2020.3 No.20

News



9 10

- 11 - 12

フォーラム富山「創薬」への期待	- 1	富山県からのお知らせ ――――
	•	BB/(13 5 17 13 / 13)
令和元年度総会議事要録	- 2	役 昌 一 監 —————
口们一块心丛战于女虾	_	K F F
第49回研究会 ————————————————————————————————————	_ 3	幹事会委員
カ47回 明元五	5	打爭以安良
第50回研究会 ————————————————————————————————————	- 5	名誉会員 ————
第30回则九云	5	10 高 女 貝
今和二年度宝山佐港ロル尚田安全 (L.J.1177) 活動却生	7	替助会員 ————
令和元年度富山医薬品化学研究会 (トメックス) 活動報告 ―	_ /	頁 切 云 貝
△和二左连江封=7/23	0	/n # // =7
令和元年度活動記録 ————————	- 8	編 集 後 記

フォーラム富山「創薬 への期待



長 齋 藤 滋 (富山大学長)

フォーラム富山「創薬」は、富山県における創薬を進 めるため、産学官の情報交換および交流を促進するとと もに研究開発の推進を図り、国民の保健医療福祉の向上 に貢献することを目的として2000年2月に創設されま した。年2回の研究会に、「富山医薬品化学研究会(トメッ クス)」を加えた活動を続け、本年で節目となる20年目 を迎えました。本フォーラムの運営にご尽力いただいて いる富山県・富山県薬業連合会・富山大学・富山県立大 学・富山県薬事総合研究センターなど関係機関の皆さま、 特に本フォーラムの役員・幹事会委員の皆さまの日頃か らのご尽力に対し、感謝と敬意を表します。

令和元年度も、2回の研究会を開催しました。春に行 われた第49回は、水口峰之教授(富山大学薬学部)の コーディネートにより「創薬を目指したタンパク質科学 の最前線」をテーマとして開催され、昭和大学医学部か らお招きした小野賢二郎教授による「オリゴマー仮説に 基づいたアルツハイマー病への治療アプローチ」と題し た特別講演、富山大学教員5名による一般講演が行われ、 創薬とタンパク質科学に関する最前線での取り組みにつ いてフロア聴講者との間で活発な意見交換が行われまし た。また、秋に行われた第50回は、森寿教授(富山大 学医学部)のコーディネートにより「神経精神疾患の基

礎的研究から創薬展開」をテーマとして開催されました。 県外からお招きした横浜市立大学医学部の高橋琢哉教授 と高崎健康福祉大学薬学部の福地 守准教授、富山大学 教員3名の講演があり、臨床分野を意識した診断治療に つながる基礎研究を含めた抗神経精神疾患薬の開発を目 指した最新の研究について、学生をはじめとした参加者 と多様な切り口での質疑応答が行われました。

本フォーラムは、産学官の様々な業種で異なる年齢の 方が一堂に会し、同一のテーマで互いの知見を深め親交 を育む貴重な機会です。関係者・参加の皆様には、メン バーが互いに信頼感と責任感を持ち研究会を単なる情報 交換の場に終わらせることなく、新薬の開発や共同研究 のスタートなど目に見える成果を期待しています。幸い にも、富山県では平成30年度に内閣府における「地方大 学・地域産業創生交付金の交付対象事業」の対象となり、 産学官連携による県内医薬品産業の発展を目指した「く すりのシリコンバレー TOYAMA | 創造コンソーシアム 事業が進められています。内閣府の事業は、あくまでも 期間限定のプロジェクトですので、「くすりの富山」を標 榜した継続的な活動を続けるにあたって、本フォーラム は、まさにこの役割を担える立場にあると思えます。

しかしながら最近の研究会において、企業からの参 加者が減少傾向となっていることが気がかりです。今一 度、本フォーラムのコンセプトや目的を再認識するとと もに、企業の現状における事業活動とのマッチングを意 識して、研究会で取り上げる話題の見直しや進め方の工 夫も必要かと思います。会員の皆さまには、既存の壁や 個別の利害などを越え、お互いの意識の向上を図るとと もに、当フォーラムを真の産学官連携・協業実現の場へ と成長させて頂くよう切望いたします。併せて、富山県 から創薬事業を基に新しい薬が開発されることを心から 祈っております。皆さまの益々のご活躍ご発展を祈念す るとともに、引き続いてのご支援ご協力をよろしくお願 いいたします。

フォーラム富山「創薬」令和元年度総会議事要録

●日 時:令和元年5月27日(月)14時00分~14時30分

●場 所:ホテルグランテラス富山4F「瑞雲の間」

●出席者: 26 名 委任状出席 55 名 計 81 名 (最終)

1. 開 会

司会者から令和元年度総会の開会宣言があった。

2. 会長挨拶

フォーラム富山「創薬」会長 齋藤 滋から挨拶があった。

3. 来賓挨拶

石井隆一富山県知事の挨拶 (市村仁志富山県厚生部 長代読) があった。

4. 議長選出

司会者から議長選出について提案があり、会則第19条により戸邉常任理事を選出した。

5. 議案審議

議長から、審議に必要な定足数について確認があり、司会者から、本日の出席者 26 名、委任状提出者 55 名、合計 81 名であることから、会則第20条の定足数 (構成員 (126 名) の過半数) に達している旨報告があり、議案審議に入った。

①平成30年度事業報告及び平成30年度収支決算報告について

事務局から、資料1及び資料2に基づき説明があった。引き続き、菊地正寛監事(富山県厚生部くすり政策課長)から平成30年度収支決算に係る監査報告があり、審議の結果、原案どおり承認した。

②令和元年度事業計画(案)及び令和元年度収支予算(案)について

議長から、令和元年度事業計画(案)について資料3に基づき提案があった。引き続き、事務局から令和元年度収支予算(案)について資料4に基づき説明があり、審議の結果、原案どおり承認した。

③役員について

事務局から、資料5に基づき、役員の交代について説明があった。一般社団法人富山県薬業連合会専務理事から、資料にある役員の中に、当該連合会及

び富山県医薬品工業協会の役員が含まれているが本総会後に交代となる者がいる旨の指摘があった。事務局から総会後における役員の交代については理事会での選任をもって承認をお願いしたい旨の提案があり、審議の結果、原案どおり承認した。なお、任期は令和2年3月31日まである旨報告があった。

④会員について

事務局から、資料6に基づき説明があり、審議の 結果、原案どおり承認した。なお、名簿に修正があ る場合は事務局に連絡願いたい旨依頼があった。

6. 報告

松谷裕二富山大学教授から、富山医薬品化学研究会 (トメックス)の平成30年度事業及び令和元年度事業 計画について報告があった。

7. 閉 会

司会者から令和元年度総会の閉会宣言があり閉会した。



第49回 研究会

●日 時:令和元年5月27日(月)14:30~18:15

●場 所:ホテルグランテラス富山「瑞雲の間」

●テーマ:『創薬を目指したタンパク質科学の最前線』

●コーディネーター:水口 峰之 (富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 教授)

《一般講演》

1)「X線結晶解析スクリーニングによる分子標的薬の探索 |

講師:横山 武司(富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)助教) 座長:水口 峰之 (富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 教授)

2) 「微量薬物標的同定を目指した多機能光ラベル法の開発 |

講師:友廣 岳則(富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)教授)

座長:井上 将彦(富山大学理事・副学長)

3)「有用物質生産を目指した二次代謝酵素の酵素工学」

講師:森田 洋行(富山大学和漢医薬学総合研究所 教授)

座長:田浦 太志 (富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 准教授)

4)「ヒト、ウサギ、サメモノクロナール抗体の迅速作製と創薬への応用」

講師:小澤 龍彦(富山大学大学院医学薬学研究部(医学)助教) 座長:村口 篤(富山大学大学院医学薬学研究部 特別研究教授)

5)「細胞内癌関連抗原由来ペプチドを標的としたT細胞受容体様抗体の開発し

講師:黒澤 信幸(富山大学大学院理工学研究部(工学)教授) 座長:磯部 正治(富山大学大学院理工学研究部(工学)教授)

《特別講演》

1)「オリゴマー仮説に基づいたアルツハイマー病への治療アプローチ」

講師:小野賢二郎(昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門教授) 座長:西条 寿夫(富山大学大学院医学薬学研究部(医学)教授)

《富山県からのお知らせ》

1) 『医薬品産業の振興に向けた取り組み』(厚生部くすり政策課)

※《一般講演》《特別講演》の要旨はホームページ「研究レポート」をご覧ください。 フォーラム創薬



第49回研究会



フォーラム富山「創薬」第49 回研究会は、令和元年5月27 日(月)、ホテルグランテラス 富山において開催された。大学 や製薬企業の研究者、医療関係

者、県関係者など93名が参加した。

今回の研究会は「創薬を目指したタンパク質科学の

コーディネーター 水口 峰之

最前線」をテーマとして企画した。開会にあたって、 今年度からフォーラム富山「創薬」会長に就任した齋 藤滋富山大学長より、フォーラム富山への期待と展望 についてお話いただいた。続いて来賓の挨拶として、 市村仁志富山県厚生部長からフォーラム富山「創薬」 顧問の石井隆一富山県知事からのコメントの代読と富 山県関係機関との連携促進についてお話いただいた。

第49回研究会では5名の先生方にご講演いただいた。最初に、富山大学の横山武司先生が、X線結晶解析スクリーニングによる分子標的薬の探索について講演された。横山先生は、化合物ライブラリを用いてMutT homologue 1 (MTH1) および Bromodomaincontaining protein 4 (BRD 4) 阻害剤を発見した最新の研究成果を紹介された。

続いて、富山大学の友廣岳則先生が、微量な薬物標的分子の同定を目指した多機能光ラベル法の開発ついて講演された。友廣先生が開発された方法は、膨大な夾雑物から光照射で極微量の標的タンパク質を特定する優れた方法であることが示された。

富山大学の森田洋行先生は、医薬資源として重要な植物ポリフェノールの基本骨格を構築するⅢ型ポリケタイド合成酵素の X 線結晶構造解析と、酵素の触媒機能を拡張して非天然型化合物の創出に応用する研究成果について講演された。

富山大学の小澤龍彦先生は、ヒト、ウサギ、サメモノクローナル抗体の迅速作製法の開発について講演された。小澤先生は、ヒトやウサギなどのモノクローナル抗体を作製できる ISAAC 法と、作製が困難なヒトタンパク質抗体の取得を可能にするサメを利用した抗体作製法の開発について紹介された。

富山大学の黒澤信幸先生はT細胞受容体様抗体の 開発について講演された。細胞内の癌関連抗原由来ペ プチドを標的とするT細胞受容体様抗体は有望な抗 体医薬品として期待されている。黒澤先生は、単一細 胞からの迅速な抗体産生技術を基盤として、従来の手法では単離が極めて困難であった癌関連抗原由来ペプチドを標的とする T 細胞受容体様抗体の開発に成功した研究について紹介された。

最後に、昭和大学医学部の小野賢二郎先生が、オリ ゴマー仮説に基づいたアルツハイマー病の治療アプ ローチについて講演された。小野先生は、ポリフェノー ルやリファンピシンをはじめとする低分子化合物が、 in vitro レベルでアミロイド β (A β) のオリゴマー形 成を抑制し、細胞およびシナプス毒性を軽減させるだ けでなく、in vivo レベルで A βオリゴマーを減少さ せ、高次脳機能障害を改善することも示された。また、 高速原子間力顕微鏡を用いた解析から、A B のアミ ロイド線維が stepwise に形成されるだけでなく、一 方向優位性があること、線維には直線型とらせん型の 2つの型が存在し、両方の型を併せ持つハイブリッド 型もみられることを示された。また、中間凝集体であ る高分子オリゴマーは、モノマーから A β線維が形 成される経路 (on-pathway) とは違った別の凝集経路 (off-pathway) に位置し、モノマーに一旦脱重合して から on-pathway に入ることを示された。

今回の研究会において、ご講演いただいた先生方、 貴重なご意見をいただいた先生方、ご参加いただいた 参加者の皆様方に厚く御礼申し上げます。また、研究 会の開催にあたりご尽力いただきました富山大学医薬 系事務部研究協力課の皆様に感謝申し上げます。





第50回研究会

時:令和元年9月24日(火)14:30~18:30

所:ホテルグランテラス富山「瑞雲の間」

●テ ー マ:『神経精神疾患の基礎研究から創薬展開』

コーディネーター:森 寿(富山大学大学院医学薬学研究部(医学)教授)

≪特別講演≫

「シナプス可塑性の基礎研究を基盤とした診断治療薬の開発」

講師:高橋 琢哉 (横浜市立大学医学部生理学講座 教授)

座長:中辻 裕司(富山大学附属病院 教授)

≪一般講演≫

1)「ゼブラフィッシュによる新規脳梗塞モデルを用いた薬効評価系の創出」

講師: 久米 利明(富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)教授) 座長:松田 恒平(富山大学大学院理工学研究部(理学)教授)

2)「生物発光を利用した BDNF 遺伝子発現変化の計測および創薬研究への応用 |

講師:福地 守(高崎健康福祉大学薬学部分子神経科学研究室 准教授) 座長:田渕 明子(富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)准教授)

3)「スプリットルシフェラーゼマウスを用いた神経精神疾患研究」

講師:石本 哲也(富山大学大学院医学薬学研究部(医学)助教) 座長:田端 俊英(富山大学大学院理工学研究部(工学)教授)

4) 「Shati/Nat8l 遺伝子操作マウスを用いた精神疾患研究」

講師:新田 淳美(富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)教授) 寿(富山大学大学院医学薬学研究部(医学)教授) 座長:森

≪くすりコンソーシアム推進事業について≫

- 1) 富山県厚生部くすり政策課 初田 正樹くすりコンソーシアム推進班長 「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアムの取り組みについて
- 2) 富山大学大学院医学薬学研究部(薬学) 細谷 健一教授 コンソーシアム実施事業 (研究開発事業) の推進状況報告

※《一般講演》《特別講演》の要旨はホームページ「研究レポート」をご覧ください。 フォーラム創薬

Q

第50回研究会



フォーラム富山「創薬」第50 回研究会は、令和元年9月24 日、ホテルグランテラス富山に おいて、「神経精神疾患の基礎 研究から創薬展開 | をテーマに 開催され、大学や製薬会社の研

究者、医療関係者、富山県関係者など62名が参加した。 我が国では中枢神経疾患のうち認知症等の神経変性 疾患患者が460万人、精神疾患患者が300万人と報告 されており(厚生労働省 H26 統計)、高齢化の進展や 社会的ストレスの増加に伴い、これらの疾患は益々増 えることが想定されている。また、厚生労働省が定め

コーディネーター 森 寿

る5大疾病には「がん」、「急性心筋梗塞」、「糖尿病」 の他に「脳卒中」、「精神疾患」が含まれており、これ らは保健衛生ならびに社会経済的な観点から克服すべ き課題となっている。神経精神疾患は、脳神経機能の 複雑さゆえ、現在でも十分な診断治療法が確立されて いるとは言いがたく、さらなる研究展開と創薬が望ま れる分野であり、多方面からの領域横断的なアプロー チが必要である。

今回の研究会では最初に特別講演として、横浜市 立大学医学部生理学講座の高橋琢哉教授をお招きし、 「シナプス可塑性の基礎研究を基盤とした診断治療薬 の開発」と題したご講演をいただいた。高橋教授は、

神経伝達のシナプス可塑性を担う AMPA 型グルタミ ン酸受容体(AMPAR)の基礎研究を精力的に進めら れ、特にシナプス可塑性の分子機構として AMPAR のシナプス移行の重要性を明らかにされた。さらに、 AMPAR のシナプス移行を促進する化合物の同定に 成功し、この基礎研究の成果から臨床応用に向けたト ランスレーショナルな研究展開の具体例として、こ の化合物が脳卒中後のリハビリテーションを促進す る効果を示すことを、げっ歯類モデルならびに霊長 類モデルで証明された。この化合物は「リハビリテー ション効果促進薬」として臨床治験への展開が進めら れている。さらに本化合物の分子標的として神経回 路の形成に関わる CRMP2 を見出しており、今後の新 たな創薬展開につながる可能性が示唆された。一方、 AMPAR を可視化定量する新たな PET プローブを開 発し、うつ病、統合失調症、てんかん発作などの症状 と AMPAR シグナルの脳内変化が相関する事を示さ れ、神経精神疾患の生物学的基盤として AMPAR 異 常症の新たな疾患概念を提案された。高橋教授の講座 での研究をもとに多くの未発表データなどの紹介が あった。基礎研究の成果を、神経精神疾患の新たな診 断治療への臨床応用につなげる展開内容に関し、学生 も含めた会場の多くの参加者と活発な質疑応答が行わ れた。

続いて一般講演として、4題の研究成果の発表をいただいた。まず第1として富山大学の久米利明教授から、「ゼブラフィッシュによる新規脳梗塞モデルを用いた薬効評価系の創出」と題し、ゼブラフィッシュが、個体レベルで脳梗塞の障害過程を細胞や血管レベルで解析可能であり、また個体を用いた薬物のハイスループットスクリーニング(HTS)系としても有効であることを示された。また第2として、高崎健康福祉大学の福地守准教授から「生物発光を利用したBDNF遺伝子発現変化の計測および創薬研究への応用」と題して、自らが中心となって進めてこられた脳由来神経栄養因子(BDNF)の遺伝子発現制御分子機構の解析、さらに最近精力的に進められているBDNF-ルシフェラーゼ(Luc)トランスジェニックマウスを用いた個体でのBDNF 発現解析手法の確立、また、このマウス

由来の培養細胞を用いた BDNF 発現制御薬物の HTS とその成果について紹介され、今後の認知症治療薬開 発への展望を紹介された。第3として富山大学の石本 哲也助教から「スプリットルシフェラーゼを用いた神 経精神疾患研究」と題し、自身が中心となって開発し てきたスプリットルシフェラーゼ技術について紹介さ れた後、個体レベルでのシグナル伝達過程やタンパク 質間相互作用の検出への応用、神経精神疾患研究への 展開を紹介された。特に、神経系のシグナル伝達経路 で重要な転写因子 CREB のリン酸化による活性化を マウス個体で検出する手法を確立し、うつ様症状と脳 内特定部位の CREB のリン酸化が関連することを示 された。さらに CREB リン酸化シグナル経路に関わ る薬物の HTS で、新たな 2 種類の阻害薬の同定にも 成功している。一般演題の最後に、富山大学の新田淳 美教授より「Shati/Nat 81遺伝子操作マウスを用いた 精神疾患研究」と題し、覚醒剤の連続投与により側坐 核で発現誘導される分子として同定された Shati/Nat 81が、N-アセチル転移酵素として神経伝達物質の合 成に関わることを紹介された。さらにこの遺伝子の過 剰発現マウスや遺伝子ノックアウトマウスの解析か ら、この分子の発現増加が覚醒剤依存の治療法として 有効である可能性を示された。また、Shati/Nat 81の 遺伝子プロモーター領域でのメチル化の評価がうつ 病診断につながる可能性や、線条体での Shati/Nat 81 の低下がうつ病治療につながる可能性を示され、脳部 位選択的な Shati/Nat 81 の発現と精神疾患との関連、 およびこの分子の発現制御による治療薬開発への期待 が示された。

今回の研究会では、神経精神疾患の診断治療研究の 現状と解決すべき課題、それらの課題に様々な観点からアプローチしている研究展開が発表された。特に、 基礎研究の成果を基盤として、神経精神疾患の診断治療のための創薬に向けた動物モデルの開発と解析、トランスレーショナルリサーチ、HTS 法などの重要性が参加者に共有され、今後の新たな神経精神疾患治療創薬を期待させる内容となった。



令和元年度富山医薬品化学研究会(トメックス)活動報告

令和元年度総会

■日 時 令和元年7月11日(木)16:00~16:30

■会 場 富山県民会館会議室611号室

■式次第

司会進行:杉本 健士(富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)准教授)

1) 開会の挨拶

松谷 裕二 (富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 教授) (富山医薬品化学研究会会長)

2) 議案審議

①役員改選について

- ②平成30年度活動報告について
- ③令和元年度活動(案)について
 - ・プロセス化学会サマーシンポジウム (令和2年6月18日~19日)への協力

④ その他

3) 閉会の挨拶

庄司 宗生(富士フィルム株式会社:富山医薬品化学研究会副会長)

第 18 回トメックス研究会

■日 時 令和元年7月11日(木)16:30~18:00

■会 場 富山県民会館会議室611号室

■講 演

1) 演題:富山での研究成果~創薬研究に役立つ反応開発と生物活性分子の合成

創薬の探索研究においては、生物活性を示すリード化合物の迅速な取得や、作用機序解析等にも利

用可能な反応の開発が求められている。

本講演では、富山に着任以降行ってきた、創薬研究への応用を 目標したベンゾシクロブテンを利用する新しい分子連結法の開 発と、ググルステロンを基盤とした構造活性相関研究について 発表された。

講師:高山 亜紀

(富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)助教)

座長:松谷 裕二

(富山大学大学院医学薬学研究部(薬学)教授)

2) 演題:立体配座解析とパクリタキセル合成

パクリタキセル (タキソール) はセイヨウイチイの樹皮より単離されたジテルペノイドで、強力な 抗腫瘍活性を示すため、抗がん剤として広く利用されている。

構造的特徴として、高度に酸化された8員環、歪の大きな橋頭位オレファン、特異なオキセタン環

などを有するが、これらをいかに効率よく構築するかが、現代 の有機化学をもってしても大きな課題である。本講演では、コ ンピュータを駆使した合成中間体の精緻な立体配座解析によっ てこの課題を解決し、形式合成を達成したので、その詳細が発 表された。

講師:深谷 圭介

(富山県立大学工学部生物工学科 助教)

座長:中島 範行

(富山県立大学工学部医薬品工学科 教授)





令和元年度活動記録

❖令和元年度総会(令和元年5月27日(月))

会 場:ホテルグランテラス富山「瑞雲の間」

出席者: 26 名、委任状提出者: 55 名



❖第 49 回研究会·交流会(令和元年 5 月 27 日(月)) 研究会

会 場:ホテルグランテラス富山「瑞雲の間」

出席者:93名

交流会

会 場:ホテルグランテラス富山「祥雲の間」

出席者:38名



❖第 50 回研究会·交流会(令和元年 9 月 24 日(火)) 研究会

会場:ホテルグランテラス富山「瑞雲の間 |

出席者:62名

交流会

会 場:ホテルグランテラス富山「祥雲の間」

出席者: 25 名



◆第51回幹事会(令和元年7月10日(水))

会 場:富山大学医学部研究棟多目的ルーム

- ・第50回研究会について(報告)
- ・第51回研究会について(審議)
- ・今後の研究会について(審議)

◆第52回幹事会(令和2年2月12日(水))

会 場:富山大学医学部研究棟多目的ルーム 審議事項

- ・令和2年度総会について(審議)
- ・第51回研究会について(報告)
- ・第52回研究会について(審議)
- ・今後の研究会について(審議)



出場からのお知らせ

県では、平成27年度から国際展開に必要な若手研究者の人材育成を目的に、若手研究者をバーゼル地域に派遣し、 学会参加や企業訪問等を通じて現地研究者等との交流を図る「富山・バーゼル若手研究者等派遣事業」を実施していま す。令和元年度は県内若手研究者2名がバーゼルで開催されたBasel Life 2019で以下の学術発表を行いました。

令和2年度は第6回富山・バーゼルジョイントシンポジウムがバーゼルで開催されます。奮ってご参加ください。

(問い合わせ先: 県くすり政策課振興開発班 076-444-3236)

藤井 拓人(富山大学 学術研究部 薬学・和漢系)



Sonic Hedgehog N 末端ポリペプチドによる胃プロトンポンプ活性抑制

胃プロトンポンプ $(H^+,K^+-ATPase)$ は、胃酸(塩酸; HCI)の H^+ 分泌を担うタンパク質であり、 逆流性食道炎や胃潰瘍など酸関連疾患の最も重要な治療標的分子である。胃プロトンポンプを 標的とするプロトンポンプ阻害剤(PPI)やカリウムイオン競合型アシッドブロッカー(P-CAB) の世界市場規模は2兆円とも言われている。しかし、プロトンポンプ阻害剤を長期投与するこ とでポリープや腫瘍の発生リスクが上昇するなど、問題点も指摘されている。また、プロトン ポンプを含めた胃酸分泌の最終段階の分子メカニズムの全容は未解明である。本研究では、発

達の過程において組織形成等に重要な役割を担うモルフォゲンである Sonic Hedgehog (Shh) に着目した。胃において Shh は、胃酸の分泌を担う胃酸分泌細胞(胃壁細胞)で合成され、消化酵素であるペプシンによって N 末端が切断され ることで、そのペプチド断片(Shh-N)が胃管腔に分泌される。特異的抗体を用いた解析により、Shh-N が胃プロトンポ ンプの発現する胃酸分泌細胞の分泌膜に高発現することを見出した。分泌膜において、Shh-N の局在は胃プロトンポ ンプの局在と大部分一致していた。また、密度勾配遠心法によりブタの胃より精製した胃プロトンポンプを高純度に 含んだ胃ベシクル、胃プロトンポンプを安定的に遺伝子導入した腎臓細胞を用いた解析により、Shh-N が胃の管腔側(細 胞外)から胃プロトンポンプに作用し、そのポンプ機能(酵素活性および K⁺ 輸送活性)を有意に抑制することが示唆さ れた。我々の知見は、新たな作用メカニズムを有する胃プロトンポンプ抑制法の開発につながる可能性が考えられる。

河西 文武(富山県立大学 工学部 医薬品工学科)



無菌性の心血管疾患における NLRP3 インフラマソームの役割

脂質異常、高血圧や肥満といった生活習慣病の基盤病態として慢性炎症反応が注目されてい る。しかし、これらの疾患ではどのようにその無菌的な炎症反応が惹起されるのかは不明であ る。そこで我々は NLRP3インフラマソームと呼ばれる自然免疫経路に注目し動脈硬化および 大動脈瘤形成における NLRP 3 インフラマソームの役割について検討した。

ApoE 欠損マウス(ApoE-KO)および ApoE と NLRP3 インフラマソーム構成分子である NLRP3、ASC、Caspase-1のいずれかを二重欠損したマウス(DKO)を実験に供試し、動脈硬

化モデルは高コレステロール食を3ヶ月給餌することで、大動脈瘤モデルはアンジオテンシンⅡ(A II)を4週間持続 投与することでそれぞれの病態を誘導した。ApoE-KO 群に比べ DKO 群では動脈硬化や大動脈瘤の形成が有意に減少 することが明らかとなった。また、それぞれの病変部で認められたマクロファージの浸潤が有意に減少することが明 らかとなった。さらに詳細な解析を行なったところ、動脈硬化における血管の石灰化に関連するリン酸カルシウム結 晶がマクロファージにおける NLRP 3インフラマソーム活性化の危険シグナルなっており、それはリソソームから放 出されるカテプシンBにより誘導されることが明らかとなった。一方大動脈瘤ではAIによりマクロファージの酸化 ストレスが亢進し、NLRP3インフラマソームが活性化する事が明らかとなった動脈硬化および大動脈瘤の発症・進展 においてマクロファージの NLRP 3 インフラマソームが重要な役割を持つ事が明らかとなった。今後さらに詳細なメ カニズムを解明する事で NLRP 3 インフラマソームが動脈硬化、大動脈瘤の治療標的になり得ることが期待される。

● 役 員 一 覧 ●

令和2年1月1日現在

	i	ı		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
顧	問	石井	隆一	(富山県知事)
会	長	齋藤	滋	(国立大学法人富山大学長)
副会	長	市村	仁志	(富山県厚生部長)
		中井	敏郎	(一般社団法人富山県薬業連合会 会長、富山県医薬品工業協会 理事、 東亜薬品株式会社 代表取締役社長)
		塩井	保彦	(一般社団法人富山県薬業連合会 副会長、株式会社広貫堂 代表取締役社長)
		田村	友一	(富山県医薬品工業協会 会長、一般社団法人富山県薬業連合会 副会長、 日医工株式会社 代表取締役社長)
		下山	勲	(富山県立大学長)
常任理	理事	高田	吉弘	(一般社団法人富山県薬業連合会 専務理事、富山県医薬品工業協会 専務理事)
		戸邉	一之	(国立大学法人富山大学 学術研究部医学系 教授)
理	事	松井	竹史	(一般社団法人富山県薬業連合会 副会長、富山県医薬品工業協会 理事 テイカ製薬株式会社 代表取締役社長)
		高柳	昌幸	(一般社団法人富山県薬業連合会 副会長、富山県医薬品工業協会 理事 株式会社富士薬品 代表取締役社長)
		大津貧	貿保信	(一般社団法人富山県薬業連合会 副会長、富山県医薬品工業協会 副会長 ダイト株式会社 代表取締役社長)
		岡田	淳二	(一般社団法人富山県薬業連合会 副会長、富山県医薬品工業協会 副会長 富士フィルム富山化学株式会社 代表取締役社長)
		中井	環	(一般社団法人富山県薬業連合会 副会長、富山県医薬品工業協会 理事 リードケミカル株式会社 代表取締役社長)
		保地	毅彦	(一般社団法人富山県薬業連合会 副会長、富山県医薬品工業協会 理事 アステラスファーマテック株式会社 富山技術センター長)
		髙津	聖志	(富山県薬事総合研究開発センター 所長)
		會澤	宣一	(国立大学法人富山大学 学術研究部工学系 教授)
		酒井	秀紀	(学術研究部薬学・和漢系 教授)
		小松7	かつ子	(数授)
監	事	菊地	正寛	(富山県厚生部くすり政策課長)
		石黒	淳一	(一般社団法人富山県薬業連合会 副会長、大協薬品工業株式会社 代表取締役社長)

(順不同、敬称略)

(顧問・会長を除く役員任期:令和2年3月31日まで)

● 幹事会委員 ●

令和2年1月1日現在

								= = / 3	1 11.76 11.
議	長	戸邉 一之	(国立大学	法人富山大学	学術研究部医学系	教授)			
		成澤 真治	(テイカ製	薬株式会社 耳	Q締役研究開発本部	長)			
		松澤 孝泰	(リードケ	ミカル株式会	社 研究開発本部医	薬研究部長)			
		川尻千賀子	(富山県薬	事総合研究開	発センター次長)				
		村上 達也	(富山県立)	大学 工学部	教授)				
		細谷 健一	(国立大学	法人富山大学	学副学長)				
		林 篤志	(国立大学	法人富山大学	文 附属病院長)				
		酒井 秀紀	("	学術研究部薬学·	和漢系 教授)		
		小松かつ子	("	"	教授)		
		足立 雄一	("	学術研究部医学系	教授)			
		磯部 正治	("	学術研究部工学系	教授)			
		川原 茂敬	("	"	教授)			
		將積日出夫	("	学術研究部医学系	教授)			
•	,		•					(順不同、	敬称略)

(順不同、敬称略)

● 名 誉 会 員 ●

令和2年1月1日現在

元富山医科薬科大学長	小野	武年
元富山医科薬科大学 医学部 教授	許	南浩
元富山大学 和漢医薬学総合研究所 教授	谿	忠人
元富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 教授	今中	常雄
富山大学学術研究部医学系特別研究教授	村口	篤

編集後記

富山県内では、内閣府の「平成30年度地方大学・地域産業創生交付金の交付対象事業」に採択された「くすりのシリコンバレーTOYAMA」創造計画が着実に発展しておりますが、当事業とも連携して活動を続けている本フォーラムから、フォーラム富山「創薬」News第20号をお届けします。

フォーラム富山「創薬」は、富山の医薬分野での 産官学連携を加速し、新たな新薬の市場提供に繋 がる共同研究を進展することを目指し、毎年2回 フォーラム富山「創薬」研究会を開催しています。

令和元年度の研究会は、第49回研究会が5月27 日(月)にホテルグランテラス富山で開催されまし た。富山大学学術研究部薬学・和漢系の水口峰之教 授がコーディネーターとなり、「創薬を目指したタ ンパク質科学の最前線」をテーマとして企画されま した。開会にあたって、今年度からフォーラム富山 「創薬」会長に就任した齋藤 滋富山大学長より、当 フォーラムへの期待と展望についてお話いただきま した。続いて、来賓の挨拶として、市村仁志富山県 厚生部長からフォーラム富山「創薬」顧問の石井隆 一富山県知事からのコメントの代読と富山県関係機 関との連携促進についてお話いただきました。一般 講演として、富山大学の横山武司助教、友廣岳則教 授、森田洋行教授、小澤龍彦助教、黒澤信幸教授の 5名の講師により、多様な研究分野から創薬とタン パク質科学に関する最前線での取り組みについて講 演が行われ、フロアの聴講者との間で活発な質疑応 答が行われました。特別講演では、昭和大学医学部 より小野賢二郎内科学講座脳神経内科学部門教授を お招きし、「オリゴマー仮説に基づいたアルツハイ マー病への治療アプローチ」と題したご講演をいた だきました。

第50回研究会は、富山大学学術研究部医学系の 森 寿教授がコーディネーターとなり、9月24日 (火)にホテルグランテラス富山において、「神経精 神疾患の基礎研究から創薬研究」をテーマに開催さ れました。一般講演として、高崎健康福祉大学の福 地 守准教授、富山大学の久米利明教授、新田淳美 教授、石本哲也助教の4名の講師により、ゼブラ フィッシュや遺伝子操作マウスなど多様なモデル実 験動物を用いた抗神経精神疾患薬の開発を目指した 最新の研究内容について紹介がありました。特別講 演として、横浜市立大学医学部より高橋琢哉生理学 講座教授をお招きし、「シナプス可塑性の基礎研究 を基盤とした診断治療薬の開発」と題したご講演を いただきました。また、富山県厚生部くすり政策課 の初田正樹くすりコンソーシアム推進班長から、産 学官連携による県内医薬品産業の更なる発展を目 的として立ち上げられた「くすりのシリコンバレー TOYAMA」創造コンソーシアムについて、その概 要、推進体制、実施事業などについて熱心に説明い ただきました。続いて、富山大学の細谷健一教授か ら、コンソーシアム実施事業として取り組んでいる 医薬品の研究開発の推進状況について報告がありま した。

最後になりましたが、本フォーラムの運営・開催 に日頃よりご支援をいただいている富山県厚生部、 富山県薬業連合会、各企業および役員・幹事に心よ り感謝の意を表します。

(常任理事 戸邉一之)

フォーラム富山「創薬」 替助会員

アステラス ファーマ テック株式会社 池田薬品工業株式会社 北日本製薬株式会社 救急薬品工業株式会社 クラシエ製薬株式会社 漢方研究所

株式会社廣貫堂

金剛化学株式会社

金剛薬品株式会社

サノフィ株式会社

十全化学株式会社

第一薬品工業株式会社

大協薬品工業株式会社

ダイト株式会社

大和薬品工業株式会社

株式会社ツムラ 富山営業所

テイカ製薬株式会社

東亜薬品株式会社

日医工株式会社

日本イーライリリー株式会社

日本カーバイド工業株式会社

日本曹達株式会社 高岡工場

ノボノルディスクファーマ株式会社

株式会社パウレック

富士フィルム富山化学株式会社

明治薬品株式会社

株式会社陽進堂

リードケミカル株式会社

(令和2年1月1日現在) (五十音順) 賛助会員のご協力に 感謝いたします。



フォーラム富山「創薬」News No.20, 2020.3

令和2年3月発行

発行 フォーラム富山「創薬」事務局

〒 930-0194 富山市杉谷 2630 番地

国立大学法人 富山大学

医薬系事務部 研究協力課内

電話: 076-415-8865 Fax: 076-434-4656

E-mail: forum@adm.u-toyama.ac.jp

ホームページ検索 フォーラム創薬 Q

ノオーノム引来

執筆・編集 フォーラム富山「創薬」News編集委員会