

# 教育・研究年報

**Annual Report**

第 13 号

**2018 年度**

(平成 30 年 4 月～平成 31 年 3 月)



徳島文理大学 香川薬学部

**Kagawa School of Pharmaceutical Sciences**

**Tokushima Bunri University**

## 香川薬学部年報第13号の発刊にあたって

徳島文理大学香川薬学部 学部長 宮澤 宏

徳島文理大学香川薬学部は、化学と生物学を基盤とする確かな知識、生命科学を基礎とする薬学的思考力、薬学人としての豊かな人間性と倫理観および柔軟な社会性を備えた人材（薬剤師）の育成を理念に掲げ平成16年4月に開設されました。平成18年4月には薬剤師養成のための薬学教育が6年制へ移行したことに伴い、香川薬学部は6年制の薬学科と4年制の薬科学科の2学科を併設し、新たに出発しました。そして、薬学科（6年制）では、社会的要請に応えるべく、高度化する医療に対応できる高い資質を持つ薬剤師、疾病の予防と治療に貢献できる薬剤師を養成するために充実した医療薬学教育を行ってきています。薬科学科（4年制）では、薬学的素養を身につけ社会のあらゆる分野で活躍できる多様な人材、特にサイエンティストとして基礎科学に貢献するとともにライフサイエンス領域で活躍できる人材の養成教育を行ってききましたが、平成23年度からは地域のニーズに合わせ、6年制薬学科への入学のみとした体制へと変更しました。そして平成29年3月薬科学科の学生全員が卒業し、薬科学科は幕を下ろしましたが、先端機器を揃える香川薬学部は、開設の理念を継承し研究マインドをもち、社会的要請に応えられる職業人を養成し、国民の健康増進に貢献できる多様な人材育成教育を行ってしています。

上記の理念のもと、私どもは開設に伴う種々の課題を克服し、香川薬学部としての基礎を固めてまいりました。平成18年4月、香川薬学部内に研究所（神経科学研究所）が設置され、平成19年度より神経科学研究所は4つの研究部門（神経生理学部門・組織病理学部門・神経生物学部門・神経薬理学部門）へ拡充されました。平成18年、香川薬学部が新たに出発したのを機に、開設以来、教育・研究等に邁進してきたこれまでの香川薬学部の活動を振り返り、教育、研究、大学管理運営、および社会貢献の観点から香川薬学部の活動を纏めて教育・研究年報を刊行することとし、平成19年3月、創刊号を発刊致して以来、今回で第13号を発刊する運びとなりました。教員にとっては自己点検を行い、その結果を踏まえて更なる発展に資するために活用して頂くことを切望いたしております。加えて、香川薬学部内外との交流により活動の幅を広げるためにも有用と存じます。さて、香川薬学部はまだ発展途上にあります。この年報をご高覧頂いた全ての方々に、香川薬学部へのご理解とともにご意見やご要望を頂きましたらありがたく存じます。

今回第13号を発刊するにあたり、ご協力頂きました教職員の方々、お纏め頂いた年報委員会の方に心より深謝いたします。

## 目 次

香川薬学部年報第 13 号の発刊にあたって

学部長 宮澤 宏

### I. 香川薬学部概況

➤ 沿革・組織	. . . . .	1
➤ 教育理念と現況	. . . . .	3
➤ 入学者選抜	. . . . .	5
➤ 授業科目 (学部・院)	. . . . .	7
➤ 主要諸元		
◇ 主要機器リスト (中央機器室、講座別)		22
◇ 施設面積、図書館、職員数、学生数		25
◇ 外部資金獲得状況		27

### II. 各講座・研究所の業績概況

#### 1) 講座

解析化学講座	. . . . .	29
生命物理化学講座	. . . . .	39
生薬・天然物化学講座	. . . . .	47
薬化学講座	. . . . .	55
分子生物学講座	. . . . .	59
生体防御学講座	. . . . .	67
衛生薬学講座	. . . . .	71
薬理学講座	. . . . .	75
病態生理学講座	. . . . .	79
薬物治療学講座	. . . . .	83
薬物動態学講座	. . . . .	87
製剤学講座	. . . . .	97
医療薬学講座	. . . . .	101
薬学教育講座	. . . . .	107
中央機器室	. . . . .	117
神経科学研究所	. . . . .	121
社会貢献	. . . . .	127

# I. 香川薬学部概況

## 沿革

- 1895 (明治28年) 村崎サイ, 徳島市に私立裁縫専修学校を創立.
- 1966 (昭和41年) 徳島女子大学開設. 家政学部設置.
- 1968 (昭和43年) 音楽学部設置.
- 1972 (昭和47年) 徳島文理大学と改称. 薬学部設置.
- 1983 (昭和58年) 香川県志度町に香川キャンパスを開学.  
文学部設置 (香川キャンパス).
- 1989 (平成元年) 工学部設置 (香川キャンパス).
- 1995 (平成7年) 学園創立百周年記念式典挙行.
- 2000 (平成12年) 総合政策学部設置 (徳島キャンパス).
- 2004 (平成16年) 香川薬学部創薬学科開設 (以下, 香川薬学部の沿革).  
10講座体制でスタートする.  
リサーチ アンド メディア ライブラリー (16号館) 4階に各教員室を置く.  
18号館2階・6階に共同研究室を設け, 講義棟 (13号館) 1階に香川薬学部事務室を置く.  
薬品倉庫の完成.
- 2005 (平成17年) 大学院香川薬学研究科 [博士課程] 設置.  
香川薬学部研究棟 (20号館), 実習棟 (21号館) 完成.  
中央機器室を研究棟2階に設置.  
ラジオアイソトープ (RI) 実験施設, 実験動物研究施設を実習棟1階に設置.  
薬用植物園の完成.
- 学園創立110周年記念式典挙行.
- 2006 (平成18年) 香川薬学部 薬学科 (6年制) 設置.  
香川薬学部 薬科学科 (4年制) 設置.  
模擬薬局を講義棟 (13号館) 5階に設置.  
神経科学研究所の設置
- 2007 (平成19年) 研究所 (神経科学研究所) を4部門に拡充.
- 2010 (平成22年) 大学院香川薬学科薬科学専攻を設置
- 2012 (平成24年) 香川薬学部 薬学科のみの募集に変更  
大学院薬学研究科 (4年制) 薬学専攻博士課程設置
- 2014 (平成26年) 香川薬学部開設10周年記念式典挙行
- 2015 (平成27年) 学園創立120周年記念式典挙行

組 織

(2018年4月1日現在)

徳島文理大学・香川薬学部

薬学科

(2006年設置：新課程)

徳島文理大学大学院

薬学研究科 薬学専攻 (2012年設置)

設置

医療薬学講座	(2004年4月)
生薬・天然物化学講座	(2004年4月)
解析化学講座	(2004年4月)
薬化学講座	(2016年4月)
生体防御学講座	(2005年5月)
薬物治療学講座	(2004年4月)
製剤学講座	(2006年4月)
薬学教育講座	(2012年4月)
分子生物学講座	(2004年4月)
衛生薬学講座	(2005年9月)
薬理学講座	(2004年4月)
生命物理化学講座	(2016年4月)
病態生理学講座	(2005年10月)
薬物動態学講座	(2006年9月)
神経科学研究所	(2006年4月)
中央機器室	(2004年4月)
薬用植物園	(2004年4月)
RI 実験施設	(2005年4月)
実験動物研究施設	(2005年4月)

事務室

# 徳島文理大学香川薬学部の教育・研究

## I. 教育方針・目標

### 1. 香川薬学部

人間教育を基盤として、研究に基づく教育と教育に刺激された研究を通じて、社会的要請に対応する専門職業人の養成と、基礎科学の振興に貢献する人材の育成に努めることが大学薬学部課せられた第一の使命である。

近年の医療に目を転じると、病気の診断・治療、医薬品の創製（創薬）など医療技術の急速な進展により、医療は新しい時代に入ったことは明白である。そこで、2004年4月の香川薬学部創設に当たっては、豊かな人間性と医療人・薬学人としての倫理観、使命感を携えて社会の巾広い分野で活躍できる人材の育成教育を基本教育理念とした。具体的には新しい医療に対応できる高い専門性を備えた薬剤師でありながら、創薬、食品、化粧品、環境関連業種などのライフサイエンス領域で活躍できる人材養成を目的として創薬学科を開設した。

2006年に、現代の高度な薬物治療を担う力量のある薬剤師を養成するために、学校教育法の一部改正がなされ、薬剤師養成のための薬学教育についてはその修業年限が6年となった。そこで、香川薬学部薬学科（入学定員90名）においては6年間の薬剤師養成教育を行い、医療の担い手にふさわしい質の高い薬剤師（医療人）を養成し、時代の要請に添えていく。

また、薬学は習得学問領域が広く、ライフサイエンス分野の基礎を形成する。疾病の予防・治療の将来を展望すると、予防への取り組み強化は必然であり、予防すなわち広義での健康の維持が重要となる。ライフサイエンスは健康維持に関する基礎学問である。歴史的にみて、薬学習得者の、創薬を始めとするライフサイエンス領域（バイオ、食品、化粧品等）への貢献度が高いことを鑑みると、今後もライフサイエンス分野における職業人養成に関して、薬学部に対する社会的要請は必須であると考えられる。さらに、前述の如く、より高度な薬学研究者・技術者が基礎科学振興に重要な役割を果たしてきたことを考慮すると、それら研究者・技術者育成のための基礎を4年間で教育することも薬学部課せられた使命である。こうした観点から、本学部の4年制薬科学科に於いては、専門性の高いライフサイエンス部門の人材養成を目指すとともに、創薬学科の精神を引き継ぎ、将来の薬学を担う研究者・技術者を養成していく。

### 2. 薬学科

薬のサイエンティストであり医療人である薬剤師の養成のため、一般教養、基礎薬学、医療薬学、実務実習の充実を大きな柱とする。

#### ① 一般教養の充実

薬剤師は医療チームの一員として患者と接する機会が従前に比べ飛躍的に増大する。患者への対応はヒューマンズを基本とする。本学には文学部および音楽学部が配置されており、これらの学部と連携した教育と並行して、薬学概論、人間関係論、医療コミュニケーション入門、医療倫理学等医療の担い手としての心構えを教育し、人間性・社会性に富み、教養豊かな人格を備えた、倫理観・使命感に溢れた薬剤師を育成する。

#### ② 基礎薬学

薬学が薬という物質と生体との相互作用を研究する学問である以上、薬という物質、及び生体について熟知していなければならない。基礎薬学(物理系、化学系、生物系)は次節の

医療薬学を充実させるための文字どおりの基礎、あるいは支えになるので、焦点を絞って(重点的に)行う。

#### ③ 医療薬学

##### (7) 高度な医療

分子生物学、分子遺伝学、細胞生物学の進歩は、生物製剤の増加、遺伝子治療、再生医療等の高度の医療をもたらした。薬剤師はすべて、これらの領域の進歩をフォローできる力量を備えている必要がある。従って、本学部ではこれらの分野の教育・研究を充実させる。

##### (4) 薬物治療

薬で正しく治療するためには、薬の作用について正しい理解が必須である。現在薬理学の分野においても分子レベルの研究が大勢を占めており、個体レベルでの研究者が払底しているのが現状である。そこで、特に個体動物を対象とする薬理学研究に従事する人材を育成する。さらに、個体レベルでの薬理作用の理解のもとに、実際の医療現場での薬物治療に関して医療チームの一員として、ADMEおよび適正な薬物使用、薬歴管理、薬害防止に関わる事項を、医療従事者とコミュニケーションができる実力が身につくような教育と研究(薬理学、分子薬理学、薬物動態学、薬物治療学、製剤学、臨床薬理学、医薬品安全性学など)を充実させる。

#### ④ 実務実習

事前学習1ヶ月、病院実習2.5ヶ月、薬局実習2.5ヶ月、計6ヶ月の長期の実習を行うことにより、医療チームの一員としての薬剤師に必要な臨床知識(適正な薬物使用、薬歴管理、薬害防止に関わる事項、対話能力等)を会得させる。

#### ⑤ 薬事法規・規制

医薬品にはその性格上、様々な規制が存在する。医薬品の適正使用にはそれら規制の意味とそれに基づく行政について理解することが重要である。本学には総合政策学部が設置されており、同学部と連携して、医薬品に関する規則や、公共政策に関する教育・研究を推進する。

## II. 教育課程の編成の考え方・特色

### 1. 教育課程編成の考え方

薬学科のカリキュラムは6年制教育に対応した「薬学教育モデル・コアカリキュラム」に厳密に準拠し、科目編成を行った。

- ① 充実した長期実務実習（事前学習、病院および薬局実習）教育を行う。
- ② 卒業後も一生涯学び、生命科学、医療技術の最新の進歩をフォローできる基礎学力の身に付いた薬剤師を養成する。
- ③ 医療現場で医療チームの一員として全ての医療スタッフと対話できる薬剤師を養成する。
- ④ 医療現場あるいは薬局で患者とスムーズな対話ができる薬剤師を養成する。
- ⑤ 文学部、音楽学部と連携して豊かな情操教育を行い、ヒューマンイズムに溢れた薬剤師を養成する。
- ⑥ 医薬品には様々な規制・基準があり、これらは公共政策学において取り扱われるものである。総合政策学部との連携により、この分野の教育を充実させる。

### 2. 教育課程の特色

- ① 一般教養、医療薬学、実務実習教育を充実させることにより、質の高い薬剤師を養成することを目的とする。
- ② 総合政策学部との連携により、薬事行政に関する教育を充実させることができる。
- ③ 総合大学であることの利点は、文学部や音楽学部と連携することによって、一般総合科目教育を充実させることが可能となる点である。このことは薬剤師に必要な人間

性・社会性を涵養するために大きな利点となる。

- ④ 実務実習は調整機構を介することにより、医療の担い手に相応しい薬剤師に必要な臨床知識習得を、適切かつ公平に医療機関、薬局と緊密に連携することで達成する。

### 3. 教育方法および履修指導方法

- ① 薬学は物質科学から生命科学に亘る広い基礎知識を必要とするが、ほとんどの入学生が高等学校において、理科は2科目しか履修していない。また、数学の学力が不十分な学生も多い。そこで、1年次に数学、物理学、化学、生物学の講義を充実させる。
- ② 2年次、3年次では、午前中は講義、午後は実習を中心に行うこととし、講義で得た知識を実験により体得させ、理解を深めるものとする。
- ③ 4年次は、医療系科目の授業と事前学習を行う。事前学習は、実務実習モデル・コアカリキュラムの内容を修得させ、さらにコミュニケーションスキルの上達に努め、病院・薬局実習に備える。
- ④ 5・6年次には、「大学と実習施設との連携体制整備計画」にしたがって病院・薬局実習を実施し、また、特別実習で専門的な研究に従事することにより、薬学の知識を深化させる。なお、実務実習については、病院薬局実務実習中国・四国地区調整機構を通して実施する。

## 入学者選抜

香川薬学部では、多様な受験生に対応できるよう、平成28年度入試においても、さまざまな入試メニューを用意し、志願者の募集にあたっている。

### (1) アドミッション・ポリシー

「2013年度入学試験要項」に記載する香川薬学部のアドミッション・ポリシーを以下のように改訂した。

「今日の高度に専門化が進んだ医療に携わる薬剤師には、専門職としての薬および病気についての深い知識だけではなく、患者に寄り添う豊かな人間性が強く求められています。香川薬学部では、先進的なチーム医療において「薬のスペシャリスト（専門家）」として貢献でき、病気の苦しみを理解して医療にあたることのできる薬剤師を養成します。このために、本学の建学精神である自立協同を土台として、基礎および専門科目の十分な学力、優れた問題解決力、共感力に富んだコミュニケーション力を習得できるよう、医療 IT 技術を活用した少人数グループによる教育をおこないます。このような高い学識、技能と医療の心を身につけ、地域に密着して活躍する薬剤師を目指すため、意欲・探求心が旺盛で明朗な人材を求めます。」

#### 求める学生像

香川薬学部は、以下のように薬と身体のしくみについて旺盛な好奇心を持ち、少人数グループ学習に必要な協調性と気配りを身につけた、明朗で健やかな学生を求めています。

- 1) 病院や薬局で薬剤師として活躍したい人
- 2) 地域の人々の健康をまもることで社会に貢献したいと考えている人
- 3) 難病の治療薬を開発してみたいという夢や意欲のある人
- 4) 身体のしくみを学び、薬の効き方を知ることに関心がある人
- 5) 化学や生物などの実験に関心があり、「なぜ、どうして」の質問ができる人
- 6) 周囲からの助言を受け入れ、共に学び、目標に向けて努力を続け、達成することに喜びを感じることでできる人

### (2)入試制度の変更点

- 1) 香川薬学部・薬学科の試験区分定員を以下のように変更した。  
(AO 10→5名、推薦 25→20名、一般入試 I 期 A・B20→30名、その他の区分は変更なしで定員 90名、平成28年度から実施)
- 2) 香川薬学部・薬科学科の募集停止（平成24年度より）
- 3) 特待生入試要項の変更（平成23年度より）  
一般入試 I 期 A 日程入試および大学入試センター試験利用入試 I 期の成績優秀者各 3名を特待生候補とする。
- 4) 地域貢献特待生入試要項の変更（平成24年度より）  
指定した地域（香川・高知・愛媛・岡山・兵庫・広島・島根・鳥取・山口・鹿児島）からの志願者で、大学入試センター試験の成績優秀者（14→10名へ変更）を地域貢献特待生として選考する。
- 5) AO 入試のエントリー期間を I 期から VI 期に区切って句切って募集することとなった（平成26年度より）  
また、平成28年度から学力把握方法として、出身学校長作成の調査書の全体の評定平均値が 3.6以上あるいは、「理科」、「数学」のいずれかが 3.8以上であること

とした。

### (3)各試験区分の状況

#### 1) AO 入試

本入試では、志願者へ事前に送付の薬学・生命科学関連の新聞記事から選択したテーマについてのプレゼンテーションと質疑応答や、教員の指導の下に化学実験とそのまとめに取り組むなかで、従来の入試とは異なり、時間をかけて薬学を志す意志を相互に確認し入学への合意形成を目指した。学力把握のためには、面談や実験における口頭試問結果や出願時に提出される調査書などを利用している。

合格者に対しては、よりスムーズに大学教育に順応してもらうため、AO 入試導入時から、いわゆる「入学前教育」を実施している。今年度は各人に化学・生物・数学の高校教科書と問題集を送り、毎月レポートの提出を求めている。科目別に担当する教員を決め、提出物には指導上のコメントを付して返却している。

さらにスクーリングも 2 回実施する計画である。昨年度は多くの対象者の参加を得て、生命科学関連の記事についてのプレゼンテーションとグループディスカッションや入学後に備えた模擬授業、履修指導、在校生・卒業生との懇談などを行った。

#### 2) 指定校制推薦入試（専願で、募集人員は推薦として薬学科 20）

20年度入試から、薬学科については志願者に求める高等学校全科目または理科の評定平均値を変更するとともに、薬科学科でも特別推薦入試を開始した。出願資格等の詳細は、該当する高等学校に通知している。

合格者には、AO 入試合格者と同じ「入学前教育」を行っている。

#### 3) 公募制推薦入試 I 期、II 期（募集人員は推薦として薬学科 20）

香川薬学部では 21 年度から II 期にも参入し徳島キャンパス薬学部と同じ時間帯に実施している。I 期のほうは、従来薬学部と二日続きの異なる日に選考していたが、一昨年度から同じ日の午前（薬学部）と午後（本学部）に分かれての実施に変更された。

II 期の選考科目は（20年度入試で変更した）I 期と同じ 1 科目にしぼり、「化学 I、II」「生物 I、II」「英語 I、II」の 3 科目のうちから 1 科目選択とした。これに加えて面接を行なった。出願条件のうち、高等学校全科目の評定平均値は、全学共通で 3.0 以上である。

（平成19年度までは、薬学部と同じで、英語・化学の 2 科目と面接を課していた。）

選択科目に生物を加えた理由は、化学と生物が、化学物質である薬品と、ヒトへの薬品の作用を扱う薬学の基礎となるいわば両輪であり、化学が得意な人だけでなく生物の得意な人にも門戸を広げるためである。

また、英語だけでも受験できるようにした理由は、一般には中学校から学び始める英語の修得状況は、他の科目に対する取り組み方や勉強習慣をみる指標になりうる。との判断にもとづき、薬剤師や薬学関係の業務に従事する場合に必要な読解力や表現力、患者や他の医療スタッフ、顧客とのコミュニケーション能力などを重視し、文系の力を備えた方にも門戸を広げたいからである。

（このような方については、入学後、化学・生物学・物理学などの理系科目は、授業と補講により、2 年次になるときは薬学教育に必要なレベルに到達できる

ような教育支援体制を整えている。)

合格者で入学手続きした者も、前述の「入学前教育」の対象としている。

#### 4) 一般入試・I期 A 日程、B 日程 (募集人員は薬学科 20)

20 年度入試から試験科目を 3 科目から 2 科目にした。A 日程では「化学 I, II」が必修で、ほかに「英語 I, II」または「数学 I・A、数学 II・B」のどちらかを選択して合計 2 科目、

B 日程では「英語 I, II」が必修で、ほかに「化学 I, II」または「生物 I, II」のどちらかを選択して合計 2 科目とした。

(平成 19 年度までは、薬学部と同じで、英語・数学・化学の 3 科目を課していた。)

薬学における基礎学力として求められる化学の重要性はいうまでもないが、B 日程で、選択科目に生物を新規導入し、英語を必修扱いたしたのは、(3) に記したように、読解力、表現力、コミュニケーション能力を重視し、なおかつ薬学基礎の両輪である化学と生物 (薬とヒトへの薬の作用) にも素養のある人を募集するため、A, B 両日程で異なる層の受験生の志願を期待した。

22 年度入試から特待生制度が始まり、I 期 A 日程およびセンター試験利用入試 I 期の薬学科受験者が特待生選考試験へエントリーできることとなった。

#### 5) 一般入試・II期 A 日程、B 日程 (募集人員は薬学科 10)

試験日が異なるほかは、(4)の I 期 A 日程、B 日程と同様である。

#### 6) センター試験利用入試 (募集人員は、薬学科が I 期 20, II 期 3, III 期 2)

大学入試センター試験で解答を指定する教科・科目を、21 年度入試から国語 (近代以降の文章)、「数学 I・数学 A」、「数学 II・数学 B」、「物理 I」、「化学 I」、「生物 I」、「英語」(リスニングを含む) の 7 科目から高得点の 2 科目利用に変更した。各科目を 200 点満点とし、合計 400 点満点である。

指定科目に国語を加えたのは、(3), (4) に述べたように読解力、表現力、コミュニケーション能力を重視し、文系の力を備えた方にも門戸を広げたいからである。

(従来は「数学 I・数学 A」、「数学 II・数学 B」および理科が「物理 I」、「化学 I」、「生物 I」から 1 科目、「英語」(リスニングを除く) の 3 教科、4 科目で、各教科を 200 点満点とし、合計 600 点満点であった。)

20 年度 III 期が新設され、センター試験利用で 3 回出願機会があるほか、直近過年度 3 年間のセンター試験の成績も利用できるようになった。

21 年度入試から、指定した地域の受験生で、センター試験において指定した科目の合計点が基準を超える受験生は、地域貢献特待生入学試験にエントリーできることとなった。

#### 7) 社会人入試 (募集人員は若干名)

大学を卒業後、社会人として働いているが、薬剤師になりたいと強く希望する人に門戸を開くため、本学部でも 20 年度入試で新設した。出願資格は、平成 23 年 3 月末日に満 22 歳以上になり、高等学校卒業またはそれに準じる者で、試験科目は小論文と面接である。

20 年度の社会人入試で入学の 7 名や 21 年度の 2 名、22 年度の 3 名は、年齢、経歴、出身大学の専攻などがさまざまだったが、いずれも意欲的に勉学に勤しんで好成績を挙げており、高校を卒業したばかりの新入生に好影響を与えている。25 年度の社会人入試の入学者は 4 名、26 年度は 1 名、27 年度は 0 名、28 年度は 1 名だった。

#### 8) 編入学試験

香川薬学部では、平成 20 年度に「第 3 年次編入学」を新設し、学科の専門に関する小論文と面接により選考した。

21 年度からは、編入学の対象年次を 3 年次以外に薬学科 2 年と薬学科 4 年にも拡大し、医療系や理工系の学部や専修学校で学んだ者や、薬学部の 4 年制学科からの編入を受け入れられるようにした。21 年度は 2 年へ 4 名、4 年へ 1 名が、22 年度は 2 年へ 5 名、3 年へ 2 名、4 年へ 5 名が編入学した。24 年度は 2 年へ 2 名、3 年へ 2 名、4 年へ 1 名が編入学した。25 年度には 2 年へ 6 名、3 年へ 3 名、4 年へ 3 名が編入学した。26 年度には、26 年度には 2 年へ 3 名、4 年へ 2 名編入学した。27 年度は 2 年へ 1 名、3 年に 1 名、4 年に 1 名が編入学した。28 年度は 2 年次後期に 1 名が編入学した。薬学部へ進路変更を希望する多様な学生を受け入れている。

#### 9) 帰国生入試と外国人留学生入試 (募集人員は若干名)

これまで本学部へは帰国生入試と外国人留学生入試 (試験科目はどちらも小論文と面接) の出願はなかったが、23 年度入試で初めて帰国生入試 II 期で薬科学科へ 1 名の出願があった。

以上のように、さまざまな入試日程を設けることにより、本学部へ有為で多彩な人材を迎え入れようとしている。

香川薬学部 平成30年度 授業科目一覧

薬学科(1～2年)

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
文理学	2 必修	1年 前期	岸本泰司、桐山賀充 窪田剛志、喜納克仁 得丸博史	「建学の精神」を深く理解し、大学教育を円滑に受けることができるために必要な基礎的な学習技術を修得する。
薬学概論	1 必修	1年 前期	山口健太郎他、外部講師	薬学の歴史や薬学と社会の関わりを学び、薬学科と薬科学科における学習の意義を理解する。また、早期体験学習により、薬学専門職のイメージを得る。
薬剤師の心構え	0.5 必修	1年 前期	池田博昭、飯原なおみ、中妻章他	医療人として薬剤師に求められる基本的な資質について学ぶ。
アカデミックス キル	0.5 必修	1年 前期	岸本泰司、植木正二 大島隆幸、桐山賀充 窪田剛志 1年生科目担当教員	大学教育を受けるために必要な基礎的な学習技術（アカデミック・スキル）を身につけ、円滑に大学教育を受けることができるようにする。
人間関係論	1 必修	1年 後期	原田耕太郎	集団心理学の知見に基づいて、成員の集団活動への適応や集団活動の生産性に関する基本的事項を理解する。
薬学数学入門	0.5 選択	1年 前期	桐山賀充	薬学に必要な最低限の数学（計算方法）を身につける。
物理化学1	1 必修	1年 後期	岸本泰司、窪田剛志	熱力学、化学平衡、相平衡の主要概念を理解し、これらの現象を論理的に説明できる能力を習得する。
基礎有機化学1	1 必修	1年 後期	藤島利江	有機化学の基本的な理論、構造の表記法とともに、オクテット則、分極、共鳴などを基礎に、有機反応について学ぶ。
基礎有機化学2	1 必修	1年 後期	富永昌英	官能基の性質と反応を学び、医薬品の溶解性、品質確保のための試験、代謝、配合変化等の有機化学的基礎を身につける。
薬用資源学	1 選択	1年 後期	代田 修	生薬学、天然物化学の基礎として、植物の形態から分類体系を学び、「種」の認識を明確にする。
細胞生物学	1 必修	1年 後期	定本久世	多細胞生物における高次の生体现象として、細胞間の相互作用と制御、及びその分子機序を詳細に学ぶ。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
生理学	1 必修	1年 後期	富永貴志	薬学教育過程に必要な人体の基本的な機能を理解する。
生化学1	1 必修	1年 後期	大島隆幸	生体を構成するタンパク質と糖質についてその構造と機能を学び、エネルギーの観点から糖質の代謝を理解する。
早期体験学習	1 必修	1年 後期	大岡嘉治、二宮昌樹、竹内一、松尾平、中島健太郎、森川雅行	薬剤師が働く現場を見聞し、薬剤師の仕事の概要を理解するとともに、将来、薬剤師として医療を担う心構えと態度を養う。
特別実習1	0.5 選択	1年 後期	香川薬学部全教員	興味を持った研究室を1つ選び、講義のない時間や長期休暇を利用して研究活動に触れる。
基礎薬学演習1	1 必修	1年 後期	1年生科目担当教員 岸本泰司	1年次の有機系講義内容を定着させ、かつ理解を深める目的で演習を実施する。
エクスペリメントスキル	0.5 必修	1年 後期	白畑孝明、窪田剛志 桐山賀充、小林 卓	モル濃度の計算や溶液の基本的性質を理解し、実際の生理食塩水の調製を行うことで、種々の実験器具・測定装置の用途や使用法を学ぶ。さらに、一連の実験を通して、数値データの取り扱い、客観的な図表の作成、論理的な文章（レポート）作成ができるようになる。
実践社会福祉	1 選択	1～6年 通年	山口健太郎	社会貢献活動、災害や介護などのボランティア、薬物乱用などの啓蒙活動への参加などを通じて見識を高め、国民の健康増進における薬剤師が果たす役割と使命感について学ぶ。
医療倫理学	1 必修	2年 後期	立山善康	生命の尊さを認識し、人の誕生から死までの間に起こりうる出来事を医療の立場から対応するための倫理的基盤を学ぶ。
医療コミュニケーション学	1 必修	2年 前期	原田耕太郎	コミュニケーションを他者への影響力行使の手段と捉え、その基本的構造と代表的な理論について学ぶ。
薬剤師への招待	1 選択	2～3年 通年	山口健太郎	教員が指定した医療に関する様々な研修会・講演会について、興味がある研修会・講演会を選んで参加する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
地域医療学 1	0.5 必修	2年 後期	臨床教授・池田博昭	地域医療における薬局の役割について学習する。
地域医療学 2	0.5 必修	2年 後期	篠原幸雄・池田博昭	地域医療における保健・福祉分野で活動する薬剤師の役割について学習する。
物理化学 2	1 必修	2年 後期	植木正二	溶液の束一的性質、および反応速度論について学ぶ。
分析化学 1	1 必修	2年 前期	小原一朗	物理系薬学のうち、分析化学の基礎となる酸・塩基平衡をはじめとした各種平衡、定性・定量分析を学習する。
分析化学 2	1 必修	2年 前期	山口健太郎	分光学とその物理化学的基礎的事項およびこれに基づく分析法、さらに各種分析機器について理解する。
分析化学 3	1 必修	2年 後期	山口健太郎	質量分析、NMR解析およびX線解析に特化して手法を学び、これら3種類の大型機器による構造決定法を理解する。
生物物理学	1 選択	2年 後期	岸本泰司	溶液の化学、電解質、電池、モル伝導率、コロイド、界面などの現象について理解し、論理的に説明できる。
有機化学 1	1.5 必修	2年 前期	富永昌英	有機化学の基本的な理論、立体構造とその表記法、脂肪族および芳香族化合物の性質、官能基の反応性について学ぶ。
有機化学 2	1.5 必修	2年 後期	富永昌英	カルボニル化合物、カルボン酸誘導体に関わる代表的な反応や芳香族化合物の反応性を決める理論について学ぶ。
生薬学	1.5 必修	2年 前期	代田 修	医薬品として用いられる動物・植物・鉱物由来の生薬を理解するために、その基原、性状、成分、有効性と安全性、品質評価、歴史的背景などについて学ぶ。
天然物化学	1 必修	2年 後期	代田 修	医薬品のリード化合物として有用な天然有機化合物について、化学構造、起源、合成、薬理作用などを学ぶ。
生化学 2	1.5 必修	2年 前期	喜納克仁	物理化学・有機化学と関連させながら、生体内エネルギーの獲得と消費、及び生体内の構成成分の合成と消費（分解）について学ぶ。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
分子生物学	1 必修	2年 後期	宮澤 宏、小林隆信	生命の設計図である遺伝子の構造・複製・転写・翻訳を学び、生命現象を分子レベルで説明する手法を理解する。
微生物学	1.5 必修	2年 前期	大島隆幸	主な微生物の生活環、分類、構造と機能、代謝や遺伝様式、ウイルスを中心とした感染症全般について理解する。
衛生薬学1	1 必修	2年 後期	野地裕美	人間集団としての社会を対象として、疾病を予防し、健康レベルを向上させる方法や概念を理解する。
衛生薬学2	1 必修	2年 後期	竹内 一	食品に含まれている栄養素の種類と代謝、生理機能など、栄養化学や食品化学についての基本的知識を理解・習得すると共に、食品衛生についての知識を習得する。
基礎薬理学	1 必修	2年 前期	得丸博史	医薬品の特性とその働きを理解するために、必要な知識（医薬品の作用点、作用機序）について学習する。
治療薬学1	1 必修	2年 前期	得丸博史	医薬品の特性とその働きを理解するために、薬理学・薬物治療学について学ぶ。
治療薬学2	1.5 必修	2年 後期	山田麻紀、得丸博史 久保山和哉	呼吸器、腎泌尿器、消化器の構造と機能、これらの器官の代表疾患の病態生理、病理像およびその治療に用いられる薬物の作用、治療上の問題点について学ぶ。
医薬品情報学	1 必修	2年 後期	飯原なおみ、岡田岳人	薬物治療に必要な情報の種類及びそれら情報の使用、評価、伝達、創出の基本的知識及び技法について学ぶ。
救急医療学	0.5 必修	2年 後期	中妻 章、二宮昌樹	災害時において、薬剤師の果たす役割とはなにか、東日本大震災などの過去の事例から学ぶ。
特別実習2	0.5 選択	2年 前期	香川薬学部全教員	興味を持った研究室を1つ選び、講義のない時間や長期休暇を利用して研究活動に触れる。
特別実習3	0.5 選択	2年 後期	香川薬学部全教員	興味を持った研究室を1つ選び、講義のない時間や長期休暇を利用して研究活動に触れる。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
基礎薬学演習 2	1 選択	2年 前期	2年生科目担当教員 松尾 平	分析化学 1、分析化学 2、有機化学 1、生薬学、生化学 2、微生物学、基礎薬理学、治療薬学 1 の演習を実施する。
基礎薬学演習 3	1 必修	2年 前期	2年生科目担当教員 松尾 平	分析化学 3、有機化学 2、天然物化学、分子生物学、衛生薬学 1、衛生薬学 2、治療薬学 2、医薬品情報学の演習を実施する。
物理・化学実習	1.5 必修	2年 前期	岸本泰司、藤島利江 植木正二、窪田剛志 森川雅行、中島健太郎	薬学において基盤となる物理・化学について、実習を通じて学ぶ。
生薬学実習	1 必修	2年 前期	代田 修、安元加奈未	生薬の形態観察、日本薬局方の各試験、成分の分離精製、漢方薬の調剤により、生薬・漢方薬の理解を深める。
分析化学実習	1.5 必修	2年 後期	山口健太郎 富永昌英 小原一朗	有機分析に必須とされる各分析機器の原理と取扱や各種スペクトルデータの解析について知識を深める。
生化学・ 微生物学実習	1.5 必修	2年 後期	宮澤 宏、喜納克仁 大島隆幸、小林隆信	前半ではグラム染色、生化学的試験、遺伝学的解析によって菌種を同定する方法について学ぶ。後半では遺伝子が複製増幅されるしくみとプラスミドの発現のしくみを実体験する。

### 薬学科(3~4年)

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
地域医療学 3	0.5 必修	3年 前期	池田博昭、中妻 章	医療従事者として、地域医療の制度、仕組みを正しく理解し、チーム医療の一員として積極的に関わる薬剤師としての知識、技能、態度を習得する。
放射線科学	1 必修	3年 前期	喜納克仁	放射線や放射線を放出する放射性同位体について、物理的・化学的基礎、医学・薬学への応用、生物への影響などを理解する。
多角的物理化学 演習	1 必修	3年 後期	山口健太郎、岸本泰司 植木正二、小原一朗	これまでに習った物理系薬学に関する各項目の知識を総合的に活かすようになるため、基礎的な問題から発展的な問題まで多くの関連した演習問題を解く。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
有機化学3	1 必修	3年 前期	藤島利江	化学系薬学の基礎となる有機化学について学習する。
医薬化学	1 必修	3年 後期	藤島利江	医薬品の開発過程および医薬品（作用薬）の基本構造やそれらの作用機序の概略を有機化学的視点から概説し、生体と医薬品との相互作用の基本的知識を理解する。
有機化学演習	1 選択	3年 後期	藤島利江、代田 修 富永昌英、植木正二	化学・有機化学系科目の演習を実施する。
免疫学	1.5 必修	3年 前期	中妻 彩	免疫系の基本的事項を修得し、さらに、免疫系が関わる疾患や、免疫反応の臨床応用に関する基本的事項を修得する。
生体機能演習	1 必修	3年 後期	宮澤 宏、喜納克仁 富永貴志、大島隆幸 定本久代、松尾 平 大岡嘉治	これまでに学習した生物系薬学に関する各項目の知識を総合的に活かすことができるようになるために、基礎的な問題から発展的な問題まで多くの演習問題を解く。
衛生薬学3	1.5 必修	3年 前期	大岡嘉治	衛生薬学のうち、水、空気環境汚染の評価方法、および地球規模の環境問題の現状について学ぶ。
衛生薬学4	1 必修	3年 後期	野地裕美、手島玲子	有害生物や化学物質による食品汚染が、ヒトの健康に及ぼす影響を理解し、食品衛生に関する知識を習得する。
治療薬学3	1 必修	3年 前期	山田麻紀、池田博昭	循環器および血液疾患、精神・神経疾患、感覚器に関連する疾患治療薬について柔軟に応用可能な深い知識を身につける。
治療薬学4	1 必修	3年 後期	大岡嘉治	3年生前期で学んだ免疫学の基礎に立脚し、その発展としての現代免疫学について学ぶ。
治療薬学5	1 必修	3年 後期	伊藤康一	精神・神経系疾患に関する代表的疾病の代表的薬物治療法について理解する。
治療薬学6	1 必修	3年 後期	松尾 平	代謝性疾患、内分泌系疾患、骨関節疾患、バイオ医薬品について理解する。
感染症治療学	1 必修	3年 前期	宮澤 宏	感染症や悪性腫瘍に対する薬物治療を扱い、薬物の作用機序・適用・副作用および薬剤耐性の問題を理解する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
東洋医学概論	1 必修	3年 前期	代田 修	東洋医学、特に現代の医療の現場で広く用いられている漢方医学・漢方処方について基礎的理解を得るために、歴史、診断・治療、方剤学、疾患と漢方処方、使用上の注意について理解する。
治療薬学演習 1	1.5 必修	3年 後期	山田麻紀、得丸博史 池田博昭、大岡嘉治 伊藤康一、松尾 平 久保山和哉	治療薬学 1～6 で学んだ知識を復習し、応用力や問題解決のための力をつけるため、演習問題を自力で解くことを中心に実施する。
生物統計学	1 必修	3年 前期	岸本泰司	医薬品開発、薬剤疫学、薬剤経済学などの領域において、プロトコル立案、データ解析、および評価に必要なとなる統計学の諸技能を習得することを目的とする。
薬剤学 1	1.5 必修	3年 前期	加藤善久	吸収、分布、代謝、排泄の各過程および薬物動態学的相互作用に関する基本的事項を修得する。
薬剤学 2	1.5 必修	3年 後期	加藤善久、跡部一孝	薬物の生体内運命を理解し、個々の患者の投与設計ができるようになるために、薬物の体内動態およびその解析に関する基本的知識を修得し、それらを応用する基本的技能を身につける。
製剤学 1	1.5 必修	3年 前期	徳村忠一	活性のある“化合物”を、疾病の予防・治療に役立つ“医薬品”とするために必要な製剤学の基礎を学ぶ。
製剤学 2	1 必修	3年 後期	徳村忠一	製剤製造法、各種剤形の概要、ドラッグデリバリーシステムなどを学び、「製剤学 I」と併せて製剤学全体をカバーする。
調剤学	1 必修	3年 前期	二宮昌樹、池田博昭 中妻 章、岡田岳人	講義、演習、実習により、病院・薬局で行われている調剤業務の基礎知識、技能を習得する。
医薬品安全性学	1.5 必修	3年 後期	二宮昌樹	医薬品の安全性を評価し、適正使用ができることを目的に、有害作用の発現機序を理解する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
特別実習 4	1 選択	3年 前期	香川薬学部全教員	興味を持った研究室を1つ選び、講義のない時間や長期休暇を利用して研究活動に触れる。
特別実習 5	1 選択	3年 後期	香川薬学部全教員	興味を持った研究室を1つ選び、講義のない時間や長期休暇を利用して研究活動に触れる。
基礎薬学演習 4	1 選択	3年 前期	3年生科目担当教員 喜納克仁	2年次及び3年次の講義で学んだ知識を定着させ、より一層理解を深めることを目的として、演習を実施する。
衛生・免疫実習	1.5 必修	3年 前期	野地裕美、大岡嘉治 竹内 一 桐山賀充、中妻 彩	抗原抗体反応などの免疫反応を利用したアッセイ法の技術及び食品の安全性や環境衛生管理等に必要とされる基本的な知識、技能、態度を修得する。
薬理学実習	1.5 薬必修	3年 前期	山田麻紀、伊藤康一 松尾 平、久保山和哉、 小森理絵	薬理学の講義で学んだ知識あるいは薬理学に対する興味を深めるために、主に実験動物を用いて様々な薬物の効果を測定することにより、生体と薬物の相互作用を理解し身につける。
病態生理学実習	1.5 薬必修	3年 後期	得丸博史、富永貴志 定本久世、小林 卓	中枢および末梢シナプスに対する薬物の作用や関連した疾患の病態および治療法を学び、また、主要な疾患の組織学的変化を病理組織標本の顕微鏡観察で理解する。
薬物動態学・ 製剤学実習	1.5 必修	3年 後期	加藤善久、徳村忠一 跡部一孝	薬物動態の理論的解析に関する基本的知識と技能を修得し、基本的な製剤化工程と製剤材料・試作した製剤の品質試験を体験・理解する。
薬学英語	1 必修	4年 前期	山口健太郎 加藤善久	科学、薬学、医療に関する英語文献を読み、医療現場に必要な英語を学ぶ。薬剤師に必要な基本的な英語によるコミュニケーションを学ぶ。
実践地域医療学 1	0.5 必修	4年 前期	飯原なおみ 岡田岳人	患者の価値観や思いを理解するとともに、コミュニケーション・スキルを実践し、適切に情報を収集し提供する力を身につける。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬事関係法規 1	1.5 必修	4年 前期	白畑孝明	薬剤師として業務を遂行する際に必要な法的知識のうち、特に基礎的なことを講義する。また、薬事に関連する制度等について解説する。
医薬品開発学	1 必修	4年 前期	徳村忠一	医薬品開発における、候補化合物の探索から原薬製造、原薬物性の評価、治験薬製造と臨床開発等の概略に加え、後発医薬品産業を理解するのに必要な知財関連業務について学ぶ。
毒性学	1 必修	4年 前期	野地裕美	化学物質の解毒反応や代謝活性化反応を理解すると共に、化学物質の毒性などに関する基本的知識を習得する。
症候学	1 必修	4年 前期	二宮昌樹、飯原なおみ 中妻 章、岡田岳人	各症候から疾患を推測し適切な指導を行うために必要な情報収集や対応、並びに、服薬指導時の注意点について学習する。
チーム医療学	1.5 必修	4年 前期	二宮昌樹、中妻 章 岡田岳人	様々な職種が連携して専門性を活かしたチーム医療を実践するために、医学、臨床工学、診療放射線の各学科の学生同士で症例検討会を行い、チーム構成員の役割、連携、責任体制について理解する。
腫瘍治療学	1.5 必修	4年 前期	宮澤 宏 二宮昌樹	病態としての悪性腫瘍を理解し、悪性腫瘍に対する薬物の適応・作用機序・副作用・薬剤耐性機構を学習する。
治療薬学演習 2	2 必修	4年 前期	二宮昌樹、飯原なおみ 池田博昭、山田麻紀 得丸博史、伊藤康一 大岡嘉治、宮澤 宏 富永貴志、中妻 章 中妻 彩、松尾 平 岡田岳人	病院・薬局実務実習において必要な薬物治療に関わる知識・態度をグループワーク形式で学習する。
治療薬学演習 3	2 必修	4年 後期	二宮昌樹、飯原なおみ 池田博昭、山田麻紀 得丸博史、伊藤康一 大岡嘉治、宮澤 宏 富永貴志、中妻 章	病院・薬局実務実習において必要な薬物治療に関わる知識・態度をグループワーク形式で学習する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
			中妻 彩、松尾 平 岡田岳人	
医薬品評価学	1 必修	4年 前期	飯原なおみ	薬剤疫学、医薬経済学、臨床統計学について学び、医薬品情報を評価する力を身につける。
薬物動態学	1.5 必修	4年 前期	加藤善久、櫻井栄一、 跡部 一孝	薬物動態の理論的解析ならびに投与設計に関する基本的事項を修得する。
製剤学 3	1 選択	4年 前期	徳村忠一	品質管理手法である製剤試験法、製剤設計の考え方、製造工程の管理・制御の方法及び分析手法について学ぶ。
臨床薬剤学	1 必修	4年 前期	二宮昌樹	医薬品の管理や調剤などの薬剤師業務、および医薬品の臨床応用の具体例を学び、医薬品適正使用を実践するために必要な知識を修得する。
実務実習 事前学習	5 必修	4年 後期	二宮昌樹、池田博昭 飯原なおみ、中妻 章 岡田岳人、香川薬学部全教員	病院・薬局実務実習を円滑に行うために、調剤や服薬指導など薬剤師業務に関する態度・技能を調剤実習により修得する。
特別実習	6 選択	4年 後期～ 5年前 期	香川薬学部全教員	各配属講座における課題研究やセミナーに参加して、講義や薬学実習で修得した知識と技能を、自ら考えて手を動かすことによって活用・応用する。科学の奥深さを各自の研究テーマの中で実体験するとともに、薬学とその関連分野に関する幅広い知識を習得し、研究能力、コミュニケーション能力、問題解決能力、プレゼンテーション能力を身につける。
特別実習 6	3 選択	4年 後期	香川薬学部全教員	各配属講座における課題研究やセミナーに参加して、講義や薬学実習で修得した知識と技能を、自ら考えて手を動かすことによって活用・応用する。科学の奥深さを各自の研究テーマの中で実体験するとともに、薬学とその関連分野に関する幅広い知識を

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
				習得し、研究能力、コミュニケーション能力、問題解決能力、プレゼンテーション能力を身につける。
応用薬学演習	2 必修	4年 後期	香川薬学部全教員	4年次までの講義、薬学実習、実務実習事前学習で修得した知識、技能、態度をベースにした演習を実施し、実務実習において必要とされる薬学専門知識の理解を深める。
創薬生命科学特論	1 選択	4年 後期 ～ 6年 後期	香川薬学部全教員	創薬や生命科学に関する論文を読み、論文内容を発表する。

#### 薬学科(5～6年)

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
医療社会薬学コミュニケーション学	1 必修	5年 前期	池田博昭、二宮昌樹 中妻 章	薬剤師業務におけるコミュニケーション・スキルを学習し、医療人としての知識、技能、態度、コミュニケーション能力を習得する。
薬理遺伝学	1 選択	5年 前期	大岡嘉治	薬の反応性に関わる遺伝的因子の重要性を理解し、薬物治療の個別化に関する分子生物学、遺伝学の基本的知識を修得する。
医薬品開発学 2	1 選択	5年 前期	宮澤 宏	生物製剤の種類、取扱い上の注意、問題点を学ぶと同時に、遺伝子組換え技術の基礎からゲノム情報を利用した創薬、最新の細胞治療や再生医療などについても学ぶ。
品質管理学	1 選択	5年 後期	徳村忠一	医薬品の品質管理の意義と、薬剤師の役割について学び、バリデーション、日本薬局方について概説する。
病院実務実習	10 必修	5年	二宮昌樹他 香川薬学部全教員 指導薬剤師	病院薬剤師の業務と責任を理解し、調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師業務に関する知識、技能、態度を習得する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬局実務実習	10 必修	5年	二宮昌樹他 香川薬学部全教員 指導薬剤師	保険薬局の社会的役割と責任を理解し、保険調剤、医薬品の供給・管理、情報提供、健康相談、地域医療の関わりについて知識、技能、態度を習得する。
卒業実習1 卒業実習2 卒業実習3	16 必修	5年 ～ 6年	香川薬学部全教員	配属講座において、薬学に関する課題・問題点の調査・研究に取り組み、薬剤師をはじめとする薬学従事者に必要とされる基本的姿勢、知識や能力を身につけ、それを生涯にわたって高め続ける態度を修得する。
アドバンスト教育プログラム	必修	5年前期 ～ 6年前期	香川薬学部全教員 外部講師	高度化する医療において、高い資質を持つ薬剤師、疾病の予防および治療に貢献できる薬剤師を目指し、医療薬学、臨床薬学および最新薬学を学ぶ。
臨床治療学	0.5 選択必修	5年	二宮昌樹	臨床において薬物治療に積極的に貢献する臨床薬剤師を目指すため、臨床で問題になる症例を取り上げ、適切な薬物治療法に関する知識を習得する。
臨床統計学	0.5 選択	5年 ～ 6年前期	飯原なおみ他	サンプルサイズ設計、割付方法、統計推論など臨床統計に関する基本的知識および臨床試験結果を適切に評価する力を身につける。
治験業務学	0.5 選択必修	5年 後期	加藤善久 外部講師	新薬開発における治験業務を理解するために、医薬品開発の最終段階に実施される医薬品候補化合物の臨床試験に関する基本的知識を修得する。
臨床栄養学	0.5 選択必修	5年 後期	外部講師 (臨床栄養士、薬剤師) 伊藤康一、野地裕美 竹内 一	専門科目で培った生命科学の基礎と実務実習で経験して修得した知識をさらに発展させ、疾病の予防と健康の維持に役立つ実戦的な臨床栄養学の基本的な知識・態度を修得する。
予防医学	0.5 選択必修	5年前期 ～ 6年前期	松尾 平 外部講師	生活習慣病や疾病の予防だけでなく、疾病の早期発見と早期措置など、重症化の防止に関する知識を学ぶ。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
代替医療学	0.5 選択 必修	5年前期 ～ 6年前期	代田 修 外部講師	医療現場で用いられる漢方処方選択のスキルアップを目指して、実践的な治療体系を理解すると共に、漢方処方の構成についてより深く知識を習得する。
最新病理学	0.5 選択	6年 前期	得丸博史	臨床病理示説見学による症例検討や、特別講義による疾患の原因、病態に関する最近の進歩の理解を通じて、臨床に強い薬剤師となるための総合的学力を涵養する。
医学英語	0.5 選択 必修	5年前期 ～ 6年前期	大岡嘉治、富永貴志	英語論文を読んで内容を理解する能力と、研究や医療の現場で必要とされる基本的な会話を英語で行う能力を養う。
臨床薬学アドバ ンスト実務実習	1.5 選択 必修	5年	二宮昌樹、飯原なおみ	診療科症例検討カンファレンスに参加し、病院実務実習に総合的に取り組む能力を習得する。
地域医療アドバ ンスト実務実習	1.5 選択 必修	5年 後期	伊藤康一、野地裕美	在宅医療/介護を含め地域医療における薬剤師の関わり方の現状を、介護実習を通し理解し、今後どの様に地域医療に関わるべきかを自ら考える。
臨床開発アドバ ンスト実習	1.0 選択 必修	5年 後期	加藤善久、二宮昌樹 徳村忠一、得丸博史	医療の現状を踏まえて、新薬開発における治験施設支援機関(SMO)の意義と役割を理解するために、SMO が設置されている病院において、SMO の業務内容の基本的知識と技能を修得する。
健康医療アドバ ンスト実習	1.5 選択 必修	5年 ～ 6年	岸本泰司、大島隆幸 植木正二、窪田剛志 松尾 平、小森理絵	環境衛生、食品衛生、疾病の予防、薬事行政等の分野で活躍する薬剤師の養成を目指す。
東洋医療薬学ア ドバンスト実習	1.5 選択 必修	5年前期 ～ 6年前期	代田 修 外部講師	漢方医薬学に関する更に深い理論を学ぶとともに、漢方薬局における実質的な技術を習得する。
先進薬学実習	1.5 選択 必修	5年後期 ～ 6年前期	宮澤 宏、山口健太郎、他	卒業研究と学会参加を通して、最新情報の獲得方法やプレゼンテーションの方法を学び、研究態度を身につける。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬事関係法規 2	1.5 必修	6年 前期	白畑孝明	薬剤師としての業務を遂行する際に必要な法的知識、薬事に関連する制度を学び、倫理や義務について、スモールグループで討議する。
医薬品・医療ビジネス	1 選択	6年 前期	池田博昭 中妻章他	医薬品産業は単に創薬に留まらず、医療ビジネスも医療に加えて健康産業とも深い関連性を有しており、医薬品産業および医療ビジネスは裾野の広い産業であることを学ぶ。
医薬経済学	1 選択	6年 前期	飯原なおみ	薬物療法や医療サービスを経済的に評価する上で必要な考え方や技法について学び、医薬経済研究に必要な基礎力を身につける。
総合薬学演習 1	4 必修	6年 前期	香川薬学部全教員	薬学に関する総合的な演習を通して、薬剤師に向けて卒業時に要求される知識、態度を身につける。
総合薬学演習 2	6 必修	6年 後期	香川薬学部全教員	薬学に関する総合的な演習を通して、薬剤師に向けて卒業時に要求される知識、態度を身につける。

## 学生実習室

学生実習室は、香川薬学部実習棟の3階から5階にあります。これらの3つの階には同じ大きさの実習室が1つずつ存在します。それぞれの実習室で、1学年全体が同時に実習を受けられ、最大で3学年同時に実習可能です。各階の実験室毎の若干の違いはありますが、基本的には下記のような設備となっています。

- (1) 6人がけの実験台×36台=216人で、1階あたり 857 m<sup>2</sup>の面積があります。
- (2) 実習室両脇には液晶スクリーンが8台設置されており、そこに黒板の字や、映像を映すことが可能になっています。
- (3) 実験機材は、実習室横にある2つの準備室にしまわれており、14台の移動式架台が設置されており、実習毎の機材の収納・展開が容易に行われるよう設計されています。
- (4) ドラフトなどの排気装置も必要十分設置されており、安全面も確保されています。
- (5) 実習室の前室は、自習スペースとなっており、16人分の机といすが用意され、実習の待ち時間などにレポートを書くことも可能です。また、4階の前室には薬用植物の原料標本が陳列されており、見学も可能です。
- (6) 学生用の個人ロッカーも完備されています。2階のロッカー室には、1008人分のロッカーがあり、全学生が使用するだけの数は用意されています。

## 大学院 香川薬学研究科創薬科学専攻および薬科学専攻修士課程

本研究科では、生命科学の基礎研究を核としながら、医薬品開発に必要な知識・技能を身につけた視野の広い人材、人類の健康と福祉に貢献できる人材の育成をめざしている。そのために、主指導教員はもとより複数の教員の指導により大学院生一人一人を大切に育てており、さらに外国の研究者・技術者との対話ができ国際舞台で活躍できるための英語力の習得を重視する教育を実施している。

本学の博士課程（前期2年、後期3年）は学部創設の翌年、平成17年4月に開設され、これと同時に前期課程1名と後期課程2名が入学した。この中で後期課程入学者、1名は顕著な研究成果を挙げたことから平成18年3月に博士後期課程の終了を認め、記念すべき本学第1号の博士（薬学）の学位が授与された。平成18年4月には後期課程にさらに1名の入学者（千葉大学大学院自然科学研究科博士前期課程修了）を加えている。また、平成19年4月、後期課程への志願者（京都大学大学院理学研究科博士後期課程中退）が入学を許可された。平成19年1月には本学大学院香川薬学研究科に学位申請論文が提出され、厳正な審査の結果この申請者に平成19年3月、論文博士としては本学第1号の博士（薬学）の学位が授与された。また、平成20年度終了予定者2名の博士論文が提出され、3月に博士（薬学）の学位が授与された。一方、前期課程においても推薦および選抜試験を経て受入が開始され、平成23年2月現在、秋入学者1名を含む19名が在籍している。

平成22年3月には、19名の本研究科初となる博士前期課程終了者を輩出した。平成22年2月12日、これら19名が修士学位申請を完了し、各申請者につき3名の審査員による学位審査が開始された。3月5、6日には論文審査を締めくくる修士論文発表会が開催され、引き続き開催された判定会議において全員の学位授与が決定した。尚、本研究科では学位申請者の指導教官を審査員から排除する公平性の高い審査を実施している。

さらに、平成23年3月には11名の博士前期課程修了者を輩出している。

このように徳島文理大学香川薬学部大学院は国公立大学に勝るとも劣らない一流の教授陣、最新、設備および洗練れた教育システムを誇り、すぐれた創薬・医療品開発のプロフェッショナルを目指す人材養成に総力を上げて推進している。

本研究科は、薬学部6年制移行に伴い、新たな制度での4年制学科である薬科学科の学生を受入れるべく、平成22年度より香川薬学研究科 薬科学専攻に改組された。これにより、19の授業は薬科学専攻を担当する15講座による15科目に再編成され開講した。これらの新科目は、各講座の独自性を生かした特徴ある科目名を採用しており、従来の画一的な「講座名+特論」に代わり意欲的なものとなっている。

平成22年4月には、この新しい薬科学専攻修士課程に8名の入学者を数えた。

以下に平成22年度における修士課程(新課程)、博士課程前期(旧課程)および後期過程の授業科目等を示す。尚、平成18年には13科目であった授業は平成19年新たに6科目追加され19科目となった。

平成23年4月には、本学部薬科学科より薬科学専攻修士課程に3名が入学者した。一方、創薬科学専攻博士後期課程には本大学院創薬科学専攻博士前期課程より1名の入学者があり、さらに社会人1名が入学した。

平成24年3月には、8名の修士課程修了者を輩出している。

平成24年4月、大学院薬学研究科薬学専攻博士課程（4年制）が設置され香川薬学部から1名が入学した。この新博士課程は、主に6年制薬学部卒業者を対象とした4年制課程で、(1) 医療・薬物療法分野、(2) 健康・高齢者医療分野、(3) 医薬品開発・高度医療分野、(4) 医薬解析・医療安全、の4分野から構成されている。また、本課程は徳島および香川薬学部の2学部合同大学院であり、研究科委員会等も基本的には合同で運営される。これをもって

従来の創薬科学専攻博士課程の募集を終了し、さらに薬科学専攻修士課程は、理工学部大学院ナノ物質専攻に新たに生命科学系研究分野を加えることにより、その役割を終えた。

平成27年3月に6年制薬学部卒業生が1名入学し、香川キャンパスにおいて1学年から4学年までの各学年に1名ずつの在籍となった。平成28年3月には4名の新大学院初の課程終了者を輩出し、博士（薬学）の学位が授けられたが、この内1名は香川キャンパス所属である。平成29年3月には徳島キャンパスより課程博士および論文博士を各1名輩出した。平成30年4月1日現在、薬学専攻博士課程在籍者は3名（香川キャンパス）となっている。

平成30年度 徳島文理大学 薬学研究科 教職員組織表  
 薬学研究科長 福山 愛保 \*印は香川キャンパス

専攻	分野	大学院				専攻	分野	大学院			
		研究室名	教授	准教授	講師			研究室名	教授	准教授	講師
薬学専攻	医療・薬物療法	医療薬学	京谷庄二郎			薬学専攻	医療解析・医療安全	分析化学	田中 好幸		中島 勝幸
			桐野 豊						宗野 真和		
			庄野 文章	石田 志朗					田中 正巳		
			松永 洋一								
		吉岡 三郎									
		薬理学						生化学	葛原 隆	畠山 大	
		薬剤学	櫻井 栄一	谷野 公俊				遺伝情報学		高橋 宏暢	
	医療薬学*	二宮 昌樹			中妻 章	薬物治療学*	伊藤 康一		松尾 平		
		飯原なおみ				生体防御学*	大岡 嘉治				
		池田 博昭				分子生物学*	宮澤 宏	喜納 克仁			
	薬物動態学*	加藤 善久				製剤学*	徳村 忠一				
	健康・高齢者医療	生薬学	梅山 明美	野路 征昭		中四がんブロ臨床腫瘍薬剤師コース	医療薬学*	二宮 昌樹		中妻 章	
		衛生化学	姫野誠一郎	角 大悟				池田 博昭			
		微生物学	永浜 政博								
		公衆衛生学	鈴木 真也								
		衛生薬学*	野地 裕美	竹内 一							
	医薬品開発・高度医療	天然物化学	福山 愛保	堂上 美和							
		反応有機化学	角田 鉄人	加来 裕人							
		天然薬物学	豊田 正夫	江角 朋之							
			浅川 義範	兼目 裕充							
病態分子薬理学		深田 俊幸		原 貴史							
機能分子化学		今川 洋	山本 博文								
薬化学		吉田 昌裕		松本 健司							
生物有機化学		張 功幸									
機能形態学		井上 正久									
病態生理学*		得丸 博史		定本 久世							
解析化学*		山口健太郎	富永 昌英	小原 一朗							
神経科学*		富永 貴志		白畑 孝明							
薬理学*		山田 麻紀									
生命物理化学*	岸本 泰司		植木 正二								
生薬・天然物化学*	代田 修										
医薬化学*	藤島 利江										

## 主要諸元

### 主要機器リスト

#### 中央機器室

香川薬学部研究棟2階にもうけられた生物系、化学系それぞれの分野に分けられた共通機器室には下表の様な主要機器が設置されており、常に研究のために使用することが可能になっています。

#### 生物系

一般名	装置名
インフラレッドイメージング	Odessey L1-COR
表面プラズモン共鳴装置	Biacore3000
質量分析装置 (MS)	AXIMA-QIT/Tof
質量分析装置 (MS)	AXIMA-CFR+
二次元ミクロクロマトグラフィスポットティングシステム	2D-HPLC/AccuSpot
蛍光イメージングスキャナー	Molecular Image FX
共焦点レーザーสキャン顕微鏡	LSM 510
セルソーター	FACS Aria
フローサイトメーター	FACS Canto
DNA シーケンサー	3130
DNA シーケンサー	3131XL
リアルタイム PCR	Model 7500
リアルタイム PCR	QuantStudio7K
DNA マクロアレイ	Fluidics Station 450
マイクロインジェクション	Injection NI 2
マイクロダイセクター	TransferMan Nk2
核酸自動分析装置	NA-2000
エルトリエーション遠心分離システム	Avanti HP-26XP/E; BECKMAN
クリオスタット	CM3050、 Leica
分離用超遠心機	CP100MX、日立工機
分離用小型超遠心機	CS150GXL、日立工機
遺伝子組み換え実験室	封じ込めレベル P3

## 化学系

一般名	装置名
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE700
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE400
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE400
核磁気共鳴装置 (NMR)	UNITY INOVA500
核磁気共鳴装置 (NMR)	JNM-ECX400
質量分析装置 (MS)	APEXQ-94e
質量分析装置 (MS)	JMS-600
単結晶 X線構造解析装置 (SCD)	SMART APEXII
単結晶 X線構造解析装置 (SCD)	SMART 1000
単結晶 X線構造解析装置 (SCD)	AFC-7R
単結晶 X線構造解析装置 (SCD)	D8 VENTURE ULTRA
フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR)	FT-IR 6300
可視紫外分光光度計 (UV)	V-560
蛍光分光光度計	FP-6500
円二色性分散計 (CD)	J-820
旋光計	P-1030
元素分析	CHNS/O 2400
示差走査熱量測定装置 (DSC)	DSC822
電子常磁性共鳴装置 (EPR)	E500-8/2.7

## 講座別

### 1 生薬・天然物化学講座

超高性能液体クロマトグラフ質量分析計システム  
(UPLC/Q-ToF MS)

### 2 解析化学講座

ESI-CSI-TOF型質量分析計 (ACCU TOFF LT-100改  
JEOL社製)

MALDI-TOF型質量分析計 (MALDI micromass社製)

FT IRReact (IR 4000 Mettler Toledo社製)

CD (円偏光二色性) スペクトル装置 (日本分光 J-820)

円偏光照射装置 (日本分光)

超高压反応装置 (光高压機器 HR15-B3)

高出力レーザー発生装置 (Spectra-Physics LAB-150)

超臨界流体システム (日本分光)

日本分析工業製リサイクル分取HPLC (LC-9204)

### 3 薬化学講座

質量分析装置 ESI-TOF MS (Bruker micrOTOF)

### 4 生体防御学講座

フローサイトメーター (BD FACSCalibur)

## 5 薬物治療学講座

核磁気共鳴画像装置 (MRI 1.5T MRmini SR)  
共焦点レーザー共通型顕微鏡 (FV10-ASW)  
インキュベーションイメージングシステム  
(OLYMPUS; LCV100-C-SP)  
マウス脳波長時間ビデオ測定装置 (Pinnacle Technology Inc.)

## 6 薬学教育講座

分子間相互作用解析装置 (アフィニックス)  
64ch細胞外電位記録システム (正立蛍光顕微鏡付) (アルファメッドサイエンス&オリンパス)  
循環動態測定システム (日本光電)  
核酸自動分析装置 (NA-2000)

## 7 分子生物学講座

DNAシンセサイザー (POLYGEN)  
マルチラベルプレートリーダー (BERTHOLD, Mithras LB940-LF)  
蛍光顕微鏡 (KEYENCE, BZ-8000)  
リアルタイムPCR (ABI, 7500 RealTime PCR system)  
γリアクター (四国計測工業株式会社, SMW-087)

## 8 衛生薬学講座

全自動細胞解析装置 (Cytomics FC500)

## 9 生命物理化学講座

学習行動実験評価システム (瞬目反射, 協調運動)  
筋電位測定装置 (AB-611J)  
電気刺激発生装置 (MASTER-8cp)  
聴性脳幹反応ABR測定装置  
ローターロッド (47600)  
トレッドミル (LE8708)  
行動・神経活動同時記録システム (空間学習)  
ビデオ上方行動解析システム (F-TopScan-HSET)  
赤外線ハイスピード撮影録画システム  
生体電位2chテレメトリー

## 10 薬理学講座

多光子共焦点レーザー顕微鏡 (Olympus FV-1000)  
共焦点レーザー顕微鏡 (Carl Zeiss LSM-510)  
脳スライスパッチクランプ記録装置 (HEKA EPC-8, Axon MultiClamp700Bほか)

## 11 薬物動態学講座

高速液体クロマトグラフ質量分析計 (Applied Biosystems; 3200 Q Trap LC/MS/MS System)  
倒立型蛍光顕微鏡 (Carl Zeiss; Axio Observer.D1)

## 12 病態生理学講座

分光タイプ共焦点レーザー顕微鏡 (オリンパス FV1000)  
Laser capture microdissection (LCM) 顕微鏡 (Carl Zeiss, PALM MBIV Micro dissection System)

## 13 医療薬学講座

PerkinElmer製 FT-IRシステム (Spectrum One)

## 14 神経科学研究所

分光タイプ共焦点レーザー顕微鏡 (オリンパス FV1000)

## 施設面積

	実習棟	研究棟	模擬薬局
建面積	857	1,322	-
延床面積	4,285	10,103	893
	講義棟	図書館	薬品倉庫
建面積	3,022	2,091	52
延床面積	13,074	12,935	52

	薬用植物園
建面積	137
土地面積	2,080

講義棟の延床面積に、模擬薬局の延床面積が含まれている (単位: m<sup>2</sup>)

## 図書館 (リサーチ アンド メディア ライブラリー)

蔵書数 (うち香川薬学部分)	購読雑誌数
351,961 冊 (20,242 冊) (視聴覚資料: 1,073 点)	和雑誌: 168 洋雑誌: 14 洋雑誌(電子ジャーナル): 1,786

(2018 年 12 月 31 日現在)

## 職員数

(2019 年 3 月 1 日現在)

教授	准教授	講師	助教・助手	実験助手	小計	事務職員	合計
19	4	9	8・1	0	41	1	42

客員教授	特任教授	特任准教授	特任講師	非常勤職等
2	2	0	0	11

## 学生数

(2019年3月1日現在)

学部	香川薬学部							大学院	薬学研究科				
									薬学専攻				博士課程
年次	1年	2年	3年	4年	5年	6年	計	年次	1年	2年	3年	4年	計
定員	90	90	90	90	90	90	540	定員	6	6	6	6	24
現員	37	51	56	58	75	56	333	現員	0	4 (香1)	0	2 (香1)	6 (香2)

大学院・薬学研究科の現員は上段が総数（下段が香川薬の内数）

## 外部資金獲得状況

(2018年12月31日現在)

●文部科学省, 日本学術振興会

科学研究費助成事業

研究種目	件数	直接経費	間接経費
新学術領域研究	2	¥9,000,000	¥2,700,000
基盤研究(C)	12	¥11,300,000	¥3,390,000
若手研究(B)	1	¥1,100,000	¥330,000
国際共同研究加速基金	1	¥100,000	¥30,000
挑戦的研究(萌芽)	1	¥300,000	¥90,000
計	17	¥21,800,000	¥6,540,000

●厚生労働省

科学研究費補助金

件数	直接経費
1	¥950,000

●その他

教育研究助成金

学外共同研究費

奨学寄付金

件数	直接経費	間接経費
3	¥3,535,000	¥732,800
4	¥1,350,000	¥150,000
3	¥2,450,000	¥50,000

	件数	直接経費	間接経費
計	28	¥30,085,000	¥7,472,800
総計		¥37,557,800	

## II. 各講座の教育・研究概況

徳島文理大学 香川薬学部

**第 13 号**

2019 年 3 月 31 日 発行

発行：徳島文理大学 香川薬学部

〒769-2193 香川県さぬき市志度 1314-1

電話 (087) 894-7100

F A X (087) 894-0181

<http://kp.bunri-u.ac.jp/>



## 社会貢献

### 社会貢献

#### 「四国の薬学教育改革事業」

(H24-28 文部科学省・大学間連携共同教育事業「四国の全薬学部の連携・共同による薬学教育改革」の継続)

##### (1) 委員会

1. 共同実施委員会、宮澤宏、飯原なおみ、2018.4.28、徳島文理大学徳島キャンパス

##### (2) ライブ配信による講演

1. 第1回四国薬学教育改革研究発表会(徳島文理大学徳島キャンパス、香川キャンパス、松山大学からの遠隔配信)、宮澤宏、森久美子、池田博昭、飯原なおみ、2019.1.13

2. 第40回徳島文理大学薬学部卒業後教育講座(徳島文理大学徳島キャンパスからの遠隔配信)、宮澤宏、飯原なおみ、岡田岳人 2019.2.3

##### (3) へき地での実践教育

1. 多和薬局実習、4年生5名、多和薬局、2019.1.29、2019.2.26

2. 第7回多和地区スポーツレクリエーション大会、4年生4名、旧多和小学校体育館、2019.3.17

##### (4) 医薬患連携情報共有研究会

<http://www.bunri-u.ac.jp/iyakukan/>

#### 「三大学連携事業」

(H20-22 文部科学省・戦略的大学連携支援事業「高度な医療人養成のための地域連携型香川県総合医療教育研究コンソーシアム」の継続)

##### (1) 委員会

1. 三大学連携推進委員会、宮澤 宏 2018.4.24、香川県立保健医療大学

##### (2) 遠隔講義システムを用いた授業

香川大学医学部 医学概論・看護学概論の遠隔配信、「薬剤師の心構え(池田博昭)、薬学科1年生」2018.4.25、2018.5.9

##### (3) 三大学連携体験学習「チーム医療」

1. 香川大学医学科2年生キャンパス訪問、「チーム医療学(二宮昌樹、池田博昭、中妻章、岡田岳人、薬学科4年生、2018.5.30、徳島文理大学香川キャンパス

2. 香川大学医学科5年生キャンパス訪問、「チーム医療学(二宮昌樹、池田博昭、中妻章、岡田岳人、薬学科4年生、2019.2.4、徳島文理大学香川キャンパス

##### (4) 高校生のサイエンスキャンプ

体験実習「くすりの評価を体験しよう(飯原なおみ)」、2018.8.9、徳島文理大学香川キャンパス

##### (5) 三大学交流会(三大学合同新入生歓迎会)

特別講演・スポーツレクリエーション大会・懇親会(薬学科1年生14名、2年生1名、宮澤宏、飯原なおみ)、2018.6.2、香川県立保健医療大学

##### (6) 三大学医療連携大学祭

徳島文理大学、香川大学、香川県立保健医療大学の連携大学

祭で学生が健康測定、薬包体験などを実施

香川大学医学部祭 2018.10.6~7(薬学科1年生3名、2年生1名、飯原なおみ)、徳島文理大学杏樹祭 2018.10.14(薬学科1年生3名、2年生1名、池田博昭)、香川県立保健医療大学橄欖祭 2018.10.20(薬学科1年生3名、2年生1名、飯原なおみ)

##### (7) 第10回3大学学術交流会(公開講座)

「テーマ:こころの健康を保とう、うどん県」徳島文理大学、香川大学、香川県立保健医療大学の教員による公開講座(宮澤宏、徳村忠一、飯原なおみ、薬学科2年生と3年生)、2018.12.15、徳島文理大学。

講演「くすりところ(飯原なおみ)」

##### (8) 連携大学相互の教育指導

香川大学医学科3年生4名を香川大学3年次「課題実習」の授業科目に関連して、研究指導を実施

受入れ講座:病態生理学講座(得丸博史2名)、分子生物学講座(宮澤宏、小林隆信1名)、2019.2.4~3.1 徳島文理大学香川キャンパス

#### 「Eラーニング『副作用診断教育プログラム』」

(H20-22 文部科学省・社会人の学び直しニーズ対応教育推進プログラム委託事業の継続)

<https://kp.manabinaoshi.jp/index.html>

副作用推論力を培うための生涯学習用プログラムを開講(副作用診断講義 A~J 講座、ベーシックレクチャI~III)

飯原なおみ、岡田岳人

#### 「健康サポートプラットフォーム構築事業」

王越・健康のつどい(主催 王越町共に生きるまちづくり推進協議会など)

飯原なおみ、5年生1名、4年生2名、王越出張所、2017.10.15  
たかまつ健康と薬の祭典 2018 with 薬剤師(主催 高松市薬剤師会)

飯原なおみ、5年生1名、4年生2名、高松市丸亀町一番街、2018.1.7

#### 健康フェア(主催 大川薬剤師会)

飯原なおみ、5年生6名、東かがわ市交流プラザ、2018.1.21

#### 広報活動

さぬき市立さぬき北小学校 外部研修 2018年5月1日

小林隆信、中妻彩、中妻章

さぬき市立志度小学校 外部研修 2018年5月2日

小林隆信、跡部一孝、中妻章

香川県立三本松高等学校 外部研修 2018年5月30日

「再生医学の最新 ~iPS細胞による治療戦略と可能性~」

大島隆幸

「地域医療を変える薬剤師」中妻章

二宮昌樹、中妻章

香川県小豆島中央高等学校 出張講義 2018年6月8日  
小林隆信

高松市立塩江中学校 外部研修 2019年3月5日  
中妻章

さぬき市立さぬき南小学校 外部研修 2018年6月21日  
跡部一孝、小林隆信、中妻章

さぬき市子ども会育成連絡協議会主催「さぬきっ子ふえすて  
いばる！」薬剤師体験 2018年7月15日、さぬき市津田公  
民館 中妻章、跡部一孝

日本化学会中国四国支部共催「夢化学 21 in Kagawa～おもし  
ろワクワクサイエンス展'18」2018年7月21日、22日 瓦町  
FLAG、山口健太郎、小原一朗、中妻章、小林隆信、跡部一孝

香川県教育委員会 家庭・地域教育力再生事業「かがわ子ども  
大学」開催 2018年7月28日、香川キャンパス  
中妻章、跡部一孝、小林隆信

未来をつくるリケジョフェスタ in かがわ 2018年8月25日  
e-とぴあ・かがわ 大島隆幸、安元加奈未

香川薬学部、香川県病院薬剤師会、香川県薬剤師会共催「薬  
剤師によるお薬の相談会&健康チェック」開催 2018年10  
月14日 香川キャンパス  
小林隆信、跡部一孝、中妻章

香川県病院薬剤師会、香川県薬剤師会共催「薬剤師によるお  
薬の無料相談会」 2018年10月28日 イオンモール高松  
二宮昌樹、中妻章

香川県立丸亀高等学校 スーパーグローバルハイスクール事  
業課題研究「中間発表会」審査及び指導助言 2018年10月  
30日  
得丸博史

香川県立坂出高等学校 出張講義 2018年11月9日  
「Welcome to YAKUGAKU」 大島隆幸

香川県立丸亀高等学校 スーパーグローバルハイスクール事  
業課題研究「分野別発表会」審査及び指導助言 2018年12  
月11日  
得丸博史

愛媛県立新居浜東高等学校 出張講義 2019年1月28日「薬  
学への招待」 得丸博史

香川県病院薬剤師会、香川県薬剤師会共催「薬剤師によるお  
薬の無料相談会」 2019年2月24日 イオンモール高松

## 社会貢献(教員)

### 宮澤 宏

- 1) 徳島文理大学・香川大学・県立保健医療大学三大学連携  
推進委員
- 2) 編集委員：Editorial board member for Scientific Reports
- 3) さぬき市病院事業運営審議会委員 (2015.12~)  
・平成30年度さぬき市病院事業運営審議会 (2018.11.16)
- 4) 日本私立薬科大学協会、議決権を有する者 (2018.4~)  
・平成30年度第1回通常総会 (2018.6.5、東京)  
・平成30年度第2回通常総会 (2018.11.27、東京)
- 5) 全国薬科大学長・薬学部長会議会員 (2014.4~)  
・平成30年度第1回総会 (2018.6.22、東京)  
・平成30年度第2回総会 (2018.12.7、東京)
- 6) 薬学教育協議会社員 (2014.4~)  
・平成30年度薬学教育協議会社員総会 (2018.6.22、東京)
- 7) 薬学教育評価機構社員 (2014.4~)  
・平成30年度定時社員総会 (2018.6.21、東京)
- 8) 薬学共用試験センターメンバー (2014.4~)  
・平成30年度定時総会 (2018.6.21、東京)
- 9) NPO法人「へき地あゆむ薬剤師」理事 (2016.4~)

### 加藤 善久

- 1) 日本私立薬科大学協会 薬剤師国家試験問題検討委員会  
「薬剤」部会委員 (2011.4~)
- 2) 薬学教育協議会 薬剤学教科担当教員会議委員 (2010.4~)
- 3) 日本薬学会代議員 (2013.2~2019.1)
- 4) 日本トキシコロジー学会評議員 (2008.7~)
- 5) かがわ健康関連製品開発地域イノベーション推進協議会  
委員 (2016.4~)
- 6) J. Toxicol. Sci.誌 Editorial Board (2014.1~)
- 7) 科学技術の状況に係る総合的意識調査(NISTEP 定点調査)  
員 (2016.11~2020.11)

### 山口 健太郎

- 1) 薬学教育協議会 分析化学系教科検討委員会 委員日本薬  
学会 代議員
- 2) 日本私立薬科大学協会 教務部長会 委員
- 3) 日本化学会有機微量分析研究会懇談会 委員
- 4) 日本医用マススペクトル学会 評議員
- 5) 「夢化学 21 in Kagawa ~おもしろワクワクサイエンス  
展'18」実施委員 2018.7.21,22

### 二宮 昌樹

- 1) 香川県病院薬剤師会オブザーバー (2010年4月~現在)
- 2) 香川県薬剤師会理事 (2012年4月~現在)



- 3) 香川県保健医療大学非常勤講師「薬理学」講義 (2012年9～現在)
- 4) KKR 高松病院治験審査委員会委員 (2013年4～現在)
- 5) 高松市健康都市推進事業-禁煙推進教室  
2016年1月15日 高松市立山田中学校  
2016年2月14日 牟礼コミュニティーセンター
- 6) 公益財団法人 薬剤師研修センター 漢方薬・生薬研修会 薬用植物園実習 講師
- 7) 一般社団法人 日本生薬学会 庶務理事
- 8) 一般社団法人 日本生薬学会 関西支部 委員
- 9) 一般社団法人 薬学教育協議会 生薬学・天然物化学教科担当教員会議 委員
- 10) 大学薬用植物園園長・担当者会議 委員

#### 徳村 忠一

- 1) 大学入試センター試験 試験監督
- 2) 薬学教育協議会 薬剤学教科担当教員会
- 3) 日本私立薬科大学協会 薬剤師国家試験問題検討委員会「薬剤」部会委員
- 4) 三大学連携推進委員
- 5) 論文査読 1件

#### 伊藤 康一

- 1) 高松市、さぬき市、東かがわ市立中学校、高等学校での薬物乱用防止教室実施 (出張講義)
- 2) 厚生労働省薬物乱用防止啓発訪問事業 講師
- 3) 薬学教育協議会 病態・薬物治療学教科担当教員会 委員
- 4) 日本私立薬科大学協会 薬剤師国家試験問題検討委員会「病態・薬物治療」部会委員
- 5) 平成30年度 教員免許状更新講習講座担当講師、08月04日

#### 飯原 なおみ

- 1) 香川県薬事審議会委員 (2013年2月～現在)
- 2) 日本医療薬学会代議員 (2013年3月～現在)
- 3) 日本薬剤疫学会評議員 (2015年11月～現在)
- 4) かがわ長寿大学講師 (2011年度～現在)
- 5) かがわ医療福祉総合特別区域協議会委員 (2018年～現在)
- 6) 健康サポートプラットフォームワーキング (2018年7月～2019年3月)

#### 野地 裕美

- 1) 日本薬学会環境・衛生部会委員 (2006年～)
- 2) 衛生薬学協議会衛生薬学担当教員会議委員 (2006年～)
- 3) 日本私立薬科大学協会薬剤師国家試験問題検討委員会衛生薬学部会委員 (2006年～)
- 4) 香川県環境保健研究センター・研究テーマ
- 5) 外部評価委員会委員 (2014年4月～)

#### 代田 修

- 1) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 日本薬局方原案審議委員会 医薬品名称調査会 委員
- 2) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 専門委員
- 3) 公益社団法人 日本薬学会 代議員
- 4) 公益社団法人 日本薬学会 中国四国支部 大学選出幹事
- 5) 公益財団法人 日本薬学会 ファルマシア地域通信 委員

#### 岸本 泰司

- 1) 大学入試センター試験・試験監督
- 2) Web 版脳科学辞典執筆
- 3) 国際ジャーナル(PLOS ONE, J Physiol, Eur J Neurosci, Front Neurosci 等)における査読
- 4) 第8回3大学学術交流会プログラム「うどん県で健やかに暮らそう～健康寿命を延ばす～」記念講演

#### 藤島 利江

- 1) 有機化学系強化検討委員会委員, 国家試験問題検討委員会(物理・化学・生物)委員, 薬学共用試験センター派遣 OSCE モニター員.

#### 池田 博昭

- 1) 日本臨床試験学会理事, 日本医療薬学会代議員, 学会誌「医療薬学」査読
- 2) 実務実習指導薬剤師, 日本医療薬学会指導薬剤師、JPALS-レベル6, 日本薬剤師研修センター研修認定薬剤師

#### 竹内 一

- 1) 高松第一高校での Content-Based Instruction 講師 (2015年～)

#### 喜納 克仁

- 1) 論文審査 6件
- 2) Editorial Board Member of "Science Postprint"
- 3) 新世代の生物有機化学研究会 web 作成委員
- 4) 光医学・光生物学会 評議員
- 5) JEMS 第一編集委員, G&E の Editorial board members

#### 得丸博史

- 1) 日本薬学会薬学教育委員会では「若手薬学教育者のためのアドバンスト・ワークショップ」タスクフォース
- 2) 香川県立丸亀高等学校 (2年) スーパーグローバルハイスクール事業 課題研究「分野別発表会」審査及び指導助言
- 3) 大学入試センター試験監督

#### 中妻 章

- 1) 「夢化学 21 in Kagawa ～おもしろワクワクサイエンス展'18」実施委員 2018年7月21日、22日

#### 小林 卓

- 1) 日本生理学会・評議員
- 2) 日生理学会・生理学認定エドゥケーター
- 3) 「日本生物学オリンピック・香川県予選」の運営 2018年7月15日開催（徳島文理大学・香川キャンパス）

#### 跡部 一孝

- 1) さぬき市立志度小学校 外部研修 2018年5月2日
- 2) さぬき市立さぬき南小学校 外部研修 2018年6月21日
- 3) さぬき市子ども会育成連絡協議会主催「さぬきっ子ふえすていばる！」薬剤師体験 2018年7月15日、さぬき市津田公民館
- 4) 日本化学会中国四国支部共催「夢化学 21 in Kagawa～おもしろワクワクサイエンス展'18」 2018年7月21日、22日 瓦町 FLAG
- 5) 香川県教育委員会 家庭・地域教育力再生事業「かがわ子ども大学」開催 2018年7月28日、香川キャンパス
- 6) 香川薬学部、香川県病院薬剤師会、香川県薬剤師会共催「薬剤師によるお薬の相談会&健康チェック」開催 2018年10月14日 香川キャンパス

#### 窪田 剛志

- 1) 大学入試センター試験・試験監督
- 2) 国際ジャーナル(OBM Geriatrics) における査読

#### 小原 一朗

- 1) 「夢化学 21 in Kagawa ～おもしろワクワクサイエンス展'18」実施委員 2018.7.21,22

#### 森川 雅行

- 1) 高松第一高等学校 CBI 英語出張講義講師

<b>その他、新聞報道等</b>
------------------

#### 伊藤 康一

さぬきケーブルTV ニュース（薬物乱用防止教室実施）



## 解析化学講座

## Laboratory of Analytical Chemistry

## 教員

**教授 山口健太郎** 着任年月日：2004年4月1日  
最終学歴：1975年3月電気通信大学卒業。薬学博士（東京大学）  
前職：千葉大学准教授

**准教授 富永昌英** 着任年月日：2005年4月1日  
最終学歴：2000年3月東京大学大学院博士課程 単位取得満期退学。同年5月博士（工学）  
前職：東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻 助手

**研究補助員 弘瀬由香里** 着任年月日：2014年12月1日  
最終学歴：2002年3月横浜市立大学卒業

## 教育の概要

担当科目：分析化学2（山口）

## 到達目標

物質の性質は、構造要素である原子や分子の配置に関連づけて考えると理解し易い。これは、原子の配列と状態、およびお互いの結合形式に深く関係しているからである。また、原子配列は結合の特性に大きく影響されやすく、特に明確な方向性を持つ共有結合は分子の構造に関係している。原子の配列の観測、決定に基づく分子構造解析の手段として種々の物理分析的手法が生み出されてきたが、これらの基礎となる分光学についての理解が重要である。本授業では機器分析法および生物化学的分析法の基本原理を習得することを目指し、さらに一般的な分光学的手法と各種クロマトグラフィーによる分離分析法に関する理論を習得する。（知識・理解・技能）

## 方策

2年前期に開講される分析化学1から連続した分析化学の授業であることを念頭に置いて学習する。課題レポートやミニテストを実施するので、復習を欠かさず学習すること。

## 達成度

定期試験（60～80%）、課題レポート・小テストおよび授業態度（20～40%）により評価した。

担当科目：分析化学3（山口）

## 到達目標

物理分析手法は NMR、X 線解析および質量分析等の先端機器分析を中心に発展し、現在では複雑な生体分子の分析においても欠かすことが出来ない。本講義ではこれら大型機器分析による分子構造の精密解析の理解を目

的として、試料調整や具体的な測定手順、および解析結果の解釈についての詳細を修得する。さらに、薬学領域における大型機器を用いた医薬品関連低分子有機化合物および生体分子についての構造解析法と原理を修得する。（知識・理解・技能）

## 方策

2年前期に開講される分析化学1および2から連続した分析化学の授業であることを念頭に置いて学習する。課題レポートやミニテストを実施するので、復習を欠かさず学習すること。

## 達成度

定期試験（60～80%）、課題レポート・単元2回および授業態度（20～40%）により評価した。

担当科目：薬学英语（山口・他）

## 授業概要

科学、薬学、医療に関連する英語文献を読み、医療現場で必要な英語を学ぶ。さらに、外部講師として、native speaker、海外で医療に関する研鑽を積み、実際に医療現場で英語を用いて活躍している薬剤師、医師を招き、薬剤師に必要な基本的な英語によるコミュニケーションを学ぶ。

## 到達目標

薬学分野で必要とされる英語に関する基本的事項を修得する。知識（理解）、技能（表現）、態度（関心・意欲）

## 受講心得

科学、薬学、医療に関連する英語の学術文献および薬剤師に必要な基本的な英語によるコミュニケーションに関心を持つ。

## 評価方法

英語の学術文献の内容発表（45%）、薬学英语コミュニケーションへの取り組み（35%）、レポート（20%）により評価する。

担当科目：多角的物理化学演習（山口・他）

## 授業概要

これまでに習った物理系薬学に関する各項目の知識を総合的に活かすことができるようになるために、基礎的な問題から発展的な問題まで多くの関連した演習問題を解く。

## 到達目標

物理量の単位と次元について理解する。（知識・理解）  
仕事および熱の概念を説明できる。（知識・理解）  
熱力学第一法則について説明できる。（知識・理解）  
溶液の束一的性質、蒸気圧降下について理解する。（知識・理解）

## 解析化学講座

酸・塩基平衡を説明できる。(知識・理解)

紫外可視吸光度測定法の原理および応用例を説明できる。(知識・理解)

質量分析法の原理および応用例を説明できる。(知識・理解)

放射線の歴史、原子の構造について理解する。(知識・理解)

受講心得

これまでの物理学A、B、物理化学1、2、分析化学1、2、3の復習をし、演習に臨むとともに演習の復習をしっかり行うこと。

評価方法

筆記試験(90%)、演習の取り組み・態度など(10%)を総合して評価する。

### 担当科目：基礎有機化学2(富永)

到達目標：基礎有機化学1に続いて、アルケン・アルキン・ポリエンの化学を学ぶ。反応がいかんして進むのかを考える。立体配置と立体配座について理解し、有機化合物の中でも炭化水素に関する基礎知識を習得する。具体的に、1)炭化水素の性質と反応性を説明できる。2)反応性と選択性を立体化学から記述できる。3)炭素一炭素結合の生成と開裂について説明できる。4)立体配置と立体配座を透視図、ニューマン投影式、フィッシャー法などで説明できる。

目的達成状況：CBT対策の導入において、多くの学生の理解度が高くなっているように見受けられる。ここ数年の中で比較的成績は良好であり、内容の習熟度も高かった。

方策：講義、演習、質問時間を組み合わせ、学生の理解度を把握するようにした。今年度から、各レベルに対応した有機化学1の習得方法と時間配分の説明を行った。宿題と演習は、CBT・国家試験レベルの選択・記述問題を中心に行った。

教えるために使った時間：1講義準備に3時間、演習作成に3時間、質問時間は講義後の午後に集中する傾向にあり、平均して一人10～15分程度である。

### 担当科目：有機化学1(富永)

到達目標：生体は有機化合物によって成り立っており、それらの変化によって生命が維持されていることを理解するための基礎として、有機化学の基本的な理論、有機化合物の構造とその表記法、アルケン・アルキン化合物、ハロアルカン、アルコール・エーテル類の性質と反応について学ぶ。有機化学が薬学における他の多くの科目に関連していることを認識し、その理解に必要な有機化学の基礎を習得する。

目的達成状況：CBT対策の導入において、多くの学生の理解度が高くなっているように見受けられる。ここ数年の

中で比較的成績は良好であり、内容の習熟度も高かった。

方策：講義、演習、質問時間を組み合わせ、学生の理解度を把握するようにした。今年度から、各レベルに対応した有機化学1の習得方法と時間配分の説明を行った。宿題と演習は、CBT・国家試験レベルの選択・記述問題を中心に行った。

教えるために使った時間：1講義準備に3時間、演習作成に3時間、質問時間は講義後の午後に集中する傾向にあり、平均して一人10～15分程度である。

### 担当科目：有機化学2(富永)

到達目標：生体は有機化合物によって成り立っており、それらの変化によって生命が維持されていることを理解するための基礎として、芳香族化合物、アミン誘導体、カルボニル化合物の構造とその反応性について学ぶ。有機化学が薬学における他の多くの科目に関連していることを認識し、その理解に必要な有機化学の基礎を習得する。

目的達成状況：CBT対策の導入において、多くの学生の理解度が高くなっているように見受けられる。ここ数年の中で成績は比較的良いであり、内容の習熟度も高かった。

方策：講義、演習、質問時間を組み合わせ、学生の理解度を把握するようにした。今年度から、各レベルに対応した有機化学1の習得方法と時間配分の説明を行った。宿題と演習は、CBT・国家試験レベルの選択・記述問題を中心に行った。

教えるために使った時間：1講義準備に3時間、演習作成に3時間、質問時間は講義後の午後に集中する傾向にあり、平均して一人10～15分程度である。

### 担当科目：分析化学実習(山口、富永)

到達目標：本実習では有機分析に必須とされる各分析機器の原理と取扱や各種スペクトルデータの解析について知識を深め、分子計算化学を通じて分子構造を理論的に解釈することを学ぶ。また各種ウェブによる情報検索および各種コンピューターソフトウェアを利用したレポート作成・プレゼンテーションについての技能を修得する。

目的達成状況：レポートやスペクトル演習・発表を通して、実習の各項目の理解度・習熟度は例年に比較して高かった。

方策：体感的学習に重点を置いて少人数にグループ化し、研究レベルで用いる最新の分析機器の利用を積極的に行った。化合物の合成からスペクトル測定および構造解析まで、またPCを用いた計算化学やプレゼンテーション作成について、一人一人が実際に体験できるよう、設備の準備および実習プログラムの構成を行った。



教えるために使った時間：1 実習準備に約5時間、質問時間は実習終了後に集中する傾向にあり、平均して一人15～30分くらいの時間を使っている。

### 管理・運営に係ること

山口：教務委員会委員長  
山口：予算委員会委員長  
山口：大学院委員会委員長,  
山口：機器・設備管理委員会委員長  
山口：中央機器室管理委員会委員長  
山口：防災委員会委員長  
山口：将来計画検討委員会 委員  
富永：入試委員、大学院委員、CBT委員

### 研究の概要

#### 研究方針

先端機器の開発：装置開発は先端研究を行う上で非常に重要な要素である。我々は、特に見たいものを見る新規機器の開発こそ研究の独創性を担保するものと考え。科学機器は科学知識の生産者であり、これ無しで科学の進歩はあり得ない。世界をリードするためには世界に通用する機器を創造する必要があることを念頭に置いて、これを実現できる人材の養成と併せて、新しい道具作りを指向した研究を推進したい。

先端機器の利用戦略：「創造的先端研究」と「基盤研究」の両者を重視した総合的分析化学を確立することが香川薬学部における解析化学講座としての大きな使命であると考え。当講座では既にコールドスプレー質量分析装置(CSI-MS)を開発し、現在反応追跡装置(RTS)そして次世代の機器として超小型質量分析装置の開発を計画当中である。これらの利用戦略として、異なる構造解析機器を有機的に連結融合した次世代の機器分析システムの構築や、さらに具体的には巨大分子のイオン化や分子コンピューティング、そして迅速診断、およびその他の新分野への展開を推進している。

#### 研究概要

解析化学は分子(種)の構造、物性、反応性および機能を深く探求することにより創薬研究に寄与することを目的としている。特に溶液中の反応中間体や生体分子の動的構造と反応性-機能の関連に注目し、マクロな物性や機能の発現機構をミクロに解明する新しい分析法の創出や量子力学と統計力学に基づく溶液化学解析手法の開発を行なう。そして、これらの成果の創薬有機合成への応用を目指す。

質量分析装置の開発：質量分析とは、文字通り「分子の質量」を測定する分析法である。具体的には様々な方法で化合

物をイオン化し、電場によって加速する。これらを種々の方法によってふるい分け、イオンの質量に関する情報を得る。これによって注目する分子の分子量はもちろん、例えばタンパク質などの巨大な生体分子では、アミノ酸配列までが明らかにできる。このように質量分析は非常に強力な分析法である反面、化合物をイオン化するための条件が過酷なために比較的不安定な化合物の分析には不向きとされていた。我々の研究室ではこれらの問題点を克服するための装置開発を行っており、既にコールドスプレーイオン化法という非常に穏和な条件での測定に成功している。これによって、例えば水素結合などの非常に弱い相互作用によって結びついている分子集合体などを、イオン化によって破壊することなく観測することができる。

生体高分子の分析：我々の体は多様な生体高分子によって構築されている。これらの分子の溶液中での挙動を調べることは、生体内で起こっている様々な化学反応を知る上で極めて重要であり、分子生物学分野だけでなく、薬学分野においても不可欠な研究領域となっている。我々の研究室ではコールドスプレーイオン化質量分析を始めとする種々の分析法を用い、タンパク質、核酸、脂質など重要な生体内分子の振舞いを明らかにしてきた。その結果例えばDNAが4重らせん構造を取りうることなどを明らかにした。また、水はたくさんの分子がお互いに水素結合を介してネットワークを形成していると考えられているが、この事柄を直接観測するのは意外と困難である。我々は上記の分析機器を用いることで、多数の水分子が会合している様子を捉えることに成功した。

有機反応の追跡：有機反応の反応機構を理解することは生体内現象の根本的な理解につながる。当研究室では有機反応において、原料、生成物ならびに反応中間体など反応系中に存在するすべての化学種を同時に観測し、それらの濃度の経時変化を質量分析によって追跡するシステムの開発を行っている。これによって反応中の各成分の振舞いが明らかとなり、例えば反応が効率よく行うためにはどのような工夫が必要か、などに対する予測が可能となる。

生体高分子などの複雑で巨大な分子の質量分析は一般に困難であり、ESIやMALDIを用いても測定できないことが多い。我々は最近、これらの分子を安定した多価イオンに導き、精密で迅速な質量分析を行う多価イオンプローブを開発した。これにより、生体高分子はもとより、フラレンなどのイオン化しにくい安定な化合物も多価イオンに導くことができる。現在、プローブイオン化法として新しいイオン化ジャンルを開発中である。

分子レベルで物理的運動を行う各種分子機械(マイクロマシン)の創製が注目されている。当講座においても分子コマの創製に成功し、種々の新規機能を備えた新素材として有望視している。この分子コマは回転子の軸が揃った

単結晶を与えることがわかり、光との相互作用が興味深い。現在この分子コマ結晶の回転運動と物性との関係を考察中であり、種々の関連分子の創製を展開している。唯一の高精度分子立方体構造解析法として知られる単結晶 X 線構造解析において、近年新手法が発見された。これは、結晶化しない液体や油状試料の構造を解析するもので、多孔性錯体の空隙に試料分子を強制配列することにより X 線解析を行う。薬学研究領域に於いて、液体および油状医薬品の三次元精密分子構造解析は特に重要であり、生体との相互作用を分子レベルで解析する手がかりと成る。結晶スポンジ法と命名された同手法の開発研究を当講座において開始した。

ブロック分子のデザインと分子間に働く弱い相互作用を利用したナノ構造の構築：複数の官能基をもつ分子を単位構造とし、これを共有結合で連結することにより特徴的な二・三次元構造をもつブロック分子を合成する。また、このブロック分子に水素結合や金属配位結合、疎水性相互作用など分子間に働く弱い相互作用を作用させ、チャンネル構造やらせん構造、ベシクルやファイバーなどの特徴的な立体構造や分子集合体を自発的に構築させる。アダマンタンを有する環状化合物の動的自己集合と結晶化：特徴的な特性を有するアダマンタンからなる環状化合物を構築し、中空球状集合体や二次元ネットワーク集合体への自己組織化および結晶化を通じた動的挙動と相転移について調べる。

---

外部誌上発表 (2014 年 4 月~2019 年 3 月)

---

[原著論文]

2019

1. Yamada, M.; Matsumura, M.; Sakaki, E.; Yen, S-Y.; Hyodo, T.; Kawahata, M.; [Yamaguchi, K.](#); Murata, Y.; \*Yasuike, S. (2019). Copper-Catalyzed Three-Component Reaction of Ethynylstibanes, Organic Azides, and Selenium: A Simple and Efficient Synthesis of Novel Selenides and Diselenides Having 1,2,3-Triazole Rings *Tetrahedron*, 2019, 75, 1406-1414.
2. \*Tominaga, M.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*[Yamaguchi, K.](#) (2019). Self-Assembly Behavior Shifting to Crystal Formation of Chiral Macrocyclic Tetraamines *Cryst. Growth Des.*, 2019, 19, 1118-1124.
3. Otani, Y.; Liu, X.; Ohno, H.; Wang, S.; Zhai, L.; Su, A.; Kawahata, M.; [Yamaguchi, K.](#); Ohwada, T. (2019). Amide nitrogen pyramidalization changes lactam amide spinning *Nat. Commun.*, 2019, 10, 461.
4. Hyodo, T.; Kawahata, M.; Hikami, Y.; Komatsu, A.; Tominaga, M.; \*[Yamaguchi, K.](#) (2019). Cycloalkanes and cycloalkenes in dispersive force oriented inclusion crystals by a functionalized acyclic host molecule

*CrystEngComm*, 2019, *in press*

5. Nakagawa, T.; Danjo, H.; Kawahata, M.; [Yamaguchi, K.](#) (2019). Construction and structural analysis of mono- and heterobimetallic bis(titanate) molecular cages *Tetrahedron*, 2019, 75, 315-323.
6. \*Kawahata, M.; [Tominaga, M.](#); Kawanishi, Y.; \*[Yamaguchi, K.](#) (2019). Co-crystal screening of disubstituted adamantane molecules with *N*-heterocyclic moieties for hydrogen-bonded arrays *J. Mol. Struct.*, 2019, 1177, 511-518.
7. \*Fujishima, T.; Tsutomu, S.; Kawahata, M.; [Yamaguchi, K.](#) (2019). Synthesis and characterization of 20-hydroxyvitamin D3 with the A-ring modification *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2019, 187, 27-33.

2018

1. Kawakami, S.; Nishida, S.; Nobe, A.; Inagaki, M.; Nishimura, M.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Aramoto, M.; Hyodo, T.; [Yamaguchi, K.](#) (2018). Eight *ent*-Kaurane Diterpenoid Glycosides Named Diosmariosides A–H from the Leaves of *Diospyros maritima* and Their Cytotoxic Activity *Chem. Pharm. Bull.*, 2018, 66, 1057-1064.
2. Tsurunaga, M.; Inagaki, Y.; Momma, H.; Kwon, E.; [Yamaguchi, K.](#); Yoza, K.; \*Setaka, W. (2018). Dielectric Relaxation of Powdered Molecular Gyrotops Having a Thiophene Dioxide-diyl as a Dipolar Rotor *Org. Lett.*, 2018, 20(21), 6934-6937.
3. \*Kawahata, M.; Matsui, K.; Hyodo, T.; [Tominaga, M.](#); \*[Yamaguchi, K.](#) (2018). Inclusion and selectivity of amides by *p*-terphenyl derivative bearing adamantanecarboxylic acid *Tetrahedron*, 2018, 74, 7089-7094.
4. \*[Tominaga, M.](#); Iekushi, A.; Ohara, K.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*[Yamaguchi, K.](#); \*Azumaya, I. (2018). Crystallization Processes through Self-assembled Materials Dependent on the Substituents of Tetrapodal Adamantanes *Chem. Lett.*, 2018, 47, 1279-1281.
5. \*Kawahata, M.; Hyodo, T.; [Tominaga, M.](#); \*[Yamaguchi, K.](#) (2018). Separation of *p*-xylene from aromatic compounds through specific inclusion by acyclic host molecule *CrystEngComm*, 2018, 20, 5667-5671.
6. \*[Tominaga, M.](#); Kawahata, M.; Itoh, T.; \*[Yamaguchi, K.](#) (2018). Spherical Aggregates and Crystal Structure of Naphthalenediimide-Based Macrocyclic and Complexation with Perylene *Cryst. Growth Des.*, 2018, 18, 37-41.
7. \*Wakamatsu, H.; Sasaki, Y.; Kawahata, M.; [Yamaguchi, K.](#); \*Yoshimura, Y. (2018). Synthesis of Various Heterocycles Having a Dienamide Moiety by Ring-Closing Metathesis of Ene-ynamides



- Synthesis, 2018, 50, 3467-3486.
8. Takashima, H.; Inagaki, Y.; Momma, H.; Kwon, E.; Yamaguchi, K.; \*Setaka, W. (2018). Ferrocene-diyl Bridged Macrocages: Steric Effects of the Cage on the Redox Properties of Ferrocene Moiety. *Organometallics*, 2018, 37, 1501-1506.
  9. Hayashi, Y.; Ohara, K.; Taki, R.; Saeki, T.; \*Yamaguchi, K. (2018). Combined analysis of 1,3-benzodioxoles by crystalline sponge X-ray crystallography and laser desorption/ionization mass spectrometry. *Analyst*, 2018, 143, 1475-1481.
  10. Yamada, M.; Matsumura, M.; Takino, F.; Murata, Y., Kurata, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Kakusawa, N.; \*Yasuike, S. (2018). Synthesis of Fully Functionalized 5-Selanyl-1,2,3-triazoles: Copper-Catalysed Three-Component Reaction of Ethynylstibanes, Organic Azides, and Diaryl Diselenides. *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 2, 170-177.
  11. Hirao, T.; Kim, D-S.; Chi, X.; Lynch, V-M., Ohara, K.; \*Park, J-S.; \*Yamaguchi, K.; \*Sessler, J-L. (2018). Control over multiple molecular states with directional changes driven by molecular recognition. *Nat. Commun.*, 2018, 9, 823.
  12. Ning, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Otani, Y.; \*Ohwada, T. (2018). Synthesis, Structure and N-N Bonding Character of 1,1-Disubstituted Indazolium Hexafluorophosphate. *Chem. Commun.*, 2018, 54, 1881-1884.
  13. \*Tominaga, M.; Ando, H.; Ohara, K.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2018). Crystal Formation of a Coordination Cage through Spherical Particles Derived from a Tripodal Ligand Containing Adamantane Moiety and Silver(I) Salt. *Chem. Lett.*, 2018, 47, 315-317.
- 2017**
1. Suzuki, N.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Suzuki, T.; Tomono, K.; Fukami, T. (2017). Comparison of the relative stability of pharmaceutical cocrystals consisting of paracetamol and dicarboxylic acids. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2017, 44, 582-589.
  2. \*Kawahata, M.; Tominaga, M.; Maekawa, Y.; \*Yamaguchi, K. (2017). Preparation and crystal structures of charge transfer complexes of acyclic host molecules bearing pyrogallol derivatives with paraquat. *CrystEngComm*, 2017, 19, 7229-7235.
  3. \*Katagiri, K.; Matsuo, N.; Kawahata, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K. (2017). Aqua coordination to attenuate the luminescence properties of europium(III)-phosphine oxide porous coordination polymers. *New J. Chem.*, 2017, 41, 8305-8311.
  4. \*Danjo, H.; Hamaguchi, M.; Asai, K.; Nakatani, M.; Kawanishi, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2017). Proton-Induced Assembly-Disassembly Modulation of Spiroborate Twin-Bowl Polymers Bearing Pyridyl Groups. *Macromolecules*, 2017, 50, 8028-8032.
  5. Terazawa, S.; Uemura, Y.; Koyama, Y.; Kawakami, S.; Sugimoto, S.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Shinzato, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2017). Microtropins Q-W, *ent*-Labdane Glucosides: Microtropiosides G-I, Ursane-Type Triterpene Diglucoside and Flavonol Glycoside from the Leaves of *Microtropis japonica*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2017, 65, 930-939.
  6. \*Tominaga, M.; Takahashi, E.; Ukai, H.; Ohara, K.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2017). Solvent-Dependent Self-Assembly and Crystal Structures of a Salen-Based Macrocycle. *Org. Lett.*, 2017, 19(7), 1508-1511.
  7. Ning, Y.; Fukuda, T.; Ikeda, H.; Otani, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; \*Ohwada, T. (2017). Revisiting secondary interactions in neighboring group participation, exemplified by reactivity changes of iminylium intermediates. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15, 1381-1392.
- 2016**
1. \*Tominaga, M.; Kawaguchi, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Katagiri, K.; Itho, T.; \*Azumaya, I. (2016). Vesicle Formation of Three-dimensional Trinuclear Silver(I) Complexes Built from Tris-NHC Ligands Bearing Long Alkyl Chains. *Chem. Lett.*, 2016, 45, 1201-1203.
  2. \*Tominaga, M.; Noda, A.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Itho, T. (2016). Synthesis, Hollow Spherical Aggregation, and Crystallization of an Adamantane-derived Azacyclophane Containing Triazine Rings. *Chem. Lett.*, 2016, 45, 733-775.
  3. \*Sasaki, M.; Ando, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2016). Spontaneous Oxygenation of Siloxy-*N*-silylketenimines to  $\alpha$ -Ketoamides. *Org. Lett.*, 2016, 18, 1598-1601.
  4. \*Ohara, K.; Tominaga, M.; Masu, H.; Azumaya, I.; \*Yamaguchi, K. (2016). Adamantane-based Bidendate Metal Complexes in Crystalline and Solution State. *Anal. Sci.*, 2016, 32(12), 1347-1352.
  5. Matsumura, M.; Sakata, Y.; Iwase, A.; Kawahata, M.; Kitamura, Y.; Murata, Y.; Kakusawa, N.; Yamaguchi, K.; Yasuike, S. (2016). Copper-catalyzed tandem cyclization of 2-(2-iodophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives with selenium: Synthesis of benzo[*b*]selenophenefused imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Tetrahedron Lett.*, 2016, 57, 5484-5488.

6. Kawakami, S.; Inagaki, M.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2016). Crotofolane-Type Diterpenoids, Crotoascarins L–Q, and a Rearranged Crotofolane-Type Diterpenoid, Neocrotoascarin, from the Stems of *Croton cascarilloides*. *Chem. Pharm. Bull.*, 2016, 64, 1492-1498.
7. Wang, D-Y.; Kawahata, M.; Yang, Z-K.; Miyamoto, K.; Komagawa, S.; Yamaguchi, K.; Wang, C.; Uchiyama, M. (2016). Stille coupling via C–N bond cleavage. *Nat. Commun.*, 2016, 7, 12937.
8. \*Kawahata, M.; Komagawa, S.; Ohara, K.; Fujita, M.; \*Yamaguchi, K. (2016). High-resolution X-ray structure of methyl salicylate, a time-honored oily medicinal drug, solved by crystalline sponge method. *Tetrahedron Lett.*, 2016, 57, 4633–4636.
9. \*Iwatsuki, S.; Ichiyama, A.; Tanooka, S.; Toyama, M.; Katagiri, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; \*Chayama, K. (2016). Coordination structure and extraction behavior of a silver ion with *N*-substituted-9-aza-3,6,12,15-tetrathiaheptadecanes: significant effect of Ph–C–N framework on the extractability. *Dalton Trans.*, 2016, 45, 12548–12558.
10. Masuda, T.; Arase, J.; Inagaki, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohhara, T.; Nakao, A.; Momma, H.; Kwon, E.; \*Setaka, W. (2016). Molecular Gyrotops with a Five-Membered Heteroaromatic Ring: Synthesis, Temperature-Dependent Orientation of Dipolar Rotors inside the Crystal, and its Birefringence Change. *Cryst. Growth Des.*, 2016, 16, 4392–4401.
11. Sawada, T.; Yamagami, M.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Fujita, M. (2016). Peptide [4]Catenane by Folding and Assembly. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55, 4519-4522.
12. Wang, S.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; \*Otani, Y.; \*Ohwada, T. (2016). Hydrogen bonding to carbonyl oxygen of nitrogen-pyramidalized amide – detection of pyramidalization direction preference by vibrational circular dichroism spectroscopy. *Chem. Commun.*, 52, 4018-4021.
13. Tarao, A.; Niki, A.; Komagawa, S.; Arimitsu, K.; Uchimoto, H.; \*Kawasaki, I.; Yamaguchi, K.; \*Nishide, K. (2016). A highly regio- and stereoselective selenoxide elimination of ,2-bis[4-(trimethylsilyl)phenylseleno]alkanes to give (*E*)-alkenyl selenoxides and its mechanistic study. *ChemistrySelect*, 2, 189-194.
14. Ishizuka, T.; Watanabe, A.; Kotani, H.; Hong, D.; Satonaka, K.; Wada, T.; Shiota, Y.; Yoshizawa, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kato, S.; \*Fukuzumi, S.; \*Kojima, T. (2016). Homogeneous Photocatalytic Water Oxidation with a Dinuclear Co<sup>III</sup>–Pyridylmethylamine Complex. *Inorg. Chem.*, 55, 1154-1164.
15. Wang, S.; Sawada, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Fujita, M. (2016). Capsule–Capsule Conversion by Guest Encapsulation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 2063-2066.
16. \*Tominaga, M.; Kawaguchi, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Masu, H.; \*Azumaya, I. (2016). Synthesis and crystal structures of twisted three-dimensional assemblies of adamantane-bridged tris-NHC ligands and Ag<sup>I</sup>. *CrystEngComm*, 18, 266-273.

## 2015

1. Kawakami, S.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Inagaki, M.; Takeda, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2015). Crotoascarins I–K: Crotofolane-Type Diterpenoids, Crotoascarin  $\gamma$ , Isocrotofolane Glucoside and Phenolic Glycoside from the Leaves of *Croton cascarilloides*. *Chem. Pharm. Bull.*, 63, 1047–1054.
2. Kotomori, Y.; \*Sasaki, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2015). Stereochemical Course of Deprotonation-Acylation of *N*-Boc- and *N*-Carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidines. *J. Org. Chem.*, 80(21), 11013–11020.
3. Nishiyama, Y.; Inagaki, Y.; Yamaguchi, K.; \*Setaka, W. (2015). 1,4-Naphthalenediyl-Bridged Molecular Gyrotops: Rotation of the Rotor and Fluorescence in Solution. *J. Org. Chem.*, 80, 9959-9966.
4. Shionari, H.; Inagaki, Y.; Yamaguchi, K.; \*Setaka, W. (2015). A pyrene-bridged macrocage showing no excimer fluorescence. *Org. Biomol. Chem.*, 13, 10511-10516.
5. \*Ikeda, A.; Iwata, N.; Hino, S.; Mae, T.; Tsuchiya, Y.; Sugikawa, K.; Hirao, T.; Haino, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K. (2015). Liposome collapse resulting from an allosteric interaction between 2,6-dimethyl- $\beta$ -cyclodextrins and lipids. *RSC Adv.*, 5, 77746-77754.
6. Uemura, Y.; Iwami, M.; Kawakami, S.; Sugimoto, S.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Shinzato, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2015). Megastigmane Glucosides and Megastigmanes from the Leaves of *Meliosma lepidota* ssp. *squamulata*. *Chem. Pharm. Bull.*, 63, 608-616.
7. \*Katagiri, K.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2015). Control of a Chiral Property of a Calix[3]aramide: The Racemization Suppressed by Intramolecular Cyclic Hydrogen Bonds and DMSO–H<sub>2</sub>O System-Induced Spontaneous Resolution. *Org. Lett.*, 17, 3650-3653.
8. Tarao, A.; Tabuchi, Y.; Sugimoto, E.; Ikeda, M.; Uchimoto, H.; Arimitsu, K.; Kimura, H.; Kawasaki, I.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; \*Nishide, K. (2015). A mechanistic



- investigation of anti-elimination in  
(*Z*)-1,2-bis(arylseleno)-1-alkenes and their sulfur analogs.  
*Org. Biomol. Chem.*, 13, 5964-5971.
9. \*Danjo, H.; Kidena, Y.; Kawahata, M.; Sato, H.; Katagiri, K.; Miyazawa, T.; Yamaguchi, K. (2015). Multilayered Inclusion Nanocycles of Anionic Spiroborates. *Org. Lett.*, 17, 2466-2469.
  10. \*Danjo, H.; Hashimoto, Y.; Kidena, Y.; Nogamine, A.; Katagiri, K.; Kawahata, M.; Miyazawa, T.; Yamaguchi, K. (2015). Nestable Tetrakis(spiroborate) Nanocycles. *Org. Lett.*, 17, 2154-2157.
  11. Ohara, K.; Nakai, A.; Yamaguchi, K. (2015). Laser desorption ionization of stilbenes in crystalline sponge. *Eur. J. Mass Spectrom.*, 21, 413-421.
  12. \*Sasaki, M.; Kondo, Y.; Moto-ishi, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2015). Enantioselective Synthesis of Allenylenol Silyl Ethers via Chiral Lithium Amide Mediated Reduction of Ynenoyl Silanes and Their Diels–Alder Reactions. *Org. Lett.*, 17, 1280-1283.
  13. Danjo, H.; \*Nakagawa, T.; Katagiri, K.; Kawahata, M.; Yoshigai, S.; Miyazawa, T.; Yamaguchi, K. (2015). Formation of Lanthanide(III)-Containing Metallosupramolecular Arrays Induced by Tris(spiroborate) Twin Bowl. *Cryst. Growth. Des.*, 15, 384-389.
  14. Katagiri, K.; Tohaya, T.; Shirai, R.; Kato, T.; Masu, H.; Tominaga, M.; Azumaya, I. (2015). Folded-to-unfolded structural switching of a macrocyclic aromatic hexamide based on conformation changes in the amide groups induced by *N*-alkylation and dealkylation reactions. *J. Mol. Struct.* 1082, 23–28.
  15. Tominaga, M., Kunitomi, M., Katagiri, K., Itoh, T. (2015). Adamantane-Based Oxacyclophanes Containing Pyrazines: Synthesis, Crystal Structure, and Self-Assembly Behavior. *Org. Lett.*, 17, 786–789.
- 2014**
1. Kondo, Y.; \*Sasaki, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2014). Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Silylamines by Meerwein–Ponndorf–Verley-Type Reduction of  $\alpha$ -Silylimines by a Chiral Lithium Amide. *J. Org. Chem.*, 79(8), 3601-3609.
  2. \*Tominaga, M.; Yoneta, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Itoh, T.; Minamoto, C.; \*Azumaya, I. (2014). Self-Assembly of a Tetrapodal Adamantane with Carbazole Branches into Hollow Spherical Aggregates in Organic Media. *Org. Lett.*, 16, 4622-4625.
  3. \*Tominaga, M.; Ukai, H.; Katagiri, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Tubular Structures Bearing Channels in Organic Crystals Composed of Adamantane-Based Macrocycles. *Tetrahedron*, 70, 2576-2581.
  4. \*Tominaga, M.; Iekushi, A.; Katagiri, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Channel-Dependent Conformations of Single-Strand Polymers in Organic Networks Composed of Tetrapodal Adamantanes with *N*-heterocyclic Moieties. *Tetrahedron Lett.*, 55, 5789-5792.
  5. Maeno, Y.; \*Fukami, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Tagami, T.; Ozeki, T.; Suzuki, T.; Tomono, K. (2014). Novel Pharmaceutical Cocrystal Consisting of Paracetamol and Trimethylglycine, a new Promising Cocrystal Former. *Int. J. Pharm.*, 473, 179-186.
  6. Mu, Y-J.; Yu, L-N.; \*Jiang, X-F.; \*Yu, S-Y.; Yamaguchi, K. (2014). Self-Assembly of an Organo-Palladium Molecular Basket that Encapsulates Cobalticborane Anion in Water. *Inorg. Chem. Commun.*, 44, 119-123.
  7. \*Setaka, W.; Inoue, K.; Higa, S.; Yoshigai, S.; Kono, H.; Yamaguchi, K. (2014). Synthesis of Crystalline Molecular Gyrotops and Phenylene Rotation inside the Cage. *J. Org. Chem.*, 79, 8288-8295.
  8. \*Tominaga, M.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Hollow Sphere Formation from a Three-Dimensional Structure Composed of an Adamantane-Based Cage. *J. Org. Chem.*, 79, 6738-6742.
  9. Wang, S.; \*Otani, Y.; Liu, X.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; \*Ohwada, T. (2014). Robust trans-Amide Helical Structure of Oligomers of Bicyclic Mimics of  $\beta$ -Proline: Impact of Positional Switching of Bridgehead Substituent on Amide *cis-trans* Equilibrium. *J. Org. Chem.*, 79, 5287-5300.
  10. Inagaki, Y.; Yamaguchi, K.; \*Setaka, W. (2014). A Crystalline Molecular Gyrotop with Germanium Junctions Between a Phenylene Rotor and Alkyl Spokes. *RSC Adv.*, 4, 58624-58630.
  11. Shinozaki, Y.; Yoshikawa, I.; Araki, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kawano, S.; Tanaka, K.; Araki, Y.; Wada, T.; \*Otsuki, J. (2014). Coordination Oligomers and Polymers of an Oxazole-appended Zinc Chlorophyll Derivative. *Chem. Lett.*, 43, 862-864.
  12. \*Miyamoto, K.; Yokota, Y.; Suefuji, T.; Yamaguchi, K.; Ozawa, T.; Ochiai, M. (2014). Reactivity of Hydroxy- and Aquo(hydroxyl)- $\lambda^3$ -iodane-Crown Ether Complexes. *Chem. Eur. J.*, 20(18), 5447-5453.
  13. \*Setaka, W.; Higa, S.; Yamaguchi, K. (2014). Ring-closing Metathesis for the Synthesis of a Molecular Gyrotop. *Org. Biomol. Chem.*, 12, 3354-3357.
  14. \*Katagiri, K.; Sakai, T.; Hishikawa, M.; Masu, H.; Masu, H.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Synthesis, Structure, and Thermal Stability of Silver(I)

Coordination Polymers with Bis(pyridyl) Ligands Linked by an Aromatic Sulfonamide: One-Dimensional-Straight Chain, One-Dimensional-Columnar with Helical Components, and Two-Dimensional-Layer Network Structures. *Cryst. Growth Des.*, 14, 199-206.

**口頭発表・学会発表** (2018年4月~2019年3月)

【一般講演】

- 小原一朗, 平岡佑理, 林侑加子, 山口健太郎 (2018). 結晶スポンジ包接インドール誘導体のレーザー脱離イオン化. 日本質量分析学会・日本プロテオーム学会 2018年合同大会, 5月15日~18日, 大阪
- 林侑加子, 佐伯知美, 瀧莉花, 小原一朗, 山口健太郎 (2018). 結晶スポンジレーザー脱離イオン化質量分析による大環状化合物の複合構造解析. 日本質量分析学会・日本プロテオーム学会 2018年合同大会, 5月15日~18日, 大阪
- 伊藤雅也, 稲垣佑亮, 山口健太郎, 瀬高渉 (2018). 2,2'-ビピリジン架橋カゴ型化合物の合成と構造. 第29回基礎有機化学討論会, 9月6日~8日, 東京
- 富永昌英, 川幡正俊, 山口健太郎 (2018). 芳香族求核置換反応によるオキサシクロファンおよびその[2]カテナンの合成と結晶構造. 第29回基礎有機化学討論会, 9月6日~8日, 東京
- 野辺彩香, 西田祥子, 川上晋, 西村基弘, 稲垣昌宣, 松浪勝義, 大塚英昭, 兵頭直, 山口健太郎 (2018). リュウキュウガキ葉部より得られた *ent*-カウランジテルペンと細胞毒性. 日本生薬学会第65回年会, 9月16日~17日, 広島
- 兵頭直, 川幡正俊, 小松愛, 氷上優也, 富永昌英, 山口健太郎 (2018). 官能基化V型分子による脂環式化合物の包接結晶作製と構造解析. 第27回有機結晶シンポジウム, 10月27日~28日, 大阪
- 氷上優也, 川幡正俊, 富永昌英, 兵頭直, 弘瀬由香里, 山口健太郎 (2018). V型分子を活用した環状アルカンの包接と結晶構造解析. 2018年日本化学会中国四国支部大会, 11月17日~18日, 愛媛
- 小松愛, 川幡正俊, 富永昌英, 兵頭直, 弘瀬由香里, 山口健太郎 (2018). V型分子を活用した環状アルケンの包接と結晶構造解析. 2018年日本化学会中国四国支部大会, 11月17日~18日, 愛媛
- 藤丸滉輔, 川幡正俊, 富永昌英, 兵頭直, 弘瀬由香里, 山口健太郎 (2018). 拡張V型分子を用いたゲスト包接結晶の作製と構造解析. 2018年日本化学会中国四国支部大会, 11月17日~18日, 愛媛
- 松井貴世恵, 川幡正俊, 富永昌英, 兵頭直, 弘瀬由香里, 山口健太郎 (2018). 共結晶化によるアミド化合物の包接と選択性. 2018年日本化学会中国四国支部大会, 11月17日~18日, 愛媛
- 兵頭直, 川幡正俊, 富永昌英, 山口健太郎 (2018). 非環状分子を用いた共結晶化による *p*-キシレンの高選択的包接と分離. 2018年日本化学会中国四国支部大会, 11月17日~18日, 愛媛
- 神原沙紀, 林侑加子, 小原一朗, 山口健太郎 (2018). 結晶スポンジ細孔容積と溶媒体積の比較による溶媒分子の周期取り込み. 2018年日本化学会中国四国支部大会, 11月17日~18日, 愛媛
- 富永昌英, 川幡正俊, 兵頭直, 山口健太郎 (2019). 環

状化合物からなる多孔質結晶による青葉アルコールの吸着と構造解析. 日本化学会第99春季年会, 3月16日~19日, 兵庫

- 川幡正俊, 兵頭直, 氷上優也, 小松愛, 富永昌英, 山口健太郎 (2019). V型分子を活用した環状脂肪族化合物の包接と結晶構造解析. 日本化学会第99春季年会, 3月16日~19日, 兵庫
- 瀬高渉, 高島英明, 山口健太郎 (2019). 結晶内分子運動スイッチによる大きな固相間相転移熱の観察. 日本化学会第99春季年会, 3月16日~19日, 兵庫
- 尾谷優子, 劉しん, 大野久史, 王思遠, ザイルーハン, 蘇奥澤, 川幡正俊, 山口健太郎 (2019). ラクタムアミド回転に与える窒素ピラミッド化の効果. 日本薬学会第139年会, 3月20日~23日, 千葉
- 林侑加子, 萬藤優騎, 平岡佑理, 小原一朗, 山口健太郎 (2019). 結晶スポンジレーザー脱離イオン化タンデム質量分析による複素環式化合物の解析. 日本薬学会第139年会, 3月20日~23日, 千葉
- 若松秀章, 佐々木好美, 川幡正俊, 山口健太郎, 吉村祐一 (2019). エンイナミドの閉環メタセシスによる様々な複素環化合物の合成. 日本薬学会第139年会, 3月20日~23日, 千葉
- 兵頭直, 川幡正俊, 氷上優也, 小松愛, 富永昌英, 山口健太郎 (2019). V型非環状分子と脂環式化合物との共結晶化による包接挙動解析. 日本薬学会第139年会, 3月20日~23日, 千葉
- 服部良一, 竹原正也, 小原一朗, 蛭子翔太, 後藤真希, 山根滉生, 中島勝幸, 山口健太郎, 永浜政博, 田中好幸 (2019). ジフテリア毒素無毒変異体 CRM197 を用いた薬剤の細胞質送達技術の開発. 日本薬学会第139年会, 3月20日~23日, 千葉
- 萬藤優騎, 林侑加子, 小原一朗, 山口健太郎, 永浜政博, 田中好幸 (2019). 結晶スポンジレーザー脱離イオン化質量分析による indole 誘導体の複合解析. 日本薬学会第139年会, 3月20日~23日, 千葉

【国際学会発表】

- Tominaga, M.; Kawahata, M.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2018). Spherical Aggregation and Crystallization of Naphthalenediimide-Based Macrocyclic bearing Adamantane Moieties Asian Crystallization Technology Symposium 2018, June 20-22, Biopolis, Singapore

**特許**

特許 (日本)

光応答性を有する遷移金属錯体  
 発明者 山口健太郎 小林 稔  
 特許権者 独立行政法人科学技術振興機構  
 特許第 4878170 号 (2011年12月9日)

特許出願 (日本)

$\pi$ 電子系が結晶中で一軸回転する分子コマによる有機結晶材料と複屈折の制御方法  
 発明者 瀬高 渉, 山口健太郎  
 特許権者 独立行政法人科学技術振興機構  
 特開 2010-95354 (2010年4月16日)

特許出願 (日本)



- 結晶中で $\pi$ 電子系が回転する分子コマおよびその製造方法  
 発明者 瀬高 渉, 山口健太郎  
 特許権者 独立行政法人科学技術振興機構  
 特開 2010-58374 (2010年3月15日)  
 特許出願 (日本)  
 皮膚感作性検定方法  
 発明者 岡本昌彦, 山口健太郎, 清 悦久  
 特許権者 住友化学 (株)  
 特開 2009-186253 (2009年)  
 特許出願 (日本)  
 質量分析用多価プローブ  
 発明者 山口健太郎 檀上博史 伊藤文博  
 出願人 山口健太郎 檀上博史 伊藤文博  
 特許願 出願 2008-335877 (2008年12月2日)  
 特許出願 (日本)  
 イオン脱着を利用した光応答分子システム  
 発明者 山口健太郎 小林稔  
 特許権者 科学技術振興機構  
 特許願 出願 2006-41931 (2006年2月20日)  
 特許出願 (日本)  
 ジホスフィン化合物の製造方法, この製造方法により製造されるジホスフィン化合物及び中間生成物  
 発明者 山口健太郎 檀上博史 小泉徹 今本恒雄  
 出願人 独立行政法人科学技術振興機構  
 特許願 出願 2006-30519 (2006年2月18日)  
 特許出願 (日本)  
 ビス (ホスフィン) ボロニウム塩, ビス (ホスフィン) ボロニウム塩の製造方法, この製造方法により製造されるビス (ホスフィン) ボロニウム塩  
 発明者 山口健太郎 檀上博史 小泉徹 今本恒雄  
 出願人 独立行政法人科学技術振興機構  
 特許願 出願 2006-30520 (2006年2月18日)  
 特許  
 コールドスプレー質量分析装置  
 発明者 山口健太郎, 小林達次  
 特許権者 科学技術振興事業団 日本電子株式会社  
 特許第 3786417 号 (2006年3月31日)  
 U.S. Pat. 6,977,369  
 (同上) Yamaguchi, K., Kobayashi, T.  
 JST, JEOL (Dec 20, 2005)  
 特許 (日本)  
 質量分析用試料スプレー装置  
 発明者 山口健太郎 三木伸一 佐保良二  
 特許権者 ブルカー・ダルトニクス株式会社
- 日本サーマルエンジニアリング  
 特許第 311642 号 (2005年10月26日)  
 特許 (日本)  
 分析用超伝導マグネット用液体ヘリウム再凝縮装置および液体ヘリウム再凝縮方法  
 発明者 山口健太郎 佐保良二 森山正人  
 特許権者 山口健太郎 池田宣征  
 特許第 238892 号 (2005年8月19日)  
 特許 (日本、中国、台湾、EU、オーストラリア他)  
 コールドスプレー質量分析装置  
 発明者 山口健太郎 小林達次  
 特許権者 科学技術振興機構 日本電子株式会社  
 特許第 3616780 号 (2004年11月)  
 特許  
 三次元分子構造解析法  
 発明者 山口健太郎, 首藤紘一  
 特許権者 山口健太郎, 首藤紘一  
 特許第 3335680 号 (2002年8月2日)  
 特許  
 包摂超分子錯体のホスト化合物および包摂超分子錯体  
 発明者 西郷和彦, 相田卓三, 金原数, 尊健愚, 田代健太郎, 坂本茂, 山口健太郎  
 特許権者 東京大学長  
 特許第 3256743 号 (2001年12月7日)  
 特許  
 エレクトロスプレー質量分析手法及びその装置  
 発明者 山口健太郎  
 特許権者 科学技術振興事業団  
 特許第 3137953 号 (2000年12月8日)  
 U.S.Pat. 6,642,515 (May 27, 2004)  
 特許  
 質量分析用標準物質および質量分析用標準物質キット  
 発明者 山口健太郎  
 特許権者 山口健太郎 日本電子株式会社  
 公開第 2000-310617 号 (2000年11月7日)



# 生命物理化学

## Laboratory of Biophysics

### 教員

**教授 岸本泰司** 着任年月日：2006年4月1日  
 最終学歴：2001年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。博士（薬学）  
 前職：日本学術振興会特別研究員(PD) (大阪大学医学部、金沢大学医学部、NIH/NIMH)

**助教 窪田剛志** 着任年月日：2005年4月1日  
 最終学歴：2005年3月 九州大学大学院薬学府博士課程修了。博士（薬学）  
 前職：九州大学大学院生（薬学府 博士課程）

**助手 中島健太郎** 着任年月日：2006年11月1日  
 最終学歴：2005年3月横滨国立大学大学院 修士課程修了。工学修士  
 前職：ニッピコラーゲン工業株式会社 化粧品製造開発部

### 教育の概要

**担当科目：大学院 薬品生物物理化学（岸本泰司）**

- 1) 教育達成目標とその妥当性：検査薬などを開発するにあたり、対象となる物質（タンパク質や糖など）を高感度に検出・定量できることが必要である。そこで本授業では、ELISA法や酵素サイクリング法など高感度測定法の原理について学び、さらには疾患の検査方法への応用について理解する。また、その測定法に用いる測定器についても学習する。
- 2) 目的達成状況：目標は達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：目標を達成するために、受講生である社会人大学院生の都合に合わせた授業日程を考えた。
- 4) 教えるために使った時間：正規の15回分の授業を行った。

**担当科目：物理化学1（岸本泰司、窪田剛志）**

- 1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品の物理的性質を理解するためには、物理化学的な思考・取り扱いは非常に重要である。本講義では、前期の物理学で学んだ基礎的な数学的・物理学的概念を発展・適用し、熱力学、化学平衡、相平衡の理解に導くことを目的とした。
- 2) 目的達成状況：おおむね達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：基本の原理や概念を理解してもらうことを大事にした。毎回、動画や映像を使用して、視覚的・直感的な理解を促した。また、パワーポイントを主に使用して講義を行ったが、毎回まとめの資料を印刷し配布した。講義の最重点項目を理解しているかどうか、毎回、宿題あるいはレポートとしてチェックし、答えは採点の

上、次回の講義開始前に学生に返却した（特に国家試験の問題に早くからなじませるために、国家試験過去問題を利用した）。これにより、学生が講義のポイントを聞き逃さないよう意識が高まると同時に、教師側としては各学生がどの程度講義のポイントを理解しているかを把握できるメリットがある。学生全体の成績が悪いケースでは、その回の講義内容自体に問題があったと判断し、次回の講義で補足説明をするように心がけた。また、不正解の割合があまりに悪い学生に対しては、補習を実施し、当該学生の状況をチューターへ連絡する判断の一助とした。

4) 教えるために使った時間：教えるために使った時間：週1回、半期15時間に加え、補講を数回行った。さらに相当程度、マンツーマンでの指導を行った。さらに、資料作成には、講義毎に数日の労力をかけた。

**担当科目：生物物理学（岸本泰司）**

- 1) 教育達成目標とその妥当性：生物物理学は、生命システムを物理学と物理化学を用いて理解しようとする学問領域である。生物物理学の対象は、分子スケールから1個体、生態系に至るまで全階層の生物的組織におよんでいる。本講義の前半ではこの生物物理学の基礎となる緩衝液および電解質溶液の理論と、電気化学の話題を中心に解説し、問題演習を行う。後半では物理製剤学などの医療薬学分野を学ぶ上で重要となる「界面、コロイド分散系」「粘度、輸送系」の概念・関連する諸現象、およびこれら概念・現象の理解に必要な科学的原理について理解してもらうことを目標とした。
- 2) 目的達成状況：本試験でも平均点で7割以上が得られ、概ねよく理解してもらえたと判断できる。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：枝葉は割愛し、基本の原理や概念を理解してもらうことを大事にした。また、パワーポイントを主に使用して講義を行ったが、毎回まとめの資料を印刷し配布した。講義の最重点項目を理解しているかどうか、毎回、宿題あるいはレポートとしてチェックし、答えは採点の上、次回の講義開始前に学生に返却した。これにより、学生が講義のポイントを聞き逃さないよう意識が高まると同時に、教師側としては各学生がどの程度講義のポイントを理解しているかを把握できるメリットがある。学生全体の成績が悪いケースでは、その回の講義内容自体に問題があったと判断し、次回の講義で補足説明をするように心がけた。
- 4) 教えるために使った時間：週1回、半期15時間に加え、補講を数回行った。さらに相当程度、マンツーマンでの指導を行った。資料作成には、講義毎に数日の労力をかけた。

**担当科目：生物統計学（岸本泰司）**

- 1) 教育達成目標とその妥当性：基本的な生物統計学の手法

## 生物物理学講座

を学び、それがどのように臨床で応用されているかを理解することを目標とした。また、疫学についても範囲に入れた。

2) 目的達成状況：目標は達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：現在はコンピュータソフトウェアが発達しているため、データの解釈さえ正確にできれば、あとはコンピュータの使い方だけが問題となる。そこで実際の授業にも、PCルームのパソコンを利用し、ソフトウェアを駆使して統計学の勉強に励んでもらった。

4) 教えるために使った時間：正規の15回分の授業を行った。

### 担当科目：事前学習（岸本、窪田、中島）

1) 教育達成目標とその妥当性：病院・薬局の実務実習を円滑に行うために、調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を習得する必要がある。そこで、講義、演習、SGD、ロールプレイ及び調剤実習を行った。

2) 目的達成状況：目標は達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：SGDやロールプレイへの積極的な参加を促すように努めた。

4) 教えるために使った時間：オムニバス形式で各教員が3時間担当した。

### 担当科目：病院実習ならびに薬局実習（岸本、窪田、中島）

1) 教育達成目標とその妥当性：病院薬剤師の業務と責任を理解し、チーム医療に参画できるようになるために、調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師業務に関する基本的知識、技能、態度を修得することを目標とする。また、薬局の社会的役割と責任を理解し、地域医療に参画できるようになるために、保険調剤、医薬品などの供給・管理、情報提供、健康相談、医療機関や地域との関わりについての基本的な知識、技能、態度を修得することを目標とする。

2) 目的達成状況：薬学科（6年制）出身者として必要とされる知識や技能を、実務を通して、すべて修得させた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：各教員に振り分けられた5年生、ならびに講座配属されている5年生に対して、実務実習がスムーズに進むように、指導薬剤師との間で教育内容の進捗状況を調整した。

4) 教えるために使った時間：病院または薬局に都合3回訪問した。また月に1回、講座の5年生には集まってもらい情報交換した。

### 担当科目：物理・化学実習（岸本、窪田、中島）

1) 教育達成目標とその妥当性：生薬学において基盤となる物理・化学について、有機化学実験・物理化学実験を通じて学ぶ。有機化学実験では、基本となる操作法・精製法を身につけた後、医薬品を化学構造から理解するために、官能基の検出法、化学合成法について実習する。物理化学実験では、物質の物理的性質を学ぶために、物理平衡と反応速度について実習する。

2) 目的達成状況：おおむね達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：実験機器の取り扱いについて、できるだけきめ細やかに個人指導を行った。また、ただ手を動かすだけではなく、なぜこのような実験を行う必要があるのか、その目的意識の自覚化を促進するようにした。

4) 教えるために使った時間：一日2時間分を2週間ほぼ毎日に集中して開講した。実習の都合上、終了時間が延長になることも多くあった。

### 担当科目：特別実習（岸本、窪田、中島）

1) 教育達成目標とその妥当性：これまでの講義や実習で修得してきた知識と技能を、自ら考えて手を動かすことによって活用・応用できるようになるために、教員やスタッフ全員が関わって指導する、いわば「卒業研究」である。夏休み、冬休み、春休みの期間を重点的に活用して、指導を行った。

2) 目的達成状況：科学の奥深さを各自の研究テーマの中で実体験するとともに、薬学部出身者として必要とされる知識や技能を、研究の過程で修得した。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：講座配属された3年生以上の学生を、教員とスタッフに振り分けて、一緒に実験を行った。薬学部3・4年生は講義・実習・試験が多すぎたため、なかなか思うように時間が取れなかった。

4) 教えるために使った時間：昼夜問わず、休みの日も関係なく本実習は進められた。

### 担当科目：総合薬学演習（岸本、窪田、中島）

1) 教育達成目標とその妥当性：薬剤師国家試験の対策講義として開講され、前期は「基礎薬学」を、後期は「基礎薬学」から「医療薬学」までを通して学ぶことが目標である。とくに前期は、午前中が講義で午後は演習という形式を用いて、学習効果を上げることが狙っている。

2) 目的達成状況：国家試験に必要な内容は一通り教えることができた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：授業回数が多すぎて、授業や演習試験の復習の時間が十分に取れず、学生は自分の頭の中を整理できていないように思われる。国家試験の問題の中には、過去に出題された問題とよく似たものが出題されることがあり、復習は重要である。今後の改善が望まれる。

4) 教えるために使った時間：オムニバス形式。

### 担当科目：卒業実習（岸本泰司）

1) 教育達成目標とその妥当性：薬剤師国家試験の対策講義として開講され、前期は「基礎薬学」を、後期は「基礎薬学」から「医療薬学」までを通して学ぶことが目標である。とくに前期は、午前中が講義で午後は演習という形式を用いて、学習効果を上げることが狙っている。

2) 目的達成状況：国家試験に必要な内容は一通り教えることができた。



3) 教育内容面での取り組みと改善方策：授業回数が多すぎて、授業や演習試験の復習の時間が十分に取れず、学生は自分の頭の中を整理できていないように思われる。国家試験の問題の中には、過去に出題された問題とよく似たものが出題されることがあり、復習は重要である。今後の改善が望まれる。

4) 教えるために使った時間：オムニバス形式。

#### 担当科目：エクスペリメントスキル（窪田剛志）

1) 教育達成目標とその妥当性：モル濃度の計算や溶液の基本的性質を理解し、実際の生理食塩水の調製を行う。生理食塩水の調製を通じて、種々の実験器具、測定装置の用途や使用法を学ぶ。一連の実験を通じて、数値データの取扱い、客観的な図表の作成、論理的な文章を作成できるようにする。

2) 目的達成状況：おおむね達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：精度の異なる実験器具の使い方を通して、誤差の概念を体感できるように工夫している。また、試薬を量る際に、基本的なモル濃度計算などを反復行うことで、様々な濃度単位を扱えるようにしている。

4) 教えるために使った時間：3～5限の実習を5回行った。

### 研究の概要

#### 課題 1. 瞬目反射条件付けをはじめとした各種行動学的解析手法による神経科学研究（岸本）

##### 1) 研究の達成目標、その意義・背景

瞬目反射条件付け(eyeblick classical conditioning: EBCC)は、条件刺激 (CS、音) と無条件刺激 (US、まぶたへの微弱な電気刺激) の時間的關係により、遅延課題とトレース課題の二つに大別される。遅延課題は、CS の開始に遅れて US が始まり、同時に終了する。この課題には小脳と脳幹が必須である。一方、トレース課題では、CS と US の間に無刺激の空白時間 (Trace Interval, TI と呼ぶ) がある。この課題のうち、TI が大きいものには、海馬が必須となる。これらのことは主としてウサギを用いた先人の研究から明らかにされていた。

我々は、遺伝子組み替え動物としてのマウスを用いる研究が重要になると考え、マウス、ラット等の小型齧歯類を用いた研究を 20 年前に開始した (東京大学薬学部薬品製造工学教室)。現在カニクイザル等の小型霊長類、さらにはヒトを用いた臨床心理検査研究へと展開をはかっている。現在、この瞬目反射条件付けのみならず、モリス式水迷路試験、恐怖条件付け、自発的行動解析システムといった多くの行動課題を併用することにより、疾病や薬の副作用のメカニズムの解明に切り込むことも目的として研究を進めている。

##### 2) 目標達成状況

瞬目反射学習のメカニズムに関しては「小脳の長期抑圧 (LTD)」説という有力な仮説がある。この仮説の検証には、LTD を特異的に欠損するノックアウト (KO) マウスの学習能力を調

べることが最も有効である。そこで、1994 年に利根川進 (MIT) は、PKC $\gamma$ 、あるいは、mGluR1 の KO マウスを作出した。しかしながら、これらの分子は、小脳以外の組織にも広く分布しているため、小脳 LTD を特異的に阻害したマウスと言えず、LTD 仮説の検証に至らなかった。ところが、三品昌美 (東大医) は、グルタミン酸受容体サブユニット  $\delta 2$  (GluR $\delta 2$ ) が小脳 LTD の生じる平行線維-プルキンエ細胞間シナプスのシナプス後側のみ特異的に発現している、LTD の誘起に必須の分子であることを示した。従って、GluR $\delta 2$ -KO マウスは、小脳 LTD が特異的に欠損したマウスであると考えられる。そこで、我々は GluR $\delta 2$ -KO マウスを用いて、EBCC を行ったところ、遅延課題は強く障害されていたが、トレース課題は正常であった (Kishimoto *et al.*, *Eur. J. Neurosci.* 2001)。すなわち、遅延課題は小脳 LTD を必須とするが、トレース課題では LTD を必要としない。このように、EBCC には複数のメカニズムがあり、その切り替えは、CS と US の時間的關係によるという、従来全く知られていなかった新規な現象を見出した。近年においては、ある種のフォスファターゼや CB1 受容体などの数多くの機能分子が本学習獲得に必須であることを見出し (Kishimoto & Kano, *J. Neurosci.* 2006; Kakizawa *et al.*, *EMBO. J.* 2007; Kina *et al.*, *Eur. J. Neurosci.* 2007)、また海馬や小脳の特定神経回路が記憶獲得に果たす機能も明らかにしている (Kishimoto *et al.*, *J. Neurosci.* 2006; Wada *et al.*, *PNAS* 2007, Miyata & Kishimoto *et al.*, *J. Neurosci.* 2011)。

##### 3) 成果の概要と自己評価

2018 年度における主要な成果として、以下の 2 点を代表例としてあげる。いずれにおいても、種々の行動学解析系を適用することにより、これまでとは異なる新しい視座から、シナプス機能の高次機能の役割について一旦の解明をみたものである。

i) テトラサイクリン遺伝子発現誘導性 On/Off システムを利用した記憶機構の解析

ドキシサイクリン (Dox) の投与により特定の遺伝子発現の有無 (On/Off) を可逆的に切り替えることを可能とする。さらに、この技術をニューロン特異的なプロモータと組み合わせることにより、ある特定のニューロンで、特定の遺伝子のみの発現を可逆的に制御することが *in vivo* で可能となった。そこで我々は、小脳 LTD に必須である代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGluR1) を PC 選択的かつ可逆的に発現可能なマウス 9) (mGluR1c KO) を用いて実験を行い、小脳 LTD が記憶の獲得に本当は必要ではない可能性を検討した。結果として mGluR1c KO マウスは第 2 相の初期でも学習障害が残っており潜在記憶は形成されなかった。この結果は少なくとも GC-PC のポストシナプス機能は瞬目反射条件づけ記憶の形成自体に不可欠であることを示すものであり LTD 仮説と矛盾しないものとなった。潜在記憶が RNB マウスで形成され、mGluR1c KO では形成されなかった原因はいくつか考えられる。プレとポストの機能差によるもの、また *in vivo* の生理的状況では GC から

の神経伝達が完全には阻害されていなかった可能性もある。

ii) プラセボ反応の分子メカニズムの解明【目的】プラセボ(placebo)反応は、“効かないはずのもの”である不活性物質により様々な症状が軽減する生理現象であり、ノセボ(noccebo)反応は、逆に副作用などの好ましくない結果がもたらされる反応をいう。条件づけや期待がこうした反応に重要な役割を果たしていることが示唆されているが、その脳内分子機構の詳細は明らかではない。そこで本研究は、実験動物に対するプラセボ鎮痛反応の条件づけ系を確立し、この評価系で各種神経伝達物質の阻害薬や遺伝子ノックアウト(KO)の効果を見ることで、そのシナプス分子基盤を明らかにすることを目指した。【方法】野生型マウスに対し、4日間連続(午前/午後交互に)で、chamber A+生理食塩、もしくは chamber B + morphine の組合せ提示の後、ホットプレートテストを行なった。5日目に、chamber A + morphine および chamber B + 生理食塩水の条件に変えてホットプレートによる鎮痛効果を評価した。さらに、海馬 CA1 領域の長期増強に障害のある MDGA1 KO マウスをこの系で評価するとともに、カンナビノイド受容体拮抗薬などの阻害薬の効果も見た。【結果】5日目の評価試行(chamber A + morphine)において、野生型マウスでは、生理食塩水による有意な鎮痛効果が観察された。またこの効果は naloxone でほぼ完全に阻害された。一方、chamber B + morphine の試行では、morphine による鎮痛効果の有意な減少を呈した。これらの結果より、本系がプラセボ/ノセボ反応の動物実験系として利用できることが示された。本系を MDGA1 KO マウスに適応したところ、野生型マウスに比べ、評価試行におけるプラセボ反応およびノセボ反応に障害が観察された。このことから、プラセボ/ノセボ反応には、海馬のシナプス可塑性を基盤とする学習が関与することが示唆された。

#### 外部資金導入状況

(岸本)

日本学術振興会 科学研究費補助金・基盤(C) (代表)

日本学術振興会 科学研究費補助金・基盤(C) (分担)

#### 課題 3. アルツハイマー病モデルマウスの物体認識記憶における microRNA-134 の作用 (窪田)

アルツハイマー病 (AD) の二大病理学的特徴である、 $\beta$ アミロイド老人斑 ( $A\beta$  プラーク) の沈着、あるいは、神経原線維変化 (Neurofibrillary Tangle, NFT) を表現する遺伝子導入マウスは、重要な AD モデル動物である。このうち、 $A\beta$  プラーク形成マウスに比べて、NFT 形成マウスはこれまで注目度が低く、特に、AD の中核的症状である記憶障害を詳細に調べた研究は行われていない。しかしながら、最近の PET イメージング研究では、 $A\beta$  の蓄積よりも、NFT の形成・蓄積が AD の臨床症状とよく相関するという結果が得られており、NFT を形成する遺伝子変異マウスの学習・記憶能力を詳細に調べることの重要性が大きくなってきている。本研究では、発現

調節が可能な変異タウ蛋白質遺伝子導入マウス (rTg4510 マウス) を用い、加齢に沿った学習・記憶能力を行動神経科学的に詳細に調べることで、神経原線維変化 (NFT 形成) と AD 関連認知障害の相関を明らかにした。

rTg4510 マウスのタウタンパク質過剰発現による学習障害発生時期は 4 か月齢以降であることが特定されている。そこで、4 か月齢から 2 か月間ドキシサイクリン(DOX)を投与することで変異タウ蛋白質遺伝子の発現を一時的に抑制した rTg4510 マウス(6mo DOX-on)を用い、モリス水迷路試験および新奇物体探索試験を行った。その結果、海馬依存性学習である空間記憶、ならびに、海馬および前頭前皮質依存性学習である物体認識記憶において、DOX を投与しなかった群(6mo DOX-off)と比較して有意な学習の改善が認められた。一方、10 か月齢の rTg4510 マウス(10mo DOX-off)と、8 か月齢から 2 か月間 DOX を投与した rTg4510 マウス (10mo DOX-on)において同様の実験を行ったところ、DOX-off、DOX-on 両群において学習障害が認められ、6 か月齢で認められたようなタウタンパク質の発現抑制による学習の改善は認められなかった。

続いて、rTg4510 マウスの前頭前皮質における NFT 形成をウエスタンブロッティングによって検出した。その結果、6mo DOX-on 群では 6mo DOX-off 群と比較して、タウタンパク質発現量が減少した。一方、10mo DOX-on 群でも、10mo DOX-off 群と比較してタウタンパク質の発現量が減少したが、6 か月齢よりタウタンパク質の減少割合が低下した。

以上の結果より、タウタンパク質の発現量と物体認識記憶の障害には相関が認められることが明らかになった。10 か月齢の rTg4510 マウスでは、6 か月齢と比較してタウタンパク質のクリアランスに障害がある可能性が考えられる。この成果は、第 92 回日本薬理学会年会で発表した。

#### 外部資金導入状況

(窪田)

日本学術振興会 科学研究費補助金・基盤(C) (分担)

#### 課題 4-1. LDM 高発現トランスジェニックマウスを用いた実験的脱髄後の髄鞘再生に対する脂質代謝関連酵素の機能的役割の解明 (中島)

肝臓でのコレステロール生合成は 20 段階以上の反応を経て行われており、これらの反応に関与する分子群は細胞内コレステロール濃度感受性の転写因子である sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2)によって制御されている。肝細胞内コレステロール濃度は、細胞内での新規合成と low density lipoprotein 受容体 (LDLR) による血液からの取り込みによって厳密に調節されている。一方、末梢血中のリポタンパク質は血液脳関門を通過できないことから、脳で必要なコレステロールはほぼ全て脳内で新規に合成されていると考えられており、末梢とは異なるコレステロール合成制御機構が示唆されているが、その詳細は明らかになっていない。本研究では、多発性硬化症に代表される脱髄性疾患の発症機序の解明と創薬ターゲットを見出すことを最終目的として、



cuprizone 投与による実験的脱髄・髄鞘再生モデルマウスを用いてコレステロール合成関連分子の発現変動を解析した。これまでに、コレステロール合成酵素の中で唯一の CYP 酵素である Lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase (LDM, CYP51) の発現をオリゴデンドロサイト特異的に増大させたトランスジェニックマウス (LDM-Tg) では、脱髄の程度が軽減されることが明らかとなっており、LDM が髄鞘再生過程において重要な機能的役割を担っていると考えられる。本研究では、LDM-Tg マウスと対照となる野生型マウスを用いて実験的脱髄・髄鞘再生モデルマウスを作製し、コレステロール合成関連分子の発現変化を免疫組織化学と laser capture microdissection (LCM) により回収した白質の抽出タンパク質のウェスタンブロットによって解析した。脱髄期では、野生型・LDM-Tg マウスともに、炎症に伴う反応性アストロサイトの増大および突起の伸長と、それらアストロサイトにおいて脱髄の程度と相関した SREBP2 の発現増大が見られた。髄鞘再生期の早い段階では、SREBP2 の発現は脱髄期に比べて減少する一方で、SREBP2 の制御を受ける LDLR、squalene synthase ならびに LDM の発現増大が確認されたことから、脱髄により惹起された反応性アストロサイトでは、肝細胞と同様に、SREBP2 により、コレステロール合成が制御されていると考えられる。対照的に、正常神経細胞表面で見られる LDLR の発現は、SREBP2 とは異なる機構により制御されている可能性が示唆される。脳内コレステロール代謝の制御機構については未だ不明な点が多く、多発性硬化症などの発症機序が未解明の脱髄性疾患の発症・髄鞘再生過程での変化を明らかにすることは、創薬の点からも非常に重要な課題である。特に、脱髄の軽減効果を持つ LDM 発現増大がそうした制御機構に与える影響については、さらなる検討が必要である。

#### 課題 4-2. 藻類摂取による脳内炎症予防効果の検討 (私立大学研究ブランディング事業、中島)

##### 【背景】

人口急減・超高齢化の進む現代社会において、健康寿命の延伸と労働力人口の確保は喫緊の課題であり、有効な治療法の確立されていない認知症や精神疾患の予防は、増大し続ける高齢者社会保障費の抑制の観点からも非常に重要である。ヒトエグサをはじめとする緑藻類には、血中コレステロールの低下作用や血糖値の上昇抑制作用のある食物繊維や抗酸化作用を持つビタミン類、DNA 生合成に必要な葉酸、必須脂肪酸の  $\alpha$ -リノレン酸、カルシウムなどが豊富に含まれており、様々な疾患の予防効果が報告されている。近年、認知症や神経変性疾患に加え、明確な病理学的変化を示さないとされている慢性疲労症候群や統合失調症のような精神疾患においても、症状と相関した脳内炎症が報告されていることから、緑藻類に含まれるこれら栄養素の複合的な働きによる脳内炎症予防効果が期待される。本研究では、アルツハイマー型認知症の三大病変の一つである神経原線維変化 (タウタンパク質の過剰なリン酸化によって生じる) を誘発する遺伝子組換えマウス、統合失調症様症状の報告されている cuprizone 短期投

与による脳内炎症モデルマウスを用いて、藻類摂取による脳内炎症予防効果について検討する。平成 29 年度から、これら疾患モデル動物の準備と解析手法の確立を進めており、今年度は、cuprizone 短期投与による脳内炎症モデルマウスへのヒトエグサ含有飼料投与による脳内炎症予防効果について検討した。

本ブランディング事業の海藻栽培技術により陸上栽培されたヒトエグサ (MSN, *Monostroma nitidum*) を微粉末状に加工し、実験動物用飼料に 1%(w/w)になるよう添加・成型した 1% ヒトエグサ含有固形飼料 (1%MSN) を調製した。生後 10~11 週齢の C57BL/6J マウス (n=10) を、1%MSN で 7 週間飼育し、通常固形飼料 (Cont.) で同様に飼育したマウス (n=5) を対照群とした。これらマウスに 0.3% cuprizone (CPZ) 含有粉末飼料 (0.3%CPZ) を 3 日間 (1%MSN; n=4, Cont.; n=2) または 7 日間 (1%MSN; n=4, Cont.; n=2) 投与し、脳内炎症を惹起した。一方、通常粉末飼料で 7 日間同様に飼育したマウスを CPZ 未処置対照群とした (1%MSN; n=2, Cont.; n=1)。これらマウスの脳内炎症の程度を、脳内免疫担当細胞であるミクログリアのマーカーとして知られる Iba1 タンパク質に対する抗体を用いた免疫組織学的解析により評価した。脳内炎症の程度は、顕微鏡観察による定性的評価に加え、大脳皮質、脳梁、海馬の特定領域における Iba1 陽性細胞の面積 (画素数) をソフトウェア (Photoshop, Adobe) により解析し、定量的に評価した。

通常固形飼料で飼育した群では、CPZ 未処置対照群に比べ、0.3%CPZ を 3 日間投与した群で Iba1 免疫活性が顕著に増大し、7 日間投与群ではさらに増大していた。ミクログリアの細胞体の形もアメーバ状に肥大化し、突起の数も増加しており、炎症に伴う活性化と考えられた。これらの結果から、0.3%CPZ 投与 3 日目には脳内炎症が誘発され、7 日目には炎症の程度が強くなっていることが推測される。1%MSN で 7 週間飼育した群でも、CPZ 未処置対照群に比べ、0.3%CPZ 投与による Iba1 免疫活性の増大が観察されたが、0.3%CPZ を 3 日間投与した群では、通常飼料飼育群と比較すると、1%MSN 飼育群で Iba1 免疫活性の抑制傾向が観察された。同様の所見は脳梁や大脳皮質でも観察された。これらの結果から、ヒトエグサを日常的に経口摂取することによる、CPZ 誘発性脳内炎症の予防効果が示唆された。しかしながら、脳内炎症の程度と炎症抑制効果は個体差が大きいため、定量的評価には、さらに標本数を増やした検討が必要である。また、陸上栽培技術の確立によりヒトエグサが安定的に入手可能になった次年度以降は、ヒトエグサの含有量を通常の食生活で継続摂取可能な 3~5% (海藻サラダ 1 日 1 回に相当) に増やして検討する。また、アルツハイマー型認知症の三大病変の一つである神経原線維変化を誘発する遺伝子組換えマウスにおいても、同様の藻類摂取による脳内炎症予防効果を評価・検討する予定である。

#### 課題 4-3. 非相同タンパク質 Bcmt/Cfdp1、glutamine synthetase の共通エピトープに関する研究 (中島、客員教授; 岩下)

反芻類特異的に発現している *p97Bcnt* は、5500 万年ほど前に直系型 *p45Bcnt* の遺伝子重複によって生じたことが岩下らによって予想されている。この両者は全身の組織分布も細胞内局在も異なっていることを見出しており、生物進化の過程で異なる機能的役割を担うに至ったと考えられた。広範な生物種で保存されている *p47Bcnt* の C-末端領域のペプチド EELAIHNRGKEGYIERKA に対する抗体（抗 BCNT-C 抗体）を作成し、免疫組織化学的検索を行ったところ、成熟ラット脳では astrocyte の細胞体および突起で発現していた。ところが、*p47Bcnt* の発現を *in situ* hybridization によって検索すると、*p47Bcnt* mRNA は astrocyte ではなく、神経細胞に検出される。この抗体を用いてウシ、ラット脳から抽出した蛋白の Western blot を行うと 43kDa 蛋白が検出されるが、免疫沈降によってこの蛋白を単離し、LC-MS/MS によってその構造を決定したところ、*Bcnt* とは全く非相同の蛋白であり、脳では astrocyte 特異的に発現している glutamine synthetase(GS)である可能性が示唆された。Western blot ならびに免疫組織化学的検索によってさらに検討したところ、この抗体は内在性の、また遺伝子導入によって強制発現した GS を認識することが分かった。そこで抗 BCNT-C 抗体の GS との交差反応に関与するアミノ酸配列を、GS の様々な欠失変異体やアミノ酸置換変異体を用いて検索したところ、GS の KKG YFE ペプチドが *p47Bcnt* の KEGYIE と類似しており、特に GS の GYFE 配列が、*p47Bcnt* の GYIE と局所的な物理化学的環境の空間的類似性を持つことで、2 つの非相同蛋白の共通エピトープとして働き、交差反応の鍵を握っていることが示唆された。

---

外部誌上发表 (2014 年 4 月~2019 年 3 月)

---

[原著論文]

**2019**

1. Nakao H \*, Kishimoto Y\*, Hashimoto K, Kitamura K, Yamasaki M, Nakao K, Watanabe M, Kano M, Kirino Y, Aiba A. (2019) mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is essential for the formation but not expression of associative eyeblink memory. *Sci. Rep.* (\* equal 1st author). (*in press*).
2. Shishido H, Ueno M, Sato K, Matsumura M, Toyota Y, Kirino Y, Tamiya T, Kawai N, Kishimoto Y. (2019). Traumatic brain injury by weight drop method causes transient amyloid- $\beta$  deposition and acute cognitive deficits in mice. *Behav. Neurol.* (*in press*).

**2018**

3. Kishimoto Y. Tsukamoto I, Nishigawa A, Nishimoto A, Kirino Y, Kato Y, Konishi R, Maruyama T, Sakakibara N. (2018) Data on COA-Cl administration to the APP/PS2 double-transgenic mouse model of Alzheimer's disease: improved hippocampus-dependent learning and unchanged spontaneous physical activity. *Data in Brief* 20, 1877-1883.

**2017**

1. Connor S, Ammendrup-Johnsen I, Kishimoto Y. Karimi Tari P, Cvetkovska V, Harada T, Ojima D, Yamamoto T, Wang Y, Craig AM (2017) Altered cortical dynamics and cognitive function upon haploinsufficiency of the autism-linked excitatory synaptic suppressor MDGA2. *Cell Rep.* 26, 3637-3645.

2. Kishimoto Y. Fukumoto K, Nagai M, Mizuguchi A, Kobayashi Y. (2017) Early contextual fear memory deficits in a double-transgenic amyloid- $\beta$  precursor protein/presenilin 2 mouse model of Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimers. Dis.* 2017:8584205.

**2016**

1. Connor S\*, Ammendrup-Johnsen I\*, Chan AW\*, Kishimoto Y\*, Murayama C, Kurihara N, Tada A, Ge Y, Lu H, Yan R, Jeffrey M, Matsumoto H, Kiyonari H, Kirino Y, Matsuzaki F, Suzuki T, Murphy T, Wang, Y, Yamamoto T, Craig AM. (2016) Altered Cortical Dynamics and Cognitive Function upon Haploinsufficiency of the Autism-Linked Excitatory Synaptic Suppressor MDGA2. *Neuron*, 91, 1052 - 1068, (2016) (\* equal 1st author).
2. Shishido H\*, Kishimoto Y\*, Kawai N, Toyota Y, Ueno M, Kubota T. Kirino Y, Tamiya T. (2016) Traumatic brain injury accelerates amyloid- $\beta$  deposition and impairs spatial learning in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 629, 62-67, (\* equal 1st author).
3. Kishimoto Y., Shishido S, Sawanishi M, Toyota Y, Ueno M, Kubota T. Kirino Y, Tamiya T, Kawai N. (2016) Data on amyloid precursor protein accumulation, spontaneous physical activity, and motor learning after traumatic brain injury in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Data in Brief* 9, 62-67.
4. Kubota T. Matsumoto H, Kirino Y. (2016) Ameliorative effect of membrane-associated estrogen receptor G protein coupled receptor 30 activation on object recognition memory in mouse models of Alzheimer's J. *Pharmacol. Sci.*, 131, 219-222.

**2015**

1. Kishimoto Y. Cagniard B, Yamazaki M, Nakayama J, Sakimura K, Kirino Y, Kano M (2015) Task-specific enhancement of hippocampus-dependent learning in mice deficient in monoacylglycerol lipase, the major hydrolyzing enzyme of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Front. Behav. Neurosci.* 9:134.
2. Kishimoto Y. Yamamoto S, Suzuki K, Toyoda H, Kano M, Tsukada H, Kirino Y (2015) Implicit memory in monkeys: Development of a delay eyeblink conditioning system with parallel electromyographic and high-speed video measurements. *PloS one* 10:e0129828.
3. Iwashita S, Suzuki T, Yasuda T, Nakashima K. Sakamoto T, Kohno T, Takahashi I, Kobayashi T, Ohno-Iwashita Y, Imajoh-Ohmi S, Song SY, Dohmae N. (2015) Mammalian Bcnt/Cfdp1, a potential epigenetic factor characterized by an acidic stretch in the disordered N-terminal and Ser250 phosphorylation in the conserved C-terminal regions. *Biosci. Rep.* 35: 1-12

**2014**

1. Ohtani Y, Miyata M, Hashimoto K, Tabata T, Kishimoto Y. Fukaya M, Kase D, Kassai H, Nakao K, Hirata T, Watanabe M, Kano M, Aiba A. (2014) The synaptic targeting of mGluR1 by its carboxyl-terminal domain is crucial for cerebellar function. *J. Neurosci.* 34, 2702-2712.

[著書・訳書]

1. 窪田剛志 (著)、(2015) 感情を測定しよう、p142-145、研究者が教える動物実験 第3巻「行動」、共立出版
2. 窪田剛志 (著)、(2015) 記憶を行動で見る、p166-169、研究者が教える動物実験 第3巻「行動」、共立出版



### [邦文総説・解説等]

1. 岸本泰司、(2016) 「瞬目反射条件づけ」脳科学辞典。
2. 岸本泰司 (2015) 「古典的条件付けを用いて無意識の記憶のしくみを探る」日本生物物理学会ウェブサイト「研究の紹介」内
3. 岸本泰司 (2015) 「学術の頁：サル学習実験による「無意識の記憶」の再評価 (香川県薬剤師会会誌) 159: 42-45.

### 口頭発表・学会発表

1. 山本融、Connor A Steven、Ammendrup-Johnsen Ina、岸本泰司、原田岳、尾嶋大喜、Hossain Razib、Craig Ann Marie 「シナプス形成抑制因子MDGA1の欠損は興奮/抑制バランスの抑制側へのシフトによる学習・記憶障害をもたらす」第41回日本神経科学大会、2018年7月26日-7月29日、神戸コンベンションセンター、神戸市。
2. 白川雄規、久保山和哉、岸本泰司、山本融、山田麻紀 「新規学習系・視覚依存的恐怖条件付けにおける統合失調症関連分子遺伝子改変マウスの解析」、日本心理学会第81回大会、2018年11月23日、神戸学院大学、神戸市。
3. 琢磨和晃、津嶋希海、福本絵、山本融、岸本泰司 「MDGA2ヘテロ欠損マウスで観察される自閉症様行動に対するメマンチンの効果」第57回日本薬学会日本薬剤師会日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、2018年11月10日-11月11日、米子コンベンションセンター、米子市。
4. 原田研一、板東莉奈、窪田剛志、岸本泰司、松井敦聡、久保美和、福山愛保 「タラウミジン誘導体の短段階合成法とアルツハイマー病モデルマウスに対する認知機能改善活性」日本薬学会第139年会、2019年3月20-23日、幕張メッセ、千葉市。
5. 青野仁美、藤原友佳、尾嶋大喜、山本融、岸本泰司 「マウスモデルを用いたプラセボおよびノセボ反応条件づけの開発と評価」日本薬学会第139年会、2019年3月20-23日、幕張メッセ、千葉市。
6. Nakashima K., Kohara R., Fukui H., Saito M., Takahashi C., Kawada R., Fujii R., Warita T., Song S.-Y. Promotion of remyelination following cuprizone-induced demyelination in transgenic mice that specifically overexpress Lanosterol 14 alpha-demethylase (LDM, CYP51) in oligodendrocyte. The 41th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Nov. 28-30, 2018, Yokohama, Japan.
7. 窪田剛志、桐野豊 「Age-dependent impairment of memory, neurofibrillary tangle formation and clearance in a mouse model of tauopathy」第92回日本薬理学会年会、2019年3月14-16日、大阪国際会議場、大阪市

### 窪田剛志

大学入試センター試験・試験監督  
国際ジャーナル(OBM Geriatrics) における査読

### 中島健太郎

大学入試センター試験・試験監督

### 管理・運営に係ること

#### 岸本泰司

初年次教育委員会委員長  
OSCE 実施委員会委員  
教職課程委員会委員 (学部代表)  
評価・FD 委員会委員  
入試問題出題・採点委員会委員  
四国全薬学部連携・物理FD委員会委員  
薬学教育協議会・物理化学系教科担当者  
薬剤師国家試験問題検討委員会「物理・化学・生物」部会委員

#### 窪田剛志

OSCE 実施委員会委員  
初年次教育委員会委員  
入学前教育委員会委員  
オープンキャンパス体験実習担当

#### 中島健太郎

早期臨床体験学習委員会  
実験動物委員会

### 社会貢献

#### 岸本泰司

大学入試センター試験・試験監督  
国際ジャーナル(PLOS ONE 等) における査読



## 生薬・天然物化学講座

### Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry

#### 教員

**教授 代田 修** 着任年月日：2013年4月1日

香川薬学部着任年月日：2004年4月1日

最終学歴：1994年3月東京薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻博士後期課程修了。博士（薬学）

前職：国立医薬品食品衛生研究所生薬部主任研究官

**助教 安元 加奈未** 着任年月日：2005年4月1日

最終学歴：2008年5月徳島大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。博士（薬学）

#### 教育の概要

担当科目：薬用資源学（代田）

- 【1】創薬と薬用資源の歴史的役割
- 【2】薬用資源の有用成分、有毒成分
- 【3-4】植物の形態
- 【5】植物に由来する薬用資源；光合成
- 【6-7】植物の分類と科の特徴
- 【8】薬用植物の分布、保存、栽培と育種
- 【9-10】植物バイオテクノロジー
- 【11】植物の遺伝子鑑別
- 【12】動物・鉱物に由来する薬用資源
- 【13】微生物に由来する薬用資源
- 【14】海洋生物に由来する薬用資源
- 【15】農薬、化粧品、食品添加物、サプリメント

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

天然資源から医薬品を開発する時、また、天然資源そのものを医薬品として用いる時に不可欠なことは、資源となる素材の本質を正しく把握することである。本講義では植物の形態を基礎知識として分類体系を学び、「種」の認識を明確にする。また、これらの資源の保存・保護の意味を学び、薬用資源の問題点と将来性を考える。本講義は、生薬学、天然物化学の基礎となる。

#### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。しかし、まだまだ改善の余地があり、特に内容が古いままの部分は早急に改善が必要と考えている。

#### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

製本した講義資料を作成し、使用している。講義の終わりには、その時間に講義した内容について、意見、感想、思ったことなどを書かせることで出欠を取っている。講義内容が

10年ほど変わっておらず、最新の内容に移行すべきであるが、人手不足などによる他の業務に翻弄されて、その余裕が全く無い。

#### 4) 教えるために使った時間

週1コマ。半期15コマ（1.0単位）。準備に1コマ当たり約0.5日程度掛けた。

#### 5) その他

本講義では、高校において生物を履修してこなかった学生を含め、薬学を学ぶ上で必要な初期の知識を持たせることも兼ねている。

#### 担当科目：生薬学（代田）

- 【1】総論Ⅰ：生薬の歴史；生薬の形態と使用部位
- 【2】総論Ⅱ：生薬の成分；生薬の特徴
- 【3】藻類、菌類、裸子植物を基原とする生薬
- 【4-8】離弁花植物を基原とする生薬
- 【9-11】合弁花植物を基原とする生薬
- 【12】単子葉植物を基原とする生薬
- 【13】動物・鉱物を由来とする生薬
- 【14】生産と流通、品質評価
- 【15】漢方薬の処方構成する生薬、その他の利用

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

古くから我々人類は、植物、動物、鉱物等の天然資源から病気に対する「薬」を見つけ、その知識は現代まで伝承されてきた。本講義では、日本薬局方収載生薬及びその他の医療の現場で用いられている生薬の基原、含有成分、薬効及びそれらを基にした品質評価法を解説し、薬剤師、研究者として必要な基礎知識の習得を目指す。

#### 2) 目的達成状況

まだまだ慣れない科目のため、準備や講義の時間配分などに手間取っている。

#### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

CBTでは写真が掲示され生薬名を答える形式の出題があることから、パワーポイントによる写真表示を活用した。また、学生が低学年からCBTや国家試験を念頭に置けるよう、CBT形式の演習問題や国家試験の過去問の解説も取り入れた。講義の初めに前回の確認問題を答えさせることで出欠を取っている。

#### 4) 教えるために使った時間

週1コマ。半期15コマ（1.5単位）。準備に1コマ当たり約0.5日程度掛けた。

#### 5) その他

## 生薬・天然物化学講座

研究室の人手不足などによる他の業務に翻弄され、講義のバージョンアップや準備に十分な時間を取ることが出来なかった。

### 担当科目：天然物化学（代田）

- 【1】天然物と医薬品開発
- 【2】天然物研究法
- 【3】天然物と二次代謝産物
- 【4】糖質
- 【5-6】脂肪酸とポリケタイド
- 【7-8】芳香族化合物
- 【9-11】テルペノイドとステロイド
- 【12-14】アルカロイドおよびその他の含窒素化合物
- 【15】その他の特異な天然有機化合物

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

生薬成分のように、植物や動物、微生物などが生産して、天然に存在する有機化合物のことを天然有機化合物(略して、天然物)といい、天然有機化合物について研究する学問を天然物化学という。天然物化学は薬用資源学、生薬学を始めとして、有機化学、機器分析学、衛生化学、生化学、薬理学など幅広い学問分野に密接に関連している。本講義では、医薬品のリード化合物などとして有用な天然有機化合物を中心に、その構造、起源、生合成、利用などについて講じている。

#### 2) 目的達成状況

概ね達成できたと思われる。しかし、新SBOにおける講義内容の精査がまだ出来ておらず、今後の課題となっている。

#### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

講義においてはパワーポイントを使用している。また、演習問題を与え、理解しておかなければならない重要な点を確認させるように工夫している。

#### 4) 教えるために使った時間

週1コマ。半期15コマ(1.5単位)。準備に1コマ当たり約0.5日程度掛けた。

#### 5) その他

製本した講義補助資料を作成し、使用している。出席の確認には、演習問題を解かせて提出させることにより行っている。また、8回目の講義以降に中間試験を実践している。

### 担当科目：東洋医学概論（代田）

- 【1】東洋医学
- 【2】中国医学
- 【3】漢方医学
- 【4】漢方の治療体系、「証」について
- 【5】病態と治療(1)「気・血・水」について
- 【6】病態と治療(2)「陰陽、虚实」について
- 【7】病態と治療(3)「寒熱、表裏」について
- 【8】漢方の診察法、薬物学
- 【9-11】疾患別漢方処方

#### 【12-13】漢方処方の成り立ちと配合生薬の特性

#### 【14】漢方薬の副作用、使用上の注意

#### 【15】漢方・生薬製剤の製造管理及び品質管理規則

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

東洋医学、特に現代の医療の現場で広く用いられている漢方医学・漢方処方について基礎的理解を得るために、歴史、診断・治療、方剤学、疾患と漢方処方、薬効評価、使用上の注意等を解説している。漢方方剤の適用に関しては「証」を正しく認識することが必須とされており、本講義では薬剤師として必要な漢方医学知識を修得することを目標としている。

#### 2) 目的達成状況

慣れない科目の為、まだまだ不十分であるが、一応一通りをこなすことができたと考えている。

#### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

講義内容の改修・改善が必要であり、時間が許す限り取り組んでいくつもりであるが、人員不足のため他業務に時間を取られて思うように取り組めない。

#### 4) 教えるために使った時間

週1コマ。半期15コマ(1.5単位)。準備に1コマ当たり1日程度掛かった。

#### 5) その他

講義終了時の出欠取りで、その日の講義内容について質問や確認事項を記載してもらった。今年度より教科書を変更した為、多少、戸惑いながらの講義となった。

### 担当科目：生薬学実習（代田、安元）

#### 【1】器具配付点検、直前講義、注意

#### 【2-4】生薬の外部形態、内部形態

#### 【5-6】代表的な薬用植物の観察

#### 【7-9】常用漢方薬の体験

#### 【10-15】生薬の確認試験

#### 【16-20】生薬から指標成分の分離精製

#### 【21-23】生薬の純度試験

#### 【24-26】生薬の成分定量

#### 【27-29】定量解析、精油定量

#### 【30】器具点検回収

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

漢方薬(漢方処方)を構成する生薬の外部形態、内部形態、並びに薬用植物の形態を観察することで生薬・薬用植物鑑定の基礎を養う。また、実際の漢方処方湯剤・軟膏剤の調製を体験する。そして、日本薬局方収載生薬の確認試験、純度試験、定量試験について実際に行って知識を習得する。さらに、生薬からの成分の分離・精製を通じてクロマトグラフ法の原理・手法を学ぶ。まとめとして、漢方方剤未知検体についてその構成生薬の鑑別を行う。

#### 2) 目的達成状況

目標は達成できた。SBOに掲載されている内容および本実



習の特徴となっている内容をこなすため、必要コマ数よりも時間をかなり掛けて行っている。

### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

自作の実習書に実習項目、生薬の詳細な資料を組み込み、局方における生薬の確認試験等の理解を促し、同時に生薬学の復習を行った。動画カメラを用いて操作方法を示すなど丁寧な指導を心掛けた。項目毎のレポートの提出に対しては評価基準を明示し、丁寧な指導を行った。また、最後に筆記試験を課して記憶の定着を図った。

### 4) 教えるために使った時間

4週間、週3日、1日3コマ。半期30コマ(1単位)。準備に1日当たり3,4時間程掛かった。

### 5) その他

2年次および3年次編入者の為の補講実習を8月に1週間に行った。

## 担当科目：薬学概論(代田、分担担当1コマ)

### 【1】薬学と医薬品：天然物医薬品

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

薬学に入ったばかりの1年生前期に開講されている科目であり、薬学とはどのような分野であるかを学ぶ。担当している1コマでは、天然資源由来の医薬品に関連した内容を講義しており、今後の薬用資源学、生薬学、生薬学実習、天然物化学、東洋医学概論、そして東洋医療アドバンスコースに向けて、どの様な内容を学んでいくのかを認識してもらうこと目的としている。

#### 2) 目的達成状況

目標は達成できたと考えている。内容が幅広く且つ多いので、逆に1年生には良い刺激となっていると思っている。

#### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

入学してきたばかりの1年生には、それまでの習熟度の違いもあり、話の内容を十分に理解できない学生もいる様なので、もう少し内容を精査し、簡素化していくことを考えたい。

#### 4) 教えるために使った時間

半期1コマ。準備に1日間程度掛けた。

#### 5) その他

担当を初めて数年経つが、人手不足などによる他の業務に翻弄され、講義のバージョンアップや準備が思うように出来なかった。

## 担当科目：基礎薬学演習1(代田、分担担当3コマ)

### 【1】薬用資源学1

### 【2】薬用資源学2

### 【3】薬用資源学3

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

1年生後期に開講されている薬学専門科目の演習科目であり、担当しているのは薬用資源学についてである。講義の内

容が理解できているかを演習形式で行っている。

#### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたとと思われる。演習は単純5択で50問ぐらいを答えさせ、その後、解説を行った。勉強してきた学生の出来は良かったが、全く勉強をしていなかった学生はやはり出来が悪い状態であった。この演習を通して、学生が勉強をしなければならぬことを自覚して貰えれば良いと考えている。

#### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

昨年度に用いた演習問題を再利用したところ、一部の学生が先輩より譲り受けた問題を持っていて、成績は本来のものとは違った。バージョンアップを検討したい。

#### 4) 教えるために使った時間

半期3コマ。準備に1コマ当たり約1日間程度掛けた。

## 担当科目：基礎薬学演習2(代田、分担担当3コマ)

### 【1】生薬学1

### 【2】生薬学2

### 【3】生薬学3

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

2年生前期に開講されている薬学専門科目の演習科目であり、担当しているのは生薬学についてである。講義の内容が理解できているかを演習形式で行っている。

#### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたとと思われる。演習は単純5択で50問ぐらいを答えさせ、その後、解説を行った。勉強してきた学生の出来は良かったが、全く勉強をしていなかった学生はやはり出来が悪い状態であった。この演習を通して、学生が勉強をしなければならぬことを自覚して貰えれば良いと考えている。

#### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

今後、演習問題のバージョンアップを検討したい。

#### 4) 教えるために使った時間

半期3コマ。準備に1コマ当たり約1日間程度掛けた。

## 担当科目：基礎薬学演習3(代田、分担担当2コマ)

### 【1】天然物化学1

### 【2】天然物化学2

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

2年生後期に開講されている薬学専門科目の演習科目であり、担当しているのは天然物化学についてである。講義の内容が理解できているかを演習形式で行っている。

#### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたとと思われる。演習は単純5択で50問ぐらいを答えさせ、その後、解説を行った。勉強してきた学生の出来は良かったが、全く勉強をしていなかった学生はやはり出来が悪い状態であった。この演習を通して、学生が勉強をしなければならぬことを自覚して貰えれば良いと考えている。

#### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

## 生薬・天然物化学講座

今年度より一人当たり2コマとなり、更に中間試験の時間に充てた為、実際の演習は1回のみとなった。今後、演習問題のバージョンアップを検討したい。

### 4) 教えるために使った時間

半期3コマ。準備に1コマ当たり約1日程度掛けた。

### 担当科目：基礎薬学演習4（代田、分担担当2コマ）

#### 【1】東洋医学概論1

#### 【2】東洋医学概論2

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

3年生前期に開講されている薬学専門科目の演習科目であり、担当しているのは東洋医学概論についてである。講義の内容が理解できているかを演習形式で行っている。

##### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。新カリキュラムにおいて新たに開講された基礎薬学演習科目の一つであり、基礎薬学演習4は今回が初めてとなった。演習は単純5択で40問から50問ぐらいを答えさせ、その後、解説を行った。勉強してきた学生の出来は良かったが、全く勉強をしていなかった学生はやはり出来が悪い状態であった。この演習を通して、学生が勉強をしなければならないことを自覚して貰えば良いと考えている。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

今年度が初めてであったが、今後、演習問題のバージョンアップを検討したい。

##### 4) 教えるために使った時間

半期2コマ。準備に1コマ当たり約1日程度掛けた。

### 担当科目：有機化学演習（代田、分担担当3コマ）

#### 【1】生薬学

#### 【2】天然物化学

#### 【3】東洋医学概論

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

3年生前期に開講されている薬学専門科目の演習科目であり、1年生から3年生において開講している生薬学、天然物化学、東洋医学概論について担当した。講義の内容が理解できているかを演習形式で行っている。

##### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。新カリキュラムにおいて新たに開講された薬学演習科目の一つであり、有機化学演習は今回が初めてとなった。演習は単純5択で40問から50問ぐらいを答えさせ、その後、解説を行った。勉強してきた学生の出来は良かったが、全く勉強をしていなかった学生はやはり出来が悪い状態であった。この演習を通して、学生が勉強をしなければならないことを自覚して貰えば良いと考えている。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

今年度が2年目であったが、今後、演習問題のバージョンアップを検討したい。

### 4) 教えるために使った時間

半期3コマ。準備に1コマ当たり約1日程度掛けた。

### 担当科目：特別実習1（安元）

#### 【1-10】研究室における実験・研究の体験

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

1年生後期に開講される選択科目である。今回は1名の学生が当研究室を選択した。研究室における実験・研究の体験を目的として行われる特別実習である。

##### 2) 目的達成状況

達成できたと思われる。学生は、専門科目および学生実習をまだ受講していないため、内容について行けない部分もあったかもしれないが、マンツーマンで指導したことにより理解を深めることができたと考える。本実習により、受講学生は実験のノートテイキングから化合物単離のためのクロマトグラフィーの理論・基礎的手法まで習得した。3課題を実習し、レポートを提出して終了とした。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

研究の内容および実験操作の意味など、全く予備知識がない中ため、なるべく平易な言葉で書かれた補助資料を準備し、マンツーマンでの指導を行った。

##### 4) 教えるために使った時間

18日間、学生の希望により朝9時から12時まで。

### 担当科目：特別実習5（代田）

#### 【1-10】研究室における実験・研究の体験

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

3年生後期に開講される選択科目である。今回は1名の学生が当研究室を選択した。研究室における実験・研究の体験を目的として行われる特別実習であり、既に生薬学実習を受講した学生だったので、実際に卒論研究の極一部を担当してもらった。

##### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。研究室の教員不足により手や目が届かない面があったが、研究室の先輩学生に補助してもらい、一通りの実験操作をやってもらった。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

研究室の教員が補充されていればもっとしっかりとした研究指導が行えたと思われる。

##### 4) 教えるために使った時間

21日間、朝9時から夕方17時半まで。

### 担当科目：特別実習6（代田、安元）

#### 【1-120】配属講座における卒論研究の前段階としての実習

##### 1) 教育達成目標とその妥当性



4年生後期に開講される選択科目である。卒論テーマの割り振りと、その最初となる実験操作を行った。研究室における実験器具・装置の使い方や、実験ノートのつけ方などを修得させた。

#### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。研究室の教員不足により手や目が届かない面があったが、研究室の先輩学生に補助してもらい、一通り自分で実験操作ができるようになってきた。

#### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

研究室の研究室の教員が補充されていればもっとしっかりとした研究指導が行えたと思われる。

#### 4) 教えるために使った時間

60日間、朝9時から夕方17時半まで。

### 担当科目：卒業実習1, 2, 3 (代田、安元)

#### 【1-320】配属講座における卒業研究

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

5年生前期から開講される必須科目である。卒業論文のテーマとなる実験操作を行い、データをまとめ、卒業論文をまとめ、研究発表を行う。

##### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できたと思われる。研究室の教員不足により手や目が届かない面があったが、何とか卒論をまとめ上げさせた。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

研究室の研究室の教員が補充されていればもっとしっかりとした研究指導が行えたと思われる。

##### 4) 教えるために使った時間

160日間、朝9時から夕方17時半まで。

### 担当科目：代替医療学 (代田、外部講師：大倉多美子先生)

#### 【1】漢方薬と漢方治療1

#### 【2】漢方薬と漢方治療2

#### 【3】漢方製剤・生薬製剤

#### 【4】漢方薬局製剤

#### 【5】海外における代替医療

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

漢方医学・漢方処方についての実践的な理解を得るために、「証」の認識手法、処方箋に基づく医療用漢方製剤の調剤、一般漢方製剤の服薬指導、薬局製剤について学習する。医療現場で用いられる漢方処方選択のスキルアップを目指して、実践的な治療体系を理解すると共に、漢方処方の構成についてより深く知識を習得することを目指した。

##### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できた。本講義はアドバンスト科目であり、慶應義塾大学医学部非常勤講師の大倉多美子先生による講義を集中講義形式でおこなった。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

本講義は受講を希望する少数精鋭の学生しか受講しないため、講義中は常に対話を交えて効果的に行った。

##### 4) 教えるために使った時間

半期5コマ(0.5単位)。

##### 5) その他

外部講師には東京から来て頂いた。

### 担当科目：東洋医療薬学アドバンスト実習 (代田、外部講師：眞鍋励次郎先生、香川章宏先生)

#### 【1-4】病態と治療

#### 【5-16】漢方薬局実習(1)

#### 【17-28】漢方薬局実習(2)

#### 【29-30】まとめ

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

漢方医学・漢方処方についての実践的な理解を得るために、「証」の認識手法、処方箋に基づく医療用漢方製剤の調剤、一般漢方製剤の服薬指導、薬局製剤について学習する。薬局における漢方調剤を通じて医師の処方する漢方方剤及び様々な剤型に触れ、漢方薬の服薬指導を修得する。一般漢方処方について患者さんがどのような病態にどのような処方を選択しているかを調査し、専門知識に基づいた確かなアドバイスが可能になること、また、「証」の診断法を体得することを目指した。

##### 2) 目的達成状況

ほぼ達成できた。本講義はアドバンスト実習科目であり、香川県薬剤師会の協力の下、漢方方剤を扱っている漢方薬局における実地見学および高松漢方研究会への体験参加をした。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

本実習は受講を希望する少数精鋭の学生しか受講しないため、現場での実習中は常に対話を交えて効果的に行った。

##### 4) 教えるために使った時間

半期30コマ(1.5単位)。

##### 5) その他

本実習は実際の漢方薬局にて漢方調剤体験を含めた内容が特徴となっているが、受け入れ先となる漢方薬局の数が少なく、また大学より遠方にあるため、日程調整や学生の移動などに若干の苦労があった。

### 管理・運営に係ること

代田：CBT対策小委員会委員長

薬用植物園管理運営委員会委員長

教務委員会委員

入試委員会委員

予算委員会委員

OSCE委員会委員

物質管理委員会委員

安元：薬用植物園管理運営委員会委員

学生委員会委員  
CBT 対策小委員会委員

### 社会貢献

#### 代田 修

- 1) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 日本薬局方原案審議委員会 医薬品名称調査会 委員
- 2) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 専門委員
- 3) 公益社団法人 日本薬学会 代議員
- 4) 公益社団法人 日本薬学会中国四国支部 大学選出幹事
- 5) 公益財団法人 日本薬学会 ファルマシア地域通信 委員
- 6) 公益財団法人 薬剤師研修センター 漢方薬・生薬研修会 薬用植物園実習 講師
- 7) 一般社団法人 日本生薬学会 庶務理事
- 8) 一般社団法人 日本生薬学会 関西支部 委員
- 9) 一般社団法人 薬学教育協議会 生薬学・天然物化学教科担当教員会議 委員
- 10) 大学薬用植物園園長・担当者会議 委員

### 研究の概要

#### 「*Ephedra* 属植物の成分解析」(代田)

麻黄は漢方処方において重要な生薬の一つであるが、その供給は 100%輸入に依存している。現在、主たる輸入先である中国からの輸出が規制され、麻黄の確保は大変重要な課題である。一方、世界の他地方を見てみると、ペルーを産地とする *Ephedra americana* は現地で民間薬として用いられているが、漢方生薬麻黄の主薬効成分であるエフェドリンは含まれていないとされ、またその成分研究もあまり行われていない。そこで本研究では *E. americana* の成分について検討を進めている。現在までに新規化合物を含む複数のプロアントシアニン類を単離し、その構造を明らかにした。

外部資金導入実績：厚生労働省科学研究費助成事業（創薬基盤推進研究）

共同研究：東京農業大学、昭和薬科大学

#### 「既存添加物(天然添加物)の指標成分に関する研究」(代田)

ベニコウジ色素は、糸状菌の一種である紅麹菌 (*Monascus* sp.) が生産する赤色色素である。中国では数百年以上前から白米やもちろし(高粱: コーリャン)に植菌して発酵させた紅麹を、獣肉などに着色する「着色剤」や日持ちを良くする「保存剤」などとして用い、また紅酒(アンチュー)や紅豆腐などの発酵食品の原料として用いてきた。日本においては、中国大陸に近い琉球地方において紅麹が古くから使われてきたが、第二次世界大戦以降には、紅麹から抽出したベニコウジ色素が天然着色料として全国的に使用されるようになった。ベニコウジ色素の主色素成分は、モナスシン (monascin)、ア

ンカフラビン (ankafavin)、ルブロプンクタチン (rubropunctatin)、モナスコルブリン (monascorubrin)、ルブロプンクタミン (rubropunctamine)、モナスコルブラミン (monascorubramine) の 6 種であるとされている。しかしながら、用いる紅麹菌の株の違いや培養条件等で成分組成も変化することが予想され、これら主色素成分含量の差や未知化合物の組合せにより市販着色料の色調が決定されると考えられる。そこで本研究では、市販着色料の主色素成分組成の確認を目的として、成分の単離・同定を行うことを検討した。共同研究：国立医薬品食品衛生研究所

#### 「有用食品からの生理活性成分の探索」(代田)

ミルクフルーツ (*Chrysophyllum cainito*) はアカテツ科の常緑樹である。果実を横に輪切りにすると星形の模様が浮かぶことから、英名ではスターアップルと呼ばれている。また、果実はゼリー状で白色の乳液を含んでいることから、東南アジア諸国ではミルクフルーツと呼ばれている。今回、我々は野菜や果物などから得た種子 67 品種および家庭菜園などに使用される市販の種子 57 品種、合計 124 品種の種子抽出液を用いて血液凝集素価を実施したところ、ミルクフルーツ種子抽出液のみに高力価の溶血を認めた。植物種子は、抗酸化作用や抗腫瘍作用の報告がされていることから、ミルクフルーツ種子および葉の生理活性成分について検討を開始し。現在までに新規化合物を含むトリテルペンサポニンを複数単離し、その構造を明らかにした。

共同研究：香川県立保健医療大学、藤田保健衛生大学、南九州大学、純真学園大学

#### 「天然薬物からのリーシュマニア症治療リード化合物の探索と作用メカニズムの解明」(安元)

熱帯感染症であるリーシュマニア症は原虫による寄生虫病で WHO 指定の六大熱帯病の一つである。現在アンチモン剤が第一選択の治療薬とされているが高価で長期間の投与が必要であり、重篤な副作用を呈するため患者の多くは治療を受けられずに問題となっている。患者は発展途上国に多く、有効性・安全性に優れていると共に安価で簡便な医薬品、投与方法が求められている。感染地域の医療機関から、植物由来の有効な薬剤を探索して欲しいとの強い要望を受け、1999 年から熱帯産薬用植物を対象に研究を行っている。

これまで実施した研究に続き、2018 年はリーシュマニア原虫を用いた *in vitro* スクリーニングにおいて活性が認められたミャンマー産薬用植物について活性成分の単離構造決定を行った。加えて、活性化合物の機能解明の一端としてリーシュマニア原虫の ATP 産生阻害に着目し、新たな活性指標とすべくアッセイ系を構築し導入した。

外部資金導入実績：科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）若手研究 (B) (代表)



共同研究：昭和薬科大学、(独)医薬基盤研究所、静岡県立大学、横浜薬科大学、お茶の水女子大学、富山大学

#### 「生薬・天然物からのAD治療薬の探索」(安元)

アルツハイマー型認知症(AD)の発症に密接に関連すると考えるAβ仮説に基づき、Aβ1-42(Aβ42)の凝集を抑制する化合物を薬用植物より見いだすべく、チオフラビンアッセイにより15種の熱帯植物エキス及び賦形剤を含まない漢方処方エキスに対しスクリーニングを行った。

この結果より選定したミャンマー産植物7Bについて、原子間力顕微鏡を用いてAβ42の凝集変化を確認した後、アッセイガイドに従ってクロマトグラフィーによる分離精製を行い、3種の活性化合物を得た。得られた成分についてチオフラビンアッセイ及びSDS-PAGE、Western Blotによる凝集阻害能を詳細に検討した。

共同研究：広島大学、昭和薬科大学、首都大学東京

#### 「薬用植物の成分と知識の普及に関する研究」(安元)

薬学が6年制となり、またここ数年で医学部では漢方教育が必須事項となった事もふまえて、改めて天然由来の薬<薬用植物>の重要性を理解する必要がある。本研究計画は、医薬品としての薬用植物、生薬の理解を深め、サプリメント・健康食品としての正確な知識を深めることを目的とし、当大学と香川県の協力により、学生および一般県民、薬剤師を対象に薬用植物講演会・観察会を開催した。

##### 「第7回身近な薬用植物を知ろう」

平成27年2月21日薬用植物講演会(参加者29名)、体験実習1(薬用植物による和紙染色、参加者20名)2月22日体験実習2(布染色、参加者30名)

<過去の開催について>

##### 「第6回身近な薬用植物を知ろう」

平成25年10月20日薬用植物講演会(参加者69名)、10月21日薬用植物観察会(瀬戸内海国立公園屋島北嶺)(参加者50名)

##### 「第5回身近な薬用植物を知ろう」

平成24年10月20日薬用植物講演会(参加者70名)、10月21日薬用植物観察会(飯野山ハイキングコース)(参加者82名)

##### 「第4回身近な薬用植物を知ろう」

平成23年11月26日薬用植物講演会(参加者57名)、11月27日薬用植物観察会(紫雲山ハイキングコース)(参加者46名)

##### 「第3回身近な薬用植物を知ろう」

平成22年10月23日薬用植物講演会(参加者87名)、10月24日薬用植物観察会(金刀比羅宮、旧伊予土佐街道)(参加者91名)。

##### 「第2回身近な薬用植物を知ろう」

平成21年7月11日薬用植物講演会(参加者106名)、7月12日薬用植物観察会(瀬戸内海国立公園屋島南嶺)(参加者81名)。平成21年度特色ある教育研究(21教育-8)

##### 「第1回身近な薬用植物を知ろう」

平成20年6月7日薬用植物講演会(参加者109名)、6月8日薬用植物観察会(香川県立公洲森林公園)(参加者79名)  
外部資金導入実績：平成25年度特色ある教育研究(25社会1)

### 外部誌上発表 (2014年4月~2019年3月)

#### [原著論文]

#### 2018

1. Nugroho, A. E., Inoue, D., Chin-Piow, W., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Shirota, O., A. Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2018). Reinereins A and B, new onocerane triterpenoids from *Reinwardtiidendron cinereum*. *Journal of Natural Medicines* 72(4), 588-592.
2. Yasumoto, K., Sakata, T., Yasumoto, J., Yasumoto-Hirose, M., Sato, S., Mori-Yasumoto, K., Jimbo, M., Kusumi, T., Watabe, S.(2018). Atmospheric CO<sub>2</sub> captured by biogenic polyamines is transferred as a possible substrate to Rubisco for the carboxylation reaction. *Scientific Reports*, 8:17724, 1-10.

#### 2017

1. Tokumura, T., Yoshida, N., Mori-Yasumoto, K., Shirota, O., Kurita, T. (2017). Degradation rates and products of fluticasone propionate in alkaline solutions. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 7(5), 297-302.
2. Kazuma, K., Ando, K., Nihei, K., Wang, X., Rangel, M., Franzolin, M. R., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., Kadowaki, M., Satake, M., Konno, K. (2017). Peptidomic analysis of the venom of the solitary bee *Xylocopa appendiculata circumvolans*. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 23:40.
3. Paudel, M.K., Shirota, O., Sakamoto, S., Morimoto, S., and Tanaka, H. (2017). An immunochromatographic assay for rapid detection of salvinorin A. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry* 38, 438-448.
4. Nugroho, A.E., Okuda, M., Yamamoto, Y., Chin-Piow, W., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Shirota, O., Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2017). Apowalsogynes A and B, Two Highly Oxidized 3,4-Seco-Apotirucallane Triterpenoids from *Walsura chrysogyne*. *Natural Product Communications* 12, 1189-1192.

#### 2016

1. Muhit, M. A., Umehara, K., Mori-Yasumoto, K., and Noguchi, H. (2016). Furofuran Lignan Glucosides with Estrogen-Inhibitory Properties from the Bangladeshi Medicinal Plant *Terminalia citrina*. *Journal of Natural Products* 79, 1298-1307.
2. Ishihara, Y., Fujitani, N., Sakurai, H., Takemoto, T., Ikeda-Ishihara, N., Mori-Yasumoto, K., Nehira, T., Ishida, A., and Yamazaki, T. (2016). Effects of sex steroid hormones and their metabolites on neuronal injury caused by oxygen-glucose deprivation/reoxygenation in organotypic hippocampal slice cultures. *Steroids* 113, 71-77.
3. Nugroho, A.E., Chin-Piow, W., Hirasawa, Y., Janar, J., Kaneda, T., Shirota, O., and Morita, H. (2016). Daphnane Diterpenoids from *Daphne altaica*. *Natural Product Communications* 11, 1073-1075.

#### 2015

1. Morishita, Y., Saito, E., Takemura, E., Fujikawa, R., Yamamoto,

- R., Kuroyanagi, M., Shirota, O., and Muto, N. (2015). Flavonoid glucuronides isolated from spinach inhibit IgE-mediated degranulation in basophilic leukemia RBL-2H3 cells and passive cutaneous anaphylaxis reaction in mice. *Integrative Molecular Medicine* 2, 99-105.
2. Komoto, N., Nakane, T., Matsumoto, S., Hashimoto, S., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2015). Acyl flavonoids, biflavones, and flavonoids from *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana*. *Journal of Natural Medicines* 69, 479-486.
3. Jenis, J., Nugroho Alfarius, E., Hashimoto, A., Deguchi, J., Hirasawa, Y., Wong Chin, P., Kaneda, T., Shirota, O., and Morita, H. (2015). A new benzylisoquinoline alkaloid from *Leontice altaica*. *Natural Product Communications* 10, 291-292.
4. Haseo, A., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Shirota, O., Rahman, A., Kusumawati, I., Zaini, N.C., and Morita, H. (2015). A new indole alkaloid from *Voacanga grandifolia*. *Heterocycles* 90, 601-606.
5. 月浦洋進、山本涼平、森下雄太、代田 修、黒柳正典、武藤徳男 (2015).  $\alpha$  配位カプサイシン配糖体の一段階酵素合成と分子特性. *日本食品化学学会誌* 22, 100-1007.

## 2014

1. Sallam, A., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Chin-Piow, W., Kaneda, T., Shirota, O., Gedara, S.R., and Morita, H. (2014). Diterpenoids from *Fagonia mollis*. *Natural Product Communications* 9, 1243-1244.
2. Morita, H., Nugroho, A.E., Nagakura, Y., Hirasawa, Y., Yoshida, H., Kaneda, T., Shirota, O., and Ismail, I.S. (2014). Chrotacumines G-J, chromone alkaloids from *Dysoxylum acutangulum* with osteoclast differentiation inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 24, 2437-2439.
3. Mori, R., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Wong, C.P., Kaneda, T., Shirota, O., Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2014). Opaciniols A-C, new terpenoids from *Garcinia opaca*. *Journal of Natural Medicines* 68, 186-191.
4. Kuroyanagi, M., Shirota, O., and Sekita, S. (2014). Transannular cyclization of (4S,5S)-germacrone-4,5-epoxide under basic conditions to yield eudesmane-type sesquiterpenes. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 62, 725-728.
5. Kiren, Y., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Shirota, O., Bekenova, M., Narbekovich, N.O., Shapilova, M., Maeno, H., and Morita, H. (2014). Mumiic acids A-E: new diterpenoids from mumiyo. *Journal of Natural Medicines* 68, 199-205.
6. Deguchi, J., Sasaki, T., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Kusumawati, I., Shirota, O., and Morita, H. (2014). Two novel tetracycles, cassibiphenols A and B from the flowers of *Cassia siamea*. *Tetrahedron Letters* 55, 1362-1365.
7. Yasumoto, K.; Yasumoto-Hirose, M.; Yasumoto, J.; Murata, R.; Sato, S.; Baba, M.; Mori-Yasumoto, K.; Jimbo, M.; Oshima, Y.; Kusumi, T.; Watabe, S. (2014) Biogenic polyamines capture CO<sub>2</sub> and accelerate extracellular bacterial CaCO<sub>3</sub> formation. *Marine Biotechnology*, 16(4), 465-474.
8. Morikawa, M., Kino, K., Asada, E., Katagiri, K., Mori-Yasumoto, K., Suzuki, M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. (2014). N'-[2-(7,8-Dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[g]pteridin-10(2H)-yl)ethylidene]-4-nitrobenzohydrazide. *Molbank*, M836; doi: 10.3390/M836.

## [著書・訳書]

1. 代田 修 (2018) 分担執筆「パートナー生薬学 改訂第3版 増補」(編集 竹谷孝一, 木内文之, 小松かつ子) 南江堂.
2. 代田 修 (2016) 分担執筆「パートナー天然物化学 改訂第3版」(編集 海老塚豊, 森田博史, 阿部郁朗) 南江堂.
3. 代田 修 (2013) 分担執筆「最新天然物化学 改訂第2版」(編集 奥田拓男) 廣川書店.

## [邦文総説・解説等]

1. 安元 (森) 加奈未 (2018). 「原虫性熱帯感染症リーシュマニア症の治療薬開発を目指して」. *アグリバイオ*, 2(1), 94-97.
2. 安元 加奈未 (2016). 「ニュージーランド産ハチミツに混入した神経毒-更なる成分の解明」. *ファルマシア*, 52(4), 344.
3. 安元 加奈未 (2015). 「熱帯植物からの抗リーシュマニア活性物質の探索-ミャンマー薬用資源調査と成分研究-」. *和漢薬*, 65(7), 3-6.
4. 代田 修 (2014). 「生薬・天然物化学の研究 一脱法ハーブ(危険ドラッグ)について」. *香川県薬剤師会会誌* 155: 58-62.

---

## 口頭発表・学会発表 (2018年4月~2019年3月)

---

1. 安元(森)加奈未, 岩本恵梨子, 淵野裕之, 佐竹元吉, 関田節子, 代田 修. 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索(その30)-ミャンマー産植物 *gamon Kaempferia galanga* の成分について-, 日本薬学会第139回年会, 平成31年3月23日, 千葉.
2. 岡本昌樹, 下川美桜, 松嶋ゆかり, 榎原 巖, 安元加奈未, 菅沼啓輔, Orawan MONTHAKANTIRAT, 梅原 薫. タイ薬用植物 *Persicaria tomentosum* 中の有用成分研究, 日本薬学会第139回年会, 平成31年3月21日, 千葉.
3. 安元加奈未, 三島彩加, 淵野裕之, 佐竹元吉, 関田節子, 代田 修. 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索(その29) ミャンマー産植物 *Piper chaba* の成分研究, 日本生薬学会第65回年会, 平成30年9月16日, 広島.
4. 安元 剛, 野澤拓馬, 神保 充, 水澤奈々美, 天野春菜, 安元(森)加奈未, 廣瀬美奈, 渡部終五. NMRを用いたポリアミンの大気 CO<sub>2</sub> の捕捉能力の検証, 平成30年度日本水産学会春季大会, 平成30年3月29日, 東京.

---

## 特許

---

1. 武藤 徳男, 黒柳 正典, 代田 修 (2014). 「抗アレルギー性物質」 特許開 第2014-009184
2. 野地裕美, 田元浩一, 代田 修, 関田節子, 斎 政彦, 伊藤建比古 (2011). 「ローヤルゼリー抽出物及びヒト骨芽細胞増殖抑制剤」 特許開 第2011-032187



## 薬化学講座

### Laboratory of Medicinal Chemistry

#### 教員

教授 藤島 利江  
博士(薬学)

助教 森川 雅行  
博士(薬学)

#### 教育の概要

担当科目：医薬化学(藤島)

1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品の開発過程および医薬品(作用薬)の作用機序の概略を有機化学的視点から概説し、生体と医薬品との相互作用の基本的知識を修得する。さらに、国家試験に必要と考えられる基本骨格の名称と代表的な薬理作用を論述する。

2) 目的達成状況：試験結果から判断したい。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：板書に努めた。さらに、重要点を繰り返すように努める。

4) 教えるために使った時間：1講義約10時間(プリント、web test 作成時間も含む)

5) その他：次年度に控えた CBT に備え、形式に慣れてもらうため、web test を毎回 upload して自由に学習できるようにした。アクセスは1回の web test あたり10名ほどであった。問題・解説も印刷して配布した。当初の意図に反し、web test よりも配付プリントで取り組む学生が圧倒的に多かった。

担当科目：基礎有機化学1(藤島)

1) 教育達成目標とその妥当性：生体分子の機能と医薬品の作用を化学構造と関連づけて理解するため、生体成分の基本構造とその化学的性質に関する基本的知識を修得する。また、医薬品の作用を化学構造と関連づけて理解するため、医薬品に含まれる代表的な化学構造単位とその性質に関する基本的知識を修得する。

2) 目的達成状況：講義・web test 成績から判断すると学生は非常に刺激を受けており、科目としての目標は達成したと考えられる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：板書に努め、重要点を繰り返し、繰り返し説明する。

4) 教えるために使った時間：約10時間(プリント作成時間も含む)

5) その他：教科書の内容では、理解が困難と考えられるところがあるので、プリントを用意し、学生の理解を助ける。

担当科目：有機化学3(藤島)

1) 教育達成目標とその妥当性：生体を構成する分子、生理活性を持つ分子など、生体関連物質としての有機化合物のはたらきを、立体構造、及び官能基の特性から理解する。有機

化学1~2で学んだ事項の復習、及び CBT や薬剤師国家試験に向けた演習。

2) 目的達成状況：試験結果、小テストやアンケートより判定すると、概ね達成したと考えられる。有機化学に関して、学生の学力や取り組む姿勢にばらつきがあるため、講義内容を最適なレベルに設定することは難しいと感じている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年次使用のブラウン基本有機化学を使用し、CBT や薬剤師国家試験を用いた実践的形式に加え、有機化学反応における電子対の動きを矢印で示すことができるかどうか試験する小テストを適宜行った。昨年度に初めて取り入れた中間試験は、学生の習熟度と負担を考慮し、今年度は行わなかった。一方、CBT 形式の小テストを増やし、基礎の確認ができるようにした。

4) 教えるために使った時間：1講義約5時間(プリント作成時間も含む)

担当科目：有機化学演習(藤島)

1) 教育達成目標とその妥当性：有機化学1~3、反応有機化学で学んだ有機化学の知識を基盤とし、基本的な分子設計から実際の有機合成手法までを学ぶ。有機合成を考える際に有効な「逆合成」という考え方を引き続いて学び、目的化合物の合成に応用できる能力を身につける。

2) 目的達成状況：講義の取り組みやレポートより判定すると、概ね達成したと考えられる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：ブラウン基本有機化学を用いた有機化学の復習からはじめ、現在の研究テーマへの応用を概説した。

4) 教えるために使った時間：1講義約8時間(プリント作成時間も含む)

担当科目：基礎薬学演習1および演習2(藤島)

1) 教育達成目標とその妥当性：有機化学を中心として基礎的薬学能力を身につける。

2) 目的達成状況：講義の取り組みやレポートより判定すると、概ね達成したと考えられる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：担当部分ではブラウン基本有機化学を用いた有機化学の復習からはじめた。

4) 教えるために使った時間：1講義約8時間(プリント作成時間も含む)

担当科目：物理・化学実習(藤島, 森川)

1) 教育達成目標とその妥当性：薬学において基盤となる「化学」について、実験を通じて学ぶ。有機化学実験の基本となる操作法を身につけた後、医薬品を化学構造から理解するために、官能基の検出法、化学合成法について実習を行う。

2) 目的達成状況：実験レポート作成状況、及び実習試験結果より判定すると、2年次の初回実習としての目的は、概ね

達成したと考えられる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：モデルコアカリキュラムを基盤として、これまでの授業で得た有機化学の知識を生かし、まずは、実験の基本操作、実験ノート・レポートの書き方を学んでもらう。その上で、基礎的な有機反応を用いて、目的物の合成、単離精製までの技能を発展させる、幅の広い実験実習である。また、有機化学の基礎でもあり、薬剤師国家試験にても頻出の官能基検出法を実習する。

4) 教えるために使った時間：1実習約10時間（プリント作成時間も含む）

担当科目：特別実習，卒業実習，総合薬学実習（藤島，森川）

1) 教育達成目標とその妥当性：講座配属し、講義や薬学実習で修得した知識と技能を、自ら考えて手を動かすことによって活用できるようにする。有機化学・医薬品化学を各自の研究テーマの中で実体験すると共に、薬剤師として必要とされる知識や技能を、調査研究の過程で修得する。卒業試験、薬剤師国家試験を突破できる学力を身につける。

2) 目的達成状況：基礎的な有機化学実験を通じて、有機化合物の合成法・精製法を身につけた。薬剤師国家試験対策では、演習試験や卒業試験の結果をみると、当初の目標は概ね達成されたと考えている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：夏休み、冬休み、春休み、講義や実習のない期間を重点的に活用して、指導を行った。各自の興味にしたがったテーマを選び、個人またはグループで有機化学実験を行った。また、卒業試験、薬剤師国家試験に向けた有機化学の勉強会を開催し、個別指導を行った。今後も、学生の学力レベルや特性に合わせた指導を行うとともに、学生自ら調べた結果を発表し議論する「スモールグループディスカッション」を積極的に取り入れたいと考えている。

4) 教えるために使った時間：1実習1日あたり8-10時間

### 研究の概要

1. 有機化学を基盤とした生体分子へのアプローチ：新規核内受容体リガンドの創製（藤島，森川）

核内受容体を介する生理作用を、低分子リガンドと受容体タンパク高分子の反応という観点から捉えるとき、反応のinterfaceを提供するのは核内受容体である。これまでのリガンドデザインは、受容体親和性上昇を目指したアプローチが大半であった。しかしながら、標的遺伝子上流に存在するDNA結合領域にも配列に多様性があり、DNA結合領域と転写開始点までの塩基数も標的遺伝子ごとに異なることが明らかとなってきた。特定の標的DNA配列に結合能力の高い受容体配座を生み出すリガンドは、その下流にある標的遺伝子の転写活性化を特異的に促進すると考えられる。そこで、内在性リガンドと異なる構造修飾・官能基導入を基盤に、受容体の安定構造に変化をもたらす低分子リガンドの創製、及

びDNA配列特異的な活性化能を有するリガンドの評価手法確立を目指し、研究を進めている。

### 外部誌上発表 (2014年4月~2019年3月)

#### [原著論文]

#### 2019

1. Fujishima, T.; Komatsu, T.; Takao, Y.; Yonamine, W.; Suenaga, T.; Isono, H.; Morikawa, M.; Takaguchi, K. Design and concise synthesis of novel vitamin D analogues bearing a functionalized aromatic ring on the side chain, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 1098-1106.
2. Fujishima, T.; Suenaga, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. Synthesis and characterization of 20-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> with the A-ring modification, *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2019**, *27*, 27-33

#### 2018

3. Suenaga, T.; Fujishima, T. The C<sub>4</sub>-functionalized 9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene derivatives: Concise synthesis and characterization of novel vitamin D analogues with a four-membered heterocyclic ether, *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 1461-1467

#### 2014

4. Fujishima, T.; Suenaga, T.; Nozaki, T. Concise synthesis and characterization of novel *seco*-steroids bearing a spiro-oxetane instead of a metabolically labile C<sub>3</sub>-hydroxy group, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 3805-3808.
5. Fujishima, T.; Suenaga, T.; Nozaki, T. Synthetic strategy and biological activity of A-ring stereoisomers of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and C<sub>2</sub>-modified analogues, *Current Topics Med. Chem.*, **2014**, *14*, 2446-2453.
6. Liu, C.; Zhao, G.-D.; Mao, X.; Suenaga, T.; Fujishima, T.; Zhang, C.-M.; Liu, Z.-P. Synthesis and biological evaluation of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogues with aromatic side chains attached at C-17, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *85*, 569-575.

#### [邦文総説・解説等]

7. 藤島利江「新しい生物学的等価体としてのオキシタン」*化学と生物*, **2018**, *56*, 589-590.
8. Kino K., Hirao-Suzuki M., Morikawa M., Sakaga A., Miyazawa H. Generation, repair and replication of guanine oxidation products, *Genes Environ.*, **2017**, *39*, 21-27.
9. 末長努, 野崎孝徒, 藤島利江「オキシタン構造を有するビタミンD<sub>3</sub>誘導体の合成」*ビタミン*, **2016**, *90*, 109-114.

### 口頭発表・学会発表 (2018年4月~2019年3月)

1. 藤島利江, 小松卓朗, 高尾百合, 与那嶺渡, 末長努, 磯野宏章, 森川雅行, 高口圭輔「官能基化された芳香環を有するビタミンD誘導体の設計と合成」, 日本薬学会第139年会, 千葉 (2019年3月)
2. 森川雅行, 河野夏美, 藤島利江「ビタミンD及びその関連化合物における幾何異性化反応の解析」, 日本薬学会第139年会, 千葉 (2019年3月).

3. 藤島利江, 末長努, 野崎孝徒, 川幡正俊, 山口健太郎「A環にオキセタンを有するビタミンD誘導体の合成」, 第4回 Neo vitamin D workshop, 東京 (2018年8月).
4. Fujishima, T.; Suenaga, T.; Yamasuge, M.; Onishi, S.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. Synthesis and biological evaluation of Novel 20-hydroxyvitamin D analogues with cleaved side-chain, The 21<sup>st</sup> Vitamin D Workshop, Spain (2018年5月)

### 特許

1. 藤島利江, 原山尚「2 $\alpha$ 位に置換基を有するビタミンD誘導体」, 特願 2009-178092.
2. Yamana K., Harada Y., Azuma Y., Saito H., Takenouchi K., Takayama, H., Kittaka, A., Saito N., Fujishima, T. (2006) Vitamin D<sub>3</sub> lactone derivatives for treatment of osteoporosis. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 2006045109.
3. Takenouchi K., Anzai M., Saito, Okada K., Ishizuka S., Miura D., Takayama, H., Kittaka, A., Saito, H. N., Fujishima, T. (2004) Preparation of vitamin D<sub>3</sub> lactone derivatives for the treatment of Paget's bone diseases and hypercalcemia PCT Int. Appl. WO 2004067525.
4. Takayama, H., Kittaka, A., Fujishima, T., Saito, N. (2004) Preparation of 2-substituted vitamin D derivatives. PCT Int. Appl. WO 2004067504.
5. Takayama, H., Fujishima, T., Kittaka, A. (2003) Preparation of 2-substituted vitamin D derivatives. PCT Int. Appl.. WO 2003055854.
6. Takayama, H.; Kittaka, A., Suhara, Y., Fujishima, T. Preparation of vitamin D derivatives having substituent in 2-position. (2002) PCT Int. Appl. WO 2002066424.
7. Takayama, H., Fujishima, T. (2002) Preparation of 1-methyl-20-epivitamin D derivative. PCT Int. Appl., WO 2002014268.
8. Takayama, H., Fujishima, T. (2002) Preparation of 3-methyl-20-epi-vitamin D derivatives and their vitamin D receptor binding effects. PCT Int. Appl., WO 2002012182.
9. Takayama, H., Fujishima, T. (2001) Preparation of 5,6-trans-2-alkylvitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2001090061.
10. Takayama, H., Kittaka, A., Suhara, Y., Fujishima, T. (2001) Preparation of vitamin D derivatives having substituents at the 2 $\alpha$ -position. PCT Int. Appl., WO 2001062723.
11. Takayama, H., Fujishima, T., Suhara, Y., Nihei K., Konno K. (2001) Preparation of vitamin D derivatives having substituents at the 2 $\alpha$ -position. PCT Int. Appl., WO 2001016099.
12. Takayama, H., Fujishima, T., Liu Z., Konno K. (2000) Preparation of 2-alkylated vitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2000066548.
13. Takayama, H., Fujishima, T. (2000) Preparation of 3-methylated vitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2000064870.
14. Takayama, H., Konno K., Fujishima, T. (1998) Preparation of vitamin D<sub>3</sub> derivatives and their pharmaceutical uses. PCT Int. Appl., WO 9850353.

### 管理・運営に係ること

藤島 :

入試委員長, 全学入試委員会委員, 全学入試センター試験実施委員, 全学人権教育推進委員, 物質管理委員長: 実験廃棄物担当, OSCE 委員, 国家試験対策委員, 薬学共用試験セン

ター派遣 OSCE モニター員

森川 :

薬友会担当委員, 早期体験学習委員, 初年次教育委員会 (科学担当), CBT 委員

### 社会貢献

藤島 :

有機化学系強化検討委員会委員, 国家試験問題検討委員会 (物理・化学・生物) 委員, 薬学共用試験センター派遣 OSCE モニター員. ひらめきときめきサイエンス運営. 主要学会誌でのレビュー.



## 分子生物学講座

### Laboratory of Molecular Biology

#### 教員

**教授 宮澤 宏** 着任年月日：2004年4月1日

最終学歴：1986年3月東京大学大学院薬学研究科博士課程修了。薬学博士

前職：国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子細胞医薬部・室長

元職：東京工業大学生命理工学部・助手、理化学研究所細胞生理学研究室前任研究員、国立公衆衛生院・衛生薬学部・室長

**准教授 喜納 克仁** 着任年月日：2004年4月1日

2012年に講師から准教授に昇格。

最終学歴：2002年3月東京医科歯科大学大学院医学研究科博士課程修了。博士（医学）

1998年3月京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻修了。修士（工学）

前職：理化学研究所基礎科学特別研究員（花岡細胞生理学研究室）

元職：日本学術振興会特別研究員（DC1）

**講師 小林 隆信** 着任年月日：2005年4月1日

最終学歴：2015年3月東京理科大学にて論文により学位取得。博士（薬学）

前職：東京理科大学大学院薬学研究科博士後期課程（中退）

#### 教育の概要

##### 担当科目：生化学2（喜納）

生化学2では、生化学の中のエネルギーの基礎、エネルギーの獲得、代謝について理解させる。将来的に医薬品の効果・副作用の発生機構の理解および創薬に向けた医薬品設計のための基礎知識として身につけるとともに、科学的に思考する力を養うことを目的とする。実際の講義では、有機化学の反応機構を復習・習熟させるため、共通する反応については極力矢印つきで反応を解説している点を強調した。その際、指導教員の専門分野の話もおりませた。

この科目については、範囲が膨大であるので、今マスターすべきこと（基本的に論述式）をピックアップしたプリントを配付し、そこから試験範囲とした。また物理系が弱い学生が多いので、酵素反応速度論については、実際の実験での手法も含め、時間をかけて丁寧に行った。

##### 担当科目：分子生物学（宮澤・小林）

分子生物学では、生命の設計図である遺伝子を理解するた

めに、核酸の構造、機能および代謝に関する基本的知識を修得し、染色体の構造や遺伝子の複製と維持される仕組みや、設計図を基に生合成されるタンパク質の構造と働きに関する知識を身につけることを目的に、宮澤が授業した。さらに、薬学領域で応用されているバイオテクノロジーを理解するために、遺伝子操作に関する基本的知識の部分を小林が授業した。

学生の日頃の学習時間を確保させる目的で、講義終了時にその日学んだ内容を整理するのに役立つ課題を出し、レポート提出、あるいは、次の講義時間の開始時にミニテストを実施した。また、採点後のミニテスト返却により、学生に自分のできなかったところを確認させた。

##### 担当科目：感染症治療学（宮澤）

感染症治療学では、病原微生物による感染症の病態や予防法を学習し、感染症の治療に用いられる薬物（抗菌薬、抗真菌薬、抗寄生虫薬、抗ウイルス薬など）の作用機序・副作用・薬剤耐性機構を学習する。感染症は人類にとって悩まされてきている疾患であり、著効を示す治療薬によって、劇的な効果を発揮する一方で、病原微生物側でもそれに対抗して耐性菌が出現している。感染症治療薬を使用するにあたり、病原体の同定から適正な薬物を使用することが肝要であり、また、感染症の予防も重要である。今年度からこれまでの「化学療法学」の範囲で悪性腫瘍に対する治療薬の部分を除き、各感染症の病態と薬物治療の部分を含む講義とした。

薬物の作用機序を通して、ヒトと微生物との代謝経路の相違および薬物開発戦略についても言及した。代表的な薬物の構造を理解させる目的で構造を識別する問題を含んだ小テストを行った。また、作用機序による分類と適用による分類の2通りから薬物を紹介することで、理解を深めた。試験は、薬物名を正確に覚えさせること、理解度を正確に判定することのため、選択式ではなく記述式を多く取り入れ、採点は部分点を考慮した。

##### 担当科目：腫瘍治療学（宮澤、二宮）

腫瘍は、遺伝的および非遺伝的な変化によって正常細胞が、増殖制御されない「がん細胞」に変わり大きくなったものである。悪性腫瘍は、国民の半数が罹患するといわれ、死亡率も高い。この授業では、様々な種類の悪性腫瘍の病態を学び、悪性腫瘍に対する治療薬の作用機序、適用範囲、副作用について講義した。また、抗悪性腫瘍薬の耐性の問題についても言及した。

新しい抗悪性腫瘍薬が次から次へと開発されているので、最新ののものまでできるだけ紹介した。理解を助ける目的で毎

回小テストを行った。試験は、薬物名を正確に覚えさせること、理解度を正確に判定することのため、選択式ではなく記述式を多く取り入れた。

#### **担当科目：薬学概論（宮澤）**

薬学概論の中の二コマを担当した。初回、「薬学の世界へようこそ」において、薬の歴史、我が国の薬学の歴史から、薬学の使命、医療の担い手としての薬剤師の役割と使命を理解できる内容の講義を行った。もう一コマは、「生物学的医薬品～とくに核酸医薬品と細胞組織医薬品」というテーマで講義した。科学技術の進歩とともに、医薬品の形態が変化してきている中、生物学的医薬品の占める割合が増えていることを実例を示しながら概説した。入学早々の学生に、生物学的医薬品の利点と注意事項を示し、新しい時代の創薬研究に必要な心構えを喚起した。

#### **担当科目：医薬品開発学2（宮澤）**

昨年度までの「生物製剤学」から科目名が変更になった。それに伴って、医薬品開発という観点で、近年医薬品として多用されるようになってきている生物学的製剤の開発に向けた技術面での最近の進歩を中心に抗議した。生物製剤の種類、取扱い上の注意、問題点を講義すると同時に、遺伝子組換え技術の基礎からゲノム情報を利用した創薬、最新の細胞治療や再生医療などについても講義した。

#### **担当科目：放射線科学（喜納）**

放射線に関する全般について講義した。また、担当者の専門分野の話も行った。講義では特に、薬剤師国家試験で出題された項目や模擬試験で枝問として出題された項目について、教科書にマークさせ、何回も読み上げるなど工夫した。通常の講義では扱わないであろう、福島原発事故に関連した内容についても講義時間を割いた。

#### **担当科目：放射線衛生学（喜納）**

診療放射線学科の科目である。放射線生物学を踏まえ、一般人に対するプロの心構えについて、放射線とのつきあいをどう伝えるのかについて、講義した。原子力発電のこれまでと今後についても、解説した。

#### **担当科目：文理学（喜納担当分2コマ）**

文理学15コマのうち、1コマを使って、図書館の使い方を実践形式で説明した。開催時期も通常設定の時間とは別に設定し、4月なるべく早い時期に開催するようにした。なるべく入学したての時期に行うことで、図書館をスムーズに抵抗なく使って頂くこと、高校とは違うこれぞ大学の図書館というのを知ってもらうことを狙いとしている。さらに、1コマを使って、国家試験合格につながる学び方について教授し、卒業研究を通じて考える力、論理的思考力を養うことを伝えた。

#### **担当科目：生化学実習（宮澤・喜納・小林）**

生物科学は生命現象を分子の挙動として理解しようとする学問であり、近年めざましく発展し、老化や疾病を含めたあらゆる生命現象を理解する上で基礎となる重要不可欠な学問となっている。この実習では、生命の設計図である遺伝子が複製増幅されるしくみとプラスミド作成のしくみを実体験してもらおう。題材として、アルコール分解酵素の遺伝子を髪の毛から抽出・増幅させ、アルコールの耐性と関連させる。

- ・通常の講義と違いを出すため、極力情報を与えないようにし、自ら情報を集めて、考察させることに重点を置いた。学生からの質問の内容が、よく考察できていない・情報を収集していないことにもとづくものとわかった場合には、こちらから逆に関連する質問を返して考察させるよう努めた。
- ・レポートは2回提出とし、計画立てて行わせることをねらいとした。
- ・レポートの採点は考察のみを重視し、答えが正しくはなくても論理的に書けており人と異なったことを記述していればボーナス点を加点した。

#### **担当科目：特別実習・卒業実習（宮澤・喜納・小林）**

各人必ず異なる研究テーマを与え、普段の授業や国家試験対策では培えない思考力・応用力および協調性を身につけることを目的としている。これは単なる薬剤師ではなく“使える薬剤師”をめざしている。また、教科書だけではなかなか身につけることができなかった知識を実際に体験させることにより、知識を吸収しやすいよう配慮した。夏休み、冬休み、春休みの期間を重点的に活用して、指導を行った。5年次生は病院実習、薬局実習の合間に指導した。

#### **担当科目：応用生物学A（小林）**

応用生物学Aでは、人体の三次元的構造と、組織や器官の基本的な機能について学ぶ。具体的には、神経系、骨格系・筋系、循環器系、血液・造血器系、呼吸器系、消化器系、泌尿器系、内分泌系、感覚器系について、基本的な構造の名称を挙げることができ、機能を構造と関連づけて説明できることを目標とする。2年次から始まる治療薬学の導入となる科目でもあり、臓器と病気との関りについてもできるだけ触れながら講義を行った。本講義は薬学治療学講座の松尾先生と本講座の小林が分担しており、小林は呼吸器系、消化器系、泌尿器系、内分泌系、感覚器系を担当した。

#### **管理・運営に係ること**

宮澤：

（全学）

徳島文理大学遺伝子組換え実験安全委員会委員長・香川薬学部安全主任者、全学教務委員会委員、全学入試委員会委員、全学研究倫理教育委員会委員、国際交流委員会委員、香川IR委員会委員、三大学連携推進委員会委員長、大学間連携共同事業「四国の全薬学部の連携・共同による薬学教育改革」事



## 業推進委員

(香川薬学部)

香川薬学部長、香川薬学部教務委員会オブザーバー、国家試験対策委員会オブザーバー、将来計画委員会委員長、予算委員会委員、図書委員会委員、附属薬局準備委員会委員長

(ほぼ毎月開催) 教授会、部局長会、香川部局長等懇談会、合同教授会

(不定期開催) 学部長懇談会

(その他)

宿泊セミナー参加 (2018.4.8、屋島)

新入生歓迎バレーボール大会 (2018.4.14)

三大学連携推進委員会 (2017.4.24、香川大学医学部)

白衣授与式 挨拶 (2018.4.25、香川)

香川県薬剤師会実習連絡会・挨拶 (2018.4.25、高松)

四国薬学教育改革第2回総会 (2018.4.28、徳島キャンパス)

平成30年度徳島進学説明会 (2018.5.16、徳島キャンパス)

平成30年度香川進学説明会 (2018.5.17、香川キャンパス)

平成30年度岡山県進学説明会 (2018.5.22、岡山)

第3回研究ブランディング事業実施委員会 (2018.5.25、徳島キャンパス)

三大学合同新入生歓迎会・挨拶 (2018.6.2、県立保健医療大学)

香川第1回IR委員会 (2018.6.4)

私立薬科大学協会・平成30年度第1回総会 (2018.6.5、東京)

薬学共用試験センター定時総会・薬学教育評価機構定時社員総会 (2018.6.21、東京)

全国薬科大学長・薬学部長会議平成29年度第1回総会、薬学教育協議会社員総会 (2018.6.22、東京)

SD活動研修会「教職員のための危機管理」(2018.6.26、徳島)

平成30年度香川県ブロック別進学説明会 (2018.7.5、高松)

香川大学医学部臨床心理学科開設記念式典 (2018.7.9、高松)

平成30年度保護者会大阪支部会 挨拶 (2018.8.25、大阪)

平成30年度保護者会香川支部会 (2018.8.26)

平成30年度保護者会高知支部会 挨拶 (2018.9.8、高知)

ブランディング事業研究発表会 (2018.9.22、徳島)

編入学試験(平成31年度編入学II期)面接 (2018.9.29、香川キャンパス)

第5回ブランディング事業実施委員会 (2018.10.3、徳島)

AO入試 面接 (2018.10.27)

遍路ウォーク 本部委員 (2018.11.9、志度寺、長尾寺、大窪寺)

さぬき市病院事業運営審議会 (2018.11.16、さぬき)

OSCE直前評価者講習会 挨拶 (2018.11.18、香川キャンパス)

私立薬科大学協会・平成30年度第2回総会 (2018.11.27、東京)

全国薬科大学長・薬学部長会議平成30年度第2回総会 (2018.12.7、東京)

三大学学術交流会・挨拶、事業報告 (2018.12.15、香川キャン

パス)

OSCE本試験 挨拶 (2018.12.16、香川キャンパス)

平成30年度大学院薬学研究科博士内審査会 (2018.12.25)

全学入試委員会 (2018.12.27、徳島)

第1回四国薬学教育改革研究発表会 (2019.1.13、徳島文理大学徳島キャンパス、香川キャンパス、松山大学から遠隔配信)

香川県薬剤師会設立70周年記念祝賀会 (2019.1.27、高松)

トレーニングセンター起工式 (2019.1.31、徳島)

第40回徳島文理大学薬学部卒業後教育講座(四国薬学教育改革事業、徳島文理大学徳島キャンパスからの遠隔配信、2019.2.3、香川キャンパス)

人権研修会 (2019.2.12、香川キャンパス)

一般入試I期・センター試験I期合格者、学科・施設説明会 挨拶 (2019.2.16)

白衣授与式 挨拶 (2019.2.18)

大学院工学研究科修士公聴会、副査 (2019.2.22、香川キャンパス)

地域貢献特待生面接 (2019.2.22)

編入学試験(平成31年度編入学III期)面接 (2018.2.24、香川キャンパス)

入学前スクーリング 挨拶 (2019.2.24)

全学入試委員会 (2018.2.25、香川キャンパス)

平成30年度大学院薬学研究科博士本審査会 (2019.3.4)

全学SD研修会「これからの大学改革と内部質保証」(2019.3.18、香川キャンパス)

喜納:

図書委員長、RI委員長/放射線取扱主任者、大学院委員、教務委員

RI委員長として、RI教育訓練、および、診療放射線科とRI実験室について種々の打ち合わせ

放射線取扱主任者試験に関する学生からの問い合わせへの返答

環境計量士、公害防止管理者、危険物取扱者の国家試験に対する学生からの問い合わせへの対応

合同教授会への参加

入試問題作成

小林:

RI委員/放射線取扱主任者

RI委員として、RI管理業務(文部科学省、厚生労働省香川労働局東かがわ労働基準監督署への提出書類作成、廃棄物管理、施設点検等)、および、診療放射線科とRI実験室について種々の打ち合わせ

広報委員

ホームページの更新、SNS(Facebook、twitter)の更新、大学案内の作成、オープンキャンパスの実施、配布資料の作成、薬学部進学セミナーでの学部紹介

OSCE委員会 ステーション1責任者

CBT 対策実施小委員会 分野責任者 (生物)  
入試問題作題

### その他、新聞報道等

宮澤・喜納・小林：  
生化学実習に伴う、生化学実習書を作成、印刷

### 研究の概要

#### 1. 神経細胞への分化誘導機構の解明 (小林・宮澤)

マウス胚性腫瘍細胞 P19 は、異なる条件での培養により異なる組織特異的細胞への分化が誘導されるという多分化能をもった細胞株である。分化の一条件として、凝集状態での培養と一定濃度のレチノイン酸添加によって、神経細胞集団が生じることが知られる。

我々はこの系を用いて、未分化細胞から組織特異的細胞への分化にかかわる分子機構を明らかにしようとしている。近年の研究により、分化には増殖因子や分化誘導因子による刺激、3 次元的な細胞間相互作用などが特に重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。しかし、分化は様々な要因が総合的にかかわり合っている複雑な過程であるため、どんなシグナル分子がいつどのように関与して細胞分化が誘導されるかを全体的に捉えることはできていない。未分化細胞が組織特異的細胞へと分化する機構を明らかにすることは、基礎研究として興味深いばかりではなく、最近の医療現場で注目されている再生医療技術をより進歩させるためにも重要である。

我々はまず、レチノイン酸添加によって P19 細胞が神経細胞へと分化する条件について検討した。レチノイン酸処理時間と分化誘導率を調べ、最も効率よく神経細胞へと分化させる条件を確立した。次に、DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、レチノイン酸添加によって転写量が変動する遺伝子群を明らかにした。これらの遺伝子のうち、神経分化との関連やレチノイン酸による発現変動機構が明らかにされていない遺伝子に注目し、詳しい解析を行っている。例えば、特徴的なドメインをもつタンパク質をコードする遺伝子の一つが、上記条件を満たすことが明らかになった。このタンパク質と同ファミリーに属するタンパク質のいくつかについては、細胞周期や DNA 修復等を始めとする様々な生物現象に関与していることが既に報告されている。しかし、我々が注目したタンパク質については、まだそのような報告がなされていない。そのため、①レチノイン酸添加と発現量変動の関連性、②他因子との相互作用、③該当遺伝子の発現変動が P19 細胞の神経分化誘導に果たす役割等について、現在解析を進めている。また、解析ターゲットとして選別した他の複数の遺伝子についても同時に解析を行っており、これらの結果を統合することによって、未分化細胞からの神経分化誘導にかかわる分子機構の詳細な解明に結び付けたいと考えている。

該当遺伝子の一つとして、カゼイン  $\kappa$ (Csn3)遺伝子に注目し

た。P19 細胞にレチノイン酸を投与し神経細胞分化誘導をさせた時、分化の初期段階でカゼイン  $\kappa$ (Csn3)遺伝子の発現が上昇することを見いだした。レチノイン酸受容体である RAR $\alpha$  が Csn3 遺伝子上流の RARE に結合することで発現上昇することを明らかにした。カゼイン  $\kappa$  は、乳中に存在するタンパク質であるが、タンパク質の凝集を防ぐ機能もあり、神経分化へ運命が決定される時にこの機能の関与が示唆される。

#### 【外部研究資金】

・平成 29 年度 特色ある教育・研究 共同研究事業 (小林)

#### 2. DNA 損傷の発生・生体内への影響、修復機構の解明 (喜納)

DNA は生命現象を営むための遺伝情報を蓄えており、自身の情報を複製によって子孫に残すことができる。この情報に誤りが生じる (突然変異) と、老化、ガン化、様々な遺伝病の引き金になる。DNA の情報の変化のひとつとして、DNA の酸化損傷による変異があげられる。ガンマ線による被曝、太陽光による光励起された皮膚内色素、さらには体内の代謝過程で生成する活性酸素種など様々な要因で DNA は酸化される。

##### a) グアニン酸化損傷

これまで、DNA を酸化する多くの系で、グアニンからチミンやシトシンへの突然変異が観察されてきた。このうち、グアニンの酸化生成物である 8 オキソグアニン(8-oxoG)の場合、DNA 複製においてアデニンを取り込み、塩基対を形成することが判明している。この性質がグアニンからチミンへの突然変異をひき起こすと提唱されている。しかしこれまでのところ、グアニンからシトシンへの突然変異をひき起こす酸化生成物は知られていなかった。

我々は、紫外線により励起させたりポフラビンを用いて、DNA 中において 8-oxoG とともにイミダゾロン(Iz)が生成することを明らかにした。また、DNA 複製において Iz の分解生成物であるオキサゾロン(Oz)の相手にグアニンが取り込まれることを示した。よって、Oz は 8-oxoG とともに生体内で生成し、グアニンからシトシンへの突然変異をひき起こしている可能性を初めて提唱できた。現在は、グアニジノヒダントイン(Gh)やスピノヒダントイン(Sp)もグアニンからシトシンへの突然変異を引き起こすことが報告されており、これらがグアニンと塩基対形成の可能性があることを *ab initio* 計算で示した。

また、8-oxoG の酸化剤として新たにヨウ素を見出し、各種酸化損傷の調整に役立つことを見出した。また、この研究過程で、Gh や酸化型 Gh(Ghox)、オキサリリックアシッド(Oxa)は酸性条件で生成することを確認し、Gh は系中でさらに Ghox に酸化されていること、Ghox は熱分解により Oxa に誘導されていることを確認した。一方、Sp や Iz は塩基性条件で生成することを確認した。また、これまで存在が予測されていた中間体ジイミン(Dim)を世界で初めて検出・同定した。

上記の研究とは別に、ヒト NEIL1 および NTH1 は Oz に対



し、修復活性を持つことを明らかにした。

最近では、4本鎖 DNA 中における1電子酸化反応を解析し、3'側に特異的に酸化がおきることを明らかにし、HOMOに起因することを発見した。また、生成物は1本鎖とは異なること、1本鎖と2本鎖での反応解析との比較から1位の脱プロトンのしやすさで生成物が正誤されていることを明らかにした。

#### b) フラビン誘導体の化学

ビタミン B<sub>2</sub>はフラビン骨格を持っており、酸化還元酵素の中心的役割をになっている。我々はカチオンラジカル発生剤として、フラビン誘導体の簡便な合成法を開発し、それをDNA末端に共有結合で固定した。末端にフラビンを固定した2本鎖DNAに光を照射した時、8-oxoGからIzが生成することを明らかにした。以前のキノンの実験とあわせると、8-oxoG→Izという反応がDNA内ホール移動で起こりうることを間違いないものとした。

さらに、この研究で作成したいいくつかのフラビン誘導体を用いて、それ自身の光分解性を解析し、ルミクロムに分解することを再確認した。

あわせて、カルボキシメチルフラビン、ルミフラビン、ルミクロムの経済的で簡便な合成方法を確立した。

#### 【外部研究資金】

- ・平成29～31年度：科研費基盤C（喜納）
- ・第33回リパネス研究費L-RAD賞（喜納）
- ・平成23～26年度：科研費基盤C（喜納）
- ・平成23年度～24年度；百十四銀行学術文化振興財団 産学・学術部門助成金（喜納）
- ・平成23年度；放射線影響協会 研究奨励助成金（喜納）
- ・平成23年度～24年度；中富健康科学振興財団 研究助成金（喜納）
- ・平成23年度；北野生涯教育振興会 生涯教育研究助成金（喜納）
- ・平成23年度：特色ある教育・研究助成金（教育）（喜納）
- ・平成22年度：特色ある教育・研究助成金（教育）（喜納）
- ・平成20～22年度：私立大学戦略的研究拠点形成支援事業助成金（分担者）
- ・平成20～21年度：通産省地域イノベーション創出研究開発事業助成金獲得（分担者）
- ・平成20年度：国際科学技術財団 研究助成金（喜納）
- ・平成21年度：科研費若手B繰越申請（喜納）
- ・平成19～20年度：科研費若手B（喜納）
- ・平成17～18年度：科研費若手B（喜納）
- ・平成17年度：特色ある教育・研究助成金（共同研究）（喜納）
- ・平成16年度：特色ある教育・研究助成金（共同研究）（喜納）

#### 【主な共同研究先】静岡大学

### 3. DNA との結合を標的とした新規 NF-κB 低分子阻害剤の

同定（小林・喜納）

NF-κB は、様々なシグナル応答の調節に中心的な役割を果たす転写因子の一つである。NF-κB による転写調節のみだれは、様々な病気と関わりがあると考えられており、NF-κB の特異的阻害剤は、シグナルの収束段階を制御できることから、それらの病気の有望な治療薬となることが期待される。これまで、我々はDNAとNF-κBの結合を阻害する低分子化合物の同定を目的として、*in silico*でのdocking studyにより低分子化合物候補を選定し、それらの化合物によるDNAとNF-κBとの結合阻害能の解析をおこなってきた。コンピュータを用いたstructure-based virtual screening (SBVS)法を利用して、我々が所有するvirtual chemical libraryから、DNAとNF-κBとの結合を阻害する低分子化合物候補を選定した。次に、選んだ化合物の阻害能を、MF20 molecular interaction analytical system (Olympus)によるFluorescence Correlation Spectroscopy (FCS)を用いて評価した。さらに、類似化合物と比較検討したところ、有意な差が認められた。このうち効果が認められたものに関して、Electrophoresis Mobility Shift Assay (EMSA)法により、阻害能の検討を行った。現在、これらの化合物に関して、細胞における阻害能等の検討を重ねている。今後は、これらの低分子化合物のメカニズム解析、最適化合物への分子設計を行うことにより、創薬リード化合物となる新規NF-κB阻害剤の開発を進める予定である。

最近では、2—bとも関連するが、新たな阻害剤の探索を行っているところである。

#### 【外部研究資金】

- ・平成22年度：東京生化学研究会 研究奨励金（小林）
- 【共同研究先】東京理科大学

### 4. DNA 複製装置調節の解明（宮澤）

DNAは生命の設計図といえる遺伝情報を含んでいる。DNAの維持、複製とDNAに含まれる情報の発現は、あらゆる生命現象の基本である。また、生命は10<sup>9</sup>にも及ぶ情報単位を細胞の核内にきわめてコンパクトに収納（凝縮）している。細胞の増殖時や発生分化の段階で、凝縮と脱凝縮をダイナミックに繰り返し、しかも厳密に制御されて、遺伝情報の維持・発現を行っている。

我々は、DNA複製に関与している因子群および相互作用するタンパク質の機能を解析し、さらにDNA修復やDNA転写などDNA上に起こる各種の反応との関係、核構造の中での挙動を明らかにし、DNA複製装置がどう調節されているかを解明したいと考えている。

これまでに、染色体DNA複製酵素のひとつであり、DNA修復にも関与するDNAポリメラーゼεの第二サブユニット(DPE2)とヒストンデアセチラーゼ(HDAC)を含むSin3複合体構成サブユニットSAP18との相互作用を見いだした。HDACはヒストンを脱アセチル化することで、クロマチン構造を凝縮へと導き、遺伝子発現を抑制する。複製因子との相互作用から、複製前後のクロマチン構造の保持に機能していること

が予測され、細胞分裂を経ても遺伝子発現情報が保持されるエピジェネティック制御機構との関連が示唆された。今後は多くのエピジェネティクス制御系に關与するタンパク質のうち、DNAメチル化酵素、ヒストンアセチル化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素のタンパク質とDNAポリメラーゼε(pole)を中心とした複製複合体との相互作用が、複製の進行および分化状態の変化でどのように変化し制御されているかを明らかにしていく予定である。

---

### 外部誌上発表 (2014年4月~2019年3月)

---

#### 2018

1. Hirao-Suzuki, M., Takeda, S., Kobayashi, T., Kino, K., Miyazawa, H., Waalkes, MP., Takiguchi, M., "Cadmium down-regulates apolipoprotein E (ApoE) expression during malignant transformation of rat liver cells: direct evidence for DNA hypermethylation in the promoter region of ApoE." *J. Toxicol. Sci.*, 2018, 43(9), 537-543

#### 2017

2. Suzuki, M., Takeda, S., Teraoka-Nishitani, N., Yamagata, A., Tanaka, T., Sasaki, M., Yasuda, N., Oda, M., Okano, T., Yamahira, K., Nakamura, Y., Kobayashi, T., Kino, K., Miyazawa, H., Waalkes, MP., Takiguchi, M., "Cadmium-induced malignant transformation of rat liver cells: Potential key role and regulatory mechanism of altered apolipoprotein E expression in enhanced invasiveness." *Toxicology*, 2017, 382, 16-23
3. Kobayashi, T., "Expression and Regulation of *Tal2* during Neuronal Differentiation in P19 Cells" *Yakugaku Zasshi*, 2017, 137(1), 61-71
4. Kino, K.\*, Hirao-Suzuki M., Morikawa M., Sakaga A., Miyazawa H. "Generation, repair and replication of guanine oxidation products." *Genes Environ.*, 2017, 39, 21

#### 2016

1. Kobayashi, T., Tanuma, S., Kino, K., Miyazawa, H., "New scaffolds of inhibitors targeting the DNA binding of NF-κB" *Integr. Mol. Med.*, 2016, 3(5), 769-773
2. Suzuki, M., Kino, K.\*, Kawada, T., Oyoshi, T., Morikawa, M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. "Contiguous 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone obstructs DNA synthesis by DNA polymerases α, β, η, ι, κ, REV1 and Klenow Fragment exo-, but not by DNA polymerase ζ." *J Biochem.* 2016, 159(3), 323-329.
3. Kino, K.\*, Sugasawa, K., Miyazawa, H., Hanaoka, F.\* "2,2,4-Triamino-5(2H)-oxazolone is a Weak Substrate for Nucleotide Excision Repair." *J. Pharm. Negat. Results*, 2016, 7(1), 42-45

#### 2015

1. Kobayashi, T., Suzuki, M., Morikawa, M., Kino, K., Tanuma, S., Miyazawa, H.\* "Transcriptional Regulation of *Tal2* Gene by All-trans Retinoic Acid (atRA) in P19 Cells." *Biol. Pharm. Bull.*, 2015, 38, 248-256.
2. Suzuki, M., Kino, K.\*, Kawada, T., Morikawa, M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. "Analysis of nucleotide insertion opposite 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone by eukaryotic B- and Y-family DNA polymerases." *Chem Res Toxicol.*, 2015, 28(6), 1307-1316.
3. Morikawa, M., Kino, K.\*, Oyoshi, T., Suzuki, M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. "Calculation of the HOMO localization of Tetrahymena and Oxytricha telomeric quadruplex DNA." *Bioorg Med Chem Lett.*, 2015, 25(16), 3359-3362.
4. Kiriyama, Y., Kino, K.\*, Nochi, H.\* Autophagy and amino

- acids with their metabolites. *Integr. Food Nutr. Metab.*, 2015, 2(2), 151-155.
5. Kiriyama, Y., Ozaki, A., Kino, K., Nochi, H.\* Effects of CCCP on the expression of GABARAPL2 in C6 glioma cells. *Integr. Mol. Med.*, 2015, 2(3), 177-180.
6. Kino, K.\*, Nakatsuma A., Nochi H., Kiriyama Y., Kurita T., Kobayashi, T., Miyazawa, H. Commentary on the phototoxicity and absorption of vitamin B2 and its degradation product, lumichrome. *Pharm. Anal. Acta*, 2015, 6(8), 1000403.
7. Nakatsuma A, Wada S, Kamano J, Kiriyama Y, Kino, K., Ninomiya M\* The effects of herbal teas on drug permeability. *Integr Mol Med*, 2015, 3(1), 453-456.
8. Takahama K., Miyawaki A., Shitara, T., Mitsuya K., Morikawa, M., Hagihara M., Kino, K., Yamamoto A., Oyoshi T. G-quadruplex DNA- and RNA-Specific-Binding Proteins Engineered from the RGG Domain of TLS/FUS. *ACS Chem. Biol.*, 2015, 10, 2564-2569.
9. Kino, K.\*, Suzuki M., Morikawa M., Kobayashi, T., Iwai S., Miyazawa, H. Chlorella virus pyrimidine dimer glycosylase and Escherichia coli endonucleases IV and V have incision activity on 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone. *Genes Environ.*, 2015, 37, 22.
10. Kawada T, Suzuki M, Osahune M, Morikawa M, Kobayashi, T., Miyazawa, H., Kino, K.\* "The demethylation reaction of 8-methoxyguanine." *Photomed. Photobiol.* 2015, 37, 27-28.

#### 2014

1. Suzuki M., Kino, K.\*, Morikawa M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. "Calculating distortions of short DNA duplexes with base pairing between an oxidatively damaged guanine and a guanine." *Molecules*, 2014, 19(8), 11030-11044.
2. Morikawa M., Kino, K.\*, Senda T., Suzuki M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. "Formation of a flavin-linked peptide." *Molecules*, 2014, 19(7), 9552-9561.
3. Morikawa M., Kino, K.\*, Oyoshi T., Suzuki M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. "Direct analysis of guanine oxidation products in double-stranded DNA and proposed guanine oxidation pathways in single-stranded, double-stranded or quadruplex DNA." *Biomolecules*, 2014, 4(1), 140-159.
4. Morikawa M., Kino, K.\*, Asada E., Katagiri K., Mori-Yasumoto K., Suzuki M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. "N'-[2-(7,8-Dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[g]pteridin-10(2H)-yl) ethylidene]-4-nitrobenzohydrazide." *Molbank*, 2014, 2014(4), M836.
5. Kobayashi, T., Komori R., Ishida K., Kino, K., Tanuma S.-I., Miyazawa, H.\* "Tal2 expression is induced by all-trans retinoic acid in P19 cells prior to acquisition of neural fate." *Scientific Reports*, 2014, 4, 4935.
6. Suzuki M., Kawada T., Morikawa M., Kobayashi, T., Miyazawa, H., Kino, K.\* "Analysis of nucleobases incorporated opposite an oxidative guanine damage by human REV1" *Photomed. Photobiol.*, 2014, 36, 39-40.
7. Suzuki, M., Ohtsuki, K., Kino, K.\*, Kobayashi, T., Morikawa, M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. "Effects of stability of base pairs containing an oxazolone on DNA elongation." *J Nucleic Acids.*, 2014, 2014, 178350.

#### [著書・訳書]

##### [邦文総説・解説等]

1. 小林隆信、喜納克仁、宮澤宏 「神経細胞への運命決定に關与する因子の探索」香川県薬剤師会会誌, 2014, 154, 65-66.
2. 喜納克仁\*、鈴木雅代、森川雅行、宮澤宏 「グアニンの1電子酸化反応」放射線生物研究, 2015, 50(1), 305-320.



3. 大吉崇文、喜納克仁「DNA 損傷修復タンパク質 TLS/FUS によるエピジェネティクス制御」放射線生物研究, 2017, 52(3), 227-238

---



---

#### 口頭発表・学会発表 (2018年4月~2019年3月)

---

1. 平尾(鈴木)雅代, 竹田修三, 小林隆信, 喜納克仁, 宮澤宏, 瀧口益史「カドミウムによるがん細胞浸潤の亢進: アポリポタンパク質Eの発現はエピジェネティクス修飾を介して調節される」第45回日本毒性学会学術年会, 大阪, 2018年7月
2. 世良田恵美子, 小林隆信, 平尾雅代, 田中沙季, 喜納克仁, 宮澤宏「ミルクタンパク質κ-カゼインと相互作用するタンパク質の探索と同定」日本薬学会第139年会, 千葉, 2019年3月
3. 田中沙季, 小林隆信, 平尾雅代, 世良田恵美子, 喜納克仁, 宮澤宏「転写因子TAL2により制御される遺伝子の網羅的解析」日本薬学会第139年会, 千葉, 2019年3月
4. 川上充希, 喜納克仁, 川田大周, 大吉崇文, 所谷匡祐, 坪井里奈, 長船愛未, 穴吹隆人, 坂賀茜, 荒木麻由, 小林隆信, 宮澤宏「グアニン酸化損傷の熱に対する安定性」日本薬学会第139年会, 千葉, 2019年3月
5. 荒木麻由, 喜納克仁, 川田大周, 大吉崇文, 所谷匡祐, 坪井里奈, 長船愛未, 穴吹隆人, 坂賀茜, 川上充希, 小林隆信, 宮澤宏「グアニン酸化損傷のペリジン存在下における安定性」日本薬学会第139年会, 千葉, 2019年3月
6. 喜納克仁「グアニン酸化損傷の生成と、生物学的暗示[シンポジウム依頼講演]」日本環境変異原学会 第47回大会, 京都, 2018年11月

---



---

#### 特許

---

該当事項なし

#### その他、新聞報道等(2014年4月~2019年3月)

##### 2017

2017年度 日本薬学会中国四国支部 学生発表奨励賞 (坂賀: 学部生)

##### 2016

平成28年度日本環境変異原学会 研究奨励賞 (喜納)  
第33回リバネス研究費 L-RAD 賞 (喜納)

##### 2015

2015年度日本薬学会中国四国支部 奨励賞 (小林)  
日本薬学会中国四国支部学生発表奨励賞 (鈴木: 大学院生)

##### 2014

2014年度 日本薬学会中国四国支部 学生発表奨励賞 (川田: 学部生)



## 生体防御学講座

### Laboratory of Immunology

#### 教員

**教授 大岡 嘉治** 着任年月日：2005年9月1日  
最終学歴：1993年3月東京工業大学大学院博士課程修了。  
理学博士  
前職：大阪大学医学部助手

**助教 中妻(横田) 彩** 着任年月日：2006年8月1日  
最終学歴：2004年3月北里大学大学院博士課程修了。博士(医学)  
前職：独立行政法人産業技術総合研究所・年齢軸生命科学研究センター 第1号契約職員

#### 教育の概要

**担当科目：免疫学1/免疫学/基礎薬学演習4/治療薬学演習2**  
(中妻 彩)

免疫系は、外部から侵入してきた細菌やウイルスからの攻撃や、異常を生じた自己細胞による組織破壊から体を守る仕組みである。この仕組みが、どのような構成要員によって、どのような役割が担われ、どのように目的を達成しているのか、基本的事項について解説した。その上で、この仕組みが破綻した時に生じるアレルギーや自己免疫などの疾患について概説した。免疫学は現代の生命科学に多くの示唆を与え、様々な方法論誕生の契機を作った。その考え方を楽しみながら身に付けられるように努めた。毎回、その講義の要点を問う課題プリントの提出を課し、教科書以外の資料としてハンドアウトも作成して配付した。

**担当科目：免疫学2/治療薬学4/治療薬学演習1,2/生体機能演習**(大岡 嘉治)

3年生の必修教科として講義した免疫学の基礎に立脚して、薬学科4年生に、その発展としての現代免疫学について解説するとともに、環境要因や内的要因によって免疫系が攪乱された時に生じるアレルギー、自己免疫、AIDSなどの免疫関連疾患およびその治療法と治療薬について解説した。さらに、免疫反応の臨床応用に関する実際と将来への展望について概説した。

**担当科目：早期体験学習**(分担：大岡 嘉治)

早期体験学習は、1年生または一部の編入生の必修科目であり、薬剤師が働く医療現場や職場を体験して薬剤師の仕事の概要を学ばせ、その重要性と今後の薬剤師に期待される役割について討議、発表させることにより、薬剤師になるための意識と意欲を高めることを目的とする。この早期体験学習の責任者として、学生が実習先に出掛けるにあたっての注意点と心構えを指導し、また、実習後のレポート作成の方法に

ついて講義した。さらに、他の数名の教員とともに、グループディスカッションと成果発表を指導した。それぞれの実習先へのスムーズな出発管理や、訪問スケジュールの急な変更など、多くの困難はあったが、無事、全員が必要な実習を行うことができた。その結果、多くの学生が薬剤師になるための学習意欲を大いに高めた。発表会などでその成果が示された。

**担当科目：医学英語**(大岡 嘉治)

アドバンスト教育プログラム・先進薬学コースの学生が主に選択する科目である。生物・医学系の英語文献を読んで理解させ、医療現場に必要な英語を指導した。さらに、外部講師として、海外で医療に関する研鑽を積み、実際に医療現場で英語を用いて活躍している香川県立中央病院・横田恭子医長を招き、薬剤師に必要な基本的かつ実用的な英語会話を学ぶ機会を与えた。

**担当科目：臨床免疫学(保健福祉学部臨床工学科)**(中妻 彩)

免疫系は、外部から侵入してきた微生物、ウイルス、毒素などからの攻撃や、異常を生じた自己細胞による組織破壊から体を守る仕組みである。この仕組みが、どのような構成要員によって、どのような役割が担われ、どのように目的を達成しているのか、基本的事項について解説した。その上で、この仕組みが破綻した時に生じるアレルギーや自己免疫などの疾患について概説した。免疫学は現代の生命科学に多くの示唆を与え、様々な方法論誕生の契機を作った。その考え方を学びながら、免疫学の基礎知識を習得することを目指した。毎回、その講義の要点を問う課題プリントの提出を課し、教科書以外の資料としてハンドアウトも作成して配付した。

**担当科目：衛生薬学3**(大岡 嘉治)

衛生薬学分野の中から、特に環境衛生学について重点的に講義を行った。近年、地球の温暖化、環境ホルモン、土壌・水質・大気汚染等の地球環境問題が社会的関心を集めている。これらの地球環境問題を理解する上で必要なヒトの生活活動と地球生態系の関わりを解説するとともに、ヒトの生活活動の維持が環境に及ぼす影響とそれを正しく評価する方法について習得することを目的として講義を行った。

**担当科目：薬理遺伝学**(大岡 嘉治)

本講義では、古典的なメンデル遺伝学から最新の分子生物学を基本に、薬に対する反応性に関わる遺伝的因子の重要性を解説し、遺伝的要因が薬の効果や副作用の予知にどのように利用されているか理解するよう努めた。

**担当科目：衛生・免疫実習**(分担：大岡 嘉治、中妻 彩)

## 生体防御学講座

この実習の免疫実習部分を当講座で担当し、抗原の定義と種類、抗体、補体、抗原抗体反応の特徴、試験管内抗原抗体反応の種類について解説し、これらを利用したアッセイ法の技術を習得させた。

### 講座配属学生の指導（分担：大岡 嘉治、中妻 彩）

薬学科3年生、4年生、5年生及び6年生の特別実習または卒業研究を指導し、さらにそれぞれに応じた学習指導を行った。

#### 管理・運営に係ること

大岡嘉治：香川薬学部動物実験委員会委員長

早期体験学習委員会委員長

予算委員会委員

OSCE 実施委員会委員 誘導待機担当（香川校）

実務実習訪問（香川県）

入試問題作問委員（生物系）

国家試験問題検討委員会（衛生薬学部会）

サイエンスミニキャンプ（7月16日）

中妻 彩：香川薬学部動物実験委員会委員

広報委員会委員

CBT 対策実施小委員会委員

オープンキャンパス 研究室体験（5月26日）、

サイエンスミニキャンプ（7月16日）

#### 研究の概要

##### 2018年の研究活動の概要：

##### 研究テーマと目標：

免疫細胞の移動と免疫反応の制御のメカニズム。特に、ビタミンA、Dや種々のホルモンなどの核内受容体リガンドによる免疫系機能調節の役割について、腸管などの粘膜系を中心に研究し、アレルギーや自己免疫病などの免疫学的疾患やその他の炎症性疾患および腫瘍に対する治療および創薬への新たな基盤造りを目指している。

##### 背景と成果の概要：

免疫系がその役割を果たすためには、必要な機能を持つ免疫細胞が体的確な場所に移動する必要がある。免疫系の司令塔であるT細胞は血液やリンパ液の流れに乗って全身を巡回しているが、抗原と出会い活性化されるまでは二次リンパ系器官以外の組織には移入できない。しかし、一旦、二次リンパ系器官で抗原と出会って活性化/メモリーT細胞となると通常の組織にも移入できるようになる。但し、抗原との出会いの場所である二次リンパ系器官が所属する組織に特異的に移入（ホーミング）する傾向がある。例えば、腸関連の二次リンパ系器官（パイエル板や腸間膜リンパ節）で抗原刺激を受けたT細胞は、小腸に特異的にホーミングする傾向がある。T細胞の組織特異的なホーミング制御の分子機序は全く不明

だったが、2004年に私達は、ビタミンA由来のレチノイン酸が、T細胞に小腸ホーミング特異性をインプリントする生理的因子であることを発見し、さらに、パイエル板や腸間膜リンパ節の樹状細胞の中には、レチノイン酸合成の鍵を握る酵素RALDH (retinaldehyde dehydrogenase) を発現してビタミンA (レチノール) からレチノイン酸を生成する能力を持つものが存在することを発見した (Immunity 21:527-538, 2004)。これらの樹状細胞は、T細胞に抗原提示する際にレチノイン酸を与えることで、小腸ホーミング特異性をインプリントする。B細胞の小腸へのホーミングについても同様なメカニズムが関与しており、レチノイン酸がT細胞非依存性IgA抗体産生を促進することも、2006年に von Andrian 教授 (Harvard 大) らとの共同研究で明らかにした (Science 314:1157-1160, 2006)。

2009年には、個々の樹状細胞において、RALDHの相対活性を計測する方法を確立し、レチノイン酸産生能力を持つ樹状細胞サブpopulationを同定した。レチノイン酸産生能力は、樹状細胞の成熟とRALDHのアイソフォームRALDH2の発現にほぼ依存していた。それに基づき、腸において樹状細胞にRALDH2発現を誘導する生理的因子を探索し、GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) が、主要な役割を果たすことを発見した。レチノイン酸自体も必須補助因子として関与していた。また、IL-4とIL-13は、GM-CSFと同様な効果を示し、GM-CSFと相乗的に作用したが、受容体欠損マウスの解析から、これらは必須因子ではないことが判明した。Toll様受容体からの刺激も、樹状細胞の成熟と同時にRALDH2発現を促進した (Int Immunol 21:361-377, 2009)。

レチノイン酸は、以前よりT細胞のヘルパーT細胞1型(Th1)および2型(Th2)への機能分化にも影響を与えることが、私達の研究を含めて明らかとなっていた (Int Immunol 15:1017-1025, 2003)。2007年になって、私達の発見したレチノイン酸産生樹状細胞が、リンパ球の移動ばかりでなく、誘導型Foxp3+制御性T細胞(iTreg)の分化を促進し、炎症促進性Th17細胞の分化を抑制することが、複数のグループによりほぼ同時期に報告された。これは、レチノイン酸が、経口免疫寛容の成立と、それによる全身性の抗原特異的免疫反応の抑制に関与する可能性、および炎症反応の制御に関与する可能性を示唆した。私達は最近、ビタミンA欠乏下では、T細胞ばかりか、腸間膜リンパ節の樹状細胞の性質が著しく変化し、経口抗原特異的でIL-13とTNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) を高産生する新規炎症性Th細胞を誘導することを見出した。ビタミンA欠乏下では一般に抗体産生反応が低下することが広く知られていたが、私達は、食物抗原に対しては、著しく強いIgG1抗体産生およびIgE抗体産生がIL-13依存性に誘導されうることも見出した。この反応には上記IL-13高産生性の新規炎症性Th細胞が関与すると考えられる (Mucosal Immunol 7:786-801, 2014 [2013 Nov 13. Epub ahead of print])。現在、この新規Th細胞の性質と分化誘導機序およびアレルギー炎症性疾患における役割について解析を進めている。



このように、ビタミンAレベルによる免疫反応の制御と免疫学的疾患との関係を解析しており、さらに、免疫細胞の腸組織ホーミング受容体発現におけるレチノイン酸作用の分子機序 (J Immunol 186:733-744, 2011)、T細胞におけるレチノイン酸分解系の免疫制御における役割 (PLoS ONE 6:e16089, 2011)、そして、レチノイン酸受容体 (RAR) とヘテロダイマーを形成する RXR のリガンドや環境化学物質によるレチノイン酸シグナルの増幅と攪乱 (J Immunol 185:5289-5299, 2010; J Immunol 191:3725-3733, 2013) についても研究を進めている。さらに、樹状細胞における RALDH2 発現の分子機構を解析し、レチノイン酸の結合した RAR/RXR ヘテロダイマーが、RALDH2 遺伝子の直近上流に存在する通常の半分のレチノイン酸応答配列 (RARE) half-site に結合することが重要であり、この配列が多く種の共通に存在することを明らかにした (PLoS ONE 9:296512, 2014)。

ビタミンA欠乏下では、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) によって誘導される大腸炎と、さらに azoxymethane との併用で誘導される大腸癌の形成が、著しく促進されることをマウスモデルで証明した。つまり、ビタミンAがこれらの誘導と形成に対する抑制効果を持つことが示唆された (BioMed Res Int Article ID 4874809, 2016)。このビタミンAの効果にも、レチノイン酸が関わっていることが推定される。上述のように、我々は、レチノイン酸産生樹状細胞の分化誘導に、GM-CSF とレチノイン酸自体が重要な役割を果たすことを示したが、さらに成熟誘導刺激として Toll 様受容体からの刺激を加えると、レチノイン酸産生能は上昇するものの、同時に炎症性サイトカインを産生することを見出した。しかし、定常状態のマウスの腸間膜リンパ節に存在するレチノイン酸産生樹状細胞は、炎症性サイトカインを産生しない。そこで、我々は、腸に存在する新たな成熟誘導刺激を探索した。その結果、固相化 E-cadherin などによるインテグリン  $\beta$ 1 からの刺激によって、炎症性サイトカインを産生せず、高いレチノイン酸産生能を持つ樹状細胞を分化誘導することに成功した。レチノイン酸産生樹状細胞の分化成熟に、腸粘膜上皮に発現する E-cadherin などが寄与していることが示唆された。In vitro で分化誘導されたこれらの樹状細胞は、効率良く腸帰巢性 iTreg を誘導すること、さらに DSS 誘導大腸炎を有意に緩和することを明らかにした (Sci Rep 6: 37914, 2016)。

#### 外部資金導入実績

- 1) 科学研究費補助金：基盤研究 C 「レチノイン酸による IL-13 高産生炎症性 Th 細胞の制御とアレルギー治療法の研究」(2016年度-2020年度)(2年延長) 代表：中妻 彩
- 2) 武田科学振興財団 薬学系研究奨励金：「新規 IL-13 高産生炎症性 T 細胞によるアレルギー炎症性疾患の発症機序の解明」(2014年度-2016年度) 代表：中妻 彩
- 3) 科学研究費補助金：基盤研究 C 「腸管免疫系における樹上細胞分化を制御する転写因子 Eos の機能解明」(2015年度-2018年度)(1年延長) 代表：大岡 嘉治

#### 内部・外部との共同研究

- 1) 宋 時栄教授, 加藤 千恵子助手 (徳島文理大学香川薬学部病態生理学講座?) 組織化学的解析
- 2) 中井 雄治教授 (弘前大学食料科学研究所) DNA マイクロアレイ解析

---

#### 外部誌上発表 (2014年4月~2019年3月)

---

##### [原著論文]

##### 2016

1. Yokota-Nakatsuma, A., Ohoka, Y., Takeuchi, H., Song, S.-Y., and Iwata, M.: Beta 1-integrin ligation and TLR ligation enhance GM-CSF-induced ALDH1A2 expression in dendritic cells, but differentially regulate their anti-inflammatory properties. *Sci Rep.* 6:37914 (2016).
2. Okayasu, I., Hana, K., Nemoto, N., Yoshida, T., Saegusa, M., Yokota-Nakatsuma, A., Song, S.-Y., and Iwata, M.: Vitamin A inhibits development of dextran sulfate sodium-induced colitis and colon cancer in a mouse model. *BioMed Res Int*: Article ID 4874809 (2016).

3.

##### 2014

1. Ohoka, Y., Yokota-Nakatsuma, A., Maeda, N., Takeuchi, H., and Iwata, M.: Retinoic acid and GM-CSF coordinately induce retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) expression through cooperation between the RAR/RXR complex and Sp1 in dendritic cells. *PLoS One.* 9(5):e96512 (2014).
2. Yokota-Nakatsuma, A., Takeuchi, H., Ohoka, Y., Kato, C., Song, S.-Y., Hoshino, T., Yagita, H., Ohteki, T., and Iwata, M.: Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol.* 7(4):786-801 (2014). Epub 2013 Nov 13.

##### [邦文総説・解説等]

##### 2017

1. 中妻 彩. 「レチノイン酸による炎症誘導性樹状細胞と新規 IL-13高産生炎症性T細胞の制御」 *Yakugaku Zasshi.* 137(12):1491-1496(2017).

##### 2014

2. 中妻 彩, 岩田 誠. 「ビタミンAによる炎症誘導性樹状細胞の制御」 *炎症と免疫.* 22(4):295-299(2014).

---

#### 口頭発表・学会発表 (2018年4月~2019年3月)

---

##### [学会発表]

1. 岩倉裕璃, 植松美月, 岩田誠, 中妻彩, 大岡嘉治. 「Th1、Th2 サイトカイン遺伝子発現に対するレチノイン酸シグナルの解析」日本薬学会 第139年会、幕張メッセ、千葉県、3月21日、2019.
2. 植松美月, 岩倉裕璃, 岩田誠, 中妻彩, 大岡嘉治. 「ヒト IL-13

## 生体防御学講座

遺伝子発現に対するレチノイン酸シグナルの役割」日本薬学会 第 139 年会、幕張メッセ、千葉県、3 月 21 日、2019.

3. 松本佳奈子、劉康、岩田 誠、大岡嘉治、中妻彩.「新規 IL-13 高産生炎症性ヘルパーT (Th) 細胞と Th2 細胞及び Th9 細胞の誘導条件の比較」日本薬学会 第 139 年会、幕張メッセ、千葉県、3 月 21 日、2019.
4. 劉康、松本佳奈子、岩田 誠、大岡嘉治、中妻彩.「ビタミン A 欠乏マウスにおける経口抗原特異的な新規 IL-13 高産生炎症性ヘルパーT (Th) 細胞の誘導」日本薬学会 第 139 年会、幕張メッセ、千葉県、3 月 21 日、2019.

---

---

### 特許

---

---

### その他、新聞報道等

#### [受賞]

1. 中妻 彩「日本食品免疫学会第 9 回学術大会ポスター賞」
2. 中妻 彩「平成 28 年度日本薬学会中国四国支部奨励賞」
3. 中妻 彩「日本食品免疫学会第 12 回学術大会ポスター賞」

### 社会貢献



## 衛生薬学講座

### Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences

#### 教員

**教授 野地 裕美** (2013年4月より)

着任年月日：2006年4月1日(准教授)

最終学歴：北海道医療大学薬学部卒業。

博士(薬学)、薬剤師、臨床検査技師

前職：北海道医療大学 助手

**准教授 竹内 一**

着任年月日：2013年4月1日(生体防御学講座から異動)

最終学歴：東京大学大学院博士課程修了。博士(医学)

前職：チューリッヒ大学 Postdoctrand

**講師 桐山 賀充** 着任年月日：2005年4月1日

着任年月日：2005年4月1日(助手)

最終学歴：北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了。

博士(薬学)、薬剤師

前職：McGill University Health Center 博士研究員

#### 教育の概要 (2018年)

**担当科目(対象学年、講義時期、担当者)：衛生薬学1(2年、後期：野地)・衛生薬学4(3年、後期：野地)・毒性学(4年、前期：野地)**

薬剤師の本来の役割は、医師や他の医療スタッフと共に公衆衛生の向上と増進に寄与することである。衛生薬学は、人間集団全体の生命を病気から守り、その健康レベルの向上を目指している学問領域である。したがって、医薬品や生体成分の反応性、医薬品の作用・動態・疾患との関わりや患者に適した薬物の選択・用法・用量など、疾患の治療に関わる他の領域の薬学教育とは異なって、衛生薬学では病気にならないようにするにはどうしたらよいかについて学ぶ予防薬学とも呼ばれるユニークな薬学領域である。将来、薬学生が薬学出身者として、あるいは薬剤師として社会に巣立った際には、医薬品の専門家として社会に貢献することは当然であるが、それと同時に食、生活習慣、生活環境と健康との関わりを理解した「疾病を予防する健康の専門家」としても貢献しなければならない。

「衛生薬学1」では、社会を対象として病気を予防し、健康を増進する概念や方法、意義について学習すると共に、健康を脅かす感染症や生活習慣病からの予防について理解することを目的としている。したがって、生化学、微生物学、で学習した内容や、日常的に新聞等で報道される保健衛生や公衆衛生に関連した記事とも密接に関連しているので、これらの内容も包含しながら講義をするように努めた。

「衛生薬学4」では、微生物、自然毒、カビ毒などの有害生

物による食中毒や食品添加物、農薬、工業製品さらに環境汚染物質などの化学物質による食品汚染がヒトの健康に及ぼす影響を理解する。さらに、食品の安全を守るための法制度と化学物質の安全性評価とその規制について理解し、食品の安全性と食品衛生に関する知識を習得することを目的としている。

本講義内容は、微生物学、衛生化学の講義内容と密接に関連しており、それらと関連させながら講義を進めて行くと共に、中毒症状やその解毒方法については、薬理学とも関連づけて講義を行った。教科書を中心に講義を行ったが、ノート作成の手助けになるようにイラストを交えたプリントを作成するなどの工夫を行った。

化学物質は体内に吸収された後、組織に分布し、代謝変化を受けて、体外に排泄される。生体内での代謝による化学物質の変化は、医薬品や化学物質の薬理作用や有害作用の発現と密接に関連しており、極めて重要である。

「毒性学」の講義では、これらの点を踏まえて薬毒物の1) 体内動態、2) 代謝に関与する酵素と反応機構、3) 代謝による薬効・毒性の変化、4) 薬物代謝に影響を及ぼす因子、5) 薬物相互作用、さらに6) 化学物質の毒性について、薬剤学、薬理学、生理化学、生化学、有機化学で学習した内容を関連づけながら電子黒板を用い、プリントを利用して解説した。また、講義のはじめにミニテストを実施して学生の理解度を確かめながら講義を進めた。

#### **担当科目：衛生薬学2(担当者:竹内)**

健康維持に必要な栄養を科学的に理解し、食品中の栄養素の種類と代謝、生理機能を説明できる。食品化学に関する基本的な知識を理解し、食品の品質や機能について説明できる。栄養素の過不足による主な疾病を列挙し説明できる。

教育内容面での取り組み：授業内容を要約したプリントと練習問題を作成し、内容を理解できるようにした。

#### **担当科目：アカデミックスキル(担当者:桐山、竹内)**

細胞生物学や機能形態学に関しての補講を行い、学生の理解度の向上に役立てるようにした。

読解力向上のための演習を行い、授業全般に対する理解力の向上に役立てるようにした。

#### **担当科目(対象学年、講義時期、担当者)：応用生物B(1年前期：桐山)、数学A(1年前期：桐山)、薬学数学(1年前期：桐山)、文理学(1年前期：桐山)、エクスペリメントスキル(1年前期：後期)**

「文理学」では、初年次教育として、細胞生物学および数

学について1年生を対象として勉強会を行い、1年生の学力向上に努めた。「エクスペリメントスキル」では、薬学における実験の基礎となる実験機器の取り扱い、溶液の作製、データ解析、およびレポート作成法について学習する。実際の生理食塩水の調整を行うことで、モル濃度の計算や溶液の基本的性質を理解できるように、また、種々の実験器具や測定装置の使用法が学べるように工夫した。さらに、データの取り扱い、図表の作成、レポート作成ができるようにした。

**担当科目：衛生・免疫実習(担当者:野地、竹内、桐山)**

「衛生・免疫実習」では、(1) 油脂の変質試験、食品添加物試験の個別試験を実施して、食品の安全性と衛生管理などに関する基本的知識と技能を修得する。(2) 水道水の水質検査、水質汚濁の主な指標の測定、主な大気汚染物質の濃度の測定、室内環境を評価するための代表的な指標の測定を実施して、環境汚染物質に関する基本的知識と技能を修得し、環境の改善に向かって努力する態度を身につけ、人の健康にとってより良い環境の維持と向上に貢献できるようになることを目的としている。

各実習項目では、食の安全や環境汚染に関心を持つように、身近な試料を用いて実験を行った。

学生は、興味を持って実習に取り組み、目的は概ね達成されたものと思われる。

**担当科目 (対象学年、実施時期：担当者)：特別実習 (4年、5年通年：野地、竹内、桐山)**

「特別実習」では、講座に配属した4年生を対象に、本講座の研究課題に関する実習を行った。本実習では、先ず、課題の遂行に必要とされる実験手技を正確に実施できるように繰り返し学習させた。これらの実験手技には、ピペッティング操作、種々の緩衝液の作製、細胞培養用培地の調製、細胞培養、細胞の計数、正立および倒立顕微鏡、蛍光顕微鏡下での細胞の観察、培養細胞からのDNAやmRNAの分離精製、核酸の寒天ゲル電気泳動による分離と精製、細胞の可溶化、細胞内タンパク質のSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動による分離、Western blotによる細胞内タンパク質の検出、polymerase chain reactionによる発現遺伝子の増幅、real-time polymerase chain reactionによるmRNAの検出、発現ベクターへの特定遺伝子の組込みと大腸菌への導入、増幅された特定遺伝子の培養細胞への導入、化学発光法によるタンパク質の検出、などが含まれる。これらの実験手法の一部分は、すでに3年生までの学生実習で経験しているが、未習得の手法と併せて、個々の学生がより正確に操作することができるように指導した。この実習を通じて、単に実験手法を修得させるだけでなく、講座における日常生活や研究の遂行に必要とされる心構え、実験結果の解釈のしかたと次のステップに進展させるための考え方、目標に到達できた際の達成感など、座学や通常の学生実習では十分に学習したり感じ

ることができない部分についても指導することができ、学生の向上心を醸成する上で役立った。

**担当科目 (対象学年、実施時期：担当者)：卒業研究 (5年、6年、通年：野地、竹内、桐山)**

「卒業研究」では、学生1人1人が本講座における研究課題に個別に取り組んだ。研究を実施するにあたり、担当教員の指導のもと、各人の研究テーマに関する情報を収集して実験を行った。得られた実験結果を整理して取り纏め、研究室で口頭発表させた。6年生は、得られた結果を卒業論文としてまとめ、5月に実施した卒業研究発表会でポスターにて発表した。この卒業研究を通して、学生が課題に関する情報を収集する力、情報をまとめる力、発表する力を向上させるだけでなく、担当教員と実験方法や実験結果に関するディスカッションを通して、薬剤師として必要なコミュニケーション能力や問題解決能力を育成する上で役立ったと考えられた。

**担当科目 (対象学年、実施時期：担当者)：臨床栄養学 (5年、後期、アドバンスト教育：伊藤、野地、手島、竹内；外部講師 黒川、篠永)**

長期実務実習後に行うアドバンスト教育プログラムの講義科目の一つである「臨床栄養学」では、実習で体得した経験や知識をさらに発展させ、薬剤師として臨床の場で必要とされる疾病の予防と健康の維持に役立つ臨床栄養学を修得する目的で開講された。栄養学の基礎について学んだあと(竹内准教授が担当)、臨床の場で活躍されている高松赤十字病院の管理栄養士である黒川先生と三豊総合病院薬剤師の篠永先生に実践的な臨床栄養学の講義をしていただき、その講義内容をもとに課題を設定してレポートにまとめた。また、特任教授の手島先生からは食品衛生に関する講義をしていただき、スモールグループディスカッションを実施した。将来、薬剤師として地域医療で貢献する上で必要な、知識や態度の修得に役立ったものと考えられる。

**担当科目：アドバンスト教育プログラム「地域医療コース」(伊藤、野地、竹内)・薬学科・必須**

高齢者を対象とした訪問(在宅)医療を地域医療と考えてしまうが、本来どのような事を地域医療と言うのであるか、非常にその範囲が広く把握する事が困難であります。平成25年度の本コースでは、大きく2つのテーマに着目して開講した。

- 1： 訪問(在宅)医療を1. 施設と2. 個人宅の2つに分け、おなじ訪問(在宅)医療であるが訪問先によりどの様な違い(薬剤師の心構えや対応など)があるのかを実習した。
- 2： 老人施設において2日間の介護実習を行った。

**管理・運営に係ること**

野地裕美：薬学科長



国試対策委員会委員長

教務委員

第4回オープンキャンパス 研究室体験担当

OSCE 評価者 (香川薬学部)

竹内 一: OSCE 委員

CBT 対策委員

国試対策委員

動物実験委員

早期体験学習委員

中央機器室生物系機器室管理者

実務実習訪問 (香川県)

第4回オープンキャンパス 研究室体験担当

桐山賀充: 初年次教育委員

CBT 対策委員、CBT 実施委員

CBT システム管理責任者 (代理)

OSCE リカバリー担当 (香川薬学部)

第4回オープンキャンパス 研究室体験担当

### 研究の概要

[研究の達成目標、その意義・背景]

研究テーマ: 細胞外 pH の酸性化が関節リウマチの炎症応答を調節するしくみ (野地)

慢性炎症性自己免疫疾患である関節リウマチ(RA)では、関節滑膜で著しい血管新生が認められ、滑膜細胞が異常増殖してパンススを形成し、関節軟骨が破壊される。滑膜細胞が異常増殖して激しい炎症が生じるRAでは関節滑液のpHが低下することも知られており、この関節腔内の局所的酸性化が炎症を増幅してRAの病態の増悪に寄与している可能性が考えられる。この点を明らかにする目的で、細胞外pHの酸性化がRA滑膜細胞(RASC)の炎症応答に及ぼす影響を解析した。その結果、細胞外pHが低下すると、アグリカンを分解する酵素であるADAMTS4 mRNAとタンパク質の発現量が増大したが、関節破壊において主要な役割を果たすMMP-3の mRNA発現量には影響しなかった。滑膜細胞を酸性環境下で48時間培養した際に認められるADAMTS4発現は、OGR1→Gq→p38 MAPKあるいはNFκB経路を介して誘発されることが明らかになった。以上の結果は、RAなどの炎症性関節疾患において、関節滑膜組織周辺のpHの低下が関節破壊を亢進し、炎症性サイトカインのような炎症性因子と協同して炎症反応を相乗的に増強し、病態の増悪を促している可能性を示しており、RAの新しい治療法や治療薬の開発のための糸口を与えていると考える。

[外部資金導入実績]

1. 日本学術振興会 科学研究費補助金・基盤(C)

「細胞外 pH の酸性化が LPA 受容体を介した関節リウマチ病態形成を促進するしくみ」(2014-2017 年度)

代表: 野地裕美

[内部・外部との共同研究]

1. 岡島史数教授 (青森大学薬学部)

研究テーマ: レチノイド X 受容体(RXR)刺激による T 細胞分化への影響の解析 (竹内)

レチノイン酸(RA)刺激は、リンパ球の分化に影響を与えることが知られている。RA 刺激を受けた T 細胞は、免疫抑制性の制御性 T 細胞への分化が促進される一方、炎症性サイトカインを分泌する Th17 細胞への分化は抑制される。RA 受容体は、RXR とヘテロ二量体を形成するが、RA 刺激の役割が上記のように明らかになりつつあるのに対して、RXR 刺激が与える影響については未だ不明である。そこで我々は RXR 刺激が T 細胞分化に与える影響について解析を行った。

その結果、RXR 刺激は RA 刺激と協調して制御性 T 細胞分化を促進することが明らかになった。また、RXR 刺激は RA 刺激のみならず、他の核内受容体刺激とも協調して Th17 分化を抑制することが判明した。これらの作用は *in vivo* での T 細胞分化誘導系でも機能したことから、RXR 刺激を用いた新たな免疫制御法の開発の基盤的知見となった。

[内部・外部との共同研究]

1. 大岡嘉治教授, 中妻彩講師 (徳島文理大学香川薬学部生体防御学講座) 免疫学的解析
2. 影近弘之教授 (東京医科歯科大学生体材料工学研究所):  
RAR, RXR アゴニスト、アンタゴニストの提供

研究テーマ: オートファジーおよびマイトファジーの機構に関する研究 (桐山、野地)

中枢神経系において、アストロサイトは神経細胞への栄養の供給、脳血液関門の構築、細胞外のイオンバランスの維持、神経細胞の接合の維持、および神経細胞と他のアストロサイトと連携した情報処理などの重要な役割を担っている。従って、中枢神経系が適切に働くためには、神経細胞だけでなくアストロサイトの恒常性の維持が必要である。細胞の生存とホメオスタシスの維持は、機能を喪失した細胞内構成物質の除去に大きく依存している。オートファジーは、様々な障害によって機能不全となったタンパク質や細胞内小器官を隔離・分解する機構である。我々は、C6 グリオーマ細胞において、活性酸素種(ROS)によりオートファジーの進行に重要な役割を持つ LC3 の関連タンパク質である LC3A, GABARAP, GABARAPL1 および GABARAPL2 が、LC3B と比較して強く誘導される事を見出した。また、誘導されたこれら LC3 の関連タンパク質には、オートファゴソームに結合するために必要なフォスファチジルエタノールアミンの付加が LC3B と比較して極めて弱い事から、従来考えられていたオートファゴソームの形成以外の役割が示唆された。LC3 の関連タンパク質は、お互いと結合できる事、さらに、他のアダプタータンパク質など複数のタンパク質と結合できる事から、オートファゴソームの閉鎖やリソソームとの融合などのオートファゴソーム外膜での重要な役割を担っ

ている可能性が考えられる。オートファジーのしくみを明らかにすることは、様々な疾患の病態の解明と細胞の機能調節機構の詳細を理解する上で大いに役立つものと考えており、分子レベルの解析をさらに進めている。

---

**外部誌上发表表** (2014年4月~2019年3月)

---

**2018**

1. Kiriyama Y. and Nochi H. Intra- and Intercellular Quality Control Mechanisms of Mitochondria. *Cells*.7:1, (2018)
2. Kiriyama Y. and Nochi H. Role and Cytotoxicity of Amylin and Protection of Pancreatic Islet  $\beta$ -Cells from Amylin Cytotoxicity. *Cells*.7:95, (2018)

**2017**

**2016**

1. Yokota-Nakatsuma, A, Ohoka, Y., Takeuchi, H., Song, S.-Y. and Iwata, M. Beta1-integrin ligation and TLR ligation enhance GM-CSF-induced ALDH1A2 expression in dendritic cells, but differentially regulate their anti-inflammatory properties. *Sci Rep*. 6, 37914 (2016).
2. Kiriyama, Y., Kasai, K., Kino, K. & Nochi, H. Induction of the expression of GABARAPL1 by hydrogen peroxide in C6 glioma cells. *Integr Mol Med* 3, 675-679 (2016).
3. Kiriyama, Y. and Nochi, H. D-Amino Acids in the Nervous and Endocrine Systems. *Scientifica (Cairo)*, 6494621 (2016).

**2015**

1. Kiriyama, Y., Kino, K., and Nochi, H. Autophagy and amino acids with their metabolites. *Integr Food Nutr Metab* 2:151-155 (2015).
2. Kiriyama, Y., Ozaki, A., Kino, K., and Nochi, H. Effects of CCCP on the expression of GABARAPL2 in C6 glioma cells. *Integr Mol Med* 2: 177-180 (2015).
3. Kino, K., Nakatsuma, A., Nochi, H., Kiriyama, Y., Kurita, T., Kobayashi, T., and Miyazawa, H. Commentary on the Phototoxicity and Absorption of Vitamin B2 and Its Degradation Product, Lumichrome. *Pharm Anal Acta* 6:403 (2015).
4. Kiriyama, Y., and Nochi, H. The Function of Autophagy in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 16: 26797-26812 (2015).
5. Nakatsuma, A., Wada, S., Kamano, J., Kiriyama, Y., Kino, K., and Ninomiya, M. The effects of herbal teas on drug permeability. *Integr Mol Med* 3: 453-456 (2015).
6. Nakatsuma, A., Kiriyama, Y., Kino, K., and Ninomiya, M. Diabetes drugs that protect pancreatic  $\beta$  cells. *Integr Mol Med* 3: 467-472 (2015).

**2014**

1. Ohoka, Y, Yokota-Nakatsuma, A, Maeda, N, Takeuchi, H. and Iwata, M.: Retinoic acid and GM-CSF coordinately induce retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) expression through cooperation between the RAR/RXR complex and Sp1 in dendritic cells. *PLoS One*. 9(5): e96512 (2014).
2. Yokota-Nakatsuma, A., Takeuchi, H., Ohoka, Y., Kato, C., Song, S.-Y., Hoshino, T., Yagita, H., Ohteki, T., and Iwata, M. Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol*. 7(4):786-801 (2014). Epub 2013 Nov 13.

[邦文総説・解説等]

---

**口頭発表・学会発表** (2018年4月~2019年3月)

---

1. 桐山賀充、谷 安菜、岡本涼子、角谷美名子、野地裕美 「グリオブラストーマ細胞 A172 における NO による免疫チェックポイント分子リガンドの発現誘導」  
日本薬学会第 139 年会、千葉県、3 月 21 日

---

**特許**

---

1. 野地裕美、田元浩一ほか (2013) 「ロイヤルゼリー抽出物及びヒト骨芽細胞増殖抑制剤」  
特許第 5552277 号

---

**その他、新聞報道等**

---

該当事項なし

---

**社会貢献**

---

野地裕美：日本薬学会環境・衛生部会委員 (2006年～)  
衛生薬学協議会衛生薬学担当教員会議委員 (2006年～)  
日本私立薬科大学協会薬剤師国家試験問題検討委員会衛生薬学部会委員 (2006年～)  
香川県環境保健研究センター・研究テーマ外部評価委員会委員 (2014年4月～)  
日本薬学会代議委員 (2017年2月～)  
香川県ふぐ調理師免許作問委員 (2018年4月～)



## 薬理学講座

### Laboratory of Neuropharmacology

#### 教員

**教授 山田麻紀** 着任年月日：2016年 4月 1日  
最終学歴：1996年 3月 東京大学大学院医学研究科博士課程修了。博士（医学），薬剤師。

前職：東京大学アイソトープ総合センター 研究員

**助教 久保山和哉** 着任年月日：2017年 6月 1日  
最終学歴：2011年 3月 九州大学大学院薬学研究院博士課程修了。博士（薬学），薬剤師。

前職：自然科学研究機構基礎生物学研究所 研究員

#### 教育の概要

担当科目：

治療薬学2（山田・久保山）

治療薬学3（山田）

治療薬学演習（山田・久保山）

薬物治療学2（山田）

国試対策講義（山田）

特別実習（山田・久保山）

薬理学実習（山田・久保山）

長期実務実習（山田・久保山）

初年次教育（久保山）

本講座では、新カリキュラム対応の「治療薬学2」（2年次後期）、「治療薬学3」（3年次前期）、薬物治療学2（4年次前期）の3科目の講義を山田および久保山が担当した（治療薬学2, 3は他講座の先生も分担）。また、オムニバス復習講義+演習「治療薬学演習」（3年次後期~4年次）、において山田は2コマの講義演習の他、とりまとめ（試験採点なども含む）を担当した。

この他、国試対策講義のうち、生物、薬理、病態生理・薬物治療学の分野を山田が分担した。

治療薬学2・3では、薬の効く仕組みを理解することを目的として、生理学、病態生理学、薬物治療を包括して、薬物の作用機序を学修することを目標とした。薬物治療学2では、循環器系、血液・造血器系、代謝性疾患、内分泌系疾患の治療薬について、広くそれらの薬理学的性質・適応・副作用・禁忌などを復習することにより、知識の整理を目標とし、講義・演習形式の授業を山田が担当した。

実習は、薬理学実習を分担した。新カリキュラムの導入に伴い、特にアクティブ・ラーニングを重視したプログラムの導入を試み、主に久保山が検討して新しい実習プランを立ち上げた。

講義では、昨年度の問題点を踏まえて以下のように改善することを試みた。（1）一方向性の講義形態から、クリッカーを使用した学生参加型の授業に配慮した。（2）講義教材の内

容と、それをどのように提供するのが効果的であるかは、引き続き検討すべきである。講義スライドのファイルをウェブ上に載せ、学生がアクセスして予習できるようにした。（3）また薬理学の教科書で既存のものは、一長一短であり、分かりやすい講義ノートをめざして、学生に配布するハンドアウトの改善を試みている。

2010年度から長期実務実習が開始され、講座スタッフ（山田、久保山）が訪問指導教員として関与し、5年生の指導に当たった。

特別実習において、2年生の学生が当研究室への滞在を希望したため、卒業研究の基礎となる知識と手技の解説と実習を行った。

5・6年次の卒業研究では、講座に所属する学生をスムーズに進級・卒業させるための教育、研究の進め方は、さらに検討を必要とする重要な課題である。

#### 管理・運営に係ること

山田：総務委員長，教務委員，薬剤師国家試験問題検討委員会薬理学部会，OSCE 実行委員，ハラスメント相談員，全学倫理審査委員（研究計画）

久保山：初年次教育委員，CBT 対策実施小委員

#### 研究の概要

##### 【研究目的】

記憶という現象を理解すること。その理解を通じて、神経精神疾患などでの記憶障害の克服に貢献すること。

##### 【背景】

脳内に存在する多数の神経細胞は、情報を伝達することで、感覚処理・認識・記憶・判断などの多様な脳の高次機能を発揮しています。その情報伝達の場となっているのが、神経細胞同士の接合部位であるシナプスです。中枢神経系の興奮性シナプスの場合は、情報の発信側である軸索末端に対して受け手側は1ミクロン（マイクロメートル、千分の1ミリ）程度の膨らみである樹状突起スパインを形成しています。

シナプス伝達には長期可塑性という現象が知られています。シナプスの伝達強度がある一定の強い（弱い）刺激によって、それ以後は前より効率よく（低く）伝達するようになるLTP(LTD)という現象です。これが、記憶などの脳の機能の基盤となると考えられています。

この、シナプス長期可塑性については、脳の組織を取り出した実験で主に研究されており、実際の脳内で、いつ、どこに、どのように起こるのか詳しいことは分かっていません。生体内でのシナプスの、刺激に伴う変化を理解することは、記憶現象の本質を理解することにつながります。また、記憶能の破綻をとまなう神経精神疾患の理解につながり、記憶障害の克服に役立つ可能性があります。

## 【方法】

薬理学講座では、記憶を保持する神経細胞を長期的に、簡便に観察する手法の開発を行っています。これまでに山田のグループでは、Arc という遺伝子を発現する細胞の一部に記憶保持細胞に期待される性質がみられること（参考文献1）また、LTP（記憶の基盤とされるシナプスの長期的伝達増強）を起こした部位のスパイン（シナプスの膨らみ）で CapZ というタンパク質が発現増加すること（参考文献2）を見出してきました。これらの知見に基づいて、緑色蛍光タンパク質 EGFP を応用した遺伝子組み換えマウス（Arc::EGFP-CapZ TG）を作製し活動した細胞/LTP を起こしたスパインを可視化することを目指してきました。

作製した TG マウス（Arc-induced CapZ linked EGFP Transgenic mouse、略称 AiCE-TG マウス）の脳内には、学習後に緑色蛍光強度が高い少数の神経細胞/スパインがあるため、それが記憶をなす細胞/スパインである可能性を考えています。なお、AiCE-TG では、作成時に工夫したためか、安定かつ明瞭な蛍光が数年以上保持されています。

記憶に関連する刺激の入力によって、AiCE-TG の脳で起こる変化を観察し、早期に論文にします。今後の研究展開の方向性として、緑色蛍光強度の変化の観察と、動物行動学・分子生物学・組織化学・生化学・ライブイメージングなどの手法とを組み合わせた解析を推進していく予定です。一方、薬物投与や遺伝子改変マウスなどによる統合失調症などの記憶障害モデルでは、これらの EGFP シグナルがどのように変化しているのかを検討する予定です。

## 【参考文献】

1. タスク依存に Arc 陽性細胞のごく一部のスパインで、LTP が発生したと考えられる膨大化が観察されたことを報告した論文（*Cereb Cortex* 19: 2572-2578, 2009）
2. CapZ という分子が LTP を起こしたスパインで増加することを見出した論文（*Genes Cells* 15: 737-747, 2010）

## 【外部機関との共同研究】

- （1）香川大学医学系研究科山本融教授と共同研究中

## 外部誌上発表（2013年4月～2019年3月）

## 【原著論文】

## 2019

1. Tanga N, Kuboyama K, Kishimoto A, Kiyonari H, Shiraishi A, Suzuki R, Watanabe T, Fujikawa A, Noda M. (2019) The PTN-PTPRZ signal activates the AFAP1L2-dependent PI3K-AKT pathway for oligodendrocyte differentiation: Targeted inactivation of PTPRZ activity in mice. *Glia* in press.

## 2018

2. Suzuki R, Fujikawa A, Komatsu Y, Kuboyama K, Tanga N, Noda M. (2018) Enhanced extinction of aversive memories in mice lacking SPARC-related protein containing immunoglobulin domains 1 (SPIG1/FSTL4). *Neurobiol learning mem* 152: 61-70.

## 2017

3. Kuboyama K, Tanga N, Suzuki R, Fujikawa A, Noda M. (2017)

Protamine neutralizes chondroitin sulfate proteoglycan-mediated inhibition of oligodendrocyte differentiation. *PLoS one* 12: e0189164.

4. Fujikawa A, Chow JPH, Matsumoto M, Suzuki R, Kuboyama K, Yamamoto N, Noda M. (2017) Identification of novel splicing variants of protein tyrosine phosphatase receptor type Z. *J biochem* 162: 381-390.
5. Fujikawa A, Sugawara H, Tanaka T, Matsumoto M, Kuboyama K, Suzuki R, Tanga N, Ogata A, Masumura M, Noda M. (2017) Targeting PTPRZ inhibits stem cell-like properties and tumorigenicity in glioblastoma cells. *Sci rep* 7: 5609.
6. Kohnomi S, Ebihara K, Kobayashi M. (2017) Suppressive regulation of lateral inhibition between medium spiny neurons via dopamine D<sub>1</sub> receptors in the rat nucleus accumbens shell. *Neurosci Lett* 636: 58-63.
7. Nakahata Y, Eto K., Murakoshi H, Watanabe M, Kuriu T, Hirata H, Moorhouse AJ, Ishibashi H, Nabekura J. (2017) Activation-dependent rapid postsynaptic clustering of glycine receptors in mature spinal cord neurons. *eNeuro* 4: e0194-16.2017.

## 2016

8. Kuboyama K, Fujikawa A, Suzuki R, Tanga N, Noda M. (2016) Role of Chondroitin Sulfate (CS) Modification in the Regulation of Protein-tyrosine Phosphatase Receptor Type Z (PTPRZ) Activity. PLEIOTROPHIN-PTPRZ-A SIGNALING IS INVOLVED IN OLIGODENDROCYTE DIFFERENTIATION. *J Biol Chem* 291: 18117-18128.
9. Fujikawa A, Nagahira A, Sugawara H, Ishii K, Imajo S, Matsumoto M, Kuboyama K, Suzuki R, Tanga N, Noda M, Uchiyama S, Tomoo T, Ogata A, Masumura M, Noda M. (2016) Small-molecule inhibition of PTPRZ reduces tumor growth in a rat model of glioblastoma. *Sci rep* 6: 20473.
10. Ono Y, Saitow F, Konishi S. (2016) Differential modulation of GABA<sub>A</sub> receptors underlies postsynaptic depolarization- and purinoceptor-mediated enhancement of cerebellar inhibitory transmission: a nonstationary fluctuation analysis study. *PLoS one* 11: e0150636.

## 2015

11. Ikeda T, Makino Y, Yamada MK. (2015) 17alpha-Estradiol Is Generated Locally in the Male Rat Brain and Can Regulate GAD65 Expression and Anxiety. *Neuropharmacology* 90: 9-14
12. Hamamoto H, Urai M, Ishii K, Yasukawa J, Paudel A, Murai M, Kaji T, Kuranaga T, Hamase K, Katsu T, Su J, Adachi T, Uchida R, Tomoda H, Yamada MK, Souma M, Kurihara H, Inoue M, Sekimizu K. (2015) Lysoecine E Is a New Antibiotic That Targets Menaquinone in the Bacterial Membrane. *Nat Chem Biol* 11: 127-33
13. Kuboyama K, Fujikawa A, Suzuki R, Noda M. (2015) Inactivation of protein tyrosine phosphatase receptor type Z by pleiotrophin promotes remyelination through activation of differentiation of oligodendrocyte precursor cells. *J neurosci* 35: 12162-12171.
14. Matsumoto M, Hiyama TY, Kuboyama K, Suzuki R, Fujikawa A, Noda M. (2015) Channel properties of Nax expressed in neurons. *PLoS one* 10: e0126109.
15. Fujikawa A, Matsumoto M, Kuboyama K, Suzuki R, Noda M. (2015) Specific dephosphorylation at tyr-554 of git1 by ptpz promotes its association with paxillin and hic-5. *PLoS one* 10: e0119361.
16. Almurieki M, Shintani T, Fahiminiya S, Fujikawa A, Kuboyama K, Takeuchi Y, Nawaz Z, Nadaf J, Kamel H, Kitam AK, Samiha Z, Mahmoud L, Ben-Omran T, Majewski J, Noda M. (2015) Loss-of-function mutation in APC2 causes Sotos syndrome features. *Cell rep* 10: 1585-1598.



17. Kohnomi S, Konishi S. (2015) Multiple actions of a D<sub>2</sub> dopamine receptor agonist, PD128907, on GABAergic inhibitory transmission between medium spiny neurons in mouse nucleus accumbens shell. *Neurosci Lett* 600: 17-21.
18. Shoji M, Arakaki Y, Esumi T, Kohnomi S, Yamamoto C, Suzuki Y, Takahashi E, Konishi S, Kido H, Kuzuhara T. (2015) Bakuchiol is a phenolic isoprenoid with novel enantiomer-selective anti-influenza A virus activity involving Nrf2 activation. *J Biol Chem* 290: 28001-28017.
19. Okabe A, Shimizu-Okabe C, Arata A, Konishi S, Fukuda A, Takayama C. (2015) KCC2-mediated regulation of respiration-related rhythmic activity during postnatal development in mouse medulla oblonga. *Brain Res* 1601: 31-39.

## 2014

20. Suzuki R, Matsumoto M, Fujikawa A, Kato A, Kuboyama K, Yonehara K, Shintani T, Sakuta H, Noda M. (2014) SPIG1 negatively regulates BDNF maturation. *J Neurosci* 34: 3429-3442.
21. Isshiki M, Tanaka S, Kuriu T, Tabuchi K, Takumi T, Okabe S. (2014) Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism. *Nat Commun* 5: 4742.

## [英文総説]

1. Yamada MK. (2016) Angiogenesis in refractory depression: A possible phenotypic target to avoid the blood brain barrier. *Drug Discov Ther* 10: 79-81.
2. Yamada MK. (2016) A link between vascular damage and cognitive deficits after whole-brain radiation therapy for cancer: A clue to other types of dementia? *Drug Discov Ther* 10: 74-78.
3. Konishi S, Satake S. (2013) Physiological interactions between neurons and glia: roles of transporters in the control of intersynaptic crosstalk. Chapter 9, In *Glial Cells: Embryonic Development, Types, Functions and Role in Disease*, edit by K. Charanjit and Eng-Ang Ling, pp.177-191, Nova Science Publishers, New York.

## [著書・訳書]

1. 山田麻紀「血管と血のめぐりでの認知症治療の可能性」  
香川県薬剤師会 会誌「かがやく」学術の頁  
かがやく 162号 p39-41 平成28年7月1日号
2. 小西史朗, 桐野豊, 伊藤悦朗, 宋時榮 (2013) 共訳「記憶のしくみ」(原著: "Memory From Mind to Molecules" by E.R. Kandel & L.R. Squire) 講談社ブルーバックス (東京)

## 口頭発表・学会発表 (2018年4月~2019年3月)

1. 久保山和哉, 鈴木東介, 大塚庸介, 伊藤拓矢, 木下諒, 田中智大, 鉄澤愛彩, 山田麻紀「ラット非観血式血圧観察法によるアクティブ・ラーニングを促す謎解き型薬理学実習」第40回日本神経科学大会, 日本薬学会第139年会, 2019年3月
2. 久保山和哉, 丹賀直美, 鈴木亮子, 藤川顕寛, 野田昌晴「プロタミンはコンドロイチン硫酸糖鎖によるオリゴデンドロサイト分化抑制を中和する」第41回日本神経科学大会, 2018年7月
3. 久保山和哉, 藤川顕寛, 丹賀直美, 鈴木亮子, 野田昌晴「コンドロイチン硫酸糖鎖によるオリゴデンドロサイト分化の抑制をプロタミンは中和する」第133回日本薬理学会近畿部会, 2018年6月
4. 白川雄規, 久保山和哉, 岸本泰司, 山本融, 山田麻紀「新規学習系・視覚依存的恐怖条件付けにおける統合失調症

## 特許

1. 藤川顕寛, 久保山和哉, 野田昌晴 (2017)「PTPRZ 活性阻害剤、それを用いた治療剤、薬剤輸送システム及び治療システム」特許第6238252号

## 社会貢献

山田・久保山：香川キャンパス・オープンキャンパス サイエンスミニキャンプ "眠れる森のアナタ"



## 病態生理学講座

### Laboratory of Pathological Physiology

#### 教員

**教授 得丸博史** 着任年月日：2004年 4月 1日  
 最終学歴：九州大学大学院薬学研究科博士課程修了。博士(薬学)，薬剤師。  
 前職：東京大学助手，米国デューク大学メディカルセンター-Research Assistant Professor, 徳島文理大学香川薬学部准教授(薬理学)

**講師 定本久世** 着任年月日：2014年 4月 1日  
 最終学歴：北海道大学大学院生物科学専攻博士課程修了。博士(理学)。  
 前職：徳島文理大学助教

**助教 小林 卓** 着任年月日：2005年 6月 1日  
 最終学歴：北海道大学大学院生物科学専攻博士課程単位取得退学。博士(理学・医学)  
 前職：札幌医科大学助手

#### 教育の概要

##### 担当科目：基礎薬理学 (得丸博史)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬剤師として医薬品の適正な使用を指導できるようになるために、薬物・生理活性物質に関する基本的知識、生体との相互作用に関する基本事項を修得し(知識)、その知識をわかりやすく説明できるようになる。具体的には、自律神経系・体性神経系の構造・機能を理解し、そこに作用する薬物の種類、特性、作用点、作用機序についてわかりやすく説明できるようになる。
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：基礎薬理学は薬理学の基本を学ぶ重要な科目であるため、機能形態学の知識を織り交ぜながら丁寧にわかりやすくを心掛けた。教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。
- 4) 教えるために使った時間：15回×90分

##### 担当科目：治療薬学1 (得丸博史)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬剤師として医薬品の適正な使用を指導できるようになるために、薬物・生理活性物質に関する基本的知識、生体との相互作用に関する基本事項を修得し(知識)、その知識をわかりやすく説明できるようになる(技能)。具体的には、中枢神経系および消化器系(一部)の形態・機能を理解した上で、中枢神経系作用薬(全身麻酔薬、睡眠薬、鎮痛薬)、精神神経疾患(不安・うつ病・統合失調症・てんかん・パーキンソン病・アルツハイマー病など)とその治療薬について説明できるようになる。
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成

- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：基礎薬理学で学んだ内容を復習しながら、薬理学の基本・基礎を重点的に再教育した。教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。
- 4) 教えるために使った時間：15回×90分

##### 担当科目：治療薬学2 (得丸博史、久保山和哉、山田麻紀)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：①知識(理解) 消化器、呼吸器、腎泌尿器、の正常の構造、生理的機能を、またこれらの器官の代表疾患について、どのような変化が様々な症状や病理像につながるかを理解する。②態度(関心・意欲) 薬物治療の対象となる疾病の病態生理に関心を持つ。③技能(表現) 患者の病態を、適宜、図やグラフを用いて分かりやすく説明できる。④思考・判断 与えられた患者のデータに基づいて、その背景にある病態を読み取り、妥当な処方を組み立て、根拠に基づいた薬物治療を実践できる。
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。
- 4) 教えるために使った時間：5回×90分

##### 担当科目：治療薬学演習1 (得丸博史、薬理系教員他)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：基礎薬理学および治療薬学1の内容理解をさらに徹底するために、演習及びその解説を行った。さらに、薬剤師国家試験を見据え、演習問題を解かせて、薬理学分野の試験問題に慣れると同時に、問題考え方(取り組み方)を取得することも目的とする。
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：内容が幅広いため、まず、当方で絞り込んだ問題を解答させ、学生の理解度のチェックに努めた。その上で、問題の解説を行いつつ、理解が十分でない範囲、深く掘り下げた授業が必要であると思われる範囲をピックアップし、より丁寧に、詳細に解説した。授業には、板書、プリント等を目的に応じて使い分けた。
- 4) 教えるために使った時間：3回×90分

##### 担当科目：最新病理学 (得丸博史)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：医療の高度化に伴って必要性が高まってきているチーム医療において、薬剤師としての専門性を発揮するために必要な病態を理解できる。具体的には、薬剤師が担う的確な薬物治療の基礎としての個々の疾患の病態を深く正確に理解でき、医師との情報交換に際して相手の言うことを理解でき、患者への服薬指導に際して治療の必要性を説明するための病態を理解できる。(知識・理解・関心)
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成

## 病態生理学講座

- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策:薬理及び薬淵治療と関連づけた、人体の構造と機能について解説した。教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。
- 4) 教えるために使った時間:6回 x 90分

### 担当科目:国試対策講義および対策(得丸博史)

- 1) 教育達成目標とその妥当性:国家試験合格に必要な勉強法を身につけ、合格に必要な知識を身につける。薬剤師国家試験に必要な薬理学・病態生理学・薬物治療薬および機能形態学の知識を習得し、国家試験に合格できるようになる。
- 2) 目標達成状況:ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策:講座の学生には学修成果を振り返ることが出来るようポートフォリオを作成し、記録するよう指導した。また、勉強法についても資料を使い指導した。教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。また、多くの演習問題を作成し、知識の定着を図った。
- 4) 教えるために使った時間:90分 x6回

### 担当科目:病態生理学実習(得丸博史、定本久世、小林 卓)

- 1) 教育達成目標とその妥当性:モルモット回腸を使用した薬理学実験を通して、薬理学の講義で得られた知識を確実に身につける。本実習は臨床の場における患者への適正な薬物使用の基盤となる。
- 2) 目標達成状況:ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策:薬理学で得た知識と実習内容とのつながりを丁寧に説明して理解を得た。薬液の濃度計算、濃度-反応曲線の描き方、pD2値・pA2値の求め方について実際に手を動かして学習できた。生の回腸標本を時間を掛けて扱うことで生理学的実験の難しさと面白さを知ることができた。学生にレポートを作成させることで最終的な評価を行い、上記のような理解度や満足度について確認した。もちろんレポートの書き方についても指導を行った。
- 4) 教えるために使った時間:4回(病態生理学講座担当分)×270分

### 担当科目:特別実習(得丸博史、定本久世、小林 卓)

- 1) 教育達成目標とその妥当性:学生には卒業実習が課せられる。卒業実習は、未知の分野を開拓し、新規の知識を見出そうとするものであり、講義や薬学実習で習得した知識と技能では、講座配属後に各自の研究テーマを遂行するには十分でない。特別実習では、講座配属後の卒業実習にスムーズに移行できるように薬理学講座卒業実習に必要とされる知識及び基礎技術を習得することを目的とする。特に、教員が一方向的に知識や技術を与えるのではなく、『学生が主体的に考え、主体的に動く』ように、内容を工夫する。本実習終了後には、卒業実習に直ちに取り組むことができる。
- 2) 目標達成状況:ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策:『学生が自分で考え、

- 行動する』ことに重きを置いた特別実習用テキストを作成した。テキストは4つの課題から成り、これらの課題について学生は、1)知識を取得し、2)実験方法を考え、3)実験を行い、4)結果から考察し、5)レポートを作成し提出する、という5つの作業を行う。4つの課題については、卒業実習において必要な知識・技術をより多く学べるように選定した。また、予め結果が分かっている課題ではなく、教員側も実験を行わない限り結果が分からない課題を作成した。課題の実行に関しては、教育的配慮から、指示する部分、指導する部分、自分で調べる部分に分けて、学生個々に対応する。提出されたレポートについては、教員が一度見た後に学生と議論し、文章の書き方や理論の展開法などを詳細に学生に指導する。4つの課題をこなすにつれ、学生の実験手技やレポートはより洗練されたものとなる。
- 4) 教えるために使った時間:30回×5時間

### 担当科目:卒業実習(得丸博史、定本久世、小林 卓)

- 1) 教育達成目標とその妥当性:病態生理学講座の各人の研究テーマに従って、専門的な実験研究あるいは調査研究を行い、薬の薬理作用の多面性を確かめ、薬物治療における適正な医薬品使用の判断に寄与する。物事について多方面から考え、結論を出す能力及び仕事に対する責任感を身につけることができ、これらは医療チームの一員として、また、信頼される薬剤師として重要な素養となる。
- 2) 目標達成状況:ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策:各人の知識・技術のレベルアップのために、英文文献の紹介を定期的に行った。実験の準備を含めた、実験計画を各個人に作成させ、そのスケジュールどおりに進捗しているかについて進捗状況報告会を定期的に関き、助言・指導を行った。学会や論文における発表を視野にいれ、研究を継続している。各人の進捗状況が完全に把握できていない部分があり、今後、各人との連絡を密にする必要があると感じている。
- 4) 教えるために使った時間:90回×5時間

### 担当科目:応用生物学B(定本久世、小林 卓)

- 1) 教育達成目標とその妥当性:薬学の基礎となる基本的な生物学の知識を習得する。
- 2) 目標達成状況:ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策:講義ではパワーポイントや動画を用いた解説により様々な生物学的メカニズムの流れを説明し、毎回講義後に確認テストを行った。また、宿題を課すことにより、積極的に教科書を読んで理解することを促した。さらに、中間試験を実施し、その結果から学生ごとの対応を検討した上で、本試験および、補講、再試験をくり返し実施し知識の定着を図った。
- 4) 教えるために使った時間:15回×90分

### 担当科目:細胞生物学(定本久世)

- 1) 教育達成目標とその妥当性:薬学生物の基礎となる細胞内



分子の名称、機能などの知識を修得する。

- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：講義では教科書とパワーポイントによる自作資料を用い、毎回講義後に確認テストを行い、課題を課した。また、中間試験を実施して、知識の定着を図った。
- 4) 教えるために使った時間：15回（定本担当分）×90分

#### 担当科目：アカデミックスキル（定本久世）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：1年生前期生物学の講義（応用生物学B）の内容を中心に演習を行う。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：応用生物学Bの講義資料、教科書、ニュースで扱われた生物学に関わる題材を元にした演習問題（選択問題、記述問題を含む）を課し、毎回講義内に全ての課題に対する解説を行った。
- 4) 教えるために使った時間：3回（定本担当分）×90分

#### 担当科目：基礎薬学演習（定本久世）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：1年生第3クォーター生物学の講義（細胞生物学）の内容を中心に演習を行う。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：応用生物学Bの講義資料、教科書、ニュースで扱われた生物学に関わる題材を元にした演習問題（選択問題、記述問題を含む）を課し、毎回講義内に全ての課題に対する解説を行った。
- 4) 教えるために使った時間：3回（定本担当分）×90分

#### 担当科目：エクスペリメントスキル（白畑孝明、小林 卓、窪田剛志、桐山賀充）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：モル濃度の計算や溶液の基本的性質を理解し、実際の生理食塩水の調製を行うことで、種々の実験器具・測定装置の用途や使用法を学ぶ。さらに、一連の実験を通して、数値データの取り扱い、客観的な図表の作成、論理的な文章（レポート）作成ができるようになる。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：種々の実験器具・測定装置の使用法を指導し、生理食塩水の調製ができるようになった。数値データの取り扱い、客観的な図表の作成、論理的な文章（レポート）作成の指導を行い、これらを習得できた。
- 4) 教えるために使った時間：5回×270分

#### 管理・運営に係ること

得丸：広報委員会委員長，学生委員会委員長，薬剤師国家試験対策委員会委員，香川薬学部 OSCE 評価員，国家試験問題検討委員会（薬理科目担当教員，病態・薬物治療科目担当教員）

定本：OSCE 委員会委員，薬剤師国家試験対策委員会委員，薬剤師国家試験対策卒業延期生担当委員，CBT 委員会委員

小林：薬剤師国家試験対策委員会委員（卒業試験および模擬試験の実施など）

#### その他、新聞報道等

小林：日本生理学会「生理学認定エデュケーター」

#### 研究の概要

- 1) 神経伝達物質放出を制御するコンプレキシンの機能（得丸、定本）

研究背景

神経終末からの神経伝達物質放出はニューロンにとって重要な情報出力の手段であり、その分子機構の解明は神経科学分野における重要課題の一つである。ニューロンの興奮が神経終末に到達すると、開口した電位感受性  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルを通じて  $\text{Ca}^{2+}$  が神経終末内に流入する。流入した  $\text{Ca}^{2+}$  はシナプス小胞とシナプス前膜の迅速な融合を誘導し、小胞内の神経伝達物質を細胞外に開口放出（エキソサイトシス）させる。このように、シナプス小胞の開口放出は、①  $\text{Ca}^{2+}$  による厳密な制御と② 驚異的な速さ（～1 ミリ秒）を特徴とする（Tokumaru, Kasai et al., *Physiol. Rev.* 2012）。シナプス小胞膜上の VAMP2（シナプトブレヴィン）、シナプス前膜のシンタキシン（Syx）、及び SNAP25 は互いに結合して4本の  $\alpha$  ヘリックスからなるコイルドコイルを形成する。その形成は各蛋白質の N 末端から C 末端（膜貫通領域）側に向けてファスナーが閉まるように起こり、その結果、小胞膜とシナプス前膜は融合可能な距離まで接近する。この SNAP 受容体蛋白質（SNARE 蛋白）複合体は膜融合の分子装置であると考えられている。コンプレキシン/シナフィン（以下 Cpx）は、形成途中の SNARE 蛋白複合体に結合して  $\text{Ca}^{2+}$  が流入するまで融合を阻止するクランプとして働く。流入した  $\text{Ca}^{2+}$  はシナプトタグミン 1（Syt1）の C2 ドメインによって受容され、Cpx によるクランプを競合的に取り除いて開口放出を誘導する。しかし最近、Cpx をクランプとする考えは以下の知見から疑問視されている。① クランプとされる Cpx の遺伝子をノックアウトしても、伝達物質放出の亢進はみられず、逆に強く抑制される（Reim et al., *Cell* 2001）。② 海馬ニューロンに Cpx を過剰発現させても伝達物質放出の阻害はみられない（Xue et al., *Nat Str Mol Biol* 2007）。③ Cpx は SNARE 依存性の人工脂質膜（リポソーム）の融合を促進するという報告がある（Malsam et al., *PNAS* 2009）。④ Cpx が SNARE 蛋白複合体から解離するには3秒もかかり、 $\text{Ca}^{2+}$  流入後～1 ミリ秒という短い時間では Syt1 と Cpx の置き換わりは起こり得ない（Pabst et al., *J Biol Chem* 2002）。⑤ 抗 Syt1 抗体あるいは抗 Cpx 抗体を用いたラット脳の免疫沈降では Syt1/Cpx/SNARE 蛋白複合体が共沈する（Tokumaru et al., *Brain Cell Biol.* 2008）。我々は、 $\text{Ca}^{2+}$  非存在下では結合親和

## 病態生理学講座

性の弱い Syt1 と SNARE 蛋白複合体の結合を、Cpx が促進すること、さらに Cpx がシナプス伝達を速める役割があることを突き止めた。Cpx は膜融合を抑制するクランプではなく、膜融合装置の一部である可能性が高い。

### 研究の目的

シナプス前終末に  $Ca^{2+}$  が流入してからシナプス後膜の応答までの時間は極めて短い (0.06~0.2 ミリ秒) ので、高速な伝達物質放出を可能にするには Syt1 と SNARE 蛋白複合体の結合は  $Ca^{2+}$  流入の前である可能性が高い。我々はこれまで得られた以下の結果①~⑤から、仮説「Cpx は、SNARE 蛋白複合体と Syt1 をつなぐアダプター分子として働く」を提唱する。本研究の目的はこの仮説を検証することである。

### 本研究の意義

本研究は開口放出の新しいモデルを提唱している。Cpx は Syt1 と SNARE 蛋白複合体を結びつける重要な分子であり、融合の最終段階まではたらく可能性が高い。我々は、Syt1/Cpx/SNARE 蛋白複合体の形成が  $Ca^{2+}$  に依存していないことを発見した。このことは、Syt1/Cpx/SNARE 蛋白複合体が  $Ca^{2+}$  流入前に形成される可能性を示している。

Cpx クランプ説は、*in vitro* 実験に基づいて提唱されたものである。この際に使われたリコンビナント Syt1 は N 末端膜貫通領域を欠失したものである。申請者は N 末端部を欠失した Syt1 が Cpx と結合しないことも確認している。SNARE 蛋白質を再構成した人工脂質膜(リポソーム)の融合に対する Syt1 の効果は、膜貫通領域の有無で全く異なることが示唆されている (Bhalla et al. *Nat Struct Mol Biol.* 2006, Mahal et al. *J Cell Biol.* 2002)。本研究では、全長 Syt1 を実験に用いるので、これまでとは全く異なる結果が得られる可能性がある。

### 成果の概要と自己評価

本研究室による、これまでの研究成果を以下に示す。

①Cpx と SNARE 蛋白複合体の結合は開口放出に必須である。ヤリイカ巨大神経終末に注入した結合部位ペプチド (SBD ペプチド; アミノ酸 46-74) はシナプス伝達を完全に阻害した (Tokumaru, et al., *Cell* 2001)。

②Cpx と SNARE 蛋白複合体の結合は開口放出直前 (0.18 ミリ秒以内) である。ケージド SBD ペプチド(光感受性ケージドアミノ酸を組み込んだ SBD ペプチド)を開発し、光照射によって瞬時に活性化されたペプチドによってシナプス伝達が阻害される時間から Cpx と SNARE 蛋白複合体の結合時期を見積もった。

③Cpx は開口放出を速める。ケージド SBD ペプチドの活性化によって Cpx 結合を瞬時に阻害すると、シナプス電流の立ち上がりが遅くなった。

④Syt1 が Cpx の C 末端部と直接結合する (Tokumaru et al., 2008)。

⑤Syt1/Cpx/SNARE 蛋白複合体が存在する (Tokumaru et al., 2008)。Syt1 と Cpx の結合は SNARE 蛋白複合体によって促

進される。

⑥Syt1 の Cpx 結合部位は、N 末端膜貫通領域である。

### 今後の課題

今後、SNAREs/Syt1 を再構成した人工脂質リポソームの融合実験により、Cpx の機能の詳細を明らかにしていく必要がある。

2) 海馬抑制性シナプス形成にともなう VAMP2 および VAMP4 の細胞内分布と機能解析 (定本久世)

### 研究背景・目的

神経活動に対応したシナプス前部からの神経伝達物質の放出には、SNARE と呼ばれるタンパク質群が関与する。SNARE タンパク質の一つである vesicle associated membrane protein 2 (VAMP2, synaptobrevin-2) はシナプス小胞の膜上に存在し、シナプス後膜への小胞融合に関与している。最近になって、VAMP ファミリータンパク質である VAMP4 が抑制性ニューロンに存在し、VAMP2 と異なる機構で GABA 放出に関与していることが報告された (Raingo et al., 2012)。

### 成果の概要と自己評価

本研究では、海馬抑制性ニューロンのシナプス形成時における VAMP2 および VAMP4 の細胞内動態を解析した。抑制性シナプス前部の形態は vesicular GABA transporter (VGAT)-Venus トランスジェニック・マウスの海馬神経細胞培養系を用いることで可視化した。これに異なる蛍光タンパク質で標識した各分子を発現させ、それぞれの細胞内局在をコンフォーカル顕微鏡により観察した。その結果、抑制性シナプス形成過程の初期には VAMP2 がシナプス前部 (varicosity) に集積し、VAMP2 の前シナプス内での分布はシナプス後部の足場タンパク質 (gephyrin) の近傍にあった。これに対し、VAMP4 はシナプス形成過程の後期にシナプス前部に局在し、前シナプス内分布も VAMP2 と異なっていた。

さらに、抑制性シナプス伝達における VAMP2 と VAMP4 の機能を、電気生理学的手法を用いて解析した。各分子を培養海馬神経細胞に過剰発現させ、単一錐体細胞における抑制性シナプス後電流を記録した。その結果、抑制性入力繊維を繰り返し電気刺激すると抑制性シナプス後電流の振幅が小さくなり、培養日数が進むにつれて繰り返し刺激後の振幅が保たれる傾向が見られた。また、シナプス形成後期にあたる時期に VAMP4 を過剰発現させて同様の実験を行った場合、VAMP2 過剰発現系に比べて有意にこの振幅は大きかった。

### 今後の課題

今後は発生段階に伴う VAMP4 の遺伝子発現解析と進める。VAMP4 が関わる GABA 放出機構と、シナプス形成にともなう生理機能の変化との関連について解析を進める。

外部資金導入実績：日本学術振興会・科学研究費補助金。



### 3) 海馬シナプス形成にともなう GKAP/SAPAP1 の細胞内分布と機能解析 (定本久世)

#### 研究背景・目的

学習・記憶形成に関わる神経メカニズムにおいては、多くのシナプス機能分子が働く。シナプス後部の足場タンパク GKAP/SAPAP1 は NMDA 受容体サブユニット構成に関与する。同分子は複数アイソフォームを有し、これらの機能が異なることが予想されているが、シナプス調節における正確な機能は明らかでない。申請者らは発現量解析、細胞内分子局在観察、電気生理学実験など多方向からのアプローチにより、GKAP/SAPAP1 アイソフォームの機能解析を行う。

#### 成果の概要と自己評価

GKAP/SAPAP1 CDS 中心部のエクソンは特徴的な複数プロリンをコードしており、プロリン配列の結合タンパクを介して、GKAP/SAPAP1 が間接的に細胞骨格アクチンに関与する可能性が示されている(酵母ツーハイブリッド法、Kawabe et al., 1999)。緑色蛍光タンパク質 (EGFP) で標識したエクソン構造が異なる GKAP/SAPAP1 各アイソフォームをウイルスベクターにより培養神経細胞に発現させ、標識タンパクの細胞内動態を観察した。その結果、GKAP/SAPAP1 アイソフォームのうち4種 (GKAPa, SAPAP1a, SAPAP1b, SAPAP1c) については発現ウイルスベクターを作製し、それぞれの細胞内分子局在を定量的に解析することに成功し、プロリンをコードするエクソンが細胞内分子局在に影響することが示された。

### 4) ナメクジ嗅覚中枢における同期的振動ネットワークのシナプス調節機構 (小林卓)

#### 研究背景・目的

優れた嗅覚学習能力と高い再生能力をもつナメクジ脳を用いて、同期的振動ネットワークの仕組みと役割について調べる。そして『おおいの情報処理過程にどのような巧みな仕組みがあるのか?』、『多様な動物種の中樞神経系でみられる脳波とは何か?』、同期振動することの意義などについて明らかにしたい。

#### 成果の概要と自己評価

これまでの研究から、ナメクジの嗅覚中枢である前脳葉の振動ネットワークに対する GABA および神経ペプチドの薬理作用について調べ、GABA や神経ペプチド FMRF アミドが振動活動の周波数を調節し得ることを示してきた。特に、FMRF アミドが前脳葉ニューロン間のシナプス接続を抑制することで振動数を低下させること (Eur J Neurosci 誌)、GABA が前脳葉ニューロンの興奮性を高める神経調節因子として働くことを報告した (J Neurophysiol 誌)。アセチルコリンが前脳葉の振動ネットワークに対して興奮性に働き、振動活動とニューロン間の同期的活動にも寄与していることを J Comp

Neurol 誌などに報告した。また、前脳葉の分散培養系において振動ネットワークが自発的に再形成されることを見つけたので、目下のところ、*in vitro* 同期的振動ネットワークが一から作られる様子を調べている。上記の系を用いて網羅的な薬理的解析を行い、アセチルコリンやインドールアミン、カテコールアミン類が直接的および間接的に振動ネットワークを駆動/変調することを報告した (J Comp Neurol 誌ほか)。さらに、嗅覚受容機構における一酸化窒素 (NO) の修飾的役割について調べた論文にも共著者として参加し、シングルセルレベルでの解析結果を発表した (PLoS One 誌)。最近では、シナプス伝達の病態生理学に関する研究として、齧歯類の海馬抑制性シナプス修飾機構についての共著論文を Neurosci Res 誌へ発表した。

#### 今後の課題

においの嗅ぎ分けや学習・記憶を司るナメクジ前脳葉振動ネットワークにおいて、さまざまなシナプス伝達様式が再構成される様子を生理・薬理・組織学的手法(できれば行動学的な手法も)を用いて明らかにして行く。最終的には、種に共通した脳波のしくみとはたらきについて解明したい。

#### 外部資金導入実績:

JSPS 基盤研究 (C) JP26440183

#### 共同研究:

国内他大学との共同研究 (札幌医科大、福岡女子大、国立精神神経センターなど)。

---

#### 外部誌上発表 (2014年4月~2019年3月)

---

#### [原著論文]

#### 2018

1. Ishiguro M, Kobayashi S, Matsuyama K, Nagamine T. (2018) Effects of propofol on IPSCs in CA1 and dentate gyrus cells of rat hippocampus: Propofol effects on hippocampal cells' IPSCs. *Neurosci Res*, in press (available online 17 May 2018).

#### 2017

2. Kobayashi S. (2017) Synchronous oscillatory network and cholinergic system in the slug olfactory center. *European Biophysics Journal with Biophysics Letters* 46, S202.

3.

#### 2016

4. Matsuo R., Tanaka M., Fukata R., Kobayashi S., Aonuma H., Matsuo Y. (2016) Octopaminergic system in the central nervous system of the terrestrial slug *Limax*. *J Comp Neurol* 524, 3849-3864.
5. Matsuo R., Fukata R., Kumagai M., Kobayashi A., Kobayashi S., Matsuo Y. (2016) Distribution of histaminergic neurons and their modulatory effects on oscillatory activity in the olfactory center of the terrestrial slug *Limax*. *J Comp Neurol* 524, 119-35.

#### 2015

6. Takahashi N., Sawada W., Noguchi J., Watanabe S., Ucar H., Hayashi-Takagi A., Yagishita S., Ohno M., Tokumaru H. and

Kasai H. Two-photon fluorescence lifetime imaging of primed SNARE complexes in presynaptic terminals and  $\beta$  cells. *Nature Commun* 6, 1-15.

7. Watanabe S., Takanashi F., Ishida K., Kobayashi S., Kitamura Y., Hamasaki Y., Saito M. (2015) Nitric Oxide-Mediated Modulation of Central Network Dynamics during Olfactory Perception. *PLoS One* 10, e0136846.

#### 2014

8. Matsuo R., Kobayashi S., Wakiya K., Yamagishi M., Fukuoka M., Ito E. (2014) The cholinergic system in the olfactory center of the terrestrial slug *Limax*. *J Comp Neurol* 522, 2951-2966.

#### [著書・訳書]

- 得丸博史(単著)「シナプス伝達を加速させる分子は何か。神経伝達物質放出におけるコンプレキシンの役割」2017年4月, 香川県薬剤師会会誌 かがやく No165, p.62-64.
- 定本久世(2015) 分担執筆、編集「研究者が教える動物実験 第1巻感覚」(尾崎まみこ、村田芳博、藍浩之、定本久世、吉村和也、神崎亮平、日本比較生理生化学会) 共立出版.
- 定本久世(2015) 分担執筆、編集「研究者が教える動物実験第2巻神経・筋」(尾崎まみこ、村田芳博、藍浩之、定本久世、吉村和也、神崎亮平、日本比較生理生化学会) 共立出版.
- 定本久世(2015) 編集「研究者が教える動物実験 第3巻行動」(尾崎まみこ、村田芳博、藍浩之、定本久世、吉村和也、神崎亮平、日本比較生理生化学会) 共立出版.
- 得丸博史(共著) Sumiko Mochida Editor (2014) "Regulation of SNAREs: Complexin" Presynaptic Terminals, p.141-147. Springer

#### 口頭発表・学会発表 (2018年4月~2019年3月)

- 岡中彩夏, 西尾有生, 得丸博史, 定本久世, 2018年5月19-20日, 第10回日本生物物理学会中国四国支部大会, 高知大学朝倉キャンパス
- 市原智子, 栗生俊彦, 得丸博史, 定本久世, 2018年5月19-20日, 第10回日本生物物理学会中国四国支部大会, 高知大学朝倉キャンパス
- Kobayashi S. 11th FENS Forum of Neuroscience, July 7-11, 2018, Berlin, Germany.
- 小林 卓, 第89回日本動物学会大会, 2018年9月13-15日, 札幌コンベンションセンター
- 小林 卓, 9th FAOPS Congress (第9回アジア・オセアニア生理学会大会) March 28-31, 2019, Kobe Convention Center.

#### 社会貢献

小林 卓:

- 日本生理学会・評議員
- 「日本生物学オリンピック」1次予選(香川県会場)の運営  
2012~2018年(毎年7月開催)、徳島文理大学・香川キャンパス



## 薬物治療学講座

### Laboratory of Pharmacotherapy and Experimental Neurology

#### 教員

**教授 伊藤 康一** 着任年月日：2004年04月01日

最終学歴：1983年03月 昭和薬科大学大学院薬学研究科修了。医学博士、薬剤師（(財)日本薬剤師研修センター認定薬剤師）

前職：(財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・薬理研究部門、研究員

**講師 松尾 平** 着任年月日：2008年04月01日(当講座着任：2016年04月01日)

最終学歴：2008年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了。博士（薬学）、薬剤師

**助教 小森 理絵** 着任年月日：2005年04月01日（当講座着任：2014年07月01日）

最終学歴：2003年3月 奈良女子大学大学院人間文化研究科博士後期課程修了。博士（理学）

前職：(財)ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員(国立循環器病センター研究所・病因部)

#### 教育の概要

**担当科目：薬物治療学1（伊藤）** 薬学科(旧カリ)・必修・15コマ 後期 3年生

薬物治療学1では、それまでに修得した機能形態学・薬理学・病態生理学・臨床生化学のすべての知識を統合し、薬物治療のガイドラインに沿った各疾病の治療指針の立て方を学習する。講義では、具体的な症例を数多く取り上げ、病態・診断基準・適応すべき薬物あるいはその副作用のポイントを分かりやすく解説した。また、薬物治療では、「患者様一人ひとりに対してどのような薬物が適切か」という意識が重要である。そこで、1つの病態に対しても患者背景が異なる複数の症例を取り上げ、個々の患者背景を意識しながら薬物治療が考案できるような内容を講義に盛り込んだ。

**担当科目：治療薬学5（伊藤）** 薬学科(新カリ)・必修・15コマ 後期 3年生

治療薬学5では、機能形態学・薬理学・病態生理学・臨床生化学/薬物治療学を一体化して、薬物治療のガイドラインに沿った精神/神経疾患の治療指針の立て方を学習する。講義では、具体的な症例を数多く取り上げ、病態・診断基準・適応すべき薬物あるいはその副作用のポイントを分かりやすく解説した。また、「患者様一人ひとりに対してどのような薬物が適切か」という意識が重要である。そこで、1つの病態に対しても患者背景が異なる複数の症例を取り上げ、個々の患者背景を意識しながら薬理学をベースに薬物治療を理解できる

ような内容を講義に盛り込んだ。

**担当科目：応用生物学A（松尾）** 薬学科・選択 1年前期

応用生物学Aでは、人体の三次元的構造と、組織や器官の基本的な機能について学ぶ。具体的には、神経系、骨格系と筋系、循環器系、呼吸器系、消化器系、感覚器系について、基本的な構造の名称を挙げることができ、機能を構造と関連づけて説明できることを目標とする。2年次から始まる治療薬学の導入となる科目でもあり、臓器と病気との関りについてもできるだけ触れながら講義を行った。適宜練習問題を解かせ理解度を確認し、フィードバックを行った。

**担当科目：治療薬学6（松尾）** 薬学科・必修 3年後期

治療薬学の一部であり、代謝性疾患、内分泌系疾患、骨関節疾患、バイオ医薬品についてその病態や治療法、治療薬について学ぶ。病気となる原因についてしっかりと説明し、どのような治療薬が有効かわかるように工夫した。また薬の作用機序についても分類分けをして詳しく説明した。各分野別に練習問題も作成し知識の定着を図った。

**担当科目：薬理学実習（伊藤・松尾・小森・山田・鴻海・久保山）** 薬学科・必修・40コマ 前期 3年生

薬理学実習は、2、3学年での基礎薬理学、治療薬学の講義において得られた知識を、薬理学実験を通してさらに理解を深めることを目的とする。動物実験を行うことで、優れた医薬品を開発する上での実験動物を用いた前臨床試験の重要性についても理解する。また、動物実験を行う場合には、動物実験の指針を遵守することを徹底し、動物愛護の精神に基づき有効かつ適切に行われるよう教育指導した。

**担当科目：アドバンスト教育プログラム「地域医療コース」（伊藤・野地・竹内）** 薬学科・選択必修 5年生

地域医療と言うとイコール高齢者を対象とした訪問（在宅）医療と考えてしまいます。しかし、本来どのような事を地域医療と言うのであるか、非常にその範囲が広く把握する事が困難であります。平成24年度の本コースでは、大きく2つのテーマに着目して開講した。

- 1: 訪問（在宅）医療を1. 施設と2. 個人宅の2つに分け、おなじ訪問（在宅）医療であるが訪問先によりどのような違い（薬剤師の心構えや対応など）があるのかを実習した。
- 2: 老人施設において2日間の介護、リハビリテーションセンター施設で介護実習を行った。

**担当科目：アドバンスト教育プログラム「臨床栄養学」（伊藤・野地・竹内）** 薬学科・選択必修 5年生

## 薬物治療学講座

病院薬剤師、管理栄養士の先生をお招きし、薬剤師として知っておくべき臨床栄養学の基礎に関して講義した。

**担当科目：健康医療薬学アドバンスト実務実習**（岸本・大島・植木・**松尾**・**小森**・窪田）・薬学科 選択必修 5-6年生

学校での見学実習および測定実習を通して、学校薬剤師の役割を理解させることを目的に、香川県学校薬剤師会のご協力で講義・実習を実施した。3日間の学校薬剤師業務の見学を主とした実習の後、SGDを行った。

**担当科目：アドバンスト教育プログラム「予防医学」**（**松尾**）  
薬学科・選択必修 5-6年生

病気と診断される以前に、その進行、罹患を予防するための基礎となる知識を学ぶことを目的に、「自殺予防のためのゲートキーパーの役割」「臨床検査値と病気」「院内感染症と薬剤耐性菌」「結核撲滅に向けての新規結核治療薬の開発とその問題点」について講義を行った。

**担当科目：早期体験学習**（大岡・竹内・**松尾**・中島・森川）  
薬学科・必修 1年生後期

薬剤師が働く現場を実際に見聞し、将来薬剤師として医療を担う心構えと態度を養うことを目的とする。薬剤師が働く病院および薬局へ訪問させ、その後、薬剤師の仕事の重要性和今後の薬剤師に期待される役割についてグループごとに討議し、発表をさせた。

**担当科目：特別実習**（**伊藤**・**小森**）・薬学科・選択 5年生

特別実習では、講座配属の希望学生に対し卒業実習をふまえた研究を開始させた。「てんかん発作発症機構の解明」を解析するための基礎的な実験技術とその原理を修得させた。

**担当科目：卒業実習**（**伊藤**・**松尾**）・薬学科・必修 5、6年生

6年生の卒業実習では、「DHA 及びレトロゾールを含む脂肪酸がてんかん発作へ及ぼす影響」、「レベチラセタムの NO 消去作用」、「細胞周期に関連する転写因子 LIN 複合体に関する研究」の実験研究に分かれそれぞれ卒業研究を行い、研究発表会および卒業論文の作成を行った。

保健福祉学科・臨床工学科、3年生

**担当科目：臨床薬理学**（**伊藤**）・必修・15コマ

薬がなぜ効くのかと言う基礎的知識の習得と、臨床工学技士、放射線技師として、是非知ってもらいたい腎臓、循環器系に作用する薬と全身麻酔薬など神経系に作用する薬を臨床的側面から講義した。

香川薬学部年報委員会（委員長）

入学前教育委員会（委員長）

一般社団法人 薬学教育協議会 病態・薬物治療関連教科担当教員会議

社団法人 日本私立薬科大学協会 国家試験問題検討委員会 病態・薬物治療部会

**松尾 平**：OSCE 委員会 委員（総務、モニター担当）

早期体験学習委員会 委員

入学前教育委員会 委員

入試委員会 委員（AO 入試担当）

オープンキャンパスサイエンスミニキャンプ

### その他、新聞報道等

**伊藤康一**：改訂「薬の効くプロセス」小野寺憲治 編修 ネオメディカル、第10章 腎・泌尿器系に作用する薬。分担執筆

「薬物治療学 改訂7版」、南山堂、てんかん、慢性頭痛、その他の神経疾患。分担執筆

「NEO薬学シリーズ 疾患薬理学」、成田 年編修、ネオメディカル、第11章 泌尿器系、生殖器系疾患の薬、病態、治療。分担執筆

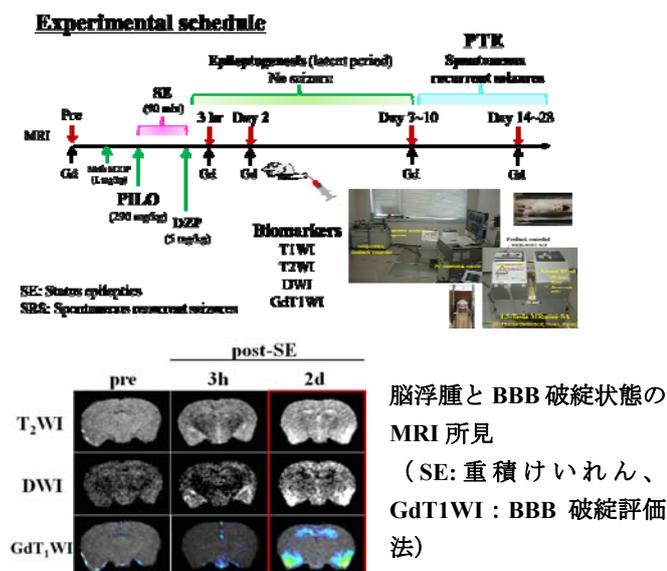
### 研究の概要

#### 1. 重積発作後てんかん発症と脳浮腫、血液脳関門機能不全との関係

てんかんの治療は、バルプロ酸をはじめとする優れた治療薬により一定の効果をもたらしてきた。しかし、最近既存の抗てんかん薬(AED)による薬物治療の限界が広く認識されている。特に、てんかん患者の30%以上が何らかのAED治療抵抗性となり、最高度のQOL達成に困難が生じている。この問題を解決するために、既存AEDの作用機序とは異なる新たなAEDの開発が課題となっている。新規AEDの標的部位を探索することを目的とし、特に全般発作発症を防ぐ標的として血液脳関門(BBB)との関連に着目した。本研究では続発性てんかん発症過程を検討するため、症候性局所関連てんかんモデルであるピロカルピン重積けいれんモデルマウスを用いた。一方、生きている動物でのBBB機能の検討には、従来の手法である低分子色素(エバンスブルーなど)や高分子量(IgGなど)の脳実質内拡散を観察するのでは不可能である。けいれん獲得過程での検討を行うため、同一個体ごとけいれん発作を観察しBBBの時空間的観察は困難であるため小動物用MRI(MRmini、1.5T写真)を用い非侵襲条件下で同一個体の形態学およびBBB不透過ガドリニウム(Gd)造影剤投与下で造影MRI撮像を行いBBB変化の時空間的観察を行い、けいれん発作発症時およびけいれん発作獲得過程でのBBB変化を定性・定量的に解析した。さらに脳内炎症因子に関しての検討を行っている。

### 管理・運営に係ること

**伊藤康一**：徳島文理大学紀要委員会（委員）



## 2. 重積発作後てんかん発症予防薬の探索

1 での研究成果を基礎に、脳浮腫、BBB 損傷、脳内炎症を指標(網羅的プロテオーム解析)に重積発作後てんかん発症予防薬の探索を行っている。

### 外部誌上发表 (2014年4月~2019年3月)

#### [原著論文]

#### 2018

1. M. Tanaka, Y. Ishihara, S. Mizuno, A. Ishida, C. F. Vogel, M. Tsuji, T. Yamazaki, **K. Itoh**. (2018) Progression of vasogenic edema induced by activated microglia under permanent middle cerebral artery occlusion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 496:582-587.
2. Kotani, M., Sato, Y., Ueno, A., Ito, T., **Itoh, K.**, Imadae, M. (2018) Two non-cytotoxic type 2 ribosome-inactivating proteins (Sambucus Sieboldiana lectin and Sambucus Nigra lectin) lead neurosphere cells to caspase-independent apoptosis. *Biomedical Research* accepted

#### 2017

3. Yasuhiro Ishihara, **Kouichi Itoh**, Miki Tanaka, Mayumi Tsuji, Toshihiro Kawamoto, Suguru Kawato, Christoph F. A. Vogel, Takeshi Yamazaki. (2017) Potentiation of 17 $\beta$ -estradiol synthesis in the brain and elongation of seizure latency through dietary supplementation with docosahexaenoic acid. *Scientific Reports* 7: 6268 | DOI:10.1038/s41598-017-06630-0.

#### 2016

4. Kotani, M., Sato, Y., Ueno, A., Ito, T., **Itoh, K.**, Imadae, M. A. (2016) Novel Monoclonal Antibody against Neuroepithelial and Ependymal Cells and Characteristics of Its Positive Cells in Neurospheres. *Cell Mol Neurobiol* 36:11-26.

5. **Itoh, K.**, Ishihara, Y., **Komori, R.**, Nochi, H., Taniguchi, R., Chiba, Y., Ueno, M., Takata-Tsujii, F., Dohgu, S., Kataoka, Y. (2016) Levetiracetam treatment influences blood-brain barrier failure associated with angiogenesis and inflammatory responses in the acute phase of epileptogenesis in post-status epilepticus mice. *Brain Res.*, 1652:1-13
6. Kamada M., Mitsui Y., **Matsuo T.**, Takahashi T. (2016) Reversible transformation and de-differentiation of human cells derived from induced pluripotent stem cell teratomas. *Hum Cell*. 29(1):1-9

#### 2015

7. Ishihara Y., **Itoh, K.**, Ishida A., Yamazaki T. (2015) Selective estrogen-receptor modulators suppress microglial activation and neuronal cell death via an estrogen receptor-dependent pathway. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 145:85-93.
8. **Itoh, K.**, Inamine, M., Oshima, W., Kotani, M., Chib, Y., Ueno, M., Ishihara, Y. (2015) Prevention of status epilepticus-induced brain edema and neuronal cell loss by repeated treatment with high-dose levetiracetam. *Brain Res.*, 1608:225-234. Correspondence
9. **Itoh, K.**, Mizuno, S., Hama, S., Oshima, W., Kawamata, M., Hossain, A., Ishihara, Y., Tokuda, M. (2015) Beneficial effects of supplementation of the rare sugar "D-allulose" against hepatic steatosis and severe obesity in Lepob/Lepob mice. *J. Food Sci.*, 80:H1619-H1626 correspondence
10. Ishihara, Y., Takemoto, T., **Itoh, K.**, Ishida, A., Yamazaki, T. Dual Role of Superoxide Dismutase 2 Induced in Activated Microglia: Oxidative Stress Tolerance and Convergence of Inflammatory Responses (2015) *J. Biol. Chem.* 290: 22805-22817.

#### 2014

11. Kobayashi T., **Komori R.**, Ishida K., Kino K., Tanuma S., Miyazawa H., (2014) Tal2 expression is induced by all-trans retinoic acid in P19 cells prior to acquisition of neural fate. *Sci Rep.*, 4, 4935
12. Kamada M., Mitsui Y., Kumazaki T., Kawahara Y., **Matsuo T.**, Takahashi T. (2014) Tumorigenic risk of human induced pluripotent stem cell explants cultured on mouse SNL76/7 feeder cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 453(3):668-673
13. **Matsuo T.**, Ogawa W., Tsuchiya T., Kuroda T. (2014) Overexpression of *vmeTUV* encoding a multidrug efflux transporter of *Vibrio parahaemolyticus* causes bile acid resistance. *Gene*. 541(1):19-25.
14. Kumazaki T., Takahashi T., **Matsuo T.**, Kamada M., Mitsui Y. (2014) Re-emergence of undifferentiated cells from

transplants of human induced pluripotent stem cells as a possible risk factor of tumorigenesis. *Cell Biol. Int. Rep.* 21(1):17-24

[邦文総説・解説等]

---

---

**口頭発表・学会発表** (2018年4月～2019年3月)

---

---

1. **伊藤康一**、日本薬学会 139 年会・シンポジウム「変わりゆくグリア細胞の役割ーミクログリア目線で疾患を診る!」日本薬学会 139 年会、平成 31 年 03 月 22 日、千葉
2. **伊藤康一**、**松尾 平**、**小森理絵**、石原 康宏、レベチラセタムはてんかん原性初期の脳内炎症サイトカインストームを制御する。第 52 回日本てんかん学会 平成 30 年 10 月 26 日、横浜
3. **伊藤康一**、**松尾 平**、石原 康宏、重積発作後の脳内サイトカインストームと抗てんかん薬。第 13 回日本てんかん学会中国・四国地方会、平成 31 年 02 月 16 日、山口
4. **河野智海**、**小澤千尋**、**松尾 平**、**小森理絵**、**伊藤康一**、重積発作後てんかん原性初期の海馬内脳内炎症関連遺伝子の解析。第 57 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、平成 30 年 11 月 10 日、鳥取
5. **河野智海**、**小澤千尋**、**松尾 平**、**小森理絵**、**伊藤康一**、CAGE-seq 法を用いた重積発作後てんかん原性初期の海馬内遺伝子変化。第 57 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、平成 30 年 11 月 10 日、鳥取
6. **伊藤康一**、石原 康宏、てんかん原性形成における免疫細胞動態ーサイトカインストームとの関連性ー。生体機能と創薬シンポジウム 2018、平成 30 年 08 月 24 日、福岡

---

---

**教科書**

---

---

1. 伊藤康一 (2009、2012)「薬の効くプロセス」小野寺憲治 編修 ネオメディカル 第 10 章 分担執筆
2. 伊藤康一 (2013～17)「薬物治療学」改訂 3,4,5,6,7 版 南山堂(てんかん、片頭痛、その他の神経疾患) 分担執筆
3. 伊藤康一 (2015)「疾病薬理学」ネオメディカル 第 11 章 分担執筆

---

---

**特許**

---

---

伊藤康一、

1. 特願 (2003)「細胞刺激装置及び細胞刺激方法」第 116895 号
2. PCT 国際出願 (2004)「細胞刺激装置及び細胞刺激方法」PCT/JP2004?005818



## 薬物動態学講座

### Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

#### 教員

**教授 加藤善久** 着任年月日：2006年9月1日  
 最終学歴：1983年3月静岡薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了。博士（薬学）、薬剤師  
 （財）日本薬剤師研修センター認定薬剤師  
 静岡県立大学薬学部客員教授  
 元職：静岡県立大学薬学部医療薬学大講座薬物動態学分野、同大学院薬学研究科機構薬剤学講座・講師

**助教 跡部一孝** 着任年月日：2007年4月1日  
 最終学歴：2007年3月徳島大学大学院薬科学教育部博士後期課程修了。博士（薬学）、薬剤師

#### 教育の概要

**担当科目：薬剤学1（薬学科）（加藤善久）**

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、作用部位に達した薬物の量と作用により薬効が決まることを理解し、薬物の生体内における動きと作用に関する基本的知識を修得できるような授業を行なう。また、学習者が薬物の生体内運命を理解し、吸収、分布、代謝、排泄の過程に関する基本的知識を修得できるようにする。

薬物は生体に投与された後、吸収されて、血管系を血流に乗って運搬され、毛細血管の細孔または内皮細胞を透過して様々な臓器や組織の細胞間隙に移行する。そして、細胞内に取り込まれて、その一部が作用発現部位に到達し、薬効を発揮する。その後、ほとんどの薬物は肝臓の肝実質細胞や腎臓の糸球体、尿細管に移行して、代謝、排泄され、体内から消失する。このような薬物の生体内動態の過程（吸収、分布、代謝、排泄）は、薬物の薬効や副作用の発現および持続性を理解する上で重要である。

##### 2) 教育内容面での取り組み

学習者の学習に対するモチベーションを刺激するために、授業時間ごとに到達目標を設定し、学習者主体の授業を心掛けている。授業には、図やグラフを多用することにより、講義の説明が理解しやすいように工夫している。また、薬物動態学、製剤学、衛生化学、薬理学などと関連づけて理解できるように関連事項についての内容を取り入れている。さらに、関連したSBOsごとにキーワードを設けて解説し、演習問題を行い、学習したことが確実に身につけているかの確認を行っている。また、演習に対しては、学習者へのフィードバックを行い、やる気を刺激している。学習者の授業時間外学習を増やすために、講義のたびごとにホームワークを出し、復習を促すとともに、講義内容のキーワードを5つ書き出させて提出させている。

**担当科目：薬剤学2（薬学科）（加藤善久、跡部一孝）**

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、薬物の生体内運命を理解し、吸収、分布、代謝、排泄の過程に関する基本的知識を修得できるような授業を行なう。

薬物の生体内動態の過程（吸収、分布、代謝、排泄）は、薬物の薬効や副作用の発現を理解する上で重要となる。また、体内動態は他剤併用により大きく変動することがあり、薬物の薬理効果の発現に影響を与える。従って、その相互作用の要因を把握することが重要である。

##### 2) 教育内容面での取り組み

薬剤学1と同様の取り組みを実施している。

**担当科目：薬物動態学（薬学科）（加藤善久、櫻井栄一、跡部一孝）**

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

薬物の薬効や副作用を体内の薬物動態から定量的に理解するために、薬物動態の理論的解析に関する基本的知識と技能を修得できるような授業を行なう。個々の患者に応じた投与計画を立案するために、薬物治療の個別化に関する基本的知識と技能を修得できるようにする。

薬物の体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）は、薬物の物理化学的性質と、薬物と生体との相互作用によって決まる。また、薬物の薬効は、薬物の薬理活性の強さと薬物の体内動態に依存している。従って、薬物の薬効を最も効果的に発揮させるためには、その体内動態を把握する必要がある。そこで、生体に投与された薬物の生体内動態について、薬物速度論の立場から、投与後の薬物の血漿中濃度、消失半減期、代謝速度、排泄速度および体内蓄積量などを理解することが重要である。また、ファーマコキネティクス (Pharmacokinetics)、生理学的速度論、コンパートメントモデル、臨床薬物動態について修得する必要がある。

##### 2) 教育内容面での取り組み

薬剤学1および2と同様の取り組みを実施している。また、薬物動態の理論的解析法を紹介するとともに、データを提示し、学習者がそれらを解析することにより、薬物動態学の実用性を体験している。さらに、薬物動態学・製剤学実習と連動して、解析プログラムでの解析を実施している。

**担当科目：薬物動態学・製剤学実習（薬学科）（加藤善久、跡部一孝）**

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、薬効や副作用を薬物の体内動態から定量的に理解し、薬物動態の理論的解析に関する基本的知識と技能を修得できるような実習を行なう。

医薬品の生体内動態に関する実験手技（血中薬物濃度の測定）を習熟し、医薬品の薬物治療の場で必要とされる薬物動

## 薬物動態学講座

態学的な知識と技能（薬物速度論解析、体内動態の解析と投与設計）を修得し、薬剤師の任務および職能について、理解を深めることが重要である。

### 2) 教育内容面での取り組み

医薬品の生体内動態の理論的解析（薬物速度論解析、体内動態の解析と投与設計、血中薬物濃度の測定）に関する基本的知識、技能、態度を修得するために、小人数グループ（5～6人1組）できめ細やかな実習を行っている。また、個々にプレゼンテーションや説明の機会を設け、プレゼンテーション技能を高め、理解力を深める実習を実施している。

3) 薬物動態学実習書（平成30年度）第13版（加藤善久、跡部一孝 編集）

### 担当科目：薬学英语（薬学科）（加藤善久）

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、科学、薬学、医療に関連する英語文献を読み、医療現場で必要な英語を学ぶことを目的とする。さらに、外部講師として、native speaker、海外で医療に関する研鑽を積み、実際に医療現場で英語を用いて活躍している薬剤師、医師を招き、薬剤師に必要な基本的な英語によるコミュニケーションを学ぶことを目的とする。薬学分野で必要とされる英語に関する基本的事項を修得する。

#### 2) 教育内容面での取り組み

薬剤師に必要な基本的な英語によるコミュニケーションをアクティブラーニングにより実践的に学習する。学習者は、医師、薬剤師および患者役となり、友達同士で英語による簡単なコミュニケーションを実践する。

### 担当科目：基礎薬学演習4（薬剤学）（薬学科）（加藤善久）

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

2年次及び3年次の講義で学んだ知識を定着させ、より一層理解を深めることを目的として、演習を実施する。吸収、分布、代謝、排泄の各過程および薬物動態学的相互作用に関する事項を修得する。

#### 2) 教育内容面での取り組み

講義で使用した教科書やノートを参照しながら、演習を行い、理解を深め、科目間の知識を組み合わせた知識の統合を図る。

### 担当科目：治験業務学（アドバンスト教育）（薬学科）（加藤善久、外部講師）、臨床開発アドバンスト実習（薬学科）（加藤善久、学内講師、外部講師）

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

治験業務学（アドバンスト教育）：新薬開発における治験業務を理解するために、医薬品開発の最終段階に実施される医薬品候補化合物の臨床試験に関する基本的知識を修得できるような授業を行なう。

治験業務とは、新薬開発の最終段階において、非臨床データを踏まえて、臨床試験を実施し、医薬品候補化合物の薬理効果、安全性、使用方法等について検討する業務である。実

際に、どのように治験業務が遂行されるかを学び、理解を深めることが重要である。そこで、治験業務について基礎的知識を修得する必要がある。

臨床開発アドバンスト実習：質の高い薬剤師を目指すためには、新薬開発プロセスを習得しておくことが重要である。臨床開発コースは新薬等の臨床開発に携わる薬剤師を目指すコースである。医療の現状を踏まえて、新薬開発における治験施設支援機関(SMO)の意義と役割を理解するために、SMOが設置されている病院において、SMOの業務内容の基本的知識と技能を修得する。

#### 2) 教育内容面での取り組み

治験業務学（アドバンスト教育）：本講義は、非臨床データを踏まえて、健常人を対象として実施されるPhase I study、実際の患者への投与が行なわれるPhase IIおよびPhase III studyの目的および内容を理解し、どのように新薬申請に結びつけるか、さらに新薬承認後の市販後臨床試験、市販後調査について習得することを目指した講義である。本講義は、新薬の臨床開発プロセスに関わった方でなければ、講義を担当することはできない。そこで、アステラス製薬株式会社 メディカルアフェアーズ本部 メディカルサイエンス部長の前田英紀博士に本講義を担当していただいた。

臨床開発アドバンスト実習：治験施設支援機関(SMO)が設置されている香川大学医学部付属病院およびKKR 高松病院で実習を行った。

### 担当科目：応用薬学演習（薬剤学、薬物動態学）（薬学科）（加藤善久、跡部一孝）、実務実習事前学習（薬学科）（加藤善久、跡部一孝）、創薬生命科学特論（薬学科）（加藤善久）、薬局実務実習および病院実務実習（薬学科）（加藤善久、跡部一孝）、総合薬学演習2（薬剤学、薬物動態学）（薬学科）（加藤善久、跡部一孝）、特別実習、特別実習6および卒業実習1、2および3（薬学科）（加藤善久、跡部一孝）、

#### 1) 教育達成目標とその妥当性

実務実習事前学習では、薬局・病院の実務実習において、調剤および服薬指導などの薬剤師職務を遂行する上で、必要な基本的な知識、技能、態度を修得できるようにする。

薬局実務実習では、薬局薬剤師の社会的役割と責任を理解し、地域医療に貢献できるようになるために、保険調剤、医薬品などの情報提供、健康相談、医療機関や地域との関わりについて、基本的知識、技能、態度を修得できるようにする。

病院実務実習では、病院薬剤師の役割と責任を理解し、病院薬剤師業務を遂行できるようになるために、調剤、製剤、病棟業務およびチーム医療に関する基本的知識、技能、態度を修得できるようにする。

応用薬学演習（薬剤学、薬物動態学）および総合薬学演習2（薬剤学、薬物動態学）では、薬学教育モデル・コアカリキュラムの薬剤学、薬物動態学分野を項目ごとに整理し、講義と演習を通して、薬剤学、薬物動態学分野の問題を修得できるようにする。

創薬生命科学特論、特別実習、特別実習6、卒業実習1、2



および3では、論文紹介、課題に対するグループ討論および実験研究を通して、科学的思考能力や論理的思考能力を醸成できるようにする。また、第3者にCBTおよび薬剤師国家試験程度の問題の解答を論理的に説明できるよう自ら調べ、討論することにより、問題の深い理解力と応用力を身につけ、CBTおよび国家試験に対する問題解決能力を養うことができるようにする。

以上の講義および実習を通して、研究マインドを持ち、最適な医療の実現に貢献できる薬のスペシャリスト、医薬品研究開発のプロフェッショナルを育成したいと考えている。また、医薬品、化粧品などの化学物質の性質、創製からその適正使用にいたる薬学とその周辺の幅広い分野において、生命に関わる物質および生体の生理と病態、さらに物質と生体の相互作用に関する知識と技術を習得し、医薬品研究開発分野のみならず、生命科学分野にも貢献できる薬剤師、薬学研究者、薬学系技術者を養成したいと考えている。

## 2) 教育内容面での取り組み

応用薬学演習（薬剤学、薬物動態学）および総合薬学演習2では、薬剤学、薬物動態学分野において、それぞれの項目に対する重要ポイントを丁寧に解説している。さらに、CBT対策問題と過去の国家試験問題を分野別に整理して小テストを行なうとともに、その解説を毎時間行い、理解度の確認を行なっている。また、講座配属の学生に対して、CBTおよび薬剤師国家試験対策として、演習形式により問題解決の取り組みを配属直後から実施している。

特別実習、特別実習6、および卒業実習1、2および3では、独創的研究心や科学的思考能力を醸成させるために、各学生に研究テーマを与え、実験研究あるいは調査研究に取り組ませている。また、実験データを論理的に解釈できるように、教員とのディスカッションを毎日のように実施している。また、効果的なプレゼンテーションの仕方が身につくように、講座内でのプレゼンテーションや学会発表の機会を定期的に設けている。さらに、学術論文を作成する能力を体得できるように、論文を読む訓練、実験データに基づいた結果と考察を書く訓練を実施している。

薬学は薬に関する総合的学問であるがゆえに、有機化学、分析化学、衛生化学、環境化学、薬理学、薬剤学、薬物動態学、製剤学、病態・薬物治療学、医療薬学などの薬学諸学の知識が統合一体化されてこそ現場で役立つことから、これまでに欠けていた基礎から実践薬学へのリンクや各専門を統合した教育が今後、重要になると考えられ、それらを包括した統合型教育、学習者主体の教育、知識教育に加え技能・態度教育、基礎教育プラス実践教育、コミュニケーションと生命倫理の教育に取り組んでいる。

担当科目：臨床薬物動態学（薬学研究科薬学専攻（4年制博士課程））（加藤善久）

## 1) 教育達成目標とその妥当性

適正な薬物治療を実施するためには、薬物の血中濃度を適切にコントロールする必要がある。そのためには、薬物の体

内動態特性を正確に把握し、それに基づいた投与設計を行わなければならない。本講義では、適正な薬物治療を実施するために、pharmacokineticsとpharmacodynamicsをインテグレートした薬物動態の解析法を理解し、その解析結果を用いた投与設計法を修得する。また、本講義では、薬物の治療効果や副作用の発現を薬物動態と関連づけて理解するために、医薬品の体内動態の速度論的解析法、及び医薬品の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムを修得する。

## 2) 教育内容面での取り組み

医療の現場で、有効で安全な薬物療法を実現するために、高度な知識を駆使できる人材、及び副作用情報を解析し、薬物療法の安全性を高める人材の養成を目指している。

## 外部誌上発表（2014年4月～2019年3月）

### 【解説・報告書等】

1. 桐野豊、京谷庄二郎、加藤善久、川添和義、高取真吾、清水圭子 (2017). カナダ編 第1回 「薬剤師1人で1日200枚超の処方箋を応需」日経ドラッグインフォメーション Online, 7月3日.  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/world/201707/551844.html>
2. 桐野豊、京谷庄二郎、加藤善久、川添和義、高取真吾、清水圭子(2017). カナダ編 第2回 「医療機関受診の前に「まず薬局へ」少ない家庭医、予約は1～2週間後」日経ドラッグインフォメーション Online, 7月18日.  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/world/201707/552018.html>
3. 桐野豊、京谷庄二郎、加藤善久、川添和義、高取真吾、清水圭子 (2017). カナダ編 第3回 「お薬手帳要らずの患者情報システム」日経ドラッグインフォメーション Online, 8月7日.  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/world/201708/552248.html>
4. 桐野豊、京谷庄二郎、加藤善久、川添和義、高取真吾、清水圭子 (2017). カナダ編 第4回 「大学教育にプリセプターとして関わる薬局薬剤師」日経ドラッグインフォメーション Online, 8月21日.  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/world/201708/552402.html>
5. 桐野豊、京谷庄二郎、加藤善久、川添和義、高取真吾、清水圭子 (2017). カナダ編 第5回 「大学の中にある「薬剤師クリニック」」日経ドラッグインフォメーション Online, 9月4日.  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/world/201709/552569.html&pr=1>
6. 桐野豊、福山愛保、宮澤宏、加藤善久、櫻井栄一、吉田昌裕、飯原なおみ、得丸博史、末松みどり、藤代瞳 (2017). MIL 特別号四国版 「薬学の出発点に立つ君たちへ 高校生のための薬学・薬剤師ガイド」、エニィクリエイティブ、10月1日発行、P1-15.
7. 加藤善久 (2016). 「概略と感想」認定実務実習指導薬剤師養成WSタスクフォースのためのワークショップ, 第1回中国・四国地区タスクフォース・スキルアップ研修報告書, p.1
8. 桐野豊、京谷庄二郎、加藤善久、川添和義、高取真吾、清水圭子 (2016). 「カナダの薬学教育、病院、薬局の視察報告」、四国の全薬学部の連携・共同による薬学教育改革 ニュースレター, 第5号, p.42-54.

## 薬物動態学講座

- 加藤善久 (2015). 「香川県薬剤師会新春懇話会に参加して」香川県薬剤師会会誌 かがやく, 157:29-30.
- 加藤善久 (2014). 平成 26 年度ひらめき☆ときめきサイエンス～ようこそ大学の研究室へ～KAKENHI (研究成果の社会還元・普及事業) 実施報告書, HT26241 「薬を飲んだ時と注射をした時の体の中を流れる血液中の薬の動きの違いを捉えてみよう!」, p.1-4

### 管理・運営に係ること

加藤善久:

全学教育開発機構 FD 研究部会委員  
全学 IR 推進委員会委員  
全学自己点検-評価実施委員会委員  
全学研究倫理教育委員会委員  
全学地域連携センター運営協議会委員  
薬学教育評価自己点検評価委員会委員  
評価・FD 委員会委員長  
薬学教育評価自己点検評価実施委員会副委員長  
教務委員会委員  
国家試験対策委員会委員分野責任者  
将来計画検討委員会委員  
実務実習指導薬剤師養成ワークショップ委員会委員  
大学院委員会委員  
チューター (薬学科 1 年生 2 名担当、薬学科 2 年生 2 名担当、薬学科 3 年生 2 名担当、薬学科 4 年生 3 名担当、薬学科 5 年生 3 名担当、薬学科 6 年生 5 名担当)  
研究授業 (生薬学、日本薬局方記載の代表的な生薬 (植物、動物、藻類、菌類由来) を列挙し、その基原、薬用部位を説明できる。日本薬局方記載の代表的な生薬 (植物、動物、藻類、菌類、鉱物由来) の薬効、成分、用途などを説明できる。法律によって取り扱いが規制されている植物 (ケシ、アサ) の特徴を説明できる。代田 修教授) の開催 (2018 年 5 月 21 日)  
オープンキャンパス、研究室体験学習 (分担) (2018 年 8 月 19 日、香川)  
平成 31 年度公募制推薦入学試験 I 期、試験監督および面接担当 (2018 年 10 月 27 日、京都)  
研究授業 (治療薬学 2、心臓・血管 (循環器系) の基礎事項 (生理学・機能形態学) と疾患・治療薬概説;心臓・血管系について概説できる。山田麻紀教授) の開催 (2018 年 11 月 16 日)  
平成 30 年度 香川薬学部 薬学共用試験 OSCE 本試験 (2018 年 12 月 16 日)、ST3 (薬剤の調剤 (2)) 評価者  
平成 30 年度大学院薬学研究科博士論文内審査会 (2018 年 12 月 25 日) 副査として大学院生 2 名を審査  
平成 31 年度大学入学選抜大学入試センター試験 香川キャンパス試験場試験主任監督者 (2018 年 1 月 19 日)  
2019 年 4 月入学 外国人のための指定校推薦入学試験、面接担当 (2019 年 1 月 22 日、香川)  
平成 30 年度大学院薬学研究科博士本審査会 (2019 年 3 月 4 日)

跡部一孝:

評価・FD 委員会委員  
CBT 対策実施小委員会委員  
広報委員会委員  
オープンキャンパス 研究室体験担当 (2018 年 8 月 19 日)  
オープンキャンパス 受付その他担当 (2018 年 5 月 26 日、6 月 16 日、7 月 16 日、8 月 4 日、19 日、9 月 16 日)  
オープンキャンパス 学科体験担当 (2019 年 3 月 24 日)  
実務実習訪問指導 (2018 年 6 月 22 日、7 月 16 日、たんぼ薬局高松日赤前店)  
香川薬学部 薬学共用試験 CBT 体験受験 (2018 年 8 月 7 日) ゾーン 3 管理者  
香川薬学部 薬学共用試験 OSCE 本試験 (2018 年 12 月 16 日) ステーション 2 (薬剤の調剤) リカバリー  
平成 30 年度大学入学選抜大学入試センター試験 香川キャンパス試験場試験補助監督者 (2019 年 1 月 19 日)

### その他、新聞報道等

該当なし

### 研究の概要

主な研究テーマ

1. 薬物の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムの解明に関する研究
2. 薬物の甲状腺ホルモン攪乱作用機構の解明に向けた統合的研究: ヒトへの応用
3. LC/MS/MS によるヒト組織中の残留性微量化学物質の高感度定量法に関する研究
4. 抗癌剤封入リポソームによる癌の治療に関する研究

A. はじめに

薬物動態学講座は、創薬と医薬品の適正使用を目指して、薬の吸収、分布、代謝、排泄 (体内動態) と薬効および副作用の発現に至る現象を科学的根拠に基づいて明らかにする研究に取り組んでいる。医薬品の合成、医薬品や化学物質の体内動態の解析、動態-薬効・副作用の解析手法を構築し、体内動態への影響要因を解明し、個別化医療の推進、副作用の発現防止に貢献したいと考えている。さらに、それらの研究を通して医療と健康における薬物の体内動態の重要性を理解し、薬物療法や副作用の予防に貢献できる薬剤師を養成することを責務と考えている。

B. Polychlorinated biphenyl (PCB) の血中甲状腺ホルモン濃度低下作用発現に関する新規メカニズムの実体解明 (加藤善久)

B-1. 研究の背景と達成目標

新たに提唱した PCB による血中サイロキシニン (T<sub>4</sub>) 濃度低下作用メカニズムの本質となる T<sub>4</sub> の肝臓への蓄積メカニズムの実体を解析するために本研究を行った。



## B-2. 研究成果の概要

Kanechlor-500 (KC500) による血清中 T<sub>4</sub> 濃度および組織中 T<sub>4</sub> の蓄積の変化の関連性を明らかにするため、野生型 [TTR(+)](C57BL/6 系)マウスおよび TTR ノックアウト [TTR(-)]マウスを用いて実験を行った。KC500 による C57BL/6 系マウスの血清中 T<sub>4</sub> 濃度の低下は、TTR 非依存的な肝臓への<sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> の蓄積 (血清から肝臓への移行) によって起こることが示された。また、マウスの肝臓への<sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> の蓄積は、肝肥大、血清から肝臓への移行の促進および肝細胞から流出の抑制が関与していることが考えられる。

## B-3. 外部資金導入実績

1. 加藤善久 (代表個人) : PCB などの化学物質の甲状腺ホルモン濃度低下作用発現メカニズムの全容解明. 平成 30~32 年度 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金 (基盤研究(C)))

C. ESI-LC/MS/MS によるキハダマグロなどの組織中ポリフルオロアルキルリン酸ジエステル濃度の定量 (加藤善久)

### C-1. 研究の背景と達成目標

ポリフルオロアルキルリン酸ジエステル(diPAP, x:2/y:2, (F(CF<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-P(O)(O)-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>y</sub>F))は、アメリカ、スウェーデンのヒト血液中やオンタリオ州の下水処理場汚泥中でも検出されており、食品となる海洋生物組織中濃度を測定する必要がある。そこで、海洋生物組織中の 8:2/8:2 diPAP、6:2/6:2 diPAP を測定し、これらの化学物質による海洋生物の汚染実態を調べることを研究目的とした。本研究では、electrospray ionization-liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry (ESI-LC/MS/MS)を用い、アサリ、キハダマグロ、クジラ、イルカの組織中における上記の diPAPs の定量を行った。

### C-2. 研究成果の概要

今回測定したアサリ身中では 8:2/8:2 diPAP、6:2/6:2 diPAP は検出されなかった。キハダマグロ肝臓中の 8:2/8:2 diPAP(Q1, Q3: 989.0, 96.8)、8:2/8:2 diPAP (989.0, 542.9)の濃度は、それぞれ 0.987~21.6、1.07~7.07 pg/g であり、筋肉中の濃度より高い値を示した。また、鹿児島で採取されたキハダマグロ筋肉中の 2 つの diPAPs 濃度は、グアムで採取されたキハダマグロの筋肉中濃度より高かった。クジラ類の肝臓中の 8:2/8:2 diPAP (Q1, Q3: 989.0, 96.8)、8:2/8:2 diPAP (989.0, 542.9)、6:2/6:2 diPAP (788.9, 96.8)、6:2/6:2 diPAP (788.9, 443.0)の濃度は、それぞれ 6.63~177、0.657~204、5.58~29.7、11.0~76.8 pg/g であった。クジラ類の肝臓中の 8:2/8:2 diPAP 濃度は、6:2/6:2 diPAP 濃度よりも高値を示した。また、クジラ肝臓中のそれらの濃度は、キハダマグロの肝臓中濃度よりも高かった。

以上、食物連鎖の上位捕食者ほど、これらの化合物が蓄積し、その蓄積は地域差があることが明らかになった。

D. ドキソルビシン-フラボノイド封入リポソームによるガン治療に関する研究 (跡部一孝)

### D-1. 研究の達成目標、その意義・背景

ガンを治療するためには、ガン細胞の増殖を抑制するだけでなく、新生血管形成や治療によって起こりえるガン細胞の耐性獲得を阻害することが必要である。現在市販されている抗ガン剤封入リポソーム製剤は、ガン細胞の増殖を抑制する効果は高いが新生血管形成を抑制することは難しく、ガンを完治させるまでには至っていない。

クルクミンをはじめとするフラボノイドの中には抗炎症作用や抗酸化作用以外にも、P-糖タンパク質阻害による抗がん剤の効果増強やガン新生血管形成を抑制する効果を持つことが近年、報告されてきている。しかし、これらフラボノイドの多くは難水溶性の薬物であるため水にほとんど溶けず、また生体内に経口投与した際もほとんどが吸収されないため、そのままでは抗腫瘍効果など期待することができない。

そこで従来のリポソーム製剤にフラボノイドを追加で封入することでガン細胞だけでなく、薬剤耐性ガン細胞や新生血管形成をも抑制できるリポソームが調製できると考え、ドキソルビシンと各種フラボノイドを封入したリポソームを用いて検討を行っている。

### D-2. 目標達成状況

本研究の達成目標は、以下の 2 点である。

1) ドキソルビシンとフラボノイドを封入したリポソームを用いて、ガン細胞と新生血管内皮細胞への効果を *in vitro* 実験系を用いて評価する。

2) ドキソルビシンとフラボノイドを封入したリポソームを用いて、*in vivo* での抗腫瘍効果と新生血管阻害効果について評価する。

上記目標のうち、1) に関しては、フラボノイドとしてビオカニン A を封入したリポソームを用いて、ドキソルビシン耐性ガン細胞への殺細胞効果を持つことを示した。またこの理由として、耐性ガン細胞に発現している P-糖タンパク質の発現を阻害することで、細胞内へのドキソルビシンの送達量を増加させるためであることを明らかとした。

### D-3. 研究成果の概要と自己評価

我々はドキソルビシン-ビオカニン A を封入したリポソームを調製し、ドキソルビシン耐性マウス肺ガン細胞を用いて *in vitro* 実験で評価した。その結果、ドキソルビシン-ビオカニン A を封入したリポソームは、マウス肺ガン細胞の増殖を抑制 (*in vitro* 実験) した。今後 *in vivo* 実験での効果の差について検討を行っていく予定である。

### D-4. 今後の課題

ビオカニン A は耐性ガン細胞の P-糖タンパク質阻害以外に、ガン細胞の遊走浸潤の阻害することが報告されている。そこで薬剤耐性細胞においても本リポソームが浸潤阻害効果を発揮するのかについて検討していきたい。

---

## 外部誌上発表 (2014 年~2019 年 3 月)

---

### [原著論文]

#### 2019

1. Fujii, Y., Tuda, H., Kato, Y., Kimura, O., Endo, T., Harada, K.H., Koizumi, A., Haraguchi K. (2019). Levels and profiles of

long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in Pacific cod from 14 sites in the North Pacific Ocean. *Environ. Pollut.*, 247, 312-318.

## 2018

1. Fujii, Y., Kato, Y., Kozai, M., Matsuishi, T., Harada, K.H., Koizumi, A., Kimura, O., Endo, T., Haraguchi, K. (2018) Different profiles of naturally produced and anthropogenic organohalogens in the livers of cetaceans from the Sea of Japan and the North Pacific Ocean. *Mar. Pollut. Bull.*, 137, 230-242.
2. Kishimoto, Y., Tsukamoto, I., Nishigawa, A., Nishimoto, A., Kirino, Y., Kato, Y., Konishi, R., Maruyama, T., Sakakibara, N. (2018). Data on COA-Cl administration to the APP/PS2 double-transgenic mouse model of Alzheimer's disease: Improved hippocampus-dependent learning and unchanged spontaneous physical activity. *Data in Brief*, 20, 1877-1833.
3. Fujii, Y., Kato, Y., Masuda, N., Harada, K.H., Koizumi, A., Haraguchi, K. (2018) Contamination trends and factors affecting the transfer of hexabromocyclododecane diastereomers, tetrabromobisphenol A, and 2,4,6-tribromophenol to breast milk in Japan. *Environ. Pollut.*, 237, 936-943.
4. Fujii, Y., Kato, Y., Sakamoto, K., Matsuishi, T., Harada, K.H., Koizumi, A., Kimura, O., Endo, T., and Haraguchi, K. (2018). Tissue-specific bioaccumulation of long-chain perfluorinated carboxylic acids and halogenated methylbipyrroles in Dall's porpoises (*Phocoenoides dalli*) and harbor porpoises (*Phocoena phocoena*) stranded in northern Japan. *Sci. Total Environ.*, 616-617, 554-563.

## 2017

1. Kato, Y., Fujii, A., Haraguchi, K., Fujii, Y., Atobe, K., Endo, T., Kimura, O., Koga, N., Ohta, C., Yamada, S., and Degawa, M. (2017). Possible mechanism for the polychlorinated biphenyl induced liver-selective accumulation of thyroxine in rats. *J. Toxicol. Sci.*, 42, 663-669.
2. Endo, T., Kimura, O., Terasaki, M., Fujii, Y., Haraguchi, K., Ohta, C., Koga, N., and Kato, Y. (2017). Growth-related changes in non-essential and essential metals in the liver of star-spotted smooth-hounds (dogfish) *Mustelus manazo* from the northern region of Japan. *Mar. Environ. Res.* 131, 156-161.
3. Kimura, O., Fujii, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., and Endo, T. (2017). Uptake of perfluorooctanoic acid by Caco-2 cells: Involvement of organic anion transporting polypeptides. *Toxicol. Lett.*, 277, 18-23.
4. Sakakibara, N., Igarashi, J., Takata, M., Konishi, R., Kato, Y., and Tsukamoto, I. (2017). Synthesis and evaluation of novel cyclopropane nucleoside as potential tube formation agents. *Chem. Pharm. Bull.*, 65, 504-510.
5. Kawami, M., Deguchi, J., Yumoto, R., Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Konishi, R., Takamo, M. (2017). Effect of COA-Cl on transforming growth factor- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition in RLE/Abca3 cells. *Drug Metab. Pharmacokin.*, 32, 224-227.
6. Baba, M., Toyama, M., Sakakibara, N., Okamoto, M., Arima, N., Saijo, M. (2017). Establishment of an antiviral assay system and identification of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) inhibitors. *Antivir. Chem. Chemother.*, 25, 83-89.
7. 太田千穂、藤井由希子、原口浩一、加藤善久、木村治、遠藤哲也、古賀信幸。 (2017). 2,2',3,4,4',5,6'-七塩素化ビフェニル (CB182) のラット、モルモットおよびヒト肝ミクロゾームによる代謝。 *福岡医学雑誌*, 108, 51-57.

## 2016

1. Endo, T., Kimura, O., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., Fujii, Y., and Haraguchi, K. (2016). Metal concentrations in the liver and stable isotope ratios of carbon and nitrogen in the muscle of silvertip shark (*Carcharhinus albimarginatus*) culled off Ishigaki Island, Japan: changes with growth. *PLOS ONE*, 11(2):e0147797. doi: 10.1371/journal.pone.0147797.
2. Kimura, O., Fujii, Y., Haraguchi, K., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., Endo, T. (2016). Effect of quercetin on the uptake and efflux of aristolochic acid I from Caco-2 cell monolayers. *J. Pharm. Pharmacol.*, 68, 883-889.
3. Igarashi, J., Okamoto, R., Yamashita, T., Hashimoto, T., Karita, S., Nakai, K., Kubota, Y., Takata, M., Yamaguchi, F., Tokuda, M., Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Konishi, R., Hirano, K. (2016). A key role of PGC-1 $\alpha$  transcriptional coactivator in production of VEGF by a novel angiogenic agent COA-Cl in cultured human fibroblasts. *Physiological reports*, 4, e12742.

## 2015

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Kimura, O., and Koga, N. (2015). Distribution and excretion of 2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl (CB187) and its metabolites in rats and guinea pigs. *Chemosphere*, 118, 5-11.
2. Endo, T., Kimura, O., Ogasawara, H., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., and Haraguchi, K. (2015). Mercury, cadmium, zinc and copper concentrations and stable isotope ratios of carbon and nitrogen in tiger sharks (*Galeocerdo cuvier*) culled off Ishigaki Island, Japan. *Ecol. Indic.*, 55, 86-93.
3. Tanino, T., Funakami, Y., Nagai, N., and Kato, Y. (2015). Cyclosporin A-sensitive cytotoxicity of flurbiprofen non-stereoselectively mediated by cytochrome P450 metabolism in three-dimensional cultured rat hepatocytes. *J. Pharm. Pharmacol.*, 67, 1406-1415.
4. Sakakibara, N., Balboni, G., Congiu, C., Onnis, V., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Kato, Y., Maruyama, T., Okamoto, M., Toyama, M., and Baba, M. (2015). Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl)triazine derivatives. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 24, 62-71.
5. Sakakibara, N., Igarashi, J., Takata, M., Konishi, R., Suzue, N., Kato, Y., Maruyama, T., and Tsukamoto, I. (2015). Design, synthesis, and evaluation of novel 2-halogenated or aminated carbocyclic oxetanocin A analogs as potential angiogenic agents. *Heterocycles*, 91, 1823-1832.
6. Sakakibara, N., Igarashi, J., Takata, M., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Konishi, R., Kato, Y., Maruyama, T., and Tsukamoto, I. (2015). Synthesis and evaluation of novel carbocyclic oxetanocin A (COA-Cl) derivatives as potential tube formation agents. *Chem. Pharm. Bull.*, 63, 701-709.
7. Sakakibara, N., Baba, M., Okamoto, M., Toyama, M., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Irie, K., Kato, Y., and Maruyama, T. (2015). Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-aromatic methyl-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil and N-3,5-dimethylbenzyl-substituted urea derivatives. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 24, 3-18.
8. 太田千穂、原口浩一、加藤善久、遠藤哲也、木村治、古賀信幸。 (2015). 2,2',3,4,4',5,5'-七塩素化ビフェニル (CB180) の動物肝ミクロゾームによる代謝。 *福岡医学雑誌*, 106, 176-183.

## 2014

1. Kato, Y., Haraguchi, K., Onishi, M., Ikushiro, S., Endo, T., Ohta, C., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2014). 3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl-mediated decrease of serum thyroxine level in C57BL/6 and DBA/2 mice occurs mainly through enhanced accumulation of thyroxine in the liver. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 504-509.



- Kimura, O., Ohta, C., Koga, N., Haraguchi, K., Kato, Y., and Endo, T. (2014). Carrier-mediated uptake of nobiletin, a citrus polymethoxyflavonoid, in human intestinal Caco-2 cells. *Food Chemistry*, 154, 145-150.
- Fujii, Y., Nishimura, E., Kato, Y., Harada, K.H., Koizumi, A., and Haraguchi, K. (2014). Dietary exposure to phenolic and methoxylated organohalogen contaminants in relation to their concentrations in breast milk and serum in Japan. *Environ. Int.*, 63, 19-25.
- Matsubara, F., Sagara, Y., Kato, Y., Harada, K., Koizumi, A., and Haraguchi, K. (2014). Detection of antibodies to human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in breast milk from East Asian women. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 311-314.
- Kimura, O., Haraguchi, K., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., and Endo, T. (2014). Uptake of aristolochic acid I into Caco-2 cells by the monocarboxylic acid transporters. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 1475-1479.
- Igarashi, J., Hashimoto, T., Kubota, Y., Shoji, K., Maruyama, T., Sakakibara, N., Takawa, Y., Ujihara, Y., Katanosaka, Y., Mohri, S., Naruse, K., Yamashita, T., Okamoto, R., Hirano, K., Kasaka, H., Takata, M., Konishi, R., Tsukamoto, I. (2014). Involvement of S1P<sub>1</sub> receptor pathway in angiogenic effects of a novel adenosine-like nucleic acid analog COA-Cl in cultured human vascular endothelial cells. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2, e00068.

#### [邦文総説・解説等]

- 太田千穂、山本健太、徳富美沙紀、加藤善久、古賀信幸 (2019). 「3,7,3',4'-Tetramethoxyflavone のラット、モルモットおよびヒト肝ミクロゾームによる代謝」中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要, 51: in press.
- 加藤善久 (2018). 「研究最前線 Polychlorinated biphenyls による血中甲状腺ホルモン濃度低下作用機構の解明：動物種差」*Endocrine Disrupter News Letter*, 21: 4.
- 太田千穂、緒方 瞳、山本健太、原口浩一、加藤善久、遠藤哲也、古賀信幸 (2016). 「黒ショウガ成分 5,7,3',4'-Tetramethoxyflavone のラット肝ミクロゾームによる代謝」中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要, 48: 155-161.
- Sakakibara, N. (2014). Synthesis and evaluation of novel nucleic acid derivatives as bioactive substances. *Yakugaku Zasshi*, 134, 965-972.

#### [プロシーディング]

#### 2016

- Kato, Y., Haraguchi, K., Fujii, A., Fujii, Y., Kimura, O., Ohta, C., Endo, T., Koga, N., Yamada, S., Degawa, M. (2016). Induction of hepatic T<sub>4</sub> transporters by polychlorinated biphenyl in rats. *Organohalogen Compds* 78, 873-876.
- Ohta, C., Fujii, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Kimura, O., Endo, T., and Koga, N. (2016). Metabolism of 2,2',3,4,4',5,6'-heptachlorobiphenyl (CB182) by rat, guinea pig and human liver microsomes. *Organohalogen Compds* 78, 870-872.

#### 2014

- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2014). The participation of rat CYP3A enzymes in the metabolism of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101). *Organohalogen Compds* 76, 466-469.

#### [研究報告書]

- 加藤善久 (代表個人), 「PCB の血中甲状腺ホルモン濃度低下作用発現に関する新規メカニズムの実体解明」平成28年度 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金

(基盤研究(C)) 研究成果報告書, pp.1-4.

- 加藤善久 (代表個人), 「PCB の血中甲状腺ホルモン濃度低下作用発現に関する新規メカニズムの実体解明」平成27年度 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金 (基盤研究(C)) 実施状況報告書, pp.1-7.
- 加藤善久 (代表個人), 「PCB の血中甲状腺ホルモン濃度低下作用発現に関する新規メカニズムの実体解明」平成26年度 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金 (基盤研究(C)) 実施状況報告書, pp.1-7.

#### 口頭発表・学会発表 (2018年4月～2019年3月)

- 加藤善久 (2018). 「PCB による血中甲状腺ホルモン濃度低下作用機構の解明」環境ホルモン学会第32回講演会「化学物質と甲状腺機能への影響」テキスト, P26-34, 6月22日, 東京.
- Kato Y., Tamaki S., Haraguchi K., Fujii Y., Kimura O., Ohta C., Endo T., Koga N., Degawa M. (2018). Involvement of transthyretin to Kanechlor-500-mediated changes in serum and hepatic thyroxine levels in mice. 38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abst. Cod: 081, 26-31 August, Kraków, Poland.
- Fujii Y., Haraguchi K., Kato Y., Ohta C., Koga N., Kimura O., Endo T., Harada K.H., Koizumi A. (2018). Edible fish is a source of human dietary exposure: perfluorinated alkyl acids in Pacific cods from North Pacific Ocean. 38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abst. Cod: 014, 26-31 August, Kraków, Poland.
- Haraguchi K., Fujii Y., Ohta C., Koga N., Kimura O., Endo T., Kato Y. (2018). Human exposure to brominated phenoxy phenols: seaweeds as source of hydroxylated and methoxylated PBDEs in Asia-Pacific. 38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abst. Cod: 119, 26-31 August, Kraków, Poland.
- Ohta C., Yamamoto K., Fujii Y., Haraguchi K., Kimura O., Endo T., Kato Y., Koga N. (2018). *In vitro* metabolism of 2,2',3,4',5,6,6'-heptachlorobiphenyl (CB188) by rat liver microsomes. 38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abst. Cod: 048, 26-31 August, Kraków, Poland.
- 藤井由希子, 加藤善久, 木村治, 遠藤哲也, 原口浩一 (2018). 「北海道に棲息する海洋哺乳類におけるハロゲン化ビピロール類および長鎖ペルフルオロカルボン酸の濃度とその組織別蓄積傾向」日本分析化学会第67年会講演要旨集, P3053, 9月12～14日, 仙台.
- 池田雅斗, 青木加奈, 立道貴清, 元木貴大, 加地雅人, 跡部一孝, 小坂信二, 二宮昌樹, 芳地一, 加藤善久 (2018). 「イソバイドシロップの服用改善を目指した清涼飲料水の混合による飲みやすさの基礎的検討」第57回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会講演要旨集, 11C-09-00, 11月10～11日, 鳥取.
- 池田雅斗, 中村峻二, 跡部一孝, 加藤善久 (2019). 「ビオカニン A 封入りボソームのドキシソルビシン耐性マウスルイス肺癌細胞に与える影響」日本薬学会第139年会講演要旨集, 22PO-am332, 3月20～23日, 千葉.
- 木村治, 太田千穂, 古賀信幸, 加藤善久, 藤井由希子, 原口浩一, 遠藤哲也 (2019). 「Caco-2 細胞におけるロスタチンの膜透過に及ぼす 5,7-ジメトキシフラボンの影響」日本薬学会第139年会講演要旨集, 23PO-pm210, 3月20～23日, 千葉.
- 太田千穂, 山本健太, 加藤善久, 藤井由希子, 原口浩一, 木村治, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2019). 「ラット肝酵素による PCB188 の水酸化反応」日本薬学会第139年会講演要

## 薬物動態学講座

旨集, 23PO-pm217, 3月20~23日, 千葉.

11. 安藤順平, 永田滋, 津田侑人, 藤井由希子, 加藤善久, 木村治, 遠藤哲也, 太田千穂, 古賀信幸, 原口浩一(2019). 「北太平洋海域諸国における有機フッ素化合物の食用魚類を通じた摂取量評価」日本薬学会第139年会講演要旨集, 21PO-pm239, 3月20~23日, 千葉.
12. 北田 里華, 跡部 一孝, 徳村 忠一(2019). 「フルチカゾンプロピオン酸エステル含有のリポソームの調製と安定性」日本薬学会第139年会講演要旨集, 21P-pm11S, 3月20~23日, 千葉.

### 特許

1. Baba, M., Toyama, M., Sakakibara, N. Anti-hepatitis B virus drug containing pyrimido[1,2-a][1,3,5]triazin-6-one derivative. PCT Int. Appl. (2017), WO 2017010330 A1 20170119.

### その他、新聞報道等

該当なし

### 社会貢献(教員)

加藤善久

- 1) 日本私立薬科大学協会 薬剤師国家試験問題検討委員会 「薬剤」部会委員 (2011.4~)
- 2) 薬学教育協議会 薬剤学教科担当教員会議委員 (2010.4~)
- 3) 日本薬学会代議員 (2013.2~2019.1)
- 4) 日本トキシコロジー学会評議員 (2008.7~)
- 5) かがわ健康関連製品開発地域イノベーション推進協議会 委員 (2016.4~)
- 6) J. Toxicol. Sci.誌 Editorial Board (2014.1~)
- 7) 科学技術の状況に係る総合的意識調査 (NISTEP 定点調査) 員 (2016.11~2020.11)

跡部一孝

- 1) さぬき市立志度小学校 外部研修 2018年5月2日
- 2) さぬき市立さぬき南小学校 外部研修 2018年6月21日
- 3) さぬき市子ども会育成連絡協議会主催「さぬきっ子ふえすていばる！」薬剤師体験 2018年7月15日、さぬき市津田公民館
- 4) 日本化学会中国四国支部共催「夢化学21 in Kagawa~おもしろワクワクサイエンス展'18」 2018年7月21日、22日 瓦町FLAG
- 5) 香川県教育委員会 家庭・地域教育力再生事業「かがわ子ども大学」開催 2018年7月28日、香川キャンパス
- 6) 香川薬学部、香川県病院薬剤師会、香川県薬剤師会共催「薬剤師によるお薬の相談会&健康チェック」開催 2018年10月14日 香川キャンパス

### その他、新聞報道等

該当なし



## 製剤学講座

### Laboratory of Pharmaceutics

#### 教員

**教授 徳村忠一** 着任年月日：2013年4月1日  
 最終学歴：1981年3月香川大学大学院農学研究科修士課程修了。薬学博士  
 1979年3月大阪薬科大学卒業 薬剤師  
 前職：国際医療福祉大学 薬学部准教授

#### 教育の概要

##### 担当科目：製剤学1（徳村）

3年前期 薬学科必修、1.5単位

医薬品は、製剤としてヒトに適用される。製剤の設計や製造、製剤の機能について、薬剤師は正しく理解している必要がある。そのため、CBTおよび薬剤師国家試験の出題範囲となっている。製剤学1と2で、モデルコアカリキュラム「製剤化のサイエンス」を行う。このため製剤学1では、製剤化のサイエンス前半部分をおこなった。将来、国家試験の本領域での正解率80%以上を目標として、確実に覚えなければならない用語や基礎的な理論を学習させた。毎回各自で教科書を読んでくることとし、その範囲で重要な部分を講義で解説した。翌週の授業の最初に確認テストを行い各自の理解度を高めるように行った。また、レポート作成を4回行い新しい用語や理論を使用させて考えさせるようにさせた。

##### 担当科目：製剤学2（徳村）

3年後期 薬学科必修、1単位

製剤化のサイエンスの後半部分について製剤学1と同様に、基礎事項の解説を中心に行った。さらに製剤学2では、後半4回の講義時間を使い製剤化のサイエンス全般にわたり取得した基礎知識を使ってより高度な理論の理解と問題演習に注力して講義を行った。

##### 担当科目：製剤学3（徳村）

4年前期 薬学科選択、1単位

製剤学1と製剤学2で製剤学全般についての講義を終わった。製剤学3では、日本における医薬品の規格書である日本薬局方に焦点を当て、特に通則および製剤総則については、音読することで内容の確認を行った。

##### 担当科目：品質管理学（徳村）

5年後期集中 薬学科選択、1単位

品質管理は日本の製造業の発展に大きく寄与してきた歴史がある。現在は広義の品質管理で使用される「顧客満足」という言葉に代表されるように、全産業で重要な考え方となっている。この広義の品質管理の考え方を講義するとともにグループ討議で理解を深めた。医薬品に関しては、法律で行わな

ければならないことや公的規格である日本薬局方がある。品質管理という観点からこれらの法律や規格について、講義やグループ討議及びレポート作成で理解を深めた。

##### 担当科目：医薬品開発学（徳村）

4年前期 薬学科必修、1単位

医薬品開発の流れ、すなわち候補化合物の探索から原薬製造、原薬物性の評価、治験薬製造と臨床開発等の概略に加え、医薬品開発・販売における製薬企業の規模や研究開発費、給与等についての解説を行った。

##### 担当科目：薬物動態学・製剤学実習（徳村、栗田、他教員3名で担当）

薬学科（3年生後期：1.5単位）で実習。主として薬学教育モデルコアカリキュラムのうち製剤化のサイエンス（技能）に対応して、代表的製剤の調製、物性の測定、及び製剤試験法を行った。特に、細粒剤の押し出し造粒法を取り上げ、マニュアル操作により造粒法の原理を習得することに努めた。物性測定では、タップデンサーを用いてかさ密度や安息角の測定を通じて造粒操作の意義を習得できるように努めた。製剤試験法では、溶出試験器を用いて、細粒剤からの有効成分の溶出とその定量法を習得できるように努めた。

#### 管理・運営に係ること

徳村：

- ・全学就職支援委員会委員
- ・全学インターンシップ推進委員会委員
- ・就職委員会委員長
- ・総務委員会
- ・三大学連携推進委員

その他学部生チューター、オープンキャンパスなど。

#### その他、新聞報道等

該当事項なし。

#### 研究の概要

研究活動は、研究の理念を作成しこれをもとに研究テーマを選択している。以下に研究テーマの概要と成果について記載する。

(1) フルチカゾンプロピオン酸エステル含有リポソームの調製と評価

腎炎に対する治療法の一つとして、ステロイド剤が経口投与されることが多いが、副作用の問題は回避できていない。

## 製剤学講座

気管支喘息においても同様の副作用の問題があったが、第二世代ステロイド剤の吸入により大幅に改善されている。本テーマは、第二世代ステロイド剤であるフルチカゾンプロピオン酸エステルに着目し、腎炎に対する治療剤としてステロイドリポソーム製剤を開発することが目的である。

本年度は、一般的なリポソームの調製法において脂質膜あるいは水相にフルチカゾンプロピオン酸エステルを封入できるかどうかについて検討を行った。現時点では、封入がかなり困難であることが判明し、その原因について考察を行っている。

テーマ担当者：徳村、卒論生

共同研究先等：薬物動態学講座

### (2) 製剤からの薬物溶出に与える簡易懸濁法の影響

臨床現場において、経管投与のため経口固形製剤を簡易懸濁して投与することはよく行われている。この時事前に検討されていることは、管を通して投与が可能かどうかであって、簡易懸濁をすることによる製剤の溶出の変化は考慮されていない。そこで本テーマの目的は、先発品と後発品を同様に簡易懸濁として、溶出試験を行い、通常の投与と比較して生物学的利用能が変化する可能性があるかどうかを検討してきた。

本年からは、4年生の溶出試験を体験する意味で、通常の錠剤の溶出試験と簡易懸濁施行時の溶出試験を行うこととした。本年度は、イルベサルタン錠について行った。

テーマ担当者：徳村、卒論生

共同研究先等：A社よりの委託研究

### (3) 調剤で使用される機械に対する洗浄バリデーション方法の確立と実施データの提供

調剤に使用される機械、例えば分包機では、1回使用すれば一部の粉体は機械に残ると考えられる。このため各薬局では、分包機の清掃方法を決めて実行しているはずである。製薬企業の製造ラインでは、使用する機器、器具についての洗浄バリデーションを行いその洗浄方法が妥当であることを検証し文書化している。そこで、本テーマの目的は、調剤で使用される機器について、洗浄バリデーションの考え方を導入し、実際にバリデーションの実施例を示すことによって、調剤に使用される機械の洗浄が適切に行われていることを示すことにある。

これまでにテオフィリン製剤、ニコチンアミド製剤、アセトアミノフェン製剤、ザジテン製剤、およびブランルカスト製剤の残留性と、残留性に与える製剤物性について検討した。また、装置附属のクリーナーの効果と乳糖洗浄の効果及びそれらの複合効果についてについても検討した。本年度は、これらの検討で使用した定量法について論文発表を行った。

テーマ担当者：徳村、卒論生

共同研究先等：医療薬学講座

### (4) オルメサルタンメドキシミルの水溶液中の安定性と簡易懸濁の妥当性

オルメサルタンメドキシミルはプロドラッグである。簡易懸濁後の溶出試験用定量法開発時に水溶液及びメタノール中の安定性に問題があることが判明した。水溶液中の分解速度について検討を行い、その分解速度定数が簡易懸濁法に与える影響について考察した。

テーマ担当者：徳村、卒論生

共同研究先等：なし

(5) シルデナフィルクエン酸塩の NICU 用分包製剤の評価  
シルデナフィルクエン酸塩は、ホスホジエステラーゼタイプ5の阻害剤である。本化合物を含有する製剤としてレバチオ錠があるものの小児用製剤は販売されていない。シルデナフィルクエン酸塩は新生児肺高血圧症に使用されることがあり、その場合には錠剤の粉碎調剤が行われる。錠剤の粉碎調剤については、古くから重量ロスの報告がなされるとともに、最近では主薬含量の低下についての報告がある。しかし、錠剤から粉碎調剤を行ったシルデナフィルクエン酸塩分包品の主薬含量については、これまでに報告されていない。そこで、分包品中のシルデナフィルクエン酸塩含量を測定する方法の確立し測定結果を学会で報告した。今年度は論文として投稿し、来年度徳島文理大学研究紀要に掲載される見込みである。

テーマ担当者：徳村

共同研究先等：四国こどもとおとなの医療センター薬剤部

### (6) シルデナフィルクエン酸塩の NICU 用製剤の開発

(5) の関連で、現在の粉碎調剤の問題点が明らかとなったので、粉碎調剤の問題点を解決するため粉碎工程の解決法を提案した。学会発表後論文が出版された。次に錠剤から懸濁液を調製する方法を検討し、昨年度学会発表を行った。本年度は、投稿論文の作成を行った。

テーマ担当者：徳村、4年生1名

共同研究先等：なし

### (7) 自動分割分包機で分包される製剤中に存在する肺到達微粒子の薬物量的評価

自動分割分包機で散剤を分包した場合、粉体が舞い上がる可能性は容易に推測される。この粒子の中に肺に到達できる微粒子が存在すると粒子の含有する薬物による健康被害を真剣に考慮する必要が出てくる。これまでに、カスケードインパクターを使用してアセトアミノフェンの粉末中に到達可能な粒子が存在するかどうか検討し、粒子の存在を明らかとした。本年度は、講座が保有する製剤の一部について、カスケードインパクターを使用して製剤中の肺に到達する可能性のある薬物量の測定を行った。

テーマ担当者：徳村、卒論生

共同研究先等：なし



## (8) 主薬Aを含む錠剤の処方設計と試作

主薬Aを含む錠剤を検査に使用したとのことで錠剤の処方検討と試作の依頼が三豊総合病院からあった。主薬含量を試作品から検討し、主薬含量30%を決定した。この主薬含量で、病院で簡単に入手できる添加剤を用いて処方検討と試作を行い、処方と製造方法の提案を行った。

テーマ担当者：徳村、卒論生

共同研究先等：三豊総合病院

## (9) 野菜粉末からの錠剤の試作

8種類の野菜粉末から錠剤を調製する依頼を受けた。8種類の野菜粉末それぞれの成型性と8種類の野菜の当量混合物の成型性を評価した。1回目の評価では、成型性のある粉末とない粉末があり、混合物には成型性が認められた。しかし、本実験の再現性は認められず、その原因が吸湿であることが判明した。そこで、乾燥減量を常に測定しながら実験を行い、再現性のあるデータを取得した。今後特許出願等に関連した実験を行って行く予定である。

テーマ担当者：徳村、卒論生

共同研究先等：結願株式会社

## (10) 0.2g分包時の質量バラツキ

自動分割分包機は、一包0.5g以上の分包を行うことが原則となっている。しかし、実際には0.2gでの分包も行われている。そこで、一般的な賦形剤で流動性の異なるものを使用して、0.5と0.2g分包時の質量バラツキについて検討した。0.5g分包では、どの賦形剤でも質量バラツキに問題がないのに対し、0.2g分包では、流動性の良い直打用賦形剤ではバラツキは比較的少なかったが、一般用の賦形剤ではバラツキが大きくなった。この結果から、0.2g分包では、分包する製剤の流動性を見極めて適否を判断することが必要であることが判明した。

テーマ担当者：徳村、卒論生

共同研究先等：なし

---

**外部誌上发表** (2014年4月~2019年3月)
 

---

**[原著論文]****2019**

1. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2019). A Validated HPLC Pranlukast Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 8(1), 11-14.

**2018**

1. Tokumura T., Nishio K., Kurita T., (2018). Validated HPLC Theophylline Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(9), 414-416.
2. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2018). Validated HPLC Acetaminophen Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(10), 438-441.

3. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2018). A Validated HPLC Ketotifen Fumarate Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(11), 460-463.

4. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2018). A Validated HPLC Nicotinamide Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(12), 470-473.

**2017**

1. Tokumura T., Yoshida N., Mori-Yasumoto K., Shiota O., Kurita T., (2017). Degradation Rates and products of fluticasone propionate in alkaline solutions. *J Pharmaceutical Analysis* 7, 297-302.

2. 川上充希, 北田里華, 栗田拓朗, 徳村忠一, (2017). 小児用錠剤粉碎調剤時の乳鉢・乳棒への吸着を防止する方法. *YAKUGAKU ZASSHI* 137(8), 1017-1025.

**2016**

1. Matsuyama S., Kurita T., and Tokumura T., (2016). Degradation Rate of Ebastine in an Aqueous Solution at pH 1.2 and the Effects of Cyclo dextrins. *Sch. Acad. J. Pharm.* 5(4), 87-91.

2. Tokumura T., Kawakami M., Kitada R. and Kurita T., (2016). Validated Assay Method for Fexofenadine Hydrochloride in Powder Preparations of Allegra® 60 mg Tablets to Develop a New Method for Grinding Tablets on Dispensing in Japan. *Sch. Acad. J. Pharm.* 5(8), 359-362.

**2015**

1. Kubodera M. Tokumura T. and Machida Y. (2015). Changes in the Amounts of Amoxicillin and Metronidazole Used for *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in the Stomach after Their Oral Administration to Rats. *Sch. Acad. J. Pharm.* 4(3), 168-171.

2. Tokumura T., Kawakami M., Kitada R., Yamamoto Hideki, Yamamoto Hiroshi, and Kurita T. (2015). Determination of Sildenafil Citrate in Powder Preparations prepared from Revatio Tablets 20 mg for Infants with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Sch. Acad. J. Pharm.*, 4(8), 370-375.

**2014**

1. Tokumura T., Isaka H., Kanou M., Miyazaki E., Kaneko N. and Kurita T. (2015). An inclusion complex of fluticasone propionate with  $\gamma$ -cyclodextrin in aqueous solution and in a solid state. *J. Drug Del. Sci. Tech.* 26, 24-27.

2. Tokumura T., Kanou M., Miyazaki E., Kaneko N., Isaka H. (2014). Degradation rate of fluticasone propionate in an alkaline solution of 0.1N NaOH : methanol = 1 : 1. *Int. Res. J. Pharm. App. Sci.*, 4(5), 1-3.

3. Tokumura T., Miyazaki E., Isaka H., Kaneko N., Kanou M., (2014). Solubility of fluticasone propionate in aqueous solutions measured by a method avoiding its adsorption to experimental tools. *Int. Res. J. App. Sci.*, 4(4), 19-24.

**[著書・訳書]**

1. 徳村忠一(2014) 共著 改訂版「わかりやすい薬剤学計算問題の解き方[物理薬剤学・製剤学]」(寺田勝英・高山幸三 編集) ネオメディカル, pp.59-66

2. 徳村忠一(2012) 共著 改訂5版 「製剤化のサイエンス」(寺田勝英・高山幸三 編集) ネオメディカル, pp.207-221

3. 同上(2013) 改訂6版, pp.223-237

4. 同上(2015) 改訂7版, pp.120-136

5. 同上(2017) 改訂 8 版、pp.132-152

[邦文総説・解説等]

6. 徳村忠一 (2016) シクロデキストリン, 香川県薬剤師会  
会誌, 39-43.

---

**口頭発表・学会発表 (2018 年 4 月~2019 年 3 月)**

---

1. 北田里華、跡部一孝、徳村忠一(2019) .フルチカゾンプロ  
ピオン酸エステル含有のリポソームの調製と安定性.  
日本薬学会 139 年会, 3 月 21 日 千葉.
2. 金子千尋、徳村忠一(2019) .経口製剤に対する Andersen  
Cascade Impactor での評価: 肺に到達する粒子は存在  
するか. 日本薬学会 139 年会, 3 月 23 日 千葉.
3. 村上亜希穂、栗田拓朗、中妻 章、池田博昭、二宮昌樹、  
徳村忠一(2019) . 調剤に使用した器具と機器表面に残  
留した乳糖量の蒸発光散乱検出器を用いた HPLC による  
測定. 日本薬学会 139 年会, 3 月 23 日 千葉.

---

**特許**

---

該当事項なし。

**その他、新聞報道等**

1. 徳村忠一 (2016). 研究室紹介 医薬品を支える人材の  
育成を目指して, 薬剤学 76(3) 144-149.



## 医療薬学講座

### Laboratory of Pharmaceutical Health Care and Sciences

#### 教員

**教授 二宮昌樹** 着任年月日：2008年10月1日  
最終学歴：1981年3月徳島大学大学院薬学研究科修士課程修了  
博士（医学） 薬剤師  
前職：香川大学医学部附属病院薬剤部副部長

**教授 飯原なおみ** 着任年月日：2005年4月1日  
最終学歴：1983年3月東京理科大学薬学部薬学科卒業  
博士（薬学） 薬剤師  
前職：香川大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任

**教授 池田博昭** 着任年月日：2016年4月1日  
最終学歴：2004年3月 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 博士（薬学） 薬剤師  
前職：北陸大学薬学部教授

**講師 中妻 章** 着任年月日：2005年4月1日  
最終学歴：2001年3月岡山大学大学院自然科学研究科博士課程後期修了 博士（薬学） 薬剤師  
前職：株式会社山田養蜂場研究開発部

**助教 岡田岳人** 着任年月日：2013年4月1日  
最終学歴：千葉大学大学院 医学薬学府 博士前期・後期三年博士課程 修了  
博士（薬学） 薬剤師

#### 教育の概要

**担当科目：救急医療学（2年後期、0.5単位、二宮、中妻）**

医療に係わる者として、緊急時における心肺蘇生方法の修得、大規模災害時におけるトリアージについて、講義・実習を行った。心肺蘇生法は、日本赤十字社の救急法をベースに、胸骨圧迫、人工呼吸、体外除細動器（AED）の使用法の実習を行った。災害時のトリアージについては、香川大学のDMATの指導の下、臨床工学科の学生と一緒にを行い、救急医療の基礎の習得をめざした。

**担当科目：医薬品安全性学（3年後期、1.5単位、二宮）**

疾病の薬物治療では治療薬の有効性と副作用のバランスを保ち適切な医薬品が使用されている。医薬品安全性学（1.5単位）では、医薬品による有害事象（副作用）が生じる機序を理解し、医薬品の適正使用における薬剤師の役割を考察する能力を得ることを目的としている。代表的な医薬品の副作用と初期症状及び対処方法、相互作用等の安全性確保などについて要点を整理した資料を用いて学習効果の向上を図り、患者の訴えや症状から副作用が重篤化しないように初期段階で

対応できる知識など臨床で求められる基礎的な知識を習得できた。また、フィジカルアセスメント演習により副作用の初期症状に関する基礎知識を習得できた。講義は、後期週1回15コマ行った。

**担当科目：臨床薬剤学（4年前期、1.5単位、二宮）**

臨床薬剤学（1.5単位）では、高度化する医療体制におけるチーム医療、地域保健によるセルフメディケーションの重要性を理解し、社会に貢献できる薬剤師の役割、使命を考察することができる能力の習得を目的としている。医薬品の管理や調剤などの薬剤師業務、医薬品の臨床応用の具体例を学び、模擬症例を通して診療ガイドラインや添付文書から病態と処方内容を理解し、処方解析を行い、医薬品適正使用を実践するために必要な知識を習得できた。講義は、前期週1回15コマ行った。

**担当科目：薬剤師の心構え（1年前期、0.5単位、池田、飯原、中妻）**

薬学の歴史、現状、これからの薬剤師についての講義、及び高齢者体験（白内障など）を通じて、医療人として求められるホスピタリティの精神、薬剤師の役割などを学べるようにした。

**担当科目：調剤学（3年前期、1単位、二宮、池田、中妻、岡田）**

調剤学では、処方せんの読み方、調剤業務に必要な基礎知識、技能の習得を目指した。計数、計量調剤で必要となる計算問題の作成と実施、技能については模擬薬局にて実際の医薬品の秤量を行って調剤の基本を体験した。

**担当科目：地域医療学3（3年前期、0.5単位、池田）**

地域医療学では、地域医療という考え方のもと薬剤師による、在宅医療、地域保健、福祉、プライマリケア、セルフメディケーションの働きかけを行い、地域住民の健康回復、維持、向上の役割を学ぶ。また、在宅医療で遭遇する人工呼吸器について医師から患者の状態、ケアについて解説し理解を深めた。

**担当科目：早期臨床体験学習（1年後期、1.0単位、二宮）**

90分×2コマを担当し、病院内で医療業務を行っている職種の紹介と病院薬剤師の業務と他職種との連携について概説した。また、体験学習後のグループ討議・発表にタスクとして携わった。

**担当科目：医薬品情報学（2年前期、1.0単位、飯原、岡田）**

医薬品情報学では、医薬品情報を使う・伝える力を身につ

## 医療薬学講座

けさせるために、医薬品情報や患者情報の基本的事項について説明し、また、医薬品情報や論文などの検索に取り組みさせた。医薬品に関する様々な情報に関心をもたせるために、新聞記事の利用にも取り組んでいる。

### 担当科目：医薬経済学（6年前期、1単位、飯原）

医薬経済学では、医療の場において、将来、経済評価に取り組めるように、経済評価の基礎や経済評価の手法を習得させることを目的としている。効用、便益という経済学に特有の観点について説明し、先行研究事例から経済評価のあり方を具体的に学ばせるようにした。

### 担当科目：臨床統計学（5年後期、0.5単位、飯原）

臨床統計学（0.5単位）では、臨床試験をデザインし、臨床試験結果からの確に医療・社会的判断を下せるよう、サンプルサイズ設計、割付方法、統計推論など臨床統計に関する基本的知識を身につけ、臨床試験を見る目を養うことに重きを置いた。

### 担当科目：医薬品・医療ビジネス（5年前期、1単位、池田、中妻）

医薬品・医療ビジネスでは医薬品産業が単に創薬に留まらず、医療に加えて健康産業とも深い関連性を有していることを理解し、医薬品および医療をビジネスとしてとらえられる視点をもてることを目的としている。日本における医療の根幹となる社会保障制度を説明し、薬価制度、創薬の現状と問題、医薬品産業・医薬品関連産業の現状と問題点等についても概説して、ビジネスとしての医療・医薬品について学ばせた。連携薬局医療については調剤薬局・病院薬剤部の薬剤師にも現状等を講義いただいた。

### 担当科目：医療社会薬学コミュニケーション学（5年前期、1単位、池田、中妻）

医療社会薬学コミュニケーション学では、単に患者とのコミュニケーションに留まらない薬剤師業務におけるコミュニケーション能力の必要性を学ばせる。コミュニケーション能力の向上を目的とし、フィジカルアセスメントを体験させた。このことにより、他の医療者とのコミュニケーションを潤滑に行いチーム医療に貢献できる能力や患者の副作用徴候をすみやかに理解する能力等を養う。また、不自由体験を通して社会的弱者に対する配慮、コミュニケーション時の注意点等について体得させた。

### 担当科目：チーム医療学（4年通年、1.5単位、二宮、中妻、岡田）

近年の高度化する医療では、さまざまな医療従事者と協力し、患者へより良い医療を提供する「チーム医療」が、必要とされている。チーム医療学では、多職種連携教育 IPE（Interprofessional education）として、香川大学医学部2年生のほか、徳島文理大学の診療放射線学科3年生、臨床工学科

4年生の学生それぞれと、職種の技能・知識についてグループ学習を行った。また、医学部4年生とのSGDでは、がん患者を想定した課題をもとに、薬物治療の選択、緩和ケアへの関わり方などについて意見を交わした。その他、医学部生と一緒に遠隔講義を通じ、薬剤師のチーム医療への関わりについて理解を深めた。

### 担当科目：症候学（4年前期 1単位、二宮、飯原、池田、中妻、岡田）

症候学では、患者の示す様々な訴えや身体所見から、病態を把握し、疾患を想定し、的確な受診勧奨あるいはセルフメディケーションを支援について学ぶことを目的とした。発熱、頭痛、動悸、腹痛など、臨床現場で遭遇する患者の訴えから、予測される疾患をリストアップし、それぞれの違いについてTBL形式で行った。また、臨床医による症候の原因、疾患について解説を行った。さらに、医薬品使用において患者に指導しておくべき事項や副作用について学ばせた。

### 担当科目：治療薬学演習2, 3（4年前期・後期、それぞれ2単位 二宮、飯原、池田、中妻、岡田）

治療薬学演習 2,3 では、薬学臨床における代表的な疾患、がん、高血圧症、糖尿病、心疾患、脳血管障害、精神神経疾患、免疫・アレルギー疾患、感染症（8疾患）の薬物治療に加え、消化器疾患、泌尿器、眼・皮膚・骨疾患、漢方薬を用いた治療について、症例を元にPBL形式で行った。事前に症例に関する治療薬、病態について復習を促し、開始前に治療薬学担当の教員による復習授業を行うなど、SGDへスムーズに参加できるように行った。3年次までに学んだ、治療薬学を臨床に近い形で再度学ぶ機会となり、治療薬の選択の理由、患者フォローアップの意義について理解を深めた。なお、学生同士のピア評価を取り入れたが、フィードバックは十分機能せず、取り扱いに付いては、今後の課題となった。

### 担当科目：実践地域医療学1（4年前期、0.5単位 飯原、岡田）

地域医療において信頼される薬剤師となるためには、患者や住民ならびに他の医療関係者の目線に立った態度や行動をとることが重要である。模擬患者の協力のもと、患者の価値観や思いを理解させるとともに、コミュニケーションスキルや適切に情報を収集し提供する力を身につけさせた。

### 担当科目：医薬品評価学（4年前期、1単位 飯原）

医薬品情報を適切に評価し、創造する力を養うために、臨床研究デザインや臨床研究企画時の注意事項、医薬品評価指標や医薬経済指標などについて理解させた。また、医薬品のリスクベネフィットバランスについて考える力を身につけさせた。

### 担当科目：実務実習事前学習（4年後期、5単位 二宮、飯原、池田、中妻、岡田）



5年からの病院・薬局実務実習に向けて、調剤業務および患者接遇関係において香川大学 SP 研究会の応援を得て行った。課題内容は、基本的な計数・計量調剤、初回インタビューから、粉碎、分包、簡易懸濁、投薬説明など実際の現場で体験する内容を含め、1ヶ月間実習を行った。CBT 終了後から OSCE までの約2週間は、香川薬学部教員による習熟度の評価を行い、技能修得が不十分な部分を指摘することで、技能の向上を図った。また、学生が自主的に練習できるように1,2校時も実習室を開放し、医療薬学講座スタッフおよび現役薬剤師による指導を行った。

**担当科目：病院・薬局実務実習（5年通年、計20単位 二宮、飯原、池田、中妻、岡田）**

病院実務実習（10単位）、薬局実務実習（10単位）では、実際に医療現場で活躍する薬剤師とともに、薬剤師が関わる業務を体験し、医療の担い手として求められる薬剤師について学ぶことを目標とし、調剤をはじめとする技能や、チーム医療、投薬で重要となるコミュニケーション等一連の知識（問題解決）・態度の習得をめざした。2018年度は76名が、香川県下をはじめ中国・四国地区および鹿児島県の病院24施設、薬局42施設で実習を行った。医療薬学講座では、指導薬剤師と大学の連携体制、香川薬学部教員と実務家教員の連携体制、健康問題を抱える学生への支援、実習に係わるトラブル対応への支援等に中心的な役割を果たした。2018年度でも実習開始前の4月に実習オリエンテーションを行い、実習中のマネーや香川薬学部全教員による訪問指導を3回行った。事前訪問では学生紹介と実習カリキュラムの確認、中期（4～7週目）には進捗状況の確認と実習内容の調整、学生が抱える問題点の把握と対応、実習終了前（10～11週）では習得状況の確認、総括的評価の妥当性の協議を行った。平成31年度より開始される改訂コアカリの実習に向けて、全ての実習施設でルーブリックによる OBE 評価の先行導入を行った。また、一部の薬局を除き、FujiXerox の Web によるポートフォリオを採用し、日々の実習内容と考察・反省を学生が入力することで、教員、指導薬剤師との間で、実習状況の把握に務めた。

**担当科目：アドバンスト教育臨床薬学コース実務実習（5年後期、1.5単位 二宮、飯原）**

アドバンスト教育臨床薬学コース実務実習では、2017年11月27日～12月18日にかけて、薬学科5年生10名が香川大学医学部総合内科（榊形 尚教授）の症例カンファレンスに参加した。カンファレンス参加に先立ち、事前に、循環器系用薬や抗菌薬をテーマにした SGD を行い、さらにカンファレンス参加後の SGD で症例に関する知識を深めた。薬物治療セミナーでは、SGLT II 阻害血糖降薬の適正使用、睡眠薬の副作用の解説、認知症治療薬の適正使用について解説が行われた。心肥大を有する慢性腎不全（CKD）患者への血液透析の導入、COPD 患者の感染症治療に関した副作用、ウイルス性髄膜炎に対する診断方法、などの症例検討が行われた。薬学生は医学生と同席してカンファレンスに参加することで、チーム医

療を理解することができ、医学専門用語や最新の薬物療法に関する知識を深めることができた。

**担当科目：特別実習1, 3（1,2年後期、0.5単位 二宮、池田、中妻）**

特別実習1および3では、早期から大学での研究について考える機会として行われるが、医療薬学講座の特別実習では、臨床の現場に近い研究を体験する機会とした。地域医療（香川県薬剤師会主催のお薬相談会）への参加、連携薬局（かたもと駅前薬局）での調剤業務の見学、患者へのアンケート調査を実施した。また、健康サポートなど地域での薬剤師の役割についてレポートにまとめて発表を行った。

**担当科目：実践臨床薬学（大学院、2単位、二宮）**

大学院科目実践臨床薬学（2単位）では、安全で適正な薬物療法を実践するために、医療チームの中で薬剤師によるファーマシューティカル・ケアを実践するために必要な知識を習得することを目標とした。近年、開発の目覚ましい分子標的薬を中心に消化器腫瘍、乳腺腫瘍、血液腫瘍などに対する抗悪性腫瘍化学療法について概説した。また、がん性疼痛の病態生理、症状、薬物療法を概説した。

**担当科目：薬剤疫学（大学院、2単位、飯原、池田）**

薬剤疫学では、医薬品の有効性、安全性、経済性について薬剤疫学手法を用いて実際に評価できるようになるために、解析手法の特徴ならびに注意点を実践例から具体的に学べるようにした。

**担当科目：医療統計学（大学院、2単位、飯原）**

医療統計学では、臨床研究を自らデザインし解析できるようになるために、各種統計手法の特徴や利用上の注意点について、模擬データを用いるなどして実践的に学べるようにした。

**担当科目：先進医療薬学特論 A/B（大学院、2単位、二宮）**

ナノ物質工学専攻博士前期課程の先進医療薬学特論 A 及び B（各2単位）では、がん薬物治療を実践するために必要な知識を習得することを目標とした。近年、開発の目覚ましい分子標的薬を中心に消化器腫瘍、乳腺腫瘍、血液腫瘍などに対する抗悪性腫瘍化学療法及びがん性疼痛に対する鎮痛薬の適正使用について概説した。また、抗がん剤調整時の薬剤曝露による環境汚染について概説した。

**担当科目：臨床実践薬学（大学院、2単位、二宮、中妻）**

臨床実践薬学では、薬物治療に積極的に貢献できる臨床薬剤師を目指すため、薬物治療支援に係わるファーマシューティカルケアの実践に関することを目的とした。臨床症例から、がん化学療法、緩和ケア治療におけるにおける支援療法、鎮痛薬の適正使用等の薬学的管理を学び、症例を通じてファーマシューティカルケアの実践について概説した。

## 管理・運営に係ること

二宮昌樹：実務実習委員会（委員長）、事前学習委員会（委員長）、教務委員会委員、将来計画委員会委員、OSCE 実施委員会、香川県実習調整委員会委員、病院・薬局実務実習中国・四国地区調整機構委員長、病院・薬局実務実習近畿地区調整機構オブザーバー

第2～7回オープンキャンパス 体験実習担当

飯原なおみ：生涯学習委員会（委員長）、OSCE 実施委員会、セクシャルハラスメント防止委員会、国家試験対策委員会、総務委員会、動物実験委員会、薬友会、医薬品情報学教科担当教員会議担当者、レギュラトリーサイエンス分野教科担当教員会議担当者

第2,4回オープンキャンパス 体験実習担当

池田博昭：OSCE 実施委員会（委員長）、ワークショップ委員会（委員長）、病院薬局実務実習委員会、事前実習委員会

第2～6回オープンキャンパス 体験実習担当

中妻章：病院薬局実務実習委員会、事前実習委員会、OSCE 実施委員会（ステーション担当責任者）、広報委員会、ワークショップ委員会

香川県実務実習調整委員会委員、病院・薬局実務実習中国・四国地区調整機構事務局

第1,2,3,7回オープンキャンパス 体験実習担当

岡田岳人：病院薬局実習委員会委員、事前学習委員会委員、国家試験対策委員会 CBT 対策小委員会委員、OSCE 実施委員会委員、生涯学習委員会委員、就職委員会委員

第1,4回オープンキャンパス 調剤体験実習担当

## その他、新聞報道等

## [著書・訳書]

1. 二宮昌樹 (2017) 「第7章 医療施設のスタッフと学習のポイント」(田口忠緒編、「早期臨床体験テキスト」) ネオメディカル, p57-67
2. 池田博昭, 二宮昌樹, (2016) 【こんなときに使える製剤学】点眼剤 1本は何回滴下できるのか?, 薬事, 58, pp3317-3320
3. 飯原なおみ (2014) 「第3章 6B 医療機関・保険薬局における医療情報の一元化」南山堂, pp.360-367
4. 二宮昌樹 (2013) 「第7章 医療施設のスタッフと学習のポイント」(田口忠緒編、安田公夫ら著「早期体験学習テキストブック」) ネオメディカル, p.63-74

## 研究の概要

## 1. 患者と医療者との関係構築に関する研究 (飯原)

素晴らしい医薬品が開発されても患者が服用しなければ効果はない。医薬品や薬物療法に対する患者の心理について解明し、患者と医療者との関係構築について探求する。

これまでに、患者の服薬や副作用に対する捉え方を評価する Medication Acceptance, Preference and Adherence Scale (MAPAS) を開発した。自己判断で服薬調節をする患者は、薬物療法や医療者に対する不満スコアが高いが、このような関連性は飲み忘れの患者では認められないことを明らかにし

た。また、がん患者では忍耐スコアが慢性疾患患者に比べて高く、特に化学療法初期の患者では副作用の強い治療を好んで選ぶことを明らかにした。

## 2. リアルワールドデータを用いた、医薬品評価・医薬品適正使用のための解析 (飯原)

リアルワールドの医療情報 (レセプト情報など) を解析して、医薬品の有効性安全性評価、医薬品適正使用、既存薬の新たな薬効探索 (ドラッグ・リポジショニング) に取り組んでいる。

レセプト情報・特定健診等データベース (NDB Japan) を用いた解析では、① 25歳以上の国民で医薬品を使用した外来患者の7割は運転禁止・注意医薬品を使用、② 運転禁止・注意医薬品は、高齢者で1日用量の上限を超えてしばしば使用、③ 運転禁止薬を20成分/月も使用している高齢者がいる、④ 比較的健康な高齢者のうち、84万人/年が骨折を発症、35万人/年が脆弱性骨折を発症し、脆弱性骨折発症者の2割が入院 (大体骨頸部骨折に限ると8割が入院)、⑤ 中枢神経系用薬の成分数増加 (ポリファーマシー) は、高齢者の脆弱性骨折発症リスクを直線的に増加し、この傾向は年齢増加に伴い顕著であることなどを明らかにした。③～⑤は JSPS 科研費 JP15K08121 の助成を受けて実施した。

## 3. 漢方処方システムに関する研究 (岡田)

漢方薬に関する化学的・生物学的実験から得られた結果と、漢方治療エビデンスの双方を基にデータベースを構築し、情報・計算科学の手法を駆使した漢方処方システム基礎理論の解析を行っている。

## 4. 薬物の体内動態、薬効・毒性相関に関する研究 (中妻)

医療現場における実際の薬物療法では、治療効果が明確に認められる一方で、期待される治療効果は得られず副作用のみを被る場合が見受けられる。これらの背景には、薬物の組織や受容体などの感受性のほか、薬物自体の生体内での動きが大きく影響していることが知られている。この場合、組織や作用部位への薬物の移行が不十分であることから、効果を発揮するための至適濃度や暴露時間を確保できないことが一要因となっている。医療薬学講座では、実際の臨床使用における治療効果への影響や副作用の発現に大きく関与する薬物や食品成分の体内動態とその機構を解明することを目標として研究を進めている。

薬物の体内動態は、その薬物を医薬品として適正に使用する際に必要な情報であるが、薬物による効果や副作用を予測するには、薬物の体内での動きを知ることが必須となる。しかしながら、薬物動態研究における留意点は、薬物がそれぞれに特性を持っているため、それらの薬物について一律に説明することができないところにある。そこで、これらの薬物を細胞内へ取り込んだり排出したりする働きを持つ、薬物輸送蛋白の性質を明らかにすることで、どの薬物がどのような動態を示すのか予測できると考えている。そのための方法論



として、分子生物学的手法および実験動物を用い、これらの知見を統合して臨床使用が問題となる医薬品や食品成分の体内動態とその発現メカニズムを解明し、有効性や安全性に対して個人差の大きい薬物の使用方法を確立して医薬品の適正使用に貢献したいと考えている。

### 5. チーム医療に貢献するファーマシューティカル・ケアの実践 (二宮)

抗がん剤治療による好中球減少症や免疫不全患者では、深部真菌感染症に罹患しやすい。トリアゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属に対して強力な抗菌活性を示すが、肝臓や消化管におけるCYP3A4代謝を阻害することから相互作用に注意しなければならない。粉末化されたカプセル剤では、難溶性であるため薬物動態に個体差が大きい。一方、溶解補助剤を添加し可溶化された内服液が新規承認されたが、その薬物動態についてはまだ不明な点が多い。血液がん病棟での服薬指導業務のなかで、骨髄移植を受けた患者で免疫抑制剤としてシクロスポリンとイトラコナゾール内服液を併用している患者について薬物動態から相互作用を検討した。その結果、カプセル剤を併用した場合と比較して、シクロスポリンの血中濃度が5から10倍上昇し、副作用防止のため減が必要となった。この症例では、薬物血中濃度測定を通じて薬物療法の適正化に薬剤師の職能を発揮できた。

### 6. 点眼薬物療法の薬剤経済性の検討 (池田)

錠剤やカプセル剤は1錠もしくは1カプセル単位で、点眼剤は5 mLもしくは2.5 mLの1本単位で患者さんに交付する。そのため、錠剤やカプセル剤は処方日数を正確に定めているが、点眼剤は処方日数を正確に定めることはできない。つまり、点眼剤の経済性は分かりにくい状況にあることから、後発医薬品を含めた点眼薬物療法の薬剤経済性の確認を行っている。

## 外部誌上発表 (2014年4月~2019年3月)

### [原著論文]

#### 2019

1. Iihara N, Ohara E, Bando Y, Yoshida T, Ohara M, and Kirino Y (2019) Fragility fractures in older people in Japan based on the national health insurance claims database Biol Pharm Bull accepted

#### 2018

#### 2017

1. Iihara N, Ohara E, Nishio T, Muguruma H, Matsuoka E, Houchi H, and Kirino Y. (2017) Patient Preference for Aggressive Medication Therapies with Potentially Stronger Adverse Drug Reactions Revealed Using a Scenario-based Survey YAKUGAKU ZASSHI 137(9), 1161-1167
2. 浦上勇也, 木村功二, 河田由紀子, 枯木始, 須崎晶子, 河崎光彦, 山本和幸, 飯原なおみ. (2017). 節薬バッグを活用した残薬管理の服薬アドヒアランスに与える影響. 医療

#### 2016

1. Iihara N, Bando Y, Ohara M, Yoshida T, Nishio T, Okada T, and Kirino Y (2016) Polypharmacy of medications and fall-related fractures in older people in Japan: a comparison between driving-prohibited and driving-cautioned medications. J Clin Pharm Ther 41(3), 273-278
2. Okada T, Afendi FM, Yamazaki M, Chida KN, Suzuki M, Kawai R, Kim M, Namiki T, Kanaya S, and Saito K (2016) Informatics framework of traditional Sino-Japanese medicine (Kampo) unveiled by factor analysis. J Nat Med 70(1), 107-114
3. Watabe S, Morikawa M, Kaneda M, Nakaishi K, Nakatsuma A, Ninomiya M, Yoshimura T, Miura T, Ito E. (2016) Ultrasensitive detection of proteins and sugars at single-cell level. Commun Integr Biol. 9(1) e1124201
4. Okada T, Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Noji M, Kenmoku H, Toyota M, Kanaya S, Kawahara N, Asakawa Y, and Sekita S (2016) Comparative analysis of transcriptomes in aerial stems and roots of *Ephedra sinica* based on high-throughput mRNA sequencing. Genom Data 10, 4-11

#### 2015

1. Iihara N, Nishio T, Goda M, Anzai H, Kagawa M, Houchi H, and Kirino Y. (2015). Effect of endurance for adverse drug reactions on the preference for aggressive treatments in cancer patients. Support Care Cancer 23(4), 1091-1097.
2. Nakatsuma A, Kiriyama Y, Kino K, Ninomiya M. (2015) Diabetes drugs that protect pancreatic  $\beta$  cells. Integr. Mol. Med. 3(1).
3. Nakatsuma A, Kaneda M, Kodama H, Morikawa M, Watabe S, Nakaishi K, Yamashita M, Yoshimura T, Miura T, Ninomiya M, Ito E. (2015) Detection of HIV-1 p24 at Attomole Level by Ultrasensitive ELISA with Thio-NAD Cycling. PLoS One. 10(6):e0131319.
4. Kino K, Nakatsuma A, Nochi H, Kiriyama Y, Kurita T, Kobayashi T, Miyazawa H. (2015) Commentary on the Phototoxicity and Absorption of Vitamin B2 and Its Degradation Product, Lumichrome. Pharm Anal Acta 6:403.
5. Nakatsuma A, Kaneda M, Kodama H, Morikawa M, Watabe A, Nakaishi K, Yamashita M, Yoshimura T, Miura T, Ninomiya M, Ito E. (2015) Ultrasensitive colorimetric detection of HIV-1 p24. Clinical Laboratory International, 2015 October Issue, 20-25.
6. Nakatsuma A, Wada S, Kamano J, Kiriyama Y, Kino K, Ninomiya M. (2015) The effects of herbal teas on drug permeability. Integr. Mol. Med. 3(1) : 453-456.

#### 2014

1. 飯原なおみ, 吉田知司, 岡田岳人, 中妻章, 桐野豊 (2014) わが国のナショナルレセプトデータベースが示した運転等禁止・注意医薬品の使用実態. 医療薬学 40(2), 67-77

### [著書・訳書]

1. 二宮昌樹, 飯原なおみ, 中妻章 (2018) 「第1章処方箋監査」「第2章薬袋作成」「第3章疑義照会」「第8章調剤監査」「第18章医療従事者への情報提供—処方提案」(高田充隆編, 「薬剤師の技能理論まると実践へ第2版」) 京都廣川書店 p1-11, 13-20, 21-30, 79-90, 199-212
1. 池田博昭ほか. (2017). ケーススタディで学ぶがん患者ロジカル・トータルサポート 患者との会話から症状を読み取り処方提案しよう!, じほう社 (東京), pp. 185-214.
2. 岡田岳人, 野路征昭 (2014) 薬用植物・生薬のメタボローム解析—マオウ代謝物の包括的質量分析とデータの多

## 医療薬学講座

変量解析を例として－ 薬用植物・生薬の最前線 ～国内栽培技術から品質評価、製品開発まで～ (監修: 川原信夫). シーエムシー出版 (東京), pp 122-131

### [邦文総説・解説等]

1. 池田博昭 (2018) 「1滴」のチカラを化学する! 点眼剤 レシピプラス Vol.17 No.4
  2. 桐野豊、福山愛保、宗野真和、飯原なおみ、際田弘志、阿部真治、松岡一郎 (2018) 世界薬局・薬学部探訪記「デンマーク編」日経ドラッグインフォメーション Online 2018年2月5日、2月19日、3月5日
  3. 桐野豊、福山愛保、飯原なおみ、際田弘志、松岡一郎 (2018) 世界薬局・薬学部探訪記「フィンランド編」日経ドラッグインフォメーション Online 2017年12月25日、2018年1月9日、1月22日
  4. 桐野豊、宗野真和、飯原なおみ、阿部真治、松岡一郎 (2017) 世界薬局・薬学部探訪記「ドイツ編」日経ドラッグインフォメーション Online 2017年11月6日、11月20日、12月4日
  5. 土屋浩一郎、丸山徳見、末永みどり、中妻章、山口 巧(2017) 世界薬局・薬学部探訪記「米国編」日経ドラッグインフォメーション Online 2017年9月19日、10月2日、10月16日
  6. 飯原なおみ (2017) 「温故知新第22回 財団助成研究・・・その後」ヘルスリサーチニュース. Vol.69, 3.
  7. 飯原なおみ (2017) 「高齢者におけるポリファーマシーと転倒に関連した骨折」香川県薬剤師会会誌. 168, 57-59.
  8. 池田博昭、二宮昌樹 (2016) 【こんなときに使える製剤学】点眼剤 1本は何回滴下できるのか?(Q&A/特集), 薬事. 58(15), 3317-3320
  9. 飯原なおみ (2016) 「ナショナル・レセプト・データベースを用いた医薬品使用実態」医薬ジャーナル. 52(8), 1881-1886.
  10. 飯原なおみ (2016) 「運転等禁止・注意医薬品－高齢者で用量制限のある医薬品は要注意」香川県薬剤師会会誌. 161, 57-59.
  11. 岡田岳人 (2015) 情報科学を応用した大量データの解析による和漢薬研究. 和漢薬 745, 3-5
  12. 飯原なおみ (2014) 「副作用を推論する薬剤師を育てる「副作用診断教育プログラム」」 薬剤学. 74(5), 298-300.
  13. 土屋文人、飯原なおみ (2014) 「医療 IT と医薬品－医療の IT 化は医薬品の開発・安全性確保にどう影響するか」 YAKUGAKU ZASSHI. 134(5), 583-584.
  14. 飯原なおみ、桐野豊 (2014) 「医・薬・患をつなぐ医療と、連携情報二次活用への期待」 YAKUGAKU ZASSHI. 134(5), 589-593.
- 中妻章、石川一朗、村尾孝児、中村祐、小坂信二、芳地 一(2018) 血中ドネペジル濃度上昇による徐脈が疑われた症 第 37 回日本認知症学会 (札幌) . 2018 年 10 月 12-14 日
4. 池田雅斗、青木加奈、立道貴清、元木貴大、加地雅人、跡部一孝、小坂信二、二宮昌樹、芳地一、加藤善久(2018) イソバイドシロップの服用改善を目指した清涼飲料水の混合による飲みやすさの基礎的検討 第 57 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (鳥取) 2018 年 11 月 10-11 日
  5. 池田博昭 (2018・シンポジスト)、化学療法中に予期せぬ緑内障発作を発現した患者の食欲低下 第 28 回日本医療薬学会年会 (神戸) 2018 年 11 月 23-25 日
  6. 岡田岳人 (2019) MS と NMR 分析から得られる漢方方剤ケミカルフィンガープリントを採り入れた漢方処方システム基礎理論の包括的解析. 質量分析インフォマティクス研究会・第 4 回ワークショップ (2019 年) 「データ科学が拡大する質量分析の地平線」(東京) . 2019 年 3 月 19 日
  7. 村上亜希穂、栗田拓朗、中妻 章、池田博昭、二宮昌樹、徳村忠一 (2019) 調剤に使用した器具と機器表面に残留した乳糖量の蒸発光散乱検出器を用いた HPLC による測定 日本薬学会 第 139 年会 (千葉) 2019 年 3 月 21-23 日
  8. 小原依里、坂東義教、吉田知司、大原昌樹、桐野 豊、飯原なおみ (2019) 日本の高齢者における中枢神経系用薬のポリファーマシーと脆弱性骨折の発症 日本薬学会 第 139 年会 (千葉) 2019 年 3 月 21-23 日
  9. 馬場香菜子、小原依里、飯原なおみ (2019) ベンゾジアゼピン受容体作動薬の使用における初回者と継続者の比較 日本薬学会 第 139 年会 (千葉) 2019 年 3 月 21-23 日
  10. 飯原なおみ、小原依里、坂東義教、吉田知司、大原昌樹、桐野 豊 (2019) 日本の高齢者における脆弱性骨折の発症 日本薬学会 第 139 年会 (千葉) 2019 年 3 月 21-23 日

### 特許

1. 齊藤和季、岡田岳人、平井優美  
特許第 4254949 号  
「アルカロイドアシル転移酵素をコードする遺伝子 (国研) 科学技術振興機構, (大) 千葉大学. 2009 年

### 口頭発表・学会発表 (2018 年 4 月～2019 年 3 月)

1. 岡田岳人、吉田尋耶、長町諭、飯原なおみ (2018) 簡便 <sup>1</sup>H NMR フィンガープリント法による漢方方剤湯液水溶性成分のケモメトリクス解析. 日本生薬学会 第 65 回年会 (広島) . 2018 年 9 月 16-17 日
2. 岡田岳人、峠隆之、及川彰、並木隆雄、山崎真巳、金谷重彦、齊藤和季 (2018) 漢方薬のケモメトリクス解析: 複数の MS 分析から得られた方剤煎液水溶性成分の統合フィンガープリントと処方適用「証」の相関解析. 第 22 回 天然薬物の開発と応用シンポジウム (熊本) . 2018 年 10 月 7-8 日
3. 山口佳津騎、阿部武由、森崎訓明、溝川ゆみ子、二宮昌樹、



## 薬学教育講座

### Laboratory of Pharmacological Education

#### 教員

**准教授 大島隆幸** 着任年月日：

最終学歴：筑波大学大学院農学研究科博士後期課程修了  
博士（農学）

前職：京都大学ウイルス研究所 博士研究員

**講師 植木正二** 着任年月日：2006年10月1日

最終学歴：2002年3月京都大学大学院人間・環境学  
研究科博士課程修了。博士（人間・環境学）

前職：大阪大学大学院理学研究科博士研究員

#### 教育の概要

**担当科目：化学A（一般総合科目）（植木正二）**

1) 教育達成目標とその妥当性：新入生が化学系薬学の専門講義にスムーズに移行できるようにするために、高校から大学初年度レベルの化学の知識を履修することを目標とした。

1年生の前期に開講した。

2) 目的達成状況：目標は達成できた。目標を達成するために、下に記すように莫大な時間を費やし、大変な努力をした。

しかし、高校までの教育レベルの低さ（ゆとり教育等）には大きな問題があり、逆に言えばわれわれ大学の教員は、そのような国の失策を甘んじて受け入れ、学部1年生の段階でその負の遺産を徹底的に改善するためのシステムを確立しなければならないと考えている。すなわち、以前から入学前（高校3年生）の時点においても、われわれ大学教員は入学予定者に対して指導（入学前教育）を行う必要があると感じており、実際に香川薬学部では入学前教育が積極的に実施されている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年生第1クォーターで化学Aを、1年生第2クォーターでBを開講して、それらを有機的につなげた。数学の基礎知識が不足している学生が多く見られたので、その改善にも莫大な努力をした。つまり多くの時間を費やして補講した。高校で化学を履修してきた学生に対しても、その満足度を上げてもらうために補講した。また、中間試験の実施などで気を引き締めてもらった。

4) 教えるために使った時間：正規の15回分の授業×2科目を行った。

**担当科目：化学B（一般総合科目）（植木正二）**

1) 教育達成目標とその妥当性：新入生が化学系薬学の専門講義にスムーズに移行できるようにするために、高校から大学初年度レベルの化学の知識を履修することを目標とした。

1年生の前期に開講した。

2) 目的達成状況：目標は達成できた。目標を達成するために、下に記すように莫大な時間を費やし、大変な努力をした。

しかし、高校までの教育レベルの低さ（ゆとり教育等）には

大きな問題があり、逆に言えばわれわれ大学の教員は、そのような国の失策を甘んじて受け入れ、学部1年生の段階でその負の遺産を徹底的に改善するためのシステムを確立しなければならないと考えている。すなわち、以前から入学前（高校3年生）の時点においても、われわれ大学教員は入学予定者に対して指導（入学前教育）を行う必要があると感じており、実際に香川薬学部では入学前教育が積極的に実施されている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年生第1クォーターで化学Aを、1年生第2クォーターでBを開講して、それらを有機的につなげた。数学の基礎知識が不足している学生が多く見られたので、その改善にも莫大な努力をした。つまり多くの時間を費やして補講した。高校で化学を履修してきた学生に対しても、その満足度を上げてもらうために補講した。また、中間試験の実施などで気を引き締めてもらった。

4) 教えるために使った時間：正規の15回分の授業×2科目を行った。

**担当科目：生化学1（大島隆幸）**

1) 教育達成目標とその妥当性：各栄養源の代謝や生合成の過程を概説するとともに、その異常に起因する各疾患の発症機序について講義した。

2) 目的達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：細胞や分子生物学的な知識に加え、体内循環や組織の恒常性維持まで、生体レベルでの理解を目的に講義をした。また板書を中心とした講義に加え、写真や動画など、視覚として示すことで理解が深まるものに関してはパワーポイントを利用した。

4) 教えるために使った時間：15回×90分

**担当科目：微生物学（大島隆幸）**

1) 教育達成目標とその妥当性：感染症全般に関する概要、また各微生物のライフサイクルや宿主との関係、さらに新興感染症を初めとする昨今の病原性感染症の現状と今後について講義した。

2) 目的達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：デング熱ウイルスやSFTSなど、教科書には詳細が載っていない最新の感染症を交えながら講義をした。また板書を中心とした講義に加え、写真や動画など、視覚として示すことで理解が深まるものに関してはパワーポイントを利用した。

4) 教えるために使った時間：15回×90分

**担当科目：基礎薬学演習1（大島隆幸）**

1) 教育達成目標とその妥当性：生化学1の講義内容の理解を深めるために、パワーポイントを使った講義を行った。

## 薬学教育講座

- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：今後は小テストを含めた学力の確認を適時行う予定。
- 4) 教えるために使った時間：3回×90分

担当科目：物理化学2（植木正二）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：物理化学1で学習した「平衡」の復習、溶液の束一的性質および反応速度論の習得。現象の経時変化を考える上で特に重要な概念である。
- 2) 目的達成状況：概ね達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：毎講義でホームワークを課し、翌講義で詳細な解説を行った。講義では、出来るだけ平易で具体的な説明を心がけた。
- 4) 教えるために使った時間：講義の準備、課題作成と採点等に数日/講義を使った。

担当科目：基礎薬学演習2（大島隆幸）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：微生物の講義内容の理解を深めるために、パワーポイントを使った講義を行った。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：今後は小テストを含めた学力の確認を適時行う予定。
- 4) 教えるために使った時間：3回×90分

担当科目：生体機能演習（大島隆幸）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：生化学1および微生物学の講義内容の理解を深めるために、演習とその解説講義を行った。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：今後は小テストを含めた学力の確認を適時行う予定。
- 4) 教えるために使った時間：2回×90分

担当科目：物理・化学実習（植木正二）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：生薬学において基盤となる物理・化学について、有機化学実験・物理化学実験を通じて学ぶ。有機化学実験では、基本となる操作法・精製法を身につけた後、医薬品を化学構造から理解するために、官能基の検出法、化学合成法について実習する。物理化学実験では、物質の物理的性質を学ぶために、物理平衡と反応速度について実習する。
- 2) 目的達成状況：おおむね達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：実験機器の取り扱いについて、できるだけきめ細やかに個人指導を行った。また、ただ手を動かすだけではなく、なぜこのような実験を行う必要があるのか、その目的意識の自覚化を促進するようにした。
- 4) 教えるために使った時間：一日2時間分を2週間ほぼ毎日に集中して開講した。実習の都合上、終了時間が延長になることも多くあった。

担当科目：微生物学実習（大島隆幸）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：無菌操作、グラム染色や身近な菌株の単離と同定など、コアカリキュラムに準拠した実習により、それらの手技と知識の習得を目標とした。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：古典的な薬学実習の内容ではあるが、無菌操作や顕微鏡での菌体の観察など、体験型学習の効果は大きいと実感した。
- 4) 教えるために使った時間：6回×270分

担当科目：卒業実習（大島隆幸、植木正二）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：各個別の研究テーマに沿って、その問題点の発見から研究計画の立案、遂行、解決法を学ぶとともに、共同研究を通して高いコミュニケーション能力を習得することを目標とした。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：細胞分子生物学的な手法を習得するとともに、学会に積極的に参加させることによって、最新の情報を得ることに努めた。さらに学生同士が教え合い、データを共有することで共同研究の重要性と責任を持たせることに注力した。
- 4) 教えるために使った時間：120回×8時間

### 管理・運営に係ること

大島：広報委員会委員、大学院委員会委員、組換え実験安全委員会委員、評価FD委員会委員、OSCE委員会（ST4責任者）、初年次教育委員会委員、薬剤師国家試験問題検討委員会（微生物部会）、薬剤師国家試験問題検討委員会（生化学部会）

植木正二

入学前教育委員会委員  
就職委員会委員  
入試委員会委員  
初年次教育委員

### その他、新聞報道等

### 研究の概要

- 1) タンパク質の翻訳後修飾を介した機能変換機構の解析（大島隆幸）

21世紀の生命科学はまさに「ポストゲノム」であり、限られた数のタンパク質はリン酸化や糖鎖付加、メチル化、アセチル化など様々な修飾により、その機能が厳密に制御されている。また近年、ユビキチン分子に代表されるポリペプチドの付加による翻訳後修飾というものが注目されつつある。SUMO (small ubiquitin-related modifier) はその代表的な修飾分子であり、その名前の由来からも明らかなように、非常にユビキチンに類似した構造をしている。しかし、その機能はユビキチンとは異なり、修飾されたタンパク質は分解には至



らず、タンパク質間の相互作用、活性、局在などにおいて変化を受ける。こういった機能が転写制御、染色体組換え・分配、クロマチン動態などに関与し、個体発生や細胞分化・増殖の制御を行っているということが明らかになってきた。私たちの研究室では、がんウイルスを含め、細胞のがん化や増殖・分化に関わる因子に着目し、この SUMO による分子修飾とそれに関連した化学修飾を介したエピジェネティックな遺伝子発現制御や細胞の環境応答の分子基盤を理解するための研究を行っている。

2) がんウイルスによる発がんメカニズムの解明 (大島隆幸)  
 がんウイルスとは、文字通り「がんの原因」となるウイルスの総称であり、例えばヒトパピローマウイルスは子宮がん、C型肝炎ウイルスは肝がんの原因ウイルスである。私たちの研究室では、このがんウイルスの中でも、特に成人T細胞白血病(ATL)の原因となる HTLV-1 による白血病発症メカニズムを明らかにするために、患者由来の細胞を使って細胞分子生物学的なアプローチにより研究を展開している。特に ATL を発症した患者由来のがん細胞すべてに発現が認められるウイルス由来の遺伝子産物である HBZ の機能解析を行っている。また肝がんの原因ウイルスである B 型および C 型肝炎ウイルスに関して、ウイルスのライフサイクルを明らかにするとともに発がんメカニズムについて研究を展開している。

外部資金導入実績：

JSPS 基盤研究 (C) JP26430128

平成 30 年度 小柳研究財団研究助成金

3) 部位特異的スピンラベル (SDSL) 電子スピン共鳴 (ESR) によるタンパク質分子の動的構造研究 (植木)

目的：SDSL-ESR 法を用いて、機能発現の際のタンパク質の構造変化や相互作用をとらえる。また、新規 ESR 装置の開発および測定法の開発。

成果：モータータンパク質キネシンにおける基質結合の際の構造変化を測定した。

今後の予定：新規スピンラベル法の開発、心筋収縮制御タンパク質トロポニンへの応用。

外部資金導入実績：物質・デバイス領域共同研究拠点。

共同研究：国内他大学との共同研究。

---

#### 外部誌上発表 (2014年4月~2019年3月)

---

#### [原著論文]

#### 2018

- Morishita, K., Ueki, S., Fuchi, Y., Murayama, S., Kaneko, T., Narita, N., Kobayashi, S., Hirai, G., Aoki, I. and Karasawa, S. (2018) Self-assembled biradical ureabenzene nanoparticles for magnetic resonance imaging. *ACS Appl. Nano Mater.* 1, 6967-6975.
- Abe, J., Ueki, S., Yamauchi, S., Arata, T. and Ohba, Y. (2018) Double quantum coherence EPR reveals the structure-function relationships of the cardiac troponin C -

troponin I complex regulated by Ca<sup>2+</sup> ions and a phosphomimetic. *Appl. Magn. Reson.* 49, 893-910.

#### 2016

- Mukai R. and Ohshima T. (2016) Enhanced stabilization of MCL1 by the human T-cell leukemia virus 1 bZIP factor is modulated by blocking the recruitment of cullin 1 to the SCF complex. *Mol. Cell. Biol.* 36, 3075-3085.
- Klionsky, D. J., et al (including Ohshima T.). (2016) Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3<sup>rd</sup> edition). *Autophagy* 12, 1-222.

#### 2015

- Mukai R. and Ohshima T. (2016) HTLV-1 bZIP factor suppresses the centromere protein B (CENP-B)-mediated trimethylation of histone H3K9 through the abrogation of DNA-binding ability of CENP-B. *J. Gen. Virol.* 96, 159-164.

#### 2014

- Mukai R. and Ohshima T. (2014) HTLV-1 HBZ positively regulates the mTOR signaling pathway via inhibition of GADD34 activity in the cytoplasm. *Oncogene* 33, 2317-2328.
- Toyama M., Aoyama H., Mukai R., Nakamura M., Yoshimura K., Okamoto M., Ohshima T., Hashimoto Y., and Baba M. (2014) A novel tetramethylnaphthalene derivative selectively inhibits adult T-cell leukemia (ATL) cells in vitro. *Anticancer Res.* 34, 1771-1778.
- Yasuda, S., Yanagi, T., Yamada, M., Ueki, S., Maruta, S., Inoue, A. and Arata, T. (2014) Nucleotide-dependent displacement and dynamics of the alpha-1 helix in kinesin revealed by site-directed spin labeling EPR. *Biophys. Biochem. Res. Commun.* 443, 911-916.

#### [著書・訳書]

- 大島隆幸「ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の利己的な生き残り戦略機構」2016 年 1 月, 香川県薬剤師会 会誌, かがやく, p43-45.

---

#### 口頭発表・学会発表 (2018年4月~2019年3月)

---

- Ohshima T., Hosoi T., Mizumoto M., Mukai R., and Ueki S. IUBMB Advanced school 2018, Frontiers in infection-associated cancer, June 17-20, 2018, Bangkok, Thailand.
- Yamada R., Mukai R., Yoshimoto K., Maruoka Y and Ohshima T. IUBMB Advanced school 2018, Frontiers in infection-associated cancer, June 17-20, 2018, Bangkok, Thailand.
- Yoshimoto K., Mino H., Maruoka Y., Yamada R and Ohshima T. IUBMB Advanced school 2018, Frontiers in infection-associated cancer, June 17-20, 2018, Bangkok, Thailand.
- Ohshima T., Yamada R., Mukai R., Yoshimoto K., and Maruoka Y. ICKSH 2019&60<sup>th</sup> Annual Meeting, March 14-16, 2019, Seoul, Korea
- Inamoto, Y., Arata, T. and Ueki, S. Surface plasmon resonance studies of the intramolecular interaction in cardiac troponin concerned with beta-adrenergic stimulation. The 56th annual meeting of the biophysical society of Japan, Sep. 15-17, 2018, Okayama, Japan.

#### 社会貢献

大島：

- 三本松高等学校 外部研修、2018年5月30日

## 薬学教育講座

・未来をつくるリケジョフェスタ in かがわ 2018年8月25

日

・坂出高等学校 出張講義、2018年11月9日

植木正二

大学入試センター試験・試験監督

<b>その他、新聞報道等</b>
------------------

マスコミ報道等

・四国新聞、2018年8月25日



## 中央機器室

### Center for Instrumental Analysis

#### 教員

教授 山口健太郎 兼任（解析化学講座）

准教授 竹内 一 兼任（衛生薬学講座）

講師 小原一朗 着任年月日：2010年4月1日  
最終学歴：2010年3月東京大学大学院 博士（工学）

#### 教育の概要

##### 担当科目：物理A（小原）

到達目標：剛体の運動を理解することは、分子のさまざまな特徴を理解するうえで極めて重要であり、上級学年で習っていく物理系薬学のみならず薬学全体を理解するうえで必要なものである。この物理学Aでは、主に古典力学に関連した以下の各項目を習得目標とする。

- ①知識（理解）②態度（関心・意欲）③技能（表現）  
④思考・判断

①、④の観点で以下を目標とする。

[1] 物理系薬学の基礎となる数学的知識、技法を身につける。

[2] 剛体に加わる力の種類による運動の違いを式や図で理解して説明できる。

[3] 運動方程式やエネルギー保存則を用いて単一の剛体および剛体間の振る舞いを決定することができる。

[4] さまざまな運動についても運動方程式を立て、その振る舞いを説明することができる。

②、④の観点は、講義中のTBLにおいて問われた物理現象に関する質問に対する関心や回答から評価する。

方策：薬学を学ぶ上で必要な物理学の基礎力を身につけるために、物質および物体間の相互作用などに関する基本的知識（とくに古典力学）を学習に重点を置いた。具体的には、剛体に加わる力による運動、また、その運動量や力学的エネルギーの保存則について理解。次いで、バネや円のような複雑な運動を数学的に取り扱い、その振る舞いを理解する。また、関心、意欲、思考力を高めるためにチーム基盤型学習（TBL）を行った。

達成度：おおむね達成された。ただし、学生間の意見交換を取り入れた講義においては『意見を言う』ために必要な知識や経験といった、学力により培われる能力と好奇心といった本人の資質に基づく要素も重要であるため、アクティブラーニング達成のための準備的な講義の必要性を感じた。

##### 担当科目：物理B（小原）

到達目標：新入生が物理系薬学の専門講義にスムーズに移行できるようにするために、熱力学を中心とした高校から大学初年度レベルの物理学の知識を履修することを目標とした。1年生第三クォーターにて開講した。

方策：昨今は数学の知識のみならず、語彙の意味を文脈から抜き出すことができない学生が散見されたので、その改善にも莫大な努力をした。つまり予習に対する結果が伴わないため、講義後の課題を重点的に課し、そのフィードバックに時間を費やした。高校で物理学を履修してきた学生に対しても、その理解度を深めてもらうために他の講義との連携（基礎薬学演習）にて物理学全般の必要な事項について演習をおこなった。また、中間試験やレポート課題の実施することで、大学で必要とされる知力および体力の向上や気づきの芽生えを促した。

達成度：おおむね達成された。ただし、学生間の意見交換を取り入れた講義においては『意見を言う』ために必要な知識や経験といった、学力により培われる能力と好奇心といった本人の資質に基づく要素も重要であるため、アクティブラーニング達成のための準備的な講義の必要性を感じた。学力テストにおいては数学力においては法則を表す式の振る舞いを理解することができていた。一方で、式に数値を当てはめて計算を行う必要がある場合は、文の読解力、適切な法則や式の選択、正確な計算力、といった三つを同時に達成する必要があるために全てを完璧にこなすことが難しい学生も見られた。これらについては基礎力をつける演習が必要と思われるので、他の数学系科目との連携が必要と考える。

##### 担当科目：分析化学1（小原）

到達目標：今日の医薬品分析は様々であり、その技術体系も多岐にわたっている。これらの分析技術のうち、分析化学の基礎、基本的な定量分析の他、分光機器分析について学び、基本的な薬品分析法についてその概要を理解する。

方策：分析は実際に実験をしないとイメージしにくい分野であるが、講義では装置写真やスペクトル例を例示する工夫をした。毎回の小テストおよび講義時間内の問題演習により、知識の定着を促した。中間テストを実施し、理解度を確認させた。大教室であったので、パワーポイントとプリント配布での解説が中心になった。

達成度：小テスト得点率はおおむね良く、復習と知識定着が

## 中央機器室

できていると考えられる。中間テスト結果は、学生学力分布が広すぎるため、対策が必要。

小原：質量分析、NMR解析等の装置利用説明、実験指導  
薬学実習教育指導（機器分析）

### 管理・運営に係ること

小原：C B T実施委員

### 研究の概要

溶液中での分子間相互作用について、主に質量分析装置を用いた構造解明を研究課題としている。近年試料の高分子量化に伴い、中央機器室にイオンサイクロトロン型質量分析装置（FT-ICR）が導入された。この装置は従来の装置に比べ10倍～100倍の分解能を持ち、微細な変化を捉えることが出来る。これによれば、分子量の小さい薬剤が相互作用により結合したタンパク質などの生体高分子の質量数を高精度で測定することが出来る。対象となる試料は、特に2008年度においては有機錯体、超分子化合物、および生体高分子などであり、これらを中心に質量分析装置による解析を行い、さらに高分解能核磁気共鳴装置によるタンパク質構造解析を行った。2009年度には、タンパク-タンパク相互作用およびタンパク質の立体構造の解析において、安定して高精度の成果を得ることが可能となった。さらに、タンパク質精製において独自の手順を確立した。

2010年に着任した小原は、「生体分子および人工モデルによる機能の発現と追跡」と題して、機能分析を用いた研究に着手している。2014年からは結晶スポンジを用いたレーザー脱離イオン化法に関する研究に従事し、Crystalline Sponge-Laser Desorption Ionizationによる新しい質量分析法(CS-LDI MS)の開発に着手している。

### 外部誌上発表 (2014年4月～2019年3月)

#### 2018

- \*Tominaga, M.; Iekushi, A.; Ohara, K.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2018). Crystallization Processes through Self-assembled Materials Dependent on the Substituents of Tetrapodal Adamantanes. *Chem. Lett.*, 2018, 47, 1279-1281.
- Hayashi, Y.; Ohara, K.; Taki, R.; Sacki, T.; \*Yamaguchi, K. (2018). Combined analysis of 1,3-benzodioxoles by crystalline sponge X-ray crystallography and laser desorption ionization mass spectrometry. *Analyst*, 2018, 143, 1475-1481.
- Hirao, T.; Kim, D-S.; Chi, X.; Lynch, V-M., Ohara, K.; \*Park, J-S.; \*Yamaguchi, K.; \*Sessler, J-L. (2018). Control over multiple molecular states with directional changes driven by molecular recognition. *Nat. Commun.*, 2018, 9, 823.

- \*Tominaga, M.; Ando, H.; Ohara, K.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2018). Crystal Formation of a Coordination Cage through Spherical Particles Derived from a Tripodal Ligand Containing Adamantane Moiety and Silver(I) Salt. *Chem. Lett.*, 2018, 47, 315-317.

#### 2017

- \*Tominaga, M.; Takahashi, E.; Ukai, H.; Ohara, K.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2017). Solvent-Dependent Self-Assembly and Crystal Structures of a Salen-Based Macrocyclic. *Org. Lett.*, 2017, 19(7), 1508-1511.

#### 2016

- \*Tominaga, M.; Kawaguchi, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Katagiri, K.; Itoh, T.; \*Azumaya, I. (2016). Vesicle Formation of Three-dimensional Trinuclear Silver(I) Complexes Built from Tris-NHC Ligands Bearing Long Alkyl Chains. *Chem. Lett.*, 2016, 45, 1201-1203.
- \*Tominaga, M.; Noda, A.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Itoh, T. (2016). Synthesis, Hollow Spherical Aggregation, and Crystallization of an Adamantane-derived Azacyclophane Containing Triazine Rings. *Chem. Lett.*, 2016, 45, 733-775.
- \*Ohara, K.; Tominaga, M.; Masu, H.; Azumaya, I.; \*Yamaguchi, K. (2016). Adamantane-based Bidendate Metal Complexes in Crystalline and Solution State. *Anal. Sci.*, 2016, 32(12), 1347-1352.
- \*Kawahata, M.; Komagawa, S.; Ohara, K.; Fujita, M.; \*Yamaguchi, K. (2016). High-resolution X-ray structure of methyl salicylate, a time-honored oily medicinal drug, solved by crystalline sponge method. *Tetrahedron Lett.*, 2016, 57, 4633-4636.
- Sawada, T.; Yamagami, M.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Fujita, M. (2016). Peptide [4]Catenane by Folding and Assembly. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55, 4519-4522.
- Ishizuka, T.; Watanabe, A.; Kotani, H.; Hong, D.; Satonaka, K.; Wada, T.; Shiota, Y.; Yoshizawa, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kato, S.; \*Fukuzumi, S.; \*Kojima, T. (2016). Homogeneous Photocatalytic Water Oxidation with a Dinuclear Co<sup>III</sup>-Pyridylmethylamine Complex. *Inorg. Chem.*, 55, 1154-1164.
- Wang, S.; Sawada, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Fujita, M. (2016). Capsule-Capsule Conversion by Guest Encapsulation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 2063-2066.
- \*Tominaga, M.; Kawaguchi, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Masu, H.; \*Azumaya, I. (2016). Synthesis and crystal structures of twisted three-dimensional assemblies of adamantane-bridged tris-NHC ligands and Ag<sup>I</sup>. *CrystEngComm*, 18, 266-273.

**2015**

1. \*Ikeda, A.; Iwata, N.; Hino, S.; Mae, T.; Tsuchiya, Y.; Sugikawa, K.; Hirao, T.; Haino, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K. (2015). Liposome collapse resulting from an allosteric interaction between 2,6-dimethyl- $\beta$ -cyclodextrins and lipids. *RSC Adv.*, 5, 77746-77754.
2. Ohara, K.; Nakai, A.; Yamaguchi, K. (2015). Laser desorption ionization of stilbenes in crystalline sponge. *Eur. J. Mass Spectrom.*, 21, 413-421.
4. 林侑加子, 萬藤優騎, 平岡佑理, 小原一朗, 山口健太郎 (2019). 結晶スポンジレーザー脱離イオン化タンデム質量分析による複素環式化合物の解析. 日本薬学会第139年会, 3月20日~23日, 千葉
5. 服部良一, 竹原正也, 小原一朗, 蛭子翔太, 後藤真希, 山根滉生, 中島勝幸, 山口健太郎, 永浜政博, 田中 好幸 (2019). ジフテリア毒素無毒変異体CRM197を用いた薬剤の細胞質送達技術の開発. 日本薬学会第139年会, 3月20日~23日, 千葉
6. 萬藤優騎, 林侑加子, 小原一朗, 山口健太郎, 永浜政博, 田中 好幸 (2019). 結晶スポンジレーザー脱離イオン化質量分析による indole 誘導体の複合解析. 日本薬学会第139年会, 3月20日~23日, 千葉

**2014**

1. \*Tominaga, M.; Yoneta, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Itoh, T.; Minamoto, C.; \*Azumaya, I. (2014). Self-Assembly of a Tetrapodal Adamantane with Carbazole Branches into Hollow Spherical Aggregates in Organic Media. *Org. Lett.*, 16, 4622-4625.
2. \*Tominaga, M.; Ukai, H.; Katagiri, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Tubular Structures Bearing Channels in Organic Crystals Composed of Adamantane-Based Macrocycles. *Tetrahedron*, 70, 2576-2581.
3. \*Tominaga, M.; Iekushi, A.; Katagiri, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Channel-Dependent Conformations of Single-Strand Polymers in Organic Networks Composed of Tetrapodal Adamantanes with *N*-heterocyclic Moieties. *Tetrahedron Lett.*, 55, 5789-5792.
4. \*Tominaga, M.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Hollow Sphere Formation from a Three-Dimensional Structure Composed of an Adamantane-Based Cage. *J. Org. Chem.*, 79, 6738-6742.
5. Shinozaki, Y.; Yoshikawa, I.; Araki, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kawano, S.; Tanaka, K.; Araki, Y.; Wada, T.; \*Otsuki, J. (2014). Coordination Oligomers and Polymers of an Oxazole-appended Zinc Chlorophyll Derivative. *Chem. Lett.*, 43, 862-864.

---

**口頭発表・学会発表 (2018年4月~2019年3月)**


---

**【一般講演】**

1. 小原一朗, 平岡佑理, 林侑加子, 山口健太郎 (2018). 結晶スポンジ包接インドール誘導体のレーザー脱離イオン化. 日本質量分析学会・日本プロテオーム学会 2018年合同大会, 5月15日~18日, 大阪
2. 林侑加子, 佐伯知美, 瀧莉花, 小原一朗, 山口健太郎 (2018). 結晶スポンジレーザー脱離イオン化質量分析による大環状化合物の複合構造解析. 日本質量分析学会・日本プロテオーム学会 2018年合同大会, 5月15日~18日, 大阪
3. 神原沙紀, 林侑加子, 小原一朗, 山口健太郎 (2018). 結晶スポンジ細孔容積と溶媒体積の比較による溶媒分子の周期取り込み. 2018年日本化学会中国四国支部大会, 11月17日~18日, 愛媛



## 神経科学研究所

### *Institute of Neuroscience* *Laboratory for Neural Circuit Systems*

#### 教員

**教授 富永貴志** 着任年月日：2005年 10月 1日  
最終学歴：1994年 3月筑波大学大学院博士課程修了。  
理学博士  
前職：理化学研究所脳科学総合研究センター研究員  
(Staff Scientist)  
委嘱 講師(国立大学法人徳島大学歯学部) 2014年4月7日～

**実験補助員 富永洋子**  
**実験補助員 竹歳麻紀子**  
**博士研究員 Pooja Gusain**

**講師 白畑孝明** 着任年月日：2013年 4月 1日  
最終学歴：東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。  
博士(薬学), 薬剤師。  
前職：徳島文理大学助教

#### 教育の概要

担当科目：  
生理学  
国試対策講義  
病態生理学実習(分担)  
長期実務実習  
基礎薬学演習 1 (分担)  
生体機能演習 (分担)

本講座では「生理学」「基礎薬学演習 1」「生体機能演習」講義を担当する。この他、国試対策講義(基礎薬学 II および医療薬学 I と II)の一部を分担している。

生理学では、薬学で必要になる生理学を学習することを目標とした。大半の学生は、意図した目標を達成した。

どの講義でも基本的に以下のヒアリングカードと家庭学習用の仕組みを開発して利用して学習効率の向上につとめている。

講義用 Web ページを開設し、各回の講義で回収した授業内容のまとめプリントを PDF で全員分まとめて返却している。

また、Google form を利用した小テストを実施している。小テストの結果はリアルタイムに Web に反映されるので学生の少なくとも 1 部は繰り返しテストを行い復習している。

担当科目：薬事関係法規 1 (白畑孝明)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬学を取り巻く法律、制度に関する基本的知識を修得する。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：講義ではさまざまな薬事関係法規の内容を解説したが、それらの違いが分かるよ

うに努めた。

- 4) 教えるために使った時間：15回×90分

担当科目：薬事関係法規 2 (白畑孝明)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬事関係法規 1 を踏まえて、薬学を取り巻く法律、制度に関する知識を応用する能力を身につける。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：薬剤師が遭遇する法的な問題に対して、適切な判断ができることを意識して、講義を行った。
- 4) 教えるために使った時間：15回×90分

担当科目：エクスペリメントスキル (白畑孝明, 小林卓, 窪田剛志, 桐山賀充)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：モル濃度の計算や溶液の基本的性質を理解し、実際の生理食塩水の調製を行うことで、種々の実験器具・測定装置の用途や使用法を学ぶ。さらに、一連の実験を通して、数値データの取り扱い、客観的な図表の作成、結果の報告ができるようになる。
- 2) 目的達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：種々の実験器具・測定装置の使用法を指導し、生理食塩水の調製ができるようになった。数値データの取り扱い、客観的な図表の作成、結果の報告の指導を行い、これらを習得できた。
- 4) 教えるために使った時間：5回×270分

#### 研究の概要

研究の概要

研究室の目下の研究分野は以下の 2 つにまたがっている。特筆すべきなのは、2016 年度 7 月から新規に、新学術領域(「個性」創発脳)の計画研究班として研究に参加したことである。

[研究分野]

I. 記憶・学習に関わる脳神経回路機構の光計測による研究  
脳を構成する神経細胞の神経回路がどのように、「記憶」「学習」といった高次機能を実現しているかを研究している。その手法として、一個一個の神経細胞の膜電位を測る電気生理学という手法と、膜電位感受性色素という特別な分子プローブを使って、神経回路の活動を目に見える光の情報として捉える光計測法を使っている。また、この手法の開発にも携わり、この計測を行うための特殊な顕微鏡の開発を行った。

II. 細胞の膜興奮と行動制御の関連の生理学的解析  
細胞の膜電位の情報統合の役割に着目して、もっとも単純なモデル生物として単細胞動物のゾウリムシを使い、その興奮性膜の性質と行動制御の関係を研究している。最近、繊毛

## 神経科学研究所

構成タンパク質を RNA 干渉技術を使ってノックダウンすることで起こる行動異常を電気生理学的手法で調べている。

上記の研究分野で以下の研究テーマについて研究を進めている。

### [研究テーマ]

#### 研究分野 I に関して

海馬-嗅内皮質内-扁桃体の神経回路機構の光計測による研究  
光計測法を使って大範囲での神経活動を可視化することで側頭葉陳述記憶、情動回路(辺縁系回路)の動作を一挙に計測することを可能にし、この回路の働きを明らかにしている。特に、嗅内野-海馬間の反響回路の発見(Science, 1996)、PCでの情報統合(Neurosci. Res., 2008)、嗅内野第3層からの海馬神経回路の機能的役割の発見(Science, 2011)などを行った。また、この回路への嗅皮質からの情報統合(Eur. J. Neurosci., 2007)も明らかにした。

2012年度には、産業技術総合研究所の梶原利一博士との共同研究(科研費 基盤(C))において、嗅内野での神経活動統合にD-カレントが重要な役割をはたすことを示した(日本神経科学学会、北米神経科学学会)

海馬神経回路シナプスの種々の因子による神経回路応答調節機構に関する研究

光計測の定量性の改善を通して海馬の主にCA1野でアルツハイマー病のような病態に関わる遺伝子、物質など神経回路動作の変化への作用を調べることができるようになった(J Neurosci., 1996; Neurosci Letter, 1997; J Neurosci, 2002; PNAS 2004, Neuropharmacol., 2005)。

海馬の抑制性シナプス応答による神経回路興奮調節機構の研究

他の生体イメージング法と比べた時の、膜電位感受性色素による光計測の最大の特色は、抑制性の神経応答(過分極応答)を計測できることである。この観点から海馬での抑制性応答に特に着目し、高頻度刺激に対する応答(J Neurophysiol, 2002; Pflugers Arch, 2010)や、計測の困難であったフィードフォワード抑制の可視化(Neurosci Res, 2009)などを行なっている。

光計測法を効率的に行う顕微鏡、スライス標本取り扱い装置などの開発研究

光計測を効率良く行うためには、その光学的要求にあった顕微鏡の開発が不可欠であった。そこで顕微鏡やスライス標本取り扱い装置の開発(特許 1999a, 1999b, 米国特許 2002)などを通して大きな改善を得た(J. Neurosci Methods, 2000)。このような改善は世界中の多くの研究室に伝えられ、光計測法の普及に役立った。また、実習装置の開発なども行なっており教育への寄与も期待できる。

2012年の11月からJSTのA-STEP探索タイプに採択され、新規のスライス標本保持装置の開発を進めた。

新規の光計測用共焦点顕微鏡系とパターン刺激-光計測顕微鏡の開発研究

光計測法では高速の撮像と低雑音性能が不可欠である。市販の共焦点顕微鏡ではこの要求に合うものがなかったので開発

した(JST シーズ発掘、A-STEP)。この顕微鏡に関する論文は本年度 Journal of Neurophysiology に掲載された。この論文はさらに、Global Medical Discovery に Key Scientific article に選ばれて紹介された。

また、神経回路への光刺激をパターン化して行うことを可能にした顕微鏡を開発した。

化学物質の発生発達期投与による遅発性脳機能調節機構の研究

厚労科科研費を受け取り組んでいる課題で、発達期に摂取した化学物質が成長後に記憶情動回路の異常をおこす神経回路機構の解明を担当している。

2012年はうつ病の第一選択薬であるバルプロ酸の妊娠期投与によって、生まれてくる子供に特徴的な興奮・抑制バランスの破綻が起こることを示した(日本毒性学会 2012)。この研究は東北大学の種村健太郎先生、奈良先端大の中島欽一先生、日本医薬品食品衛生研究所の五十嵐勝秀先生らとの共同研究である。

この研究に関しては2013年度の日本神経科学学会(京都)で企画シンポジウムを東北大学の種村先生と共にオーガナイズすることができ、議論する事ができた。

また、2016年度には日本生物物理学会年会においてOISTのベアン・クンとともにシンポジウムを企画し、新規の計測法全般について新たな議論を引き起こした。

ES細胞の機能検定への光計測法の適用に関する研究

平成24年度に新規に開始した研究で、多能性幹細胞から分化した細胞の機能同定の一つとして膜電位感受性色素による光計測を使用することを意図している。信州大学佐々木克典先生との共同研究(科学研究費基盤(A))。

新規の膜電位感受性蛋白質(VSFP)の導入による細胞特異的膜電位応答の可視化

2012年より理化学研究所のトーマスクヌッフエル博士との共同研究において、新規のVSFPを導入することによって海馬錐体細胞特異的な光信号の検出に成功した。この手法をさらに発展させることでin vivo標本から細胞特異的な信号の検出が可能になると考えている。

徳島大学歯学部吉村教授との共同研究がスタートし、定期的に行き来して共同実験を進めている。

米国ウッズホール海洋研究所(Woods Hole Marine Biological Laboratory; MBL)の谷博士との共同研究を行っており、2013年度、2014年度、2016年度ともMBLに滞在して研究を行った。

#### 研究分野 II に関して

ゾウリムシの収縮胞と浸透圧調節機構の生理学的研究

ゾウリムシの細胞内小器官である収縮胞の電気生理学をはじめ成功させその浸透圧調節機構を明らかにした(J Exp Biol, 1997a,b, 1998a,b; J Cell Sci, 1999; J Exp Biol 2005)

ゾウリムシの繊毛タンパク質と膜応答機構の生理学的研究

ゾウリムシの全ゲノム情報とRNA干渉によるノックダウン実験を組み合わせ、繊毛病や繊毛に関連する運動タンパクを



ノックダウンし、その行動様式と膜応答の関連を調べている (Eukary Cell, 2012)。山口大学堀学先生との共同研究。

外部資金導入実績：

競争的研究資金については、以下の科研費が継続課題として、またその他の競争的外部資金が採択された。

#### 研究代表者として取得

平成 28 年度 新学術領域 (研究領域提案型) 「個性」創発の神経基盤解明にむけた網羅的な神経回路イメージング解析技術の開発」計画研究代表 研究領域「多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解」(代表:大隅典子) 採択 107,640 千円 (直接経費 : 82,800 千円、間接経費 : 24,840 千円) 2016-06-30 - 2021-03-31

平成 28 年度 新学術領域 (研究領域提案型) 「個性」創発脳システムの統合的理解を拓く国際的データシェアプラットフォームの構築」分担 (大隅典子代表) 研究領域「多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解」(代表:大隅典子) 採択 65,650 千円 (直接経費 : 50,500 千円、間接経費 : 15,150 千円) 2016-06-30 - 2021-03-31

平成 28 年度 新学術領域 (研究領域提案型) 「研究領域「多様な「個性」を創発する脳システムの統合的理解」分担 (代表:大隅典子) 採択 123,760 千円 (直接経費 : 95,200 千円、間接経費 : 28,560 千円) 2016-06-30 - 2021-03-31

平成 28 年度 科学研究費補助金 基盤研究 C 「嗜好性を支える神経回路とその動作特性の解明」分担 (代表: 梶原利一) 採択 4,550 千円 (直接経費 : 3,500 千円、間接経費 : 1,050 千円) 2016-04-01 - 2019-03-31

科学研究費: 基盤研究(C)(一般) 平成 27 年度から 29 年度(予定) 興奮/抑制(E/I)バランス変調モデルから解析する神経回路振動演算 代表 研究費総額(予定) 468 万円

この研究は、海馬 CA1 野の神経演算の原理を解明する目的で、興奮/抑制(E/I)バランスに変調のある動物での演算処理の変化を計測するしようとしている。これまでに海馬 CA1 野で抑制性回路の関与する新規の短期可塑性を発見している (Tominaga and Tominaga, Front. Cell Neurosci., 2016)。本研究でもこの知見を活かして「個性」にもとづく E/I バランスの変調による回路動作の変化を予測することに役立つ。

平成 24 年 独立行政法人科学技術振興機構 第 2 回「研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) 探索タイプ」 「脳回路機能解析のためのセンサー統合スライス標本維持実験システム」平成 25 年 10 月まで。

平成 22 年度 JST の研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) 探索タイプ「マクロレンズ一体型超高速共焦点カメラユニット」代表 富永貴志 マクロレンズ一体型の新規の共焦点超高速カメラユニットを開発した。

平成 20 年度「特色ある教育研究部門 (教育学習方法等の改善)」プログラム:「新規光計測装置を用いた新しい「一目瞭然の」脳神経実習カリキュラム」研究代表者: 富永貴志 (2,900 千円) 平成 18 年度と同プログラムの課題で制作した実習用光計測装置を用いた最適の実習課題作成と、光

計測の創業などでの新規な利用法を模索するシンポジウムと大学院生向け実習コースの開催

平成 19 年度 JST シーズ発掘プログラム:「新規超高速共焦点光学系の開発」(代表: 富永、1,998 千円) オリパス光学株式会社と協力して新規の超高速共焦点顕微鏡を制作した。この試作の試みは成功して、改良版をすでに制作済である。平成 18 年度「特色ある教育研究部門 (教育学習方法等の改善)」プログラム:「新規創薬アッセイ・実習用電気生理計測ロボットの開発」研究代表者: 富永貴志 (2,100 千円) 薬学実習用の光計測・電気生理の自動化した装置を作成し、平成 20 年からの徳島文理大学香川薬学部での薬理学実習でも使用することに成功した。

#### 分担者として参加

2016年 ブリストルマイヤーズ スクイブ株式会社 研究助成「リプログラミングと光計測技術の融合による癌免疫治療に応用可能な新規膜関連分子の探索」代表 佐々木克典 (7,000 千円)

平成 27 年度 厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) (H27-H29) 発生-発達期における低用量の化学物質暴露による成熟後の神経行動毒性の誘発メカニズム解明と、その毒性学的評価系構築に資する研究(代表:種村健太郎) 発生-発達期に低用量で暴露されても神経行動に異常をおこす可能性のある化学物質の毒性学上の指標を設定しようとする研究

平成 24 年度 科学研究費補助金 基盤研究 A「再生医療に多面的治療手段を提供する多能性幹細胞プロファイリングの開発研究」(代表 佐々木克典: H24-H27) 多能性幹細胞プロファイリングに光計測を取り入れるための基礎研究

平成 24 年度 科学研究費補助金 基盤研究 C「快・不快情動が操る嗅覚表象の単離脳イメージング: 行動解析との統合的アプローチ」(代表 梶原利一: H24-H27) 嗅覚情報処理の脳神経回路機能解析

平成 23 年度 厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) (H23-H25) 神経系発生-発達期の化学物質暴露による遅発中枢影響解析に基づく統合的な情動認知行動毒性評価系確立に資する研究(代表:種村健太郎:H23-H25) ビスフェノール様物質の発達初期の投与に対する神経回路毒性の調査法の開発

H21 年度 科学研究費補助金 基盤研究 C「織毛病に関する繊毛打制御の分子機構の解析」(代表:堀学) 分担金 50 千円

平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業) (H20-H22) 化学物質の情動・認知行動に対する影響の毒性学的評価法に関する研究-特に遅発性影響の評価系のメカニズム解明による確立(代表 北嶋聡: H19-21) H19 年度分担金 4,500 千円 農薬等化学物質の発達初期の投与が脳機能にどのような遅発的影響を与えるかを確度よく検定する検定法の開発を意図したもの

◎ 数理モデルによる神経細胞の非線形現象の解析 (白畑孝明)

## 神経科学研究所

神経細胞は、その細胞膜に発現するさまざまな種類のイオンチャンネルの相互作用により、外部刺激にตอบสนองして活動電位を発生させることができる（電気的興奮性）。電気生理学実験で得られたデータにより、電気的興奮性を再現する数理モデル（非線形常微分方程式など）が記述される。この方程式を詳細に解析することで神経細胞のダイナミクスを理解することができる。

Robinson(An introduction to dynamical systems continuous and discrete, second edition, 2012年)によると、微分方程式の研究は、歴史的に3段階に分けられる。まず、17世紀ニュートンによる惑星運動の微分方程式による研究である。これに関連する研究は、オイラー、ラグランジュ、ハミルトンらに受け継がれ、18,19世紀に大きく発展した。しかし、天体力学における三体問題に直面し、19世紀末期ポアンカレが微分方程式の幾何学的解析を提唱した。これを受け、20世紀には力学系の理論が大きく発展した。そして、1970年代以降、非線形微分方程式のコンピュータによる数値研究が発展した。特に、計算天体物理学の解説(Stone, 2007年, Scholarpedia, 2(10):2419)によると、複雑な方程式の数値解が、近似した方程式の解析解よりも多くの洞察を与えること(例えば、3次元における流体の流れの時間依存的な数値解は、時間非依存の方程式の1次元の解析解では予測されない挙動を示すことができる)が指摘されており、数値研究の有用性が認識され、現在に至っている。このような研究の過程を踏まえると、数値研究による神経細胞の数理モデルのダイナミクスの理解は、現代数学および現代物理学の重要な研究課題の一つとして位置づけられる(米国数学会の Mathematics Subject Classification 2010、米国物理学協会 Physics and Astronomy Classification Scheme 2010を参照)。例えば、神経細胞のダイナミクスの研究は、応用数学(Ermentrout と Terman, Mathematical Foundations of Neuroscience, Interdisciplinary Applied Mathematics 35, 2010年)および理論物理学(Limほか, Progress of Theoretical Physics, 2009年)の領域で注目されている。このような神経系の理論的研究は、世界最高レベルの学者が集まるプリンストン高等研究所の見解(Institute for Advanced Study: An Introduction, 2013年版, 4ページ)に基づいて評価すると、非常に重要であると考えられる。

一方、先行研究によると、数理モデルの研究は、イオンチャンネル病の治療に用いる薬物の研究に有用である可能性が指摘されている(山口麗ほか, 京都大学数理解析研究所講義録, 2009年)。また、米国の数学者及び物理学者の説に基づく、数理モデルの研究が医療機器の開発に有用である可能性が期待される(Malashchenkoほか, Physical Review E, 2011年)。また、数理モデルを用いた医薬品開発が製薬産業で注目されている(Gieschkeほか, Development of innovative drugs via modeling with Matlab, 2014年)。2011年10月、アメリカ国立衛生研究所(NIH)の白書が、"Quantitative and Systems Pharmacology in the Post-genomic Era: New Approaches to Discovering Drugs and Understanding Therapeutic Mechanisms"を発表し、定量的システム薬理学という枠組みで、数理モデ

ルの解析により医薬品開発の可能性を指摘した。特に、中枢神経系の疾患に対して定量的システム薬理学を適用するときには、計算神経科学が中核的な位置を占めると考えられている(Geertsほか, CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 2012年)。従って、数理モデルによる計算神経科学研究を発展させることが、今後の医学および薬学において重要であると考えられる。20 years of computational neuroscience (Bower, 2013年)での序文において、NIHの理論及び計算神経科学プログラムのプログラムチーフであるGlanzmanらは、"The NIH has long recognized the importance of the field of computational neuroscience"と述べており、NIHが計算神経科学研究を重視していることがわかる。以上の点を踏まえ、神経細胞の電気的興奮性を記述する非線形常微分方程式の解析を研究課題としている。以下に具体的な研究課題を述べる。

- (1) 弱電気魚類の電気感覚神経細胞のゴーストバースティングの解析
- (2) 軟体動物カタツムリの同定神経細胞 RPa1 の歩調とりの解析
- (3) ラットのnew皮質第5層錐体神経細胞の興奮性の解析
- (4) ラットの触毛運動神経細胞の興奮性の解析
- (5) 視交叉上核の日内リズムを制御する歩調取り神経細胞の興奮性の解析
- (6) 前庭神経内側核に存在する神経細胞の解析
- (7) 網膜の水平細胞の解析
- (8) 内分泌細胞の興奮性の解析

---

---

### 外部誌上発表 (2014年4月~2019年3月)

---

---

[原著論文] \*Corresponding author

#### 2019

1. \*Kajiwara R, Tominaga Y, Tominaga T (2019) Network plasticity involved in the spread of neural activity within the rhinal cortices as revealed by voltage-sensitive dye imaging in mouse brain slices *Front. Cell. Neurosci.* doi: 10.3389/fncel.2019.00020 2019年1月

#### 2018

1. Tominaga, Y., Taketosh M., Tominaga, T.\*, (2018) Overall assay of neuronal signal propagation pattern with long-term potentiation (LTP) in hippocampal slices from the CA1 area with fast voltage-sensitive dye imaging *Front. Cell Neurosci.*, 12:389 doi: 10.3389/fncel.2018.00389
2. Shirahata, T. (2018). The relationship between burst regularity and spike-generating sodium conductance in a mathematical model of snail RPa1 neurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 12, 151-156.
3. Shirahata, T. (2018). Numerical study of the bistability of a mathematical model of neocortical pyramidal neurons. *Applied Mathematical Sciences* 12, 105-114.

**2017**

4. Shirahata, T. (2017). Dependence of the ghostbursting model's dynamical states on the current injected into the dendritic compartment and the ratio of somatic to total surface areas. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 11, 561-565.
5. Shirahata, T. (2017). A Mathematical Modeling Study of Dopaminergic Retinal Neurons under Hyperpolarized Conditions. *International Journal of Theoretical and Mathematical Physics* 7, 4-8.

**2016**

6. Yoshimura, H., Sugai, T., Kato, N., Tominaga, T., Tominaga, Y., Hasegawa, T., Yao, C., and Akamatsu, T. Interplay between non-NMDA and NMDA receptor activation during oscillatory wave propagation: Analyses of caffeine-induced oscillations in the visual cortex of rats. *Neural Networks*. 79:141-149 (2016) DOI: 10.1016/j.neunet.2016.03.012
7. \*Tominaga T and Tominaga Y (2016). Paired burst stimulation causes GABAA receptor-dependent spike firing facilitation in CA1 of rat hippocampal slices. *Front. Cell. Neurosci.* 10:9. doi: 10.3389/fncel.2016.00009
8. Shirahata, T. (2016). The Relationship of Sodium and Potassium Conductances with Dynamic States of a Mathematical Model of Electrosensory Pyramidal Neurons. *Applied Mathematics* 7(9), 819-823.
9. Shirahata, T. (2016). Dynamics of a Pituitary Cell Model: Dependence on Long-Lasting External Stimulation and Potassium Conductance Kinetics. *Applied Mathematics* 7(9), 861-866.
10. Shirahata, T. (2016). Quantitative evaluations of the contribution of the excitatory ionic conductance to repetitive spiking in a mathematical model of medial vestibular nucleus neurons. *Acta Biologica Hungarica* 67(2), 215-219.
11. Shirahata, T. (2016). Dynamic Behavior Induced by the Cooperation between Two Different Ionic Conductances in a Mathematical Model of Vibrissa Motoneurons. *Applied Mathematics* 7(10), 1043-1048.
12. Shirahata, T. (2016). The Effect of Variations in Ionic Conductance Values on the Suppression of Repetitive Spiking in a Mathematical Model of Type-A Medial Vestibular Nucleus Neurons. *Applied Mathematics* 7(10), 1134-1139.
13. Shirahata, T. (2016). Evaluating Bistability in a Mathematical Model of Circadian Pacemaker Neurons. *International Journal of Theoretical and Mathematical Physics* 6(3), 99-103.
14. Shirahata, T. (2016). The Effect of Variations in Ionic Conductance Values on the Dynamics of a Mathematical Model of Non-Spiking A-Type Horizontal Cells in the Rabbit Retina. *Applied Mathematics* 7(12), 1297-1302.

**2015**

15. Juliandi B, Tanemura K, Igarashi K, Tominaga T, Furukawa Y, Otsuka M, Moriyama N, Ikegami D, Abematsu M, Sanosaka T, Tsujimura K, Narita M, Kanno J, Nakashima K (2015) Reduced Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognitive Impairments following Prenatal Treatment of the Antiepileptic Drug Valproic Acid. *Stem Cell Rep.*:1-14.. doi:10.1016/j.stemcr.2015.10.012
16. Shirahata, T. (2015). Evaluation of kinetic properties of dendritic potassium current in ghostbursting model of electrosensory neurons. *Applied Mathematics* 6(1), 12
17. Shirahata, T. (2015). Numerical Simulation Analysis of a Mathematical Model of Circadian Pacemaker Neurons. *Applied Mathematics* 6(8), 1214-1219.
18. Shirahata, T. (2015). Numerical Study of a Mathematical Model of Vibrissa Motoneurons: The Relationship between Repetitive Spiking and Two Types of Sodium Conductance. *International Journal of Theoretical and Mathematical Physics* 5(3), 48-52.
19. Shirahata, T. (2015). Numerical Simulation of Bistability between Regular Bursting and Chaotic Spiking in a Mathematical Model of Snail Neurons. *International Journal of Theoretical and Mathematical Physics* 5(5), 145-150.

**2014**

20. Shirahata, T. (2014). Effect of sodium conductance variations on electrical behavior of a neocortical neuron model. *Acta Biologica Hungarica* 65(4), 379-384.

**[英文総説]**

1. Allen, R.D., Tominaga, T. and Naitoh, Y. (2008) The Contractile Vacuole Complex and Cell Volume Control in Protozoa In: Osmotic and Ionic Regulation: Cells and Animals. pp. 69-105 CRC Press, David H. Evans ed.

**[著書・訳書]**

1. 富永貴志 「"収縮胞--リズムカルに動く細胞のポンプ"」, 動物の「動き」の秘密にせまる:運動系の比較生物学 (吉村健二郎編) 動物の多様な生き方 pp 38-60 共立出版社 (2009)

**[邦文総説・解説等]**

1. 富永貴志 富永洋子(2011) 「実践!膜電位感受性色素による神経回路解」生物物理 Tominaga T and Tominaga Y. Practice for the optical recording method of neuronal circuit analysis. *Seibutsu Butsuri* 51(2), 092-095.
2. 石田正樹、富永貴志(2006). 「ゾウリムシの収縮胞複合体」日本原生動物学会誌, 39: 157-172

**口頭発表・学会発表** (2018年4月～2019年3月)**[学会発表]**

1. T Tominaga, Y Tominaga, Theta phase-dependent competitive long-term potentiation in area CA1 of the

## 神経科学研究所

- hippocampal slices caused by feed- forward and feedback gabaergic control 286.02 / F6 2018/11/5 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, Society for Neuroscience, 2018 2018/11/3-7
2. Takashi Tominaga Voltage-sensitive dye imaging: practical application to evaluate hippocampal and related cortical activities in health and disease 2018/10/20 OIST Mini Symposium "Voltage Imaging Symposium" (Organizer: Bernd Kuhn) OIST Seminar Room C209 2018/10/19-2018/10/21 2018年10月19日から21日  
**Invited lecture**
  3. Takashi Tominaga: Voltage-sensitive dye imaging of the brain slice preparation - the hippocampus and the related cortexes. Merocyanine 540 45+1 MBL, Speck Auditorium in Rowe building 2018/09/02 2018  
**Invited lecture**
  4. 富永貴志 「膜電位感受性色素を用いた脳神経回路活動の定量解析:海馬と関連領域の例から」 2018年11月17日 第三回 新学術領域「個性創発脳」若手研究者の会・技術支援講習会 2018年11月16日17日 東京大学本郷キャンパス 工学部6号館3F・セミナー室AD 招待講演
  5. Takashi Tominaga 「Voltage-sensitive dye imaging: practical application to evaluate hippocampal and related cortical activities in health and disease」 2018年10月20日 OIST Mini Symposium "Voltage Imaging Symposium" (オーガナイザー: Bernd Kuhn) 沖縄先端大学院大学 OIST Seminar Room C209 2018年10月19日から21日 招待講演
  6. 富永貴志, 富永洋子 「The paired burst facilitation (PBF) of the hippocampus employ the distinct feedforward- and feedback- GABAergic controls in the circuit 海馬CA1でペアドバースト促進 (PBF)はフィードバックとフィードフォワードの異なるGABA作動性制御を使う」 2018年9月16日 日本生物物理学会第56回年会 2018年9月15日から9月17日 岡山大学津島キャンパス 口頭発表
  7. Gusain Pooja, Taketoshi Makiko, Tominaga Yoko, Tominaga Takashi Voltage-sensitive dye imaging of the interhemispheric neural activity across the anterior cingulate cortex (ACC) via corpus callosum 2018年9月16日 日本生物物理学会第56回年会 2018年9月15日から9月17日 岡山大学津島キャンパス 口頭発表
  8. 河野 睦, 世戸 彩華, 富永 貴志, 石田 正樹, 堀 学 「Molecular mechanism of escape response induced by mechanical stimulation in Paramecium 機械刺激がゾウリムシの逃走反応を誘導するしくみ」 2018年9月16日 日本生物物理学会第56回年会 2018年9月15日から9月17日 岡山大学津島キャンパス
  9. Takashi Tominaga, Yoko Tominaga 「A view with voltage-sensitive-dye onto the function of the hippocampal neural circuit 膜電位感受性色素(VSD)で測る海馬神経回路のはたらき」シンポジウム「OS: 脳神経回路の動作を見て測る」(オーガナイザー: 富永貴志, 梶原利一, 九里信夫) 2018年9月11日 計測自動制御学会 ライフエンジニアリング部門シンポジウム2018 2018年9月10日から12日 会津大学 招待講演
  10. 富永 貴志, 富永 洋子 「海馬CA1野でシーターバースト刺激はフィードバック, フィードフォワードGABA調節を使って位相依存的なLTPを起こす Feedforward- and feedback-GABAergic control of the theta burst stimulation (TBS) induce phase-dependent selective long-term potentiation in area CA1 of the hippocampus.」 2018年7月26日 第41回日本神経科学大会 2018年7月26日から29日 神戸コンベンションセンター (神戸国際会議場・展示場) 口頭発表
  11. 富永洋子, 谷一小池 真紀, 谷知巳, 富永貴志 「マウス海馬CA1野における新規の早い内因性光学計測: 膜電位感受性信号との比較 Novel fast intrinsic optical signal related to the membrane potential change in the area CA1 of hippocampal slices in mice: comparison to the voltage-sensitive dye signal」 2018年7月26日 第41回日本神経科学大会 2018年7月26日から29日 神戸コンベンションセンター (神戸国際会議場・展示場)
  12. 和歌山ゆうか, 山田悠太, 富永貴志, 富永洋子, 梶原利一 「マウス脳スライス上のVSD信号を用いた嗅周囲皮質の局所的なGABA作動性抑制系システムの解析 Analysis of Local GABAergic inhibitory system in Perirhinal Cortex Using Voltage-Sensitive Dye Signal in Mice brain Slices.」 2018年7月27日 第41回日本神経科学大会 2018年7月26日から29日 神戸コンベンションセンター (神戸国際会議場・展示場)
  13. Pooja Gusain, Makiko Taketoshi, Yoko Tominaga, Naoko Maeda, Takashi Tominaga 「Analysis of functional connectivity of mice brain by real-time optical recording」 2018年7月27日 第41回日本神経科学大会 2018年7月26日から29日 神戸コンベンションセンター (神戸国際会議場・展示場)
  14. 富永貴志, 種村健太郎 膜電位感受性色素による脳神経回路イメージング Imaging of neuronal circuit activity with voltage-sensitive dye - stability matters 新学術領域研究「個性」創発脳 第3回領域会議(京都大学「芝蘭会館」) 2018年7月23日午後セッション12 招待講演
  15. 富永 貴志, 富永 洋子 「子どもへの低用量化学物質暴露が誘発する脳回路機能異常のイメージング解析」シンポジウム「子どもへの低用量化学物質暴露が誘



発する情動認知行動影響とその評価系の開発

Development of evaluation methods on emotional and cognitive behavioral toxicity induced by low-dosed

chemical exposure at early life stage」(オーガナイザ

ー:種村健太郎,北嶋聡)2018年7月18日 第45回日

本毒性学会学術年会 2018年7月18日から20日 大

阪国際会議場(グランキューブ大阪) 招待講演

- 16.常盤 果那,竹歳 麻紀子,富永 洋子,富永 貴志 「ネオニコチノイド類の妊娠期投与が起こす遅発性脳機能異常の神経回路 機構解析」日本生物物理学会第10回中四国支部大会 2018.5.20 高知大

- 17.平島 寛司,富永 貴志,富永 洋子,岳 鳳鳴,滝澤 佐季子,横山 忠幸,松本 健,友常 大八郎,佐々木 克典 「膜電位感受性色素(VSD)を用いた光計測技術によるリプログラミングがん細胞膜電位計測法」第17回日本再生医療学会総会 2018.3.21 口頭発表 パシフィコ横浜

### 特許

1. Tominaga T, Ichikawa M (2002) Experimental apparatus for sliced specimen of biological tissue and specimen holder US 6,448,063 B2 US patent
2. 富永貴志, 山田整 (1999) 生体試料観察装置. 特許 3405252号、特許公開 2000-235147 特許平 11-037739号. 日本.
3. 富永貴志, 市川道教 (1999) 生体組織スライス標本用実験装置および標本保持具. 特許 3405301号、特許平 11-359966号. 日本.

### 社会貢献

- 1) 論文査読:Journal of Neuroscience Methods, Frontiers of Cellular Neuroscience 等
- 2) Reviewing Editor Frontiers in Cellular Neural Circuit (2014: IF4.3)
- 3) 国立大学法人徳島大学歯学部 委嘱 講師 生理学
- 4) 日本生物物理学会 分野別専門委員

### 管理・運営に係ること

教務委員会委員、評価FD委員会委員、CBT実施委員会委員、ネットワーク委員会長

白畑: 国家試験対策委員会委員、CBT委員会委員  
 第6回オープンキャンパス(2018年9月16日)体験学習1(調剤体験)担当、第103回薬剤師国家試験問題検討委員会の法規・制度・倫理部会(2018年5月12日、山形市大手門パルズ)、薬学と社会教科担当教員会議(法規・制度・倫理部会)(2018年10月6日、日本大学薬学部校舎)

### その他、新聞報道等

Nature Publishing グループのFrontiers in Cellular Neuroscience (Impact Factor 4.2)のReviewing EditorとしてEditorial Boardに参加している。2014年9月10日より

Annual Report

2018

Volume 13

Kagawa School of  
Pharmaceutical  
Sciences

Tokushima Bunri University

Kagawa School of Pharmaceutical Sciences  
Tokushima Bunri University

March 31, 2019

Shido 1314-1, Sanuki  
Kagawa 769-2193, JAPAN

Telephone: +81-87-899-7100

Facsimile: +81-87-894-0181

URL: <http://kp.bunri-u.ac.jp/index.html>

## **Preface to the tenth issue of *The Annual Report***

The Faculty of Pharmaceutical Sciences at the Kagawa Campus was founded in April, 2004. Our purpose is to educate students to become professional pharmacists and basic scientists with sufficient knowledge of chemistry, biology, and pharmaceutical thought to practice with humanity and a high sense of ethics and social responsibility. In April, 2005, the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences was established with masters and doctoral programs. The undergraduate course of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences was reorganized in April, 2006, into two departments, the Department of Pharmacy (with a six-year training program) and Pharmaceutical Sciences (with a four-year training program). The mission of the Department of Pharmacy (the six-year program) is to train highly qualified pharmacists who are knowledgeable about advanced medical treatment, and who also can contribute to the prevention and treatment of diseases. Society's view of pharmacy education has changed, not only in medical fields but also in other fields, to the fostering of a healthy and safe society. In order to fulfill this mandate, the Department of Pharmaceutical Sciences (the four-year program) educates students to become key members of society who can play an active part in all social fields with their broad background in pharmacy, and who can become outstanding life scientists by making signal contributions to basic science. But Kagawa School of Pharmaceutical Sciences has turned into only the program of the Department of Pharmacy in April, 2012, in order to match the needs of the region. Our faculty, which has cutting-edge equipment, succeeds the principles at the foundation and has trained professionals with a research mind who can respond the social demands, and a variety of human resources who can contribute to the promotion of health of the people.

Guided by these principles, we laid the foundation for the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences and dedicated ourselves to this effort. We established Institute of Neuroscience in the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, and the Institute of Neuroscience was reorganized and has now been expanded into four divisions in April, 2007. We published the first issue of *The Annual Report of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences*, highlighting our educational, research, management, and philanthropic achievements, by looking back upon the past three years of our activities, in 2006. We are now publishing the eleventh issue of the *Annual Report* by looking back upon the past five years of our activities. I would like all of the staff to utilize these issues to perform a self-assessment and to look forward to the future development of their activities. In addition, I expect that this issue will assist our staff in expanding both intramural and extramural interdisciplinary exchanges.

The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences is always making progress on the road toward realizing our goals. I would be very grateful if all the people who read this annual report would kindly give me their opinions and/or comments with a view toward continuing to improve the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences.

Hiroshi Miyazawa, Ph.D., Dean  
Kagawa School of Pharmaceutical Sciences  
Tokushima Bunri University



# Contents

## Preface to the eleventh issue of *The Annual Report*

<b>Short History of <i>The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences</i></b>	• • • • • 135
---	---------------

## Reports

Laboratory for Analytical Chemistry	• • • • • 137
Laboratory of Biophysics	• • • • • 143
Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry	• • • • • 147
Laboratory of Medicinal Chemistry	• • • • • 151
Laboratory for Molecular Biology	• • • • • 153
Laboratory of Immunology	• • • • • 159
Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences	• • • • • 161
Laboratory of Neuropharmacology	• • • • • 163
Laboratory of Pathological Physiology	• • • • • 165
Laboratory for Pharmacotherapy and Experimental Neurology	• • • • • 167
Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics	• • • • • 171
Laboratory of Pharmaceutics	• • • • • 175
Laboratory of Pharmaceutical Health Care and Sciences	• • • • • 177
Laboratory of Pharmaceutical Education	• • • • • 179
Center for Instrumental Analysis	• • • • • 183
Laboratory for Neural Circuit Systems , Institute of Neuroscience	• • • • • 185

## ***A Short History of The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences***

- 1895 Sai Murasaki founds a private vocational school in the city of Tokushima.
- 1966 Tokushima Women's University is founded.  
Faculty of Home Economics admits its first students.
- 1968 Faculty of Music admits its first students.
- 1972 Tokushima Women's University is renamed Tokushima Bunri University.  
Faculty of Pharmaceutical Sciences admits its first students.
- 1983 The Kagawa Campus of Tokushima Bunri University opens.  
Faculty of Literature admits its first students on the Kagawa campus.
- 1989 Faculty of Engineering admits its first students on the Kagawa campus.
- 1995 The 100<sup>th</sup> anniversary of the founding of the Murasaki Gakuen.
- 2000 Faculty of Policy Studies admits its first students.
- 2004 Faculty of Pharmaceutical Sciences at Kagawa Campus admits its first students on the Kagawa campus; the Department of Pharmaceutical Technology opens 10 laboratories.  
The rooms for teaching staff open on the fourth floor of the Research and Media Library.  
The office of the Faculty of Pharmaceutical Sciences at Kagawa Campus opens on the first floor of the Lecture Building.
- 2005 The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences is established on the Kagawa campus.  
Masters and doctoral programs begin at the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences.  
Pharmaceutical Sciences Research and Laboratory Buildings are completed.  
The Center for Instrumental Analysis opens in the Pharmaceutical Sciences Research Building.  
The Center for Radioisotope and Laboratory Animals opens in the Pharmaceutical Sciences Laboratory Building.  
The Medicinal Plant Garden is established.  
The 110<sup>th</sup> anniversary of the founding of the Murasaki Gakuen.
- 2006 The six-year undergraduate program in the Department of Pharmacy, Kagawa School of Pharmaceutical Sciences accepts its first students.  
The four-year undergraduate program in the Department of Pharmaceutical Sciences, Kagawa School of Pharmaceutical Sciences accepts its first students.  
A mock pharmacy opens in the Lecture Building for student training.  
The construction of eighteen laboratories and one research institute for the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences is completed.  
SENKA Endowed Chair for "Practical Drug Discovery and Development" was established.
- 2007 The research institute (Institute of Neuroscience) was reorganized and expanded into four divisions.
- 2012 The four-year Graduate School of Pharmaceutical Sciences (Department of Pharmaceutical Sciences Doctoral program) was installed.

- 2014 The 10<sup>th</sup> anniversary of the foundation of Kagawa School of Pharmaceutical Sciences
- 2015 The 120<sup>th</sup> anniversary of the founding of the Murasaki Gakuen.



## Laboratory for Analytical Chemistry

### Staff

**Professor:** Kentaro Yamaguchi, Ph. D (Apr. 2004)

Educational History:

Graduated from University of

Electrocommunications in Mar. 1975

Ph. D (Tokyo University)

Latest Work Record:

Associate Professor in Chiba University

**Associate Professor:** Masahide Tominaga, Ph.D.

Educational History:

D. Eng. University of Tokyo, 2000

### Research

Laboratory of Analytical chemistry has designated that it contributes to pharmaceutical technology with analyzing molecular structures, physical properties, chemical reactivity, and functions. The connection between dynamic behavior of biomolecules and its reactivity-function relationship as well as the detection of unstable reaction intermediate in solution are our major subjects. We have been engaged in the study to produce new analysis method, which reveals the generating mechanism of the outstanding functionalities and the physical properties of the materials in solution based on microanalysis in the atomic resolution. We also develop the analytical and chemical technique in solution that is based on quantum mechanics and statistical mechanics. These results might be applied to pharmaceutical organic synthesis.

#### Development in the field of mass spectrometry:

In the laboratory, we have succeeded in the development of the 'Cold-Spray Ionization (CSI)' method. CSI is designed for mass spectrometric detection of labile organic species. It may be an appropriate method to analyze in solution the structures of biomolecular complexes, labile organic species including Grignard reagents, asymmetric catalysis, and supermolecules. The method, a variant of Electrospray ionization (ESI)-MS, operates at low temperature, allow simple and precise characterization of labile non-covalent complexes that are difficult or impossible to observe by conventional MS techniques, including fast atom bombardment (FAB), and matrix assisted laser desorption ionization (MALDI), as well as ESI.

#### Biopolymer analysis:

The behavior of important in vivo molecule such as protein, nucleic acid, and lipid, will be made clear by using our newly developed method CSI mass spectrometry. The structure of multistranded DNA of duplex, triplex and quadruplex DNA have been examined by electrospray ionization (ESI) MS. However, non-covalent complexes of multiply stranded DNA are difficult to observe by conventional methods, because of their low melting temperature ( $T_m$ ). The characterization of triple- and quadruple-stranded oligodeoxynucleotides was carried out by means of CSI-MS. In consequence, it is proved that DNA has

been made clear to take hyper-stranded structures combining various multiply stranded helical components.

#### Analysis of organic reaction mechanism:

A new CSI mass spectrometric procedure RTS (reaction tracking system), which can trace the time-dependent simultaneous change of the raw materials, products and inter mediates in an organic reaction under CSI condition has been developed. It would be expected that behavior of each component becomes clear and that the appropriate design become possible to make the reaction more efficiently.

#### Observation of the giant molecules by means of mass spectrometry:

Mass Spectrometry (MS) has been developed and adopted to wide variety of analytical chemistry in recent years.

Although MS was basically developed for high molecular weight substances in the field of biochemistry, the measurement of huge molecules over 10k Da is still very difficult. This is caused by the ionizing problems, stability of the compounds and the existence of various impurities.

We develop some new techniques to overcome these problems by using newly equipped FT-ICR mass spectrometer.

#### Construction of Adamantane-Based Macrocycles and Cages:

Synthetic macrocyclic compounds are considerably important receptor molecules, and they provide an opportunity to interact with various guest molecules by the binding sites of multiple functional groups and well-defined cavities within their frameworks. Adamantane derivatives are unique and specific compounds, because they are mechanically rigid and conformationally well-defined. However, the design and synthesis of adamantane-based host molecules and their applications in host-guest systems remain largely unexplored. We reported the construction and structural analysis of various types of nano-sized adamantane-based macrocycles and cages bearing rectangle, square, and spherical shapes. Their macrocycles encapsulate electron-poor guest molecule, 1,3,5-trinitrobenzene via charge-transfer interactions. Further, adamantane-based macrocycles showed the generation of unique molecular networks in the solid state. The adamantane-based macrocycles formed tubular structures with channels, which were assembled into three-dimensional networks through multiple intermolecular interactions.

#### Self-assembled Nano-scale Structures Using Macrocyclic Framework as Molecular Block:

Recently, several functionalized macrocycles were utilized as

building blocks for self-assembled nanostructures including vesicles, tubes, fibers, and others. We synthesized a series of oxacyclophanes, azacyclophanes, and salen-based macrocycles bearing adamantane parts. By utilizing the specific properties of spherical shape, bulky skeleton, and lipophilicity of the adamantane derivatives, these adamantane-derived macrocycles were induced into hollow spherical aggregates with a multilayer membrane in organic and aqueous solutions. The hollow spheres were induced into fibrous and/or network aggregates, which were eventually transformed into single crystals. These results afforded the evidences for a morphological change and phase transition occurring from the solution into a solid.

---

---

Publications (2014.4~2019.3)

---

---

[Original papers]

**2019**

1. Yamada, M.; Matsumura, M.; Sakaki, E.; Yen, S-Y.; Hyodo, T.; Kawahata, M.; [Yamaguchi, K.](#); Murata, Y.; \*Yasuike, S. (2019). Copper-Catalyzed Three-Component Reaction of Ethynylstibanes, Organic Azides, and Selenium: A Simple and Efficient Synthesis of Novel Selenides and Diselenides Having 1,2,3-Triazole Rings  
*Tetrahedron*, 2019, 75, 1406-1414.
2. \*Tominaga, M.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*[Yamaguchi, K.](#) (2019). Self-Assembly Behavior Shifting to Crystal Formation of Chiral Macrocyclic Tetraamines  
*Cryst. Growth Des.*, 2019, 19, 1118-1124.
3. Otani, Y.; Liu, X.; Ohno, H.; Wang, S.; Zhai, L.; Su, A.; Kawahata, M.; [Yamaguchi, K.](#); Ohwada, T. (2019). Amide nitrogen pyramidalization changes lactam amide spinning  
*Nat. Commun.*, 2019, 10, 461.
4. Hyodo, T.; Kawahata, M.; Hikami, Y.; Komatsu, A.; Tominaga, M.; \*[Yamaguchi, K.](#) (2019). Cycloalkanes and cycloalkenes in dispersive force oriented inclusion crystals by a functionalized acyclic host molecule  
*CrystEngComm*, 2019, *in press*
5. Nakagawa, T.; Danjo, H.; Kawahata, M.; [Yamaguchi, K.](#) (2019). Construction and structural analysis of mono- and heterobimetallic bis(titanate) molecular cages  
*Tetrahedron*, 2019, 75, 315-323.
6. \*Kawahata, M.; [Tominaga, M.](#); Kawanishi, Y.; \*[Yamaguchi, K.](#) (2019). Co-crystal screening of disubstituted adamantane molecules with *N*-heterocyclic moieties for hydrogen-bonded arrays  
*J. Mol. Struct.*, 2019, 1177, 511-518.
7. \*Fujishima, T.; Tsutomu, S.; Kawahata, M.; [Yamaguchi, K.](#) (2019). Synthesis and characterization of 20-hydroxyvitamin D3 with the A-ring modification  
*J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2019, 187, 27-33.

**2018**

1. Kawakami, S.; Nishida, S.; Nobe, A.; Inagaki, M.; Nishimura, M.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Aramoto, M.; Hyodo, T.; [Yamaguchi, K.](#) (2018). Eight *ent*-Kaurane Diterpenoid Glycosides Named Diosmariosides A–H from the Leaves of *Diospyros maritima* and Their Cytotoxic Activity  
*Chem. Pharm. Bull.*, 2018, 66, 1057-1064.
2. Tsurunaga, M.; Inagaki, Y.; Momma, H.; Kwon, E.; [Yamaguchi, K.](#); Yoza, K.; \*Setaka, W. (2018). Dielectric Relaxation of Powdered Molecular Gyrotops Having a Thiophene Dioxide-diyl as a Dipolar Rotor  
*Org. Lett.*, 2018, 20(21), 6934-6937.
3. \*Kawahata, M.; Matsui, K.; Hyodo, T.; [Tominaga, M.](#); \*[Yamaguchi, K.](#) (2018). Inclusion and selectivity of amides by *p*-terphenyl derivative bearing adamantanecarboxylic acid  
*Tetrahedron*, 2018, 74, 7089-7094.
4. \*[Tominaga, M.](#); Iekushi, A.; Ohara, K.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*[Yamaguchi, K.](#); \*Azumaya, I. (2018). Crystallization Processes through Self-assembled Materials Dependent on the Substituents of Tetrapodal Adamantanes  
*Chem. Lett.*, 2018, 47, 1279-1281.
5. \*Kawahata, M.; Hyodo, T.; [Tominaga, M.](#); \*[Yamaguchi, K.](#) (2018). Separation of *p*-xylene from aromatic compounds through specific inclusion by acyclic host molecule  
*CrystEngComm*, 2018, 20, 5667-5671.
6. \*[Tominaga, M.](#); Kawahata, M.; Itoh, T.; \*[Yamaguchi, K.](#) (2018). Spherical Aggregates and Crystal Structure of Naphthalenediimide-Based Macrocyclic and Complexation with Perylene  
*Cryst. Growth Des.*, 2018, 18, 37-41.
7. \*Wakamatsu, H.; Sasaki, Y.; Kawahata, M.; [Yamaguchi, K.](#); \*Yoshimura, Y. (2018). Synthesis of Various Heterocycles Having a Dienamide Moiety by Ring-Closing Metathesis of Ene-ynamides  
*Synthesis*, 2018, 50, 3467-3486.
8. Takashima, H.; Inagaki, Y.; Momma, H.; Kwon, E.; [Yamaguchi, K.](#); \*Setaka, W. (2018). Ferrocene-diyl Bridged Macrocages: Steric Effects of the Cage on the Redox Properties of Ferrocene Moiety  
*Organometallics*, 2018, 37, 1501-1506.
9. Hayashi, Y.; Ohara, K.; Taki, R.; Saeki, T.; \*[Yamaguchi, K.](#) (2018). Combined analysis of 1,3-benzodioxoles by crystalline sponge X-ray crystallography and laser desorption/ionization mass spectrometry.  
*Analyst*, 2018, 143, 1475-1481.
10. Yamada, M.; Matsumura, M.; Takino, F.; Murata, Y., Kurata, Y.; [Kawahata, M.](#); [Yamaguchi, K.](#); Kakusawa, N.; \*Yasuike, S. (2018). Synthesis of Fully Functionalized



5-Selanyl-1,2,3-triazoles: Copper-Catalysed  
Three-Component Reaction of Ethynylstibanes, Organic  
Azides, and Diaryl Diselenides.  
Eur. J. Org. Chem., 2018, 2, 170-177.

- Hirao, T.; Kim, D-S.; Chi, X.; Lynch, V-M., Ohara, K.; \*Park, J-S.; \*Yamaguchi, K.; \*Sessler, J-L. (2018). Control over multiple molecular states with directional changes driven by molecular recognition. Nat. Commun., 2018, 9, 823.
- Ning, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Otani, Y.; \*Ohwada, T. (2018). Synthesis, Structure and N-N Bonding Character of 1,1-Disubstituted Indazolium Hexafluorophosphate. Chem. Commun., 2018, 54, 1881-1884.
- \*Tominaga, M.; Ando, H.; Ohara, K.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2018). Crystal Formation of a Coordination Cage through Spherical Particles Derived from a Tripodal Ligand Containing Adamantane Moiety and Silver(I) Salt. Chem. Lett., 2018, 47, 315-317.

#### 2017

- Suzuki, N.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Suzuki, T.; Tomono, K.; Fukami, T. (2017). Comparison of the relative stability of pharmaceutical cocrystals consisting of paracetamol and dicarboxylic acids. Drug Dev. Ind. Pharm., 2017, 44, 582-589.
- \*Kawahata, M.; Tominaga, M.; Maekawa, Y.; \*Yamaguchi, K. (2017). Preparation and crystal structures of charge-transfer complexes of acyclic host molecules bearing pyrogallol derivatives with paraquat. CrystEngComm, 2017, 19, 7229-7235.
- \*Katagiri, K.; Matsuo, N.; Kawahata, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K. (2017). Aqua coordination to attenuate the luminescence properties of europium(III)-phosphine oxide porous coordination polymers. New J. Chem., 2017, 41, 8305-8311.
- \*Danjo, H.; Hamaguchi, M.; Asai, K.; Nakatani, M.; Kawanishi, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2017). Proton-Induced Assembly-Disassembly Modulation of Spiroborate Twin-Bowl Polymers Bearing Pyridyl Groups. Macromolecules, 2017, 50, 8028-8032.
- Terazawa, S.; Uemura, Y.; Koyama, Y.; Kawakami, S.; Sugimoto, S.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Shinzato, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2017). Microtropins Q-W, *ent*-Labdane Glucosides: Microtropiosides G-I, Ursane-Type Triterpene Diglucoside and Flavonol Glycoside from the Leaves of *Microtropis japonica*. Chem. Pharm. Bull., 2017, 65, 930-939.
- \*Tominaga, M.; Takahashi, E.; Ukai, H.; Ohara, K.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2017). Solvent-Dependent Self-Assembly and Crystal Structures of a Salen-Based Macrocyclic.

Org. Lett., 2017, 19(7), 1508-1511.

- Ning, Y.; Fukuda, T.; Ikeda, H.; Otani, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; \*Ohwada, T. (2017). Revisiting secondary interactions in neighboring group participation, exemplified by reactivity changes of iminylium intermediates. Org. Biomol. Chem., 2017, 15, 1381-1392.

#### 2016

- \*Tominaga, M.; Kawaguchi, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Katagiri, K.; Itoh, T.; \*Azumaya, I. (2016). Vesicle Formation of Three-dimensional Trinuclear Silver(I) Complexes Built from Tris-NHC Ligands Bearing Long Alkyl Chains. Chem. Lett., 2016, 45, 1201-1203.
- \*Tominaga, M.; Noda, A.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Itho, T. (2016). Synthesis, Hollow Spherical Aggregation, and Crystallization of an Adamantane-derived Azacyclophane Containing Triazine Rings. Chem. Lett., 2016, 45, 733-775.
- \*Sasaki, M.; Ando, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2016). Spontaneous Oxygenation of Siloxy-*N*-silylketenimines to  $\alpha$ -Ketoamides. Org. Lett., 2016, 18, 1598-1601.
- \*Ohara, K.; Tominaga, M.; Masu, H.; Azumaya, I.; \*Yamaguchi, K. (2016). Adamantane-based Bidendate Metal Complexes in Crystalline and Solution State. Anal. Sci., 2016, 32(12), 1347-1352.
- Matsumura, M.; Sakata, Y.; Iwase, A.; Kawahata, M.; Kitamura, Y.; Murata, Y.; Kakusawa, N.; Yamaguchi, K.; Yasuike, S. (2016). Copper-catalyzed tandem cyclization of 2-(2-iodophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives with selenium: Synthesis of benzo[*b*]selenophenofused imidazo[1,2-*a*]pyridines. Tetrahedron Lett., 2016, 57, 5484-5488.
- Kawakami, S.; Inagaki, M.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2016). Crotofolane-Type Diterpenoids, Crotoascarins L-Q, and a Rearranged Crotofolane-Type Diterpenoid, Neocrotoascarin, from the Stems of *Croton cascarilloides*. Chem. Pharm. Bull., 2016, 64, 1492-1498.
- Wang, D-Y.; Kawahata, M.; Yang, Z-K.; Miyamoto, K.; Komagawa, S.; Yamaguchi, K.; Wang, C.; Uchiyama, M. (2016). Stille coupling via C-N bond cleavage. Nat. Commun., 2016, 7, 12937.
- \*Kawahata, M.; Komagawa, S.; Ohara, K.; Fujita, M.; \*Yamaguchi, K. (2016). High-resolution X-ray structure of methyl salicylate, a time-honored oily medicinal drug, solved by crystalline sponge method. Tetrahedron Lett., 2016, 57, 4633-4636.

9. \*Iwatsuki, S.; Ichiyama, A.; Tanooka, S.; Toyama, M.; Katagiri, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; \*Chayama, K. (2016). Coordination structure and extraction behavior of a silver ion with *N*-substituted-9-aza-3,6,12,15-tetrathiaheptadecanes: significant effect of Ph–C–N framework on the extractability. *Dalton Trans.*, 2016, 45, 12548–12558.
10. Masuda, T.; Arase, J.; Inagaki, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohhara, T.; Nakao, A.; Momma, H.; Kwon, E.; \*Setaka, W. (2016). Molecular Gyrotops with a Five-Membered Heteroaromatic Ring: Synthesis, Temperature-Dependent Orientation of Dipolar Rotors inside the Crystal, and its Birefringence Change. *Cryst. Growth Des.*, 2016, 16, 4392–4401.
11. Sawada, T.; Yamagami, M.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Fujita, M. (2016). Peptide [4]Catenane by Folding and Assembly. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55, 4519-4522.
12. Wang, S.; Taniguchi, T.; Monde, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; \*Otani, Y.; \*Ohwada, T. (2016). Hydrogen bonding to carbonyl oxygen of nitrogen-pyramidalized amide – detection of pyramidalization direction preference by vibrational circular dichroism spectroscopy. *Chem. Commun.*, 52, 4018-4021.
13. Tarao, A.; Niki, A.; Komagawa, S.; Arimitsu, K.; Uchimoto, H.; \*Kawasaki, I.; Yamaguchi, K.; \*Nishide, K. (2016). A highly regio- and stereoselective selenoxide elimination of ,2-bis[4-(trimethylsilyl)phenylseleno]alkanes to give (*E*)-alkenyl selenoxides and its mechanistic study. *ChemistrySelect*, 2, 189-194.
14. Ishizuka, T.; Watanabe, A.; Kotani, H.; Hong, D.; Satonaka, K.; Wada, T.; Shiota, Y.; Yoshizawa, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kato, S.; \*Fukuzumi, S.; \*Kojima, T. (2016). Homogeneous Photocatalytic Water Oxidation with a Dinuclear Co<sup>III</sup>–Pyridylmethylamine Complex. *Inorg. Chem.*, 55, 1154-1164.
15. Wang, S.; Sawada, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Fujita, M. (2016). Capsule–Capsule Conversion by Guest Encapsulation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 2063-2066.
16. \*Tominaga, M.; Kawaguchi, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Masu, H.; \*Azumaya, I. (2016). Synthesis and crystal structures of twisted three-dimensional assemblies of adamantane-bridged tris-NHC ligands and Ag<sup>I</sup>. *CrystEngComm*, 18, 266-273.
- Crotocascararin  $\gamma$ , Isocrototofolane Glucoside and Phenolic Glycoside from the Leaves of *Croton cascarilloides*. *Chem. Pharm. Bull.*, 63, 1047–1054.
2. Kotomori, Y.; \*Sasaki, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2015). Stereochemical Course of Deprotonation-Acylation of *N*-Boc- and *N*-Carbamoyl-2-cyano-6-methylpiperidines. *J. Org. Chem.*, 80(21), 11013–11020.
3. Nishiyama, Y.; Inagaki, Y.; Yamaguchi, K.; \*Setaka, W. (2015). 1,4-Naphthalenediyl-Bridged Molecular Gyrotops: Rotation of the Rotor and Fluorescence in Solution. *J. Org. Chem.*, 80, 9959-9966.
4. Shionari, H.; Inagaki, Y.; Yamaguchi, K.; \*Setaka, W. (2015). A pyrene-bridged macrocage showing no excimer fluorescence. *Org. Biomol. Chem.*, 13, 10511-10516.
5. \*Ikeda, A.; Iwata, N.; Hino, S.; Mae, T.; Tsuchiya, Y.; Sugikawa, K.; Hirao, T.; Haino, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K. (2015). Liposome collapse resulting from an allosteric interaction between 2,6-dimethyl- $\beta$ -cyclodextrins and lipids. *RSC Adv.*, 5, 77746-77754.
6. Uemura, Y.; Iwami, M.; Kawakami, S.; Sugimoto, S.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Shinzato, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2015). Megastigmane Glucosides and Megastigmanes from the Leaves of *Meliosma lepidota ssp. squamulata*. *Chem. Pharm. Bull.*, 63, 608-616.
7. \*Katagiri, K.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2015). Control of a Chiral Property of a Calix[3]aramide: The Racemization Suppressed by Intramolecular Cyclic Hydrogen Bonds and DMSO–H<sub>2</sub>O System-Induced Spontaneous Resolution. *Org. Lett.*, 17, 3650-3653.
8. Tarao, A.; Tabuchi, Y.; Sugimoto, E.; Ikeda, M.; Uchimoto, H.; Arimitsu, K.; Kimura, H.; Kawasaki, I.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; \*Nishide, K. (2015). A mechanistic investigation of anti-elimination in (*Z*)-1,2-bis(arylseleno)-1-alkenes and their sulfur analogs. *Org. Biomol. Chem.*, 13, 5964-5971.
9. \*Danjo, H.; Kidena, Y.; Kawahata, M.; Sato, H.; Katagiri, K.; Miyazawa, T.; Yamaguchi, K. (2015). Multilayered Inclusion Nanocycles of Anionic Spiroborates. *Org. Lett.*, 17, 2466-2469.
10. \*Danjo, H.; Hashimoto, Y.; Kidena, Y.; Nogamine, A.; Katagiri, K.; Kawahata, M.; Miyazawa, T.; Yamaguchi, K. (2015). Nestable Tetrakis(spiroborate) Nanocycles. *Org. Lett.*, 17, 2154-2157.
11. Ohara, K.; Nakai, A.; Yamaguchi, K. (2015). Laser desorption ionization of stilbenes in crystalline sponge. *Eur. J. Mass Spectrom.*, 21, 413-421.
12. \*Sasaki, M.; Kondo, Y.; Moto-ishi, T.; Kawahata, M.;

## 2015

1. Kawakami, S.; Matsunami, K.; \*Otsuka, H.; Inagaki, M.; Takeda, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2015). Crotocascarins I–K: Crototofolane-Type Diterpenoids,



- Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2015). Enantioselective Synthesis of Allenylenol Silyl Ethers via Chiral Lithium Amide Mediated Reduction of Ynenoyl Silanes and Their Diels–Alder Reactions. *Org. Lett.*, 17, 1280-1283.
13. Danjo, H.; \*Nakagawa, T.; Katagiri, K.; Kawahata, M.; Yoshigai, S.; Miyazawa, T.; Yamaguchi, K. (2015). Formation of Lanthanide(III)-Containing Metallosupramolecular Arrays Induced by Tris(spiroborate) Twin Bowl. *Cryst. Growth. Des.*, 15, 384-389.
14. Katagiri, K.; Tohaya, T.; Shirai, R.; Kato, T.; Masu, H.; Tominaga, M.; Azumaya, I. (2015). Folded-to-unfolded structural switching of a macrocyclic aromatic hexamide based on conformation changes in the amide groups induced by *N*-alkylation and dealkylation reactions. *J. Mol. Struct.* 1082, 23–28.
15. Tominaga, M., Kunitomi, M., Katagiri, K., Itoh, T. (2015). Adamantane-Based Oxacyclophanes Containing Pyrazines: Synthesis, Crystal Structure, and Self-Assembly Behavior. *Org. Lett.*, 17, 786–789.
- 2014**
1. Kondo, Y.; \*Sasaki, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2014). Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Silylamines by Meerwein–Ponndorf–Verley-Type Reduction of  $\alpha$ -Silylimines by a Chiral Lithium Amide. *J. Org. Chem.*, 79(8), 3601-3609.
2. \*Tominaga, M.; Yoneta, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Itoh, T.; Minamoto, C.; \*Azumaya, I. (2014). Self-Assembly of a Tetrapodal Adamantane with Carbazole Branches into Hollow Spherical Aggregates in Organic Media. *Org. Lett.*, 16, 4622-4625.
3. \*Tominaga, M.; Ukai, H.; Katagiri, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Tubular Structures Bearing Channels in Organic Crystals Composed of Adamantane-Based Macrocycles. *Tetrahedron*, 70, 2576-2581.
4. \*Tominaga, M.; Iekushi, A.; Katagiri, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Channel-Dependent Conformations of Single-Strand Polymers in Organic Networks Composed of Tetrapodal Adamantanes with *N*-heterocyclic Moieties. *Tetrahedron Lett.*, 55, 5789-5792.
5. Maeno, Y.; \*Fukami, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Tagami, T.; Ozeki, T.; Suzuki, T.; Tomono, K. (2014). Novel Pharmaceutical Cocrystal Consisting of Paracetamol and Trimethylglycine, a new Promising Cocrystal Former. *Int. J. Pharm.*, 473, 179-186.
6. Mu, Y-J.; Yu, L-N.; \*Jiang, X-F.; \*Yu, S-Y.; Yamaguchi, K. (2014). Self-Assembly of an Organo-Palladium Molecular Basket that Encapsulates Cobalticborane Anion in Water. *Inorg. Chem. Commun.*, 44, 119-123.
7. \*Setaka, W.; Inoue, K.; Higa, S.; Yoshigai, S.; Kono, H.; Yamaguchi, K. (2014). Synthesis of Crystalline Molecular Gyrotops and Phenylene Rotation inside the Cage. *J. Org. Chem.*, 79, 8288-8295.
8. \*Tominaga, M.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Hollow Sphere Formation from a Three-Dimensional Structure Composed of an Adamantane-Based Cage. *J. Org. Chem.*, 79, 6738-6742.
9. Wang, S.; \*Otani, Y.; Liu, X.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; \*Ohwada, T. (2014). Robust trans-Amide Helical Structure of Oligomers of Bicyclic Mimics of  $\beta$ -Proline: Impact of Positional Switching of Bridgehead Substituent on Amide *cis-trans* Equilibrium. *J. Org. Chem.*, 79, 5287-5300.
10. Inagaki, Y.; Yamaguchi, K.; \*Setaka, W. (2014). A Crystalline Molecular Gyrotop with Germanium Junctions Between a Phenylene Rotor and Alkyl Spokes. *RSC Adv.*, 4, 58624-58630.
11. Shinozaki, Y.; Yoshikawa, I.; Araki, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kawano, S.; Tanaka, K.; Araki, Y.; Wada, T.; \*Otsuki, J. (2014). Coordination Oligomers and Polymers of an Oxazole-appended Zinc Chlorophyll Derivative. *Chem. Lett.*, 43, 862-864.
12. \*Miyamoto, K.; Yokota, Y.; Suefuji, T.; Yamaguchi, K.; Ozawa, T.; Ochiai, M. (2014). Reactivity of Hydroxy- and Aquo(hydroxyl)- $\lambda^3$ -iodane-Crown Ether Complexes. *Chem. Eur. J.*, 20(18), 5447-5453.
13. \*Setaka, W.; Higa, S.; Yamaguchi, K. (2014). Ring-closing Metathesis for the Synthesis of a Molecular Gyrotop. *Org. Biomol. Chem.*, 12, 3354-3357.
14. \*Katagiri, K.; Sakai, T.; Hishikawa, M.; Masu, H.; Masu, H.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Synthesis, Structure, and Thermal Stability of Silver(I) Coordination Polymers with Bis(pyridyl) Ligands Linked by an Aromatic Sulfonamide: One-Dimensional-Straight Chain, One-Dimensional-Columnar with Helical Components, and Two-Dimensional-Layer Network Structures. *Cryst. Growth Des.*, 14, 199-206.



## Laboratory of Biophysics

### Staff

#### Yasushi Kishimoto, Ph.D., Professor

2001 Ph.D. in Biophysics from The University of Tokyo  
2001-2003 Postdoctoral Fellow from Mitsubishi Kagaku Institute of Life Sciences to Kanazawa University  
2003 Visiting Fellow, NIH/NIHM  
2003-2005 JSPS Fellow, Kanazawa University and Osaka University  
2006 Assistant Professor, Tokushima Bunri University  
2013 Associate Professor, Tokushima Bunri University

#### Takashi Kubota, Ph.D., Assistant Professor

#### Kentaro Nakashima., Research Assistant

Research assistant since Nov. 1, 2006  
Master of Engineering of Yokohama National University, 2005

### Research

#### Molecular and neural mechanisms of eyeblink classical conditioning

**Introduction:** Associative learning is a fundamental form of cognition in humans and animals. Eyeblink classical conditioning (EBCC) is a form of associative learning that has been most extensively studied at the neurological and behavioral level. Its basic neural circuitry and neural mechanisms have been demonstrated to be similar in all mammals. Since the same paradigm is applicable to humans as well as non-human mammals, there is growing interest in EBCC for the study of human diseases of motor and memory impairment, in parallel with detailed studies of the molecular and neural mechanisms in animal models.

Typical EBCC experiments use a tone as the conditioned stimulus (CS), and a periorbital shock or corneal air puff as the unconditioned stimulus (US). By repeated presentations of the CS paired with the US, the CS comes to elicit an eyeblink, which is called the conditioned response (CR). Previous studies have indicated that the cerebellum and brainstem are sufficient for *delay* conditioning in which the US is delayed and co-terminates with the CS. On the other hand, *trace* conditioning, in which a stimulus-free trace interval intervenes between the CS and US, requires other brain regions, including the hippocampus and the medial prefrontal cortex (mPFC).

**Basic Functions of the Cerebellum and Brainstem:** To investigate the basic properties of the essential neural circuits

in the cerebellum and brainstem, we have developed a decerebrate guinea pig preparation, in which a section is made between the thalamus and the superior colliculus and all of the brain tissue above the section is aspirated. Decerebrate animals readily acquire the CR in delay conditioning. When a longer tone CS is used, the learning becomes slower. These CRs are adaptive and appropriately timed relative to the US. Subsequent CS-alone trials cause extinction of the CR. These characteristics of eyeblink conditioning are similar to those reported previously in intact animals of various species, suggesting that the cerebellum and brainstem are sufficient for this type of learning.

We also study trace eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs. A 350-ms tone CS is paired with a 100-ms periorbital shock US with a trace interval of either 0, 100, 250, or 500 ms. Decerebrate animals readily acquire the CR with a trace interval of 0 or 100 ms. Even in the paradigm with a 500-ms trace interval, which is known to depend critically on the hippocampus in all animal species examined, the decerebrate guinea pigs acquire the CR, with the adaptive timing seen in the other paradigms with a shorter trace interval. However, it takes many more trials to learn when we employ the 500-ms trace paradigm rather than the shorter trace-interval paradigms, and the CR expression is unstable from trial to trial. When decerebrate animals are conditioned step by step with a trace interval of 100, 250, and 500 ms (in that order), they easily acquire the adaptive CR with the 500-ms trace interval. However, the CR% decreases after the trace interval is shifted from 250 ms to 500 ms, a decrease that is not observed with the shift from 100 ms to 250 ms. These results suggest that the cerebellum and brainstem can maintain the “trace” of the CS and associate it with the US even in the 500-ms trace paradigm, but that the forebrain might be required to facilitate the association and stabilization of the memory.

**Cerebellar Cortical Mechanism of EBCC:** Long-term depression (LTD) at parallel fiber-Purkinje cell synapses in the cerebellar cortex has been proposed as the neural substrate for EBCC. Since the glutamate receptor subunit  $\delta 2$  (GluR $\delta 2$ ) is selectively expressed at the dendritic spines of the Purkinje Cell (PC) and is essential for the induction of cerebellar LTD, GluR $\delta 2$ -null mice (in which cerebellar LTD is specifically impaired) provide a useful means to test the cerebellar LTD hypothesis. Mutant mice lacking GluR $\delta 2$  show severe learning impairment in *delay* conditioning, but learn normally in *trace* conditioning. This surprising finding has now been

confirmed in experiments with another line of mutant mice lacking phospholipase C $\beta$ 4 and with wild-type mice subjected to intracerebellar injection of the NO synthase inhibitor L-NAME, both of which lack cerebellar LTD. Therefore, there may be variations in the cerebellar neural substrates for eyeblink conditioning, depending on the CS-US temporal overlap.

We have recently found that the muscarinic acetylcholine receptor antagonist scopolamine and the NMDA receptor antagonist MK-801 impair learning in trace conditioning experiments with a zero trace-interval (trace 0 paradigm experiments) in GluR $\delta$ 2<sup>-/-</sup> mice, and that the metabotropic glutamate receptor subtype 1 outside the cerebellum is essential for trace conditioning but not for delay conditioning. These findings suggest a contribution of the hippocampus to the LTD-independent learning mechanism. To examine this possibility further, we have looked at the effects of hippocampal lesions on learning in GluR $\delta$ 2<sup>-/-</sup> mice. GluR $\delta$ 2<sup>-/-</sup> mice whose dorsal hippocampi were aspirated exhibit severe learning impairment in the trace 0 paradigm experiments, while control GluR $\delta$ 2<sup>-/-</sup> mice that received a lesion in the cortex overlying the hippocampus are able to learn promptly. Wild-type mice do not show such hippocampal dependency in the trace 0 paradigm. We therefore concluded that the hippocampus is essential for learning with a trace 0 paradigm when cerebellar LTD is disrupted. In contrast, GluR $\delta$ 2<sup>-/-</sup> mice that receive post-training hippocampal lesions retain the memory as well as the control GluR $\delta$ 2<sup>-/-</sup> mice do. The hippocampal lesion also does not affect memory retention in wild-type mice. These results suggest that the hippocampus is *not* essential for *retention* of motor memory with a trace 0 paradigm in LTD-deficient mice. Thus, the present studies clearly argue that the hippocampus is essential for memory formation in cerebellar motor learning when cerebellar LTD is disrupted. These studies suggest that the neural network which underlies learning and memory is both flexible and robust.

**Reorganization of Brain Circuitry during Memory Consolidation:** Previous studies, including those described above, have confirmed the time-limited involvement of the hippocampus in mnemonic processes and have suggested that there is reorganization of the responsible brain circuitry during memory consolidation. For temporal characterization of such reorganization, we carried out EBCC experiments with a trace interval of 500 ms in rats with ablation of one of three brain regions: the hippocampus, the mPFC, or the cerebellum. At various time intervals after establishing the trace conditioned response (CR), rats receive an aspiration of one of these regions. After recovery, the animals are tested for their retention of the CR. When ablated one day after the learning, both the hippocampal lesion and the cerebellar lesion groups exhibit severe impairment in their retention of the CR, whereas the mPFC lesion group show only a small decline. As

we increase the interval between the lesion and the learning, the effect of the hippocampal lesion decreases and that of the mPFC lesion increases. When ablated 4 weeks after the learning, the hippocampal lesion group exhibits CRs that are as robust as those of the corresponding control group. In contrast, the mPFC lesion and cerebellar lesion groups fail to retain the CRs. These results indicate that the hippocampus and the cerebellum, but only marginally the mPFC, constitute a brain circuitry that mediates recently acquired memory. As time elapses, the circuitry is reorganized to use mainly the mPFC and the cerebellum, but not the hippocampus, for remotely acquired memory.

**Application of EBCC to Studies of Human Memory Loss:** In addition to its great advantage as a model system for learning and memory, EBCC is expected to have wide potential application to clinical studies, including motor impairment (e.g. Parkinson's disease), dementia (e.g. Alzheimer's disease), and other psychopathologies. Such studies using mouse models of human memory loss (experiments using aged animals, senescence-accelerated SAMP8 mice, obese mice and animals injected with  $\beta$ -amyloid peptide) are currently under way.

**The Study of the structure and the dynamics of proteins by means of site-directed spin-labeling ESR**

The spin label reagent attached to cysteine residue tells us its environment and the structural information of the protein through the ESR spectrum. In other words, the spin label acts as a reporter. In the case of two spin labels introduced into a protein, we can get the distance between two labels by the spectrum. The merit of this method is that we can monitor only the spin label whatever the sample condition is. So we can measure the membrane protein in lipid for example, that is difficult to measure by other spectroscopic method.

**Age-dependent impairment of memory, neurofibrillary tangle formation and clearance in a mouse model of tauopathy**

Insoluble, fibrillar intraneuronal accumulations of the tau protein called neurofibrillary tangles (NFTs) are important hallmarks of the Alzheimer disease (AD) brain and play an important role in the behavioral phenotypes of AD. rTg4510 mice constitutively express mutant human tau until transgene expression is inactivated by administration of the doxycycline (DOX). The present study aimed to determine the initial phenotypic characterization of the rTg4510 mice and to define the relationship between the extent of memory deficit and the duration of NFTs overexpression. In 6-month-old (young) rTg4510 mice, both spatial memory and object recognition memory were impaired, and these impairments were recovered by pre-treatment with DOX for 2 months. In parallel, the expression of NFTs decreased in DOX treated



group. 10-month-old (aged) rTg4510 mice showed strict impairment in memory performances and treatment with DOX could not recover these impairments. Increasing levels of NFTs were observed in aged rTg4510 mice. Treatment with DOX could not recover the tau pathology in aged rTg4510 mice as well as DOX-untreated group. These results suggest that clearance mechanisms of NFTs were impaired as of 10 months of age.

---

### Publications (2014.4~2019.3)

---

#### 2019

1. Nakao H \*, Kishimoto Y\*, Hashimoto K, Kitamura K, Yamasaki M, Nakao K, Watanabe M, Kano M, Kirino Y, Aiba A. (2019) mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is essential for the formation but not expression of associative eyeblink memory. *Sci. Rep.* (\* equal 1st author). (*in press*).
2. Shishido H, Ueno M, Sato K, Matsumura M, Toyota Y, Kirino Y, Tamiya T, Kawai N, Kishimoto Y. (2019). Traumatic brain injury by weight drop method causes transient amyloid- $\beta$  deposition and acute cognitive deficits in mice. *Behav. Neurol.* (*in press*).

#### 2018

1. Kishimoto Y. Tsukamoto I, Nishigawa A, Nishimoto A, Kirino Y, Kato Y, Konishi R, Maruyama T, Sakakibara N. (2018) Data on COA-Cl administration to the APP/PS2 double-transgenic mouse model of Alzheimer's disease: improved hippocampus-dependent learning and unchanged spontaneous physical activity. *Data in Brief* 20, 1877-1883.

#### 2017

1. Steven A. Connor, Ina Ammendrup-Johnsen, Yasushi Kishimoto, Parisa Karimi Tari, Vedrana Cvetkovska, Takashi Harada, Daiki Ojima, Tohru Yamamoto, Yu Tian Wang, Ann Marie Craig (2017) Altered cortical dynamics and cognitive function upon haploinsufficiency of the autism-linked excitatory synaptic suppressor MDGA2. *Cell Rep.* 26, 3637-3645.
2. Yasushi Kishimoto, Kai Fukumoto, Mika Nagai, Ayaka Mizuguchi, Yuiko Kobayashi. (2017) Early contextual fear memory deficits in a double-transgenic amyloid- $\beta$  precursor protein/presenilin 2 mouse model of Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimers. Dis.* 2017:8584205.

#### 2016

1. Steven A. Connor\*, Ina Ammendrup-Johnsen\*, Allen W. Chan\*, Yasushi Kishimoto\*, Chiaki Murayama, Naokazu Kurihara, Atsushi Tada, Yuan Ge, Hong Lu, Ryan Yan, Jeffrey M. LeDuc, Hirotaka Matsumoto, Hiroshi Kiyonari, Yutaka Kirino, Fumio Matsuzaki, Toshiharu Suzuki, Timothy H. Murphy, Yu Tian Wang, Tohru Yamamoto, Ann Marie Craig. (2016) Altered Cortical Dynamics and Cognitive Function upon Haploinsufficiency of the Autism-Linked Excitatory Synaptic Suppressor MDGA2. *Neuron*, 91, 1052-1068, (2016) (\* equal 1st author).
2. Hajime Shishido\*, Yasushi Kishimoto\*, Nobuyuki Kawai, Yasunori Toyota, Masaki Ueno, Takashi Kubota, Yutaka Kirino, Takashi Tamiya. (2016) Traumatic brain injury accelerates amyloid- $\beta$  deposition and impairs spatial learning in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 629, 62-67, (\* equal 1st author).

3. Yasushi Kishimoto, Hajime Shishido, Mayumi Sawanishi, Yasunori Toyota, Masaki Ueno, Takashi Kubota, Yutaka Kirino, Takashi Tamiya, Nobuyuki Kawai. (2016) Data on amyloid precursor protein accumulation, spontaneous physical activity, and motor learning after traumatic brain injury in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Data in Brief* 9, 62-67.
4. Takashi Kubota, Hiroshi Matsumoto, Yutaka Kirino. (2016) Ameliorative effect of membrane-associated estrogen receptor G protein coupled receptor 30 activation on object recognition memory in mouse models of Alzheimer's. *J. Pharmacol. Sci.*, 131, 219-222.

#### 2015

1. Kishimoto Y., Cagniard B, Yamazaki M, Nakayama J, Sakimura K, Kirino Y, Kano M (2015) Task-specific enhancement of hippocampus-dependent learning in mice deficient in monoacylglycerol lipase, the major hydrolyzing enzyme of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Front. Behav. Neurosci.* 9:134.
2. Kishimoto Y., Yamamoto S, Suzuki K, Toyoda H, Kano M, Tsukada H, Kirino Y (2015) Implicit memory in monkeys: Development of a delay eyeblink conditioning system with parallel electromyographic and high-speed video measurements. *PLoS one* 10:e0129828.

#### 2014

1. Ohtani Y, Miyata M, Hashimoto K, Tabata T, Kishimoto Y. Fukaya M, Kase D, Kassai H, Nakao K, Hirata T, Watanabe M, Kano M, Aiba A. (2014) The synaptic targeting of mGluR1 by its carboxyl-terminal domain is crucial for cerebellar function. *J. Neurosci.* 34, 2702-2712.



## Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry

### Staff

#### Osamu Shirota, Ph D

Professor since 2013

Associate Professor since 2004

Former career: Senior Research Scientist, National Institute of Health Sciences

Ph. D., Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo College of Pharmacy, 1994

#### Kanami Mori-Yasumoto, Ph. D

Assistant Professor since 2008

Ph. D., Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokushima, 2008

### Research

We conduct chemical and biological research on the components of medicinal plants and crude drugs in order to advance the development of therapeutic pharmaceuticals. The lab focuses on determining the structure of potential compounds, the relationship between that structure and their biological activity, and the role of genes in the biosynthesis of compounds and their function in human physiology. In addition, new avenues in systems biology and metabolomics are being explored and there is ongoing research on the prevention of illegal drug circulation and use, and on the evaluation of drug quality.

#### I. Research on the biological active chemical constituents of health foods

We found that royal jelly acted at the early stages of the G<sub>1</sub> phase and the S phase of a cell cycle and controlled multiplication of human osteosarcoma cell line, MG-63 cell. Separation of the active water extract by a dialysis membrane and a solid phase extraction suggested that active substances were high polar low molecular compounds. Furthermore, the existence of nitrogen-containing compounds having acidic groups was suggested by LC/MS (ESI) analyses. Further isolation procedure identified that the main active component was AMP N<sub>1</sub>-oxide. Continuous examination revealed also the existence of adenosine N<sub>1</sub>-oxide, ADP N<sub>1</sub>-oxide, ATP N<sub>1</sub>-oxide, and NAD N<sub>1</sub>-oxide as active ingredients. AMP N<sub>1</sub>-oxide and adenosine N<sub>1</sub>-oxide inhibited multiplication of MG-63 cell strongly, and their control of the G<sub>1</sub> to S phase comparing with AMP as 1/100 low concentration was found. From these facts, AMP N<sub>1</sub>-oxide, adenosine N<sub>1</sub>-oxide, and other N<sub>1</sub>-oxide are considered to be the main ingredients that contribute at MG-63 cell-growth control of royal jelly.

#### II. The search of the Alzheimer therapeutic drug from natural resources

Donepezil hydrochloride of the choline esterase inhibitor is used as Dementia and Alzheimer therapeutic drug. Galantamine, the metabolite of the Amaryllidaceae plant acts in similar mechanism, and approval in the country is examined. In addition, Kampo medicine nominates an effect for condition improvement. We perform construction pro-screening to search for the therapeutic drug from a crude drug and a medical plant.

#### III. The study of anti-Leishmaniasis therapeutics

Leishmaniasis is a parasitic disease caused by species of the genus *Leishmania*. Over 20 of which are known to be pathogenic to humans, and the disease is endemic in some tropical and subtropical regions of the world. *Leishmaniasis* is transmitted by small biting sandflies (*Phlebotomus* spp.), causing a disease which currently afflicts twelve million people in 88 countries. *Leishmania major*, the causative agent of cutaneous leishmaniasis, is a digenetic parasite that exists as an extracellular promastigote within the insect vector (sandfly), and as a nonmotile intracellular amastigote within the phagolysosome of macrophages and other cells of the reticuloendothelial system of the mammalian host. Treatment options for leishmaniasis include pentavalent antimonials as first-line drugs, and amphotericin B and pentamidine as second-line drugs. However, these drugs are extremely toxic and usually too expensive for general use, and more economical and less toxic drugs are thus being sought. We have been searching for plant compounds that are active against *Leishmania major*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, and *L. peruviana*, exhibited significant activity against the pathogenic protozoan, and newly assay method.

#### IV. Research on the chemical components of illegal drugs of plant origin

1. Khat is a fresh leaf of evergreen shrub *Catha edulis* (Celastraceae) that grows naturally or is grown in Ethiopia, East and Southern Africa, and Yemen, etc., and a lot of people in Africa and Arabia nations use this leaf traditionally as a stimulant biting, and, as a result, it is assumed to obtain the feeling of well-being at the same time as hungry and tiredness's softening. The stimulating component of Khat was believed to be *d*-norpseudoephedrine until cathinone was identified as a main active constituent at the end of 1970's. This cathinone is regulated as narcotics and psychotropic drug, and there is an action similar to (+)-amphetamine that is the synthetic central nervous system stimulation medicine and the strength is assumed to be this level. I synthesized cathinone and ephedrine as an authentic sample to use for the analysis of the drug.

2. *Salvia divinorum* which belongs to Labiatae family is used in

traditional spiritual and curative practices by the indigenous Mazatec people of southern Mexico. Salvinorin A (Sal A), which is the neoclerodane ditrepene and is an extremely potent and highly selective kappa opioid receptor agonist, is the main active constituent isolated from the leaves of *S. divinorum*. The sale of *S. divinorum* has become prohibited due to its psychoactive effect in Japan in recent years. The main objectives of this research are to develop immunoassays using anti-Sal A monoclonal antibody (MAb). The icELISA, which has a measuring range from 0.156 µg/ml to 1.25 µg/ml for Sal A, was developed to distinguish *S. divinorum* among various Labiatae plants. In addition, we are preparing the immunochromatographic strip to realize much more rapid analysis. These immunoassays using anti-Sal A must be a convenient authentication method for *S. divinorum* samples.

**V. Research on Development of Preparative Separation Method of Biologically Active Natural Products by Centrifugal Partition Chromatography : Preparative separation of lancemaside A from *Codonopsis lanceolata* by CPC**

The roots of *Codonopsis* sp. (Campanulaceae) have been used in folk medicine in China, Korea, and Japan for the treatment of bronchitis, cough, spasm, and inflammation. Recently, it was demonstrated that a hot water extract of *C. lanceolata* roots promoted spermatogenesis and improved sexual motion. Moreover, three phenylpropanoids were identified as the active compounds that promoted spermatogenesis, while several saponins, including lancemaside A, were isolated, and lancemaside A was identified as the active compound that improves sexual motion. Although it is assumed that *C. lanceolata* roots are highly safe since they have been used for a long time, general and specific toxicity tests for safety assurance of the active integrants are required. In general, a large amount of purified compounds is required to assess the effectiveness and to perform safety tests. Therefore we attempted to develop a simple and efficient method for the preparative isolation of lancemaside A from the hot water extract of *C. lanceolata* roots, and resulted in the successful preparative separation of lancemaside A along with two other saponins from the saponin fraction of *C. lanceolata* by CPC.

---

**Publications (2014.4~2019.3)**

---

**[Original papers]**

**2018**

1. Nugroho, A. E., Inoue, D., Chin-Piow, W., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Shirota, O., A. Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2018). Reinereins A and B, new onocerane triterpenoids from *Reinwardtiidendron cinereum*. *Journal of Natural Medicines* 72(4), 588-592.
2. Yasumoto, K., Sakata, T., Yasumoto, J., Yasumoto-Hirose, M., Sato, S., Mori-Yasumoto, K., Jimbo, M., Kusumi, T., Watabe, S. (2018). Atmospheric CO<sub>2</sub> captured by biogenic polyamines is transferred as a possible substrate to Rubisco for the carboxylation reaction. *Scientific Reports*, 8:17724, 1-10.

**2017**

3. Tokumura, T., Yoshida, N., Mori-Yasumoto, K., Shirota, O., Kurita, T. (2017). Degradation rates and products of fluticasone propionate in alkaline solutions. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 7(5), 297-302.
4. Kazuma, K., Ando, K., Nihei, K., Wang, X., Rangel, M., Franzolin, M. R., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., Kadowaki, M., Satake, M., Konno, K. (2017). Peptidomic analysis of the venom of the solitary bee *Xylocopa appendiculata circumvolans*, *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 23:40.
5. Paudel, M.K., Shirota, O., Sakamoto, S., Morimoto, S., and Tanaka, H. (2017). An immunochromatographic assay for rapid detection of salvinorin A. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry* 38, 438-448.
6. Nugroho, A.E., Okuda, M., Yamamoto, Y., Chin-Piow, W., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Shirota, O., Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2017). Apowalsogynes A and B, Two Highly Oxidized 3,4-Seco-Apotirucallane Triterpenoids from *Walsura chrysohyne*. *Natural Product Communications* 12, 1189-1192.

**2016**

7. Muhi, M. A., Umehara, K., Mori-Yasumoto, K., and Noguchi, H. (2016). Furofuran Lignan Glucosides with Estrogen-Inhibitory Properties from the Bangladeshi Medicinal Plant *Terminalia citrina*. *Journal of Natural Products* 79, 1298-1307.
8. Ishihara, Y., Fujitani, N., Sakurai, H., Takemoto, T., Ikeda-Ishihara, N., Mori-Yasumoto, K., Nehira, T., Ishida, A., and Yamazaki, T. (2016). Effects of sex steroid hormones and their metabolites on neuronal injury caused by oxygen-glucose deprivation/reoxygenation in organotypic hippocampal slice cultures. *Steroids* 113, 71-77.
9. Nugroho, A.E., Chin-Piow, W., Hirasawa, Y., Janar, J., Kaneda, T., Shirota, O., and Morita, H. (2016). Daphnane Diterpenoids from *Daphne altaica*. *Natural Product Communications* 11, 1073-1075.

**2015**

1. Morishita, Y., Saito, E., Takemura, E., Fujikawa, R., Yamamoto, R., Kuroyanagi, M., Shirota, O., and Muto, N. (2015). Flavonoid glucuronides isolated from spinach inhibit IgE-mediated degranulation in basophilic leukemia RBL-2H3 cells and passive cutaneous anaphylaxis reaction in mice. *Integrative Molecular Medicine* 2, 99-105.
2. Komoto, N., Nakane, T., Matsumoto, S., Hashimoto, S., Shirota, O., Sekita, S., Kuroyanagi, M. (2015). Acyl flavonoids, biflavones, and flavonoids from *Cephalotaxus harringtonia* var. *nana*. *J Nat Med* 69(4): 479-486.
3. Jenis, J., Nugroho A. E., Hashimoto, A., Deguchi, J., Hirasawa, Y., Chin-Piow, W., Kaneda, T., Shirota, O., Morita, H. (2015). A new benzyloquinoline alkaloid from *Leontice altaica*. *Nat Prod Commun* 10(2): 291-292, 2015.
4. Tsukiura, H., Yamamoto, R., Morishita, Y., Shirota, O., Kuroyanagi, M., Muto, N. (2015). One step formation of capsaicin α-glucoside by enzymatic transglucosylation and its molecular properties. *Japanese Journal of Food Chemistry and Safety*, 22(2), 100-1007.

**2014**

1. Sallam, A., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Chin-Piow, W., Kaneda, T., Shirota, O., Gedara, S.R., and Morita, H. (2014). Diterpenoids from *Fagonia mollis*. *Natural Product Communications* 9, 1243-1244.
2. Morita, H., Nugroho, A.E., Nagakura, Y., Hirasawa, Y., Yoshida, H., Kaneda, T., Shirota, O., and Ismail, I.S. (2014). Chrotacumines G-J, chromone alkaloids from *Dysoxylum acutangulum* with osteoclast differentiation inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 24,



- 2437-2439.
- Mori, R., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Wong, C.P., Kaneda, T., Shirota, O., Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2014). Opaciniols A-C, new terpenoids from *Garcinia opaca*. *Journal of Natural Medicines* 68, 186-191.
  - Kuroyanagi, M., Shirota, O., and Sekita, S. (2014). Transannular cyclization of (4S,5S)-germacrone-4,5-epoxide under basic conditions to yield eudesmane-type sesquiterpenes. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 62, 725-728.
  - Kiren, Y., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Shirota, O., Bekenova, M., Narbekovich, N.O., Shapilova, M., Maeno, H., and Morita, H. (2014). Mumiic acids A-E: new diterpenoids from mumiyo. *Journal of Natural Medicines* 68, 199-205.
  - Deguchi, J., Sasaki, T., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Kusumawati, I., Shirota, O., and Morita, H. (2014). Two novel tetracycles, cassibiphenols A and B from the flowers of *Cassia siamea*. *Tetrahedron Letters* 55, 1362-1365.
  - Yasumoto, K.; Yasumoto-Hirose, M.; Yasumoto, J.; Murata, R.; Sato, S.; Baba, M.; Mori-Yasumoto, K.; Jimbo, M.; Oshima, Y.; Kusumi, T.; Watabe, S. (2014) Biogenic polyamines capture CO<sub>2</sub> and accelerate extracellular bacterial CaCO<sub>3</sub> formation. *Marine Biotechnology*, 16(4), 465-474.
  - Morikawa, M., Kino, K., Asada, E., Katagiri, K., Mori-Yasumoto, K., Suzuki, M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. (2014). N'-[2-(7,8-Dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[g]pteridin-10(2H)-yl)ethylidene]-4-nitrobenzohydrazide. *Molbank*, M836; doi: 10.3390/M836.



## Laboratory of Medicinal Chemistry

### Staff

#### Toshie Fujishima, Ph.D.

Professor since 2016

Associate Professor since 2004

#### Masayuki Morikawa, Ph.D.

Assistant Professor since 2016

### Research

#### Design and synthesis of the novel vitamin D receptor ligands

We have been interested in functions of the nuclear receptors modulated by small molecules, which can be critical to certain disease states. In particular, novel analogues targeted to vitamin D receptor (VDR) were designed and synthesized to understand how the subtype-free, singular VDR can deliver the diverse biological activities vitamin D, as well as to allow the development of potential therapeutic agents with selective activity profiles for the treatment of cancer or osteoporosis. Syntheses of the analogues were carried out by a convergent method using a palladium catalyst. Separate preparation of the requisite A-ring enyne precursors has developed from the 3-buten-1-ol derivatives. Modification in the A-ring, as well as in the side chain of vitamin D, resulted in exceptionally potent compounds with unique activity profiles.

### Publications (2014.4~2019.3)

#### 2019

1. Fujishima, T.; Komatsu, T.; Takao, Y.; Yonamine, W.; Suenaga, T.; Isono, H.; Morikawa, M.; Takaguchi, K. Design and concise synthesis of novel vitamin D analogues bearing a functionalized aromatic ring on the side chain, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 1098-1106.
2. Fujishima, T.; Suenaga, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. Synthesis and characterization of 20-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> with the A-ring modification, *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2019**, *27*, 27-33.

#### 2018

3. Suenaga, T.; Fujishima, T. The C4-functionalized 9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene derivatives: Concise synthesis and characterization of novel vitamin D analogues with a four-membered heterocyclic ether, *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 1461-1467.
- 4.

#### 2014

5. Fujishima, T.; Suenaga, T.; Nozaki, T. Concise synthesis and characterization of novel *seco*-steroids bearing a spiro-oxetane instead of a metabolically labile C3-hydroxy group, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 3805-3808.
6. Fujishima, T.; Suenaga, T.; Nozaki, T. Synthetic strategy and biological activity of A-ring stereoisomers of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and C2-modified analogues,

*Current Topics Med. Chem.*, **2014**, *14*, 2446-2453.

7. Liu, C.; Zhao, G.-D.; Mao, X.; Suenaga, T.; Fujishima, T.; Zhang, C.-M.; Liu, Z.-P. Synthesis and biological evaluation of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogues with aromatic side chains attached at C-17, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *85*, 569-575.

#### [Review]

#### 2016

8. Fujishima, T. Synthesis of novel vitamin D<sub>3</sub> analogues having a spiro-oxetane structure, *Kagaku to Seibutsu*, **2018**, *56*, 589-590.
9. Kino K., Hirao-Suzuki M., Morikawa M., Sakaga A., Miyazawa H. Generation, repair and replication of guanine oxidation products, *Genes Environ.*, **2017**, *39*, 21-27.
10. Suenaga, T.; Nozaki, T.; Fujishima, T. Synthesis of novel vitamin D<sub>3</sub> analogues having a spiro-oxetane structure, *Vitamin*, **2016**, *90*, 109-114.



## Laboratory for Molecular Biology

### Staff

#### **Hiroshi Miyazawa, Ph. D.**

Professor since 2004

Ph.D., The University of Tokyo, 1986

Previous position: Division of Cellular and Gene Therapy Products,  
National Institute of Health Sciences, Section Head

#### **Katsuhito Kino, Ph. D.**

Associate Professor since 2012

Instructive Professor (Lecturer) since 2004

M.S in Engineering, Graduate School of Engineering, Kyoto  
University, 1998

Ph.D. in Medical Science, Tokyo Medical and Dental University,  
2002

Previous position: Cellular Physiology Laboratory, RIKEN, Special  
postdoctoral researcher at RIKEN

#### **Takanobu Kobayashi, Ph. D.**

Lecturer since 2018

Assistant Professor since 2005

Ph.D. in Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science,  
2015

Previous position: Graduate School of Pharmaceutical Sciences,  
Tokyo University of Science, graduate student

### Research

#### ***I. Gene expression analysis of mouse embryonic carcinoma P19 cells induced to form neural cells. (Takanobu Kobayashi and Hiroshi Miyazawa)***

Mouse embryonic carcinoma P19 cells are pluripotent cells that can be induced to differentiate into multiple cell types by cellular aggregation in the presence of differentiating agents. When aggregated in the presence of all-*trans* retinoic acid (ATRA), P19 cells differentiate into neural cells (including neurons and glia cells), whereas the same cells aggregated in the presence of DMSO differentiate into cardiomyocytes. These cells can simulate the molecular and morphological events occurring during early embryonic development, and have been used extensively as a model to study the molecular mechanisms controlling the process of differentiation into cardiomyocytes or neural cells.

To identify the genes associated with induction of neural differentiation, we carried out a transcriptome analysis of P19 cells induced to form neural cells by ATRA. We employed the DNA microarray method, which can produce an accurate and detailed profile of gene expression. Numerous genes were activated in P19

cells in response to ATRA treatment. We compared the expression profiles from control (undifferentiated) and ATRA-treated P19 cells, which provided an abundance of information about the gene products involved in neural differentiation. We confirmed the sequential expression patterns of some genes over the course of differentiation. We are investigating the relationship between ATRA treatment and expression patterns of these genes, interactions with other factors, and functions in neural differentiation. These findings will provide useful clues to a more comprehensive understanding of the complex processes involved in the induction of neural differentiation. We are undertaking additional investigations to better understand the role played by these genes during the induction of neural differentiation.

Recently, we identified a candidate gene associated with induction of neural differentiation. We found that the expression of *Csn3* was induced by all-*trans* retinoic acid (ATRA) during neural differentiation in P19 cells from our study using DNA microarray. We describe the induction mechanism of *Csn3* transcription activation in this process. In conclusion, the *Csn3* expression is upregulated via ATRA-bound RAR $\alpha$  and binding of this receptor to the RARE in the *Csn3* promoter region. This will certainly serve as a first step forward unraveling the mysteries of induction of *Csn3* in the process of neural differentiation.

#### ***II. DNA Oxidation, Point Mutation and DNA repair. (Katsuhito Kino)***

The genome is constantly assaulted by oxidation reactions that are likely to be associated with oxygen metabolism, and oxidative lesions are generated by many of these oxidants. Such genotoxin-induced alterations in the genomic message have been implicated in aging and in several pathophysiological processes, particularly those associated with cancer.

##### ***1. Guanine Oxidation***

Photosensitized oxidation of guanine provides various oxidation products, including 8-oxoguanine (8-oxoG) and imidazolone. Riboflavin (vitamin B2) is known to be an effective photosensitizer for the oxidation of guanine. We have demonstrated: the user-friendly synthesis and photoreaction of a flavin-linked oligonucleotide; the practical synthesis of hydroxyethyl-flavin from commercially available riboflavin; and the preparation of a flavin-linked oligonucleotide using a phosphoramidite of hydroxyethyl-flavin. To demonstrate the usefulness of this method, the flavin-linked oligomer was synthesized. The flavin-linked oligomer and its complementary oligomer containing 8-oxoG were then irradiated under UV light

(366 nm) at neutral pH. Enzymatic digestion of the irradiated mixture indicated that the 8-oxoG residue was oxidized to imidazolone. These results demonstrated that 8-oxoG is effectively oxidized to imidazolone by photosensitization of the terminal flavin via a hole-transfer mechanism, and imidazolone is formed by one-electron oxidation of 8-oxoG at neutral pH.

In addition, 8-OxoG was specifically oxidized by iodine with aqueous KI. Under acidic conditions, the major product was dehydro-guanidinohydantoin. Under basic conditions, two diastereoisomers of spirohydantoin were chiefly obtained. In addition, unstable diimine was detected for the first time.

## 2. Point Mutation by Guanine Oxidation.

The guanine base (G) in genomic DNA is highly susceptible to oxidative stress because it has the lowest oxidation potential. Therefore, G-C-->T-A and G-C-->C-G transversion mutations frequently occur under oxidative conditions. One typical lesion of G is 8-oxoguanine (8-oxoG), which can pair with A, and this pairing may cause G-C-->T-A transversion mutations. Although the number of G-C-->C-G transversions is rather high under specific oxidation conditions such as riboflavin photosensitization, the molecular basis of G-C-->C-G transversions is not known.

We have shown that Iz is a key oxidation product of G when 8-oxoG in DNA photosensitized with riboflavin or anthraquinone. Primer extension experiments have demonstrated that Iz can specifically pair with G in vitro. Thus, specific Iz-G base pair formation can explain the G-C-->C-G transversion mutations that appear under oxidative conditions.

Moreover, we found that guanine is preferentially incorporated opposite 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone (Oz) by eukaryotic DNA polymerases alpha, beta and epsilon, and we first propose the chemical structure of an Oz:G base pair having hydrogen bonds. Especially, since DNA polymerases alpha and epsilon play an important role in eukaryotic DNA replication, our results indicate that Oz is the premutagenic lesion that causes G:C-C:G transversions. Our results first clarify the mechanism of G:C-C:G transversions in eukaryote, and we mention the chemical consideration in guanine insertion opposite Oz. Thus we believe that our present study has novel insights into the molecular mechanism of point mutations underlying the first trigger which causes several diseases.

In addition to Oz, guanidinohydantoin (Gh)/iminoallantoin (Ia) and spiro-imino-dihydantoin (Sp) are known products of oxidative guanine damage. These damaged bases can base pair with guanine and cause G:C-C:G transversions. In this study, the stabilization energies of these bases paired with guanine were calculated in vacuo and in water. The calculated stabilization energies of the Ia:G base pairs were similar to that of the native C:G base pair, and both bases pairs have three hydrogen bonds. By contrast, the calculated stabilization energies of Gh:G, which form

two hydrogen bonds, were lower than the Ia:G base pairs, suggesting that the stabilization energy depends on the number of hydrogen bonds. In addition, the Sp:G base pairs were less stable than the Ia:G base pairs. Furthermore, calculations showed that the Oz:G base pairs were less stable than the Ia:G, Gh:G and Sp:G base pairs, even though experimental results showed that incorporation of guanine opposite Oz is more efficient than that opposite Gh/Ia and Sp.

Next, we demonstrated that hNEIL1 and hNTH1 cleave Oz sites as efficiently as 5-hydroxyuracil sites. Thus, hNEIL1 and hNTH1 can repair Oz lesions. Furthermore, the nicking activities of these enzymes are largely independent of nucleobases opposite Oz; this finding indicates that removing Oz from Oz:G and Oz:A base pairs might cause an increase in the rate of point mutations in human cells.

## 3. Product analysis of photooxidation in isolated quadruplex DNA

(1) The formation of quadruplex structure changed the site reactivity and the kinds of guanine photooxidation products of d(TGGGGT). In quadruplex DNA, 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8oxoG) and dehydroguanidinohydantoin (Ghox) were mainly formed, although 2,5-diamino-4H-imidazol-4-one (Iz) was mainly formed in single-stranded DNA. In addition, 3'-guanine was specifically oxidized in quadruplex DNA compared with single-stranded DNA, which depended on the localization of the HOMO.

(2) Guanine is the most easily oxidized among the four DNA bases, and some guanine-rich sequences can form quadruplex structures. In a previous study using 6-mer DNA d(TGGGGT), which is the shortest oligomer capable of forming quadruplex structures, we demonstrated that guanine oxidation products of quadruplex DNA differ from those of single-stranded DNA. Therefore, the photooxidation products of double-stranded DNA (dsDNA) may also differ from that of quadruplex or single-stranded DNA, with the difference likely explaining the influence of DNA structures on guanine oxidation pathways. In this study, the guanine oxidation products of the dsDNA d(TGGGGT)/d(ACCCCA) were analyzed using HPLC and electrospray ionization-mass spectrometry (ESI-MS). As a result, the oxidation products in this dsDNA were identified as 2,5-diamino-4H-imidazol-4-one (Iz), 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8oxoG), dehydroguanidinohydantoin (Ghox), and guanidinohydantoin (Gh). The major oxidation products in dsDNA were consistent with a combination of each major oxidation product observed in single-stranded and quadruplex DNA. We previously reported that the kinds of the oxidation products in single-stranded or quadruplex DNA depend on the ease of deprotonation of the guanine radical cation (G<sup>•+</sup>) at the N1 proton. Similarly, this mechanism was also involved in dsDNA. Deprotonation in dsDNA is easier than in quadruplex DNA and



more difficult in single-stranded DNA, which can explain the formation of the four oxidation products in dsDNA.

#### 4. Chemistry of flavins

Photoirradiation in the presence of riboflavin led to guanine oxidation and the formation of imidazolone. Meanwhile, riboflavin itself was degraded by ultraviolet light A (UV-A) and visible light (VIS) radiation, and the end product was lumichrome. VIS radiation in the presence of riboflavin oxidized guanine similarly to UV-A radiation. Although UV-A radiation with lumichrome oxidized guanine, VIS radiation with lumichrome did not. Thus, UV-A radiation with riboflavin can oxidize guanine even if riboflavin is degraded to lumichrome. In contrast, following VIS radiation degradation of riboflavin to lumichrome, VIS radiation with riboflavin is hardly capable of oxidizing guanine. The consequences of riboflavin degradation and guanine photooxidation can be extended to flavin mononucleotide and flavin adenine dinucleotide. In addition, we report advanced synthesis; carboxymethylflavin was obtained by oxidation of formylmethylflavin with chlorite and hydrogen peroxide; lumichrome was obtained by heating of formylmethylflavin in 50% AcOH; lumiflavin was obtained by incubation of formylmethylflavin in 2 M NaOH, followed by isolation by step-by-step concentration.

### III. Identification of novel low molecular compounds that inhibit binding of NF- $\kappa$ B to DNA (Takanobu Kobayashi)

The nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) is one of the central regulators of an organism's response to various stress signals. In response to an extracellular signal, NF- $\kappa$ B translocates into the nucleus, binds to DNA, and activates the transcription of specific genes. NF- $\kappa$ B regulates the transcription of a number of genes involved in immune and inflammatory pathways and in apoptosis. Dysregulation of NF- $\kappa$ B contributes to a variety of pathological conditions. Therefore, the down-modulators of NF- $\kappa$ B could have important therapeutic implications. One of the strategies for the down-regulation of NF- $\kappa$ B transcriptional activity is the specific inhibition of the DNA binding of NF- $\kappa$ B.

We have screened a virtual library using our structure-based computational screening method, thus enabling us to identify several compounds that inhibit DNA-NF- $\kappa$ B interactions. In our most recent studies, the inhibitory effects of the hit compounds selected from the virtual library were measured using fluorescence correlation spectroscopy (Olympus MF20) and an Electrophoresis Mobility Shift Assay. Using these methods, we found some compounds that inhibit the DNA-NF- $\kappa$ B interaction. We expect that these compounds may down-modulate the transcriptional function of NF- $\kappa$ B.

### IV. Regulation of DNA replication machinery (Hiroshi

#### Miyazawa)

DNA contains the genetic information which can be viewed as the organism's vital plan. Maintenance and replication of DNA, and the expression of the genetic information in DNA are the bases for life. In addition, information units of more than  $10^9$  are packaged and condensed in the nucleus of living cells. The condensation/decondensation of DNA molecules is dynamically repeated in growing cells during development and differentiation, necessitating strict control of the expression of genetic information.

Our purpose is to elucidate the functions of DNA replication factors and the proteins interacting with replication factors, and to ask how these factors act in various reactions occurring in DNA, such as DNA repair or transcription. We are investigating the behavior of these factors in nuclear structure, and studying how the DNA replication machinery is regulated during the cell cycle and cell differentiation.

So far, we have found that the second largest subunit of DNA polymerase  $\epsilon$  (DPE2) interacts with SAP18, a polypeptide associated with the co-repressor protein Sin3. DNA polymerase  $\epsilon$  is involved in chromosomal DNA replication, DNA repair and cell-cycle checkpoint control in eukaryotic cells. The Sin3 complex consists of several peptides containing the histone deacetylases, HDAC1 and HDAC2. By deacetylating histones in the chromosome, HDAC condenses chromatin structure, resulting in the repression of gene expression. The interaction of HDAC activity with replication factors predicts that DNA polymerase  $\epsilon$  is involved in the maintenance of chromatin structure and transcriptional silencing during DNA replication. Thus DNA polymerase  $\epsilon$  appears to be involved in epigenetic regulation. We are investigating how the interaction of DNA polymerase  $\epsilon$  and the replication complex with proteins involved in epigenetic regulation (i.e. DNA methyltransferases, histone acetylases and deacetylases, and so on) change in the process of DNA replication and cell differentiation.

---

#### Publications (2014.4~2019.3)

---

##### [Original papers]

##### 2018

1 Hirao-Suzuki, M., Takeda, S., Kobayashi, T., Kino, K., Miyazawa, H., Waalkes, MP., Takiguchi, M., "Cadmium down-regulates apolipoprotein E (ApoE) expression during malignant transformation of rat liver cells: direct evidence for DNA hypermethylation in the promoter region of ApoE." J. Toxicol. Sci., 2018, 43(9), 537-543

##### 2017

1 Suzuki, M., Takeda, S., Teraoka-Nishitani, N., Yamagata, A., Tanaka, T., Sasaki, M., Yasuda, N., Oda, M., Okano, T., Yamahira, K., Nakamura, Y., Kobayashi, T., Kino, K., Miyazawa, H., Waalkes, MP., Takiguchi, M., "Cadmium-induced malignant transformation of rat liver cells: Potential key role and regulatory mechanism of altered apolipoprotein E expression in enhanced invasiveness." Toxicology, 2017, 382, 16-23

- 2 Kobayashi, T., "Expression and Regulation of *Tal2* during Neuronal Differentiation in P19 Cells" *Yakugaku Zasshi*, 2017, 137(1), 61-71
- 3 Kino, K.\*, Hiraio-Suzuki M., Morikawa M., Sakaga A., Miyazawa H. "Generation, repair and replication of guanine oxidation products." *Genes Environ.*, 2017, 39, 21

#### 2016

- 1 Kobayashi, T., Tanuma, S., Kino, K., Miyazawa, H., "New scaffolds of inhibitors targeting the DNA binding of NF- $\kappa$ B" *Integr. Mol. Med.*, 2016, 3(5), 769-773
- 2 Suzuki, M., Kino, K.\*, Kawada, T., Oyoshi, T., Morikawa, M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. "Contiguous 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone obstructs DNA synthesis by DNA polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\eta$ ,  $\iota$ ,  $\kappa$ , REV1 and Klenow Fragment *exo-*, but not by DNA polymerase  $\zeta$ ." *J Biochem.* 2016, 159(3), 323-329.
- 3 Kino, K.\*, Sugasawa, K., Miyazawa, H., Hanaoka, F.\* "2,2,4-Triamino-5(2H)-oxazolone is a Weak Substrate for Nucleotide Excision Repair." *J. Pharm. Negat. Results*, 2016, 7(1), 42-45

#### 2015

- 1 Kobayashi, T., Suzuki, M., Morikawa, M., Kino, K., Tanuma, S., Miyazawa, H.\* "Transcriptional Regulation of *Tal2* Gene by All-trans Retinoic Acid (atRA) in P19 Cells." *Biol. Pharm. Bull.*, 2015, 38, 248-256.
- 2 Suzuki, M., Kino, K.\*, Kawada, T., Morikawa, M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. "Analysis of nucleotide insertion opposite 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone by eukaryotic B- and Y-family DNA polymerases." *Chem Res Toxicol.*, 2015, 28(6), 1307-1316.
- 3 Morikawa, M., Kino, K.\*, Oyoshi, T., Suzuki, M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. "Calculation of the HOMO localization of Tetrahymena and Oxytricha telomeric quadruplex DNA." *Bioorg Med Chem Lett.*, 2015, 25(16), 3359-3362.
- 4 Kiriya, Y., Kino, K.\*, Nochi, H.\* Autophagy and amino acids with their metabolites. *Integr. Food Nutr. Metab.*, 2015, 2(2), 151-155.
- 5 Kiriya, Y., Ozaki, A., Kino, K., Nochi, H.\* Effects of CCCP on the expression of GABARAPL2 in C6 glioma cells. *Integr. Mol. Med.*, 2015, 2(3), 177-180.
- 6 Kino, K.\*, Nakatsuma A., Nochi H., Kiriya Y., Kurita T., Kobayashi T., Miyazawa H. Commentary on the phototoxicity and absorption of vitamin B2 and its degradation product, lumichrome. *Pharm. Anal. Acta*, 2015, 6(8), 1000403.
- 7 Nakatsuma A, Wada S, Kamano J, Kiriya Y, Kino, K., Ninomiya M\* The effects of herbal teas on drug permeability. *Integr Mol Med*, 2015, 3(1), 453-456.
- 8 Takahama K., Miyawaki A., Shitara, T., Mitsuya K., Morikawa, M., Hagihara M., Kino, K., Yamamoto A., Oyoshi T. G-quadruplex DNA- and RNA-Specific-Binding Proteins Engineered from the RGG Domain of TLS/FUS. *ACS Chem. Biol.*, 2015, 10, 2564-2569.
- 9 Kino, K.\*, Suzuki M., Morikawa M., Kobayashi T., Iwai S., Miyazawa H. Chlorella virus pyrimidine dimer glycosylase and Escherichia coli endonucleases IV and V have incision activity on 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone. *Genes Environ.*, 2015, 37, 22.
- 10 Kawada T, Suzuki M, Osahune M, Morikawa M, Kobayashi T., Miyazawa H., Kino, K.\* "The demethylation reaction of 8-methoxyguanine." *Photomed. Photobiol.* 2015, 37, 27-28.

#### 2014

- 1 Suzuki M., Kino, K.\*, Morikawa M., Kobayashi T., Miyazawa H. "Calculating distortions of short DNA duplexes with base

pairing between an oxidatively damaged guanine and a guanine." *Molecules*, 2014, 19(8), 11030-11044.

- 2 Morikawa M., Kino, K.\*, Senda T., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H. "Formation of a flavin-linked peptide." *Molecules*, 2014, 19(7), 9552-9561.
- 3 Morikawa M., Kino, K.\*, Oyoshi T., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H. "Direct analysis of guanine oxidation products in double-stranded DNA and proposed guanine oxidation pathways in single-stranded, double-stranded or quadruplex DNA." *Biomolecules*, 2014, 4(1), 140-159.
- 4 Morikawa M., Kino, K.\*, Asada E., Katagiri K., Mori-Yasumoto K., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H. "N'-[2-(7,8-Dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[g]pteridin-10(2H)-yl) ethylidene]-4-nitrobenzohydrazide." *Molbank*, 2014, 2014(4), M836.
- 5 Kobayashi T., Komori R., Ishida K., Kino, K., Tanuma S.-I., Miyazawa H.\* "Tal2 expression is induced by all-trans retinoic acid in P19 cells prior to acquisition of neural fate." *Scientific Reports*, 2014, 4, 4935.
- 6 Suzuki M., Kawada T., Morikawa M., Kobayashi T., Miyazawa H., Kino, K.\* "Analysis of nucleobases incorporated opposite an oxidative guanine damage by human REV1" *Photomed. Photobiol.*, 2014, 36, 39-40.
- 7 Suzuki, M., Ohtsuki, K., Kino, K.\*, Kobayashi, T., Morikawa, M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. "Effects of stability of base pairs containing an oxazolone on DNA elongation." *J Nucleic Acids.*, 2014, 2014, 178350.

#### [Book/Review articles]

- 1 Kino, K.\*, Suzuki M, Morikawa M, Miyazawa H. "One-electron oxidation of guanine." *Hoshasen seibutsu kenkyu [Radiat. Biol. Res. Common]*, 2015, 50(1), 305-320.
- 2 Oyoshi T, Kino, K.\* "Epigenetics regulated by DNA damage repair protein TLS/FUS." *Hoshasen seibutsu kenkyu [Radiat. Biol. Res. Common]*, 2017, 52(3), 227-238.



## *Regulation of Immune functions through nuclear receptors*

### Staff

**Professor: Yoshiharu Ohoka, Ph.D.**

Associate Professor since 2005

Ph.D. Tokyo Institute of Technology, 1993

**Research Associate: Aya Yokota-Nakatsuma, Ph.D.**

Assistant Professor since 2006

Ph.D. Kitasato University, 2004

### Research

**Research Themes:**

The mechanisms of immune cell trafficking and the regulation of immune responses are our main themes to clarify. Especially, we study roles of nuclear receptor ligands including vitamin A & D and various hormones in regulating immune functions especially in mucosal systems including the gut. By pursuing these biologically fundamental questions, we set a goal to establish a solid basis of new remedies and drug discovery for various diseases.

**Recent Study:**

For efficient immune responses, immune cells with proper functions need to migrate into right sites in the body. T cells, known as the control tower of the immune system, patrol the whole body along with the blood vessels and lymphatic vessels. However, they cannot migrate into non-lymphoid tissues before they are activated with antigen in the secondary lymphoid organs. Once they are activated and become effector or memory T cells, however, they can migrate into non-lymphoid tissues. They tend to migrate into the tissue that is associated with the secondary lymphoid organ where they are activated. This type of migration is called “homing”. For example, T cells that are activated with antigen in the small intestine-related secondary lymphoid organs, Peyer’s patches (PP) and mesenteric lymph nodes (MLN), tend to migrate into small intestinal tissues including the lamina propria. In 2004, we found that vitamin A-derived retinoic acid is the physiological factor that imprints gut-homing specificity on T cells. We also found that subpopulations of dendritic cells (DC) in PP and MLN express the key enzyme of retinoic acid synthesis, RALDH (retinaldehyde dehydrogenase), and are capable of producing retinoic acid from vitamin A (retinol). They imprint T cells with the gut-homing specificity by delivering retinoic acid to T cells during antigen presentation. In 2006, we also found that a similar mechanism is involved in the imprinting of B cells with gut-homing specificity by a collaboration mainly with Dr. von Andrian’s group and Dr. Adams’ group.

In 2009, we established a method for estimating the enzyme activity of RALDH in each DC, and identified the retinoic acid-producing subpopulation in MLN-DC and PP-DC. The RALDH2 isoform was mostly responsible for the activity. Depending on these results, we searched for the physiological factors that induce RALDH2 expression in DC in the gut or in MLN. We found that GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) plays a major role in the induction, and that retinoic acid itself plays a role as an essential cofactor. IL-4 and IL-13 exhibited effects similar to those of GM-CSF on RALDH2 expression, but are found to be dispensable by the analysis of their receptor-deficient mice. The stimulation through Toll-like receptors enhanced the RALDH2 expression in DC as well as DC maturation.

In 2007, several groups reported that the retinoic acid-producing DC also enhance the differentiation of Foxp3<sup>+</sup> inducible regulatory T cells (iTreg) and suppress that of pro-inflammatory Th17 cells. Accordingly, we found that GM-CSF-treated DC that expressed RALDH2 could enhance the differentiation of Foxp3<sup>+</sup> iTreg and suppress that of Th17. These results suggest that retinoic acid contributes to oral tolerance and regulation of immune responses to specific antigens. We have recently found that vitamin A deficiency affects not only the nature of T cells but also that of DC, and that MLN-DC in vitamin A deficient mice can induce oral antigen-specific CD4<sup>+</sup> T cells that produce high levels of IL-13 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Under vitamin A-deficient conditions, although it has been generally known that antibody responses are reduced, we found that markedly high levels of IgG1 antibody responses and IgE antibody responses against oral antigens can be induced. It is likely that these antibody responses involve the above-mentioned new IL-13-producing inflammatory helper T (Th) cells. Currently, we are investigating the molecular mechanism of differentiation of these Th cells and their role in allergic and inflammatory diseases.

We have been also analyzing some other aspects of retinoic acid effects on immune functions and regulation, including 1) The molecular mechanism of retinoic acid effects on the expression of gut-homing receptors on immune cells, 2) The role of a retinoic acid-metabolizing system in the regulation of T cell functions, 3) Amplification and disruption of retinoic acid signals by RXR ligands and environmental chemicals, 4) The molecular mechanism of RALDH isoform 2 (RALDH2, encoded by *Aldh1a2*) expression in DC and the roles of a retinoic acid-bound RAR/RXR heterodimer and a retinoic acid response element (RARE) half-site at the proximal promoter of the *Aldh1a2* gene. The RARE half-site

## Laboratory of Immunology

in this gene promoter was commonly found in many animal species.

We found that, in vitamin A-deficient mice, dextran sulfate sodium (DSS) induced more severe colitis, and a higher rate of development of colorectal carcinoma with colitis following treatment with azoxymethane, compared with vitamin A-supplemented mice. Therefore, vitamin A is likely to inhibit the development of chronic inflammation and cancer. These vitamin A effects may also be dependent on retinoic acid production. As we mentioned above, GM-CSF and retinoic acid itself play important roles in the development of retinoic acid-producing DC, and Toll-like receptor-mediated stimulation enhances their maturation and retinoic acid-producing capacity. However, we recently found that Toll-like receptor stimulation also induced production of inflammatory cytokines. As retinoic acid-producing RALDH2<sup>high</sup> MLN-DC in steady-state mice do not produce inflammatory cytokines, we searched for a stimulation condition that can induce maturation in GM-CSF/retinoic acid-treated semi-mature DC and can enhance their RALDH2 expression without inducing inflammatory cytokines. We found that stimulation with immobilized proteins such as E-cadherin/IgG-Fc chimeric protein fulfilled the requirement. These proteins induced signals through integrin  $\beta$ 1 in DC. E-cadherin expressed on epithelial cells in gut tissues might contribute to the development of the RALDH2<sup>high</sup> DC. These DC induced in vitro could efficiently induced gut-homing iTreg, and could significantly suppress DSS-induced colitis.

from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol.* 7(4):786-801 (2014). Epub 2013 Nov 13.

### [Review articles in Japanese]

#### 2017

1. Yokota-Nakatsuma, A. Retinoic acid prevents dendritic cells from inducing novel inflammatory T cells that produce abundant interleukin-13. *Yakugaku Zasshi* 137(12):1491-1496(2017).

#### 2014

1. Yokota-Nakatsuma, A. and Iwata, M. Regulation of inflammatory dendritic cells by vitamin A. *Inflammation & Immunity* (Ensho-to-Men-eki) 22(4):63(295)-67(299) (2014).

---

### Publications (2014.4~2019.3)

---

#### 2016

1. Yokota-Nakatsuma, A., Ohoka, Y., Takeuchi, H., Song, S.-Y., and Iwata, M.: Beta 1-integrin ligation and TLR ligation enhance GM-CSF-induced ALDH1A2 expression in dendritic cells, but differentially regulate their anti-inflammatory properties. *Sci Rep.* 6:37914 (2016).
2. Okayasu, I., Hana, K., Nemoto, N., Yoshida, T., Saegusa, M., Yokota-Nakatsuma, A., Song, S.-Y., and Iwata, M.: Vitamin A inhibits development of dextran sulfate sodium-induced colitis and colon cancer in a mouse model. *BioMed Res Int*: Article ID 4874809 (2016).

#### 2014

1. Ohoka, Y., Yokota-Nakatsuma, A., Maeda, N., Takeuchi, H., and Iwata, M.: Retinoic acid and GM-CSF coordinately induce retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) expression through cooperation between the RAR/RXR complex and Sp1 in dendritic cells. *PLoS One.* 9(5):e96512 (2014).
2. Yokota-Nakatsuma, A., Takeuchi, H., Ohoka, Y., Kato, C., Song, S.-Y., Hoshino, T., Yagita, H., Ohteki, T., and Iwata, M.: Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells



## Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences

### Staff

#### **Hiromi Nochi, Ph.D.**

Professor since April, 2013.

Associate Professor (April, 2006 - March, 2013)

Previous position: Lecturer at Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Health Sciences University of Hokkaido.

#### **Hajime Takeuchi, Ph.D.**

Associate Professor since 2013

Previous position: Postdoctrand at University of Zurich  
(Switzerland)

#### **Yoshimitsu Kiriya, Ph.D.**

Lecturer Since 2018.

Assistant Professor since 2005.

Previous position: Postdoctoral Researcher at McGill University  
Health Centre (Canada).

### Research

Research project: Analysis of the molecular mechanism by which extracellular acidification induces inflammatory responses in rheumatoid arthritis synovial cells. (Nochi)

The local acidification of extracellular pH is caused by augmentation of cell proliferation as observed in the cancer tissue and the inflammatory site. In RA, the proliferation of synovial cell is abnormally augmented and the pH of synovial fluid from RA patient is lower than that of normal synovial fluid. Therefore, we examined the possibility that the intraarticular acidification may affect the inflammatory responses and contributes to exacerbation of pathological condition in RA. We found that extracellular acidic pH induced ADAMTS-4 expression through Gq-coupled proton-sensing receptor (OGR1) in RA synovial cells. Furthermore, extracellular acidic pH-induced and ADAMTS-4 expression were markedly inhibited by siRNA targeted for the OGR1 receptor and the inhibitors for G<sub>q/11</sub> protein and p38 MAPK. We conclude that the OGR1/ G<sub>q/11</sub>/p38 MAPK or NFκB pathway regulates ADAMTS-4 expression under acidic condition. To examine details of the intracellular signaling mechanism by which ADAMTS-4 induction are regulated under acidic circumstances, further studies are now under way.

Research project: characterization of retinoid X receptor signaling on T cell differentiation. (Takeuchi)

Retinoic acid (RA) is an immune-modulating molecule, and its signaling is known to affect T cell differentiation. It can enhance

differentiation toward regulatory T cell (Treg), and suppress that toward Th17. RA receptor is consist of two components, RAR and RXR. Although RXR has a ligand-binding domain, it does not bind RA at physiological condition. It is not well-studied whether RXR-specific signaling can affect T cell differentiation.

We found that RXR signaling actually played some roles on T cell differentiation. RXR signaling dramatically enhanced RA-mediated Treg differentiation. On the other hand, it suppressed that of Th17 in cooperation with some nuclear receptor signaling. The effect of RXR signal was observed in vivo as well as in vitro. Thus, this finding can apply to develop new methods to regulate immune-response and inflammatory diseases.

Research project: Analysis of the molecular mechanism of GABARAPs in autophagy. (Kiriya, Nochi)

Astrocytes play several important roles in the central nervous system: providing nutrients to neurons, forming the blood-brain barrier, maintaining the extracellular ion balance, surrounding and maintaining synapses, and participating with neurons in the processing of information. Thus, optimal function of the brain depends on maintenance of homeostasis of astrocytes as well as neurons from stresses. Cell survival and maintenance of homeostasis depends on removal of damaged cellular cytosolic components. Macroautophagy (hereafter referred to as autophagy) is the process by which defective proteins and damaged organelles are isolated and degraded to generate new proteins and organelles under a variety of stresses. Moreover, impairment of autophagic processes results in neurodegeneration

We found that reactive oxygen species (ROS) and the mitochondrial damage leads to the induction of autophagic flux and the upregulation of gamma-aminobutyric-acid-type-A receptor-associated protein (GABARAP) subfamily proteins in C6 glioma cells. GABARAPL1 mRNA among GABARAP subfamily members were highly upregulated by ROS. GABARAPL1 are associated with both autophagosome formation and carrying target proteins to autophagosomes. Thus, the expression of the GABARAP subfamily members may depend on discrete regulations of the expression of mRNA and protein, and the GABARAP subfamily members may have discrete functions in autophagy. Further studies on the mechanism of GABARAP subfamily members in autophagy are under way.

---

### Publications (2014.4~2019.3)

---

#### [Original papers]

#### 2018

1. Kiriyama Y. and Nochi H. Intra- and Intercellular Quality Control Mechanisms of Mitochondria. *Cells*.7:1, (2018)
2. Kiriyama Y. and Nochi H. IRole and Cytotoxicity of Amylin and Protection of Pancreatic Islet  $\beta$ -Cells from Amylin Cytotoxicity. *Cells*.7:95, (2018)

#### 2017

#### 2016

1. Yokota-Nakatsuma, A, Ohoka, Y., Takeuchi, H., Song, S.-Y. and Iwata, M. Beta1-integrin ligation and TLR ligation enhance GM-CSF-induced ALDH1A2 expression in dendritic cells, but differentially regulate their anti-inflammatory properties. *Sci Rep.* 6, 37914 (2016).
2. Kiriyama, Y., Kasai, K., Kino, K. & Nochi, H. Induction of the expression of GABARAPL1 by hydrogen peroxide in C6 glioma cells. *Integr Mol Med* 3, 675-679 (2016).
3. Kiriyama, Y. & Nochi, H. D-Amino Acids in the Nervous and Endocrine Systems. *Scientifica (Cairo)*, 6494621 (2016).

#### 2015

1. Kiriyama, Y., Kino, K., and Nochi, H. Autophagy and amino acids with their metabolites. *Integr Food Nutr Metab* 2:151-155 (2015).
2. Kiriyama, Y., Ozaki, A., Kino, K., and Nochi, H. Effects of CCCP on the expression of GABARAPL2 in C6 glioma cells. *Integr Mol Med* 2: 177-180 (2015).
3. Kino, K., Nakatsuma, A., Nochi, H., Kiriyama, Y., Kurita, T., Kobayashi, T., and Miyazawa, H. Commentary on the Phototoxicity and Absorption of Vitamin B2 and Its Degradation Product, Lumichrome. *Pharm Anal Acta* 6:403 (2015).
4. Kiriyama, Y., and Nochi, H. The Function of Autophagy in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 16: 26797-26812 (2015).
5. Nakatsuma, A., Wada, S., Kamano, J., Kiriyama, Y., Kino, K., and Ninomiya, M. The effects of herbal teas on drug permeability. *Integr Mol Med* 3: 453-456 (2015).
6. Nakatsuma, A., Kiriyama, Y., Kino, K., and Ninomiya, M. Diabetes drugs that protect pancreatic  $\beta$  cells. *Integr Mol Med* 3: 467-472 (2015).

#### 2014

1. Ohoka, Y, Yokota-Nakatsuma, A, Maeda, N, Takeuchi, H. and Iwata, M.: Retinoic acid and GM-CSF coordinately induce retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) expression through cooperation between the RAR/RXR complex and Sp1 in dendritic cells. *PLoS One.* 9(5): e96512 (2014).
2. Yokota-Nakatsuma, A., Takeuchi, H., Ohoka, Y., Kato, C., Song, S.-Y., Hoshino, T., Yagita, H., Ohteki, T., and Iwata, M.: Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol.* 7(4):786-801 (2014). Epub 2013 Nov 13.



### Staff

#### **Maki K. Yamada, Ph. D.**

Professor since 2016

Ph. D. in The University of Tokyo, 1996

#### **Kazuya Kuboyama, Ph. D.**

Assistant Professor since June 2017

Ph. D. in Kyushu University, 2011

### Research

**Main Project** (Maki K. Yamada, Kazuya Kuboyama, Shuntaro Kohnomi)

#### **Seeing through the brain mechanism for memory using transgenic mice**

##### Background

We showed that an F-actin stabilizing protein CapZ accumulated and stayed around synapses (spines) that underwent long-term potentiation (LTP) (Genes to Cells 2010), thus the place for memory-related change in neuronal synapses is expected to be labeled by EGFP-CapZ even in-vivo. On the other hand, we published another paper (Cerebral cortex 2009) suggesting that memory-coding neurons are included in a part of Arc-expressing neurons, thus, Yamada made the transgenic mouse of EGFP-CapZ driven by the Arc-promotor, Arc::EGFP-CapZ, to mark the memory coding synapses and neurons. In the resulting mouse having blight fluorescence and normal learning ability, the EGFP-fluorescence is mainly found in some of synaptic structure, spines, and the cell body.

Till now,

1. In-vitro confirmation; It was confirmed that the LTP-inducing stimuli increased the level of the green fluorescence in a part of the synaptic structure (spines) and the neuronal cell body in the hippocampus sections from the TG having Arc::EGFP-CapZ (ACE-TG) as expected.

2. In-vivo observation; we observed that a small number of strongly green neurons emerged after the visually-cued learning in the primary visual cortex of the ACE-TG.

3. Ex-vivo analyses; we analyzed the changes of the green neurons and spines in the primary visual cortex by making fixed brain sections from ACE-TG with or without the same visual learning and then found the differences.

Future plans: Seeing through the brain mechanism for memory by multidisciplinary approach.

References from Yamada's group

#### 1. Cereb. Cortex

Experience-dependent, rapid structural changes in hippocampal pyramidal cell spines.

Kitanishi T, Ikegaya Y, Matsuki N, Yamada MK\*

Cerebral cortex (New York, N.Y.) 19(11) 2572-2578 (2009)

<http://cercor.oxfordjournals.org/content/19/11/2572.short>

#### 2. Genes Cells

Activity-dependent localization in spines of the F-actin capping protein CapZ screened in a rat model of dementia.

Kitanishi T, Sakai J, Kojima S, Saitoh Y, Inokuchi K, Fukaya M, Watanabe M, Matsuki N, Yamada MK\* Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms 15(7) 737-747 (2010)

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2443.2010.01411.x/pdf>

### Publications (2014.4~2019.3)

#### [Original papers]

#### 2019

1. Tanga N, Kuboyama K, Kishimoto A, Kiyonari H, Shiraiishi A, Suzuki R, Watanabe T, Fujikawa A, Noda M. (2019) The PTN-PTPRZ signal activates the AFAP1L2-dependent PI3K-AKT pathway for oligodendrocyte differentiation: Targeted inactivation of PTPRZ activity in mice. *Glia* in press.

#### 2018

2. Suzuki R, Fujikawa A, Komatsu Y, Kuboyama K, Tanga N, Noda M. (2018) Enhanced extinction of aversive memories in mice lacking SPARC-related protein containing immunoglobulin domains 1 (SPIG1/FSTL4). *Neurobiol learning mem* 152: 61-70.

#### 2017

3. Kuboyama K, Tanga N, Suzuki R, Fujikawa A, Noda M. (2017) Protamine neutralizes chondroitin sulfate proteoglycan-mediated inhibition of oligodendrocyte differentiation. *PLoS one* 12: e0189164.

4. Fujikawa A, Chow JPH, Matsumoto M, Suzuki R, Kuboyama K, Yamamoto N, Noda M. (2017) Identification of novel splicing variants of protein tyrosine phosphatase receptor type Z. *J biochem* 162: 381-390.

5. Fujikawa A, Sugawara H, Tanaka T, Matsumoto M, Kuboyama K, Suzuki R, Tanga N, Ogata A, Masumura M, Noda M. (2017) Targeting PTPRZ inhibits stem cell-like properties and tumorigenicity in glioblastoma cells. *Sci rep* 7: 5609.

6. Kohnomi S, Ebihara K, Kobayashi M. (2017) Suppressive regulation of lateral inhibition between medium spiny neurons via dopamine D1 receptors in the rat nucleus accumbens shell. *Neurosci Lett* 636: 58-63.

7. Nakahata Y, Eto K., Murakoshi H, Watanabe M, Kuriu T, Hirata H, Moorhouse AJ, Ishibashi H, Nabekura J. (2017) Activation-dependent rapid postsynaptic clustering of glycine receptors in mature spinal cord neurons. *eNeuro* 4: e0194-16.2017.

#### 2016

8. Kuboyama K, Fujikawa A, Suzuki R, Tanga N, Noda M. (2016)

## Laboratory of Pharmaceutical Education

Role of Chondroitin Sulfate (CS) Modification in the Regulation of Protein-tyrosine Phosphatase Receptor Type Z (PTPRZ) Activity. PLEIOTROPHIN-PTPRZ-A SIGNALING IS INVOLVED IN OLIGODENDROCYTE DIFFERENTIATION. *J Biol Chem* 291: 18117-18128.

9. Fujikawa A, Nagahira A, Sugawara H, Ishii K, Imajo S, Matsumoto M, Kuboyama K, Suzuki R, Tanga N, Noda M, Uchiyama S, Tomoo T, Ogata A, Masumura M, Noda M. (2016) Small-molecule inhibition of PTPRZ reduces tumor growth in a rat model of glioblastoma. *Sci Rep* 6: 20473.
10. Ono Y, Saitow F & Konishi S. (2016) Differential modulation of GABA<sub>A</sub> receptors underlies postsynaptic depolarization- and purinoceptor-mediated enhancement of cerebellar inhibitory transmission: a nonstationary fluctuation analysis study. *PLoS one* 11: e0150636.

### 2015

11. Ikeda, T., Makino, Y., and Yamada, M.K. (2015) 17 $\alpha$ -Estradiol Is Generated Locally in the Male Rat Brain and Can Regulate GAD65 Expression and Anxiety, *Neuropharmacology*, Vol. 90.p.9-14
12. Hamamoto, H., Urai, M., Ishii, K., Yasukawa, J., Paudel, A., Murai, M., Kaji, T., Kuranaga, T., Hamase, K., Katsu, T., Su, J., Adachi, T., Uchida, R., Tomoda, H., Yamada, M., Souma, M., Kurihara, H., Inoue, M., and Sekimizu, K. (2015) Lysocin E Is a New Antibiotic That Targets Menaquinone in the Bacterial Membrane. *Nat. Chem. Biol.*, Vol. 11.p.127-33
13. Kuboyama K, Fujikawa A, Suzuki R, Noda M. (2015) Inactivation of protein tyrosine phosphatase receptor type Z by pleiotrophin promotes remyelination through activation of differentiation of oligodendrocyte precursor cells. *J Neurosci* 35: 12162-12171.
14. Matsumoto M, Hiyama TY, Kuboyama K, Suzuki R, Fujikawa A, Noda M. (2015) Channel properties of Nax expressed in neurons. *PLoS one* 10: e0126109.
15. Fujikawa A, Matsumoto M, Kuboyama K, Suzuki R, Noda M. (2015) Specific dephosphorylation at tyr-554 of git1 by ptpz promotes its association with paxillin and hic-5. *PLoS one* 10: e0119361.
16. Almuriekh M, Shintani T, Fahiminiya S, Fujikawa A, Kuboyama K, Takeuchi Y, Nawaz Z, Nadaf J, Kamel H, Kitam AK, Samiha Z, Mahmoud L, Ben-Omran T, Majewski J, Noda M. (2015) Loss-of-function mutation in APC2 causes Sotos syndrome features. *Cell Rep* 10: 1585-1598.
17. Kohnomi S, Konishi S. (2015) Multiple actions of a D<sub>3</sub> dopamine receptor agonist, PD128907, on GABAergic inhibitory transmission between medium spiny neurons in mouse nucleus accumbens shell. *Neurosci Lett* 600: 17-21.
18. Shoji M, Arakaki Y, Esumi T, Kohnomi S, Yamamoto C, Suzuki Y, Takahashi E, Konishi S, Kido H, Kuzuhara T. (2015) Bakuchiol is a phenolic isoprenoid with novel enantiomer-selective anti-influenza A virus activity involving Nrf2 activation. *J Biol Chem* 290: 28001-28017.
19. Okabe A, Shimizu-Okabe C, Arata A, Konishi S, Fukuda A, Takayama C. (2015) KCC2-mediated regulation of respiration-related rhythmic activity during postnatal development in mouse medulla oblonga. *Brain Res* 1601: 31-39.

### 2014

20. Suzuki R, Matsumoto M, Fujikawa A, Kato A, Kuboyama K, Yonehara K, Shintani T, Sakuta H, Noda M. (2014) SPIG1 negatively regulates BDNF maturation. *J Neurosci* 34: 3429-3442.
21. Isshiki M, Tanaka S, Kuriu T, Tabuchi K, Takumi T, Okabe S. (2014) Enhanced synapse remodeling as a common phenotype in mouse models of autism. *Nat Commun* 5: 4742.

### [Review article]

1. Yamada MK. (2016) Angiogenesis in refractory depression: A possible phenotypic target to avoid the blood brain barrier. *Drug Discov Ther* 10: 79-81.
2. Yamada, MK. (2016) A link between vascular damage and cognitive deficits after whole-brain radiation therapy for cancer: A clue to other types of dementia? *Drug Discov Ther* 10: 74-78.
3. Konishi S, Satake S. (2013) Physiological interactions between neurons and glia: roles of transporters in the control of intersynaptic crosstalk. Chapter 9, In *Glial Cells: Embryonic Development, Types, Functions and Role in Disease*, edit by K. Charanjit and Eng-Ang Ling, pp.177-191, Nova Science Publishers, New York.

### [Books]

1. Konishi S, Kirino Y, Ito E, Song SY. (2013) "Mechanism of Memory" Vol. 1 & 2: translated from "Memory From Mind to Molecules" by E.R. Kandel & L.R. Squire. pp.1-298, pp.1-300, Blubacks B-1842 & B-1843, Kodansha, Tokyo

---

---

### Patent

---

---

1. Fujikawa A, Kuboyama K, Noda M. (2017) patent number: JP 6238252 B



#### Staff

##### **Hiroshi Tokumaru, Ph. D.**

Professor since 2012

Research Assistant Professor, Dpt. Neurobiology, Duke University, NC, U.S.A.

D.Sc. Kyushu University, Pharmaceutical Sciences, 1989

##### **Hisayo Sadamoto, Ph. D.**

Lecturer since 2014

Assistant Professor since 2005

Ph. D. in Hokkaido University, Biological Sciences, 2002

##### **Suguru Kobayashi, Ph. D.**

Assistant Professor since 2005

Assistant Professor, Sapporo Medical University

Ph. D. in Hokkaido University, Biological Sciences, 2000

#### Research

##### **Theme 1. The molecular mechanism of complexin (Hiroshi Tokumaru, Hisayo Sadamoto)**

Action potential-evoked neurotransmitter release is triggered by  $Ca^{2+}$  influx through voltage-gated calcium channels located next to the active zone. The increase in  $Ca^{2+}$  concentration initiates rapid signaling cascades that lead to the exocytosis of synaptic vesicles containing high concentrations of neurotransmitter. Two soluble *N*-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) proteins from the presynaptic membrane, syntaxin 1 and SNAP-25, and one SNARE protein from the synaptic vesicle membrane, synaptobrevin-2 (also known as VAMP-2), form a four-helix bundle (called the *trans*-SNARE complex or SNAREpin) that catalyzes membrane fusion. The synaptic vesicle protein synaptotagmin 1 (Syt1) serves as a major  $Ca^{2+}$  sensor for fast action potential-evoked synaptic vesicle exocytosis. The rapid interactions between Syt1, the SNARE complex and membrane phospholipids induced by  $Ca^{2+}$  are critical for membrane fusion.

The precise control of evoked neurotransmitter release requires several cytosolic proteins including complexin (also known as synaphin). Complexin and its binding to the SNARE complex are critical for fast neurotransmitter release, as demonstrated by studies in knockout mice and in *Drosophila* mutants. In addition, intra-presynaptic terminal injection of a SNARE-binding domain peptide that blocks complexin binding to the SNARE complex also inhibits rapid neurotransmitter release. Despite this evidence, complexin's function remains controversial. Furthermore, recent studies suggest that complexin contains several functional domains

that either stimulate or inhibit neurotransmitter release. Thus, the function of complexin is likely more complex than expected from its small size (134 aa for mammalian complexin 1 and 2).

Like Syt1-deficient mice, complexin 1/2 double-knockouts exhibit an impairment of action potential-evoked synchronous (but not asynchronous) neurotransmitter release. However, an important difference exists between the two types of knockout mice: elevated external  $Ca^{2+}$  can rescue synchronous release in complexin 1/2 double-knockouts but not in Syt1 knockouts. Thus, the functions of complexin and Syt1 in action potential-evoked fast neurotransmitter release are intimately related to each other yet distinct.

Biochemically investigating the relationship between the two proteins, we previously demonstrated that complexin directly binds to Syt1 even in the absence of  $Ca^{2+}$ . Because Syt1 binds to SNARE complexes weakly in the absence of  $Ca^{2+}$ , we proposed that complexin recruits Syt1 to the SNARE complex prior to  $Ca^{2+}$  influx. Recently, we examined the interaction between complexin, Syt1 and the SNARE complex using recombinant proteins. Our results indicate that Syt1 recruitment to the SNARE-driven fusion machinery by complexin is essential for vesicle exocytosis.

Syt1 bound weakly to complexin alone, but the addition of three SNARE proteins (syntaxin 1, SNAP-25 and VAMP/synaptobrevin-2) in combination, but not individually, markedly enhanced binding. Unlike full-length complexin (amino acid [aa] 1–134) and an NH<sub>2</sub> (N)-terminally truncated complexin (aa 46–134), carboxy (C)-terminally truncated complexin s (aa 1–104 and 1–124) could not support Syt1 binding even in the presence of the SNARE complex. These results indicate that the binding of Syt1 to the C-terminal region of complexin promotes its recruitment to the SNARE-driven fusion machinery, and that this process is crucial for  $Ca^{2+}$ -dependent vesicle exocytosis.

##### **Theme 2. Differential localizations of GKAP/SAPAP1 isoforms in developing hippocampal neurons (Hisayo Sadamoto)**

Guanylate kinase-associated protein (GKAP) and SAP90/PSD-95-associated protein 1 (SAPAP1) proteins form complexes with PSD-95 and Shank at excitatory postsynaptic sites, and are implicated in synapse formation and synaptic plasticity. GKAP/SAPAP1 proteins, which displayed different N termini, have appeared as multiple alternatively spliced isoforms. However, specific functional roles of individual isoforms still remain unclear. To understand particular functions of GKAP/SAPAP1 isoforms in formation and maintenance of synaptic connections, we here investigated expression and

subcellular distributions of these isoforms in hippocampal neurons during synaptic development. First, we identified two isoforms of SAPAP1 (named as SAPAP1b and 1c) in mice hippocampus, which exhibited an alternative usage of two exons in the middle part of SAPAP1 transcript. Using primary culture of mouse hippocampal neurons and confocal microscope, we sought to examine localizations of each EGFP-tagged GKAP/SAPAP1 isoform (GKAP, SAPAP1, SAPAP1b or SAPAP1c). During synaptic maturation, GKAP/SAPAP1 isoforms were found to display differences in cluster formation at the dendritic spines. EGFP-SAPAP1 formed clusters at dendritic shafts on an early stage of synapse formation and did not change the rate of accumulation (clustering index) in mature dendritic spines at later stages. Clusters of EGFP-SAPAP1b and EGFP-SAPAP1c were also found to occur at an early stage, but tended to disappear during synaptic maturation. In contrast, GKAP clearly accumulated in dendritic spines at a later stage of synaptic maturation. These results suggest the possibility that each spliced isoform of GKAP/SAPAP1 has a specific function in synapse formation.

### Theme 3. Synaptic modulation and synchronous oscillatory network modulation in odor information processing (Suguru Kobayashi)

Synchronous oscillatory activity is common in the olfactory behavior of both vertebrates and invertebrates. In the olfactory center of terrestrial animals, changes in the oscillatory frequency of the local field potential (LFP) are thought to be involved in olfaction-based behavior and olfactory memory. We study GABAergic and FMRFamideergic neuromodulation of oscillatory activity in odor information processing of the procerebrum (PC) in the land slug *Limax valentianus*. We found that GABA and FMRFamide are present in the PC and these modulatory roles are involved in the oscillatory neural network of the PC. A part of results for excitatory GABAergic and FMRFamideergic neuromodulation are published in *J. Neurophysiol.* (2012) and *Eur. J. Neurosci.* (2010). Other physiological study with fine histological analysis showed the presence of cholinergic excitatory modulation for PC neurons via nicotinic ACh receptors activation (*J Comp Neurol*, 2014) and feedforward inhibition in the cholinergic afferents from the tentacles to the PC. In comprehensive analysis with *in vitro* cultured PC preparation, the role of biogenic amines and cholinergic activation in synchronous oscillatory networks were discussed (Matsuo et al., 2016a,b; Kobayashi 2017). We use electrophysiology and optical recording methods to understand the role of oscillatory dynamics in odor recognition and memory storage.

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research.

Collaborations: With other universities.

---

---

## Publications (2014.4~2019.3)

---

### [Original papers]

#### 2018

1. Ishiguro M, Kobayashi S, Matsuyama K, Nagamine T. (2018) Effects of propofol on IPSCs in CA1 and dentate gyrus cells of rat hippocampus: Propofol effects on hippocampal cells' IPSCs. *Neurosci Res*, in press (available online 17 May 2018).

#### 2017

2. Kobayashi S. (2017) Synchronous oscillatory network and cholinergic system in the slug olfactory center. *European Biophysics Journal with Biophysics Letters* 46, S202.

#### 2016

3. Matsuo R., Tanaka M., Fukata R., Kobayashi S., Aonuma H., Matsuo Y. (2016a) Octopaminergic system in the central nervous system of the terrestrial slug *Limax*. *J Comp Neurol* 524, 3849-3864.
4. Matsuo R., Fukata R., Kumagai M., Kobayashi A., Kobayashi S., Matsuo Y. (2016b) Distribution of histaminergic neurons and their modulatory effects on oscillatory activity in the olfactory center of the terrestrial slug *Limax*. *J Comp Neurol* 524, 119-35.

#### 2015

5. Takahashi N., Sawada W., Noguchi J., Watanabe S., Ucar H., Hayashi-Takagi A., Yagishita S., Ohno M., Tokumaru H. and Kasai H. Two-photon fluorescence lifetime imaging of primed SNARE complexes in presynaptic terminals and  $\beta$  cells. *Nature Commun* 6, 1-15.
6. Watanabe S., Takanashi F., Ishida K., Kobayashi S., Kitamura Y., Hamasaki Y., Saito M. (2015) Nitric Oxide-Mediated Modulation of Central Network Dynamics during Olfactory Perception. *PLoS One* 10, e0136846.

#### 2014

7. Matsuo R., Kobayashi S., Wakiya K., Yamagishi M., Fukuoka M., Ito E. (2014) The cholinergic system in the olfactory center of the terrestrial slug *Limax*. *J Comp Neurol* 522, 2951-2966.

### [Books]

- Mochida S., Tokumaru H. et al., (2015) "Presynaptic Terminals" Springer ISBN978-4-431-55165-2



## Laboratory for Pharmacotherapy and Experimental Neurology

### Staff

#### **Kouichi Itoh, Ph. D.**

Professor since April 01, 2004.

M. Sc., Showa College of Pharmaceutical Sciences graduate school of pharmacology, 1983.

Ph. D., Toho University, Sch. of Med. 1991

Previous occupation: The Tokyo metropolitan organization for medical research, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, the division of pharmacology, Researcher.

#### **Taira Matsuo, Ph.D.**

Lecturer since 2015

Assistant Professor since 2009

Ph.D. Okayama University, 2009

#### **Rie Komori, Ph. D.**

Assistant Professor since 2005.

D.Sc. Nara Women's University, 2003.

Previous occupation: Department of Etiology and Pathophysiology, National Cardiovascular Center Research Institute, postdoctoral researcher.

### Research

#### **【Research aims】**

Our research goal is the novel molecular target for new antiepileptic drugs. To achieve this goal, we are working on molecular mechanism for the epileptogenesis of partial and generalize epilepsy through the several approaches such as pharmacological, behavioral, cell biological, biochemical and *in vivo* imaging techniques.

#### **【Research Scopes】**

##### **1. Prevention of status epilepticus-induced brain edema and neuronal cell loss by new antiepileptic drugs.**

Status epilepticus (SE) refers to neurologic emergencies that may lead to death or permanent neurologic injury. To avoid life threatening injury, patients must be properly and quickly treated. Furthermore, SE causes 3~5% of symptomatic epilepsy (~35% of epileptic syndromes), thus SE patients are at a high risk of developing acquired epilepsy (Hesdorffer, 1998; Temkin, 2003; Jacobs et al., 2009). The management of SE is important to prevent mortality and the development of post-SE symptomatic epilepsy. Seizures must be treated as soon as possible and benzodiazepines (lorazepam or diazepam) are typically administered as first-line antiepileptic drugs (AEDs). However,

when these drugs fail, second-line AEDs (phenytoin; PHT, fosphenytoin; fosPHT, valproate; VPA, and midazolam) are administered in refractory SE prior to giving phenobarbital; PB (Manno, 2011). Various clinical trials have indicated that conventional AEDs (e.g., DZP, PB, VPA, or PHT) suppressed acute seizures, but thus far there has been no success at preventing the development of post-SE acquired epilepsy under various conditions (Temkin, 2001; 2003; 2009). Although the mechanisms underlying the development of acquired epilepsy as part of the epileptogenic process are not well understood, the lack of efficacy of the AEDs suggests that the biological mechanisms of the acquired epilepsy process may be quite different from that of the established epileptic brain (Pitkanen et al., 2009).

Levetiracetam ((S)- $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide) with broad-spectrum antiepileptic effects is an established second-generation AED that is widely used in patients with either generalized or partial epilepsy (Lyseng-Williamson, 2011). In addition, levetiracetam is one of currently available candidates as second-line AED for SE (Manno, 2011) and as an anti-epileptogenic drug (Pearl et al., 2013; Klein, et al., 2012). Animal studies have shown that levetiracetam possesses anticonvulsant activity and results in neuroprotective effects (Mazarati et al., 2004; Zheng et al., 2010). In addition, levetiracetam has been considered for the treatment of pilocarpine (PILO)-SE due to its anti-epileptogenic effects in basic and clinical studies. Two phase II clinical trials for levetiracetam indicated the possibility that it may decrease the risk of acquired epilepsy or prevent the development of acquired epilepsy (Pearl et al., 2013; Klein, et al., 2012). However, the previous evidence in SE animal models has been conflicting and whether levetiracetam can prevent or modify epileptogenesis remains controversial (Löscher et al., 1998; Glien 2002; Klitgaard, Pitkanen, 2003; Stratton et al., 2003; Gibbs et al., 2006; Brandt, et al., 2007).

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequent type (75%) of symptomatic partial epilepsies that originate from the limbic regions (e.g., hippocampus and amygdala) after an initial brain insult, such as SE, stroke, and traumatic brain injury (TBI). Additionally, it is also one of the most refractory forms of epilepsy with approximately 30% of patients being unresponsive to AEDs (Engel, 1996; Kwan and Brodie, 2000). In this present study, we used PILO-induced SE mice as a model of TLE to determine the effects of repeated administration of high-dose levetiracetam after the termination of SE by DZP. We observed that repeated high-dose levetiracetam prevented the development of brain edema in the limbic regions at the initial period of post-SE, and the

incidence of spontaneous recurrent seizures. In the present study, we determined the possible molecular and cellular mechanisms of LEV treatment after termination of SE. To assess the effect of LEV against the brain alterations after SE, we focused on blood-brain barrier (BBB) dysfunction associated with angiogenesis and brain inflammation. The consecutive treatment of LEV inhibited the temporarily increased BBB leakage in the hippocampus two days after SE. At the same time point, the LEV treatment significantly inhibited the increase in the number of CD31-positive endothelial immature cells and in the expression of angiogenic factors. These findings suggested that the increase in neovascularization led to an increase in BBB permeability by SE-induced BBB failure, and these brain alterations were prevented by LEV treatment. Furthermore, in the acute phase of the latent period, pro-inflammatory responses for epileptogenic targets in microglia and astrocytes of the hippocampus activated, and these upregulations of pro-inflammatory-related molecules were inhibited by LEV treatment. These findings suggest that LEV is likely involved in neuroprotection via anti-angiogenesis and anti-inflammatory activities against BBB dysfunction in the acute phase of epileptogenesis after SE.

## 2. Study on the relationship between blood brain barrier (BBB) disruption and epilepsy.

In recent years, it has been well recognized that the therapies for epilepsy by the AEDs, which is represented by valproate, have been definitely effective. On the other hand, no less than 30% of epileptic patients were intractable, so there are difficulties in achievement of high level of QOL for them. In order to dissolve this problem, the development of new AEDs with novel mechanisms is an important for drug-resistant patients. We aim to find out the novel molecular target for new drugs. Recently, we have focused the relationship between BBB disruption and generalized epilepsy. Although conventional evaluation methods of BBB disruption are to measure the diffusion of low molecular weight dye (ex. Evans blue) to brain parenchyma, they are not available in animals alive. In our laboratory, the spatial and sequential changes of the BBB disruption in PTZ-induced convulsive alive mice were elucidated by the technique of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging using the MRI for rodent (MRminiSR, 1.5T). In addition, we have investigated the involvement of NO in the BBB disruption in generalized epilepsy.

---

### Publications (2014.4~2019.3)

---

#### [Original papers]

#### 2018

1. M. Tanaka, Y. Ishihara, S. Mizuno, A. Ishida, C. F. Vogel, M. Tsuji, T. Yamazaki, **K. Itoh**. (2018) Progression of vasogenic edema induced by activated microglia under permanent

middle cerebral artery occlusion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 496:582-587.

2. Kotani, M., Sato, Y., Ueno, A., Ito, T., **Itoh, K.**, Imadae, M. (2018) Two non-cytotoxic type 2 ribosome-inactivating proteins (Sambucus Sieboldiana lectin and Sambucus Nigra lectin) lead neurosphere cells to caspase-independent apoptosis. *Biomedical Research* accepted

#### 2017

3. Yasuhiro Ishihara, **Kouichi Itoh**, Miki Tanaka, Mayumi Tsuji, Toshihiro Kawamoto, Suguru Kawato, Christoph F. A. Vogel, Takeshi Yamazaki. (2017) Potentiation of 17 $\beta$ -estradiol synthesis in the brain and elongation of seizure latency through dietary supplementation with docosahexaenoic acid. *Scientific Reports*7: 6268|DOI:10.1038/s41598-017-06630-0.

#### 2016

4. Kotani, M., Sato, Y., Ueno, A., Ito, T., **Itoh, K.**, Imadae, M. (2016) A Novel Monoclonal Antibody against Neuroepithelial and Ependymal Cells and Characteristics of Its Positive Cells in Neurospheres. *Cell Mol Neurobiol.* 36:11-26.
5. **Itoh, K.**, Ishihara, Y., Komori, R., Nochi, H., Taniguchi, R., Chiba, Y., Ueno, M., Takata-Tsujii, F., Dohgu, S., Kataoka, Y. (2016) Levetiracetam treatment influences blood-brain barrier failure associated with angiogenesis and inflammatory responses in the acute phase of epileptogenesis in post-status epilepticus mice. *Brain Res.*, 1652:1-13
6. Kamada M., Mitsui Y., **Matsuo T.**, Takahashi T. (2016) Reversible transformation and de-differentiation of human cells derived from induced pluripotent stem cell teratomas. *Hum Cell.* 29(1):1-9

#### 2015

7. Ishihara Y., **Itoh K.**, Ishida A., Yamazaki T. (2015) Selective estrogen-receptor modulators suppress microglial activation and neuronal cell death via an estrogen receptor-dependent pathway. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 145:85-93.
8. **Itoh, K.**, Inamine, M., Oshima, W., Kotani, M., Chib, Y., Ueno, M., Ishihara, Y., (2015) Prevention of status epilepticus-induced brain edema and neuronal cell loss by repeated treatment with high-dose levetiracetam. *Brain Res.* 1608:225-234. Correspondence
9. **Itoh, K.**, Mizuno, S., Hama, S., Oshima, W., Kawamata, M., Hossain, A., Ishihara, Y., Tokuda, M. (2015) Beneficial effects of supplementation of the rare sugar "D-allulose" against hepatic steatosis and severe obesity in Lepob/Lepob mice. *J. Food Sci.* 80: H1619-H1626. Correspondence
10. Ishihara, Y., Takemoto, T., **Itoh, K.**, Ishida, A., Yamazaki, T. (2015) Dual Role of Superoxide Dismutase 2 Induced in



Activated Microglia: Oxidative Stress Tolerance and Convergence of Inflammatory Responses *J. Biol. Chem.* 290:22805-22817.

**2014**

11. Kobayashi T., **Komori R.**, Ishida K., Kino K., Tanuma S., Miyazawa H., (2014) Tal2 expression is induced by all-trans retinoic acid in P19 cells prior to acquisition of neural fate. *Sci. Rep.*, 4, 4935
12. Kamada M., Mitsui Y., Kumazaki T., Kawahara Y., **Matsuo T.**, Takahashi T. (2014) Tumorigenic risk of human induced pluripotent stem cell explants cultured on mouse SNL76/7 feeder cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 453(3):668-73
13. **Matsuo T.**, Ogawa W., Tsuchiya T., Kuroda T. (2014) Overexpression of *vmeTUV* encoding a multidrug efflux transporter of *Vibrio parahaemolyticus* causes bile acid resistance. *Gene.* 541(1):19-25.
14. Kumazaki, T., Takahashi, T., **Matsuo, T.**, Kamada, M., and Mitsui, Y. (2014) Re-emergence of undifferentiated cells from transplants of human induced pluripotent stem cells as a possible risk factor of tumourigenesis. *Cell Biol. Int.l Rep.*



## Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

### Staff

#### Yoshihisa Kato, Ph.D., Pharmacist

Professor since 2010

Visiting Professor of University of Shizuoka

Ph.D. University of Shizuoka, 1991

#### Kazutaka Atobe, Ph. D., Pharmacist

Assistant Professor since 2007

Ph.D. The University of Tokushima, 2007

### Research

1. Integrated study on pharmacokinetics and pharmacodynamics for efficient drug discovery and on the optimum drug therapy
2. Basic and clinical analysis of drug-metabolizing enzyme and transporters influencing pharmacokinetics and pharmacodynamics
3. Basic research on the toxicity mechanism of drugs, xenobiotics and their active metabolites
4. Curcumin and doxorubicin co-encapsulation liposome effects on cell growth, apoptosis, and angiogenesis

The elucidation of relationship between pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of drugs is critical not only for the discovery of novel drugs but also for their optimum uses in clinical settings. The effects of clinically used drugs are influenced by drug-metabolizing enzymes and drug-transporters. Therefore, one of our major research projects is to push an integrated analysis of PK and PD for investigational drugs by characterizing *in vivo* drug-metabolizing enzymes and drug-transporters under physiological and pathological conditions.

We are also conducting the research of mechanism(s) for the decrease in levels of serum thyroid hormones by xenobiotics and their active metabolites, and the species difference and extrapolation to human in these compounds-induced alteration of the hormone levels.

In addition to these projects, we have also focused on simultaneous determination of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), hydroxylated (OH-) and methoxylated (MeO-) PBDEs found in marine sponge by atmosphere pressure chemical ionization tandem mass spectrometry (APCI-LC/MS/MS), and immunotargeting of liposome to tumor and endothelial cell expressed membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP).

### Publications (2014.4~2019.3)

#### [Original papers]

### 2019

1. Fujii, Y., Tuda, H., Kato, Y., Kimura, O., Endo, T., Harada, K.H., Koizumi, A., Haraguchi K. (2019). Levels and profiles of long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in Pacific cod from 14 sites in the North Pacific Ocean. *Environ. Pollut.*, 247, 312-318.

### 2018

1. Fujii, Y., Kato, Y., Kozai, M., Matsuishi, T., Harada, K.H., Koizumi, A., Kimura, O., Endo, T., Haraguchi, K. (2018) Different profiles of naturally produced and anthropogenic organohalogenes in the livers of cetaceans from the Sea of Japan and the North Pacific Ocean. *Mar. Pollut. Bull.*, 137, 230-242.
2. Kishimoto, Y., Tsukamoto, I., Nishigawa, A., Nishimoto, A., Kirino, Y., Kato, Y., Konishi, R., Maruyama, T., Sakakibara, N. (2018). Data on COA-Cl administration to the APP/PS2 double-transgenic mouse model of Alzheimer's disease: Improved hippocampus-dependent learning and unchanged spontaneous physical activity. *Data in Brief*, 20, 1877-1833.
3. Fujii, Y., Kato, Y., Masuda, N., Harada, K.H., Koizumi, A., Haraguchi, K. (2018) Contamination trends and factors affecting the transfer of hexabromocyclododecane diastereomers, tetrabromobisphenol A, and 2,4,6-tribromophenol to breast milk in Japan. *Environ. Pollut.*, 237, 936-943.
4. Fujii, Y., Kato, Y., Sakamoto, K., Matsuishi, T., Harada, K.H., Koizumi, A., Kimura, O., Endo, T., and Haraguchi, K. (2018). Tissue-specific bioaccumulation of long-chain perfluorinated carboxylic acids and halogenated methylbipyrroles in Dall's porpoises (*Phocoenoides dalli*) and harbor porpoises (*Phocoena phocoena*) stranded in northern Japan. *Sci. Total Environ.*, 616-617, 554-563.

### 2017

1. Kato, Y., Fujii, A., Haraguchi, K., Fujii, Y., Atobe, K., Endo, T., Kimura, O., Koga, N., Ohta, C., Yamada, S., and Degawa, M. (2017). Possible mechanism for the polychlorinated biphenyl induced liver-selective accumulation of thyroxine in rats. *J. Toxicol. Sci.*, 42, 663-669.
2. Endo, T., Kimura, O., Terasaki M., Fujii, Y., Haraguchi, K., Ohta, C., Koga, N., and Kato, Y. (2017). Growth-related changes in non-essential and essential metals in the liver of star-spotted smooth-hounds (dogfish) *Mustelus manazo* from the northern region of Japan. *Mar. Environ. Res.* 131, 156-161.
3. Kimura, O., Fujii, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., and Endo, T. (2017). Uptake of perfluorooctanoic acid by Caco-2 cells: Involvement of organic anion transporting polypeptides. *Toxicol. Lett.*, 277, 18-23.
4. Sakakibara, N., Igarashi, J., Takata, M., Konishi, R., Kato, Y., and Tsukamoto, I. (2017). Synthesis and evaluation of novel cyclopropane nucleoside as potential tube formation agents. *Chem. Pharm. Bull.*, 65, 504-510.
5. Kawami, M., Deguchi, J., Yumoto, R., Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Konishi, R., Takamo, M. (2017). Effect of COA-Cl on transforming growth factor- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition in RLE/Abca3 cells. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 32, 224-227.
6. Baba, M., Toyama, M., Sakakibara, N., Okamoto, M., Arima, N., Saijo, M. (2017). Establishment of an antiviral assay system and identification of severe fever with thrombocytopenia

syndrome virus (SFTSV) inhibitors. *Antivir. Chem. Chemother.*, 25, 83-89.

7. Ohta, C., Fujii, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Kimura, O., Endo, T., and Koga, N. (2017). Metabolism of 2,2',3,4,4',5,6'-heptachlorobiphenyl (CB182) by rat, guinea pig and human liver microsomes. *Fukuoka Acta Medica* 108: 51-57.

#### 2016

1. Endo, T., Kimura, O., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., Fujii, Y., and Haraguchi, K. (2016). Metal concentrations in the liver and stable isotope ratios of carbon and nitrogen in the muscle of silvertip shark (*Carcharhinus albimarginatus*) culled off Ishigaki Island, Japan: changes with growth. *PLOS ONE*, 11(2):e0147797. doi: 10.1371/journal.pone.0147797.
2. Kimura, O., Fujii, Y., Haraguchi, K., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., Endo, T. (2016). Effect of quercetin on the uptake and efflux of aristolochic acid I from Caco-2 cell monolayers. *J. Pharm. Pharmacol.*, 68, 883-889.
3. Igarashi, J., Okamoto, R., Yamashita, T., Hashimoto, T., Karita, S., Nakai, K., Kubota, Y., Takata, M., Yamaguchi, F., Tokuda, M., Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Konishi, R., Hirano, K. (2016). A key role of PGC-1 $\alpha$  transcriptional coactivator in production of VEGF by a novel angiogenic agent COA-Cl in cultured human fibroblasts. *Physiological reports*, 4, e12742.

#### 2015

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Kimura, O., and Koga, N. (2015). Distribution and excretion of 2,2',3,4',5,5',6'-heptachlorobiphenyl (CB187) and its metabolites in rats and guinea pigs. *Chemosphere*, 118, 5-11.
2. Endo, T., Kimura, O., Ogasawara, H., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., and Haraguchi, K. (2015). Mercury, cadmium, zinc and copper concentrations and stable isotope ratios of carbon and nitrogen in tiger sharks (*Galeocerdo cuvier*) culled off Ishigaki Island, Japan. *Ecol. Indic.*, 55, 86-93.
3. Tanino, T., Funakami, Y., Nagai, N., and Kato, Y. (2015). Cyclosporin A-sensitive cytotoxicity of flurbiprofen non-stereoselectively mediated by cytochrome P450 metabolism in three-dimensional cultured rat hepatocytes. *J Pharm Pharmacol*, 67, 1406-1415.
4. Sakakibara, N., Balboni, G., Congiu, C., Onnis, V., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Kato, Y., Maruyama, T., Okamoto, M., Toyama, M., and Baba, M. (2015). Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl)triazine derivatives. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 24, 62-71.
5. Sakakibara, N., Igarashi, J., Takata, M., Konishi, R., Suzue, N., Kato, Y., Maruyama, T., and Tsukamoto, I. (2015). Design, synthesis, and evaluation of novel 2-halogenated or aminated carbocyclic oxetanocin A analogs as potential angiogenic agents. *Heterocycles*, 91, 1823-1832.
6. Sakakibara, N., Igarashi, J., Takata, M., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Konishi, R., Kato, Y., Maruyama, T., and Tsukamoto, I. (2015). Synthesis and evaluation of novel carbocyclic oxetanocin A (COA-Cl) derivatives as potential tube formation agents. *Chem. Pharm. Bull.*, 63, 701-709.
7. Sakakibara, N., Baba, M., Okamoto, M., Toyama, M., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Irie, K., Kato, Y., and Maruyama, T. (2015). Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-aromatic methyl-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil and N-3,5-dimethylbenzyl-substituted urea derivatives. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 24, 3-18.
8. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Kimura, O., and Koga, N. (2015). Metabolism of 2,2',3,4,4',5,5'-Heptachlorobiphenyl (CB180) by animal liver microsomes. *Fukuoka Acta Medica* 106: 176-183.

#### 2014

1. Kato, Y., Haraguchi, K., Onishi, M., Ikushiro, S., Endo, T., Ohta, C., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2014). 3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl-mediated decrease of serum thyroxine level in C57BL/6 and DBA/2 mice occurs mainly through enhanced accumulation of thyroxine in the liver. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 504-509.
2. Kimura, O., Ohta, C., Koga, N., Haraguchi, K., Kato, Y., and Endo, T. (2014). Carrier-mediated uptake of nobiletin, a citrus polymethoxyflavonoid, in human intestinal Caco-2 cells. *Food Chemistry*, 154, 145-150.
3. Fujii, Y., Nishimura, E., Kato, Y., Harada, K.H., Koizumi, A., and Haraguchi, K. (2014). Dietary exposure to phenolic and methoxylated organohalogen contaminants in relation to their concentrations in breast milk and serum in Japan. *Environ. Int.*, 63, 19-25.
4. Matsubara, F., Sagara, Y., Kato, Y., Harada, K., Koizumi, A., and Haraguchi, K. (2014). Detection of antibodies to human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in breast milk from East Asian women. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 311-314.
5. Kimura, O., Haraguchi, K., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., and Endo, T. (2014). Uptake of aristolochic acid I into Caco-2 cells by the monocarboxylic acid transporters. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 1475-1479.
6. Igarashi, J., Hashimoto, T., Kubota, Y., Shoji, K., Maruyama, T., Sakakibara, N., Takuwa, Y., Ujihara, Y., Katanosaka, Y., Mohri, S., Naruse, K., Yamashita, T., Okamoto, R., Hirano, K., Kasaka, H., Takata, M., Konishi, R., Tsukamoto, I. (2014). Involvement of S1P<sub>1</sub> receptor pathway in angiogenic effects of a novel adenosine-like nucleic acid analog COA-Cl in cultured human vascular endothelial cells. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2, e00068.

#### [Others]

1. Ohta, C., Yamamoto, K., Tokutomi, M., Kato, Y., Koga, N. (2019). *In vitro* metabolism of 3,7,3',4'-tetramethoxyflavone by rat, guinea pig and human liver microsomes. *Bulletin of Nakamura Gakuen Univ and Nakamura Gakuen Univ Junior Coll 51* in press.
2. Kato, Y. (2018). A possible mechanism for the polychlorinated biphenyl-induced liver-selective accumulation of thyroxine. *Endocrine Disrupter News Letter*, 21: 4.
3. Ohta, C., Ogata, H., Yamamoto K., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2016). *In vitro* metabolism of 5,7,3',4'-Tetramethoxyflavone by rat liver microsomes. *Bulletin of Nakamura Gakuen Univ and Nakamura Gakuen Univ Junior Coll 48*: 155-161.
4. Sakakibara, N. (2014). Synthesis and evaluation of novel nucleic acid derivatives as bioactive substances. *Yakugaku Zasshi*, 134, 965-972.

#### [Proceedings]

#### 2016

1. Kato, Y., Haraguchi, K., Fujii, A., Fujii, Y., Kimura, O., Ohta, C., Endo, T., Koga, N., Yamada, S., Degawa, M. (2016). Induction of hepatic T<sub>4</sub> transporters by polychlorinated biphenyl in rats. *Organohalogen Compds* 78, 873-876.
2. Ohta, C., Fujii, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Kimura, O., Endo, T., and Koga, N. (2016). Metabolism of 2,2',3,4,4',5,6'-heptachlorobiphenyl (CB182) by rat, guinea pig and human liver microsomes. *Organohalogen Compds* 78, 870-872.

#### 2014

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2014). The participation of rat CYP3A enzymes in the metabolism of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101). *Organohalogen Compds* 76, 466-469.



## *Laboratory of Pharmaceutics*

### Staff

#### **Tadakazu Tokumura, Ph. D.**

Professor since 2013

Previous position: Associate Professor of International University of Health and Welfare.

M.Sc. Graduated school of Agriculture, Kagawa University, 1981

### Research

We have the research philosophy for Laboratory of Pharmaceutics, Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University. Research projects were chosen based on the philosophy. The selected projects and those results were as follows:

- (1) Preparation and evaluation of liposomes with fluticasone propionate for inflammatory of the kidneys

Glucocorticosteroids were administered orally to patients with inflammatory of the kidneys, but due to adverse events, their use was limited. However, new formulations of glucocorticosteroids have been developed to reduce systemic action. Fluticasone propionate (FLT) is an inhaled corticosteroid with high anti-inflammatory potency, used for the topical treatment of asthma. The purpose of this project was the preparation and evaluation of a new liposome with FLT for patients with inflammatory of the kidneys. Liposomes with FLT were tried to prepare by a common method. However, it was found that the preparation of the liposomes with FLT in phospholipid membrane and in water vesicles were difficult. We will try to prepare the liposome by the new method.

- (2) Effect of the simple suspension method on the dissolution behavior

The simple suspension method is usually used. However, there was no report regarding the change of the dissolution property of the drug. The purpose of this project was a comparison of the dissolution profile between original and generic drugs after applied the simple suspension method. We evaluated the pharmaceutical preparations with generic drugs of irbesartan.

- (3) Cleaning validation for machines used in the dispensary of pharmacy

When machines used in the dispensary, for an example, a dividing and packing machine was applied for a granule or a powder, it was easily considered that the little amount of the granule or powder was left in the machine. Therefore, cleaning the machine was required. This cleaning will be performed

according the procedure which is decided by each pharmacy. In the case of a pharmaceutical plant, cleaning validation was required for machines for manufacturing pharmaceutical preparations by GMP. The purpose of this project is to introduce the concept of cleaning validation to pharmacies. The preparations indicating the higher residual percent were researched on the basis of the result of questionnaire for pharmacists, which were the preparations of pranlukast hydrate, ketotifen fumarate, acetaminophen, and nicotinamide. The residual amounts of drugs on the machines have been determined. In addition, cleaning effects of a cleaner with a dividing and packing machine, and cleaning using lactose on the amount of drugs in the machine have been examined. The determination methods in these studies were submitted and published.

- (4) Degradation rate of olmesartan medoxomil in anaqueous solution

Degradation of olmesartan medoxomil in an aqueous solution and methanol was observed in the process for its determination method by HPLC. The degradation rates in aqueous solutions are determining. These results will provide the useful information for the application of the simple suspension method.

- (5) Evaluation of powder preparations with sildenafil citrate for newborns in NICU

Sildenafil is a phosphodiesterase type 5 inhibitor that selectively reduces pulmonary vascular resistance in animal models and adult humans. Recent studies reported that the administration of sildenafil significantly increased oxygenation and reduced mortality with no clinically important side effects in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn.

A pharmaceutical preparation containing sildenafil citrate (SIL) for pulmonary arterial hypertension, Revatio Tablets 20 mg from Pfizer Japan Inc., is available for adults in Japan, whereas that for children was not. Therefore, when sildenafil was administered to infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn, a Revatio Tablets 20 mg was ground in a mortar to make a powder. Lactose was added to the powder as a diluent, and was mixed well in the mortar. The mixed powder was packaged for each dose using an automatic packaging machine. The contents of the drug in the packages were determined by HPLC. The determination method by HPLC was submitted and published. From this study the decrease of the content of sildenafil in the powder was found, which was submitted and accepted. A method for preventing the decrease was developed and reported.

(6) Development of new preparations with sildenafil for newborns in NICU

In the study for (5) the decrease of the content of sildenafil in the powder was found. A method for grinding tablets was developed, which was published. Furthermore, a method for preparing an oral liquid dosage form from Revatio Tablets was developed. The paper was prepared for this finding.

(7) Evaluation of drug amount in small particles to reach lung in powder dosage forms

It is easy to consider that there are small particles from dug preparations around dividing and packing machines. If small particles to reach lung are existed, safeties around people decrease. We examined using a cascade impactor. Small particles to reach lung were confirmed in pharmaceutical preparations.

(8) Design and preparation of tablets containing drug A

A pharmacist and a dentist needed a tablet with drug A. This tablet will be used for a clinical test. We tried preparation of a tablet and several kinds of tablets were prepared. From the data of these tablets the content of drug A in tablets was decided to be 30%. We designed a formulation and prepared tablets.

(9) Design and preparation of tablets containing 8 kinds of vegetable powder

Preparation of tablets containing 8 kinds of vegetable powders was required. We tried to prepare tablets containing each vegetable and 8 kind of vegetable powders. Under keeping water content we obtained data with reproducibility.

(10) Weight variation of 0.2 g packages prepared by a dividing and packing machine

A dividing and packing machine should be used for 0.5 g or more packages. However, the machine is used for 0.2 packages. Therefore, weight variation of 0.2 g packages were examined when additives were packed. Additives for direct tableting with high flow property had low weight variation, which indicated that weight variations of 0.2 g package depended on the powder property.

---

#### Publications (2014.4~2019.3)

---

#### [Original papers]

#### 2019

1. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2019). A Validated HPLC Pranlukast Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 8(1), 11-14.

#### 2018

1. Tokumura T., Nishio K., Kurita T., (2018). Validated HPLC Theophylline Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(9), 414-416.
2. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2018). Validated HPLC Acetaminophen Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(10), 438-441.

3. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2018). A Validated HPLC Ketotifen Fumarate Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(11), 460-463.
4. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2018). A Validated HPLC Nicotinamide Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 7(12), 470-473.
5. Tokumura T., Yasumoto A., Kurita T., (2019). A Validated HPLC Pranlukast Assay Method for Cleaning Validation on an Automatic Packaging Machine. *Sch. Acad. J. Pharm.* 8(1), 11-14.

#### 2017

1. Tokumura T., Yoshida N., Mori-Yasumoto K., Shiota O., Kurita T., (2017). Degradation Rates and products of fluticasone propionate in alkaline solutions. *J Pharmaceutical Analysis* 7, 297-302.
2. Kawakami M., Kitada R., Kurita T., Tokumura T., (2017). A Method for Decreasing the Amount of the Drug Remaining on the Surfaces of the Mortar and Pestle after Grinding Small Amount of Tablets. *YAKUGAKU ZASSHI* 137(8), 1017-1025.

#### 2016

1. Matsuyama S., Kurita T., and Tokumura T., (2016). Degradation Rate of Ebastine in an Aqueous Solution at pH 1.2 and the Effects of Cyclo dextrins. *Sch. Acad. J. Pharm.* 5(4), 87-91.
2. Tokumura T., Kawakami M., Kitada R. and Kurita T., (2016). Validated Assay Method for Fexofenadine Hydrochloride in Powder Preparations of Allegra® 60 mg Tablets to Develop a New Method for Grinding Tablets on Dispensing in Japan. *Sch. Acad. J. Pharm.* 5(8), 359-362.

#### 2015

1. Kubodera M. Tokumura T. and Machida Y. (2015). Changes in the Amounts of Amoxicillin and Metronidazole Used for *Helicobacter pylori* Eradication Therapy in the Stomach after Their Oral Administration to Rats. *Sch. Acad. J. Pharm.* 4(3), 168-171.
2. Kino K., Nakatsuma A., Nochi H., Kiriya Y., Kurita T., Kobayashi T and Miyazawa H. (2015). Commentary on the Phototoxicity and Absorption of Vitamin B2 and Its Degradation Product, Lumichrome (Commentary). *Pharm. Anal. Acta.*, 6: 403, doi: 10.4172/21532435.1000403
3. Tokumura T., Kawakami M., Kitada R., Yamamoto Hideki, Yamamoto Hiroshi, and Kurita T. (2015). Determination of Sildenafil Citrate in Powder Preparations Prepared from Revatio Tablets 20 mg for Infants with Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Sch. Acad. J. Pharm.*, 4(8), 370-375.

#### 2014

1. Tokumura T., Isaka, H., Kanou, M., Miyazaki, E., Kaneko, N., Kurita, T., (2015). An inclusion complex of fluticasone propionate with  $\gamma$ -cyclodextrin in aqueous solution and in a solid state. *J. Drug Del. Sci. Tech.* 26, 24-27.
2. Tokumura T., Kanou, M., Miyazaki, E., Kaneko, N., Isaka, H. (2014). Degradation rate of fluticasone propionate in an alkaline solution of 0.1N NaOH : methanol = 1 : 1. *Int. Res. J. Pharm. App. Sci.*, 4(5), 1-3.
3. Tokumura T., Miyazaki, E., Isaka, H., Kaneko, N., Kanou, M., (2014). Solubility of fluticasone propionate in aqueous solutions measured by a method avoiding its adsorption to experimental tools. *Int. Res. J. App. Sci.*, 4(4), 19-24.



## Laboratory of Pharmaceutical Health Care and Sciences

### Staff

#### **Masaki Ninomiva, Ph. D.**

Professor since 2008

Doctor of medical science, University of Kagawa, 1995

#### **Naomi Iihara, Ph.D.**

Professor since 2011

Ph.D. University of Okayama; Pharmacist

#### **Hiroaki Ikeda, Ph.D.**

Professor since 2016

Ph.D. University of Hiroshima; Pharmacist

#### **Akira Nakatsuma, Ph. D.**

Lecturer since 2017

Ph. D. University of Okayama, 2001

#### **Taketo Okada, Ph.D.**

Assistant Professor since 2013

Ph.D. Graduate School of Medical and Pharmaceutical Sciences,  
Chiba University; Pharmacist

### Research

#### **(1) Patient–Healthcare Professional Relationship**

Patients accept or refuse their medication therapy based on their personal beliefs. We analyze relationship between patient's perceptions of medication therapy and their behavior such as medication adherence.

We developed Medication Acceptance, Preference and Adherence Scale (MAPAS), which assessed each patient's beliefs, values and ideas concerning their acceptance and preference for medications and treatments. We found that patients' dissatisfaction consistent determinants of intentional non-adherence to medication, but not unintentional non-adherence. In addition, we found that cancer patients prefer aggressive therapies, even when self-estimations of ADR endurance are not very high, especially if they have been receiving chemotherapy for a short period of time.

#### **(2) Real-World Data Analysis to Evaluate Medications and Encourage Proper Use of Medications**

We are analyzing real-world medical information, including claims data, to evaluate the effectiveness and safety of medications, to encourage proper use of these medications, and to identify new therapeutic effects of existing medications (drug repositioning).

Using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB Japan), we clarified the following: (1) patients who used driving-prohibited and/or

driving-cautioned medications accounted for approximately 70% of outpatients 25 years or older to whom medications were administered; (2) these medications were often used at dosages exceeding the recommended limit for older patients; (3) an older patient concomitantly used 20 driving-prohibited medications per month; (4) in relatively healthy older patients, 840,000 people/year experienced fractures, 350,000 people/year experienced fragility fractures, and approximately 20% of older patients experiencing fragility fractures received hospitalized care (restricting patients to older patients experiencing femoral neck fractures, approximately 80% received hospitalized care); and (5) concomitant use (i.e., polypharmacy) of central nervous system agents linearly increased the risk of experiencing fragility fractures, and the increased risk was even more prominent as age increased. The findings from (3) to (5) were supported by JSPS KAKENHI (grant no. JP15K08121).

#### **(3) Chem- and Bio-Informatics of Traditional Medication Systems, and Their Related Medicinal Resources**

We perform the informatics and computational science based on evidences related to medical and pharmaceutical issues. This research has been mainly demonstrated by chemical and biological experiments, database construction, and multivariate statistical analysis. In recent studies, we have focused on the theoretical analysis of a traditional and an empirical medication system in *Kampo* (traditional Japanese medicine), and the transcriptome and metabolome analyses of medicinal resources related to *Kampo*.

#### **(4) Modulation of multi-drug resistance related protein transport by interaction with dietary supplements**

An interaction is taken to be the situation in which administration of a drug or substance induces changes in the pharmacokinetics of another simultaneously administered drug – by increasing either the plasma or intracellular concentration of the latter, and thus giving rise to the possibility of an adverse reaction.

The ABC-transporter superfamily, which functions as a drug efflux pump, is known to limit the absorption of a variety of drugs. We investigated the effects of food extracts on anticancer drug transport by the multi-drug resistance related proteins (MRPs). MRPs are efflux transporters expressed in human glioblastoma cell line T98G. The effects on MRP mediated transport were also evaluated using calcein, which is the substrate of MRP. Acute exposure to kaempferol caused a concentration-dependent decrease in the extracellular efflux of calcein compared with the control. As for the simultaneous exposure to kaempferol and cisplatin, the cytotoxicity of cisplatin was expected to be potent because MRP and glutathione *S*-transferases (GST) are both inhibited by kaempferol. However, the cytotoxicity of cisplatin decreased

## Laboratory of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Western blot analysis and reverse transcription–polymerase chain reaction (RT–PCR) showed that treatment with 10 and 20  $\mu$ M kaempferol for up to 72 hr was able to significantly lower MRP2 expression, whereas increased expression in a concentration-dependent on GST mRNA and protein levels. Furthermore, GST was strongly activated in T98G cell treated with kaempferol.

The results of the study also point to possible kaempferol-drug interaction, especially when the cytotoxicity of anticancer drugs are dependent on glutathione *S*-transferases and MRP-mediated transport processes. Hereafter, these possible efficacies need to be examined under in vivo conditions in detail.

---

### Publications (2014.4~2019.3)

---

#### [Original papers]

##### 2018

1. [Iihara N](#), Ohara E, Bando Y, Yoshida T, Ohara M, and Kirino Y (2019) Fragility fractures in older people in Japan based on the national health insurance claims database Biol Pharm Bull accepted
- 2.

##### 2017

1. [Iihara, N.](#), Ohara, E., Nishio, T., Muguruma, H., Matsuoka, E., Houchi, H., and Kirino, Y. (2017) Patient Preference for Aggressive Medication Therapies with Potentially Stronger Adverse Drug Reactions Revealed Using a Scenario-based Survey YAKUGAKU ZASSHI 137(9), 1161-1167
- 2.

##### 2016

1. [Iihara N](#), Bando Y, Ohara M, Yoshida T, Nishio T, [Okada T](#), and Kirino Y (2016) Polypharmacy of medications and fall-related fractures in older people in Japan: a comparison between driving-prohibited and driving-cautioned medications. J Clin Pharm Ther 41(3), 273—278
2. [Okada T](#), Afendi FM, Yamazaki M, Chida KN, Suzuki M, Kawai R, Kim M, Namiki T, Kanaya S, and Saito K (2016) Informatics framework of traditional Sino-Japanese medicine (Kampo) unveiled by factor analysis. J Nat Med 70(1), 107—114
3. Watabe, S., Morikawa, M., Kaneda, M., Nakaishi, K., [Nakatsuma, A.](#), [Ninomiya, M.](#), Yoshimura, T., Miura, T., Ito, E.(2016) Ultrasensitive detection of proteins and sugars at single-cell level. Commun Integr Biol. 9(1) e1124201
4. [Okada T](#), Takahashi H, Suzuki Y, Sugano S, Noji M, Kenmoku H, Toyota M, Kanaya S, Kawahara N, Asakawa Y, and Sekita S (2016) Comparative analysis of transcriptomes in aerial stems and roots of *Ephedra sinica* based on high-throughput mRNA sequencing. Genom Data 10, 4—11

##### 2015

1. [Iihara, N.](#), Nishio, T., Goda, M., Anzai, H., Kagawa, M., Houchi, H., and Kirino, Y. (2015). Effect of endurance for adverse drug reactions on the preference for aggressive treatments in cancer patients. Support Care Cancer 23(4), 1091-1097.
2. [Nakatsuma, A.](#), Kiriyaama, Y., Kino, K., [Ninomiya, M.](#) (2015) Diabetes drugs that protect pancreatic  $\beta$  cells. Integr. Mol. Med. 3(1) .
3. [Nakatsuma, A.](#), Kaneda, M., Kodama, H., Morikawa, M., Watabe, S., Nakaishi, K., Yamashita, M., Yoshimura, T., Miura, T., [Ninomiya, M.](#), Ito, E. (2015) Detection of HIV-1 p24 at Attomole Level by Ultrasensitive ELISA with Thio-NAD

Cycling. PLoS One. 10(6):e0131319.

4. Kino, K., [Nakatsuma, A.](#), Nochi, H., Kiriyaama, Y., Kurita, T., Kobayashi, T., Miyazawa, H. (2015) Commentary on the Phototoxicity and Absorption of Vitamin B2 and Its Degradation Product, Lumichrome. Pharm Anal Acta 6:403.
5. [Nakatsuma, A.](#), Kaneda, M., Kodama, H., Morikawa, M., Watabe, A., Nakaishi, K., Yamashita, M., Yoshimura, T., Miura, T., [Ninomiya, M.](#), Ito, E. (2015) Ultrasensitive colorimetric detection of HIV-1 p24. Clinical Laboratory International, 2015 October Issue, 20-25.
6. [Nakatsuma, A.](#), Wada, S., Kamano, J., Kiriyaama, Y., Kino, K., [Ninomiya, M.](#) (2015) The effects of herbal teas on drug permeability. Integr. Mol. Med. 3(1) : 453-456.

##### 2014

1. [Iihara N](#), Yoshida T, [Okada T](#), [Nakatsuma A](#), and Kirino Y (2014) Survey of usage of medication with driving with prohibition or caution by the national health insurance claims database in Japan. Jpn J Pharm Health Care Sci 40(2), 67—77

#### [Review articles]

1. [Iihara, N.](#) (2014). “A Continuing Education Program for Pharmacists to Assess Adverse Drug Reactions” Journal of Pharmaceutical Science and Technology 74(5), 298-300.
2. Tsuchiya, F., and [Iihara, N.](#) (2014). “Healthcare IT and medication: How does healthcare IT-ization affect medication development and medication safety assurance?” YAKUGAKU ZASSHI 134(5), 583-584.
3. [Iihara, N.](#), and Kirino, Y. (2014). “A community electronic prescription system connecting physicians, pharmacists, and patients, and utilization of clinical information” YAKUGAKU ZASSHI 134(5), 589-593.

#### [Books]

1. [Okada T](#), and Noji M (2014) Metabolome analysis of medicinal plants and crude drugs —a study case of *Ephedra* plants by comprehensive metabolite analysis using mass spectrometry and multivariate statistical analysis— (Chapter 1 in Part III). In: Kawahara N (Sv) Recent progress of studies on medicinal plants and crude drugs —cultivation and quality evaluation of medicinal plants, and development of Kampo products—. CMC Publishing, Tokyo, pp 122—131 (in Japanese)



## Laboratory of Pharmaceutical Education

### Staff

#### Takayuki Ohshima, Ph. D.

Associate Professor since 2008

Ph.D. Graduate School of Agriculture, Tsukuba University, 2001

#### Shoji Ueki, Ph.D., Lecturer

Ph.D. Graduate School of Human and Environmental Studies,  
Kyoto University, 2002.

### Research

#### Theme 1. Functional regulation of proteins by post-translational modifications (Ohshima)

Post-translational modifications such as ubiquitination, phosphorylation, and acetylation regulate the function of many proteins. Recently, a number of ubiquitin-like proteins (Ubl) have been identified that are covalently linked to lysine residues in target proteins. One Ubl, SUMO-1, also known as PIC1, UBL1, sentrin, GMP1, and SMT3, is an 11-kDa protein that is structurally homologous to ubiquitin. SUMO-1 modification plays an important role in altering the function of modified proteins, including transcriptional activation, nuclear localization, and decreased turnover. SUMO-1 is conjugated to proteins through a series of enzymatic steps. Initially, the ATP-dependent formation of a thioester bond between SUMO-1 and the E1 enzyme complex (SAE1/Uba2) is formed, and SUMO-1 is then transferred to the E2-conjugating enzyme Ubc9. Finally, SUMO-1 is conjugated from Ubc9 directly to a lysine residue of target proteins. The E3 ligase that conjugates SUMO-1 to target molecules in vitro and in vivo has only recently been identified. One group of such E3 ligases, protein inhibitor of activated STAT (PIAS) family proteins homologous to the yeast Siz family protein, has a conserved RING-finger domain, which regulates transactivation of many transcription factors by conjugating SUMO-1. In order to understand the molecular mechanisms by which transcriptional regulation through SUMO-1 modification, we focus the transcription (co)factors involving in cell growth, differentiation, immortalization and attempt to define the biological significance of sumoylation in carcinogenesis.

#### Theme 2. Analyzing the molecular mechanisms by which human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) infection is the cause of morbidity and mortality in adult T-cell leukemia (ATL) (Ohshima).

Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1), a human retrovirus, is the causative agent of adult T-cell leukemia (ATL), an aggressive malignancy of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes. HTLV-1 is also

closely related to HTLV-1-associated myelopathy or tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). Although most HTLV-1-infected people are non-symptomatic, approximately 4% of patients develop ATL after a long period of latent infection (over 50 years). To date, there are few effective therapies available for ATL patients, possibly due to a lack of detailed information about the molecular mechanism of cell growth regulation by HTLV-1.

HTLV-1 basic leucine-zipper factor, HBZ, which is encoded in the complementary strand of the HTLV-1 genome, has been identified. HBZ is a nuclear protein that contains a transactivation domain and a basic leucine-zipper (bZIP) domain in its N- and C-termini, respectively. HBZ interacts with cellular bZIP proteins, in particular with the AP-1 family of transcription factors, and regulates their transcriptional activities, resulting in the control of viral gene transcription from the HTLV-1 promoter. In contrast to other viral protein, HBZ is constitutively expressed in all ATL patient samples because its 3'-LTR is conserved and unmethylated in ATL cells. HBZ may play a central role in the pathogenesis of ATL, however, its function has not yet been understood.

#### Theme3. The Study of the structure and the dynamics of proteins by means of site-directed spin-labeling ESR

The spin label reagent attached to cysteine residue tells us its environment and the structural information of the protein through the ESR spectrum. In other words, the spin label acts as a reporter. In the case of two spin labels introduced into a protein, we can get the distance between two labels by the spectrum. The merit of this method is that we can monitor only the spin label whatever the sample condition is. So we can measure the membrane protein in lipid for example, that is difficult to measure by other spectroscopic method.

### Publications (2014.4~2019.3)

#### [Original papers]

#### 2018

1. Morishita, K., Ueki, S., Fuchi, Y., Murayama, S., Kaneko, T., Narita, N., Kobayashi, S., Hirai, G., Aoki, I. and Karasawa, S. (2018) Self-assembled biradical ureabenzene nanoparticles for magnetic resonance imaging. *ACS Appl. Nano Mater.* 1, 6967-6975.
2. Abe, J., Ueki, S., Yamauchi, S., Arata, T. and Ohba, Y. (2018) Double quantum coherence EPR reveals the structure-function relationships of the cardiac troponin C - troponin I complex regulated by Ca<sup>2+</sup> ions and a phosphomimetic. *Appl. Magn. Reson.* 49, 893-910.

#### 2016

3. Mukai R., and Ohshima T. (2016) Enhanced stabilization of MCL1 by the human T-cell leukemia virus 1 bZIP factor is modulated by blocking the recruitment of cullin 1 to the SCF complex. *Mol. Cell. Biol.* 36, 3075-3085.

### *Laboratory of Pharmaceutical Education*

4. Klionsky, D. J., et al (including Ohshima T.). (2016) Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3<sup>rd</sup> edition). *Autophagy* 12, 1-222.

#### **2015**

5. Mukai R., and Ohshima T. (2016) HTLV-1 bZIP factor suppresses the centromere protein B (CENP-B)-mediated trimethylation of histone H3K9 through the abrogation of DNA-binding ability of CENP-B. *J. Gen. Virol.* 96, 159-164.

#### **2014**

6. Mukai R., and Ohshima T. (2014) HTLV-1 HBZ positively regulates the mTOR signaling pathway via inhibition of GADD34 activity in the cytoplasm. *Oncogene* 33, 2317-2328.
7. Toyama M., Aoyama H., Mukai R., Nakamura M., Yoshimura K., Okamoto M., Ohshima T., Hashimoto Y., and Baba M. (2014) A novel tetramethylnaphthalene derivative selectively inhibits adult T-cell leukemia (ATL) cells in vitro. *Anticancer Res.* 34, 1771-1778.
8. Yasuda, S., Yanagi, T., Yamada, M., Ueki, S., Maruta, S., Inoue, A. and Arata, T. (2014) Nucleotide-dependent displacement and dynamics of the alpha-1 helix in kinesin revealed by site-directed spin labeling EPR. *Biophys. Biochem. Res. Commun.* 443, 911-916.



## Center for Instrumental Analysis

### Staff

**Professor:** Kentaro Yamaguchi, Ph. D (Apr. 2004) (LAC)

**Associate Professor:** Hajime Takeuchi, Ph.D. (Apr. 2013) (LPHS)

**Lecturer:** Kazuaki Ohara, D. Eng. (Apr. 2010)

Educational History:

Graduated from Graduate School of Tokyo University  
in Mar. 1992

### Research

#### Observation of the giant molecules by means of mass spectrometry:

Mass Spectrometry (MS) has been developed and adopted to wide variety of analytical chemistry in recent years.

Although MS was basically developed for high molecular weight substances in the field of biochemistry, the measurement of huge molecules over 10k Da is still very difficult. This is caused by the ionizing problems, stability of the compounds and the existence of various impurities.

We develop some new techniques to overcome these problems by using newly equipped FT-ICR mass spectrometer.

#### Crystalline Sponge-Laser Desorption Ionization:

Recently, crystalline sponge (CS) method was discovered to analyze non-crystalline compounds by means of X-ray crystallography. The laser desorption ionization (LDI) mass spectrometry (MS) is first adopted to use this CS as a matrix for ionization. Since then, this new ionization method (CS-LDI MS) has been developed in this laboratory.

### Publications (2014.4~2019.3)

#### [Original papers]

##### 2018

1. \*Tominaga, M.; Iekushi, A.; Ohara, K.; Kawahata, M.; Itoh, T.; \*Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2018). Crystallization Processes through Self-assembled Materials Dependent on the Substituents of Tetrapodal Adamantanes  
Chem. Lett., 2018, 47, 1279-1281.
2. Hayashi, Y.; Ohara, K.; Taki, R.; Sacki, T.; \*Yamaguchi, K. (2018). Combined analysis of 1,3-benzodioxoles by crystalline sponge X-ray crystallography and laser desorption ionization mass spectrometry.  
Analyst, 2018, 143, 1475-1481.
3. Hirao, T.; Kim, D-S.; Chi, X.; Lynch, V-M., Ohara, K.; \*Park, J-S.; \*Yamaguchi, K.; \*Sessler, J-L. (2018). Control over

multiple molecular states with directional changes driven by molecular recognition. Nat. Commun., 2018, 9, 823.

4. \*Tominaga, M.; Ando, H.; Ohara, K.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2018). Crystal Formation of a Coordination Cage through Spherical Particles Derived from a Tripodal Ligand Containing Adamantane Moiety and Silver(I) Salt.  
Chem. Lett., 2018, 47, 315-317.

##### 2017

1. \*Tominaga, M.; Takahashi, E.; Ukai, H.; Ohara, K.; Itho, T.; Yamaguchi, K. (2017). Solvent-Dependent Self-Assembly and Crystal Structures of a Salen-Based Macrocyclic.  
Org. Lett., 2017, 19(7), 1508-1511.

##### 2016

1. \*Tominaga, M.; Kawaguchi, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Katagiri, K.; Itoh, T.; \*Azumaya, I. (2016). Vesicle Formation of Three-dimensional Trinuclear Silver(I) Complexes Built from Tris-NHC Ligands Bearing Long Alkyl Chains. Chem. Lett., 2016, 45, 1201-1203.
2. \*Tominaga, M.; Noda, A.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Itho, T. (2016). Synthesis, Hollow Spherical Aggregation, and Crystallization of an Adamantane-derived Azacyclophane Containing Triazine Rings.  
Chem. Lett., 2016, 45, 733-775.
3. \*Ohara, K.; Tominaga, M.; Masu, H.; Azumaya, I.; \*Yamaguchi, K. (2016). Adamantane-based Bidendate Metal Complexes in Crystalline and Solution State.  
Anal. Sci., 2016, 32(12), 1347-1352.
4. \*Kawahata, M.; Komagawa, S.; Ohara, K.; Fujita, M.; \*Yamaguchi, K. (2016). High-resolution X-ray structure of methyl salicylate, a time-honored oily medicinal drug, solved by crystalline sponge method.  
Tetrahedron Lett., 2016, 57, 4633-4636.
5. Sawada, T.; Yamagami, M.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Fujita, M. (2016). Peptide [4]Catenane by Folding and Assembly. Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55, 4519-4522.
6. Ishizuka, T.; Watanabe, A.; Kotani, H.; Hong, D.; Satonaka, K.; Wada, T.; Shiota, Y.; Yoshizawa, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kato, S.; \*Fukuzumi, S.; \*Kojima, T. (2016). Homogeneous Photocatalytic Water Oxidation with a Dinuclear Co<sup>III</sup>-Pyridylmethylamine Complex.  
Inorg. Chem., 55, 1154-1164.
7. Wang, S.; Sawada, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Fujita, M. (2016). Capsule-Capsule Conversion by Guest

Encapsulation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 2063-2066.

8. \*Tominaga, M.; Kawaguchi, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Masu, H.; \*Azumaya, I. (2016). Synthesis and crystal structures of twisted three-dimensional assemblies of adamantane-bridged tris-NHC ligands and Ag<sup>I</sup>. *CrystEngComm*, 18, 266-273.

## **2015**

1. \*Ikeda, A.; Iwata, N.; Hino, S.; Mae, T.; Tsuchiya, Y.; Sugikawa, K.; Hirao, T.; Haino, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K. (2015). Liposome collapse resulting from an allosteric interaction between 2,6-dimethyl- $\beta$ -cyclodextrins and lipids. *RSC Adv.*, 5, 77746-77754.
2. Ohara, K.; Nakai, A.; Yamaguchi, K. (2015). Laser desorption ionization of stilbenes in crystalline sponge. *Eur. J. Mass Spectrom.*, 21, 413-421.

## **2014**

1. \*Tominaga, M.; Yoneta, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Itoh, T.; Minamoto, C.; \*Azumaya, I. (2014). Self-Assembly of a Tetrapodal Adamantane with Carbazole Branches into Hollow Spherical Aggregates in Organic Media. *Org. Lett.*, 16, 4622-4625.
2. \*Tominaga, M.; Ukai, H.; Katagiri, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Tubular Structures Bearing Channels in Organic Crystals Composed of Adamantane-Based Macrocycles. *Tetrahedron*, 70, 2576-2581.
3. \*Tominaga, M.; Iekushi, A.; Katagiri, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Channel-Dependent Conformations of Single-Strand Polymers in Organic Networks Composed of Tetrapodal Adamantanes with *N*-heterocyclic Moieties. *Tetrahedron Lett.*, 55, 5789-5792.
4. \*Tominaga, M.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; \*Azumaya, I. (2014). Hollow Sphere Formation from a Three-Dimensional Structure Composed of an Adamantane-Based Cage. *J. Org. Chem.*, 79, 6738-6742.
5. Shinozaki, Y.; Yoshikawa, I.; Araki, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kawano, S.; Tanaka, K.; Araki, Y.; Wada, T.; \*Otsuki, J. (2014). Coordination Oligomers and Polymers of an Oxazole-appended Zinc Chlorophyll Derivative. *Chem. Lett.*, 43, 862-864.



***Laboratory for Neural Circuit Systems***  
***Institute of Neuroscience***

**Staff**

**Takashi Tominaga, Ph.D.**

Associate Professor since 2005

D.Sc. in University of Tsukuba, 1994

**Yoko Tominaga**

Research Assistant since 2006

**Makiko Taketoshi**

Research Assistant since 2016

**Pooja Gusain**

Postdoctoral fellow

-----

**Takaaki Shirahata, Ph.D.**

Lecturer since 2013

Ph.D. Graduate school of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, 2006

**Research**

Since the expansion of the Institute of Neuroscience, Tokushima Research areas of the laboratory

I. Study of neural circuit mechanisms of learning and memory with optical recording methods

The primary interest of the laboratory is the neural circuit mechanisms of higher cognitive functions, such as learning and memory, in the brain. A measurement method that makes the laboratory unique in the field is an optical recording method that uses voltage-sensitive dye (VSD) with electrophysiology. As one of the leading laboratories in the use of this technique, we have been continuously developing the method since the 90s and have provided established tools to colleges throughout the world.

II. Analysis of the electrophysiological control of excitable membranes in connection with ciliary structures.

By focusing on the role of information integration in the membrane potentials of cells, we have used the model organism, paramecium, which is the simplest single-celled animal, to study the mechanisms of the membrane potential control of cilia.

Specific research aims

Area I

1. Neural circuitry mechanisms of the limbic system: Optical study. The limbic system is a brain structure that is critical for emotion and declarative memory. The limbic system consists of many areas, including the hippocampus, amygdala, and associated cortical systems, such as the entorhinal and piriform cortices. We are

analyzing the function of these circuits by visualizing neural activity with the VSD optical recording methods.

We have revealed reverberation circuits and information integration mechanisms in the deep layers of the entorhinal and piriform cortices in association with the hippocampal neural circuit (Science, 1996; Neurosci. Res., 2008) with Professor Toshio Iijima's group at Tohoku University. In addition, we have found that neuronal signals from layer III of the medial entorhinal cortex are critical for temporal association memory formation (Science, 2011) with Professor Susumu Tonegawa's laboratory at the Picower center for learning and memory at MIT. We have also revealed information integration processes in the entorhinal cortex (Eur. J. Neurosci., 2007) with Dr. Riichi Kajiwara and Dr. Ichiro Takashima's group at AIST Japan. We showed that the D-current plays an important role in the integration of neural activity in the entorhinal cortex in collaboration with Dr. Riichi Kajiwara (Japan Society for Neuroscience, 2012; Society for Neuroscience, 2012; supported by KAKENHI).

2. Development of an optical measurement microscope: stimulation pattern with a confocal microscope system and a new optical measurement.

The optical recording method with VSD requires high-speed and low-noise imaging. This requires new special optics. We have been developing special optics that meet these requirements (J. Neurosci. Methods, 2000; now commercially available as THT-microscope, BrainVision).

We have also developed special new ultra-high-speed and low-noise confocal optics (submitted; supported by JST tansaku, A-STEP). We have developed a microscope that allows us to conduct light stimulus patterns to the neural networks (SFN abstr., 2011). Recently, we have started a project to develop a special chamber that is suitable for these experiments (Supported by JST A-STEP, 2012-2013).

3. Mechanisms of late-onset brain dysfunctions caused by early transient exposure to chemicals and drugs.

There are several lines of evidence that indicate that the early transient exposure to certain chemicals during brain development results in the malfunctioning of cognitive function in adulthood. The neural mechanisms of these effects are largely unknown. We are evaluating these neural mechanisms with our optical recording methods as part of the research team that is supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare (2008-, 2015-).

We have shown that the administration of valproic acid, which is the first-line drug used in the treatment of epilepsy, during pregnancy causes a collapse of the balance of excitation and inhibition in children born to these mothers (Japanese Society of Toxicology, 2012). This study is joint research that is being conducted with

*Laboratory for Neural Circuit Systems*  
*Institute of Neuroscience*

Kentaro Tanemura sensei of Tohoku University, Dr. Yoshikazu Nakajima of Nara Institute of Science and Technology, and the teacher Katsuhide Igarashi of the Japan Institute of Health Sciences. We organized a symposium at the Japan Neuroscience Society in Kyoto in June 2013.

4. Study of the Application of optical measurement methods to test ES cell function.

This study was initiated in 2012 and is intended to use the optical recording method with VSD to characterize cells that are differentiated from human ES cells. This is joint research that is being conducted with Prof. Katsunori Sasaki, Shinshu University [supported by KAKENHI (A)].

5. Visualization of cell-specific membrane potential responses by the introduction of voltage sensitive fluorescent protein (VSFP), which is a new membrane potential-sensitive protein.

In collaboration with Dr. Thomas Knopfel at RIKEN BSI, we have succeeded in detecting optical signal-specific hippocampal pyramidal cells by introducing a new VSFP from 2012. The detection of cell-specific signals are made possible in specimens in vivo by the further development of this technique.

6. Detection and use of the optical signals from neural excitation with a polarized light microscope.

This is joint research that is being conducted with Dr. Tomomi Tani and Dr. Oldenburg of Woods Hole MBL. In this study, we aim to detect changes in nerve optical properties, such as polarization, that are caused by nerve excitation. In March of 2013, we will visit the MBL for this purpose.

7. Studies of the mechanisms of regulation by a variety of factors and the neural responses of hippocampal neural synapses.

We are collaborating with various laboratories to apply our method in order to examine the neural pathologies of diseases, such as Alzheimer's disease, and other factors (J. Neurosci., 1996; Neurosci. Letters, 1997; J. Neurosci., 2002; PNAS, 2004; Neuropharmacol., 2005).

8. Regulation mechanisms of neural activity by inhibitory synapses in the hippocampus.

The unique feature of VSD imaging compared to other biological imaging methods is that it can measure hyperpolarization and, thus, inhibitory neural responses. From this point of view, we found depolarizing GABA responses in area CA1 in response to tetanic stimulation (J. Neurophysiol., 2002; Pflüger's Arch., 2010). In addition, we found perisomatic inhibitory actions with feedforward inhibition (Neurosci. Res., 2009).

#### Area II

1. Physiological studies of osmoregulatory mechanisms and contractile vacuoles of Paramecium.

For the first time, we have applied electrophysiological methods to the study of the Paramecium organelles, the contractile vacuoles, and have revealed the membrane dynamics that are involved in this

periodic activity (J. Exp. Biol., 1997a, b; 1998a, b; J. Cell Sci., 1999; J. Exp. Biol., 2005).

2. Physiological studies of membrane proteins and cilia of paramecium response mechanisms.

The use of recent techniques of RNA interference knockdown in combination with the whole genome project of the Paramecium has enabled us to knock down particular proteins that are associated with cilia disease (so-called ciliopathy). We have found that the absence of some molecules that have been thought to be structural proteins induces behavioral changes. By applying electrophysiological methods to this mutant, we have examined the relationship of that behavior and the membrane responses and found that some of these "structural proteins" are actually involved in membrane potential-mediated signal transduction (e.g., Eukary. Cell, 2012). This is joint research that is being conducted with Prof. Hori of Yamaguchi University.

---

#### **Analysis of Nonlinear Phenomena of Mathematical Models of Neurons (Takaaki Shirahata)**

Individual neurons are capable of producing action potentials or spikes in response to external stimulation through the interactions of various ionic channels expressed on the plasma membrane of neurons. Based on data derived from the electrophysiological experiments, various mathematical models which reproduce the electrical excitability of individual neurons are developed (e.g., nonlinear ordinary differential equations). By analyzing the mathematical models in detail one can understand the dynamics of individual neurons. Modeling studies are suggested to be useful for studying drugs which are used for the therapy of channelopathy. In addition, based on the theory proposed by US mathematician and physicist, modeling studies are also expected to be useful for developing medical devices. Taking the above into account, this laboratory is investigating ordinary differential equations which describe the electrical excitability of individual neurons.

1. Research about a ghostbursting phenomenon of electrosensory pyramidal neurons in weakly electric fish
2. Research about pacemaking of RPa1 neurons in snail *Helix pomatia*
3. Research about the spiking activity of neocortical pyramidal neurons
4. Research about the spiking activity of vibrissa motoneurons
5. Research about the spiking activity of circadian pacemaker neurons in the suprachiasmatic nucleus
6. Research about the spiking activity of medial vestibular nucleus neurons
7. Research about the dynamics of retinal horizontal cells



8. Research about the dynamics of pseudo-plateau bursting of endocrine cells

---

**Publications (2014.4~2019.3)**

---

**[Original papers]**

\*Corresponding author

**2019**

1. \*Kajiwara R, Tominaga Y, Tominaga T (2019) Network plasticity involved in the spread of neural activity within the rhinal cortices as revealed by voltage-sensitive dye imaging in mouse brain slices *Front. Cell. Neurosci.* doi: 10.3389/fncel.2019.00020 2019年1月

**2018**

1. Tominaga, Y., Taketosh M., Tominaga, T.\*, (2018) Overall assay of neuronal signal propagation pattern with long-term potentiation (LTP) in hippocampal slices from the CA1 area with fast voltage-sensitive dye imaging *Front. Cell Neurosci.*, 12:389 doi: 10.3389/fncel.2018.00389
2. Shirahata, T. (2018). The relationship between burst regularity and spike-generating sodium conductance in a mathematical model of snail RPa1 neurons. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 12, 151-156.
3. Shirahata, T. (2018). Numerical study of the bistability of a mathematical model of neocortical pyramidal neurons. *Applied Mathematical Sciences* 12, 105-114.

**2017**

4. Shirahata, T. (2017). Dependence of the ghostbursting model's dynamical states on the current injected into the dendritic compartment and the ratio of somatic to total surface areas. *Advanced Studies in Theoretical Physics* 11, 561-565.
5. Shirahata, T. (2017). A Mathematical Modeling Study of Dopaminergic Retinal Neurons under Hyperpolarized Conditions. *International Journal of Theoretical and Mathematical Physics* 7, 4-8.

**2016**

6. Yoshimura, H., Sugai, T., Kato, N., Tominaga, T., Tominaga, Y., Hasegawa, T., Yao, C., and Akamatsu, T. Interplay between non-NMDA and NMDA receptor activation during oscillatory wave propagation: Analyses of caffeine-induced oscillations in the visual cortex of rats. *Neural Networks*. 79:141-149 (2016) DOI: 10.1016/j.neunet.2016.03.012
7. \*Tominaga T and Tominaga Y (2016). Paired burst stimulation causes GABAA receptor-dependent spike firing facilitation in CA1 of rat hippocampal slices. *Front. Cell. Neurosci.* 10:9. doi: 10.3389/fncel.2016.00009
8. Shirahata, T. (2016). The Relationship of Sodium and

Potassium Conductances with Dynamic States of a Mathematical Model of Electrosensory Pyramidal Neurons. *Applied Mathematics* 7(9), 819-823.

9. Shirahata, T. (2016). Dynamics of a Pituitary Cell Model: Dependence on Long-Lasting External Stimulation and Potassium Conductance Kinetics. *Applied Mathematics* 7(9), 861-866.
10. Shirahata, T. (2016). Quantitative evaluations of the contribution of the excitatory ionic conductance to repetitive spiking in a mathematical model of medial vestibular nucleus neurons. *Acta Biologica Hungarica* 67(2), 215-219.
11. Shirahata, T. (2016). Dynamic Behavior Induced by the Cooperation between Two Different Ionic Conductances in a Mathematical Model of Vibrissa Motoneurons. *Applied Mathematics* 7(10), 1043-1048.
12. Shirahata, T. (2016). The Effect of Variations in Ionic Conductance Values on the Suppression of Repetitive Spiking in a Mathematical Model of Type-A Medial Vestibular Nucleus Neurons. *Applied Mathematics* 7(10), 1134-1139.
13. Shirahata, T. (2016). Evaluating Bistability in a Mathematical Model of Circadian Pacemaker Neurons. *International Journal of Theoretical and Mathematical Physics* 6(3), 99-103.
14. Shirahata, T. (2016). The Effect of Variations in Ionic Conductance Values on the Dynamics of a Mathematical Model of Non-Spiking A-Type Horizontal Cells in the Rabbit Retina. *Applied Mathematics* 7(12), 1297-1302.

**2015**

15. Juliandi B, Tanemura K, Igarashi K, Tominaga T, Furukawa Y, Otsuka M, Moriyama N, Ikegami D, Abematsu M, Sanosaka T, Tsujimura K, Narita M, Kanno J, Nakashima K (2015) Reduced Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognitive Impairments following Prenatal Treatment of the Antiepileptic Drug Valproic Acid. *Stem Cell Rep.*:1-14.. doi:10.1016/j.stemcr.2015.10.012
16. Shirahata, T. (2015). Evaluation of kinetic properties of dendritic potassium current in ghostbursting model of electrosensory neurons. *Applied Mathematics* 6(1), 12
17. Shirahata, T. (2015). Numerical Simulation Analysis of a Mathematical Model of Circadian Pacemaker Neurons. *Applied Mathematics* 6(8), 1214-1219.
18. Shirahata, T. (2015). Numerical Study of a Mathematical Model of Vibrissa Motoneurons: The Relationship between Repetitive Spiking and Two Types of Sodium Conductance. *International Journal of Theoretical and Mathematical Physics* 5(3), 48-52.
19. Shirahata, T. (2015). Numerical Simulation of Bistability between Regular Bursting and Chaotic Spiking in a

*Laboratory for Neural Circuit Systems*  
*Institute of Neuroscience*

Mathematical Model of Snail Neurons. *International Journal of Theoretical and Mathematical Physics* 5(5), 145-150.

**2014**

20. Shirahata, T. (2014). Effect of sodium conductance variations on electrical behavior of a neocortical neuron model. *Acta Biologica Hungarica* 65(4), 379-384.