

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業) 補助事業成果報告書

I. 基本情報

事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業)
Platform Project for Supporting Drug Discovery and Life Science Research
(Platform for Drug discovery, Informatics, and Structural life science)

補助事業課題名：(日本語) 「大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進」
(感染症・放射線障害を中心とする下村脩博士ノーベル化学賞顕彰記念
創薬拠点における研究支援と高度化)

(英語) Promotion of open innovation in drug discovery utilizing a large-scale research base

(Support and advancement in the studies mainly focused on infectious diseases and radiation damages at the therapeutic innovation center honoring Nobel Laureate Osamu Shimomura)

補助事業担当者 (日本語) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 植田 弘師

所属 役職 氏名：(英語) Hiroshi Ueda, Professor,
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本補助事業では「支援」と「高度化」に重点を置きアカデミア創薬研究の推進を実施した。下記にそれぞれにおいて得られた成果について記述する。

長崎大学のアカデミア創薬研究教育拠点における「支援」の中心となる活動としては、創薬研究提案者に対するハイスループットスクリーニング(HTS)に適合したアッセイ系確立支援、東京大学化合物ライブラリー入手に必要な TV 会議資料作成支援があげられる。5 年間のうちに合計 29 件の申請支援を行ってきた。長崎大学創薬拠点では連携体制にある「新興・再興感染症」と「放射線障害防護剤」の 2 つの全国創薬基盤ネットワークを構築することにより、学内外より広く創薬シーズの発掘を実

施した。その結果感染症創薬関連課題 12 課題（うち学外 6 課題）、放射線防護剤創薬関連課題 5 課題（うち学外 2 課題）、オリジナルシーズ創薬課題 15 課題（うち学外 1 課題）についてアッセイ系構築、インシリコスクリーニング実施などを含む HTS 実施を支援した。感染症創薬関連課題においては、マラリア、トリパノソーマ症、トキソプラズマ症、エボラウイルスに対する治療薬開発を目的とした 4 課題においてそれぞれ 225、7、72、19 ヒット化合物を同定した。この 4 課題のうち 2 課題については支援を完了し、1 課題については長崎大学創薬拠点において高度化へ移行し、1 課題についてはスクリーニングを継続している。放射線障害関連創薬としては GPCR アゴニスト放射線防護剤、p53 依存性急性応答の抑制剤、ゲノム不安定性の誘導阻害剤の 3 課題においてそれぞれ 5、162、178 ヒット化合物を同定した。GPCR アゴニスト放射線防護剤については創薬拠点において高度化へ移行し、他 2 課題については支援を完了した。長崎大学オリジナルシーズ創薬としては疼痛疾患に関与する 2 つの GPCR 受容体拮抗剤ならびに脂質合成関連酵素阻害剤、疼痛疾患関連のエピゲノム性蛋白質相互作用阻害剤、骨硬組織疾患治療薬開発、COPD 治療に関連するタンパク質相互作用阻害剤課題の 6 課題が挙げられる。上記課題において、それぞれ 29、6、27、82、21、14 ヒット化合物を同定し、全ての課題についても創薬拠点において高度化へ移行した。

次に高度化研究の成果としては長崎大学創薬拠点における合成開発の成果による非 RI 系における細胞障害能迅速測定法に関して PCT 出願、国内ベンチャー企業との特許実施許諾契約締結を経て、製品化、国内販売に成功した（製品名：N-SPC 非 RI 細胞障害性アッセイキット、製品番号：NSPC-01、販売元：テクノ・スズタ株式会社）。また、新規 FPPS 阻害剤については特許出願を終え、この化合物を用いた感染症・癌に対する創薬に関する前臨床試験として 4 課題の前臨床試験が長崎大学で承認された。2 課題においては予定症例数の実施をほぼ完了し、2 課題については症例数の確保を推進している。放射線障害課題において化合物合成最適化、動物 POC 取得に成功し、特許出願を実施した（発明名称：新規放射線防護剤、出願日：平成 28 年 7 月 20 日、出願番号：特願 2016-142646）。その他の独自性の高い研究課題としては疼痛関連や脳梗塞性脳卒中・脳出血神経保護課題がある。これらの課題についても既に動物 POC の取得に成功し、企業導出へ向けた交渉を実施している。インシリコでは創薬研究に特化したスーパーコンピューターの導入、コンフォメーションライブラリー構築、インシリコモデリングによるスクリーニングの効率化方法の技術開発、結晶構造によらない *ab initio*+ホモロジーモデリング開発による GPCR 構造と機能解析法開発に成功した。HTS 後の化合物合成最適化では合成困難な含リン、がんフッ素系化合物の新規合成ルートの開発、中間体を含め合計 481 化合物の合成を実施した。10 件の HTS に使用可能なアッセイシステム技術の開発、提供の確立に成功し、うち 7 件については HTS の実施、ヒット化合物の同定に成功している。上述したように、非 RI 系における細胞障害能迅速測定法の製品化による社会還元、前臨床試験実施、インシリコ解析並びに化合物合成最適化支援、新規 HTS アッセイ系確立などのアカデミア創薬の推進に貢献した。

In this project, we promoted academic drug discovery focused on “support and advancement”. Detailed results obtained from this project were as follows:

Much of time in the support to research scientists had been used in our devoted supports in the development of screening assay systems suitable for high throughput screening (HTS) and in the preparation of presentation at TV conferences with the experts in Tokyo University Drug Discovery Initiative. We had performed TV conferences on 29 projects in these 5 years. First, to support the academic drug discovery research, we

established two national drug discovery networks; “emerging and re-emerging infectious disease treatment network” and “radioprotective drug discovery network” at Nagasaki University Therapeutic Innovation Center, and we had recruited drug discovery seeds from both inside and outside of Nagasaki University. We supported the researchers by helping the establishment of novel assay systems and performance of HTS including in-silico screening. They are comprised of 12 “infectious disease drug screening” projects (6 projects from Nagasaki University, 6 from other universities), of 5 “radioprotective drug screening” projects (3 projects from Nagasaki University, 2 from other universities), and of 15 “original drug screening seeds” projects (14 projects from Nagasaki University, 1 from other university). As for “infectious disease drug screening” projects, we identified 225, 7, 72, and 19 hit compounds for the treatment against infectious diseases by Malaria, Trypanosomiasis, Toxoplasmosis, and Ebolavirus, respectively. The two projects related to Malaria and Trypanosomiasis were completed the support. Toxoplasmosis related project was shifted to advanced research at the Nagasaki University Therapeutic Innovation Center. The support on Ebolavirus project is still ongoing. In “radioprotective drug screening” projects, we identified 5, 162, and 178 hit compounds for radioprotective GPCR agonists, inhibitors of genome instability induction, and inhibitors of p53-dependent acute response to radiation stress, respectively. The project of radioprotective GPCR agonists was shifted to advanced research at Nagasaki University, and the support for other two projects were completed. In terms of drug discovery seeds originated at Nagasaki University, we performed the studies on 6 projects (2 projects for “pain-related GPCR inhibitor screening”, one for “pain-related phospholipase inhibitor screening”, one for “screening of protein-protein interaction inhibitors related to pain-related epigenome”, one for “drug discovery for bone hard tissue-related disease”, and the last one for “screening of protein-protein interaction inhibitors related to COPD therapy”. We performed HTS and found 29, 6, 27, 82, 21, and 14 hit compounds for the above-described projects, respectively. All 6 projects are still ongoing at the individual labs in Nagasaki University.

One of our accomplishments regarding advanced studies was the development of rapid cellular cytotoxicity measuring method using non-radioisotope system. The development of this system was registered as PCT. We successfully performed the patent licensing agreement with a domestic venture company. This system is now commercialized and purchasable in Japan (N-SPC Non-Radioactive Cellular Cytotoxicity Assay Kit, cat#: NSPC-01, TECHNO-SUZUTA, CO., LTD., JAPAN). We also registered a patent application of novel FPPS inhibitor. On this project, 4 preclinical studies using this inhibitor for infectious disease and cancer patients were approved in Nagasaki University. Two preclinical studies were almost completed, and the other two studies are still ongoing. On the other hand, we were successful in optimization of compound-synthesis method, obtained animal POC, and applied for a patent (“Novel radioprotective drugs”, Japan Patent application #2016-142646). We also worked on the following two studies of high originality: drug discovery for neuropathic pain and ischemic encephalopathy including cerebral infarction and cerebral apoplexy. We obtained POC for those two studies and we started negotiation for license-out. We introduced specialized supercomputers for in silico drug discovery, built conformation library, and developed more efficient screening method using in silico modeling. We also succeeded in functional and structural analysis of GPCR based on ab initio and homology modeling. In terms of optimization of synthetic methods for phosphate-containing and fluorine-containing compounds after HTS, we developed novel synthetic approach for them, and we synthesized 481 compounds including intermediates using this approach. We also developed 10 novel assay systems useful for HTS. Seven assay systems could be used for HTS and some hit compounds were successfully identified.

As described above, we contributed to promoting academic drug discovery and returning profit to the society in terms of achievements such as commercialization of “rapid cellular cytotoxicity measuring assay method” using non-radioisotope system, execution of preclinical tests using human samples, and development of novel HTS assay systems.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 30 件）

1. Men TT, Huy NT, Trang DTX, Shuaibu MN, Hirayama K, Kamei K, A simple and inexpensive haemozoin-based colorimetric method to evaluate anti-malarial drug activity. *Malar J.* 2012, 11/272.
2. Urata S, Yasuda J. Molecular mechanism of arenavirus assembly and budding. *Viruses.* 2012, 4: 2049-79.
3. Wang B, Tanaka K, Morita A, Ninomiya Y, Maruyama K, Fujita K, Hosoi Y, Neno M. Sodium orthovanadate (vanadate), a potent mitigator of radiation-induced damage to the hematopoietic system in mice. *J. Radiat. Res.* 2013, 54:620-629.
4. Suzuki K and Yamashita S. Low-dose radiation exposure and carcinogenesis. *Jap. J. Clin. Oncol.* 2012, 42:563-8.
5. Ma L, Nagai J, Sekino Y, Goto Y, Nakahira S, Ueda H. Single application of A2 NTX, a botulinum toxin A2 subunit, prevents chronic pain over long periods in both diabetic and spinal cord injury-induced neuropathic pain models. *J. Pharmacol. Sci.* 2012, 119:282-6.
6. Halder SK, Matsunaga H, Ueda H. Neuron-specific non-classical release of prothymosin alpha: a novel neuroprotective damage-associated molecular patterns. *J. Neurochem.* 2012, 123:262-75.
7. Ueda H, Matsunaga H, Olaposi OI, Nagai J. Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012, 1831:61-73.
8. Ueda H, Matsunaga H, Halder SK. Prothymosin α plays multifunctional cell robustness roles in genomic, epigenetic, and nongenomic mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2012, 1269:34-43.
9. Halder SK, Matsunaga H, Yamaguchi H, Ueda H. Novel neuroprotective action of prothymosin alpha-derived peptide against retinal and brain ischemic damages. *J Neurochem.* 2013, 125 (5) 713-23.
10. Yano R, Ma L, Nagai J and Ueda H. Interleukin-1b Plays Key Roles in LPA-Induced Amplification of LPA Production in Neuropathic Pain Model. *Cellular and Molecular Neurobiology.* 2013, 33: 1033-1041.
11. Ma L, Nagai J, Chun J and Ueda H. An LPA species (18:1 LPA) plays key roles in the self-amplification of spinal LPA production in the peripheral neuropathic pain model. *Molecular Pain.* 2013, 9:29:00.
12. Sugie T, Murata-Hirai K, Iwasaki M, Morita C, Li W, Okamura H, Minato N, Toi M and Tanaka Y. Zoledronic acid-induced expansion of cd T cells from early-stage breast cancer patients: effect of IL-18 on helper NK cells. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* 2013, 62, 4: 677-687
13. Omotuyi OI and Ueda H. Descriptor-based Fitting of Structurally Diverse LPA1 Inhibitors into a Single Predictive Mathematical Model. *Journal of Physical Chemistry & Biophysics.* 2013, 3, 3.

14. Idrees A, Sugie T, Inoue C, Murata-Hirai K, Okamura H, Morita C, Minato N, Toi M and Tanaka T. Comparison of cd T cell responses and farnesyl diphosphate synthase inhibition in tumor cells pretreated with zoledronic acid. *Cancer Science*. 2013, 104, 5: 536-542.
15. Omotuyi OI and Ueda H. A Novel Unified Ab Initio and Template-Based Approach to GPCR Modeling: Case of EDG-LPA Receptors. *Current Bioinformatics*. 2013, 8: 603-610 (8)
16. Uchida H, Nagai J and Ueda H. Lysophosphatidic acid and its receptors LPA1 and LPA3 mediate paclitaxel-induced neuropathic pain in mice. *Molecular Pain*. 2014, 10:71.
17. Omotuyi OI, Ueda H. Descriptor-based Fitting of Lysophosphatidic Acid Receptor 3 (LPA3) Antagonists into a Single Predictive Mathematical Model. *Biomath*. 3 (2014), 1406131.
18. Jia N, Nakazawa Y, Guo C, Shimada M, Sethi M, Takahashi Y, Ueda H, Nagayama Y, Ogi T. A rapid, comprehensive system for assaying DNA repair activity and cytotoxic effects of DNA-damaging reagents. *Nature Protocol*. 2015, 10, 12-24.
19. Omotuyi OI, Ueda H. Molecular dynamics study-based mechanism of nefiracetam-induced NMDA receptor potentiation. *Computational Biology and Chemistry*. 2015, 55, 14–22.
20. Omotuyi OI, Matsunaga H, Ueda H. Evidence for Pro α -TLR4/MD-2 binding: molecular dynamics and gravimetric assay studies. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2015, 15, 223-229.
21. Uchida H, Matsushita Y, Araki K, Mukae T, Ueda H. Histone deacetylase inhibitors relieve morphine resistance in neuropathic pain after peripheral nerve injury. *J Pharmacol Sci*. 2015, 128(4)208-211.
22. Omotuyi OI, Nagai J, Ueda H. Lys39-Lysophosphatidate Carbonyl Oxygen Interaction Locks LPA1 N-terminal Cap to the Orthosteric Site and partners Arg124 During Receptor Activation. *Scientific Reports*. 2015, 5(13343).
23. Sasaki K, Omotuyi OI, Ueda M, Shinohara K, Ueda H. NMDA receptor agonists reverse impaired psychomotor and cognitive functions associated with hippocampal Hbegf-deficiency in mice. *Mol Brain*. 2015, 8(1)83.
24. Xie K, Masuho I, Shih CC, Cao Y, Sasaki K, Lai CW, Han PL, Ueda H, Dessauer CW, Ehrlich ME, Xu B, Willardson BM, Martemyanov KA. Stable G protein-effector complexes in striatal neurons: mechanism of assembly and role in neurotransmitter signaling. *eLIFE*. 2015, 10451.
25. Halder SK, Matsunaga H, Ishii K, Ueda H. Prothymosin-alpha preconditioning activates TLR4-TRIF signaling to induce protection of ischemic retina. *J Neurochem*. 2015, 135,1161-1177.
26. Ueda H, Halder SK, Matsunaga H, Sasaki K, Maeda S. Neuroprotective impact of prothymosin alpha-derived hexapeptide against retinal ischemia-reperfusion. *Neuroscience*. 2015, 318,206-218.
27. Omotuyi OI, Ueda H. Energetics and Protomer Communication in the dynamical Structure of S100A13 in Free and Protein-Bound States. *Molecular Simulation*. 2015, 874-881.
28. Mukae T, Fujita W, Ueda H. P-glycoprotein inhibitors improve effective dose and time of pregabalin to inhibit intermittent cold stress-induced central pain. *J Pharmacol Sci*. 2016, 131(1):64-67.
29. Maeda S, Sasaki K, Halder SK, Fujita W, Ueda H. Neuroprotective DAMPs member prothymosin alpha has additional beneficial actions against cerebral ischemia-induced vascular damages. *J Pharmacol Sci*. 2016, 132,100-104.
30. Nguyen Tien Huy, Pham Lan Chi, Nagai J, Tran Ngoc Dang, Evaristus Chibunna Mbanefo, Ali Mahmoud Ahmed, Nguyen Phuoc Long, Le Thi Bich Thoa, Le Phi Hung, Titouna Afaf, Kamei K, Ueda H, Hirayama

K. High-throughput screening and prediction models building for novel hemozoin inhibitors using physicochemical properties. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017, 24;61(2).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. JNK/c-jun シグナル伝達を介するリゾホスファチジン酸誘発性脱髄機構, 口頭, 永井潤, 植田弘師, 第 5 4 回日本脂質生化学会, 2012/06/08, 国内
2. 慢性痛動物モデルにおける LPA を介する痛みのメカニズムと痛み治療のしくみ, 口頭, 植田弘師, 日本ペインクリニック学会第 46 回大会, 2012/07/07, 国内
3. パクリタキセル誘発性神経障害性疼痛におけるリゾホスファチジン酸の役割, 口頭, 矢野亮, 植田弘師, 第 34 回日本疼痛学会, 2012/07/20, 国内
4. 脳室内プレガバリンおよび全身性ドネペジルの繰り返し投与が線維筋痛症モデルマウスの慢性疼痛を完治させる, 口頭, 迎武紘, 荒木康平, 植田弘師, 第 34 回日本疼痛学会, 2012/07/20, 国内
5. ミルタザピンの繰り返し投与が線維筋痛症モデルマウスの慢性疼痛を完治させる, 口頭, 荒木康平, 迎武紘, 植田弘師, 第 34 回日本疼痛学会, 2012/07/21, 国内
6. がん性疼痛患者の疼痛強度には P2Y₁₂ 需要遺伝子多型が関与する, 口頭, 住谷昌彦, 池田和隆, 植田弘師, 厚生労働省 TR-Cancer Pain 班, 第 34 回日本疼痛学会, 2012/07/21, 国内
7. Epigenetic silencing of sodium channel, TRP channels and opioid receptor in neuropathic pain, 口頭, Ueda H, 14th WORLD CONGRESS ON PAIN, 2012/08/28, 国外
8. Repeated challenges of systemic mirtazapine cause permanent pain relief in mouse experimental fibromyalgia model, ポスター, Ueda H, Nishiyori M, Araki K, Mukae T, 14th WORLD CONGRESS ON PAIN, 2012/08/31, 国外
9. Repeated challenges of donepezil cause permanent pain relief in mouse experimental fibromyalgia model. ポスター, Mukae T, Ueda H, 14th WORLD CONGRESS ON PAIN, 2012/08/31, 国外
10. 長崎大学創薬拠点『化合物ライブラリーを活用した放射線障害防護剤スクリーニング』Chemical Screening of novel radioprotectors, 口頭, 植田弘師, 鈴木啓司, 日本放射線影響学会第 55 回大会, 2012/09/07, 国内
11. 繰り返しストレスモデルと薬物治療, 口頭, 西依倫子, 迎武弘, 植田弘師, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012/09/15, 国内
12. 慢性疼痛のしくみ: 神経障害性疼痛から線維筋痛症まで, 口頭, 植田弘師, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012/09/15, 国内
13. 線維筋痛症動物モデルにおける薬物治療, 口頭, 植田弘師, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012/09/16, 国内
14. 慢性疼痛とバイオマーカーに関する最近の研究, 口頭, 植田弘師, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012/09/16, 国内
15. 線維筋痛症モデルマウスにおける脳室内プレガバリンおよび全身性ドネペジルの繰り返し投与による治療効果の検討, 口頭, 迎武弘, 荒木康平, 植田弘師, 日本線維筋痛症学会第 4 回学術集会, 2012/09/16, 国内

16. 繰り返し寒冷ストレス (ICS) モデルマウスにおける抗うつ薬ミルタザピンの繰り返し全身投与による完全治療効果, 口頭, 荒木康平, 迎武紘, 植田弘師, 日本線維筋痛症学会 第4回学術集会, 2012/09/16, 国内
17. 繰り返し寒冷ストレス (ICS) 暴露による線維筋痛症病態モデルマウスの性格付けと抗うつ薬による薬理的解析, ポスター, 森田愛, 荒木康平, 迎武紘, 品川綾香, 西依倫子, 植田弘師, 日本線維筋痛症学会 第4回学術集会, 2012/09/16, 国内
18. MALDI-TOF-MS analysis of lysophosphatidic acid production during neuropathic pain, 口頭, Ma L, Ueda H, The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, 2012/10/02, 国内
19. 長崎大学創薬拠点の紹介と FDSS を用いたスクリーニング研究, 口頭, 植田弘師, FDSS セミナー, 2012/10/26, 国内
20. 障害性 DAMPs の遊離制御による脳梗塞治療, 口頭, Sebok Kumar Halder, 松永隼人, 植田弘師, 第65回日本薬理学会西南部会, 2012/11/23, 国内
21. 新規ハンチントン病モデル G₇ 欠損マウスが示す加齢進行性運動失調に対する pramipexole の改善効果, 口頭, 佐々木恵太, 植田弘師, 第65回日本薬理学会西南部会, 2012/11/23, 国内
22. 脳梗塞における神経細胞特異的なプロサイモシン α の遊離, 口頭, 山口晴佳, Sebok Kumar Halder, 松永隼人, 植田弘師, 第65回日本薬理学会西南部会, 2012/11/23, 国内
23. 神経保護性 DAMPs: プロサイモシン α の非小胞性遊離機構, 口頭, 松永隼人, 植田弘師, 第65回日本薬理学会西南部会, 2012/11/23, 国内
24. 慢性疼痛とリゾホスファチジン酸について, 口頭, 永井潤, 植田弘師, 長崎疼痛フォーラム, 2013/02/14, 国内
25. Lysophosphatidic acid: Chemical signature of neuropathic pain, 口頭, Ueda H, Matsunaga H, Olaposi Omotuyi I, Nagai J, The 92nd Annual Meeting of the German Physiological Society, 2013/03/02, 国外
26. 新規神経保護性 DAMPs の非小胞性遊離機構, 口頭, 松永隼人, 植田弘師, 第86回日本薬理学会年会, 2013/03/21, 国内
27. カルパイン阻害剤によるパクリタキセル誘発性神経障害性疼痛と脱髄の抑制, 矢野亮, 荒木康平, 馬琳, 口頭, 植田弘師, 第86回日本薬理学会年会, 2013/03/21, 国内
28. Quantification of lysophosphatidic acid through glial activation in neuropathic pain using MALDI-TOF-MS analysis, 口頭, Nagai J, Ma L, Ueda H, 第86回日本薬理学会年会, 2013/03/21, 国内
29. 長崎大学創薬拠点活動: 感染症、放射線障害、痛み関連創薬研究, 口頭, 植田弘師, 第86回日本薬理学会年会, 2013/03/21, 国内
30. 神経障害性疼痛における脂質メディエーターの役割, 口頭, 植田弘師, Cinderella 研究会, 2013/06/14, 国内.
31. Microglial activation precedes anti-opioid system in morphine analgesic tolerance, ポスター, Matsushita Y, Ueda H, International Narcotics Research Conference 2013, 2013/07/18, 国外.
32. 慢性疼痛とリゾホスファチジン酸(LPA), 口頭, 植田弘師, 第46回広島神経医科学研究会, 2013/07/26, 国内.
33. A Novel Unified *Ab initio* and template-based Approach to GPCR Modeling: Case of EDG-LPA Receptors, ポスター, Omotuyi OI, Ueda H, ICSG2013 および創薬等技術基盤 PF 主催サテライトワークショップ, 2013/07/29, 国内.

34. Central pain and lysophosphatidic acid, 口頭, Ueda H, Nagai J, Mukae T, FASEB2013, 2013/08/07, 国内.
35. Evidence for early and late-phase lysophosphatidic acid production underlying neuropathic pain, indicates new therapeutic targets, ポスター, Nagai J, Ueda H, FASEB2013, 2013/08/07, 国内.
36. 「蛍光と創薬」神経保護蛋白質プロサイモシン α の発見から脳梗塞治療創薬へ, 口頭, 植田弘師, 第1回最先端創薬科学シンポジウム, 2013/09/28, 国内.
37. Blockade of lysophosphatidic acid receptor signaling completely cures the established chronic pain, 口頭, Ueda H, Nagai J, Mukae T, Matsushita Y, 13th International Conference on Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases, 2013/11/06, 国外.
38. Anti-opioid microglia-BDNF-NMDA receptor system in morphine analgesic tolerance, ポスター, Matsushita Y, Ueda H, Neuroscience 2013, 2013/11/11, 国外.
39. Therapeutic actions of NMDA mimetics in the experimental mouse model of ADHD generated by hippocampal neuron-specific deletion of Hb-egf, ポスター, Sasaki K, Ueda H, Neuroscience 2013, 2013/11/11, 国外.
40. Pharmacological comparison of therapeutics in experimental fibromyalgia-like model mice using intermittent cold stress or intramuscular injection of acidic saline, ポスター, Mukae T, Ueda H, Neuroscience 2013, 2013/11/11, 国外.
41. Therapeutic effects of prothymosin alpha-derived small peptides in the stroke model induced by thrombosis and tPA-treatment, ポスター, Kondo H, Maeda S, Sasaki K, Ueda H, Neuroscience 2013, 2013/11/11, 国外.
42. Potent therapeutic effects of prothymosin alpha in the stroke model induced by thrombosis and late tPA-treatment, ポスター, Hamada M, Kondo H, Ueda H, Neuroscience 2013, 2013/11/11, 国外.
43. LPA1 receptor signaling is involved in the post-stroke neuropathic pain following thrombosis and tPA-treatment in mice, ポスター, Yarimizu D, Kondo H, Nagai J, Ueda H, Neuroscience 2013, Neuroscience 2013, 2013/11/11, 国外.
44. プロサイモシン α 由来脳梗塞保護ペプチド創薬研究, 口頭, 松永隼人, Sebok Kumar Halder, 植田弘師, 第66回日本薬理学会西南部会, 2013/11/16, 国内.
45. 海馬神経細胞特異的 HB-EGF 欠損マウスが示す精神症状の解析, 口頭, 佐々木恵太, 植田弘師, 第30回日本薬学会九州支部大会, 2013/12/07, 国内.
46. 虚血神経障害保護作用を示すプロサイモシン \cdot アルファ由来低分子ペプチド, 口頭, 前田詩織, 植田弘師, 第30回日本薬学会九州支部大会, 2013/12/07, 国内.
47. 脳梗塞治療薬としてのプロサイモシン α 由来ペプチド, 口頭, 近藤秀春, 前田詩織, 植田弘師, 第30回日本薬学会九州支部大会, 2013/12/07, 国内.
48. 脳卒中後期における tPA 誘発性出血副作用に対するプロサイモシンアルファの保護作用検討, 口頭, 濱田将徳, 近藤秀春, 前田詩織, 植田弘師, 第30回日本薬学会九州支部大会, 2013/12/07, 国内.
49. Roles of amplification of LPA synthesis through microglial activation in neuropathic pain, 口頭, Ueda H, Nagai J, The 5th Asian Pain Symposium, 2013/12/15, 国内.
50. リゾホスファチジン酸生合成の自己増幅と慢性疼痛機構, 口頭, 植田弘師, 長崎大学医学部シンポジウム「脳神経系の分子病態・治療研究の最前線」, 2014/1/25, 国内.

51. 線維筋痛症の動物モデルと薬物治療, 口頭, 植田弘師, 第 10 回日本疲労学会総会学術集会, 2014/05/30, 国内.
52. 慢性疼痛病態時のリゾホスファチジン酸生合成のフィードフォワード制御, 口頭, 永井潤, 松下洋輔, 植田弘師, 第 56 回日本脂質生化学会大会, 2014/06/06, 国内
53. パクリタキセル誘発性神経障害性疼痛における LPA 合成と脱髄機構慢性疼痛病, 口頭, 永井潤, 迎武紘, 河野浩之, 早田信正, 植田弘師, 第 36 回日本疼痛学会, 2014/06/20, 国内.
54. 神経障害性疼痛原因分子 LPA による脱髄とアセチル化修飾, 口頭, 内田仁司, 濱田将徳, 植田弘師, 第 36 回日本疼痛学会, 2014/06/20, 国内.
55. 神経障害性疼痛における LPA 増幅機構の責任細胞種解析, 口頭, 松下洋輔, 早田信正, 植田弘師, 第 36 回日本疼痛学会, 2014/06/20, 国内.
56. 中枢性脳卒中後疼痛における LPA シグナルの関与と治療戦略, 口頭, 佐々木恵太, 前田詩織, 近藤秀春, 久保泰隆, 植田弘師, 第 36 回日本疼痛学会, 2014/06/20, 国内.
57. My Phenotypic Switch Studies, 口頭, Ueda H, Caltech Neuroimmunology Symposium, 2014/06/30, 国外.
58. Anti-opioid NMDA receptor theory underlying the lack of morphine analgesia in fibromyalgia-like model mice, ポスター, Ueda H, Matsushita Y, Mukae T, International Narcotics Research Conference 2014, 2014/07/14, 国外.
59. 創薬に向けた線維筋痛症モデル動物の病態解析と治療戦略, 口頭, 内田仁司, 植田弘師, 日本線維筋痛症学会第 6 回学術集会, 2014/09/14, 国内.
60. 経過中アルツハイマー病を併発し、ドネペジル、リバスグチミン投与によって寛解した線維筋痛症の 1 例, 口頭, 松本美富士, 植田弘師, 木田博隆, 日本線維筋痛症学会第 6 回学術集会, 2014/09/14, 国内.
61. Epigenetic mechanisms for pain: A novel approach to pain treatment, 口頭, Ueda H, 15th World Congress on Pain, 2014/10/08, 国内.
62. Prothymosin alpha-derived Hexapeptide and its analogs ameliorate blood-brain barrier dysfunction following cerebral ischemia in mice, 口頭, Ueda H, FOURTH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THYMOSINS IN HEALTH AND DISEASE, 2014/10/24, 国内.
63. ストレスにより誘発される慢性痛のしくみと創薬薬理, 口頭, 植田弘師, 日本ストレス学会学術集会第 30 回記念大会, 2014/11/08, 国内.
64. 断続的冷温負荷による線維筋痛症モデルに対するドネペジルの疼痛改善作用, 口頭, 内田 仁司, 迎武紘, 植田 弘師, 第 67 回日本薬理学会西南部会, 2014/11/23, 国内.
65. プロサイモン α の脳血管保護作用の検討, 口頭, 前田詩織, 近藤秀春, 佐々木恵太, 植田弘師, 第 67 回日本薬理学会西南部会, 2014/11/23, 国内.
66. Differential regulation of endocannabinoids and LPA production in inflammatory and neuropathic pain, 口頭, Ueda H, Nagai J, Mukae T, 6th international conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, 2015/02/11, 国内.
67. Molecular machineries determining the levels of LPA production in various neuropathic pain models - LC-MS/MS analysis, ポスター, Nagai J, Mukae T, Ueda H, 6th international conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, 2015/02/11, 国内.

68. Pharmacotherapeutic studies on molecular machineries determining the levels of LPA production in various neuropathic pain models, ポスター, Mukae T, Nagai J, Ueda H, 6th international conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, 2015/02/11, 国内.
69. リゾホスファチジン酸を介する慢性疼痛の形成と維持機構について, 口頭, 植田弘師, 第 11 回関西地区化合物スクリーニング講習会, 2015/03/11, 国内.
70. LC-MS/MS 解析による神経障害性疼痛誘発因子リゾホスファチジン酸合成機構の解析, ポスター, 塚原完, 永井潤, 植田弘師, 第 88 回日本薬理学会年会, 2015/03/20, 国内.
71. 神経障害性疼痛および炎症性疼痛を制御するリゾホスファチジン酸—カンナビノイド合成機構の相互作用解析, ポスター, 永井潤, 迎武紘, 植田弘師, 第 88 回日本薬理学会年会, 2015/03/11, 国内.
72. LPA を介する神経障害性疼痛の分子基盤に基づいた薬理的治療研究迎武紘, 口頭, 永井潤, 植田弘師, 第 88 回日本薬理学会年会, 2015/03/11, 国内.
73. PROTHYMOSIN ALPHA-INDUCED PROTECTION OF ISCHEMIC RETINA THROUGH MICROGLIAL TLR4 SIGNALING, 口頭, Halder SK, Ueda H, 第 88 回日本薬理学会年会, 2015/03/11, 国内.
74. 慢性疼痛とエピジェネティクス, 口頭, 内田仁司, 植田弘師, 第 88 回日本薬理学会年会, 2015/03/11, 国内.
75. 神経障害性疼痛誘発因子リゾホスファチジン酸によるミエリン関連遺伝子の転写抑制機構, 口頭, 内田仁司, 植田弘師, 第 88 回日本薬理学会年会, 2015/03/11, 国内.
76. PHARMACOTHERAPEUTICAL COMPARISON OF NEUROPATHIC PAIN AND FIBROMYALGIA IN ANIMAL MODELS, ポスター, Ueda H, 5th International Congress on Neuropathic Pain, 2015/05/06, 国外.
80. LYSOPHOSPHATIDIC ACID-INDUCED PERIPHERAL DEMYELINATION AND NEUROPATHIC PAIN, ポスター, Mukae T, Ueda H, 5th International Congress on Neuropathic Pain, 2015/05/06, 国外.
81. 神経障害性疼痛のメカニズムにおけるフィードフォワード機構, 口頭, 植田弘師, 第 37 回日本疼痛学会, 2015/07/03, 国内.
82. Pharmacotherapeutic innovation against LPA-mediated chronic pain, 口頭, Ueda H, 14th International Conference (the Bioactive Lipid Mediators in Cancer Inflammation and Related Diseases), 2015/07/14, 国外.
83. Molecular mechanisms of lysophosphatidic acid (LPA)-mediated demyelination underlying neuropathic pain, ポスター, Tsukahara R, Ueda H, 14th International Conference (the Bioactive Lipid Mediators in Cancer Inflammation and Related Diseases), 2015/07/14, 国外.
84. 「文科省創薬 PF 事業における長崎大学アカデミア創薬拠点活動」～感染症、放射線障害創薬における低分子医薬の探索～, 口頭, 植田弘師, GE Life Sciences Day 2015, 2015/07/24, 国内.
85. LPA as chemical signature of neuropathic pain – mechanisms and therapeutic innovation, 口頭, Ueda H, FASEB Summer Conference, 2015/8/26, 国外.
86. Mutual inhibition between endogenous cannabinoids and LPA in inflammatory and neuropathic pain, ポスター, Nagai J, Ueda H, FASEB Summer Conference, 2015/08/26, 国外.
87. 慢性疼痛の陰性症状とエピジェネティクス, 口頭, 植田弘師, 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015/09/11, 国内.

88. Prothymosin alpha implicates microglial TLR4 for the prevention of ischemic damages in retina, 口頭, Halder SK, Ueda H, 第 58 回日本神経化学学会大会, 2015/09/12, 国内.
89. マウス断続的冷温ストレスならびにくり返し筋肉損傷ストレスにより誘発される全身性疼痛モデルにおける薬理学的特性の比較, 口頭, 植田弘師, 迎武紘, 根山広行, 遠藤洋二郎, 河本綜一郎, 日本線維筋痛症学会 第 7 回学術集会, 2015/10/02, 国内.
90. Prothymosin α concerns TLR4/IR3AP2 signaling in the protection of ischemic retina, 口頭, Halder SK, Ueda H, Neuroscience 2015, 2015/10/20, 国外.
91. Donepezil completely reverses fibromyalgia-like pain in intermittent cold stress model mice, ポスター, Neyama H, Mukae T, Ueda H, Neuroscience 2015, 2015/10/20, 国外.
92. 脳梗塞における神経障害と血管障害を抑制する Prothymosin α 由来低分子ペプチドの創薬研究, 口頭, 植田弘師, 佐々木恵太, Halder SK, 前田詩織, 第 27 回日本脳循環代謝学会総会, 2015/10/30, 国内.
93. AMED 長崎大学アカデミア創薬拠点における GPCR 関連創薬研究, 口頭, 植田弘師, 第 8 回痛みを考える会, 2015/12/10, 国内.
94. 慢性疼痛標的としてのリゾホスファチジン酸受容体の構造と機能, 口頭, 植田弘師, 第 13 回 GPCR 研究会, 2016/05/13, 国内.
95. Pharmacotherapeutic innovation using a novel experimental fibromyalgia model in mice, 口頭, Ueda H, Pain Mechanisms and Therapeutics Conference, 2016/06/10, 国外.
96. Molecular dynamics of opioid receptor and other GPCR-mediated transmembrane water movements, ポスター, Ueda H, International Narcotics Research Conference 2016, 2016/07/11, 国外.
97. Lysophosphatidic Acid (LPA) as Chemical Signature of Chronic Pain, 口頭, Ueda H, Seminar in the University of Sydney, 2016/08/11, 国外.
98. Lysophosphatidic acid: a biochemical signature for neuropathic pain, 口頭, Ueda H, IASP 2016, 2016/09/28, 国内.
99. Neuropathic pain initiation and maintenance: the role of glial-mediated LPA signaling in neuropathic pain models, 口頭, Ueda H, IASP 2016, 2016/09/28, 国内.
100. Brain Mechanisms and Pharmacotherapy in Generalized Chronic Pain Model Similar to Fibromyalgia in Mice, 口頭, Ueda H, FRS2016, 2016/10/01, 国内.
101. Non-classical Antidepressant Mirtazapine Shows Long-lasting Relief of Generalized Chronic Pain and Recovers Morphine Analgesia in an Experimental Fibromyalgia-like ICS-model Mice, ポスター, Ueda H, FRS2016, 2016/10/01, 国内.
102. Prothymosin alpha-derived peptide P6Q has both neuro-and vasculo-protective actions after delayed tissue plasminogen activator administration in cerebral ischemic mice, 口頭, 植田弘師, 前田詩織, 佐々木恵太, 第 53 回ペプチド討論会, 2016/10/28, 国内.
103. 放射線障害アカデミア創薬, 口頭, 出口雄一, 植田弘師, 第 90 回日本薬理学会年会, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/3/15, 国内.
104. プロサイモシン α コンディショナル遺伝子欠損マウスにおけるストレス脆弱性, ポスター, 植田弘師, 出口雄一, 前田詩織, Halder SK, 佐々木恵太, 永原朋樹, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/03/16, 国内.

105. エピゲノム性疼痛治療薬を目指したタンパク質間相互作用阻害剤探索法の開発, ポスター, 出口雄一, 松下洋輔, 根山広行, 居塚詔子, 森下祐樹, 植田弘師, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/03/15, 国内.
106. LPA 受容体を介するミエリン関連遺伝子のエピゲノム性サイレンシング, ポスター, 塚原涼子, 植田弘師, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/03/16, 国内.
107. 喫煙誘発性 COPD 抑制を目指したプロサイモシン α -ヒストン H1 相互作用阻害剤スクリーニング法開発, ポスター, 湯通堂紀子, 出口雄一, 廣瀬哲人, 植田弘師, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/03/17, 国内.
108. LPA2 アゴニストによる γ 放射線照射誘発性消化管及び脾臓・骨髄障害防御作用, ポスター, 岩永洋樹, 出口雄一, 丸田大貴, 植田弘師, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/03/17, 国内.
109. 放射線障害防護剤として HTS にて発見した新規 LPA 2 受容体アゴニストの作用メカニズム, ポスター, 丸田大貴, 出口雄一, 鈴木啓司, 植田弘師, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/03/17, 国内.
110. プロサイモシン α : ストレスから脳を守る DAMPs/Alarmins 分子, 口頭, 植田弘師, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/03/17, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. アカデミア創薬について, 植田弘師, 創薬シンポジウム「アカデミア創薬と探索医療」, 2013/03/19, 国内.
2. 創薬研究について, 植田弘師, 長崎大学オープンキャンパス, 2013/07/20, 国内.
3. 創薬研究について, 田中義正, 長崎県立北陽台高等学校 高大連携, 2013/10/17, 国内.
4. ガン免疫治療の創薬について, 田中義正, 国際シンポジウム「Dejima Challenge for Therapeutic Innovation」, 2014/03/14, 国内.
5. 創薬研究について, 田中義正, 長崎県立北陽台高等学校 高大連携, 2014/10/27, 国内.
6. 創薬研究について, 植田弘師, 長崎大学オープンキャンパス, 2015/07/18, 国内.
7. 「文科省創薬 PF 事業における長崎大学アカデミア創薬拠点活動」～感染症, 放射線障害創薬における低分子医薬の探索～, 植田弘師, GE Life Sciences Day 2015, 2015/07/24, 国内.
8. 創薬研究について, 田中義正, 長崎県立北陽台高等学校 高大連携, 2015/10/26, 国内.
9. AMED 長崎大学アカデミア創薬拠点における GPCR 関連創薬研究, 植田弘師, MOE 2015 リリースセミナー, 2015/12/10, 国内.
10. 「メディカルバイオ特論IV①」, 米沢朋, 長崎大学大学院講義, 2016/04/06, 国内.
11. 「メディカルバイオ特論IV②」, 米沢朋, 長崎大学大学院講義, 2016/04/13, 国内.
12. 薬理学並びに創薬に関する話および研究室紹介, 出口雄一, 精道三川台中学高等学校 研究室訪問, 2016/10/19, 国内.
13. 創薬研究について, 米沢朋, 長崎県立北陽台高等学校 高大連携, 2015/10/24, 国内.

(4) 特許出願