

Pharmaceutical Biology Colloquium in Chiba (PharBiCC)

2026

千葉県生物系薬学研究交流会

会期：2026 年 3 月 7 日（土）

会場: 日本大学薬学部

URL: <http://eisei.pha.nihon-u.ac.jp/PharBiCC2026/index.html>

PharBiCC 2026 の開催にあたって

薬学分野の研究・教育において生物系分野の重要性は今後もさらに高まることが予想されます。生物系薬学分野の将来を確かなものにするためには次世代の生物系薬学研究者の育成が最重要課題です。この目的の達成には、研究室や大学の垣根を越えた情報交換と人的交流が必要不可欠と考えられます。千葉県は薬学部が集中しており、日本の薬学教育のホットスポットとも言えます。本研究会は、千葉県内(とその近郊)で生物系薬学研究に携わる教員、大学院生、学部学生並びに若手研究者が集い情報交換と交流を目的に企画しました。本会が次世代の生物系薬学研究者育成の土壌となれば幸いです。

参加心得 学生参加者

- 積極的に議論に参加すること。
- なるべく多くの発表を理解するように努めること。
- 教員参加者は、Business/Social Card などを持参すると良いです。
- 多くの発表への建設的な意見に勤めること。
- 学生同士の議論を妨げないこと。

2026 年 3 月 7 日

PharBiCC 2026

大 会 長：榛葉繁紀

運営委員長：宮坂知宏

【大会組織】

大 会 長

榛葉 繁紀（日本大学薬学部）

運営委員長

宮坂 知宏（日本大学薬学部）

運営 委員

浅野 吉政（日本大学薬学部）

木村 元気（日本大学薬学部）

添田 義行（日本大学薬学部）

和田 平（日本大学薬学部）

千葉県下の生物系薬学研究者の皆様

プログラム概要

- 9:00 開場・受付開始（6号館6階）
- 9:00 ～ 10:00 一般口頭/特別講演発表データ受付・動作確認（6 5 1 教室）
- 9:00 ～ 10:00 ポスター貼付（2号館2階 多目的ホール）
- 10:00 ～ 10:10 開会挨拶 榛葉大会長（6 5 1 教室）
- 10:10 ～ 12:50 一般口頭発表（6 5 1 教室）
- 昼食
- 13:50 ～ 14:40 特別講演（6 5 1 教室）
- 14:55 ～ 17:25 ポスター発表（2号館2階 多目的ホール）
- 奇数番号 14:55-16:10
- 偶数番号 16:10-17:25
- 17:25 ～ 17:30 閉会挨拶 宮坂運営委員長（2号館2階 多目的ホール）
- 17:30 情報交換会（2号館2階 多目的ホール）

参加者へのご案内

1. 参加受付

【参加受付】 日本大学薬学部 6号館 6階 (14:40 以後は 2号館 2階)

【受付時間】 3月7日(土) 9:00~17:30

【参加費】 教職員・ポスドク・研究生等(学生に該当しない方)：5000円、
大学院生、学部生：1000円

*お支払いは現金のみの受付となります。予めご準備をお願いいたします。
領収書が必要な場合は受付にてお申し出ください。領収書を発行します。

*参加費と引き換えに参加証をお受け取りください。

*学生の方は、当日受付にて学生証をご提示ください。

*会期間中、会場内では参加証を常時ご着用ください。

2. 情報交換会

参加者相互間の交流や情報交換を目的として情報交換会を行います、軽食
やお飲み物もご準備しておりますので、ぜひご参加ください。

*参加費に含まれております。

【時間】 3月7日(土) 17:30~19:30

【場所】 日本大学 2号館 2階 多目的ホール (ポスター会場)
6号館 2階より移動できます

3. 昼食・飲み物・売店等

昼食：3月7日(土)は、学内の食堂が休業のため、各自でご用意ください。
周辺でお食事される場合は、船橋日大前駅周辺(徒歩約10分)
または北習志野駅周辺(徒歩約20分)の飲食店をご利用ください。
会場内での飲食は可能です。

飲み物：飲料は6号館1階入り口付近の自動販売機をご利用ください。

コンビニ：会場周辺にはセブンイレブン(徒歩約5分/船橋警察署付近)が
あります。

4. 撮影・録音

ビデオ撮影および写真撮影・録音はご遠慮ください。

5. 禁煙について

日本大学薬学部では、指定された場所以外は禁煙です。

6. 会場での無線 LAN 接続

会場では、大学等で利用されている学術無線 LAN サービス「eduroam」をご利用いただけます。

eduroam アカウントをお持ちの方：所属機関で発行された ID／パスワードで接続してください。※接続設定は所属機関により異なります。事前にご自身の端末で設定・接続確認をお願いいたします。

演者へのご案内

発表時間

プログラムの円滑な進行のため、発表時間は厳守してください。

特別講演	： 発表時間	50 分	
一般口頭発表	： 発表時間	10 分	質疑 5 分
ポスター発表	： 発表時間	75 分	奇数番号 14:55~16:10 偶数番号 16:10~17:25

口演発表者の皆様へ

口演発表は、パワーポイントによる PC プレゼンテーションです。

発表機材とデータの作成について

- ・当日会場にご用意してある PC の OS およびアプリケーションは【Windows11 Education /Power point 2021】です。
- ・発表形式はノート PC およびメディア(USB)の持ち込みによる発表となります。
- ・動画を使用される場合、ご自身の PC をお持ち込みいただき、動画の作動の有無を確認ください。
- ・音声の使用はできません。
- ・メディアは、セキュリティソフトでウイルス感染がないことを確認ください。
- ・保存ファイル名は、「氏名」をご入力ください。(例)日大太郎
- ・一般口頭発表/特別講演データ受付・動作確認 (9:00-10:00／ 6 5 1 教室)
： PC 持込の場合も、接続・動作確認のため同時間帯にお越しください。

PC 本体を持ち込まれる場合

- ① 会場に用意したプロジェクター接続のコネクタ形状は HDMI です。一部のノートパソコン・Mac 等では専用のコネクタが必要な場合がございます。必ずご自身でご用意ください。
- ② スクリーンセーバーならびに省電力設定は事前に解除してください。
- ③ 不測の事態に備えて、必ずバックアップデータをお持ちください。
- ④ 会場にて電源を用意しておりますので、AC アダプターをご持参ください。

メディアを持参される場合

- ① お持ち込みになるメディアは USB メモリーに限ります。
- ② プレゼンテーションに静止画等をリンクさせている場合、必ず元のデータを保存して作成した PC とは別の PC で、事前に動作を確認してください。
- ③ お預かりしたデータは会終了後、責任を持って消去いたします。

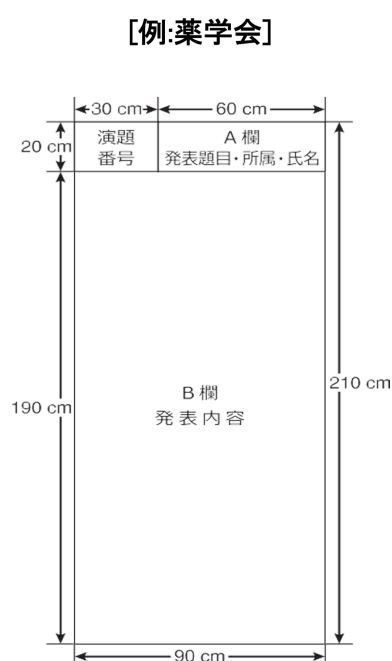
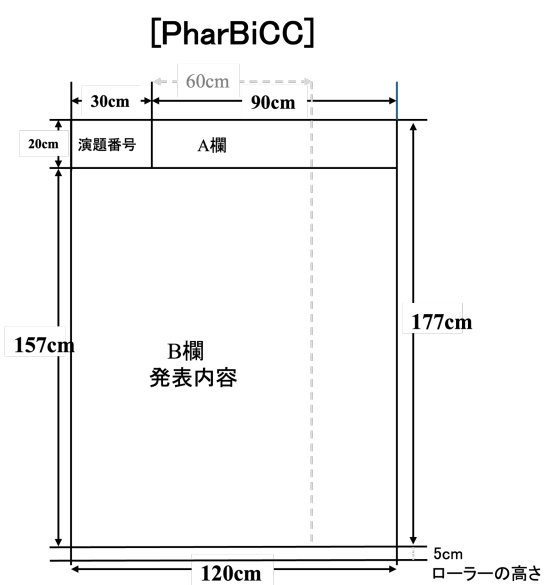
ポスター発表者の皆様へ

- (1) 会場：日本大学薬学部 2 号館 2 階 (多目的ホール)
- (2) 発表言語：日本/英語。
- (3) 掲示時間：参加受付終了後、多目的ホール (ポスター会場) にて掲示してください。
- (4) パネルサイズ：縦 177cm、横 120 cm のパネルボードをご用意します。

演題番号はあらかじめ貼付してあります。

*同月に行われる薬学会の例年のポスターサイズも参考として添付いたしますので、ご参照ください。なお、薬学会や近隣の学会で発表したポスターをそのままご使用いただいても構いません。

- (5) 備品：発表時に着用するリボン、掲示用の画鋏は各ポスターパネルにあらかじめ用意しています。*用意された画鋏以外のセロハンテープ、接着剤等の使用はご遠慮ください。



ポスター展示に関するご案内

ポスター発表者の皆様は、以下の要領にてご準備・ご対応をお願いいたします。

(1) ポスター掲示

当日 10:00 までに、所定の位置に設置されたパネルボードへ各自で掲示してください。パネルボードに演題番号をつけてございますので、ご自身の掲示すべきパネルボードを会場にてご確認ください。会場位置については、下図のポスター会場図をご参照ください。なお、受付または 6 5 1 教室よりポスター会場への移動は、エレベーターまたは階段をご利用ください。

(2) 発表時間について

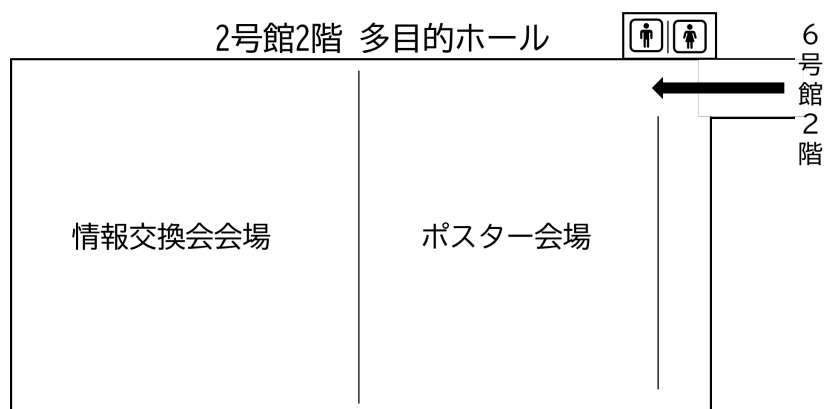
演題番号が奇数・偶数で発表時間が異なります。必ず日程表をご確認のうえ、ご自身の発表時間にお越しください。

(3) ポスター撤去

発表終了後のポスターは、情報交換会終了後に各自で撤去してください。情報交換会に参加されない方は、閉会挨拶終了後に撤去をお願いいたします。

(4) 情報交換会中のディスカッション

情報交換会の時間中も、ポスター前でのディスカッションは可能です。ぜひ積極的な意見交換にご活用ください。



交通案内・周辺図

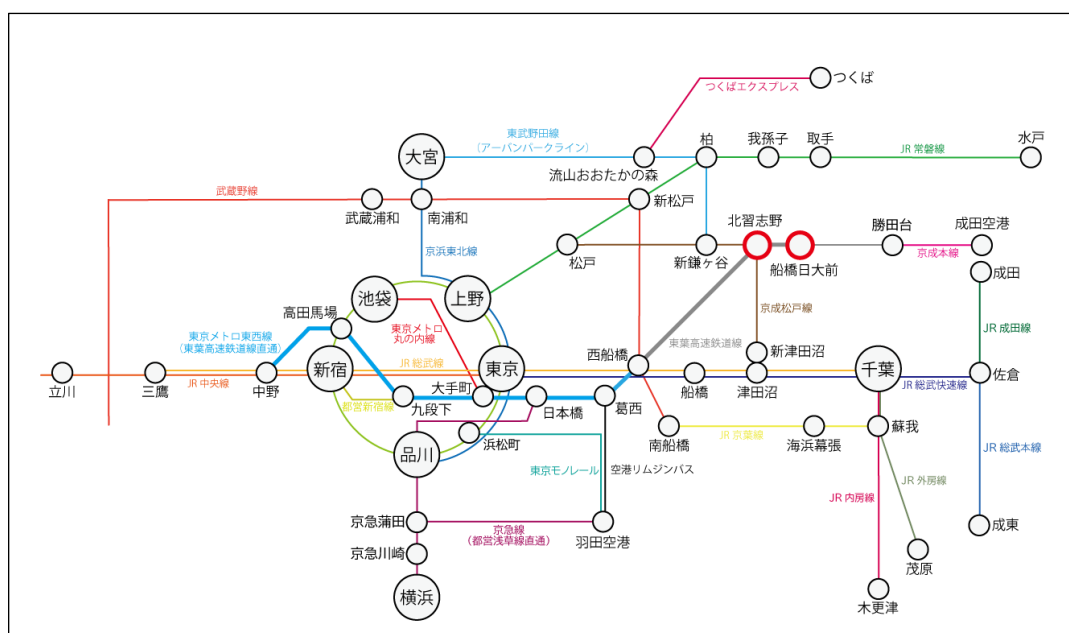
日本大学薬学部

〒274-8555 千葉県船橋市習志野台 7-7-1 Tel : 047-465-2111

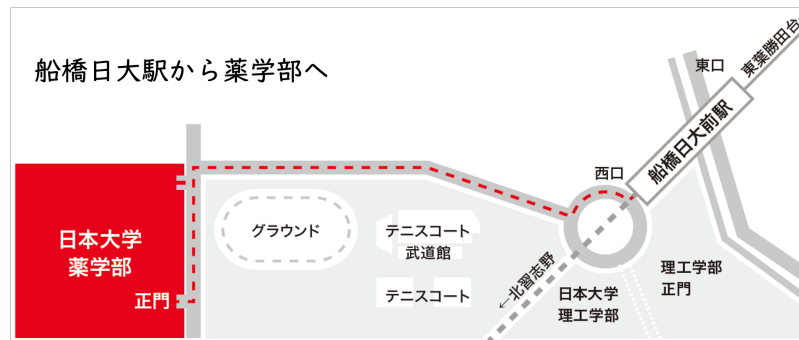
*車でのお越しはお控え下さい。

公共交通機関でお越しの方

- ・東葉高速鉄道「船橋日大前駅」西口から徒歩 7 分
- ・東葉高速鉄道・京成松戸線「北習志野駅」東口から徒歩 19 分
- ・東葉高速鉄道・京成松戸線「北習志野駅」東口京成バス 1 番から 4 番停留所から乗車「北習志野駅入口」下車徒歩 8 分



[アクセスマップ]



～お問い合わせ～

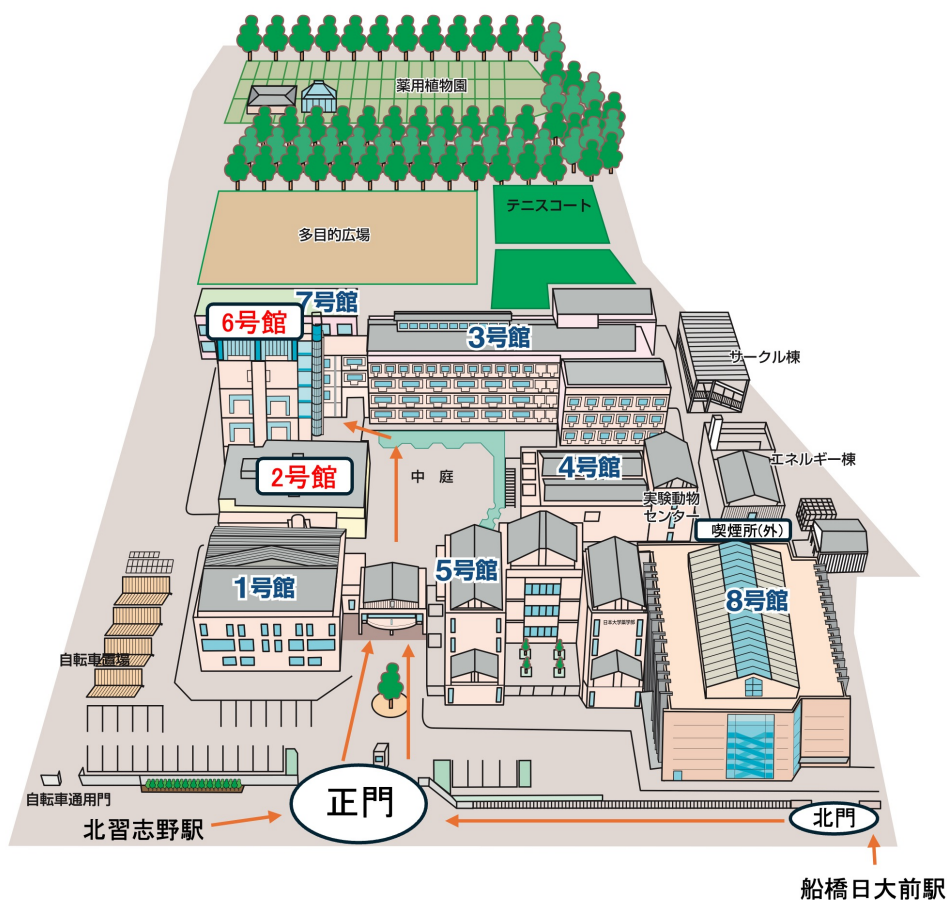
日本大学薬学部 機能形態学研究室 TEL:047-465-4758

日本大学薬学部 健康衛生学研究室 TEL:047-465-5637 (6470)

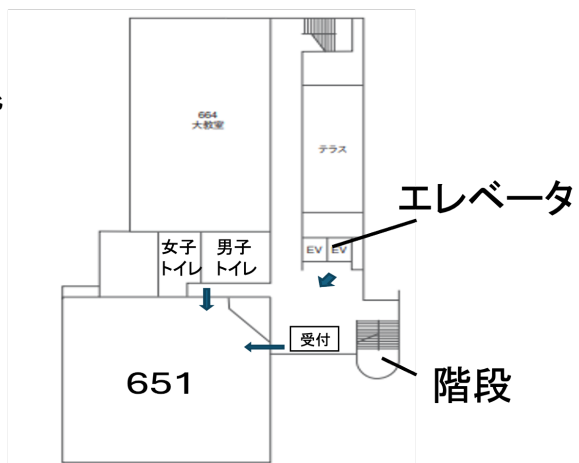
会場図面

第1会場 6号館6階 651教室

第2会場 2号館2階 多目的ホール



6号館6階
(651)



日程表

会場	第1会場 (6号館 651)	第2会場 (2号館2階 多目的ホール)
9:00		
10:00	開会の挨拶 10:00-10:10	
11:00	一般口頭発表 10:10-12:50	
12:00		
13:00	昼食 (~13:50)	
14:00	特別講演 13:50-14:40	
15:00		ポスター発表 14:55-17:25 奇数番号 14:55-16:10 偶数番号 16:10-17:25
16:00		
17:00		閉会の挨拶 17:25
18:00		情報交換会 17:30-19:30
19:00		
20:00		
21:00		

特別講演 第1会場（651） 3月7日(土) 13:50-14:40

座長 川島 博人 千葉大学

「時計遺伝子によるエネルギー代謝調節とその意義」

榛葉 繁紀 （日本大学薬学部 健康衛生学研究室）

一般口頭発表 第1会場(651) 3月7日(土) 10:10-12:50

座長 南 彰 順天堂大学
添田 義行 日本大学

- 1 機械的かゆみ過敏の誘発・調節メカニズムの解明
^{1,2}古宮 栄利子、²富永 光俊、²外山 扇雅、²本田 耕太郎、²鎌田 弥生、
²趙 巧鳳、²飛田 知央、²森田 元樹、^{1,3}Azliza Mad Anuar、¹渡邊 マキノ、
¹南 彰、^{2,4}高森 建二
(¹順天堂大学薬学部機能形態学研究室、²順天堂大学大学院医学研究科環境医学
研究所順天堂かゆみ研究センター、³順天堂大学医学研究科健康創薬先端リサ
ーチセンター、⁴順天堂大学附属浦安病院皮膚科)
- 2 異常型 SOD1 のシーディング反応を利用した ALS 血液診断法の開発
¹徳田 栄一
(¹日本大学薬学部臨床医学研究室)
- 3 Compromised blood-brain barrier integrity during postmenopause induced the
accumulation of neuropathic sialic acid
^{1,2,3}Azliza Mad Anuar, ³Yuki Abe, ²Makino Watanabe, ²Eriko Komiya, ³Yohei
Tsukamoto, ³Yuuki Kurebayashi, ³Tadanobu Takahashi, ³Takashi Suzuki, ³Hideyuki
Takeuchi, ^{2,3}Akira Minami
(¹Advanced Research Centre for Health Drug Discovery, Juntendo University. Graduate
School of Medicine, ²Department of Functional Morphology, Faculty of Pharmacy,
Juntendo University, ³Department of Biochemistry, School of Pharmaceutical Sciences,
University of Shizuoka)
- 4 E3 ユビキチンライゲース MIB1 の発現低下は有糸分裂異常を誘導し、ゼブラ
フィッシュ異種移植モデルにおいてグリオブラストーマ細胞の生存を促進する
¹魯 靖雨、¹太田 夕貴、¹小柴 慧嗣、¹根立 茉歩、¹溝口 貴正、^{1,2,3}伊藤 素行
(¹千葉大院薬、²千葉大災害治療学研、³千葉大健康疾患オミクスセンター)

－ 休憩（10分） －

- 5 腎虚血再灌流障害後の腎修復における時計遺伝子 *Bmal1* の役割
¹北浦 慧
(¹ 日本大学薬学部健康衛生学研究)
- 6 培養細胞 3T3-L1 における糖質代謝酵素発現に対する *Gynura procumbens* の影響
¹鈴木 知佳、¹大原 厚祐、²松崎 桂一、¹懸川 友人
(¹ 城西国際大学薬学部、² 日本大学薬学部)
- 7 T 細胞老化における糖鎖の発現解析
¹郷田 健一郎、¹川島 博人、¹中司 寛子
(¹ 千葉大学大学院薬学研究院 免疫微生物学研究室)
- 8 小笠原諸島のリュウキュウマツ落葉から分離された *Penicillium* 属の未記載種
¹大久保 朱、¹廣瀬 大
(¹ 日本大学大学院薬学研究科 病原微生物学研究室)
- 9 *Burkholderia multivorans* 由来クラス C β -ラクタマーゼの立体構造解析
¹池谷 匠、²星野 忠次、³Maria F. Mojica、¹額賀 路嘉
(¹ 城西国際大学薬学研究科生体防御学研究室、² 千葉大学大学院薬学研究院理論創薬研究室、³Department of Molecular Biology and Microbiology, Case Western Reserve University)

ポスター発表 第2会場(多目的ホール) 3月7日(土) 14:55-17:25

1. 神経科学

- 1 E3 ユビキチンリガーゼ Praja Family による、タウタンパク質の認識・分解
^{1,2} 青木 志穂, ¹ 小野寺 航, ¹ 川崎 晃太郎, ³ 高島 明彦, ² 宮坂知宏, ^{4,5} 朝日 透,
² 添田 義行
(¹ 早稲田大学先進理工学研究科 ² 日本大学薬学部 ³ 学習院大学理学部
⁴ 早稲田大学理工学術院 ⁵ 早稲田大学ナノ・ライフ創新研究機構)
- 2 タウ初期凝集を観察できる OptoTau-ΔN 培養細胞実験系におけるタウ凝集阻害剤の効果
¹ 添田 義行, ² 木下 翔誠, ² 中西 健太, ² 高島 明彦, ¹ 宮坂 知宏
(¹ 日本大学・薬学部・機能形態学研究室、² 学習院大学・理学部)
- 3 新規シアリダーゼ活性イメージングプローブ BTP3-Neu5Ac を利用したラット脳の染色
^{1,2,3} Azliza Mad Anuar, ¹ 渡邊 マキノ, ¹ 古宮 栄利子, ⁴ 大坪 忠宗, ³ 池田 潔,
³ 塚本 庸平, ³ 紅林 佑希, ³ 高橋 忠伸, ³ 竹内 英之, ^{1,3} 南 彰
(¹ 順天堂大学薬学部機能形態学研究室、² 順天堂大学大学院医学研究科健康創薬先端リサーチセンター、³ 静岡県立大学薬学部生化学分野、⁴ 広島国際大学薬学部有機合成化学)
- 4 KANSL1 mRNA の新奇 3'-UTR バリエントと tau mRNA は相補的な領域を介して互いに翻訳を活性化する
¹ 田中 融
(¹ 日本大学薬学部生化学研究室)
- 5 ジフェニルアルシン酸によるラット小脳由来アストロサイトの異常活性化に対するジメルカプトコハク酸およびメルカプトコハク酸の効果の比較
¹ 佐々木 翔斗, ² 湯川 和典, ² 都築 孝允, ² 根岸 隆之
(¹ 国際医療福祉大学 成田薬学部、² 名城大学 薬学部 生理学研究室)
- 6 マウス脳 MAP2 isoform 絶対濃度の決定
¹ 徳嵩 裕太郎, ¹ 武田 もなみ, ² 徳田 栄一, ¹ 宮坂 知宏
(¹ 日本大学薬学部機能形態学研究室、² 日本大学薬学部臨床医学研究室)

- 7 パーキンソン病発症に対する機械受容イオンチャネル PIEZO1 の関与
^{1,2} 鈴木 美希、² 高取 時彦、¹ 松川 岳久、² 原 雄二
(¹ 順天堂大学薬学部衛生化学、² 静岡県立大学薬学部統合生理学)

2. 代謝・循環器・内臓疾患

- 8 脂肪性膵疾患の新規モデル CreER マウスの解析
¹鈴木 宙夢、¹北浦 慧、¹高杉 幸子、¹浅野 吉政、¹和田 平、¹榛葉 繁紀
(¹ 日本大学薬学部健康衛生学研究室)
- 9 糖尿病モデルマウスの眼内炎症における VEGF、ANGPT2 の役割
¹大橋 広和
(¹ 城西国際大学大学院薬学研究科臨床薬学分野再生医療学講座)
- 1 0 Aryl hydrocarbon receptor による脂肪変性を介した MASH 線維化制御機構の解明
¹和田 平、¹竹島 幸亮、¹宮内 俊幸、¹坂井 晶紀、¹大谷 まい、¹石井 創悟、
¹大場 文美子、¹高杉 幸子、¹浅野 吉政、²齋藤 弘明、²内山 武人 ¹榛葉 繁紀
(¹ 日本大学薬学部健康衛生学研究室、² 日本大学薬学部医薬品化学研究室)
- 1 1 慢性 Mg 欠乏はミトコンドリア膜脆弱化を介して心機能を低下させる
¹渡邊 マキノ、²華藤 恵美、³家崎 貴文、^{1,4}Azliza Mad Anuar、¹古宮 栄利子、
¹南 彰
(¹ 順天堂大学薬学部機能形態学研究室、² 順天堂大学医学部循環器内科、³ 順天堂大学保健医療学部診療放射線学科、⁴ 順天堂大学大学院医学研究科健康創薬先端リサーチセンター)
- 1 2 腸内細菌叢の変化を介したダイゼインおよび運動の骨粗鬆症予防効果
¹小沼 直子、²小泉 誠、¹荒木 梨沙、³浅野 吉政、³和田 平、³榛葉 繁紀、
¹進藤 大典
(¹ 日本大学薬学部健康スポーツ科学研究室、² 東京慈恵会医科大学、³ 日本大学薬学部健康衛生学研究室)
- 1 3 低濃度硫化水素ガスによる褥瘡治癒促進作用の探索
¹新海 良祐
(¹ 国際医療福祉大学成田薬学部 薬理学分野)
- 1 4 絶食誘導性筋萎縮における UCP3 の役割 — 速筋および遅筋における検討 —
¹進藤 大典、²和田 平、¹小沼 直子、²榛葉 繁紀
(¹ 日本大学薬学部健康スポーツ科学研究室、² 日本大学薬学部健康衛生学研究室)
- 1 5 喫煙による喘息重症化におけるフェロトキシスの関与
¹木村 元気 ¹田上 愛 ¹矢板 将樹 ¹宮坂 知宏
(¹ 日本大学薬学部機能形態学研究室)

3. 創薬、分析技術

- 1 6 MRSA 由来 PBP2a と β -ラクタム系抗生物質の結合速度解析
¹渋谷 明日香、²池谷 匠、³吉久保 匡甫、²北村 昭夫、¹神谷 貞浩、
⁴西口 慶一、²額賀 路嘉
(¹城西国際大学薬学部分子生物学研究室、²城西国際大学薬学部生体防御学研究室、³城西国際大学薬学部臨床薬学研究室、⁴城西国際大学薬学部統合薬学教育研究室)
- 1 7 実験的自己免疫性脳脊髄炎の新しい治療標的としての 6-スルホシアリルルイス X 糖鎖の同定
¹稲谷 祐暉、¹劉 倩倩、¹齋藤 美咲、¹加藤 智、¹小林 嵩良、¹中司 寛子、
¹川島 博人
(¹千葉大学 大学院薬学研究院 免疫微生物学研究室))
- 1 8 GJB2 遺伝子変異型難聴に対するアデノ随伴ウイルスを用いたゲノム編集治療法の開発
¹宇梶 太雄
(¹日本大学薬学部分子標的治療学研究室)
- 1 9 腹膜播種が低分子化合物の腹腔内投与後の体内動態に与える影響：マウス大腸癌腹膜播種モデルと健常マウスを用いた比較解析
¹爲本 雄太、¹石田 深紗紀、¹畠山 浩人
(¹千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室)
- 2 0 Ligase detection reaction 法によるアンチセンス型核酸医薬品の測定法
¹田中 悠介、¹在間 一将、¹張替 直輝
(¹日本大学薬学部薬品分析学研究室)
- 2 1 有害事象自発報告データベースを用いた抗体医薬使用時のインフュージョンリアクション発症に関する網羅的解析
¹佐藤 健多、¹山口 碧月、¹爲本 雄太、¹畠山 浩人
(¹千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室)
- 2 2 マウスモデルを用いた抗てんかん薬による T 細胞活性化の解析
¹増田 祐一、¹中田 智、²木村 元子、¹伊藤 晃成、¹青木 重樹
(¹千葉大学大学院薬学研究院、²千葉大学大学院医学研究院)

4. 微生物・植物・その他

2 3 共生菌がラン科セッコク属植物の成長と代謝物生産に与える影響

¹高宮 知子、¹鈴木 華菜、¹宮本 葵、¹榎戸 舞、¹堀本 明寛、¹矢作 忠弘、
¹飯島 洋、¹松崎 桂一、²遊川 知久、³辻田 有紀

(¹ 日本大学薬学部生薬学研究室, ² 国立科学博物館筑波実験植物園, ³ 佐賀大学農学部生物科学コース蔬菜花卉園芸学分野)

2 4 市販日本産ヒノキ精油 (*Chamaecyparis obtusa*) の揮発性成分に関する比較解析

^{1,2}竹元 裕明、¹岩井 沙知、¹粕谷 ひかる、^{1,3}根本 清光

(¹ 東邦大学薬学部公衆衛生学教室、² 現・国際医療福祉大学成田薬学部、
³ 現・日本大学薬学部健康衛生学研究室)

2 5 Rosamicin への mycinose 付加を指向した代謝工学的アプローチ

¹池ノ上 文香、¹飯坂 洋平、¹鈴木 さくら、¹高山 梨欧、¹安齊 洋次郎

(¹ 東邦大薬)

2 6 温血動物の耳垢から分離された酵母の種多様性

¹立河 龍利、²堀 泰洋、²中山 侑、¹廣瀬 大

(¹ 日本大学薬学部大学院 薬学研究科 病原微生物学研究室, ² 千葉市動物公園)

要旨集

特別講演

「時計遺伝子によるエネルギー代謝調節とその意義」

榛葉繁紀 （日本大学薬学部 健康衛生学研究室）

高齢化社会の進展にともない、“健康に長寿を全うしていく”ことは国民の切なる願いであり、医薬学界にとっても大きな課題となっている。一方でライフスタイルの変化により糖尿病、高血圧及び脂質異常症などのいわゆる生活習慣病を複数クラスターし、最終的には動脈硬化症を発症する患者（メタボリックシンドローム）数は増加の一途をたどっている。メタボリックシンドロームを呈する原因は多種多様であり、脂肪性食品からのエネルギー過剰摂取、交通手段の発達による運動不足、過度のストレスなどが挙げられる。興味深いことに経年的な糖尿病患者数の推移と就寝時間の夜型への変化との間には相関性があり、夜型生活への移行もメタボリックシンドローム発症の一因であると考えられる（NHK 国民時間調査）。また 21 時以降に夕食をとる割合が 20 年前に比較して約 3 倍に増加していることも夜型生活とメタボリックシンドローム発症との因果関係を予測させる（厚労省国民栄養調査）。これらの結果は、生活時間帯のシフトによる体内時計システムの乱れが、メタボリックシンドローム発症のリスクファクターであることを示唆している。

体内時計システムは複数の時計遺伝子から構成されており、中でも転写因子 Brain-Muscle Arnt Like Protein (BMAL)1 が中心的な役割を果たす。ヒト BMAL1 の SNP 解析により BMAL1 が II 型糖尿病ならびに高血圧発症と強い相関を持つこと、さらにはメタボリックシンドローム患者の脂肪組織において BMAL1 機能不全が認められることが明らかにされ、BMAL1 の機能と代謝性疾患発症との関連性が急速にクローズアップされてきた。

以上をふまえ我々は全身性並びに様々な組織特異的 *Bmal1* 欠損マウスを作製し、BMAL1 によるエネルギー代謝調節機構を解析した。本講演では、我々の知見を紹介するとともに時計遺伝子によるエネルギー代謝調節とその意義について議論したい。

一般口頭発表 1

【演題】 機械的かゆみ過敏の誘発・調節メカニズムの解明

【演者】 ^{1,2}古宮 栄利子、²富永 光俊、²外山 扇雅、²本田 耕太郎、²鎌田 弥生、
²趙 巧鳳、²飛田 知央、²森田 元樹、^{1,3}Azliza Mad Anuar、¹渡邊 マキノ、
¹南 彰、^{2,4}高森 建二

【所属】 ¹順天堂大学薬学部機能形態学研究室、²順天堂大学大学院医学研究科環境医学
研究所順天堂かゆみ研究センター、³順天堂大学医学研究科健康創薬先端リサーチセンター、⁴順天堂大学附属浦安病院皮膚科

【要旨】

通常非侵襲性の機械刺激によってかゆみが引き起こされる知覚過敏現象を「機械的アロネーシス」と呼び、アトピー性皮膚炎、乾皮症、加齢皮膚などのドライスキンを病態とする皮膚などにおいて頻発することが知られている。掻き行動そのものによる機械刺激によりかゆみが発生し、さらに掻き崩すことで炎症が増大することから、機械的アロネーシスは上記皮膚における「掻把と炎症の悪循環(Itch-scratch cycle)」の重要な引き金の一つと考えられている。従って、機械的アロネーシスの抑制はドライスキン性皮膚疾患を中心とした皮膚のかゆみや炎症拡大の予防や治療に寄与しうると考えられるが、一般的なかゆみとは異なる神経集団が脊髄においてその伝達経路として同定された反面、皮膚組織における誘発・調節に関わる分子メカニズムは、皮膚炎時における表皮内神経密度の増生が報告されている以外は殆ど明らかになっていない。

これに対し近年私達は、アロネーシスの誘発・調節因子として、起痒物質エンドモルフィン (EM)と CD26/dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) 分子をそれぞれ見出してきた。また内因性 mu-オピオイドリガンドである EM は、表皮内神経密度の増生を変化させることなく機械的アロネーシスを亢進し、健常皮膚組織においては DPPIV 酵素によって適度に分解調節されていることを解明してきた (J Allergy Clin Immunol. 2022)。そこで今回の発表では EM と CD26/DPPIV 軸による機械的アロネーシス調節のメカニズムをご紹介しますとともに、EM の動物皮膚炎モデルやヒト検体における体内分布や、他の mu-オピオイドリガンドと比較した際の特徴についてもご紹介したい。

一般口頭発表 2

【演題】 異常型 SOD1 のシーディング反応を利用した ALS 血液診断法の開発

【演者】 ¹ 徳田 栄一

【所属】 ¹ 日本大学 薬学部 臨床医学研究室

【要旨】

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は予後不良な神経変性疾患のひとつである。現在、ALS の病状を緩徐にする薬剤が開発されているが、その効果は「病初期」に限られる。臨床所見と筋電図による従来の診断法では、確定診断まで年単位の時間を要するため、患者は治療の恩恵が得られ難い。これに対して、演者の先行研究で示唆された病初期の ALS 血液に出現する極微量な野生型 SOD1 (WT) の異常型を試験管内で「シーディング」により増幅させ、増幅の有無から、病初期での診断が可能になると考えた。本研究では、タンパク質の凝集性を変化させるホフマイスター塩に着目し、極微量な異常型 SOD1 でもシーディングを促進させるホフマイスター塩の特定を目的とした。異常型 WT を混合した血清を「ALS モデル血液」と定義し、シードとして使用した。一方、異常型 WT を含まない血清を対照血液として扱った。異常型 WT の増幅の有無は、チオフラビン T の蛍光シグナルをモニターし評価した。16 種類のホフマイスター塩のうち、塩 X は ALS モデル血液でのみシーディングを誘発した。塩 X の濃度依存性を検討すると、1 mol/L においてシーディング感度が最大であった。この条件で、ALS モデル血液に含まれるシード量を段階希釈したところ、 10^{-18} mol/L 濃度のシードであってもシーディングが観察された。本アッセイが SOD1 変異を伴う家族性 ALS の血液診断にも応用できる可能性を探索するため、段階希釈した変異型 SOD1 シード (A4V など) を用いてシーディングアッセイを行った。その結果、いずれの変異型 SOD1 シードも 10^{-18} から 10^{-22} mol/L の濃度範囲で、シーディングを誘発した。以上より、血中の極微量な異常型 SOD1 でも塩 X 存在下ではシーディングを誘発する。

一般口頭発表 3

【演題】 Compromised blood-brain barrier integrity during postmenopause induced the accumulation of neuropathic sialic acid

【演者】 ^{1,2,3}Azliza Mad Anuar, ³Yuki Abe, ²Makino Watanabe, ²Eriko Komiya, ³Yohei Tsukamoto, ³Yuuki Kurebayashi, ³Tadanobu Takahashi, ³Takashi. Suzuki, ³Hideyuki Takeuchi, ^{2,3}Akira Minami

【所属】 ¹Advanced Research Centre for Health Drug Discovery, Juntendo University Graduate School of Medicine, ²Department of Functional Morphology, Faculty of Pharmacy, Juntendo University, ³Department of Biochemistry, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

【要旨】

Dementia is a neurodegenerative disease that is more common in women, with its key symptoms often diagnosed during postmenopause. N-Glycolylneuraminic acid (Neu5Gc), a common sialic acid in mammals, is not biosynthesized in the brain and has been linked to cognitive dysfunction. As its accumulation in the brain after postmenopause remains unclear, we examined the manner of Neu5Gc accumulation in the brain using the ovariectomized (OVX) rat, a postmenopausal model rat. Neu5Gc levels in the hippocampus 1 to 6 months after OVX and in OVX rats treated with estradiol (E_2 , 10 μ g/mL) for 3 months were measured using HPLC. Next, we assessed the integrity of the blood-brain barrier (BBB) and the expression of BBB-related proteins in OVX rats after 3 months of E_2 treatment using Evans blue dye (EBD, 2 mL/kg, 4%) and RT-qPCR, respectively. We found that Neu5Gc levels in the hippocampus increased 3 months after OVX, while E_2 treatment reduced Neu5Gc levels, EBD leakage into the brain, and increased the expression of several BBB-related proteins. These suggest that Neu5Gc accumulates in the postmenopausal brain due to compromised BBB integrity that can be alleviated with E_2 and may reduce the risk of neurodegenerative disease.

一般口頭発表 4

【演題】 E3 ユビキチンライゲース MIB1 の発現低下は有糸分裂異常を誘導し、ゼブラフィッシュ異種移植モデルにおいてグリオブラストーマ細胞の生存を促進する

【演者】 ¹ 魯 靖雨、¹ 太田 夕貴、¹ 小柴 慧嗣、¹ 根立 茉歩、¹ 溝口 貴正、^{1,2,3} 伊藤 素行

【所属】 ¹ 千葉大院薬、² 千葉大災害治療学研、³ 千葉大健康疾患オミクスセンター

【要旨】

【目的】我々は、Chinese Glioma Genome Atlas を用いたグリオーマ患者データの解析により、E3 ユビキチンライゲース MIB1 (MIB1)の発現量がグリオーマ患者の予後と負の相関を示すこと、さらに悪性度の高いグリオブラストーマ(GBM)において MIB1 の発現が有意に減少していることを見出した。本研究では、MIB1 の基質候補である細胞周期制御因子 Polo-like kinase 1 (PLK1)に着目し、MIB1 が PLK1 制御を介して GBM 細胞の悪性化に関与するかを検証した。

【方法・結果】GBM 細胞株である U251 において、MIB1 の発現低下と PLK1 タンパク質量の変動を解析した。その結果、MIB1 ノックダウン (KD) により PLK1 タンパク質が増加することが明らかとなった。さらに、Pulldown アッセイおよび Western blot 解析により、MIB1 は PLK1 と相互作用し、そのリガーゼ活性依存的に PLK1 のユビキチン化を促進することが示唆された。MIB1 KD U251 細胞では、PLK1 過剰発現時と同様に、多核化や polylobed nuclei などの核形態異常が顕著に増加した。さらに、MIB1 KD が U251 の生体内での悪性化に及ぼす影響を評価するため、蛍光標識した U251 細胞をゼブラフィッシュ脳に移植し、脳内の移植細胞の細胞数変化を 5 日間経時的に測定した。その結果、MIB1 KD U251 細胞は対照群と比較して高い生体内残存率を示した。

【考察】先行研究により、PLK1 の過剰発現は細胞周期の破綻を誘導し、染色体不安定性 (CIN) を引き起こすことが報告されている。この CIN は、腫瘍細胞の多様性を亢進し、低酸素条件や栄養環境の変動などの腫瘍微小環境に対する適応能を増強する。よって、MIB1 KD による PLK1 タンパク質レベルの上昇は CIN を誘導し、移植した GBM 細胞に生存有利な表現型を惹起したと推察される。したがって、MIB1 の発現低下は CIN 依存的な GBM 細胞の遺伝的多様性の拡大により、グリオーマの再発・悪性化、ひいては患者予後の悪化に関与していると考えられる。

一般口頭発表 5

【演題】 腎虚血再灌流障害後の腎修復における時計遺伝子 *Bmal1* の役割

【演者】 ¹北浦 慧

【所属】 ¹日本大学薬学部健康衛生学研究室

【要旨】

【背景・目的】 腎虚血再灌流障害（IRI）は急性腎障害（AKI）の主要な原因であり、虚血後の修復不全は線維化を介して慢性腎臓病（CKD）へ移行する重要な起点となる。腎臓は多くの機能が概日時計の制御を受ける臓器であり、不規則な生活や睡眠障害に伴う概日時計の破綻が腎疾患進展に関与することが示されている。しかし、概日時計が IRI 後の腎修復にどのように寄与するかは明らかでない。そこで本研究では、概日時計の制御因子である時計遺伝子 *Bmal1* を欠損させたマウス（BKO マウス）の機能解析を通じて、IRI 後の修復過程における BMAL1 の役割を解明することを目的とした。

【方法】 BKO マウスおよび同腹の *Bmal1*^{flox/flox} マウスに対し IRI を施し、IRI 後の腎機能（血清クレアチニン、血中尿素窒素（BUN））、組織学的変化（PAS 染色、ピクロシリウスレッド染色）、そして脂質蓄積（Oil Red O 染色、腎組織中トリグリセリド（TG）量及び遊離脂肪酸（NEFA）量）を評価した。また、脂肪酸酸化関連遺伝子の発現を qPCR で評価した。さらに、PPARα アゴニストであるフェノフィブラートを用いて IRI 後の腎障害に対する改善効果を検証した。加えて、BMAL1 の *Ppara* 発現制御への関与を ChIP アッセイにより解析した。

【結果・考察】 *Bmal1* 欠損により IRI 後の尿細管障害と線維化の増悪が認められた。また、腎組織内脂質含量も上昇していた。脂肪酸酸化関連遺伝子の低下から、*Bmal1* 欠損により脂質代謝が破綻していることが示唆された。フェノフィブラート投与により、上記の表現型はいずれも改善した。さらに ChIP 解析により、BMAL1 が *Ppara* 遺伝子内の E-box 領域に結合することが確認された。以上より、BMAL1 は PPARα を介した脂質代謝制御を通じて IRI 後の腎修復に寄与し、その破綻は CKD への進展を促進させることが示唆された。

一般口頭発表 6

【演題】 培養細胞 3T3-L1 における糖質代謝酵素発現に対する *Gynura procumbens* の影響

【演者】 ¹鈴木 知佳、¹大原 厚祐、²松崎 桂一、¹懸川 友人

【所属】 ¹城西国際大薬、²日本大薬

【要旨】

【目的】 *Gynura procumbens* (GP)は、東南アジア、中国などで健康維持を期待して野菜として食用、または抽出濃縮物がサプリメントとして販売されているキク科植物である。その葉抽出物は糖尿病モデルラットにおいて、血糖値を下げることが報告されている。我々は GP が糖質代謝に関わる遺伝子 mRNAs の発現誘導を確認している。今回は、その発現誘導を細胞免疫化学的に検討した。

【方法】 定常状態まで培養した 3T3-L1 の一部を剥離し、GP 抽出物並びにソルビトールの有無の DMEM 培地中で培養した。創傷処理、培養後 0 分、5 分、30 分、60 分後に細胞を固定し、特異抗体並びに蛍光標識二次抗体を用い、共焦点顕微鏡で観察した。

【結果】 GP による mRNAs の発現誘導を確認している、DHRS3 の抗体認識物は、低濃度のソルビトール添加で創傷処理後 30 分から細胞膜付近での増加が認められた。

【考察】 ソルビトールの濃度によって DHRS3 の動向が変わった。これはグルコースがソルビトールに還元される過程において、ソルビトールが高濃度であると負のフィードバックが起こり、グルコースからソルビトールの生成がされなかったためと推察する。低濃度ソルビトールと GP の添加細胞ではソルビトールの濃度が低濃度であるため、グルコースがソルビトールに還元され、DHRS の抗体認識物が増加したのであろうと推察する。以上のことから GP 抽出物により増加した DHRS3 は、糖質代謝へ影響を及ぼすと考えられる。

一般口頭発表 7

【演題】 T細胞老化における糖鎖の発現解析

【演者】 ¹郷田 健一郎、¹川島 博人、¹中司 寛子

【所属】 ¹千葉大学 大学院薬学研究院 免疫微生物学研究室

【要旨】

加齢に伴う個体レベルでの免疫機能の低下は「免疫老化」と呼ばれ、免疫老化においては特にT細胞の機能低下が顕著である。しかし、T細胞がどのように老化形質を獲得するのか、詳細なメカニズムは明らかとなっていない。糖鎖は数多くの生体現象に関与する重要な生体分子であり、近年の細胞老化研究においては糖鎖の重要性が明らかにされつつあるが、T細胞の老化と関連付けた糖鎖研究はあまり多くはない。そこで、本研究では老化T細胞における糖鎖発現およびそれによる生体機能低下への影響の解明を目的とした。

本研究では、高齢マウスに加えてT細胞老化モデルマウスとしてT細胞特異的TET2/3両欠損マウス ($Tet2^{f/f}Tet3^{f/f}Cd4^{Cre/+}$; Tet2/3 DKO)を用いた。まず、Tet2/3 DKOマウスのCD4⁺ T細胞における糖転移酵素の発現をマイクロアレイおよびqPCR法にて解析したところ、フコース転移酵素であるFut4, Fut7の高発現が認められた。さらにこれらの糖転移酵素が合成に関与する糖鎖シアリルルイスX (sLe^x)の発現も、Tet2/3 DKOマウスおよび高齢マウスのCD4⁺ T細胞においてWTマウスと比較して高発現することが明らかとなった。そこで、T細胞老化におけるFut4, 7の機能を明らかにするため、Tet2/3 DKOマウスとフコース転移酵素欠損マウス ($Fut4^{-/-}Fut7^{-/-}$; Fut4/7 DKO)を交配し、Tet2, 3およびFut4, 7を欠損したマウス ($Tet2^{f/f}Tet3^{f/f}Cd4^{Cre/+}Fut4^{-/-}Fut7^{-/-}$; QKO)を作製した。フローサイトメトリーを用いてT細胞の解析を行ったところ、QKOマウスではTet2/3 DKOマウスと比較してCD4⁺ T細胞でのPD-1の発現が減少しており、T細胞老化においてFut4, 7が関与する可能性が示唆された。さらに、QKOマウスではTet2/3 DKOマウスと比較して生存率も延長されたことからFut4, 7が個体老化にも寄与することが示唆された。

本研究より、Fut4, 7およびsLe^xがT細胞の老化に寄与することが示唆された。糖鎖sLe^xは白血球の挙動を制御し効果的な免疫反応を誘導することに寄与している。そこで今後は、老化T細胞におけるsLe^xの機能を明らかにするため、老化T細胞の組織移行における糖鎖の関与についてと、それに伴う非免疫系組織の老化への寄与を明らかにする。

一般口頭発表 8

【演題】 小笠原諸島のリュウキュウマツ落葉から分離された *Penicillium* 属の未記載種

【演者】 ¹ 大久保 朱、¹ 廣瀬 大

【所属】 ¹ 日本大学大学院薬学研究科 病原微生物学研究室

【要旨】

Penicillium 属は真菌で最も種多様性の高い分類群の 1 つであり、現在 600 種以上が記載されている。本属の新種は現在でも世界中で相次いで記載されており、多様性の全貌は明らかになっていない。演者らは小笠原諸島においてリュウキュウマツの落葉を分離源とする本属の多様性調査を行った。その結果 *Sclerotiora* 節 *Herqueorum* シリーズに属する未記載種と思われる複数菌株の分離に成功した。本研究ではこれらの分類学的検討を行い、新種を提案することを目的とした。2019 年 3 月に小笠原諸島の父島でリュウキュウマツ落葉を採取した。採取した落葉は実験室に持ち帰り 0.005% のエーロゾル OT 水溶液と滅菌精製水で各 3 回洗浄後、0.01% クロラムフェニコールを含むコーンミール寒天培地上に静置し、室温暗所で 1-2 週間培養した。定期的に観察を行い落葉上からの分生子が形成されたタイミングで分離培養した。分離菌株のうち未記載種と思われる 2 菌株について 3 遺伝子 (*BenA*、*CaM*、*RPB2*) の部分塩基配列を決定し、先行研究の塩基配列と共に最尤法による分子系統解析を行なった。巨視的及び微視的な形態観察は Visagie et al. (2014) に従い行った。これらに加え、異なる温度条件下 (5、10、15、20、25、30、37℃) で培養し、1 週間後にコロニー直径を記録することで各菌株の菌糸成長可能な温度域と至適菌糸成長温度を明らかにした。

分子系統解析の結果、供試した 2 菌株は独立したクレードを形成し *Penicillium herquei* と近縁であることが分かった。形態観察の結果、*CYA*、*MEA*、*YES*、*DG18* 培地上でのコロニー形態、菌核の有無、分生子の形状の点で近縁種と異なることが分かった。菌糸成長可能な温度域は 10-30 °C、至適菌糸成長温度は 25-30 °C であり近縁種と類似していた。これらの結果に基づき供試菌株に対し新種 *Penicillium aurantium* を提案することにした。

一般口頭発表 9

【演題】 *Burkholderia multivorans* 由来クラス C β -ラクタマーゼの立体構造解析

【演者】 ¹池谷 匠、²星野 忠次、³Maria F. Mojica、¹額賀 路嘉

【所属】 ¹城西国際大学薬学研究科生体防御学研究室、²千葉大学大学院薬学研究院理論創薬研究室、³Department of Molecular Biology and Microbiology, Case Western Reserve University

【要旨】

【背景・目的】 *Burkholderia multivorans* は、重篤な日和見感染症を起こす多剤耐性菌である。本菌が産生する染色体性クラス C β -ラクタマーゼ(BmAmpC)は、アビバクタム(AVI)に抵抗性($K_{i,app} > 600 \mu M$)を示す一方、ペネム化合物 BLI-489 には感受性を示す。本研究では、BmAmpC の AVI 耐性機構と BLI-489 による阻害の構造基盤を解明するため、X 線結晶構造解析および分子動力学(MD)計算を行った。【方法】 BmAmpC は、2 M Ammonium sulfate, 0.1 M Sodium cacodylate pH6.5, 0.2 M Sodium chloride を用いて結晶化した。BLI-489 複合体は、結晶を 2 mM BLI-489 溶液へ 1 時間ソーキングして調製した。X 線回折データは XDS で処理し、AlphaFold2 による予測構造をサーチモデルとした分子置換法(Phenix)で初期位相を決定した。また、既知の *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 由来クラス C 酵素:AVI 複合体 (PDB 4OOY) を BmAmpC アポ体に重ね合わせ、MD 計算の初期構造となる AVI 結合モデルを構築した。アポ体および結合モデルについて 200 ns の MD 計算 (Amber24)を実施し、酵素の動的挙動とリガンドとの相互作用を解析した。【結果・考察】 BmAmpC アポ体を 1.15 Å、BLI-489 複合体を 1.51 Å 分解能で構造決定した。活性中心付近では、他のクラス C 酵素で保存された残基が嵩高い Leu292 と Arg343 に置換しており、結合ポケットが狭窄していた。MD 計算の結果、AVI と Leu292 との間に持続的な立体反発(正のファンデルワールス相互作用エネルギー)が観測された。これが AVI に対する低親和性の主要因と考えられる。一方、BLI-489 複合体構造では、1,4-チアゼピン中間体として従来の R 体(占有率 46%)に加え、S 体(同 54%)も観測された。BmAmpC に特異的な Arg343 は、S 体中間体と塩橋を形成していた。BmAmpC は、Leu292 による立体障害で AVI の結合を妨げる一方、BLI-489 に対しては Arg343 が反応中間体を安定化することで効果的な阻害を受けることが示唆される。

ポスター発表 1 (1. 神経科学)

【演題】 E3 ユビキチンリガーゼ Praja Family による、タウタンパク質の認識・分解

【演者】 ^{1,2} 青木 志穂, ¹ 小野寺 航, ¹ 川崎 晃太郎, ³ 高島 明彦, ² 宮坂 知宏, ^{4,5} 朝日 透, ² 添田 義行

【所属】 ¹ 早稲田大学・先進理工学研究科 ² 日本大学・薬学部 ³ 学習院大学・理学部
⁴ 早稲田大学・理工学術院 ⁵ 早稲田大学ナノ・ライフ創新研究機構

【要旨】

老化に伴い発症リスクが増大するアルツハイマー病 (AD) をはじめとするタウオパチーは、高齢化社会の進行とともに深刻な社会的課題となっており、その根本的治療法の確立が強く求められている。患者脳では異常に凝集したタウタンパク質が蓄積しており、その分解・制御機構の解明は病態理解において重要である。異常タンパク質の分解を担うユビキチン・プロテアソーム系においては、これまでに MDM2 や CHIP といった E3 ユビキチンリガーゼがタウを認識し、分解を促進することが報告されている。本研究では、新たに E3 ユビキチンリガーゼ Praja1 がタウを基質として認識し、分解を促進することを明らかにした。

Praja ファミリーは RING-H2 型 E3 ユビキチンリガーゼであり、ヒトでは Praja1 および Praja2 から構成される。両パラログはいずれも中枢神経系において神経細胞の成熟・分化に関与することが知られている。Praja1 は TDP-43 や α -シヌクレインなど神経変性疾患関連の凝集性タンパク質の分解や凝集抑制に関与し、一方 Praja2 は MAPT (タウ) 遺伝子の発現制御を担うと報告されているが、タウタンパク質そのものが Praja ファミリーに認識されるかは不明であった。

本研究では、ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞およびマウス神経芽細胞株 Neuro-2a 細胞を用いた解析により、Praja2 ではなく Praja1 がタウを特異的に認識し、疾患型変異体 P301L タウにおいても野生型と同様の分解が生じることを示した。さらに本相互作用は、胎盤動物の共通祖先における Praja 遺伝子重複後、Praja1 特有の N 末端および C 末端領域の欠失を契機に獲得された可能性が示唆された。本成果は、Praja1 による新たなタウ制御機構を提示し、タウオパチーを含む神経変性疾患の病態解明に貢献することが期待される。

ポスター発表 2 (1. 神経科学)

【演題】 タウ初期凝集を観察できる OptoTau-ΔN 培養細胞実験系におけるタウ凝集阻害剤の効果

【演者】 ¹添田 義行、²木下 翔誠、²中西 健太、²高島 明彦、¹宮坂 知宏

【所属】 ¹日本大学・薬学部・機能形態学研究室 ²学習院大学・理学部

【要旨】

現在、認知症患者は世界に 5,000 万人おり、2050 年には3倍に増加すると推測されている。その認知症の脳内では発症前から原因物質の沈着による病理学的変化が生じる。その1つがタウタンパク質の過剰リン酸化凝集体から構成される神経原線維変化である。脳内における神経原線維変化の広がりには認知機能低下と相関することから有望な治療標的の1つとされている。他方、神経原線維変化はタウ凝集の最終形態であり、その凝集過程は正常タウが自己凝集し、オリゴマーを経て、最終的に神経原線維変化となる経路が一般的である。これまで、我々は光遺伝学的手法によりタウ初期凝集を形成する培養細胞モデル (OptoTau-ΔN 培養細胞) を作製した (Soeda, Structure 2024)。また、我々はリコンビナントタウを使った in vitro 凝集アッセイを用いた食品由来化合物のスクリーニングをこれまで進めてきた。その結果、40 化合物がリコンビナントタウの凝集を阻害することを見出している。本研究では、そのうち、2 化合物について OptoTau-ΔN 培養細胞での凝集阻害効果を検討した。その結果、化合物 A は顕微鏡下の観察で凝集体の形状を示すタウクラスターを低下させた。また、生化学的な解析により、S422 のタウ過剰リン酸化を低下させた。その作用機序にはタウ液-液相分離の抑制が関与している可能性が示唆された。もう1つの化合物である化合物 B もタウクラスターを低下させた。その作用機序には細胞内でタウの分解が生じることに起因していることが示唆された。以上より、OptoTau-ΔN 培養細胞を用いた実験系を用いることで、化合物ごとに異なるメカニズムでタウ初期凝集を抑制できる可能性が示唆された。

ポスター発表 3 (1. 神経科学)

【演題】 新規シアリダーゼ活性イメージングプローブ BTP3-Neu5Ac を利用したラット脳の染色

【演者】 ^{1,2,3}Azliza Mad Anuar、¹ 渡邊 マキノ、¹ 古宮 栄利子、⁴ 大坪 忠宗、
³ 池田 潔、³ 塚本 庸平、³ 紅林 佑希、³ 高橋 忠伸、³ 竹内 英之、^{1,3} 南 彰

【所属】 ¹ 順天堂大学薬学部機能形態学研究室、² 順天堂大学大学院医学研究科健康創薬先端リサーチセンター、³ 静岡県立大学薬学部生化学分野、⁴ 広島国際大学薬学部有機合成化学

【要旨】

シアリダーゼは、主に糖鎖構造の末端を修飾するシアル酸を糖鎖から切断する加水分解酵素である。インフルエンザウイルスのシアリダーゼ（ノイラミニダーゼ：NA）などと比較して哺乳動物のシアリダーゼ活性は弱く、従来の比色基質 X-Neu5Ac では組織のシアリダーゼ活性の組織分布を知ることは困難であった。そこで我々は、哺乳類組織におけるシアリダーゼの酵素活性を高感度で染色可能な蛍光プローブ BTP3-Neu5Ac を開発した。本プローブは免疫組織染色法とは異なり酵素活性を検出することから、実際にシアリダーゼが働く領域を知ることができる。申請者らはこれまでに、BTP3-Neu5Ac を用いてラットやマウスの様々な組織を染色したところ、海馬の苔状線維神経終末や脾臓ランゲルハンス島、皮膚真皮の下層などに強いシアリダーゼ活性が発現していることを見出してきた。この分布情報に基づき、記憶におけるシアリダーゼの機能解明やシアリダーゼ阻害剤による低血糖リスクのないインスリン分泌促進薬の開発、シアリダーゼの経皮 DDS による弾性線維産生促進技術の開発などを行ってきた (Adv. Exp. Med. Biol., in press; Int. J. Mol. Sci., 2021; J. Biol. Chem., 2017PCT/JP2021/19322、特願 2017-103232、特許第 6493964 号等)。このように、組織における糖鎖分解酵素の活性分布情報は、酵素機能の理解や創薬標的の探索に極めて有益である。本研究は BTP3-Neu5Ac を用いて各種組織のシアリダーゼ活性分布の詳細なアトラスを作成し、広く公開することによって糖鎖分解酵素を標的とする創薬探索を加速させることを目指している。本発表においては、BTP3-Neu5Ac を用いて明らかになったラット脳におけるシアリダーゼ活性の詳細な酵素活性分布について紹介する。

ポスター発表 4 (1. 神経科学)

【演題】 KANSL1 mRNA の新奇 3'-UTR バリエントと tau mRNA は相補的な領域を介して互いに翻訳を活性化する

【演者】 ¹田中 融

【所属】 ¹日本大学薬学部生化学研究室

【要旨】

tau は正常な神経細胞では微小管結合タンパク質として主に軸索に分布しているが、アルツハイマー病脳の神経細胞では過剰にリン酸化された tau が樹状突起に蓄積し、凝集していく過程でシナプスの脱落や細胞死が引き起こされる。我々はこれまでに、正常な神経細胞を用いた解析で、tau mRNA が FMRP や Staufen などの RNA 結合タンパク質と相互作用して樹状突起へ輸送され、神経刺激に応じて局所的な翻訳活性化と過剰リン酸化が起こることを報告した。この結果は、アルツハイマー病の発症に樹状突起内 tau mRNA の翻訳が深く関わっていることを示唆しているが、詳細なメカニズムは明らかではない。tau の樹状突起発現機構の解析を進めていく過程で、偶然にも tau mRNA に相補的な新奇長鎖 RNA が tau mRNA と同様に樹状突起に分布しているのが見いだされた。この RNA の配列を解析したところ、tau 遺伝子の近傍に存在する KANSL1 遺伝子の新奇 3'-UTR バリエントで、tau mRNA の 3'-UTR のほとんど全体と相補的な領域を持ち、細胞内で直接相互作用していることが分かった。これを tKANSL1 mRNA と呼ぶことにした。神経細胞にグルタミン酸刺激を与えると、tau mRNA と同様に樹状突起内で tKANSL1 mRNA の翻訳が増加した。tau mRNA と tKANSL1 mRNA が互いの翻訳に与える影響を解析するために、神経系の培養細胞に tau mRNA と tKANSL1 mRNA を発現させると、興味深いことに tau mRNA と tKANSL1 mRNA のどちらの翻訳活性も増加することが分かった。これらのことから KANSL1 mRNA の新奇 3'-UTR バリエントは、樹状突起内において相補的な領域を介して tau mRNA の翻訳に影響を与え、tau タンパク質の樹状突起内蓄積・凝集に関わっている可能性がある。また、mRNA 自身が翻訳調節因子として機能することが示唆された。

ポスター発表 5 (1. 神経科学)

【演題】 ジフェニルアルシン酸によるラット小脳由来アストロサイトの異常活性化に対するジメルカプトコハク酸およびメルカプトコハク酸の効果の比較

【演者】 ¹佐々木 翔斗、²湯川 和典、²都築 孝允、²根岸 隆之

【所属】 ¹国際医療福祉大学 成田薬学部、²名城大学 薬学部 生理学研究室

【要旨】

ジフェニルアルシン酸 (DPAA) は 5 価の有機ヒ素化合物で、DPAA に汚染された井戸水を使用していた住民に小脳症状が発症した。これまでに、DPAA による小脳症状の発症機序解明を目指して研究を行い、培養ラット小脳由来正常アストロサイト (NRA) において、10 μ M DPAA の 96 時間ばく露により細胞増殖の亢進、酸化ストレス応答因子の発現誘導、MAP キナーゼの活性化、転写因子の活性化といった異常活性化が生じ、この影響に対して N-acetylcysteine (NAC) が抑制効果を示すことを明らかにした。本研究では、SH 基含有化合物の効果を検討するために、Dimercaptosuccinic acid (DMSA) および Mercaptosuccinic acid (MSA) による DPAA の影響に対する効果を評価した。NRA に 10 μ M DPAA および 0-400 μ M DMSA または 0-400 μ M MSA を 96 時間ばく露し、細胞生存率およびタンパク質発現量を評価した。その結果、200 μ M DMSA は 50 μ M DPAA による細胞死、10 μ M DPAA による酸化ストレス応答因子 (Nrf2、HO-1、Hsp70) の発現亢進、MAP キナーゼ (ERK1/2、p38MAPK、SAPK/JNK) の活性化、および転写因子 (CREB、c-Jun、c-Fos) の活性化を抑制した。一方で、MSA による抑制効果はほとんどみられなかった。以上の結果から SH 基を有しているからといって DPAA による影響を抑制できるわけではないことが明らかとなった。DPAA がタンパク質の Cys 残基と結合することで異常を引き起こす場合、SH 基含有化合物が Cys 残基の近傍において五員環のキレート構造を形成し、さらに遊離の SH 基を保持することで、DPAA のタンパク質への結合を阻害する可能性が考えられる。

ポスター発表 6 (1. 神経科学)

【演題】 マウス脳 MAP2 isoform 絶対濃度の決定

【演者】 ¹徳嵩 裕太郎、¹武田 もなみ、²徳田 栄一、¹宮坂 知宏

【所属】 ¹日本大学薬学部機能形態学研究室、²日本大学薬学部臨床医学研究室

【要旨】

Microtubule associated protein 2 (MAP2) は神経細胞の細胞体または樹状突起に局在する微小管結合タンパク質であり、神経細胞のマーカーとして広く知られている。MAP2 の機能は微小管の安定化とされる一方、その機能損失では聴覚障害など神経生理学的異常が示唆されている。また、アルツハイマー病などの変性神経細胞ではタウ凝集の形成に伴って MAP2 の発現が低下することが知られており、様々な病態への関与が疑われている。

MAP2 は選択的スプライシングにより生じる約 70kDa の MAP2c と約 280 kDa の MAP2a/b の isoform が知られている。これら isoform の発現は脳発生から成熟にかけて大きく変化するものの、MAP2 の発現量および構成する isoform 比は不明である。MAP2 の機能および病態形成への寄与の解明にむけて、脳内における MAP2 isoform の正確な定量的解析が求められる。長さが大きく異なる isoform の絶対定量には、それぞれの分子量に相当する精製標準タンパク質が必要となる。本研究では、はじめに mouse MAP2b, mouse MAP2c リコンビナントタンパク質の発現と精製を試みた。

pRK172 vector に mouse MAP2b cDNA-His10 を組み込んだ大腸菌発現プラスミドを作成し、形質転換後 IPTG による発現誘導を行った。可溶性画分から熱安定性画分、20% 飽和硫酸アンモニウム沈殿画分、Ni²⁺-column 結合画分を回収し、長鎖 isoform である精製リコンビナント mouse MAP2b を 725ng 得た。mouse MAP2c については既存の方法により精製した。これら精製タンパク質を標準とし、マウス脳における MAP2 の絶対定量および 脳発生に伴う isoform 発現比について決定する予定である。

ポスター発表 7 (1. 神経科学)

【演題】 パーキンソン病発症に対する機械受容イオンチャネル PIEZO1 の関与

【演者】 ^{1,2}鈴木 美希、²高取 時彦、¹松川 岳久、²原 雄二

【所属】 ¹順天堂大学薬学部衛生化学、²静岡県立大学薬学部統合生理学

【要旨】

【背景・目的】 パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) は、黒質-線条体間のドパミン神経細胞死を病理学的特徴とする神経変性疾患である。これまでに我々は、PD モデルマウスにおいて黒質ドパミン神経細胞死に亜鉛イオン (Zn^{2+}) が関与することを報告してきた。一方、機械受容イオンチャネルは細胞膜への物理的刺激により活性化され、 Ca^{2+} などの二価イオンを透過することが知られているが、これらの機械受容機構が PD 病態にどのように関与するかは未だ不明である。本研究では、機械受容イオンチャネル PIEZO1 に着目し、PD 病態におけるドパミン神経細胞死への関与を検討した。

【方法】 C57BL/6J 雄性マウス (8-12 週齢) の右側黒質緻密部に 6-ヒドロキシドパミン (6-OHDA) と PIEZO1 特異的活性化剤 (Yoda1) を同時投与し、2 週間後にドパミン神経細胞死を評価した。さらに i-GONAD 法を用いて、ヒト PIEZO1 の M2225R 変異に相当する点変異 (マウス M2241R) を導入した PIEZO1 機能獲得型変異マウス (Piezo1^{MR/WT}) を作出し、同様に評価した。

【結果】 6-OHDA 投与により濃度依存的な黒質ドパミン神経細胞死が観察された。6-OHDA による神経細胞死は PIEZO1 特異的活性化剤である Yoda1 の同時投与で溶媒群と同程度まで有意に抑制された。また、Piezo1^{MR/WT} マウスにおいても 6-OHDA による神経細胞死が有意に抑制されたことから、黒質神経細胞死に対する PIEZO1 の関与が示された。さらに 6-OHDA 投与 1 日後の黒質において、アストロサイトマーカー GFAP の発現亢進が認められたが、この GFAP 発現亢進は Yoda1 の同時投与により有意に抑制された。これらの結果から、アストロサイト活性化を介した黒質神経細胞死抑制機構への PIEZO1 の関与が示唆された。PIEZO1 活性化は黒質ドパミン神経細胞死に対して保護的に作用することが明らかになり、PIEZO1 を標的とした新規 PD 治療戦略の可能性が示された。

ポスター発表 8 (2. 代謝・循環器・内臓疾患)

【演題】 脂肪性膵疾患の新規モデル CreER マウスの解析

【演者】 ¹ 鈴木 宙夢、¹ 北浦 慧、¹ 高杉 幸子、¹ 浅野 吉政、¹ 和田 平、¹ 榛葉 繁紀

【所属】 ¹ 日本大学薬学部健康衛生学研究室

【要旨】

【背景・目的】 近年、脂肪性膵疾患 (Steatotic pancreas disease: SPD) が 2 型糖尿病並びに膵臓がん発症の新たな危険因子として注目されている。SPD とは、組織学的に膵実質へ主に脂肪細胞が蓄積して、膵臓組織に大量の脂肪が蓄積した状態を指す。しかしながら、SPD の発症における詳細なメカニズムは不明な点が多い。我々は、タモキシフェン (TAM) 投与により重度な SPD を発症するマウス (CreER マウス) を見出した。そこで本研究では、CreER マウスの解析を通じて、SPD 発症に至るまでの病態変化および分子変化を時系列で詳細に解析し、そのメカニズムを解明することを目的とした。

【方法】 CreER マウスへ TAM を 5 日間、経口投与して、SPD の発症を誘導した。対照群には、同週齢の Vehicle を投与した CreER マウスと TAM あるいは Vehicle を投与した野生型 (WT) マウスを用いた。

【結果・考察】 TAM 投与 1 週後において、CreER マウスは血清膵酵素活性の顕著な増加を示し、急性膵炎の発症が確認された。さらに膵臓組織の病理学的解析を進めたところ、膵実質細胞である腺房細胞において広範な細胞死が誘導されていることが確認された。TAM 投与 3 週後の膵臓組織においては、慢性膵炎の所見である腺房細胞の脱落、膵星細胞の活性化そしてコラーゲン線維の蓄積が認められ、さらに TAM 投与 12 週後には膵臓組織の大部分が脂肪細胞へと置換された。また、上記の病態変化は対照群のマウス膵臓組織においては見られなかった。以上の結果から、CreER マウスにおける SPD の発症は、急性膵炎を契機とし、その後の慢性膵炎を経る二段階的の病態メカニズムで進行することが明らかとなった。

ポスター発表 9 (2. 代謝・循環器・内臓疾患)

【演題】 糖尿病モデルマウスの眼内炎症における VEGF、ANGPT2 の役割

【演者】 ¹大橋 広和

【所属】 ¹城西国際大学大学院薬学研究科臨床薬学分野再生医療学講座

【要旨】

糖尿病合併症の 1 つである糖尿病網膜症 (DR) は毛細血管の閉塞から新生血管が生じ、網膜剥離等がいたるが、その発症初期にはマイクログリア活性化を含む炎症反応が病態進展に寄与することが近年指摘されている。

本研究では、ストレプトゾトシン (STZ) 投与により 1 型糖尿病様の高血糖を誘導するマウスモデルを用いて、抗血管内皮増殖因子 A (VEGFA) 中和抗体、抗アンジオテンシン 2 (ANGPT2) 中和抗体、さらに両者に反応する抗 VEGFA/ANGPT2 中和抗体が網膜に及ぼす影響を検討した。STZ 投与後 14 週目では、網膜電位図による視細胞の活動の検討、網膜の血管内皮マーカー (CD31) による免疫染色の検討では、健常群と STZ 群では認められなかった。このことから、STZ 投与後 14 週の段階では、視力低下、新生血管ともに起こっていないことが明らかになった。同様にマイクログリアマーカー (IBA1) による免疫染色を行うこと、マイクログリアの細胞数に差はなかったがモデルマウス網膜のマイクログリアは、形態が休眠状態から活性状態へと変化しており、STZ による早期炎症状態惹起されていることが示された。このモデルマウスに抗 VEGFA 抗体、抗 ANGPT2 抗体、抗 VEGFA/ANGPT2 抗体を投与するとマイクログリアの形態変化は抗体投与により回復することが示された。特に抗 VEGFA/ANGPT2 抗体が最も強い改善効果を示した。

以上の結果から、VEGFA および ANGPT2 の中和は DR 初期段階におけるマイクログリア活性化を抑制することが示唆され、またその作用は抗体による新生血管の抑制効果によるものではなくマイクログリアの直接の効果であることが示唆された。

ポスター発表 10 (2. 代謝・循環器・内臓疾患)

【演題】 Aryl hydrocarbon receptor による脂肪変性を介した MASH 線維化
制御機構の解明

【演者】 ¹和田 平、¹竹島 幸亮、¹宮内 俊幸、¹坂井 晶紀、¹大谷 まい、
¹石井 創悟、¹大場 文美子、¹高杉 幸子、¹浅野 吉政、²齋藤 弘明、
²内山 武人 ¹榛葉 繁紀

【所属】 ¹日本大学薬学部健康衛生学研究室、²日本大学薬学部医薬品化学研究室

【要旨】

【目的】代謝機能障害関連脂肪性肝炎 (MASH) は、脂肪肝を基盤として炎症や線維化を伴って発症する慢性肝疾患であり、その有病率が急増している。ダイオキシン受容体である Aryl hydrocarbon receptor(AhR)は、薬物代謝制御のみならず、脂質代謝制御に関与することが報告されている。我々は MASH 発症マウスの肝臓において、AhR の発現量およびその活性が増加することを見出した。本研究では、MASH 発症過程における肝臓 AhR の役割を明らかにする。

【方法】肝細胞特異的 AhR 欠損(HKO)マウスは、AhR^{flox/flox}(Control)マウスと肝細胞特異的 Cre リコンビナーゼ発現マウスとの交配により作製した。

【結果・考察】MASH 誘導食(コリン欠乏メチオニン添加高脂肪食)を負荷した HKO マウスの肝臓では、線維化の指標であるコラーゲンの蓄積が Control マウスのそれに比較して有意に抑制された。MASH 発症に伴う肝臓の脂肪沈着について肝臓トリグリセリド含量を測定したところ、両群間に違いは見られなかった。肝臓病理切片を観察したところ、Control マウスで観察された脂肪滴の大滴性化(脂肪変性)が HKO マウスでは僅かであった。そこで MASH 発症に伴う脂肪変性関連遺伝子の発現量を解析したところ、脂肪滴膜タンパク質 Fat specific protein27β(Fsp27β)の発現誘導が HKO マウスにおいて抑制されていた。また、プロモーター解析により、Fsp27β 遺伝子が AhR の新たな標的遺伝子であることが示された。以上の結果から、肝細胞 AhR は、Fsp27β の発現を制御して脂肪変性を促進し、MASH 線維化を進展させることが示唆された。

ポスター発表 11 (2. 代謝・循環器・内臓疾患)

【演題】 慢性 Mg 欠乏はミトコンドリア膜脆弱化を介して心機能を低下させる

【演者】 ¹ 渡邊 マキノ、² 華藤 恵美、³ 家崎 貴文、^{1,4} Azliza Mad Anuar、

¹ 古宮 栄利子、¹ 南 彰

【所属】 ¹ 順天堂大学薬学部機能形態学研究室、² 順天堂大学医学部循環器内科、

³ 順天堂大学保健医療学部診療放射線学科、⁴ 順天堂大学大学院医学研究
科健康創薬先端リサーチセンター

【要旨】

【目的】 慢性的なマグネシウム (Mg) 欠乏は多くの心血管疾患の誘因となるが、その機序は十分に解明されていない。我々はこれまでに慢性的な Mg 欠乏マウスでは低酸素耐性が低下していることを見出してきた。本研究では、ラット心臓のランゲンドルフ摘出灌流心モデルを用い、慢性 Mg 欠乏が心機能およびミトコンドリア機能に与える影響を検証し、Mg 補充による機能の改善効果を評価した。

【方法】 雄性 Sprague Dawley ラットを通常食群 (正常群) と Mg 欠乏食群 (Mg 欠乏群) に分け、8 週間飼育した。心臓を摘出後、直ちに大動脈から逆行的に心臓を灌流し、左心室内に留置したバルーンを介し、心拍数 (HR) と左室発生圧 (LVDP) を測定し、低酸素灌流-再酸素化による心機能低下を比較した。また各群の心筋から単離したミトコンドリアを用い、ミトコンドリア透過性遷移孔 (mPTP) の開孔特性を評価し、ミトコンドリア膜の脆弱性を検討した。さらに Mg 補充により心機能およびミトコンドリア機能低下が改善するか否かを検討した。

【結果および考察】 Mg 欠乏群では HR および LVDP が低下し、心機能が障害された。さらに低酸素-再酸素化障害は Mg 欠乏群でより顕著であった。ミトコンドリア解析では、Mg 欠乏群のミトコンドリア膜は脆弱で mPTP 開孔が起こりやすいことが示された。また Mg 補充により血中 Mg 濃度と心機能、ミトコンドリア機能がほぼ正常レベルと同等まで回復した。これらの結果より、慢性 Mg 欠乏はミトコンドリア機能障害を介して心機能低下を引き起こし、低酸素などのストレス下で心機能低下を増悪することが示唆された。膜の不安定化は mPTP 開孔を促進し、細胞障害を増悪させる可能性がある。一方、Mg 補充によりこれらの障害が大きく改善したことから、Mg は心筋とミトコンドリアの重要な保護因子であり、Mg 欠乏や低 Mg 血症リスク群における Mg 補給は心血管疾患の予防に有効と考えられる。

ポスター発表 12 (2. 代謝・循環器・内臓疾患)

【演題】 腸内細菌叢の変化を介したダイゼインおよび運動の骨粗鬆症予防効果

【演者】 ¹小沼 直子、²小泉 誠、¹荒木 梨沙、³浅野 吉政、³和田 平、
³榛葉 繁紀、¹進藤 大典

【所属】 ¹日本大学薬学部健康スポーツ科学研究室、²東京慈恵会医科大学、³日本大学薬学部健康衛生学研究室

【要旨】

我が国では高齢化に伴い、骨粗鬆症患者が急増しており、特に閉経後の女性に多く認められる。これは、閉経に伴うエストロゲン分泌の低下に起因する。近年、大豆イソフラボンの一種であるダイゼイン (Dz) が閉経後の骨粗鬆症の予防効果を示すことが報告されている。Dz は腸内細菌によってエクオールに代謝され、エストロゲン作用を示す。また、運動による代謝機能の改善には、腸内細菌叢の変化も関与することが示唆されている。

本研究は、自発運動 (Ex) および Dz の摂取が、腸内細菌叢の変化を介して、骨粗鬆症予防効果に与える影響を明らかにすることを目的とした。閉経後の骨粗鬆症モデルである卵巣摘出 (OVX) マウスを作製し、輪回しによる Ex 負荷または Dz を摂取させた。偽手術 (Sham) 群とともに、体重、筋重量、骨密度、尿中エクオール濃度を測定した。また、糞便から DNA を抽出し、16S rRNA 解析により腸内細菌叢を解析した。

OVX 処理に伴う体重増加は、Ex 負荷により抑制された。また、Dz 摂取群では尿中エクオール濃度が高値を示し、さらに OVX 群処理による皮質骨密度の低下も改善した。一方、Dz 存在下でのエクオール産生能及び皮質骨密度の増加への Ex の相加効果は認められなかった。本研究での自発運動は体重増加抑制作用を示したが、Dz によるエクオールを介した皮質骨密度の調節への関与は認められなかった。

ポスター発表 13 (2. 代謝・循環器・内臓疾患)

【演題】 低濃度硫化水素ガスによる褥瘡治癒促進作用の探索

【演者】 ¹新海 良祐

【所属】 ¹国際医療福祉大学成田薬学部 薬理学分野

【要旨】

【背景】褥瘡は、長期臥床や浮腫に伴う持続的な局所圧迫により微小循環障害が生じ、皮膚および軟部組織の虚血性障害を来す病態である。高齢化の進行により患者数は増加しているが、既存の外科的・保存的治療では治癒に難渋する症例も多い。近年、生体内ガスメディエーターである硫化水素 (H_2S) は、血管拡張作用や抗酸化作用を有することが報告されている。

【目的】褥瘡モデルマウスを用い、硫化水素ガス吸入が創傷治癒に及ぼす影響と、その分子機序を検討することを目的とした。

【方法】マウス頸部に褥瘡モデルを作製し、専用吸入チャンバーを用いて硫化水素ガスを吸入させた。創部治癒は Masson trichrome 染色による組織学的評価を行った。さらに、二次元電気泳動および MALDI-TOF/MS によるプロテオーム解析により発現変動タンパク質を同定し、Western blot 法により候補タンパク質の発現を経時的に評価した。

【結果】硫化水素吸入群では創部閉鎖が促進され、特に低濃度条件において治癒効果が顕著であった。

一方、高濃度条件では体重減少が認められ、全身状態への影響が示唆された。プロテオーム解析により酸化ストレス応答因子である Peroxiredoxin 1 (Prdx1) の発現増加が同定され、Western blot 解析においても硫化水素吸入群で Prdx1 発現の増加が確認された。

【結論】硫化水素ガス吸入は、酸化ストレス低減を介して褥瘡モデルマウスの創傷治癒を促進する可能性が示唆された。

ポスター発表 14 (2. 代謝・循環器・内臓疾患)

【演題】 絶食誘導性筋萎縮における UCP3 の役割— 速筋および遅筋における検討 —

【演者】 ¹進藤 大典、²和田 平、¹小沼 直子、²榛葉 繁紀

【所属】 ¹日本大学薬学部健康スポーツ科学研究室、²日本大学薬学部健康衛生学研究室

【要旨】

【背景】近年、我が国では高齢化の進行に伴い、加齢性筋萎縮を特徴とするサルコペニア患者の増加が大きな課題となっている。サルコペニアの発症には、筋量および筋力の低下に加え、骨格筋ミトコンドリア機能異常の関与が示唆されている。脱共役タンパク質 Uncoupling Protein 3 (UCP3) は、熱産生のみならず、ミトコンドリアへのカルシウム取り込みや脂肪酸酸化などを介して、筋細胞のエネルギー代謝調節に重要な役割を果たすと考えられている。しかし、筋線維タイプの違いによる UCP3 の役割の差異については十分に検討されていない。【目的】本研究では、Ucp3 遺伝子欠損 (KO) マウスを用い、絶食誘導性筋萎縮における UCP3 の役割を、速筋である腓腹筋および遅筋であるヒラメ筋の双方から検討した。【方法】KO および野生型 (WT) 雄マウスに 48 時間の絶食負荷を行い、体重、筋組織重量、ならびに筋萎縮関連遺伝子発現を解析した。

【結果】48 時間絶食により WT マウスでは体重および腓腹筋、ヒラメ筋、大腿四頭筋重量が有意に減少したが、KO マウスではこれらの減少は抑制された。腓腹筋では、WT マウスにおいて筋萎縮マーカーである Atrogin1 および Murf1 遺伝子の発現が顕著に誘導されたのに対し、KO マウスではその誘導が有意に抑制された。一方、ヒラメ筋では、KO および WT マウスともに絶食による筋萎縮関連遺伝子の顕著な発現誘導は認められなかった。【結論】以上より、UCP3 は速筋における絶食誘導性筋萎縮に関与する一方、遅筋では異なる制御機構が存在する可能性が示唆された。本研究は、筋線維タイプ特異的なサルコペニア発症機構の理解に寄与する知見を提供する。

ポスター発表 15 (2. 代謝・循環器・内臓疾患)

【演題】 喫煙による喘息重症化におけるフェロトーシスの関与

【演者】 ¹木村 元気 ¹田上 愛 ¹矢板 将樹 ¹宮坂 知宏

【所属】 ¹日本大学薬学部機能形態学研究室

【要旨】

喫煙は COPD の主要な発症要因であるとともに、喘息の重症化を促進する重要なリスク因子でもある。そして重症化喘息の一形態として、喘息と COPD の特徴を併せ持つ喘息-COPD オーバーラップ (ACO) 様病態が形成される。しかし、喫煙が喘息を重症化させる分子機構は十分に解明されていない。フェロトーシスは鉄依存性脂質過酸化を特徴とする細胞死であり、COPD との関連は報告されているものの、喫煙による喘息重症化との関与は明らかでない。本研究では、当研究室で確立した喫煙による重症化喘息モデルである ACO 様病態マウスを用い、喘息重症化におけるフェロトーシスの関与を検討した。肺組織における鉄沈着、フェロトーシス関連遺伝子 (GPX4、FSP1、NCOA4) 発現、ならびに GSH/GSSG 比およびマロンジアルデヒドを指標としてフェロトーシスを評価した。また、気道炎症は組織学的解析、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の炎症細胞数、炎症性サイトカイン測定および遺伝子発現解析により評価した。さらに、フェロトーシス誘導薬 erastin および阻害薬 liproxstatin-1 を用いて因果関係を検証した。タバコ煙曝露は単独でもマウス肺における鉄沈着、酸化ストレスおよびフェロトーシス関連マーカーの調節異常を引き起こし、これらの変化は ACO 様病態モデルマウスにおいて最も顕著であった。Erastin による薬理的フェロトーシス誘導は、喘息マウスの気道炎症を著しく増悪させ、炎症性サイトカイン産生を増加させたが、非喘息マウスではほとんど影響を示さなかった。一方、liproxstatin-1 によるフェロトーシス阻害は、ACO 様病態マウスにおいて鉄沈着を有意に減少させ、酸化還元バランスを回復させるとともに、気道炎症およびサイトカイン発現を抑制した。以上より、フェロトーシスは喫煙による喘息重症化に寄与する中心的機構であり、重症化喘息に対する新たな治療標的となる可能性が示唆された。

ポスター発表 16 (3. 創薬・分析技術)

【演題】 MRSA 由来 PBP2a と β -ラクタム系抗生物質の結合速度解析

【演者】 ¹ 渋谷 明日香、² 池谷 匠、³ 吉久保 匡甫、² 北村 昭夫、¹ 神谷 貞浩、
⁴ 西口 慶一、² 額賀 路嘉

【所属】 ¹ 城西国際大学薬学部分子生物学研究室、² 城西国際大学薬学部生体
防御学研究室、³ 城西国際大学薬学部臨床薬学研究室、⁴ 城西国際
大学薬学部統合薬学教育研究室

【要旨】

- 背景・目的 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は院内感染の主要因であり、その耐性獲得に中心的な役割を果たすのがペニシリン結合タンパク質 PBP2a である。MRSA に対して殺菌的に作用する β -ラクタム剤が利用可能となれば、静菌的かつ薬物治療モニタリングが必要な現行治療薬に代わる新規の選択肢となる。しかし、PBP2a は PBP2 などに比べ β -ラクタム剤に対する親和性が極めて低く、その結合機構については構造学的解析が進んでいる一方、速度論的パラメータは十分に明らかにされていない。そこで本研究では、PBP2a とセフェム系 β -ラクタム剤との相互作用を表面プラズモン共鳴法 (SPR) により、結合速度および解離速度について定性的に評価することを目的とした。
- 方法 MRSA 由来 PBP2a の可溶性領域 (アミノ酸残基 27-668) を大腸菌で発現させ、His タグを用いたアフィニティー精製およびタグ除去を含む多段階精製により高純度タンパク質を得た。精製した PBP2a をビオチン化し、SPR センサー表面に固定化した。セフェム系 β -ラクタム剤であるセフェピムまたはセフトロリンフォサミル を注入し、SPR 測定を行って得られたセンサーグラムを解析した。
- 結果 両化合物において結合を示すレスポンスが得られた。典型的なタンパク質・低分子阻害剤と比較すると、得られたセンサーグラムではアソシエーションおよびディソシエーションはいずれも緩徐であった。これを定性的に評価した結果、両化合物の PBP2a に対する結合速度および解離速度はともに遅いとする速度論的特徴が示唆された。PBP2a の薬剤耐性は、既報のアシル化の遅さに加え、結合開始の遅さも寄与している可能性が示唆される。本研究で得られた速度論的知見は、PBP2a に対する新規 β -ラクタム剤設計の基盤となり、MRSA の治療薬開発に重要な指針を与える。

ポスター発表 17 (3. 創薬・分析技術)

【演題】 実験的自己免疫性脳脊髄炎の新しい治療標的としての 6-スルホシアリルルイス X 糖鎖の同定

【演者】¹稲谷 祐暉、¹劉 倩倩、¹齋藤 美咲、¹加藤 智、¹小林 嵩良、¹中司 寛子、¹川島 博人

【所属】¹千葉大学 大学院薬学研究院 免疫微生物学研究室

【要旨】

末梢リンパ節 (PLN) へのリンパ球のホーミングは免疫監視に不可欠である。しかし、多発性硬化症 (MS) などの自己免疫疾患は、PLN における過剰な免疫反応によって生じうる。本研究では、リンパ球上の L-セレクトインのリガンドとして機能する高内皮細静脈 (HEV) 上の 6-スルホシアリルルイス X (6-sulfo sLe^x) が、MS の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の病態形成に重要な役割を果たすことを明らかにした。*N*-アセチルグルコサミン-6-*O*-スルホトランスフェラーゼ (GlcNAc6ST-1) および GlcNAc6ST-2 のダブルノックアウトマウスでは、6-sulfo sLe^x の発現が欠如しており、EAE 症状および所属リンパ節 (dLN) と脊髄 (SC) におけるエフェクター Th1 および Th17 細胞数が有意に減少した。

当研究室では、硫酸基およびフコース残基ならびにシアル酸残基を認識することで 6-sulfo sLe^x に特異的に結合する新規モノクローナル抗体 SF1 を開発した。SF1 は PLN 内の HEV に特異的に結合することで L-セレクトインと HEV の相互作用を阻害する。私たちは、SF1 がリンパ球の PLN および鼻咽頭関連リンパ組織へのホーミングを効果的に妨げることを報告した。したがって、SF1 はリンパ球の遊走を阻害することで免疫応答を緩和し、様々な免疫関連疾患に対する潜在的な治療薬となり得る。

6-sulfo sLe^x が MS の標的となり得るかを判断するため、EAE モデルにおいて 6-sulfo sLe^x に対する抗糖鎖モノクローナル抗体 SF1 の効果も検討した。SF1 の投与は、EAE の病態に関与する *Il17a* および *Il17f* などの重要な遺伝子の抑制に関連して、EAE の症状および dLN と SC における抗原特異的エフェクター T 細胞の数を有意に減少させた。これらの結果は、6-sulfo sLe^x が MS の新たな治療標的となり得ることを示唆している。

ポスター発表 18 (3. 創薬・分析技術)

【演題】 GJB2 遺伝子変異型難聴に対するアデノ随伴ウイルスを用いたゲノム編集治療法の開発

【演者】 ¹宇梶 太雄

【所属】 ¹日本大学薬学部分子標的治療学研究室

【要旨】

遺伝性難聴は出生児 1,600 人に 1 人の割合で発症するが、現在根本的な治療法は存在しない。アデノ随伴ウイルス (AAV) は病原性が低く、血清型により感染指向性が異なることから難聴治療用ベクターとして有望である。一方で、内耳細胞への感染指向性を広く有する AAV が限られることや、搭載可能な遺伝子サイズ (4.7 kb) の制約、優性阻害変異に対応できない点が課題であった。これに対し、Adenine Base Editor (ABE) を用いた塩基編集は変異部位のみを標的とするため、多くの難聴遺伝子変異に適用可能である。

GJB2 変異型難聴は遺伝性難聴の 50%以上を占め、最も頻度が高い。GJB2 遺伝子産物であるコネキシン 26 (CX26) は、内耳でカリウムイオン等の輸送を担うギャップ結合プラーク (GJP) 形成に必須であり、その破綻は内耳リンパの恒常性を損ない難聴を引き起こす。

本研究では、GJB2 R75W 優性阻害型変異に対する根本的治療法の開発を目的に、内耳ゲノム編集ベクターの薬効を評価した。AAV に搭載可能な小型 Cas9 と ABE を組み合わせて最適化し、蝸牛支持細胞への感染指向性が高いカプシド改変型 AAV に搭載した。本ベクターを GJB2 R75W 優性阻害型変異を発現する HeLa 細胞に感染させた結果、ギャップ結合プラークの改善と機能回復が認められた。さらに、GJB2 R75W 変異難聴モデルマウスの蝸牛においても異常なギャップ結合プラークの修復が確認された。以上より、GJB2 遺伝性難聴に対する AAV ゲノム編集治療の有効性が示唆された。

ポスター発表 19 (3. 創薬・分析技術)

【演題】 腹膜播種が低分子化合物の腹腔内投与後の体内動態に与える影響：マウス大腸癌腹膜播種モデルと健常マウスを用いた比較解析

【演者】 ¹ 爲本 雄太、¹ 石田 深紗紀、¹ 畠山 浩人

【所属】 ¹ 千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室

【要旨】

【目的】 腹腔内臓器から腹膜へのがん転移である腹膜播種に対して、薬物の腹腔内滞留による腫瘍移行向上を治療戦略とした腹腔内(i.p.)化学療法が期待されている。腹膜播種患者では腹水貯留など腹腔内環境が異なるため、i.p.投与後の薬物の腹腔内滞留性など薬物動態(PK)は病態依存的に左右される可能性がある。本研究では、腹膜播種が低分子薬物の i.p.投与後の PK に与える影響について、腹膜播種モデルと健常マウスの比較により検討した。

【方法】 pKa やタンパク結合率など物性の異なる 5 種の薬物(イリノテカン; Cpt-11、メトトレキサート; Mtx、ゲムシタビン; Gem、シクロホスファミド; Cpm、ジクロフエナク; Dcf)を大腸癌 MC38 腹膜播種モデルおよび健常マウスに i.p./i.v.投与し、血中濃度を LC-MS/MS で定量した。非コンパートメント解析により、PK パラメータ(AUC、MRT、MAT、T_{1/2}、C_{max}、T_{max}、バイオアベイラビリティ; BA)を算出した。

【結果・考察】 腹膜播種モデルへ i.p.投与後の MRT は、Gem と Cpt-11 では健常マウスと同程度であった。Cpm と Dcf は腹膜播種モデルで 1.7 倍高値、一方で Mtx では 0.66 倍低値であり、腹膜播種における腹腔内滞留性は薬物の特性に依存し異なることが示唆された。AUC は Gem、Cpm および Mtx では健常マウスと同程度であったのに対し、Dcf(1.7 倍)、Cpt-11(1.9 倍)では腹膜播種モデルで高値を示し、腹膜播種に伴う腹腔内滞留や吸収・排出過程が薬物により異なることが示唆された。MAT、BA についても病態依存的な変動が薬物間で多様であった。これらの差異は薬物の物性に応じて腹腔内環境の影響が異なることを反映していると考えられた。

ポスター発表 20 (3. 創薬・分析技術)

【演題】 Ligase detection reaction 法によるアンチセンス型核酸医薬品の測定法

【演者】¹田中 悠介, ¹在間 一将, ¹張替 直輝

【所属】¹日本薬大学薬学部薬品分析学研究室

【要旨】

近年、多くの核酸医薬品が開発され、品質管理や体内動態解析には高感度かつ特異的な測定法が求められている。我々は、アンチセンス型核酸医薬品 fomivirsen を対象に、短鎖の核酸の検出法として uracil DNA glycosylase (UDG) を用いた PCR 法を検討してきた。これらの方法では人工核酸に対しても簡便に検出可能であったが、UDG 法では、検出対象配列にアデニンが必要など、測定には配列の制約があった。そこで、この課題を克服するために ligase detection reaction (LDR) 法に着目した。LDR 法は、fomivirsen 配列に相補的な 2 本のプローブをライゲーションさせ、PCR により増幅反応を行い、高感度かつ特異的に対象の核酸を検出できる。本研究では、本手法を用いてマウス血清中 fomivirsen 定量への応用を検討した。

LDR 法では、相補配列を両末端に持つ dU 組込みライゲーションプローブを用い、Taq DNA ligase、緩衝液、試料を含む 10 μ L を 95℃ 4 分熱変性後、56℃ 10 分反応させた。定量 PCR は UNG 処理後に 40 サイクル増幅した。水溶液中の fomivirsen (0.025~6.4 nM) および gDNA 添加溶液も測定した。血清試料では、EDTA 添加マウス血清に fomivirsen を 0.6~160 nM 添加し、簡易 DNA 抽出キットで前処理後、1 μ L を LDR 法で測定した。

水溶液試料では、濃度増加に伴う Ct 値低下と対数濃度との良好な直線関係 ($r^2 = 0.990$) を示した。gDNA 添加試料および血清試料でも直線性 ($r^2 = 0.974, 0.988$) が確認され、いずれも電気泳動で 63bp のバンドを検出した。これらの結果から、LDR 法により fomivirsen を特異的かつ従来法の約 40 倍の高感度で測定可能であり、簡易 DNA 抽出試薬との併用により血清中 fomivirsen の簡便測定が可能であることが示された。本手法は他の核酸医薬品への応用も期待される。

ポスター発表 21 (3. 創薬・分析技術)

【演題】 有害事象自発報告データベースを用いた抗体医薬使用時のインフュージョン・リアクション発症に関する網羅的解析

【演者】 ¹佐藤 健多、¹山口 碧月、¹爲本 雄太、¹畠山 浩人

【所属】 ¹千葉大学大学院薬学研究院薬物学研究室

【要旨】

【目的】 インフュージョン・リアクション (IRR) は抗体医薬をはじめとしたタンパク製剤の投与時に多く見られる過敏症である。近年の抗体医薬の使用拡大に伴い、IRR の発生件数は増加しているが、未だ IRR の詳細な発症メカニズムは不明であり解明が求められている。本研究では、有害事象自発報告データベースに蓄積された情報に基づき、抗体医薬ごとの IRR の報告割合を系統的に評価し、IRR の報告割合が多い抗体医薬の共通項を精査することで、IRR 発症のリスク因子の検出を目指した。

【方法】 解析データは FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) 及び VigiAccess から入手した。解析対象は、日米欧で承認済みのすべての抗体医薬 (118 種) 使用時における IRR 発症報告情報 (約 2 万件) とした。抗体医薬ごとの IRR の報告割合は比例報告比 (PRR) で評価し、PRR は R software (ver.4.4.1.) で一斉計算した。次に、IRR についてシグナル検出された抗体医薬の傾向について、標的分子や抗体の構造的特徴の観点から調査した。

【結果・考察】 FAERS の情報に基づき行った PRR 法によるシグナル検出の結果、解析対象抗体医薬のうち 10%程度の抗体医薬において IRR のシグナルが確認された。この解析結果は VigiAccess の情報を用いて解析した場合でも概ね再現された。これらシグナルが確認された薬剤の約 85%が IgG1 抗体であり、その他の抗体アイソタイプに比べて PRR が高かった。抗体分子のサブタイプの特徴が IRR 発症に関連している可能性が示唆された。

ポスター発表 22 (3. 創薬・分析技術)

【演題】 マウスモデルを用いた抗てんかん薬による T 細胞活性化の解析

【演者】¹増田 祐一、¹中田 智、²木村 元子、¹伊藤 晃成、¹青木 重樹

【所属】¹千葉大学大学院薬学研究院、²千葉大学大学院医学研究院

【要旨】

特異体質性薬物毒性は限られた患者にのみ発現し、非臨床試験などでは再現が困難である一方、市販後に重症薬疹や肝障害として顕在化する。抗てんかん薬 (antiepileptic drug, AED) であるカルバマゼピン (CBZ) やフェニトイン (PHT) は、特に重症薬疹との関連が知られており、特定のヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) との関連も報告されている。また重症薬疹では主に CD8+T 細胞の関与が示唆されている。しかし、AED 過敏症の発症は単一の HLA 多型のみでは説明できず、特定の HLA 多型は感受性を高める因子であっても、発症の必須条件ではない可能性が示されている。

本研究では野生型マウスを用い、免疫チェックポイント阻害および CD4+T 細胞 (制御性 T 細胞を含む) 除去を目的として抗 PD-1 抗体および抗 CD4 抗体を投与した。CBZ や PHT の投与により CD8+T 細胞の明瞭な活性化が認められ、この反応には両抗体の併用が必須であった。さらに、異なる MHC クラス I を持つ複数系統のマウスにおいて同様の反応が再現され、特定の MHC に拘束されない可能性が示された。活性化した CD8+T 細胞では IFN- γ 、Perforin、Granzyme B の発現が亢進し、血清 IFN- γ 濃度も上昇した。一方、 β 2-microglobulin 欠損および T 細胞受容体欠損マウスではこれらの変化は認められなかった。また、CD44 高発現 CD8+T 細胞画分において抗原提示細胞との強固な相互作用が示唆された。

副作用発症モデルとして、薬物が抗原提示を介さず、免疫受容体と直接相互作用することで T 細胞応答を誘導する p-i (pharmacological interaction with immune receptors) モデルが提唱されていたが、その実態は十分に明らかでなかった。今回の結果を踏まえると AED は p-i 機構を介して CD8+T 細胞応答を誘導し得ると考えられた。さらに本モデルは、顕著な皮膚症状を伴わない全身性免疫応答を示すことから、AED による重症薬疹発症過程における T 細胞活性化の初期応答段階を捉えている可能性があると考えられる。

ポスター発表 23 (4. 微生物・植物・その他)

【演題】 共生菌がラン科セッコク属植物の成長と代謝物生産に与える影響

【演者】 ¹高宮 知子、¹鈴木 華菜、¹宮本 葵、¹榎戸 舞、¹堀本 明寛、¹矢作 忠弘、¹飯島 洋、¹松崎 桂一、²遊川 知久、³辻田 有紀

【所属】 ¹日本大学薬学部生薬学研究室、²国立科学博物館筑波実験植物園、³佐賀大学農学部生物科学コース蔬菜花卉園芸学分野

【要旨】

ラン科セッコク属植物は健胃・強壮などに利用され、多様なビベンジル類が単離されており、抗腫瘍などの生物活性が注目されている。我々はこれまで、キバナノセッコク (*Dendrobium officinale*) の幼苗と共生菌を共生培養し、植物の代謝物生産及び遺伝子発現への影響が菌種ごとに異なることを明らかにしてきた。本研究では、2 種の共生菌が、共生初期の植物の地上部・地下部の成長に与える影響を調べ、さらに 3 種類のビベンジル誘導体の含有量の経時変化を分析した。

キバナノセッコクの種子をハイポネックス培地に無菌播種し、4 ヶ月間培養して幼苗を得た。単独培養した担子菌門ツラスネラ科菌株 TU27 及びセレンディピタ科菌株 SE1B をオートミール寒天培地に塗布し、幼苗を移植して共生培養を行った。1、2、3、4、6、8 週目に根数、最長根長、草丈、葉数、バルブ数、新鮮重量及び乾燥重量を測定した。コントロールには無菌培養幼苗を使用した。幼苗を凍結乾燥後、80% MeOH で抽出し、固相抽出を経て LC/MS でビベンジル誘導体 (gigantol、dendrophenol、erianin) の含有量を分析した。

TU27 及び SE1B と共生培養した幼苗では、コントロールと比較して 3 週間目から根の成長促進がみられた。8 週間目の共生培養苗では、最長根長及び根数がコントロールより増加した。乾燥重量は、TU27 共生苗でコントロールの 3.4 倍、SE1B 共生苗で 2.8 倍となり、根の成長は、TU27 共生苗で顕著であった。LC/MS 分析の結果、gigantol 及び dendrophenol の含有量は、8 週間目の TU27 共生苗が最も高く、dendrophenol 量はコントロールの 16 倍であった。今回の結果から、菌種によって植物の初期成長への影響が異なること、特定のビベンジル類の生産が増加する可能性が示唆された。

ポスター発表 24 (4. 微生物・植物・その他)

【演題】 市販日本産ヒノキ精油 (*Chamaecyparis obtusa*) の揮発性成分に関する比較解析

【演者】 ^{1,2} 竹元 裕明、¹ 岩井 沙知、¹ 粕谷 ひかる、^{1,3} 根本 清光

【所属】 ¹ 東邦大学薬学部公衆衛生学教室、² 現・国際医療福祉大学成田薬学部、
³ 現・日本大学薬学部健康衛生学研究室

【要旨】

植物由来の香気成分は、心理機能に対して有益な効果をもたらすと考えられている。香りの吸入は非侵襲的かつ簡便な方法で実施可能であり、特にストレス改善やリラクゼーション効果を期待した利用が広がりつつある。現在我々は、国産資源を原料とするヒノキ精油に着目し、その心理作用および脳機能への影響について詳細な検討を進めている。さまざまな製造業者から多様なヒノキ精油が市販されているが、ヒノキの香りをもたらす健康上の有益性を裏付ける科学的エビデンスは現時点では十分とは言えない。さらに、樹木の生育地域や抽出に用いられる植物部位は製品ごとに異なり、その結果として成分組成に差が生じる可能性があるにもかかわらず、各製品に特有の効果は必ずしも明確に定義されていない。そこで本研究では、製品の品質評価および各製品に適した用途の提案につなげることを目的とし、同一の分析条件下における植物部位間および製品間での成分組成の違いを明らかにすることとした。本研究では、葉部由来 1 製品および木部由来 9 製品、計 10 種類の市販ヒノキ精油を対象として GC 分析を行い、植物部位間ならびに木部由来試料間における揮発性成分の違いを検討した。その結果、葉部由来精油ではサビネン、酢酸ボルニルおよび酢酸 α -テルピニルが主要成分であったのに対し、木部由来精油では α -ピネンおよび δ -カジネンが優勢に検出された。さらに、木部由来試料においては、 α -ピネンと δ -カジネンの含有比に基づき、① α -ピネン含量が高い試料、② δ -カジネン含量が高い試料、③ 両成分がほぼ同程度含まれる試料の 3 つの明確なパターンに分類された。

ヒノキ精油の化学組成および各成分の相対比率の違いは、その生理作用に影響を及ぼす可能性がある。本研究で得られた知見は、ヒノキ精油の健康効果に関する理解を深めるとともに、製品の品質評価および化学プロファイルに応じた適切な用途の確立に寄与するものと考えられる。

ポスター発表 25 (4. 微生物・植物・その他)

【演題】 Rosamicin への mycinose 付加を指向した代謝工学的アプローチ

【演者】 ¹池ノ上 文香、¹飯坂 洋平、¹鈴木 さくら、¹高山 梨欧、¹安齊 洋次郎

【所属】 ¹東邦大薬

【要旨】

マクロライド系抗生物質 rosamicin は側鎖の修飾によって薬剤耐性菌に対する抗菌活性が期待されることから、当研究室ではその生産菌 *Micromonospora rosaria* IFO 13697 に異種付加糖である mycinose の生合成遺伝子を導入し、mycinosyl rosamicin の生産系構築を進めてきた。しかし、側鎖修飾を担う酸化酵素 RosC および RosD が mycinose 付加体を基質として認識しないため、目的とする最終生成物は得られていなかった。そこで本研究では、mycinose 生合成遺伝子の発現制御と酸化酵素の基質特異性の両面から、mycinosyl rosamicin 生産に向けた代謝工学的戦略を検討した。

具体的には、thiostrepton 誘導性 *tipA* プロモーターの制御下で mycinose 生合成遺伝子の発現を制御させるプラスミドを構築し、接合伝達によって *M. rosaria* MyIF-5 を作成した。得られた株の代謝産物を HPLC で解析したところ、thiostrepton 添加により誘導的に mycinose が付加されることが確認できたが、mycinosyl rosamicin の蓄積は見られなかった。さらに、大腸菌を用いた whole-cell アッセイによって酸化酵素の基質特異性を評価した結果、mycinose 付加に必須な水酸化反応を担う MycCI が、RosD によるエポキシ化体を基質として認識しないことが判明した。この知見を踏まえ、マクロライド系抗生物質 mycinamicin 生合成で mycinose 付加体をエポキシ化する酵素 MycG に着目して触媒能を評価したところ、MycG が mycinosyl rosamicin 生産系に応用可能であることが示唆された。

ポスター発表 26 (4. 微生物・植物・その他)

【演題】 温血動物の耳垢から分離された酵母の種多様性

【演者】 ¹立河 龍利, ²堀 泰洋, ²中山 侑, ¹廣瀬 大

【所属】 ¹日本大学薬学部大学院 薬学研究科 病原微生物学研究室, ²千葉市動物公園

【要旨】

ヒトの体表には多様な常在微生物が定着しているが、それらがヒトの皮膚に適応した進化学的プロセス過程についてはよくわかっていない。演者らは、一つのアプローチとして体表で優占する酵母をモデル材料とした進化生物学的研究を進めている。常在真菌相の研究はヒトを対象に多くの研究が行われているが、ヒト以外の温血動物を対象とした研究は少ない。しかし、系統的に多様な温血動物由来の常在真菌相の情報蓄積は、常在真菌各菌種の宿主範囲や嗜好性の考察に有用である。これまで温血動物の試料採取では、体表が体毛で覆われていることや侵襲的な操作を伴うため試料の確保が難しい事が多かった。これらの問題を解決するために演者らは遺体と耳垢に着目した調査方法を確立した。本研究では、先行研究の手法に基づき、飼育されていた温血動物の外耳道に定着する酵母の多様性を明らかにすることを目的とした。

千葉市動物公園で凍結保管されていた鳥類 10 種 12 羽、霊長類 8 種 16 頭、小型哺乳類 5 種 8 頭から合計 68 試料を採取し、Chromoagar *Malassezia* 培地を用いて酵母を分離培養した。各分離株の 26S rDNA D1/D2 領域の塩基配列を Geneious Prime で 99.0 %以上の相同性でクラスタリングし、OTU (operational taxonomic unit) に分類後、各 OTU の代表配列を BLAST 検索することで種同定した。その結果、15 動物種から 107 菌株が分離され、子囊菌門 7 目 8 科 15 属 20 菌種および担子菌門 9 目 10 科 13 属 22 菌種に分類された。このうち 13 菌種は系統的に離れた複数の動物種から検出され、広い宿主域を持つ可能性が示唆された。22 菌種はヒト体表から報告があり、フラミンゴからは *Malassezia* 属の新種も発見された。