

研究テーマ 酵素の構造安定化を基盤とした希少疾患克服の試み

所属 附属病院薬剤部

教授・薬剤部長 加藤 敦

<https://researchmap.jp/read0054375>



研究分野	糖質生化学、糖鎖生物学、天然物化学
キーワード	リソソーム病、イミノ糖、希少疾患、オーファンドラッグ、シャペロン

研究室URL <http://www.hosp.u-toyama.ac.jp/pharmacy/research/>

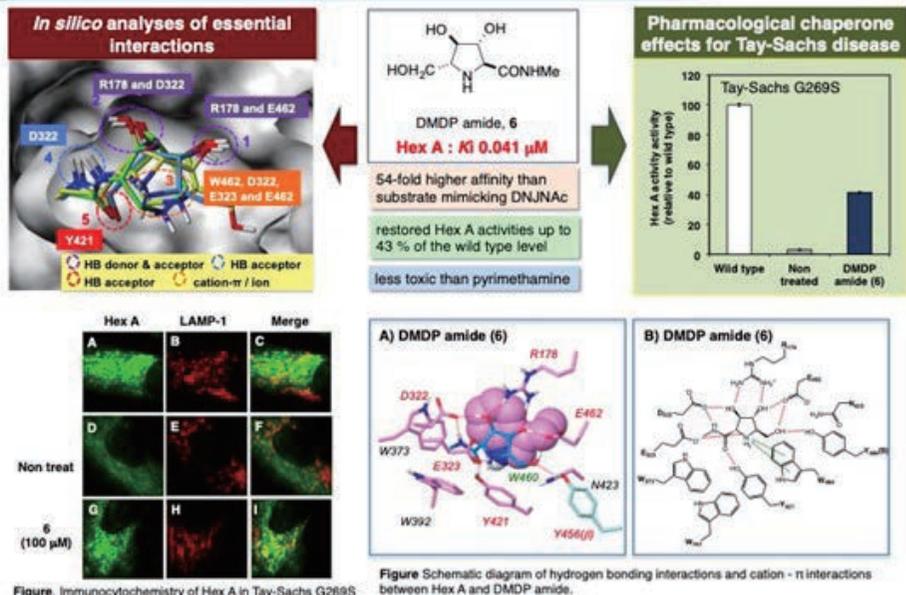


研究の背景および目的

現在、リソソーム病に対する治療法として酵素補充療法が実用化されていますが、高濃度の精製酵素を点滴静注することから抗体産生による拒絶や副作用の問題が指摘されています。私たちの研究室では標的蛋白質の立体構造に基づいた医薬分子設計、糖質生化学、創薬化学の研究手法を駆使して、ミューテーション部位に応じた「最適な低分子シャペロン」を創製し、ゴーシェ病、ポンペ病、テイ=サックス病など新しい治療薬の開発を待ち望んでいる患者さんに革新的な新薬を届けることを使命としています。



■ 主な研究内容



期待される効果・応用分野

近年、「酵素補充療法」を支援する新たな方策として、酵素安定化作用を持つ低分子化合物を用いた「シャペロン療法」が実用化され、2018年5月にファブリー病治療剤「ガラフォルド」の発売が日本でも始まりました。「シャペロン療法」は正しい折りたたみ構造が取れない変異酵素に対し、特異的に結合できる低分子化合物を用いることによりフォールディングを促し、通常のプロセッシング経路への移行を手助けするという優れた治療戦略です。

■ 共同研究・特許など

希少疾患に対し、独自に保有するイミノ糖ライブラリーを活用した選択的かつ効果的なシャペロン化合物を提供した実績があります。

・希少疾患に対する効果的な薬剤シーズの探索・設計と有効性の検証
上記について共同研究を行える企業を探しています。

富山大学研究者プロフィールPure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ 肌本来の機能を引き出す植物由来化粧品の開発研究

所属 附属病院薬剤部

教授・薬剤部長 加藤 敦
<https://researchmap.jp/read0054375>



研究分野	香粧品化学、糖質生化学、和漢医薬学
キーワード	化粧品素材、セラミド、分化マーカー、ターンオーバー、保湿、生薬、和漢薬

研究室URL <http://www.hosp.u-toyama.ac.jp/pharmacy/research/>



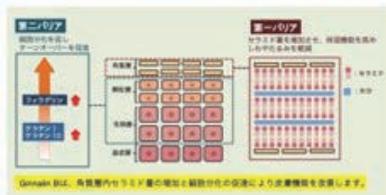
研究の背景および目的

皮膚表皮は、過度な水分蒸散の防止や、外界からの刺激の侵入を防ぐバリアとして重要な役割を担っています。当研究室ではこれまでメープルシロップを産出するカエデ科植物の希少成分ginnalin Bに着目し、「内因性表皮セラミド量の増加」と「表皮ターンオーバーの促進」の観点から有用性を検討してきました。皮膚表皮の分化マーカーの発現や、活性発現に重要な構造的特徴の解明、三次元培養表皮モデルを用いた有用性の評価を通して科学的エビデンスに基づいた高機能性化粧品素材の提供を目指しています。



■ 主な研究内容

Ginnalin Bの皮膚機能改善効果の概略

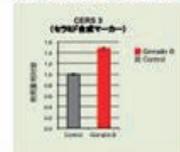


第一バリア

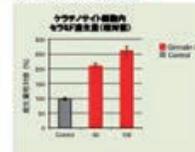
セラミドの産生促進

正常ヒト表皮ケラチノサイト (PH934-04) 内 50 μM ginnalin B 添加条件下で培養し、セラミド合成酵素遺伝子発現に対する発現調節を行ったところ、ginnalin B 添加条件下の培養により、セラミド合成酵素遺伝子の発現が有意に増加する結果が得られた (図A)。更に 50 μM ginnalin B 添加下で培養した PH934-04 細胞で、ginnalin B 添加条件下で培養した場合に比べ、細胞内セラミドの産生量が有意に増加した (図B)。

(A) セラミド合成酵素遺伝子の発現量



(B) 細胞内セラミドの産生量

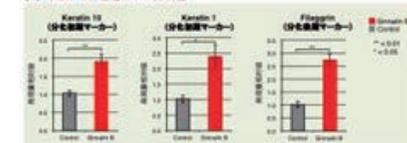


第二バリア

表皮細胞の分化促進

正常ヒト表皮ケラチノサイト (PH934-04) 内 50 μM ginnalin B 添加条件下で培養した細胞 (または 7 日培養)、分化促進因子に対する発現調節を行ったところ、ginnalin B 添加条件下で培養した細胞、ケラチンマーカーの発現が分化マーカーであるケラチン10、ケラチン1および角質層形成マーカーであるフィラグリン遺伝子の発現量も有意に増加する結果が得られた (図C)。

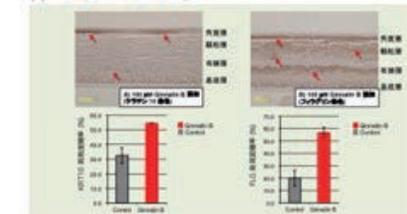
(C) 角層分化関連遺伝子の発現量



分化関連タンパク質の産生促進 (ヒト三次元モデル)

ヒト表皮三次元モデル (Skin Model 6) 内に 50 μM ginnalin B 添加条件下で培養し、分化関連タンパク質の量 (ケラチン10、フィラグリン) の発現を測定を行ったところ、ginnalin B 添加条件下で培養した細胞に比べ、ケラチン10、フィラグリンの発現が有意に増加し、分化関連タンパク質の産生量も有意に増加する結果が得られた (図D)。

(D) 分化関連タンパク質の発現量



期待される効果・応用分野

不足した肌由来成分を外から補うのではなく、肌本来の機能を回復させ「内側から綺麗になる化粧品」をコンセプトに素材の開発を行っています。

- 1) セラミド合成酵素(CerS3)の亢進とセラミド分解酵素(CDase)の阻害のデュアルアクションにより皮膚セラミド量を増加させます。
- 2) 表皮細胞の分化促進マーカーであるKRT10、KRT1、FLG発現量を上昇させターンオーバーの促進が期待されます。

■ 共同研究・特許など

私たちが見いだした化合物群は、セラミド合成酵素(CerS3)の亢進とセラミド分解酵素(CDase)の阻害というデュアルアクションによって皮膚セラミド量を増加させる革新的な化粧品素材として高い注目を集めており、戦略的基盤技術高度化支援事業(サポイン事業)に採択されました。本成果をもとに産官学それぞれの強みを活かした高機能性化粧品開発に取り組んでいます。

富山大学研究者プロフィールPure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現の受託解析

所属 工学部

准教授 高崎 一郎

<https://researchmap.jp/read0131924>



研究分野	神経化学・神経薬理学 疼痛学 生物系薬学
キーワード	中枢・末梢神経薬理学,神経創薬,薬理学

研究室URL <http://www3.u-toyama.ac.jp/yakuri/index.html>

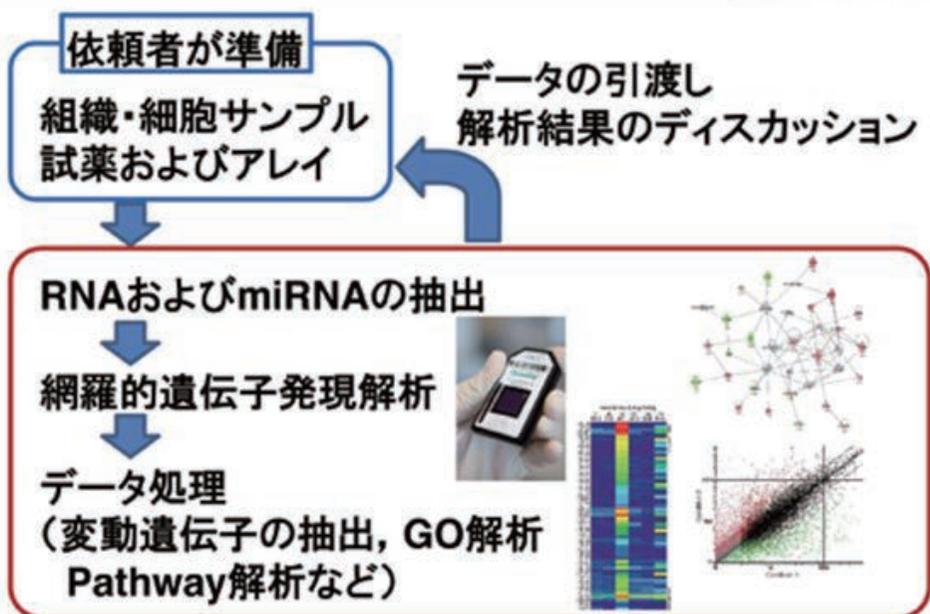


研究の背景および目的

DNA マイクロアレイ (DNA チップともいう) は、細胞内の遺伝子発現量を測定するために、多数の DNA 断片をプラスチックやガラス等の基板上に高密度に配置した分析器具のことであり、数万から数十万の遺伝子発現を一度に調べることが可能です。当研究室では、これまでの豊富な実績のもと、マイクロアレイを用いた遺伝子発現を受託 (共同研究) にて解析いたします。



■ 主な研究内容



期待される効果・応用分野

- ・ GeneChipマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析
- ・ mRNAだけでなく miRNA, lncRNA, エクソンレベルの発現解析も可能
- ・ 様々な生物種に対応
- ・ RNA 抽出方法も相談に乗ります。
- ・ 大量のデータを、いかに解析するか、相談に乗ります。
- ・ どのように論文にまとめるか、相談に乗ります。

■ 共同研究・特許など

共同研究が可能な項目

- ・ RNA 抽出
- ・ マイクロアレイ解析
- ・ データ解析 (GO 解析, パスウェイ解析など)

富山大学研究者プロフィールPure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ 抗体のエンドサイトーシスを促進するための方策

所属 薬学・和漢系

教授 櫻井 宏明

https://researchmap.jp/hsakurai_u-toyama



研究分野	がん分子標的治療、シグナル伝達、細胞内トラフィック
キーワード	抗体薬物複合体、EGFR、エンドサイトーシス、抗がん剤、p38

研究室URL <http://www.pha.u-toyama.ac.jp/cliche2/index-j.html>



研究の背景および目的

がん細胞表面に発現している抗原に結合する抗体に細胞毒性を有する薬物を結合させた抗体-薬物複合体(ADC)は、選択的に抗がん剤を送達させる製剤として開発が進んでいる。しかしながら、ADCのがん細胞内の取り込み効率は低いというのが現状である。上皮成長因子受容体(EGFR)は、大腸がんや脳腫瘍で過剰発現、また肺がんでは活性化変異が見られるなど、がん治療標的分子として注目されています。そこで、EGFRを標的とするモノクローナル抗体を細胞内に効率的に送達する技術の確立を行った。



■ 主な研究内容

種々のヒトがん細胞株において、炎症性サイトカインTNF- α やシスプラチンなどのp38活性化剤によって、抗EGFR抗体Cetuximabを効率的に細胞内に送達することができた。

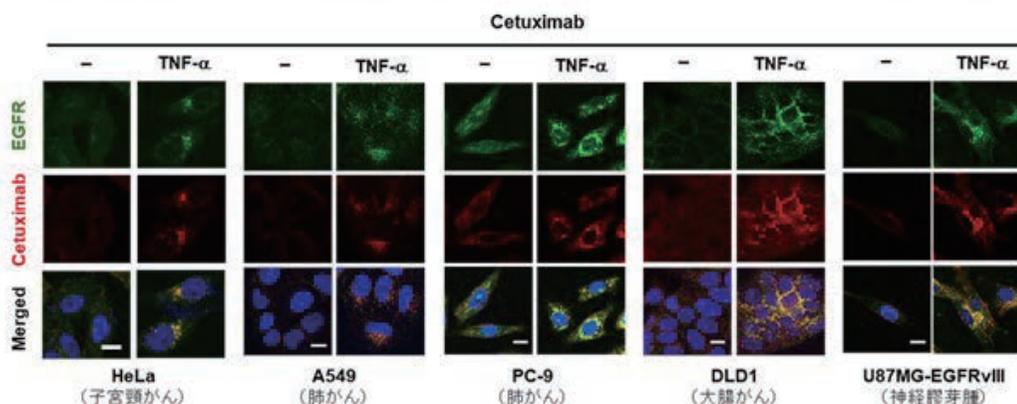


Figure. After stimulation with TNF- α for 15 min, the expression of EGFR and cetuximab in intracellular compartments was investigated by immunofluorescence.

期待される効果・応用分野

- ・ 開発済および開発中の抗EGFR-ADC薬の効果を増強することができます。
- ・ 既存の抗がん剤と抗EGFR-ADC薬の併用による治療効果増強が期待できます。
- ・ 抗体と薬物を連結するリンカーの改良に応用することができます。
- ・ EGFRのエンドサイトーシス機構の解明による新しい分子標的を探索することができます。
- ・ 他のEGFR/ErbBファミリー受容体にも応用できる可能性が考えられます。

■ 共同研究・特許など

- ・ 抗EGFR-ADC薬の薬効評価などの実験を行うことができます。
- ・ EGFRなどがん分子標的の活性評価を行うことができます。
- ・ 本発見は、以下の通り特許出願済みです。
「抗体のエンドサイトーシスを促進するための方策」特開2022-132197

富山大学研究者プロフィールPure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ 慢性疼痛モデルマウスを用いた鎮痛薬の薬理的評価

所属 工学部

准教授 高崎 一朗

<https://researchmap.jp/read0131924>



研究分野	神経化学・神経薬理学 疼痛学 生物系薬学
キーワード	中枢・末梢神経薬理学,神経創薬,薬理学

研究室URL <http://www3.u-toyama.ac.jp/yakuri/index.html>



研究の背景および目的

神経障害性疼痛や偏頭痛に対して、現在のところ副作用が少なく、疼痛に有効な鎮痛薬はほとんどありません。また痛みが続くことにより、QOLが低下し、情動面にも大きな影響をおよぼします。

当研究室では、主にマウスを用いて、種々の慢性疼痛モデルを作製し、痛みが慢性化するメカニズムの解明と、痛みによる情動変化のメカニズム解明、新しい慢性疼痛治療薬の開発に取り組んでいます。



■ 主な研究内容



期待される効果・応用分野

- ・実験動物を用いた行動薬理的評価「痛い！」と言わないマウスでどのように「痛み」を検出するのか、鎮痛薬をどのように評価するのか？情動の変化をどのように検出するのか？
- ・疼痛モデルマウスの作製と薬物評価
- ・行動薬理学、細胞薬理学、分子生物学、遺伝子工学、細胞生物学など様々な研究手法による多方面からの研究アプローチ

■ 共同研究・特許など

- ・疼痛動物モデルマウスの作製と薬効の評価
(坐骨神経結紮モデル、帯状疱疹痛・帯状疱疹後神経痛モデル、化学療法誘発神経障害モデル、癌性疼痛モデル、偏頭痛モデルなど)
- ・ビデオトラッキングシステムを用いた情動行動の検出

富山大学研究者プロフィールPure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ 天然核酸に高い親和性を示す人工核酸

所属 学術研究 部薬学・和漢系

准教授 千葉 順哉

<https://researchmap.jp/jchiba>



研究分野	ケミカルバイオロジー
キーワード	アルキニル核酸, 人工核酸, 核酸医薬

研究室URL <http://www.pha.u-toyama.ac.jp/yakka/index-j.html>

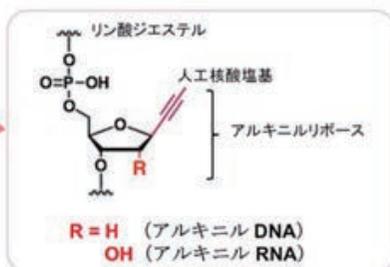
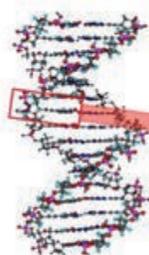


研究の背景および目的

抗体・ペプチド医薬に続き、核酸医薬の台頭が目覚ましい。本研究では、特許権も含めて我が国から発信する新規な人工核酸オリゴマーとして、アルキニル核酸の開拓研究を世界に先駆けて展開する。

■ 主な研究内容

我々は新たな人工核酸として、非天然塩基を有するアルキニル DNA/RNA オリゴマーを開発した。これらの人工核酸鎖は、人工鎖どうしで相補的二重鎖を形成するばかりでなく、天然核酸に対して高い親和性を示した。最近開発したアルキニル RNA は、人工核酸鎖どうしのハイブリッドよりも、天然核酸鎖（特に DNA 鎖）とのハイブリッドが安定であった。



	Duplexes	T_m (°C)
	$r(T^*)_{16} / r(PyA^*)_{16}$	55.0
人工 / 人工	$r(T^*)_{16} / d(PyA^*)_{16}$	34.0
	$d(T^*)_{16} / d(PyA^*)_{16}$	24.5
人工 / 天然	$r(T^*)_{16} / d(A)_{16}$	71.0
	$r(T^*)_{16} / r(A)_{16}$	49.5

測定条件: [Duplex] = 2 μ M, 10 mM HEPES, 10 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, Ramp rate = 1.0 °C

期待される効果・応用分野

基板上での天然核酸の補足・検出
溶液内での核酸検出・診断
アンチジーン・アンチセンスなどの核酸医薬への展開

■ 共同研究・特許など

Chiba J, Inouye M et al, J. Org. Chem., 85, 1927–1934 (2020),
Chem. Commun., 51, 7043–7046 (2015), J. Am. Chem. Soc., 130, 8762–8768 (2008), etc.
千葉順哉, 井上将彦, 黒崎史大 特願: 2020-036320. PCT/JP2021/006992

富山大学研究者プロフィールPure URL: <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ 中枢系疾患の治療薬開発に向けた経鼻薬物送達法

所属 学術研究部 薬学・和漢系

助教 井上大輔

<https://researchmap.jp/930>



研究分野	中枢系疾患、経鼻投与、脳内薬物送達、製剤開発、ドラッグデリバリーシステム
キーワード	経鼻投与型製剤, Nose-to-brain, 中枢系疾患, 薬物送達システム, 脳内薬物送達

研究室URL

研究の背景および目的

鼻腔には脳と繋がる嗅神経領域があり、経鼻投与した薬物は脳へ直接送達されます。薬物送達が難しい脳へ効率的に運べる唯一の投与経路であるため、鼻-脳薬物送達法は注目されています。中枢系疾患は患者数急増の一方、根治的治療薬が少なく、医薬品ニーズが高い疾患です。そこで、中枢系疾患に対する新規治療薬の開発のため、鼻-脳薬物送達法の有用性を検証しています。

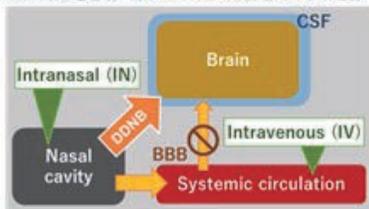


■ 主な研究内容

鼻-脳薬物送達法を確立するため、薬物動態解析に基づいた鼻-脳薬物送達効率の定量評価法を構築しました。また、生体リズムに合わせて経鼻投与することで、より効率的に薬物を脳内送達できることを確認しました。

経鼻投与後の脳送達経路に基づく脳移行効率の定量解析法を開発

経鼻投与後、脳へ薬物送達される経路



薬物動態学的解析

経鼻投与後の薬物脳送達効率に関するパラメータ

$$DTI = \frac{AUC_{brain/CSF}^{IN}}{AUC_{plasma}^{IV}} \quad DTI = \frac{AUC_{brain/CSF}^{IN}}{AUC_{plasma}^{IV}}$$
$$DTP (\%) = \frac{AUC_{brain/CSF}^{IN} - AUC_{brain/CSF}^{IV}}{AUC_{brain/CSF}^{IN}} \times 100$$

睡眠（麻酔）時には、覚醒時と比べて、鼻-脳薬物送達による脳移行率が有意に向上

麻酔/覚醒ラットにおける脳各部位への薬物送達率の変化

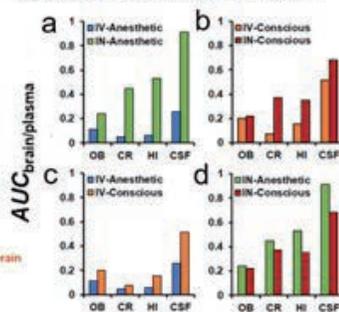


Figure 4. AUC ratios of the brain to plasma (AUC_{brain/plasma}) between the administration routes and between physiological conditions.

(a) Comparison of AUC_{brain/plasma} in the different regions of the brain and CSF under the anesthetic condition and (b) conscious condition after IV and IN administration. (c) Comparison of AUC_{brain/plasma} after IV administration and (d) IN administration under the anesthetic and conscious conditions.

Keys: IV, intravenous; IN, intranasal; OB, olfactory bulb; CR, cerebrum; HI, hippocampus; and CSF, cerebrospinal fluid.

出典: Inoue et al., *Molecular Pharmaceutics*, 17, 4067-4076 (2020)

期待される効果・応用分野

- ・低分子に限らず、中分子、高分子など多様な医薬モダリティに適用可能です。
- ・ペプチド創薬、抗体医薬、細胞治療など様々な治療への応用が期待できます。
- ・アルツハイマー型認知症やパーキンソン病などの神経変性疾患や精神神経疾患などの中枢系疾患に対する治療薬の新規開発が期待できます。

■ 共同研究・特許など

鼻-脳薬物送達の評価手法の提供、鼻-脳薬物送達の定量評価および移行性予測に関する解析、経鼻適用製剤の開発および製剤評価等の対応が可能です。

富山大学研究者プロフィールPure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ 経鼻適用のための固形製剤開発技術

所属 学術研究部 薬学・和漢系

助教 井上大輔

<https://researchmap.jp/930>



研究分野	製剤開発、薬物動態、経鼻投与経路
キーワード	経鼻吸収、固形製剤、粉末製剤、経鼻投与型製剤

研究室URL

研究の背景および目的

経鼻投与製剤は、高い薬物吸収と早い作用発現が可能、タンパク質や抗体など幅広い薬物が適用可能、脳への効率的な薬物送達が可能であることから、現在、経鼻投与の有用性が注目されています。経鼻投与用の固形製剤開発では、少量の鼻粘液中へ速やかに薬物溶解させることが必須です。この解決策として、溶解性と安全性に優れた固形製剤の開発および鼻腔内での溶解挙動を簡便評価できるシステム開発を行っています。



■ おもな研究内容

難溶性薬物と高分子ポリマーの混合により、有効性が高い経鼻投与用の製剤を開発し、*in vitro*評価により製剤の有用性を確認しました。

フィルム製剤：真空乾燥法によりフィルムを調製し、薬物をアモルファス化することで、溶解性に優れたフィルム製剤を開発しました。

粉末製剤：噴霧乾燥法により、凝集粉末体を調製し、微粉末化することで、溶解性および噴霧性に優れた粉末製剤を開発しました。

様々な経鼻適用製剤の開発

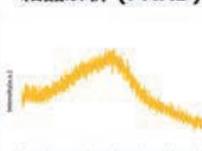
SEMによる表面観察



粉末製剤
ケトプロフェンと
HPMCの混合体

フィルム製剤
イブuproフェンと
PVPの混合体

結晶解析 (PXRD)



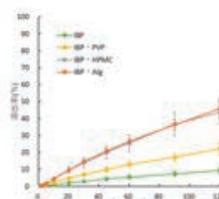
フィルム製剤
イブuproフェンと
PVPの混合体

経鼻製剤の*in vitro*評価

鼻腔内噴霧性評価



鼻粘液中溶解性評価



鼻粘液中での
溶解性改善に成功

出典: Inoue et al., *Polymers*, 14, 2954 (2022), Inoue et al., *Pharmaceutics*, 14, 2350 (2022)

期待される効果・応用分野

- ・有効性、安全性の高い経鼻投与型製剤の新規開発が期待できます。
- ・経鼻適用したい製剤の簡便・高精度な*in vitro*評価が可能です。
- ・中枢系疾患治療薬、ペプチド・核酸・タンパク質・抗体など多様な医薬モダリティを用いた創薬への応用が期待できます。

■ 共同研究・特許など

経鼻投与型製剤に関する、薬物吸収予測、製剤開発技術の提供、有効性・安全性評価など、医薬品開発の幅広い過程に関わる諸問題に対応が可能です。

富山大学研究者プロフィールPure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ 有機合成化学を基盤とした創薬研究

所属 工学部 工学科 生命工学コース

助教 岡田卓哉

https://researchmap.jp/takuya_okada



研究分野	創薬科学、有機合成化学、医薬品合成
キーワード	創薬科学、有機合成化学、医薬品合成

研究室URL <http://enghp.eng.u-toyama.ac.jp/labs/lb08/>



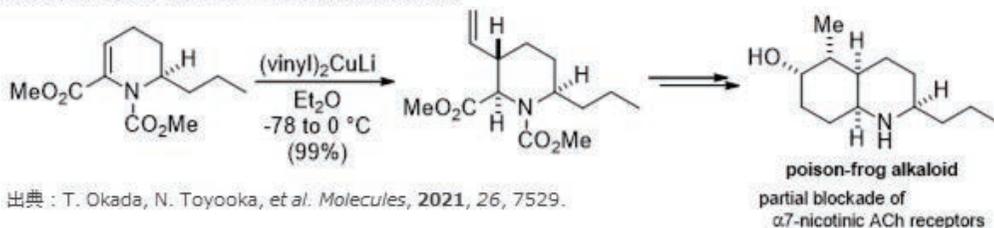
研究の背景および目的

有機合成化学技術を駆使して、ユニークな骨格を有する天然物の合成および医薬品に代表される生理活性物質の合成を行っています。さらに合成品の薬理評価を通して、医薬品へと応用可能な有機小分子の創製を目指しています。

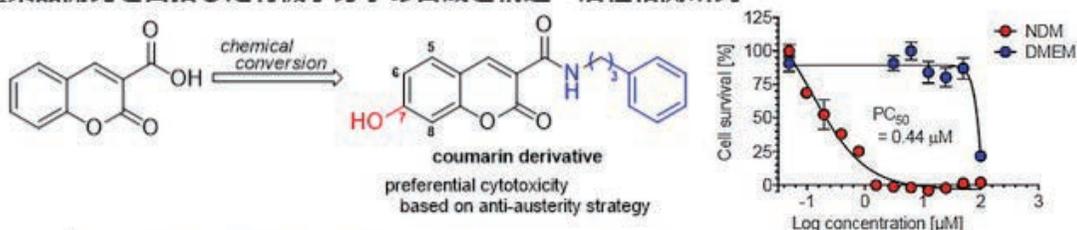


■ 主な研究内容

■ 多彩な薬理活性が期待される天然物の合成



■ 医薬品開発を目指した有機小分子の合成と構造—活性相関研究



期待される効果・応用分野

- ユニークかつ複雑な骨格を有する有機小分子の合成法の確立
- 医薬品等への応用が期待される有機小分子の大量合成
- 医薬品開発を目指した構造—活性相関研究
- 難病をはじめとする稀少疾患に対する新規治療薬の開発

■ 共同研究・特許など

共同研究に関するご相談は、tokada@eng.u-toyama.ac.jp へお気軽にご相談ください。

富山大学研究者プロフィールPure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ 経鼻適用のための固形製剤開発の研究

所属 学術研究部 薬学・和漢系

教授 藤 秀人



<https://researchmap.jp/read0096057>

研究分野	製剤開発、固形製剤、粉末製剤、経鼻投与経路
キーワード	Formulation, Powder, Solid, Dissolution, Nasal absorption

研究室URL

研究の背景および目的

経鼻投与製剤は、高い薬物吸収と早い作用発現が可能、タンパク質や抗体など幅広い薬物が適用可能、脳への効率的な薬物送達が可能であることから、現在、経鼻投与の有用性が注目されています。
経鼻投与用の固形製剤開発では、少量の鼻粘液中へ速やかに薬物溶解させることが必須です。この解決策として、溶解性と安全性に優れた固形製剤の開発および鼻腔内での溶解挙動を簡便評価できるシステム開発を行っています。

■ おもな研究内容

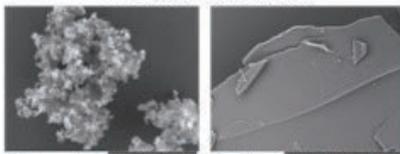
難溶解性薬物と高分子ポリマーの混合により、有効性が高い経鼻投与用の製剤を開発し、*in vitro*評価により製剤の有用性を確認しました。

フィルム製剤：真空乾燥法によりフィルムを調製し、薬物をアモルファス化することで、溶解性に優れたフィルム製剤を開発しました。

粉末製剤：噴霧乾燥法により、凝集粉末体を調製し、微粉末化することで、溶解性および噴霧性に優れた粉末製剤を開発しました。

様々な経鼻適用製剤の開発

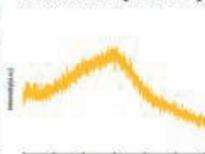
SEMによる表面観察



粉末製剤
ケトプロフェンと
HPMCの混合体

フィルム製剤
イブuproフェンと
PVPの混合体

結晶解析 (PXRD)



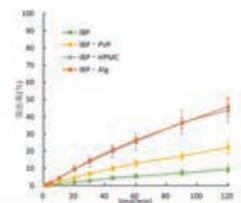
フィルム製剤
イブuproフェンと
PVPの混合体

経鼻製剤の*in vitro*評価

鼻腔内噴霧性評価



鼻粘液中溶解性評価



鼻粘液中での
溶解性改善に成功

出典: Inoue et al., *Polymers*, 14, 2954 (2022), Inoue et al., *Pharmaceutics*, 14, 2350 (2022)

期待される効果・応用分野

- ・有効性、安全性の高い経鼻投与型製剤の新規開発が期待できます。
- ・経鼻適用したい製剤の簡便・高精度な*in vitro*評価が可能です。
- ・中枢系疾患治療薬、ペプチド・核酸・タンパク質・抗体など多様な医薬モダリティを用いた創薬への応用が期待できます。

■ 共同研究・特許など

経鼻投与型製剤に関する、薬物吸収予測、製剤開発技術の提供、有効性・安全性評価など、医薬品開発の幅広い過程に関わる諸問題に対応が可能です。

富山大学研究者プロフィールPure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ 中枢系疾患治療 に向けた経鼻薬物送達法の研究

所属 学術研究部 薬学・和漢系

教授 藤 秀人

<https://researchmap.jp/read0096057>



研究分野	中枢系疾患、経鼻投与、脳内薬物送達、製剤開発、ドラッグデリバリーシステム
キーワード	Nasal formulation, CNS diseases, Drug Delivery System, Brain drug delivery

研究室URL

研究の背景および目的

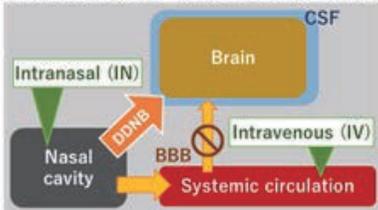
鼻腔には脳と繋がる領域があり、経鼻投与した薬物は脳へ直接送達されます。薬物送達が難しい脳へ効率的に運べる唯一の投与経路であるため、鼻-脳薬物送達法は注目されています。中枢系疾患は患者数急増の一方、根治的治療薬が少なく、医薬品ニーズが高い疾患です。そこで、中枢系疾患に対する新規治療薬の開発のため、鼻-脳薬物送達法の有用性を検証しています。

■ 主な研究内容

鼻-脳薬物送達法を確立するため、薬物動態解析に基づいた鼻-脳薬物送達効率の定量評価法を構築しました。また、生体リズムに合わせて経鼻投与することで、より効率的に薬物を脳内送達できることを確認しました。

経鼻投与後の脳送達経路に基づく脳移行効率の定量解析法を開発

経鼻投与後、脳へ薬物送達される経路



薬物動態学的解析

経鼻投与後の薬物脳送達効率に関するパラメータ

DTI: Drug Targeting Index DTP: Direct Transport Percentage to the brain

$$DTI = \frac{(AUC_{brain/IN} / AUC_{plasma})_{IN}}{(AUC_{brain/IV} / AUC_{plasma})_{IV}}$$

$$DTP (\%) = \frac{(AUC_{brain/IN} - AUC_{brain/IV})}{(AUC_{plasma/IN} - AUC_{plasma/IV})} \times 100$$

睡眠（麻酔）時には、覚醒時と比べて、鼻-脳薬物送達による脳移行率が有意に向上

麻酔/覚醒ラットにおける脳各部位への薬物送達率の変化

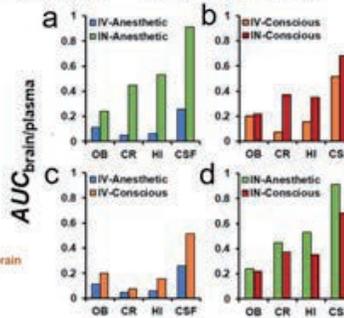


Figure 4. AUC ratios of the brain to plasma (AUC_{brain/plasma}) between the administration routes and between physiological conditions.

(a) Comparison of AUC_{brain/plasma} in the different regions of the brain and CSF under the anesthetic condition and (b) conscious condition after IV and IN administration. (c) Comparison of AUC_{brain/plasma} after IV administration and (d) IN administration under the anesthetic and conscious conditions.

Keys: IV, intravenous; IN, intranasal; OB, olfactory bulb; CR, cerebrum; HI, hippocampus; and CSF, cerebrospinal fluid.

出典: Inoue et al., *Molecular Pharmaceutics*, 17, 4067-4076 (2020)

期待される効果・応用分野

- ・低分子に限らず、中分子、高分子など多様な医薬モダリティに適用可能です。
- ・ペプチド創薬、抗体医薬、細胞治療など様々な治療への応用が期待できます。
- ・アルツハイマー型認知症やパーキンソン病などの神経変性疾患や精神神経疾患などの中枢系疾患に対する治療薬の新規開発が期待できます。

■ 共同研究・特許など

鼻-脳薬物送達の評価手法の提供、鼻-脳薬物送達の定量評価および移行性予測に関する解析、経鼻適用製剤の開発および製剤評価等の対応が可能です。

富山大学研究者プロフィールPure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ 精密制御クリック反応技術による多機能集積分子合成

所属 学術研究部薬学・和漢系

准教授 谷本裕樹

<https://researchmap.jp/read0152705>



研究分野	ケミカルバイオロジー、有機合成化学、複素環化学
キーワード	クリックケミストリー、有機アジド、機能集積化

研究室URL <http://www.pha.u-toyama.ac.jp/research/laboratory/anachem/>

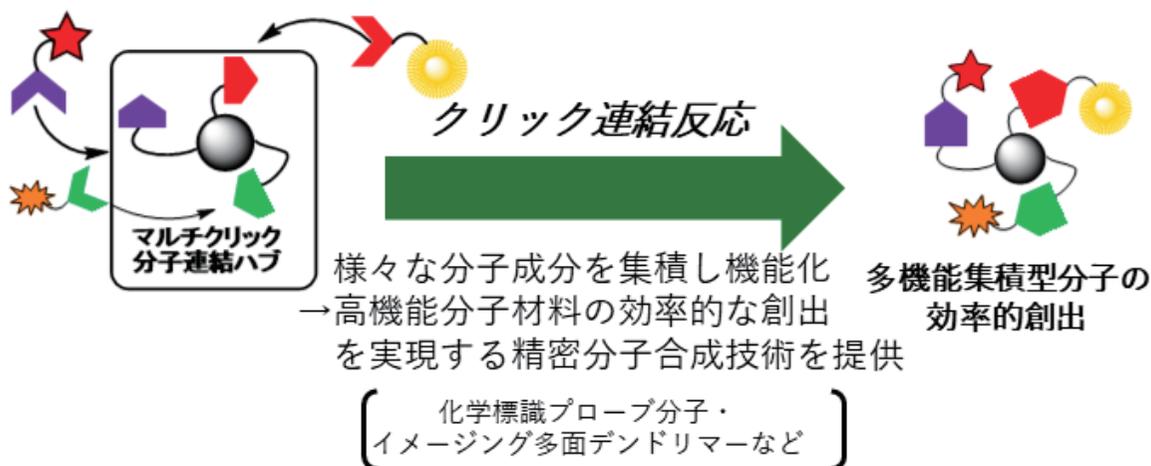


研究の背景および目的

分子を簡便に連結するクリックケミストリーは、2022年のノーベル化学賞の対象にもなった重要な基盤分子技術ですが、それらを自在に操り様々な機能を持つ分子を作るには精密な合成技術が必要です。我々はクリック基であるアジド基を複数持ったマルチアジド分子を利用した精密多機能連結技術を開発しており、高度機能分子材料の簡便な創出の実現を目指しています。



■ 主な研究内容



期待される効果・応用分野

同一分子上の同じクリック官能基を精密にコントロールすることで、たとえば、複数の発光分子をの搭載し、多波長発光を可能にするマルチモダリティ型化学プローブ、また多面型 dendリマー材料など、高次機能化デジタル材料や高次の医療に向けた化学プローブの迅速な創出に強く結びつき、機能高分子材料から医療創薬まで幅広く応用が期待できます。

■ 共同研究・特許など

多種多成分の分子を精密に連結させる技術により、高度に修飾された機能性高分子材料の開発など、複雑な機能化材料を実現する技術が提供できます。こうした基盤技術の提供により、創薬のほか機能材料での貢献ができれば幸いです。

富山大学研究者プロフィール Pure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ ハイパードライヒト乾燥羊膜 (HD羊膜) の研究開発

所属 医学部

助教 岡部素典

https://researchmap.jp/Toyama_2630



研究分野	臨床薬理、トランスレーショナルリサーチ、再生医学、免疫学、組織学、神経科学
キーワード	ハイパードライヒト乾燥羊膜 (HD羊膜)、難治性眼表面疾患、難治性皮膚創傷

研究室URL <http://www.med.u-toyama.ac.jp/saiseiigaku/>



研究の背景および目的

羊膜はコラーゲンと弾性線維からなる強靱な生体膜で、古くから被覆材として創傷治療に利用されてきました。我々は羊膜の治療効果を保持した医療用コラーゲンシート(ハイパードライヒト乾燥羊膜:HD羊膜)を開発しています。眼科(先進医療B:再発翼状片の治療「難治性眼表面疾患」)、耳鼻咽喉科、救急診療科、歯科口腔外科、整形外科、と協力し、治療効果を確認しています。本シーズを2022年からの新たな企業と共同開発することで市場化を目指します。



■ 主な研究内容

「新たな医療材料をとどけたい」

傷に貼る：皮膚科・危機管理医学 / 医療安全学・第二外科
③「HD羊膜の臨床応用」
⑧「ヒト乾燥羊膜を用いた術後開放創の再生治療促進」

眼の傷に貼る：眼科
①「ハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建術 再発翼状片 (増殖組織が角膜輪部を超えるものに限る。)」：富山大学オリジナルの先進医療 B
②「難治性眼表面疾患に対するヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建 (先進医療 B
⑦「ハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建術 再発翼状片 (増殖組織が角膜輪部を超えるものに限る。)」の選択/除外基準で対象外となる患者を含む。」

脳硬膜に貼る：脳神経外科
④「ヒト乾燥羊膜を用いた脳硬膜欠損部の外科的再建」

鼓膜に貼る：耳鼻科
⑤「耳鼻咽喉科領域のヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建」
⑥「架構ヒト乾燥羊膜を用いた脳硬膜欠損部の外科的再建」

癒着を防止する：整形外科
⑨「四肢の難治性の癒着、神経癒着に対する外科的手術での HD羊膜を用いた癒着の予防」

治療を支える基礎実験：システム機能形態学・臨床生体材料応用講座
⑩⑪「ヒトの組織(胎盤、羊膜、臍帯、及び臍帯血)を使った再生医療法の確立の研究・開発」

粘膜の傷に貼る：歯科口腔外科
⑦「ヒト乾燥羊膜を用いた口腔粘膜欠損部の外科的再建」

期待される効果・応用分野

難治性眼表面疾患で使用される生羊膜(凍結保存)は保険診療ですが、抗生物質により菌にだけ対処しています。HD羊膜は、 γ 線照射(滅菌およびウイルス不活化)により安全性の向上が見込まれます。今までの臨床研究(脳外科での脳硬膜の代用、耳鼻咽喉科での骨表面の被覆材・下咽頭ガン切除部位の被覆材、口腔外科でのガン切除部位の被覆材)の結果から患者のQOLを向上させることが期待できます。さらに、救急領域で広範囲熱傷をはじめとする難治性皮膚創傷に対して新たな被覆材として利用でき、延命率の向上が見込まれます。

■ 共同研究・特許など

- 1) 特許第7219903号2) 特許第7202582号3) 特許第7076126号4) 特許第6327622号
- 5) 特許第6243738号6) 特許第5224250号7) 特許第5092119号8) 特許第4977345号



研究テーマ 創薬を指向した有機化合物の精密合成

所属 理学部

講師 横山 初

<https://researchmap.jp/read0047840>



研究分野	有機化学、医薬品化学
キーワード	天然物合成、反応開発、触媒開発、合成法開発、医療・創薬への展開、

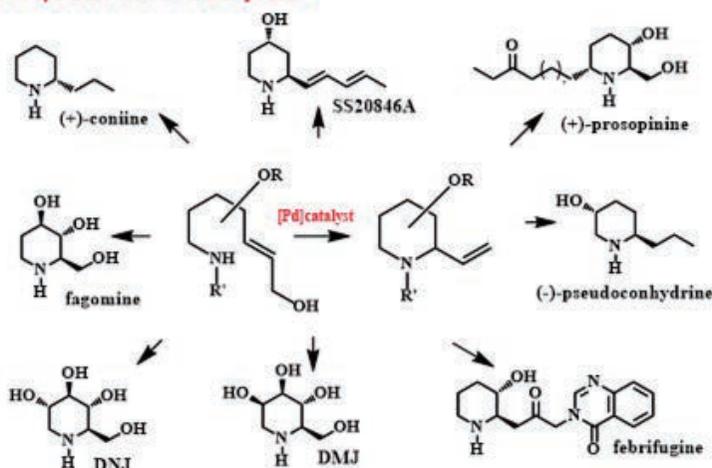
研究室URL http://www.sci.u-toyama.ac.jp/study/research/04_yokoyama.html



研究の背景および目的

自然界には数多くの生理活性を示す有機化合物(天然物)が存在しています。そのような生理活性天然物は医薬品や医薬品のリード(シーズ)化合物となります。私たちはこれまで数種の天然物の全合成を研究してきました。特にパラジウム触媒を用いた反応を開発し、アルカロイドやテルペノイドを合成してきました。現在は、さらにこれら天然物合成研究を医療や創薬へ展開できないかと考えています。

■ 主な研究内容 Total Synthesis of Natural Compounds



期待される効果・応用分野

図には、これまで当研究室で、全合成を達成した天然物群を示しました。今後も、

- 1) パラジウム触媒を用いた天然物合成
- 2) 金触媒による付加環化反応の開発とその応用研究
- 3) 選択的フッ素化反応を基盤とする創薬研究を中心として、研究していきます。

■ 共同研究・特許など

これまで、産学連携として、各種の取り組みを実施してきました。今後とも産学連携に取り組みたいと考えております。<一実績> (1) 製造プロセスの改善・改良に関する相談、(2) 合成サンプル品供与、(3) 有機化合物の分析、等、まずは学術研究・産学連携本部までご相談ください。

富山大学研究者プロフィールPure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>



研究テーマ NMRキラルシフト試薬を用いた実用的な食品真正証明システム

所属 工学部

教授 會澤 宣一

<https://researchmap.jp/8181>



研究分野	無機化学 分析化学 機能物質化学
キーワード	金属錯体化学、機器分析、分子認識

研究室URL <http://enghp.eng.u-toyama.ac.jp/labs/ac03/>



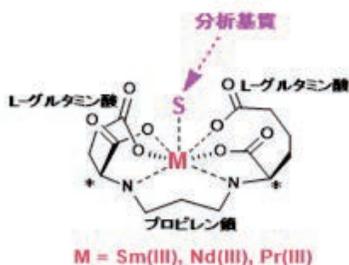
研究の背景および目的

昨今、問題となっている食品の偽装、虚偽記載、異物混入等を未然に防ぐことは食品業界の重要な課題である。天然食品中に含まれるアミノ酸や有機酸の光学異性体は人工添加物中と異なる。従って、光学異性体を個別に同定できれば食材の真正証明に極めて有用である。このような背景から、光学活性錯体を利用して、NMRにより簡便にアミノ酸や有機酸の光学異性体を分離分析する方法を開発している。



■ 主な研究内容

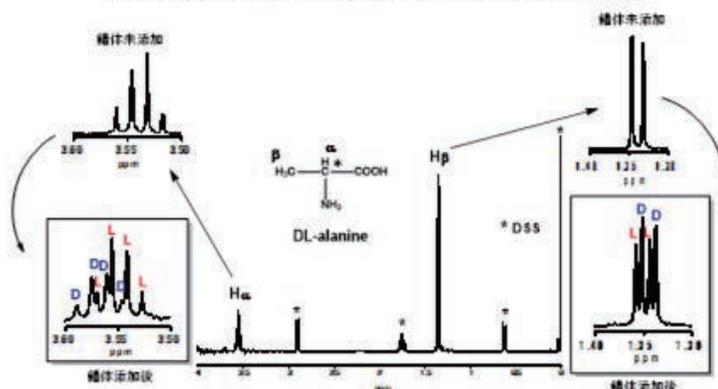
開発したキラルNMRシフト 試薬の例



可動式卓上NMR装置の例



Sm(III)錯体を用いた光学異性体シグナルの分離例



- ・混合物の同時分析を可能にした。
- ・市販のDL-トレオニン(>95%)中にDL-アロトレオニンが20%近く混入していることを明らかにした。
- ・実試料としてオレンジジュース中のDL-酒石酸を分析できた。
- ・シグナル分離状況をシミュレーションすることに成功した。

期待される効果・応用分野

1. キャピラリー電気泳動法やクロマトグラフ法では、常にシグナルの重なりが問題になり、シグナルの同定には標準試料の測定が必要となる。NMR法では化合物の全てのシグナルが重なることはなく、化学シフトから直接化合物の同定が可能である。
2. 有機酸やアミノ酸を用いて安価で入手しやすいランタノイド錯体を合成しキラルNMRシフト試薬として用いることができる。
3. 最近開発された可動式の卓上NMR装置を用いれば、その場測定できる。

■ 共同研究・特許など

- ・富山第一銀行奨学財団研究助成(平成23年度)
- ・富山県ひとづくり財団研究助成(平成26年度)
- ・科学研究費補助金基盤研究(C)(平成27~29年度)
- ・科学研究費補助金基盤研究(C)(平成30~令和5年度)

富山大学研究者プロフィールPure URL : <https://u-toyama.elsevierpure.com/ja/persons/>

