

# 疾病関連遺伝の転写後制御機構の解明



【中野キャンパス】薬学部 薬学科 講師

青木 一真 Aoki Kazuma

URL : [帝京平成大学 教員業績紹介ページ](#)

キーワード : RNA・遺伝子発現調節・p53・mTOR



## 研究の概要

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

遺伝子発現調節は生体の機能制御や恒常性の維持において、最も基盤的かつ重要なステップであり、この異常・破綻は重篤な疾病の発症に直結する。

本研究は疾病の発症に関与する遺伝子について、その転写後制御、すなわち RNA レベルで生じる遺伝子発現制御の分子機構を解明する事を目的としている。具体的な研究対象として現在は癌細胞の悪性化との関与が指摘されている La-related RNA binding protein 1 (LARP1)に着目して研究を進めている。LARP1 は mTOR の下流において細胞増殖促進の一端を担っていると考えられており、またがん抑制遺伝子 p53 の分解促進への関与も指摘されている。

近年においては癌細胞の栄養応答は治療薬開発の重要な標的となっており、細胞の栄養応答と細胞増殖制御の双方に関与する LARP1 が関わる転写後制御機構の解明は、癌の悪性化の予測・抑制に繋がる知見となる事が期待できる。そこで p53 の分解促進を指標に LARP1 が RNA と共に形成する複合体の役割を明らかにしたいと考え、研究をおこなっている。

## 実学へのつながり・産業界や自治体へのアピールポイント・協力可能事項・協力希望事項

本研究は基礎研究に類する内容である為実用化を直接的には意図していないが、研究成果については癌の悪性化診断、あるいは新規創薬標的の提示という観点から、医学・薬学的発展に寄与するものである。

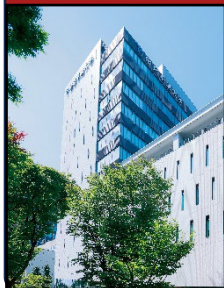
本研究の対象が癌の治療薬開発における新規標的となる事が期待できる。

知的財産・論文・学術発表など（詳細は右上 QR コードの教員紹介からご確認ください）

### 【論文】

- ・「LARP1 specifically recognizes the 3' terminus of poly(A) mRNA. 」

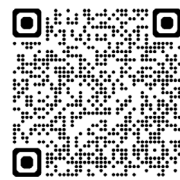
# M1 アミノペプチダーゼの酵素学的特性と生体内機能の解明



【中野キャンパス】薬学部 薬学科 教授

大西 敦 Ohnishi Atsushi

URL : [帝京平成大学 教員業績紹介ページ](#)



キーワード : M1 アミノペプチダーゼ・酵素学的特性・基質特異性・

Arginyl aminopeptidase like 1/aminopeptidase Z・Aminopeptidase B

## 研究の概要

SDGs 目標 3:すべての人に健康と福祉を

M1 アミノペプチダーゼは、亜鉛を補因子として利用する金属依存性アミノペプチダーゼに属する酵素群であり、ペプチドやタンパク質のN末端アミノ酸を一残基ずつ加水分解する機能を有する。この作用を通じて、細胞内外に存在するオリゴペプチドの分解や成熟過程に関与すると考えられている。

本酵素群は特定のアミノ酸配列に対する基質特異性を示し、免疫応答や血圧調節など、多様な生理機能に関与することが報告されている。M1 アミノペプチダーゼに含まれる ERAP1 および P-LAP/IRAP については、自己免疫疾患との関連が示されており、これらの遺伝子多型や酵素機能の変化が疾患発症に関与する可能性が指摘されている。一方、同じM1ファミリーに属する RNPEPL1/APZ および APB については、生体内における機能や疾患との関連に関する知見が乏しく、その生理的意義は十分に解明されていないのが現状である。

特にヒト RNPEPL1/APZ は、遺伝子発現データベースにおいて、骨髄、脾臓、マクロファージ、単球などの組織・細胞での発現が示されている。さらに近年の酵素学的研究から、ヒト RNPEPL1/APZ はN末端に Ala、Arg、Lys を有するペプチドに対して加水分解活性を示し、なかでも Ala に対して最も高い酵素活性を示すことが明らかとなっており、機能的観点からも注目される酵素である。

本研究では、RNPEPL1/APZ および APB を対象とし、これらの酵素の基礎的な酵素学的性質の解明ならびに、生体内における機能の理解を目的としている。

## 実学へのつながり・産業界や自治体へのアピールポイント・協力可能事項・協力希望事項

RNPEPL1 /APZ の生体内での役割や疾患との関連については現時点では不明であるが、遺伝子発現解析の結果から、免疫系に関与する組織や細胞において特徴的な発現が認められている。このことから、本酵素が免疫応答の制御や炎症関連機構に関与している可能性が示唆される。本研究により RNPEPL1 /APZ の基礎的な酵素学的性質や生理機能が明らかになれば、免疫関連疾患の分子基盤の理解が進むことが期待される。これらの知見は、将来的には免疫機能評価指標の開発や、創薬標的候補分子の探索といった実学的・応用的研究への発展可能性を視野に入れている。

## 知的財産・論文・学術発表など（詳細は右上 QR コードの教員紹介からご確認ください）

### 【論文】

- ・「Characterization of the enzymatic properties of human RNPEPL1/aminopeptidase Z」
- ・「Molecular and functional diversity of the oxytocinase subfamily of M1 aminopeptidases」
- ・「Importance of Tyr409 and Tyr414 in constructing the substrate pocket of human aminopeptidase B」

# 中心体タンパク質が関わるプロテオスタシスの分子基盤の解明



【中野キャンパス】薬学部 薬学科 講師

金 憲誠 Kim Hon-Song

URL : [帝京平成大学 教員業績紹介ページ](#)

キーワード : 神経変性疾患・中心体・PCNT

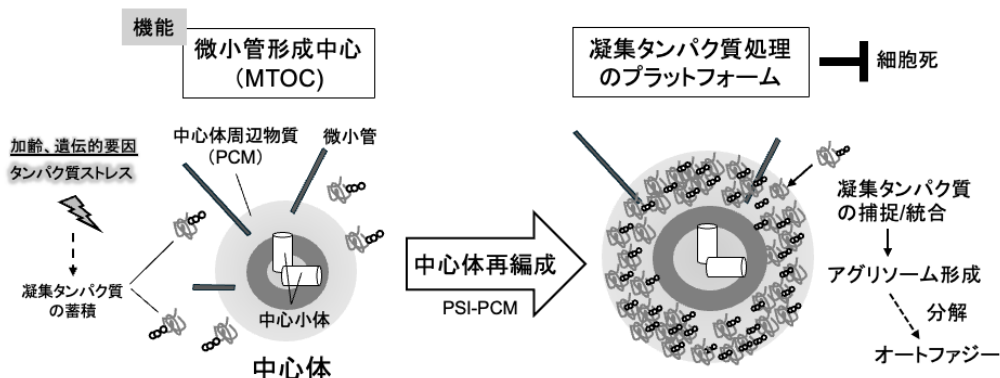


## 研究の概要

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

アルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする神経変性疾患は、神経細胞の不可逆な変性・脱落を特徴とし、共通の病理としてユビキチン化異常タンパク質の蓄積と神経細胞死を伴う。通常、細胞内で生じた異常タンパク質はユビキチン・プロテアソーム系やオートファジーにより分解されるが、加齢や遺伝的要因等によりこれらの分解系活性が低下すると、凝集タンパク質の毒性が顕在化し細胞死に至る。したがって、凝集タンパク質を隔離し、効率的に分解・除去する仕組みの解明は極めて重要である。

細胞は異常タンパク質の氾濫・拡散を防ぐため、微小管依存的輸送によりそれらを中心体周辺物質（PCM）上に集積させ、アグリソームと呼ばれる大きな凝集体として隔離する。これまで PCM は単なる輸送の終着点と考えられ、この過程での役割はほとんど注目されてこなかった。本研究ではタンパク質ストレス下で PCM が分裂期中心体とは異なる構造拡大を示す現象を見出し、「**プロテオトキシックストレス依存的 PCM 再編成 (PSI-PCM)**」と命名した。PSI-PCM は p38MAPK 経路を介して誘導され、アグリソーム形成と細胞生存に寄与することを示唆する結果が得られた。本研究では、PSI-PCM の分子機構と生理的意義を明らかにし、PCM をプロテオスタシスの基盤として再定義することで、神経変性疾患の病態理解と創薬基盤の拡張へつなげる。



### 【作業仮説】

加齢などのタンパク質ストレスを受けた細胞では、細胞質中にユビキチン化された凝集タンパク質が蓄積する。凝集タンパク質は微小管依存的に中心体周辺物質（PCM）上へ輸送され、捕捉、結合しアグリソームを形成する。アグリソームはオートファジーにより分解されることで細胞は細胞死を回避する。このとき、中心体は PCM 構造が再編成され、凝集タンパク質を効率的に捕捉し、隔離や分解へと連結できる構造へと変換される。このように、タンパク質ストレス下で PCM は MTOC から「凝集タンパク質処理のプラットフォーム」へと機能変換を遂げる。

## 実学へのつながり・産業界や自治体へのアピールポイント・協力可能事項・協力希望事項

超高齢化社会における平均寿命の上昇に伴い、アルツハイマー病やハンチントン病などの神経変性疾患の患者数は増加の一途を辿っている。この疾患の発症に関わる分子、遺伝子、細胞の共通性を見出すことこそが、この難治性の神経変性疾患や老化現象の解明と根本的治療法への開発に繋がる糸口になると言える。本研究は神経変性疾患の有効な治療法開発への模索に繋げる成果の創出を目指す。

## 知的財産・論文・学術発表など（詳細は右上 QR コードの教員紹介からご確認ください）

### 【学会発表】

「タンパク質ストレスに応答する中心体周辺物質（PCM）の構造変化とそのプロテオスタシス制御における役割について (Proteotoxic stress-induced remodeling of the pericentriolar material and its contribution to proteostasis.)」

# 健康の維持増進に寄与する新規天然由来成分の探索



【池袋キャンパス】健康メディカル学部 健康栄養学科 准教授

長谷川 和哉 Hasegawa Kazuya

URL : [帝京平成大学 教員業績紹介ページ](#)

キーワード : 天然資源・植物由来成分・骨格筋・炎症



## 研究の概要

SDGs 目標 3 : すべての人に健康と福祉を

植物を中心とした天然資源から健康の維持増進に寄与する有用成分を培養細胞や実験動物を用いて探索している。特に最近では東南アジア産の熱帯植物、およびブドウやリンゴの「搾りかす (パミス)」などの廃棄処理物から有効成分の同定を進めている。

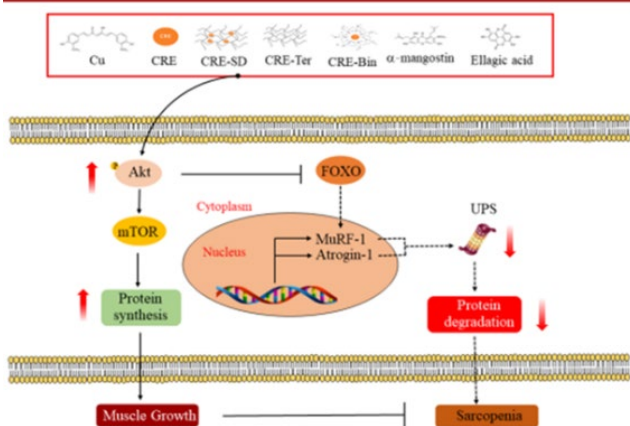
### ○骨格筋委縮を抑制する成分の探索

ターメリックの主成分である curcumin、東南アジア原産の果物であるマンゴスチンの果皮に含まれているキサントン誘導体である  $\alpha$ -mangostin が骨格筋委縮を抑制することを見出した。

### ○ミクログリア (脳内免疫細胞) の炎症を抑制する成分の探索

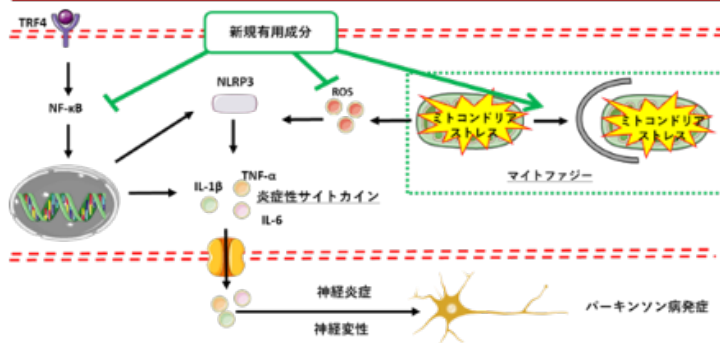
ルリマツリ属植物の二次代謝産物の plumbagin が、パーキンソン病やアルツハイマー病などの加齢性脳疾患の発症・進展の大きな要因となるミクログリア (中枢神経系特異的免疫細胞) の炎症誘発性表現型への形質転換を予防することを見出した。

## 骨格筋委縮を抑制する成分の探索



東南アジア産植物から、筋肉特異的E3ユビキチンリガーゼ発現を抑制し、骨格筋委縮を抑制する成分を同定した。

## ミクログリア (脳内免疫細胞) の炎症を抑制する成分の探索



ミクログリア細胞の炎症反応伝達経路の抑制を介して、炎症誘発性表現型への形質転換を抑制する成分を同定している。

## 実学へのつながり・産業界や自治体へのアピールポイント・協力可能事項・協力希望事項

- ・健康維持を目的とした健康食品やサプリメントの創出、医薬品開発に寄与します。
- ・これまでに廃棄されていた未利用資源の有効利用に貢献します。
- ・上記に示した成分だけではなく、新たな有用成分の探索支援が可能です。

知的財産・論文・学術発表など (詳細は右上 QR コードの教員紹介からご確認ください)

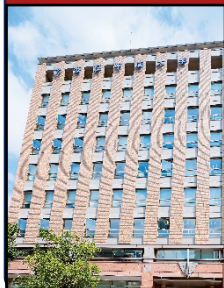
### 【科研費】

- ・(若手研究)「ホルモンに着目したサルコペニア予防に有効な食品成分の探索」

### 【論文】

- ・「Study the effects of Asian herbal medicines for the treatment of sarcopenia patient.」
- ・「Inhibitory effects of curcuminoids on dexamethasone-induced muscle atrophy in differentiation of C2C12 cells」

# 化学物質の極微量曝露による生体恒常性への影響を調べる



【池袋キャンパス】健康メディカル学部 健康栄養学科 准教授

藤本 哲也 Fujimoto Tetsuya

URL : [帝京平成大学 教員業績紹介ページ](#)

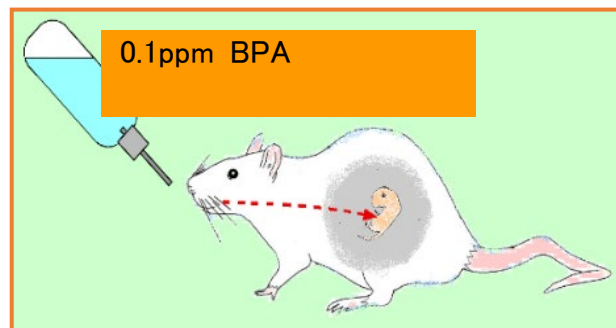
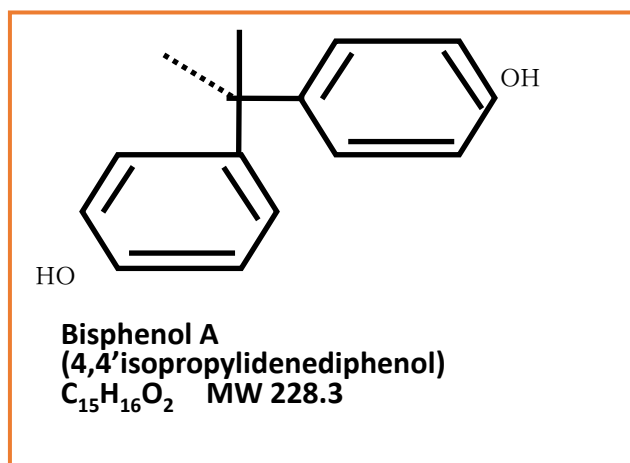
キーワード : 環境ホルモン・周産期曝露・行動試験・中枢毒性



## 研究の概要

SDGs 目標 3：すべての人に健康と福祉を

化学物質の体内摂取基準は、最大無毒性量およびそれを安全係数で除した基準値（耐用1日摂取量）が定められている。基準値以下の極低濃度曝露に関しては、主に脳と行動への影響が近年の研究対象である。環境ホルモンの1つであるビスフェノールA（BPA）の摂取基準は生殖毒性試験などのデータを元に最大無毒性量が決められ、それをさらに1/1000にした基準値が設定されている。その基準値以下の曝露量においても、BPAが中枢への多面的な影響を引き起こすことを報告してきた。BPAの胎児期および新生児期曝露により仔ラットの成熟後の試験において、性的二型核、性的二型行動の性差を変動させ、さらにうつ様反応を増強させる。また、捕食者のニオイ（キツネ由来；TMT）に対する退避行動増強がBPA依存的に認められ、その脳内責任部位を検討して、嗅覚経路の1つである扁桃体の機能への影響が示唆された。しかし不明な点も多く、長期的な影響、ヒトへの影響など、未解明な課題も残る。



## 実学へのつながり・産業界や自治体へのアピールポイント・協力可能事項・協力希望事項

現所属の健康栄養学科においては、上記研究で培った行動試験のスキルと知識を応用し、より栄養学の分野にマッチしたアプローチを目指す。例えば、特定の栄養成分がホルモンバランスに与える影響、環境ホルモンとの相互作用、特定の栄養成分の不足と認知学習機能、うつ、不安に及ぼす影響との関連などが考えられるが、今後調査を継続し研究計画を具体化していく。

将来的には、新しい側面から栄養と健康に関する知見を深めたり、パーソナライズドな栄養療法の可能性を探ったり、実学へのつながりを模索する。

## 知的財産・論文・学術発表など（詳細は右上QRコードの教員紹介からご確認ください）

- ・「Pre-weaning behavioral manners in prenatal bisphenol A treated rats」
- ・「Postnatal exposure to low-dose bisphenol A influences various emotional conditions」
- ・「Alterations of the avoidance response to predator odor and amygdalar olfactory responses induced by prenatal exposure to bisphenol A in rats」