

竹森 洋

Hiroshi TAKEMORI

所属 Affiliation

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・教授

(創薬科学専攻・システム生命工学研究領域)

岐阜大学工学部・教授 (化学・生命工学科)

United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences, Gifu University; Professor (Field of System Biological Technologies, Medicinal Sciences Division)

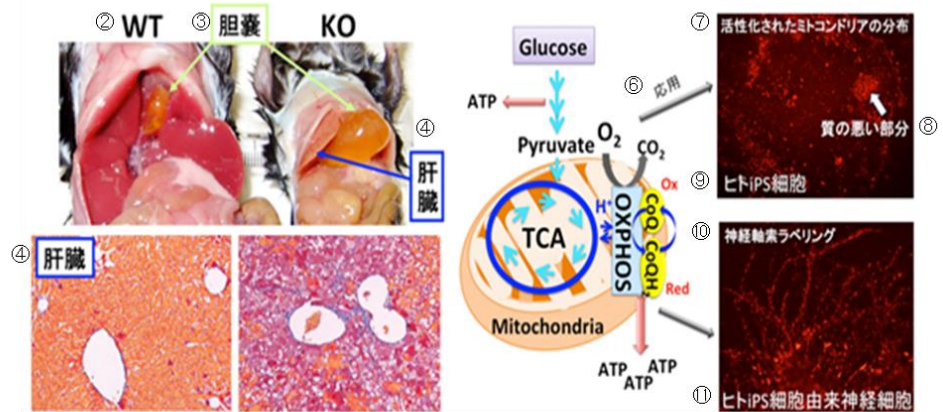
Faculty of Engineering, Gifu University; Professor (Chemistry and Biomolecular Science)

<p>専門 Research Area</p>	<p>シグナル伝達、メラニン合成、エネルギー代謝、炎症、神経科学、低分子化学 Signal transduction, Melanogenesis, Energy metabolism, Inflammation, Neuroscience, Small molecules.</p>
<p>研究課題 代表的な研究</p>	<p>① 塩誘導性キナーゼ (SIK) とエネルギー代謝の研究 我々の体は様々な細胞から構成され、それら細胞は種類ごとに異なる機能を有しております。一方、同じ種類の細胞であっても、細胞が配置された場所、老化度合い、病的状態によって、個々の細胞が発揮する能力に差が出るのみならず、機能そのものも変化します。これら細胞機能の質と量の変化は、細胞内のエネルギー代謝と密接に関わっており、エネルギー産生・消費機構を評価することは生体・細胞の状態を測定する新たな技術開発に繋がります。当研究室では、生体レベルと細胞レベルの双方でエネルギー代謝を解明することで、創薬標的の探索やスクリーニング技術の開発を行います。 生体レベルでのエネルギー代謝異常モデルの例として、塩誘導性キナーゼ (SIK) の遺伝子改変マウスの表現型を解析し、ヒト病態の理解と病態制御法の開発を創薬ベンチャー・化粧品会社等と行っています。細胞レベルでのエネルギー代謝測定は、iPS 細胞等の品質管理や神経細胞の活動測定に応用するための技術開発をメーカー等と進めて来ました。また、メラニン合成細胞・軟骨細胞・炎症細胞の分化制御剤を大規模天然物ライブラリーからスクリーニングし、化粧品・医薬部外品・医薬品の開発にも応用しております。</p> <p>② メラニン合成経路の異常と他疾患との接点解明 皮膚や毛のメラニン合成は紫外線防御において重要な役割を果たしております。このメラニン合成制御において cAMP は主要なシグナル伝達分子として機能しており、多くの転写因子やメラニン合成・輸送因子の機能を修飾しております。一方でメラニン合成・輸送因子の調節異常は他の疾患と結び付くことも多々あります。例えば、マウスでは毛色と食欲が同一のホルモン MSH (メラノサイト刺激ホルモン) で調節されており、MSH シグナル不全是細胞内 cAMP 濃度の低下を来します。この状態で、メラノサイトではメラニン合成抑制が起こり、マウスの毛色は薄くなります。一方、脳の摂食中枢では摂食抑制不全により過食となり肥満を誘導します。我々は毛色が薄い突然変異マウスを分離し、その原因が Hps5 (Hermansky-Pudlak syndrome 5) の遺伝子欠損であることを見出しました。HPS5 はメラニン輸送小胞等の細胞内移送に関わる因子で、免疫系にも異常が示唆されています。事実、この Hps5 異常マウスは炎症性腸疾患を発症し易くなっていました。</p>
<p>Main Research Projects</p>	<p>① Salt inducible kinase (SIK) and energy metabolism Our bodies are composed of numerous cells with diverse functions. Even if the cells share their fates, cellular functions in individual cells are differ, depending on their locations within the body, aging, and pathological status, etc. These differences in cellular functions are closely related to cellular energy metabolism. Elucidation of the mechanisms underlying energy production and consumption could lead to the development of tools for drug discovery. To this end, we are studying energy metabolism at both whole body as well as individual cell levels. We are characterizing phenotypes in SIK (Salt-Inducible Kinase) knock-out mice as animal models with impaired glucose and lipid metabolism. Along with this in vivo analysis, we are developing methods to monitor mitochondrial biogenesis for drug screening systems, which could also provide new measures to evaluate the differentiation status of iPS cells (induced Pluripotent Stem cells) and neuronal activities. In addition, using this knowledge and a library of natural products, we have identified new compounds that regulate cellular functions, such as cell differentiation of melanocytes, chondrocytes, and inflammatory cells, thus providing candidates for new materials for cosmetics as well as drugs.</p>

② **Implication of melanogenic factors in a variety of diseases.**

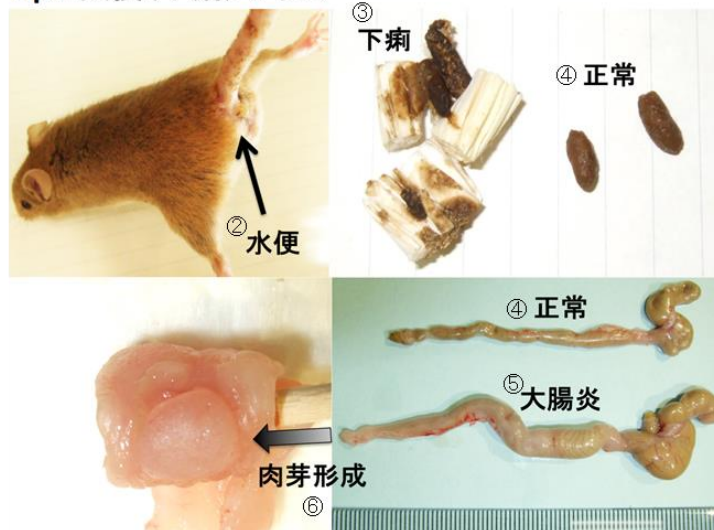
Melanogenesis in melanocytes in the skin and hair papilla plays an important role in protection against damages by ultra-violet light. cAMP is a critical signaling molecule in the regulation of melanogenesis in which a variety of transcription factors and transporters for melanin-containing vesicles are working. In this melanogenic signaling, dysregulation of some factors often cause other diseases. For example, melanogenesis and appetite are commonly regulated by the same hormone, MSH (melanocyte stimulating hormone) in mice, and dysfunction of MSH signaling results in a fall of the intracellular cAMP level. The low level of cAMP causes hypopigmentation in melanocytes and enhanced appetite-signals in the hypothalamic feeding center, which makes yellow obese mice. We found new hypopigmented mice in our mouse population and identified a new mutation in the Hps5 gene responsible for Hermansky-Pudlak syndromes. HPS5 protein regulates vesicle transport including melanosomes, and its involvement in immune responses has been reported. In fact, our Hps5 mutant mice may be susceptible to bacterial infection and to inflammatory bowel disease, IBD.

① **SIK3-KOマウスのエネルギー代謝異常** ⑤ **生体エネルギー産生の可視化と創薬**



- ① Dysregulation of energy metabolism in SIK3-KO mice
- ② Wild type and Knockout mice ③ Gallbladder ④ Liver
- ⑤ Visualization of energy production for drug discovery
- ⑥ Application ⑦ Visualization of activated mitochondria
- ⑧ Low quality cells ⑨ Human iPS cells
- ⑩ Labeling of neuronal axon ⑪ Neurons derived from human iPS cells

① **Hps5欠損(下痢)マウス**



- ① *Hps5* mutant mice with diarrhea
- ② Non-solid stool ③ Diarrhea ④ Normal
- ⑤ With inflammation ⑥ Granuloma

研究業績
(過去5年)

1. Hirata Y, Okazaki R, Sato M, Oh-Hashi K, **Takemori H**, Furuta K. Effect of ferroptosis inhibitors oxindole-curcumin hybrid compound and N,N-dimethylaniline derivatives on rotenone-induced oxidative stress. *Eur J Pharmacol* (2022) 928 175119 (IF:4.43, CS:7.1) 査読あり
2. Sianipar R, Trivadila M, Iswantini D, **Takemori H**, Koketsu M, Achmadi S, Siahriza A, Soebrata B, Wulanawati A The Indonesian Medicinal Plants with Anti-inflammatory Properties and Potency as Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Herbal Medicine *Pharmacognosy Journal* (2022) 14 (IF:1.07) 査読あり
3. Kobayashi T, Tanaka N, Suzuki M, Maeda M, Batubara I, Iswantini D, Koketsu M, Hamamoto A, **Takemori H**. Adenostemmoic acid B suppresses NO production by downregulating the expression and inhibiting the enzymatic activity of iNOS. (2022) *Phytochem Lett* 49 131-137 (IF:1.68, CS:3.1) 査読あり
4. Watanabe M, Kawaguchi K, Nakamura Y, Furuta K, **Takemori H**. GIF-2209, an Oxindole Derivative, Accelerates Melanogenesis and Melanosome Secretion via the Modification of Lysosomes in B16F10 Mouse Melanoma Cells. *Molecules*(2022) 7 177 (IF: 4.92) 査読あり
5. **Takemori H**, Koga K, Kawaguchi K, Furukawa S, Ito S, Imaishi J, Watanabe M, Maeda M, Mizoguchi M, Oh-Hashi K, Hirata Y, Furuta K. Visualization of mitophagy using LysoKK, a 7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole-(arylpropyl) benzylamine derivative. *Mitochondrion* (2022) S1567-7249 (IF:4.16, CS:6.7) 査読あり
6. Maeda M, Suzuki M, Fuchino H, Tanaka N, Kobayashi T, Isogai R, Batubara I, Iswantini D, Matsuno M, Kawahara N, Koketsu M, Hamamoto A, **Takemori H**. Diversity of *Adenostemma lavenia*, multi-potential herbs, and its kaurenoic acid composition between Japan and Taiwan. *J Nat Med.* (2021) 76 132-143 (IF:3.18, CS:5.5) 査読あり
7. Yan H, Kanki H, Matsumura S, Kawano T, Nishiyama K, Sugiyama S, **Takemori H**, Mochizuki H, Sasaki T *Cell Death Discovery* (2021) 7 380 (IF:5.3, CS:6.55) 査読あり
8. Hirata Y, Tsunekawa Y, Takahashi M, Oh-hashii K, Kawaguchi K, MHayazaki M, Watanabe M, Koga K, Hattori Y, **Takemori H**, Furuta K. Identification of novel neuroprotective N,N-dimethylaniline derivatives that prevent oxytosis/ferroptosis and localize to late endosomes and lysosomes. *Free Radi Biol Med* (2021) 174 225-235 (IF:7.38, CS:12.3) 査読あり
9. Hayazaki M, Hatano O, Shimabayashi S, Akiyama T, **Takemori H**, Hamamoto A. Zebrafish as a new model for rhododendrol-induced leukoderma. *Pigment Cell Melanoma Res* (2021) 34: 1029-1038 (IF:4.69, CS:5.9) 査読あり
10. Maeda M, Suzuki M, Takashima S, Sasaki T, Oh-Hashi K, **Takemori H**. The new live imagers MitoMM1/2 for mitochondrial visualization. *Biochem Biophys Res Commun.* (2021) 562: 50 - 54, (IF:3.58, CS:6.5) 査読あり
11. Isogawa K, Asano M, Hayazaki M, Koga K, Watanabe M, Suzuki K, Kobayashi T, Kawaguchi K, Ishizuka A, Kato S, Ito H, Hamamoto A, Koyama H, Furuta K, **Takemori H**. Thioxothiazolidin Derivative, 4-OST, Inhibits Melanogenesis by Enhancing the Specific Recruitment of Tyrosinase-containing Vesicles to Lysosome. *J Cell Biochem* (2021) 122: 667 - 678 (IF:4.243, CS: 3.09) 査読あり
12. Takahashi K, Serata S, Ohgawara T, Fujimoto Y, Hiramatsu K, Ueda Y, Kimura T, **Takemori H**, Naka T. LSR promotes epithelial ovarian cancer cell survival under energy stress through the LKB1-AMPK pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* (2021) 537:93-99 (IF:2.985, CS:5.5) 査読あり
13. Kanki H, Sasaki T, Matsumura S, Kawano T, Todo K, Okazaki S, Nishiyama K, **Takemori H**, Mochizuki H. CREB Coactivator CRTC2 Plays a Crucial Role in Endothelial Function. *J Neurosci.* (2020) (IF: 5.673, CS: 10.5) 査読あり
14. Batubara I, Astuti RI, Prastya ME, Ilmiawati A, Maeda M, Suzuki M, Hamamoto A, **Takemori H**. The Antiaging Effect of Active Fractions and Ent-11 α -Hydroxy-15-Oxo-Kaur-16-En-19-Oic Acid Isolated from *Adenostemma*

- lavenia (L.) O. Kuntze at the Cellular Level. Antioxidants (2020) 9: 719 (IF: 5.014, CS:4.88) 査読あり
15. Armouti M, Winston N, Hatano O, Hobeika E, Hirshfeld-Cytron J, Liebermann J, **Takemori H**, Stocco C. Salt-inducible Kinases Are Critical Determinants of Female Fertility. Endocrinology. (2020) 161: bqaa069 (IF: 3.934, CS: 8.0) 査読あり
 16. **Takemori H**, Hamamoto A, Isogawa K, Ito M, Takagi M, Morino H, Miura T, Oshida K, Shibata T. A Mouse Model of Metformin-Induced Diarrhea. BMJ Open Diabetes Research & Care 8:e000898, (2020). (IF:3.183, CS:5.1) 査読あり
 17. Hamamoto A, Isogai R, Maeda M, Hayazaki M, Horiyama E, Takashima S, Koketsu M, **Takemori H**. The High Content of Ent-11 α -hydroxy-15-oxo-kaur-16-en-19-oic Acid in Adenostemma lavenia (L.) O. Kuntze Leaf Extract: With Preliminary in Vivo Assays. Foods (Basel, Switzerland) 9, 73, (2020). (IF:4.092, CS:3.0) 査読あり
 18. Takagi M, Ito M, Morino H, Miura T, Oshida K, Suzuki M, **Takemori H**, Shibata T. Anti-Diarrheal Effects of Wood Creosote, Seirogan, in Japanese Patients. Reports 2, 28, (2019). 査読あり
 19. Kato S, Aoe T, Hamamoto A, **Takemori H**, Nishikubo T. New Deletions in the Hermansky-Pudlak Syndrome Type 5 Gene in a Japanese Patient. Reports 2: 5, (2019). 査読あり
 20. Hirata Y, Iwasaki T, Makimura Y, Okajima S, Oh-Hashi K, **Takemori H**. Inhibition of double-stranded RNA-dependent protein kinase prevents oxytosis and ferroptosis in mouse hippocampal HT22 cells. Toxicology 418: 1-10, (2019). (IF:3.530, CS:7.4) 査読あり
 21. Kita M, Nakae J, Kawano Y, Asahara H, **Takemori H**, Okado H, Itoh H. Zfp238 Regulates the Thermogenic Program in Cooperation with Foxo1. iScience 12: 87-101, (2019). (CS:4.40) 査読あり
 22. Okajima S, Hamamoto A, Asano M, Isogawa K, Ito H, Kato S, Hirata Y, Furuta K, **Takemori H**. Azepine derivative T4FAT, a new copper chelator, inhibits tyrosinase. Biochem Biophys Res Commun 509: 209-215, (2019). (IF:2.985, CS:5.5) 査読あり
 23. Kumagai A, Sasaki T, Matsuoka K, Abe M, Tabata T, Itoh Y, Fuchino H, Wugangerile S, Suga M, Yamaguchi T, Kawahara H, Nagaoka Y, Kawabata K, Furue MK, **Takemori H**. Monitoring of Glutamate-Induced Excitotoxicity by Mitochondrial Oxygen Consumption. Synapse e22067, (2019). (IF:2.560, CS:4.8) 査読あり
 24. Momozane T, Kawamura T, Itoh Y, Sanosaka M, Sasaki T, Kanzaki R, Ose N, Funaki S, Shintani Y, Minami M, Okumura M, **Takemori H**. Carnosol suppresses IL-6 production in mouse lungs injured by ischemia-reperfusion operation and in RAW264.7 macrophages treated with lipopolysaccharide. Biochem Cell Biology 96: 769-776, (2018). (IF:2.250, CS:2.3) 査読あり
 25. Hiramatsu K, Serada S, Enomoto T, Takahashi Y, Nakagawa S, Nojima S, Morimoto A, Matsuzaki S, Yokoyama T, Takahashi T, Fujimoto M, **Takemori H**, Ueda Y, Yoshino K, Morii E, Kimura T, Naka T. LSR Antibody Therapy Inhibits Ovarian Epithelial Tumor Growth by Inhibiting Lipid Uptake. Cancer Res. 78:516-527, (2018). (IF:7.070, CS:13.5) 査読あり

総説

1. メトホルミン誘発性下痢マウスモデル **竹森 洋**: Diabetes Strategy (2020) 10月号 26-27. 査読なし
2. メトホルミン誘導性下痢における木クレオソートの止瀉効果 **竹森 洋** クリニックマガジン: 糖尿病診療 UPDATE (2020) 2月1日号: 15-19. 査読なし
3. Hermansky-Pudlak syndrome (HPS)の病態と遺伝子変異 加藤慎也, 五十川健太, 渡邊実夢, **竹森 洋** 日本応用酵素協会誌 (2020) 54: 9-18. 査読なし
4. ミトコンドリア機能評価 代謝センシング-健康、食、美容、薬、そして脳の代謝を知る- **竹森 洋**、熊谷彩子、牧村有紀美、森田(平田)洋子 シーエムシー出版刊 (2018)(9) 157-164. 査読なし

<p>外部資金 (過去5年)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 令和3-4年度 JSPS 二国間交流事業共同研究「絶滅危惧植物ヌマダイコンを応用した肺炎(COPD) 緩和素材の開発」 令和2-3年度 JST A-Step「薬物送達システム効率評価のための分泌小胞ライブイメージング剤の開発」 令和2-4年度 学術振興会 基盤研究(C)「白色メラノソームを利用する薬物送達システムの開発」 令和1-2年度 岐阜市産学官連携事業「絶滅危惧生薬の栽培における休耕田の活用と特産品の創出」 平成30年度 公益財団法人小川科学技術財団「炎症性腸疾患患者の症状軽減のための植物素材開発」 平成30年度 公益財団法人日本応用酵素協会「メラニン合成酵素の細胞内輸送異常に 관련된炎症性腸疾患の生業法開発」 平成29年度 NEDO 橋渡し研究事業「抗炎症作用を有する新規美白成分カウレンの皮膚坑老化製品の開発」
<p>特許</p>	<ol style="list-style-type: none"> 特願 2021-070021「化合物、ミトコンドリア染色剤およびミトコンドリアの蛍光染色方法」竹森 洋、大橋憲太郎、高島茂雄、前田美和、古江美保、坂神純子 出願人：国立大学法人東海国立大学機構 出願日 2021年4月16日 特願 2021-012443「化合物、細胞性小胞染色剤および細胞性小胞の蛍光染色方法」竹森 洋、古田享史、森田洋子 出願人：国立大学法人東海国立大学機構 出願日 2021年1月28日 特願 2019-110774「メラニン生成抑制剤、及びメラニン産生抑制剤の製造方法」竹森 洋、濱本明恵、瀧本 守 出願人：岐阜大学 2019年6月14日 特許第 5946510号「メラニン生成抑制剤、化粧品、医薬組成物、及びメラニン生成抑制剤の製造方法」竹森 洋、熊谷彩子、賀川舞、伊東祐美、川原信夫、淵野裕之、杉村康司、黒井梓（独立行政法人医薬基盤研究所、株式会社桃谷順天館）（国内）登録 2016年6月10日 特許第 5769387号「メラニン産生促進剤」長岡康夫、熊谷彩子、堀家なな緒、竹森 洋、堀部一平、小畑勝義（国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所、中野製薬株式会社）登録 2015年7月3日 特許第 5498754号「肝機能の保護・改善薬」河原秀久、長岡康夫、竹森 洋、小出芳栄（学校法人関西大学、独立行政法人医薬基盤研究所、有限会社一栄）登録 2014年3月14日
<p>略歴</p>	<p>平成2年3月 九州大学農学部農学科卒業 平成4年3月 大阪大学医学部医科学修士課程修了 平成7年6月 大阪大学医学部博士課程退学 平成7年7月 大阪大学医学部助手 平成12年4月 大阪大学医学系研究科学部内講師 平成16年2月 大阪大学医学系研究科助教授 平成18年1月 独立行政法人医薬基盤研究所プロジェクトリーダー 平成28年4月 大鵬薬品工業株式会社グループリーダー 平成29年1月 岐阜大学工学部教授 平成29年4月 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科教授(併任)</p>