

共同研究 研究紀要

2026

(2025 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。

2025 年度共同研究（研究期間 2025. 4. 1 ～ 2026. 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ポ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・治療用薬剤の開発
5. 花卉における二次代謝産物生産と蓄積機構の解明
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. タンパク質凝集の分子機構解明と凝集抑制手法の開発
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. 大規模リアルワールドを用いた予防医療、医薬品の評価に関する研究
11. 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
12. 脳疾患の病態制御に関わる分子メカニズムの解明
13. 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
14. 脳機能保護および修復に関する薬理学的研究
15. 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

医薬細胞生物化学研究室

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

疾病予防学研究室

教授 田中 佐智子

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

薬理学研究室

教授 小山 豊

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

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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 vivo 動物実験
		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

自閉症スペクトラム障害に対する治療薬として期待されている oxytocin (OXT) をモデル薬物として、OXT を鼻腔内投与した後の脳移行に対する脳脊髄液 (CSF) の循環の影響を評価した。

本研究では、CSF の分泌阻害作用および glymphatic system の阻害作用を示す acetazolamide (AZA) を CSF 循環を低下させる薬物として用いる。まず、基礎的検討として、動物用 MRI を用いて、AZA の CSF 循環に対する影響を定量的に評価した。AZA をラットに静脈内投与した後、ラット頭部の MRI 画像を撮像したところ、側脳室および第三脳室の体積が減少することが明らかとなった。本知見は、AZA により CSF の分泌が阻害された結果、CSF の循環経路である脳室の体積が減少したことを示す結果と考えられ、AZA が CSF の分泌を阻害することを *in vivo* において確認することができた。

次に、マウスを用いて、鼻腔内投与後の OXT の吸収・体内動態を評価した。OXT 単独投与群と比較して、AZA 併用群の血漿中 OXT 濃度は低下すること、対照的に、AZA 併用群の脳内 OXT 濃度は増大することが明らかとなった。次に、ラットを用いて、AZA 併用時の CSF 体積及びその OXT 濃度を評価したところ、大槽穿刺法により採取可能な CSF 体積が減少すること、また、鼻腔に近い嗅球付近の CSF 中 OXT 濃度が高くなることが明らかとなった。以上の知見より、CSF 循環が鼻腔内投与後の薬物脳移行に関与すること、さらに、CSF 循環の阻害 (CSF 体積の低下) により、薬物の脳移行が高まる可能性が示唆された。

＜学会発表＞

発 表 者	学 会 名		
垣内梨乃、田中晶子、岩永一範、勝見英正、古林呂之、坂根稔康	日本薬剤学会第 40 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脳脊髄液量の影響		2025 年 5 月 22 日～5 月 24 日	TFT ホール(東京都江東区有明 3-4-10)

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

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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	酵素感受性脂質の合成、脂質・リポソームの物性評価

共同研究の成果

昨年度、pH感受性正電荷脂質のDODMAおよび負電荷リン脂質のDSPG を3：1のモル比で含むリポソームが、弱酸性条件下において迅速かつ高効率に崩壊することを見出した。一方、本pH応答性リポソームは、中性条件下における安定性が低いという課題が浮き彫りとなった。そこで本年度は、DODMAおよびDSPGを含むpH応答性リポソームの安定性の向上に取り組んだ。

リポソーム膜上の電荷の部分的な中和を目的として、分子量の異なるポリエチレングリコール(PEG)脂質誘導体を様々な濃度でリポソームに組み込んだところ、低分子量のPEG脂質誘導体を1-1.5 mol%添加することで、pH応答性を損なうことなくリポソームの安定性を向上出来ることが明らかとなった。さらに、隣り合うリン脂質およびコレステロールと水素結合を形成することで脂質膜の安定化に寄与することが知られているジヒドロスフィンゴミエリンをリポソームに組み込むことで、さらなる安定性の向上が達成された。

そこで、安定化に成功したpH応答性リポソームへの抗がん剤の封入を試みた。物性の異なる様々な抗がん剤を添加した結果、分子量が大きく、脂溶性の高いパクリタキセルが比較的安定にリポソーム内に保持されることが明らかとなった。一方、低分子量かつ水溶性の高い抗がん剤は、リポソーム内に安定に封入することができなかった。これは、リポソーム膜の硬性が低いことに起因すると考え、pH感受性正電荷脂質を不飽和脂質のDODMAから飽和脂質のDPDAPに変更し、さらにコレステロール含量を減らしたところ、水溶性の抗がん剤であるゲムシタビンおよびメトトレキサートを安定に封入することに成功した。

以上、昨年度開発に成功したpH応答性リポソームの安定性の向上と抗がん剤の封入を達成し、製剤化するための基盤技術を確認した。来年度は、pH応答性リポソームのがん治療における有用性を実証するため、がん細胞および固形がんモデルマウスを用いた体内・細胞内動態特性および抗腫瘍効果の評価を行う予定である。

＜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 146 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
Tween 60 および DHSM を用いた pH 応答性自己崩壊型リポソームの安定化に関する検討		2026 年 3 月 27 日	大阪府吹田市

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

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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

本共同研究では、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）を中心とした肺高血圧症の病態解明と診断・治療戦略の最適化を目的として、神戸大学病院を中心とする多施設の臨床データを統合解析するとともに、画像診断、血行動態解析および呼吸生理学的評価を組み合わせた研究を推進した。その結果、肺動脈内膜摘除術（PEA）と肺動脈バルーン形成術（BPA）の長所を組み合わせたハイブリッド治療の有用性と今後の治療戦略を整理し、病態に応じた個別化治療の方向性を提示した。

また、CTEPH患者264例を対象とした臨床研究では、悪性腫瘍合併例の長期予後を解析し、活動性悪性腫瘍が独立した予後規定因子であることを明らかにした。この成果は、肺高血圧症診療における循環器診療と腫瘍診療の連携の重要性を示すエビデンスとなった。

さらに、PEAとBPAの治療効果を肺循環動態および右心機能の観点から比較し、それぞれ異なる治療特性を明らかにするとともに、患者背景や病変分布に応じた適切な治療選択に資する知見を得た。加えて、BPA施行患者163例を対象に夜間低酸素血症を解析し、換気血流不均衡や生理学的死腔の増加が主要な規定因子であり、BPAによってこれらが改善することを示した。これにより、夜間酸素化評価が治療効果判定や長期管理に有用な新たな指標となる可能性を示した。

以上の成果により、CTEPHの診断、病態評価、予後予測および治療選択に関する新たなエビデンスを創出するとともに、基礎的知見と臨床応用を結びつけるトランスレーショナルリサーチを推進した。成果は国際査読誌4報として公表され、共同研究体制の強みを生かした学術成果として国内外へ発信した。これらの知見は、肺高血圧症診療の高度化、個別化医療の推進、さらには診療ガイドラインの発展にも寄与することが期待される。

<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

著 者 名	論 文 標 題		
Taniguchi Y, Sakamoto M, Fujii H, Miwa K, Tsuboi Y, Yanaka K, Emoto N, Otake H.	Nocturnal desaturation in patients with non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension		
雑 誌 名	巻	発行年	ページ
BMC Pulm Med	25	2025	254

著 者 名	論 文 標 題		
Yanaka K, Nakayama K, Taniguchi Y, Onishi H, Matsuoka Y, Nakai H, Okada K, Shinke T, Emoto N, Hirata KI.	Difference in efficacy between pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension		
雑 誌 名	巻	発行年	ページ
BMC Pulm Med	25	2025	376

<総 説>

著 者 名	論 文 標 題		
Fujii H, Tamura Y, Isobe S, Sakamoto M, Sumimoto K, Yanaka K, Okada K, Emoto N, Otake H, Taniguchi Y.	Combining pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a narrative review of hybrid therapy approaches		
雑 誌 名	巻	発行年	ページ
ERJ Open Res.	11	2025	00414-2025

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

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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・治療用薬剤の開発
----------	---------------

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
		向 高弘	神戸薬科大学	薬品物理化学研究室	教授	研究総括・薬剤合成・評価
		佐野 紘平	神戸薬科大学	薬品物理化学研究室	准教授	薬剤合成・細胞動物評価
		山崎 俊栄	神戸薬科大学	薬品物理化学研究室	講師	薬剤合成・物性評価
	連 携 先	宗兼 将之	金沢大学	薬学類・臨床分析科学研究室	助教	薬剤合成・評価

共同研究の成果

本共同研究では、がんや動脈硬化症などの病態診断・治療に資するナノ粒子型薬剤の開発を目的とし、2025年度は以下に示す研究成果を得た。

リポソームは、がん組織への薬物送達キャリアとして臨床でも広く用いられているが、その高い血液中滞留性は核医学診断への応用において、高いバックグラウンドシグナルの原因となる。我々はこれまでに、この問題を改善するため、尿排泄性の放射性標識体を内包した温度応答性リポソームを共同開発してきた (Mol Pharm, 21, 5728, 2024)。麻酔下で末梢血管を加温することにより、リポソームから尿排泄性放射性標識体が放出され、それに伴って血液中の放射能濃度が速やかに低下することで、がん組織と血液の放射能比が改善した。しかし、がん組織への絶対的な集積量が十分ではなく、さらなる性能向上が課題であった。そこで今回、投与リポソーム濃度、画像撮影タイミング、麻酔条件などの実験条件を最適化することで、がん組織への放射能集積および血液との集積比を大幅に改善することに成功した。本研究成果は、国内学会3件にて発表した。

さらに、リポソームを、がん組織などの病変部位へ選択的に送達するために、抗体などの標的指向性分子による表面修飾が検討されているが、その合成・精製工程は煩雑である。我々はこれまでに、静電的相互作用を利用して、病態関連分子への結合親和性を示すポリマーを、金ナノロッドやデンドリマーに被覆したナノ粒子型薬剤の開発を進めてきた (Nanomedicine, 62, 102781, 2024、Photodiagnosis Photodyn Ther, 35, 102402, 2021)。本研究では、この技術をリポソームへ展開することを目的として、カチオン性リポソームを作製し、がん細胞に高発現するCD44に結合するヒアルロン酸誘導体で被覆した自己組織化ナノ粒子の開発を計画した。まず、薄膜-超音波法により作製したリポソームを放射性標識した後、カチオン性脂質を挿入した。さらに、アニオン性ヒアルロン酸誘導体と混和することで、静電的相互作用により自己組織化した放射性標識ナノ粒子の作製に成功した。細胞取り込み評価では、本薬剤はCD44低発現細胞と比較して、CD44高発現細胞へ有意に高く取り込まれたことから、CD44介在性の取り込みが示唆された。本成果により、簡便な製剤化手法による標的指向性ナノ粒子の開発における実現の可能性を示した。

<学会発表>

発表者	学会名		
宗兼 将之, 尾寄 光希, 藤田 怜志, 佐野 紘平, 山崎 俊栄, 向 高弘, 三代 憲司, 淵上 剛志, 小川 数馬	第 19 回日本分子イメージング学会総会・学術集会		
タイトル		開催日	開催場所
がんの高コントラスト診断を志向した温度応答性リポソーム型核医学診断用プローブの開発		2025/5/30	福井

発表者	学会名		
宗兼 将之, 尾寄 光希, 藤田 怜志, 佐野 紘平, 山崎 俊栄, 向 高弘, 三代 憲司, 淵上 剛志, 小川 数馬	第 34 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム(SRM2025)		
タイトル		開催日	開催場所
高コントラストのがんイメージングを志向した ^{111}In 標識温度応答性リポソームの開発		2025/6/7	三重

発表者	学会名		
尾寄 光希, 宗兼 将之, 佐野 紘平, 山崎 俊栄, 向 高弘, 三代 憲司, 淵上 剛志, 小川 数馬	第 42 回分析化学中部夏期セミナー		
タイトル		開催日	開催場所
温度応答性リポソームを用いた高コントラストがん診断用プローブの開発		2025/9/1-2	静岡

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

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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	花卉における二次代謝産物生産と蓄積機構の解明
----------	------------------------

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
		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	UPLC-MSなど機器分析
		市野 琢爾	神戸薬科大学	医薬細胞生物学研究室	助教	酵母などを用いた輸送解析
	連 携 先	西原 昌宏	福井県立大学	生物資源学部	教授	変異体作成、材料の提供

共同研究の成果
リンドウの主要なアントシアニンであるゲンチオデルフィン¹は花卉の液胞に蓄積している。その液胞蓄積に輸送体が関与する可能性が考えられたことから、我々はこれまでに、エゾリンドウ花卉で発現するABCC輸送体およびMATE輸送体の遺伝子を複数単離してきた。 特にABCC輸送体については、アントシアニン²の一種であるシアニジン配糖体(C3G)の輸送能を有すると推定される分子が見出されていたため、本年度はABCC輸送体に着目して解析を行った。複数のGtABCCのうち、特定の分子(GtABCCx)を発現する出芽酵母を、ゲンチオデルフィン³を含有する液体培地で培養した。その後、細胞を回収・破碎して細胞内成分を抽出し、ゲンチオデルフィン⁴含量をUPLCにより定量した。その結果、対照株に比べてGtABCCx発現株において細胞内含量が顕著に増加しており、本輸送体がゲンチオデルフィン⁵輸送能を有する可能性が示唆された。 さらに詳細な輸送特性の解析を目指し、出芽酵母からの膜ベシクルの単離と、それを用いたベシクル輸送アッセイ系の確立を試みた。当初、ウェスタン解析において、膜ベシクル単離の過程での目的タンパク質の分解が観察された。そこで、Zymolyase⁶処理の時間や濃度などの条件の最適化を検討した結果、分解を抑制した状態で膜ベシクルを単離する条件を見出すことに成功した。また、この膜ベシクルを用いた輸送アッセイ系も構築を進めることができた。今後、本アッセイ系を用いてさらに詳細な輸送解析を進める予定である。

＜学会発表＞

発 表 者	学 会 名		
士反 伸和、大張 衿奈、牧原 希実、市野 琢爾、平尾 稔貴、西山 由美、山田泰之、田崎 啓介、手嶋 琢、根本 圭一郎、西原 昌宏	第 42 回 日本植物バイオテクノロジー学会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
エゾリンドウ花卉で発現する ABCC 輸送体 GtABCC1 の機能解析		9月7日	神戸

発 表 者	学 会 名		
牧原 希実、大張 衿奈、市野 琢爾、平尾 稔貴、西山 由美、山田泰之、田崎 啓介、手嶋 琢、根本 圭一郎、西原 昌宏、士反 伸和	日本薬学会第 146 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
エゾリンドウ ABCC 輸送体 GtABCC1 によるアントシアニン輸送		3月29日	大阪

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

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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試験
		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の創薬化学研究
昨年度までに当該化合物の分子標的を明らかにするべくUPR関連因子に着目して検討を行った結果、ATF4やGADD34、GADD153、ATF6を見出していた。今年度は当該化合物の細胞死を蛍光染色を用いて評価し、さらにmethoxy基の置換位置の検討を行ったところ、若干の活性の向上が認められる誘導体を得た。

2. 栄養飢餓耐性解除能を有するアシル化グルコース誘導体の創薬化学研究
安価なD-glucoseのベンゾイル化によって得られる1,3,6-tribenzoyl-β-D-glucoseが、がん細胞が獲得した栄養飢餓耐性の解除能を有することで注目されている天然物(-)-uvaridaccol Lと立体構造が類似している点に着目して検討を進めた結果、期待通りにD-glucoseよりわずか1行程にて合成可能な1,3,6-tribenzoyl-β-D-glucoseが、低栄養環境を特徴の一つとするがん微小環境を標的とするリード化合物として有用であることをすでに見出していた。今年度は1,3,6-tribenzoyl-β-D-glucoseの持つ3つのエステルカルボニル部位の活性に与える影響を評価するべくそれぞれ1つのベンゾイル基のみをベンジル基に変換した誘導体3種類を設計・合成して構造活性相関を検討した。その結果、いずれの誘導体も1,3,6-tribenzoyl-β-D-glucoseと同等の活性を有していたことから、エステルカルボニル酸素が活性に及ぼす影響は小さいことが明らかとなった。

＜学会発表＞

発 表 者	学 会 名		
高木晃, 伊藤悠真, 大橋憲太郎, 奥田健介	第 75 回日本薬学会関西支部大会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
固形がん固有の低栄養環境選択的な細胞毒性を有するアリーリデン・ロダニン縮合体の作用機序の探索		2025.10.4.	京田辺

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

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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

2025年度の共同研究により、特に①非環状型人工核酸を有するsiRNAの開発、②非環状型人工核酸を用いた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。

①非環状型人工核酸を有するsiRNAの開発

ポリグルタミン病は、原因遺伝子内のCAGリピート配列の異常伸長によって引き起こされる遺伝性神経変性疾患である。核酸医薬を用いた治療法が期待されているが、正常なCAGリピートを持つ野生型アレルまで同時に抑制してしまうと、正常な神経機能の阻害を招く懸念があり、病因となる変異アレルのみを標的とする高いアレル選択性の確保が課題となっていた。本研究における共同研究として、高い選択性と安全性を両立する非環状型人工核酸を組み込んだ修飾siRNAの設計および開発を実施した。CAGリピートを標的としつつ、野生型への影響を抑えて変異アレルの異常ポリグルタミンタンパク質を効果的にノックダウンできるような、SNA修飾siRNAの開発に成功した。本成果はMolecular Therapy Nucleic Acids誌に報告した。

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に関する昨年度の成果に基づき、ギャップ領域がリボース型人工核酸LNAであり顕著な肝毒性を示すギャップマー型アンチセンス核酸の低毒性化を試みた。SNAの置換位置のスクリーニングを実施し、SNAの位置依存的な置換がギャップマー型アンチセンス核酸の細胞死を低減できることを明らかとした。研究成果は日本核酸医薬学会等で報告した。

<研究論文>

著 者 名	論 文 標 題		
Maeda, K.; Hirunagi, T.; Sahashi, K.; Kamiya, Y.; Iida, M.; Sakakibara, K.; Onodera, K.; Ohyama, M.; Okada, Y.; Okano, H.; Asanuma, H.; Katsuno, M	An Acyclic Nucleic Acid-Modified siRNA Targeting CAG Expansions for Polyglutamine Disease Treatment		
雑 誌 名	巻	発行年	ページ
Molecular Therapy Nucleic Acids	37	2026	102802

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
Jumpei Ariyoshi, Aki Tsumura, Yuka Suzumura, Manaka Yamaoka, Masaya Higuchi, Hiroyuki Oyama, Hiroyuki Asanuma, Yukiko Kamiya	ISNAC2025		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
Acyclic Nucleic Acid Substitution Reduces Gapmer-ASO Toxicity by Suppressing p54nrb Mislocalization		2025 年 11 月 12-14	富山国際会議場

発 表 者	学 会 名		
有吉純平, 樋口 昌也, 津村明希, 鈴木有賀, 大浦千優葵, 大山浩之, 浅沼浩之, 神谷由紀子	第 19 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
Gapmer 型アンチセンス核酸の毒性抑制における非環状型人工核酸の有効性と汎用性の評価		2025 年 9 月 2-4 日	京都大学 桂キャンパス

発 表 者	学 会 名		
有吉純平, 津村明希, 鈴木有賀, 樋口昌也, 浅沼浩之, 神谷由紀子	日本核酸医薬学会第 10 回年会		
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軽減と機構解析		2025 年 7 月 1-3 日	神戸国際展示場

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

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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	タンパク質凝集の分子機構解明と凝集抑制手法の開発
----------	--------------------------

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
		田中将史	神戸薬科大学	機能性分子化学研究室	教授	研究統括・ペプチドの合成
	連 携 先	西辻和親	和歌山県立医科大学	医学部 生化学講座	准教授	データの解析・技術的助言

共同研究の成果

血清アミロイドA(SAA)は、炎症性疾患に続発して血中濃度が上昇し、そのことが原因でアミロイドーシスを引き起こす。一方、そのアミノ酸配列のうち、16番目のアスパラギン酸がバリンに変異したSAA(D16V)を持つ患者において、炎症性疾患を持たず、血中濃度の上昇がないにも関わらず、アミロイドーシスの発症が認められた。その分子基盤を解明すべく、SAA(D16V)組換えタンパク質の作製に着手した。しかしながら、野生型に比べて大腸菌での発現誘導効率が著しく低いことが分かり、プラスミドの設計を含め、発現・精製効率の向上を検討している。

また、タンパク質凝集の抑制手法の確立については、以下の2項目を検討した。

①がん細胞内でのタンパク質凝集を抑制することが期待される7残基のペプチドに、がん細胞に対する結合特異性を示す異なる2種類の環状ペプチドを連結させることを試みた。1つ目は環状ペプチドの合成には成功したが、7残基ペプチドとの縮合が上手くいっておらず、2つ目は環状ペプチド合成後の樹脂からの切り出しにおけるメチオニン残基の酸化抑制に成功したところで、今後、セグメント縮合を行う段階である。

②一般的にタンパク質の凝集抑制に用いられる化合物群やそれらの組み合わせによって、インスリンのアミロイド形成が抑制されるか、さらには形成されたアミロイドの分解を果たしうるかを調査した。現在までに、分解に関する効果は認められていないが、ある2つの化合物の組み合わせによってインスリンのアミロイド形成が抑制されることが示唆されている。今後、アミロイド形成を引き起こす他のタンパク質に対する効果を検証するとともに、アミロイド形成抑制メカニズムの解明に取り組む。

＜学会発表＞

発 表 者	学 会 名		
寶田 徹、高橋 繁生、西辻 和親、田中 将史	日本薬学会第 146 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
三次元培養法を用いた血清アミロイド A4 の発現変動解析		2026 年 3 月 29 日	大阪

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

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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

三次元性の高い含窒素ヘテロ環は、創薬研究における有望な医薬品シード化合物として近年注目を集めている。その背景として、臨床開発の後期段階に進んだ化合物ほど、三次元性の指標であるFsp3の平均値が高いことが報告されている。また、低分子医薬品の約8割が含窒素ヘテロ環を含むことも知られている。これらの知見から、三次元性の高い化合物および含窒素ヘテロ環は、医薬品候補化合物として有望であると考えられる。そこで当研究室では、三次元性の高い含窒素ヘテロ環を効率的に構築する新規反応の開発に取り組んでいる。本研究では、分子内にイナミド構造を有するヒドラゾンを経験とすることで、金属触媒によるアルキンの活性化に続くイミノ炭素からの分子内求核攻撃を経て環化反応が進行し、三次元性の高い含窒素ヘテロ環を合成できると考え、検討を行った。

まず、イミン窒素上にピペリジン環を有するイナミド化合物を経験ととして、10 mol%のPPh₃AuCl存在下、アセトニトリル中、60 °Cで加熱攪拌した。その結果、トシル基の転位を伴う環化反応が進行し、インドール誘導体が中程度の収率で得られた。生成物の構造は、X線結晶構造解析により決定した。

次に、収率の向上を目的として金触媒の検討を行ったところ、JohnPhosAuClを用いた場合に、目的化合物が86%の収率で得られた。続いて、ヒドラゾン部位にチオモルホリンジオキソド骨格を導入した基質を用いて反応を検討した。その結果、予想に反して多段階連続反応が進行し、従来の基質で得られたインドール誘導体は生成せず、三次元性の高い縮環型化合物が単一の立体異性体として57%の収率で得られた。さらに、収率向上を目的として金触媒のスクリーニングを行った。JohnPhosおよびXPhosなどのホスフィン系配位子を有する金触媒を中心に検討した結果、XPhosAuClを用いた場合に収率は85%まで向上した。

以上、本研究では、イナミド構造を有するヒドラゾンを基質とする連続環化反応により、これまでに合成例のない二種類のヘテロ環化合物の合成に成功した。すなわち、金触媒によるアルキンの活性化を起点とする多段階連続反応によって、前例のないトシル基転位を伴う新規環化反応が進行し、インドール誘導体を与えることを見いだした。さらに、極めて新規性の高い縮環型ヘテロ環骨格についても、良好な収率で合成することに成功した。

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
(1 神戸薬大、2 阪公大院理) ○岸野彩花 1、山田孝博 1、 武田紀彦 1、松原 浩 2、上 田昌史 1	第 75 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
金触媒による多段階連続反応を利用した高三次元性ヘテロ環骨 格構築法の開発		2025 年 10 月 4 日	同志社女子大学

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	疾病予防学研究室
氏名	田中 佐智子

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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	大規模リアルワールドを用いた予防医療、医薬品の評価に関する研究
----------	---------------------------------

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
		田中 佐智子	神戸薬科大学	疾病予防学研究室	教授	研究の総括・計画・解析・論文執筆
		佐藤 敦	神戸薬科大学	疾病予防学研究室	准教授	計画・解析・論文執筆
		多河 典子	神戸薬科大学	疾病予防学研究室	講師	計画・解析・論文執筆
	連 携 先					
		川上 浩司	京都大学	医学研究科・薬剤疫学分野	教授	計画・論文執筆・薬剤疫学分野助言
		中尾 葉子	京都大学	医学研究科・デジタルヘルス学講座	特定准教授	計画・論文執筆・循環器疫学分野助言

共同研究の成果

本共同研究では、大規模診療報酬情報データベースを用い、多次元・多変量のリスク要因の中から疾病発生・副作用と関連する医薬品評価を行うこととその手法の開発を目的としている。

多くの抗精神病薬は成人を対象として承認されており、小児・若年者に対しては適応外使用となる場合が多い。近年は新規薬剤の承認により選択肢が増えているものの、小児における処方実態を検討した研究は少ない。そこで、大規模レセプトデータベースを用いた記述疫学研究を実施し、2014年から2023年に抗精神病薬を初めて処方された0～17歳の患者30,054名を対象として、新規処方発生率および処方パターンを年別・年齢群別・性別に記述した。その結果、抗精神病薬の新規処方発生率は1,000人年あたり2.46(2013年)から3.90(2023年)へ増加していた。処方の98.3%は非定型薬であり、初回処方は単剤療法が90.3%、低用量が53.2%を占めた。アリピプラゾールとリスペリドン は全年齢群で処方割合が高い一方、年齢の高い若年者では新薬を含むその他の薬剤の処方割合が高く、処方パターンに年齢による異質性が認められた。以上より、抗精神病薬を開始する小児は増加しているものの、多くは非定型薬の単剤・低用量から開始されており慎重な処方が行われていること、および成長段階に応じた精神関連併存疾患の影響が処方パターンの相違として現れていることが示された。本成果は日本薬学会第146年会において発表した。

続いて、脂質異常症患者における薬物療法パターンと冠動脈疾患の予防効果の関連について、過去起点コホート研究に着手した。スタチンによる脂質低下療法は動脈硬化性疾患の予防法として確立しているが、スタチン投与下にも残存リスクが存在し、その主要因である中性脂肪を標的とした併用療法の有効性については先行研究の結果が一貫していない。そこで、健診情報を含むデータベースを用い、脂質異常症治療薬を追加した患者における薬剤の組み合わせや処方パターンを記述し、冠動脈疾患の発生を評価することとし、データベースの導入と解析環境の整備、対象・曝露・アウトカム の定義確定を行った。今後は、脂質異常症患者における解析結果の論文文化を進めるとともに、他領域への応用を継続し、医薬品の安全性評価に資する知見の創出を目指す。

＜学会発表＞

発 表 者	学 会 名		
田中 佐智子、中尾 葉子、 多河 典子、佐藤 敦、 川上 浩司	日本薬学会第 146 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
日本における小児の抗精神病薬使用の動向：レセプトデータベースを用いた記述疫学研究		2026 年 3 月 26－28 日	大阪

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

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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で付加価値の高い化学物質の実用的な合成法の開発は、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、高活性なリン酸触媒を用いるエステル縮合反応の反応速度論などによる反応機構解析を行った。弱酸性ながら強い塩基作用をもつ酸塩基協奏機能を実験的および理論科学的に解明した。

また、酸塩基複合型含ヨウ素有機触媒を用いるエステルのアミノリシス反応を開発中であり、実用的かつ簡便な脂溶性タグを用いる液相ペプチド合成法へ進展中である。さらに、ルイス酸触媒/有機光触媒協奏システムによるビニルピリジンへの位置選択的ヒドロ官能基化反応を開発中であり、今後は計算学的検証へと進める。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ている。

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、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J. Comput. Chem., Jpn.誌(1報)およびAsian J. Org. Chem.誌(2報)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			
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

著 者 名	論 文 標 題			
Takeshi Yamada, Takeshi Yoshikawa, Nanako Tsuji, Mahiro Tamura, Marin Gogami, Ken Sakata, Manabu Hatano	Experimental and Theoretical Mechanistic Study on the 6-Iodo-2- pyridone-Catalyzed Aminolysis of Esters			
雑 誌 名		巻	発行年	ページ
Asian J. Org. Chem.		14	2025	e70171

著 者 名	論 文 標 題			
Takeshi Yoshikawa, Hiroki Maekawara, Yuhei Monta, Takeshi Yamada, Ken Sakata, Manabu Hatano	Mechanistic Insights Into the 2,2'-Biphenol-Derived Phosphoric Acid- Catalyzed Dehydrative Esterification of Carboxylic Acids and Alcohols			
雑 誌 名		巻	発行年	ページ
Asian J. Org. Chem.		15	2026	e70285

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
伊藤 百花、沖津 貴志、波 多野 学、吉川 武司、坂田 健	日本コンピュータ化学会 2025 年春季年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
アルキノールのドミノ型脱水-求電子的環化反応に関する量子化 学的検討		2025 年 6 月 5-6 日	東京科学大学 大 岡山西 9 号館 2 階 デジタル多目 的ホール

発 表 者	学 会 名		
後上 真凜、辻 菜々子、山田 健、波多野 学、吉川 武司、坂田 健	日本コンピュータ化学会 2025 年春季年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
ピリドン触媒によるエステルアミノリシス反応の量子化学的検討		2025 年 6 月 5-6 日	東京科学大学 大岡山西 9 号館 2 階 デジタル多目的ホール

発 表 者	学 会 名		
前川原 大貴、紋田 裕平、山田 健、波多野 学、吉川 武司、坂田 健	日本コンピュータ化学会 2025 年春季年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
リン酸触媒によるエステル化反応に対する速度論解析		2025 年 6 月 5-6 日	東京科学大学 大岡山西 9 号館 2 階 デジタル多目的ホール

発 表 者	学 会 名		
山田 健、那須 史生子、小田 和佳、波多野 学	日本プロセス化学会 2025 サマーシンポジウム		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
C 末端修飾ペプチドの液相合成に有効な新規フェノール系疎水性可溶性タグの開発		2025 年 7 月 24-25 日	タワーホール船堀

発 表 者	学 会 名		
Takeshi Yamada, Mioko Nasu, Waka Oda, Manabu Hatano	The 2nd Asian Conference for "MONODUKURI" Strategy by Synthetic Organic Chemistry (ACMS2025)		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
Liquid-phase synthesis of C-terminal modified peptides using novel phenol-type hydrophobic soluble tag		2025 年 7 月 30-8 月 1 日	Okinawa Convention Center

発 表 者	学 会 名		
高橋 有紀、寄神 宗美、平田 翼、波多野 学	第 75 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
光触媒と Lewis 酸触媒を用い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 10 月 4 日	同志社女子大学 京田辺キャンパス

発 表 者	学 会 名		
松田 真育、山田 健、平田 翼、吉川 武司、坂田 健、波多野 学	第 75 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
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 C 末端修飾ペプチドの液相合成		2025 年 10 月 4 日	同志社女子大学 京田辺キャンパス

発 表 者	学 会 名		
山田 健、那須 史生子、小田 和佳、波多野 学	第 51 回反応と合成の進歩シンポジウム		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
酸・塩基複合型 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 C 末端修飾ペプチドの液相合成		2025 年 11 月 2-3 日	広島大学霞キャンパス 凌雲棟

発 表 者	学 会 名		
山田 健	天然物を起点とする有機化学の挑戦		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
機能性インドールの合成と植物成長ホルモンのケミカルバイオロジー		2025 年 11 月 11 日	北海道大学大学院地球環境科学研究院 D201

発 表 者	学 会 名		
波多野 学	第 18 回有機触媒シンポジウム		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
酸・塩基複合型 2-ピリドン触媒によるエステルのアミノリシス		2025 年 11 月 15 日	アクトシティ浜松 コンgressセンター

発 表 者	学 会 名		
高橋 有紀、寄神 宗美、平田 翼、波多野 学	日本化学会第 106 春季年会(2006)		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
光レドックス触媒・Lewis 酸触媒を用いるビニルピリジンの位置選択的ヒドロ官能基化反応		2026 年 3 月 17-20	日本大学理工学部船橋キャンパス

発 表 者	学 会 名		
吉川 武司、前川原 大貴、 山田 健、波多野 学、坂田 健	日本化学会第 106 春季年会(2006)		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
2,2'-ビフェノール由来リン酸によるカルボン酸とアルコールの脱水エステル化反応に関する理論的研究		2026 年 3 月 17-20	日本大学理工学部船橋キャンパス

発 表 者	学 会 名		
坂田 健、後上 真凜、山田 健、波多野 学、吉川 武司	日本薬学会第 146 年会(大阪)		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
6-ヨード-2-ピリドンを用いたエステルのアミノリシス反応に関する量子化学的検討		2026 年 3 月 26-29 日	関西大学千里山 キャンパス

発 表 者	学 会 名		
松田 真育、山田 健、小田 和佳、波多野 学	日本薬学会第 146 年会(大阪)		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
フェノール系疎水性可溶性タグを C 末端に有するペプチドとアミノ酸誘導体のタグエステル選択的アミノリシス		2026 年 3 月 26-29 日	関西大学千里山 キャンパス

発 表 者	学 会 名		
高田 優希、山田 健、藤井 遼、藤田 真香、波多野 学	日本薬学会第 146 年会(大阪)		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
Boc・Fmoc・Cbz 法によるペプチド伸長が可能なフェノール系疎水性可溶性タグの開発		2026 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
氏名	長谷川 潤

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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	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、マウス光血栓性脳梗塞モデルを用いた検討を行っている。2025年度は、超急性期から急性期にかけての血管内皮細胞の機能障害及びその制御機構の探索を行った。

(1)2024年度の結果から、脳梗塞発症後数時間以内に、コア領域及びペナンプラ領域の両者で細胞外基質の分布に変化が見られることが分かった。そこで、血管の機能をエバンスブルーを用いた血管漏出性解析にて検討したところ、脳梗塞発症後3時間以内に血管内容物の漏出が見られることが分かった。血管内タンパク質及びイムノグロブリン類の漏出が観察されたことから、これらが超急性期における炎症誘発に重要である可能性が考えられた。この超急性期の血管漏出の上昇は、24時間以内にはなくなっていたことから、超急性期における血管漏出は一過性であることが示唆された。

(2)2024年度の解析により、Toll-like receptor-4 (TLR4) のmRNA発現制御機構を解明した。そこで2025年度は、解析をTLR family遺伝子全体に拡張した。qRT-PCRによるmRNA発現解析を行ったところ、TLR5とTLR12を除くすべてのサブタイプが発現変動を示した。各サブタイプに対する抗体を用いた免疫染色による局在解析を行ったところ、活性化ミクログリアに発現するタイプと神経細胞に発現するタイプに分類された。これらの発現変動が、ミクログリアの活性化阻害剤であるミノサイクリンにより影響を受けるかを解析したが、影響を受けるというはっきりとしたエビデンスは得られなかった。現在、これらのサブタイプのノックアウトマウスを作製し、各サブタイプが脳梗塞の病態進行にどのように関与するのかを解析しているところである。

<研究論文>

著 者 名	論 文 標 題			
Mari Kondo, Hayato Tamura, Eri Segi-Nishida, Hiroshi Hasegawa	Age-related changes in neuroinflammation and epigenetic regulation in mouse ischemic stroke model			
雑 誌 名		巻	発行年	ページ
Brain Sciences		15	2025	810

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
長谷川潤、近藤真理、瀬木 一西田恵里、中山啓	日本薬学会第 146 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
脳梗塞急性期における Toll 様受容体ファミリーの発現動態と細胞局在		2026 年 3 月 29 日	大阪

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

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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	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

アルツハイマー病の病理形成機構として、タウタンパク質の凝集・線維化による神経原線維変化(タウ病理)が提唱されている。認知機能の低下はタウ病理とよく相関することから、神経原線維変化が脳の広い領域に広がることが認知症発症の重要なステップであると考えられており、これを前段階で防ぐことが課題となっている。

異常タウタンパク質のオリゴマーは凝集核として働き、正常なタウタンパク質の構造を異常構造へと変換させることで、凝集体形成や線維化を促進するシード活性を持つ。タウ凝集核は1つの神経細胞内にとどまらず、神経細胞間を伝播することで脳内にタウ凝集を広げていく。細胞外に放出されたタウ凝集核を取り込むための経路は複数報告されており、その中にはプロテオグリカン(PG)が関わる経路も存在する。

PGは、グリコサミノグリカン(GAG)と呼ばれる硫酸化糖鎖がコアタンパク質に結合した複合糖質であり、GAG鎖が種々のタンパク質との結合において重要な役割を果たす。GAG鎖はその糖鎖構造に富んだ多様性を持ち、構造の違いがタンパク質との結合特異性を決定していると考えられている。したがって、GAG鎖のどのような構造がタウ凝集核の取り込みに関与するのかを明らかにできれば、タウ凝集核の伝播を早い段階で阻止できる可能性がある。

そこで、タウ凝集核の細胞内取り込みが細胞表面GAG鎖によって糖鎖構造依存的に制御されているかを検証するため、GAG生合成酵素遺伝子を欠損あるいは過剰発現させた神経芽細胞株を用いて解析を行った。まず、公共データベースを用いて、GAG生合成酵素遺伝子の中から、正常な加齢では発現が低下する一方、タウ凝集が見られ認知機能が低下した高齢者では発現が上昇する遺伝子を探索したところ、CSGALNACT1が候補として抽出された。

この酵素の過剰発現細胞を作製し、タウ凝集核の取り込みを検討した結果、CSGALNACT1の発現量に応じてタウ凝集核の取り込みが増加することが示された。さらに、GAGとタウタンパク質の結合に関わる糖鎖構造を推定するため、合成オリゴ糖を用いて解析を行った結果、硫酸化されていない構造を含むオリゴ糖に最も強く結合することが明らかとなった。CSGALNACT1が生合成するGAGの硫酸化パターンを調べたところ、非硫酸化構造が有意に増加しており、タウ凝集核がGAG鎖中の非硫酸化構造と特異的に結合する可能性が強く示唆された。また、タウタンパク質の凝集に与える影響を検討したところ、CSGALNACT1によって生合成されるGAG鎖は、凝集促進作用がよく知られているヘパリンと同等の活性を持つことが示された。

以上の結果をまとめ、論文として発表した(BBA, 1870(7), Article 130951, 2026)。

<研究論文>

著 者 名	論 文 標 題		
Satomi Nadanaka, Jun-ichi Tamura, Hiroshi Kitagawa	Impact of CSGALNACT1-mediated structural changes in chondroitin sulfate on tau seed uptake and pathological progression		
雑 誌 名	巻	発行年	ページ
BBA – General Subjects	1870	2026	130951

共同研究 成果報告書

神戸薬科大学 学長 様

所属	薬理学研究室
氏名	小山 豊

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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	脳機能保護および修復に関する薬理学的研究
----------	----------------------

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
		小山 豊	神戸薬科大学	薬理学研究室	教授	脳損傷モデルの解析
		八巻 耕也	神戸薬科大学	薬理学研究室	准教授	脳腸関連モデルの解析
		泉 安彦	神戸薬科大学	薬理学研究室	講師	神経炎症モデルの解析
	連 携 先	久米 利明	富山大学	学術研究部薬学・和漢系(応用薬理学)	教授	アルツハイマー病モデルの解析

共同研究の成果

本共同研究では、脳疾患における非神経細胞の役割を解明し、それらを標的とした新規治療戦略の創出を目指した。そこで、これまでの共同研究で見出したNrf2活性化薬TPNA10168の抗炎症作用および神経保護作用を解析した。初代培養ミクログリアを用いた検討において、TPNA10168はLPS誘発性のTNF- α 、IL-1 β 、IL-6などの炎症性サイトカイン発現を有意に抑制した。この作用はNrf2ノックダウン後も維持され、ERK、p38 MAPKおよびNF- κ B p65のリン酸化抑制を介したNrf2非依存的な抗炎症作用であることを明らかにした。さらに、LPS全身投与による炎症モデルマウスを用いてin vivoでの有効性を検討したところ、TPNA10168は肝臓および脳における炎症性サイトカイン発現を抑制するとともに、LPS誘発性の運動機能障害を改善した。一方、初代中脳培養系では、TPNA10168はミクログリア活性化および一酸化窒素産生を抑制し、LPS/IFN- γ による炎症性障害からドーパミン神経を保護した。以上の結果から、TPNA10168はNrf2依存的な抗酸化作用に加え、Nrf2非依存的な抗炎症作用を有することが明らかとなった。本研究は、TPNA10168の新たな作用機序を示すとともに、神経変性疾患をはじめとする神経炎症関連疾患に対する治療薬候補としての有用性を示すものである。

さらに、外傷性脳損傷(TBI)におけるアストロサイトの炎症応答制御機構についても解析を行った。反応性アストロサイトへの変換を誘導するエンドセリン-1(ET-1)は、RNA結合タンパク質であるZfp36ファミリー(TTP/Zfp36およびBRF-1/Zfp36L1)の発現を誘導し、これらは反応性アストロサイトにおいて発現が増加した。また、TBIモデルマウスではTTPおよびBRF-1の発現上昇が認められ、この変化はETB受容体拮抗薬BQ788の投与により抑制された。さらに、培養アストロサイトにおいてTTPまたはBRF-1をノックダウンすると、ET-1誘発性のCCL2、IL-6、CXCL1、CX3CL1などのサイトカイン・ケモカイン産生が増強された。RNA免疫沈降法により、TTPおよびBRF-1がこれら炎症関連mRNAに結合することを確認し、Zfp36ファミリーがmRNAの翻訳後制御を介して炎症性メディエーター産生を負に制御することを明らかにした。以上の結果から、ET-1/Zfp36ファミリー経路は反応性アストロサイトにおける炎症応答を制御する新たな分子機構であり、神経炎症を伴う脳疾患に対する治療標的となる可能性が示された。

<研究論文>

著 者 名	論 文 標 題			
Koyama Y, Nishiuma A, Takahashi N, Izumikawa E, Hamada C, Izumi Y, Hishinuma S, Michinaga S.	Endothelin-1 induces Zfp36 family RNA-binding proteins and restrains cytokine and chemokine production in reactive astrocytes.			
雑 誌 名	巻	発行年	ページ	
J Biol Chem.	302	2026	111424	

著 者 名	論 文 標 題			
Izumi Y, Hirai K, Moro S, Inoue S, Nonaka M, Ikawa S, Yamaki K, Takeda N, Yamada T, Ueda M, Kume T, Koyama Y.	In Vivo and in Vitro Characterization of the Anti-inflammatory and Neuroprotective Effects of TPNA10168.			
雑 誌 名	巻	発行年	ページ	
Biol Pharm Bull.	49	2026	201-212	

著 者 名	論 文 標 題			
Izumi Y, Ikawa S, Yamaki K, Kume T, Koyama Y.	Evaluation of the deep learning-based detection of dopaminergic neurons in primary culture: A practical alternative to manual counting.			
雑 誌 名	巻	発行年	ページ	
J Neurosci Methods	423	2025	110557	

著 者 名	論 文 標 題			
Izumi Y, Kondo N, Akaike A, Koyama Y, Kume T.	Perilla-derived chalcone inhibits α -synuclein fibrillization and prevents aggregate-induced disruption of intracellular α -synuclein conformation in neuronal cells.			
雑 誌 名	巻	発行年	ページ	
Biochem Biophys Res Commun.	779	2025	152452	

著 者 名	論 文 標 題			
Izumi Y, Koide E, Kobayashi F, Ikawa S, Takayama M, Yamaki K, Takeda N, Yamada T, Ueda M, Kume T, Koyama Y.	TPNA10168, an Nrf2 activator, attenuates LPS-induced inflammation in microglia through modulation of MAPK and NF- κ B pathways.			
雑 誌 名	巻	発行年	ページ	
J Pharmacol Sci.	159	2025	35-43	

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

2025年7月10日付けで承認を受けた下記の共同研究は、2026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

若齢および高齢の野生型マウスおよびアルツハイマー病モデルマウスの脳血管内皮細胞における遺伝子発現を網羅的に解析し、両マウスに共通して加齢に伴って発現が変化する遺伝子として219遺伝子を同定し、アルツハイマー病モデルマウスにおいて特異的に発現が変化する遺伝子として216遺伝子を同定した。この216遺伝子には、抗原提示や免疫細胞活性化に関わる遺伝子が多く含まれていることを見出した。

また、血管内皮細胞老化アルツハイマー病モデルマウスでは、対照となるアルツハイマー病モデルマウスと比較して、Ly6Cを高発現する炎症性単球が末梢血および脾臓で増加していることを見出した。

ヒトの腹部大動脈瘤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、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。腹部大動脈瘤の発症・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、モデルマウスを用いて検討を行っている。CCR4遺伝子を欠損した腹部大動脈瘤モデルマウスでは、大動脈瘤の形成が有意に抑制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遺伝子を欠損した動脈硬化モデルマウスでは動脈硬化病変の安定化を認め、機序の解明を行っている。

<研究論文>

著 者 名	論 文 標 題			
Ito K, Sasaki N, Krisnanda A, Tanaka T, Horibe S, Iwaya M, Fukunaga A, Rikitake Y	284 nm UVB phototherapy regulates immunoinflammatory responses and improves atherosclerotic plaque stability in mice			
雑 誌 名	巻	発行年	ページ	
Kobe J Med Sci	71	2025	E88-E99	

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	

著 者 名	論 文 標 題			
Krisnanda A, Sasaki N, Tanaka T, Ito K, Emoto T, Yoshida T, Amin HZ, Horibe S, Ryanto GRT, Emoto N, Yamashita T, Hirata KI, Matsuo K, Nakayama T, Rikitake Y	C-C Chemokine Receptor 4 deficiency protects against abdominal aortic aneurysm formation			
雑 誌 名	巻	発行年	ページ	
J Am Heart Assoc	15	2026	e043202	

著 者 名	論 文 標 題			
Yoshida T, Emoto T, Yamamoto H, Takaya T, Sawada T, Murphy SL, Shoda M, Nakamura K, Taniguchi M, Sasaki N, Fukuishi Y, Toba T, Ohkawa T, Furuyashiki T, Kawai H, Hirata KI, Otake H, Yamashita T	A Single-Cell Analysis Reveals Macrophage Heterogeneity Driving Plaque Vulnerability in Coronary and Carotid Arteries			
雑 誌 名	巻	発行年	ページ	
J Atheroscler Thromb	33	2026	809-834	

著 者 名	論 文 標 題		
Mizoguchi T, Sasaki N, Horibe S, Hirata KI, Yamashita T, Rikitake Y	Ultraviolet B exposure improves survival after myocardial infarction in mice		
雑 誌 名	巻	発行年	ページ
Photomedicine and Photobiology		in press	

<学会発表>

発 表 者	学 会 名		
田中亨、佐々木直人、Krisnanda Aga、力武良行	第 57 回日本動脈硬化学会総会・学術集会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
Novel UV-B Phototherapy With a Light-Emitting Diode Device Prevents Atherosclerosis by Augmenting Regulatory T-Cell Responses in Mice		2025 年 7 月 6 日	つくば市

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 47 回日本光医学・光生物学会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
284 nm 紫外線 B 波照射による動脈硬化性プラーク安定化作用		2025 年 7 月 11 日	富山市

発 表 者	学 会 名		
野口智生、堀部紗世、作道泉美、西村早耶香、藤井駿、田中亨、佐々木直人、池田宏二、江本憲昭、力武良行	第 75 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
高齢マウスおよび APP/PS1 マウスにおける血管内皮細胞の遺伝子発現変化		2025 年 10 月 4 日	京田辺市

発 表 者	学 会 名		
藤井駿、堀部紗世、作道泉美、西村早耶香、野口智生、田中亨、佐々木直人、池田宏二、江本憲昭、力武良行	第 75 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
APP/PS1 マウスにおける血中アミロイド β 濃度の血管老化による低下機構の解析		2025 年 10 月 4 日	京田辺市

発 表 者	学 会 名		
佐々木直人、田中亨、Aga Krisnanda、伊藤謙、堀部紗世、松尾一彦、中山隆志、力武良行	第 53 回日本臨床免疫学会総会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
ケモカイン受容体 CCR4 による動脈硬化制御機構の解明		2025 年 10 月 10 日	千葉市

発 表 者	学 会 名		
Krisnanda Aga、佐々木直人、田中亨、伊藤謙、江本拓央、吉田武司、堀部紗世、山下智也、平田健一、力武良行	The 6th Asia-Australia Vascular Biology Meeting		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
CCR4 Deletion Attenuates Abdominal Aortic Aneurysm by Modulating Adaptive Immunity and Aortic Remodeling		2025 年 11 月 1 日	東京都文京区

発 表 者	学 会 名		
Krisnanda Aga、松尾一彦、中山隆志、佐々木直人	第 54 回日本免疫学会学術集会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
Genetic Deletion of CCR4 Accelerates Early-Stage Atherosclerosis in Mice		2025 年 12 月 11 日	姫路市

発 表 者	学 会 名		
堀部紗世、力武良行	第 99 回日本薬理学会年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
内皮細胞老化はミクログリアの機能変容をもたらしアルツハイマー型認知症を抑制する		2026 年 3 月 17 日	仙台市

発 表 者	学 会 名		
伊藤謙、佐々木直人、力武良行	第 90 回日本循環器学会学術集会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
Deficiency of CCR4 Impairs Regulatory T Cell Function and Promotes Early Atherosclerotic Lesion Formation		2026 年 3 月 20 日	福岡市

発 表 者	学 会 名		
伊藤謙、佐々木直人、力武良行	第 90 回日本循環器学会学術集会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
Stabilizing Effect of 284 nm UVB Irradiation on Atherosclerotic Plaques in LDL Receptor-Deficient Mice		2026 年 3 月 22 日	福岡市

発 表 者	学 会 名		
藤井駿、堀部紗世、作道泉美、西村早耶香、野口智生、田中亨、佐々木直人、池田宏二、江本憲昭、力武良行	日本薬学会第 146 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
アルツハイマー病マウスにおける血管老化に伴う単球増多を介した末梢アミロイド β クリアランスの亢進		2026 年 3 月 27 日	吹田市

発 表 者	学 会 名		
野口智生、堀部紗世、作道泉美、西村早耶香、藤井駿、田中亨、佐々木直人、池田宏二、江本憲昭、力武良行	日本薬学会第 146 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
トランスクリプトーム解析による老齡マウスおよび APP/PS1 マウスにおける血管内皮細胞の遺伝子発現変化		2026 年 3 月 27 日	吹田市

発 表 者	学 会 名		
伊藤謙、佐々木直人、Krisnanda Aga、田中亨、堀部紗世、松尾一彦、中山隆志、力武良行	日本薬学会第 146 年会		
タ イ ト ル		開催日	開催場所
ケモカイン受容体 CCR4 の欠損は血中脂質濃度を減少させ後期段階の動脈硬化病変を安定化させる		2026 年 3 月 27 日	吹田市