	シーズ名	ユビキチン修飾を介した炎症・免疫制御と疾患
	氏名・所属・役職	分子病態学・教授・徳永 文稔 (TOKUNAGA Fuminori)

<概要>

長期間炎症反応が継続する慢性炎症は、癌、炎症性疾患、自己免疫疾患、神経変性疾患、生活習慣病など多くの疾患を引き起こすことから、「慢性炎症は万病の元」と言われています。NF-κBは、炎症や免疫制御関連する遺伝子制御の中核で、「生体防御のマスタースイッチ」と呼ばれます。私たちは、直鎖状ユビキチン鎖という全く新しいタイプのユビキチン連結鎖を生成する酵素(LUBAC)を発見し、これがNF-κBシグナル伝達を制御することを突き止めました^(1,2)。さらにこのシステムの不全によって、B細胞リンパ腫などの癌や筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患が惹起されることを明らかにしています^(3,4)。最近、LUBACの阻害剤を同定するなど創薬を目指した基礎研究にも着手しています^(5,6)。

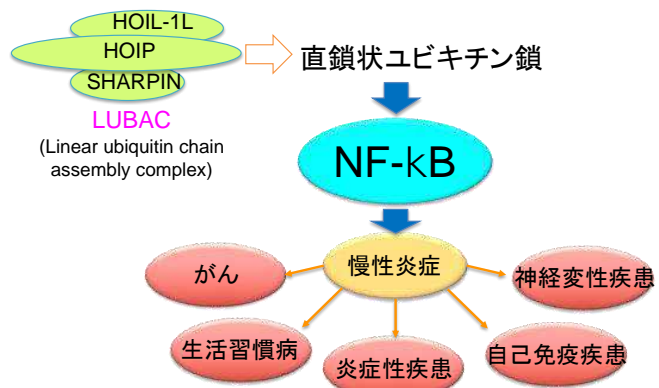
<アピールポイント>

1. 炎症応答の細胞・マウスレベルでの解析

細胞レベルでのシグナル伝達をルシフェラーゼレポーター、抗体を用いた免疫ブロット、炎症性サイトカインのELISA定量、CRISPR/Cas9法による遺伝子ノックアウト細胞・マウスの作製、マウスでの炎症応答解析が可能です。

2. ユビキチン修飾系の解析

我々は独創的に調整したNF-κBシグナル伝達因子やユビキチン修飾系の解析ツール・技法を所持しています。特に近年、抗癌剤探索標的として高く注目されているヒトの脱ユビキチン化酵素cDNAを網羅的に調整するなど、豊富な研究リソースとノウハウを所持しています。



LUBACによる直鎖状ユビキチン鎖生成を介したNF-κB制御とその破綻が引き起こす慢性炎症と各種疾患

<利用・用途・応用分野>

- ユビキチン系や細胞内シグナル伝達を標的とした化合物探索と細胞・マウスレベルでの薬効評価
- 機能性抽出物など各種有効成分候補の抗癌、抗炎症性作用の細胞・マウスレベルでの確認

<関連する知的財産権>

知的財産権は該当なし

- Tokunaga F. *et al. Nature Cell Biol.* 11, 123 (2009)
- Tokunaga F. *et al. Nature* 471, 633 (2011)
- Tokunaga F. *et al. EMBO J.* 31, 3856 (2012)
- Nakazawa S. *et al. Nature Commun.* 7, 12547 (2016)
- Katsuya K. *et al. SLAS Discov.* 23, 1018 (2018)
- Katsuya K. *et al. BBRC* 509, 700 (2019)

<関連するURL>

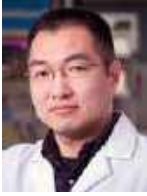
<http://osaka-cu-1seika.umin.jp/>

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード	炎症、免疫、癌、自己免疫疾患、神経変性疾患、シグナル伝達、酵素、細胞
-------	------------------------------------

	シリーズ名	肝硬変治療薬
	所属・役職・氏名	機能細胞形態学・准教授・松原 勤 (MATSUBARA, Tsutomu)
<p><要旨></p>		
<p>肝硬変は、慢性肝炎による肝線維化の終末像であり、治療法がない。肝線維化の主要因が肝星細胞の持続的活性化であるため、肝星細胞の活性化を抑制する物質は肝硬変治療薬となりうる。本シーズは、化合物ライブラリーから肝硬変治療薬の候補物質を選定し、ヒト初代培養肝星細胞によって肝星細胞活性化抑制作用が確認された。興味深いことに、その物質 (A2) は、安全性で問題となる35項目のタンパク質活性阻害試験で陰性を示し、経口投与で肝硬変モデルマウスの肝線維化を抑制した。A2が結合するタンパク質 X を同定したが、X の機能と肝星細胞の活性化を関連付けた知見がなく、現在、A2 薬理作用の分子機序を解析している。</p>		
<p><研究シーズ説明></p>		
<p>ヒト COL1A2遺伝子プロモーター下流に mCherry (レポーター) 遺伝子をもつヒト肝星細胞株 LX-2 を構築して、肝硬変治療薬の候補化合物をスクリーニング探索すると、A1 が候補化合物として上がった。A1 と基本骨格構造が類似する化合物群と比較すると、ヒト初代培養細胞において、A1 が最も強い α SMA (肝星細胞活性化マーカー) 発現抑制作用を示し、A2 が肝星細胞活性化を抑制するタンパク質 CYGB (肝星細胞活性化抑制因子) を最も強く誘導した。A2は、α SMA 発現抑制作用が A1 と同程度で CYGB 発現誘導作用が A1 よりも大きかった。さらに A2 は、臨床開発段階にある ICG-001 よりも低濃度で α SMA や COL1A (肝硬変の原因物質) 発現を抑制した。加えて、薬物代謝酵素など安全性で問題となる35項目のタンパク質活性阻害試験を行ったところ、すべての項目で阻害作用を示さなかった。そこで、チオアセトアミド誘発肝硬変マウスにおける A2 の抗線維化能を評価すると、7日間合計 4 回の経口投与でチオアセトアミド誘発肝硬変マウスの線維化を緩和した。</p>	 <p>肝硬変モデルマウスにおいて 化合物A2は経口投与で肝線維化を抑制した</p>	
		
<p><アピールポイント></p>		
<p>肝硬変治療薬はアンメットメディカルニーズである。候補物質 A2 は古くから知られている化合物であるが、抗線維化能を持つことやタンパク質 X と結合することは知られていなかった。また、経口投与かつ ICG-001 よりも低濃度で薬理作用を示す点は魅力的だと考えている。タンパク質 X に対する構造最適化研究や薬物動態試験、安全性試験を通して一緒に開発をしていただける企業を求めている。</p>		
<p><利用・用途・応用分野></p>		
<p>肝硬変治療</p>		
<p><知的財産権・論文・学会発表など></p>		
<p>特願 2017-241997</p>		
<p><関連するURL></p>		
<p>なし</p>		
<p><他分野に求めるニーズ></p>		
<p>直径 100 nm 前後のコラーゲン線維を 5 mm 以上作る技術</p>		
キーワード	肝硬変、経口治療薬	

	シリーズ名	光遺伝学と大規模細胞外記録法を用いた海馬の情報処理機構の解明
	所属・役職・氏名	神経生理学・教授・水関 健司 (MIZUSEKI, Kenji)

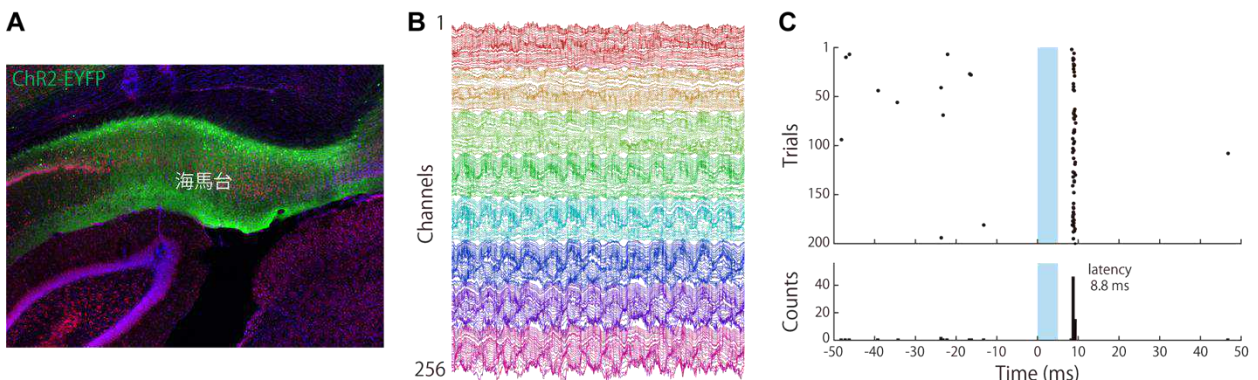
<要旨>

私達の研究室では、脳が情報を処理・伝達・貯蓄・検索するメカニズムをネットワークレベルで理解したいと考えています。そこで行動中のマウスとラットを用いて、海馬・扁桃体・大脳皮質・視床・大脳基底核などからシリコンプローブなどの大規模細胞外記録法を用いて同時に多くの神経細胞の発火とフィールド電位を記録し、神経細胞・脳領域がどのように相互作用しながら記憶を生み出すのかを調べていきます。また光遺伝学と大規模細胞外記録法を組み合わせ、様々な神経細胞種・神経調節系が記憶・知覚や脳のリズム形成にどのような役割を果たしているのかを研究しています。

<研究シリーズ説明>

光遺伝学と大規模細胞外記録法を用いて、具体的には以下の研究を行っています。

- 1) 海馬の出口層にあたる海馬台が様々な脳領域へ必要な情報をルーティングするメカニズム
- 2) 海馬・視床・大脳皮質の相互作用による空間記憶のメカニズム
- 3) 恐怖記憶の固定と消去における海馬・扁桃体・前頭前野の情報処理機構
- 4) 意欲の基盤となる中脳ドーパミン神経系の投射回路特異的な役割
- 5) ナビゲーションの基盤となる場所・方向・速度・時間・予測の情報処理機構



(A) 海馬台にオプシン(ChR2)を発現させて、(B) 256チャンネルのシリコンプローブにて海馬台から記録をとり、(C) 海馬台の投射先脳領域で光刺激して、軸索で生じて細胞体へ逆行性に伝達されるスパイクを海馬台で検出することで、記録している海馬台の神経細胞を投射先別に分類できる。この方法を使って、海馬台からどの脳領域へどのような情報が送られているかを調べている。

<アピールポイント>

従来の細胞外電気記録の一つの大きな問題は、記録している細胞の種類がわからないことでした。私達はオプシンを神経細胞に発現させ光刺激をすることにより、記録している神経細胞の種類や投射先を同定した上で大規模細胞外記録を行っています。さらに、細胞種特異的に神経細胞の活動を光で人為的に操作しつつ、その近傍の多数の細胞やネットワークの振る舞いを観察することで、局所回路における細胞種特異的な役割を調べています。

<利用・用途・応用分野>

当研究室で使用している大規模細胞外記録法はヒトへの応用も可能です。てんかんの患者の神経活動を記録して診断に用いるとともに、神経活動と記憶・認知の関係を調べるのが世界的には行われています。日本でも倫理的な問題を解決さえすれば、臨床の現場で使用することができるはずです。その結果、より優れた診断法を開発すること、さらに実験動物では不可能な研究をヒトを対象として行

い、独自性の高い脳機能研究を行うことが期待できます。さらに、光遺伝学を用いてヒトの神経細胞の活動を人為的に操作し、様々な神経疾患を治療することが期待されています。

<知的財産権・論文・学会発表など>

- 1) **Mizuseki,K.**, and Miyawaki,H. (2017). Hippocampal information processing across sleep/wake cycles. *Neurosci. Res.* 118, 30-47.
- 2) **Mizuseki,K.**, Diba,K., Pastalkova,E., and Buzsaki,G. (2011). Hippocampal CA1 pyramidal cells form functionally distinct sublayers. *Nat. Neurosci.* 14, 1174-1181.

<関連するURL>


<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/physiology2/index.html>

<他分野に求めるニーズ>

一緒に粘り強く基礎研究に打ち込む研究者を求めています。今までの実験データの一部をインターネットで公開しています (<https://crcns.org/data-sets/hc/hc-3>)。このようなデータに興味ある方はご連絡ください。主に実験をする人、主にデータ解析をする人、それら両方をする人の3者を求めています。

キーワード

インビボ電気生理学、光遺伝学、海馬、記憶、神経情報処理機構

	シーズ名	低分子量化合物を用いた遺伝子疾患、神経再生の新たな治療戦略
	所属・役職・氏名	細胞機能制御学・教授・広常 真治 (HIROTSUNE, Shinji)

<要旨>

滑脳症はヒト中枢神経系の形成不全であり、LIS1 のヘテロ変異によって起こる。LIS1 は半減期の短いタンパク質であり、カルパイン依存的に分解される。従ってカルパイン阻害剤によって LIS1 タンパク質の分解を抑制すれば、細胞内における LIS1 タンパク質を回復させることが期待される。私たちはカルパイン阻害剤が滑脳症の治療薬として有効であることを明らかにした。さらにカルパイン阻害剤による LIS1 の増加は神経細胞が軸索伸展を促進する効果があることを証明し、神経再生に対しても効果があることを明らかにした。これらのことからカルパイン阻害剤は滑脳症の治療、神経再生に対する治療薬として有望であると考えられる。

<研究シーズ説明>

細胞内では遺伝子が適切に機能を発揮するために mRNA やタンパク質は合成と分解のバランスが取れている。タンパク質の量が十分でないとその機能が発揮できず、様々な病態の原因となる。ハプロ不全は遺伝子の量的な低下によって起こる遺伝子疾患であり、これまで 600 以上の遺伝子疾患がハプロ不全によって起こると考えられている。滑脳症は中枢神経系の形成不全を特徴とする代表的なハプロ不全疾患であり、有効な治療法はない。私たちは滑脳症の原因遺伝子・LIS1 は細胞内ではカルパインによって分解されることを発見し、カルパイン阻害剤によって分解を抑制することで LIS1 タンパク質が回復し、滑脳症の原因治療となることを証明した。さらに LIS1 タンパク質を増幅すると神経細胞で細胞内物質輸送が促進され、神経細胞の神経突起の伸展を促進する効果があることを明らかにした。

カルパイン阻害剤は低分子量の化合物であり、人に投与した場合の組織移行が良好で高い治療効果が期待される。また、滑脳症や神経再生だけでなく多くのハプロ不全疾患が対象となり幅広い応用範囲が期待される。

<アピールポイント>

低分子化合物によるタンパク質、mRNA の制御を介した遺伝子疾患の治療はこれまでの遺伝子治療と全く異なった概念であり、またハプロ不全の疾患はすべて基本的にタンパク質の量的な不足が原因であり、それらがすべて適用対象となりうる。また末梢神経の損傷やタキサン系の副作用における神経障害も適用の対象となる。

<利用・用途・応用分野>

遺伝子疾患は原因遺伝子の変異によって生じる疾患であり、常染色体優性遺伝、常染色体劣勢遺伝、X 染色体遺伝などに分かれる。この中でも多くの遺伝子疾患を含むグループにハプロ不全と呼ばれるものがある。ハプロ不全は遺伝子のヘテロの変異によって起こるものであり、遺伝子の量的な低下が原因であり、滑脳症のほかにも Rubinstein-Taybi 症候群、Marfan 症候群、Ehlers-Danlos 症候群など多くの遺伝子疾患が報告されている。そのほかにもアルツハイマー病やパーキンソン病などの一部にハプロ不全の疾患が含まれることが推定されている。これまでこれらの疾患に遺伝子治療が試みられてきたが有効な治療とはならず、新たな戦略による治療法の確立が求められている。私たちの戦略は低分子化合物によって蛋白質分解を抑制し、原因遺伝子の量的な回復を図り、治療に結びつけるもので多くの対象疾患があり、産業的な価値は高い。今回はカルパイン阻害剤によるものであるが、そのほかにもプロテオソーム系やカテプシンなどの蛋白質分解酵素すべてが対象となり、さらには mRNA の分解抑制も標的となり、多くの潜在的対象疾患が存在することから高い産業的価値がある。

また、神経細胞における軸索の再生は障害の規模が大きいほど時間がかかり、機能予後に与える影響も大きい。私たちはカルパイン阻害剤が神経再生の促進効果があることを証明した。カルパイン阻害剤は末梢神経の損傷やタキサン系の副作用における神経障害の治療薬として有望であると考えられる。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. Jin M, Hirotsune S, et al., Arl3 and LC8 regulate dissociation of dynactin from dynein. Nat Commun. 2014 Oct 24;5:5295.
2. Sebe J Y, Hirotsune S, et al., ALLN rescues an in vitro excitatory synaptic transmission deficit in Lis1 mutant mice. J Neurophysiol. 2013 Jan;109(2):429-36.
3. Toba S, Hirotsune S, et al., Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly. Sci Rep. 2013;3:1224.
4. Yamada M, Hirotsune S, et al., Inhibition of calpain increases LIS1 expression and partially rescues in vivo phenotypes in a mouse model of lissencephaly. Nat Med. 2009 Oct;15(10):1202-7.


<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/biochem2/>

<他分野に求めるニーズ>

なし。

キーワード	ハプロ不全、神経再生、低分子化合物、遺伝子疾患治療
-------	---------------------------

	シリーズ名	神経軸索輸送異常を伴う神経変性疾患の病態の理解に基づく新規治療法の開発
	所属・役職・氏名	細胞機能制御学・講師・金 明月 (JIN, Mingyue)

<要旨>

進行性神経変性疾患の従来の研究は、そのほとんどが脳内に異常に蓄積している特殊なタンパク質の凝集体の除去に集中して行なわれてきたが、臨床試験での有効性が確認できなかった。現時点では、その治療法も対症的なもので病勢を抑える治療法は未だに確立されておらず、急速な高齢化社会の到来とともに社会的課題となっている。我々は、神経軸索輸送の異常が神経変性疾患の発症より先行することに着目し、神経軸索輸送の異常を伴う神経変性疾患のモデルマウスを作成した。神経変性疾患モデルマウスを用いて薬物による神経細胞内物質輸送の促進効果を解析することで、神経軸索輸送の改善を介した新たな神経変性疾患の治療法の確立が期待できる。

<研究シリーズ説明>

中枢神経系の細胞どうしは、互いにシナプスを形成することで高度な神経機能を発揮する。そのため、神経細胞は細胞体から末梢までの長大な神経突起を持っており、機能維持のためには他の細胞に比較してより多くモータータンパク質による細胞内物質輸送に依存する。従って、神経細胞内物質輸送の破綻は、脳の働きを低下させたり、神経変性を引き起こしたりすることが示唆されている。これまでの研究から、パーキンソン病は中脳の黒質・青斑核の神経細胞にリン酸化された α Syn が異常に凝集・蓄積し、ドーパミン神経の変性・脱落を引き起こすことで発症することが分かった。一方、アルツハイマー病は細胞外に β アミロイドの凝集体が異常に蓄積し、細胞内にはリン酸化 Tau 分子を含む繊維性のタンパク質の凝集が発症の引き金となり神経変性を引き起こす。このように、神経変性疾患の発症の原因は多様であるが、最終的には神経機能の低下・喪失につながり、病態生理の解明と有効な治療戦略の確立が喫緊の課題である。これまで原因遺伝子もいくつか同定されており、治療開発も積極的に行なわれる中で最も期待されていたのが β アミロイドの特異的な抗体によるアルツハイマー病の治療であったが、残念ながら第3相治験で効果が確認されなかった。そこで我々の研究グループでは、脳内に異常に蓄積する不溶性 α -Synuclein、 β アミロイドや Tau などの凝集体は神経軸索の輸送異常と密接に関連していると考え、神経軸索輸送に重要な役割を果たしている微小管結合タンパク質 α -Synuclein、 γ -Synuclein と Tau を同時にノックアウトさせた神経変性疾患のモデルマウスを作成することに成功した。我々の神経変性疾患モデルマウスを用いて、薬物による神経細胞内物質輸送の促進効果を細胞レベルと個体レベルで解析し、神経軸索輸送の改善を介した新たな神経変性疾患の治療法の確立が期待できる。

<アピールポイント>

我々は、脳内に異常に蓄積する不溶性 α -Synuclein、 β アミロイドや Tau などの凝集体は神経軸索輸送異常と密接に関連していると考え、神経軸索輸送に重要な役割を果たしている微小管結合タンパク質 α -Synuclein、 γ -Synuclein と Tau を同時にノックアウトさせた神経変性疾患のモデルマウスを作成した。さらに、我々の研究グループでは、細胞内物質輸送を細胞レベルで解析するノウハウも所持している。

<利用・用途・応用分野>

神経変性疾患モデルマウスを用いて、薬物による神経細胞内物質輸送への促進効果を評価、神経軸索輸送の改善を介した新たな神経変性疾患の治療法の模索と確立に適用する。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. **Jin M.** et al., Alpha-synuclein facilitates to form short unconventional microtubules that have a unique function in the axonal transport. *Scientific Reports* 7(1): 16386 (2017).
2. **Jin M.** et al., Arl3 and LC8 regulate dissociation of dynactin from dynein. *Nat Commu* 5: 5295 (2014).
3. Yamada M., **Jin M.**, et al., Rab6a releases LIS1 from a dynein idling complex and activates dynein for retrograde movement. *Nat Commu* 4: 2033 (2013).

<関連するURL>


<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/biochem2/>

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード

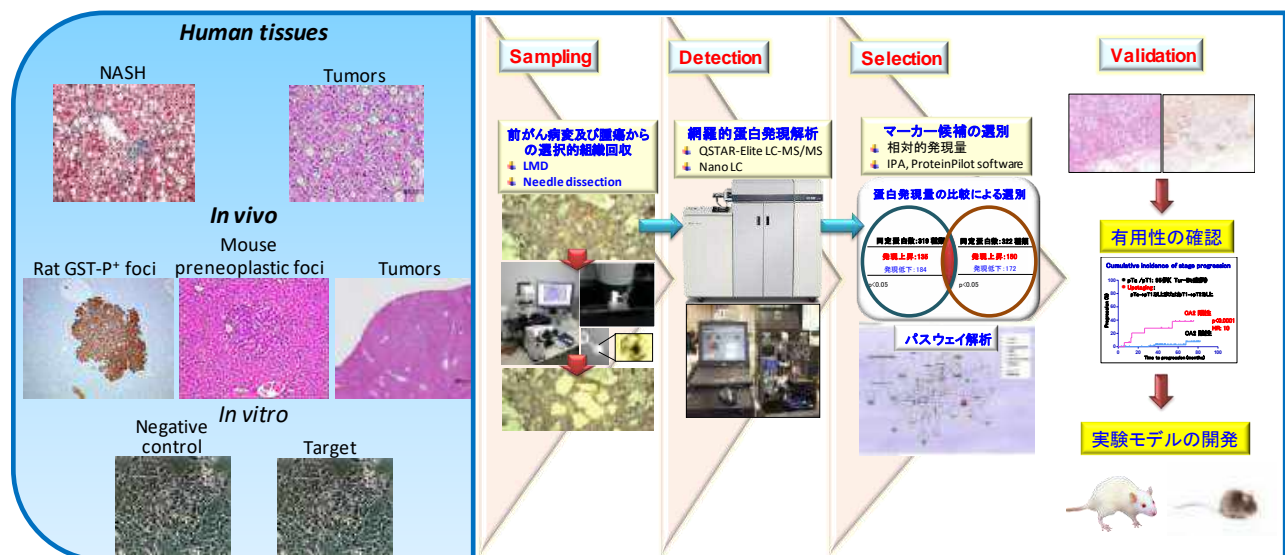
神経軸索輸送、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、アルファシヌクレイン

	シーズ名	ヒトおよび動物発がんにおける治療標的分子の同定、発がんリスク評価および癌幹細胞の性状解析
	所属・役職・氏名	分子病理学・講師・梯 アンナ (KAKEHASHI, Anna)

<要旨>

本研究は、癌の新規治療のための有用なターゲットの発見、その分子の機能や発がん機序の解明を目的としている。ヒトや実験動物の凍結及びホルマリン固定標本、または細胞培養を用いて、ウイルス性肝細胞癌、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 由来肝臓癌、肺癌、膀胱癌、膵臓癌、乳癌などにおいて病理組織学的解析、プロテオーム、メタボローム、免疫組織学的解析、超微細構造解析及び *in vitro* 機能解析を行う。発がんのメカニズム、早期発見や新規分子標的治療につながる前がん病変、腫瘍及び癌幹細胞の新規バイオマーカー及び治療ターゲットを検索する。

<研究シーズ説明>



<アピールポイント>

1. 発がんの機序の解明・短期発がん性リスク評価システムの確立
2. 発がんリスク評価のための新規がんマーカーの検索
3. ヒト新規がんマーカーの発見・がん診断薬/治療薬開発
4. 癌幹細胞の性状解析と治療標的分子の同定

<利用・用途・応用分野>

癌の分類、診断、早期癌発見、予後、治療反応性、個別化治療の実現、
新規分子医薬品の開発、癌幹細胞

<知的財産権・論文・学会発表など>


1. Kakehashi, A., Stefanov, V. E., Ishii, N., Okuno, T., Fujii, H., Kawai, K., Kawada, N., and Wanibuchi, H. Proteome Characteristics of Non-Alcoholic Steatohepatitis Liver Tissue and Associated Hepatocellular Carcinomas. *Int J Mol Sci*; 18(2), 2017.
2. Kakehashi, A., Ishii, N., Sugihara, E., Gi, M., Saya, H., and Wanibuchi, H. CD44 variant 9 is a potential biomarker of tumor initiating cells predicting survival outcome in hepatitis C virus-positive patients with resected hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*;107(5):609-18, 2016.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/pathology/>

<他分野に求めるニーズ>

キーワード	化学発癌、分子病理学、発がんリスク評価、癌幹細胞、がんマーカー・治療標的分子
-------	--

	シリーズ名	内分泌系研究の法医学分野への応用
	所属・役職・氏名	法医学・教授・石川 隆紀 (ISHIKAWA, Takaki)

<要旨>

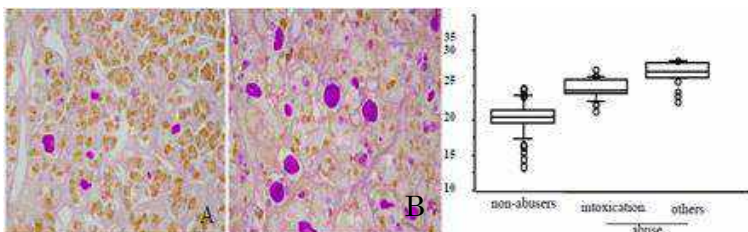
法医解剖・鑑定においては、死因のみならず受傷時の状況等についての医学的判断が求められることがあります。これまで私たちは、異常環境下、加齢性変化、アルコール性肝疾患、低栄養、薬物乱用等の観点から、研究テーマの基盤となるあらゆる慢性的なストレス病態に対する視床下部-下垂体-副腎系 (HPA-Axis) の形態学および生化学的変化について検討してきました。近年では極早期のストレス反応として、細胞の呼吸量を指標として向精神薬の培養細胞への影響について、溶存酸素測定装置を用いて検討しています。

<研究シリーズ説明>

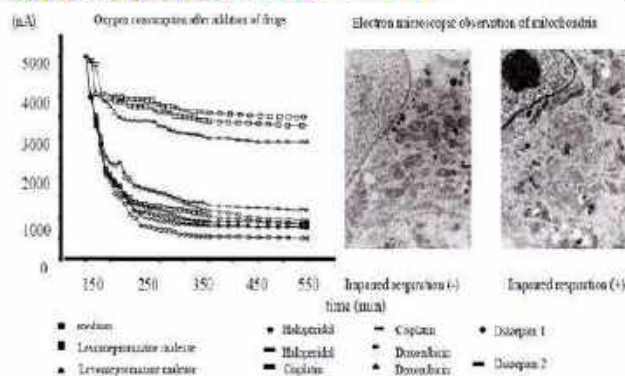
1. 中枢神経系・内分泌系器官の形態学および分子生物学的研究
— ストレス診断の客観的評価に関する包括的検討 —
2. エビデンスに基づく客観的法医病理診断のための生理生化学検査。

<アピールポイント>

- ① 向精神薬乱用者の中枢神経系および内分泌系における神経変性物質の発現について。
- ② 心的ストレスの強度の評価、特にヒト特異的な行動ともいえる自殺の病態解明。
- ③ 細胞の呼吸量を指標とした、未知の化学物質の迅速・正確かつ簡便な定性・定量試験法の開発。
- ④ 時計遺伝子の変化を利用した心臓性突然死の病態解明。



薬物未使用者 (A) および向精神薬乱用者 (B) の下垂体。赤紫色に染まる糖タンパク (アポリポプロテイン) が増加しているのが分かります。



グラフは胃粘膜細胞の各種薬剤における呼吸量の変化を表しています。胃粘膜細胞ではレボメプロマジンのグラフの傾きが小さく感受性が高い。一方、傾きが大きいジアゼパムは感受性が低い。電子顕微鏡において呼吸量に変化が認められなかったものはミトコンドリアのクリスタの形態が維持されています。薬剤感受性が認められたものはミトコンドリアが萎縮し内部構造が崩壊しています。

<利用・用途・応用分野>

- ① 薬物の感受性は個々によって異なります。細胞吸収量の変化は薬物がどの器官・組織に作用し薬理作用を示すのかを明らかにすることができます。
- ② 癌などの疾病に罹る患者さんに対し、適切な抗癌剤を選択することができ、オーダーメイド方式の治療を行うことを応用目標としています。

<知的財産権・論文・学会発表など>

なし


<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/legalmed/>


<他分野に求めるニーズ>

当教室ではバイオマーカー測定とイメージングバイオマーカー併用による病態診断精度がほぼ確立されています。よって他分野の先生方とこれら確立された結果を基盤としてドラッグリポジショニングへの応用につながる研究開発を行っていきたいと考えています。

キーワード	法医病理学、薬物乱用、内分泌
-------	----------------

	シーズ名	アシネトバクター属細菌の分子疫学解析
	氏名・所属・役職	金子幸弘・細菌学・教授
<p><概要> 次世代シーケンスを用いてアシネトバクター属細菌の全ゲノム解析を行い、遺伝的類似性による分子疫学解析を行っている。これまでに13株のドラフトゲノムを解析し、報告している。</p> <p><アピールポイント> 稀な菌種や、未知の耐性因子およびプラスミドを同定してきた。当教室にはバイオインフォマティクスを得意とする研究者を擁し、独自でも解析可能であり、また、国立感染症研究所とも共同で研究を行っている。</p> <p><利用・用途・応用分野> 耐性因子やプラスミドデータのリスト化を行い、データベースを構築することで、利用可能性を高める。</p> <p><関連する知的財産権> 該当せず</p> <p><関連するURL> http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/</p> <p><他分野に求めるニーズ></p>		
キーワード	ゲノム解析	

	シーズ名	アシネトバクター属細菌の分子疫学解析
	氏名・所属・役職	金子幸弘・細菌学・教授
<p><概要> 通常の検査室では同定が困難な細菌や真菌について、臨床感染制御学教室と共同で、ゲノム解析を実施し、臨床に還元している。特に、アスペルギルス属真菌の隠蔽種や、他の糸状菌との鑑別が困難なムーコルなどの真菌、菌種同定が難しいカンジダ属真菌、クリプトコックス属真菌、アシネトバクター属細菌などについて、特定領域の塩基配列解析、POT 解析、MLST 解析を実施している。</p> <p><アピールポイント> <input type="checkbox"/> 症例報告などに使用する場合には、論文作成も含めて支援</p> <p><利用・用途・応用分野> <input type="checkbox"/> 診断の確定 <input type="checkbox"/> 症例報告を含めた解析情報の公開</p> <p><関連する知的財産権> 該当せず</p> <p><関連するURL> http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/</p> <p><他分野に求めるニーズ></p>		
キーワード	ゲノム解析、臨床支援	

	シリーズ名	微生物学習用カード
	氏名・所属・役職	金子幸弘・細菌学・教授

<概要>

細菌学は、医学部生が苦手とする基礎医学の一つである。その理由として、高校まで学ぶ機会のない細菌や治療薬の名称の羅列というイメージが強く、身近に感じにくいことも原因と考えられる。

重要な細菌の名称を覚えやすくするため、細菌の特徴をイラスト化したカード(バイキンズカード)を作成した。表面にイラストと簡単な特徴の説明、裏面には医学部生として最低限必要な項目を掲載し、ホームページ上に公開している。また、ホームページ上には、毎月テーマを変えて細菌を分かりやすく説明するコーナーもあり、学生専用のページとして細菌学のテキストを制限付きで公開している。



バイキンズカードの一例

<アピールポイント>

- 全てオリジナルイラストである
- イラストなどの視覚情報により細菌学の特徴を分かりやすく紹介

<利用・用途・応用分野>

- 薬剤耐性菌の啓発活動
- 看護学部など他の医療関連分野への応用
- 市民公開講座などへの応用

<関連する知的財産権>


商標登録 登録番号 5855506、商標名バイキンズ、区分 28、出願人 金子 幸弘 出願日 2015/12/21
登録日 2016/06/03

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/b-online/baikins-card.shtml>

<他分野に求めるニーズ>

キーワード	細菌学、医学教育
-------	----------

	シーズ名	感染症学習用オンラインゲーム
	氏名・所属・役職	金子幸弘・細菌学・教授

<概要>

オリジナルイラストを用いたノベル形式のオンラインゲームを開発した。現在、ホームページ上で 3 種類のコンテンツを提供している。



ゲームの一例

<アピールポイント>

- 全てオリジナルイラストである。
- ストーリーや抗菌薬名などはリアルな設定となっており、遊ぶだけではなく学べる。
- 不適切な治療薬を選択すると耐性菌が出現する等、薬剤耐性菌の啓発に有用である。

<利用・用途・応用分野>

- 薬剤耐性菌の啓発活動
- 感染症学習の補助
- 市民公開講座などへの応用

<関連する知的財産権>

商標登録 登録番号 5855506、商標名バイキンズ、区分 28、出願人 金子 幸弘 出願日 2015/12/21
登録日 2016/06/03


<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/b-online/kansenshow/baikinswar/>
<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/b-online/kansenshow/quiz1/>
<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/b-online/kansenshow/ezamr/>

<他分野に求めるニーズ>

キーワード	感染症、医学教育
-------	----------

	シーズ名	細胞レベルでの機能性評価系の効率的な構築
	所属・役職・氏名	免疫制御学・講師・小島 裕正 (KOJIMA, Hirotada)
<p><要旨> 効率的遺伝子導入系により、迅速な細胞レベルでの天然物・食品由来成分の機能性評価系の迅速な構築が可能となった。</p> <p><研究シーズ説明> これまでに様々な生体機能の調節因子として働く生理活性物質であるサイトカインの機能を解析する一環として、正常な細胞であるヒト線維芽細胞を用いて細胞の増殖・分化・老化・細胞死といった表現型への解析を進め、無限増殖性の培養株化細胞との違いを明らかにしてきた。</p> <p>その過程で正常細胞をサイトカインで刺激した際にどのように細胞内の情報伝達系が動き、表現型発現に関わるかを解析するために、細胞の応答性を効率的にみることが出来る系(ルシフェラーゼなどのレポーター遺伝子)を構築した。また、様々な細胞内に存在するリン酸化酵素を発現できる遺伝子や、特定の遺伝子を低下させるためのRNA干渉法用の遺伝子などについて導入の効率化をはかってきた。</p> <p>株化された培養細胞に比べ、正常細胞は有限増殖のため使用に耐えうる使用期間は限られており、短期間で全ての細胞に遺伝子を導入できる遺伝子導入法が望ましい。そのために様々な遺伝子導入法を検討した結果、レンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入系が、正常線維芽細胞に適したものであると判断した。</p> <p><アピールポイント></p> <ol style="list-style-type: none"> ① レンチウイルスを用いた遺伝子導入系は、迅速に細胞の応答性を判定できる系を構築できる。 ② レンチウイルスを用いた系は自前で系を整備・実施するまでは労力がかかる場合が想定される。 ③ 当施設でレンチウイルスベクター導入系を用いて樹立されたアッセイ用の細胞は、安全性の点で搬出が可能である。 <p><利用・用途・応用分野></p> <p>レンチウイルスベクター系を用いた遺伝子導入系は正常線維芽細胞等以外に、角化細胞、血管内皮細胞、血液・免疫系細胞等の各種の初代・非株化細胞さらには株化細胞に対して適用が可能である。</p> <p>サイトカインのような生理活性物質だけではなく、天然物・合成物、機能性食品素材・化粧品原料の機能性評価系において適用が可能である。例えば、抗酸化、DNA修復、コラーゲン産生、抗糖化等そのものあるいは関わる細胞内情報伝達系経路の観察が可能なアッセイ系が構築可能となる。</p> <p>アッセイ用の細胞の利用により</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 新規物のスクリーニング系の構築、 ② 現有資産の用途拡大による新たな市場の開拓、 ③ 詳細な作用機序の提供による競合品との差別化・販売促進等が想定される。 <p><知的財産権・論文・学会発表など></p> <p><関連するURL></p> <p><他分野に求めるニーズ></p>		
キーワード		

	シリーズ名	モデルマウスを用いた神経変性疾患の予防・治療・診断法の開発
	所属・役職・氏名	認知症病態学・研究教授・富山 貴美 (TOMIYAMA, Takami)

<要旨>

認知症や神経変性疾患の予防・治療・診断法の開発では、その有効性を評価するために、ヒトの病理病態を忠実に再現し、かつ認知機能や運動機能が測れるような疾患モデルが必要となります。私たちの研究室では、代表的な変性性認知症であるアルツハイマー病 (AD) や前頭側頭型認知症 (FTD) のモデルマウスを数種類開発し、これら疾患の発症機序解明や治療薬・予防薬の開発に役立ててきました。受動免疫用の新しいタウ抗体の開発や既存医薬品リファンピシンの広い抗認知症作用の発見などはその成果と言えます。私たちが作製したモデルマウスは、認知症・神経変性疾患のトランスレーショナルリサーチにおいて有用なツールになると思われまます。

<研究シリーズ説明>

AD の脳には、アミロイドβ (Aβ) が凝集し細胞外に沈着した老人斑と、タウが過剰にリン酸化され細胞内に蓄積した神経原線維変化という2つの病理変化が現れます。最近では、Aβ凝集体のうち、比較的小さなオリゴマーがAD発症の原因であると考えられています。私たちは、私たちが家族性AD患者から同定したAPPの新しい変異 (Osaka変異) を導入することにより、老人斑を形成せず、Aβオリゴマーが脳に蓄積して病気を発症するADの新しいモデルマウスを開発しました。このマウスは、AβオリゴマーがAD発症の原因であるとするオリゴマー仮説を体現化したモデルとなっています。

変性性認知症にはこのほか、タウまたはTDP-43が脳に蓄積するFTDや、αシヌクレインが蓄積するレビー小体型認知症 (DLB) もあります。私たちは、家族性FTD患者で見つかったタウのイントロン変異を導入することにより、タウアイソフォーム (3リピートタウと4リピートタウ) のバランスが崩れて病気を発症するFTDの新しいモデルマウスも開発しました。さらに昨年は、αシヌクレインが脳に蓄積するパーキンソン病 (およびレビー小体型認知症) のモデルマウスを外部から導入しました。また、TDP-43が蓄積する筋萎縮性側索硬化症のモデルマウスの導入も検討しています。

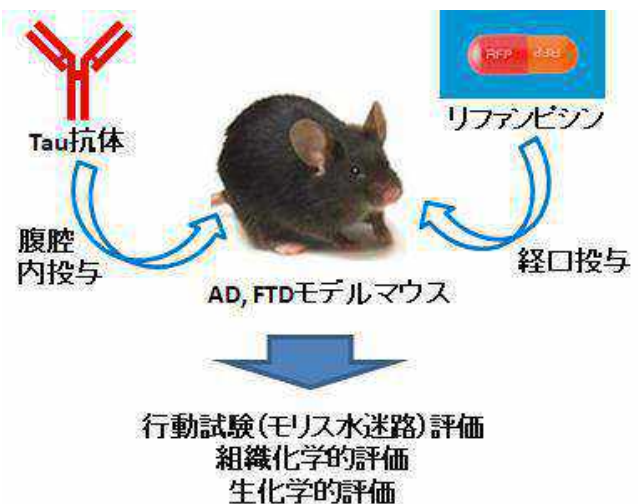
これらのマウスの脳では、患者の脳で起こる病理がほぼ忠実に再現され、加齢に伴って認知機能障害や運動機能障害を示すようになります。新しい医薬品の開発やドラッグ・リポジショニング、さらには新しい診断法の開発に役立つことが期待されます。

<アピールポイント>

認知症や神経変性疾患をターゲットとする医薬品の開発においては、適切な疾患モデルを使うことに加え、そのモデルの病理や認知機能、運動機能を正しく評価することが大切になります。私たちは、組織化学・生化学による病理評価、モリス水迷路による認知機能評価、ロータロッド等による運動機能評価に豊富な経験を有しており、これまでの治療薬・予防薬の開発においても、これらの経験が生かされています。

<利用・用途・応用分野>

医薬品、機能性食品の開発



<知的財産権・論文・学会発表など>

1. 富山貴美. タウ免疫療法—現状と展望. 実験医学 2017 年増刊号「認知症 発症前治療のために解明すべき分子病態は何か?」, 35, 2148-2154, 2017.
2. 富山貴美. ドラッグ・リポジショニングによる抗認知症薬の探索. 実験医学 2017 年増刊号「認知症 発症前治療のために解明すべき分子病態は何か?」, 35, 2159-2165, 2017.
3. Umeda T., Tomiyama T., et al. Mutation-induced loss of APP function causes GABAergic depletion in recessive familial Alzheimer's disease: analysis of Osaka mutation-knockin mice. Acta Neuropathol. Commun. 5, 59, 2017.
4. Umeda T., Tomiyama T., et al. Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid β and tau oligomers. Brain 139, 1568-1586, 2016.
5. Umeda T., Tomiyama T., et al. Passive immunotherapy of tauopathy targeting pSer413-tau: a pilot study in mice. Ann. Clin. Transl. Neurol. 2, 241-255, 2015.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/departments/rounen-neuroscience.shtml>

<http://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2015/160329-1>


<http://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/2014/6ieoyy>

<他分野に求めるニーズ>

認知症および神経変性疾患の予防・治療・診断法の共同開発、認知症腸内細菌の共同研究

キーワード

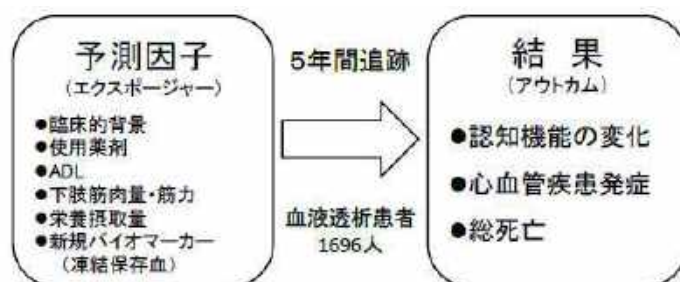
アルツハイマー病、神経変性疾患、認知症、モデル動物、A β オリゴマー、タウ、抗体

	シーズ名	認知機能低下の血清バイオマーカー探索用データベース
	所属・役職・氏名	血管病態制御学・准教授・庄司 哲雄 (SHOJI, Tetsuo)

<要旨>

超高齢化が進むわが国において、認知症はますます重度の増す病気である。認知症予防のためには、ある時点での認知機能を決定する因子ではなく、今後の経年的な認知機能低下を予測する因子（危険因子）を同定することが大切である。そのためには、認知機能を経年的に繰り返し測定し、その低下の様子を予測する研究が必要となる。

本シーズは、認知機能低下が生じやすい慢性腎臓病（CKD）の中で透析患者を対象としたコホート・データであり、毎年認知機能を測定し、心血管病や総死亡も記録されている。認知機能や心血管疾患などをアウトカムとした臨床疫学研究に広く利用可能である。



<研究シーズ説明>

本シーズは、特定のバイオマーカーではなく、バイオマーカーを探索するためのデータベースであり、維持血液透析患者 1697 人からなる Osaka Dialysis Complication Study (ODCS) というコホートで、2012 年度に採血した血清が-80℃で保存されている。2012 年以降 5 年間、毎年認知機能を検査する計画であり、2012 年度は 1200 人以上の患者さんの認知機能が記録されている。

<アピールポイント>

認知機能は、日本で普及している長谷川式（HSD-R）、国際的にも利用されている MMSE、3MS の 3 通りで点数化されている。その他のデータとしては、年齢、性別、透析年数、腎不全の原疾患、透析条件、既往歴、主なラボデータ、定期処方リストなどがある。心血管疾患、骨折、感染症入院などのアウトカムも同時に記録しているので、それらの発症を予測するモデルも構築できる。

<利用・用途・応用分野>

- 認知機能低下リスクのスコア化、バイオマーカーの探索
- 心血管疾患発症リスクのスコア化、バイオマーカーの探索

<知的財産権・論文・学会発表など>

- 庄司哲雄、他「慢性腎臓病・透析患者における認知機能低下」第 33 回日本認知症学会学術集会 シンポジウム 5、横浜、2014/11/29
- 庄司哲雄、他「維持血液透析患者の血圧と認知機能～Osaka Dialysis Complication Study～」第 62 回日本透析医学会学術集会・総会 シンポジウム 9、横浜、2017/06/17

<関連するURL>


UMIN-CTR「透析患者における認知障害の実態と心血管疾患・日常生活活動度との関連」Osaka Dialysis Complication Study (ODCS),

<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000008813&language=J>

<他分野に求めるニーズ>

認知機能以外にも、心血管イベントや総死亡も解析できます。保存血清を用いて可能な共同研究のご提案をお待ちします。

キーワード	認認知機能、心血管疾患、予測モデル、バイオマーカー、慢性腎臓病、透析
-------	------------------------------------

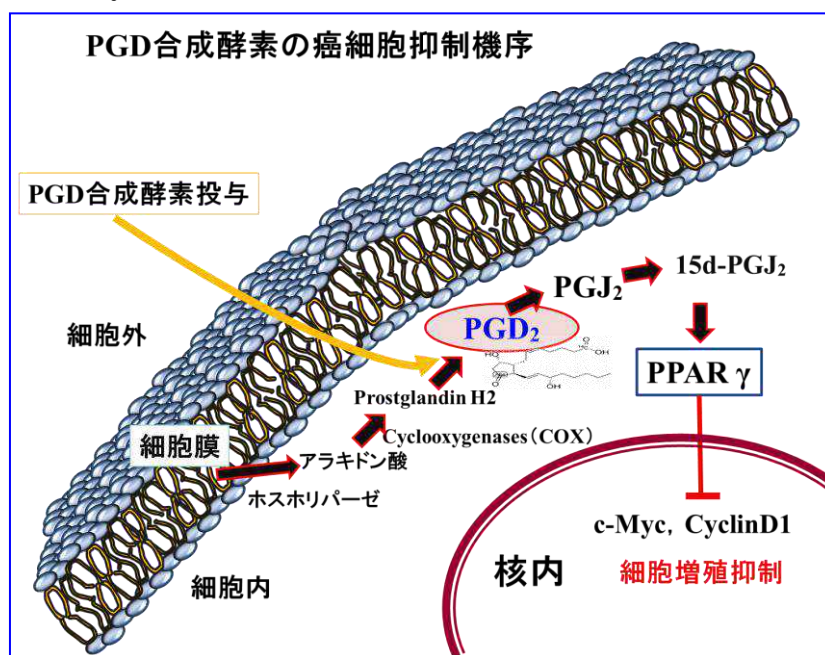
	シリーズ名	プロスタグランジン D2 合成酵素活性を用いた癌治療薬の開発
	所属・役職・氏名	癌分子病態制御学・准教授・八代 正和 (YASHIRO, Masakazu)

<要旨>

胃癌は本邦悪性新生物の死亡率2位で、罹患率や悪性度が高いが、有効な治療薬の開発は進んでいない。プロスタグランジン (PG) は、腫瘍細胞の増殖に影響を及ぼすことが知られている。PGD₂ には胃癌細胞の増殖を抑制することが報告されており、PGD₂ による胃癌治療効果が期待されるが、その不安定のため臨床応用が困難であった。しかし、PGD₂ 合成酵素を使用することにより、内因性の PGD₂ 産生を促進し、消化器癌細胞の増殖を抑制できることを見出した。一方でこの PGD₂ 合成酵素活性や特異性の高い化合物の合成は不十分な現状にある。そこでこの PGD₂ 合成酵素を臨床応用するために、活性や特異性の高い化合物を精製しその有効性についての前臨床試験を共同研究として行いたい。

<研究シリーズ説明>

今回の発明である PGD₂ 合成酵素薬により新しい胃癌分子標的治療が期待できる。また、PPAR γ 1 が生物学的マーカーとすることで、個別化治療が可能である。すなわち、プロスタグランジン D2 (PGD₂) そのものではなく、PGD₂ 合成促進酵素を用いることで内因性の PGD₂ 産生を促進し、PGD₂ 自体を用いた場合に比べて低濃度で細胞増殖率を有意に減少させることができる。その効果予測マーカーとして PPAR γ 1 が有用であることを明らかにした。



<アピールポイント>

1. 国内外において、PGD₂ 合成酵素の臨床薬は認めない独創性の高い創薬になる。
2. 我々は胃癌マウスモデルを有しているため、化合物の効果のアッセイが可能である。

<利用・用途・応用分野>

1. 胃癌の新規分子標的薬となる。
2. 胃癌モデルを用いた阻害剤の効果評価 (in vivo, in vitro)

<知的財産権・論文・学会発表など>

(知的財産権)

特許第 6278391 号 プロスタグランジン D2 合成酵素を利用した消化器癌治療剤 2018 年 1 月 26 日
(文献)

Fukuoka T, Yashiro M, Kinoshita H, Morisaki T, Hasegawa T, Hirakawa T, Aomatsu N, Takeda H, Maruyama T, Hirakawa K. Prostaglandin D synthase is a potential novel therapeutic agent for the treatment of gastric carcinomas expressing PPAR γ . **Int J Cancer**. 2015 2015 Sep 1;137(5):1235-44.

<関連するURL>


<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/cancer/index.html>

<他分野に求めるニーズ>

合成酵素の創薬など薬品合成技術

キーワード

胃癌、プロスタグランジン D2 合成酵素、分子標的創薬、前臨床試験

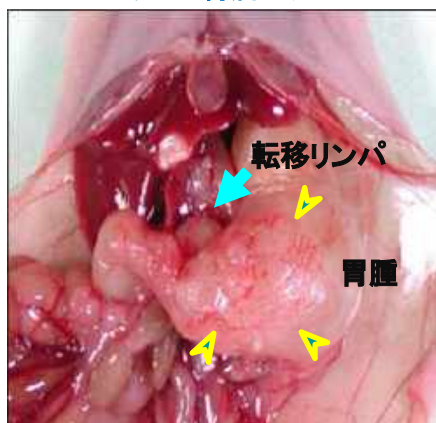
	シリーズ名	スキルス胃癌の増殖・転移シグナルを標的とした分子標的治療薬のアッセイ技術
	所属・役職・氏名	癌分子病態制御学・准教授・八代 正和 (YASHIRO, Masakazu)

<要旨>

胃癌は本邦悪性新生物の死亡率2位で、罹患率や悪性度が高い。なかでも、胃癌の約10%を占めるスキルス胃癌は急速広範に増殖浸潤し、腹膜転移やリンパ節転移が多く、極めて予後不良である。このようにスキルス胃癌は難治性であり、有効な治療薬の開発は進んでいない。スキルス胃癌は分子生物学的に特徴的な病態を呈することから、その特徴に基づいた創薬が期待される。我々は、スキルス胃癌治療薬の効果を評価するためのアッセイ系を開発した。この胃癌モデルを用いて創薬の共同研究を行いたい。

<研究シリーズ説明>

スキルス胃癌モデル



胃癌腹膜転移モデル



ヒトスキルス胃癌の病態に極めて類似したマウス胃癌モデルを開発した。このモデルを用いて、薬物効果の検討が可能である。このモデルを用いた研究が多くの論文に報告されている。(Key word: OCUM-2MD3, OCUM-2MLN, OCUM-2M)

<アピールポイント>

1. 国内外において、スキルス胃癌細胞株や、スキルス胃癌治療評価モデルは極めて少ない。
2. 我々の胃癌モデルは胃腫瘍およびリンパ節・腹膜転移の両方の検討が可能で、他に類を見ない貴重なモデルである。
3. 細胞株を用いて *in vivo* のみならず、*in vitro* の効果検討も可能

<利用・用途・応用分野>

1. スキルス胃癌モデル作成のノウハウ (胃腫瘍、腹膜転移、リンパ節転移、皮下腫瘍)
2. スキルス胃癌を用いた阻害剤の効果評価 (*in vivo*, *in vitro*)

<関連する知的財産権・引用文献・学会発表など>

(知的財産権)

W02007/088651 TGF β シグナル阻害剤と抗腫瘍剤の組み合わせ使用

(文献)

1. Yashiro M, et al. A c-Met inhibitor increases the chemosensitivity of cancer stem cells to the irinotecan in gastric carcinoma. *Br J Cancer*. (2013), 109, (2619-28).
2. Yashiro M, et al. An EGFR inhibitor enhances the efficacy of SN38, an active metabolite of irinotecan, in SN38-refractory gastric carcinoma cells. *Br J Cancer*, 105(10):1522-1532, 2011.
3. Nakamura K, Yashiro M, et al: A novel molecular targeting compound as K-samII/FGF-R2

phosphorylation inhibitor, Ki23057, for Scirrhou gastric cancer. *Gastroenterology*, 131(5):1530-1541, 2006.

<関連するURL>


<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/cancer/index.html>

<他分野に求めるニーズ>

分子標的化合物の合成技術

キーワード

胃癌、スキルス胃癌マウスモデル、分子標的治療、前臨床試験

	シーズ名	ユニークなスキルス胃癌セルラインを用いて発見した新規がん標的分子、CXCL1、CXCR2
	所属・役職・氏名	癌分子病態制御学・准教授・八代 正和 (YASHIRO, Masakazu)

<要旨>

スキルス胃癌は極めて悪性度が高く、癌細胞と間質細胞が急速に増殖する特性を有する。スキルス胃癌細胞の悪性度は間質細胞が制御していることが明らかにされ、間質細胞の抑制が有効な治療法と考えられている。我々は、スキルス胃癌の間質細胞の起源と原因シグナルを明らかにし、スキルス胃癌モデルを用いてこのシグナル阻害剤の有効性を確認した。このスキルス胃癌モデルを用いて創薬の共同研究を行いたい。

<研究シーズ説明>

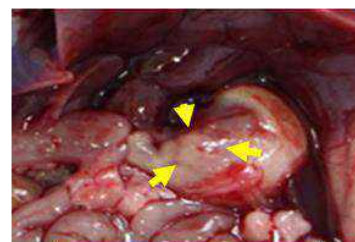
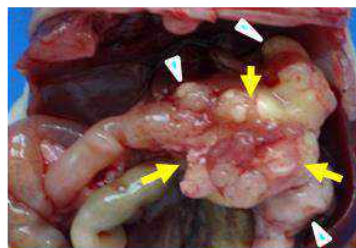
スキルス胃癌細胞の産生する CXCL1 が、骨髄細胞の CXCR2 シグナルを刺激して動きを活性化させ、骨髄細胞を骨髄細胞自身の周囲に誘導する。CXCL1/CXCR2 シグナル阻害により骨髄細胞の運動能や浸潤能が抑制された。スキルス胃癌マウスにおいて、シグナル阻害剤を投与すると無治療に比し腫瘍サイズやリンパ節転移数が有意に少なく、さらに生存率が有意に高かった。以上から、CXCL1/CXCR2 阻害剤は、新しい作用機序をもつスキルス胃癌分子標的治療剤として期待される。今までに CXCL1/CXCR2 阻害剤を用いた癌治療は報告されていないことから、臨床応用可能な CXCL1/CXCR2 阻害剤の共同開発を行いたい。

スキルス胃癌マウス写真

治療なし

シグナル阻害剤投与

スキルス胃癌



リンパ節転移



<アピールポイント>

1. 今までに間質細胞制御による癌治療は報告されていない。CXCL1/CXCR2 阻害剤は、新しい作用機序をもつスキルス胃癌分子標的治療剤として期待される。特許出願中 (特願 2015-1356JP)
2. 我々の胃癌モデルは胃腫瘍およびリンパ節・腹膜転移の両方の検討が可能で、阻害剤の治療効果検討が可能

<利用・用途・応用分野>

1. 新規作用機序の抗癌剤創薬
2. スキルス胃癌モデルを用いた阻害剤の効果評価 (in vivo, in vitro)

<関連する知的財産権・引用文献・学会発表など>

(知的財産権)

特願 2015-1356JP スキルス性胃癌の治療剤、及び胃癌の予後の予測方法。

(文献)

1. Kasashima H, Yashiro M, et al. CXCL1-CXCR2 signalling stimulates the recruitment of bone

marrow-derived mesenchymal cells into diffuse-type gastric cancer. Am J Pathol. 2016, 186: 3028-3039

2. Kasashima H, Yashiro M, et al. Bone marrow-derived stromal cells are associated with gastric cancer progression. Br J Cancer. (2015), 113, (443-52).
3. Komuro A, Yashiro M, et al. Diffuse-type gastric carcinoma: progression, angiogenesis, and transforming growth factor beta signaling. J Natl Cancer Inst. 101:592-604. 2009.

<関連するURL>

http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/relation/geriatric_oncology.html

<他分野に求めるニーズ>


創薬：特許出願物質をリードとしてライブラリーの合成展開

薬効メカニズムの解析（大学との共同）

薬理試験や安全性試験の実施

キーワード	胃癌、スキルス胃癌マウスモデル、分子標的治療、前臨床試験
-------	------------------------------

	シリーズ名	環境因子に関連した遺伝子異常の肺がん発癌における役割
	所属・役職・氏名	呼吸器内科学・教授・川口知哉 (KAWAGUCHI, Tomoya)
<p><要旨></p> <p>肺がんは他臓器癌に比して予後不良の癌であり、癌死の第一位である。近年の分子標的薬剤や免疫チェックポイント阻害剤等の薬物療法の発展には著しいものがあるが、コストの増大という新しい問題にも直面している。発癌予防の研究はこれまで以上に重要と考えられる。肺がん発癌における環境因子関与のメカニズム等を分子生物学的に解明することを目標に研究に取り組んでいる。具体的には、肺がん患者からアンケートを使用して詳細な環境因子の情報を入手している。肺がん患者の生検組織、手術検体を用いて、網羅的遺伝子解析を実施する。これらのデータを統計学的に解析している。</p> <p><研究シリーズ説明></p> <p>これまでに、大規模な分子疫学研究である、Japan Molecular Epidemiology for lung cancer study (JME)を計画し、完遂し報告した実績がある。この得られた情報と、研究のノウハウは、今後の研究に役立てることが可能である。詳細な環境因子データの取得は、当方が確立したアンケートが使用できる。これは、白人症例を中心とした米国の SWOG0424 試験のアンケートをモデルにして本邦用に標準化したものである。</p> <p><アピールポイント></p> <p>発癌の主要な要因は環境因子なのか、あるいは突然変異等のランダムなイベントであるのかについては、未だ議論が繰り返されている。最近の分子生物学的技術の進歩は急速であり、発癌に関わる遺伝子異常の同定が以前に比べて容易である。環境因子とリンクしたデータは貴重な情報であり、これらの解析により、肺がん発癌における長年の医学的および分子生物学的課題に対する一定の回答及び洞察を得ることができる。と考える。</p> <p><利用・用途・応用分野></p> <p>環境因子の回避が出来れば、肺がん罹患率を下げることにつながる可能性があり、予防医学的な観点からも非常に意義が大きいと考える。化学予防にも発展することが可能である。</p> <p>同定されたゲノム及びエピゲノム異常は、予後や薬剤効果予測のバイオマーカー及び薬剤開発の新規標的として、体外診断薬及び創薬へ発展する可能性がある。</p> <p><知的財産権・論文・学会発表など></p> <ul style="list-style-type: none"> ●Tomoya Kawaguchi, et al. Prospective analysis on oncogenic driver mutations and environmental factors: Japan Molecular Epidemiology for lung cancer study (JME). J Clin Oncol 34:2247-2257, 2016 ●Tomoya Kawaguchi, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung cancer TriAl (DELTA). J Clin Oncol 32: 1902-1908, 2014 <p><関連するURL></p> <p>http://www.med.osaka-cu.ac.jp/kokyuki/ http://www.med.osaka-cu.ac.jp/clinical-oncology/</p> <p><他分野に求めるニーズ></p> <p>環境因子の抽出は現在アンケートに頼っているが、ヒト検体での DNA アダクトの解析は環境中の変異原性物質のヒトにおける影響を直接評価できる点で有用である。DNA アダクトを網羅的に解析するアダクトーム解析技術があれば環境因子に関連した遺伝子異常の肺がん発癌における研究に有益である。</p>		
キーワード	肺癌、遺伝子変異、環境因子	

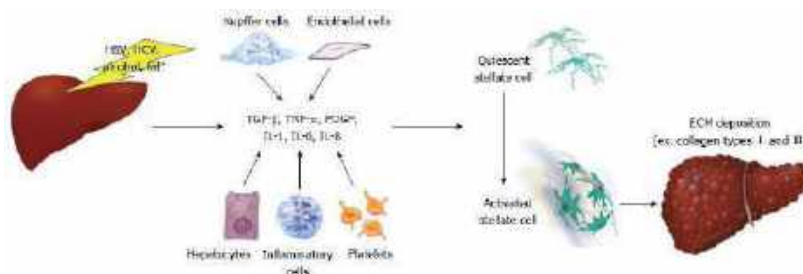
	シーズ名	慢性肝疾患における新規肝線維化マーカーの開発
	所属・役職・氏名	肝胆臓病態内科学・准教授・榎本 大 (ENOMOTO, Masaru)

<要旨>

高感度で非侵襲的な肝線維症の存在及び重症度の診断マーカー、診断用キット、さらには肝癌バイオマーカーの開発を目指す。肝線維症の存在やその重症度を簡易に判定するための簡易検査法の研究開発は、非常に重要で社会的ニーズも高く、大きな市場が見込める。

<研究シーズ説明>

我が国にはウイルス性肝炎、アルコール性、非アルコール性脂肪性肝炎など 500 万人以上の慢性肝疾患患者が存在する。その病因の如何に関わらず慢性肝炎から肝硬変へ至る肝線維化の進展過程は肝癌の発生源となる (図) が、人口動態統計にみる肝癌による死亡は約 30,000 人、肝癌を除いた肝硬変など「肝疾患」による死亡も約 18,000 人と、慢性肝疾患の制御は公衆衛生上も重要な国民的健康問題である。肝線維化病期の判定は臨床的に重要であるが、これまで肝線維症の診断は侵襲的な肝生検に依存してきた。肝生検には出血等の合併症の可能性もあるため反復検査は不可能である。血清バイオマーカーなど非侵襲的な方法で肝線維化を診断することが出来れば、臨床的に重要な課題である。



<アピールポイント>

我々は肝線維化の分子機構について継続的に研究を行ってきたが、最近ではマイクロ RNA (miRNA) に着目し成果をあげている。例えば C 型慢性肝炎の肝線維化進展において miRNA が深く関係し、特に miR-222 がその中心的役割を果たしていることを報告した。当院には月に約 2,000 名の肝疾患患者が通院中であり、肝生検も同意の下に多数行われているので、基礎研究データを直ちに臨床的に検討できる点で優位である。

<利用・用途・応用分野>

- ① 非侵襲的に肝線維化を診断することが出来れば、反復して検査することが可能となり、治療による肝線維化改善効果を判定することが出来る。
- ② 日常臨床上の利用のみならず、検診等におけるスクリーニング目的でも利用可能かもしれない。
- ③ 肝線維化の分子機構を解明することは、究極的には抗線維化治療の開発に繋がる可能性がある。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. 特願 2010-281254 : 肝線維症の存在及び/又は肝線維症の重症度の判定方法、判定マーカー、判定用キット、肝線維症の治療の効果予測方法、効果予測マーカー、並びに効果予測用キット
2. Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, Sekiya Y, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis. *Gut* 2012 Nov;61(11):1600-9. Epub 2012 Jan 20. PubMed PMID: 22267590.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/syoukaki/hepatology/index.html>

<他分野に求めるニーズ>

なし

キーワード	慢性肝疾患、マイクロ RNA、バイオマーカー
-------	------------------------

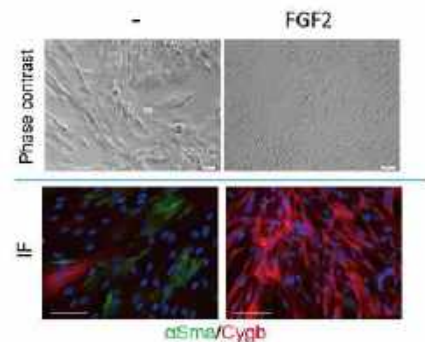
	シリーズ名	肝星細胞を標的とした新規肝硬変治療薬の開発
	所属・役職・氏名	肝胆膵病態内科学・特任講師・松原 三佐子 (MATSUBARA, Misako)

<要旨>

近年、抗ウイルス薬の発展によりウイルス性肝炎の根治率が大幅に改善されている一方で、ウイルス排除後による肝硬変、肝がんが発症する場合は少なくない。また、肥満や糖尿病と関連する非アルコール性脂肪肝炎は増加しており、本邦で100万人に達する。現在、肝硬変を治療する薬剤はなく、肝機能改善を促す対処療法のみである。慢性肝炎から肝硬変に至る過程には活性化星細胞(HSC)や筋線維芽細胞(MFB)などの非実質細胞から産生される細胞外マトリックス物質の蓄積が関与し、肝線維化は更に発癌の母地になると考えられている。こうして、肝線維化の早期発見と新たな治療薬の開発が急務である。

<研究シリーズ説明>

本研究室で発見されたサイトグロビン(CYGB)は、肝臓ではHSCのみで発現し、炎症細胞の浸潤や線維化および発癌に寄与し、HSCの非活性化維持に重要なタンパク質であることがわかった。そのため、脱活性化を促すCYGB遺伝子の発現を誘導する因子は新規肝硬変治療に繋がる。CYGBは生理的状態ではHSCに発現するガス分子運搬体であり、活性酸素などのスカベンジャーとしても機能する。肝硬変になるとCYGB陰性の星細胞が増加するため微小環境は低酸素となり、酸化ストレス、持続炎症を伴いながら線維化へと進行する。従って、CYGB発現の回復は微小環境を生理的環境に戻す事で、脱線維化を誘導し、延いてはがん治療薬としての作用を発揮することが期待される。そこで、ヒトHSCにCYGB発現を誘導できる手法の開発は肝線維化抑制、肝がん発症や進展予防になるとの考えのもと、培養ヒトHSCにCYGBを誘導できる物質を探索してきた。その結果、世界で初めてFibroblast growth factor 2 (FGF2)がヒト培養星細胞においてCYGBを誘導できることを見出した。さらに、我々はFGF2がヒト培養星細胞のCYGBを誘導するのみでなく、HSCの活性化マーカーである α 平滑筋アクチン(α SMA)やコラーゲンの発現を低下させることを発見した(右図)。



<アピールポイント>

FGF2は既知の成長因子であるが、その肝病態への関与の報告は少ない。本研究は、FGF2の機能解析による脱活性化の分子機序の理解を深めつつ、静止期HSCと活性化HSCの両方を用いて化合物ライブラリーから脱線維化物質を選定することも行っている。このような研究は、HSCの静止期と活性化の両方を初代培養細胞で再現できる実験系を開発している当研究グループでのみ実施可能である。

<利用・用途・応用分野>

我々はCygbがHSCを静止期状態に保つ重要な蛋白質であること、CYGBの発現を増加させるアルンジン酸が脱肝線維化に役立つことを報告している。有効な肝硬変治療薬が開発されれば、患者のQOL向上や医療費の削減など社会に与えるインパクトは大きく、医学的価値は極めて高い。

<知的財産権・論文・学会発表など>

特願 2015-077604、肝星細胞におけるサイトグロビン誘導物質

Sato-Matsubara M, et al. Fibroblast growth factor 2 (FGF2) regulates cytoglobin expression and activation of human hepatic stellate cells via JNK signaling. *J Biol Chem*. Nov 17; 292(46): 18961–18972. (2017)

松原三佐子、河田則文、サイトグロビンと肝疾患 医学のあゆみ：TPICS, Vol. 261 No. 8, 829-830. (2017)

Sato-Matsubara M, Kawada N. New player in tumor-stromal interaction: Granulin as a novel therapeutic target for pancreatic ductal adenocarcinoma liver metastasis. *Hepatology* Jan;65(1):374-376. (2017)

第31回 肝類洞壁細胞研究会学術集会 肝星細胞におけるTGF β 1・Smadシグナルを介したCytoglobin発現制御機構 (2017.11.24-25)

第24回 肝細胞研究会 旭川市民文化会館 造血細胞由来の活性化肝星細胞におけるサイトグロビンの発

現 (2017.6.30-7.1)

第 53 回日本肝臓学会総会(広島) 肝星細胞を標的とした抗線維化治療薬の開発 (2017.6.8-9)


<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/liver/>

<他分野に求めるニーズ>なし

キーワード

肝硬変治療薬、線維化、サイトグロビン、肝星細胞

	シリーズ名	腸粘膜透過性亢進の視点からのメタボリック症候群の疾患予防・治療食としてのグルテンフリーダイエットの分子生物学的意義の検討
	所属・役職・氏名	消化器内科学・准教授・谷川徹也 (TANIGAWA, Tetsuya)

<要旨>

高齢化社会を迎えた本邦において、メタボリック症候群の患者数は増加しつづけており、新規の視点からの対策が求められている。肥満における脂肪組織では慢性炎症が生じておりメタボリック症候群の原因となることが次第に解明されつつある。全身的な慢性炎症を誘発する機序のひとつにリーキーガット (leaky gut) 症候群が提唱されている。リーキーガット症候群は腸粘膜のバリア機能に障害を来し、腸管内に存在する種々の炎症惹起物質が腸粘膜を透過し全身を循環することで誘発される症候群である。本研究では、メタボリック症候群の病態における小麦グルテンの病原因子としての意義を腸粘膜透過性の面からを検討することを目的とする。

<研究シリーズ説明>

基礎研究: 実験動物を用いたメタボリックシンドロームの発症における小麦グルテンの病原因子としての意義の検討

マウスにグルテンフリー食を与えて飼育し、代表的な小麦グルテンであるグリアジンを投与し、粘膜透過性の亢進と全身性炎症の誘発について検討する。検討項目としては、血中 FITC デキストラン、血中炎症性サイトカイン、血中エンドトキシン濃度を始めとした腸内細菌成分、血漿中レプチン、アディポネクチン、tumor necrosis factor- α 、遊離脂肪酸、インターロイキン-6、MCP-1、アンジオポエチン様タンパク質-2、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 といったアディポサイトカイン、耐糖能の評価、肥満および血中コレステロールおよび中性脂肪、血圧などのメタボリック症候群の各種パラメータについて検討する。

臨床研究: 小麦グルテンの摂取が腸粘膜透過性およびメタボリック症候群に及ぼす影響

糖尿病は脂質異常症、高血圧患者といったメタボリック症候群罹患患者を対象に臨床研究を行う。研究参加に同意を得たうえで通常食およびグルテンフリー食を摂取していただき、腸粘膜透過性の評価とメタボリック症候群各種パラメータと小麦グルテンの摂取との関連性を検討する。腸粘膜透過性については尿中ラクツロースおよびマンニトール排泄量による評価を行う予定である。また、基礎実験と同様に、血中炎症性サイトカイン、血中エンドトキシン濃度を始めとした腸内細菌成分、血漿中レプチン、アディポネクチン、tumor necrosis factor- α 、遊離脂肪酸、インターロイキン-6、MCP-1、アンジオポエチン様タンパク質-2、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 といったアディポサイトカイン、耐糖能の評価、肥満および血中コレステロールおよび中性脂肪、血圧などのメタボリック症候群の各種パラメータについて検討する。

<アピールポイント>

肥満を始めとした全身慢性炎症関連疾患における小麦グルテンの病原因子としての意義を腸粘膜透過性亢進の視点から分子生物学的に解明し、グルテンフリー食の開発と普及を図ることで、高齢化社会に到来により社会的な問題となりつつある肥満の予防および治療、あるいは食事習慣の観点からの予防法や機能性食品の探索と開発につながる基礎的知見が得られることが期待される。

<利用・用途・応用分野>

メタボリック症候群を始めとした種々の疾患予防・治療・健康状態の改善に貢献するグルテンフリー食品の普及や小麦グルテンの病原性に対抗しうるサプリメント・機能性食品の開発

<知的財産権・論文・学会発表など>

- (1) 島田直、谷川徹也 他 小麦蛋白のグリアジンは NSAID 起因性小腸粘膜傷害の増悪因子である 潰瘍 2017 年。
- (2) 島田直、谷川徹也 他 便秘と下痢の最前線 ―診断と治療のパラダイムシフト― 下痢診療の最前線。診断と治療 2018 年

<関連するURL>


<http://osaka-cu-gastro.jp/gastroenterology/>

<他分野に求めるニーズ>


臨床研究に使用可能なグルテンフリー食の開発と提供、研究にご参加いただけるボランティアの方の紹介

キーワード	グルテン、腸粘膜透過性、メタボリック症候群
-------	-----------------------

	シーズ名	機能性消化管障害、好酸球性消化管障害、胃食道逆流症に関する研究
	氏名・所属・役職	消化器内科学・講師・田中 史生 (TANAKA, Fumio)
<p><概要></p> <p>機能性消化管障害とは機能性ディスペプシア、過敏性腸症候群に代表される疾患で、内視鏡検査など各種の検査で異常はみつからないものの、機能的な異常を来している状態です。例えば消化管の運動機能障害や、知覚過敏が原因の一部を担っています。その有病率は一般人口の約 10～20%と非常に高く、生活の質が低下している患者様は大変多くいらっしゃいます。機能性ディスペプシアに対する簡便なバイオマーカーは未だ開発されていないため、我々は胃液中エクソソーム由来マイクロ RNA の発現解析を用いて、バイオマーカーとしての有用性を検討しています。</p> <p>また飲食の欧米化や、食餌抗原や吸入抗原へのアレルギーを有する方が増加していることに伴い、本邦での胃食道逆流症や好酸球性食道炎患者は増加しています。我々はそれらの疾患の病態生理、診断、治療などについても研究を行っています。</p> <p><アピールポイント></p> <p>機能性ディスペプシアは本邦のみならず欧米においても有病率の高い疾患であるため、本シーズで得られるバイオマーカーは社会的に大きな影響を及ぼし得ると考えます。すなわち、将来的に実地臨床において幅広く使用される検査項目となり得る可能性を有していると考えます。</p> <p>また慢性アレルギー性疾患である好酸球性食道炎は今後さらに増加していくことが予測されており、本研究成果が世間に及ぼす効果は大きくなっていくものと考えられます。</p> <p><利用・用途・応用分野></p> <p>胃液中のバイオマーカー発現量を解析することにより、機能性ディスペプシアの診断や治療効果判定などに利用されます。一般診療のみならず、人間ドックの検査項目としても応用可能です。</p> <p><関連する知的財産権></p> <p>なし</p> <p><関連するURL></p> <p>https://ocu-gastro.jp</p> <p><他分野に求めるニーズ></p> <p>なし</p>		
キーワード	機能性消化管障害、好酸球性消化管障害、胃食道逆流症	

	シリーズ名	甲状腺未分化癌治療薬の開発
	所属・役職・氏名	乳腺・内分泌外科学・准教授・小野田 尚佳 (ONODA, Naoyoshi)
<p><要旨></p> <p>甲状腺未分化癌は、甲状腺癌の1-3%を占めるに過ぎない稀少疾患で、悪性度が極めて高く、生存率の中央値は4ヶ月と非常に致死率の高い難治性疾患でもある。既存治療法に抵抗性で、現在有効な治療手段が発見されておらず、治療の体系化は進んでいない。</p> <p>本研究室では、甲状腺未分化癌細胞11株を樹立、性質を明らかにするとともに、抗癌剤耐性機構の解析、分子標的薬剤併用による耐性克服の可能性について基礎的研究を行っている。</p> <p>さらに、全国的研究体制を組織し、weekly paclitaxelのプロトコルを用いた世界初の未分化癌に対する医師主導多施設共同臨床試験を行っている。</p> <p><研究シリーズ説明></p> <p>大阪市立大学乳腺・内分泌外科では、甲状腺未分化癌についての基礎から臨床に至る研究を行うための、培養細胞実験技術、国内未分化癌症例の治療データベース、高度な探索的治療環境を備えている。これらを統合的に使用することにより、新規治療法の開発に向けた迅速な研究が可能である。</p> <p><アピールポイント></p> <p>甲状腺未分化癌細胞11株は、臨床経過や増殖に至る経路の遺伝子変異、既存の薬剤感受性、血管上皮増殖因子・顆粒球コロニー刺激因子の分泌などが明らかになっている。治療応用として troglitazone、gefitinib、mTOR 阻害剤、B-raf、MEK、VEGFR の TKI の効果を確認した。また、全国的な未分化癌症例の集積組織を運営し、データを集積し臨床試験を遂行している。</p> <p><利用・用途・応用分野></p> <p>培養がん細胞株を用いた基礎的研究、TKI の治療感受性・抵抗性因子に関する研究、TKI 適応のコンパニオン診断、臨床試験受託</p> <p><知的財産権・論文・学会発表など></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Onoda N, et al. Establishment, characterization and comparison of seven authentic anaplastic thyroid cancer cell lines retaining clinical features of the original tumors. <i>World J Surg</i> 2014;38(3):688-95. 2. Chung SH, Onoda N, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma induces cell cycle arrest via the p53-independent pathway in human anaplastic thyroid cancer cells. <i>Jpn J Cancer Res</i> 93: 1358-1365, 2002. 3. Nobuhara Y, Onoda N, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor-targeted molecular therapy in anaplastic thyroid cancer cell lines. <i>Br J Cancer</i>. 2005;92(6):1110-6. 4. Ito Y, Onoda N, et al. Sorafenib in Japanese Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma and Anaplastic Thyroid Carcinoma. <i>Thyroid</i>. 2017 Sep;27(9):1142-1148. 5. Kurata K, Onoda N, et al. Growth arrest by activated BRAF and MEK inhibition in human anaplastic thyroid cancer cells. <i>Int J Oncol</i>. 2016 Dec;49(6):2303-2308. 6. Onoda N, et al. The Safety and Efficacy of Weekly Paclitaxel Administration for Anaplastic Thyroid Cancer Patients: A Nationwide Prospective Study. <i>Thyroid</i>. 2016 Sep;26(9):1293-9. 7. Onoda N, et al. Significant cytostatic effect of everolimus on a gefitinib-resistant anaplastic thyroid cancer cell line harboring PI3KCA gene mutation. <i>Mol Clin Oncol</i>. 2015 May;3(3):522-526. <p><関連するURL></p> <p>http://www.med.osaka-cu.ac.jp/surgical-oncology/</p> <p><他分野に求めるニーズ></p> <p>新規抗癌療法に使用できる可能性がある物質、TKI との併用が可能な抗がん物質、治療感受性・抵抗性因子として有望な物質・検査法など</p>		
キーワード	癌細胞株、甲状腺未分化癌、分子標的治療	

	シーズ名	水疱性類天疱瘡における炎症発症メカニズムの解明
	所属・役職・氏名	皮膚病態学・教授・鶴田 大輔 (TSURUTA, Daisuke)
<p><要旨></p> <p>水疱性類天疱瘡 (BP) は BP180 分子に対する自己抗体による自己免疫性水疱症である。BP は高齢者に多く、近年の我が国の高齢化に伴って患者数は増加の一途を辿っている。われわれは BP180 が自己抗体との結合により、エンドサイトーシスで細胞内に取り込まれることによる細胞接着低下が、BP の重要な発症機序であることを世界に先駆けて示した。その後取り込まれた BP180 がユビキチン化され、プロテアソーム分解される可能性が示された。しかしながら、ユビキチン化はプロテアソーム分解以外にもさまざまな炎症シグナルを誘起することが知られているため、ユビキチン化にともなう炎症制御機構を解明する研究を遂行中である。</p> <p><研究シーズ説明></p> <p>BP の自己抗体 (BP-IgG) のターゲットは、ヘミデスモソーム分子 BP180 と BP230 であることが同定されており、中でも BP180 が主要抗原であることが知られている。現在、BP における水疱発症機序として、1) 補体経路と 2) 非補体経路の 2 つが提唱されている。中でも 2) 機構の解明が重要であり、新規治療開発ターゲットであると言える。</p> <p>今回の研究では、BP180 に BP-IgG が結合した後にどのようなユビキチン化がなされるかを解明することが目的である。具体的にはモノユビキチン化、K48, K11, K6, K27, K29, K33, K63, M1 のどのユビキチン化が BP180 に起きるかを解明するとともに、その後の炎症制御を調べる研究である。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-end; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p>mono (endocytosis)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>K48 (proteasome)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>K11 (proteasome, NF-κB)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>K6,27,29,33 (unknown)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>K63 (DNA repair, signaling)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>M1 (NF-κB)</p> </div> </div> <p><アピールポイント></p> <p>我々は BP180—BP-IgG 結合によるエンドサイトーシス機構の解明を行った研究室であり、本研究の実現可能性は高い。</p> <p><利用・用途・応用分野></p> <p>炎症制御、製薬</p> <p><知的財産権・論文・学会発表など></p> <p>なし</p> <p><関連するURL></p> <p>http://www.med.osaka-cu.ac.jp/Derma/report/reports-01.shtml</p> <p><他分野に求めるニーズ></p> <p>製薬科学的実現可能性</p>		
キーワード		

	シーズ名	喫煙者におけるcirculating micro RNAと遺伝子多型解析による早期血管障害バイオマーカーの開発と脳心血管障害発症に対する先制医療への応用
	所属・役職・氏名	総合医学教育学・准教授・竹本 恭彦 (TAKEMOTO, Yasuhiko)

<要旨>

先制医療とは、発症前に高い精度で発症予測を行い、発症を防止する新しい医療のパラダイムである。**禁煙治療は最優先で行われるべき先制医療**であるが、さらなる発展のためには、先制介入を可能にするバイオマーカーの開発が**必要**である。我々は、早期血管障害を鋭敏に評価できる**血管内皮機能検査(図1,2)、血管内皮機能関連遺伝子多型、血中circulating micro RNA (miR) (図3)の喫煙者における早期血管障害指標としての有用性を検証し、脳、心血管発症ハイリスク者を的確に抽出する技術を開発**すること、さらには**脳、心血管疾患発症を回避する新たな先制医療手法を確立する**ことを目的に、検討を続けている。



図1：上腕動脈における血管拡張反応から血管内皮機能を計測



図2：左右指尖脈波変化から血管内皮機能を計測

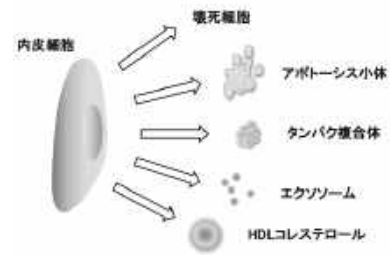


図3：micro RNA は、アポトーシス小体やエクソソームが担体となり、血中に存在

<アピールポイント>

約 3000 万人の日本人が依然として喫煙している。喫煙者本人のみならず、家族、子供に受動喫煙被害が生じており、社会経済学的にも喫煙の被害は甚大であり、産業界にとっても、労働人材の維持、確保、育成に与える影響は甚大である。喫煙による健康被害を、従来よりも早期に発見し、早期に介入するためのマーカーを開発することは、産業界を支える人材の維持確保育成に役立ち、産業界に大きな利益をもたらすものと考えられる。

<利用・用途・応用分野>

喫煙による血管障害を、従来よりも早期に発見し、早期に介入するためのマーカーは、健診において利用することで、病気の症状や重大な組織の障害が起こる前の適切な時期に治療的介入を実施して発症を防止する先制医療の実現につながる。

喫煙による健康被害は、血管障害に加え、発癌が深刻な問題である。喫煙による血管障害を早期発見、早期介入するためのマーカー開発は、発癌の早期発見早期介入マーカーの開発への応用が可能である。

<知的財産権・論文・学会発表など>

1. Iguchi T, Takemoto Y, et al. Hypertension Res, 36(8)691-697, 2013.
2. Kobayashi M, Takemoto Y, et al. 2014 European Society of Cardiology Congress, 2014, Osaka City Med J, 2015 in press.

<関連するURL>

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/ocumsoshin/>

<他分野に求めるニーズ>

- ・血管内皮機能をさらに簡便に客観的に評価できる技術の開発
- ・microRNA を多数同時に容易に測定できる技術の開発

キーワード	禁煙、先制医療、早期発見介入マーカー
-------	--------------------



シーズ名

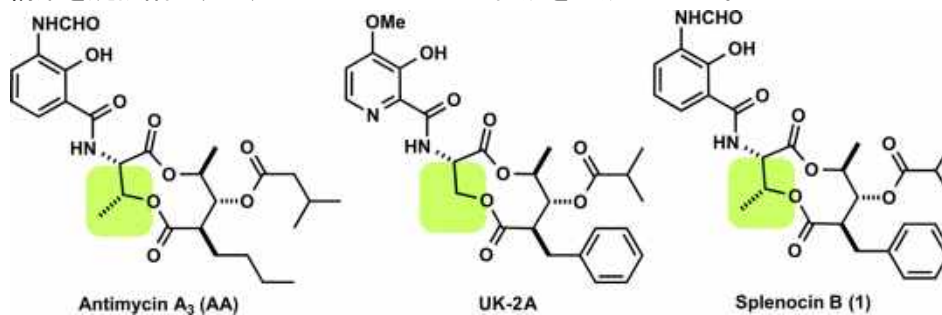
微生物が産生する特異な生物活性を有する化合物の探索・構造決定・全合成・機能解析

氏名・所属・役職

臼杵 克之助・理学研究科物質分子系専攻・准教授

<概要>

UK-2Aは本学杉本キャンパスで採取された土壤中から得られた放線菌が産生する微生物由来天然有機化合物です。最近、*Streptomyces* 属菌の代謝産物からマウス脾細胞を用いた Th2 サイトカイン産生抑制活性を指標として単離・構造決定されたスプレノシン B (1) は、これまでに私たちが構造活性相関研究を行ってきた UK-2A と antimycin A₃ (AA)の構造を併せ持つものです(UK-2A の β,γ-ジヒドロキシカルボン酸とアシル側鎖、および AA の L-トレオニン残基と N-ホルミルアミノサリチル酸)。Th2 サイトカイン産生抑制薬はアレルギー性炎症を抑制し、喘息症状などのアレルギー症状の軽減に有用なことから、エトキシビニルエステルを経由する 9 員環ジラクトン構築を鍵段階とする、スプレノシン B の全合成を達成しました。



ヒト血清アルブミンにより活性化させたラット好塩基球性白血病細胞 RBL-2H3 にサンプルを添加し、反応後の細胞より抽出した全 RNA についてリアルタイム PCR で mRNA 発現を定量することで、Th2 サイトカイン産生抑制活性の評価を行い、あわせて RBL-2H3 細胞に対する細胞毒性も評価しました。細胞毒性が低く、Th2 サイトカイン産生抑制活性を有しているのは UK-2A でした。さらに、UK-2A のピコリン酸部位を N-ホルミルアミノサリチル酸へと置換した誘導体が、よく強力な Th2 サイトカイン産生抑制活性を示すことを明らかにしました。現在、その作用機序を明らかにすべく研究を進めています。

<アピールポイント>

天然資源を系統的かつ組織的に探索し、生命現象を解明するためのツールとして活用していくうえで、植物(とくに熱帯産や高地)や微生物が生産する低分子有機化合物の構造とそれらの生物活性の多様性は魅力的です。活性発現に必須な化学構造を描出できれば、化学構造と薬理作用を基盤とした新薬創製へとつながり、医農薬の開発などの分野への波及効果は大きいと期待されます。新規抗アレルギー薬や抗がん剤の創出につながる新規創薬シーズを提供したいと考えています。

<利用・用途・応用分野>

医農薬開発・抗アレルギー剤

<関連する知的財産権>


アレルギー抑制剤、抗アレルギー性医薬組成物、及び Th2 サイトカイン阻害剤 (JP 2017-19757 A 2017.1.26)

<関連するURL>

<他分野に求めるニーズ>

キーワード

創薬シーズ、構造解析、構造活性相関、生物活性天然有機化合物、サイトカイン

	シーズ名	神経機能の向上を指向した化合物の探索・合成・機能研究
	氏名・所属・役職	品田哲郎・理学研究科・教授
<p><概要></p> <ul style="list-style-type: none"> ・グリア細胞を増殖させる化合物を見出した。現在、構造の単純化と高機能化を目指した研究を展開している。 ・NMDA型受容体を標的とする、可視化と主に情報伝達の抑制による機能制御研究を行っている。 <p><アピールポイント></p> <ul style="list-style-type: none"> ・研究成果の一端がTV放映(夢の扉+、7月5日放映分)された ・グリア細胞を標的とする新しい医薬品としての可能性が期待できる ・アルツハイマー病の新しい治療薬としての潜在的可能性を有している <p><利用・用途・応用分野></p> <ul style="list-style-type: none"> ・医薬品としての利用 ・受容体可視化試薬 <p>など</p> <p><関連する知的財産権></p> <ul style="list-style-type: none"> ・「環状ペプチド誘導体とその製造方法および組成物」特願特 2014-194509、出願日：2014/9/24 ・国際特許出願準備中 <p><関連するURL></p> <p>http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/chem/henkan/</p> <p><他分野に求めるニーズ></p>		
キーワード	脳神経、医薬品	



シーズ名

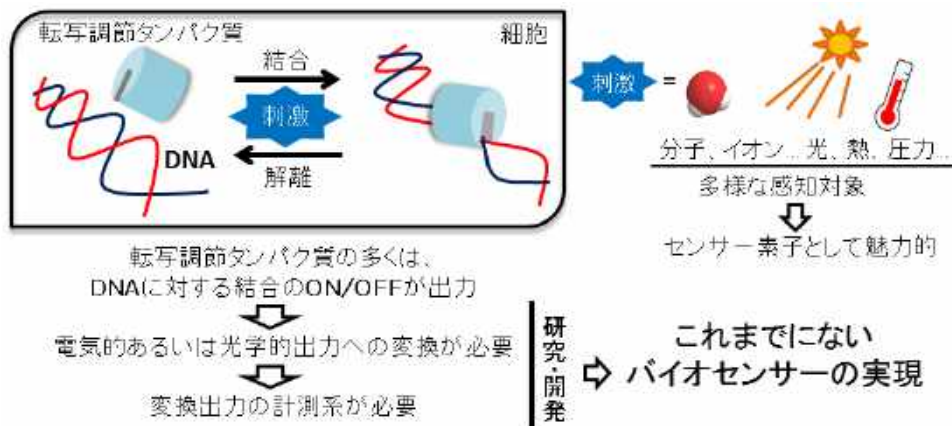
転写制御タンパク質を使ったセンサー素子の開発

氏名・所属・役職

中島 洋・理学研究科物質分子専攻・教授

<概要>

生体の細胞内で目的に応じた様々な刺激を高感度・高選択的に感知し、遺伝子からのタンパク質合成の制御を行うタンパク質を転写調節因子と言います。私たちは、この転写調節タンパク質の高度な感知能力を利用し、これまでの酵素反応を利用するものとは異なる、新しいバイオセンサーを創ろうとしています。



<アピールポイント>

従来のバイオセンサーでは、刺激(感知の対象)を基質とする酵素反応を利用し、酵素の基質選択性がセンサーの選択性に対応します。酵素反応が酸化還元を伴うものであれば、反応を電極で計測することは比較的簡単ですが、それ以外の場合、反応に応じて電気化学的信号に変換する仕組みが必要です。この煩雑さがバイオセンサーの応用を制限する一因になっています。また、感知の際に刺激を消費してしまうため、低濃度、少量のサンプルでは、刺激の濃度が変化することも問題です。転写調節因子をセンサー素子に用いる私たちのセンサーでは、転写調節因子の DNA に対する結合の ON/OFF を電気信号に変化する仕組みを作り込めば、どのような転写制御因子にも応用が可能のため、転写調節因子次第で様々なセンサーが構築可能です。また、転写調節因子は、酵素と異なり、刺激を消費しませんので、微量の刺激を定量性よく計測することが可能です。このように、私たちが目指すバイオセンサーは、酵素型のものとは全く異なる原理で動作するため、バイオセンサーの新たな応用領域を開拓できると考えています。

<利用・用途・応用分野>

転写調節因子は、もともと細胞液内で特定の刺激を感知するよう進化してきたため、それを利用するバイオセンサーもまた、生体組織における微量物質の検出に適しています。したがって、診断医療の応用が最も可能性が高いと考えます。現在開発中のものは、生体組織でシグナル伝達物質として放出される一酸化炭素(CO)センサーです。生体組織にマイクロ電極として穿刺した状態で、一酸化炭素の組織動態計測を目指しています。COを一酸化窒素や硫化水素と区別して感知するセンサーは、まだ知られていないため、CO 選択的な毒ガスセンサーとしての用途も考えられます。

<関連する知的財産権>

該当なし

<関連するURL>

<http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/chem/biomol/>

<他分野に求めるニーズ>

転写調節因子のセンサー素子から得られる電極信号を計測、加工する技術

キーワード

バイオセンサー、転写調節因子、タンパク質電気化学



シーズ名

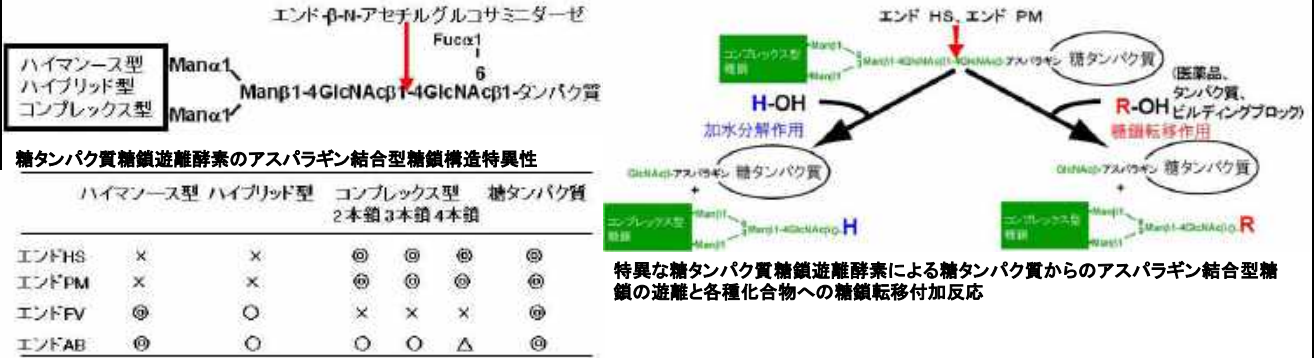
特異な糖タンパク質糖鎖遊離酵素を用いた糖鎖付加・組換え技術

氏名・所属・役職

伊藤和央・理学研究科・准教授

<概要>

糖タンパク質からアスパラギン結合型糖鎖を遊離するエンド-β-N-アセチルグルコサミニダーゼを探索し、その構造と機能に関する研究を行っている。そのうち、下記4種の酵素は、インタクトな糖タンパク質からアスパラギン結合型糖鎖を糖鎖構造特異的に遊離するとともに、糖鎖を他の化合物に転移・付加する。また、これら酵素の遺伝子大量発現系と精製法を構築し、酵素の供給システムを整えた。



<アピールポイント>

従来の酵素は、変性した糖タンパク質からハイマンズ型糖鎖を遊離するが、インタクトな糖タンパク質からの遊離は極めて遅い。また、ヒト型多分岐コンプレックス型糖鎖には全く作用しない。一方、本シーズの酵素はいずれもインタクトな糖タンパク質から効率よく糖鎖を遊離する。また、エンド HS とエンド PM はヒト型多分岐コンプレックス型糖鎖極めてよく遊離する。一方、エンドFVとエンドABは、酵母などに特徴的なハイマンズ型やハイブリッド型糖鎖を遊離する。これらの酵素を組み合わせると、糖タンパク質の機能を損なうことなく、すべてのアスパラギン結合型糖鎖を除去できる。また、遊離した糖鎖を様々な化合物に転移導入し、多様な構造のアスパラギン結合型糖鎖付加した配糖体を合成できる。さらに、糖タンパク質糖鎖の相互組換えが可能となる。

<利用・用途・応用分野>

- ・糖タンパク質バイオ医薬品の糖鎖組換えによる高機能化ならびに糖鎖抗原性の除去
医薬抗体やエリスロポイエチンなどの糖タンパク質医薬品の糖鎖を、本シーズの酵素で除去し、異なる糖鎖を転移導入し、安定性や薬理作用を高めることが期待できる。酵母で発現した糖タンパク質医薬品の糖鎖を、本シーズの酵素で除去またはヒト型糖鎖に組換え、異種糖鎖抗原性による副作用を抑制することが期待できる。
- ・生体認識配糖体の合成
本シーズの酵素を用いて、糖タンパク質のアスパラギン結合型糖鎖を各種生理活性物質に転移導入し、糖鎖の生体認識機能を有する配糖体を合成できる。薬剤の安定化やデリバリーあるいはウイルス、細菌の特異的捕捉材の開発に応用できる。
- ・酵素による糖タンパク質糖鎖診断
血液や組織の糖タンパク質から、本シーズの酵素を用いて糖鎖構造特異的に糖鎖を遊離し、質量分析計を併用して糖鎖部分の高感度分析が可能となる。がん化や各種疾患にともなう糖鎖構造の変化を捉えて、新たな高感度・迅速な臨床糖鎖診断法の構築が期待できる。

<関連する知的財産権>

特願 2012-255631 糖タンパク質の糖鎖を遊離させる活性を有する酵素および該酵素を用いる糖鎖の遊離方法
特願 2013-108153 糖タンパク質の糖鎖を遊離させる活性を有する酵素およびその製造方法、該酵素を用いる糖鎖の遊離方法

<関連するURL>

<他分野に求めるニーズ>

天然糖タンパク質の供給系、均一な構造のアスパラギン結合型糖鎖の供給系、糖鎖導入配糖体の薬理検定系、糖タンパク質医薬品の効能検定系、糖鎖の高感度かつ簡易分析系

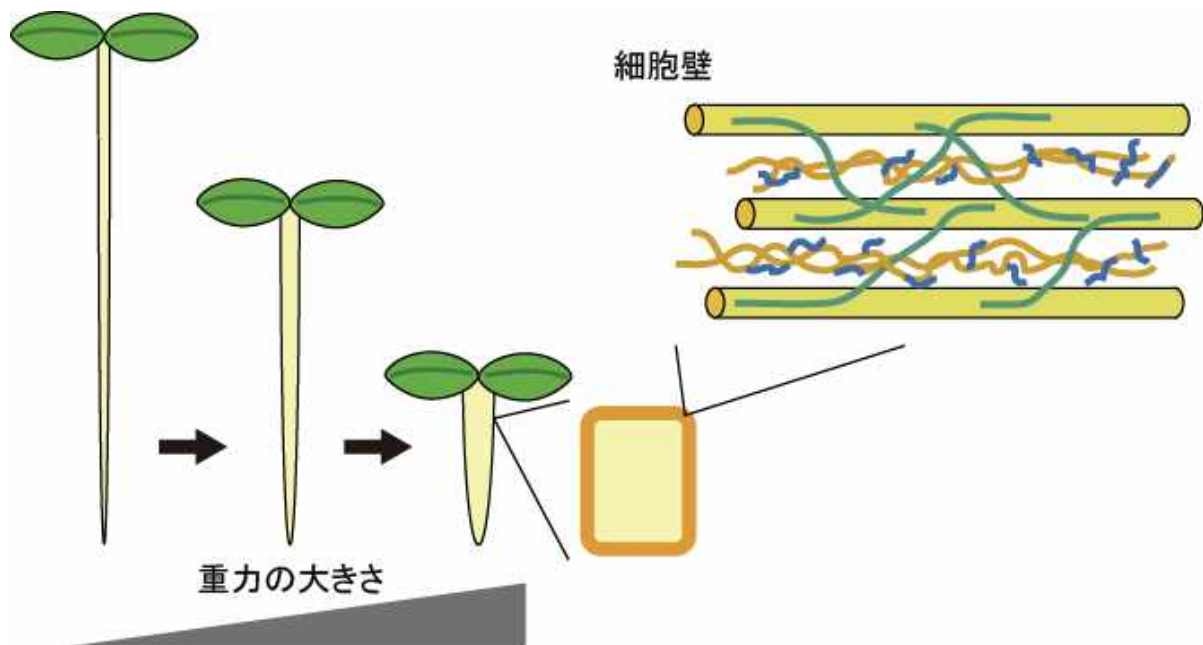
キーワード 糖鎖技術、糖鎖組換え、バイオ医薬品、生体認識配糖体、糖鎖診断、糖タンパク質

	シーズ名	抗重力反応を利用した有用植物の生産
	氏名・所属・役職	理学研究科生物地球系専攻 教授 保尊 隆享、准教授 若林 和幸、准教授 曾我 康一

<概要>

植物は、地球上のすべての生物にとってエネルギー（栄養）の供給源であると同時に、地球環境の維持においても不可欠な役割を担っている。このような植物は、数億年前に生物の先陣を切って陸に上がって以来、重力の力に抵抗する反応（抗重力反応）を発達させて、陸上で進化してきた。植物の抗重力反応において、中心的な役割を担っているのは細胞壁である。細胞壁は、セルロース繊維とマトリックスからなり、個々の細胞を取り囲んでその形や大きさを直接的に制御すると同時に、植物体全体に力学的な強度を与えている。

陸上で抗重力反応を発達させた植物は、水不足、温度変化、圧力や接触など、陸上における他のストレスに対しても強い抵抗性を示して繁栄してきた。したがって、人為的に植物体の抗重力反応を活性化することによって、頑丈でストレスに強く生産性の高い作物を作り出すことができる。また、抗重力反応の活性化により植物体の大きさや形が変化するので、これをうまく操作することによって、園芸的価値の高い品種をつくるのが可能になる。



<アピールポイント>

植物にある種のストレスを与えて、他のストレスに対する耐性を高める発想は独創的であり、特に重力をその手段に使うアイデアはユニークである。当研究グループは、8回の宇宙実験やそのための地上研究を通して、重力を有効に利用するためのノウハウを蓄積している。

<利用・用途・応用分野>


1. 生産性の高い作物の作出
2. 園芸的価値の高い作物の作出
3. 有用部位の割合が高い作物の作出

<関連するURL>

<http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/biol/pphys/space.html>

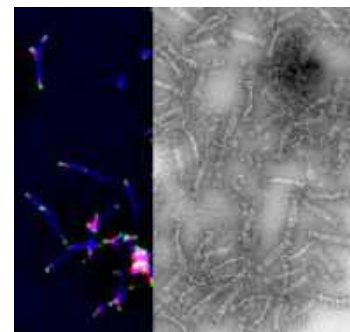
キーワード	植物、環境、作物、食品、園芸
-------	----------------

	シーズ名	急速凍結レプリカ電子顕微鏡法を用いた可視化技術
	氏名・所属・役職	宮田真人・理学研究科生物地球系専攻・教授
<p><概要></p> <p>急速凍結レプリカ電子顕微鏡法は、生体材料やソフトマターなど水を含む試料を急速に凍結し、割断と昇華の過程により対象物を露出させたのちに金属蒸着を行い、形成されたレプリカ像を透過型電子顕微鏡で可視化する技術である。得られる像は走査型電子顕微鏡法(SEM)と似た印象を与えるが、以下に述べる大きな特長がある。(1) 観察は透過型電子顕微鏡で行うため、その解像度はサブナノメートルでありSEMの約10倍優れている。(2) 化学固定を行う必要がないため、元に近い構造を観察できる。(3) 瞬間的に凍結するため、サブミリ秒の時間分解能をもって観察できる。(4) クライオ電子顕微鏡など、他の高解像度の電子顕微鏡技術とは異なりきわめてコントラストの高い像が得られるため、画像の平均化を行うことなく解析が可能である。右図は、抗生物質、ペニシリンによりダメージを受けた枯草菌、菌体の中央より細胞質(黄色)がとび出しつつある(菌体長は約5ミクロン)。</p> <div data-bbox="1011 539 1437 846" data-label="Image"> </div> <p><アピールポイント></p> <p>この技術は1980-2000年頃に主に動物細胞の生理学分野に応用され、多大な貢献を残したが、習得に職人的な勤と数か月の期間を要することなどから次第に敬遠され、2011年には、この技術を使える現役研究者は世界中に数名を数えるのみとなった。しかし、同技術の、数10マイクロメートル平方という広い範囲の生物試料を、高い空間および時間分解能で、高コントラストに可視化するパフォーマンスは他の技術では決して達成できないものである。そこで、H24-28(2012-2016)年度、文部科学省科研費、新学術領域研究「運動超分子マシナリーが織りなす調和と多様性(略称:運動マシナリー)」の総括班(2億839万円;間接経費および、他研究機関で執行された経費を含む)活動として、技術の再興と開発が行われた。また、同プロジェクトは2017-2018年度には大阪市立大学の重点研究へと引き継がれた。現在、私たちと学内外の13の研究グループとの共同研究が進行中で、すでに以下の論文が発表、あるいは発表に近い段階にある。また、これまでに企業との受託研究と共同研究1件ずつを実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tulum I, Tahara YO, and Miyata M (2019) Peptidoglycan layer and disruption processes in <i>Bacillus subtilis</i> cells visualized using quick-freeze, deep-etch electron microscopy. bioRxiv. doi: 10.1101/600171. 2. Trussart M, Yus E, Martinez S, Baù D, Tahara YO, Pengo T, Widjaja M, Kretschmer S, Swoger J, Miyata M, Marti-Renom MA, *Lluch-Senar M, and *Serrano L (2017) Defined chromosome structure in a genome-reduced <i>Mycoplasma pneumoniae</i>. Nature Communications. 508(4):1050-1055. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.132. <p><利用・用途・応用分野></p> <p>(1) 抗菌物質や抗菌素材による微生物へのダメージの可視化による、メカニズム解明と販売促進、(2) 細菌やウイルスの宿主細胞への感染過程の可視化による、メカニズム解明と販売促進、(3) 有用微生物表面構造の可視化による、メカニズム解明と販売促進、(4) エマルジョンなど水を含んだ素材の高解像度での可視化、(5) 水を含まない素材の高解像度での可視化。</p> <p><関連する知的財産権></p> <p><関連するURL></p> <p>http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/~miyata/index.html</p> <p><他分野に求めるニーズ></p>		
キーワード	電子顕微鏡, 表面構造, ソフトマター, 抗菌物質, 抗菌素材, 病原細菌, 病原ウイルス	

	シーズ名	ヒト肺炎マイコプラズマのタンパク質
	氏名・所属・役職	宮田真人・理学研究科生物地球系専攻・教授

<概要>

日本で毎年数万～数十万人が発症しており、ヒト市中肺炎の10-30%を占める“マイコプラズマ肺炎”は、マイコプラズマ・ニューモニエという小さな細菌によって起こる。この肺炎は、近年では2010-2011年と2016-2017年に世界的に大流行した。また、最近にはごく近縁のマイコプラズマ・ジェニタリウムが起す「非クラミジア性非淋菌性尿道炎」患者の増加も問題になっている。さらに、一般にはマイコプラズマ感染症はマクロライド系抗生剤での治療が行われているが、耐性菌の比率が増えていることも懸念されている。これらマイコプラズマは、菌体の片側に小さな突起“接着器官”を形成し、この突起で宿主組織の表面にはりつき、はりついたままに動く“滑走運動”を行う。



・参考動画(マイコプラズマ・ニューモニエの滑走の様子)

<https://www.youtube.com/watch?v=bjsKderHU5E>

右側：単離した接着器官の電子顕微鏡像

左側：蛍光標識した構成タンパク質

©大阪市立大学 宮田真人

この接着と滑走は、マイコプラズマの感染に必須である。接着器官は、多種類のタンパク質により形成される複雑な装置で、ゲノム情報を見るかぎり既知の生物に類似のものは一切存在しない。私たちは2000年頃から接着と滑走のメカニズムを明らかにするために、接着器官の構造と構成タンパク質、接着のための受容体とその結合対象などを明らかにしてきた。これらの研究により得られた情報はマイコプラズマ感染症に対処するための有用なシーズである。

<アピールポイント>

同様の研究は海外の数か所のグループでも行われている、以下の論文で示されるように、研究の達成度という面で私たちが抜きん出ている。また私たちは、1社との共同研究、数社への技術提供の実績を有する。

1. Kenri T, Kawakita Y, Kudo H, Matsumoto U, Mori S, Furukawa Y, Tahara YO, Shibayama K, Hayashi Y, Arai M, and [Miyata M](#) (2019) Production and characterization of recombinant P1 adhesin essential for adhesion, gliding, and antigenic variation in the human pathogenic bacterium, *Mycoplasma pneumoniae*. **Biochemical and Biophysical Research Communication**. 508(4):1050-1055. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.132.
2. Trussart M, Yus E, Martinez S, Baù D, Tahara YO, Pengo T, Widjaja M, Kretschmer S, Swoger J, [Miyata M](#), Marti-Renom MA, Lluch-Senar M and Serrano L (2017) Defined chromosome structure in a genome-reduced *Mycoplasma pneumoniae* **Nature Communications**. 8, 14665.
3. Kawakita Y, Kinoshita M, Furukawa Y, Tulum I, Tahara YO, Katayama E, Namba K, and [Miyata M](#) (2016) Structural study of MPN387, an essential protein for gliding motility of a human pathogenic bacterium, *Mycoplasma pneumoniae*. **Journal of Bacteriology** 198, 2352-9.
4. [Miyata M](#) and Hamaguchi T (2016) Integrated information and prospects for gliding mechanism of the pathogenic bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. **Frontiers in Microbiology** 7, 960.
5. Nakane D, Kenri T, Matsuo L, and [Miyata M](#) (2015) Systematic structural analyses of attachment organelle in *Mycoplasma pneumoniae*. **PLOS Pathogens**. 11, e1005299.

<利用・用途・応用分野>

(1) イムノクロマト法を用いた診断キットへの応用, (2) 治療薬および予防薬スクリーニングへの応用

<関連するURL>

<http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/~miyata/index.html>

<他分野に求めるニーズ>

キーワード	マイコプラズマ肺炎, マイコプラズマ・ニューモニエ, 診断キット, 治療薬, 予防薬
-------	--



シーズ名

植物の生物多様性の解明とその応用

氏名・所属・役職

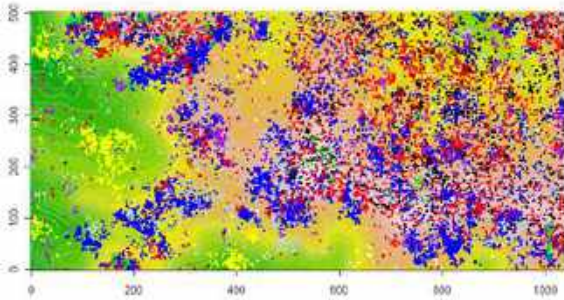
伊東明・理学研究科生物地球系専攻・教授

●ボルネオ熱帯雨林の長期森林動態

世界一多様性の高い熱帯雨林(マレーシア・サラワク州)に大面積調査区をつくって、森林の動態を継続的に調べています。

●多様性はどう生まれ・維持されているのか

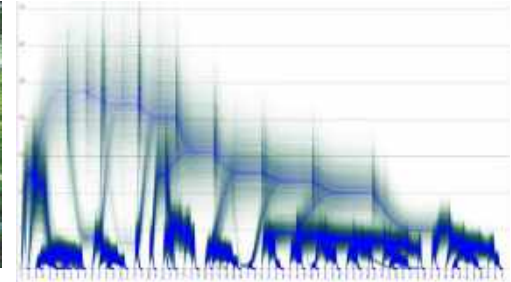
熱帯樹木の遺伝子を調べることで、進化の過程で熱帯雨林の多様性がどう生まれ、維持されてきたのか調べています。



すみわけによって共存しているフタバガキ科樹木.



熱帯雨林の巨木調査.



遺伝子解析で推定したフタバガキ科の系統樹.

●熱帯林の劣化評価と修復技術の開発

伐採や焼畑による熱帯林の遺伝的、生態的劣化の評価方法とその修復技術の開発をしています。

●雑種タンポポの形成・拡大過程

市民団体と協力して、西日本の雑種タンポポの拡大過程を遺伝子解析で調べています。



伐採による熱帯林の劣化



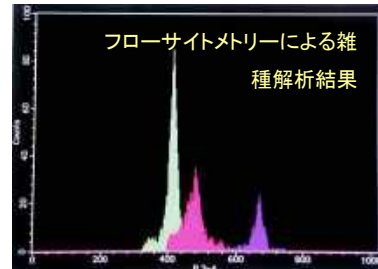
様々な形態のタンポポの花



密閉法による挿し木生



ミストハウスによる山引き苗生産



フローサイトメリーによる雑種解析結果



DNAの長さ (塩基回数 bp)

DNA 解析

<アピールポイント>

植物を対象に、多様性がどう進化し、維持されているのかを解明することを目指した生態学的な研究を行っています。こうした基礎的な研究で得られた成果を環境修復に役立てたり、市民にわかりやすく伝えることで生物多様性の理解の普及に貢献したりすることができます。

<利用・用途・応用分野>

環境科学、生態系修復、環境教育、生物多様性保全、熱帯林

<関連する知的財産権>

なし

<関連するURL>

研究室 HP <http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/biol/pecol/pecol.html>

タンポポ調査・西日本 <http://gonhana.sakura.ne.jp/tanpopo2020/index.php>

<他分野に求めるニーズ>

野外調査の自動化。

キーワード

生態学、熱帯林、生物多様性、外来植物、環境修復

	シーズ名	昆虫の季節適応・環境応答
	氏名・所属・役職	後藤慎介・大学院理学研究科・教授 淵側太郎・大学院理学研究科・准教授
<p><概要> 多くの動物は一日の変化，季節の変化に合わせて生活しています．では彼らは野外で実際にどのような生活を送っているのでしょうか．どうやって一日を知るのでしょうか，どうやって季節を知るのでしょうか．ここには一日を予測する概日時計や季節を予測する光周性を含め，さまざまな生理学的な性質が関わっています． 私たちはそれぞれの対象動物の野外での生活を念頭におき，生物の多様性に着目しながら生物機能の研究をするという比較生理学の立場から，対象動物の生活史の生理学的解析を行っています．主な対象は昆虫ですが，それ以外の何種かの無脊椎動物も対象に研究を行ってきました．研究内容に関しては我々の研究室のホームページ（下記）も参考にしてください．</p> <p><アピールポイント> 私たちはこれまで多くの動物を用いて研究を行ってきました．研究を通して得られた生活史に関する情報やその動物の生理学的特性，飼育法に関する情報を提供可能です．これまでに扱ってきた動物は以下のとおりです． ●マダラスズ ●マングローブスズ ●ホソヘリカメムシ ●チャバネアオカメムシ ●ナガメ ●ヒメマルカツオブシムシ ●ルリキンバエ ●ナミクバエ ●シリアカニクバエ ●ヒロズキンバエ ●キイロショウジョウバエ ●セイヨウミツバチ ●ニホンミツバチ ●チャコウラナメクジ ●アジアカブトエビ ●ナミハダニ など</p> <p><利用・用途・応用分野> 昆虫の生理学的特性についての情報提供．また，害虫駆除や昆虫利用の基本的なデータとして重要な生活史の解明，生活史形質に関わる生理学的特性の解析，高温・低温・乾燥などストレスに対する耐性の解析，活動タイミングの測定．</p> <p><関連する知的財産権> 特許第 5065399 号 ニクバエ類およびクロバエ類昆虫の卵巣発達期および産卵用培地，ニクバエ類およびクロバエ類昆虫の飼育方法，および医療用昆虫 平成 24 年 8 月 17 日取得</p> <p><関連するURL> http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/biol/aphys/index.html</p> <p><他分野に求めるニーズ></p>		
キーワード		昆虫利用，害虫管理，害虫駆除，品質管理




ナミハダニ



ナミクバエ



チャバネアオカメムシ

	シーズ名	森林生態系の構造と機能
	氏名・所属・役職	名波哲・理学研究科 生物地球系専攻・准教授

<概要>

森林群集における植物の種多様性維持機構を説明するため、植物個体間の相互作用に注目している。固着性生物である植物においては、群集の空間構造を考慮することが重要であると考え、空間構造の形成過程に関わる植物の生活史特性、特に繁殖特性、ならびに形成された空間構造が逆に生活史特性に及ぼす効果について研究を進めている。国内では照葉樹林を主なフィールドとし、研究事例の少ない雌雄異株植物を対象にしている。また森林保全の立場から、森林内に侵入しつつある外来植物の個体群動態の研究も進めており、実証的かつ理論的に森林保全についての提言を行うことを目指している。マレーシアボルネオ島の熱帯多雨林においては、樹木の極めて高い種多様性の創出と維持のメカニズムの迫るため、花粉媒介による遺伝子流動の範囲の違いに依存して、個体群内の遺伝的分集団化の程度が異なる、という仮説のもと、花粉媒介様式の異なるフタバガキ科樹種の比較研究を進めている。



東南アジアの熱帯多雨林



日本の照葉樹林



性転換する樹木、ウリハダカエデ



外来樹種ナンキンハゼ

<アピールポイント>

森林を構成する高木種は、その体の大きさと寿命の長さから生態系の骨格を作り上げる生物である。高木種が集団を維持することにより、動物にとっての食物資源や住み場所場所が提供される。森林はまた、水源涵養機能や二酸化炭素固定機能などを通じて環境を制御している。森林生態系の構造と機能を明らかにすることは、私たち人間にとって住みよい環境の長期的・安定的な保証につながる。

<利用・用途・応用分野>

森林保全、自然保護、環境教育など。

<関連するURL>

<http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/biol/pecol/pecol.html>

<http://www.sci.osaka-cu.ac.jp/biol/file/lab/pecol.pdf>

キーワード	植物、樹木、生物多様性
-------	-------------

	シリーズ名	微生物腐食の事例解析
	氏名・所属・役職	川上洋司・工学研究院・准教授
<p><概要></p> <p>2006年にアラスカにおいて原油配送パイプラインから原油が自然環境へ流出する事故が生じ、原油配送が停止しました。この事故による環境汚損および経済損失は甚大でありました。事故の原因は配管の腐食でしたが、その腐食は微生物によって引き起こされる“微生物腐食”であったとされています。アラスカでの事故以外にも微生物腐食による事故が多数報告されています。微生物腐食による経済損失は概算で GNP の 0.5～2.5%に達するとされています。</p> <p>微生物は環境中いたるところに生息します。そのため、材料が水と接する所では微生物腐食が生じる可能性があり、燃料タンクでの事例や熱交換器、配水管などの身近なところで生じた事例についても多数報告されています。微生物腐食の特徴の一つとして、その腐食速度が非常に速いことがあげられます。そのため、予期される以前に材料の健全性が損なわれ、微生物腐食が甚大な事故を引き起こすことがあります。微生物が腐食に関与することはあまり知られていないため、微生物腐食が一般の腐食として見過ごされることも多く、適切な対策がなされないことがあります。微生物腐食への対策を誤ると効果が無いのみならず、微生物腐食を加速させ被害を拡大させることもあります。微生物腐食による事故を防ぐためには生じた腐食が微生物によって引き起こされた腐食であるのか否かを判断し、微生物腐食が疑われた場合にはそれに応じた対策を行う必要があります。</p> <p>当研究室では微生物腐食の事例解析を行い、その結果を基にして対策を検討します。</p> <p><アピールポイント></p> <p>事故現場での検証実験、研究室での再現実験などにより、腐食の原因を同定するとともに対策について検討します。</p> <p><利用・用途・応用分野></p> <p>上下水道などのインフラ施設、海洋構造物、プラントや水処理施設</p> <p><関連する知的財産権></p> <p><関連するURL></p> <p><他分野に求めるニーズ></p>		
キーワード	微生物腐食, 金属材料, SRB, IB, バイオフィルム	



シーズ名

天然生理活性物質を基とした新規抗腫瘍剤及び薬物送達法の開発

氏名・所属・役職

東 秀紀・工学研究科化学生物系専攻・講師

<概要>

1'-Acetoxychavicol (ACA) は抗腫瘍性、抗炎症性など様々な薬理効果をもつショウガ由来の有用な化合物であるが、難水溶性かつ水溶液中では不安定といった問題があった。これを解決するため、我々は水溶性シクロデキストリン (CD) と ACA の粉末同士を高速振動粉碎法により混合し、包接率 60% の安定な水溶性複合体の作製に成功している。これを応用し、ACA の薬物送達キャリアとして自己集合性 CD ベシクルを用い、がん細胞特異的なリガンドに CD と親和性の高いアダマンタンを導入することで、表面にリガンドを提示した ACA 含有 CD ベシクルの作製に成功している。実際、多くのがん細胞表面に過剰発現している葉酸レセプター (FR) のリガンドである葉酸 (FA) を提示した場合、これらのがん細胞に対して高い抗腫瘍活性を示すことを確認している。この手法ではリガンド部位は CD ベシクルに「はめ込む」だけでよく、簡便に特異性を調整可能と考えている。

一方、ACA の分解産物の一つである HPA が細胞内の還元性物質であるグルタチオンを低下させる効果をもつことを見出している。HPA 自体は ACA とは異なり抗腫瘍、抗炎症効果を示さないため、例えば細胞内に活性酸素種を発生させてがん細胞を殺傷するような光線力学療法における併用剤としての応用が考えられる。更に、HPA はメラノーマに対して高い取り込み能を示すことを確認しており、これを利用した、メラノーマへの薬物輸送ツールとしての研究も行っている。

以上、CD ベシクルをキャリアとした天然生理活性物質である ACA の薬物送達や、HPA のメラノーマ特異性や生理活性を利用したメラノーマに対する新規治療法の開発などの研究を行っている。

<アピールポイント>

低分子の有機化合物の合成や CD を用いた難水溶性物質の水溶化技術、CD ベシクルの作製方法などの技術を有している。

<利用・用途・応用分野>

難水溶性物質の水溶化及び薬物送達、光線力学療法への応用など。

<関連する知的財産権>

1. 特許第 5714311 号“水難溶性薬理活性物質の薬理活性を維持しながら水溶性を付与する方法”
2. 特許第 5577489 号“コラーゲン産生促進剤”

<関連するURL>

<他分野に求めるニーズ>

蛍光標識した薬剤の担がんマウスにおける生体内イメージング技術。

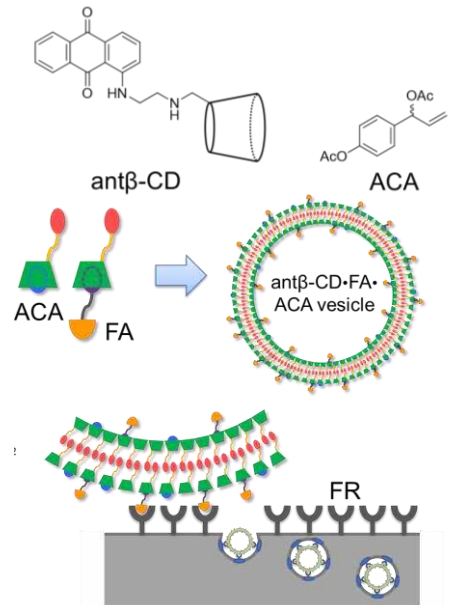


図 1. 葉酸レセプターを介した ACA 含有 CD ベシクルの薬物送達

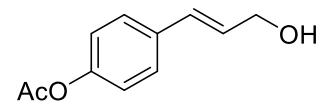



図 2. HPA の構造

キーワード

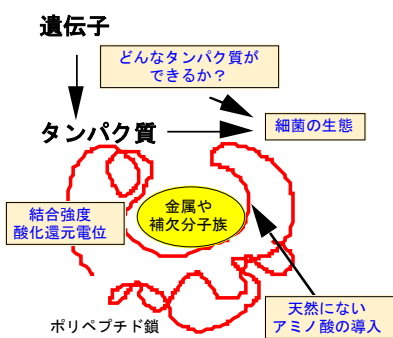
生理活性物質・薬物送達・グルタチオン・アポトーシス・光線力学療法

	シーズ名	酸化還元タンパク質の構築原理とその利用
	氏名・所属・役職	北村 昌也・工学研究科化学生物系専攻・教授

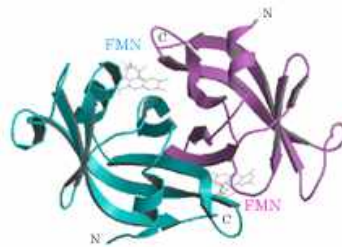
<概要>

硫酸還元菌 *Desulfovibrio vulgaris* (Miyazaki F)を研究材料として、その遺伝子を解析し、遺伝子工学的に組換えタンパク質を作り出し、その性質を決定するとともに、積極的な利用法を提案しています。

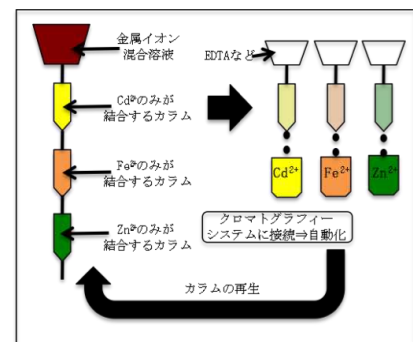
下水の周りは、不快な臭いがしませんか？その臭いの正体は、硫酸還元菌が放出した硫化水素です（臭いは我慢できますが、実は、毎年数人はこのために亡くなっています）。硫酸還元菌は、硫酸塩呼吸という特殊な呼吸系で生育しているため、通常の生物が持っていないような特殊なタンパク質を持っています。そこで私は、この菌が持っている補因子（金属イオンやフラビン誘導体など）結合タンパク質に着目して研究を行っています。このようなタンパク質は、酸化還元という機能は主に補因子に任せ、ペプチド鎖部分は、「枠組み」となっていますが、そのペプチド鎖部分は、生体内で反応を行う相手の選択や補因子の選択性や結合強度、酸化還元電位の決定をしていると考えられます。これらの関係を明らかにすると同時に、その性質を使って新たな生物プロセスが提案できないかと考えています。



遺伝子からタンパク質へ



FMN 結合タンパク質のリボンモデル



金属イオン回収システムの概念図

<アピールポイント>

天然には、たくさんのタンパク質が存在します。これを改変したタンパク質や、さらに天然にないアミノ酸を導入したタンパク質を考えれば、とてつもない種類のタンパク質が想定できます。つまり、タンパク質工学は、目的に合致したタンパク質を「作り出す」無限の可能性を秘めていると言っても過言ではないかもしれません。その中で、酸化状態を制御することによって、(改変)酸化還元タンパク質を利用すれば、分子素子などへの応用が可能かもしれませんし、環境中からレアメタルを回収するシステムも作り出せるかもしれません。

<利用・用途・応用分野>

環境改善を意図して、硫酸還元菌を駆除するといった消極的な利用だけでなく、積極的な応用を考えています。例えば、金属タンパク質の結合金属イオンの選択性を利用すれば、有用な微量金属の効率的回収システムができると考えています。また、フラビン誘導体と枠組みの関係、つまり酸化還元タンパク質の成り立ちが理解できれば、新たな分子素子、すなわち1分子メモリやスイッチング素子としての用途が考えられます。

<関連する知的財産権>

なし


<関連するURL>

<http://www.bioa.eng.osaka-cu.ac.jp/bic/index-ie.html>

<他分野に求めるニーズ>

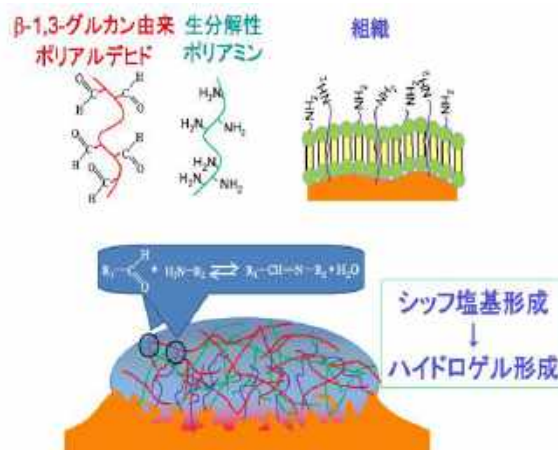
分子を基板上に並べる、樹脂に固定化する、タンパク質を安定化させる、といった工業化に向けた応用技術

キーワード	酸化還元タンパク質、補因子、金属イオン回収、分子メモリ
-------	-----------------------------

	シーズ名	バイオポリマーを用いる新規組織接着性止血剤・癒着防止材
	氏名・所属・役職	長崎 健・工学研究科化学生物系専攻・教授

<概要>

現在市販されている止血剤において、フィブリン糊はウイルス感染の危険性が高く接着強度が弱い問題点がある。また、ポリアミンアルデヒド系は血管閉塞等の後遺障害の可能性や低分子アルデヒド類の高い神経・組織障害性が指摘されており、決して満足できるものではない。そこで、本研究では、微生物由来で側鎖グルコースを持つβ-1,3-グルカン(医薬品やサプリメントとしてこちらも安全性が確認されている)の側鎖グルコースを過ヨウ素酸により選択的に酸化し、生分解性主鎖を有するポリアルデヒドを作製した。そして、生分解性ポリアミンと混合し得られた水ゲルは、ゲル強度のが高く、*in vitro*, *in vivo* (マウス、ラット、犬)においても低毒性で皮膚に対しても低刺激性であり、血液化学的にも安全で、炎症性も低いことが明らかとなった。動物出血モデルを用いた止血効果において有効性が確認された。



また、β-1,3-グルカンとフェニルボロン酸ビニルポリマーの二成分からなる、グルコース濃度応答性インジェクタブル水ゲル材料を開発し、生体内グルコース濃度に応答する癒着防止材の開発に成功した。

<アピールポイント>

ウイルス感染の危険性が無く、生体適合性が高く安全性・接着速度・強度に優れた高分子水ゲル止血剤・インジェクタブル癒着防止材の開発に成功した。

<利用・用途・応用分野>

医用止血剤・医用接着剤・止血用接着剤・創傷被覆材料・癒着防止材・細胞三次元培養用ゲル・薬物コントロールリリース用水ゲル・再生医療用組織補填剤／強化剤

<関連する知的財産権>

β-1,3-グルカン由来ポリアルデヒド／ポリアミン水ゲル、特許 5660781 号、大阪市立大学・ダイソー株式会社

<関連するURL>

<http://www.bioa.eng.osaka-cu.ac.jp/bfc/>

<他分野に求めるニーズ>

共同開発企業を求めています。

キーワード	止血用接着剤・水ゲル・生体高分子・生体適合性・高分子ゲル
-------	------------------------------



シーズ名

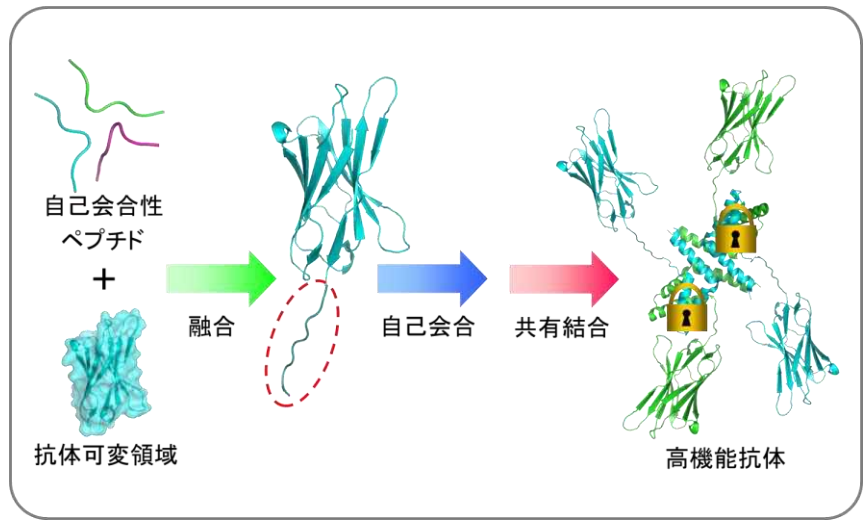
自己会合性ペプチドを利用した抗体高機能化技術

氏名・所属・役職

中西 猛・工学研究科・准教授

<概要>

抗体医薬は、がんやリウマチをはじめとする難治性疾患に対する治療薬として注目されており、国際的に激しい開発競争が繰り広げられている。現在主流の完全長(IgG)型抗体を用いる場合、大量投与と製造方法に起因するコスト高が相まって、高額な治療法となってしまうため、医療経済的視点から克服すべき課題である。一方、微生物を用いて高効率に生産が可能な低分子化抗体では、製造コストの低減は期待できるものの、低分子化に伴う機能低下が指摘されている。そのため、従来のIgG型抗体と比較して、機能的に同等あるいは凌駕する組換え抗体を、安価に作製できる技術が求められている。



自己会合性ペプチドを利用した抗体高機能化技術の概念図

そこで、我々はヘテロ4量体を形成する自己会合性ペプチドに着目し、抗体高機能化技術の開発を行っている。これまでに、2種の短鎖ペプチドを2種の抗体可変領域に各々融合することによって、2種の標的分子に結合可能なバイスペシフィック抗体を作製した。このバイスペシフィック抗体は、市販の抗体医薬に匹敵する機能を発揮したことから、我々が開発した手法は、抗体高機能化技術として有用であると考えている。

<アピールポイント>

IgG型抗体は、一般に高等細胞を用いて生産されるが、微生物に比べて、増殖が遅く、高い培養コストを必要とする。本技術では自己会合性ペプチドを利用し、微生物発現系で生産可能なサイズの単量体ユニットを自発的に会合させ、ボトムアップ的に高分子量化を図ることで、生産性と機能性の両立を目指している。

<利用・用途・応用分野>

本技術を用いることで、高い生産性と機能性を備えた治療用抗体を作製できる可能性があるため、コスト低減の観点から医薬分野に貢献できると考えている。また、本技術は、タンパク質分子連結技術の新規な提案であることから、他のタンパク質分子でも適用可能であり、基礎的研究分野からセンシング、イメージングへの応用に至るまで幅広い分野での利用が期待される。

<関連する知的財産権>

なし

<関連するURL>


北村研究室ホームページ <http://www.bioa.eng.osaka-cu.ac.jp/bic/>

<他分野に求めるニーズ>

バイオ医薬品の薬物動態評価系

キーワード

抗体医薬、自己会合性ペプチド、遺伝子組換え、微生物生産、高機能化

	シリーズ名	食品成分による生活習慣病の予防効果および創傷治癒促進効果の作用メカニズムの解明とその応用戦略に関する研究
	氏名・所属・役職	小島 明子・生活科学研究科・准教授

<概要>

「食と健康」は切っても切り離せないものです。一方では、生活習慣病の発症は食生活と密接に関与しています。しかしながら、食品成分が有する疾病予防や病態改善効果を見出すことは、健康増進や健康長寿の一端を担うことができます。

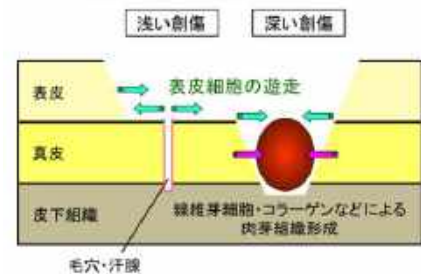
本シリーズでは、細胞レベルおよび動物レベルの疾患モデルを用いて「食品成分による生活習慣病（ガン、炎症性肝疾患、肥満、神経変性疾患〔アルツハイマー病、パーキンソン病〕）の予防効果の作用メカニズムの解明とその応用戦略」を研究し、機能性食品への開発に応用しています。

皮膚の老化によって生じる肌の皺やたるみは、男女を問わず永遠の問題です。さらに、皮膚の創傷を早く治すことは、健康長寿で若さを保ち、かつ、QOL改善・向上にもつながることが示唆されます。これらは、皮膚の線維芽細胞のコラーゲンやエラスチン産生能および表皮角化細胞の遊走能に大きく影響を受けます。そのため、**皮膚の線維芽細胞自身のコラーゲンやエラスチン産生能を亢進させること、角化細胞の遊走能を亢進させること**が重要な役割を果たします。

本シリーズでは、「皮膚のアンチエイジング効果および創傷治癒促進効果の作用メカニズムの解明とその応用戦略」を研究し、化粧品や医薬品への開発に応用しています。



創傷治癒の機序



<アピールポイント>

エビデンスに基づいた作用メカニズムを明らかにしていることであり、製品化に向けても他の商品と差別化できるという優位性をもたせることができます。

<利用・用途・応用分野>

健康食品、サプリメント、化粧品、医薬品など。

<関連する知的財産権>

1. コラーゲン産生能向上剤（特許第 4670040 号）
2. コラーゲン産生促進剤（特許第 5207227 号）
3. アルコール性肝障害予防または改善剤（特許 5403538 号）
4. コラーゲン産生促進剤（特許第 5577489 号）
5. コラーゲン産生促進剤、光老化防止剤、保湿機能改善剤および皮膚用剤組成物（特許第 5686365 号）
6. 抗肥満剤（特許第 5737889 号）
7. 線維芽細胞増殖促進剤、角化細胞遊走・増殖促進剤、エラスチン産生促進剤、ヒートショックタンパク質 47 産生促進剤、 α -平滑筋アクチン (α -SMA) 産生促進剤、及び光老化防止剤（特許第 5787285 号）
8. 角化細胞遊走・増殖促進剤を含む、創傷治癒剤、および褥瘡（床ずれ）治療薬（特許第 5787246 号）
9. サーチュイン遺伝子活性化剤（特許第 5930784 号）
10. 肝炎予防又は治療剤（特許第 5930814 号）
11. プロテアソーム活性化剤（特許第 6122652 号）
12. コラーゲン産生促進用、エラスチン産生促進用および/またはケラチノサイト遊走促進用組成物（特許第 6238190 号）
13. 脂肪細胞分化の抑制用、脂肪細胞の脂肪蓄積量低減用および/または脂肪細胞のアディポネクチン分泌促進用組成物（特許第 6156795 号）

<関連するURL>

<http://kojima-yuasa-lab.sakura.ne.jp/>

<他分野に求めるニーズ>

成分分析技術や臨床試験

キーワード	ガン、炎症性肝疾患、肥満、アルツハイマー病、パーキンソン病、アンチエイジング、皮膚線維芽細胞コラーゲン・エラスチン産生能、角化細胞遊走能
-------	--



シーズ名

抗加齢（アンチエイジング）効果を持つ栄養成分の探索

氏名・所属・役職

生活科学研究科 食・健康科学講座 教授 西川 禎一

<概要>

- ◆ **研究の背景**：悪性腫瘍や肺炎は加齢と共に増加します（図1）。しかし、高齢社会のわが国では、高齢者も現役であることが求められており、健康寿命の延長こそが重要です。
- ◆ **研究目標と内容**：実験動物を用いてアンチエイジング・免疫賦活など健康寿命の延長に有用な食品成分を探索し、「滋養強壮」と言う漠然とした概念に科学のメスを入れる（図2、3）

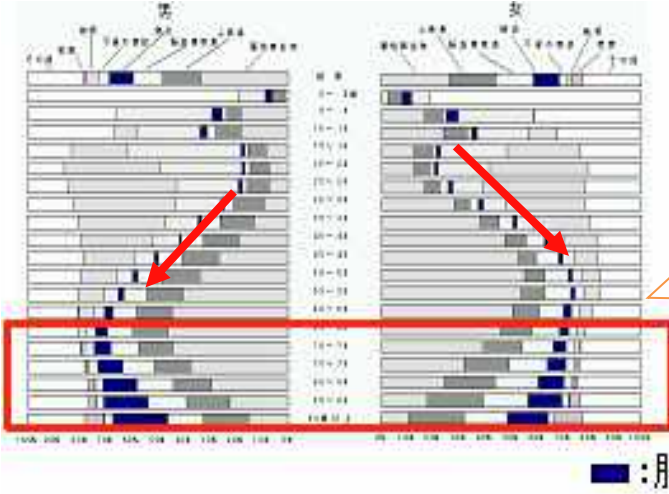


図1. 男女共に 30 代から悪性新生物（癌）による死亡が増え、70 代以降は肺炎による死者が急増します。加齢による生体防御機能の低下も一つの要因と考えられています

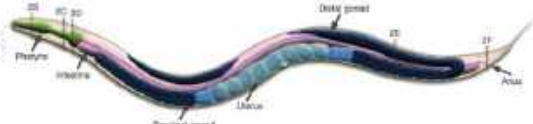


図2. 当研究室では上図のような線虫を用いて栄養などが寿命や免疫力に与える影響を調べています。

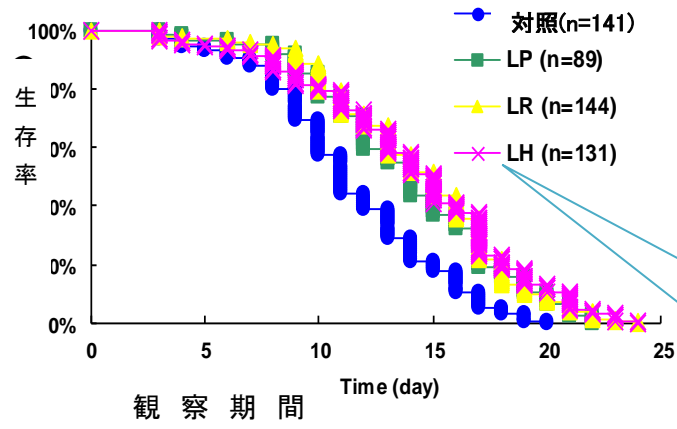


図3. 線虫にある種の被験物を食べさせたところ、普通の餌を食べている対照群に比べ有意に寿命が延びました。私たちの食生活も健康と寿命に大きな影響を与えられと考えられます。

<アピールポイント>

私達が開発した図2のような実験系を用いて、有用な機能成分の発見を目指します。

<利用・用途・応用分野>

食品・栄養・医療・医薬・漢方・健康食品・サプリメント・滋養強壮・免疫賦活・抗老化

<関連する知的財産権>

特願 2009-106466「被検物質評価方法」出願人・発明者：西川禎一、寺尾啓二 出願年月日：平 21 年(2009年) 4 月 24 日 登録番号 第 5535514 号

<関連するURL>

<http://www.life.osaka-cu.ac.jp/cgi/pro.cgi?4102>

<http://nishikawa-lab.net/>

<他分野に求めるニーズ>

キーワード 老化・免疫賦活・生体防御・栄養・機能性食品・アンチエイジング