

私立大学研究ブランディング事業

受容体特異的画像化技術を基盤とする

がん放射線内用療法（radio-theranostics）研究拠点の形成

News Letter Vol.2

— はじめに —



研究統括
副学長

赤路 健一

京都薬科大学が文部科学省から選定された私立大学研究ブランディング事業「受容体特異的画像化技術を基盤とするがん放射線内用療法（radio-theranostics）研究拠点の形成」がいよいよ本格的に活動を始めました。すでにニュースレター第1号冒頭で述べさせていただきましたが、本事業は本学のこれまでの研究実績のみならず大学全体のガバナンス体制を含めた事業推進組織が総体として評価され選定されたものです。特定の研究グループのためではなく、本学の教職員・学生・保護者・卒業者等を含めた本学のステークホルダーすべてにかかわってくる事業であります。この点を肝に銘じ、本事業だけにとどまらず、本学の将来の研究展開につながるプロトタイプ事業とすべく活動を始めております。

本事業の大きな目的の一つである国際交流推進に関しては、2020年はじめから猛威を振るっている新型コロナウイルスの世界的な感染拡大で提携大学等との交流が一部滞っている状況です。大変残念な状況ですが、2020年2月26日にすでにヴェルツブルク大学とは交流協定を締結済みであり、小規模ではありましたが非常に有益な意見交換会を実施することができました。гент大

学とも実質的な研究打合せを始めておりましたので、新型コロナウイルスの感染状況が一段落した際には直ちに本格的な交流事業を再開できるように体制を整えております。本ニュースレターでも木村先生と河嶋先生がその状況の一端を紹介されておられますので、ぜひご参照ください。

一方、基礎研究としては長谷川先生の「Notch受容体を標的とする難治性腫瘍治療法の開発」に関する研究、西村先生の「パーキンソン病の病態解明と新規治療薬開発」に関する研究を本ニュースレターで紹介いただいております。これら二つの研究は、萌芽的ではありますが大変意欲的で斬新な研究です。一方で、単一の研究室のみでは効果的な研究の推進がきわめて困難な多岐にわたる内容を含有する研究であり、まさに本事業のような全学的取り組みの下で研究を進めることに大きな意義があります。本事業計画年度内に一定の方向性が見えてくることを大いに期待しております。これら二つの研究のみならず、本学のすべての研究者がそれぞれのお立場で本ブランディング研究事業に参画いただける新たな研究の方向性を見出すべく、本研究事業で進めている研究の進展状況を引き続き本ニュースレターで概説させていただく予定です。

文部科学省の事業としては3年計画の事業になりますが、この事業を起爆剤として本学から新しい研究領域が芽生えることを大いに期待しております。これまで積み上げてきた本学の多様な研究基盤に基づく新たな研究展開のご提案を是非いただきたいと思っております。引き続きなにとぞよろしくお願いいたします。

一各プロジェクト研究紹介一

Notch 受容体を標的とする内用療法に基づく難治性腫瘍治療法の開拓



共同利用機器センター
長谷川 功紀

近年、様々な薬剤が開発され腫瘍の治療効果は飛躍的に向上している。しかしまだ5年生存率が20%を下回る腫瘍も存在する。そのような難治性腫瘍をターゲットに我々は治療法開拓に向けた挑戦的研究プロジェクトを開始した。

まず難治性腫瘍として、小細胞肺癌をターゲットにした。小細胞肺癌は、肺がんの約20%を占め、本邦において年間2000~3000人程度が罹患する。様々な治療法が開発され、生存率は伸びているが、それでも5年生存率は20%程度と低く、さらなる治療法開拓が求められている。小細胞肺癌の治療を困難にする原因の一つに腫瘍細胞の不均一性が挙げられる。小細胞肺癌は化学療法が初期に著効する。しかししばらくすると再発し、抗がん剤に対し抵抗性を有するようになる。この抵抗性の原因に不均一性が関与している。抗がん剤は投与され、多くの小細胞肺癌細胞の効果を示すが、しかし一部の細胞は性質が変化し、化学療法抵抗性細胞になる。この化学療法抵抗性細胞からまた増殖が起こり再発につながる。不均一化の機序についてはすでに研究が進展しており、そこにはNotchシグナルの関与が報告されている。小細胞肺癌は神経内分泌腫瘍の性質を有する。Notchシグナルの活性化は神経内分泌腫瘍分化を抑制する。すなわち小細胞肺癌はNotchシグナルが活性化し、神経内分泌腫瘍への分化が抑制されることで非小細胞肺癌様の細胞が産生される。その結果、

小細胞肺癌組織は不均一な腫瘍になる。また非小細胞肺癌様の細胞は化学療法に抵抗性を有することも報告されている。よって我々は、Notchをターゲットとして、腫瘍の質的診断を可能にし、また治療へつなげるためのプローブ・薬剤開発を行うこととした。そこでまずNotchへ結合し、シグナル伝達を阻害する薬剤開発を1つ目の目標とした。

一方、Notchシグナルの活性化機構は複雑である。Notch受容体には、複数のリガンド(DLL1, 2, 4, およびJAG1, 2)が存在することが知られている。Notch受容体は発生の段階で重要な働きをするが、リガンドによってまったく反対の作用が生じる。よってリガンド毎に異なった受容体活性化メカニズムによって制御されていると考えられる。そこで我々は、受容体活性化メカニズムの詳細な解明と、それによる創薬への応用を2つ目の目標とした。

まず1つ目の目標であるNotchシグナルの阻害薬剤開発であるが、すでにNotch1受容体とそのリガンドであるDLL4との複合体の結晶構造が報告されている。そこでそれを参考にDLL4の部分ペプチドを合成し、そのNotch1受容体への結合能を評価した。まず相互作用部位としてはDLL4の185から204残基に着目し、Fmoc固相合成法によりDLL4(185-204)を合成した。親和性を評価するためにN末端にポリエチレングリコールリンカーを介してFITC (fluorescein isothiocyanate) をタグとして修飾した。得られたFITC-DLL4(185-204)の親和性を、recombinant NOTCH1を用いて評価した。評価法としては96穴プレートにrecombinant NOTCH1を固定し、そこに濃度を振っ

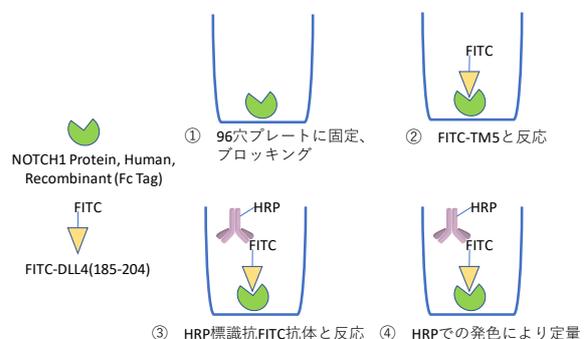


図1 NOTCH1 への結合能評価法

た FITC-DLL4 (185-204)を反応させ、洗浄後に抗 FITC 抗体を用いて定量を行うことで結合飽和曲線を求めた。その結果、FITC-DLL4(185-204)の親和性 (Kd) は $2.3\mu\text{M}$ であることが判った (図 1)。今後はこの得られた FITC-DLL4 (185-204)の機能評価を行い、またさらに親和性の高いペプチドミミックの合成に着手する予定である。

一方、Notch 受容体を標的とした新たな治療法の開発を目指すために、我々はそのシグナリング機構の分子機構の解明に向けた研究を行っている。Notch シグナリングは、細胞の生存とアポトーシスといった二者択一の細胞運命の決定が細胞種によって異なることなどに見られるように context dependent であるとされ、この context dependency 存在下でのシグナリング機構の解明が喫緊の課題である。最近、Notch 受容体リガンド DLL1 と 4 とでは受容体活性化に伴う細胞のレスポンスが異なることが示された¹。その報告では DLL1 が Notch1 受容体に結合することで、細胞膜からの細胞内ドメイン (NICD)の放出 (受容体の活性化) はパルス的に生じるが、一方、DLL4 の同受容体への結合は NICD の放出を持続的に生じさせることが示された。その結果、DLL1 の結合は筋形成を示すが、DLL4 の結合は筋形成を阻害する。Notch シグナリングにおいては上述の膜内切断によって放出される NICD は、そのまま核内に移行し転写に参与するため、NICD が切断の後に修飾を受けることは知られていない。つまり、異なるリガンドが同種受容体に結合し、その結果、同種タンパク質断片が細胞内に放出されるが、その放出様式が異なることで、異なる遺伝子発現が生じるのである。この放出様式、ダイナミクスに差異を与える context とは何か、その機構はどのようなものか? この分子機構を明らかとしていくことが本研究の目的である。

ヒト Notch リガンドには、その細胞外領域の N 末端には C2 domain という脂質相互作用部位が存在する²(図 2)。5 種類の Notch リガンドの C2 domain はリポソームと結合することが示され、さらに興味深いことにこのリポソーム-リガンド結合は Notch 受容体-リガンド結合にも影響されることが示された(特異的脂質の同定

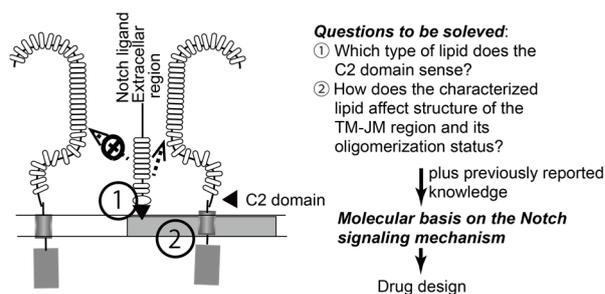


図 2 本研究における作業仮説 (リガンドは細胞外領域のみを示す。)

には至っていない^{2,3}。その報告そのものは、それら相互作用、すなわち、物性を明らかとしたものだが、Notch シグナリング研究における prototype であるショウジョウバエに関する研究では、直接的、または間接的にどのように関与しているかは不明であるが、ガングリオシドがシグナリングに影響を与えることが報告されている⁴。つまり、Notch シグナリングはタンパク質間相互作用のみならず、そこにガングリオシド等の脂質も絡んだ複雑な機構で成り立っているとと言えるだろう。

我々は活性化機構に関して一つの可能性を考えた。すなわち、リガンドの C2 domain が結合相手の受容体周辺に存在する脂質を検知する sensor として働き、その環境 (context) における受容体を認識、活性化するというものである。つまり、Notch 受容体活性化における context は特異的脂質と受容体の相互作用の結果生じる受容体の存在様式[構造、会合状態(clustering)]によって与えられる。

細胞膜組成は細胞種等、様々な原因、環境によって異なる。さらに、細胞膜組成は膜タンパク質全般の構造や存在様式に大きな影響を与える。では、脂質はこの存在様式にどのように影響を与えるのか。この点はまさに本研究において探究するところであるが、脂質の影響を大きく受ける部位として、第一に考えるべきは受容体の膜貫通ドメイン (TM)、そして膜近傍 (juxtamembrane: JM) 部位である。そこで、本研究では、Notch 受容体活性化の context dependency を解明すべく、Notch リガンド C2 domain の認識脂質の同定と、その脂質を含む脂

表 1 粗視化モデルによる C2 domain と脂質二重層の結合実験

Protein	Lipid						Results
	Outer Leaflet			Inner Leaflet			
Dll1	POPC	Cholesterol		POPC	POPS	Cholesterol	Not Bound
	POPC	Cholesterol	GM1	POPC	POPS	Cholesterol	Bound
	POPC	Cholesterol	GM3	POPC	POPS	Cholesterol	Bound
Dll4	POPC	Cholesterol		POPC	POPS	Cholesterol	Not Bound
	POPC	Cholesterol	GM1	POPC	POPS	Cholesterol	Bound
	POPC	Cholesterol	GM3	POPC	POPS	Cholesterol	Bound

質二重層環境中における Notch 受容体 TM-JM 部位の構造物性の解明を目指すこととした。

我々はこれまで上皮増殖因子受容体(EGFR)等の受容体型チロシンキナーゼの構造生物学的研究を固体 NMR 等の分光学的手法を用いて行ってきたが⁵⁻⁷、本研究においては分子動力学 (Molecular Dynamics:MD) simulation を導入し、C2 domain が相互作用する脂質の探索を行うこととした。生体内には数多くの種類の脂質が存在するが、まず、形質膜の outer leaflet に存在する ganglioside である GM1、GM3 を研究対象とし、DLL1、DLL4 の二種類のリガンドの C2 domain との結合を観察することとした。C2 domain の初期構造は、それぞれ Burgess⁸、Lea³らのグループによって報告されたものを用いた。一方、1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC)、cholesterol、GM1 または GM3 を含んだ脂質二重層の構築、さらに C2 domain をその脂質二重層から 20 Å 離して置いた計算を行う際の初期条件の構築はウェブサービス CHARMM-GUI⁹ 上において行った。力場は MARTINI¹⁰ を用い、時間刻みは 20 fs、計算時間は 2-3 μs、温度および圧力は 1 bar、303 K で一定とした。計算はプログラムパッケージ GROMACS 2018 を用いた。結果を表 1 に示す。定量的解析には至っていないが、C2 domain は GM1、GM3 を含んだ脂質二重層に結合することがわかった。まず、特筆すべき点は DLL4 の C2 domain と GM3 入り脂質二重層との結合である。図 3 に示すように GM3 分子は C2 domain 上にあるくぼみの中に入り込んでいるかのように見える。その他の場合にはこのような構造は観

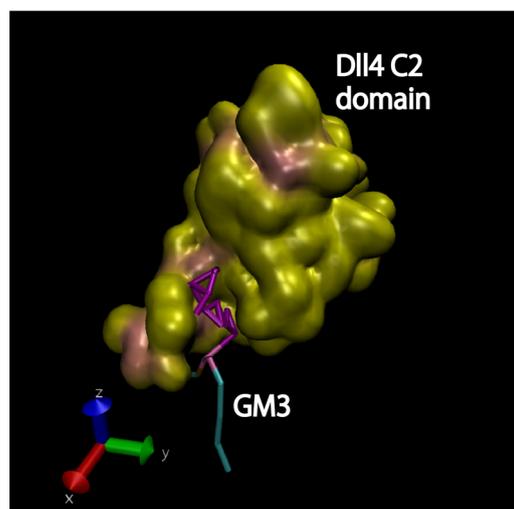


図 3 DLL4 の C2 domain と GM3 の結合

察されず、いずれも ganglioside は C2 domain の表面に接しているかのように観察された。ただ、この「接しているかのように見える場合」であっても、ganglioside 分子は C2 domain に対して結合と解離を繰り返すのではなく、特定の結合部位に留まるという現象が見られた。解離定数を求める等の定量的解析を行うことで ganglioside と C2 domain の結合における特異性等の議論を行う必要がある。

次に Notch 受容体の TM-JM 部位に関して述べる。リガンド側の C2 domain が脂質 sensor として機能するのであれば、その「sense された」脂質は Notch 受容体に対して、どのような影響を与えうるのか。Notch 受容体のような膜タンパク質において、脂質から最も大きな影響を受けるのは TM-JM 部位である。もちろん、その他の細胞外、細胞質内も少なからず脂質から影

表 2 粗視化モデルにおける Notch TM-JM 配列の会合解析

Protein	Lipid						Results
	Outer Leaflet			Inner Leaflet			
2 TM-JM	POPC	Cholesterol		POPC	POPS	Cholesterol	Dimerized
	POPC	Cholesterol	GM1	POPC	POPS	Cholesterol	Dimerized
	POPC	Cholesterol	GM3	POPC	POPS	Cholesterol	Dimerized
4 TM-JM	POPC	Cholesterol		POPC	POPS	Cholesterol	Clustered as one
	POPC	Cholesterol	GM1	POPC	POPS	Cholesterol	Dimerized (2 dimers)
	POPC	Cholesterol	GM3	POPC	POPS	Cholesterol	Dimerized (2 dimers)

響を受けるはずであるが、 γ -secretase の基質であり amyloid- β の前駆体である amyloid precursor protein (APP) に関しては、その TM-JM 部位の構造解析は多くの有益な情報を与えた¹¹。本研究においては、Notch 受容体 TM-JM 部位の脂質二重層中における構造、特にガングリオシド等の脂質が与える影響に関して詳細な解析も行う。まず、粗視化 MD simulation によって、GM1、GM3 が TM-JM 配列の脂質二重層中における会合にどのような影響を与えうるのかを解析していくこととした。Notch 受容体 TM-JM 部位の初期構造は Sanders らのグループによって報告された単量体とし、それを分子グラフィックソフト Pymol において、それぞれ 2 分子、4 分子を一つの pdb ファイル納め、実際の計算の初期条件とした。これら TM-JM 配列ペプチドの膜への埋め込みは、上述の通り、CHARMM-GUI 上において行った。温度等の条件も上述の通りである。

表 2 に現段階における結果を簡単にまとめた。GM1、GM3 が混入した脂質二重層中において Notch 受容体 TM-JM 配列 2 分子を存在させた場合、それらの分子は会合し二量体を形成した。また、系内に 4 分子存在させた場合は、GM1、GM3 入りの系においては、2 つの二量体形成が観察された。

これまでの実験で TM-JM 配列の物性としてわかったことは、理論的計算において Notch TM-JM 配列は脂質二重層中において会合するということである。この結果は、TOXCAT システムにおいて、Notch TM 配列が大腸菌の膜中で二量体を形成することが示されたことに矛盾しない¹²。そして注目すべき点は、GM1、GM3

といった脂質の存在に依存しながらその会合状態が異なる点である。大きな cluster の形成と二量体を単位とした会合体が context dependency を作り上げるのか、まだ推測の段階ではあるが、今後の展開に期待をしたい。

今後は C2 domain と脂質の相互作用、TM-JM 配列の挙動の両解析において、全原子モデルでの MD simulation を行い、これまで観察された事象を評価、さらに詳細な解析を行う。粗視化モデルにおいては、タンパク質の二次構造が固定されている点など構造解析を行う上での制約があるため、現象を高分解能に捉えていくためには全原子モデルにおける計算が不可欠である。さらに、次の段階として、C2 domain、Notch TM-JM 配列を分子生物学的または合成化学的に調製し、NMR を中心とした各種分光学的手法によって構造解析を行うことで、Notch シグナリングの分子機構の解析を進めていく。

参考文献

1. Nandagopal, N. *et al.* Dynamic Ligand Discrimination in the Notch Signaling Pathway. *Cell* **172**, 869-880.e19 (2018).
2. Chillakuri, C. R. *et al.* Structural Analysis Uncovers Lipid-Binding Properties of Notch Ligands. *Cell Rep.* **5**, 861-867 (2013).
3. Suckling, R. J. *et al.* Structural and functional dissection of the interplay between lipid and Notch binding by human Notch ligands. *EMBO J.* **36**, 2204-2215 (2017).
4. Hamel, S., Fantini, J. & Schweisguth, F. Notch ligand activity is modulated by glycosphingolipid membrane composition in *Drosophila melanogaster*. *J. Cell Biol.* **188**,

- 581–594 (2010).
5. Matsushita, C. *et al.* Transmembrane helix orientation influences membrane binding of the intracellular juxtamembrane domain in Neu receptor peptides. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **110**, 1646–1651 (2013).
 6. Sato, T., Pallavi, P., Golebiewska, U., McLaughlin, S. & Smith, S. O. Structure of the membrane reconstituted transmembrane-juxtamembrane peptide EGFR(622-660) and its interaction with Ca²⁺/Calmodulin. *Biochemistry* **45**, 12704–12714 (2006).
 7. Tamagaki, H. *et al.* Coupling of transmembrane helix orientation to membrane release of the Juxtamembrane Region in FGFR3. *Biochemistry* **53**, 5000–5007 (2014).
 8. Kershaw, N. J. *et al.* Notch ligand delta-like1: X-ray crystal structure and binding affinity. *Biochem. J.* **468**, 159–166 (2015).
 9. Wu, E. L. *et al.* CHARMM-GUI Membrane Builder toward realistic biological membrane simulations. *J. Comput. Chem.* **35**, 1997–2004 (2014).
 10. Marrink, S. J., Risselada, H. J., Yefimov, S., Tieleman, D. P. & De Vries, A. H. The MARTINI force field: Coarse grained model for biomolecular simulations. *J. Phys. Chem. B* **111**, 7812–7824 (2007).
 11. Sato, T. *et al.* A helix-to-coil transition at the ϵ -cut site in the transmembrane dimer of the amyloid precursor protein is required for proteolysis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **106**, 1421–1426 (2009).
 12. Vooijs, M., Schroeter, E. H., Pan, Y., Blandford, M. & Kopan, R. Ectodomain shedding and intramembrane cleavage of mammalian Notch proteins is not regulated through oligomerization. *J. Biol. Chem.* **279**, 50864–50873 (2004).

生体イメージング技術と iPS 細胞技術の融合によるパーキンソン病の病態解明と新規診断・治療法の開発



統合薬科学系
西村 周泰

パーキンソン病は、中脳黒質のドパミン神経が選択的に変性脱落する神経変性疾患の1つであり、日本には約16万人、世界では約700万人の患者がいるとされている。発症者の多くは65歳以上の高齢者であることから、超高齢化社会を迎えた日本にとって、パーキンソン病の予防法および根治治療法の確立は患者本人のQOL向上や介助に携わる患者家族および医療従事者の負担軽減の観点からも喫緊の課題となっている。一般的にパーキンソン病の運動症状が発症するころには、残存しているドパミン神経細胞は20%を下回っているとされており、発症してから神経保護の予防策を講じていても手遅れであると考えられる。従ってパーキンソン病の発症を予防するには、ドパミン神経の脱落および、その脱落の前段階として起こる病態的变化をいち早く捉え、早期診断法を開発することが求められる。この様な背景のもと、本プロジェクトでは、薬品物理化学分野の斎藤博幸教授、扇田隆司助教および統合薬科学系の高田和幸教授と協働して、パーキンソン病の発症と深く関わりのある α -シヌクレイン (SNCA) タンパク質を標的とし、イメージング技術を用いた病態の可視化と多能性幹細胞技術を融合させた研究領域を創成し、核医学的な介入による病態の調節により、パーキンソン病の早期診断および治療的介入法 (neurotheranostics) の確立を目指す。

パーキンソン病の病理所見として、残存ドパミン神経にはレビー小体と呼ばれる細胞質内封入体が形成されることが知られている。またSNCAはこのレビー小体の主要構成成分であることや、

SNCA の点変異 (A30P、E46K、A53T など) は家族性パーキンソン病の原因であることが知られており、SNCA とパーキンソン病態の関連が指摘されている。また SNCA タンパク質はパーキンソン病が発症する前段階から、凝集、蓄積およびリン酸化など、コンフォメーションを変化させながら脳内を伝播することが明らかになってきている。従って、ドパミン神経が脱落を始める前に起こる SNCA のダイナミックな凝集構造変化を放射性同位元素で標識した化合物を用いたイメージングにより可視化することができれば、パーキンソン病の早期診断および神経脱落の予防法開発の一助になると考えられる。本研究テーマでは、SNCA の脳内伝播を再現できる動物モデル、培養細胞モデルの作製および SNCA 結合および凝集抑制能を有する化合物のスクリーニング系の開発を進めている。

まず SNCA の脳内伝播を *in vivo* で評価できるモデルマウスの作出を行った。薬品物理化学分野の斎藤教授および扇田助教によって作製されたリコンビナントヒト SNCA モノマー (詳細は後述する) を C57BL/6 マウスの線条体に微量注入し、経時的な脳内動態の変化の観察を試みた。まず予備検討として、注入 1 週間後におけるヒト SNCA タンパク質の挙動を、抗ヒト SNCA 抗体を用いて観察したところ、注入部位の周辺にヒト SNCA タンパク質のシグナルが確認された。また注入部位周辺において、抗リン酸化 SNCA 抗体による染色像も確認された。しかしながら、注入 4 週間後においては、脳のいずれの脳部位においてもヒト SNCA に由来するシグナルは確認できなかった。このことから、注入したヒト SNCA は 4 週間のあいだに脳内で分解・除去されたと考えられる。今後は、ヒト SNCA の preformed fibril (PFF) を注入することで、脳内伝播様式の再検討を行う予定である。

また、この他に *in vitro* での細胞モデルの作製も検討している。ヒト iPS 細胞から 3 次元神経誘導法を用いて黒質線条体経路の脳オルガノイドモデルの作製を試みた。中脳ドパミン神経細胞の起源領域である腹側中脳のオルガノイドと中脳ドパミン神経の投射先である線条体の前駆領域である lateral ganglionic eminence (LGE) のオルガノ

イドをそれぞれ誘導し、両者を融合させることにより黒質-線条体オルガノイドの作製を進めている (図 1A)。これまでに、誘導 16 日目において、腹側中脳のオルガノイドでは *FOXA2* の発現が、LGE のオルガノイドでは *GSH2* の高い発現確認されており、腹側中脳領域および LGE 領域の作り分けに成功している (図 1B)。今後、作製したオルガノイドのサイズや融合のタイミングなどの検討を行い、黒質線条体経路の脳オルガノイドモデルを確立し、SNCA 伝播のメカニズム解明に向けた細胞モデルの構築を目指す。

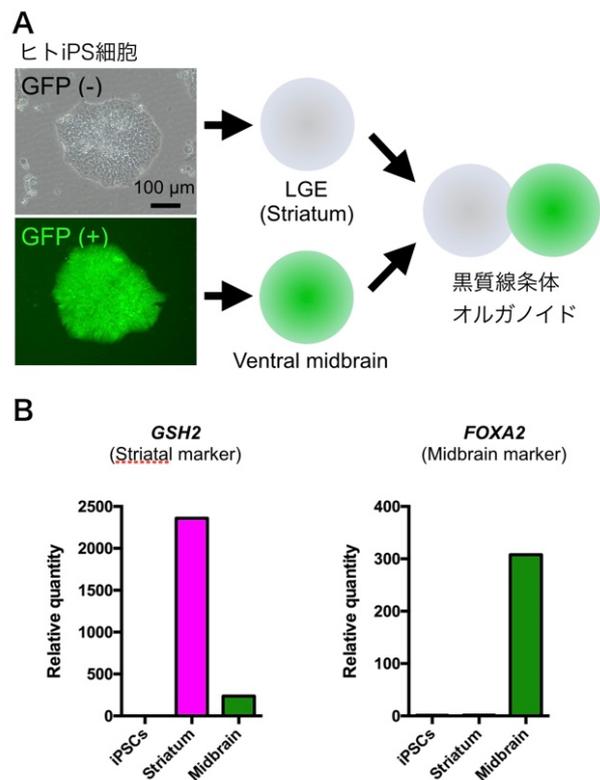


図 1. ヒト iPS 細胞からの黒質線条体オルガノイドの作製

また、代謝分析学分野の木村寛之准教授の協力のもと、SNCA に結合する化合物の探索も進めている。近年、anle138b 誘導体が SNCA を含む線維化タンパク質に結合能を有することが明らかとなった。この化合物を基軸として官能基の改変などを行い、SNCA に対する結合特異性が高く、線維化阻害能を有する化合物の探索を進める予定である。そして、この化合物スクリーニングを行

うために、斎藤教授および扇田助教により、SNCAの線維化機構の解析系の確立を進めている。一般的に、神経内タンパク質であるSNCAの凝集は、アミロイド線維を形成する過程で惹起される。このSNCAのアミロイド線維形成機構の解明に向けて、リコンビナントヒトSNCAタンパク質を用いた線維形成反応の*in vitro*解析を行った。

まず、SNCA水溶液にビーズを入れて、37°Cで3日間振とうすることで、人工的にアミロイド線維を調製した。調製した試料を原子間力顕微鏡で観察すると、図2のような線維状凝集物が認められ、アミロイド線維特異的蛍光色素であるチオフラビンT (ThT) が反応し、円偏光二色性スペクトル測定にてアミロイド線維に特徴的な β シート構造の形成が確認できた。したがって、この条件でSNCAがアミロイド線維を形成することが確認できた。

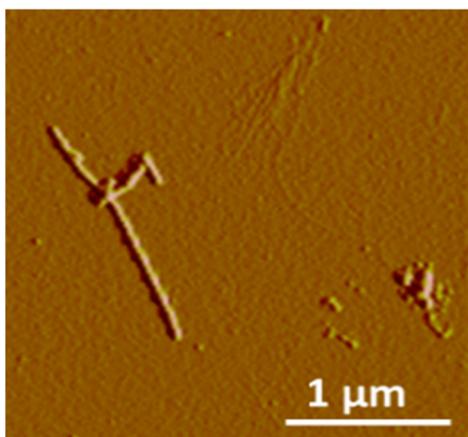


図2. α -シヌクレインアミロイド線維の原子間力顕微鏡画像

次に、ThT 蛍光強度の経時的測定により、SNCAのアミロイド線維形成過程を追跡した。その結果、図3に示すようなシグモイド型の蛍光強度変化が観測された。アミロイド線維の形成は、構成タンパク質が会合して核が生じる過程と、核に単量体が順次結合して線維へと伸長する過程の二段階で進行する。ThTは核に反応しないため、蛍光強度が上昇するまでの期間は核形成過程に、ThT 蛍光が直線的に上昇する期間は線維伸長過程に対応する(図3)。

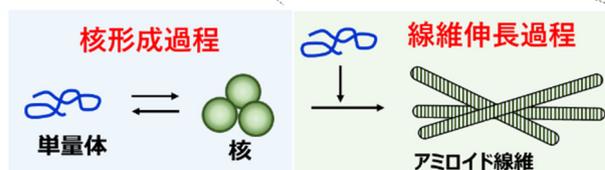
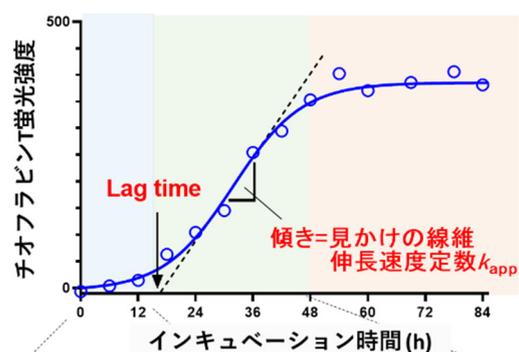


図3. チオフラビンT 蛍光測定による α -シヌクレインアミロイド線維形成評価

このモデルに基づいてデータを解析して、各過程の起こりやすさを反映するパラメータ、lag time と見かけの線維伸長速度定数 k_{app} を導出し、各過程に対する各種要因の影響を評価した。まず、SNCAの初期濃度の影響を調べたところ、濃度依存的に核形成速度は上昇したが、線維伸長速度は一定であったことから、水溶液中では核形成過程が律速であることが示唆された。次に、神経内でSNCAが結合するシナプス小胞を模倣した人工脂質膜小胞の共存下で実験を行ったところ、小胞に結合したSNCA濃度に依存して、核形成過程と線維伸長過程の両方が促進された。結合濃度依存的な線維伸長過程の促進は、脂質膜上に形成された核に対して水中の単量体が結合する伸長過程だけでなく、膜に結合した単量体が二次元的に会合する伸長過程の存在を示唆する(図4)。

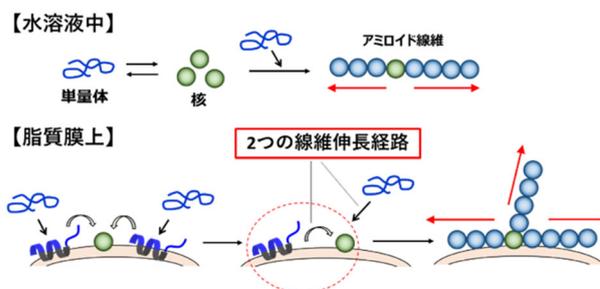


図4. 水溶液中と脂質膜上での α -シヌクレインのアミロイド線維形成のモデル図

今後、この分子機構の詳細について、より詳細な解析を進めていき、SNCA への結合能および線維化阻害能を有する化合物を探索できる解析系の確立を目指す。

また予備検討として、マウスを用いてパーキンソン病モデルの作製を行った。ドパミン神経毒である 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を C57BL/6 マウスの左側の内側前脳束 (medial forebrain bundle; MFB) に 5 μ g 微量注入することで片側性パーキンソン病モデルの作製を行った。モデル作製から 4 週間後において薬剤誘発回旋運動を指標に、パーキンソン病モデルの作製を評価した。その結果、作製したパーキンソン病モデルは平均して 771.8 \pm 175.2 回/90 分 (4 匹) の回転数を示し、いずれの個体も一般的なパーキンソン病モデルの基準である 540 回/90 分を満たしていた。

さらに予備検討として、木村寛之准教授および放射性同位元素研究センターの河嶋秀和准教授の協力のもと、上記で作製した片側性パーキンソン病モデルマウスにおけるドパミン神経の SPECT イメージングを行った。ドパミン神経の標識には ^{123}I イオフルパン (ドパミントランスポーターのリガンド) を用いて、1 個体あたり 21 MBq となるように尾静脈注射により投与し、吸入麻酔下において CT および SPECT の撮像を行った (図 5)。

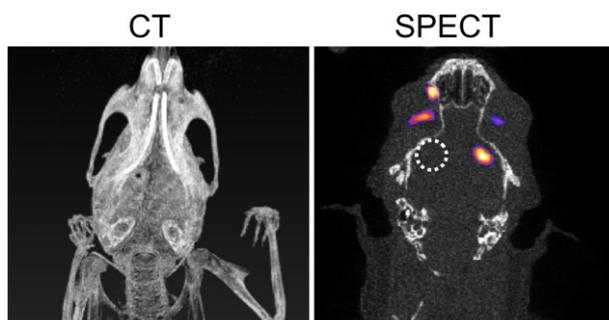


図 5. パーキンソン病モデルマウスにおける ^{123}I イオフルパンを用いた線条体ドパミン神経の撮像。白破線は脱落部を示す。

その結果、作製したパーキンソン病モデルマウスはいずれも正常側の線条体では ^{123}I イオフルパンのシグナルが検出されたのに対し、傷害側の線条体では、 ^{123}I イオフルパンのシグナルは検出され

なかった。このことから、片側性パーキンソン病モデルマウスが作製できたこと、および ^{123}I イオフルパンを用いた SPECT 撮像により、生きたままドパミン神経の脱落の有無を確認できることが示された。

プロジェクト開始から約半年が経過し、それぞれの研究リソースの立ち上げや実験系の至適化の目処が立ちつつある。今後、化合物の合成および誘導、セルフリー系での候補化合物の探索、細胞モデルおよび動物モデルを用いた生体イメージングおよび分子機構の解明という一連のパイプラインの整備を進めていく。また本プロジェクトの発展および完遂させるためには、さらなる研究グループの参画による相乗的な取り組みが必要であると考えている。多分野が協働してプロジェクトを進めていく研究土壌も合わせて醸成していきたいと考えている。

がんセラノスティクスを目指した化合物創製とイメージング研究



代謝分析学分野
木村 寛之

セラノスティクス (Theranostics) とは、治療 (Therapeutics) と診断 (Diagnostics) を一体化した新しい医療技術であり、患者個々の病態像を正確にとらえたうえで、最適な治療を施す「プレジジョン・メディシン」への応用が進められている。プレジジョン・メディシンとは、患者の細胞、遺伝子、受容体やたんぱく質発現などの特性を、最先端技術を用いて分子レベルで判別して精密にグループ化し、適切な投薬、治療と予防を提供する医療である。一人ひとりの生体レベルで最適化された治療が実現すれば、副作用なども軽減し、患者の QOL 向上につながる。さらには精密に分類された病態グループに用いる新たな治療薬

の開発促進につながり、新薬開発の効率を大きく向上させ、創薬分野にも大きな影響を及ぼすと考えられている。セラノスティクスは、そのプレジジョン・メディシンの推進に重要な役割を果たすと期待されている。

京都薬科大学では、セラノスティクス専用研究施設を整備した「放射性同位元素研究 (RI) センター」を中心に研究基盤の構築を進めている。特に、がんや中枢神経疾患などを対象とした先端的分子イメージング法の開発や、セラノスティクス創薬研究への応用を進めている。

我々のグループでは、以下の3つの領域においてセラノスティクス研究を進めている。

1. セラノスティクスプローブ開発 (薬剤開発) : 陽電子放射型断層撮影 (PET) ・単光子放射型コンピュータ断層撮影 (SPECT) 用プローブの開発、治療用薬剤の開発 (RI 内用療法用薬剤など)
2. プローブ合成技術開発 (標識反応、合成装置開発) : 新規フッ素化法の開発、マイクロ波反応装置やマイクロリアクターを用いた合成装置の開発
3. 画像化技術開発 : ベルギーMolecubes 社の SPECT 装置 (γ -cube) を用いた撮像条件の最適化、 γ -cube 専用の高エネルギー用コリメータの開発、次世代高感度ガンマ線3DカメラであるElectron-tracking compton gamma-ray camera (ETCC) の開発

以下に各領域における研究成果を報告する。

1. セラノスティクスプローブ開発 (薬剤開発)

前立腺がん、乳がん、肺がん、膵がんなどを対象として、セラノスティクスプローブの開発を進めている。本稿では、その中でも研究が進んでいる線維芽細胞増殖因子受容体 1 (FGFR1) を標的としたプローブ開発について進捗状況を報告する。

線維芽細胞増殖因子受容体 1 (FGFR1) を標的としたプローブ開発

受容体型チロシンキナーゼの一種として知られている線維芽細胞増殖因子受容体ファミリー (FGFR1-4) は細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、および細胞質キナーゼドメインからなり、リガンドである FGF が結合すると Tyr-653

および Tyr-654 への自己リン酸化を介して RAS/MAPK 経路、PI3K/AKT 経路などを活性化させ、細胞の分化、増殖、アポトーシスの抑制に関与する (図1)。また、他のチロシン残基、例えば Tyr-766 へのリン酸化は PLC- γ や Crk などの他の細胞増殖シグナルを活性化することが報告されている。中でも、FGFR1 は肺がん、乳がんをはじめとする様々ながんにおいて過剰発現が認められ、腫瘍の増悪を助長していることが示唆されている。そのため、近年では新たながん治療のための標的として注目され、FGFR チロシンキナーゼを阻害する分子標的薬 (FGFR-TKI) の開発が進められている。本研究では、FGFR1 に対する PET プローブを開発することで FGFR1 高発現腫瘍のイメージングを行えるようにするだけでなく、がんの進行度と FGFR1 の発現との関連を解明し、さらに FGFR1 特異的プローブの構造から更なる FGFR チロシンキナーゼ阻害薬の開発へと繋げることを目的としている。

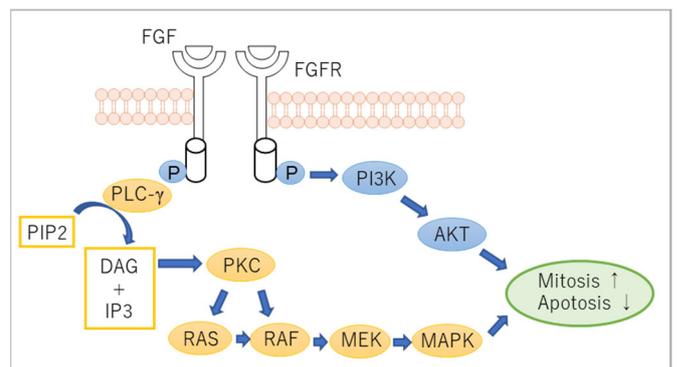


図1 FGFR とその下流シグナル

FGFR1 に対して強い阻害活性を示す AZD4547 を母体化合物とする、誘導体 [^{18}F]9 を設計・合成した (図2)。

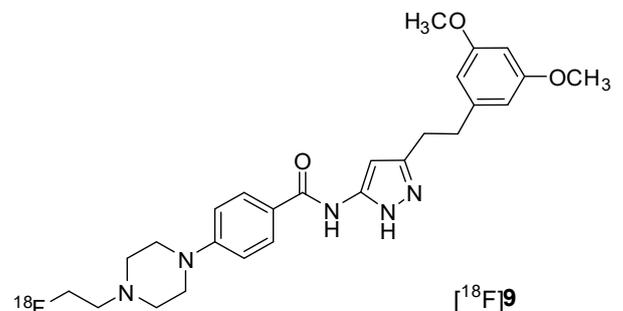


図2 [^{18}F]9 の構造

合成した化合物 9 の FGFR1 に対する阻害活性評価を実施したところ、AZD4547 (IC₅₀=56.2 ± 5.4 nM) よりも阻害活性は低下するものの、FGFR1 に対して阻害活性を有していることが示された (IC₅₀=172.6 ± 44.2 nM)。そこで、インビボでの評価を進めることとした。

担癌モデルマウスを作製するにあたり、FGFR1 高発現がん細胞種として報告されている H520 細胞の導入を検討した。H520 細胞および H520 細胞の担癌モデルマウスから摘出した腫瘍における FGFR1 の発現をウエスタンブロッティングにより評価した画像を図 3 に示す。H520 細胞およびその担癌腫瘍に FGFR1 (理論分子量：90-115 kDa) のバンドが観察され、FGFR1 が発現していることを確認した。

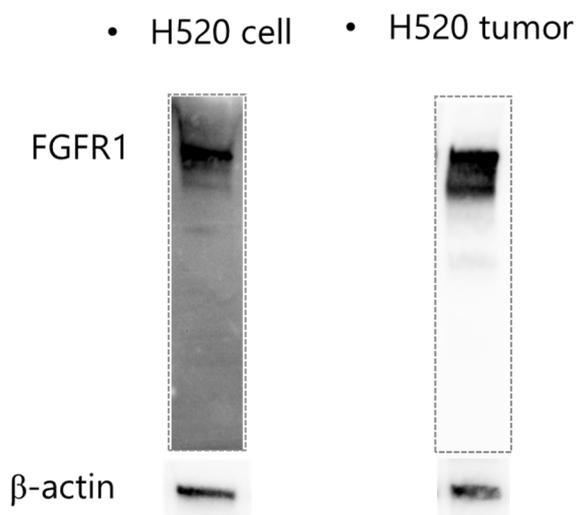


図 3 H520 細胞と担癌腫瘍における FGFR1 の発現

次に、¹⁸F 標識体の合成を検討した。非放射性標識体 9 の合成条件をもとに、2 段階の反応によって [¹⁸F]9 を合成した (図 4)。合成した [¹⁸F]9 は高速液体クロマトグラフにより分析し、非放射性標識体 9 と同様の保持時間であることを確認した。

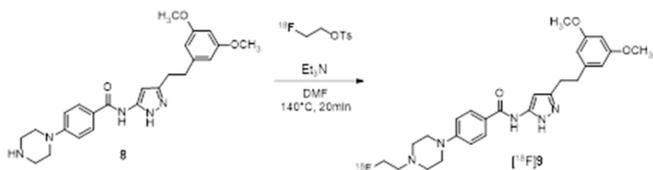


図 4 [¹⁸F]9 の標識合成

最後に、[¹⁸F]9 を H520 細胞担癌モデルマウスに投与し、各臓器の時間ごとの [¹⁸F]9 の集積量を測定した。表 1 に腫瘍/血液比、腫瘍/筋肉比、腫瘍/肺比を示す。腫瘍/筋肉比および腫瘍/肺比が比較的高く、[¹⁸F]9 は FGFR1 高発現腫瘍に集積し、滞留することが示された。

	60 min	120 min
腫瘍/血液	0.86	1.10
腫瘍/筋肉	1.91	2.08
腫瘍/肺	1.17	1.28

表 1 [¹⁸F]9 の腫瘍対臓器集積比

AZD4547 と化合物 9 の FGFR1 に対する結合様式を解析する目的で、MOE を用いたドッキングシミュレーションを実施した (図 5)。

AZD4547 と化合物 9 の FGFR1 に対する結合様式に類似性が見られ、活性の維持が予測された。また、AZD4547 のピペラジン環周囲には FGFR1 との間には間隙が存在し、AZD4547 のピペラジン環窒素原子上へのフルオロエチル基導入の妥当性が支持された。しかしながら、インビトロにおける FGFR1 に対する阻害活性評価の結果より、化合物 9 の阻害活性は AZD4547 よりも低下していたため、現在ドッキングシミュレーションの再解析と、阻害活性の向上を目指した誘導体の再設計を進めている。

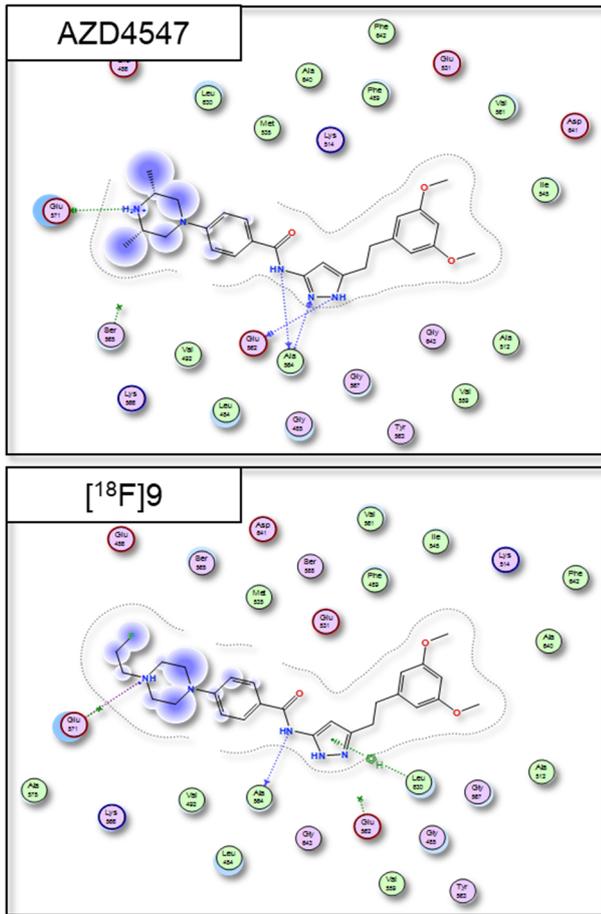


図5 FGFR1 に対する結合予測

2. プローブ合成技術開発

プローブ合成技術に関しては特許出願中のため、本稿での詳細な記載は控えさせていただきます。

3. 画像化技術開発

本学に導入した Molecubes 社の γ -cube の性能評価を実施した (図6)。販売されている附属のコリメータとして、マウス用コリメータ (GP mouse collimator、FOV 12x32mm) とラット用コリメータ (GP rat collimator、FOV 24x60mm) の2種類あるが、以下の性能評価ではマウス用コリメータを用いた (図7)。



図6 CT: X-CUBE SPECT: γ -CUBE

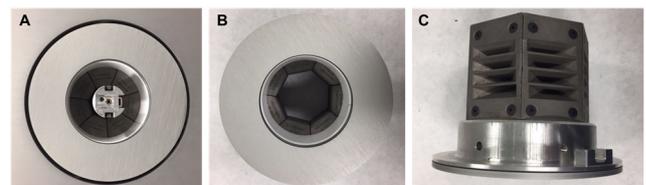


図7 A : GP mouse collimator、B : GP rat collimator、C : GP rat collimator を横から見た写真

図8に示す評価用ファントムに、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を10MBq 充填して撮像を行った。撮像は、15分、30分、45分、1時間、2時間でそれぞれ撮像し、画像再構成は以下の条件で実施した。

画像再構成 :

- ^{99m}Tc energy window (141 keV +/- 10 %)
 - 3D maximum likelihood-expectation maximization algorithm (500 iterations)
- なお、本研究では散乱線補正および減弱補正は行っていない。

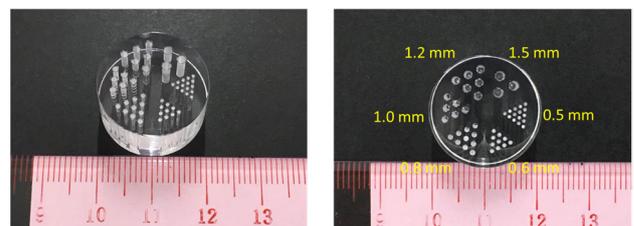


図8 評価用ファントム

撮像実験の結果より、撮像時間15分でも直径0.8 mmの穴は明瞭に描出されており、撮像時間を2時間まで延ばすと直径0.6 mmの穴まで明瞭に描出された (図9)。今回の検討では、10MBqを充填して撮像した結果のみであるため、今後は充填するRIの量を変えて評価を行う。さらに、 ^{123}I 、

^{111}In 、 ^{67}Ga でも同様の検討を行う予定である。

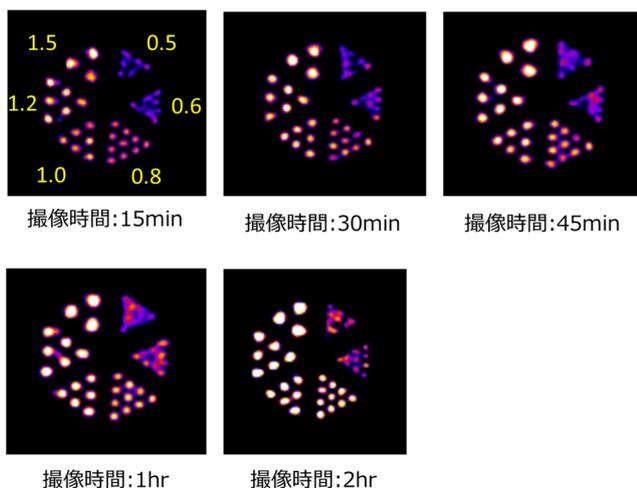


図9 評価用ファントムでの撮像結果

上記での検討結果を踏まえ、次にインビボでの撮像評価をマウスを用いて実施した。イメージングプローブとしては、 ^{123}I -iofulupane と ^{123}I -IMP を用いた。図10には、 ^{123}I -iofulupane の SPECT 画像を示す。 ^{123}I -iofulupane を 26 MBq 投与 60 分後から、30 分間撮像を行ったところ、線条体への集積を明瞭に描出することができた。さらに、投与量を 4 MBq まで減らしても、線条体への集積を描出することができた。

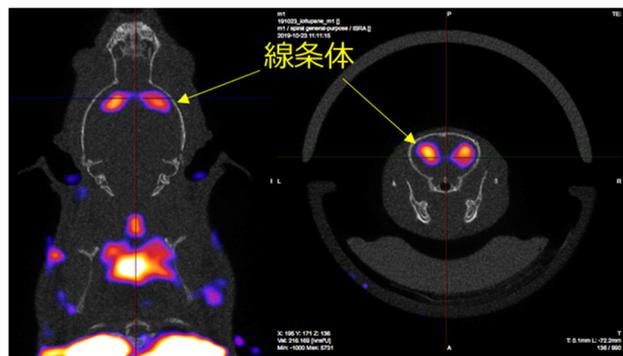


図10 ^{123}I -iofulupane の SPECT 画像

図11には、 ^{123}I -IMP の SPECT 画像を示す。 ^{123}I -IMP を 29 MBq 投与 60 分後から、30 分間撮像を行ったところ、脳への集積を明瞭に描出することができた。さらに、生体内で ^{123}I -IMP から脱離した ^{123}I の甲状腺への集積も明瞭に描出することができた。

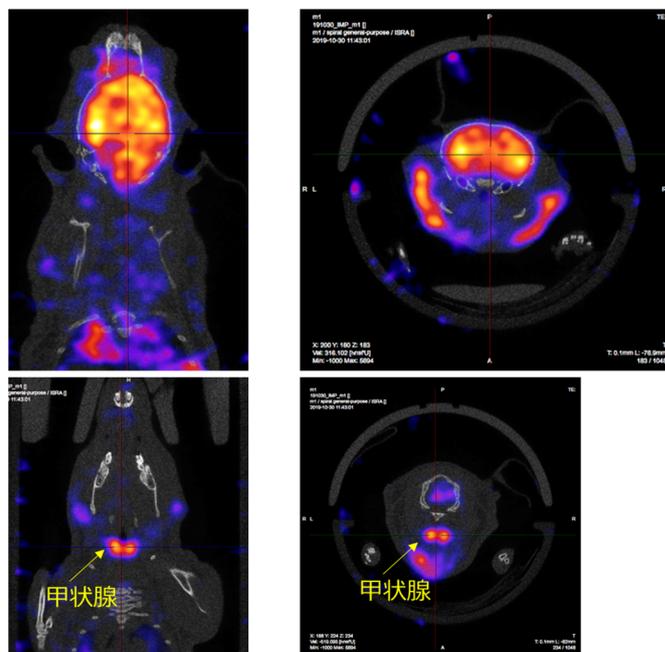


図11 ^{123}I -IMP の SPECT 画像

以上の結果より、定量性も含めたさらなる性能評価が必要であるが、Molecubes 社の γ -cube が小動物のイメージング研究に有用であることが示された。さらに我々は、治療用核種での画像化を目指し、Molecubes 社と共同で γ -cube 専用の高エネルギー用コリメータの開発を検討している。

本学におけるセラノスティクス研究を開始して数年が経過し、徐々に学内でも浸透しつつあるがその重要性が広く認知されるまでには至っていない。しかしながら、最適な診断と治療の融合は今後の医療において重要な役割を果たすと考えられるため、セラノスティクス研究の発展は必要不可欠である。さらに我々は、学部学生や大学院生が「セラノスティクス創薬研究」に加わることで、新しい診断・治療法に対する深い理解と実践能力を身に付けた次世代型薬剤師と研究者の育成にも努めていきたい。

本稿で紹介した研究成果は、京都薬科大学・代謝分析学分野の所属学部学生や大学院生、助教の有光健治博士、博士研究員の屋木祐亮博士による多大な努力の賜物であり、敬意を表するとともに、ここに深く感謝の意を表します。

セラノスティクス研究の推進に向けた イメージング技術の基盤形成



放射性同位元素研究
センター
河嶋 秀和

様々な疾患の病態解明が分子レベルで進む中、生体医工学領域の技術をその分析系に組み込むことで個体における分子生物学的プロセスの空間的・時間的変化を *in vivo* にて可視化、生命現象の理解を深める「生体分子イメージング」の重要性は広く認知されるに至り、基礎医学・薬学研究の一手段として定着した (図 1)。さらに、現在の臨床では、この手法を基軸として対象疾患の性状を患者個人個人で的確に診断しつつ、効果的な治療へと展開させる「診断と治療の融合」: セラノスティクス (Theranostics) が潮流となっている。本学においても「受容体特異的画像化技術を基盤とするがん放射線内用療法 (radio-theranostics) 研究拠点の形成」が平成 30 年度の私立大学研究ブランディング事業 (文部科学省) に採択された。事業の名称に含まれる「Radio-

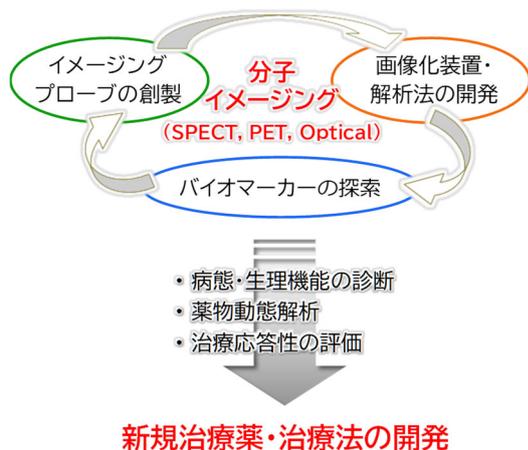


図 1 分子イメージング技術の医療への貢献

theranostics」はセラノスティクスの一形態であり、主に悪性腫瘍を標的とする。すなわち、がん選択的に集積する化合物に対して診断 (生体透過

性) あるいは治療 (細胞殺傷性) に適した放射線を放出する放射性同位元素 (Radioisotope: RI) を導入、適切に相互変換させることで診断と治療の一体化を実現し、微小がんのみならず、全身に転移したがんの根本的治療を期待するものである。

その一方で、セラノスティクスは「ある疾患に対して最適な治療を施すためのアプローチとなる高精度診断を実施すること」とも定義できる。これは取りも直さず対象となる疾患が悪性腫瘍に限定されないことを意味し、近年では Neurotheranostics (神経系領域) や Cardiovascular-theranostics (循環器系領域)、さらに Metabolotheranostics (代謝系領域) 等の新造語も生まれている。多岐にわたる疾患の病態像を詳細に探るため複数の機能性分子に注目し、これらの動態や相互作用を可視化、*in vivo* で同時に測定する目的においては Single-photon emission computed tomography (SPECT) が非常に優れたツールとなることから、今後、本学セラノスティクス研究は当センター内に設置された小動物用 SPECT 装置を用いた各種モデル動物での評価を中心に、X 線 CT にて取得される形態画像の解析、さらに *in vitro*,

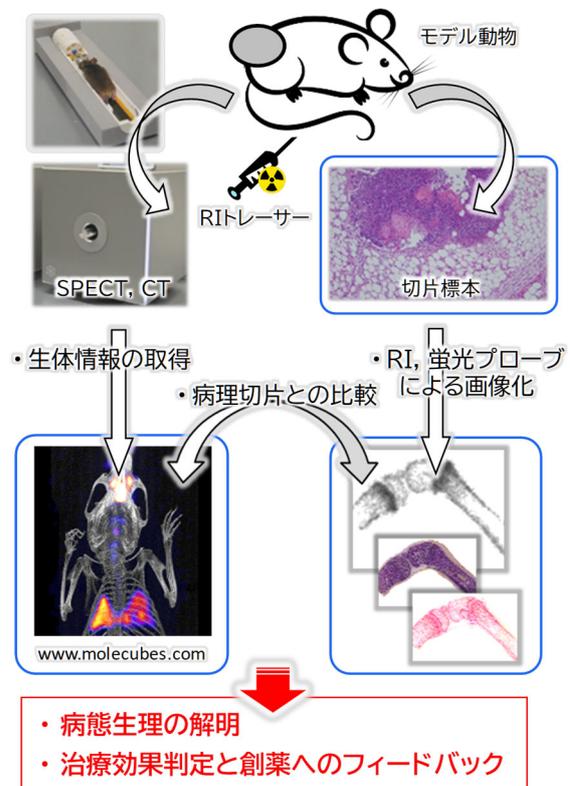


図 2 セラノスティクス創薬研究

ex vivo 実験と組み合わせながら展開してゆくものとする (図 2)。

以下、「セラノスティクス」をキーワードとした当該ブランディング事業において本学が現在目指している「疾患の診断から治療へ通じる分野横断的研究の確立」に向けた整備状況について X 線 CT, SPECT 装置を中心に概説するとともに、その基盤研究として試みた ① I-123 標識酸化 LDL, ② [^{201}Tl] 塩化タリウムを用いた動物の撮像例を紹介する。

SPECT による 2 核種同時撮像実験

SPECT はエネルギーが異なる γ 線や X 線を弁別して画像化できるという特徴を持つ。したがって、例えばある個体にそれぞれ異なる核種からなる複数の放射性トレーサーを投与した場合、それらの体内分布を同時に、かつ別々に追跡することが可能である。ここでは、本学に導入されている小動物用 SPECT 装置 (MOLECUBES 社製 γ -CUBE) に対して異なる 2 種類の放射性同位元素を含む水溶液を調製し、検出エネルギーを該当する核種固有の数値に設定した際に得られる画像の見え方について検証した。

まず、 $\text{Na}[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{TcO}_4$ (Tc-99m の光子エネルギーピーク : 141 keV) と $^{111}\text{InInCl}_3$ (In-111 の光子エネルギーピーク : 23.2 keV, 171 keV, 245 keV) の水溶液 (各 5 MBq) を調製し、別々のシリンジに充填した。マウスコリメーターを装着した SPECT 装置にてこのファントムを撮像し、得られたエネルギーピークを図 3 に示す。ここで、それぞれの放射性同位元素に該当するエネルギーピークを個別に選択し、画像再構成した結果、Tc-99m のみ、あるいは In-111 のみが画像化できた。なお、Tc-99m と In-111 のエネルギーピークを認識させるよう設定すると、双方が重ね合わせられた画像として描出された (図 4)。

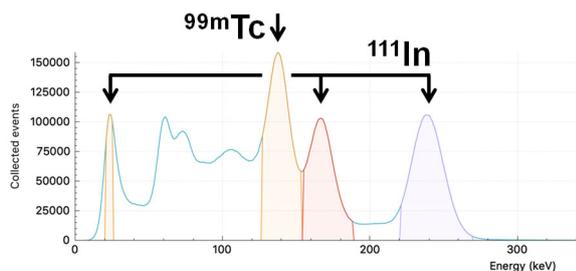


図 3 Tc-99m と In-111 のエネルギーピーク

Coronal Transverse

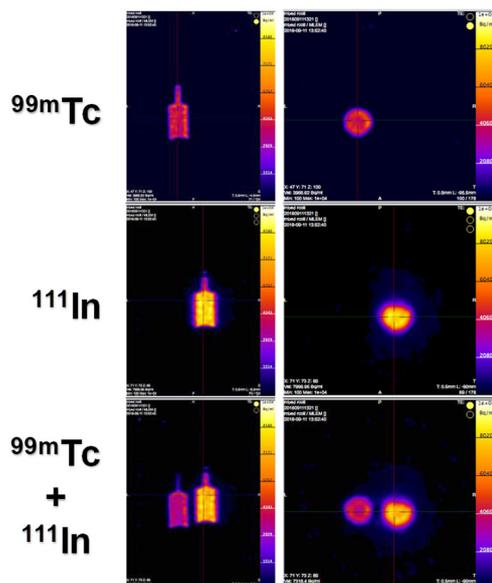


図 4 2 核種同時イメージング ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ と ^{111}In)

また、 $\text{Na}[^{99\text{m}}\text{Tc}]\text{TcO}_4$ と $^{201}\text{TlTlCl}$ (Tl-201 の光子エネルギーピーク : 70.8 keV, 80.3 keV) の水溶液を別々のマイクロチューブに分注し、同様の検討を行ったところ、両者を個別に描出できた (図 5)。

このように、エネルギーの異なる γ 線や X 線を放出する複数の核種を識別、画像化できるモダリティの活用は、セラノスティクス研究を進める上で極めて有用と考えられる。

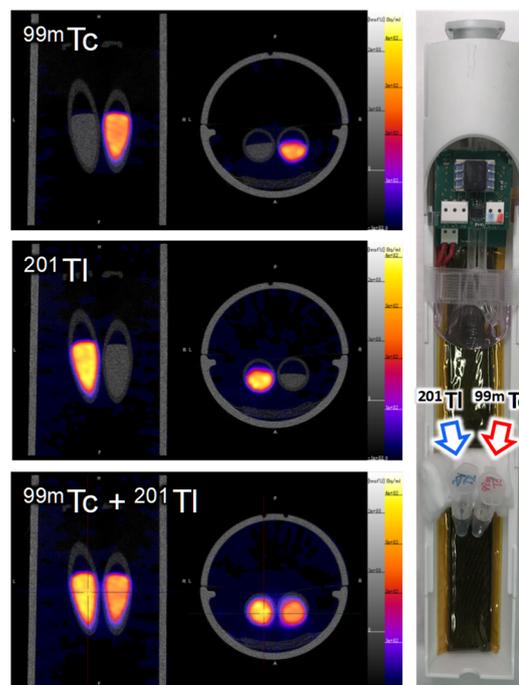


図 5 2 核種同時イメージング ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ と ^{201}Tl)

I-123 標識酸化 LDL (^{123}I -oxLDL) の体内動態解析

褐色脂肪や肝臓、骨格筋の細胞膜に存在する糖タンパク質の一つ、CD36 は長鎖脂肪酸を細胞内に輸送するトランスポーターであり、全身の脂質代謝を担うとともに、近年では悪性度の高いがん細胞での発現も報告されている。また、特定の酸化リン脂質や酸化リポタンパク質を認識するスカベンジャー受容体として、動脈硬化病巣における炎症応答や細胞のアポトーシス、不安定プラーク形成への関与も示唆されている。このように、生体ホメオスタシスの維持とともにその機能の破綻が様々な疾患の要因となっていることから、CD36 の生理学的意義を明らかにし、さらにはコントロールすることが関連疾患の予防・創薬・治療領域に大きく貢献すると期待される。そこで、本研究では、生理的あるいは病的状態における CD36 の働きにつきイメージング手法を用いて考査し、糖尿病や肥満に代表される代謝性疾患（生活習慣病）や転移性腫瘍の制圧に向けた展開を図ることを目的とした。

基盤データとして酸化 LDL (Oxidized low-density lipoprotein : oxLDL) が Lectin-like oxLDL receptor-1 (LOX-1) や CD36 等のスカベンジャー受容体による認識後、細胞内に輸送されることを背景に、放射性ヨウ素 I-123 標識 oxLDL (^{123}I -oxLDL) の体内動態を γ -CUBE にて基礎検討した。まず、Chloramine-T を用いて [^{123}I]I を酸化し、oxLDL 構成タンパク質 (ApoB-100) に対する求電子置換反応にて ^{123}I -oxLDL を作製した (図 6)。

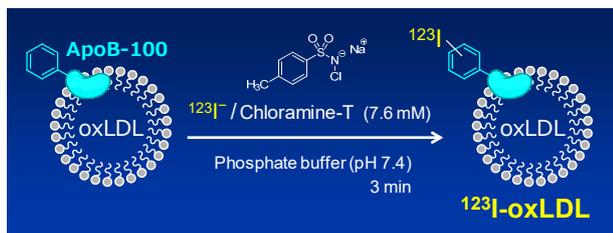


図 6 I-123 による oxLDL の直接標識反応

この ^{123}I -oxLDL を覚醒下および麻酔下の C57BL6/N マウス (雄性, 6 週齢) マウスに静脈内投与し、体内動態を比較した。麻酔の影響を調べる個体には、Medetomidine, Midazolam, Butorphanol 三種混合麻酔を ^{123}I -oxLDL 投与の 30 分前に腹腔内投与した。 ^{123}I -oxLDL 投与 10 分後、頸椎脱臼により

安楽死させ、灌流固定した後に X 線 CT および Static-SPECT 撮像を実施した。その結果、覚醒下のマウスでは肝臓や脾臓の他、左右肩甲骨の間に存在する褐色脂肪組織 (Brown adipose tissue : BAT) への特徴的な放射能集積を認めたが、麻酔下では ^{123}I -oxLDL の BAT への移行が顕著に抑制された (図 7)。

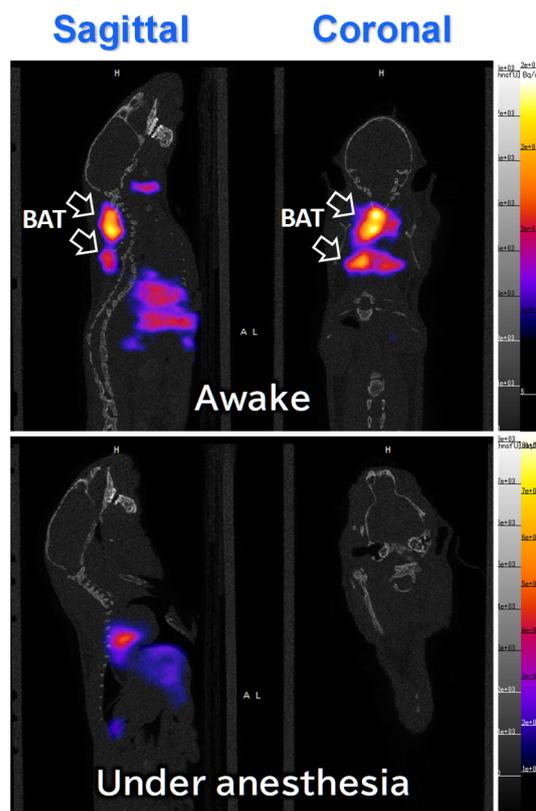


図 7 ^{123}I -oxLDL の BAT への集積における麻酔の影響

一方、心筋脂肪酸代謝診断薬剤である [^{123}I]15-(4-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸 (^{123}I -BMIPP) も、その心筋細胞への取込みには CD36 による能動輸送が関与することが知られている。そこで、同様に麻酔処置したマウスに ^{123}I -BMIPP を静脈内投与し SPECT 撮像したが、BAT における放射能分布の消失は確認されなかった (図 8)。同じ取込み機構を介した 2 つの放射性トレーサーでこのような挙動の相違が生じることは興味深く、生理的に CD36 が発現している心筋や骨格筋での検討と合わせ、交感神経系の関与や運動生理学的視点に立った老廃物 (生理活性物質) 除去という側面から CD36 機能の解析を展開したいと考えている。

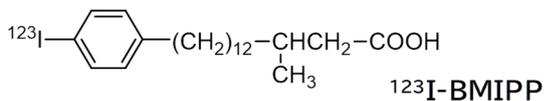
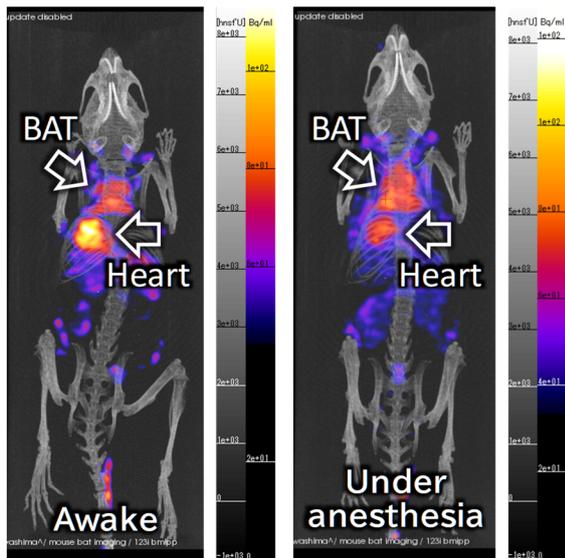


図 8 ¹²³I-BMIPP の BAT への集積

[²⁰¹Tl]塩化タリウムを用いた心筋梗塞モデル動物の心筋血流量の評価

虚血性心疾患に対する新たな治療法として、線維芽細胞やヒト人工多能性幹細胞 (hiPSC) から作製した細胞シート移植が再生医療の一環として注目されており、実用化に向けた研究が進められている。移植後における心機能評価には非侵襲的な *in vivo* 生体可視化手法が適していることから、現在、心筋細胞に発現する機能性タンパク質を標的としたプローブの開発を試みており、これと並行して冠動脈完全閉塞術によるモデル動物の作製と評価を行った。

まず、施術手技を確立させる目的で、動物には Sprague-Dawley ラット (雄性, 6 週齢) を選択した。麻酔下で人工呼吸器に接続、開胸し、冠動脈左前下行枝を結紮した個体につき 14 日後に心筋血流量診断薬剤である [²⁰¹Tl]TlCl を静脈内投与した。X 線 CT および SPECT 撮像にて確認した結果、結紮した部位にて血流分布の低下が示された (図 9)。また、撮像終了後に摘出した心臓の摘出した心臓の外見的所見では、心尖部の蒼白化、左心室壁の菲薄化が確認された。さらに、切片試料を作製し、オートラジオグラフィ (ARG) を行ったところ、集積放射能の分布に SPECT 画像との一致を認めた。各種染色による組織学的検証からも

心筋組織の壊死を認めたことから、冠動脈の結紮により適切な心筋梗塞モデル動物が作製できたものと判断した。

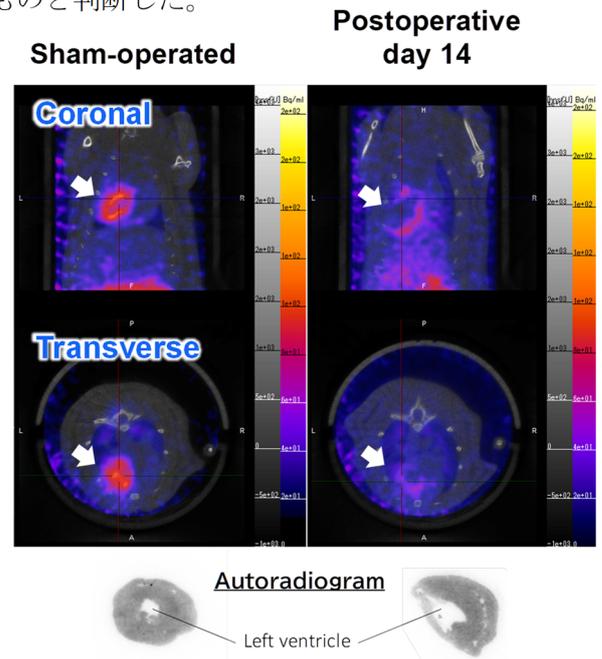


図 9 心筋梗塞モデルラットにおける心筋血流画像

今後は Sprague-Dawley ラットで安定してモデル作製が可能となり次第、免疫不全ラット (F344-*rnu/rnu*) にて同様の施術を行う。心筋梗塞モデルに細胞移植治療を施し、研究対象とするタンパク質の発現を定量するとともに、心機能の評価する複数の放射性トレーサーを用いて治療効果を総合的に判定する。

以上、本学でセラノスティクス研究を推進するに向け、その基盤技術としてのイメージングモダリティ (X 線 CT, SPECT 装置) の活用について例示した。冒頭にも述べたように、セラノスティクスでは患者一人一人の生体情報を統合しながら最適な治療法を選択できるため、精密医療 (Precision medicine) を体現しうる手段として注目されている。本学においても種々の疾患を対象として診断から治療へとシームレスに結び付ける基礎研究を早期に確立するため、分野・センター間、さらには国内外の大学や病院、研究機関と連携を取ってゆくことが重要になると考える。

—2019 年度業績—

著書

1. Yusuke Yagi, Hidekazu Kawashima, Kenji Arimitsu, Koki Hasegawa, Hiroyuki Kimura: Chapter 6. Single-Photon Emission Computed Tomographic Imaging in Live Animals., Handbook of In Vivo Chemistry in Mice From Lab to Living System., Katsunori Tanaka, Kenward Vong (Editor), pp.151-184, Wiley-VCH (2020)
2. Koki Hasegawa, Hidekazu Kawashima, Yusuke Yagi, Hiroyuki Kimura: Chapter 7. Radiotherapeutic Applications., Handbook of In Vivo Chemistry in Mice From Lab to Living System., Katsunori Tanaka, Kenward Vong (Editor), pp.185-208, Wiley-VCH (2020)

英文原著

1. Takashi Ohgita, Yuki Takechi-Haraya, Ryo Nadai, Mana Kotani, Yuki Tamura, Karin Nishikiori, Kazuchika Nishitsuji, Kenji Uchimura, Koki Hasegawa, Kumiko Sakai-Kato, Kenichi Akaji, Hiroyuki Saito: A novel amphipathic cell-penetrating peptide based on the N-terminal glycosaminoglycan binding region of human apolipoprotein E. *Biochim. Biophys. Acta - Biomembranes*, 1861(3), 541-549 (2019).
2. Daisuke Matsuoka, Motoshi Kamiya, Takeshi Sato, Yuji Sugita: Role of the N-Terminal Transmembrane Helix Contacts in the Activation of FGFR3. *J. Comput. Chem.* **2020**, 41, 561-572
3. Yujia Qing, Hiroko Tamagaki-Asahina, Sandra A. Ionescu, Mira D. Liu, Hagan Bayley: Catalytic site-selective substrate processing within a tubular nanoreactor. *Nat. Nanotechnol.* **2019**, 14, 1135-1142
4. Shin-ichiro Yoshizawa, Yasunao Hattori, Kazuya Kobayashi, Kenichi Akaji. Evaluation of an octahydroisochromene scaffold used as a novel SARS 3CL protease

inhibitor. *Bioorg. Med. Chem.* 28(4), 115273 (2020).

5. Daisuke Mori, Hiroyuki Kimura, Hidekazu Kawashima, Yusuke Yagi, Kenji Arimitsu, Masahiro Ono, and Hideo Saji: Development of ^{99m}Tc radiolabeled A85380 derivatives targeting cerebral nicotinic acetylcholine receptor: Novel radiopharmaceutical ligand ^{99m}Tc -A-YN-IDA-C4. *Bioorg. Med. Chem.* **27**, 4200-4210 (2019).
6. Hiroyuki Kimura, Masashi Ueda, Hidekazu Kawashima, Kenji Arimitsu, Yusuke Yagi, and Hideo Saji: Synthesis and biological evaluation of Tc-^{99m} -cyclopentadienyltricarbonyl-technetium-labeled A-85380: An imaging probe for single-photon emission computed tomography investigation of nicotinic acetylcholine receptors in the brain. *Bioorg. Med. Chem.* **27**, 2245-2252 (2019).
7. Tsuneo Saga, Yuji Nakamoto, Takayoshi Ishimori, Takahiro Inoue, Yoichi Shimizu, Hiroyuki Kimura, Shusuke Akamatsu, Takayuki Goto, Hiroyuki Watanabe, Kosuke Kitaguchi, Masao Watanabe, Masahiro Ono, Hideo Saji, Osamu Ogawa, and Kaori Togashi: Initial evaluation of PET/CT with ^{18}F -FSU-880 targeting prostate-specific membrane antigen in prostate cancer patients. *Cancer Sci.*, **110**(2), 742-750 (2019).
8. Yusuke Yagi, Yoichi Shimizu, Kenji Arimitsu, Yuji Nakamoto, Takahiro Higuchi, Kaori Togashi, Hiroyuki Kimura: Efficient gallium-68 radiolabeling reaction of DOTA derivatives using a resonant-type microwave reactor. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **62**(3), 132-138 (2019).
9. Hiroyuki Kimura, Yusuke Yagi, Mutsumi Mikamo, Kazuya Maeda, Shinya Kagawa, Kenji Arimitsu, Tatsuya Higashi, Ryuichi Nishii, Masahiro Ono, Yuji Nakamoto, Kaori Togashi, Hiroyuki Kusuhara, Hideo Saji: Evaluation of transporter-mediated

- hepatobiliary transport of newly developed ^{18}F -labeled pitavastatin derivative, PTV-F1, in rats by PET imaging. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **34**(5), 317-324 (2019).
10. Rudolf A. Werner, Kazuhiro Koshino, Kenji Arimitsu, Constantin Lapa, Mehrbod S. Javadi, Steven P. Rowe, Naoko Nose, Hiroyuki Kimura, Kenji Fukushima, Takahiro Higuchi: Stability of distribution of F18 flurpiridaz after transient coronary occlusion in pigs. *JACC Cardiovasc. Imaging.*, **12**(11 Pt. 1), 2269-2271 (2019).
 11. Xinyu Chen, Alexander Fritz, Rudolf A. Werner, Naoko Nose, Yusuke Yagi, Hiroyuki Kimura, Steven P. Rowe, Kazuhiro Koshino, Michael Decker, Takahiro Higuchi: Initial evaluation of AF78: a rationally designed fluorine-18-labelled PET radiotracer targeting norepinephrine transporter. *Mol. Imaging Biol.*, (2019). [Epub ahead of print]
 12. Naotaka Fujita, Hiroyuki Fujimoto, Keita Hamamatsu, Takaaki Murakami, Hiroyuki Kimura, Kentaro Toyoda, Hideo Saji, Nobuya Inagaki: Noninvasive longitudinal quantification of β -cell mass with [^{111}In]-labeled exendin-4. *FASEB J.*, **33**(11), 11836-11844 (2019).
 13. Yusuke Yagi, Hiroyuki Kimura, Haruka Okuda, Masahiro Ono, Yuji Nakamoto, Kaori Togashi, Hideo Saji: Evaluation of [^{18}F]pitavastatin as a positron emission tomography tracer for in vivo organic transporter polypeptide function. *Nucl. Med. Biol.*, **74-75**, 25-31 (2019).
 14. Hidemasa Katsumi, Rie Takashima, Hiroe Suzuki, Natsuko Hirai, Satoru Matsuura, Hiroyuki Kimura, Masaki Morishita and Akira Yamamoto: S-nitrosylated l-serine-modified dendrimer as a kidney-targeting nitric oxide donor for prevention of renal ischaemia/reperfusion injury. *Free Radic. Res.*, (2019). [Epub ahead of print]
 15. Takashi Ui, Masashi Ueda, Yusuke Higaki, Shinichiro Kamino, Kohei Sano, Hiroyuki Kimura, Hideo Saji, Shuichi Enomoto: Development and characterization of a ^{68}Ga -labeled A20FMDV2 peptide probe for the PET imaging of $\alpha\text{v}\beta6$ integrin-positive pancreatic ductal adenocarcinoma. *Bioorg. Med. Chem.*, **28**(1), 115189 (2020).
 16. Rudolf A. Werner, Thorsten Derlin, Constantin Lapa, Sara Sheikbahaee, Takahiro Higuchi, Frederik L. Giesel, Spencer Behr, Alexander Drzezga, Hiroyuki Kimura, Andreas K. Buck, Frank M. Bengel, Martin G. Pomper, Michael A. Gorin, and Steven P. Rowe: ^{18}F -labeled, PSMA-targeted radiotracers: Leveraging the advantages of radiofluorination for prostate cancer molecular imaging. *Theranostics*, **10**(1), 1-16 (2020).
 17. Chiharu Mizuguchi, Miho Nakagawa, Norihiro Namba, Misae Sakai, Naoko Kurimitsu, Ayane Suzuki, Kaho Fujita, Sayaka Horiuchi, Teruhiko Baba, Takashi Ohgita, Kazuchika Nishitsuji, Hiroyuki Saito. Mechanisms of aggregation and fibril formation of the amyloidogenic N-terminal fragment of apolipoprotein A-I. *J. Biol. Chem.* **294** (36), 13515-13524 (2019).
 18. Galyna Gorbenko, Valeriya Trusova, Todor Deligeorgiev, Nikolai Gadjev, Chiharu Mizuguchi, Hiroyuki Saito. Two-step FRET as a tool for probing the amyloid state of proteins. *J. Mol. Liquids.* **294**, 111675 (2019).
 19. Kumiko Sakai-Kato, Kohki Yoshida, Takashi Ohgita, Yuki Takechi-Haraya, Yosuke Demizu, Hiroyuki Saito. Refining calibration procedures of circular dichroism spectrometer to improve usability. *Anal. Sci.* **35** (11), 1275-1278 (2019).
 20. Yuki Toda, Ryosuke Yoshimura, Masao Itahara, Yuri Imai, Kanae Yamada, Tomoko Uno, Susumu Nakata, Shigekuni Hosogi, Kazuyuki Takata, and Eishi Ashihara. DJ-1 contributes to self-renewal of stem cells in the

U87-MG glioblastoma cell line. *Anticancer Res.*, **39** (11), 5983-5990 (2019).

21. Mamiko Yano, Souichi Nakashima, Shiori Kasa, Seikou Nakamura, Kaneyasu Nishimura, Yoshimi Oda, Kazuyuki Takata, Hisashi Matsuda. Accelerative effects of carbazole-type alkaloids from *Murraya koenigii* on neurite outgrowth and their derivative's in vivo study for spatial memory. *J. Nat. Med.*, **74** (2) 448-455 (2020).
22. Kenjiro Matsumoto, Ayuka Deguchi, Aoi Motoyoshi, Akane Morita, Urara Maebashi, Tomohiro Nakamoto, Shohei Kawanishi, Mari Sueyoshi, Kaneyasu Nishimura, Kazuyuki Takata, Makoto Tominaga, Tsutomu Nakahara, and Shinichi Kato. Role of transient receptor potential vanilloid subtype 4 in the regulation of azoymethane/dextran sulphate sodium-induced colitis-associated cancer in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, **867**, 172853 (2020).
23. Eriko Kuroda, Kazuyuki Takata, Kaneyasu Nishimura, Hikaru Oka, Mari Sueyoshi, Mayu Aitani, Atsushi Kouda, Shiho Satake, Chiaki Shima, Yuki Toda, Susumu Nakata, Yoshihisa Kitamura, and Eishi Ashihara. Peripheral blood-derived microglia-like cells reduce brain A β burden and ameliorates cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimer Dis.*, **73** (1), 413-429 (2020).

和文原著

1. 福島和人、高野祥子、長谷川功紀、野上宗伸、日向信之、樋口隆弘: 国内未承認 RI 内用療法に関する海外動向ならびに国内導入に向けた臨床サイドから見たニーズ・問題点に関する調査研究. *核医学*. **56**(1), 77-79 (2019)

英文総説

1. Takashi Ohgita, Hiroyuki Saito. Biophysical mechanism of protein export by bacterial type III secretion system. *Chem.*

Pharm. Bull (Current Topics). **67** (4), 341-344 (2019).

和文総説

1. 木村寛之: がんの早期発見・早期治療を目指したセラノティクス創薬. *PHARM STAGE*, 通巻 **211** 号, 62-65 (2019).
2. 扇田隆司. 細菌Ⅲ型分泌装置による細胞膜を超えたタンパク質輸送. *膜MEMBRANE*. **44** (3), 101-104 (2019).
3. 高田和幸、西村周泰、下濱俊: アルツハイマー病治療薬開発標的としての $\alpha 7$ ニコチン受容体サブタイプの機能, *日本神経薬学会誌*, **3**, 12-17 (2019).
4. 矢野恒夫、長谷川功紀、角永悠一郎、樺山一哉、小田敬、上野悟史、蜂須賀暁子、平林容子、深瀬浩一: アルファ線核医学治療のための薬剤開発の考察 (その 3). *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*. **50**(12), 749-763 (2019).

学会発表

国内学会

1. 田村悠樹、小谷真菜、扇田隆司、原矢佑樹、西辻和親、内村健治、長谷川功紀、加藤くみ子、赤路健一、斎藤博幸: ApoE 由来アルギニンペプチドの細胞膜透過における糖鎖依存性の評価. *日本膜学会第 41 年会 (東京)*, 2019.
2. 長谷川功紀、井上康輝、工藤信次、伊藤隆明: タモキシフェン誘導体を用いた肺がんのリガンド誘導体染色. 第 60 回日本組織細胞化学会総会・学術集会 (兵庫), 2019. 9
3. 朝比奈(玉垣)裕子、佐藤毅: FGFR3 の膜貫通部位に存在するチロシン残基と膜貫通部位の配向, 第 92 回日本生化学会, 横浜, 2019.09.
4. Hiroko Tamagaki-Asahina, Takeshi Sato: Conserved tyrosine residues involve in the orientation of the transmembrane region in FGFR3, 第 56 回ペプチド討論会, 東京, 2019.10.
5. 若林亮介、服部恭尚、羽立祐貴、戸田侑紀、細木誠之、芦原英司: 新規 Wnt/ β -catenin 経路阻害剤の急性骨髄性白血病に対する抗腫瘍効果. *日本薬学会第 140 年会 (京都)*, 2020. 3.

6. 齋藤恵里佳、安東友繁、服部恭尚、長谷川功紀: ⁶⁷Ga 標識 Reactive Black 5 を利用した炎症巣の SPECT イメージング、日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.
7. 宮村美佳、許千春、小林数也、服部恭尚、赤路健一: ヘテロ原子含有アミド置換基を有するデカヒドロイソキノリン型 SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の合成と評価. 第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2019.10.
8. 木村明穂、大谷拓也、菊池真理、小林数也、服部恭尚、赤路健一: P1-P3 側鎖間に疎水性架橋構造を導入したペプチド性 BACE1 阻害剤の合成研究. 第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2019.10.
9. 森川夏穂、森岡佑介、安東友繁、小林数也、服部恭尚、赤路健一: EGF レセプターの二量化アーム配列に光官能基を導入した環状ペプチドの評価. 第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2019.10.
10. Takuya Otani, Kazuya Kobayashi, Yasunao Hattori, Kenichi Akaji: Evaluation of the ring size of macrocyclic inhibitors for BACE1. 第 56 回ペプチド討論会 (東京), 2019.10.
11. 吉澤慎一郎、足尾真美、越野裕貴、山中優季、山本侑人、小林数也、服部恭尚、赤路健一: オクタヒドロイソクロメン型 SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の立体選択的合成と阻害活性評価. 第 45 回反応と合成の進歩シンポジウム (倉敷), 2019.10.
12. 小林数也、森川夏穂、米田沙也夏、大江保奈美、森岡佑介、細見柁彦、安東友繁、服部恭尚、赤路健一: EGF レセプターの二量化阻害を指向した光反応基含有環状ペプチドの合成と評価. 第 37 回メディスナルケミストリーシンポジウム (東京), 2019.11.
13. 内海慈乃、木村明穂、大谷拓也、小林数也、服部恭尚、赤路健一: アリアル型架橋構造を有するペプチド性 BACE1 阻害剤の合成研究. 日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.
14. 竹中千里、清水勇帆、三谷勇人、岩本みつき、大西康司、小林数也、服部恭尚、赤路健一: アザ - デカリン骨格にアミノメチル基を導入した SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の設計と合成. 日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.
15. 古川武典、木村寛之、鳥本英恵、屋木祐亮、河嶋秀和、有光健治、安井裕之: Erythropoietin-producing hepatocellular (Eph) A2受容体を標的としたSPECTイメージングプローブの探索. 第3回日本核医学会分科会 放射性薬品科学研究会, 第19回放射性医薬品・画像診断薬研究会 (岡山), 2019.11.
16. 田中未紗、木村寛之、宮本佳美、桶谷亮、河嶋秀和、安井 裕之: 分子イメージング手法を用いた移植脾島の評価. 日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.
17. 古川武典、木村寛之、鳥本英恵、屋木祐亮、河嶋秀和、有光健治、安井裕之: EphA2 受容体を標的とした SPECT イメージングプローブの開発. 日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.
18. 吉岡綾音、勝見英正、福井美奈子、高木千聖、山下修吾、湯谷玲子、田中晶子、古林呂之、木村寛之、河嶋秀和、森下将輝、坂根俊康、山本昌: アスパラギン酸修飾ナノキャリアを利用した治療用放射性核種の骨標的化による骨転移抑制. 日本薬学会第 140 年会 (京都), 2020.3.
19. Marina Omokawa, Kenji Arimitsu, Yusuke Yagi, Yuki Naito, Hiroyuki Yasui, Hiroyuki Kimura: Synthesis of cancer theranostic probe by sugar-linked platinum complex. 第 29 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (豊中), 2019.05.
20. 有光健治、面川真里奈、安井裕之、木村寛之: 腫瘍特異性を指向した FDG 結合型プラチナ錯体の合成と NMR 解析. 第 20 回若手 NMR 研究会 (蒲郡), 2019.08.
21. 有光健治、屋木祐亮、越野一博、樋口隆弘、安井裕之、木村寛之: ストレプトゾトシンの構造を基にした GLUT2 標的分子イメージングプローブの開発. 第 38 回日本糖質学会年会 (名古屋), 2019.08.
22. 古川武典、木村寛之、屋木祐亮、有光健治、戸田力也、河嶋秀和、安井裕之、佐治英郎、瀧 真清: 同位体標識アミノ酸を用いた新規ペプチド標識法の開発とイメージングプローブへの応用. 第 17 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム (大津), 2019.09

23. 関口紗里、木村寛之、中田 晋、谷口浩也、安井裕之：イメージング技術を用いた抗体医薬品の治療効果評価法の開発。日本薬学会第 140 年会（京都），2020.03.
24. 屋木祐亮、木村寛之、前田和哉、小野正博、楠原洋之、安井裕之、佐治英郎：pitavastatin を母核とした生体内 OATP 機能解析用 PET イメージングプローブの開発。日本薬学会第 140 年会（京都），2020.03.
25. 高田和幸、黒田絵莉子、河西翔平、植野文貴、西村周泰、戸田侑紀、北村佳久、下濱俊、芦原英司：マウス骨髄由来細胞からの TGF- β 1 の分泌によるミクログリアの A β 貪食の促進。NEURO2019（新潟），2019.7.
26. 西村周泰、高橋淳：インテグリン α 5 β 1 を介したヒト iPS 細胞由来ドーパミン神経前駆細胞移植におけるシナプス形成の促進。NEURO2019（新潟），2019.7.
27. 植野文貴、高田和幸、黒田絵莉子、河西翔平、末吉真梨、西村周泰、戸田侑紀、北村佳久、下濱俊、芦原英司：アルツハイマー病細胞治療戦略の開発を目指した骨髄由来細胞が分泌する液性因子のミクログリアへの作用解析。次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2019（東京），2019.8.
28. 高田和幸、黒田絵莉子、河西翔平、末吉真梨、植野文貴、西村周泰、戸田侑紀、北村佳久、下濱俊、芦原英司：骨髄造血幹細胞由来ミクログリア様細胞から分泌される TGF- β 1 による内在性ミクログリアの A β 貪食の促進。生体機能と創薬シンポジウム 2019（東京），2019.8.
29. 西村周泰、高橋淳：幹細胞由来神経移植と性ホルモン薬を組み合わせたパーキンソン病治療法の検討。生体機能と創薬シンポジウム 2019（東京），2019.8.
30. 扇田隆司、中川美穂、坂井美冴、南波憲宏、鈴木彩音、藤田かほ、堀内爽加、水口智晴、斎藤博幸：ApoA-I アミロイド線維形成における各構造領域の役割に関する物理化学的解析。第 7 回日本アミロイドーシス研究会学術集会（東京），2019.8.
31. Kazuchika Nishitsuji, Kenji Uchimura, Taro Yamashita, Kaori Kuwabara, Hirokazu Kameyama, Mineyuki Mizuguchi, Keiichiro Okuhira, Takashi Ohgita, Hiroyuki Saito, Yukio Ando: Heparan sulfate S-domains that accumulate in kidney transthyretin deposits accelerate fibril formation and promote cytotoxicity. 第 92 回日本生化学会大会（横浜），2019.9.
32. 南波憲宏、中川美穂、坂井美冴、鈴木彩音、扇田隆司、斎藤博幸：熱力学的解析による Iowa 変異型 ApoA-I の線維化機構の解明。第 69 回日本薬学会関西支部大会（神戸市），2019.10.
33. 中野未悠、水口智晴、扇田隆司、斎藤博幸：ApoA-I アミロイド形成過程に及ぼす ApoE の濃度依存的影響。第 69 回日本薬学会関西支部大会（神戸），2019.10.
34. 田中翔子、平松彩羅、原田航吉、扇田隆司、斎藤博幸：パーキンソン病原因タンパク質 α -シヌクレインの作製と物性評価。第 69 回日本薬学会関西支部大会（神戸），2019.10.
35. Yuki Tamura, Mana Kotani, Takashi Ohgita, Yuki Takechi-Haraya, Kazuchika Nishitsuji, Kenji Uchimura, Koki Hasegawa, Kumiko Sakai-Kato, Kenichi Akaji, Hiroyuki Saito: A NOVEL AMPHIPATHIC CELL-PENETRATING PEPTIDE BASED ON THE N-TERMINAL GLYCOSAMINOGLYCAN BINDING REGION OF HUMAN APOLIPOPROTEIN E. 第 56 回ペプチド討論会（東京），2019.10.
36. 水口智晴、栗光直子、中川美穂、扇田隆司、斎藤博幸：Iowa 変異型アポ A-I のアミロイド線維形成機構の解明。第 69 回日本薬学会関西支部大会（神戸），2019.10.
37. 黒田絵莉子、西村周泰、戸田侑紀、芦原英司、高田和幸：ミクログリアに対する骨髄造血幹細胞由来ミクログリア様細胞から分泌される TGF- β 1 の作用解析。第 136 回日本薬理学会近畿部会（大阪），2019.11.
38. 黒田絵莉子、西村周泰、中田晋、戸田侑紀、北村佳久、芦原英司、高田和幸：末梢血造血幹細胞由来ミクログリア様細胞の機能解析とアルツハイマー病モデルマウスへの移植による治療効果の解析。第 46 回日本脳科学会（滋賀），2019.11.
39. 西村周泰、高田和幸：ドーパミン神経の機能再生を目指した創薬研究。第 9 回 4 大学連携研究フォーラム（京都），2019.11.
40. 黒田絵莉子、西村周泰、戸田侑紀、中田晋、北村佳久、芦原英司、高田和幸：末梢血からのミクログリア様細胞の調製とアルツハイマー病モデルマウス海馬内への移植によるアミロイ

ドβの減少と認知記憶機能の改善. 第93回日本薬理学会年会(横浜), 2020.3.

41. 栗光直子、水口智晴、藤田かほ、堀内爽加、扇田隆司、島内寿徳、斎藤博幸: ホスファチジルエタノールアミンはIowa変異型アポA-Iの線維化を促進する. 第140回日本薬学会(京都), 2020.3.
42. 松井早希、岡田圭祐、竹内美紗紀、扇田隆司、原矢佑樹、西辻和親、内村健治、長谷川功紀、加藤くみ子、赤路健一、斎藤博幸: ポリプロリンIIヘリックス構造によるアルギニンペプチドの細胞膜透過性の亢進. 第140回日本薬学会(京都), 2020.3.
43. 南波憲宏、中川美穂、木村美月、坂井美冴、扇田隆司、斎藤博幸: ApoA-Iアミロイドのエントロピー駆動型核形成における線維化領域の寄与. 第140回日本薬学会(京都), 2020.3(誌上開催).
44. 中野未悠、鎌田真央、水口智晴、扇田隆司、斎藤博幸: アポA-I線維形成におけるアミロイド共存タンパク質アポEの二相性効果. 第140回日本薬学会(京都), 2020.3.
45. 黒田絵莉子、西村周泰、中田晋、戸田侑紀、芦原英司、高田和幸: 末梢血中へ動員した造血幹細胞から分化誘導したマクロファージによるアミロイドβ除去および認知機能改善作用の解析. 第140回日本薬学会(京都), 2020.3.
46. 平尾みなみ、中嶋聡一、矢野真実子、西村周泰、尾田好美、中村誠宏、高田和幸、松田久司: カルバゾール誘導体の神経新生促進への可能性と空間記憶力への作用. 第140回日本薬学会(京都), 2020.3.
47. 栗垣衣里奈、小林真実、上村祐介、濱野咲佳、高畑祐香、吉本和佳、西村周泰、高田和幸、安川岳志、森本博俊、魚住嘉伸、長澤一樹: うつ様行動を誘発する社会敗北ストレスに対するマウスの感受性決定要因としての海馬ミクログリア及び腸内細菌叢の役割. 第140回日本薬学会(京都), 2020.3.

成果発表会

1. 芦原英司、服部恭尚、赤路健一. Wnt/β-catenin経路阻害剤の探索. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立」Annual Meeting(京都), 2020.3.
2. 芦原英司、戸田侑紀、中村誠宏、長谷川功紀、山

下正行. クマリン系化合物を基礎としたがん転移抑制薬の創製. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立」Annual Meeting(京都), 2020.3.

3. 吉岡希恵、坂井京子、戸田侑紀、芦原英司、阿部祥子、服部恭尚、山本玲美加、田中聡美、河嶋秀和、中村誠宏. MLL関連白血病細胞株に対して選択的に抗腫瘍効果を示す化合物の探索. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立」Annual Meeting(京都), 2020.3.
4. 若林亮介、芦原英司、服部恭尚、赤路健一. 新規Wnt/β-catenin経路阻害剤による殺細胞作用機序の探究. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立」Annual Meeting(京都), 2020.3.
5. 福本晴菜、安東友繁、服部恭尚、長谷川功紀. 上皮成長因子受容体(EGFR)を標的とした細胞溶解薬剤の開発. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立」Annual Meeting(京都), 2020.3.
6. Hidekazu Kawashima, Koki Hasegawa: Perspective on the investigation using CUBE system in KPU –towards the establishment of theranostics. Molecubes User Meeting (Barcelona), 2019.10.14.
7. 小谷真菜、田村悠樹、扇田隆司、原矢佑樹、西辻和親、内村健治、長谷川功紀、加藤くみ子、赤路健一、斎藤博幸: ApoE糖鎖結合ドメインに基づいた新規細胞膜透過ペプチドの開発. 第9回4大学連携研究フォーラム(京都), 2019.11.
8. 小林数也、赤路健一: 相互作用解析に基づくペプチド性及び低分子BACE1阻害剤の開発研究. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立」Annual Meeting(京都), 2020.3.
9. 服部恭尚、赤路健一、小林数也、大西康司: アザ-デカリン骨格を有するSARS 3CLプロテアーゼ

阻害剤の創製. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立」Annual Meeting (京都), 2020.3.

10. 大谷拓也、小林数也、赤路健一、服部恭尚: 大環状 BACE1 阻害剤の環サイズ及び架橋構造の最適化. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立」Annual Meeting (京都), 2020.3.

講演

1. 赤路健一: Design and evaluation of functional molecules interacting with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Presentation topic for 2019 Research Day and International Conference at National Taiwan University (Taipei), 2019.5.
2. 高田和幸: 幹細胞由来ミクログリア様細胞とアルツハイマー病の細胞治療戦略, 第 46 回日本脳科学会 (滋賀), 2019.11.
3. 赤路健一: アミノ酸・ペプチド化学に基づくプロテアーゼ阻害剤の設計と評価. 有機合成新春講演会 (大阪), 2020.1.
4. 木村寛之: 「Trends in research and development of PET probes for cancer imaging」. 浜松医科大学大学院 PET 学講義 (浜松), 2019.12.

ワークショップ

1. 高田和幸: ミクログリアの発生・起源と脳疾患細胞治療への応用. 第 35 回 Wako ワークショップ (東京), 2019.11.

News Letter Volume 2

2020 年 5 月 編集・発行

文部科学省

私立大学研究ブランディング事業

「受容体特異的画像化技術を基盤とするがん放射線内用療法 (radio-theranostics) 研究拠点の形成」

News Letter 編集委員

〒607-8414 京都市山科区御陵四丁野町 1

Tel: 075-595-4616