

No.	研究テーマ名	研究の概要
1	薬剤師による検体測定の効果検証とそれを用いた地域医療動向の解析	薬局での検体測定と生活習慣指導の効果を調査解析し、検体測定を行う来局者の意識調査などから地域医療における疾病予防の意識の性差、地域差などを分析する。
2	小胞体ストレス誘導性分子TRB3の細胞内局在と機能との関連	小胞体ストレスとは、小胞体内に異常な折り畳み構造を持つタンパク質が蓄積した状態であり、細胞は小胞体ストレス応答(UPR)によってこの状態を回避する。小胞体ストレスは糖尿病や神経変性疾患などの病態形成においても重要な役割を果たしていることが明らかになっている。当研究室では、UPRによって発現誘導される分子としてTRB3を同定した。TRB3は、ATP結合ドメインとキナーゼ活性化ドメインを持たず、キナーゼ様ドメインのみを持つことからpseudokinaseであると推察されている。また、TRB3は転写因子や受容体、酵素など様々なタンパク質と相互作用することで多様な細胞内のシグナル伝達を調節することが報告されているが、TRB3の細胞内局在については十分には検討されていない。 そこで、本研究ではTRB3の細胞内局在の詳細を明らかにすることでTRB3の細胞内局在と機能との関連を理解し、TRB3の持つ多様な作用の制御を可能にすることを目的とする。
3	シクロプロピルカルビニルニッケル中間体を經由する触媒反応の開発	ニッケル錯体を用いた触媒反応において、シクロプロピルカルビニルニッケル中間体を經由し、シクロプロパン環の開裂ならびにビニルシクロプロパンの形成を経る各反応を構築する。これらの知見に至った科学的思考法を通して、臨床における種々の問題点を独自に発見し、解決に導くことのできる高い技術能力の獲得を目指す。
4	膀胱機能障害に対するDPP-4阻害の効果についての研究	膀胱機能障害は、患者のQOLを著しく損ない重篤な低活動膀胱の場合、尿毒症を呈し死に至ることもある。その原因の一つに血流障害があげられる。DPP-4阻害薬は糖尿病治療として使用されるが、近年血流改善効果も報告されている。本研究では、虚血性の膀胱機能障害モデルを用いてDPP-4阻害薬が有効かまたそのメカニズムについて詳細な検討を行っている。本研究により、DPP-4阻害薬の有効性が明らかになれば、膀胱機能障害の予防や新規治療法の開発につながり、患者のQOL向上につながる事が期待される。
5	有機酸代謝異常症における代謝酵素活性測定	有機酸代謝異常症は、ある特定の酵素の活性が低下することで有機酸が体内に蓄積し様々な症状を呈する疾患である。症状の重篤度は酵素の残存活性値によって異なると考えられるため、残存活性の測定が治療方針の決定に役立つと期待できる。本研究では、メチルマロン酸血症とプロピオン酸血症に着目し、UPLC-MS/MSを利用して原因酵素の活性測定法を開発した。さらに、実際に患者のリンパ球を使って残存活性値を測定し、重症度と比較した。
6	辛夷清肺湯の副鼻腔炎に対する有用性	副鼻腔炎に適応を持つ漢方薬である辛夷清肺湯は、有効成分や作用機序に関する科学的根拠がなく、医薬品情報に乏しい。そこで、それらの一部でも明らかにすることを研究目的とし、各構成生薬の寄与、有効成分の探索、作用機序を求め、得られた情報を医療現場に還元する。
7	ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いたin vitro胆汁うっ滞型肝障害試験法の構築	細胞外マトリックスを用いたサンドイッチ培養ヒトiPS細胞由来肝細胞様細胞を作製し、毛細胆管能、並びに薬剤添加による胆管側の胆汁酸排泄トランスポーターの制御が原因で起こる胆汁うっ滞性肝障害に着目し、in vitro胆汁うっ滞性肝障害試験法の構築を目指した研究である。
8	がん化学療法における重篤な有害事象に関する薬剤疫学研究	がん化学療法の有害事象であるHBV再活性化に注目し、病院や薬剤部で予防策の有用性について検討を行った。その結果、薬剤部のレジメン確認業務の改善につながった。また、大規模有害事象データベースを用いてHBV再活性化の被疑薬を探索した。HBV再活性化の他にも腫瘍崩壊症候群についても解析を行った。これらの有害事象は非常に発症頻度が低く、単施設の症例の検討では薬剤との関連性をみつけることは難しいが、大規模データベースでは非常に稀な有害事象でも解析が可能であった。本研究は、がん化学療法の安全性に寄与すると考える。
9	UPLC-MS/MSを用いた新規心血管疾患診断法の開発	心血管系障害の重大な初期の症状として血管内皮機能障害がある。しかし、血管内皮機能障害は進展しないと症状として出現せず、無症状のまま重大な事態を引き起こしてしまう場合がある。そのため、心血管系疾患を早期に発見・診断するマーカーが必要であるが、未だ十分ではない。 本研究では心血管障害発症モデル動物を用い、Isometric tension studyを用いた血管内皮機能の評価に加え、cGMPやcAMP、テトラヒドロピオプテリン、ADMAなど血管平滑筋弛緩反応に関わる情報伝達因子の測定を行い、総合的に機能評価を行い、心血管系疾患を早期に発見・処方箋調剤での服薬指導、生活習慣指導の新しい効果的な指導方法や評価法を開発し、新しい指導法等がどの程度有益であるか検証を行う。
10	保険薬局における薬剤師の効果的な服薬支援の開発とその検証	
11	マウス子宮平滑筋における細胞内Ca ²⁺ 濃度制御機構解析	子宮平滑筋は分娩時に強い収縮を生じるが、他の平滑筋と同様に収縮には細胞内Ca ²⁺ 濃度上昇が重要な役割を果たす。細胞内Ca ²⁺ 濃度はイオンチャネルやトランスポーターによって厳密に制御されている。小胞体(SR)上のリアノジン受容体(RyR)は平滑筋細胞の筋張力調節機構において、重要な役割を果たしている。近年、マウス子宮平滑筋で妊娠末期にRyR3のうち正常体FL-RyR3の発現が上昇し、ドミナントネガティブ体DN-RyR3との発現比率が変化することにより、細胞内のCa ²⁺ 濃度が高まり易くなり収縮力を増強すると報告された。しかしRyR3遺伝子欠損マウスで正常分娩がなされることを見出したため、子宮平滑筋の収縮制御機構の解明を再度試みることにした。妊娠後期の早産や分娩困難症とのかわりを明らかにし、得られた研究成果が切迫早産に対する抑制薬等の適正使用や新規治療薬の開発に資することを旨とする。

No.	研究テーマ名	研究の概要
12	脳の構造形成および機能発現に重要な分泌タンパク質リーリンの脳内脂質代謝に対する機能の解明	神経細胞は他の細胞種と比較して多様な脂質種を持つ。この脂質種の多様性は神経細胞の形態や機能発現に重要だと考えられるが、その機能や制御メカニズムは未だ不明である。また、近年では脳や全身での脂質組成異常がアルツハイマー病や精神疾患に関与することが示唆されるが、その詳細な機構も不明である。私はこれらの問題を解決するため、分泌タンパク質リーリンに着目した。その理由は、(1)リーリンの機能低下が上記疾患の発症や増悪に関与し、(2)リーリンがリポタンパク質受容体に結合するからである。リーリンの脳内脂質代謝に対する機能が解明されれば、上記疾患の発症メカニズム解明ひいては治療薬開発につながると期待される。
13	小腸におけるatenolol輸送に関わるトランスポーターの探索とフラボノイド類の影響の解析	塩基性薬物群の腸管吸収については、特異的なトランスポーター(生体膜中の物質輸送タンパク質)の関与が指摘されているが、未同定のままである。本研究では、その種の未知トランスポーターの関与が指摘されている塩基性薬物の一つとしてatenolol(β -ブロッカー)を取り上げ、そのトランスポーター分子の実体を明らかにし、さらに、種々のトランスポーター等の阻害因子として関心を集めているフラボノイド類の影響についても探る。これにより、塩基性薬物群の吸収過程の解明・実態把握を進展させ、薬物療法の最適化やドラッグデリバリー法の考案等に役立つ基礎情報の収集を図る。
14	ニッケル錯体を用いた β 酸素脱離プロセスを経る触媒反応の開発	ニッケル錯体を用いた触媒反応において、 β 酸素脱離を経由する新しい触媒反応の開発を目指す。このプロセスの立体化学的な知見ならびに他の脱離反応、例えば β 水素脱離反応との比較・検討を行う。これらの知見を得る中で養った科学的思考法を通して、臨床における種々の問題を独自に解決することができるスキルの獲得を目指す。
15	分泌タンパク質リーリンの切断抑制によるアルツハイマー病治療効果の解明	リーリンは巨大な分泌タンパク質で、アルツハイマー病に対して抑制的に働くことが示唆されている。リーリンは特異的な切断を受けると生物活性が著しく減弱する。当研究室ではこれまでに、リーリンの特異的切断を担うプロテアーゼとして「ADAMTS-3」を同定した。そこで本研究では、ADAMTS-3の阻害によるリーリンの機能増強がアルツハイマー病の治療に有効であるかを明らかにする。
16	異種動物肝臓を持つキメラ動物の作出	肝障害モデル動物の受精卵にiPS細胞を注入する「胚盤胞補完法」や、肝障害モデル動物へのヒトiPS細胞由来肝細胞の移植により薬物動態試験や肝炎ウイルス研究に応用可能な異種動物肝臓を持つキメラ動物を作出することを目指した研究である。
17	ヒトおよびカニクイザル iPS 細胞由来腸管オルガノイドを用いた抗がん剤副作用予測モデル系の構築	重篤な消化管障害が発生することが知られている抗がん剤である5-FUやイリノテカンを用いて、ヒトおよびカニクイザル iPS 細胞由来腸管オルガノイドでの毒性評価系の構築を目指した研究である。
18	ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞を用いた創薬研究に応用可能な新規の腸管評価系の開発	分化誘導因子として低分子化合物を使用し、ヒト iPS 細胞から生体に近い機能を有する腸管上皮細胞への分化誘導法の開発とその創薬研究への応用を目指した研究である。
19	改変遺伝子導入培養細胞を用いたイオンチャネル標的創薬における新規スクリーニング法の構築	イオンチャネル標的創薬の新たな高効率スクリーニング (HTS) 法として考案・特許申請された方法を、さらに根的に改良し実際の HTS として有用な方法として新規特許出願を行う。特定疾患に係るイオンチャネル、特にタンデム型2孔カリウムチャネルを標的とした HTS を公的な化合物ライブラリーを利用して行い、ヒット化合物を得る。当該イオンチャネル活性変化が推定される疾患の病態モデル細胞や動物を用いて、ヒット化合物の薬理作用と有効性を明らかにする。さらに当該イオンチャネルの新規創薬標的としての可能性と作用薬の治療薬としての可能性を明らかにする。
20	TGF- β シグナルとがん抑制遺伝子 p53 のクロストーク	TGF- β (Transforming growth factor- β) は、がん化の初期段階ではがん抑制因子として働く一方で、進行したがんに対しては、がん細胞の浸潤・転移を促すなど、がん悪性化因子として作用し、細胞のがん化に対して二面性をもつサイトカインである。 TGF- β シグナルと代表的ながん抑制遺伝子である野生型 p53 が協調して、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) 遺伝子を転写活性化することで、がん抑制シグナルとしての機能に寄与することを本学薬学部薬学科の卒業研究にて明らかにしており、引き続き TGF- β シグナルと p53 のクロストークについて検討していく計画である。
21	非平衡条件下における荷電コロイドのダイナミクス	電解質濃度が不均一な媒体中での荷電コロイド粒子のダイナミクスを記述するモデルを構築し、数値シミュレーションを行い、濃度勾配に対する応答特性を明らかにする。また、シミュレーション結果と実験を比較し、その妥当性を検討しながら、コロイド粒子によるドラッグデリバリー等の医療応用の基礎を与えるモデルを確立する。
22	pseudokinase TRB1による糖代謝の制御機構の解明	TRB1(tribbles homolog 1)はTRBファミリータンパク質の間で高度に保持されているkinase様ドメインをもつシュードキナーゼである。また、様々なタンパク質と相互作用することで細胞内シグナル伝達の調節などを行うことが知られている。これまでにTRB1トランスジェニックマウスやノックアウトマウスの解析から、TRB1が脂質代謝や肥満におけるインスリン抵抗性に関与していることが報告されているが、その分子機構など未だ不明な点が多く存在する。 当研究室では、肝がん細胞由来細胞株において、インスリンの刺激によりTRB1の発現が誘導されることを見出し、TRB1がインスリンによる血糖値の調節に関与している可能性が考えられた。そこで、本研究では肝臓においてインスリン依存的に活性が制御され、血糖の維持を行う糖代謝関連転写因子FoxO1(forkhead box protein O1)に対するTRB1の作用とそのメカニズムを解析し、インスリンシグナルに対するTRB1の作用を明らかにすることを目的としている。

No.	研究テーマ名	研究の概要
23	人工合成mRNA分解の分子メカニズムとRNA創薬への応用	RNA安定化剤を開発し人工合成mRNAを遺伝子治療等に臨床応用することを目的としており、遺伝子疾患発症のメカニズムから疾患治療までを見据えたマクロな視点で研究を立案し、実行できる能力の養成を目指す。
24	新規BBB評価系の作製	ヒトiPS (hiPS) 細胞を脳毛細血管内皮細胞に分化させ、血液脳関門(BBB)の構成細胞であるペリサイト、アストロサイトと共培養することで in vitro で BBB を再現することを目的とした研究である。
25	脊髄小脳変性症の原因因子Ataxin-2によるポリA鎖分解制御	難治疾患である脊髄小脳変性症の発症にかかわる原因因子の生理機能を解明し、その異常による疾患発症のメカニズムの理解を深めることで、臨床に携わる薬剤師に必要な問題解決能力を養う。
26	二連続第四級不斉中心を持つキラルビルディングブロックを活用する生物活性酸化型テルペノイド合成	薬の候補となりうる酸化型テルペノイドに含まれる部分構造の共通性に着目し、それらの化合物群を作るための方法論を開発する。医薬品候補化合物の調達を容易にし、人類の健康に資する。
27	重篤な炎症性肺疾患に対する抗酸化物質をもとにした機能性吸入剤の開発	現在、吸入剤に関する研究が、世界で注目されている。アジア圏においては、PM2.5をはじめとする大気汚染、越境汚染が大きな問題となっており、今後の人口爆発を考慮すると、重篤な肺疾患(慢性閉塞性肺疾患、肺がん)の急増が予想されており、それらの吸入剤の開発が望まれている。また、日本の高齢者(>75歳以上)の主な死因は肺炎であり、今度の超高齢化社会の到来を想定すると、肺疾患に対する吸入剤研究は、社会的にも非常に重要な位置を占めている。また、吸入剤に関する新しい潮流として、吸入により、全身性疾患を治療するような製剤の開発が行われている。例えば、吸入することにより、肺組織最深部の肺胞に薬物を送達し、その後、肺胞から血中に薬物を吸収させることで、低侵襲で全身性の疾患に効果を持つ吸入剤の開発が行われている(糖尿病、パーキンソン病、頭痛薬、ホルモン治療などが該当)。当該学生は、そういった重篤な炎症性肺疾患、全身性疾患に効果がある革新的機能性吸入剤に関する研究を行う。機能性吸入剤に関する最先端かつ高度な研究を行い知識を蓄積することにより、将来の指導的な薬剤師に必要な研究背景・経験・知識を獲得する。当該学生は、以前、海外研究留学を行った(博士前期課程)。この経験は、吸入剤に特化した専門的な知識を学習できただけでなく、英語にする研究背景、プレゼンテーション、科学的思考の習得に貢献した。当該学生は、特殊なスプレードライ技術を用い、抗酸化作用をもつ化合物をマイクロ粒子の中にナノ粒子として晶析させた有用な製剤を調製した。このことにより、効率的に肺組織内および全身に送達できるような一つのモデルとなる機能性吸入剤が調製できたと考えられる。博士課程で習得した吸入剤に対する高度かつ論理的な研究知識は、将来登場することが予想される機能性吸入剤に対し、薬剤師としての視点だけでなく、科学研究者としての観点から分析することを可能とし、臨床薬学研究との将来の懸け橋となることが予想される。これまでに、粒子形状、吸入特性といった製剤的なキャラクタイゼーションを行ってきた。また、培養細胞を用いた、製剤による生物学的活性に関して評価を行ってきた。今後はさらに、より目的部位に対し、薬物送達量をコントロールできるような、新しい製剤技術(スプレードライ技術)の開発を行っている。
28	ヒトiPS細胞由来の血小板分化誘導系を利用した スニチニブによる毒性発現機序の解明	スニチニブは、投与時の副作用として重篤な血小板減少を起こすことがあるが、その詳しい作用機序は解明されていない。そこで、ヒトiPS (hiPS) 細胞を用いて血小板産生過程を再現し、その手法を用いてスニチニブの毒性作用機序を解明することを最終目標とした研究である。
29	大コンダクタンスCa ²⁺ 活性化K ⁺ チャネル修飾サブユニットγの生理機能および病態との関連	大コンダクタンスCa ²⁺ 活性化K ⁺ (BKCa)チャネルは、平滑筋においてその収縮力の抑制的調節を担うイオンチャネルである。ポアを形成するαサブユニットと修飾サブユニットであるβサブユニット(β 1-4)、γサブユニット(γ 1-4)から構成される。BKCaチャネルは気管支喘息の重要な治療標的である。気管支平滑筋におけるγサブユニットの機能発現とBKCaチャネル活性調節に対する役割を明らかにする。さらに気管支喘息、慢性気管支閉塞症の病態形成に対しこれらサブユニット機能発現変化がどのようにかかわっているかを解明する。得られた研究成果が、既存喘息治療薬のBKCaチャネルに対する作用機序・副作用の説明に活かされること、また新たな薬物治療としての可能性探求に活かされることを目指す。
30	神経障害性疼痛モデルマウスにおけるメサドンの効果の解析	神経因性疼痛は、神経系の損傷や機能的障害により生じる慢性痛の一つであり、患者の生活の質を著しく低下させるが、根治療法は確立されていない。その治療薬として用いられるメサドンは、鎮痛耐性が形成されにくく、疼痛管理を良好に行えるといわれているが、そのメカニズムは不明である。そこで、神経障害性疼痛モデルマウスを用いて、メサドンの作用機序を解析する。予備的実験で、モデルマウスにメサドン、モルヒネ、フェンタニルの三種類のオピオイド鎮痛薬をマウスに反復投与したところ、メサドンだけが鎮痛耐性を形成しにくく、また、神経障害性疼痛そのものの改善効果を示した。そこで、博士課程の研究としては、薬理学的な方法を用いて、NMDA受容体拮抗作用とノルアドレナリン再取り込み阻害作用が重要であるかを検討する。さらにメサドンを連投した後の脊髄や脳の免疫組織化学的な解析を行い、耐性形成の機構を解明して、新たな治療法の開発につなげる。
31	モデルマウスを用いた筋萎縮性側索硬化症の病態解明	筋萎縮性側索硬化症ALSは運動ニューロンの選択的変性・脱落により発症する神経変性疾患である。1割は優性遺伝で発症し、そのうち約5%の家族性ALSはRNA結合蛋白質をコードするfused in sarcoma (FUS)の変異によって発症する。本研究では、FUSの遺伝子改変マウスを用いてその発症機構解明を目指す。本研究により、治療法の少ない難病の機構解明が期待され、新規薬物の開発だけでなく、患者の希望を拡大させる効果が期待される。

No.	研究テーマ名	研究の概要
32	各種生体内活性ガスの脳血管内皮細胞におけるイオンチャネル活性への影響と細胞障害	脳血管内皮細胞は脳血管障害時及び回復時に様々なストレスにさらされる。ストレス負荷された脳血管内皮細胞では、一酸化窒素や活性酸素種などの生体内活性ガスの発生変化が生じ、細胞障害誘引の一因となっているが、その際にイオンチャネル活性変化や発現変化も生じ、細胞障害に大きな影響を及ぼしている可能性がある。この機構を培養細胞系で解明する。脳血管障害時の病態解明に寄与する知見や、薬物治療に有益な知見を得ることを目指す。
33	活性化マスト細胞の抑制機構の解明とその制御に関する研究	アレルギー担当細胞であるマスト細胞は、IgEの受容体であるFcε RIのアレルゲンによる架橋により活性化されるが、抑制のシグナル伝達機構も存在する。一つはIgG受容体(Fcγ R II B)を介した機構で、もう一つハブテンによるFcε RIの架橋の解消である。この抑制機構を明らかにすることは、アレルギーの抑制、治療に大きな意義を持つ。本研究では、これらの抑制機構を分子レベルで明らかにする。
34	エピジェネティック制御により引き出されるTGF-β の二面性作用の制御	TGF-β (transforming growth factor-β) は増殖抑制因子として知られ、早期のがんでは細胞増殖を抑制して、がんの進展を抑える作用を持つ。しかし、多くのがんではTGF-β による増殖抑制作用を受けず、むしろがん細胞自身がTGF-β を過剰に産生し、がんの悪性化に寄与することが知られている。それらTGF-β の相反する生理作用がどのように制御されているかについては未だ不明なままであり、TGF-β の腫瘍悪性化作用を選択的に抑制するがん治療法の確立に向け解明されることが求められている。私は現在、このようなTGF-β シグナルによる二面性の作用はTGF-β シグナル伝達分子で転写因子としても働くSmadと結合する共役因子(コファクター)の多様性に起因すると想定している。そこで本研究では、TGF-β の二面性作用を制御するメカニズムの解明を目的として、エピジェネティックな制御を行う分子として知られるメチルトランスフェラーゼSET8、およびシトルリン化修飾酵素PAD12.4に着目し、その関与について詳細に検討する
35	排尿機能障害に対するキヌレニン経路の影響	排尿機能障害は患者のQOLを著しく損なう。現在適応されている治療法は患者が不快感や苦痛を伴うものが多く、新たな予防・治療法の開発が望まれている。本研究では、トリプトファン代謝経路の一つであるキヌレニン経路に焦点を当て、排尿機能障害に対する新規治療ターゲットの確立を目指す。キヌレニン経路の創薬ターゲットとしての有用性が明らかになれば、新規治療法の確立ならびに患者のQOL向上につながる事が期待される。
36	神経障害性疼痛時の中枢神経系の可塑的变化による各種脳機能への影響	神経障害性疼痛は患者のQOLを著しく低下させる慢性疾患の一つであるが、その治療は極めて困難であり、詳細なメカニズムは不明な点が多い。そこで本研究では、脊髄、および体性感覚、情動それぞれを伝達する脳内経路に着目し、通常感覚入力に痛みに変換されるメカニズムの解明を目指す。脊髄ではこれまでに、アストロサイトからニューロンに過剰供給される乳酸が、PKAの活性化を介して神経障害時に痛覚過敏を引き起こすことが示唆されたため、さらに詳細なメカニズムについて上流、下流の細胞内情報伝達系を解析し明らかにする。脳内では、神経障害時に低下することが知られている海馬歯状回の神経新生に着目し、体性感覚、情動いずれの経路において引き起こされるのかを明らかにすることで、痛覚過敏発現におけるその意義を明らかにする。
37	プロテアーゼアレルゲンによるアレルギー性炎症機序の解明	環境因子によるアレルギー性疾患の発症や重症化について明らかにするために、植物や細菌由来のプロテアーゼによる炎症惹起や自然免疫細胞活性化の分子機構について解析を行う。
38	DPP-4阻害が勃起に与える影響についての研究	近年、糖尿病治療薬であるDPP-4阻害薬の基質には、神経再生や神経保護作用を持つことが分かっている。しかし、勃起にDPP-4がどのように関与するか、また神経障害などによる勃起不全(ED)に対してDPP-4の阻害が有用かどうかについては検討されておらず、DPP-4阻害薬のEDに対する治療有用性は未だ不明である。そこで本研究では、DPP-4が勃起に与える影響の解明を目指す。本研究成果は、新たなED治療の開発につながる事が期待される。
39	心機能低下患者にβ 遮断薬を長期間投与した際の有効性と安全性に関する研究	医療情報データベースを用いて心機能低下患者にβ 遮断薬を長期間投与した際の有効性と安全性が短期投与と比較して同等であるか検討する。