテル合成		2024 年 10 月 9-11 日	KDDI 維新ホール (山口市産業交流拠点施設)

発 表 者	学 会 名		
沖津 貴志、吉川 武司、諸橋 舞、青木 心呂、矢倉 隆之、坂田 健、波多野 学	第 53 回複素環化学討論会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
シリルアルキノールのドミノ型脱水／環化反応による三環式ベンゾフルベンの合成		2024 年 10 月 9-11 日	KDDI 維新ホール (山口市産業交流拠点施設)

発 表 者	学 会 名		
吉川 武司、梅澤 美帆、椿 紗穂里、坂田 健、波多野 学	日本コンピュータ化学会 2024 年秋季年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
塩化亜鉛触媒を用いる芳香族ニトリルへのグリニャール付加反応の理論的研究		2024 年 10 月 19-21 日	FK ホールディングス生涯学習センター・きらん、室蘭

発 表 者	学 会 名		
山田 健、那須 史生子、小田 和佳、辻 菜々子、波多野 学	第 125 回有機合成シンポジウム		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
6-ヨード-2-ピリドン触媒によるエステルのアミノリシスを活用する液相ペプチド合成		2024 年 11 月 7-8 日	早稲田大学国際会議場

発 表 者	学 会 名		
波多野 学	第 17 回有機触媒シンポジウム		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
N-トリフルオロメタンスルホニルイミダザールを用いるフェノールの高化学選択的トリフリル化反応		2024 年 11 月 29-30 日	東京大学大学院薬学系研究科 講堂(本郷キャンパス)

発 表 者	学 会 名		
山田 健、田村 麻紘、辻菜々子、後上 真凜、吉川 武司、坂田 健、波多野 学	日本薬学会第 145 年会(福岡)		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
エステルのアミノリシス反応に効果的な 2-ピリドン触媒の創製と反応機構の解明		2025 年 3 月 26-29 日	福岡国際会議場

発 表 者	学 会 名		
平田 翼、高橋 有紀、寄神 宗美、波多野 学	日本化学会 第 105 春季年会(2025)		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
光レドックス触媒とルイス酸触媒の協働によるビニルピリジンの位置選択的ヒドロ官能基化反応		2025 年 3 月 26-29 日	関西大学 千里山キャンパス

発 表 者	学 会 名		
吉川 武司、沖津 貴志、伊藤 百花、波多野 学、坂田 健	日本化学会 第 105 春季年会(2025)		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
量子化学計算に基づくアルキノールのドミノ型脱水ー環化反応に対する速度論解析		2025 年 3 月 26-29 日	関西大学 千里山キャンパス

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	衛生化学研究室
氏名	長谷川 潤

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2025年3月31日付けをもって終了し、次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	脳疾患の病態制御に関わる分子メカニズムの解明
----------	------------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		長谷川 潤	神戸薬科大学	衛生化学研究室	教授	研究統括・遺伝子発現評価
		中山 啓	神戸薬科大学	衛生化学研究室	講師	組織構造・細胞動態の評価
	連 携 先					
		瀬木(西田) 恵里	東京理科大学	先進工学部生命システム工学科	教授	神経新生・神経活動の評価

共同研究の成果

本共同研究では、脳梗塞の病態進行におけるグリア細胞及び血管内皮細胞の役割と、それらの細胞種を結びつけるシグナル伝達系の解明を行うことを目的としている。2024年度は、細胞外マトリックスの変化及び、脳梗塞の病態進行における加齢の影響を検討し、以下の結果を得た。

(1) 2023年度までに、脳梗塞部位における血管の変化が病態進行に重要であることを見出したため、血管構造を支えるための細胞外マトリックスに着目し、2024年度は細胞外マトリックスの変化を解析した。その結果、脳梗塞発症後に、コア領域でlaminin及びcollagen IVが、ペナンプラ領域でcollagen Iの発現が上昇することが分かった。これらの細胞外マトリックス分子の発現上昇は、脳梗塞発症後数時間以内に観察された。そこで、虚血による遺伝子発現を制御するhypoxia inducible factor-1 (HIF-1)の阻害剤であるAcriflavineを投与し、細胞外マトリックスの変化が抑制されるかを検討したが、結果はネガティブであった。

(2) これまで本研究においては、若齢マウス(8~10週齢)を用いて検討を行ってきたが、脳梗塞の罹患率は高齢になるに従い高くなるため、今年度は加齢が脳梗塞の病態進行にどのように影響するのかを明らかにするため、若齢マウスと高齢マウス(90週齢程度)の脳梗塞の病態を検討した。その結果、高齢マウスでは若齢マウスに比べて、ミクログリアの活性化が抑えられていること、また、CCL2, CXCL10, TNF- α の発現が亢進することが分かった。また、これらのサイトカイン類の発現制御機構を検討したところ、Toll-like receptor-4 (TLR4)のmRNA発現と関連することが分かった。また、Toll-like receptor-4 (TLR4)の発現は、若齢マウスではhiston deacetylase-7 (HDAC7)の発現と逆相関しているのに対し、高齢マウスでは正相関にシフトしていることが分かった。以上のことから、TLR4の制御の違いが、加齢による脳梗塞の病態の違いを生み出しているものと考えられた。

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
長谷川 潤、近藤 真理、奥田 真純、中山 啓、瀬木(西田) 恵里	日本薬学会 第 145 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
Leakage of blood components in the early phase of ischemic stroke pathogenesis		2025 年 3 月 27 日	福岡

発 表 者	学 会 名		
近藤 真理、田村 颯、瀬木(西田) 恵里、長谷川 潤	日本薬学会 第 145 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
若齢個体と老齢個体における脳梗塞の病態進行の差異		2025 年 3 月 29 日	福岡

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	生化学研究室
氏名	北川 裕之

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2025年3月31日付けをもって終了し、
次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	合成糖鎖を用いた硫酸化グリコサミノグリカンの生合成と機能の研究
----------	---------------------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		北川 裕之	神戸薬科大学	生化学研究室	教授	生合成の解析と全体の総括
		灘中 里美	神戸薬科大学	生化学研究室	准教授	糖鎖の機能解析
	連 携 先					
		田村 純一	鳥取大学	農学部・生命環境農学科	教授	糖鎖合成

共同研究の成果

アルツハイマー病(AD)の病理所見として、タウタンパク質のコンフォーメーション変化を経て形成される凝集体による神経原線維変化がある。神経原線維変化が脳の広範囲に拡大することがADの認知機能低下と相関することが知られているが、これは異常タウタンパク質のオリゴマーが凝集核となり細胞間を伝播することによる。したがって、タウ凝集核の細胞間伝播がADの病態を制御すると考えられる。異常タウタンパク質は細胞外に放出され、細胞外で凝集核を形成し、これが周囲の細胞に取り込まれることでタウ凝集が広がっていき、脳内の広い範囲で神経細胞の機能障害と死が引き起こされるモデルが提唱されている。しかしながら、凝集や細胞間伝播能など、タウタンパク質がどのように毒性を発揮するのかについては、いまだ議論が続いている。本研究課題では、タウタンパク質の凝集とタウオリゴマーの細胞間伝搬に、細胞表面や細胞外に存在するプロテオグリカンに付加したグリコサミノグリカン(GAG)鎖が関与する可能性を調べた。

1) 橋本 明日香、所 航大、灘中 里美、寶田 徹、田中 将史、田村 純一、北川 裕之

タウ凝集核の神経細胞への取り込みに関わるコンドロイチン硫酸

第70回 日本生化学会近畿支部(2024. 5.25)大阪

2) 灘中 里美、橋本 明日香、寶田 徹、田中 将史、田村 純一、北川 裕之

タウタンパク質の凝集と凝集核の細胞内取り込みに関わるコンドロイチン硫酸

Chondroitin sulfate involved in tau protein aggregation and cellular uptake of tau seeds

第97回 日本生化学会大会(2024. 11.6-8)横浜

<研究論文>

著 者 名	論 文 標 題			
Harada, A., Kunii, M., Kurokawa, K., Sumi, T., Kanda, S., Zhang, Y., <u>Nadanaka, S.</u> , Hirokawa, K. M., Tokunaga, K., Tojima, T., Taniguchi, M., Moriwaki, K., Yoshimura, S., Hino, M., Goto, S., Katagiri, T., Kume, S., Hayashi-Nishino M., Nakano, M., Miyoshi, E., Suzuki, K. G. N., <u>Kitagawa, H.</u> , and Nakano, A.	Dynamic movement of the Golgi unit and its glycosylation enzyme zones.			
雑 誌 名		巻	発行年	ページ
Nature Commun.		15	2024	4514

著 者 名	論 文 標 題			
Ishiguro, H., Ushiki, T., Honda, A., Yoshimatsu, Y., Ohashi, R., Okuda, S., Kawasaki, A., Cho, K., Tamura, S., Suwabe, T., Katagiri, T., Ling, Y., Iijima, A., Mikami, T., <u>Kitagawa, H.</u> , Uemura, A., Sango, K., Masuko, M., Igarashi, M., Sone, H.	Reduced chondroitin sulfate content prevents diabetic neuropathy through transforming growth factor- β signaling suppression.			
雑 誌 名		巻	発行年	ページ
iScience		27	2024	109528

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
橋本 明日香、所 航大、 <u>灘中 里美</u> 、 <u>寶田 徹</u> 、 <u>田中 将史</u> 、 <u>田村 純一</u> 、 <u>北川 裕之</u>	第 70 回 日本生化学会近畿支部		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
タウ凝集核の神経細胞への取り込みに関わるコンドロイチン硫酸		2024. 5.25	大阪

発 表 者	学 会 名		
<u>灘中 里美</u> 、橋本 明日香、 <u>寶田 徹</u> 、 <u>田中 将史</u> 、 <u>田村 純二</u> 、 <u>北川 裕之</u>	第 97 回 日本生化学会大会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
タウタンパク質の凝集と凝集核の細胞内取り込みに関わるコンドロイチン硫酸		2024. 11.6-8	横浜

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	医療薬学研究室
氏名	力武 良行

2024年7月23日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2025年3月31日付けをもって終了し、次の成果を得ましたので報告いたします。

記

共同研究テーマ名	加齢性疾患の病態解明と新規治療法の開発
----------	---------------------

構 成 員	本 学	氏 名	所属大学・研究機関等名	部局・学科等名	職 名	本研究における役割
		力武 良行	神戸薬科大学	医療薬学研究室	教授	研究統括
		佐々木 直人	神戸薬科大学	医療薬学研究室	准教授	動脈硬化、腹部大動脈瘤に係る解析
		堀部 紗世	神戸薬科大学	医療薬学研究室	講師	アルツハイマー病に係る解析
	連 携 先	山下 智也	神戸大学大学院	科学技術イノベーション研究科	教授	シングルセルRNA解析や腸内細菌の解析

共同研究の成果

3ヶ月齢及び15ヶ月齢のアルツハイマー病(AD)モデルマウスでみられる耐糖能異常が血管内皮特異的細胞老化ADモデルマウスで軽減する理由を明らかにするため、糖代謝に深く関与する肝臓、骨格筋、膵臓の表現型を比較した。3ヶ月齢では、肝臓および骨格筋におけるグルコーストランスポーターの遺伝子発現や膵ランゲルハンス島の組織像には、耐糖能異常の軽減理由を説明できる差異はみられなかった。15ヶ月齢では、肝臓および骨格筋におけるインスリンシグナル分子(インスリン受容体、IRS、リン酸化酵素および脱リン酸化酵素)の遺伝子発現や、肝臓における脂肪滴の蓄積には差異がみられなかった。

ヒトの動脈硬化プラーク、大動脈瘤、慢性血栓塞栓性肺高血圧症のサンプルを用いて免疫細胞のシングルセルRNAシーケンス解析を行い、病態発症・進展に関わる可能性のある細胞集団の候補を見出した。上記疾患の発症・進展におけるこれらの免疫細胞集団の役割を明らかにするために、疾患モデルマウスを用いて検討を行っている。CCR4遺伝子を欠損した動脈硬化モデルマウスでは、動脈硬化病変形成が有意に促進されることを見出し、その機序を詳細に解明した。研究成果について原著論文として報告した。CCR4遺伝子を欠損させると、大動脈瘤モデルマウスにおいて大動脈瘤の形成が有意に抑制されることを見出し、その中心的な機序を解明した。現在論文投稿中である。312 nmの波長の紫外線B波照射により、動脈硬化病変における炎症反応を抑制できることを見出し、その機序を明らかにした。研究成果について原著論文として報告した。

<研究論文>

著 者 名	論 文 標 題		
Krisnanda A, Sasaki N, Ito K, Tanaka T, Shinohara M, Amin HZ, Horibe S, Iwaya M, Hirata KI, Fukunaga A, Rikitake Y.	312 nm UVB phototherapy limits atherosclerosis by regulating immunoinflammatory responses in mice.		
雑 誌 名	巻	発行年	ページ
Kobe J Med Sci.	70	2024	E130-E142

著 者 名	論 文 標 題		
Takeda S, Emoto T, Yamashita T, Yamamoto H, Takaya T, Sawada T, Yoshida T, Inoue M, Suzuki Y, Hamana T, Inoue T, Taniguchi M, Sasaki N, Otake H, Ohkawa T, Furuyashiki T, Kawai H, Hirata KI.	Single-Cell RNA Sequencing Reveals an Immune Landscape of CD4+ T Cells in Coronary Culprit Plaques With Acute Coronary Syndrome in Humans–Brief Report.		
雑 誌 名	巻	発行年	ページ
Arterioscler Thromb Vasc Biol.	44	2024	1135-1143

著 者 名	論 文 標 題		
Tanaka T, Sasaki N, Krisnanda A, Amin HZ, Ito K, Horibe S, Matsuo K, Hirata KI, Nakayama T, Rikitake Y.	C-C chemokine receptor 4 deficiency exacerbates early atherosclerosis in mice.		
雑 誌 名	巻	発行年	ページ
eLife.	13	2025	RP101830

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
佐々木直人、Aga Krisnanda、伊藤謙、田中亨、篠原正和、Hilman Zulkifli Amin、堀部紗世、岩谷素顕、平田健一、福永淳、力武良行	第 46 回日本光医学・光生物学会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
312 nm 紫外線 B 波照射による動脈硬化抑制作用と機序の解明		2024 年 7 月 6 日	静岡県浜松市

発 表 者	学 会 名		
伊藤謙、Aga Krisnanda、佐々木直人、田中亨、篠原正和、Hilman Zulkifli Amin、堀部紗世、岩谷素顕、平田健一、福永淳、力武良行	第 74 回日本薬学会関西支部総会・大会		

タ イ ト ル	開催日	開催場所
動脈硬化モデルマウスにおける 312 nm 紫外線 B 波の照射は免疫応答を制御することで動脈硬化形成を抑制する	2024 年 10 月 5 日	兵庫県西宮市

発 表 者	学 会 名		
佐々木直人、Aga Krisnanda、伊藤謙、田中亨、篠原正和、Hilman Zulkifli Amin、堀部紗世、岩谷素顕、平田健一、福永淳、力武良行	第 52 回日本臨床免疫学会総会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
皮膚科領域で使用する紫外線照射の抗動脈硬化作用		2024 年 10 月 11 日	東京都新宿区

発 表 者	学 会 名		
力武良行	第 47 回日本分子生物学会年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
アルツハイマー病の病態形成における血管老化の役割		2024 年 11 月 28 日	福岡県福岡市

発 表 者	学 会 名		
伊藤謙、佐々木直人、田中亨、Krisnanda Aga、堀部紗世、岩谷素顕、力武良行	日本薬学会第 145 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
284 nm UVB 照射による LDL 受容体欠損マウスにおける動脈硬化性プラークの安定化		2025 年 3 月 27 日	福岡県福岡市

発 表 者	学 会 名		
田中悠世、佐々木直人、Krisnanda Aga、大越颯斗、富依有紗、中村梨沙子、日置沙恵、森山真衣、大和真衣、田中亨、伊藤謙、堀部紗世、江本拓央、山下智也、松尾一彦、中山隆志、力武良行	日本薬学会第 145 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
ケモカイン受容体 CCR4 欠損は獲得免疫応答の調節によりアンジオテンシンⅡ誘発腹部大動脈瘤形成を抑制する		2025 年 3 月 27 日	福岡県福岡市

発 表 者	学 会 名
大越颯斗、田中亨、佐々木直人、田中悠世、富依有紗、中村梨沙子、日置沙恵、森山真衣、大和真衣、	日本薬学会第 145 年会

Krisnanda Aga、伊藤謙、堀部紗世、松尾一彦、中山隆志、力武良行			
タイトル		開催日	開催場所
ケモカイン受容体 CCR4 欠損により早期の動脈硬化は増悪する		2025 年 3 月 27 日	福岡県福岡市

発表者	学会名		
河野冴音、堀部紗世、黒田彩乃、幸田理子、小玉愛海、山地菜央、田中亨、河内正二、佐々木直人、池田宏二、江本憲昭、力武良行	日本薬学会第 145 年会		
タイトル		開催日	開催場所
血管内皮細胞老化による若齢アルツハイマー病モデルマウスの糖代謝異常の軽減		2025 年 3 月 27 日	福岡県福岡市

発表者	学会名		
Aga Krisnanda 、 Naoto Sasaki 、 Takuo Emoto 、 Hilman Zulkifli Amin、Tomoya Yamashita、Ken-ichi Hirata、Yoshiyuki Rikitake	第 89 回日本循環器学会学術集会		
タイトル		開催日	開催場所
Genetic deficiency of C-C chemokine receptor 4 protects against angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation by modulating adaptive immune responses.		2025 年 3 月 29 日	神奈川県横浜市