

# 教育・研究年報

Annual Report

第3号

2008年



徳島文理大学 香川薬学部

Kagawa School of Pharmaceutical Sciences  
Tokushima Bunri University

# 教育・研究年報

Annual Report

第 3 号

2008 年

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3号の発刊にあたって

徳島文理大学香川薬学部 学部長 原山 尚

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）の育成教育を理念に掲げ平成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。さて、香川薬学部には課せられた第一の使命は社会的要請に応えられる職業人の養成と、基礎科学の振興に貢献する人材の育成に努めることでもあります。そこで、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います。また、現在、健康で安全かつ安心な社会を実現するために、薬学教育修了者への期待は、医療の現場以外でも大きく高まっています。この期待に応えるため、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、力一杯の活動を行ってきました。平成18年4月、18講座と1研究所（神経科学研究所）が完備し、香川薬学部としての全容が整いました。加えて、(株)センカ・ファーマシーのご寄付により、「センカ創薬実践科学寄付講座」が設置されましたことは、本学部の研究・技術開発力に対する社会の評価も得られつつある証左と存じます。さらに、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2学科制で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、平成19年3月、創刊号を発刊致して以来、今回で第3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けましたらありがたく存じます。

今回第3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々に心より深謝いたします。

## 目 次

香川薬学部年報第3号の発刊にあたって

学部長 原山 尚

### 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           | 26 |

### II. 各講座の教育・研究業績概況

|                 |     |
|-----------------|-----|
| 医療薬学講座          | 27  |
| 生薬・天然物化学講座      | 31  |
| 解析化学講座          | 39  |
| 有機物理化学講座        | 49  |
| 薬事科学講座          | 53  |
| 医薬化学講座          | 57  |
| 生体防御学講座         | 61  |
| 薬物治療学講座         | 65  |
| 薬理学講座           | 69  |
| 製剤学講座           | 75  |
| 機能生物学講座         | 77  |
| 生理化学講座          | 87  |
| 分子生物学講座         | 95  |
| 衛生薬学講座          | 101 |
| 生物物理学講座         | 105 |
| 病態生理学講座         | 117 |
| 放射化学講座          | 123 |
| 薬物動態学講座         | 125 |
| 中央機器室           | 133 |
| センカ創薬実践科学（寄付講座） | 135 |
| 神経科学研究所         | 137 |

|                    |     |
|--------------------|-----|
| Annual Report（英語版） | 143 |
|--------------------|-----|

# 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 (R I) 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.  
全18講座・1研究所の設置, 完了.
- 
- 2007 (平成19年) 研究所 (神経科学研究所) を4部門に拡充.

## 組 織

(2008年12月31日現在)

### 徳島文理大学・香川薬学部

|      |                 |
|------|-----------------|
| 創薬学科 | (2004年4月設置：旧課程) |
| 薬学科  | (2006年4月設置：新課程) |
| 薬科学科 | (2006年4月設置：新課程) |

### 徳島文理大学大学院

#### 香川薬学研究科 創薬科学専攻

#### 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)  |
| 有機物理化学講座   | (2004年4月)  |
| 薬事科学講座     | (2004年4月)  |
| 医薬化学講座     | (2004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)  |
| 薬理学講座      | (2004年4月)  |
| 製剤学講座      | (2006年4月)  |
| 機能生物学講座    | (2005年4月)  |
| 生理化学講座     | (2004年4月)  |
| 分子生物学講座    | (2004年4月)  |
| 衛生薬学講座     | (2005年9月)  |
| 生物物理学講座    | (2005年4月)  |
| 病態生理学講座    | (2005年10月) |
| 放射化学講座     | (2006年4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) |
| R I 実験施設 | (2005年4月) |
| 実験動物研究施設 | (2005年4月) |

#### 事務室

### 寄付講座

|           |            |
|-----------|------------|
| センカ創薬実践科学 | (2006年10月) |
|-----------|------------|

## 1. 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に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幅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130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、時代の要請に応えていく。

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には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（入学定員20名）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、薬科学科

### (1) 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広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。

### (2) 薬科学科

ライフサイエンス部門の人材および薬学を担う研究者・技術者を養成するために、ライフサイエンス基礎科目および薬学専門科目を充実させる。

#### ① ライフサイエンス部門で活躍できる人材の養成

食品あるいは化粧品は一般的な薬と異なり、非常に多くの物質を含んでいる。それらの生体における役割解明には、物質と生体の相互作用についての理解が必須である。ライフサイエンスの基礎をなす基礎薬学(物理系、化学系、生物系)では、食品、化粧品等について上記の観点から作用、安全性を適切に評価できる人材を育成する。

#### ② 薬学研究者・技術者の育成

薬学修了者は基礎生物学研究者・技術者のおよそ2割を占める。基礎生物学の進展はそのスピードが早く、加えて内容は専門化の一途を辿っている。その変化に的確に対応できる人材を育成する。

(7) 分子生物学、分子遺伝学、細胞生物学、いわゆるバイオとよばれる分野は様変わりしている。薬学研究者・技術者はこれらの領域の進歩に十分対応できる力量を備えている必要がある。従って、本学科では、これらの分野の教育・研究を充実させる。

(4) 薬学研究者・技術者の大きな目的のひとつに創薬への貢献がある。疾患原因の同定(仮説)、前臨床試験(化合物探索、化合物評価、候補化合物選定など)、臨床試験の過程を経て「くすり」(創薬の完了)となる。

(a) 疾患の原因同定は最近のバイオ及び情報処理の進歩により、パラダイムシフトが生じている。従って、今後ますます医薬品情報学と呼ばれる学問領域が医薬品開発には重要



となる。本学には、工学部に情報システム工学科が設置されており、同科との連携により、医薬品情報学に関する高度な研究・教育を展開する。

(b) 前臨床試験に入ると、有機化学、薬理学、製剤学、薬物動態学、分析化学に通じた研究者・技術者が中核となる。これらの分野における教育と研究を重点的に行う。

(c) 医薬品開発過程及び医薬品の市販後においても、医薬品にはその性格上、様々な規制が存在する。それら規制とそれに基づく行政を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、公共政策に関する研究・教育を推進する。

## 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

#### (1) 薬学科

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、ヒューマニ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) 薬科学科

薬科学科のカリキュラムはライフサイエンスに必要な科目および専門的薬学研究者・技術者養成充実のために必要な科目を中心に科目編成を行った。

- ① 充実したライフサイエンス基礎（生物系、物理系、化学系）教育を行う。
- ② ライフサイエンス専門分野（バイオ、食品、化粧品等）で活躍できる人材を養成する。
- ③ 薬学研究者・技術者養成に必要な高度な薬学専門教育・研究を行う。
- ④ 創薬研究者・技術者養成のため、医薬品開発過程の各過程について専門的教育を行う。
- ⑤ 特に、ナノ物質工学科と連携して、製剤、DDSの研究開発に携わる人材の養成を行う。

### 2. 教育課程の特色

#### (1) 薬学科

- 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。

#### (2) 薬科学科

- ① ライフサイエンス基礎科目および薬学専門科目の充実

により、専門性の高いライフサイエンス従事者および薬学研究者・技術者を育成することを目的とする。

- ② 創薬における薬物動態、薬物送達システム（DDS）の教育・研究において同一キャンパス内の「ナノ物質工学科」との連携は、他の大学にない特色である。
- ③ 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。
- ④ 総合大学であることの利点は、文学部・工学部と連携して専門の基礎となる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。このことはライフサイエンスに必要な基礎学問充実に大きな利点となる。

### 3. 教育方法および履修指導方法

#### (1) 薬学科

- 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。

#### (2) 薬科学科

- ① 薬科学の基礎知識を修得させるため、1年次に数学、物理学、化学、生物学の講義を充実させる。また、2年次、3年次では、午前中は講義、午後は実習を中心に行い、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。
- ② 低学年時から、研究室に仮配属させ、学生実習の内容を一層深化させ得る指導を行う。
- ③ 4年次は、高度な薬科学教育を重視し、専門性の高い有機化学系、生物系および物理系科目を選択必修とした。また、卒業論文のための特別研究を必修科目とし、その知識を深化させる。



## 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に、平成21年度入試（募集人員は薬学科130、薬科学科20）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。

ここでは、平成20年度入試で導入された変更点を中心に、香川薬学部における平成21年度入試の全日程につき紹介する。

### (1) AO入試（合意・出願後は専願扱いで、募集人員は薬学科13、薬科学科8）

本学では20年度入試で新設された入試制度で、「2009年度AO入試要項」には、香川薬学部のアドミッション・ポリシーが次のように記載されている。

#### 1. 薬学科（6年制）

薬と医療のエキスパートである「薬剤師」を養成します。そのため、社会で医療人（薬剤師）として活躍したいという意欲のある人を募集します。

#### 2. 薬科学科（4年制）

基礎薬学・基礎医学を中心とする生命科学の知識と研究能力（問題解決・自己表現能力を含む）を備えた「薬のサイエンティスト」を養成します。

そのため、生命科学の発展に尽力し、社会に科学の成果を還元しようという意識をもつことのできる人を募集します。

今年度のエントリー受付期間は2008年6月2日から2009年3月16日までで、面談日には事前に送付の薬学・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。

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、昨年に続き、いわゆる「入学前教育」を実施している。各人に入学までのチューターを割当てるとともに、必要な教科書と課題を送り、毎月レポート提出を求めている。さらに今年度はスクーリングも実施し、ほとんど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。仕上げには今年度入試問題への解答の提出を求める。

提出物にはチューターが指導上のコメントを付して返却する。

### (2) 特別推薦（指定校制推薦）入試（専願で、募集人員は推薦入試全体で、薬学科65、薬科学科3）

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（募集人員は推薦入試全体で、薬学科65、薬科学科3）

香川薬学部でも今年度からⅡ期に参入した。選考場は福岡、岡山、大阪、東京の4ヶ所で、徳島キャンパス薬学部と同じ時間帯に実施した。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、今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。）

今回の受験者の選択割合をみると、化学50%、英語37.5%、生物12.5%（20年度入試では、化学50%、英語32%、生物18%）であった。

### (4) 一般入試・前期A日程、B日程（募集人員は薬学科32、薬科学科3）

20年度入試から試験科目を3科目から2科目にしぼった。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。

20年度入試のA日程における選択比率は英語54%、数学46%であった。B日程の選択比率は化学71%、生物29%であった。

### (5) 一般入試・後期A日程、B日程（募集人員は薬学科10、薬科学科2）

試験日が異なるほかは、(4)のA日程、B日程と同様である。20年度入試のA日程における選択比率は数学62.5%、英語37.5%、B日程の選択比率は化学87.5%、生物12.5%であった。

### (6) センター試験利用入試（募集人員は、Ⅰ期が薬学科5、薬科学科2、Ⅱ期が薬学科3、薬科学科1、Ⅲ期が薬学科2、薬科学科1）

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」および「数学Ⅱ・数学B」、「物理Ⅰ」、「化学Ⅰ」、「生物Ⅰ」、「英語」（リスニングを除く）の6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。）

昨年度Ⅲ期が新設され、センター試験利用で3回出願可能となっているほか、今年度を含む3年間のセンター試験の成績が利用できるようになった。

(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、本学部でも昨年度に新設した。出願資格は、平成21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。

(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」を新設したが、定員に余裕のある場合のみ受け入れるので、20年度は薬科学科のみが募集対象となり、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薬学科・薬科学科2年と薬学科4年にも拡張し、医療系・理工系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ている。

他にも、募集人員が若干名の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）があるが、本学部への出願はなかった。

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 20 年度 授業科目一覧

## 薬学科・薬科学科

| 講義科目名    | 単位数       | 学年       | 担当教員         | 科目内容   |
|----------|-----------|----------|--------------|--|
| 薬学概論     | 1.5<br>必修 | 1年<br>前期 | 原山尚          | 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。        |
| 基礎有機化学 1 | 1.5<br>必修 | 1年<br>前期 | 原山尚          | 高校で学習した化学を復習しつつ、原子の電子配置、軌道、共有結合の成り立ち、結合の極性と電気陰性度、さらに酸と塩基など有機化学の基礎となる知識を習得する。 |
| 基礎有機化学 2 | 1.5<br>選択 | 1年<br>後期 | 東屋功<br>富永昌英  | 化学結合の電子論を官能基に発展させ、置換、付加、脱離など、共有結合の切断および生成を伴う反応について学ぶ。                        |
| 生物科学 1   | 1.5<br>必修 | 1年<br>後期 | 宮澤宏<br>喜納克仁  | 生体を構成する有機分子について学び、遺伝情報を担う DNA の複製・修復、遺伝情報発現機構を理解する。                          |
| 物理化学 1   | 1.5<br>必修 | 1年<br>後期 | 伊藤悦朗<br>松尾亮太 | 熱力学概念の徹底的理解に立ち、薬学で重要な系の物理化学的考え方と手法について学ぶ。                                    |
| 有機化学 1   | 1.5<br>必修 | 1年<br>後期 | 東屋功<br>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。                        |
| 細胞生物学 1  | 1.5<br>必修 | 1年<br>後期 | 高橋知子<br>三井洋司 | 細胞の基本的な構造と機能、特に膜の構造と輸送、細胞骨格、細胞内区分と輸送及び染色体と細胞分裂を学ぶ。                           |
| 分析化学 1   | 1.5<br>必修 | 1年<br>後期 | 檀上博史         | 基本的な分析法である重量分析、容量分析、分光分析について学び、基本的な薬品分析法について概要を理解する。                         |
| 薬用資源学    | 1.5<br>選択 | 1年<br>後期 | 関田節子<br>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。                                 |
| 有機化学 2   | 1.5<br>選択 | 2年<br>前期 | 東屋功<br>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。                          |

| 講義科目名         | 単位数                | 学年       | 担当教員  | 科目内容   |
|---------------|--------------------|----------|---|--|
| 物理化学2         | 1.5<br>必修          | 2年<br>前期 | 山口健太郎   | 分光学の基礎的事項およびこれに基づく分析法、さらに各種大型機器分析手法について理解する。   |
| 生物科学2         | 1.5<br>選択          | 2年<br>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。                           |
| 細胞生物学2        | 1.5<br>必修          | 2年<br>前期 | 三井洋司<br>高橋知子                                    | 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。  |
| 生薬学           | 1.5<br>必修          | 2年<br>前期 | 関田節子  | 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基本的な知識を学ぶ。         |
| 機能形態学1        | 2<br>必修            | 2年<br>前期 | 伊藤康一<br>得丸博史                                    | 解剖学、生理学、生化学を基礎に病態生理学、薬理学、薬学治療学を学ぶ上に必要な人体の神経系(自律神経、中枢神経、体性神経)、循環器系、骨格・筋肉系の正常構造・機能を理解する。 |
| 微生物学1         | 1.5<br>必修          | 2年<br>前期 | 大島隆幸  | 主な微生物の生活環、分類、構造と機能、代謝や遺伝様式について学ぶ。  |
| 医療コミュニケーション入門 | 1.5<br>薬必修<br>薬科選択 | 2年<br>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。(薬学科：必修，薬科学科：選択)                        |
| 化学実習          | 2<br>必修            | 2年<br>前期 | 医薬化学講座<br>放射化学講座                                | 薬学において基盤となる化学について、有機化学実験・物理化学実験を通じて学ぶ。   |
| 生物実習          | 2<br>必修            | 2年<br>前期 | 桐野豊 伊藤悦朗<br>松尾亮太 北村美一郎<br>定本久世 小林卓<br>窪田剛志 岸本泰司 | モル濃度の計算や緩衝液の理論等から、溶液の基本的性質を理解する。また、モデル細胞を用いた講義・実験から、細胞膜の性質を理解する。                       |

| 講義科目名      | 単位数       | 学年       | 担当教員                                      | 科目内容   |
|------------|-----------|----------|---|--|
| 機能形態学 2    | 2<br>必修   | 2年<br>後期 | 伊藤康一<br>渡邊正知                              | 解剖学、生理学、生化学を基礎に病態生理学、薬理学、薬学治療学を学ぶ上に必要な人体の神経系(自律神経、中枢神経、体性神経)、循環器系、骨格・筋肉系の正常構造・機能を理解する。 |
| 物理化学 3     | 1.5<br>選択 | 2年<br>後期 | 谷口仁                                       | 医薬品などの化学物質の変化を理解するのに重要な化学反応速度論や化学平衡につき、例にもとづいて学ぶ。                                      |
| 有機化学 3     | 1.5<br>必修 | 2年<br>後期 | 藤島利江                                      | エノラートアニオンの化学、生体関連物質としての有機化合物を、立体構造、及び官能基の特性から理解する。                                     |
| 微生物学 2     | 1.5<br>選択 | 2年<br>後期 | 大島隆幸                                      | ウイルスを中心とした感染症全般について学ぶと共に、微生物を利用した遺伝子工学について理解する。  |
| 衛生化学 1     | 1.5<br>必修 | 2年<br>後期 | 田元浩一                                      | 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。   |
| 薬理学 1      | 1.5<br>必修 | 2年<br>後期 | 伊藤康一 得丸博史<br>渡邊正知                         | 治療薬の作用機序に関する基本的知識を習得し、薬理学が医薬品の選択、適正使用の基礎となることを学ぶ。                                      |
| 天然物化学      | 2<br>必修   | 2年<br>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、生合成、薬理作用などを学ぶ。                                     |
| 医療倫理学      | 1.5<br>必修 | 2年<br>後期 | 嶋本典夫                                      | 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。                                 |
| 生物物理学 1    | 1.5<br>必修 | 2年<br>後期 | 桐野豊 松尾亮太<br>北村美一郎                         | タンパク質等の生体分子の構造や機能について学ぶ。また、緩衝液および電解質溶液の理論と電気化学の話題を解説し、演習を行う。                           |
| 薬学実習 1 (A) | 2<br>必修   | 2年<br>後期 | 東屋功 富永昌英 片桐幸<br>輔 榊飛雄真 山口健太郎<br>檀上博史 川幡正俊 | 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。  |
| 薬学実習 1 (B) | 2<br>必修   | 2年<br>後期 | 関田節子 代田修<br>岡田岳人<br>安元(森)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。                                     |

| 講義科目       | 単位数       | 学年       | 担当教員                                   | 科目内容  |
|------------|-----------|----------|--|---|
| 化学計算演習     | 1.5<br>選択 | 1年<br>前期 | 喜納克仁<br>檀上博史                           | mol 計算、pH 計算など化学・生物および薬学の最も基礎の計算を演習を通じて習得する。  |
| 分析化学 2     | 1.5<br>必修 | 2年<br>前期 | 山口健太郎                                  | 大型機器分析による生体分子の分析に焦点を絞り、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学ぶ。                             |
| 薬学実習 1 C   | 2<br>必修   | 3年<br>前期 | 宮澤宏 喜納克仁 小森理絵<br>小林隆信 三井洋司<br>高橋知子 松尾平 | 遺伝子が複製増幅されるしくみとタンパク質の発現のしくみを実体験する。トリ受精卵の発生過程の観察、ヒト培養細胞の分裂と抗がん剤作用などの実習から生命科学の魅力と技術を学ぶ。 |
| 薬学実習 2 (A) | 2<br>必修   | 3年<br>前期 | 岩田誠 大岡嘉治 竹内一<br>横田彩 丸山徳見<br>大島隆幸 榊原紀和  | 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を習得する。また代表的な微生物の分離、同定法を習得する。                                |
| 薬学実習 2 (B) | 2<br>必修   | 3年<br>前期 | 田元浩一 丸山徳見<br>野地裕美 大島隆幸<br>桐山賀充 榊原紀和    | 人の健康を維持するために、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。                                  |
| 衛生化学 2     | 1.5<br>選択 | 3年<br>前期 | 田元浩一                                   | 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。            |
| 衛生化学 3     | 1.5<br>選択 | 3年<br>前期 | 大岡嘉治<br>松尾亮太                           | 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。  |
| 東洋医学概論     | 1.5<br>選択 | 3年<br>前期 | 関田節子                                   | 東洋医学、特に漢方医学の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いる。「証」及び基礎的知識を習得する。                         |
| 化学療法学      | 1.5<br>必修 | 3年<br>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。                                    |
| 分子薬理学 1    | 1.5<br>必修 | 3年<br>前期 | 伊藤康一<br>渡邊正知                           | 解剖学、生理学、生化学、機能形態学を基礎に、薬物作用の分子メカニズムについて学ぶ。   |
| 病態生理学 1    | 1.5<br>必修 | 3年<br>前期 | 小西史朗<br>富永貴志                           | 心臓血管・呼吸器・消化器系疾患や内分泌・代謝疾患の発症機構および治療法を学習する。   |



|          |                        |          |   |   |
|----------|------------------------|----------|---|---|
| 放射線科学    | 1.5<br>薬必修<br>薬科選<br>択 | 3年<br>前期 | 谷口仁                                       | 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。   |
| 生物物理学2   | 1.5<br>必修              | 3年<br>前期 | 桐野豊 伊藤悦朗<br>北村美一郎 松尾亮太                    | シグナル伝達に関わる分子やタンパク質、また物理製剤学を学ぶ上でも重要な界面化学やコロイド化学について学ぶ。   |
| 薬剤学1     | 1.5<br>必修              | 3年<br>前期 | 加藤善久                                      | 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するために、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する。薬物の生体内運命を理解するために、吸収、分布、代謝、排泄の過程に関する基本的知識を修得する。 |
| 反応有機化学   | 1.5<br>選択              | 3年<br>前期 | 東屋功                                       | 周期表を元に、化合物の反応性、特に塩基性、求核性を決める要因について学ぶ。目的物の合成経路を設計することを目的として、生成物から原料を予測する逆合成について学ぶ。                               |
| 薬学実習3A   | 2<br>必修                | 3年<br>後期 | 小西史朗 富永貴志 栗生俊彦<br>益岡尚由 宋時栄<br>中島健太郎 加藤千恵子 | 薬物治療学で取り上げた主要な疾患の病理組織標本を顕微鏡観察し、薬物治療の対象となる疾患の病態の理解を深める。  |
| 薬学実習2C   | 2<br>必修                | 3年<br>後期 | 伊藤康一 嶋本典夫 得丸博史<br>渡邊正知 相川義勝<br>清水千草 石原康宏  | 2・3年次の薬理学1 および分子薬理学1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。  |
| 薬学実習3(A) | 2<br>必修                | 3年<br>後期 | 小西史朗 宋時栄 富永貴志<br>栗生俊彦 益岡尚由<br>中島健太郎 加藤千恵子 | 疾病の発症機構や治療法を理解するため、生体の仕組みを実技実習により観察する。また、病理組織標本を顕微鏡観察し、薬物治療の対象となる疾患の病態の理解を深める。                                  |
| 薬学実習3(B) | 2 必修                   | 3年<br>後期 | 牧野悠治 栗田拓朗 白畑孝明                            | 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・理解することにより臨床現場で使用される医薬品の物理化学的基礎を習得する。  |
| 薬学実習3(C) | 2<br>必修                | 3年<br>後期 | 尾熊隆嘉 加藤善久 跡部一孝                            | 薬効や副作用を薬物の体内動態から定量的に理解できるようになるために、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する。  |
| 医薬品安全性学  | 1.5<br>必修              | 3年<br>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   |

|         |                        |          |                        |  |
|---------|------------------------|----------|------------------------|--|
| 医薬化学 1  | 1.5<br>必修              | 3年<br>後期 | 原山尚                    | 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。 |
| 薬剤学 2   | 1.5<br>必修              | 3年<br>後期 | 加藤善久<br>尾熊隆嘉           | 薬物の生体内運命を理解するために、吸収、分布、代謝、排泄の過程に関する基本的知識を修得する。                             |
| 医薬品情報学  | 1.5<br>薬必修<br>薬科選<br>択 | 3年<br>後期 | 飯原なおみ                  | 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。                          |
| 免疫学     | 1.5<br>必修              | 3年<br>後期 | 岩田誠                    | 免疫系の仕組みの基本事項を理解し、その上でアレルギー、自己免疫、免疫不全、移植などについて学ぶ。                           |
| 薬理学 2   | 1.5<br>必修              | 3年<br>後期 | 嶋本典夫 得丸博史<br>伊藤康一 渡邊正知 | 解剖学、生理学、生化学、機能形態学を基礎に、薬物作用の分子メカニズムについて学ぶ。                                  |
| 医療科学 1  | 1.5<br>必修              | 3年<br>後期 | 野地裕美                   | 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。                         |
| 病態生理学 2 | 1.5<br>選択              | 3年<br>後期 | 小西史朗<br>富永貴志           | 精神神経疾患および感覚器・腎泌尿器・呼吸器・骨・関節疾患や感染症の発症機構と治療法を学習する。                            |
| 生物統計学   | 1<br>薬選択               | 3年<br>後期 | 伊藤悦朗                   | 基本的な生物統計学の手法を学び、それがどのように臨床で応用されているのかを理解する。                                 |
| 構造有機化学  | 1.5<br>薬科選<br>択        | 3年<br>後期 | 富永昌英                   | 有機化合物の構造と性質の相関について解説し、分子構造を規定する要因や芳香族性などの諸性質について学ぶ。                        |
| 製剤学 1   | 1.5<br>必修              | 3年<br>後期 | 牧野悠治                   | 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。                           |



## 創薬学科

| 講義科目名      | 単位数       | 学年       | 担当教員  | 科目内容   |
|------------|-----------|----------|---|--|
| 分子薬理学      | 1.5<br>必修 | 3年<br>前期 | 伊藤康一<br>渡邊正知                                    | 中枢神経疾患・腎臓疾患・代謝性疾患・ホルモン依存性疾患などに対する薬理作用（作用メカニズム）を学ぶ。                         |
| 化学療法学      | 1.5<br>必修 | 3年<br>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。                         |
| 病態生理学 1    | 1.5<br>必修 | 3年<br>前期 | 小西史朗<br>富永貴志                                    | 心臓血管・呼吸器・消化器系疾患や内分泌・代謝疾患の発症機構および治療法を学習する。                                  |
| 放射化学       | 1.5<br>必修 | 3年<br>前期 | 谷口仁   | 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。                  |
| 薬学実習 2 (B) | 2<br>必修   | 3年<br>前期 | 宮澤宏 喜納克仁<br>小森理絵 小林隆信                           | 分子生物学に関する実習を行い、遺伝子検査や遺伝子増幅・蛋白質発現実習を行う。                                     |
| 薬学実習 2 (C) | 2<br>必修   | 3年<br>前期 | 三井洋司 高橋知子<br>桐山賀充 田中幸                           | トリ受精卵の発生過程の観察、ヒト培養細胞の分裂と抗がん剤作用などの実習から生命科学の魅力と技術を学ぶ。                        |
| 薬学実習 3C    | 2<br>必修   | 3年<br>前期 | 桐野豊 伊藤悦朗<br>松尾亮太 北村美一郎<br>定本久世 小林卓<br>窪田剛志 岸本泰司 | モル濃度の計算や緩衝液の理論等から、溶液の基本的性質を理解する。また、モデル細胞を用いた講義・実験から、細胞膜の性質を理解する。           |
| 薬物治療学 1    | 1.5<br>必修 | 3年<br>前期 | 宋時榮   | 機能形態学、薬理学、病態生理学の正確な理解に基づき、心・血管、腎・尿路、代謝、精神神経疾患の薬物治療を学ぶ。                     |
| 薬品代謝化学     | 1.5<br>選択 | 3年<br>前期 | 野地裕美  | 種々の薬物代謝酵素の性質や、これらの酵素による医薬品や化学物質の代謝のしくみ、さらに、様々な内的・外的因子が代謝に及ぼす影響について理解・習得する。 |
| 東洋医学概論     | 1.5<br>選択 | 3年<br>前期 | 関田節子  | 漢方方剤の適用に必須である「証」を正しく認識し、薬剤師として必要な漢方処方の知識を学ぶ。                               |
| 医療科学 1     | 1.5<br>必修 | 3年<br>前期 | 飯原なおみ<br>中妻章                                    | 調剤や薬物治療の臨床応用についてを学び、医薬品の適正使用に関する知識を深める。                                    |

| 講義科目名   | 単位数       | 学年       | 担当教員         | 科目内容   |
|---------|-----------|----------|--------------|--|
| 医療科学2   | 1.5<br>必修 | 3年<br>前期 | 田元浩一         | 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。 |
| 医療科学3   | 1.5<br>選択 | 3年<br>前期 | 大岡嘉治<br>松尾亮太 | 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。                               |
| 臨床医学概論  | 1.5<br>選択 | 3年<br>前期 | 高橋知子<br>三井洋司 | 病態生理学の講義で得た知識を発展させ、診療各科の特徴を学び、医学全般について理解する。                                |
| 薬剤学     | 1.5<br>必修 | 3年<br>前期 | 加藤善久         | 薬物の生体内運命を理解するために、吸収、分布、代謝、排泄の過程に関する基本的知識を修得する。                             |
| 病態生理学2  | 1.5<br>選択 | 3年<br>後期 | 小西史朗<br>富永貴志 | 精神神経疾患および感覚器・腎泌尿器・呼吸器・骨・関節疾患や感染症の発症機構と治療法を学習する。                            |
| 医薬化学1   | 1.5<br>必修 | 3年<br>後期 | 原山尚          | 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。 |
| 医薬品安全性学 | 1.5<br>必修 | 3年<br>後期 | 二宮昌樹         | 医薬品の安全性を確保するために必要な知識の修得を目指す。   |
| 薬物治療学2  | 1.5<br>必修 | 3年<br>後期 | 宋時栄          | 機能形態学、薬理学、病態生理学の正確な理解に基づき、内分泌、呼吸器、消化器、血液疾患の薬物治療を学ぶ。                        |
| 医薬品情報学  | 1.5<br>選択 | 3年<br>後期 | 飯原なおみ        | 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、創出の方法について学ぶ。                                 |
| 製剤学     | 1.5<br>必修 | 3年<br>後期 | 牧野悠治         | 合理的薬物治療法のための製剤の設計法を中心に、製剤製造法、使用法、投与後の動態などを理解する。                            |

| 講義科目名    | 単位数       | 学年       | 担当教員  | 科目内容  |
|----------|-----------|----------|---|---|
| 薬物動態学    | 1.5<br>必修 | 3年<br>後期 | 尾熊隆嘉  | 薬物を最も適切に使用するためには薬物の体内動態を正確に把握する事が重要であり、その解析手法を学ぶ。                         |
| 生体分析化学   | 1.5<br>選択 | 3年<br>後期 | 栗田拓朗  | 日本薬局方収載の製剤試験法などの一般試験法を学習し、医薬品の品質保証の概念を理解する。                               |
| 特許法      | 1.5<br>必修 | 3年<br>後期 | 牧野悠治  | 医薬品の研究開発に関連する発明、特許の概念、実務などの基礎を理解する。                                       |
| 生物統計学    | 1.5<br>必修 | 3年<br>後期 | 伊藤悦朗  | 基本的な生物統計学の手法を学び、それがどのように臨床で応用されているのかを理解する。                                |
| 薬学実習3(A) | 2<br>必修   | 3年<br>後期 | 牧野悠治 尾熊隆嘉<br>加藤善久 栗田拓朗<br>白畑孝明 跡部一孝         | 医薬品の様々な剤形の製剤技術と医薬品の安定性及び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する。                      |
| 薬学実習3(B) | 2<br>必修   | 3年<br>後期 | 伊藤康一 嶋本典夫<br>得丸博史 渡邊正知<br>相川義勝 清水千草<br>石原康宏 | 2・3年次の薬理学1 および分子薬理学1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。                    |
| 薬事関係法規   | 1.5<br>必修 | 4年<br>前期 | 丸山徳見  | 薬剤師としての業務を遂行する際に必要な法的知識及びこれらに関連する制度ならびに医療の担い手としての任務を遂行するために保持すべき基本的知識を学ぶ。 |
| 品質管理学    | 1<br>選択   | 4年<br>前期 | 丸山徳見<br>関田節子                                | 有効性、安全性とともに医薬品が具備すべき必須条件である品質の確保について、日本薬局方から規格や試験法等を学ぶ。                   |
| 医薬化学2    | 0.5<br>選択 | 4年<br>前期 | 原山尚<br>藤島利江                                 | 生体の構成成分である糖質、脂質、アミノ酸、タンパク質、ビタミンの構造、特性を概説し、生体と医薬品との相互作用を有機化学の視点から理解する。     |

| 講義科目名     | 単位数       | 学年                    | 担当教員         | 科目内容   |
|-----------|-----------|-----------------------|--------------|--|
| 医薬化学特別講義  | 1<br>選択   | 4年<br>後期              | 原山尚<br>藤島利江  | 食品衛生学に関連した医薬品あるいは有機化合物について、それらの特徴、特性を有機化学の視点から概説し、医薬品開発の現状を理解する。   |
| ゲノム創薬     | 0.5<br>選択 | 4年<br>前期              | 宮澤宏          | ゲノム情報をもとに新薬を創出するゲノム創薬化学について、基礎となる手法から最先端の現状までを理解する。  |
| 臨床生化学     | 1<br>選択必修 | 4年<br>前期              | 小西史朗         | 疾患診断の基礎となる臓器の機能検査法や体液の生化学的検査法を学び、病気の仕組みを生化学的側面から理解する。  |
| 生命科学特別講義  | 1.5<br>必修 | 4年<br>前期              | 桐野豊<br>北村美一郎 | 生命科学分野をリードする研究者から最先端の研究内容について聞き、生命科学の現状や今後の展望について学ぶ。   |
| 医薬品開発特別講義 | 1<br>選択   | 4年<br>前期              | 嶋本典夫         | 医薬品創出（創薬）の各プロセスの基本的知識を修得し、併せて、医薬品の社会的重要性を学ぶ。   |
| 薬学実習 5    | 3<br>必修   | 4年<br>前期              | 二宮 飯原 中妻     | 病院薬剤師の業務と責任を理解してチーム医療に参画できるようになるために、調剤、製剤および服薬指導などの薬剤師業務に関する基本的知識・態度・技能を修得するとともに、医療の担い手としての薬剤師に対する理解を深める。      |
| 特別実習      | 5<br>必修   | 3年後期～4<br>年前期         | 各講座教員        | 各講座に配属し、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・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。 |
| 総合薬学演習    | 2<br>必修   | 4年<br>前期～<br>4年<br>後期 | 各講座教員        | 3年間にわたって学んできた基礎薬学・衛生薬学・医療薬学の各科目の知識を整理統合して、薬学生として必要とされる考察力を演習で高める。  |

| 講義科目名 | 単位数          | 学年                      | 担当教員  | 科目内容   |
|-------|--------------|-------------------------|-------|--|
| 卒業実習  | 15 単<br>位、必修 | 4 年<br>前期～<br>4 年<br>後期 | 各講座教員 | 配属講座の研究テーマに従って専門的な実験研究を行い、創薬研究に必要とされる知識や技能を身に付け、応用する能力や調査能力を高める。 |

### 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。1つの階の実習室で1つの学年全体が同時に実習を受けられますので、最大で3学年が同時に実習可能です。個々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857m<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、そこには都合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数設置されており、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

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ている。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21年1月現在、秋入学者1名を含む22名が修士1年に在籍している。

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と最新の設備を誇り、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を総力を上げて推進している。

以下に博士課程前期および後期過程の授業科目等を示す。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。

香川薬学研究科創薬科学専攻博士前期課程  
授業科目及び単位数

| 授 業 科 目 | 担 当 教 員 |      | 単 位 数 |
|---------|---------|------|-------|
|         | 職 名     | 氏 名  |       |
| 創薬薬理学特論 | 教授      | 嶋本典夫 | 2     |
|         | 准教授     | 得丸博史 |       |
| 薬物治療学特論 | 教授      | 伊藤康一 | 2     |
|         | 准教授     | 渡邊正知 |       |
| 生理化学特論  | 教授      | 三井洋司 | 2     |
|         | 准教授     | 高橋知子 |       |
| 分子生物学特論 | 教授      | 宮澤宏  | 2     |
|         | 講師      | 喜納克仁 |       |
| 製剤学特論   | 教授      | 牧野悠治 | 2     |
|         | 講師      | 栗田拓郎 |       |
| 機能生物特論  | 教授      | 伊藤悦朗 | 2     |
|         | 講師      | 松尾亮太 |       |

| 授 業 科 目    | 担 当 教 員   |               | 単 位 数 |
|------------|-----------|---------------|-------|
|            | 職 名       | 氏 名           |       |
| 有機物理化学特論   | 教授<br>講師  | 東屋功<br>富永昌英   | 2     |
| 医薬化学特論     | 教授<br>准教授 | 原山尚<br>藤島利江   | 2     |
| 生薬・天然物化学特論 | 教授<br>准教授 | 関田節子<br>代田修   | 2     |
| 構造解析学特論    | 教授<br>准教授 | 山口健太郎<br>檀上博史 | 2     |
| 医療薬学特論     | 教授<br>准教授 | 二宮昌樹<br>飯原なおみ | 2     |
| 薬事科学特論     | 教授<br>講師  | 丸山徳見<br>大島隆幸  | 2     |
| 生体防御学特論    | 教授<br>准教授 | 岩田誠<br>大岡嘉治   | 2     |
| 衛生薬学特論     | 教授<br>准教授 | 田元浩一<br>野地裕美  | 2     |
| 生物物理学特論    | 教授<br>講師  | 桐野豊<br>北村美一郎  | 2     |
| 病態生理学特論    | 教授<br>准教授 | 小西史郎<br>富永貴志  | 2     |
| 放射化学特論     | 教授        | 谷口仁           | 2     |
| 薬物動態学特論    | 教授<br>准教授 | 尾熊隆嘉<br>加藤善久  | 2     |
| 神経科学特論     | 教授        | 宋時栄           | 2     |
| 薬学英语       | 准教授<br>講師 | 藤島利江<br>松尾亮太  | 1     |
| 創薬科学演習 I   |           | 配属講座<br>担当教員  | 4     |
| 創薬科学特別実験 I |           | 配属講座<br>担当教員  | 12    |

## 香川薬学研究科創薬科学専攻博士後期課程

## 授業科目及び単位数

| 授 業 科 目    | 担 当 教 員 |       | 単 位 数 |
|------------|---------|-------|-------|
|            | 職 名     | 氏 名   |       |
| 創薬薬理学特論    | 教授      | 嶋本典夫  | 2     |
|            | 准教授     | 得丸博史  |       |
| 薬物治療学特論    | 教授      | 伊藤康一  | 2     |
|            | 准教授     | 渡邊正知  |       |
| 生理化学特論     | 教授      | 三井洋司  | 2     |
|            | 准教授     | 高橋知子  |       |
| 分子生物学特論    | 教授      | 宮澤宏   | 2     |
|            | 講師      | 喜納克仁  |       |
| 製剤学特論      | 教授      | 牧野悠治  | 2     |
|            | 講師      | 栗田拓郎  |       |
| 機能生物特論     | 教授      | 伊藤悦朗  | 2     |
|            | 講師      | 松尾亮太  |       |
| 有機物理化学特論   | 教授      | 東屋功   | 2     |
|            | 講師      | 富永昌英  |       |
| 医薬化学特論     | 教授      | 原山尚   | 2     |
|            | 准教授     | 藤島利江  |       |
| 生薬・天然物化学特論 | 教授      | 関田節子  | 2     |
|            | 准教授     | 代田修   |       |
| 構造解析学特論    | 教授      | 山口健太郎 | 2     |
|            | 准教授     | 檀上博史  |       |
| 医療薬学特論     | 教授      | 二宮昌樹  | 2     |
|            | 准教授     | 飯原なおみ |       |
| 薬事科学特論     | 教授      | 丸山徳見  | 2     |
|            | 講師      | 大島隆幸  |       |
| 生体防御学特論    | 教授      | 岩田誠   | 2     |
|            | 准教授     | 大岡嘉治  |       |
| 衛生薬学特論     | 教授      | 田元浩一  | 2     |
|            | 准教授     | 野地裕美  |       |
| 生物物理学特論    | 教授      | 桐野豊   | 2     |
|            | 講師      | 北村美一郎 |       |



| 授 業 科 目     | 担 当 教 員   |              | 単 位 数 |
|-------------|-----------|--------------|-------|
|             | 職 名       | 氏 名          |       |
| 病態生理学特論     | 教授<br>准教授 | 小西史郎<br>富永貴志 | 2     |
| 放射化学特論      | 教授        | 谷口仁          | 2     |
| 薬物動態学特論     | 教授<br>准教授 | 尾熊隆嘉<br>加藤善久 | 2     |
| 神経科学特論      | 教授        | 宋時榮          | 2     |
| 創薬科学演習 II   |           | 配属講座<br>担当教員 | 2     |
| 創薬科学特別実験 II |           | 配属講座<br>担当教員 | 8     |

## 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+           |
| 二次元マイクロマトグラフ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   |
| 個体イメージングシステム             | IVIS 50              |
| 共焦点レーザースキャン顕微鏡           | 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           |
| DNAマクロアレイ                | Fluidics Station 450 |
| マイクロインジェクション             | Injection N1 2       |
| マイクロダイセクター               | TransferMan Nk2      |
| 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      |

| 一般名                   | 装置名          |
|-----------------------|--------------|
| 質量分析装置 (MS)           | JMS-700      |
| 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       |
| 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

### 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)

### 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)

### 有機物理化学講座

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)

### 薬事科学講座

PerkinElmer製 FT-IRシステム (Spectrum One)

日本分析工業製リサイクル分取HPLC (LC-9204)

核酸自動分析装置 (NA-2000)

### 医薬化学講座

質量分析装置 ESI-TOF MS (Bruker micrOTOF)

### 生体防御学講座

フローサイトメーター (BD FACSCalibur)

### 薬物治療学講座

核磁気共鳴装置 (X5263)

共焦点レーザー共通型顕微鏡 (FV10-ASW)

### 薬理学講座

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)

### 機能生物学講座

倒立型蛍光顕微鏡・画像解析システム

OLYMPUS IX71 (倒立型蛍光顕微鏡)

RETIGA Exi Fast Cooled Mono (高感度冷却デジタル CCD カメラ)

DP71 (顕微鏡デジタルカメラ)

MetaMorph Ver. 6.3r1 (画像解析ソフト)

落射蛍光システム

OLYMPUS BX51 (正立型蛍光顕微鏡)

DP70 (顕微鏡デジタルカメラ)

生理化学講座

インキュベーションイメージングシステム (OLYMPUS;

LCV100-C-SP)

エルトリエーション遠心分離システム (Avanti

HP-26XP/E; BECKMAN)

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)

衛生薬学講座

全自動細胞解析装置 (Cytomics FC500)

生物物理学講座

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

ローターロード (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

16ch×2 マルチシングルユニットシステム

病態生理学講座

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)

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)

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  |

|      | 薬用植物園 |
|------|-------|
| 建面積  | 137   |
| 土地面積 | 2,222 |

|      | 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   |

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                |
|--|----------------------|
| 300,710 冊 <sup>1)</sup> ( 7,932)<br>(視聴覚資料: 608) | 和雑誌: 384<br>洋雑誌: 268 |

1) 2008年3月31日現在 登録数

## 職員数

(2008年5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 |
|----|-----|----|-------|------|----|------|----|
| 18 | 12  | 5  | 26・5  | 1    | 65 | 1    | 66 |

| 客員教授 | 非常勤職員等 |
|------|--------|
| 2    | 19     |

## 学生数

(2008年5月1日現在)

|    | 学部学生                                  |                                       |   |                   | 計   | 大学院学生 |    |      |    |    | 計  | 合計  |
|----|---------------------------------------|---------------------------------------|---|-------------------|-----|-------|----|------|----|----|----|-----|
|    | 1年                                    | 2年                                    | 3年  | 4年                |     | 前期課程  |    | 後期課程 |    |    |    |     |
|    |                                       |                                       |   |                   |     | 1年    | 2年 | 1年   | 2年 | 3年 |    |     |
| 定員 | 130 <sup>2)</sup><br>20 <sup>3)</sup> | 130 <sup>2)</sup><br>20 <sup>3)</sup> | 130 <sup>1)</sup>                                       | 130 <sup>1)</sup> | 560 | 12    | 12 | 4    | 4  | 4  | 36 | 596 |
| 現員 | 91 <sup>2)</sup><br>2 <sup>3)</sup>   | 111 <sup>2)</sup><br>4 <sup>3)</sup>  | 34 <sup>1)</sup><br>99 <sup>2)</sup><br>5 <sup>3)</sup> | 194 <sup>1)</sup> | 540 | 23    | 0  | 0    |    | 2  | 25 | 565 |

- 1) 創薬学科 (旧課程)  
2) 薬学科 (6年制)  
3) 薬科学科 (4年制)

外部資金獲得状況

(平成 20 年度)

●日本学術振興会

科学研究費補助金

|               | 件数 | 直接経費        | 間接経費        |
|---------------|----|-------------|-------------|
| 特定領域研究        | 3  | ¥13,100,000 |             |
| 基盤研究(A)       | 2  | ¥13,400,000 | ¥3,720,000  |
| 基盤研究(B)       | 2  | ¥5,200,000  | ¥1,560,000  |
| 基盤研究(C)       | 7  | ¥9,350,000  | ¥2,685,000  |
| 萌芽研究          | 2  | ¥3,200,000  |             |
| 若手研究(B)       | 9  | ¥13,000,000 | ¥3,900,000  |
| 若手研究(スタートアップ) | 4  | ¥5,240,000  | ¥1,572,000  |
| 特別研究員奨励費      | 1  | ¥900,000    |             |
| 計             | 30 | ¥63,390,000 | ¥13,437,000 |

二国間交流事業

|          |   |            |  |
|----------|---|------------|--|
| 韓国との共同研究 | 1 | ¥1,200,000 |  |
|----------|---|------------|--|

ひらめき☆ときめきサイエンス

|  |   |          |          |
|--|---|----------|----------|
|  | 1 | ¥470,000 | ¥141,000 |
|--|---|----------|----------|

●厚生労働省

科学研究費補助金

| 件数 |             |
|----|-------------|
| 4  | ¥16,550,000 |

●その他

教育研究助成金

| 件数 |             |
|----|-------------|
| 11 | ¥46,529,600 |

奨学寄付金

|   |             |
|---|-------------|
| 7 | ¥16,500,000 |
|---|-------------|

|    | 件数 | 直接経費         | 間接経費        |
|----|----|--------------|-------------|
| 計  |    | ¥144,639,600 | ¥13,578,000 |
| 総計 | 54 | ¥158,217,600 |             |

## II. 各講座の教育・研究概況



## 医療薬学講座

*Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics*

## 教員

教授 二宮 昌樹 着任年月日：2008年9月1日

最終学歴：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长

准教授 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

助教 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

## 教育の概要

担当科目：医薬品安全性学（二宮）

薬も本来は化学物質、「毒」である。薬は安全でないという前提のもと有効性と副作用のバランスを保ち、新規医薬品が開発されている。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。医薬品の開発にかかわる非臨床試験、臨床試験における毒性試験、代表的な副作用と初期症状と対処方法、相互作用、臨床における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、医薬品の安全性管理に参画できるようになるための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：薬学概論（飯原）

薬学概論（1.5単位）では、早期体験学習として90分×3コマを担当し、主に体験学習後のグループ討議・発表に携わった。

担当科目：医療薬学特論（飯原）

医療薬学特論（2単位）では、医療の場で薬剤師が取り組むべき課題及び解決手法について提示し、EBMの手法による臨床論文の批判的吟味の演習を行った。

担当科目：医薬品情報学（飯原）

医薬品情報学（1.5単位）では、医薬品情報の重要性を理解

させ医薬品情報の使用、評価、伝達、創出に必要な知識を習得させることを目的としている。なかでも創出の際に不可欠な薬剤疫学の考え方、手法の教育に重きを置いた。

担当科目：医療科学1（飯原、中妻）

医療科学1（1.5単位）は、創薬学科3年生を対象とし、医療の担い手としての薬剤師の役割を理解させ、薬物血中濃度モニタリングや服薬指導など医薬品適正使用（飯原担当）医薬品の供給、管理、調剤（中妻担当）の基本的知識の習得を目的とした。当講義は、3年後期の薬学実習4および4年前期の「薬学実習5」に係わる部分が多いため、薬剤師実務に関する導入的な意味合いがある。講義の間は、学生個人の理解度を認識させるため、過去の国家試験より関係する問題を抜粋した小テストなどを実施した。次年度以降は、6年制薬学教育の事前実習に組み込まれ講義と演習の組み合わせにより、理解度の向上を目指すことができるものと思われる。

担当科目：薬学実習4（二宮、飯原、中妻）

薬学実習4（2単位）では、薬剤師として必要な調剤をはじめとする一連の技能・態度の習得を目標としており、本年は、次年度に病院実務実習を予定している約30名を対象に行った。実習内容は、6年制薬学教育の実務実習モデルコアカリキュラムの一部を取り入れ、実技（調剤、無菌調製）については全員が体験できるよう配慮した。また、今年度の新たな試みとして、8人を1グループ（計4グループ）とした少人数による討議（SGD）を行った。SGDでは、各グループ異なった患者対応に関する課題を与え、患者が抱えている問題の抽出、薬の検索、調査、対応策の検討を行い、患者への説明までを討議させた。討議後は、各グループより対応策、その経緯と理由を説明させ、ロールプレイング形式で発表を行った。薬剤業務における問題解決のトレーニングとしては有効であったと思われるが、SGDにおける時間配分やマネジメントを行うタスクフォースの配置、役割について今後の課題である。

担当科目：薬学実習5（二宮、飯原、中妻）

薬学実習5（3単位）では、「病院実務実習」を通し、薬剤師が医療の担い手として良質かつ適切な医療を行う責務を有していること、また患者と医療に貢献するために必要な倫理



観や使命感についてより一層の理解を深めることを目的としている。平成 20 年度は、香川県下をはじめ中国四国、近畿、九州地区の約 90 施設で実施した。実習内容については、施設における薬剤師業務全般とした。今年度は、6 年制での長期実務実習期間中に行われる巡回指導を想定し、沖縄、岡山県下の施設について実習期間中に伺い、実習状況、学生の实習態度等を確認した。訪問した施設は、実習状況は概ね良好で、既に施設によっては 6 年制を意識した実習プログラムが実施されている施設もあった。ただ、施設の業務内容によっては実習内容が限定されることがあり、モデルコアカリキュラムの準拠と質の確保については今後の課題である。また、巡回指導において、客観的な評価が行えるチェックシートの作成、一施設当たりが必要となる時間、スケジューリングなども今後検討していく。

その他の担当科目：医療薬学特論（飯原）、特別実習（飯原）、総合薬学演習（飯原）、卒業実習（二宮、飯原）

### 研究の概要

#### 1. 薬物の体内動態、薬効・毒性相関に関する研究（中妻）

1-1 研究の達成目標、その意義と背景：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。

1-2 成果の概要：がん化学療法において問題となる抗がん剤の多剤耐性では、ATP 依存性のポンプである P-糖タンパク質 (MDR1) や multidrug resistance-associated proteins (MRPs) などの関与が知られている。一方、食品に含まれる成分中にはこれら分子群の基質となりうるものが含まれており、長期にわたる過剰な摂取は、医薬品との相互作用について懸念される。我々は、これまで薬剤耐性を有するヒト神経膠芽腫由来の T98G 細胞を用いた研究において、kaempferol など食品の一部の成分は MRPs の基質である calcein の細胞外排泄が阻害されることを報告した（第 126 回日本薬学会発表）。しかし、長期にわたり kaempferol に曝されると MRPs の基質となる doxorubicin(DXR)の抗悪性腫瘍効果 (IC<sub>50</sub>) は、有意な変化は認められず、cisplatin(CDDP)においては、むしろ減弱することが確認された。このことから、kaempferol による抗悪性腫瘍効果への影響は、MRPs 以外の関与も考えられた。抗悪性腫瘍薬の多くは glutathione-S-transferase (GST)によって抱合代謝を受けることから、GST の活性が関与していることが考えられた。そこで、GST-pi の発現量および活性を測定したところ、GST の発現量、活性共に増加しており、kaempferol の長期暴露は、細胞内におけるグルタチオン抱合による薬物代謝が促進されることが示唆された。

1-3 今後の課題：クローニングタンパクを用いた寄与率の解析、他成分での評価

#### 2. 薬物療法に対する患者の受け止め方と医療者のあり方に関する研究（飯原）

2-1 研究の達成目標、その意義と背景：医薬品は人の体内で作用する。ところが、その医薬品の投与を受け入れるか否かは、患者個人が医療者との関わりの中で決定している。患者は薬を飲み忘れ、薬の量を調節している。また、薬に関する疑問や自身の体の異変を医療者に十分に語れずにいる。このように薬物療法の実態は、しばしば医療者の思い描くものとは異なっており、この薬物療法の実態と医療者が描く治療像との乖離が個人の薬物療法の効果や安全性を大きく左右している。実際、慢性疾患で服薬している患者のほぼ半数が指示通りに服薬しておらず、治療効果を阻害し医療費を浪費している。患者と医療者との相互理解に基づく薬物療法の実現に向けて、様々な背景をもつ患者において薬物療法に対する考え方、受け止め方を解析している。



**2-2 成果の概要:** これまでに、日本人慢性疾患患者の服薬ノンコンプライアンスには、西洋人患者と同様に、人口学的因子よりも患者ビリーフおよび患者の合理的思考がより強く関連していたことを明らかにした。また意図的な自己判断による服薬調節と非意図的な飲み忘れとでは要因が異なっていることを示し、これら2タイプを区別した医療者の介入が必要であることを提案した。他方、がん患者を対象とした研究では、死と直面しているがん患者では治療の継続を願うあまり抗がん剤の副作用を辛抱しているケースの存在を明らかにした。

**2-3 今後の課題:** 患者の背景別要因解析

### 3. 電子処方せんネットワークシステムの開発 (飯原)

**3-1 研究の達成目標、その意義と背景:** 院外処方せんは現在紙ベースであるが、これを電子化し、病名情報、臨床検査情報も付加して薬局に送信するとともに、薬局から病院に疑義照会内容、後発医薬品名、副作用発現情報などの情報をフィードバックするシステムを開発する。診療情報を、薬局を含めて病院、診療所で共有できれば、スムーズな地域医療連携のもとに一段と安全で有効な薬物療法の実現が可能となる。平成21年度に実証実験に着手し平成22年度に検証する予定である。

**3-2 共同研究:** 香川大学医学部附属病院 医療情報部 原量宏教授、徳島文理大学 香川薬学部 桐野豊教授

### 4. 副作用診断教育プログラムの開発 (飯原)

**4-1 研究の達成目標、その意義と背景:** 地域のリスクマネージャとなる薬剤師を養成するために、患者面談の際の副作用想起力及び推論力を強化するe-ラーニングコンテンツを平成20~22年度に構築する。

**4-2 外部資金導入実績:** 文部科学省 平成20年度 社会人の学び直しニーズ対応教育推進事業。

### 5. チーム医療に貢献するファーマシューティカル・ケアの実践に関する研究 (二宮)

高度に専門化する医療に対処するため、病院では医師をリーダーとするチーム医療が行われている。ここでは、医師、薬剤師、看護師、及び理学療法士、ソーシャルワーカー等パラメディカルスタッフが患者プロフィール、病態、治療方針などの情報を共有し、それぞれが対等な立場で各自の専門性を発揮し患者の健康問題に関わっていく。緩和ケアチームにおける薬剤師の役割は、オピオイド鎮痛薬の副作用対策、レスキュー麻薬の適正使用などの薬学的管理においてファーマシューティカル・ケアを実践することである。硫酸モルヒネ徐

放錠、オキシコドン徐放錠ではレスキュー用量を適正に設定し疼痛管理に貢献できたが、フェンタネスト貼付剤ではフェンタネストの速効剤がないためレスキュー管理が困難であった。緩和ケアチーム担当薬剤師と病棟担当薬剤師が連携し、薬剤管理指導業務を通じて疼痛スコアと副作用症状を管理することでフェンタネスト貼付剤のレスキューマネージメントに携わり、疼痛薬物療法の適正化に薬剤師の職能を発揮できた。

## 外部誌上発表

\* 2004年以降 2008年まで

### [原著論文]

#### 2008

1. Iihara N., Kurosaki Y., Miyoshi C., Takabatake K., and Morita S. (2008). Changes in attitudes among Japanese patients after Pharmacist Law revision. *Pharmacy World & Science* 30, 258-264.
2. Iihara N., Kurosaki Y., Miyoshi C., Takabatake K., Morita S., and Hori K. (2008). Comparison of individual perceptions of medication costs and benefits between intentional and unintentional medication non-adherence among Japanese patients. *Patient Educ Couns* 70, 292-299.
3. Iihara N., Kurosaki Y., Takada M., and Morita S. (2008). Risk of hypoglycemia associated with thyroid agents is increased in patients with liver impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46, 1-13..

#### 2007

1. 土居智明, 飯原なおみ, 河添仁, 福岡憲泰, 芳地一, 黒崎勇二, 森田修之 (2007). 「個々の患者の副作用予測のために開発された婦人科がん化学療法モニタリングシート」 *YAKUGAKU ZASSHI*, 127(6): 1027-1033.

#### 2006

1. Hidaka S., Okamoto Y., Uchiyama S., Nakatsuma A., Hashimoto K., Ohnishi T. S., Yamaguchi M. (2006). Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evidence-based Compl Alt Med*, 24 April.
2. 河添 仁, 久保智美, 飯原なおみ, 土居智明, 奥條真紀子, 福岡憲泰, 藤本さとし, 金地伸拓, 坂東修二, 石田俊彦, 滝口祥令, 芳地 一 (2006). 「患者参加型癌化学療法副作用モニタリングー患者の治療参加と情報の共有化ー」 *YAKUGAKU ZASSHI*, 126(8): 629-642..

#### 2005

1. Imai H., Era S., Hayashi T., Negawa T., Matsuyama Y., Okihara K., Nakatsuma A., Yamada H. (2005). Effect of propolis supplementation on redox state of human serum albumin during high-intensity *Kendo* training. *Adv Exerc Sporta physiol* 11, 109-113
2. 河添 仁, 飯原なおみ, 土居智明, 森田修之 (2005). 「診療報酬改訂に伴う「投与日数規制の原則廃止」の薬物療法管理に及ぼす影響」 *YAKUGAKU ZASSHI*, 125(12): 959-969.

#### 2004

1. Iihara N., Tsukamoto T., Morita S., Miyoshi C., Takabatake K., Kurosaki Y. (2004). Beliefs of chronically-ill Japanese patients that lead to intentional non-adherence to medications. *J Clin Pharm Ther* 29, 417-424
2. 菅野智子, 松浦幸永, 中妻 章, 橋本 健 (2004). 「健常人

## 医療薬学講座

におけるローヤルゼリーおよびプロポリスの安全性と DLST に対する反応性」健康・栄養食品研究, 7(2): 83-95.

### [著書・訳書]

1. 木尾哲朗, 富澤崇, 井上京子, 岡島千佳, 佐々木圭子, 村上美德, 飯原なおみ (2008). 「模擬患者を活用した医療コミュニケーション教育におけるシナリオ開発プロセス」新しい医学教育の流れ '08 冬, 三恵社, pp. 71-74
2. 飯原なおみ, 日高慎二, 嶋澤るみ子 (2007) 「医薬品医療機器総合機構」(岡野善郎ら編集「NEW 医薬品情報」) 廣川書店, pp. 96-102
3. 中妻章(2008). 「ファルマシアトピックス: フラボノイドは糖尿病を防げるか?」ファルマシア, 44(11): 1104-1105

### 口頭発表・学会発表

\*2008年のみ

1. 中妻章, 深水啓朗, 鈴木豊史, 古石誉之, 伴野和夫, 日高慎二(2008) 抗がん剤耐性細胞における食品成分による薬剤耐性機構への影響 第128回日本薬学会年会 3月26日~28日, 横浜.
2. 鈴木聖, 磯部芳江, 神崎久美子, 山口佳津騎, 谷久美子, 小阪信二, 二宮昌樹, 福岡憲泰, 飯原なおみ, 芳地一(2008). 「適正な薬物治療を目的とした臨床薬剤業務のあり方(22) - 持参薬から推測する服薬志向 -」第18回日本医療薬学会, 9月, 札幌
3. 土居智明, 磯部芳江, 辻繁子, 加地雅人, 久保智美, 朝倉正登, 藤田章子, 二宮昌樹, 福岡憲泰, 芳地一(2008). 手術部における常駐薬剤師業務の評価. 第18回日本医療薬学会年会, 9月20日~21日, 札幌.
4. 井上達也, 山口佳津騎, 河添仁, 乗松真大, 篠原尚樹, 山本舞, 三木智重子, 田中裕章, 二宮昌樹, 福岡憲泰, 芳地一(2008). イトコナゾール内服液がシクロスポリンの血中濃度に及ぼす影響. 第47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, 11月8~9日, 岡山
5. 乗松真大, 田中裕章, 立道貴清, 田井達也, 樋口和子, 小坂信二, 朝倉正登, 二宮昌樹, 福岡憲泰, 芳地一(2008). 多剤耐性緑膿菌(MDRP)に対する抗菌薬併用時のMIC低下による臨床効果の検討. 第47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, 11月8~9日, 岡山
6. 山口佳津騎, 福岡憲泰, 谷久美子, 元木貴大, 土居智明, 篠原尚樹, 井上達也, 加地雅人, 二宮昌樹, 芳地一(2008). 血清中ミカファンギン濃度測定法の確立とその臨床応用. 第47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, 11月8~9日, 岡山
7. 飯原なおみ, 黒崎勇二, 高田充隆, 森田修之(2008). 「肝機能障害者における糖代謝影響薬の低血糖のリスク」第2回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 12月, 京都

### 社会貢献

二宮: 香川県病院薬剤師会理事、香川県立保健医療大学非常勤講師「薬理学」講義 2008年9~2009年2月 香川県高松市

飯原: 厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第16回 薬剤師のためのワークショッ

プ 中国・四国 in 香川」タスクフォース, 2008年11月23, 24日, 香川県さぬき市

「第14回 EBM (Evidence-Based Medicine) ワークショップ in 香川」オーガナイザー, 2008年2月23日, 香川県高松市 香川県血液疾患チーム医療研究会 世話人

中妻: 厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第16回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 香川」タスクフォース, 2008年11月23, 24日, 香川県さぬき市

### 管理・運営に係ること

二宮: 実務実習委員会委員、香川県病院実習調整委員会委員 教務委員、事前学習委員、CBT 委員、卒業試験実施委員、薬学教育協議会中国四国地区調整機構委員、第4回及び第5回オープンキャンパス模擬薬局調剤実習担当

飯原: OSCE 委員会(委員長)、OSCE 実施委員会(委員長)、事前学習委員会(委員長)、予算委員会、教務委員会、早期体験学習委員会、教育者養成 WS 委員会、卒業試験実施委員会、セクシャルハラスメント防止委員会 薬学共用試験センター OSCE 実施委員会 大学委員

OSCE 実施責任者

病院・薬局実務実習中国・四国地区調整機構 OSCE 委員 実務実習教科担当教員会議 担当者

日本私立薬科大学協会 医療薬学部会委員 第4回オープンキャンパス 体験学習担当

中妻: 教育者養成 WS 委員会、実務実習委員会委員、香川県病院実習調整委員会委員、第1回オープンキャンパス 体験実習担当

### その他、新聞報道等



## 生薬・天然物化学講座

## Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry

## 教員

- 教授 関田節子 着任年月日：2004年4月1日  
最終学歴：1966年3月昭和薬科大学卒業。薬学博士（東京大学）  
前職：国立医薬品食品衛生研究所・筑波及び和歌山薬用植物栽培試験場 場長
- 准教授 代田 修 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 岡田 岳人 着任年月日：2005年4月1日  
最終学歴：2005年3月千葉大学大学院医学薬学府博士課程修了。博士（薬学）
- 助手 安元（森）加奈未 着任年月日：2005年4月1日  
最終学歴：2008年9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（関田、代田）

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とともに、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。また、遺伝子技術の発展に基づく植物バイオテクノロジーの基礎と応用を学ぶ。本講義は、生薬学、天然物化学の基礎となる。

## 担当科目：生薬学（関田）

植物、鉱物等の天然資源は人類の誕生以前から薬物として利用され、現代に至る間の長い歴史を経て形が整い生薬として医療に貢献している。天然資源を医薬品（生薬）として用いるにはその本質を理解し、品質を確保することが重要である。本講義は生薬の基原動植物、含有成分、生物活性、流通経路等について学び、薬剤師、研究者として必要な基礎的知識を習得することを目標としている。

## 担当科目：薬学実習1（B）：（関田、代田、岡田、安元（森））

医薬品である漢方薬（漢方処方）を実際に体験学習し、それらを構成する生薬の外部形態、内部形態を観察して生薬鑑定の基礎を養うと共に、日本薬局方収載生薬の確認試験、純度試験、定量試験の意義を学び技術を習得する。また、生薬に含まれる化学成分の分離・精製を通じてクロマトグラフの原理、手法を理解し、さらに、生薬未知検体について構成生薬の鑑別も行っている。この実習を通して、日本薬局方の生薬関連部分を理解すると共に、漢方薬、生薬学及び天然物化学について理解を広めることを目標としている。

## 担当科目：天然物化学（代田）

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。講義においては、その内容のテーマ毎に講義資料を配付すると共に、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。

## 担当科目：東洋医学概論（関田）

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。

## 担当科目：品質管理学（丸山、関田）

医薬品は、人または動物の疾病の診断、治療または予防に、さらに、人または動物の機能を還元、是正、または修正することを目的として製造、販売されるものと定義されている。したがって、医薬品が具備すべき必須条件は、有効性、安全性、さらには品質を適正に保つことである。この講座では、医薬品の品質管理の重要性を認識することを目的に、設定された規制や規格、その試験法等などについて講じている。

## 研究の概要

## 1. 「アルカロイド含有植物の生体内挙動に関する研究」（関田、代田）

窒素同位体である重窒素（ $^{15}\text{N}$ ）は、その濃縮品の製造における硫酸廃棄物の大量副生という問題のために製造量が少なく用途が限られている。本研究開発では非鉄製錬工場-硫酸工場ライン間への製造設備設置による $^{15}\text{N}$ 大量製造技術を確立し、ライフサイエンス分野や材料分野等での利用技術を研究することを目的として行われている。この一環として、 $^{15}\text{N}$ 標識プレカーサーを作成し、生合成経路を解明すると共に、本研究を通じて、薬用植物・生薬の医薬品として必須である含有成分の総合品質評価を目的に、有用部位の確定、栽培の適正な期間を検討する。

地域イノベーション創出研究開発事業「非鉄製錬フロー活用型窒素同位体分離・濃縮及び利用技術の開発」（2008年度 分担研究：100万円）



2. 「生薬・天然物からの AD 治療薬の探索」(関田、代田、岡田、安元 (森))

アルツハイマー病の中核症状は、記憶障害と見当識障害、失語、実行機能障害、また、周辺症状は、興奮、妄想、気分障害や不安などの症状である。本疾患の原因は未だ不明で、神経伝達物質であるアセチルコリン量の低下、脳に現れる  $\beta$ -アミロイドの沈着、Tau タンパク質の異常凝集、凝集した Tau タンパク質が重合し形成される神経原線維の関与が観察されている。これらの知見に加え更なる原因究明が続けられているが、現在治療薬として認められているのは、アセチルコリンを分解するコリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI) である。ChEI は、根本的治療とはならないものの初期から中期の記憶障害、見当識障害を軽減しようと考えられている。国内で認められているドネペジル塩酸塩の他に海外ではヒガンバナ科植物の成分であるガラタミンが中核症状及び周辺症状をも改善する治療薬として認められている。天然由来の ChEI 活性を有する化合物は他にもマメ科植物の成分であるフィソスチグミンがあり、この化合物を基にネオスチグミン、ピリドスチグミン等の合成薬が開発されている。

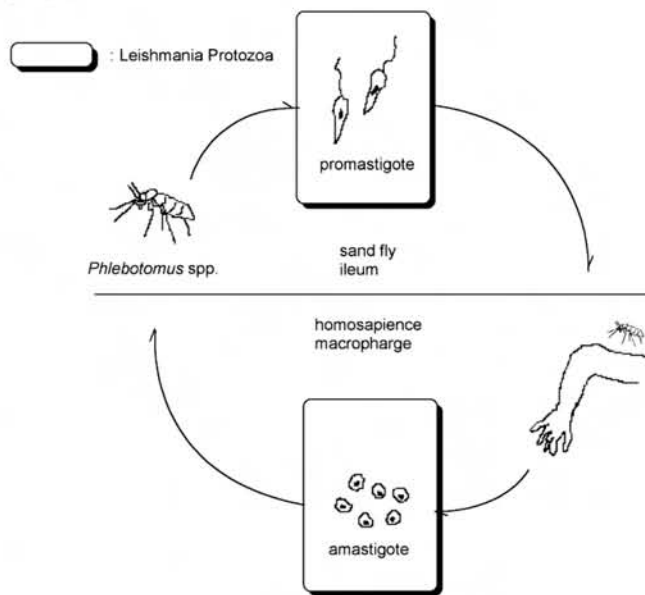
近年、漢方薬による治療も試みられていて、加味温胆湯が神経細胞の初代培養を用いた実験で ChAT mRNA 量を増加させること、老齢ラットや脳破壊ラットに経口投与すると低下した記憶保持能力を改善し、脳内の NGF mRNA や BDNF mRNA の発現を増加、さらに cAMP-PKA 経路を活性化することにより初期応答遺伝子を誘導し、その結果として NGF、BDNF、ChAT を誘導することが実証されている。AD 患者を対象とした臨床検査においても症状の改善が確認されている。また、臨床的に認知症の周辺症状や統合失調症に対する効果が認められている抑肝散はドーパミン D2 受容体やセロトニン受容体等複数ヶ所に作用を及ぼしていると考えられていて、in vitro では低酸素ストレスを与えた AD 細胞の細胞死を濃度依存的に抑制することが明らかとなっている。

そこで、トランスジェニック AD モデルマウスや AD 関連神経細胞を用いて ChAT mRNA、過リン酸化 tau タンパク分解酵素及びその mRNA、tau タンパクリン酸化酵素阻害活性を測定する系を組み立て、それらに作用する天然薬物及び漢方薬から治療薬を探索する。天然薬物及び漢方薬は ChA、セロトニン、DOPA、MAO 等に関与する成分、エストロゲン様活性物質等 AD に関連する複数の成分を含有しているため AD の諸症状に関与する複数の活性物質を包括的に評価できると共に個々の活性を発現する化合物の同定・発見も可能と考えられる。

平成 20 年度私立大学区戦略的研究基盤形成支援事業「アルツハイマー病の初期発症機構の解明と早期診断法の確立」(研究代表者：小西史朗) 2008 年度 分担研究：200 万円)

3. 「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」(関田、安元 (森))

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



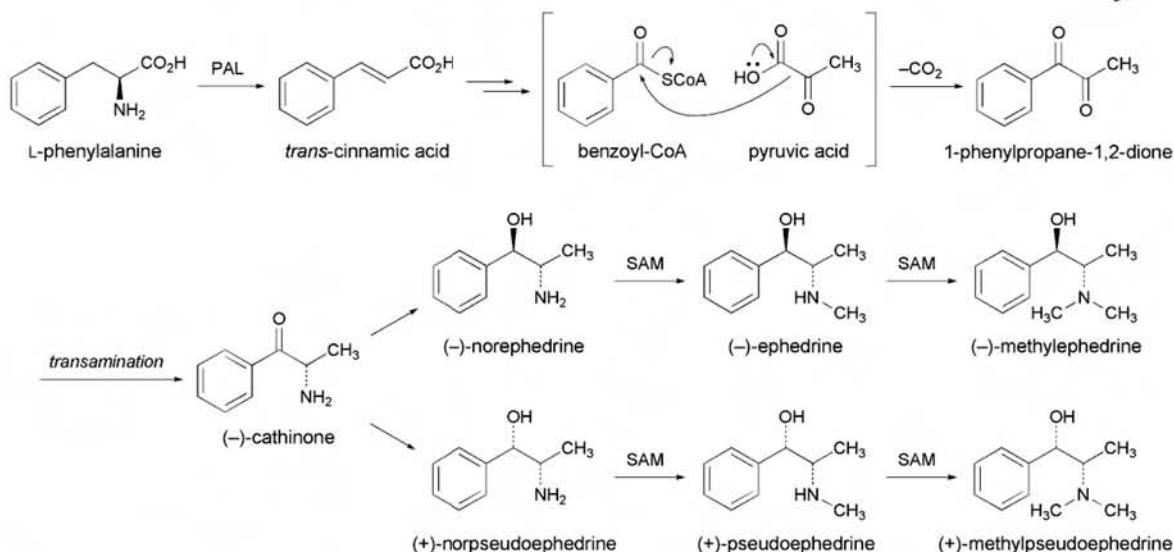
リーシュマニア原虫のライフサイクル

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。両国の医療機関から、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いて 2008 年は、ミャンマー産薬用植物についてスクリーニングを行い、活性を認めた *Diospyros burmanica* について検討を行った。

厚生労働科学研究費補助金 (2008 年度 1,000 万円)、共同研究者：(独立行政法人) 医薬基盤研究所つくば薬用資源研究センター；淵野裕之室長、県立広島大学：黒柳正典教授、兵庫大学：細川敬三教授

4. 「遺伝子クローニングと機能解析を中心とした薬用植物の二次代謝産物生合成に関する分子生物学的・生化学的研究」(岡田、関田)

天然薬用資源は、医薬品・サプリメント等の原料として世界的に使用されている。その一方、環境や経済変化の影響で資源の枯渇が憂慮されている。これら有限な天然薬用資源の有効利用を未来に亘って存続させていくために、バイオテクノロジーを駆使した薬用植物および天然医薬品成分の効率的生産を目的とする研究が学際的に行なわれている。こうした研究遂行のためには、目的とする代謝物の生合成経路が分子生物学的・生化学的に分子レベルで明らかにされていることが重要である。特に、生合成の反応を触媒する酵素および転写因子等をコードする遺伝子のクローニングと機能解析に関する研究はその基盤となる。植物においてはフラボノイド、テルペン系化合物、アルカロイドといった二次代謝産物の生合成が分子レベルで解明されつつある一方、依然として未解明な生合成反応段階あるいは断片的な理解に留まっている生合成系もまた数多く残されている。本講座では特に、そうしたもののひとつである生薬マオウ (「麻黄」) の含有するエフェ



ドリン系アルカロイドの生合成に焦点を当て、これに関与する遺伝子のクローニングと機能解析を行っている。この研究結果を基に、メタボリックエンジニアリングや組換えタンパク質を用いた合成によるエフェドリン系アルカロイドの新規効率的生産系の構築を目指している。

##### 5. 「生薬・薬用植物と漢方を対象としたメタボローム解析」(岡田)

メタボローム解析とは、生体内で産生される代謝物の包括的分析を目的とするものであり、生体内の代謝活動を広範囲に、そして動的に理解することに極めて有効な方法であることが明らかとなってきた。本講座では現在、マオウ等の生薬および漢方方剤を研究対象としたメタボローム解析を行っている。化学分析は LC-MS、GC-MS 等により行い、目的とする代謝化合物群の検出に適した分析方法を使い分けている。更に、コンピューターを用いた分析データの多変量解析による代謝物フィンガープリンティングやマーカー化合物の探索を行っている。得られた研究結果は、薬用に優れた植物種・品種の選抜や鑑定、更には、生薬の含有する多様な成分とその薬効との関係解明へと応用する。

##### 6. 「植物性違法ドラッグの成分に関する研究」(代田)

植物系薬物の分析に用いる標品として、カート (*Catha edulis*) の新鮮葉に含有される幻覚物質であるカチノン (cathinone) とその関連化合物であるエフェドリン類を全て合成し、HPLC による分析条件について検討を始めた。また、マジックマッシュルームに含有される幻覚物質であるシロシン、シロシビンの生体内での推定代謝物であるグルクロン酸抱合体の合成も検討した。

カート (khat) は、エチオピア、アフリカ東部・南部、イエメン等において自生、若しくは栽培される常緑灌木 *Catha edulis* (ニシキギ科) の新鮮葉であり、アフリカやアラビア諸国の多くの人々は、伝統的に興奮剤としてこの葉を噛んで使用しており、それにより空腹と疲労が和らぐと同時に幸福感も得られるとされる。しかし、長期使用により、高血圧、不眠症、躁病を引き起こすと共に、精神的依存性をもたらす。

このカートの幻覚性成分は、1970 年代末に主活性物質としてカチノン (cathinone) が同定されるまでは、d-ノルブソイドエフェドリン (d-norpseudoephedrine) が活性本態であると信じられていた。このカチノンは、「麻薬、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令第1条」により規制されており、合成中枢神経系刺激薬である (+) -アンフェタミン (amphetamine) と同様の作用があり、またその強さも同程度とされている。興味深いことは、漢方薬に配合される重要な生薬である麻黄 (*Ephedra sinica*) の主要薬効成分であるエフェドリン (ephedrine) の生合成経路は、このカチノンを経由していることが明らかにされている。しかし、麻黄とは属する科が異なるカートにおけるカチノンの生合成経路については、推定されているのみである。我々は、以前よりカートと同ジニシキギ科植物の成分研究を行っており、現在までに多数の論文を発表しており、カートに含有されるカチノン以外の主要成分に類似する新規化合物を多数明らかにしている。近年、欧米においては、カートがソマリア、エチオピア、イエメンなどからの移民の間で流行し、その摂取量も増加しており、監視の強化が求められている。

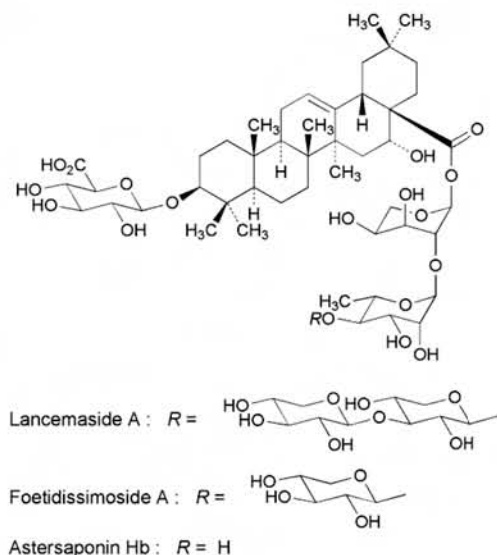
厚生労働科学研究費補助金 (2008 年度 170 万円)

##### 7. 「遠心分配クロマトグラフ法を用いた生理活性天然有機化合物の大量精製法に関する研究」(関田、代田)

遠心分配クロマトグラフ法 (Centrifugal Partition Chromatography: CPC) の有用性を実証すべく、他の生理活性天然有機化合物の簡易大量精製法を試みた。

ツルニンジン (*Codonopsis lanceolata*; キキョウ科) は、中国では解毒、去痰、催乳などの目的で用いられ、韓国では古くから滋養強壮を目的とした貴重な食材として広く使用されている。共同研究者により本植物の根の熱水抽出エキスから血中テストステロン濃度低下改善作用を有するサポニン、lancemaside A が単離され、その構造が明らかにされた。本化合物の急性毒性及び亜急性毒性試験を行うには、多量の精製された化合物が必要である。しかし、ツルニンジンの根の熱水抽出エキスおよびそのサポニン画分の HPLC 分析では、

lancemasides A, B (以下、Lan A, B) は分離可能であるが、同条件の分取 HPLC では明瞭には分離分取できない。また、LC-MS による分析においては、同様の分析条件で Lan A, B 以外のサポニン (化合物 X) を Lan A とほぼ同じ保持時間に確認した。そこで今回、新たに CPC による分離分取法を確立し、化合物 X、Lan B、Lan A の順で完全に分離溶出させることが可能となった。得られた各粗精製物を分取 HPLC により最終精製することで、CPC 分離 1 回あたり 0.5 g のサポニン画分から、それぞれ約 5 mg、12 mg、85 mg を高い純度で単離できた ( $n = 6$ )。これにより lancemaside 類の簡易分離分取法が確立できた。また、得られた化合物 X を、二次元 NMR 等の機器分析により解析することで、その構造を Lan B よりも末端 xylose が一つ少ない構造 (astersaponin Hb) であることを明らかにした。



### 8. 「薬用植物の成分と知識の普及に関する研究」(安元(森)、関田)

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を対象に「第 1 回身近な薬用植物を知ろう」と題し、平成 20 年 6 月 7 日に薬用植物講演会を、6 月 8 日に薬用植物観察会を開催した。  
平成 20 年度 特色ある教育研究 (20 特-60)

### 外部誌上发表

\* 2004 年以降 2008 年まで

#### [原著論文]

#### 2008

1. Mori, K., Kawano, M., Fuchino, H., Agatsuma, Y., Satake, M., Kusumi, T., and Sekita, S. (2008). Antileishmanial compounds from a Myanmar Plant *Cordia fragrantissima*. *J Nat Prod* 71 (1), 18-21.
2. Ushijima, M., Mizuno, I., Ohta, S., Sumihiro, M., Mouri, Y.,

Ichikawa, M., Hayama, M., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). *Codonopsis lanceolata* ameliorate plasma Testosterone Reduction Induced by Immobilization Stress in Middle-Aged Mice. *Pharmacometrics* 75 (1), 69-75.

3. Fuchino, H., Sekita, S., Mori, K., Kawahara, N., Satake, M., and Kiuch, K. (2008). A New Leishmanicidal Saponin from *Brunfelsia grandiflora*. *Chem Pharm Bull* 56 (1) 93-96
4. Kuroyanagi, M., Ishii, H., Kawahara, N., Sugimoto, H., Yamada, H., Okihara, K., and Shiota, O. (2008). Flavonoid glycosides and limonoids from *Citrus molasses*. *J Nat Med* 62 (1), 107-111.
5. Morita, H., Hirasawa, Y., Muto, A., Yoshida, T., Sekita, S., and Shiota, O. (2008). Antimitotic quinoid triterpenes from *Maytenus chuchuhuasca*. *Bioorg Med Chem Lett* 18 (3), 1050-1052.
6. Ushijima, M., Komoto, N., Sugizono, Y., Mizuno, I., Sumihiro, M., Ichikawa, M., Hayama, M., Kawahara, N., Nakane, T., Shiota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). Triterpene glycosides from the roots of *Codonopsis lanceolata*. *Chem Pharm Bull* 56 (3), 308-314.
7. Ichikawa, M., Ohta, S., Komoto, N., Ushijima, M., Kodera, Y., Hayama, M., Shiota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). Rapid identification of triterpenoid saponins in the roots of *Codonopsis lanceolata* by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Nat Med* 62 (4), 423-429.
8. Gao, H.-Y., Wu, L.-J., Nakane, T., Shiota, O., and Kuroyanagi, M. (2008). Novel lanostane and rearranged lanostane-type triterpenoids from *Abies sachalinensis*. *Chem Pharm Bull* 56 (4), 554-558.
9. Shiota, O., Nagamatsu, K., Sekita, S., Komoto, N., Kuroyanagi, M., Ichikawa, M., Ohta, S., and Ushijima, M. (2008). Preparative separation of the saponin lancemaside a from *Codonopsis lanceolata* by centrifugal partition chromatography. *Phytochem Anal* 19 (5), 403-410.
10. Gao, H.-Y., Wu, L.-J., Muto, N., Fuchino, H., Nakane, T., Shiota, O., Sano, T., and Kuroyanagi, M. (2008). Beyerane derivatives and a sesquiterpene dimer from Japanese Cypress (*Chamaecyparis obtusa*). *Chem Pharm Bull* 56 (7), 1030-1034.
11. Gao, H.-Y., Wu, L.-J., Nakane, T., Shiota, O., and Kuroyanagi, M. (2008). Rearranged Lanostane Triterpenoids from *Abies sachalinensis* (III). (2008). *Chem Pharm Bull* 56 (9), 1352-1354.
12. Okada, T., Mikage, M., and Sekita, S. (2008). Molecular characterization of the phenylalanine ammonia-lyase from *Ephedra sinica*. *Biol Pharm Bull* 31 (12), 2194-2199.

#### 2007

1. Konno, K., Rangel, M., Oliveira, J.-S., Santos, M.-P., Renato C., Izawura, A., Hirata, Y., Izumi, H., Nakata, Y., Mori, K., Kawano, M., Fuchino, Y., Sekita, S., and Neto, J.-R. (2007). Decoralin, a novel linear cationic  $\alpha$ -helical peptide from the venom of the solitary eumenine wasp *Oreumenes decoratus*, *Peptides* 28 (12), 2320-2327.
2. 牛島光保, 水野郁子, 鈴木千絵美, 天安梨恵子, 石井里実, 西濱剛志, 森原直明, 樫本尚樹, 毛利佳史, 隅岡功, 黒柳正典, 関田節子, 葉山実. (2007). ツルニンジン配合デザートフードの中老年男性における更年期障害様症状に対する改善作用, 応用薬理.
3. 関田節子, 佐竹元吉. (2007). 日本薬局方の試験法に関する研究-理化学試験用生薬標準品に関する研究. *医薬品研究*, 37(8) 515-525.
4. Shiota, O., Nagamatsu, K., and Sekita, S. (2007). Simple preparative isolation of salvinorin A from the hallucinogenic sage, *Salvia divinorum*, by centrifugal partition chromatography. *J Liq Chrom & Related Technol* 30 (8), 1105-1114.





## 2006

1. Shirota, O., Nagamatsu, K., and Sekita, S. (2006). Neo-clerodane Diterpenes from the Hallucinogenic Sage *Salvia divinorum*. *J Nat Prod* 69, 1782-1786.
2. Sekita, S., Arimoto, K., Kondo, S., Satake, M., Terabayashi, S., Moriyasu, M., Yamazaki, K., and Yamamoto, Y. (2006). Study of reference crude drug standards for quality testing. *Iyakuin Kenkyu* 37, 515-540.
3. Fuchino, H., Sekita, S., and Kiuchi, F. (2006). Methods for chemical identification of BENINCASAE Semen by TLC. *Iyakuin Kenkyu* 37, 493-496.
4. Someya, K., Mikoshiba, S., Okumura, T., Takenaka, H., Ohdera, M., Shirota, O., and Kuroyanagi, M. (2006). Suppressive effect of constituents isolated from kernel of *Prunus armeniaca* on 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one generated by microbial metabolism. *J Oleo Sci* 55, 353-364.
5. Guo, Y., Tsuruga, A., Yamaguchi, S., Oba, K., Iwai, K., Sekita, S., and Mizukami, H. (2006). Sequence analysis of chloroplast *chlB* gene of medicinal *Ephedra* species and its application to authentication of ephedra herb. *Biol Pharm Bull* 29, 1207-1211.
6. Takahashi, M., Fuchino, H., Sekita, S., Satake, M., and Kiuchi, F. (2006). In vitro leishmanicidal constituents of *Milletia pendula*. *Chem Pharm Bull* 54, 915-917.
7. Nakamura, Y., Yomura, K., Kammoto, T., Ishimatsu, M., Kikuchi, Y., Niitsu, K., Terabayashi, S., Takeda, S., Sasaki, H., Arimoto, K., Okada, M., Sekita, S., Satake, M., and Goda, Y. (2006). Physicochemical quality evaluation of natural compounds isolated from crude drugs. *J Nat Med* 60, 285-294.

## 2005

1. Yamasaki, K., Kawaguchi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2005). Identification test of *Polygonum multiflorum* (Heshouwu) root and its component determination. *Iyakuin Kenkyu* 36, 555-563.
2. Yamasaki, K., Kawaguchi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2005). Identification test of Citrus Unshiu peel (chimpi) and related crude drugs from *Citrus* species and quantification of flavonoid-glycosides in the crude drugs. *Iyakuin Kenkyu* 36, 545-554.
3. Yotoriyama, M., Ishiharajima, E., Kato, Y., Nagato, A., Sekita, S., Watanabe, K., and Yamamoto, I. (2005). Identification and determination of cannabinoids in both commercially available and cannabis oils stored long term. *J Health Sci* 51, 483-487.
4. Takahashi, T., Tsuchida, T., Uno, T., Sekita, S., Satake, M., and Yoshida, N. (2005). Study on the botanical origins of "toki". Analysis of chemical constituents of wild *Angelica* species distributed in Hokkaido. *Natural Medicines* 59, 157-163.
5. Saito, K., Toyo'oka, T., Kato, M., Fukushima, T., Shirota, O., and Goda, Y. (2005). Determination of psilocybin in hallucinogenic mushrooms by reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection. *Talanta* 66, 562-568.
6. Okada, T., Hirai, M. Y., Suzuki, H., Yamazaki, M., and Saito, K. (2005). Molecular characterization of a novel quinolizidine alkaloid *O*-tigloyltransferase: cDNA cloning, catalytic activity of recombinant protein and expression analysis in *Lupinus* plants. *Plant Cell Physiol* 46, 233-244.

## 2004

1. Kawahara, N., Tamura, T., Inoue, M., Hosoe, T., Kawai, K., Sekita, S., Satake, M., and Goda, Y. (2004). Diterpenoid glucosides from *Salvia greggii*. *Phytochemistry* 65, 2577-2581.
2. Kurashima, N., Makino, Y., Sekita, S., Urano, Y., and Nagano, T. (2004). Determination of Origin of Ephedrine Used as Precursor for Illicit Methamphetamine by Carbon and Nitrogen Stable Isotope Ratio Analysis. *Anal Chem* 76, 4233-4236.

3. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Nine new isoxoxuarine-type triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chem Biodiv* 1, 1296-1307.
4. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Two cangorosin A type triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chem Pharm Bull* 52, 1148-1150.
5. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Two new sesquiterpene pyridine alkaloids from *Maytenus chuchuhuasca*. *Heterocycles* 63, 1891-1896.
6. Kawahara, N., Kurata, A., Hakamatsuka, T., Sekita, S., and Satake, M. (2004). Two new cucurbitacin glucosides, opercurins A and B, from the Brazilian folk medicine "Buchinha" (*Luffa operculata*). *Chem Pharm Bull* 52, 1018-1020.
7. Takahashi, M., Fuchino, H., Sekita, S., and Satake, M. (2004). In vitro leishmanicidal activity of some scarce natural products. *Phytotherapy Res* 18, 573-578.
8. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Nine triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Helv Chim Acta* 87, 1536-1544.
9. Takahashi, M., Fuchino, H., Satake, M., Agatsuma, Y., and Sekita, S. (2004). In vitro screening of leishmanicidal activity in Myanmar timber extracts. *Biol Pharm Bull* 27, 921-925.
10. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Nine regioisomeric and stereoisomeric triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chem Pharm Bull* 52, 739-746.
11. Nakamura, Y., Yomura, K., Kanmoto, T., Hattori, N., Ishimatsu, M., Kikuchi, Y., Nishimura, H., Sakakibara, I., Nakajima, K., Higuchi, M., Amagaya, S., Aburada, M., Okada, M., Sekita, S., and Satake, M. (2004). Quality evaluation of natural compounds isolated from crude drugs (part 3). Dehydrocorydaline nitrate for component determination of corydalis tuber in Japanese pharmacopoeia. *Iyakuin Kenkyu* 35, 185-195.
12. Uchino, T., Kawahara, N., Sekita, S., Satake, M., Saito, Y., Tokunaga, H., and Ando, M. (2004). Potent protecting effects of *Catuaba* (*Anemopaegma mirandum*) extracts against hydroperoxide-induced cytotoxicity. *Toxicol in Vitro* 18, 255-263.
13. Yomura, K., Nakamura, Y., Ishimatsu, M., Kikuchi, Y., Hashimoto, K., Sakakibara, I., Terabayashi, S., Higuchi, M., Amagaya, S., Aburada, M., Okada, M., Kondo, S., Arimoto, K., Aimi, N., Goda, Y., Sekita, S., and Satake, M. (2004). Assay of total alkaloids in *Uncaria thorn* by HPLC. *Iyakuin Kenkyu* 35, 143-165.
14. Saito, K., Toyo'oka, T., Fukushima, T., Kato, M., Shirota, O., and Goda, Y. (2004). Determination of psilocin in magic mushrooms and rat plasma by liquid chromatography with fluorimetry and electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 527, 149-156.
15. Mori, K., Ooi, T., Hiraoka, M., Oka, N., Hamada, H., Tamura, M., and Kusumi, T. (2004). Fucoxanthin and its metabolites in edible brown algae cultivated in deep seawater. *Marine Drugs* 2, 63-72.
16. Kojima, T., and Sekita, S. (2004). Study on medicinal substances included in personally imported dietary supplements containing Ephedra alkaloids. *Iyakuin Kenkyu* 35, 22-28.
17. Takasu, K., Terauchi, H., Inoue, H., Takahashi, M., Sekita, S., and Ihara, M. (2004). Antileishmanial activities of rhodacyanine dyes. *Heterocycles* 64, 215-221.

## [著書・訳書]

1. 関田節子 (2007) 分担執筆「新訂生薬学」(編集 木村孟淳,



- 田中俊弘, 水上 元) 南江堂.
- 代田 修 (2007) 分担執筆「食中毒予防必携」(編集委員長: 渡邊治雄, 副委員長: 米谷民雄, 山本茂貴) 社団法人日本食品衛生協会, pp. 420-430.
  - 代田 修 (2007) 分担執筆「パートナー天然物化学」(編集 海老塚豊, 森田博史) 南江堂.
  - 関田節子, 代田 修 (2007) 分担執筆「最新天然物化学」(編集 奥田拓男) 廣川書店.
  - 関田節子, 代田 修 (2007) 分担執筆「最新生薬学」(編集 奥田拓男) 廣川書店.
  - 代田 修 (2005) 分担執筆「食品衛生検査指針理化学編 2005」(監修 厚生労働省) 社団法人日本食品衛生協会, pp. 712-763.
  - 関田節子 (2005) 分担執筆「食品薬学」(編集 北川 勲) 講談社, pp. 22-33.
  - 関田節子 (2005) 共訳「世界の食用史大百科事典」(監訳 三輪春太郎) 朝倉書店.
  - 関田節子 (2005) 分担執筆「漢方薬・生薬 薬剤師講座テキスト I, III, IV」 日本薬剤師研修センター.
  - 関田節子, 五百川 仁, 野中潤一 (2004) 共訳「アロマセラピー・精油の中の分子の素顔」(原著者 S. Clarke) じほう社.
  - 関田節子 (2005) 分担執筆「薬用植物・生薬開発の最前線」(監修 佐竹元吉) シーエムシー出版, pp. 64-85, pp. 246-257.
  - 近藤和雄, 佐竹元吉, 関田節子, 田村悦臣, 福島紀子, 松本佳代子 (2004) 「保健機能食品等と医薬品」 共立薬科大学生涯学習センター, pp. 4-19.
  - 関田節子 (2003) 共同執筆「作ってみよう薬局製剤」(編集 日本薬剤師会) 薬事日報社.
- [邦文総説・解説等]
- 岡田岳人 (2007). 「薬用植物のメタボリックエンジニアリング: 鍵を握る遺伝子」 フェルマシア, 43: 1225-122.
  - 関田節子 (2004). 「サプリメントの品質と安全性」 薬局, 55: 106-109.
  - 合田幸広, 代田 修, 丸山卓郎 (2003). 「生薬分析」 ぶんせき, 308-314.
  - 関田節子 (2001). 「生薬の微生物学的試験法」 薬局, 52: 51-55.

---

### 口頭発表・学会発表

---

\*2008年のみ

- 黒柳正典, 高 慧媛, 呉 立軍, 代田 修, 関田節子, 中根孝久 (2008). トドマツの転移ラノスタン型トリテルペン. 日本薬学会第 128 年会, 平成 20 年 3 月 26-28 日, 横浜.
- Yasumoto, M.-K., Fuchino, H., Agatsuma, Y., Kusumi, T., Satake, M., and Sekita, S. (2008). Search of leishmanicidal constituents: The plants of Burma (Myanmar), Peru, and Nepal. IUPAC; ICOB-6 & ISCNP-26, July 13-18, Charlottetown, Canada.
- Chida, K., Okada, T., Tohge, T., Oikawa, A., Tanaka, K., Kawai, R., Nanbu, U., Kanaya, S., Saito, K., and Yamazaki, M. (2008). Non-targeted analysis of Kampo prescriptions. 5<sup>th</sup> International Conference on Plant Metabolomics, July 15-18, Yokohama, Japan.
- 代田 修, 安藤広和, 関田節子 (2008). 荷電化粒子検出器を用いたエフェドラアルカロイド一斉分析の検討. 日本生薬学会第 55 年会, 平成 20 年 9 月 19-20 日, 長崎.
- 代田 修, 永松久実, 関田節子 (2008). シロシングルクロン酸抱合体の合成. 日本生薬学会第 55 年会, 平成 20 年

9 月 19-20 日, 長崎.

- 千田かおり, 岡田岳人, 峠隆之, 及川彰, 田中健一, 川合利佳, 南部羽蘭, 金谷重彦, 斉藤和季, 山崎真巳 (2008). 漢方処方のメタボロミクス-柴胡剤類を中心として-. 日本生薬学会第 55 回年会, 平成 20 年 9 月 19-20 日, 長崎.
- 橋本幸大, 安元 (森) 加奈未, 瀧野裕之, 我妻豊, 佐竹元吉, 関田節子 (2008). 抗リーシュマニア活性を有する有用植物の探索 (その 16). 日本生薬学会第 55 年会, 平成 20 年 9 月 19-20 日, 長崎.
- Shirota, O. (2008). Research On The Terpenoid Constituents of Some Medicinal Plants. 2008' Shanghai International Symposium for Pharmaceutical Sciences, Dec 19-20, 2008, Shanghai, China.

---

### 特許

---

- 関田節子, 黒柳正典, 安田佳代, 水野郁子, 牛島光保, 葉山 実, 市河 誠, 住廣匡謙 (2006) 「男性更年期障害改善薬」特許開 第 2006-306889 号.
- 瀧野裕之, 関田節子, 佐竹元吉 (2006) 「抗原虫剤」PCT 国際出願 PCT/JP2005/13268, 国際公開番号 WO2006/011394 A1 国際公開日 2006 年 2 月 2 日
- 西 豊行, 関田節子, 瀧野裕之 (2005) 「線維化抑制用組成物」特許開 第 2005-289813 号.
- 瀧野裕之, 関田節子, 高橋真理衣, 佐竹元吉 (2005) 「抗リーシュマニア剤」特許開 第 2005-206534 号.
- 瀧野裕之, 高橋真理衣, 関田節子, 佐竹元吉, 我妻 豊 (2005) 「抗リーシュマニア剤」特許開 2005-170839 号.
- 瀧野裕之, 高橋真理衣, 関田節子, 佐竹元吉, 我妻 豊 (2005) 「抗リーシュマニア剤」特許開 第 2003-082480 号.
- 斉藤和季, 岡田岳人, 平井優美 (2005) 「アルカロイドアシル転移酵素をコードする遺伝子」特許開 2005-46022
- 瀧野裕之, 高橋真理衣, 関田節子, 佐竹元吉 (2004) 「抗リーシュマニア剤」特許開 第 2004-331545 号.
- 猪俣慎二, 海塩健一, 小林孝次, 佐竹元吉, 関田節子, 高野昭人 (2003) 「マトリックスメタプロテアーゼ活性阻害剤および皮膚外用剤」特許開 第 2003-201212 号
- 井原正隆, 高須清誠, 寺内広毅, 関田節子, 高橋真理衣 (2003) 「複素環化合物, 特異ローダミン色素とそれらの中の抗リーシュマニア剤」特許開 第 2003-128454 号.
- 小林孝次, 海塩健一, 大田正弘, 吉田雄三, 佐竹元吉, 関田節子 (2001) 「セリンプロテアーゼ活性阻害剤および肌荒れ改善用皮膚外用剤」特許開 第 2001-240551 号
- 佐竹元吉, 関田節子, 瀧野裕之, 高橋真理衣, 小出達夫 (2001) 「セスキテルペノイド化合物及びそれを含む医薬」特許開 第 2001-226369 号.
- 小林孝次, 海塩健一, 大田正弘, 鈴木裕美子, 佐竹元吉, 関田節子 (2001) 「コラゲナーゼ活性阻害剤」特許開 第 2001-181129 号.
- 小林孝次, 海塩健一, 大田正弘 太田直美, 佐竹元吉, 関田節子 (2001) 「美白用皮膚外用剤およびメラニン生成抑制剤」特許開 第 2001-172162 号.
- 小林孝次, 海塩健一, 大田正弘, 猪俣慎二, 佐竹元吉, 関田節子 (2001) 「ゼラチナーゼ活性阻害剤および抗老化用皮膚外用剤」特許開 第 2001-172157 号.

---

### 社会貢献

---



- 1) 生涯学習支援—公開講座、広報、小中高校生対象授業等  
丸亀高校・出張講義（関田）2008年7月15日  
薬剤師研修センター主催「漢方薬・生薬認定薬剤師」講師  
及び「薬草園講習」講師（関田）  
国立医療保健科学院講師（関田）
- 2) 学会・学外審議会委員会への貢献  
日本生薬学会評議員（関田）  
日本和漢薬学会評議員（関田）  
香川県薬事審議会委員（関田）  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員（関田、代田）  
厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員（関田、代田）  
農林水産省農業資材審議会委員（関田）
- 3) 学外調査、研究会への貢献  
「第一回身近な薬用植物を知ろう」主催. 2008年6月7, 8日  
「第10回漢方薬剤師育成研修会」開催協力. 2008年10月19日
- 4) その他、国際協力、産業支援、他大学での講義など  
お茶の水女子大学化学・生物総合管理再教育講座講師（関田）  
金沢大学生涯教育講座講師（関田）

**管理・運営に係ること**

- 関田：学生委員、薬草園管理運営委員、入学ガイダンス（薬草園案内）、オープンキャンパス（体験学習担当）  
代田：教務委員、入試委員、OSCE 委員（ST2 責任者）、卒業試験実施委員、薬草園管理運営委員、化学物質管理支援委員、オープンキャンパス（体験学習担当）  
岡田：就職委員、オープンキャンパス（体験学習担当）、入学ガイダンス（実習担当）  
安元（森）：実務実習委員、オープンキャンパス（体験学習担当）、入学ガイダンス（実習担当）

**その他、新聞報道等**

1. 「特集 リポート：植物の代謝パスウェイ研究 メタボローム加わり新展開」 BTJ ジャーナル, No. 033, 2008年9月.
2. 「千葉大・徳島文理大・理研 PSC・NAIST、漢方処方性格付けにメタボロミクスが有効」 Biotechnology Japan, 2008年7月29日.





## 解析化学

## 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：千葉大学助教授
- 准教授 檀上博史 着任年月日：2004年4月1日  
 最終学歴：1999年3月京都大学大学院理学研究科博士後期課程修了 博士（理学）  
 前職：千葉大学理学部助手
- 助教 川幡正俊 着任年月日：2006年4月1日  
 最終学歴：2006年3月徳島文理大学大学院博士課程修了 博士（薬学）  
 千葉大学大学院医学薬学部出身
- 助教 伊藤文博 着任年月日：2008年4月1日  
 最終学歴：2008年3月千葉大学大学院博士課程修了 博士（薬学）
- 研究補助員 山下夏子 着任年月日：2007年3月1日  
 最終学歴：2001年1月米国メリーランド州立  
 タウソン大学卒業

## 教育の概要

## 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解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。

外部誌上发表表

\* 2004 年以降 2008 年まで

2008

1. Cui, Y.; Yasutomi, E.; Otani, Y.; Yoshinaga, T.; Ido, K.; Sawada, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2008). Novel Oxime and Oxime Ether Derivatives of 12,14-Dichlorodehydroabiatic Acid: Design, Synthesis and BK Channel-Opening Activity. *Bioorg & Med Chem Lett* 6386-6389.
2. Yamamoto, Y.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2008). Formation of 1,4-diphosphinobenzenes via *Tele*-substitution on Fluorobenzenechromium Complexes. *J Organomet Chem* 3546-3552.
3. Hori, T.; Otani, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2008). Nonplanar Structures of Thioamides Derived from 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane. Electronically Tunable Planarity of Thioamides. *J Org Chem* 9102-9108.
4. Kato, T.; Okamoto, I.; Masu, H.; Katagiri, K.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Azumaya, I. (2008). Polymorphism and Pseudopolymorphism of an Aromatic Amide: Spontaneous Resolution and Crystal to Crystal Phase Transition. *Crystal Growth & Design* 8(10), 3871-3877.
5. Mandal, B. K.; Suzuki, K. T.; Anzai, K.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2008). A SEC-HPLC-ICP MS Hyphenated Technique for Identification of Sulfur-Containing Arenic Metabolites in Biological Samples. *J Chromatogr B* 874, 64-76.
6. Mattson, J.; Govindaswamy, P.; Furrer, J.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B. (2008). Encapsulation of Aromatic Molecules in Hexanuclear Arene Ruthenium Cages: A Strategy to Build Up Organometallic Carceplex Prisms with a Dangling Arm Standing Out. *Organometallics* 27, 4346-4356.
7. Akhtarul A.; Tsuda, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2008). Translation of Helical Chirality from Polymer into monomer: Supramolecular Polymerization of a Chirality-Memory Molecule with an Asymmetric Pd(II) Complex. *Tetrahedron* 64, 8264-8270.
8. Yoshida M.; Yamaguchi, K. (2008). Total Synthesis of Dispyrin, Purpurealidin E, and Aplysamine-1. *Chem Pharm Bull* 56(9), 1362-1363.
9. Sasaki, M.; Kawanishi, E.; Shirakawa, Y.; Kawahata, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2008). Chirality Transfer from Epoxide to Carbanion: Base-Induced Alkylation of *o*-carbamoyl Cyanohydrins of  $\beta$ -Silyl- $\alpha,\beta$ -epoxy Aldehyde. *Eur J Org Chem* 3061-3064.
10. Hayashi, K.; Ogawa, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2008). Intramolecular Nonbonded S...N Interaction in Rabeprazole. *Chem Pharm Bull* 56(6), 802-806.
11. Saito, K.; Sei, Y.; Miki, S.; Yamaguchi, K. (2008). Detection of Microcystin-Metal Complexes by Using Cryospray Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry. *Toxicon* 51, 1496-1498.
12. Sasaki, M.; Hashimoto, A.; Tanaka, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2008). Diastereoselective

Brook Rearrangement-Mediated [3+4] Annulation: Application to a Formal Synthesis of (+)-Laurallene. *Org Lett* 2049-2051.

13. Taoda, Y.; Sawabe, T.; Endo, Y.; Yamaguchi, K.; Fujii, S.; Kagechika, H. (2008). Identification of an Intermediate in the Deboronation of ortho-Carborane. Adduct of ortho-Carborane with Two Nucleophiles on One Boron Atom. *Chem Commun* 2049-2051.
14. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sengoku, T.; Yoda, H. (2008). Mechanic Investigation of Energy Transfer in Perylene-Cored Anthracene Dendrimers. *New J Chem* 32, 547-553.
15. Harinantenaina, L.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Asakawa, Y. (2008). Secondary Metabolites of *Cinnamosma Madagascariensis* and Their  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory Properties. *J Nat Prod* 71, 123-126.
16. Tanaka, S.; Oguma, Y.; Tanaka, Y.; Echizen, H.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M. (2008). Double Nitro-Mannich Reaction Utilizing in situ Generated N-Trimethylsilylaldimines; Novel Four-Component One-Pot Synthesis of Nitromines. *Tetrahedron* 64, 1388-1396.
17. Qin, W.; Yasuike, S.; Kakusawa, N.; Sugawara, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2008). Triarylantimony Dicarboxylates as Pseudo-halides for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction with Arylboronic Acids and Triarylbi-muthanes without Any Base. *J Organomet Chem* 693, 109-116.
18. Ryoda, A.; Yajima, N.; Haga, T.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. Optical Resolution of ( $\pm$ )-1,2-Bis(2-methylphenyl)ethylene-1,2-diamine as a Chiral Framework for 2-Iminoimidazolidine with 2-Methylphenyl Pendant and the Guanidine-Catalyzed Asymmetric Michael Reaction of *Tert*-Butyl Diphenyliminoacetate and Ethyl Acrylate. *J Org Chem* 73, 133-141.

2007

1. Suzuki, T.; Hisakawa, S.; Itoh, Y.; Suzuki, N.; Takahashi, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Nakagawa, H.; Miyata, N. (2007). Design, Synthesis, and biological activity of folate receptor-targeted prodrugs of thiolate histone deacetylase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 17, 4208-4212.
2. Okamoto, I.; Yamasaki, R.; Sawamura, M.; Kato, T.; Nagayama, N.; Takeya, T.; Tamura, O.; Masu, H.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Tanatani, A. (2007). Redox-induced Conformational Alteration of *N,N*-Diarylamides. *Org Lett* 9(26), 5545-5547.
3. Kim, S.; Ko, Y. H.; Lee, J. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2007). Toward High-Generation Rotaxane Dendrimers That Incorporate a Ring Component on Every Branch: Noncovalent Synthesis of a Dendritic [10]Pseudorotaxane with 13 Molecular Components. *Chem Asian J* 2, 747-754.
4. Ohta, K.; Yamazaki, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Pichierri, F.; Endo, Y. (2007). Proton-driven conformational change in a 2-aryl-p-carborane constrained by an intramolecular C-H...O hydrogen bond. *Tetrahedron*





- Lett 48, 5231-5234.
- Ohta, K.; Yamazaki, H.; Pichierri, F.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Endo, Y. (2007). Solid-state supramolecular array through cooperative p-p interactions of 1-(2-methoxyphenyl)-*o*-carborane. *Tetrahedron* 63, 12160-12165.
  - Nakanishi, W.; Ogino, A.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2007). Asymmetric crystallization of bisguanidinobenzene derivatives. *Tetrahedron Lett* 48, 8526-8530.
  - Kumamoto, T.; Kitan, Y.; Tsuchiya, H.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Ishikawa, T. (2007). Total Synthesis of ( $\pm$ )-methyl-kinamycin C. *Tetrahedron* 63, 5189-5199.
  - Fujimoto, T.; Kawahata, M.; Nakakoshi, M.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Nishikawa, K. (2007). Crystal Structure of 2,3-Dimethyl-1-isopropylimidazolium Bromide. *Anal Sci* 23, 107-108.
  - Toyofuku, K.; Alam, M.; Tsuda, A.; Fujita, N.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2007). Amplified Chiral Transformation through Helical Assembly. *Angew Chem Int Ed* 46, 6476-6480.
  - Yoshimura, Y.; Yamazaki, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takahata, H. (2007). Design and synthesis of a novel ring-expanded 4'-thio-*apio*-nucleoside derivatives. *Tetrahedron Lett* 1-4.
  - Yu, S.; Jiao, Q.; Li, S.; Huang, H.; Li, Y.; Pan, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2007). Self-Assembly of Tripyrazolate-Linked Macrotricyclic  $M_{12}L_4$  Cages with Dimetallic Clips. *Org Lett* 9(7), 1379-1382.
  - Kobayashi, K.; Kitagawa, R.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Suematsu, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2007). Orientational Isomerism Controlled by the Difference in Electronic Environments of a Self-Assembling Hetero dimeric Capsule. *J Org Chem* 72(9), 3242-3246.
  - Kuzuhara, T.; Tanabe, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suganuma, M.; Fujiki, H. (2007). Synergistic Effects of Multiple Treatments, and Both DNA and RNA Direct Bindings on, Green Tea Catechins. *Molecular Carcinogenesis* 46, 640-645.
  - Kobayashi, M.; Takashima, A.; Ishii, T.; Naka, H.; Uchiyama, M.; Yamaguchi, K. (2007). Reverse Photochromic Behavior of an Iron-Magnesium Complex. *Inorg. Chem Comm* 46(4), 1039-1041.
  - Otani, Y.; Futaki, S.; Kiwada, T.; Sugiura, Y.; Muranaka, A.; Kobayashi, N.; Uchiyama, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2007). Oligomers of  $\beta$ -amino acid bearing non-planar amides from ordered structures. *Tetrahedron* 62(50), 11635-11644.
  - Honjo, T.; Nakano, M.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2007). Nonenzymatic Enantio selective Monoacetylation of Prochiral 2-Protected-amino-2-alkyl-1,3-propanediols Utilizing a Chiral Sulfonamide-Zn Complex Catalyst *Org Lett* 9(3), 509-512.
  - Manaka, T.; Nagayama, S.; Desadee, W.; Yajima, N.; Kumamoto, T.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2007). Ring-Opening Reactions of 3-Aryl-1-benzylaziridine-2-carboxylates and Application to the Asymmetric Synthesis of an Amphetamine-Type Compound. *Helvetica Chimica Acta* 90, 128-142.
  - Nakai, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2007). Stereocontrolled Construction of Seven-Membered Carbocycles Using a Combination of Brook Rearrangement-Mediated [3+4] Annulation and Epoxysilane Rearrangement. *J Org Chem* 72(4), 1379-1387.
- 2006**
- Watanabe, Y.; Namba, A.; Umezawa, N.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Higuchi, T. (2006). Enhanced catalase-like activity of manganese salen complexes in water: effect of a three-dimensionally fixed auxiliary. *Chem Comm* 47, 4958-4960.
  - Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K. (2006). Takayama, H. Three new phlegmarine-type lycopodium alkaloids, lycoserramines-X, -Y and -Z, having a nitron residue, from lycopodium serratum. *Heterocycles* 69, 223-229.
  - Konno, F.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2006). Concise Synthesis of Arnottin I and (-)-Arnottin II. *J Org Chem* 71, 9818-9823.
  - Yamamoto, Y.; Koizumi, T.; Katagiri, K.; Furuya, Y.; Danjo, H.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K. (2006). Facile Synthesis of Highly Congested 1,2-Diphosphinobenzenes from Bis(phosphine) boronium Salts. *Org Lett* 8(26), 6103-6106.
  - Otuki, J.; Okabe, J.; Eitaki, S.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Supramolecular Fibers and Microbelts from a Phthalhydrazide Derivative of Crown Ether with Alkyl Chains *Chem Lett* 35(11), 1256-1257.
  - Masu, H.; Mizutani, I.; Kato, T.; Azumma, I.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S. (2006). Naphthalene- and Anthracene-Based Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Stabilities and Application to a chiral Photochromic Asystem Using Retro [4+4]Cycloaddition. *J Organomet Chem* 71, 8037-8044.
  - Kato, T.; Okamoto, I.; Tanatani, A.; Hatano, T.; Uchiyama, M.; Kagechika, H.; Masu, H.; Katagiri, K.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2006). Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides: Effective Screening Method and Discrimination of Absolute Structure. *Chirality* 12, 269-277.
  - Horikawa, M.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y.; Takaoka, S.; Tanaka, M.; Kaku, H.; Nishii, T.; Yamaguchi, K.; Masu, H.; Kawase, M.; Suzuki, S.; Sato, M.; Tsunoda, T. (2006). Uroleuconaphins A<sub>1</sub> and B<sub>1</sub>, two red pigments from the aphid *Uroleucon nigrotuberculatum* (Olive). *Tetrahedron* 62, 9072-9076.
  - Dillip K. Chand, Biradha, K.; Kawano, M.; Sakamoto, K.; Yamaguchi, K.; Fujita, M., (2006). Dynamic Self-Assembly of an M3L6 Molecular Triangle and an M4L8 Tetrahedron from Naked Pd<sup>II</sup> Ions and Bis(3-pyridyl)- Substituted Arenes. *Chem Asian J* 1-2, 82-90.
  - Kawahata, M.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). 1,8-Bis(dimethylethyleneguanidino) naphthalene. *Acta Cryst E* 62, 4549-4550.
  - Disadee, W.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2006). Guanidinium Ylide Mediated Aziridination: Identification of a spiro Imidazolidine Oxazolidine Intermediate. *J Org Chem* 71(17), 6600-6603.
  - Kawahata, M.; Saito, N.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006).

- (4R, 5R)-1,3-Dimethyl-4,5-diphenyl-imidazolidin-2-one. Acta Cryst E62, 3488-3489.
13. Nagao, Y.; Miyamoto, S.; Takeshige, H.; Hayashi, K.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2006). Highly Stereoselective Asymmetric Pummerer Reaction that Incorporate Intermolecular Nonbonded S Interactions. J. Am Chem Soc 128, 9722-9729.
  14. Masu, H.; Mizutani, I.; Ono, Y.; Kishikawa, K.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2006). Phase-Dependent Emission of Naphthalene-Anthracene-Based Concave Shaped Molecules. Cryst Growth Des 6(9), 2086-2091.
  15. Tsuge, A.; Matsubara, M.; Moriguchi, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Self-assembled coordination cage derived from small-size pyridinophane. Tetrahedron Lett 47, 6607-6609.
  16. Yamasaki, R.; Tanatani, A.; Azuma, I.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H. (2006). Solvent dependent Conformational Switching of *N*-phenylhydroxamic Acid and Its Application in Crystal Engineering. Crystal Growth & Design 6(9), 2007-2010.
  17. Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ito, T.; Ishikawa, T. (2006). 2,2'-*o*-phenylenebis-(1,3-dimethyl-guanidine). Acta Cryst E62, 3301-3302.
  18. Takeuchi, D.; Inoue, A.; Osakada, K.; Kobayashi, M.; Yamaguchi, K. (2006). Palladium-Complex-Promoted Living Polymerization of 2-Alkoxy-1-Methylene cyclo-cyclopropanes. Synthesis of Linear and cyclic polymers and block copolymers Having Alkoxy and vinylidene Groups. J Org Chem 25, 4062-4064.
  19. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Evaluation of energy transfer in perylene-cored anthracene Dendrimers. Chem Comm 3084-3086.
  20. Tominaga, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2006). Construction and Structural Investigation of Helical Coordination Network Formed by the Self-assembly of Triple Helicate with Macrocyclic Framework and Lanthanum Cations. Chem Lett 30, 718-719.
  21. Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. (2006). Structure and Reaction Pathway of TMP-Zincate: Amido Base or Alkyl Base? J Am Chem Soc 128(27), 8748-8750.
  22. Kuzuhara, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sugauma, M.; Fujiki, H. (2006). DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins. J Bio Chem 281(25), 17446-17456.
  23. Mizuno, Y.; Alam, Md.; Tsuda, A.; Kinbara, K.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2006). Hermaphroditic Chirality of a  $D_2$ -Symmetric Saddle-Shaped Porphyrin in Multicomponent Spontaneous Optical Resolution: Inclusion Cocrystals with Double-Helical Porphyrin Arrays. Angew. Chem Int Ed 45, 3786-3790.
  24. Ouchi, A.; Tashiro, K.; Yamaguchi, K.; Tsuchiya, T.; Akasaka, T.; Aida, T. (2006). A Self-Regulatory Host in an Oscillatory Guest Motion: Complexation of Fullerenes with a Short-Spaced Cyclic Dimer of an Organorhodium Porphyrin. Angew Chem Int Ed 45, 3542-3546.
  25. Kato, N.; Mita, T.; Kanai, M.; Therrien, B.; Kawano, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Sei, Y.; Sato, A.; Furusho, S.; Shibasaki, M. (2006) Assembly State of Catalytic Modules as Chiral Switches in Asymmetric Strecker Amino Acid Synthesis. J Am Chem Soc 128(21), 6678-6669.
  26. Kohmoto, S.; Someya, Y.; Hyuma, M.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2006). Liquid Crystal and Crystal Structure of Octahomotetraoxacalix[4]arenes J Org Chem 71, 4509-4515.
  27. Kobayashi, K.; Shimaoka, R.; Kawahata, M.; Yamanaka, M.; Yamaguchi, K. (2006). Synthesis and Cofacial-Stacked Packing Arrangement of 6,13 Bis(alkylthio)pentacene. Org Lett 8, 385-288.
  28. Okamoto, N.; Sasaki, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2006). Epoxysilane Rearrangement Induced by a Carbanion Generated by Conjugate Addition of Enolates of Chloroacetate and  $\alpha$ -Chloro-acetamides: Formation of Functionalized Cyclopropane Derivatives Org Lett 8(9), 1889-1891.
  29. Moribe, K.; Tsuchiya, M.; Tozuka, Y.; Yamaguchi, K.; Oguchi, T.; Yamamoto, K. (2006). Equimolar Complex Formation of Urea or Thiourea with 2-alkoxy-benzamides: Structural Factors Required for the Equimolar Complex Formation. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry 54, 9-16.
  30. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Suzuki, Y.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Construction of divergent anthracene arrays within dendritic frameworks. Tetrahedron 62, 3065-3074.
  31. Imabeppu, F.; Katagiri, K.; Masu, H.; Kato, T.; Tominaga, M.; Therrien, B.; Takayanagi, H.; Kaji, E.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Azumaya, I. (2006). Calix[3]amides-bowl-shaped cyclic trimers toward building block for molecular recognition: self-complementary dimeric structure in the crystal. Tetrahedron Lett 47, 413-416.
  32. Kim, J.; Ryu, D.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ahn, K. (2006). Tripodal-Oxazoline-Based Homochiral Coordination Cages with Internal Binding Sites. Chem Commun 1136-1138.
  33. Suefuji, T.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Ochiai, M. (2006). Complexation of diphenyl-(tetrafluoroborate)- $I^3$ -iodane with pyridines. Heterocycle 67(1), 391-397.
  34. Yamanaka, M.; Yamada, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Selective Formation of Self-Assembling Homo or Hetero Cavitando Cage via Metal Coordination Based on Thermodynamic or Kinetic Control. J Am Chem Soc 128, 1531-1539.
  35. Kawahata, M.; Shikii, K.; Seki, H.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). Absolute Ordered Cluster Formation of an *o*-Bisguanidino-benzene Benzoic Acid Complexes. Chem Pharm Bull 54(1), 147-148.
  36. Kakusawa, N.; Tobiyasu, Y.; Yasuike, S.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kurita, J. (2006). Hypervalent organoantimony compounds 12-ethynyl-tetrahydroindibenz [c,f][1,5]azastibocines: Highly efficient new transmetallating agent for organic halides J Organomet Chem 691, 2953-2968.
  37. Yasuike, S.; Kishi, Y.; Kawara, S.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2006). Synthesis of enantiomerically pure Sb-chirogenic organoantimony compounds and their crystal structures. J Organomet Chem 691, 2213-2220.
  38. Kobayashi, Y.; D.; Danjo, H.; Uozumi, Y. (2006). A Combinatorial Approach to Heterogeneous Asymmetric Aquacatalysis with Amphiphilic Polymer-Supported Chiral



Phoshine-Palladium Complexes. *Adv Synth Catal* 348, 1561-1566.

## 2005

- Park, S. J.; Shin, D. M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Chung, Y. K.; Lah, M. S.; Hong, J. (2005). Dynamic Equilibrium between Supramolecular Capsule and Bowl Generated by Inter- and Intramolecular Metal Clipping. *Chem Eur J* 11, 235-241.
- Kobayashi, K.; Masu, H.; Shuto, A.; Yamaguchi, K. (2005). Control of Face-to-Face-Stacked Packing Arrangement of Anthracene Rings via Chalcogen Interaction: 9,10-Bis(methylchalcogeno)anthracenes. *Chem Matter* 17, 6666-6673.
- Okugawa, S.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Nitrile Anion Cyclization with Epoxysilanes Followed by Brook Rearrangement/Ring-Opening of Cyclopropane Nitriles/Alkylation. *J Org Chem* 70(25), 9471-9488.
- Sasaki, M.; Higashi, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Asymmetric [2,3]-Wittig Rearrangement Induced by a Chiral Carbanion Whose Chirality Was Transferred from an Epoxide. *Org Lett* 26, 5913-5915.
- Jin Jeon, Y.; Kim, S-Y.; Ko, Y H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2005). Novel molecular drug carrier: encapsulation of oxaliplatin in cucurbit[7]uril and its effects on stability and reactivity of the drug. *Org Bio Chem* 3, 2122-2125.
- Takahashi, Y.; Yamamoto, Y.; Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2005). P-Chiral *o*-Phosphinophenol as a P/O Hybrid Ligand: Preparation and Use in Cu-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Diethylzinc to Acyclic Enones. *J Org Chem* 70(22), 9009-9012.
- Horiuchi, Y.; Gnanadesikan, V.; Ohshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2005). Dynamic Structural Change of the Self-Assembled Lanthanum Complex Induced by Lithium Triflate for Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction. *Chem Eur J* 11, 5195-5204.
- Yu, S-Y.; Huang, H-P.; Li, S-H.; Jiao, Q.; Li, Y-Z.; Wu, B.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Pan, Y- J.; Ma, H-W. (2005). Solution Self-Assembly, Spontaneous Deprotonation, and Crystal Structures of Bipyrazolate-Bridged Metallomacrocycles with Dimetal Centers. *Inorg Chem* 44, 947-9488.
- Metori, K.; Sei, Y.; Kimura, Y.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K.; Miyake, M. (2005). Measurement of Inclusion Complex Formation between Cyclophane and Biologically Relevant Amino Acids Using Electrospray Ionization, Cold-Spray Ionization and Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry. *Chem Pharm Bull* 53(8), 1029-1033.
- Tanaka, K.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Reaction of *d*-silyl-*g*,*d*-epoxy-*a*,*b*-unsaturated acylsilanes with cyanide ion: possibility of the formation of silicate intermediate in anion-induced ring opening of epoxysilanes. *Tetrahedron Lett* 6429-6432.
- Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2005). Enantio- and Diastereoselective Catalytic Mannich-Type Reaction of a Glycine Schiff Base Using a Chiral Two-Center Phase-Transfer Catalyst. *Angew Chem Int Ed* 44, 4564-4567.
- Johnstone, K.; Yamaguchi, K.; Gunter, M. (2005). Flexible self-assembling porphyrin supramolecules. *Org Biomol Chem* 3, 3008-3017.
- Sugimoto, T.; Sada, K.; Tateishi, Y.; Suzuki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sinkai, S. (2005). Template-assisted control of porphyrin aggregation by ladder-type supramolecular assemblies. *Tetrahedron Lett* 46, 5347-5350.
- Masu, H.; Ohmori, K.; Kishikawa, Keiki.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2005). Creation of Concave-Shaped Conformation in Crystal Structures Using an Iminodicarbonyl Linker. An Application to Slid-State Intramolecular [4+4]Photocyclo- addition Reactions of 2-Pyridone Derivatives. *Bull Chem Soc Jpn* 78, 1127-1131.
- Li, H, S.; Huang, P, H.; Yu, Y, S.; Li, Z, Y.; Huang, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2005). Self-assembly of coordination molecular baskets as inorganic analogues of cyclotrimeratrylenes (CTV). *Delton Trans* 2346-2348.
- Tsuruta, H.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K.; Ilya, D.G. (2005). Evidence for the importance of conformational equilibria in Rh-diphosphine complex for the enantioselection in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation. *Tetrahedron* 46, 2879-2882.
- Masu, H.; Ohmori, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2005). Crystal Structures of Aromatic Chain Imides Possessing a Concave-shaped Conformation. *Anal Sci* 21, 33-34.
- Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2005). Nucleophilic aromatic substitution reactions of fluorobenzenechromium complexes with P-chiral secondary phosphine-boranes: synthesis of optically pure P-chiral (dialkyl) arylphosphine-boranes. *Tetrahedron* 61, 4701-4707.
- Shikii, K.; Seki, H.; Sakamoto, S.; Sei, Y.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. (2005). Intermolecular Hydrogen Bonding of Steroid Compounds: PFG NMR Diffusion Study, Cold-Spray Ionization (CSI)-MS and X-ray Analysis. *Chem Pharm Bull* 53(7), 792-795.
- Sei, Y.; Shimotakahara, S.; Ishii, J.; Shindo, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2005). Observation of Water Molecule Bound to a Protein Using Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry. *Anal Sci* 21, 449-451.
- Kishimura, A.; Enomoto, M.; Yamashita, T.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2005). "Rewritable phosphorescent paper" by the control of competing kinetic and thermodynamic self-assembling events. *Nature materials* 4, 546-549.
- Masu, H.; Sakai, M.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2005). Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Structures and Optical Properties. *J Org Chem* 70(4), 1423-1431.
- Hirayama, Y., Nakamura, T., Uehara, S., Sakamoto, Y., Yamaguchi, K., Sei, Y., Iwamura, M. (2005). Synthesis and Characterization of new Polyester Dendrimers from Acetoacetate and Acrylate. *Org Lett* 7(4), 525-528.
- Hirayama, Y.; Sakamoto, Y.; Yamaguchi, K., Sakamoto, S., Iwamura, M. (2005). Synthesis of Polyester Dendrimers and Dendrons starting from Michael Reaction of Acrylates



- with 3-Hydroxyacetophenone. *Tetrahedron Lett* 7(4), 525-528.
25. Endo, Y.; Songkram, C.; Ohta, K.; Yamaguchi, K. (2005). Synthesis of Distorted Molecules Based on Spatial Control with Icosahedral Carboranes. *J Organomet Chem* 690, 2750-2756.
  26. Kanlayavattanukul, M.; Ruangrunsi, N.; Watanabe, T.; Kawahata, M.; Therrien, B.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2005). *ent*-Halimane Diterpenes and a Guaiane Sesquiterpene from *Cladogynos orientalis*. *J Nat Prod* 68(1), 7-10.
  27. Kobayashi, K.; Kobayashi, N.; Ikuta, M.; Therrien, B.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2005). Syntheses of Hexakis(4-functionalized-phenyl)-benzenes and Hexakis[4-(4'-functionalized-phenyl-ethynyl)-phenyl]benzenes Directed to Host Molecules for Guest-Inclusion Networks. *J Org Chem* 70(2), 749-752.
  28. Kajitani, T.; Masu, H.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2005). Generation of a Chiral Mesophase by Achiral Molecules: Absolute Chiral Induction in the Smectic C Phase of 4-Octyloxyphenyl 4-Octyloxybenzoate. *J Am Chem Soc* 127(4), 1124-1125.
  29. Endo, Y.; Songkram, C.; Ohta, K.; Kaszynski, P.; Yamaguchi, K. (2005). Distorted Benzene Bearing Two Bulky Substituents on Adjacent Positions: Structure of 1,2-Bis(1,2-Dicarba-close-dodecaboran-1-yl)benzene. *Tetrahedron Lett* 46, 699-702.
  30. Yasuike, S.; Kawara, S.; Okajima, S.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2005). Non- $C_2$ -symmetrical antimony-phosphorus ligand, (*R/S*)-2-diphenylphosphano-2'-di(*p*-tolyl)-stibano-1,1'-binaphthyl (BINAPSB): preparation and its use for asymmetric reactions as a chiral auxiliary. *Tetrahedron Lett* 45, 9135-9138.
  31. Katakawa, K.; Kitajima, m.; Aimi, N.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Furihata, K.; Harayama, T.; Takayama, H. (2005). Structure Elucidation and Synthesis of Lycoposerramine-B, a Novel Oxime-Containing *Lycopodium* Alkaloid from *Lycopodium serratum* Thunb. *J Org Chem* 70(2), 658-663.
  32. Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2005). o-Bisguanidinobenzene, a Powerful Hydrogen Acceptor: Crystal Structures of Organic Complexes with Benzoic Acid, Phenol, and Benzyl Alcohol. *Cryst Growth Des* 5(1), 373-377.
- 2004**
1. Kajitani, T.; Miwa, Y.; Igawa, N.; Katoh, M.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2004). "Tuning fork"-shaped mesogens: large hysteresis in the interdigitated layer structure in the liquid crystal phases. *J Mater Chem* 14, 2612-2621.
  2. Nagao, Y.; Honjo, T.; Iimori, H.; Goto, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2004). Intramolecular nonbonded SO interaction in acetazolamide and thiazolidinethione molecules in their dimeric crystalline structures and complex crystalline structures with enzymes. *Tetrahedron Lett* 45, 8757-8761.
  3. Hoshino, Y.; Mukai, A.; Yazawa, K.; Uno, J.; Ando, A.; Mikami, Y.; Fukai, T.; Ishikawa, J.; Yamaguchi, K. (2004). Transvalencin A, a Thiazolidine Zinc Complex Antibiotic Produced by a Clinical Isolate of *Nocardia transvalensis*. *J Antibiotics* 57(12), 803-807.
  4. Endo, Y.; Ohta, K.; Yoshimi, T.; Yamaguchi, K. (2004). A New Application of Inorganic Cluster, Carboranes for Medicinal Drug Design and Molecular Construction. *Phosphorous Sulfur and Silicon* 179, 799-802.
  5. Hoshino, K.; Ogawa, T.; Yasuike, S.; Seki, H.; Kurita, J.; Tokunaga, T.; Yamaguchi, K. (2004). Cyclic Voltammetric Study of Intramolecular and Intermolecular Hypervalent Organo- antimony Complexes with Sb $\cdots$ N Bonding. *J Phys Chem B* 108(48), 18698-18704.
  6. Sureshan, K. M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Watanabe, Y. (2004). Probing Gelation at the Molecular Level: Head-to-Tail Hydrogen-Bonded Self-Assembly of an Inositol-Based Organogelator. *Eur. J Org Chem* 4703-4709.
  7. Nakagawa, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Nagano, T.; Higuchi, T. (2004). Electronic Effects on Enantioselectivity in the Epoxidation Catalyzed by D<sub>4</sub>-Symmetric Chiral Porphyrins. *Tetrahedron: Asymmetry* 15(24), 3861-3867.
  8. Tominaga, M.; Suzuki, K.; Kawano, M.; Kusukawa, T.; Ozeki, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2004). Finite, Spherical Coordination Networks that Self-Organize from 36 Small Components. *Angew Chem Int Ed* 43(42), 5621-5625.
  9. Matsumoto, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2004). Formation of Functionalized Carbocycles via Base-Promoted Ring Opening/Brook Rearrangement/Allylic Alkylation of g-Silyl-b,g-epoxybutanenitrile Followed by Nitrile Anion Cyclization with Bis-Electrophiles. *Org Lett* 6, 4367-4369.
  10. Seki, H.; Sei, Y.; Shikii, K.; Shimotakahara, S.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2004). Application of difference NOE-pumping NMR technique and cold-spray Ionization mass spectrometry to identify a ligand binding with a protein receptor. *Anal Sci* 20, 1467-1470.
  11. Toumi, K.; Takahashi, M.; Yamaguchi, K.; Koyamo, T.; Kawaihayakorn, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Isibashi, M. (2004). Parviflorenes B-F, novel cytotoxic unsymmetrical sesquiterpene-dimers with three backbone skeletons from *Curcuma parviflora*. *Tetrahedron* 60, 10817-10824.
  12. Kobayashi, K.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2004). Complete Selection of a self-Assembling Homo- or Hetero-Cavitand Cage via Metal Coordination Based on Ligand Tuning. *J Am Chem Soc* 126(43), 13896-13897.
  13. Sasanuma, Y.; Ono, T.; Kuroda, Y.; Miyazaki, E.; Hikino, K.; Arou, J.; Nakata, K.; Inaba, H.; Tozaki, K.-i.; Hayashi, H.; Yamaguchi, K. (2004). Structure-Property Correlations in Model Compounds of Oligomer Liquid Crystals. *J Phys Chem B* 108(35), 13163-13176.
  14. Tominaga, M.; Kusukawa, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2004). Complimentary Multicomplexation of Desymmetrized 2,2'-Bipyridine ligands on Square Planer Pd(II) Center *Chem Lett* 33 (7), 794-795.
  15. Nakagawa, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Nagano, T.; Higuchi, H. (2004). Catalytic and asymmetric epoxidation by novel D<sub>4</sub>-symmetric chiral porphyrin derived from C<sub>2</sub>-symmetric diol. *J Mol Catal A Chem* 219, 221-226.



16. Therrien, B.; Vieille-Petit, L.; Süß-Fink, G.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2004). Hydrogen-bonded systems between monocarboxylic acids and the trinuclear cluster cation  $[H_3Ru_3(C_6H_6)(C_6Me_6)_2(O)]^+$ : Cold spray ionization mass spectroscopic and X-ray crystallographic studies. *J Organomet Chem* 689, 2862-2868.
17. Shikii, K.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Disadee, W.; Watanabe, T.; Ishikawa, T. (2004). Facile Characterization of Polymer-Supported Reagents Using Cross Polarization Magic Angle Spinning Method in Solid State  $^{13}C$  NMR. *Chem Pharm Bull* 52(7), 864-865.
18. Suzuki, K. T.; Mandal, B. K.; Katagiri, A.; Sakuma, Y.; Kawakami, A.; Ogra, Y.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Yamanaka, K.; Anzai, K.; Ohmichi, M.; Takayama, H.; Aim, N. (2004). Dimethylthioarsenicals as Arsenic Metabolites and Their Chemical Preparations. *Chem Res Toxicol* 17(7), 914-921.
19. Moribe, K.; Tshuchiya, M.; Tozuka, Y.; Yamaguchi, K.; Oguchi, T.; Yamamoto, K. (2004). Gridin-Induced Equimolar Complex Formation between Thiourea and Ethenzamide. *Chem Pharm Bull* 52(5), 524-529.
20. Imamoto, T.; Wada, Y.; Tsuruta, H.; Yamaguchi, K.; Gridnev, I. D. (2004). Optically pure 1,2-Bis[(o-alkylphenyl)phenylphosphino]ethanes and Their Use in Rhodium-Catalyzed Asymmetric hydrogenations of  $\alpha$ -(Acylamino)acryli Derivatives. *Adv Synth Catal* 346, 1-13.
21. Sugimoto, T.; Sada, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shinkai, S. (2004). A one-dimensional array with controlled length from a PYBOX dimer with flexible oligo (sec-dialkylammonium cations). *Chem Comm* 1226-1227.
22. Shikii, K.; Sakamoto, S.; Seki, H.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. (2004). Narcissistic aggregation of steroid compounds in diluted solution elucidated by CSI-MS, PFG NMR and X-ray analysis. *Tetrahedron* 60, 3487-3492.
23. Lim, C. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Hong, J.-I. (2004). Versatile Formation of [2]Catenane and [2]Pseudorotaxane Structures; Threading and Noncovalent Stopping by a Self-Assembled Macrocyclic. *Org Lett* 6(7), 1079-1082.
24. Hitotsuyanagi, Y.; Hasuda, T.; Aihara, T.; Ishikawa, H.; Yamaguchi, K.; Itokawa, H.; Takeya, K. (2004). Synthesis of [Gly-1]RA-VII, [Gly-2]RA-VII, and [Gly-4]RA-VII. Glycine-Containing Analogues of RA-VII, an Antitumor Bicyclic Hexapeptide from *Rubia* Plants. *J Org Chem* 69(5), 1481-1486.
25. Kohmoto, S.; Noguchi, T.; Masu, H.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K. (2004). Reaction-Phase-Selective Inter- and Intramolecular Photochemical Reaction of 2-Pyridone Derivatives. *Org Lett* 6(5), 683-685.
26. Nam, S. R.; Kim, H.-J.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Hong, J.-I. (2004). Unidirectional helical assembly via triple hydrogen bonds between chiraltris(oxazoline) and achiral tris(imidazoline). *Tetrahedron Lett* 45, 1339-342.
27. Ko, Y. H.; Kim, K.; Kang, J.-K.; Chun, H.; Lee, J. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fettinger, J. C.; Kim, K. (2004). Designed Self-Assembly of Molecular Necklaces Using Host-Stabilized Charge-Transfer Interactions. *J Am Chem Soc* 126(7), 1932-1933.
28. Miyazaki, T.; Sugawara, M.; Danjo, H.; Imamoto, T. (2004). Dihydroboronium derivatives of (*S,S*)-1,2-bis(*t*-butylmethylphosphino)ethane as convenient chiral ligand precursors. *Tetrahedron Lett* 45, 9341.
29. Sammis, G. M.; Danjo, H.; Jacobsen, E. N. (2004). Cooperative Dual Catalysis: Application to the Highly Enantioselective Conjugate Cyanation of Unsaturated Imides. *J Am Chem Soc* 126, 9928-9929.
30. Danjo, H.; Higuchi, M.; Yada, M.; Imamoto, T. (2004). P-Stereogenic P/N hybrid ligands: a remarkable switch in enantioselectivity in palladium-catalyzed asymmetric allylation. *Tetrahedron Lett* 45, 603-606.

---

 口頭発表・学会発表
 

---

## 【一般講演】

- 山本嘉一, 小泉徹, 片桐幸輔, 檀上博史, 今本恒雄, 山口健太郎 (2008). 芳香族求核置換反応を利用したジホスフィン類の新規合成法の開発. 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川
- 吉田誠, 山口健太郎 (2008). 海綿由来プロモチロシンアルカロイドDispyrin及びPurpurealidin Eの全合成. 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川
- Christian Paetz, Phila Raharivelomanana, Jean Francois Butaud, Jean Pirre Bianchini, Kentaro Yamaguchi, Yoshinori Asakawa (2008). Chemical Investigation of an Endemic *Rauvolfia* sp. from Marquesas Islands. 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川
- 王軒, 安池修之, 秦薇薇, 川幡正俊, 山口健太郎 (2008). 5価有機アンチモン化合物を利用した菌頭型カップリング反応. 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川
- 山崎広人, 相澤光栄, 太田公規, 川幡正俊, 山口健太郎, 遠藤泰之 (2008). カルボランC-H水素の相互作用を利用したホスト分子の構築. 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川
- 東屋功, 加藤貴子, 川幡正俊, 片桐幸輔, 八塩桂司, 山本嘉一, 清悦久, 檀上博史, 榊飛雄馬, 富永昌英, 吉田誠, 山口健太郎 (2008). ベンゼントリカルボン酸誘導体の不斉結晶化. 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川
- 伊藤文博, 熊本卓哉, 山口健太郎, 石川勉 (2008). (+)-Miroestol類の全合成研究 Part 4. 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川
- 福隅正洋, 中西和嘉, 川幡正俊, 山口健太郎, 石川勉 (2008). アキラルグアニジンの不斉結晶化. 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川
- 川幡正俊, 窪川雅之, 石川勉, 山口健太郎 (2008). モノグアニジノベンゼンと安息香酸類とのcocrystalの構造解析. 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川
- 八塩桂司, 東海林勇, 平田和也, 川幡正俊, 檀上博史, 山口健太郎, 今本恒雄 (2008). P-キラルテトラホスフィンを用いた光学活性複核錯体の合成と利用 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川
- 田所孝宣, 千住景子, 三谷奈津代, 古賀俊彦, 檀上博史, 山口健太郎, 今本恒雄 (2008). P-キラルジホスフィンベンゼン誘導体の合成とロジウムおよびイリジウム触媒不斉水素化への利用. 日本薬学会第128年会, 3月

## 解析化学講座

- 26日～28日, 神奈川
- 清悦久, 渋田真裕美, 葛原隆, 藤木博太, 管沼雅美, 山口健太郎 (2008). CSI-MSによるDNAカテキン相互作用の観測. 日本薬学会第128年会, 3月26日～28日, 神奈川
  - 堀徹治, 尾谷優子, 川幡正俊, 山口健太郎, 大和田智彦 (2008). チオアミド構造を有する7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン誘導体の構造と新規構造単位としての応用. 日本薬学会第128年会, 3月26日～28日, 神奈川
  - 清悦久, 渋田真裕美, 葛原隆, 藤木博太, 管沼雅美, 山口健太郎 (2008). コールドスプレーイオン化法によるDNA-緑茶カテキンの相互作用の観測. 第56回質量分析総合討論会, 5月14日～16日, 茨城
  - 木元孝和, 川幡正俊, 山口健太郎, 酒井良正, 大坪才華, 小林健二 (2008). ビス(メチルチオ)テトランの結晶パッキング構造とOFET特性. 日本化学会第88春季年会, 3月29日, 東京

### 【シンポジウム等】

- 清悦久, 渋田真裕美, 葛原隆, 藤木博太, 管沼雅美, 山口健太郎 (2008). CSI-MSによるDNA-カテキンの相互作用の観測. 第25回合同シンポジウム, 5月29日～30日, 石川
- 安池修之, 王軒, 川幡正俊, 秦薇薇, 角澤直紀, 山口健太郎, 栗田城治 (2008). 14-Sb-7型超原子価有機アンチモン化合物の構造解析と園頭型反応への応用. 第25回合同シンポジウム, 5月29日～30日, 石川

### 特許

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

特許願 出願 2008-335877

(2008年12月2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

出願人 独立行政法人科学技術振興機構

発明者 山口健太郎 檀上博史 小泉徹 今本恒雄

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)ポロニウム塩, ビス(ホスフィン)ポ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)ポロニウム塩

出願人 独立行政法人科学技術振興機構

発明者 山口健太郎 檀上博史 小泉徹 今本恒雄

特許願 出願 2006-30520 (2006年2月18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

特許権者 科学技術振興機構

発明者 山口健太郎 小林稔

特許願 出願 2006-41931 (2006年2月20日)

特許 (日本)

質量分析用試料スプレー装置

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

発明者 山口健太郎 三木伸一 佐保良二

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

特許権者 山口健太郎 池田宣征

発明者 山口健太郎 佐保良二 森山正人

特許第 238892 号 (2005年8月19日)

U.S. Pat. 6,977,369 (Dec 20, 2005)

(同上) Yamaguchi, K., Kobayashi, T.

JST, JEOL

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

特許権者 科学技術振興機構 日本電子株式会社

発明者 山口健太郎 小林達次

特許第 3616780 号 (2004年11月)

### 社会貢献

山口 : 日本薬学会 将来問題検討委員会委員, 代議員

: 日本質量分析学会, 委員

: 日本医用マスペクトル学会, 評議員

: ヨウ素利用研究会, 評議員

: 有機微量分析研究懇談会, 委員 2006～年度合同シンポジウム実行委員長

: 放送大学客員教授「物質の化学 有機構造解析」

檀上 : 出張講義「くすりの左右とその作り分け」

### 管理・運営に係ること

山口 : 大学院委員会委員長, 中央機器室管理運営, 東京大学生物機能制御化合物ライブラリー機構 客員教授, センカ実践創薬科学講座 (寄付講座) 教授

檀上 : RI 管理 (発足当時唯一の第1種放射線取扱主任者の資格保持者として同施設の立ち上げに貢献)

### その他、新聞報道等

徳島薬学部藤木副学長および葛原助教とのカテキンに関する共同研究 (山口健太郎, 清悦久)

1. 「DNA と結合 がん制御、カテキン」毎日新聞 2006年4月28日

2. 「ガン、老化を制御 カテキン遺伝子と結合」読売新聞 2006年5月27日

3. 「茶の成分直接結合を確認 DNA, RNA : ガン予防薬開発



に道」徳島新聞 2006年4月28日

4. 「緑茶 カテキンと DNA 結合しがん予防？」東京新聞  
2006年4月28日

その他 大型プロジェクトへの参加状況

1. 科学技術振興機構(JST)戦略的創成研究(CREST) (1997年  
～2007年)
2. 私立大学学術高度化推進事業 (学術フロンティア) (2005  
年～2010年)







## 有機物理化学講座

## Laboratory of Physical Organic Chemistry

## 教員

- 教授 東屋 功 着任年月日：2004年4月1日  
 最終学歴：1994年3月東京大学大学院博士課程修了。博士（薬学）  
 前職：北里大学薬学部 講師
- 講師 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
- 助教 榎 飛雄真 着任年月日：2005年4月1日  
 最終学歴：2004年3月千葉大学大学院自然科学研究科博士後期課程 単位取得満期退学。2005年3月博士（工学）  
 前職：科学技術振興機構 CREST 研究員（香川薬学部在籍）
- 助手 片桐 幸輔 着任年月日：2005年4月1日  
 最終学歴：2005年3月千葉大学大学院自然科学研究科博士後期課程修了。博士（理学）  
 前職：無し

## 教育の概要

担当科目：基礎有機化学2（東屋、富永）、有機化学1（東屋、富永）、薬学概論（東屋；分担1コマ）、薬学実習1A（薬品分析化学実習；東屋、富永、榎、片桐；解析化学講座と分担）

## &lt;基礎有機化学2・有機化学1&gt;

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、脂肪族化合物、芳香族化合物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。

方策：毎回の講義を EduCampus を用いて収録し、学内向けホームページ上で公開して学生が随時復習できるようにした。

## &lt;薬学実習1A(薬品分析化学実習)&gt;

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。

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。また、実際に学生が取り組む課題の一部に、標準的なカリキュラムの範囲内でかつ学術的に新

規性のあるものを組み入れ、実習の結果を学会や学術論文で公表することを事前に周知し、特に研究に対して意識レベルの高い学生が実習に取り組むモチベーションを維持できるように配慮した。

## 研究の概要

## 主な研究テーマ

1. 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：複数の結合性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などの特徴的な立体構造を自発的に構築させる。
2. 環状化合物を基本骨格とした分子認識分子の合成およびその機能解明：独自に開発した環状化合物の効率的合成法を用い、アニオンやキラル分子を特異的に認識する化合物や新規金属配位子を合成する。
3. 不斉結晶化および結晶多形に関する研究：不斉炭素などの不斉要素を持たないアキラルな化合物が、結晶化によってキラリティーを発生する不斉結晶化現象について、その機構を解明し、生命の持つキラリティーの起源との関連を調べる。また、単一の物質が条件により異なる分子配列をもつ結晶を与える結晶多形現象について、その条件と結晶形との関係を調べる。

## 研究資金等

- ・東屋：蓬庵社研究助成金、文科省戦略的研究基盤形成支援事業（徳島文理大学大学院薬学研究科）（分担）
- ・榎：科研費若手（B）、徳島文理大学特色ある教育研究
- ・片桐：徳島文理大学特色ある教育研究

## 共同研究

- （学内）解析化学講座
- （学外）東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部 影近弘之研究室、千葉大学大学院工学系研究科 幸本重男研究室、東京理科大学理学部 斎藤慎一研究室、昭和薬科大学 田村修研究室、神奈川大学工学部 横澤勉研究室、お茶の水女子大学理学部 棚谷綾研究室、理化学研究所 内山真伸研究室

## 外部誌上発表

\* 2004年以降2008年まで

## 2008

1. Nomiya, K., Azumaya, I., Chikaraishi, Kasuga, N., Kato, T. (2008), Molecular design and synthesis of water-soluble silver(I) complexes exhibiting a wide spectrum of effective antimicrobial activities. *Curr. Top. Biochem.* 10.
2. Makino, T., Masu, H., Katagiri, K., Yamasaki, R., Azumaya, I., Saito, S. (2008), Synthesis, Structure, and Solvent-Induced Spontaneous Homochiral Assembly of Bidentate Bis(N,N-diaryl-N-heterocyclic carbene)-Palladium

- Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* 4861–4865.
- Kato, T., Okamoto, I., Masu, H., Katagiri, K., Tominaga, M., Yamaguchi, K., Kagechika, H., Azumaya, I. (2008), Polymorphism and Pseudopolymorphism of an Aromatic Amide: Spontaneous Resolution and Crystal-to-Crystal Phase Transition. *Cryst. Growth Des.* 8, 3871–3877.
  - Yokoyama, A., Maruyama, T., Tagami, K., Masu, H., Katagiri, K., Azumaya, I., Yokozawa, T. (2008), One-Pot Synthesis of Cyclic Triamides with a Triangular Cavity from trans-Stilbene and Diphenylacetylene Monomers. *Org. Lett.* 10, 3207–3210.
  - Sasaki, M., Kawanishi, E., Shirakawa, Y., Kawahata, M., Masu, H., Yamaguchi, K., Takeda, K. (2008), Chirality Transfer from Epoxide to Carbanion: Base-Induced Alkylation of O-Carbamoyl Cyanohydrins of  $\beta$ -Silyl- $\alpha,\beta$ -epoxy Aldehyde. *Eur. J. Org. Chem.* 3061–3064.
  - Masu, H., Katagiri, K., Kato, T., Kagechika, H., Tominaga, M., Azumaya, I. (2008), Chiral Spherical Molecule Constructed from Aromatic Amides: Facile Synthesis and Highly Ordered Network Structure in the Crystal. *J. Org. Chem.* 73, 5143–5146.
  - Koizumi, Y., Suzuki, S., Takeda, K., Murahashi, K., Horikawa, M., Katagiri, K., Masu, H., Kato, T., Azumaya, I., Fujii, S., Furuta, T., Tanaka, K., Kan, T. (2008), Synthesis and characteristic stereostructure of biphenanthryl ether. *Tetrahedron: Asymm.* 19, 1407–1410.
  - Katagiri, K., Sawano, K., Okada, M., Yoshiasu, S., Shiroyama, R., Ikejima, N., Masu, H., Kato, T., Tominaga, M., Azumaya, I. (2008), Synthesis, crystal structure and dynamic behavior of naphthalene-based calix[3]amide: Cyclic trimers of 2-alkylamino-6-naphthoic acid. *J. Mol. Struct.* 346–350.
  - Tanaka, S., Oguma, Y., Tanaka, Y., Echizen, H., Masu, H., Yamaguchi, K., Kishikawa, K., Kohmoto, S., Yamamoto, M. (2008), Double nitro-Mannich reaction utilizing in situ generated N-trimethylsilylaldimines: novel four-component one-pot synthesis of nitroimines. *Tetrahedron.* 64, 1388–1396.
  - Kohmoto, S., Takeichi, H., Kishikawa, K., Masu, H., Azumaya, I. (2008), Conformation of S-Shaped Aromatic Imide Foldamers and Their Induced Circular Dichroism. *Tetrahedron Lett.* 49, 1223–1227.
  - Kohmoto, S., Tsuyuki, R., Masu, H., Azumaya, I., Kishikawa, K. (2008), Polymorphism-Dependent Fluorescence of 9,10-Bis(pentafluoro-benzoyloxy)Anthracene. *Tetrahedron Lett.* 49, 39–43.
- 2007**
- Okamoto, I., Yamasaki, R., Sawamura, M., Kato, T., Nagayama, N., Takeya, T., Tamura, O., Masu, H., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Kagechika, H., Tanatani, A. (2007), Redox-Induced Conformational Alteration of N,N-Diarylamides. *Org. Lett.* 9, 5545–5547.
  - Saito, S., Komagawa, S., Azumaya, I., Masuda, M. (2007), Nickel-Catalyzed Intermolecular [3 + 2 + 2] Cycloaddition of Ethyl Cyclopropylideneacetate and Alkynes. Synthesis of Seven-Membered Carbocycles. *J. Org. Chem.* 72, 9114–9120.
  - Tominaga, M., Masu, H., Katagiri, K., Azumaya, I. (2007), Triple helical structure constructed by covalent bondings: effective synthesis by a pre-organized partial structure and helicity induced by aromatic-aromatic interactions. *Tetrahedron Lett.* 48, 4369–4372.
  - Okamoto, I., Nabeta, M., Hayakawa, Y., Morita, Y., Takeya, T., Masu, H., Azumaya, I., Tamura, O. (2007), Acid-induced molecular folding and unfolding of N-methyl aromatic amide bearing 2,6-disubstituted pyridines. *J. Am. Chem. Soc.* 129, 1892–1893.
  - Okamoto, I., Nabeta, M., Minami, T., Nakashima, A., Morita, N., Takeya, T., Masu, H., Azumaya, I., Tamura, O. (2007), Acid-induced conformational switching of aromatic N-methyl-N-(2-pyridyl)amides. *Tetrahedron Lett.* 48, 573–577.
- 2006**
- Tominaga, M., Hatano, T., Uchiyama, M., Masu, H., Kagechika, H., Azumaya, I. (2006), Construction of anomalously bent biphenyl structure using conformational properties of calix[4]amide. *Tetrahedron Lett.* 47, 9369–9371.
  - Yamamoto, Y., Koizumi, T., Katagiri, K., Furuya, Y., Danjo, H., Imamoto, T., Yamaguchi, K. (2006), Facile Synthesis of Highly Congested 1,2-Diphosphinobenzenes from Bis(phosphine)boronium Salts. *Org. Lett.* 8, 6103–6106.
  - Kato, T., Okamoto, I., Tanatani, A., Hatano, T., Uchiyama, M., Kagechika, H., Masu, H., Katagiri, K., Tominaga, M., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2006), Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides: Effective Screening Method and Discrimination of Absolute Structure. *Org. Lett.* 8, 5017–5020.
  - Masu, H., Mizutani, I., Kato, T., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Kishikawa, K., Kohmoto, S. (2006), Naphthalene and Anthracene based Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Stabilities and an Application to a Chiral Photochromic System Using Retro [4+4] Cycloaddition. *J. Org. Chem.* 71, 8037–8044.
  - Masu, H., Tominaga, M., Katagiri, K., Kato, T., Azumaya, I. (2006), 2-D Coordination Network of Cyclic Amide with Lanthanide Metal Cation and Its Columnar Stacking. *CrystEngComm* 578–580, Cover page of issue 8, 2006.
  - Masu, H., Mizutani, I., Ono, Y., Kishikawa, K., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Kohmoto, S. (2006), Phase-Dependent Emission of Naphthalene-Anthracene-Based Concave-Shaped Molecules. *Crystal Growth & Design* 6, 2086–2091.
  - Yamasaki, R., Tanatani, A., Azumaya, I., Masu, H., Yamaguchi, K., Kagechika, H. (2006), Solvent-Dependent Conformational Switching of N-Phenylhydroxamic Acid and Its Application in Crystal Engineering. *Crystal Growth & Design* 6, 2007–2010.
  - Horikawa, M., Hashimoto, T., Asakawa, Y., Takaoka, S., Tanaka, M., Kaku, H., Nishii, T., Yamaguchi, K., Masu, H., Kawase, M., Suzuki, S., Sato, M., Tsunoda, T. (2006), Uroleuconaphins A1 and B1, two red pigments from the aphid *Uroleucon nigrotuberculatum* (Olive). *Tetrahedron.* 62, 9072–9076.
  - Kato, T., Masu, H., Takayanagi, H., Kaji, E., Katagiri, K., Tominaga, M., Azumaya, I. (2006), Four different types of hydrogen bonds observed in 1,2-Bis(N-benzenesulfonylamino) benzenes due to conformational properties of the sulfonamide moiety. *Tetrahedron* 62, 8458–8462.
  - Tominaga, M., Masu, H., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2006), Construction and Structural Investigation of Helical Coordination Network Formed by the Self-assembly of Triple Helicate with Macrocyclic Framework and Lanthanum Cations. *Chem. Lett.* 35, 718–719.
  - Munegumi, T., Azumaya, I., Kato, T., Masu, H., Saito, S. (2006), [3+2] Cross-Coupling Reactions of Aziridines with Isocyanates Catalyzed by Nickel(II) Iodide. *Org. Lett.* 8, 379–382.
  - Masu, H., Okamoto, T., Kato, T., Katagiri, K., Tominaga, M., Goda, H., Takayanagi, H., Azumaya, I. (2006), Construction of Macrocyclic Structure Using Conformational Properties of Secondary and Tertiary Aromatic Amides. *Tetrahedron Lett.* 47, 803–807.
  - Imabepu, F., Katagiri, K., Masu, H., Kato, T., Tominaga, M., Therrien, B., Takayanagi, H., Kaji, E., Yamaguchi, K., Kagechika, H., Azumaya, I. (2006), Calix[3]amides Bowl-Shaped Cyclic Trimers toward Building Block for



- Molecular Recognition: Self-Complementary Dimeric Structure in the Crystal. *Tetrahedron Lett.* **47**, 413–416.
14. Tashiro, S., Tominaga, M., Yamaguchi, Y., Kato, K., Fujita, M. (2006). Peptide Recognition: Encapsulation and  $\alpha$ -Helical Folding of a Nine-Residue Peptide within a Hydrophobic Dimeric Capsule of a Bowl-Shaped Host. *Chem. Eur. J.* **12**, 3211–3217.
15. Tashiro, S., Tominaga, M., Yamaguchi, Y., Kato, K., Fujita, M. (2006). Folding a de novo Designed Peptide into  $\alpha$ -Helix through Hydrophobic Binding by a Bowl-Shaped Host. *Angew. Chem., Int. Ed.* **45**, 241–244.
16. Imamoto, T., Yashio, K., Crepy, K. V. L., Katagiri, K., Takahashi, H., Kouchi, M., Gridnev, I. D. (2006). P-Chiral Tetrakisphosphine Dirhodium Complex as a Catalyst for Asymmetric Hydrogenation: Synthesis, Structure, Enantioselectivity, and Mechanism. Stereoselective Formation of a Dirhodium Tetrahydride Complex and Its Reaction with Methyl (Z)- $\alpha$ -Acetamidocinnamate. *Organometallics* **25**, 908–914.
- 2005**
1. Tominaga, M., Masu, H., Katagiri, K., Kato, T., Azumaya, I. (2005). Triple Helicate Constructed by Covalent Bondings: Crystal Structure and Effective Synthesis Based on Propeller-like Substructures. *Org. Lett.* **7**, 3785–3787.
2. Tanatani, A., Yokoyama, A., Azumaya, I., Takakura, Y., Mitsui, C., Shiro, M., Uchiyama, M., Muranaka, A., Kobayashi, N., Yokozawa, T. (2005). Helical Structures of N-Alkylated Poly(p-benzamide)s. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 8553–8561.
3. Tominaga, M., Suzuki, K., Murase, T., Fujita, M. (2005). 24-Fold Endohedral Functionalization of a Self-assembled  $M_{12}L_{24}$  Coordination Nanoball. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 11950–11951.
4. Tashiro, S., Tominaga, M., Kawano, M., Ozeki, T., Therrien, B., Fujita, M. (2005). Sequence-Selective Recognition of Peptides within the Single Binding Pocket of a Self-Assembled Coordination Cage. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 4546–4547.
5. Takaoka, K., Kawano, M., Tominaga, M., Fujita, M. (2005). In Situ Observation of Reversible Single-Crystal-to-Single-Crystal Apical Ligand Exchange Reaction in a Hydrogen-Bonded 2-D Coordination Network. *Angew. Chem., Int. Ed.* **44**, 2151–2154.
6. Fujita, M., Tominaga, M., Hori, A., Therrien, B. (2005). Coordination Assemblies from a Pd(II)-Cornered Square Complex. *Acc. Chem. Res.* **38**, 369–378.
7. Masu, H., Ohmori, K., Kishikawa, K., Yamamoto, M., Yamaguchi, K., Kohmoto, S. (2005). Creation of Concave-Shaped Conformation in Crystal Structures Using an Iminodicarbonyl Linker. An Application to Solid-State Intramolecular [4 + 4] Photocycloaddition Reactions of 2-Pyridone Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **78**, 1127–1131.
8. Masu, H., Sakai, M., Kishikawa, K., Yamamoto, M., Yamaguchi, K., Kohmoto, S. (2005). Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Structures and Optical Properties. *J. Org. Chem.* **70**, 1423–1431.
9. Kajitani, T., Masu, H., Kohmoto, S., Yamamoto, M., Yamaguchi, K., Kishikawa, K. (2005). Generation of a Chiral Mesophase by Achiral Molecules: Absolute Chiral Induction in the Smectic C Phase of 4-Octyloxyphenyl-4-Octyloxybenzoate. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 1124–1125.
10. Masu, H., Kishikawa, K., Yamamoto, M., Yamaguchi, K., Kohmoto, S. (2005). Crystal Structures of Aromatic Chain Imides Possessing Concave-Shaped Conformation. *Anal. Sci.*, X-page 21, X33–X34.
11. Horiuchi, Y., Gnanadesikan, V., Ohshima, T., Masu, H., Katagiri, K., Sei, Y., Yamaguchi, K., Shibasaki, M. (2005). Dynamic Structural Change of the Self-Assembled Lanthanum Complex Induced by Lithium Triflate for Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction. *Chem. Eur. J.* **11**, 5195–5204.
12. Takahashi, Y., Yamamoto, Y., Katagiri, K., Danjo, H., Yamaguchi, K., Imamoto, T. (2005). P-Chiral o-Phosphinophenol as a P/O Hybrid Ligand: Preparation and Use in Cu-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Diethylzinc to Acyclic Enones. *J. Org. Chem.* **70**, 9009–9012.
13. Katagiri, K., Danjo, H., Yamaguchi, K., Imamoto, T. (2005). Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions of Fluorobenzenechromium Complexes with P-Chiral Secondary Phosphine-Boranes: Synthesis of Optically Pure P-Chiral (Dialkyl)arylphosphine-Boranes. *Tetrahedron*, **61**, 4701–4707.
- 2004**
1. Azumaya, I., Uchida, D., Kato, T., Yokoyama, A., Tanatani, A., Takayanagi, H., Yokozawa, T. (2004). Absolute Helical Arrangement of Stacked Benzene Rings: Heterogeneous Double-Helical Interaction Comprising a Hydrogen-Bonding Belt and an Offset Parallel Aromatic-Aromatic Interaction Array. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **43**, 1360–1363.
2. Azumaya, I., Kotani, M., Ikegami, S. (2004). Catalytic Decarboxylative Glycosylation Promoted by Hafnium(IV) Trifluoromethanesulfonate:  $\beta$ -Selective Glycosylation via a Mixed Carbonate of an Acyl-Protected Donor Sugar. *Synlett*, 959–962.
3. Tominaga, M., Suzuki, K., Kawano, M., Kusukawa, T., Ozeki, T., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Fujita, M. (2004). Finite, Spherical Coordination Networks that Self-Organize from 36 Small Components. *Angew. Chem., Int. Ed.* **43**, 5621–5625. (selected as VIP and Cover Picture)
4. Yamaguchi, T., Tashiro, S., Tominaga, M., Kawano, M., Ozeki, T., Fujita, M. (2004). A 3.5-nm Coordination Nanotube. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 10818–10819. (selected as KEK Highlight)
5. Tominaga, M., Kusukawa, T., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Fujita, M. (2004). Complementary Multicomplexation of Desymmetrized 2,2'-Bipyridine Ligands on a Square Planar Pd(II) Center. *Chem. Lett.* **33**, 794–795.
6. Matsumoto, T., Masu, H., Yamaguchi, K., Takeda, K. (2004). Formation of Functionalized Carbocycles via Base-Promoted Ring Opening/Brook Rearrangement/Allylic Alkylation of  $\beta$ -Silyl- $\beta$ -epoxybutanenitrile Followed by Nitrile Anion Cyclization with Bis-Electrophiles. *Org. Lett.* **6**, 4367–4369.
7. Kohmoto, S., Noguchi, T., Masu, H., Kishikawa, K., Yamamoto, M., Yamaguchi, K. (2004). Reaction-Phase-Selective Inter- and Intramolecular Photochemical Reaction of 2-Pyridone Derivatives. *Org. Lett.* **6**, 683–685.
8. Imamoto, T., Crepy, K. V. L., Katagiri, K. (2004). Optically Active 1,1'-Di-Tert-Butyl-2,2'-Dibenzophosphetenyl: a Highly Strained P-Stereogenic Diphosphine Ligand. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2213–2218.
- [著書・訳書]**
1. 東屋 功. (2008). 共著「ひとりで学べる薬剤師国家試験問題と詳解1基礎薬学」廣川書店.
2. 東屋 功. (2008). 共著「第93回薬剤師国家試験問題と詳解」廣川書店.
3. 東屋 功. (2008). 共著「ベーシック薬学教科書シリーズ 有機化学」化学同人.

---

 口頭発表・学会発表
 

---

\*2008年のみ

1. 東屋 功. (2008). 結晶化におけるキラリティーの自然発生. 第3回 レーザーバイオナノ科学セミナー, 奈良先端科



- 学技術大学院大学, 5月8日, 奈良。(講演)
2. 東屋 功, 加藤貴子, 川幡正俊, 片桐幸輔, 八塩桂司, 山本嘉一, 清悦久, 檀上博史, 榎飛雄真, 富永昌英, 吉田誠, 山口健太郎. (2008), ベンゼントリカルボン酸誘導体の不斉結晶化. 日本薬学会第128年会, 3月26-28日, 神奈川。(ポスター)
  3. 加藤貴子, 岡本 巖, 榎飛雄真, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋 功. (2008), 不斉結晶化を示す芳香族アミドの結晶多形. 日本薬学会第128年会, 3月26-28日, 神奈川。(ポスター)
  4. 榎飛雄真, 加藤貴子, 片桐幸輔, 富永昌英, 影近弘之, 東屋 功. (2008), 芳香族アミドの立体化学を利用した不斉球状分子の合成と構造解析. 日本化学会第88春季年会, 3月26-30日, 東京.
  5. 片桐幸輔, 加藤貴子, 榎飛雄真, 富永昌英, 東屋 功. (2008), ウレア基を認識部位とするメタ置換環状芳香族アミド型アニオンレセプターの合成. 日本化学会第88春季年会, 3月26-30日, 東京.
  6. 戸早太一, 榎飛雄真, 加藤貴子, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋 功. (2008), 芳香族アミドの立体特性を利用した大環状化合物の構築. 日本化学会第88春季年会, 3月26-30日, 東京.
  7. 池田隆志, 片桐幸輔, 加藤貴子, 榎飛雄真, 富永昌英, 東屋 功. (2008), 第二級アミドからなるパラ置換環状芳香族アミドの合成と構造解析. 日本化学会第88春季年会, 3月26-30日, 東京.
  8. 片桐幸輔, 青木浩二, 榎飛雄真, 富永昌英, 東屋 功. (2008), 第二級アミドからなるパラ置換環状芳香族アミドの合成と構造解析. 日本化学会第88春季年会, 3月26-30日, 東京。(ポスター)
  9. 榎飛雄真, 加藤潤也, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋 功. (2008), トリフェニルベンゼン骨格を持つ環状ヘリカル分子の合成. 日本化学会第88春季年会, 3月26-30日, 東京。(ポスター)
  10. 片桐幸輔, 菅 章能, 加藤貴子, 東屋 功. (2008), 日本化学会第88春季年会, 3月26-30日, 東京。(ポスター)
  11. 榎飛雄真, 高松 聡, 富永昌英, 東屋 功. (2008), ヘリカル構造を持つブロック分子の合成と構造解析. 日本化学会第88春季年会, 3月26-30日, 東京。(ポスター)
  12. 片桐幸輔, 池島規雄, 榎飛雄真, 富永昌英, 東屋 功. (2008), 芳香族アミドの立体特性を利用した大環状化合物の合成. 日本化学会第88春季年会, 3月26-30日, 東京。(ポスター)
  13. 東屋 功. (2008), 弱い分子間相互作用を利用したらせん構造の構築. シンポジウム「モレキュラー, キラリティー2008」, 5月22-23日, 岡山.
  14. 高橋秀依, 安藏栄治, 若松真太郎, 東屋 功, 夏莉英昭. (2008), インドメタシンの立体構造の解析. シンポジウム「モレキュラー, キラリティー2008」, 5月22-23日, 岡山。(ポスター)
  15. 棚谷 綾, 花島貴幸, 村中厚哉, 内山真伸, 東屋 功, 影近弘之. (2008), 芳香族層状ウレアのらせん構造. シンポジウム「モレキュラー, キラリティー2008」, 5月22-23日, 岡山。(ポスター)
  16. Masu, H., Katagiri, K., Tominaga, M., Azumaya, I. (2008), Characteristic Network Structure Constructed from Various Block-like Molecules. XXI Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography, 23-31 August Osaka. (ポスター)
  17. Yamasaki, R.; Nakagawa, M.; Kitamura, T.; Maeda, K.; Azumaya, I.; Masu, H.; Saito, S. (2008), Ni catalyzed [4 + 2] reaction with ethyl cyclopropylideneacetate. 236th ACS National Meeting, 17-21, August, Philadelphia, PA, United States.
  18. Makino, T.; Yamasaki, R.; Masu, H.; Katagiri, K.; Azumaya, I.; Saito, S. (2008), Synthesis and homochiral crystallization of bis(N-heterocyclic carbene)-palladium complexes with xanthene framework. 236th ACS National Meeting, 17-21, August, Philadelphia, PA, United States.
  19. 幸本重男, 原裕二郎, 榎飛雄真, 東屋 功, 岸川圭希. (2008), 芳香族クロモフォアを有する両親媒性イミダゾリウム塩の自己集合性と蛍光特性. 2008年光化学討論会. 9月11-13日, 大阪。(ポスター)
  20. 幸本重男, 久松秀悟, 三橋伯銳, 榎飛雄真, 東屋 功, 岸川圭希. (2008), フェナントレン誘導体の位置選択的分子内光[2+2]反応に及ぼす温度効果. 2008年光化学討論会. 9月11-13日, 大阪。(ポスター)
  21. 工藤まゆみ, 佐藤香織, 花島貴幸, 片桐幸輔, 東屋 功, 近藤敬啓, 影近弘之, 棚谷 綾. (2008), 芳香族層状ウレアのらせん構造と吸着単分子膜作製への試み. 第19回基礎有機化学討論会, 10月3-5日, 大阪。(ポスター)
  22. 松村実生, 村中厚哉, 内山真伸, 榎飛雄真, 東屋 功, 影近弘之, 棚谷 綾. (2008), アミドの立体特性を活かした機能性ポルフィリン誘導体の創製. 第19回基礎有機化学討論会, 10月3-5日, 大阪。(ポスター)
  23. 池田隆志, 松村実生, 榎飛雄真, 片桐幸輔, 富永昌英, 棚谷綾, 東屋 功. (2008), 芳香族スルホンアミドの立体特性を用いたらせん構造の構築. 第19回基礎有機化学討論会, 10月3-5日, 大阪。(ポスター)
  24. 戸早太一, 片桐幸輔, 榎飛雄真, 富永昌英, 影近弘之, 東屋 功. (2008), 芳香族アミドの立体特性を利用した大環状化合物の構築と動的挙動. 第19回基礎有機化学討論会, 10月3-5日, 大阪。(ポスター)
  25. 駒川晋輔, 竹内浩平, 五月女郁夫, 山崎 龍 斎藤慎一, 榎飛雄真. (2008), [3+2+2]/[4+2]型連続環化付加反応を用いた多環性中員環化合物の合成. 第34回反応と合成の進歩シンポジウム, 11月4-5日, 京都。(ポスター)
  26. 片桐幸輔, 榎飛雄真, 富永昌英, 加藤貴子, 東屋 功. (2008), 芳香族スルホンアミドの立体化学と分子間に働く弱い相互作用を利用した超分子構造の構築. 第17回有機結晶シンポジウム, 11月13-14日, 大阪.
  27. 幸本重男, 黒田 侑, 染谷安信, 岸川圭希, 榎飛雄真, 東屋 功. (2008), ビスヒドロキシメチル安息香酸誘導体による多様な水素結合ネットワークの構築. 第17回有機結晶シンポジウム, 11月13-14日, 大阪.

|             |
|-------------|
| <b>社会貢献</b> |
|-------------|

東屋: モレキュラー・キラリティー (2008) シンポジウム実行委員.

|                   |
|-------------------|
| <b>管理・運営に係ること</b> |
|-------------------|

東屋: (香川薬学部) CBT実施委員 (委員長)、ネットワーク運営委員 (委員長)、大学院検討委員  
富永: 入試委員、総務委員



## 薬事科学講座

### Laboratory of Pharmaceutical Sciences

#### 教員

丸山 徳見 教授

最終学歴：大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程修了

前職名：九州保健福祉大学薬学部 教授

大島 隆幸 准教授

最終学歴：筑波大学大学院農学研究科博士後期課程修了

前職名：京都大学ウイルス研究所 博士研究員

榎原 紀和 助教

最終学歴：京都大学大学院農学研究科博士後期課程修了

前職名：京大大学生存圏研究所 教務補佐員

#### 教育の概要

担当科目：薬事関係法規（丸山）

- 1) 薬剤師として活動する際に必要な薬事関係法規を教授する。
- 2) 他大学との比較可能な試験での結果から、主な薬事関係法規について、基本的な内容を理解したと考えられる。
- 3) 薬剤師国家試験への対応を重点に授業を行った。
- 4) 12コマ×2回（4年前期）
- 5) なし。

担当科目：品質管理学（丸山）

- 1) 医薬品の品質を規定している日本薬局方について、その概要を講義するとともに、その利用法を教授する。
- 2) 日本薬局方に収載されている情報は膨大かつ専門的なものであり、学生に教えるには、更なる工夫が必要である。
- 3) 日本薬局方について要約したプリントを配布した。
- 4) 2コマ（丸山担当部分）
- 5) なし。

担当科目：微生物学 I、微生物学 II（2 回生前期・後期）（大島）

微生物とは肉眼で認められない小さな生物の総称である。人類の歴史において、微生物はさまざまな有用物質の生産に役立ち、環境維持を含め地球環境を創り出してきた。一方、ある種の微生物はヒト等に疾患をもたらす病原微生物として存在し、病原微生物との戦いは今日もつづいている。本講義では、微生物学全般、特に感染症の原因となる病原微生物を中心に分類、構造と機能、代謝や遺伝様式、病原性の発現機構について講義している。

#### 研究の概要

抗ウイルス薬の合成研究（丸山）

- 1) 抗ウイルス薬の開発を通じて、社会に貢献するとともに、

希少糖プロジェクトから派生した生産物を含むヌクレオシドの合成とその利用法を開発する。

- 2) C型肝炎ウイルスの増殖を抑制する化合物を見だし、また、2種類の希少糖を含むヌクレオシド系の化合物の合成を達成した。
- 3) C型肝炎ウイルスの増殖を抑制する化合物は、効果は満足すべきものではない。希少糖ヌクレオシドの生物活性は検討中である。
- 4) C型肝炎ウイルスの増殖を抑制する化合物は、さらなる構造活性相関を検討する必要がある。
- 5) 2004年～2006年 教育・研究助成金 味の素（株）  
2006年、2008年 教育・研究助成金 アガベ（株）  
2008年～ 地域イノベーション創出研究開発事業  
2008年～ 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
- 6) 国立感染症研究所主任研究員 西條政幸博士、香川大学医学部 塚本郁子准教授

タンパク質の翻訳後修飾を介した機能制御機構の解析（大島）

- 1) 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のように、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) これまでに細胞増殖や分化に関与する転写因子の SUMO 化を介した機能変換に関する研究を行ってきた。近年では、PPAR- $\gamma$  の SUMO 化が SUMO 化 E3 リガーゼである PIAS により亢進すると、その転写活性は著しく抑制されること、また SUMO 化されない変異体 PPAR- $\gamma$  は、ある種のがん細胞に見られるリガンド添加によるアポトーシスの誘導を顕著に亢進させることを見出した。しかし SUMO 化を介した PPAR- $\gamma$  の転写活性制御と脂肪細胞の分化に関する詳細は明らかにさ

れていない。またヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-I) のゲノムにコードされる転写制御因子に関して、宿主細胞因子との相互作用を介した生理機能の発現に関して研究を進めている。

- 3) 研究業績参照
- 4) 生体内での PPAR- $\gamma$  の SUMO 化の意義を明らかにするために、現在、RNA 干渉法を利用した PPAR- $\gamma$ 2 特異的ノックダウンマウスの作出とその機能解析を行っている。
- 5) 2004年 ウイルス肝炎研究財団 リサーチ・フェロー  
2004-2005年 文科省「特定領域」がん特別研究若手共同研究費  
2005-2006年 文科省科学研究費 (若手B)  
2006年 武田科学振興財団研究奨励  
2006年 医科学応用研究財団研究助成  
2007年 日本白血病研究基金・ウエラ賞  
2007-2008年 文科省科学研究費 (基盤C)  
2008年- 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
- 6) 徳島文理大学薬学部、京都大学ウイルス研究所、京都大学大学院農学研究科、広島大学医学部、香川大学医学部、慶応大学医学部、群馬大学医学部

---

### 外部誌上発表

---

\* 2004年以降 2008年まで

#### [原著論文]

#### 2008

- Kawai-K, K., Ohshima, T., Matsui, H., Tanaka, T., Shimizu, T., Iso, T., Arai, M., Owens, K., G., Kurabayashi, M. (2008). PIAS1 mediates TGF $\beta$ -induced SM $\alpha$ -actin gene expression through inhibition of KLF4 function-expression by protein sumoylation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* in press.
- Murata, T., Sato, Y., Nakayama, S., Kudoh, A., Iwahori, S., Isomura, H., Tajima, M., Hishiki, T., Ohshima, T., Hijikata, M., Shimotohno, K. and Tsurumi, T. (2008). TORC 2, a Coactivator of CREB, Promotes Epstein-Barr Virus Reactivation from Latency through Interaction with the BZLF1 Viral Immediate-Early Protein. *Virology* in press
- Muraoka, A., Maeda, A., Nakahara, N., Yokota, M., Nishida, T., Maruyama, T., and Ohshima, T. (2008). Sumoylation of CoREST modulates its function as a transcriptional repressor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377, 1031-1035.
- Isono, O., Ohshima, T., Saeki, Y., Matsumoto, J., Hijikata, M., Tanaka, K., and Shimotohno, K. (2008). HTLV-I HBZ protein bypasses the targeting function of ubiquitination. *J. Biol. Chem.* 283, 34273-34282.
- Ikejiri, M., Ohshima, T., Fukuyama, A., Shimotohno, K. and Maruyama, T. (2008). Synthesis and evaluation of 5'-modified 2'-deoxyadenosine analogues anti-hepatitis C agents. *Bioorg. Med. Chem. Letters* 15, 4638-4641.
- Nakatsubo, T., Kitamura, Y., Sakakibara, N., Mizutani, M., Hattori, T., Sakurai, N., Shibara, D., Suzuki, S. and Umezawa, T. (2008). At5g54160 gene encodes *Arabidopsis thaliana* 5-hydroxyconiferaldehyde O-methyltransferase. *J. Wood. Sci.*, 54(4), 312-317.

#### 2007

- Ikejiri, M., Saijo, M., Morikawa, S., Fukushi, S., Mizutani, T., Kurane, I. and Maruyama, T. (2007). Synthesis and biological evaluation of nucleoside analogs having 6-chloropurine as anti-SARS-CoV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 2470-2473.
- Ikejiri, M., Ohshima, T., Kato, K., Toyama, M., Murata, T., Shimotohno, K. and Maruyama, T. (2007). 5'-O-Masked 2'-deoxyadenosine analogues as lead compounds for hepatitis C virus (HCV) therapeutic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 6882-6892.
- Demizu, Y., Tanaka, M., Nagano, M., Kurihara, M., Doi, M., Maruyama, T. and Suemune, H. (2007). Contrilling 310-Helix and -Helix of Short Peptides in the Solid State, *Chem. Pharm. Bull.*, 55, 840-842.
- Maruyama, T., Demizu, Y., Kozai, S., Witvrouw, M., Pannecouque, C., Balzarini, J., Snoecks, R., Andrei, G. and De Clercq, E. (2007). Antiviral Activity of 3-(3,5-Dimethylbenzyl)Uracil Derivatives Against Hiv-1 and HCMV. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 26, 1553-1558.
- Hishiki, T., Ohshima, T., Ego, T., and Shimotohno, K. (2007). BCL3 acts as a negative regulator of transcription from the HTLV-I LTR through interactions with TORC3. *J. Biol. Chem.* 282, 28335-28343.
- Sakakibara, N., Nakatsubo, T., Suzuki, S., Shibata, D., Shimada, M. and Umezawa, T. (2007). Metabolic analysis of the cinnamate/monolignol pathway in *Carthamus tinctorius* seeds by a stable-isotope-dilution method. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 5 (5), 802-815

#### 2006

- Maruyama, T., Kozai, S., Demizu, Y., Witvrouw, M., Pannecouque, C., Balzarini, J., Snoecks, R., Andrei, G., and De Clercq, E. (2006). Synthesis and Anti-HIV-1 and Anti-HCMV Activity of 1-Substituted 3-(3,5-Dimethylbenzyl)uracil Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 54, 325-333.
- Torii, T., Onishi, T., Izawa, K. Maruyama, T., Demizu, Y. Neyts, J., and De Clercq, E. (2006). Synthesis of 6-Arylthio Analogs of 2',3'-Dideoxy-3'-fluoroguanosine and Their Effect against Hepatitis B Virus Replication. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 25, 655-665.
- Yamaguchi T., Saneyoshi, M., Takahashi, H., Hirokawa, S., Amano, R., Liu, X., Inomata, M., and Maruyama, T. (2006). Synthetic Nucleosides and Nucleotides. 43. Inhibition of Vertebrate Telomerases by Carbocyclic Oxetanocin G (C.OXT-G) Triphosphate Analogues and Influence of C.OXT-G Treatment on Telomere Length in Human HL 60 Cells. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 25, 539-551.
- Torii, T., Onishi, T., Izawa, K. and Maruyama, T. (2006). A concise synthesis of 3'- $\alpha$ -fluoro-2',3'-dideoxyguanosine (FddG) via 3'- $\alpha$ -selective fluorination of 8,2'-thioanhydronucleoside. *Tetrahedron Lett.*, 47, 6139-6141.

#### 2005

- Maruyama, T., Moriwaka, N., Demizu, Y., and Ohtsuka, M. (2005). Reaction of O6-Methylguanosine with Nitrite in the Presence of Carboxylic Acid: Synthesis of the Purin-2-yl Carboxylate, *Tetrahedron Lett.*, 46, 8225-8228.
- Matsumoto, J., Ohshima, T., Isono, O., and Shimotohno, K.





## 口頭発表・学会発表

\*2008年のみ

- (2005). Human T-cell leukemia virus type-1 bZIP factor, HBZ, suppresses AP-1 activity by impairing both the DNA-binding activity and the steady-state level of c-Jun protein. *Oncogene* 24, 1001-1010.
- Murata, T., Ohshima, T., Yamaji, M., Hosaka, M., Miyanari, Y., Hijikata, M., and Shimotohno, K. (2005). Suppression of Hepatitis C Virus Replicon by TGF- $\beta$ . *Virology* 331, 407-417.
  - Fujita, H., Ohshima, T., Oishi, T., Aratani, S., Fujii, R., Fukamizu, A., and Nakajima, T. (2005). Relevance of Nuclear Localization and Functions of RNA Helicase A. *Int. J. Mol. Med.* 15, 555-560.
  - Tokunaga, N., Sakakibara, N., Umezawa, T., Ito, Y., Fukuda, H., and Sato, Y. (2005). Involvement of Extracellular Dilignols in Lignification During Tracheary Element Differentiation of Isolated *Zinnia* Mesophyll Cells. *Plant Cell Physiol.* 46, 224-232.
  - Tanaka, M., Demizu, Y., Anan, K., Kawabe, N., Takano, Y., Oba, M., Maruyama, T., Doi, M., Kurihara, M., Suemune, H. Relationship between  $\alpha$ -amino acid chiral center and helical secondary structure of its oligopeptides. *Peptide Science* (2005), Volume Date 2004, 41st 45-46.

## 2004

- Ohshima, T., Koga, H., and Shimotohno, K. (2004). Transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is modulated by SUMO-1 modification. *J. Biol. Chem.* 279, 29551-29557.
- Ohshima, T., Koga, H., and Shimotohno, K. (2004). Enhanced activation of Tax-dependent transcription of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) long terminal repeat by TORC3. *J. Biol. Chem.* 279, 53317-53322.
- Ohshima, T., Lin, J.-Y., and Shimotohno, K. (2004). Association of Ubc9, an E2 ligase for SUMO conjugation, with p53 is regulated by phosphorylation of p53. *FEBS Letters* 573, 15-18.
- Daitoku, H., Hatta, M., Matsuzaki, H., Aratani, S., Ohshima, T., Miyagishi, M., Nakajima, T., and Fukamizu, A. (2004). Sir2 potentiates Foxo1-mediated transcription via its deacetylase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 10042-10047.
- Okunishi, T., Sakakibara, N., Suzuki, S., Umezawa, T. and Shimada, M. (2004). Stereochemistry of matairesinol formation by *Daphne* secoisolaricresinol dehydrogenase. *J. Wood Sci.* 50, 77-81.

## [英文総説]

- Izawa, K., Torii, T., Onishi, T., Maruyama, T. The synthesis of an antiviral fluorinated purine nucleoside: 3'- $\alpha$ -fluoro-2',3'-dideoxyguanosine. (2007). *ACS Symposium Series*, 949 (Current Fluoroorganic Chemistry), 363-378.
- Takamatsu, S., Maruyama, T., Izawa, K. Development of and industrial process for synthesizing lodenosine (FddA). *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* (2005), 63, 864-878.

## [著書・訳書]

なし

## [邦文総説・解説等]

なし

- 榑原 紀和, 池尻 昌宏, 大島 隆幸, 塚本 郁子, 小西 良士, 徳田 雅明, 藤岡 真一, 丸山 徳見, (2008). 希少糖を含むヌクレオシド類縁体の合成及びそれらのC型肝炎ウイルス増殖抑制作用. 第18回抗ウイルス療法研究会, 5月, 鹿児島(口頭).
- Maruyama, T., De Clercq E. (2008). Antiviral activity of 1-substituted analog of 3-(3,5-dimethyl)benzyluracil against HIV-1. 10<sup>th</sup> International Symposium on Biotechnology, Metal Complexed and Catalysis. 5月, Zhengzhou, China (口頭).
- 村岡 史子, 前田 敦代, 中原 典絵, 横田 緑, 向井 理紗, 横尾 列, 西田 有, 丸山 徳見, 大島 隆幸, (2008). SUMO 化修飾を介した神経特異的転写抑制因子 CoREST の機能制御. *BMB2008*, 12月, 神戸 (ポスター).
- 榑原 紀和, 塚本 郁子, 小西 良士, 徳田 雅明, 藤岡 真一, 丸山 徳見, (2008). 希少糖を含むヌクレオシド類縁体の合成及びそれらの血管新生抑制作用. 日本薬学会第128年会, 3月, 横浜 (ポスター).

## 特許

- 丸山 シクロブチルプリン誘導体、血管新生促進剤、管腔形成促進剤、神経細胞成長促進剤および医薬品 (特願 2008-303239)
- Maruyama, T., Nishikawa, T., Onishi, T. Preparation of N2-(arylacetyl)guanine nucleosides. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* (2006), 13 pp. CODEN: JKXXAF JP 2006199653 A 20060803.

## 社会貢献

- 丸山: 財団法人科学技術教育協会大学化合物プロジェクト顧問
- 丸山: 抗ウイルス療法研究会理事
- 放送大学面接授業 (放送大学徳島学習センター) 2月16日、17日
- 丸山: 徳島市立高校普通科・理数科 出張講義 7月4日
- 丸山: 高知県立山田高校 出張講義 10月21日
- 大島: 進学フェスタ in 大阪 模擬授業 7月10日
- 大島: 香川県立三本松高校 進路ガイダンス 10月1日

## 管理・運営に係ること

丸山: 国試対策委員長、C B T 対策委員、教務委員、  
早期体験学習委員、卒業試験実施委員

大島:

早期体験学習委員

広報委員: オープンキャンパス総括 7, 8, 9月

認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ委員:

認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ in 愛媛  
(松山大学: タスクフォース) 8月

認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ in 福山  
(福山大学: タスクフォース) 9月

認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ in 広島

## 薬事科学講座

(広島大学：タスクフォース) 10月  
認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ in 香川  
(徳島文理大学：タスクフォース) 11月

|                  |
|------------------|
| <b>その他、新聞報道等</b> |
|------------------|

大島：平成19年度 日本白血病研究基金 ウエラ賞受賞

## 医薬化学講座

### Laboratory of Medicinal Chemistry

#### 教員

教授 原山 尚 着任年月日：2006年4月1日

最終学歴：1968年3月京都大学大学院薬学研究科博士課程修了。薬学博士

前職：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

准教授 藤島利江 博士（薬学）

助教 小林 祐輔 着任年月日：2008年4月1日

最終学歴：2007年3月京都大学大学院薬学研究科博士課程修了。博士（薬学）

前職：University of California, Berkeley 博士研究員  
（日本学術振興会特別研究員）

#### 教育の概要

担当科目：医薬化学 I（原山）

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：試験の結果から判断すると、理解度は低く、まだ不十分であると考えている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：板書に努めたつもりであるが、学生アンケートからでは不十分であるとの指摘である。重要点の繰り返しの説明に努める。

4) 教えるために使った時間：一回約7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。また、出来るだけ、パワーポイントを使用せず、板書するように努めている。

担当科目：基礎有機化学 I（原山）

1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品の多くは有機化合物であり、生体もまた有機化合物である。これらの相互作用により、その作用を発現する。有機化学はこれらを理解するために根幹となる知識である。基礎有機化学 I では、まず、高校で学習した化学を復習しつつ、原子の電子配置、軌道、共有結合の成り立ち、結合の極性と電気陰性度、さらに酸と塩基など有機化学の基礎となる知識を習得する。

2) 目的達成状況：試験結果から判断すると、毎授業の後の小テストの効果は期待したほど得られていないと判断せざるを得ない。さらに実施法を検討したい。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：毎授業の後に、小テストを行ない、次の最初にそれらを解説した。しかし、その効果については前述のように疑問である。

4) 教えるために使った時間：一回約7時間（プリント作成時間も含む）

5) その他：中間試験を実施し、小テスト及び課題の中から概ね問題を出したが、理解度は低い。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。パワーポイントを使用せず、板書するように努めている。

担当科目：医薬化学 2（原山、藤島）

生体の構成成分である糖質、脂質、アミノ酸、タンパク質、ビタミンの構造、特性を理解する。さらに生体と医薬品との相互作用を有機化学の視点から概説し、薬剤師国家試験に対する十分な知識を習得する。

担当科目：医薬化学特別講義（原山、藤島）

栄養素（ビタミン、ミネラルを含む）、食品添加物、食中毒起因物質（自然毒、マイコトキシンなど）を中心とした食品衛生学に関連した医薬品あるいは有機化合物について、それらの特徴、特性を有機化学の視点から概説し、医薬品開発の現状を理解する。薬剤師国家試験に対する十分な知識を習得する。

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み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年次使用のブラウザ基本有機化学を使用し、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。今年度初めての試みとして、中間試験を行った。

4) 教えるために使った時間：2年後期

担当科目：化学実習（原山、藤島、小林）

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

ユラムを基盤として、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：2年前期・集中開講

担当科目：特別実習、卒業実習、総合薬学実習（原山、藤島、小林）

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：3年前期から4年後期（創薬学科・薬学科）

### 研究の概要

1. パラジウムによるピアリアルカップリングを鍵反応とする縮合多環芳香族複素環化合物の合成研究（原山）

複素環化合物は医薬品の宝庫であり、特に縮合多環芳香族アルカロイドは種々の生物活性を有する事が知られている。縮合多環芳香族化合物を合成するにあたり、パラジウムを反応剤とする方法論を駆使する事により、以下の化合物類の簡便かつ効率的な合成法を確立するとともに、反応機構についても検討を加えた。

Pd によるピアリアルカップリング反応を *steganone*、*alternariol* の全合成研究に応用し、その目的を達すると共に、*toddaquinoline* については、その基本骨格の合成に成功した。これらの結果は学術誌に掲載され、所期の目的は達成出来たと考える。

2. 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）

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ている。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。

3. 不活性結合の活性化を利用した効率的な反応の開発とその生物活性化化合物合成への応用（小林）

C-H結合などの不活性結合を直接修飾することができれば、従来の合成法よりも非常に効率的で廃棄物の少ない環境調和型の合成が可能になる。特に、操作が簡便で容易に大量合成可能な反応や、天然物・生物活性化化合物合成への応用が可能な反応の開発を目指し、研究を行っている。

外部資金導入実績：

1) 文部科学省科学研究費補助金(若手研究・スタートアップ)

### 外部誌上发表

\* 2004 年以降 2008 年まで

### [原著論文]

#### 2008

1. Serban, G., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2008). A new approach to the benzopyridoxepine core by metal mediated intramolecular biaryl ether formation. *Heterocycles*, **75**, 2949-2958.
2. Sukemoto, S., Oshige, M., Sato, M., Mimura, K., Nishioka, H., Abe, Takashi H., Harayama, T., Takeuchi, Y. (2008). Concise asymmetric synthesis of (+)-febrifugine utilizing trans-Selective intramolecular conjugate addition. *Synthesis*, 3081-3087.
3. Abe, H., Arai, M., Nishioka, K., Kida, T., Shioe, K., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2008). Synthesis of highly oxygenated biphenyl derivative in an optically active form through palladium-mediated intramolecular biaryl coupling reaction, *Heterocycles*, **76**, 291-303.
4. Abe, H., Sahara, Y., Matsuzaki, Y., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2008). Enantioselective synthesis of valoneic acid derivative, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 605-609.

#### 2007

1. Abe, H., Fukumoto, T., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2007). Synthesis of *alternariol* through an intramolecular biaryl coupling reaction using palladium reagent, *Heterocycles*, **71**, 265-271.
2. Serban, G., Shigeta, Y., Nishioka, H., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2007). Studies toward the Synthesis of *Toddaquinoline* by Intramolecular Cyclization. *Heterocycles*, **71**, 1623-1630.
3. Takeda, S., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2007). Intramolecular Biaryl Coupling Reaction of Benzyl Benzoate and Phenyl Benzoate Derivatives, and Its Application to the Formal Synthesis of (-)-*Steganone*. *Tetrahedron*, **63**, 396-408.
4. Kobayashi, Y., Kamisaki, H., Takeda, H., Yasui, Y., Yanada, R., Takemoto, Y. (2007) Intramolecular cyanoamidation of





unsaturated cyanoformamides catalyzed by palladium: an efficient synthesis of multi-functionalized lactams. *Tetrahedron*, **63**, 2978-2989.

## 2006

1. Nishioka, H., Nagura, C., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2006). Biaryl coupling reaction of 3-methoxy-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-methylbenzamide and 3-methoxycarbonyl-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-methylbenzamide using palladium reagent. *Heterocycles*, **70**, 549-555.
2. Abe, H., Fukumoto, T., Nishioka, K., Arai, M., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2006). Synthesis of ulocladol, *Heterocycles*, **69**, 217-222.
3. Harayama, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2006). Regioselectivity of the biaryl coupling reactions of 1-[(1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]-7-iodo-2,3-dihydroindole using palladium reagent. *Heterocycles*, **67**, 385-390.
4. Fujishima, T., Tsutsumi, R., Negishi, Y., Fujii, S., Takayama, H., Kittaka, A., and Kurihara, M. (2006). Methyl-introduced A-ring analogues of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: Synthesis and biological evaluation. *Anticancer Research*, **26**, 2633-2636.
5. Hourai, S., Fujishima, T., Kittaka, A., Suhara, Y., Takayama, H., Rochel, N., and Moras, D. (2006). Probing a water channel near the A-ring of receptor-bound 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> with selected 2 $\alpha$ -substituted analogues. *J. Med. Chem.*, **49**, 5199-5205.
6. Kobayashi, Y., Kamisaki, H., Yanada, R., Takemoto, Y. (2006) Palladium-Catalyzed Intramolecular Cyanoamidation of Alkynyl and Alkenyl Cyanoformamides. *Org. Lett.*, **8**, 2711-2713.

## 2005

1. Takeuchi, Y., Oshige, M., Azuma, K., Abe, H., and Harayama, T. (2005). Concise synthesis of *dl*-febrifugine. *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 868-869.
2. Abe, H., Nishioka, K., Takeda, S., Arai, M., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2005). Synthesis of graphis lactones A-D through a palladium-mediated biaryl coupling reaction of phenyl benzoate derivatives. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3197-3200.
3. Katakawa, K., Kitajima, M., Aimi, N., Seki, H., Yamaguchi, K., Furihata, K., Harayama, T., and Takayama, H. (2005). Structure elucidation and synthesis of Lycoposerramine-B, a novel oxime-containing Lycopodium alkaloid from *Lycopodium serratum* Thunb. *J. Org. Chem.*, **70**, 658-663.
4. Harayama, T., Kawata, Y., Nagura, C., Sato, T., Miyagoe, T., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2005). Effect of oxygen substituents on the regioselectivity of Pd-assisted biaryl coupling reaction of benzanilides. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6091-6094.
5. Harayama, T., Sato, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2005). Palladium-assisted biaryl coupling reaction of 1-(2-iodobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *Heterocycles*, **66**, 527-530.
6. Honzawa, S., Hirasaka, K., Yamamoto, Y., Peleg, S., Fujishima, T., Kurihara, M., Saito, N., Kishimoto, S., Sugiura, T., Waku, K., Takayama, H., and Kittaka, A. (2005). Design, synthesis and biological evaluation of novel 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogues possessing aromatic ring on 2 $\alpha$ -position. *Tetrahedron*, **61**, 11253-11263.
7. Miura, D., Norman, A. W., Mizwicki, M. T., Fujishima, T., Konno, K., Kittaka, A., Takayama, H., and Ishizuka, S. (2005). The Antagonism between 2-methyl-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 2-methyl-20-epi-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in non-genomic pathway-mediated biological responses Induced by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> assessed by NB4 cell differentiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **94**, 469-479.
8. Abe, D., Sakaki, T., Kusudo, T., Kittaka, A., Saito, N., Suhara,

Y., Fujishima, T., Takayama, H., Hamamoto, H., Kamakura, H., Ohta, M., and Inouye, K. (2005). Metabolism of 2 $\alpha$ -Propoxy-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 2 $\alpha$ -(3-Hydroxypropoxy)-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by human CYP27A1 and CYP24A1. *Drug Metabolism Disposition*, **33**, 778-784.

9. Kobayashi, Y., Kamisaki, H., Yanada, K., Yanada, R., Takemoto, Y. (2005) A Convenient Synthesis of (*E*)- $\alpha$ -alkylidene- $\gamma$ -lactams and (*E*)-3-alkylideneoxindoles by Rhodium-Catalyzed Intramolecular Hydroamidation. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7549-7552.
10. Kobayashi, Y., Fukuda, A., Kimachi, T., Ju-ichi, M., Takemoto, Y. (2005) Asymmetric Synthetic Study of Macrolactin Analogues. *Tetrahedron*, **61**, 2607-2622.

## 2004

1. Nishioka, H., Shoujiguchi, Y., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2004). Intramolecular Pd-catalyzed biaryl coupling reaction of 2-triflyloxybenzamides using Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, Bu<sub>3</sub>P, and DBU. *Heterocycles*, **64**, 463-466.
2. Nishioka, H., Ohmori, Y., Iba, K., Watanabe, M., and Harayama, T. (2004). Novel synthesis of benzoxazoles from *o*-nitrophenols and amines. *Heterocycles*, **64**, 193-198.
3. Harayama, T., Hori, H., Serban, G., Morikami, Y., Matsumoto, T., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2004). Concise synthesis of quinazoline alkaloids, Luotonins A and B, and Rutaecarpine. *Tetrahedron*, **60**, 10645-10649.
4. Harayama, T., Sato, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2004). Novel synthesis of a new skeletal compound, benzonaphthazepine, by regioselective C-H activation utilizing the intramolecular coordination of an amine to Pd. *Synthesis*, 1446-1456.
5. Abe, H., Takeda, S., Fujita, T., Nishioka, K., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2004). Enantioselective construction of biaryl Part in the synthesis of stegane related compounds. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2327-2329.
6. Harayama, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2004). Concise synthesis of pyrrolophenanthridine alkaloids using a Pd-catalyzed biaryl coupling reaction with regioselective C-H activation via the intramolecular coordination of the amine to Pd. *Tetrahedron*, **60**, 1611-1616.
7. Harayama, T., Morikami, Y., Hori, A., Nishioka, H., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2004). Concise synthesis of 11*H*-indolizino[1,2-*b*]quinoline-9-one by an aryl-aryl coupling reaction using Pd Reagent. *Heterocycles*, **62**, 803-806.
8. Saito, N., Suhara, Y., Kurihara, M., Fujishima, T., Honzawa, S., Takayanagi, H., Kozono, T., Matsumoto, M., Ohmori, M., Miyata, N., Takayama, H., and Kittaka, A. (2004). Design and efficient synthesis of 2 $\alpha$ -(*w*-hydroxyalkoxy)-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogues, including 2-epi-ED-7] and their 20-epimers with HL-60 cell differentiation activity. *J. Org. Chem.* **69**, 7463-7471.
9. Kusudo, T., Sakaki, T., Abe, D., Fujishima, T., Kittaka, A., Takayama, H., Hatakeyama, S., Ohta, M., and Inouye, K. (2004). Metabolism of A-ring diastereomers of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by CYP24A1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **321**, 774-782.
10. Suhara, Y., Ono, K., Yoshida, A., Fujishima, T., Saito, N., Honzawa, S., Kishimoto, S., Sugiura, T., Waku, K., Takayama, H., and Kittaka, A. (2004). Synthesis of novel 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-19-norvitamin D<sub>3</sub> with an amide conjugate. *Heterocycles*, **62**, 423-436.
11. Fujishima, T., Kittaka, A., Kurihara, M., Saito, N., Honzawa, S., Kishimoto, S., Sugiura, T., Waku, K. and Takayama, H. (2004). 2,2-Functionalized analogues of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: The potent inducers of cell



- differentiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **89-90**, 89-92.
12. Kobayashi, Y., Fukuda, A., Kimachi, T., Ju-ichi, M., Takemoto, Y. (2004) Asymmetric Synthesis of Macrolactin A Analogue. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 677-680.

[英文総説]

1. Abe, H., and Harayama, T. (2008) Palladium-mediated intramolecular biaryl coupling reaction for natural product synthesis. *Heterocycles*, **75**, 1305-1320.
2. Harayama, T. (2005). Synthesis of benzonaphthazepine and pyrrolophenanthridine alkaloids using a Pd-mediated biaryl coupling reaction involving regioselective C-H activation by intramolecular coordination of a benzylamine to Pd. *Recent Res. Devel. Organic Chem.*, **9**, 15-25
3. Harayama, T. (2005). Synthesis of benzo[c]phenanthridine alkaloids using a palladium-catalyzed aryl-aryl coupling reaction. *Heterocycles*, **65**, 697-713.

[邦文総説・解説等]

4. 原山 尚 (2006). 「芳香族複素環化合物の合成研究」薬学雑誌, **126** ; 543-564

口頭発表・学会発表

(国内学会)

1. 藤島利江、辻巖一郎、田中智佳、原山尚 (2008). 「A環にカルボキシル基を有する新規ビタミン D 誘導体の合成研究」第 27 回メディシナルケミストリーシンポジウム、大阪.
2. 上崎春陽、小林祐輔、竹田寛、安井義純、竹本佳司 (2008) 「金属触媒による C-C、C-X 結合活性化を利用した含窒素複素環化合物の合成」第 27 回メディシナルケミストリーシンポジウム、大阪.
3. 尾崎暁、森分沙織、佐藤昌裕、竹内靖雄、原山尚 (2008). 「Acinetobactin の合成研究」第 47 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、岡山.
4. 前田和洋、西岡弘美、竹内靖雄、阿部仁、原山尚 (2008). 「Pd 触媒系を用いた 6H-dibenzo{b,d}pyran-6-one 骨格合成に関する研究：位置選択性に関する検討」第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム、京都.
5. 藤島利江、辻巖一郎、田中智佳、原山尚 (2008). 「A環にカルボキシル基を有する新規ビタミン D 誘導体の合成研究」日本薬学会第 128 年会、横浜.
6. 阿部仁、佐原有亮、松崎由樹、竹内靖雄、原山尚 (2008). 「Valoneic acid 誘導体の不斉合成」日本薬学会第 128 年会、横浜.

特許

1. 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.
2. 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.
3. Takayama, H., Kittaka, A., Fujishima, T., Saito, N. (2004) Preparation of 2-substituted vitamin D derivatives. PCT Int. Appl. WO 2004067504.
4. Takayama, H., Fujishima, T., Kittaka, A. (2003) Preparation of 2-substituted vitamin D derivatives. PCT Int. Appl. WO 2003055854.
5. Takayama, H.; Kittaka, A., Suhara, Y., Fujishima, T. Preparation of vitamin D derivatives having substituent in 2-position. (2002) PCT Int. Appl. WO 2002066424.

6. Takayama, H., Fujishima, T. (2002) Preparation of 1-methyl-20-epivitamin D derivative. PCT Int. Appl., WO 2002014268.
7. 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.
8. Takayama, H., Fujishima, T. (2001) Preparation of 5,6-trans-2-alkylvitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2001090061.
9. 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.
10. 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.
11. Takayama, H., Fujishima, T., Liu Z., Konno K. (2000) Preparation of 2-alkylated vitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2000066548.
12. Takayama, H., Fujishima, T. (2000) Preparation of 3-methylated vitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2000064870.
13. Takayama, H., Konno K., Fujishima, T. (1998) Preparation of vitamin D<sub>3</sub> derivatives and their pharmaceutical uses. PCT Int. Appl., WO 9850353.

社会貢献

原山：1) 出張講義(香川中央高等学校), 2) 学外評価委員 (JST シーズ発掘試験査読評価委員、糖質バイオクラスター形成事業の事業推進検討委員会委員)  
藤島：オープンキャンパスの体験実習担当

管理・運営に係ること

原山：学部長  
藤島：人権教育推進委員、実験廃棄物委員(香川薬学部)、学生実習委員(香川薬学部)、年報編集委員(香川薬学部)、OSCE 実施委員(香川薬学部)、CBT 委員(香川薬学部)、評価・FD 委員(香川薬学部)、OSCE トライアル参加(北里大学)



# 生体防御学講座

## Biodefense Research

### 教員

- 教授 岩田 誠 着任年月日：2005年5月1日  
 最終学歴：1980年3月東京大学大学院博士課程修了。薬学博士  
 前職：三菱化学生命科学研究所部長
- 准教授 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 竹内 一 着任年月日：2005年8月15日  
 最終学歴：1997年3月東京大学大学院博士課程修了。医学博士  
 前職：チューリッヒ大学 Postdoctrand
- 助教 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。医学博士  
 前職：独立行政法人産業技術総合研究所・年齢軸生命科学センター 第1号契約職員

### 教育の概要

担当科目：免疫学（岩田誠）

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、どのような構成要素によって、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。

担当科目：医療科学3（分担：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：薬学実習2（A）（分担：岩田誠、大岡嘉治、竹内一、横田彩）

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：岩田誠、大岡嘉治、竹内一、横田彩）

創薬学科4年生、3年生および薬学科3年生の卒業研究お

よび実験、学習指導を行った。

### 研究の概要

リンパ球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内には移入できない。しかし、一旦、二次リンパ系器官で抗原と出会ってエフェクター/メモリー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、抗原と出会った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、小腸関連二次リンパ系器官（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。この組織特異的なリンパ球ホーミングがどのような分子機序によって制御されているのか、謎であった。我々は、ビタミンA由来のレチノイン酸が、T細胞に小腸へのホーミング特異性を賦与する因子であることを発見した。さらに、パイエル板や腸間膜リンパ節の樹状細胞にはビタミン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し、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、小腸へのホーミング特異性をインプリントしていることを発見した。レチノイン酸生成能の鍵は酵素 retinal dehydrogenase (RALDH) が握っていた。さらに、粘膜免疫に重要なIgA抗体産生細胞の小腸組織へのホーミングも同様なメカニズムに基づいていることを見出した。樹状細胞の生成するレチノイン酸はIgA抗体産生反応そのものにも必須であった。

これらの樹状細胞が生成するレチノイン酸は、制御性T細胞の誘導促進と炎症誘導性ヘルパーT細胞(Th17)の誘導抑制に関与することが多くのグループによって報告され、注目を集めた。このことは、リンパ球ホーミングの制御ばかりでなく、免疫・炎症反応の制御や経口免疫寛容の成立にも、腸の樹状細胞が生成するレチノイン酸が重要な役割を果たすことを示している。従って、腸の樹状細胞がどのようなメカニズムでレチノイン酸生成能を獲得するかを明らかにすることは、重要な課題である。我々は、まず、個々の樹状細胞におけるレチノイン酸生成活性を検定する系を確立し、小腸関連二次リンパ系器官の樹状細胞の10% - 30%にあたる特定のポピュレーションがこの活性を有し、その活性がRALDH2アイソフォーム酵素に担われていることを見出した。そして、樹状細胞にレチノイン酸生成能つまりRALDH2発現を誘導する小腸組織の微小環境要因を解析した結果、サイトカインgranulocyte colony-stimulating factor (GM-CSF)が、レチノイン酸自体とともに重要な役割を果たすことを発見した。また、腸における免疫反応でしばしば発現誘導されるサイトカインIL-4についても、RALDH2発現誘導作用とそのGM-CSFとの相乗効果を見出したが、IL-4受容体欠損マウスでも腸間膜リンパ節の樹状細胞のRALDH酵素活性は低下しておらず、

## 生体防御学講座

RALDH2 発現に必須ではないことが判明した。その他にも、腸内細菌などがもたらす Toll 様受容体刺激にも RALDH2 発現を促進する効果が認められた。

我々は、レチノイン酸が T 細胞に小腸へのホーミング特異性をインプリントする分子メカニズムについても、解析しつつある。特に、転写因子 NFAT の役割が見出されている。また、レチノイン酸の分解系についても解析しており、これに関与する酵素を同定した。さらに、これらのレチノイン酸による作用をかく乱する環境化学物質を見出し、その機序を解析しつつある。

### 外部資金導入実績

- 1) 科学研究費補助金：特定領域研究「レチノイン酸産生樹状細胞による免疫反応の制御」(2008 年度 - 2009 年度)  
代表：岩田誠
- 2) LRI(社):日本化学工業協会長期自主研究「制御制 T 細胞分化への化学物質の直接的および間接的影響」(2008 - 2009 年)  
代表：岩田誠
- 3) CREST:JST 戦略的創造研究事業「DC の RA 生産調節を介した粘膜免疫制御機構の解明、ビタミン A レベルによる Treg サブセット調節の解析」(2008 - 2013 年度)  
代表：岩田誠
- 4) 上原記念生命科学財団(研究助成金)「リンパ球のホーミングと機能の制御機構」(2008 - 2009 年度)  
代表：岩田誠
- 5) LRI(社)日本化学工業協会長期自主研究「リンパ球ホーミングの組織特異性制御機構への化学物質の影響」(2007 - 2008 年)  
代表：岩田誠
- 6) すかいらく 学術研究助成金「食物アレルギーにおけるレチノイン酸代謝酵素の役割の解明」(2007 - 2008 年度)  
代表：竹内一
- 7) 科学研究費補助金：若手研究 B「食品成分によるリンパ球ホーミングの組織特異性の制御」(2007 年度 - 2008 年度)  
代表：横田彩
- 8) 科学研究費補助金：基盤研究 C「免疫細胞ホーミングによるレチノイン酸分解系の役割の解析」(2007 年度 - 2009 年度) 代表：竹内一
- 9) 科学研究費補助金：萌芽研究「化学物質におけるリンパ球ホーミングのかく乱」(2007 年度 - 2008 年度)  
代表：岩田誠
- 10) 内藤記念科学奨励金(研究助成)「ビタミンおよび低分子量物質によるリンパ球ホーミング特異性の制御機構」(2006 - 2007 年) 代表：岩田誠
- 11) LRI(社)日本化学工業協会長期自主研究「組織特異的リンパ球ホーミングへの化学物質の影響」(2006 - 2007 年)  
代表：岩田誠
- 12) 科学研究費補助金：基盤研究 B「免疫細胞ホーミング特異性を制御する新規因子の探索と同定」(2005 年度 - 2007

年度) 代表：岩田誠

- 13) 科学研究費補助金：特定領域研究「レチノイン酸によりリンパ球ホーミング特異性の制御機構」(2005 年度 - 2006 年度) 代表：岩田誠

### 共同研究者

- 1) 宋時榮, 加藤千恵子(徳島文理大学香川薬学部神経科学研究所) 組織化学的解析
- 2) 樗木俊聡(秋田大学医学部生体防御学分野) 稲葉カヨ(京都大学大学院生命科学研究科) 門脇則光(京都大学大学院医学研究科) 粘膜組織における炎症性疾患の治療技術の開発

## 外部誌上発表

\* 2004 年以降 2008 年まで

### [原著論文]

#### 2008

1. Korostylev, A., Worzfeld, T., Deng, S., Friedel, R. H., Swiercz, J. M., Vodrazka, P., Maier, V., Hirschberg, A., Ohoka, Y., Inagaki, S., Offermanns, S., and Kuner, R. (2008). A functional role for semaphorin 4D/plexin B1 interactions in epithelial branching morphogenesis during organogenesis. *Development* 135(20): 3333-3343.

#### 2007

1. Tezuka, H., Abe, Y., Iwata, M., Takeuchi, H., Ishikawa, H., Matsushita, M., Shiohara, T., Akira, S., and Ohteki, T. (2007). Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Nature* 448: 929-933.
2. Takeuchi, H., Georgiev, O., Fetchko, M., Kappeler, M., Schaffner, W., and Egli, D. (2007). In vivo construction of transgenes in *Drosophila*. *Genetics* 175: 2019-2028.

#### 2006

1. Mora\*, J. R., Iwata\*, M., Eksteen\*, B., Song, S.-Y., Junt, T., Senman, B., Otipoby, K. L., Yokota, A., Takeuchi, H., Ricciardi-Castagnoli, P., Rajewsky, K., Adams, D. H., and von Andrian, U. H. (2006). Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science* 314: 1157-1160.  
\*(これらの著者はこの研究に同等な貢献をした)  
(この論文の主な紹介記事: *Science* STKE 2006(362):tw398 (2006). Editor's Choice. Directing the mucosal immune response. by S. Simpson.; *Nature Rev Immunol* 7:4 (2007). Research Highlights. Neighbourly help in the gut. by O. Leavy.; *Nature Immunol* 8:23 (2007). Research Highlights. Gut response. by L.A. Dempsey.; 四国新聞 2006 年 11 月 19 日)

#### 2005

1. Yamada, T., Ohoka, Y., Kogo, M., and Inagaki, S. (2005). Physical and functional interactions of the lysophosphatidic acid receptors with PDZ domain-containing RhoGEFs. *J Biol Chem* 280: 19358-19363.



2. Takeuchi, H., Rigden, D. J., Ebrahimi, B., Turner, P. C., and Rees, H. H. (2005). Regulation of ecdysteroid signalling during *Drosophila* development: identification, characterization and modelling of ecdysone oxidase, an enzyme involved in control of ligand concentration. *Biochem J* 389: 637-645.
3. Yokota, A., Takeuchi, E., Iizuka, M., Ikegami, Y., Takayama, H., and Shinohara, N. (2005). Prominent dominant negative effect of a mutant Fas molecule lacking death domain on cell-mediated induction of apoptosis. *Mol Immunol* 42: 71-78.

#### 2004

1. Iwata, M., Hirakiyama, A., Eshima, Y., Kagechika, H., Kato, C., and Song, S.-Y. (2004). Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity* 21: 527-538.  
(この論文の主な紹介記事: *Immunity* 21:458-460 (2004). Preview. Retinoic acid: An educational "vitamin elixir" for gut-seeking T cells. by J.R. Mora, and U.H. von Andrian.; *Nature Medicine* 10:1300-1301 (2004). News & Views. Vitamin A helps gut T cells find their way in the dark. by B. Johansson-Lindbom, and W.W. Agace.; *Science* 304(256):tw380 (2004). Editor's Choice. Going for the gut.; *Nature Immunol.* 5:1209 (2004). Research Highlights. Acid gut. by J.D.K. Wilson.; *栄養—評価と治療* 22(4):98(466) (2005) by 森脇久隆; 朝日新聞 2004年11月2日; 化学工業日報 2004年12月2日; *Medical Tribune* 2005年5月12日)
2. Iwata, M., Eshima, Y., Kagechika, H., and Miyaura, H. (2004). The endocrine disruptors nonylphenol and octylphenol exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development. *Immunol Lett* 94: 135-139.
3. Lai, R., Takeuchi, H., Jonczyk, J., Rees, H. H., and Turner, P. C. (2004). A thrombin inhibitor from the ixodid tick, *Amblyomma hebraeum*. *Gene* 342: 243-249.
4. Takeuchi, H., Chen, J. H., Jenkins, J. R., Bun-Ya, M., Turner, P. C., and Rees, H. H. (2004). Characterization of a sterol carrier protein 2/3-oxoacyl-CoA thiolase from the cotton leafworm (*Spodoptera littoralis*): a lepidopteran mechanism closer to that in mammals than that in dipterans. *Biochem J* 382: 93-100.
5. Lai, R., Takeuchi, H., Lomas, L. O., Jonczyk, J., Rigden, D. J., Rees, H. H., and Turner, P. C. (2004). A new type of antimicrobial protein with multiple histidines from the hard tick, *Amblyomma hebraeum*. *FASEB J* 18: 1447-1449.

#### [英文総説]

1. Iwata, M. (2008). Retinoic acid production by intestinal dendritic cells and its role in T-cell trafficking. *Seminar Immunol* [Epub 2008 Oct 11 ahead of print]
2. Iwata, M. (2008). The roles of retinoic acid in lymphocyte differentiation. *Seminar Immunol* [Epub 2008 Oct 5 ahead of print] (Editor's Summary) (Iwata served as The Guest Editor of this issue entitled above.)
3. Mora, J. R., Iwata, M., von Andrian, U.H. (2008). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre

stage. *Nature Rev Immunol* 8: 685-698.

4. Iwata, M. (2006). Role of vitamin A in T cell homing to the gut. *Curr Immunol Rev* 2: 345-355.

#### [邦文総説・解説等]

1. 岩田誠 (2008). 「ビタミンAの腸管リンパ球分化・局在における重要性」 *リンパ学* 31(2):33-37.
2. 岩田誠 (2008). 「ビタミンAの腸管免疫における役割」 *栄養—評価と治療* 25: 59-62.
3. 岩田誠 (2007). 「ビタミンによる腸管免疫担当細胞の配備と機能制御」 *実験医学増刊号* 25(20): 142(3220)-146(3224).
4. 岩田誠 (2007). 「レチノイドによるリンパ球トラフィッキング制御」 *Annual Review 2008 免疫* 154-161.
5. 岩田誠 (2007). 「腸管免疫におけるビタミンAの役割」 *腸内細菌学雑誌* 21: 297-304.
6. 岩田誠 (2006). 「レチノイン酸による腸管特異的リンパ球ホーミングの制御」 *実験医学・増刊 免疫研究最前線2007* 24(20): 183(3253)-189(3259).
7. 岩田誠 (2006). 「ビタミンAは腸管免疫に必須である --- レチノイン酸によるリンパ球ホーミング特異性の制御」 *医学のあゆみ* 219(10): 795-796.
8. 岩田誠 (2006). 「腸管免疫におけるビタミンAの役割とその作用メカニズム」 *生化学* 78(8): 738-748.
9. 岩田誠 (2006). 「免疫監視におけるビタミンAの役割: リンパ球ホーミングの制御」 *感染・炎症・免疫* 36: 22-32.
10. 岩田誠 (2005). 「レチノイン酸によるリンパ球ホーミングの制御」 *Molecular Medicine 臨時増刊号 免疫2006* 42: 22-28.
11. 岩田誠 (2005). 「レチノイン酸による腸管へのT細胞ホーミング誘導」 *臨床免疫* 44(3): 299-301.
12. 岩田誠 (2005). 「腸組織特異的T細胞ホーミングの制御機構」 *ファルマシア* 41(6): 513-517.
13. 岩田誠 (2004). 「レチノイン酸によるTh1分化の抑制」 *臨床免疫* 41(5): 520-526.

#### 口頭発表・学会発表

\* 2008年のみ

#### [招待講演]

1. 岩田誠 (2008). “レチノイドによる腸管免疫の制御” 第15回日本免疫毒性学会学術大会 (JSIT2008)、9月12日、タワーホール船堀、東京
2. 岩田誠 (2008). “レチノイン酸による腸管リンパ球分化・局在の制御” 腸管免疫研究会、8月1日、武田薬品第一研究所、大阪
3. 岩田誠 (2008). “レチノイン酸によるリンパ球ホーミングと機能の制御” 第320回脂溶性ビタミン総合研究委員会、7月18日、大阪医科大学、大阪
4. 岩田誠 (2008). “ビタミンAの腸管リンパ球分化・局在における重要性” 第32回日本リンパ学会、6月6日、東京

#### [学会発表]



1. 大岡嘉治、竹内一、横田彩、岩田誠 (2008). “Naïve CD4 positive T cellsにおける小腸特異的ホーミング受容体 CCR9 の発現制御に T 細胞受容体-NFAT シグナルが果たす役割” 第 38 回日本免疫学会・学術集会、12 月、京都
2. 竹内一、横田彩、大岡嘉治、岩田誠 (2008). “Cyp26b1 regulates the expression of the gut-homing receptor CCR9 in T cells” 第 38 回日本免疫学会・学術集会、12 月、京都
3. 横田彩、竹内一、大岡嘉治、宋時榮、岩田誠 (2008). “GM-CSF は腸管関連リンパ組織の樹状細胞にレチノイン酸生成能を賦与する” 第 38 回日本免疫学会・学術集会、12 月、京都
4. 大岡嘉治、竹内一、横田彩、岩田誠 (2008). “Role of TCR-NFAT signaling in the retinoic acid-induced expression of the chemokine receptor CCR9 on naïve CD4 positive T cells” 第 81 回日本生化学会大会、12 月、神戸
5. 横田彩、竹内一、大岡嘉治、宋時榮、岩田誠 (2008). “GM-CSF と IL-4 は樹状細胞にレチノイン酸産生能を協調的に誘導する” 第 19 回日本レチノイド研究会、11 月、東京

#### 特許

1. 駒野肇、岩田誠 (2001). 「新規タンパク質およびこれをコードする遺伝子」特許開 2001 - 128687 号
2. 駒野肇、岩田誠 (2003). 「新規 DNA およびその利用」特許開 2003 - 018993 号
3. 岩田誠 (2004). 「新規蛋白質およびこれをコードする DNA」特許開 2004 - 016084 号
4. 岩田誠、宋時榮 (2004). 「T 細胞の腸組織へのホーミング誘導剤」特許開 2004 - 153548 号

#### 社会貢献

- 1) 日本免疫学会評議員として貢献 (岩田)
- 2) 独立行政法人科学技術振興機構 シーズ発掘試験査読評価委員 (岩田)
- 3) 経済産業省 地域技術開発事業に係る事前評価委員 (岩田)

#### 管理・運営に係ること

岩田 誠：香川薬学部動物実験委員会委員長  
 入試会場責任者 (姫路)  
 実務実習委員  
 オープンキャンパス進路相談員

大岡嘉治：学生実習委員  
 教務委員  
 国試対策委員  
 CBT 対策委員



## 薬物治療学講座

### Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience

#### 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士課程修了。博士（医学）  
 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
- 准教授 渡邊 正知** 着任年月日：2004年04月01日  
 最終学歴：1998年03月 群馬大学大学院医学研究科博士課程修了。博士（医学）  
 前職：獨協医科大学・衛生学、助手
- 助教 相川 義勝** 着任年月日：2005年04月01日  
 最終学歴：1999年10月 九州大学大学院医学研究科博士課程修了。博士（医学）  
 前職：米国ウィスコンシン大学生化学部門、リサーチ・アソシエイト (Martin, TFJ 研究室)

担当科目：特別実習（伊藤・渡邊・相川）

薬物治療学講座での特別実習は、「抗酸化作用を示す希少糖が果たす中枢神経系での薬理作用」について、論文の輪読会や薬学実習で修得した知識と技能を活用することにより、科学の奥深さを実体験する。また、本特別実習を通じて、薬剤師として必要とされる問題解決能力やコミュニケーションスキルを養う。

担当科目：卒業実習（伊藤・渡邊・相川）

薬物治療学講座の卒業実習では、「てんかん発症」のメカニズムの解明に向け、神経生物学・薬理学・生化学・分子生物学などのあらゆる学問を結集させた実験研究を行う。また、研究発表会や輪読会を通じて、創薬研究に必要とされる知識・プレゼンテーション能力を修得する。

#### 教育の概要

担当科目：機能形態学1（伊藤）  
 機能形態学2（伊藤・渡邊）

機能形態学1および2では、人体における各器官の正常構造と機能を、解剖学・生理学の両面から学習する。また、生化学・病理学・薬理学・薬物治療学との関連性についても学習する。講義では、プロジェクターや配布資料を用いることで板書だけでは理解しづらい器官の構造をわかりやすく解説する。

担当科目：分子薬理学1（伊藤・渡邊）  
 薬理学1（伊藤・渡邊）  
 薬理学2（伊藤・渡邊）

分子薬理学1・薬理学1・薬理学2では、解剖学・生理学・生化学・機能形態学を基礎に、「薬物がどのようなメカニズムによって作用するか」について学習する。講義では、板書およびプロジェクターを利用し、多岐にわたる重要な薬物作用の分子メカニズムをわかりやすく解説する。

担当科目：薬学実習2(C)（伊藤・渡邊・相川）

薬学実習2(C)（薬理学実習）は、2学年での薬理学および3学年での分子薬理学1・薬理学2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ている。

#### 研究の概要

##### 【研究概要】

脳は数千億もの神経細胞とグリア細胞により複雑なネットワークを形成することで高次の機能を発現できる。分子薬理学講座では、神経発火活動に伴う脳神経機能を、遺伝子、タンパク質、細胞、生体の多方面からの基礎的研究を行っている。その神経発火活動に伴う脳神経機能（神経可塑性を含む）として神経細胞の異常発火により発症する「てんかん」に着目し、その発症メカニズムの解明を試みている。

##### 1. 全般性てんかん発症機構と一酸化窒素との関係

我々は、ペンチレンテトラゾールによる全般性てんかんモデルラットのキンドリング獲得過程に神経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)の持続的高発現によるNO過剰産生が関与していることを明らかにした。現在、薬理的・分子生物学的手法を駆使し、神経異常発火におけるNO-nNOS機構の関与するメカニズムを検討している。

##### 2. てんかん発症機構関連タンパク質の検索

最近の調査により、薬物でコントロールできない難治性てんかんが、全ててんかんの30%にも達することが明らかとなった。このことから新しい作用機序を有した抗てんかん薬の開発が急務とされている。このような社会的背景を元に、てんかん発症機構における新たな原因因子の探索を行っている。

##### 3. ユビキチン結合タンパク質 Rabex-5 が制御する神経接着分子 L1CAM の細胞内輸送機構



我々は、神経系の発生段階における組織構築に重要な接着分子である LICAM が LICAM 同士のホモフィリックな相互作用後にユビキチン化修飾を受け、リソソームで分解制御されていることを明らかにした。また細胞膜からリソソームへの分解には、Rab5 交換活性制御因子でかつユビキチン結合ドメインをもつ Rabex-5 が必須であり、そのユビキチン結合を調節する分子メカニズムについても明らかにした。現在は、LICAM をユビキチン化する修飾酵素の同定と、Rabex-5 自身のユビキチン結合能の調節機構についての解析を進めている。

#### 4. 小動物 MRI の創薬への応用

磁気共鳴イメージング (MRI) は時間、空間的な解剖的、機能的観察が非侵襲的に行える点から重要なツールである。MRI はプロトンの局在と動態を画像化することにより CT や PET のように放射線などを使うことなく体内情報を得ることができる。体内 (特に脳内) の神経活動と分子変化の関係と薬物動態研究に応用可能な非侵襲的に無麻酔下で検出するためコントラスト (造影) 剤などの開発を行っている。

#### 5. ob<sup>lep</sup>/ob<sup>lep</sup> マウスにおける 5% D-ブシコースの体重、内臓脂肪量への影響

都市エリア事業「希少糖 (D-ブシコース) の生理機能を有する特定保健用食品の開発」の研究の一環として 肥満モデル動物である ob<sup>lep</sup>/ob<sup>lep</sup> マウスを用い D-ブシコースの抗肥満作用について検討している。

#### 【外部資金導入実績】

平成 19-20 年度: 日本学術振興会・科学研究費基盤 C (伊藤)  
平成 19-20 年度: 日本学術振興会・科学研究費若手 B (渡邊)  
平成 20 年度: 私学事業団・地域共同研究支援 (渡邊)  
平成 20-21 年度: 日本学術振興会・科学研究費若手 B (相川)

---

### 外部誌上発表

---

\* 2003-2008

#### [原著論文]

##### 2008

1. K. Itoh, M. Sakata, M. Watanabe, Y. Aikawa and H. Fujii, The Entry of Manganese Ions into the Brain Is Accelerated by the Activation of N-Methyl-D-Aspartate Receptors, *Neuroscience*, 154: 732-740, 2008.

4. Y. Wada, M. Mitsuda, Y. Ishihara, M. Watanabe, M.

Iwasaki and S. Asahi, Important amino acid residues that confer CYP2C19 selective activity to CYP2C9. *J. Biochem.*, 144: 323-333, 2008

##### 2007

1. H. Fujii, K. Itoh, R. P. Pandian, M. Sakata, P. Kuppasamy and H. Hirata, Measurement of brain tissue oxygenation under oxidative stress by ESR/MRI dual system. *Mag. Res. Med. Sci.*, 6: 83-89, 2007

2. M. Kotani, S. Okamoto, M. Imada, K. Itoh, A. Irie, H. Sakuraba and H. Kubo, Flow cytometric analysis of mouse neurospheres based on the expression level of RANDAM-2. *Neurosci. Lett.*, 413: 25-30, 2007

3. K. Fujimori, M. Watanabe, Y. Urade and K. Ishikawa, Increased production of lipocalin-type prostaglandin D synthase in leptomeningeal cells through contact with astrocytes. *Neurosci. Lett.*, 423: 133-137, 2007

##### 2006

1. M. Watanabe, Y. Sakurai, T. Ichinose, Y. Aikawa, M. Kotani and K. Itoh, Monoclonal Antibody Rip Specifically Recognizes 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in Oligodendrocytes, *J. Neurosci. Res.*, 15 (84): 525-533, 2006

2. H. Fujii, M. Aoki, T. Haishi, K. Itoh, and M. Sakata, Development of an ESR/MR Dual-imaging System as a Tool to Detect Bioradicals. *Mag. Res. Med. Sci.*, 5: 17-23, 2006

3. Y. Aikawa, K.L. Lynch, K.L. Boswell, and T.F. Martin, A second SNARE role for exocytic SNAP-25 in endosome fusion. *Mol. Biol. Cell*, 17: 2113-2124, 2006.

4. Y. Aikawa, X. Xiaofeng, and T.F. Martin, SNAP-25 (but not syntaxin 1A) recycles via an ARF6-regulated pathway in neuroendocrine cells. *Mol. Biol. Cell*, 17: 711-722, 2006

5. F. Okahara, K. Itoh, A. Nakagawara, M. Murakami, Y. Kanaho, T. Maehama. Critical role of PICT-1, a tumor suppressor candidate, in phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate signals and tumorigenic transformation. *Mol. Biol. Cell*, 17:4888-95, 2006

##### 2005

1. K. Itoh, K. Shimono and V. Lemmon, Dephosphorylation



of Neural Cell Adhesion Molecule L1 by Brief Theta Burst Stimulation to Induce LTP in Rat Hippocampus, *Mol. Cell Neurosci.*, 29: 245-249, 2005

2. L. Cheng, K. Itoh and V. Lemmon, L1 mediated branching is regulated by two ERM-binding sites -the YRSLE motif and a novel juxtamembrane ERM-binding region, *J. Neurosci.*, 25: 395-403, 2005

3. F. Okahara, K. Itoh, M. Ebihara, M. Kobayashi, H. Maruyama, Y. Kanaho, and T. Maehama: Production of research-grade antibody by in vivo electroporation of DNA encoding target protein. *Anal. Biochem.*, 336: 138-140, 2005

4. Y. Aikawa and T.F. Martin. ADP-ribosylation factor 6 regulation of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate synthesis, endocytosis, and exocytosis. *Methods Enzymol.* 404: 422-31, 2005.

**2004**

1. K. Itoh, M. Watanabe, K. Yoshikawa, Y. Kanaho, L. J. Berliner, and H. Fujii: Magnetic Resonance and Biochemical Studies during Pentylentetrazole-kindling Development. -the relationship between NO, nNOS and seizures -, *Neurosci.*, 129: 757-766, 2004

2. H. Hirata, H. Watanabe, M. Kumada, K. Itoh and H. Fujii, Decoupling of automatic control systems in a continuous-wave electron paramagnetic resonance spectrometer for biomedical applications, *NMR Biomed.*, 17: 1-8, 2004

3. H. Watanabe, T. Yokozeki, M. Yamazaki, H. Miyazaki, K. Itoh, T. Sasaki, T. Maehama, M. A. Frohman, and Y. Kanaho, Phospholipase D2 Functions as a Downstream Effector of ERK in the Signaling Pathway of Neurite Outgrowth, *J. Neurochem.*, 89: 142-151, 2004

4. H. Watanabe, T. Yokozeki, M. Yamazaki, H. Miyazaki, K. Itoh, T. Sasaki, T. Maehama, M. A. Frohman, and Y. Kanaho, Essential role of phospholipase D2 activation downstream of ERK MAP kinase in the signaling pathway of NGF-stimulated neurite outgrowth in PC12 cells, *J. Biol. Chem.*, 279: 37870-37877, 2004

5. M. Ozaki, K. Itoh, Y. Miyakawa, H. Kishida and T. Hashikawa, Protein processing and releases of neuregulin-1 are regulated in an activity-dependent

manner, *J. Neurochem.*, 91: 176-188, 2004

6. T. Kinouchi, S. Ishiura, Y. Mabuchi, Y. Urakami-Manaka, H. Nishio, Y. Nishiuchi, M. Tsunemi, K. Takada, M. Watanabe, M. Ikeda, H. Matsui, S. Tomioka, H. Kawahara, T. Hamamoto, K. Suzuki, and Y. Kagawa, Mammalian D-aspartyl endopeptidase: a scavenger for noxious recemized proteins in aging. *Biochem Biophys Res Commun.* 314 : 730-736, 2004

7. S. Ohhira, M. Watanabe, and H. Matsui, Identification of principal cytochrome P-450 in triphenyltin metabolism in rat. *Toxicol Lett*, 148: 141-148, 2004

**口頭発表・学会発表**

\*2008年のみ

1. Y. Aikawa, Y. Shigemi, M. Watanabe, V. Lemmon, and K. Itoh Rabex-5, a guanine exchange factor for Rab5, Regulates the Ubiquitin-dependent Endocytic Trafficking of Neural Cell Adhesion Molecule L1. 第48回アメリカ細胞生物学会 (ASCB)・2008年12月.

2. K. Itoh, S. Hama, K. Fujisaki, Y. Aikawa and M. Watanabe. PTZ-induced Seizure Susceptibility in Mice Lacking  $\alpha$  nNOS. 第31回日本神経科学会・年会 2008年7月.

**特許**

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

**社会貢献**

伊藤康一：広報委員長として進学説明会、進学相談会、高等学校での「薬学とは」についての講義を、年間を通して行った。

渡邊正知：認定実務実習指導薬剤師養成研修事業「第16回薬剤師のためのワークショップ (中国・四国) in 香川」にスタッフフォースとして参加, 2008年11月23-24日, 徳島文理大学 (香川)

**管理・運営に係ること**

- 教授： 広報委員長  
 准教授：教務委員、広報委員、教育者育成ワークショップ委員、卒業試験実施委員、中央機器管理委員

薬物治療学講座

助教： ネットワーク委員、国家試験対策ケア委員、学生  
実習委員

その他、新聞報道等



## 薬理学講座

### Laboratory of Pharmacology

#### 教員

- 教授 嶋本典夫 着任年月日：2004年4月1日  
 最終学歴：昭和45年3月 東京大学大学院薬学系研究科  
 修士課程修了。薬学博士  
 前職：大阪大学大学院理学研究科 客員教授  
 武田薬品工業株式会社 創薬研究本部 主席部員
- 准教授 得丸博史 着任年月日：2004年4月1日  
 最終学歴：平成6年3月 九州大学大学院薬学研究科博士  
 課程修了。博士（薬学）  
 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
- 助教 清水千草 着任年月日：2006年1月1日  
 最終学歴：平成13年3月 奈良先端科学技術大学院大学バ  
 イオサイエンス研究科博士課程修了。博士（バイオサ  
 イエンス）  
 前職：日本学術振興会特別研究員（PD、浜松医科大学）、  
 Max-Planck Institute for Brain Research ポストドク  
 トラルフェロー
- 助教 石原 康宏 着任年月日：2006年4月1日  
 最終学歴：平成18年3月 大阪大学大学院 理学研究科  
 博士後期課程修了。博士（理学）  
 前職：大阪大学大学院 理学研究科 リサーチアシスタン  
 ト

#### 教育の概要

- 担当科目：薬理学1（得丸博史）
- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬理学とは薬物と生体との相互作用を調べる幅広い学問である。相互作用の過程を理解するために、代表的な治療薬の作用および作用機序に関する基本的知識を薬理学1で修得する。薬理作用の更なる専門的知識を修得するための薬理学2への橋渡しとなる。本科目は医薬品の選択、適正使用の基礎となる。
  - 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：内容が幅広いので、薬理学1で薬理学の基本・基礎を重点的に教育した。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図表を基にして講義を行った。
  - 4) 教えるために使った時間：15回 x 90分
- 担当科目：薬理学2（嶋本典夫、得丸博史）
- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬理学とは薬物と生体との相互作用を調べる幅広い学問である。相互作用の過程を理解するために、代表的な治療薬の作用および作用機序に関する応用的な知識を薬理学2で修得する。
  - 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：薬理学1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図表を基にして講義を行った。
- 4) 教えるために使った時間：15回 x 90分

担当科目：医療倫理学（嶋本典夫）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：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種々の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ことを目的とする。医療倫理問題解決は一般化、マニュアル化が困難であり、ケースバイケースに対応せざるを得ない。しかしながら、医療行為の倫理規範の底流は歴史的にそれほど変動していないことを理解し、現代の状況下で薬剤師としての倫理規範を咀嚼しながら行動する意味を考察する。
- 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：特に特定の教科書を用いずに、複数の参考書から抜粋した内容を纏めてわかりやすく、教材として毎回プリント配布を行った。医療倫理の基本的概念の把握を促進するため、事例を多く取り入れ、客観的倫理思考を醸成するよう努めた。
- 4) 教えるために使った時間：15回 x 90分

担当科目：医薬品開発特別講義（嶋本典夫）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品開発の実際を理解するために、医薬品創出（創薬）の各プロセスの基本的知識を修得し、併せて、医薬品の社会的重要性を認識することを目的とする。生命科学の驚くべき進歩に伴い、現在創薬の方法論が大きな変革を迫られている。本講義で、旧来の方法と今後可能とされる方法とを対比することにより、現時点での最も効率的な創薬の方法を学ぶことが可能となる。
- 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：医薬品の創製は知的情報・技術の集大成であるとの理解を促進するため、講義内容を纏めた図表を中心に平易な言葉で講義を行った。限られた時間内での講義であることから、要点を簡潔にまとめ、興味を引く題材を選択した。
- 4) 教えるために使った時間：10回 x 90分

担当科目：機能形態学1（得丸博史）

- 1) 教育達成目標およびその妥当性：生体内器官の構造と機能を幅広く学び、薬理学を学ぶ際の基礎知識を身につけることを目標とする。本科目は、薬理学、病態生理学および薬物治療学をより深く理解するための基礎となる。内容的には、後期に開講される機能形態学2と一体化したものである。
- 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：毎回、学習目標を提示し、学習のポイントを常に明確化するよう心がけた。ま

## 薬理学講座

た、自分なりにまとめ直したプリントを配布し、易しい言葉で分かりやすく説明するよう心がけた。

4) 教えるために使った時間；15 x 90 分

担当科目：薬学実習 2C（嶋本典夫・得丸博史・清水千草・石原康宏）

1) 教育達成目標とその妥当性：動物を使用した薬理実験を通して、薬理学の講義で得られた知識を確実に身に付けることを目標とする。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：丸ごとの動物取り扱いに必要な倫理・規範をわかり易く十分に説明した。加えて、安全な動物取り扱い手技を個別に指導した。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、理解を得た。

4) 教えるために使った時間：15回 x 270 分

担当科目 総合薬学演習（嶋本典夫、得丸博史、清水千草、石原康宏）

1) 教育達成目標とその妥当性：3年間にわたって、学んできた基礎薬学・衛生薬学・医療薬学の知識を整理統合して、薬学生として必要とされる考察力を高める。当講座では、専門領域である薬理学について、重点的に行う。さらに、プレゼンテーション能力、コミュニケーション能力、質問に対する応対法など、上記授業では学ぶことが出来ない実践的な能力も高まる。これらの知識及び能力は、薬のプロフェッショナルとして、また、患者と応対する際において、必要不可欠なものであり、薬剤師としての基盤を成すものである。

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：機能形態学、薬理学の各分野について担当を決め、纏めた資料を作成させ、さらに、パワーポイントを用いてプレゼンテーション形式で発表させた。また、発表時においては、質疑応答を十分に行う。さらに、発表を聴講する学生には、質問を義務付ける。発表する学生は、プレゼンテーション資料の作成及び発表内容について教員と議論し、より良い発表を行うための手技・手法を身に付ける。

これらの作業により、知識の整理統合に加え、知識・洞察力が深まる。また、プレゼンテーション能力、コミュニケーション能力、質問に対する応対法などを身に付けることができる。課題が完全に理解できていない学生も散見されたが、これらの学生には、教員が個々に対応し、同一課題で再度発表を行わせた。

4) 教えるために使った時間：20回 x 90 分

担当科目 特別実習（嶋本典夫、得丸博史、清水千草、石原康宏）

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 x 5 時間

担当科目 卒業実習（嶋本典夫、得丸博史、清水千草、石原康宏）

1) 教育達成目標とその妥当性：薬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：やや不十分

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 x 5 時間

### 研究の概要

#### 1 活性酸素種の生体における役割の解明

地球上の生命体は酸素をエネルギー源として用いている。





生体に取り込まれた酸素の大部分はミトコンドリアでATP産生に使われるが、その副産物として、非常に反応性の高い酸素誘導体が生成する。この酸素誘導体を活性酸素と呼ぶ。活性酸素は、動脈硬化症やアルツハイマー病、老化など様々な疾患や生理現象に関与するとされているが、これらの発症機序は未だに明らかになっていない。私たちは、各種疾患あるいは生理現象における活性酸素の役割を明らかにすることを目的として研究を行っている。

### 1) 酸化ストレスにより誘導されるアポトーシスの機序の解明

#### 研究背景・目的

活性酸素(酸化ストレス)は、アポトーシスや細胞増殖、分化など細胞レベルでの生理現象に関与するとされている。しかし、そのメカニズムはほとんど解明されていない。細胞の酸化ストレスに対する作用を調べるためには、細胞内より酸化ストレスを引き起こす必要がある。私たちは、細胞内の抗酸化酵素を阻害することにより酸化ストレスを惹起し、ここで生じたアポトーシスについて、その分子機構の解明を進めている。

#### 成果

過酸化水素の消去酵素であるカタラーゼおよびグルタチオンペルオキシダーゼを同時に阻害することにより内因的な酸化ストレスを惹起した。このとき、核凝縮、DNA断片化を伴うアポトーシスが誘導された(Shiba and Shimamoto., 1999)。本アポトーシスにおいては、持続的な酸化ストレスによりカスパーゼが酸化を受けているため、カスパーゼ経路は機能できない(Ishihara et al., Free Radic. Res., 2005)。そこで、カスパーゼに変わる実行因子を探索したところ、ミトコンドリアに局在するDNaseであるEndonuclease Gが酸化ストレス刺激により核へ移行し、DNAを断片化することを明らかにした(Ishihara and Shimamoto., 2006)。今後も上記アポトーシスのシグナル伝達経路の全容解明を目指す。

### 2) キノン系薬剤の肝毒性発現機構

#### 研究背景・目的

キノ系薬剤は高い薬効を有する反面、毒性が高いために臨床での使用が制限されている。キノ系薬剤は代謝を受けず、抱合反応により体外へ排出される。従って、キノ系薬剤の代謝産物の毒性発現に対する寄与は少ないと考えられる。一方、キノ系薬剤は代謝されずに活性酸素を生成し、生成された活性酸素が毒性発現の原因とされる。そこで、キノ系薬剤の活性酸素生成経路の解明を目的として、研究を進めている。

#### 成果

私たちは、薬物代謝酵素チトクロムP450を阻害するとキノ系薬剤による細胞内活性酸素生成量が増大し、その結果、キノ系薬剤による毒性が増進することを発見しました(Ishihara, et al, 2006; Ishihara and Shimamoto., 2007 to be published)。チトクロムP450を阻害する食物、薬剤は少な

く存在する。従って、この研究成果は、キノ系薬剤はチトクロムP450阻害作用のある食物、薬剤と一緒に服用すると非常に毒性発現が高まり、危険であることを示している。キノ系薬剤の服用方法に警鐘を鳴らした点に意義があると考えている。この新規毒性機構の解明はキノ系薬剤の副作用軽減にも繋がる非常に重要な知見であることから、現在、動物を用いて精査している。

### 3) 心臓虚血-再灌流障害における活性酸素の役割

#### 研究背景・目的

心臓への血流が止まると細胞が壊死し、心筋梗塞(死細胞の集団)が形成される。一定時間血流を止めた後血流を再開すると、栄養分や酸素の供給が開始されるにもかかわらず、梗塞巣は拡大する。この病態を再灌流障害と呼ぶ。再灌流時には、組織への急激な酸素供給のため、活性酸素が生じていると考えられる。私たちは、再灌流障害における活性酸素の役割を、ラット心臓虚血-再灌流モデル(心筋梗塞モデル)を用いて調べている。

#### 成果

心臓チトクロムP450が産生する活性酸素により再灌流障害を引き起こされること、及び、スルファフェナゾール、シメチジンなどのチトクロムP450阻害薬により再灌流障害が抑制されることを明らかにした(論文投稿中)。現在、再灌流障害抑制能が最も高かったP450阻害薬スルファフェナゾール(SPZ)骨格を元に、これを化学的に修飾して誘導体を合成し、P450阻害能、再灌流障害抑制能を評価することにより、薬効及び安全性の高い再灌流障害予防薬の創製を目指して研究を遂行している。併せて、再灌流障害の機序の探索も行っている。

### 2 神経伝達物質放出に関する分子メカニズムの解明

#### 研究背景

記憶や学習といった脳の高次機能の研究は、分子レベルにおいても急速に進んでいます。脳の働きは、神経細胞レベルにおいてシナプス伝達効率の変化としてとらえられます。したがって、脳機能を分子レベルで理解するためには、シナプス伝達の仕組みを理解することは極めて重要です。神経伝達物質放出は非常に速い反応であるにもかかわらず、シナプス小胞が形質膜に融合するためには、多くのタンパク質が関与するカスケード反応が必要であることがわかってきました。このカスケード反応によって、シナプス小胞は形質膜へ正しく輸送されます。その後、細胞外からのCa<sup>2+</sup>イオンの流入が引き金となり、シナプス小胞は形質膜と融合します。これら一連の反応に関わる多くの分子が同定されつつありますが、個々の機能に関してはほとんどわかっていません。

#### 研究目的

私たちは、シナプス伝達に関わるタンパク質分子の機能を解明することを目的としています。現在は、細胞質タンパク質であるシナーフィン(synaphin)の機能解明を中心に研究を行っています。これまでの成果としては、synaphinが神経伝

達物質放出に必須であること(Tokumaru et al., 2001)、さらに、synaphinがCa<sup>2+</sup>センサーのシナプトタグミン1をSNARE複合体に動員してくることを明らかにしました(Tokumaru, et al., 2009)。今後さらに、synaphinの生理的役割を解明するために、

(1) synaphinの仲介する反応がいつ起こるのか、(2) synaphinはどのようにシナプトタグミンをSNARE複合体に動員するのか、さらに詳細なメカニズムの解明を行いたいと考えています。

#### 研究意義

神経伝達物質の放出を制御するタンパク質は、記憶形成など脳の高次機能にも関与しています。また、これらのタンパク質の異常は様々な神経疾患の病因となっている可能性もあります。したがって、本研究から得られる成果は、脳の機能の解明、および神経疾患の原因究明や治療に役立つと考えられます。

---

### 外部誌上发表

---

\* 2004年以降 2008年まで

#### [原著論文]

##### 2008

1. Kilb W., Hanganu IL., Okabe A., Sava BA., Shimizu-Okabe C., Fukuda A. and Luhmann HJ. (2008). Glycine receptors mediate excitation of subplate neurons in neonatal rat cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 100, 698-707.
2. Ishihara Y., Sekine M., Hatano A. and Shimamoto N. (2008). Sustained Contraction and Endothelial Dysfunction Induced by Reactive Oxygen Species in Porcine Coronary Artery. *Biol. Pharm. Bull.* 31(9), 1667-1672.
3. Wada Y., Mitsuda M., Ishihara Y., Watanabe M., Iwasaki M. and Asahi S. (2008). Important amino acid residues that confer CYP2C19 selective activity to CYP2C9. *J. Biochem.* 144(3), 323-333.
4. Tokumaru T., Chigusa Okabe-Shimizu and Teruo Abe. Direct interaction of SNARE complex binding protein synaphin/complexin with calcium sensor synaptotagmin 1. *Brain Cell Biol.* in press.

##### 2007

1. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2007). Critical role of exposure time to endogenous oxidative stress in hepatocyte apoptosis. *Redox. Rep.* 12, 275-281.
2. Shimizu-Okabe C., Okabe A., Kilb W., Sato K., Luhmann H. J., Fukuda A. (2007). Changes in the expression of cation-Cl<sup>-</sup> cotransporters, NKCC1 and KCC2, during cortical malformation induced by neonatal freeze-lesion. *Neurosci. Res.* 59, 288-295.
3. Achilles K., Okabe A., Ikeda M., Shimizu-Okabe C., Yamada J., Fukuda A., Luhmann H. J., and Kilb W. (2007): Kinetic properties of Cl<sup>-</sup> uptake mediated by Na<sup>+</sup>-dependent K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransport in immature rat neocortical neurons. *J. Neurosci.* 27, 8616-8627.

##### 2006

1. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2006). Involvement of endonuclease G in nucleosomal DNA fragmentation under sustained endogenous oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 281, 6726-6733.
2. Ishihara Y., Shiba D. and Shimamoto N. (2006). Enhancement of DMNQ-Induced Hepatocyte Toxicity by Cytochrome P450 Inhibition. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 214, 109-117.

##### 2005

1. Ishihara Y., Shiba D. and Shimamoto N. (2005). Primary

hepatocyte apoptosis is unlikely to relate to caspase-3 activity under sustained endogenous oxidative stress. *Free Radic. Res.* 39, 163-173.

##### 2004

1. Okabe A., Kilb W., Shimizu-Okabe C., Hanganu I., Fukuda A., and Luhmann H. J. (2004). Homogenous glycine receptor expression in cortical plate neurons and Cajal-Retzius cells of neonatal rat cerebral cortex. *Neuroscience* 123, 715-724.

#### [英文総説]

#### [著書・訳書]

1. 嶋本 典夫, 石原 康宏, (2008) 共著 薬の効くプロセス 小野寺憲治編集, ネオメディカル出版, 第6章 循環器系に作用する薬物 P.173-205
2. 嶋本 典夫, 石原 康宏 他 (2007) 共訳 「ファーマコセラピー ～病態生理からのアプローチ～」(原編集者 J.T.Dipiro 他) プレーン出版 第16章 急性冠動脈症候群 P385-P419
3. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2007). A role of cytochrome P450 in quinone-induced hepatotoxicity. *Hepatotoxicity*, P287-P298. John Wiley & Sons.

#### [邦文総説・解説等]

1. 嶋本 典夫, 石原 康宏, (2008) 活性酸素の素顔 香川薬剤師会 会報 No.129 P.47-50

#### [その他]

1. ラット endonuclease G 遺伝子の登録  
Ishihara, Y. and Shimamoto, N. July 13, 2005  
The DDBJ/EMBL/GenBank Accession Number; AB221075  
Rattus norvegicus endog mRNA for endonuclease G, complete cds.

---

### 口頭発表・学会発表

---

\* 2008年のみ

1. 得丸博史、清水千草、伊藤康一、篠原巧、阿部輝雄、「Synaphin/complexin directly associates with calcium sensor synaptotagmin 1」、北米神経科学年会、2008年11月
2. 石原康宏、畑野 藍、嶋本典夫、「Oxygen radicals-induced contraction and endothelial damage of porcine coronary artery」、第81回日本薬理学会年会、2008年3月
3. 石原 康宏、関根 雅也、竹内 健治、伊藤 文昭、嶋本 典夫、「酸化ストレスにより引き起こされる EGFR-ERK 活性化を介したアポトーシス」、第61回日本酸化ストレス学会学術集会、2008年6月
4. 石原 康宏、竹内 健治、伊藤 文昭、嶋本 典夫、「Hepatocyte apoptosis induced by endogenous oxidative stress is mediated through EGFR-ERK activation」、第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会、2008年12月

---

### 特許

---

1. 嶋本典夫 他 (2000) 「アスコルビン酸誘導体、その製造法および用途」特許第 03032845
2. 嶋本典夫 他 (2000) 「含硫黄縮合ピリミジン誘導体」特許第 03096047



3. 嶋本典夫 他 (1999) 「虚血性心疾患の予防・治療剤」  
特許第 02938129
4. 嶋本典夫 他 (1999) 「虚血性心疾患の予防・治療剤」  
特許第 02938128
5. 嶋本典夫 他 (1996) 「副腎からのカテコールアミン分泌促進剤」特開平 8-12591
6. 嶋本典夫 他 (1995) 「PACAPレセプター蛋白質、その製造法および用途」特開平 7-316194, 特願 US5858787
7. 嶋本典夫 他 (1992) 「抗腫瘍剤」特開平 4-128225
8. 嶋本典夫 他 (1991) 「降圧剤」  
特開平 3-206042
9. 嶋本典夫 他 (1990) 「アスコルビン酸リン酸エステル誘導体およびその製造法」特開平 2-28189, 特願 US4939128
10. 嶋本典夫 他 (1990) 「虚血性臓器障害予防・治療剤」  
特開平 2-111722, 特願 US4948786
11. 嶋本典夫 他 (1989) 「局所測定用多核NMRプローブ」  
特開平 1-126532
12. 嶋本典夫 他 (1975) 「7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリダジンを1, 4-ジオンの製造法」特開昭 50-46697

清水千草：  
第2回オープンキャンパス実習担当、就職委員会委員、OSCE  
実施委員会 委員

石原康宏：  
外部評価・FD委員会 委員、OSCE 実施委員会 委員、  
OSCE ST5 評価者、第2回オープンキャンパス 体験学習担  
当

**その他、新聞報道等**

なし

**社会貢献**

嶋本典夫：

1. 学会、学外審査委員会  
日本薬理学会 学術評議委員
2. 薬学教育協議会  
病院・薬局実務実習中国四国地区調整機構委員
3. その他  
日本私立薬科大学協会 薬理関連教科検討委員会委員

清水 千草：

1. さぬき市ファミリーサポート開設検討委員

**管理・運営に係ること**

嶋本典夫：

大学

1. 香川キャンパス 図書館長
2. 自己点検評価委員会委員
3. FD 研究部会 部会長

香川薬学部

病院薬局実務実習委員会 委員長、病院薬局事前学習委員、  
評価・FD委員会 委員長、

得丸博史：

国家試験対策委員、第1～3回オープンキャンパス進路相談  
卒業試験実施委員、香川薬学部広報委員、タスクフォース(第  
14回薬剤師のためのワークショップ in Fukuyama, 第16回 薬  
剤師のためのワークショップ in Kagawa)、香川薬学部 OSCE  
評価員





## 製剤学

## Laboratory of Pharmaceutics

## 教員

教授 牧野悠治 着任年月日：2006年04月01日

最終学歴：1980年03月東京大学大学院修士課程修了。

博士（薬学）

前職：帝人ファーマ（株）

講師 栗田拓朗 着任年月日：2006年11月01日

最終学歴：2004年03月静岡県立大学大学院博士課程修了。博士（薬学）

前職：静岡県立大学薬学部助教

助教 白畑孝明 着任年月日：2006年04月01日

最終学歴：2006年03月東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。博士（薬学）

## 教育の概要

担当科目：製剤学（牧野）

薬学科（3年生後期：1.5単位）で講義。コアカリキュラムの学習到達目標（SBO）に沿った内容としたが、学生の現状を考慮し、物理薬剤学の基礎に重点を置いた。

担当科目：生体分析化学（栗田）

創薬学科（3年生後期：1.5単位）で講義。日本薬局方の通則、一般試験法、製剤総則などに記載されている分析化学につきコアカリキュラムの学習到達目標（SBO）を指標に、薬剤師国家試験の出題傾向をふまえた内容とした。

担当科目：特許法（牧野）

創薬学科（3年生後期：1.5単位）で講義。調剤行為や研究室での研究活動と特許法との関連などを中心に薬剤師としての業務に必要な知的財産に関する基礎的知識を履修させた。

担当科目：薬学実習3C（牧野、栗田、白畑）

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、顆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、オクタゴンデジタルを用いて粉体の粒度について理解を深めた。

## 研究の概要

新規のDDS新薬の開発を目標に外部大学・企業と共同研究を積極的に実施している。主なプロジェクトは次の通り。

（1）2007年度経産省地域新生コンソーシアム研究開発事業「“剣山”形無痛ワクチンデリバリーシステムの開発」2008.03まで同事業の資金によりマイクロノードルによる経皮ワクチン投与方法の研究を実施した（牧野：総括代表研究者、栗田：研究員）。2008.04以降は別途資金により継続中で、動物実験で抗体産生を確認している。

（2）科学技術振興機構(JST)大学発ベンチャー創出推進事業「分子設計可能なデプシペプチド共重合体を用いた革新的DDS新薬の開発」（2006年度から群馬大学医学部小濱一弘教授を開発代表者に実施中）に参加し新規ミセルによる薬物の徐放化などの研究を実施中。（牧野、栗田：研究員）

（3）新規の経皮吸収促進法の開発研究  
香川県企業と共同でイオン液体を応用した薬物の経皮吸収促進法を研究中。（研究員1名受入中）

本年度より文部科学省科学技術振興調整費・地域再生人材創出拠点の形成「21世紀源内ものづくり塾」（香川大学工学部、医学部、香川県と共同）に参加し、香川県の企業の若手研究員や大学院生の教育・研究を開始した。そのため、香川大学から研究員1名、補助者1名が常駐している。

## 外部誌上発表

\* 2004年以降 2008年まで

## [原著論文]

## 2008

1. Kamiya, S., Yamada, M., Kurita, T., Miyagishima, A., Arakawa M. and Sonobe T. (2008). Preparation and stabilization of nifedipine lipid nanoparticles, International Journal of Pharmaceutics. 354, 242-247.

## 2006

1. Shirahata, T., Tsunoda, M., Santa, T., Kirino, Y., Watanabe, S. (2006). Depletion of serotonin selectively impairs short-term memory without affecting long-term memory in odor learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. Learn Mem. 13(3):267-70
2. Kamiya, S., Nozawa, Y., Miyagishima, A., Kurita, T., Sadzuka, Y. and Sonobe, T. (2006). Physical Characteristics of Freeze-Dried Griseofulvin-Lipids Nanoparticles. Chem. Pharm. Bull., 54(2),181-184.

## 2005

## 2004

1. Shirahata, T., Watanabe, S., Kirino, Y. (2004). Distribution of serotonin-like immunoreactive neurons in the slug *Limax valentianus*. Cell Tissue Res. 315(2):285-90
2. Kurita, T., Miyagishima, A., Nozawa, Y., Sadzuka, Y., and Sonobe, T. (2004). A dosage design of mitomycin C tablets containing finely powdered green tea. Int. J. Pharmaceut., 275, 279-283.

## [著書・訳書]

1. 栗田拓朗 (2006) 共訳 「茶の効用と応用開発」 (伊勢村



護 監修) シーエムシー出版, pp.164-170

2. 牧野悠治(2008)共著 「基礎から学ぶ製剤化のサイエンス」  
(山本恵司 監修) エルゼビアジャパン, pp.282-310

[邦文総説・解説等]

1. 牧野悠治、栗田拓朗、田元浩一、野地裕美、他. (2008)「“剣山”形無痛ワクチンデリバリーシステムの開発」成果報告書  
(四国経済産業局)

#### 社会貢献

牧野：文部科学省科学技術振興調整費・地域再生人材創出拠点の形成「21世紀源内ものづくり塾」 “デバイス開発のためのアプライドバイオ科学・デバイス開発のための生命科学技術” 講師 2008年10月17日、12月20日

栗田：文部科学省科学技術振興調整費・地域再生人材創出拠点の形成「21世紀源内ものづくり塾」 “デバイス開発のためのアプライドバイオ科学・デバイス開発のための生命科学技術” 講師 2008年12月20日 香川県高松市

栗田：(社)日本薬学会代議員(平成20年度、21年度)

栗田：日本私立薬科大学協会 臨床化学関連強化検討委員

#### 管理・運営に係ること

牧野：

- ・2008年度薬学科長
- ・2008年度予算委員会
- ・2008年度就職委員会

栗田：

- ・2008年度OSCE委員会
- ・2008年度実務実習指導薬剤師養成WS委員会
- ・2008年度入試委員会
- ・2008年度卒試実施委員会

その他学部生チューター、府県別保護者会、オープンキャンパス、早期体験学習およびA0入試合格者に対する入学前教育など。

白畑：

- ・講座ネットワーク管理担当者、学生実習委員会委員
- ・早期体験学習付き添い(花水木調剤薬局、2008年5月16日)
- ・第4回オープンキャンパス模擬薬局体験実習担当(2008年9月13日)

#### その他、新聞報道等



## 機能生物学講座

### Laboratory of Functional Biology

#### 教員とスタッフ

|                   |       |
|-------------------|-------|
| 教授                | 伊藤 悦朗 |
| 講師                | 松尾 亮太 |
| 助教                | 小林 卓  |
| 助教                | 定本 久世 |
| 客員教授 (兵庫県立大学名誉教授) | 津田 基之 |
| 博士研究員             | 岡田 龍一 |
| 博士研究員             | 村上 準  |
| 博士研究員             | 畠山 大  |
| 博士研究員             | 川合 亮  |
| 研究補佐員             | 山岸 美貴 |
| 研究補佐員             | 森川 美佳 |
| 研究補佐員             | 坂本 由紀 |
| 研究補佐員             | 多田 静美 |

#### 教育の概要

担当科目：大学院機能生物学特論 (伊藤悦朗・松尾亮太)

1) 教育達成目標とその妥当性：修士1年生に、神経科学の基礎をいろいろな方面から学んでもらうために、本特論に加えて、神経科学特論、病態生理学特論、生物物理学特論の4つが組み合わさって「神経科学コース」として開講した。具体的には、神経科学の英文の教科書を1冊指定して、それを隅から隅まで丁寧に熟読することで、現代の最先端の神経科学の基礎を身に付けることを目標とした。

2) 目的達成状況：ほぼ目標は達成できた。目標を達成するためには、受講生も指導教員も莫大な時間を費やした。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：教科書を熟読したあとに、そこで習ったことを具体的に実習の形で体験して、理解を深めた。このコースは大変負担が大きい、得るものはそれ以上に大きいので、来年度以降も継続する予定である。

4) 教えるために使った時間：正規には15コマ×4特論＝60コマであるが、英文を読むためにはとても多くの時間を費やさざるを得なかった。ほとんど英語の家庭教師状態であった。

担当科目：物理学AおよびB (一般総合科目) (伊藤悦朗・放射化学講座 谷口仁先生)

1) 教育達成目標とその妥当性：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、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年生の前期に開講した。

2) 目的達成状況：ほぼ目標は達成できた。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、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いる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：高校で物理学を履修してきた学生は「アドバンスト・コース」(谷口仁先生ご担当)に、未履修の学生は「スタンダード・コース」(伊藤悦朗担当)に分けて、講義を行った。また、1年生前期で物理学Aを、後期で物理学Bを開講するのではなく、1年生前期に物理学AならびにBの両方を開講して、それらを有機的につなげた。スタンダード・コースの学生は、数学の基礎知識も不足している例が多く見られたので、その改善にも努力をした。

4) 教えるために使った時間：本来、物理学AおよびBはそれぞれ週1コマで半期15コマ分、都合30コマしかない。しかし、スタンダード・コースの学生に対しては、補講(家庭教師状態)をほぼ毎日のごとく行わないと、とても理解してもらえず、結果として、正規の4倍に当たる半期120コマ分程度の時間は費やした。

担当科目：物理化学1 (伊藤悦朗・松尾亮太)

1) 教育達成目標とその妥当性：薬学全般に必要な熱力学を学ぶことを目標とした。1年生後期に開講した。

2) 目的達成状況：ほぼ目標は達成できた。その理由は、2007度から1年生前期に物理学AならびにBを開講し、1年生後期に物理化学1を開講することによって、物理系薬学への移行をスムーズに行えるようになったからである。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年生前期の時点から熱力学の基礎を教え始め、後期の物理化学1では、それを発展させて、最低限、国家試験レベルまでの知識を得てもらおうようにした。今後は2年生で開講される物理化学3、生物物理学1、ならびに3年生で開講される生物物理学2へと、学問領域がうまくつながられるように、カリキュラムを綿密に考えていく。

4) 教えるために使った時間：正規の半期15コマ分で済んだ。

担当科目：生物物理学1 (松尾亮太・生物物理学講座 桐野豊先生・北村美一郎先生)

1) 教育達成目標とその妥当性：本講義は、問題演習に重点を置き、物理化学3(放射化学講座 谷口仁先生)と並行して行うことで高い教育効果を狙った。電解質溶液の性質や化学電池についての習熟度を高めることを目標とした。特に、溶液の性質や化学電池を化学ポテンシャルの面から理解するこ

## 機能生物学講座

とは、あらゆる化学、生物学実験の基礎であり、妥当な目標であると考えている。また、化学電池については、本科目のみがカバーしている範囲である。

2) 目的達成状況：担当部分は去年よりひとコマ多い7コマであり、化学電池に関しても多少余裕をもって講義ができた。初歩的な練習問題の解法に関しては、大部分の学生が習得したと思われるが、ひねりの効いた問題にはまったく対応できていない。これは、本質的な考え方を理解せず、講義時に課した練習問題の解法を覚えることによるのみ試験に対応しようとしている学生が多いためであろう。ただ、ごく一部の学生については高い理解度を示している。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：生物物理学1は、物理化学1の応用科目のような側面があり、本質的概念の理解とともに、多数の練習問題をこなすことで、実際の科学への応用を実感できるようにもした。

4) 教えるために使った時間：後期の週1コマで、当講座ではその後半半分を担当した。

担当科目：生物物理学2（松尾亮太・伊藤悦朗・生物物理学講座 桐野豊先生・北村美一郎先生）

1) 教育達成目標とその妥当性：生体高分子の分析、構造解析法の基本や、界面化学、コロイド化学の基本を学び、生体内で機能する高分子の性質について、物理化学的な側面から理解してもらうことを目標とした。

2) 目的達成状況：概ね良好であった。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：テキストだけでは不十分であると思われる箇所については、適宜他の資料を提示して理解を促した。また、実生活において体感する現象を具体的に例示することで、学習内容について実感を伴う感覚を得られるよう工夫した。

4) 教えるために使った時間：前期の週1コマで、当講座では後半部分の3コマを担当した。

担当科目：生物統計学（伊藤悦朗）

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、疫学の箇所にも触れることにした。3年生後期に開講した。

2) 目的達成状況：100%達成した。

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：週1コマ、半期15コマ分で十分であった。

担当科目：衛生化学3（松尾亮太・生体防御学講座 大岡嘉治先生）

1) 教育達成目標とその妥当性：衛生化学のうち、水環境や

大気環境など環境衛生にかかわる領域を中心として、地球環境問題の最先端の分野まで理解してもらうことを目標とした。

2) 目的達成状況：内容的には話を聞いていれば理解できる講義であり、社会常識の範囲を大きくは逸脱していないと思われる。講義そのものは、予定の内容をほぼ解説した。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：進歩の速い分野であるので、教科書の内容よりも新しいデータなどを、講義中にできるだけ提示するようにした。また、国家試験での出題頻度などを考慮に入れ、最低限おさえておく必要のある個所を講義において強調するようにした。

4) 教えるために使った時間：前期の週1コマで、当講座ではその後半半分を担当した。

担当科目：生物実習（機能生物学講座教員ならびに生物物理学講座教員）

1) 教育達成目標とその妥当性：モル濃度の計算や緩衝液の理論などから溶液の基本的性質を理解し、実際の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。また、モデル細胞を用いた実験と講義から、一般的な細胞膜の性質を理解する。さらに、演習では酵素反応速度論について学ぶ。以上より、さまざまな生命現象を物理化学的に理解するための力を養うことを目標とした。

2) 目的達成状況：おおむね達成した。学生の理解度についても概ね知ることができた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：生物実習は学生にとって最初の実習科目なので、実験器具の使い方・洗浄の仕方、溶液調整の作法、そしてレポートの書き方などの基礎事項を重要視した指導を心がけた。また実体顕微鏡や電気生理装置などの操作法習得のため、詳細な資料を作成し、コンピュータ・ビデオ等も併用して丁寧な解説を行った。

4) 教えるために使った時間：週4コマを3週間にわたって行ない、さらに試験およびレポートを課した。本実習内容に対して十分であった。

担当科目：特別実習（伊藤悦朗、松尾亮太、小林卓、定本久世、そのほかスタッフ全員が参加）

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り活用・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・試験が多すぎるため、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（伊藤悦朗、松尾亮太、小林卓、定本久世）

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を狙っている。

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：授業コマ数が多すぎて、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（伊藤悦朗、松尾亮太、小林卓、定本久世）

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を狙っている。

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：授業コマ数が多すぎて、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。

なお上記以外にも、早期体験学習や卒業延期生特別講義など極めて多くの授業に、本講座の教員全員が参加している。

### 研究の概要

【課題1】極微量タンパク質の定量法の開発（伊藤悦朗、森川美佳、坂本由紀）

1) 目的：1つの細胞の中の1つのタンパク質を定量する方法を開発し、極微量タンパク質超高感度定量法の試薬やキット製造などの事業化へと結びつける。

2) 成果：酵素サイクリング法を用いて、既存の方法の約1万倍の高感度検出までできるようになっており、現時点では簡便性や汎用性について検討を進めている。

3) 今後の予定：さらなる超高感度化を目指す一方、取り扱う対象を広げて、実用化を進める。

4) 外部資金導入実績：文部科学省・知的クラスター創成事業、(独) 科学技術振興機構・産学共同シーズイノベーション化事業・顕在化ステージ、(独) 科学技術振興機構・先端計測分析技術・機器開発事業・要素技術プログラム、文部科学省・科学研究費補助金、(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金、各種財団からの研究助成金。

5) 共同研究：複数の企業ならびに国内他大学との共同研究。

【課題2】コンピュータシミュレーションによるリガンド・リセプター結合解析（伊藤悦朗）

1) 目的：リセプターによるリガンド認識メカニズムならびにアゴニストとアンタゴニストとのリセプター活性化メカニズムの違いを、コンピュータシミュレーションによって明らかにし創薬へと結びつける。

2) 成果：リガンド認識メカニズムおよびリセプター活性化メカニズムについて、それぞれ重要な物理量を明らかにした。とくにグルタミン酸受容体によるグルタミン酸認識機構を明らかにできた。

3) 今後の予定：リガンド・リセプター結合のダイナミクスをさらに詳細に明らかにしたい。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

5) 共同研究：企業ならびに国内他大学との共同研究。

【課題3】ナメクジ一酸化窒素合成酵素（NOS）の分子生物学的解析（松尾亮太）

1) 目的：ナメクジ嗅覚情報処理に重要な役割を果たしているNOの合成酵素のゲノムレベルでの進化を明らかにする。

2) 成果：ナメクジのNOSは、ヒトのnNOS以上に多い33ものエキソンからなり、各エキソンイントロンの分断様式や、境界の位置もヒトに極めて類似したものであることを明らかにした。さらにナメクジのNOSタンパクにはPDZドメインがあり、他の軟体動物や昆虫には見られない特徴を持つことを明らかにした。この成果は2008年のGeneに掲載された。

3) 今後の予定：ナメクジNOSには、脳内での発現部位が異なる、少なくとも2種類の遺伝子が存在していることが明らかになった。これらの機能的な違いについて解析を進める。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

5) 共同研究：国内他大学との共同研究。

【課題4】ナメクジ脳においてDNAの内的複製を示すニューロンの分布の組織化学的解析（松尾亮太、山岸美貴）

1) 目的：ナメクジの中枢神経には巨大な核を持つニューロンが存在する。これらは倍数化を伴っていると考えられ、その意味と制御機構を明らかにすることを目的とした。

2) 成果：カタツムリと同様に、前脳葉では成体においても分裂している細胞群が確認できたが、他の神経核（pedal ganglion など）でもDNA合成が成体ニューロンの核内で起



こっていることを示す結果を得た。また、体の大きさが異なると脳の大きさも異なり、さらに各神経核を構成するニューロンの細胞体とその核の大きさも異なることを見出した。

3) 今後の予定：前脳葉以外の神経核における DNA 合成が、神経活動や体の成長などの要因によって変化しうるのか、などさらに詳細な組織化学的解析を進める。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金、徳島文理大学共同研究費。

【課題5】ナメクジ大触角と小触角が嗅覚忌避学習に果たす役割の解明(松尾亮太、山岸美貴)

1) 目的：ナメクジが持つ2対の触角(大触角と小触角)が、嗅覚忌避学習において果たす役割を、切断実験によって明らかにする。

2) 成果：学習条件づけ前、および後に大触角を切断されたナメクジでも、正常個体と同程度の学習能力を示すことが明らかになった。また、小触角についても同様の結果を得た。一方、全ての触角を切除すると、嗅覚機能が完全に損なわれることも示した。以上の結果から、大触角、あるいは小触角のいずれかが存在することが、嗅覚忌避学習を行うための必要かつ十分な条件であることが分かった。これらの結果は、2008年のJ Exp Biolに掲載された。

3) 今後の予定：本研究は概ね終了している。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【課題6】ナメクジ前脳葉におけるグルタミン酸の役割の解析(松尾亮太)

1) 目的：ナメクジ前脳葉において、グルタミン酸が神経伝達物質として何らかの生理的役割を担っていることは示唆されているが、その存在そのもの、および神経伝達物質としての放出はこれまでに確認されていなかった。そこで本研究では組織学的、生理学的手法を用い、グルタミン酸の存在と役割を明らかにすることを目的とする。

2) 成果：グルタミン酸が神経伝達物質として機能していることのひとつの傍証として、グルタミン酸トランスポーター遺伝子が前脳葉において高レベルで発現していることを *in situ hybridization* 法によって示した。また、グルタミン酸に対する抗体が、免疫組織化学的に前脳葉を強く染めることも明らかにした。さらに、グルタミン酸プローブ EOS2 を用いて、取り出した前脳葉組織において、グルタミン酸の放出量が局所場電位と同期した律動を示すことが明らかになった。また、EOS2 シグナルの振動は、局所場電位振動を抑制する薬剤によって同様に阻害されることを見出した。

3) 今後の予定：以上の結果をまとめ、現在専門誌に投稿中である。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

5) 共同研究：国内他大学との共同研究。

【課題7】ナメクジ前脳葉破壊後の自発的回復メカニズムの解明(松尾亮太)

1) 目的：ナメクジの嗅覚忌避学習に重要な役割を果たす脳部位である前脳葉が、破壊されてからその機能を如何に回復させるのか、そのメカニズムを解明する。

2) 成果：前脳葉を物理的に破壊した後、一週間しか回復期間をおかなかつた場合に見られる学習障害が、一ヶ月の回復期間をおくとほとんど認められなかった。また、一ヶ月の回復期間をおいた場合、一週間のものと比較して前脳葉の体積とそこに含まれるニューロン数が有意に増加していることを見出した。また、このニューロン数の増加は、前脳葉内における細胞分裂による結果であることを明らかにした。さらに、一ヶ月間回復させたものでは、局所場電位振動も回復することが明らかになった。本研究の成果の一部については、2008年のActa Biol Hungaricaに掲載された。

3) 今後の予定：ニューロン数の増加について、より定量的な解析を行うため、プロモデオキシウリジンによるラベルの入り具合についての定量的な組織学的解析を進めている。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【課題8】嗅覚忌避学習の記憶は、左右いずれか片方の前脳葉のみを用いて行われている(松尾亮太、山岸美貴)

1) 目的：ナメクジの嗅覚忌避学習は、左右いずれか片側のみの前脳葉を用いてなされている、とされる説が存在するが、これを直接的に証明した例はない。もしこの説が正しければ、片側の前脳葉のみを破壊されたナメクジが、両側を破壊された場合に比べてその半数程度の個体で学習障害を示すはずである。本研究では、これを確かめることを目的とした。

2) 成果：左右いずれかの前脳葉を条件づけ後に破壊した場合、仮説通り両側破壊時の約半数の個体で学習障害が認められた。しかし意外なことに、予め片側前脳葉を破壊された場合にも同程度の割合の個体において学習障害が認められた。これは、片方の前脳葉を先に破壊された場合でも、残っている側を代わりに使用する、という補償メカニズムが存在しないことを示している。

3) 今後の予定：現在、残存する側の前脳葉を使う、という補償メカニズムが無いことに関し、(1) ナメクジでは予め「利き脳」とでも言うべき側が存在し、学習に使用する前脳葉の左右が予め強固に決定されている。(2) 両触角からの嗅覚情報は、前脳葉に入力する以前の段階で、左右間での何らかの競合的なメカニズムにより学習に使用される側が選ばれる、という2つの仮説を立て、これらを検証する実験を行っている。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【課題9】ナメクジの嗅覚情報処理における律動性神経活動の調節機構(小林卓)

1) 目的：優れた嗅覚をもつナメクジを用いて、抑制性の神





経伝達物質とされる $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) および中枢で働く神経ペプチド (FMRFamide) がにおいの情報処理過程でどのような役割を果たしているか明らかにする。

2) 成果: 嗅覚情報を司る前脳葉律動性神経活動に対する GABA 受容体および FMRFamide 受容体のアゴニストおよびアンタゴニストの効果について調べ、その律動性活動の周波数を調節し得ることを示した。また、その律動性活動を GABA が容量依存的に抑制することを *Acta Biologica Hungarica* 誌に発表した。

3) 今後の予定: 感覚受容器から嗅覚中枢までの嗅覚情報経路に関する組織学的な解析を行ないながら、においの嗅ぎ分けや学習・記憶を司る律動性神経活動に GABA ニューロンおよび FMRFamide ニューロンがどのように関わっているのかを生理学的・組織学的に明らかにして行く。

4) 外部資金導入実績: (独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

5) 共同研究: 国内他大学との共同研究。

【課題10】モノアラガイにおける学習・記憶形成に関わる分子機構の解明 (定本久世)

1) 目的: 軟体動物モノアラガイの味覚嫌悪学習を例に取り、特定ニューロン間のシナプス伝達可塑性に関わる分子機構を解明する。

2) 成果: モノアラガイは味覚を用いた学習を習得し、長期記憶を保持する。この際、特定のセロトニン分泌細胞が重要な働きをすることがわかっている。これまでに、記憶形成に関わる「転写調節因子 CREB」と、伝達物質セロトニンの分泌量を調節する「セロトニントランスポーター」の遺伝子をモノアラガイで同定した。また、これらの遺伝子発現量が学習にともなって変化することを確認した。

3) 今後の予定: 前述した学習にともなう遺伝子発現量変化とシナプス可塑性との関係を、分子生物学的および電気生理学的手法によって解析を進める。

4) 外部資金導入実績: (独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【課題11】ミツバチのコミュニケーションメカニズム (岡田龍一)

1) 目的: 社会性昆虫のミツバチがどのようにダンスコミュニケーションして、コロニーを維持しているのかを明らかにする。

2) 成果: ダンス情報を受け取るミツバチ1個体はそれぞれに決まったダンスバチから情報を受け取るわけではなく、示している餌場とは無関係に複数のダンスバチからダンス情報を受け取ることがわかった。巣内のミツバチの多くは同じ場所で静止しているだけで、巣内を歩き回っているミツバチは比較的少数であること、その時の移動距離は最大でも1秒間に2cmしか移動しないことがわかった。これまでの結果をもとにミツバチのダンス行動の数理モデルとコンピュータシミュレーションを構築した。

3) 今後の予定: コンピュータシミュレーションによってダンス行動の効果を予測する。それと平行に行動観察をさらに進め、実際に8の字ダンスの情報によってコロニーはどれくらい効率的に餌を集めてくることができるのかを計測し、シミュレーション結果と比較する。それらの結果から、ダンス行動の効果とコロニー維持の機構について明らかにする。

4) 外部資金導入実績: 文部科学省・科学研究費補助金。(株) 山田養蜂場みつばち研究助成。

5) 共同研究: 国内他大学との共同研究。

【課題12】モノアラガイ味覚嫌悪学習におけるインスリン様ペプチドの作用機序の解明 (村上準)

1) 目的: モノアラガイのインスリン様ペプチド II (MIP II) は、味覚嫌悪学習の学習成績により発現量が異なることが報告されており、学習に関与することが示唆されている。しかし、MIP II がどのような機序で学習に関与しているかは全く明らかになってない。本課題ではそれを明らかにする。

2) 成果: *in situ hybridization* と *real-time PCR* の結果より、MIP II の mRNA は中枢の神経内分泌細胞に多量に発現していることが明らかになった。一方 MIP receptor の mRNA は中枢の各神経節に満遍なく発現していることが明らかになった。

3) 今後の予定: MIP の拮抗薬や MIP receptor の抑制薬等を用いて、味覚嫌悪学習に関与する細胞の活動やシナプス連絡が変化するかを調べる。

4) 外部資金導入実績: (独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【課題13】ミツバチの MAPK プロモーター領域におけるメチル化シトシンの季節変動 (畠山大)

1) 目的: ミツバチは日齢や季節によって巣の内外での役割が変化するなどの社会性行動や、花の位置やにおいを記憶して8の字ダンスを用いて巣の仲間に伝えるという高次行動を示す。最近の研究により、新規の遺伝子発現がこれらの行動変容を制御すると考えられており、その遺伝子発現調節にはゲノム DNA 中におけるシトシンのメチル化が深く関与している。そこで本研究では、記憶に関連すると予想される MAPK に着目し、そのプロモーター領域におけるシトシンのメチル化レベルの季節変動を解析した。

2) 成果: MAPK プロモーター領域におけるメチル化レベルは、夏のミツバチでは4個のシトシンが高度にメチル化を受けていることが明らかになった。採餌行動をとらない冬季のミツバチでは、MAPK プロモーター領域のどのシトシンもメチル化されていなかった。花の位置を記憶するための遺伝子発現が盛んに行われている夏季のミツバチにおいて、MAPK プロモーター領域のシトシンが高度にメチル化されていたことから、シトシンのメチル化が転写活性を促進させる可能性が示唆された。

3) 今後の予定: MAPK, および外勤のミツバチにおいて有意に発現量が増加すると報告されている PKG にも着目し、

ミツバチの分業依存的なメチル化レベルの変化を解析する。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【課題 1 4】ミツバチにおいてメチル化シトシン結合能を持つ転写共役因子のクローニング (畠山大)

1) 目的：一般に哺乳類においては、ゲノム DNA 中のシトシンのメチル化により転写活性は抑制される。しかし、ミツバチをはじめとする昆虫類では、メチル化シトシンが転写活性を促進させるように働くことが示唆されている。そこで、ミツバチにおいては、メチル化シトシンに対する結合部位と、ヒストンをアセチル化する部位を併せ持つ遺伝子 *toutatis* と CG2247 がそれに関与すると予測し、そのクローニングを行う。

2) 成果：RT-PCR によってミツバチの幼虫、蛹、成虫の cDNA から *toutatis* および CG2247 のクローニングに成功したが、塩基配列解析の結果、どちらの PCR 産物にもタンパク質に翻訳されないイントロン部位が含まれていることが分かった。

3) 今後の予定：cDNA ライブラリーからのハイブリダイゼーションによるクローニングなど、手法を変えてイントロン部位が含まれない遺伝子のクローニングを目指す。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【課題 1 5】モノアラガイのグルタミン酸トランスポーターのクローニングと機能解析 (畠山大)

1) 目的：モノアラガイの中枢神経系においては、神経伝達物質としてグルタミン酸が使われていることが分かっている。そこで、グルタミン酸を取り込むグルタミン酸トランスポーターの遺伝子クローニングを行う。同時に、中枢神経系におけるグルタミン酸の取り込み効率を生化学的に計測する。

2) 成果：モノアラガイの中枢神経系から作成した cDNA を用いて、細胞膜型グルタミン酸トランスポーター (Excitatory Amino Acid Transporter: EAAT), およびシナプス小胞型グルタミン酸トランスポーター (Vesicular Glutamate Transporter: vGluT) のクローニングに成功した。どちらも膜貫通部位などの機能部位において高い保存性を示した。また、生化学的な解析により、モノアラガイの中枢神経系の中でグルタミン酸の取り込み効率が最も高いのは、脳神経節であることが明らかになった。また、一旦取り込まれたグルタミン酸は、神経細胞に対する高濃度カリウム刺激により有意に放出された。そして、グルタミン酸トランスポーターの阻害剤により、グルタミン酸の取り込みは有意に阻害された。

3) 今後の予定：モノアラガイの中枢神経系における EAAT および vGluT の発現箇所を、*in situ hybridization* によって解析する。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

5) 共同研究：パラトン陸水学研究所 (ハンガリー) との共同研究。

【課題 1 6】モノアラガイ咀嚼運動神経回路におけるセロトニン性シナプス伝達の解析 (川合亮)

1) 目的：モノアラガイ咀嚼運動の神経回路のうち、調節細胞 CGC と唾液腺運動神経 B1 の神経伝達はセロトニン性であるが、神経伝達に関わる受容体のタイプはイオンチャンネル型であるという報告と代謝型であるという報告があり、判然としない。薬理的・生理学的手法により受容体のタイプとその生理学的意義を明らかにする。

2) 成果：イオンチャンネル型受容体・代謝型受容体のアンタゴニストのいずれもシナプス伝達を阻害するがその様相は異なり、B1 の EPSP においてイオンチャンネル型アンタゴニストは速い成分を、代謝型受容体のアンタゴニストは遅い成分を抑えることが示唆された。

3) 今後の予定：これまでの報告と異なり、イオンチャンネル型・代謝型ともに CGC-B1 の神経伝達に関与するという結果が得られたので、データをさらに集め論文としてまとめたい。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【課題 1 7】光により駆動される特異的神経回路網の同定 (津田基之)

1) 目的：ヒトの最も原始型のホヤの幼生を用いて、視細胞から運動ニューロン、筋肉細胞に至る特異的神経回路網を経シナプストレーサー(WGA)で明らかにする。

2) 成果：視細胞に特異的なプロモーターに GFP と WGA を融合し遺伝子を受精卵に顕微注入し、視細胞を GFP で、視細胞から運動ニューロン、筋肉細胞に至る神経を WGA で可視化に成功した。その結果、視細胞から脳胞の数個の神経細胞に、そこから 2 対の神経軸索を伸ばし、内臓神経節 (ヒトの小脳に対応) の 4 対 8 個の運動神経細胞の 3 対目に投射し、そこから筋肉細胞に投射することを明らかにした。

3) 今後の予定：幼生の神経回路網の解析は完了し、論文にまとめている。さらに変態後の幼若体、成体の神経回路網を明らかにする。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金、文部科学省 21 世紀 COE 拠点形成推進事業。

5) 共同研究：兵庫県立大学大学院生命科学研究科との共同研究。

【課題 1 8】重力感受遺伝子の機能解析 (津田基之)

1) 目的：ヒトゲノム解析で見いだされた聴覚異常の原因遺伝子約 50 の情報を参考に、それらの中で特に重要な遺伝子をホヤゲノムのデータ・ベースから重力感受遺伝子を検索し、その遺伝子発現、遺伝子産物局在、機能をイン・シチュウハイブリダイゼーション、免疫染色、ノックダウン、カルシウム・イメージング法、行動解析法などにより解析する。

2) 成果：本研究で選んだ重力感受遺伝子候補としてチロシナーゼ、Prestin, CDH23, TRPA, TRPN, TYRP, TYRPA, TYRPB で何れも重力感受器官である平衡器に発現していることを見いだした。幼生の頭部を大型放射光 SPring 8 で蛍光



X線イメージング法で測定したところ、耳石にはカルシウム、カリウムが局在していたが、TYRP, TYRPA, TYRPB をノックダウンした幼生ではTYRPノックダウンのみがこれら金属の局在が消失していた。これは昨年行った行動実験と一致していた。

3) 今後の予定：他の重力感受遺伝子をノックダウンした幼生の遊泳行動を観測する。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金、宇宙フォーラム。

---

### 外部誌上発表

---

\* 2004年以降 2008年まで

#### [原著論文]

#### 2008

1. Silbering, A.F., Okada, R., Ito, K., and Galizia, C.G. (2008) Olfactory information processing in the *Drosophila* antennal lobe: Anything goes? *J Neurosci* 28, 13075-13087.
2. Matsuo, R., Misawa, K., and Ito, E. (2008) Genomic structure of nitric oxide synthase in the terrestrial slug is highly conserved. *Gene* 415, 74-81.
3. Yamagishi, M., Ito, E., and Matsuo, R. (2008) Redundancy of olfactory sensory pathways for odor-aversion memory in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Exp Biol* 211, 1841-1849.
4. Horie, T., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2008) Glutamatergic networks in the *Ciona intestinalis* larva. *J Comp Neurol* 508, 249-263.
5. Horie, T., Sakurai, D., Ohtsuki, H., Terakita, A., Shichida, Y., Usukura, J., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2008) Pigmented and nonpigmented ocelli in the brain vesicle of the ascidian larva. *J Comp Neurol* 509, 88-102.
6. Okada, R., Ikeno, H., Aonuma, H., and Ito, E. (2008) Biological insights into robotics: honeybee foraging behavior by a waggle dance. *Adv Robotics* 22, 1665-1681.
7. Das, A., Sen, S., Lichtneckert, R., Okada, R., Ito, K., Rodrigues, V., and Reichert, H. (2008) *Drosophila* olfactory local interneurons and projection neurons derive from a common neuroblast lineage specified by the empty spiracles gene. *Neural Dev* 3, 33.
8. Takashima, A., Sadamoto, H., Okuta, A., and Ito, E. (2008) Atomic force microscopic observation of nucleosomes consisting of core histones and DNA promoter regions. *Information* 11, 513-523.
9. Aono, K., Yamagishi, M., and Ito, E. (2008) Upside-down gliding of *Lymanaea*. *Biol Bull* 215, 272-279.
10. Hu, W., Onuma, T., Birukawa, N., Abe, N., Ito, E., Chen, Z., and Urano, A. (2008) Change of morphology and cytoskeletal protein gene expression during dibutyryl cAMP-induced differentiation in C6 glioma cells. *Cell Mol Neurobiol* 28, 519-528.
11. Sadamoto, H., Serfözö, Z., and Ito, E. (2008) Localization of serotonin transporter mRNA in the CNS of *Lymanaea stagnalis*. *Acta Biol Hung* 59, 61-64.
12. Matsuo, R., and Ito, E. (2008) Recovery of learning ability after the ablation of the procerbrum in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Acta Biol Hung* 59, 73-76.
13. Kobayashi, S., Hattori, M., and Ito, E. (2008) The effects of GABA on the network oscillations of the procerbrum in *Limax valentianus*. *Acta Biol Hung* 59, 77-79.
14. Nomura, Y., Hatakeyama, D., Horikoshi, T. and Sakakibara, M. (2008) Immunohistological studies on the distribution of learning-related peptides in the central nervous system of conditioned *Lymanaea*. *Acta Biol Hung* 59, 81-92.

15. Aono, K., Okada, R., and Ito, E. (2008) Speed of back-swimming of *Lymanaea*. *Acta Biol Hung* 59, 105-109.
16. Okada, R., Ikeno, H., Sasayama, N., Aonuma, H., Kurabayashi, D., and Ito, E. (2008) The dance of the honeybee: how do honeybees dance to transfer food information effectively? *Acta Biol Hung* 59, 157-162.
17. Sakai, T., Aoyama, M., Kusakabe, T., Tsuda, M., and Satake, H. (2008) Functions of a GnRH receptor heterodimer of the ascidian, *Ciona intestinalis*. *Acta Biol Hung* 59, 241-243.

#### 2007

1. Sachse, S., Rueckert, E., Keller, A., Okada, R., Tanaka, N. K., Ito, K., and Vosshall, L.B. (2007) Activity-dependent plasticity in an olfactory circuit. *Neuron* 56, 838-850.
2. Okada, R., Rybak, J., Manz, G., and Menzel, R. (2007) Learning-related plasticity in PE1 and other mushroom body-extrinsic neurons in the honeybee brain. *J Neurosci* 27, 11736-11747.
3. Kinoshita, M., Kobayashi, S., Urano, A., and Ito, E. (2007) Neuromodulatory effects of gonadotropin-releasing hormone on retinotectal synaptic transmission in the optic tectum of rainbow trout. *Eur J Neurosci* 25, 480-484.
4. Hatakeyama, D., Aonuma, H., Ito, E., and Elekes, K. (2007) Localization of glutamate-like immunoreactive neurons in the central and peripheral nervous system of the adult and developing pond snail, *Lymanaea stagnalis* L. *Biol Bull* 213, 172-186.
5. Martens, K., Amarell, M., Parvez, K., Hittel, K., De Caigny, P., Ito, E., and Lukowiak, K. (2007) One-trial conditioning of aerial respiratory behavior in *Lymanaea stagnalis*. *Neurobiol Learn Mem* 88, 232-242.
6. Sugai, R., Azami, S., Shiga, H., Watanabe, T., Sadamoto, H., Kobayashi, S., Hatakeyama, D., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2007) One-trial conditioned taste aversion in *Lymanaea*: good and poor performers in long-term memory acquisition. *J Exp Biol* 210, 1225-1237.
7. Watanabe, T., Kikuchi, M., Hatakeyama, D., Shiga, T., Yamamoto, T., Aonuma, H., Takahata, M., Suzuki, N., and Ito, E. (2007) Gaseous neuromodulator-related genes expressed in the brain of honeybee *Apis mellifera*. *Dev Neurobiol* 67, 456-473.
8. Kurisaki, I., Iwai, T., Yamashita, M., Kobayashi, M., Ito, E., and Matsuoka, I. (2007) Identification and expression analysis of rainbow trout *pumilio-1* and *pumilio-2*. *Cell Tissue Res* 327, 33-42.
9. Yoshida, R., Horie, T., Tsuda, M., and Kusakabe, T. (2007) Comparative genomics identifies a cis-regulatory module that activates transcription in specific subset of neurons in *Ciona intestinalis* larvae. *Dev Growth Differ* 49, 657-667.
10. Kusakabe, T. and Tsuda, M. (2007) Photoreceptive systems in ascidians. *Photochem Photobiol* 83, 248-252.
11. Takimoto, N., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2007) Origin of the vertebrate visual cycle. *Photochem Photobiol* 83, 242-247.

#### 2006

1. Sayer, J. A., Tsuda, M., and Hildebrandt, F. (2006) The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nature Genet* 38, 678-681.
2. Boero, M., Ikeda, T., Ito, E., and Terakura, K. (2006) Hsc70 ATPase: an insight into water dissociation and joint catalytic role of K<sup>+</sup> and Mg<sup>2+</sup> metal cations in the hydrolysis reaction. *J Amer Chem Soc* 128, 16798-16807.
3. Hatakeyama, D., Sadamoto, H., Watanabe, T., Wagatsuma, A., Kobayashi, S., Fujito, Y., Yamashita, M., Sakakibara, M., Kemenes, G., and Ito, E. (2006) Requirement of new protein



- synthesis of a transcription factor for memory consolidation: paradoxical changes in mRNA and protein levels of C/EBP. *J Mol Biol* 356, 569-577.
4. Kasai, Y., Watanabe, S., Kirino, Y., and Matsuo, R. (2006) The procererebrum is necessary for odor-aversion learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 482-488.
  5. Tian, L. M., Kawai, R., and Crow, T. (2006) Serotonin-immunoreactive CPT interneurons in *Hermisenda*: identification of sensory input and motor projections. *J Neurophysiol* 96, 327-335.
  6. Kinoshita, M., Ito, E., Urano, A., Ito, H., and Yamamoto, N. (2006) Periventricular efferent neurons in the optic tectum of rainbow trout. *J Comp Neurol* 499, 546-564.
  7. Azami, S., Wagatsuma, A., Sadamoto, H., Hatakeyama, D., Usami, T., Fujie, M., Koyanagi, R., Azumi, K., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2006) Altered gene activity correlated with long-term memory formation of conditioned taste aversion in *Lymnaea*. *J Neurosci Res* 84, 1610-1620.
  8. Wagatsuma, A., Azami, S., Sakura, M., Hatakeyama, D., Aonuma, H., and Ito, E. (2006) De novo synthesis of CREB in a presynaptic neuron is required for synaptic enhancement involved in memory consolidation. *J Neurosci Res* 84, 954-960.
  9. Shiga, H., Murakami, J., Nagao, T., Tanaka, M., Kawahara, K., Matsuoka, I., and Ito, E. (2006) Glutamate release from astrocytes is stimulated via the appearance of exocytosis during cyclic AMP-induced morphological changes. *J Neurosci Res* 84, 338-347.
  10. Matsuyama, K., Kobayashi, S., and Aoki, M. (2006) Projection patterns of lamina VII commissural neurons in the lumbar spinal cord of the adult cat an anterograde neural tracing study. *Neuroscience* 140, 203-218.
  11. Fukunaga, S., Matsuo, R., Hoshino, S., and Kirino, Y. (2006) Novel kruppel-like factor is induced by neuronal activity and by sensory input in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Neurobiol* 66, 169-181.
  12. Sugai, R., Shiga, H., Azami, S., Watanabe, T., Sadamoto, H., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2006) Taste discrimination in conditioned taste aversion of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *J Exp Biol* 209, 826-833.
  13. Kataoka, M., Kuwahara, R., Matsuo, R., Sekiguchi, M., Inokuchi, K., and Takahashi, M. (2006) Development- and activity-dependent regulation of SNAP-25 phosphorylation in rat brain. *Neurosci Lett* 407, 258-262.
  14. Yan, H., Shiga, H., Ito, E., Nakagaki, T., Takagi, S., Ueda, T., and Tsujii, K. (2006) Super water-repellent surfaces with fractal structures and their potential application to biological studies. *Colloid Surf A* 284-285, 490-494.
  15. Odai, K., Kubo, M., Shiomitsu, E., Sugimoto, T., and Ito, E. (2006) Theoretical study of molecular recognition and activation mechanism of the glutamate receptor. *Information* 9, 75-82.
  16. Takimoto, N., Kusakabe, T., Horie, T., Miyamoto, Y., and Tsuda, M. (2006) Origin of the vertebrate visual cycle: III. Distinct distribution of RPE65 and  $\beta$ -carotene 5,15'-monooxygenase homologues in *Ciona intestinalis*. *Photochem Photobiol* 82, 1468-1474.
- 2005**
1. Otto, E. A., ..., Tsuda, M., ..., and Hildebrandt, F. (2005) Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nature Genet* 37, 282-288.
  2. Barran, P. E., Roeske, R. W., Pawson, A. J., Sellar, R., Bowers, M. T., Morgan, K., Lu, Z.-L., Tsuda, M., Kusakabe, T., and Millar, R. P. (2005) Evolution of constrained GnRH ligand conformation and receptor sensitivity. *J Biol Chem* 280, 38569-38575.
  3. Jiang, D., Tresser, J. W., Horie, T., Tsuda, M., and Smith, W. C. (2005) Pigmentation in the sensory organs of the ascidian larva is essential for normal behavior. *J Exp Biol* 208, 433-438.
  4. Kinoshita, M., Fukaya, M., Tojima, T., Kojima, S., Ando, H., Watanabe, M., Urano, A. and Ito, E. (2005) Retinotectal transmission in the optic tectum of rainbow trout. *J Comp Neurol* 484, 249-259.
  5. Shiga, H., Yamane, Y., Kubo, M., Sakurai, Y., Asou, H., and Ito, E. (2005) Differentiation of immature oligodendrocytes is regulated by phosphorylation of cyclic AMP-response element binding protein by a protein kinase C signaling cascade. *J Neurosci Res* 80, 767-776.
  6. Fujie, S., Yamamoto, T., Murakami, J., Hatakeyama, D., Shiga, H., Suzuki, N., and Ito, E. (2005) Nitric oxide synthase and soluble guanylyl cyclase underlying the modulation of electrical oscillations in a central olfactory organ. *J Neurobiol* 62, 14-30.
  7. Wagatsuma, A., Sadamoto, H., Kitahashi, T., Lukowiak, K., Urano, A., and Ito, E. (2005) Determination of the exact copy numbers of particular mRNAs in a single cell by quantitative real-time RT-PCR. *J Exp Biol* 208, 2389-2398.
  8. Kobayashi, S., Fujito, Y., Matsuyama, K., and Aoki, M. (2005) Comparison of midazolam effects on inhibitory postsynaptic currents in hippocampal CA3 with those in CA1. *Neuroreport* 16, 1003-1007.
  9. Shiga, H., Asou, H., and Ito, E. (2005) Advancement of differentiation of oligodendrocyte progenitor cells by a cascade including protein kinase A and cyclic AMP-response element binding protein. *Neurosci Res* 53, 436-441.
  10. Murakami, J., Kidachi, T., Haseyama, M., Shimozawa, T. (2005) Sample size dependence of estimation error of information carried by neuronal spike train, *Systems and Computers in Japan* 36, 84-95.
- 2004**
1. Kubo, M., Shiomitsu, E., Odai, K., Sugimoto, T., Suzuki, H., and Ito, E. (2004) Picosecond dynamics of the glutamate receptor in response to agonist-induced vibrational excitation. *Proteins* 54, 231-236.
  2. Ito, I., Kimura, T., Watanabe, S., Kirino, Y., and Ito, E. (2004) Modulation of two oscillatory networks in the peripheral olfactory system by  $\gamma$ -aminobutyric acid, glutamate and acetylcholine in the terrestrial slug *Limax marginatus*. *J Neurobiol* 59, 304-318.
  3. Sadamoto, H., Sato, H., Kobayashi, S., Murakami, J., Aonuma, H., Ando, H., Fujito, Y., Hamano, K., Awaji, M., Lukowiak, K., Urano, A., and Ito, E. (2004) CREB in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. cloning, gene expression and function in identifiable neurons of the central nervous system. *J Neurobiol* 58, 455-466.
  4. Kawai, R., Sunada, H., Horikoshi, T., and Sakakibara, M. (2004) Conditioned taste aversion with sucrose and tactile stimuli in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Neurobiol Learn Mem* 82, 164-168.
  5. Kawai, R., Horikoshi, T., and Sakakibara, M. (2004) Involvement of the ryanodine receptor in morphologic modification of *Hermisenda* type B photoreceptors after in vitro conditioning. *J Neurophysiol* 91, 728-735.
  6. Hatakeyama, D., Fujito, Y., Sakakibara, M., and Ito, E. (2004) Expression and distribution of transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein in the central nervous system of *Lymnaea stagnalis*. *Cell Tissue Res* 318, 631-641.
  7. Kobayashi, S., Fujito, Y., Matsuyama, K., Aoki, M. (2004) Differential effects of midazolam on inhibitory postsynaptic currents in CA1 pyramidal cells and dentate gyrus granule cells of rat hippocampal slices. *Brain Res* 1003, 176-182.



8. Kinoshita, M., Hosokawa, T., Urano, A., and Ito, E. (2004) Long-term potentiation in the optic tectum of rainbow trout. *Neurosci Lett* 370, 146-150.
9. Hatakeyama, D., Inamura, S., Ito, E., Sakakibara, M., Nelson, T.J., and Alkon, D.L. (2004) Calcitonin-like immunoreactivity in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Neurosci Res Commun* 35, 32-40.
10. Chono, K., Shiga, H., Tojima, T., and Ito, E. (2004) Initiation of functional synapses is associated with AMPA receptor expression. *Neurosci Res Commun* 35 24-31.
11. Sadamoto, H., Azami, S., and Ito, E. (2004) The expression pattern of CREB genes in the central nervous system of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Acta Biol Hung* 55, 163-166.
12. Hatakeyama, D., Sadamoto, H., and Ito, E. (2004) Real-time quantitative RT-PCR method for estimation of mRNA level of CCAAT/enhancer binding protein in the central nervous system of *Lymnaea stagnalis*. *Acta Biol Hung* 55, 157-161.
13. Wagatsuma, A., Sugai, R., Chono, K., Azami, S., Hatakeyama, D., Sadamoto, H., and Ito, E. (2004) The early snail acquires the learning. comparison of scores for conditioned taste aversion between morning and afternoon. *Acta Biol Hung* 55, 149-155.
14. Yasui, K., Matsuo, R., and Kirino, Y. (2004) Onset of amnesia is delayed with a decrease in inhibition of protein synthesis during odor-taste associative learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Zool Sci* 21, 1163-1166.
15. Kusakabe, T., Yoshida, R., Ikeda, Y., and Tsuda, M. (2004) Computational discovery of DNA motifs associated with cell type-specific gene expression in *Ciona*. *Dev Biol* 276, 563-580.
16. Yoshida, R., Sakurai, D., Horie, T., Kawakami, I., Tsuda, M., and Kusakabe, T. (2004) Identification of neuron-specific promoters in *Ciona intestinalis*. *Genesis* 39, 130-140.
17. Sakurai, D., Goda, M., Koumura, Y., Horie, T., Iwamoto, H., Ohtsuki, H., Tsuda, M. (2004) The role of pigment cells in the brain of ascidian larva. *J Comp Neurol* 475,70-82.
4. 岩佐達郎, 中川将司, 津田基之 (2007) 「生物薬科学実験講座 情報伝達物質 I 受容体」 廣川書店.
5. 伊藤悦朗 (2006) 「レーヴン/ジョンソン生物学」 (原著者 P. Raven, G. Johnson, J. Losos, S. Singer) 培風館.
6. 津田基之 (2005) 「物理学辞典」 培風館.

[邦文総説・解説等]

1. 岡田龍一, 池野英利, 青沼仁志, 倉林大輔, 伊藤悦朗 (2007) 「社会的適応行動から学ぶ情報共有システムの構築 -ミツバチの8の字ダンスを対象として」 計測と制御 46, 916-921.
2. 定本久世 (2007) 「リアルタイム PCR システムを用いた微量 mRNA 定量法」 日本比較生理生化学会誌 24, 27-8.
3. 伊藤悦朗, 渡部聡, 伊藤敬三, 米山祐樹 (2006) 「1個の細胞の中の1個のタンパク質の定量を目指して」 バイオテクノロジージャーナル 6, 609-612.
4. 松尾亮太 (2005) 「ナメクジがもつ高度な学習・記憶能力」 科学 10, 1194-1198.
5. 日下部岳広, 堀江健生, 川上功, 大月恒, 津田基之 (2005) 「ホヤ脳神経系の分子行動遺伝学: 感覚受容から運動制御まで」 月刊海洋 41, 52-60.
6. 日下部岳広, 津田基之 (2004) 「ホヤの光受容システム」 生化学 76, 368-373.

口頭発表・学会発表

\*2008年のみ(国際会議・国際シンポジウムならびに国内シンポジウムのみを記載)

1. 岡田龍一 「8の字ダンスによるミツバチコロニーの採餌戦略」 日本進化学会 (東京) 2008年8月23日 (招待講演)
2. 定本久世 「ヨーロッパモノアラガイ単一神経細胞における学習・記憶に関わる遺伝子発現解析」 日本比較生理生化学会第30回年会 (札幌) 吉田奨励賞受賞講演 2008年7月20日 (招待講演)
3. Ito, E., and Sadamoto, H. (2008) Backward conditioning as inhibitory learning. 6th Forum of European Neuroscience, July 12-16, Geneva, Switzerland.
4. Matsuo, R., Yamagishi, M. and Ito, E. (2008) An either pair of tentacles is sufficient for odor-aversion learning of the terrestrial slug *Limax valentianus*. 6th Forum of European Neuroscience, July 12-16, Geneva, Switzerland.
5. Hatakeyama, D. and Mueller, U. (2008) Characterization of DNA methylation in the promoter regions of MAPK in honeybee genomic DNA. 6th Forum of European Neuroscience, July 12-16 Geneva, Switzerland.
6. Okada, R. Foraging strategy of the honeybee colony by waggle dance, International Seminar on Current Issues in Social Insect Research -In Case of Honeybee and Ants-, Himeji, Apr 18, 2008 (招待講演)
7. Ohashi, M., Ikeno, H., Kimura, T., Akamatsu, T., Okada, R., and Ito, E. (2008) Control of hive environment by honeybee (*Apis mellifera*) in Japan. *Proceedings of Measuring Behavior* 2008, 243.
8. Kimura, T., Ikeno, H., Okada, R., and Ito, E. (2008) A Study for identification and behavioral tracking of honeybees in the observation hive using vector quantization method. *Proceedings of Measuring Behavior* 2008, 165-166.

特許

1. 伊藤悦朗 (2008) 特許出願 2件.
2. 伊藤悦朗 (2007) 特許出願 4件.

[英文総説]

1. Kinoshita, M., and Ito, E. (2006) Roles of periventricular neurons in retinotectal transmission in the optic tectum. *Progress Neurobiol* 79, 112-121.
2. Odai, K., Kubo, M., Shiomitsu, E., Sugimoto, T., and Ito, E. (2006) Theoretical study of molecular recognition and activation mechanism of the glutamate receptor. *Information* 9, 75-82.
3. Shiga, H., and Ito, E. (2005) Cellular mechanism of calcium signaling and gliotransmitter release of astrocytes. *Recent Res Dev Biophys.* 4, 19-33.
4. Shiga, H., and Ito, E. (2004) Involvement of actin filaments in intracellular and intercellular calcium signaling in astrocytes. *Trends Comp Biochem Physiol* 10, 49-53.
5. Tojima, T., and Ito, E. (2004) Signal transduction cascades underlying de novo protein synthesis required for neuronal morphogenesis in differentiating neurons. *Progress Neurobiol* 72, 183-193.
6. Kubo, M., and Ito, E. (2004) Structural dynamics of an ionotropic glutamate receptor. *Proteins* 56, 411-419.

[著書・訳書]

1. 長沼圭一, 米山祐樹, 小林卓, 伊藤悦朗 (2008) 「細胞分類・操作技術の最前線」 シーエムシー出版.
2. 伊藤悦朗 (2007) 「ホルモンハンドブック新訂 eBook版」 日本比較内分沁学会編, 南江堂.
3. 伊藤悦朗, 定本久世 (2007) 「ナノバイオロジーによる単一細胞遺伝子発現解析, バイオとナノの融合 II 新生命科学の応用」 北海道大学出版会.



## 機能生物学講座

3. 伊藤悦朗 (2006) 特許出願 1 件.
4. 井ノ口馨, 松尾亮太 (2003) 「新規タンパク質およびそれをコードする DNA」 特許開 2003-116564 号
5. Alkon, D.L. Etcheberrigaray, R., Ito, E. et al. (1994) 「Cell test for Alzheimer's disease」 PCT/US94/04754

### 社会貢献

出張講義・体験学習など

1. 伊藤悦朗 愛媛県立今治北高等学校出張授業 2008 年 12 月 17 日 愛媛県今治市.
2. 伊藤悦朗 さぬき市立天王中学校出張授業 2008 年 12 月 11 日 香川県さぬき市.
3. 伊藤悦朗 香川大学教育学部附属高松中学校出張授業 2008 年 11 月 17 日 香川県高松市.
4. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 山岸美貴 香川県立三本松高等学校体験学習の指導 (SSH 行事) 2008 年 11 月 12 日 香川薬学部内.
5. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 定本久世, 村上準, 畠山大, 川合亮, 山岸美貴 ひらめき☆ときめきサイエンスでの指導 2008 年 10 月 19 日 香川薬学部内.
6. 伊藤悦朗 高松市立香川第一中学校出張授業 2008 年 10 月 3 日 香川県高松市.
7. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 定本久世, 村上準, 畠山大, 川合亮, 山岸美貴 高校生のサイエンスキャンプでの指導 2008 年 9 月 23 日 香川薬学部内.
8. 小林卓 生物チャレンジ2008 の 1 次試験の監督 2008 年 7 月 20 日 香川薬学部内.
9. 伊藤悦朗 香川県立三本松高等学校出張授業 2008 年 6 月 12 日 香川県東かがわ市.
10. 伊藤悦朗 香川県立高松高等学校(定時制)出張授業 2008 年 5 月 25 日 香川県高松市.
11. 伊藤悦朗 こどもマルシェの指導 2008 年 5 月 5 日 香川県高松市.
12. 伊藤悦朗 進学フェスタでの講演 2008 年 3 月 11 日 大阪府大阪市.
13. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 定本久世, 村上準, 山岸美貴 香川県立高松高等学校体験学習の指導 (SPP 事業) 2008 年 2 月 16 日 香川薬学部内.
14. 伊藤悦朗 香川県立高松高等学校出張授業 (SPP 事業) 2008 年 2 月 9 日 香川県高松市.

省庁

1. 伊藤悦朗 文部科学省・科学技術政策研究所・科学技術動向研究センター 専門調査員; (独) 学術振興会・科学研究費委員会 専門委員; (独) 科学技術振興機構・シーズ発掘試験 委員.
2. 津田基之 (独) 日本学術振興会・科学研究費委員会 専門委員.

学会役員

1. 伊藤悦朗 International Society for Invertebrate Neurobiology, Council Member; 日本生物物理学会, 運営委員; 日本比較生理生化学会, 将来計画委員会委員長・評議員; ニューロエソロジー談話会, 世話人.
2. 津田基之 Asia and Oceania Society for Photobiology, National Representative; 日本生物物理学会, 名誉会員・顧問.
3. 定本久世 日本比較生理生化学会, 行事委員.
4. 岡田龍一 日本比較生理生化学会, 評議員.

雑誌編集委員

1. 伊藤悦朗 Biophysics, Advisory Board; The Open Zoology Journal, Editorial Advisory Board; Information, Division Editor.
2. 津田基之 Biophysics, Associate Editor; Photochemical and Photobiological Science, Associate Editor.

### 管理・運営に係ること

委員会

1. 伊藤悦朗 RI 実験センター管理委員会 (委員長)、入試委員会 (AO 担当)
2. 松尾亮太 全学教育課程委員会、大学院委員会、図書委員会、
3. 小林卓 学生実習委員会
4. 定本久世 RI 実験センター管理委員会 (管理主任者)

オープンキャンパス

1. 伊藤悦朗 第 1 回オープンキャンパス 進路相談担当 2008 年 7 月 5 日.
2. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 定本久世 第 2 回オープンキャンパス 進路相談ならびに体験学習担当 2008 年 8 月 6 日.
3. 伊藤悦朗 第 3 回オープンキャンパス 進路相談担当 2008 年 8 月 22 日.
4. 伊藤悦朗 第 4 回オープンキャンパス 進路相談担当 2008 年 9 月 13 日.

### その他、新聞報道等

マスコミ発表

1. 「学会誌に名前載った!」 北海道通信, 2008 年 12 月 15 日.
2. 「高校生の研究 米学会誌に」 北海道新聞, 2008 年 12 月 12 日.
3. 「英語で実験 留学気分」 四国新聞, 2008 年 6 月 13 日.
4. 「大学教授迎え特別授業」 四国新聞, 2008 年 2 月 10 日.

受賞

1. 松尾亮太 第 3 回認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ活動貢献賞を受賞 2008 年 11 月 3 日
2. 定本久世 日本比較生理生化学会吉田奨励賞を受賞 2008 年 7 月 20 日



## 生理化学講座

### Laboratory of Physiological Chemistry

#### 教員

- 教授** 三井 洋司 着任年月日：2004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。  
 薬学博士 薬剤師  
 国際科学振興財団兼任研究員  
 前職：独立法人産業技術総合研究所総括研究員、筑波大学基礎医学系客員教授
- 准教授** 高橋 知子 着任年月日：2004年4月1日  
 最終学歴：東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。  
 医学博士 医師  
 国際科学振興財団兼任研究員  
 前職：筑波大学基礎医学系（先端学際領域研究センター客員研究員）、眼科医師
- 助教** 松尾 平 着任年月日：2008年4月1日  
 最終学歴：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了。薬学博士 薬剤師
- 研究員** 熊崎 努 着任年月日：2008年4月2日  
 最終学歴：広島大学院博士課程中退。理学博士・医学博士  
 元職：広島大学原爆放射線医科学研究所講師
- 助教** 大平 幸（旧姓 田中）  
 着任年月日：2005年4月1日 2008年3月31日退職

#### 教育の概要

担当科目：

- 創薬学科：臨床医学概論（高橋・三井）・薬学実習2C（生理化学講座全教員）・特別実習（生理化学講座全教員）
- 薬学科・薬科学科：細胞生物学1（高橋・三井）・細胞生物学2（三井・高橋）・薬学実習2B（生理化学講座全教員）・文理学（三井）・入学前教育（三井）
- 香川薬学研究科博士前期課程：生理化学特論・創薬科学演習I・創薬科学特別実験I（いずれも生理化学講座全教員）

#### 1. 細胞生物学1

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

細胞生物学1では、細胞の基本的な構造と機能（生体膜・膜を通した輸送・核・染色体・細胞内小器官・細胞内輸送・細胞骨格）、細胞が増殖するためのしくみ（細胞分裂）、配偶子をつくるしくみ（減数分裂）について講義する。細胞生物学1・2の両講義を通して学ぶことにより、多細胞生物を構成する細胞の共通点と多様性を理解する。生物学の専門用語を

理解することはもちろんであるが、生物現象あるいは概念を適切な言葉を用いて的確に説明できることを目標としている。

##### 2) 目的達成状況

高校で生物系の講義を履修してこなかった学生の中には不安を訴えるものもいるが、レポート作成時あるいは試験前後に質疑応答を繰り返すことにより、大部分は満足できる知識量・理解度に達している。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

講義には、組織写真や動画などの画像を多く取り入れ、視覚的に理解が深まるよう工夫している。教科書と異なった観点から、学習の理解を助けるよう補助資料を作製し、使用している。

レポート・ミニテスト・中間試験などを適宜取り入れ、学習の到達度を計っている。レポートは、講義内容を復習させ、よりよく講義を理解させるため、また教科書を熟読する習慣をつけさせるためを目的とし、教科書を理解できれば書ける範囲内の文章題を課題にし、定期的計5回提出をもとめた。ミニテストは、その日講義した内容について、講義の終わりに行き、知識の定着をはかっている。また、中間試験を取り入れることにより、勉強量が定期試験直前のみ集中しないよう配慮している。講義ごとに行われる学生アンケートの内容を考慮し、改善すべき点は講義に取り入れている。細胞生物学1の範囲内で薬剤師国家試験に対応した演習問題を作製し、約半年間の講義が終了するまでには、学力が国家試験レベルまで到達できるよう指導している。

##### 4) 教えるために使った時間

おおよそ1コマあたり5-6時間の準備時間を要している。

#### 2. 細胞生物学2

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

細胞生物学1に引き続いて行われる細胞生物学2では、個々の細胞が構築する組織・臓器の高次構造について学ぶ。具体的には、組織を構築する細胞の種類、細胞間のコミュニケーション（細胞間接着構造、接着分子の種類と特徴）、情報伝達のしくみ、細胞周期の制御（細胞の増殖と分化・幹細胞の概念）、アポトーシスとネクロトーシスの違いなどを講義する。また、正常な細胞周期制御を逸脱したがん細胞の特徴と分子学的メカニズムについても講義する。

##### 2) 目的達成状況

ミニテスト、中間試験、定期試験の結果から、ほとんどの学生が合格点に達している。

##### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

組織写真や動画などの視覚教材を多く講義に取り入れている。1回の講義の終わりには、その日の講義に関連したミニテストを行い、学生がその場で講義の理解度を確認できるよう工

夫している。中間試験を期間内に取り入れることにより、勉強量が定期試験直前に集中しないよう配慮し、学習の到達度を計っている。その他、適宜レポートを課し、学生が自ら考え、問題点を探し、解決する機会を与えている。また、講義中には学生の勉学態度に気を使い、一人一人が講義に積極的に参加するよう注意を喚起し、集中力を持って講義に臨める雰囲気づくりを心がけている。講義ごとに行われる学生アンケートの内容を考慮し、改善すべき点は講義に取り入れている。

4) 教えるために使った時間

おおよそ1コマあたり5-6時間の準備時間を要している。

5) その他、とくにアピールしたいこと。

薬剤の作用機序を理解するため、さらに創薬のために基礎となる重要な科目である。大いに熱意をこめて、講義している。

3. 臨床医学概論

1) 教育達成目標とその妥当性

臨床医学概論では、これから医療人としてベッドサイドに立つ際、あるいは医療関係者同士でコミュニケーションを取る際、心得ておかなければならないこと、知らなければならぬことを講義する。総論では、患者さんを支える医療チームの中で薬剤師がどのような立場にあるのかを理解する。各論では、各々の診療科の特性を知り、特徴的な検査法、治療法について理解する。薬学部では外科的疾患に対する理解がうすくなりがちであるため、代表的な外科的疾患の概念や簡単な術式を含めた治療法についてもなるべく講義し、医療を包括的にとらえられるよう概説する。

2) 目的達成状況

定期試験の結果より講義内容の理解度は、少数の学生をのぞいて満足のいくものであった。それらに加え、医療現場の雰囲気、緊張感を多少とも伝えることができ、医療人としての自覚を促すことができたと感じている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

刻々と変化(進化)する医療現場において、実践的に役立つ知識が身につくよう、最新の情報を得、伝えることに努力している。

4) 教えるために使った時間

おおよそ1コマあたり7-8時間の準備時間を要している。

5) その他、とくにアピールしたいこと。

香川大学医学部での人体解剖学実習見学希望者について、事前講義を行なっている。

4. 薬学実習2C/2B

1) 教育達成目標とその妥当性

薬学実習2C/2Bでは、細胞生物学1・2で講義した「細胞生物学」について実習を通して体験し、学ぶ。本実習は、生体分子・トリ胚・ヒト細胞の大きく3つの項目からなり、各々、マウスからの生物試料、ニワトリ胚、動物培養細胞を実験対象にし、細胞が果たす役割を物質-細胞-組織の各レベルから検証する。

生体分子の実習では、アミノ酸と糖の分離と同定について学ぶ。トリ胚の実習では、個々の細胞が分化し、組織を構築していく過程を観察する。発達途上の心臓、筋肉、肝臓から細胞を単離し、細胞の特性と組織との関連について調べる。また、手指形成時におけるアポトーシスを観察し、その機序を考察する。動物培養細胞の実習では、はじめに個々の細胞が構築する組織をヒトの組織標本で観察し、次いで、シャーレ内の培養細胞を観察する。ここではがん細胞を例にとり、細胞骨格に影響を与える薬剤を投与することにより、細胞周期が制御できることを学ぶ。

2) 目的達成状況

ほとんどの学生が実習に積極的に参加していた。顕微鏡(倒立・実体顕微鏡)の扱い方、コンピューターを用いた解析用ソフトウェアの使い方、基本的な細胞の観察のしかた、扱い方(簡単な無菌操作などを含む)、組織からの細胞の単離法、細胞から抽出した糖など生物試料の扱い方、分子生物学的解析のしかたなどを一人一人の学生が抵抗なく行なえるようになった。レポート作成を通じて、学生のほとんどが、生命現象について教科書を超えて深く考えるようになった。また、生物を扱う実習が初めての学生も少なからずいたが、生命を扱う上での倫理観を体得させることができた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

少人数グループで行う実習の他に、一人でやる実習を多く取り入れ、個人レベルでもできるだけ積極的に実習に参加するような体制を作っている。また、実習中に学生同士での議論、教員との質疑応答を活発に行わせることにより、より深く生命現象の本質を理解させるよう指導している。

学生の科学的興味を引き出すため、生命現象に関連させた実習となるよう内容を工夫している。例えば、糖の分離と精製の実習では、ただ、与えられた試料のグリコーゲン量を測定するだけでなく、通常飼育マウスと絶食マウスの肝臓におけるグリコーゲンの量を測定させ、生物学的意義を考察できるように工夫している。

4) 教えるために使った時間

実験法の確立と実習書の作製に約半年、実施にあたっては、約1か月の準備期間と、実施後、約半月の後片付け期間が必要である。

5) その他、とくにアピールしたいこと。

本実習を行ったものは、生命の緻密なしくみと神秘さに少なからず感動するはずである。その感動を端緒にますます生物学を極めることは、生理化学講座の教員の意図するところである。

5. 特別実習(配属学生への卒業研究指導)

1) 教育達成目標とその妥当性

生理化学講座に配属された学生には、実験研究と調査研究のいずれかを選択させる。各々に与えられた研究課題を通じて、新しい発見に挑み、科学的根拠に基づいて問題点を解決する能力を修得し、それを生涯にわたって高め続ける態度を養うことを目的とする。



実験研究を選択した学生は、各々のテーマに沿って、分子生物学、細胞生物学を中心とした実験原理とその手法を学び、結果の判定のしかた・考察のしかたを修得できるよう指導する。調査研究を選択した学生には、教員との相談の上、将来、薬剤師業務を行なう上で役立つような実践的な研究テーマを与える。

配属されたすべての学生に「卒業研究論文の作製」を義務づけ、それを特別実習の目標としている。また、卒業研究の中間発表会、最終発表会を行ない、発表会への準備・実施を通してプレゼンテーション能力や論文のまとめ方を習得させる。

## 2) 目的達成状況

生理化学講座に配属された創薬学科4年生は5名で、3年生は3名である。教員との相談の上、4年生のうち4名が実験研究を選択し、4年生1名と3年生3名が調査研究を選択した。3年生の特別実習は現在進行中である。

実験研究を行っている学生は、与えられた各々のテーマに沿って、DNAの扱い方、プラスミドの構築のしかた、DNAシーケンス、遺伝子変異の導入法、PCR技術、細胞培養の基本技術、細胞への遺伝子導入のしかた、大腸菌でのタンパク質の発現、組織免疫染色法、組織からの細胞の単離、細胞内分画法などの手法を個別に習得させている。調査研究を行っている学生には「高齢者への薬剤選択と投与の問題点に関する調査研究」などのテーマを与え、そのテーマのもとに、書籍、学術資料を調査しているところである。

配属されている4年生は2008年2月に、それまでの成果に基づいて最終発表会を行なった。配布資料の作製、PCを用いたプレゼンテーションなどわかりやすく説明するための創意工夫を学生一人一人が行ない、それぞれに応じた実践的な指導をすることができた。4年生5名のうち1名は4月以降も引き続き研究することを希望し、薬剤師国家試験対策講義と平行して、夏休み前後まで研究を行なった。その結果、特別研究の目標である卒業研究論文の完成を、全ての学生が成し遂げることができた。

## 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

配属学生の限られた時間の中で、実験手法の技術的な指導はもとより、科学への探究心が引き出せるよう、また問題に直面した際の解決能力が身につくよう指導している。研究室という小社会の中での基本的なマナーとルールについて生活指導も合わせて行っている。

## 4) 教えるために使った時間

特別実習のある日の午後時間（～21:00頃）。学生の夏休み期間・冬休み期間。

## 5) その他、とくにアピールしたいこと。

学生間、あるいは学生と教員の親睦を深めるため、学生主催のWelcome Party(2008.04.18)、新歓BBQ大会(2008.07.24)の企画・運営の指導・応援をおこなった。

第14回英語スピーチコンテスト(2008.06.15.)で発表するための指導を行なった。(小島すみれ。タイトル: Change myself) 約2年という長い時間を、教員と学生が身近で共有し、実験

や調査研究について議論していく中で、教員や友人の価値観を認め、切磋琢磨していく。特別実習には「実習」以上の教育効果があると考え。教員としては、個々の学生の個性や長所を、身をもって知ることができ、うれしい限りである。学生の個性を尊重した今後の進路指導にも役立つものと考えている。

以上、いずれの科目も薬学教育モデルコアカリキュラムに準拠しており、相当する内容以上を講義している。

## 6. 生理化学特論

### 1) 教育達成目標とその妥当性

生理化学特論では、主に細胞の寿命とそれを制御する遺伝子群について、また、遺伝子や環境因子と個体の寿命との関連を学ぶ。

### 2) 目的達成状況

専門の教科書を理解し、教員と討論を行なう過程で、研究活動を行なうのに必要な知識を獲得しつつある。

### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

教科書として、"Telomeres and Telomerase in Aging, Disease and Cancer" (K. L. Rudolph; Springer. 2008)を用い、輪読会形式の講義を行なっている。毎回、教科書の分担と担当者を決め、担当者はPCを用いて資料を作成し、内容を発表する。教員は発表された内容について講義を行ない、その後出席者全員で討論を行なう。

### 4) 教えるために使った時間

講義時間のない時間、適宜。

### 5) その他、とくにアピールしたいこと。

英語の教科書を解説し、専門知識を得ることは、当初はかなり困難であったが、約1年間のトレーニングで、かなりのレベルまで達することができた。

## 7. 創薬科学演習 I

### 1) 教育達成目標とその妥当性

専門分野について最新の知識を得るために、発表論文を読解する。また、一つの論文を読み通すことにより、論理的思考を養う。その後、お互いに討論を行なうことにより、質疑応答の能力を修得する。また、専門分野について最新の成果を得るための方法とその評価についても学ぶ。

### 2) 目的達成状況

1つ1つの専門用語や概念を理解し、1つの発表論文を読解するための知識と論理的思考を得つつある。また、与えられた情報だけでなく、進んでコンピューターを用いてキーワードや文献を検索できるようになった。質疑応答能力の修得についてはこれからの課題である。

### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

毎回、担当者を決め、担当者はあらかじめ与えられた論文を解説する。適宜、資料を作成し、論文内容を紹介した上で、説明と解説を行なう。その後、出席者は教員を交えて質疑応答と討論を行なう。質疑応答の能力を養うため、一人一人の質問の機会を増やすようにしている。



4) 教えるために使った時間  
講義時間のない時間、適宜。

## 8. 創薬科学特別実験

### 1) 教育達成目標とその妥当性

一人一人に与えられた研究課題に関連した実験系を組み、実験を実施するための技能を身につける。また、実験を行なう過程ででてきた問題点を抽出し、その解決能力を養う。

### 2) 目的達成状況

約1年間の実験活動で、分子生物学、細胞生物学の基礎技術を習得しつつある。院生のうち、2名に学会発表の指導を行なった。2008年11月に行なわれた第47回日本薬学会中国四国支部学術大会(岡山)では、口頭発表を行ない、その成果は高く評価され、当薬学会支部から学生奨励賞を受賞することができた(倉田早矢香)。

### 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

前期博士課程に在籍する生理化学講座の学生は3名である。研究課題は、生理化学講座の研究テーマである「体細胞の老化・不死化」あるいは「生殖細胞の自己再生と分化」の中から選択した。研究活動は現在進行中である。

### 4) 教えるために使った時間

講義時間のない時間、適宜。

今後は、不死化に必須な別の遺伝子を明らかにし、ヒト正常細胞を不死化する効率を飛躍的に高める事を課題とする。またその技術を活用して、ヒト臓器内の各種の機能細胞を培養系で不死化し、その機能を制御できる系を確立する事をねらう。

### 2) 癌化に関わる遺伝子の研究については、

ヒトBリンパ球に対して、EBVウイルスを感染させて不死化した細胞を用いて、その長期培養により造腫瘍性を獲得した細胞の分離に成功した。この造腫瘍性の獲得のあいだに、どのような遺伝子が大きく変動しているかをジーンチップ、およびRT-PCRで明らかにした。一方、我々の樹立した不死化ヒト繊維芽細胞に対して、或る特定遺伝子(yu遺伝子と仮称する)を過剰発現すると、形質転換を起こすという共同研究者の予備的な知見が得られている。

今後は、遺伝子発現が大きく亢進している機能未知遺伝子について、人間のリンパ腫瘍での高発現を確認した上、当遺伝子の機能を解明し、癌化との関連さらに、癌マーカーとしての有効性を確認する。

### 3) 細胞移植に依る臓器再生については

ヒト血管内皮細胞を不死化する事に成功しており、その機能が分裂加齢初期の正常な内皮細胞と類似している事を明らかにした。即ち不死化細胞において若い細胞と同様なVEGFに対する感受性、VEGFRの発現、毛細管用構造の形成などが確認された。

そこで、免疫不全ラット頸動脈の内皮細胞を剥離した動脈硬化モデル動物に対して、頸動脈内へ当細胞の移植を検討している。

今後は、動脈硬化が血管内皮細胞の分裂寿命に起因するとの知見から、不死化細胞の移植によって、動脈硬化の進展を予防出来るか否かを詳細に解析することを計画している。

## 2. 生殖細胞の分化を制御する遺伝子の研究

### <目的>

体細胞と違って生殖細胞は減数分裂をおこない、次世代に遺伝子を伝達する。そのため体細胞と異なるユニークな遺伝子発現と特異な細胞分化をとげる。テロメラーゼが発現していることも分裂寿命の面で異なる運命を示唆する。しかし、これらの分子的な機序は、不明のままである。一方、当研究室では、生殖細胞で特異的に発現する遺伝子、テスミン等を発見し、その機能解明を進めて来た。

本研究では、テスミン分子が生体内で果たす役割を解明して、その生物医学的な応用を図る事を目的として、1) テスミン分子の核移行の意義と分子機序を明らかにする事、2) テスミン分子のリン酸化の意義および金属イオン配位の意義を明らかにする事、さらに、3) テスミン分子と相互作用するタンパク質、核酸配列を明らかにする事を当面の目標としている。

### <主要な成果と今後の研究計画>

1) テスミンの核移行と意義については、テスミン分子が、生原細胞から精子形成に至る過程で、その細胞内局在が細胞質から核に移行する事を明らかにした。ま

## 研究の概要

### 1. ヒト正常体細胞の寿命制御と癌化の研究

#### <目的>

ヒト体細胞は分裂寿命をもち、一定の分裂回数後に分裂停止する。それが癌化の予防に成る反面、再生能の喪失をまねいて疾病の原因をつくると考えられる。

一方で、ヒト細胞を不死化することは、細胞再性能を獲得させる反面、癌化のリスクも向上すると予測される。しかし、これらは実証されておらず、そのメカニズムも不明で、細胞の不死化技術の確立及び不死化細胞の生物医学的応用が強く期待されている。

本研究では、1) ヒト体内の臓器から分離した有用な正常細胞を効率よく不死化する技術を確立すること、2) 不死化に成功した細胞については、癌化に関わる遺伝子の発見、3) 生体内への移植に依る臓器機能再生の実現を目指している。

#### <主要な成果と今後の研究計画>

##### 1) 不死化技術に関しては、

今までにヒト皮膚由来の繊維芽細胞、およびヒト血管由来の内皮細胞に対して、hTert 遺伝子やSV40T抗原遺伝子等の導入によって、不死化細胞の樹立に成功している。そして、不死化にはさらに未知の遺伝子変化も必要である事を想定するにいたっている。これら細胞の不死化に至る長期の継代培養のプロセスで、細胞周期やアポトーシスに関わる遺伝子がどのように発現変動するかをDNAマイクロアレイで明らかにした。





た、その核移行はラットに、重金属を投与するとか、酸化ストレスを与えることによって、分化の早期に誘導できる事を見いだした。一方、テスミン分子のアミノ酸配列から、核移行シグナルや核排出シグナルも予想された。

今後は、テスミン分子の変異分子を作成し、その構造から、細胞内の局在変動に関わるアミノ酸配列を確定する。細胞質での酸化還元バランスの変動と細胞分化との関係を明らかにする。

2) テスミン分子のリン酸化と金属イオン配位の意義に関してはテスミン分子が生体内でリン酸化されており、細胞への刺激で変動する事が予備実験で予想された。また、分子中に金属イオンが配意する構造が見られ、結合能力が確認された。

今後は、分子中のリン酸化されるアミノ酸とその配列位置を確定し、それに関わるキナーゼおよびリガンドの同定をおこない、リン酸化に伴う機能変化の解析を行う。金属イオンの配位位置を決定するとともに、構造変化と局在や機能変化との関係を明らかにする。

3) テスミン分子と相互作用するタンパク、DNA については哺乳動物でのテスミンの機能は未知であるが、植物のテスミン類似分子は花芽形成に関わり、転写制御因子として働く事が示唆されて来た。機能が判明している遺伝子やタンパクとの結合を通じて、テスミンが生物作用を発揮している可能性がある。

今後はテスミン分子が結合する DNA 断片を探索し、その塩基配列を決定したのち、下流の遺伝子発現を左右するか否かをつきとめる。また免疫抗体や Two hybrid 法等を活用して、結合するタンパクを同定し、その機能への影響を解析する。

#### 【共同研究】

1. 筑波大学 TARA センター 深水昭吉  
「細胞の増殖分化の制御に関する研究」  
担当者：三井洋司

#### 【奨学研究】

- 1) 三洋電機  
「細胞の生理活性物質と遺伝子」
- 2) 山之内製薬株式会社中央研究所  
「器官細胞の機能発現の研究」
- 3) 日本ロシュ株式会社研究所  
「血管形成に関わる分子生物学」
- 4) 三共株式会社  
「器官細胞の増殖因子に関する研究」
- 5) 東亜合成株式会社つくば研究所  
「血管新生因子」
- 6) ホスバル株式会社  
「内皮細胞の機能の制御」
- 7) エスエス製薬株式会社  
「血管と神経の細胞に関する研究」

#### 【研究助成】

科学技術による地域活性化戦略の調査研究(科学技術振興機構) 2008.12.01-

#### 外部誌上発表

\* 2004年以降 2008年まで

#### 【原著論文】

##### 2008

1. Yasuhiro Takenaka, Akira Yanagi, Hiromi Masuda, Youji Mitsui, Hiroshi Mizuno, and Nobuyuki Haga (2008). Random insertion of injected DNA molecules into the macronuclear chromosome of *Paramecium caudatum*. *Jpn. J. Protozool.* 41, 159-168.
2. Li DW, Onishi M, Kishino T, Matsuo T, Ogawa W, Kuroda T, Tsuchiya T. (2008). Properties and expression of a multidrug efflux pump AcrAB-KocC from *Klebsiella pneumoniae*. *Biol Pharm Bull.* 31. 577-582
3. Matsuo T, Chen J, Minato Y, Ogawa W, Mizushima T, Kuroda T, Tsuchiya T. (2008). SmdAB, a heterodimeric ABC-Type multidrug efflux pump, in *Serratia marcescens*. *J Bacteriol.* 190, 648-654.
4. 竹中康浩, 三井洋司, 芳賀信幸(2008). *ゾウリムシ (Paramecium caudatum)* 発現ベクターの大核 DNA への組み込み 原生動物学会雑誌 41(1), 68-69.

##### 2007

1. Anno, K., Hayashi, A., Takahashi, T., Mitsui, Y., Ide, T., and Tahara, H. (2007). Telomerase activation induces elongation of the telomeric singlestranded overhang, but does not prevent chromosome aberrations in human vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 353: 926-932.
2. Yasuhiro Takenaka, Akira Yanagi, Hiromi Masuda, Youji Mitsui, Hiroshi Mizuno, and Nobuyuki Haga (2007). Direct observation of histone H2B-YFP fusion proteins and transport of their mRNA between conjugating *Paramecia*. *Gene* 395, 108-115.
3. Matsuo T, Hayashi K, Morita Y, Koterawasa M, Ogawa W, Mizushima T, Tsuchiya T, Kuroda T. (2007). VmeAB, an RND-type multidrug efflux transporter in *Vibrio parahaemolyticus*. *Microbiology.* 153(Pt 12), 4129-4137.

##### 2006

1. Kainou, T., Shinzato, T., Sasaki, K., Mitsui, Y., Giga-Hama, Y., Kumagai, H., Uemura, H. (2006). Spsgt1, a new essential gene of *Schizosaccharomyces pombe*, is involved in carbohydrate metabolism. *Yeast* 23: 35-53.

##### 2005

1. Hiyama, K., Otani, K., Ohtaki, M., Satoh, K., Kumazaki, T., Takahashi, T., Mitsui, Y., Okazaki, Y., and Hayashizaki, Y., Omatsu, H., Noguchi, T., Tanimoto, K., and Nishiyama, M. (2005). Differentially expressed genes throughout the cellular immortalization processes are quite different between normal human fibroblasts and endothelial cells. *Int J Oncol.* 27(1) 87-95.
2. Katayama, K., Hashimoto, N., Tanaka, Y., Ozawa, T., Emi, Y., Ikeda, T., Katayama, M., Nomura, S., Kitajima, I., Nakano, T., and Imanaka, T. (2005). Identification of a novel amino acid deletion mutation and a very rare single nucleotide variant in a Japanese family with type I antithrombin deficiency. *Thromb Res.* 116(3), 215-221.
3. Tanaka, Y., Ueda, K., Ozawa, T., Kitajima, I., Okamura, S., Morita, M., Yokota, S., and Imanaka, T. (2005). Mutation

study of antithrombin: the roles of disulfide bonds in intracellular accumulation and formation of russell body-like structures. *J. Biochem. (Tokyo)* 137(3), 273-285.

4. Takahashi, T., Kawabe, T., Okazaki, Y., Itoh, C., Noda, K., Tajima, M., Satoh, M., Goto, M., Mitsui, Y., Tahara, H., Ide, T., Furuichi, Y., and Sugimoto, M. (2005). In vitro establishment of tumorigenic human B-lymphoblastoid cell lines transformed by Epstein-Barr virus. *DNA Cell Biol.* 24, 476.

**2004**

1. Kumazaki, T., Hiyama, K., Takahashi, T., Omatsu, H., Tanimoto, K., Noguchi, T., Hiyama, E., Mitsui, Y., and Nishiyama, M. (2004). Differential gene expressions during immortalization of normal human fibroblasts and endothelial cells transfected with human telomerase reverse transcriptase gene. *Int J Oncol.* 24(6), 1435-1442.

**[著書・訳書]**

1. 三井洋司 (2006) 「不老不死のサイエンス」 pp207 新潮新書

**[邦文総説・解説等]**

1. 三井洋司 「老化研究と放射線生物学での接点」 *アカデミズムと社会とを繋ぐ* (2008). p25-26
2. 三井洋司 「老化研究事始め---アンチエンジンの行方」 *基礎老化研究* (2008) 32(1):19-20
3. 三井洋司 「老化研究事始め--- 老化と寿命の起源、進化は？」 *基礎老化研究* (2008) 32(3):31-32
4. 三井洋司 「老化研究事始め---最大寿命はどの遺伝子に」 *基礎老化研究* (2008) 32(4):31-32
5. 三井洋司 「しずおか 100 歳考」 老化の起源 2007 年 1 月 7 日静岡新聞
6. 三井洋司 「しずおか 100 歳考」 天寿の延長 2007 年 1 月 14 日静岡新聞
7. 三井洋司 「しずおか 100 歳考」 細胞死防ぐには? 2007 年 1 月 28 日静岡新聞
8. 三井洋司 「しずおか 100 歳考」 長寿コンテスト 2007 年 2 月 4 日静岡新聞
9. 三井洋司 「しずおか 100 歳考」 限界ある寿命延長 2007 年 2 月 11 日静岡新聞
10. 三井洋司 「老化研究事始め---若い人の挑戦に期待して」 *基礎老化研究* (2007) 31(3):31-32
11. 三井洋司 「老化研究事始め---最大寿命の進化と延長法」 *基礎老化研究* (2007) 31(4):17-18
12. 三井洋司 「人間の不老不死研究ってある? どこまで進んでる?」 *R25 No.169*, 2007. 11.29. RECRUIT
13. 三井洋司 「老化を防ぐ」 *週間ダイヤモンド*, 2007. 10.13. ダイヤモンド社
14. 三井洋司 「しずおか 100 歳考」 百寿者増を「歓迎」 2006 年 11 月 5 日静岡新聞
15. 三井洋司 「しずおか 100 歳考」 未来の平均寿命 2006 年 11 月 12 日静岡新聞
16. 三井洋司 「しずおか 100 歳考」 最大寿命の進化 2006 年 11 月 19 日静岡新聞
17. 三井洋司 「しずおか 100 歳考」 天寿と老化 2006 年 11 月 26 日静岡新聞
18. 三井洋司 「しずおか 100 歳考」 サプリメント 2006 年 12 月 10 日静岡新聞
19. 三井洋司 「しずおか 100 歳考」 寿命なぜ延びた 2006 年 12 月 17 日静岡新聞
20. 三井洋司 「しずおか 100 歳考」 寿命の起源 2006 年 12

月 24 日静岡新聞

21. 三井洋司 (2006). 「施設紹介: 徳島文理大学 香川薬学研究棟」 *基礎老化研究*, 30(4): 39-40.
22. 三井洋司 (2006). 「ヒト細胞の不死化」 *Newton ムック*, 人体を支配するしくみ, 62-63.
23. 竹中康浩, 三井洋司 (2006). 「テロメア末端と DNA 損傷・修復」 *基礎老化研究*, 30(1): 3-7.
24. 三井洋司 (2005). 「心筋細胞にもテロメラーゼが重要な役割」 *基礎老化研究*, 29(3): 35-37.
25. 三井洋司, 高橋知子 (2005). 「テロメアとヒト細胞の不死化」 *Anti-Aging Medicine*, 1(2): 41-48.
26. 高橋知子, 小林美枝子, 三井洋司 (2004). 第 6 巻 細胞の増殖と成長因子—II 増殖因子「無血清培地の実験例」 *広川書店* p.414-p.424
27. 三井洋司 (2004). 「老化細胞の機能回復」 *Gerontology*, 16(2): 15-17.

**口頭発表・学会発表**

\* 2008 年のみ

1. 三井洋司 「ヒト体細胞と基礎老化学会の今昔」 *日本基礎老化学会 30 周年記念集會* 2008. 1. 25. 東京
2. 三井洋司 教育講演「寿命の選択—遺伝子の細胞の再生から—」 第 49 回日本人間ドック学会学術大会 2008. 9. 11-12. 徳島
3. 鎌田瑞菜, 松尾平, 高橋知子, 三井洋司 (2008) 「精巢特異的タンパク質テスミンのリン酸化に関する研究」 第 49 回日本生化学会・中国四国支部例会 2008.5. 16-17. 高知
4. 倉田早矢香, 鎌田瑞菜, 栗田裕美子, 松尾平, 熊崎努, 高橋知子, 三井洋司 (2008) 「テロメラーゼ遺伝子導入で樹立したヒト不死化血管内皮細胞による臨床応用に向けた試み」 第 47 回日本薬学会・中国四国支部学術大会 2008.11. 8-9. 岡山

**特許**

1. 後藤勝年, 木村定雄, 三井洋司, 矢崎義雄, 柳沢正史, 栗原裕基, 真崎知生 (1998) 「血管収縮ペプチド」 特許第 2795346 号
2. 三井洋司, 石田直理雄, 斎田要, 藤野政彦 (1998) 「DNA およびその用途」 特許第 2807471 号
3. 三井洋司, 今村亨, 鈴木理, 鈴木徹, 古賀信光 (1998) 「肝実質細胞増殖因子の製造法」 特許第 2799455 号
4. 三井洋司, 石田直理雄, 斎田要, 友井正明 (1998) 「整腸剤」 特許第 2811464 号
5. 岡田知子, 奥野洋明, 三井洋司, 小林美枝子 (1996) 「血管内皮モデル調製用器及びこれを用いた癌細胞の転移能の測定方法」 特許第 2071926 号
6. 石田直理雄, 斎田要, 三井洋司 (2000) 「プレプロ VIC 遺伝子」 特許第 3051904 号
7. 三井洋司, 鈴木理, 伊藤文洋, 原寛 (1992) 「肝細胞増殖因子」 特許開 H4-120097 号
8. 三井洋司, 鈴木理, 伊藤文洋 (2000) 「肝機能改善剤」 特許願平 5-163796 号
9. 三井洋司, Sunil C. Kaul, 鈴木日出男, 杉原崇, Renu Wadhwa (1999) 「血管内皮細胞増殖因子」 特許開 H11-169183 号
10. 三井洋司, Sunil C. Kaul, Renu Wadhwa, 杉原崇 (1998) 「精巢特異発現性分化制御因子」 特許願 H10.219856 号
11. 三井洋司, Sunil C. Kaul, Renu Wadhwa, 杉原崇 (1999) 「精巢特異発現性分化制御因子」 PCT/JP99/03859
12. 三井洋司, 田中靖生, 桜井勝清 (2000) 「平滑筋細胞増殖



促進剤」特許願 2000-83637号

13. 鮎沢大, 鈴木敏和, 三井洋司, 新畑智也 (2000) 「老化度診断用 DNA チップ、老化度診断方法および新規なヒト遺伝子」特許願第 2000-150425 号
14. Shibuya, M., Takahashi, T., Furuya, A., Shitara, K. Title: Substance which inhibites binding of information transfer molecule for 1175-tyrosine phosphorylated KDR/Flk-1 and usages of the same Application Number: 60/263, 512 (米国特許申請) 日本特許同上 Application Number: P. 2000-303694

4月2日

4. 『サイエンス茶房 in 讃岐』が香川キャンパスで始まる」徳島文理大学通信 2008年12月10日
5. 「大学へ行こう・徳島文理大学」BS4 (BS 日テレ), 初回放送 2008年7月13日・再放送 8月17日
6. 三井洋司: 今までの業績は、ISI (<http://isihighlycited.com/>) に、highly cited researcher として評価された。これは the work of the world's most cited and influential researcher を表わし、世界に公表されている。

### 社会貢献

#### 1) 生涯学習支援—公開講座、広報、小中高校生対象授業等

1. 「寿命を選択の時：遺伝と食物」放送大学、徳島学習センター, 2008年8月7-8日徳島 (三井)
2. 「細胞の寿命と人間の寿命への挑戦」放送大学、香川学習センター, 2008年10月18-19日香川 (三井)
3. 特別講演「不老不死のサイエンス」地域イノベーションフォーラム in 四国 (by 科学技術振興機構), 2008年3月17日徳島 (三井)
4. 高校生対象の公開講座  
「寿命を決めるサイエンス—再生力」サイエンス茶房 in 讃岐 (by 日本科学技術振興財団) 2008年10月24日香川キャンパス (三井)
5. 出張講義 高知県立清水高校  
「寿命への挑戦：コントロールは遺伝か食事か」2008年11月18日高知 (三井)

#### 2) 学会・学外審議会委員会への貢献

- ・日本基礎老化学会 理事 (三井)
- ・肝細胞研究会 顧問 (三井)
- ・日本組織培養学会 評議員 (三井)
- ・日本血管生物医学会 評議員 (三井)
- ・国際科学振興財団 諮問委員 (三井)
- ・経産省地域技術開発事業に係る事前評価委員 (三井)
- ・JST サテライト徳島 アドバイザー (三井)

### 管理・運営に係ること

三井: 全学紀要編集委員会学部委員、年報編集委員会委員長、入試委員会委員、第4回オープンキャンパス・進路相談  
高橋: 遺伝子組換え実験安全委員会委員、セクシュアルハラスメント相談員、学生委員会委員、総務委員会委員、第1回オープンキャンパス・進路相談, OSCE 実施委員  
松尾: 第1回オープンキャンパス・体験学習1 (模擬薬局)

### その他、新聞報道等

1. 「不老不死のサイエンス・細胞研究で長寿に可能性」四国新聞 2008年3月30日
2. 「不老不死のサイエンス・寿命脅かす環境や習慣」徳島新聞 2008年3月30日
3. 「研究の現場から・細胞の寿命に挑む」毎日新聞 2008年





## 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
- 講師 喜納克仁 着任年月日：2004年4月1日  
 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（細胞生理学研究室）  
 元職：日本学術振興会特別研究員（DC1）
- 助教 小森理絵 着任年月日：2005年4月1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）
- 助手 小林隆信 着任年月日：2005年4月1日  
 最終学歴：2003年3月東京理科大学大学院薬学研究科修士課程修了。修士（薬学）  
 前職：東京理科大学大学院薬学研究科博士課程（中退）

## 教育の概要

担当科目：生物科学1（宮澤・喜納）

「生物科学」では生物系学問の基礎となっている生化学と分子生物学を主に扱う。これらは生命現象を分子の挙動（化学的反応）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な学問であり、薬学生にとっても不可欠な知識を提供するものである。この科目では、生化学の中の生体を構成する分子の構造と性質を学び、さらに生命の設計図である遺伝子が複製維持される仕組みや、設計図（遺伝情報）が転写され最終的にタンパク質として機能する仕組みを理解させる。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への医薬品設計のための基礎知識として身につけさせ、また科学的に思考する力を養うことをめざしている。

専門科目の生物系最初の講義であり、各講義の重要なポイントを整理する意味で、毎回課題あるいはミニテストを実施

した。さらに、脂質を勉強する中で、自ら調べる習慣を養う目的でエイコサノイドに関するレポートを課した。中間試験を実施し、学習の理解度の把握につとめた。試験はどれだけ理解したかを判定するためほとんど記述式にした。

担当科目：生物科学2（喜納）

生物科学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。選択科目であるが、今後の基礎知識となる分野であるので、必須として受講するよう指導した。

なお、下記の点に重点を置いた。

1) 熱力学の基本を復習させるため、エントロピー、エンタルピーをイメージさせるように気をつけている点。2) 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。3) 医療系科目に話がつながるよう、代謝異常が疾病に関連しているという話をしている点。4) P450 や活性酸素・光反応など、衛生化学や量子化学ともつながっていることを言及している点。その際、指導教員の専門分野の話もおもませた。

担当科目：化学療法学（宮澤）

化学療法は、病原微生物に化学物質を直接作用させ、病原体の増殖阻止あるいは死滅させることによって感染症を治療することをいうが、現在ではがん細胞に化学物質を作用させ治療することも指す。この目的に用いる化学物質が化学療法剤であり、感染症と悪性腫瘍という2大疾病に対する現代医療の重要な治療薬である。化学療法学では、感染症や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、化学療法の歴史、「微生物学」や悪性腫瘍に関することをまじえ講義した。また、病原微生物の薬剤耐性機構や抗悪性腫瘍薬の耐性の問題についても言及した。

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：薬学概論（宮澤）

薬学概論の中の一コマで「生物学的医薬品へ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



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：ゲノム創薬（宮澤）

ヒトゲノム解析の結果から誕生した、ゲノム情報をもとに新たな薬を創るゲノム創薬科学について、基礎となる知識・手法から、最先端の現状まで短期集中的に講義した。4年生を対象に、将来発展するであろうゲノム医療にも対応できる薬剤師をめざして、ゲノムの情報を利用して、新薬のターゲット分子がどのように探索できるか、また個人に有効で副作用の少ないテーラーメイド医療がどのように展開するか概説した。

担当科目：化学計算演習（喜納・檀上）

学部生1年生の補講として、質量%から mol 濃度を計算できることを目標とした。授業中に随時テストを行い、80%以上を獲得できた学生については、本試験受験を免除し、学生の自主的で積極的な姿勢を誘導した。そのおかげでかなりの学生が本試験前に80%を獲得できる実力が備わった。

担当科目：薬学実習2B（宮澤・喜納・小森・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タンパク質の発現のしくみを実体験してもらう。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1回のみ提出とし、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。

- ・実験の都合上空き時間ができるので、適宜クイズを出した。中には英語の文献にしか答えが載っていないようなものをあえて出題し、彼らの独創性を引き出すよう努めた。この場合の採点は、例え答えが正解でなくても独創性・論理性があるものは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・小森・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つ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。また優秀な学生には、学会で発表させ、プレゼンテーション能力を高

めるための指導を行った。

担当科目：総合薬学演習（宮澤・喜納分担分）

薬剤師国家試験（生化学・薬物治療学の分野）を詳細に解析した上で、薬剤師の卵としての必要な知識および考察力を、演習で高めた。

## 研究の概要

### 1. 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 $10^9$ 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 $\epsilon$ 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関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 $\epsilon$ (pol $\epsilon$ )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。

### 2. 神経細胞への分化誘導機構の解明（小森・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、レチノイン酸添加後、分化に必要なシグナルが誘導され始めると考えられた時点において、DNA マイクロアレイ解析・SAGE 解析を行い、レチノイン酸添加・非添加群間で発現が異なる遺伝子を網羅的に探索した。この解析により、分化に重要な役割を果たすと考えられる遺伝子の候補がいくつか得られたので、現在はこれらの遺伝子に注目した研究を進めている。それぞれの遺伝子について、レチノイン酸添加後の発現変動パターンを明らかにするとともに、タンパク質レベルでの発現解析を行っている。また、これらの遺伝子を P19 細胞において強制的に発現させた場合、あるいは逆に発現を抑制した場合に、分化にどのような影響がみられるかについての解析を進めている。これらの遺伝子の機能や他の因子との相互作用を解析することによって、分化の分子機構解明につなげていきたいと考えている。

### 3. 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。ガンマ線による被爆、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リボフラビンを用いて、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 の相手にグアニンが取り込まれることを示した。よって、Iz 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とを示した。

今後、グアニン損傷の哺乳類における突然変異能と被修復活性を明らかにしたい。

#### b) フラビン誘導体の化学

ビタミン B2 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 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 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：徳島文理大学共同研究費 (喜納)
- ・平成 16 年度：徳島文理大学共同研究費 (喜納)

【主な共同研究先】理化学研究所、京都大学、大阪大学、神戸大学、静岡大学、学習院大学、北陸先端科学技術大学

### 4. 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)

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 との結合阻害能を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- $\kappa$ B 阻害剤の開発を進める予定である。

【共同研究先】東京理科大学

#### 5. 志度湾におけるカキの安全性向上に関する研究

志度湾のカキはさぬき市の名産であるが、加熱用としてのみ市販されている。カキの生育環境によっては、生で食すると胃腸炎を引き起こしやすい。その原因は、ノロウイルスや食中毒を誘発する細菌類に汚染されていることによる。そこで、志度湾のカキの生育環境や病原微生物の有無を調査し、また汚染したカキから感染性微生物を除く方法を確立することで、志度湾のカキをより安全性の高いものにするを目的とする。志度湾のカキの養殖場所 2 カ所からカキを採取し、汚染状況を 1 ヶ月ごとに測定した。PCR による試験法では、ノロウイルスは検出されていないが、沿岸に近い場所で採取されたカキからより多くの大腸菌群が検出されている。

【外部研究資金】

20 年度徳島文理大学共同研究費（宮澤）

【共同研究先】徳島文理大学理工学部、香川薬学部

---

### 外部誌上发表

---

\* 2004 年以降 2008 年まで

#### 2008

1. Kino, K., Kobayashi, T., Arima, E., Komori, R., Kobayashi T., Miyazawa, H. (2008) "Photoirradiation products of flavin derivatives, and the effects of photooxidation on guanine." *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, in press.
2. Kino, K., Sugiyama H, Miyazawa H. (2008) "Molecular basis of guanine oxidation under UV-A/VIS radiation and its biological effects." *Progress in DNA Damage Research.*, 271-276.
3. Ikeda S., Kubota T., Kino, K., Okamoto A. (2008) "Sequence dependence of fluorescence emission and quenching of doubly thiazole orange labeled DNA: effective design of a hybridization-sensitive probe." *Bioconjugate Chem.*, 19, 1719-1725.
4. Takahama, K., Kino, K., Arai, S., Kurokawa, R., Oyoshi, T. (2008) "Identification of RNA binding specificity for the TET-family proteins." *Nucleic Acids Symp. Ser.* 52, 213-214.

#### 2007

5. Kino, K., Miyazawa, H., Sugiyama, H. (2007) User-friendly synthesis and photoirradiation of a flavin-linked oligomer. *Genes Environment*, 29(1), 23-28.
6. Kitsunozaki, S., Komori, R., Harumoto, T. (2007) Bioconvection and front formation of *Paramecium tetraurelia*. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 76, 046301.
7. Yoshimori A, Sakai J, Sunaga S, Kobayashi T., Takahashi S, Okita N, Takasawa R, Tanuma S. (2007) Structural and functional definition of the specificity of a novel caspase-3 inhibitor, Ac-DNLD-CHO. *BMC Pharmacol.* 7: 8.

#### 2005

1. Takagi, Y., Kitsunozaki, S., Ohkido, T., Komori, R. (2005) How *Paramecium* cells die under a cover glass? *Jpn. J.*

*Protozool.*, 38(2), 153-161.

2. Komori, R., Sato, H., Harumoto, T., Takagi, Y. (2005) A new mutation in the timing of autogamy in *Paramecium tetraurelia*. *Mech. Ageing Dev.*, 126(6-7), 752-759.
3. Yamamoto, N., Komori, R., Takagi, Y. (2005) Abrupt increase in UV sensitivity at late log-phase of growth in *Paramecium tetraurelia*. *J. Eukaryot. Microbiol.*, 52(3), 218-222.

#### 2004

1. Komori, R., Harumoto, T., Fujisawa, H., Takagi, Y. (2004) A *Paramecium tetraurelia* mutant that has long autogamy immaturity period and short clonal life span. *Mech. Ageing Dev.*, 125(9), 603-613.
2. Kino, K., Sugawara, K., Sugiyama, H., Miyazawa, H., Hanaoka, F. (2004) The base excision repair reaction of oxazolone with hOGG1. *Photomed. Photobiol.* 26, 41-42.
3. Kino, K., Ito, N., Sugawara, K., Sugiyama, H., Hanaoka, F. (2004) Translesion synthesis by human DNA polymerase  $\epsilon$  across oxidative products of guanine. *Nucleic Acids Symp. Ser.* 48, 171-172.
4. Kino, K., Shimizu, Y., Sugawara, K., Sugiyama, H., Hanaoka, F. (2004) Nucleotide excision repair of 5-formyluracil in vitro is enhanced by the presence of mismatched bases. *Biochemistry* 43 (10), 2682-2687.
5. Sunaga S, Kobayashi T., Yoshimori A, Shiokawa D, Tanuma S. (2004) A Novel Inhibitor that protects Apoptotic DNA Fragmentation catalyzed by DNase gamma. *Biochem Biophys Res Commun.*, 325, 1292-7.
6. Shiokawa D, Matsushita T, Kobayashi T., Matsumoto Y, Tanuma S. (2004). Characterization of the human DNAIL2 gene and the molecular mechanism for its transcriptional activation induced by inflammatory cytokines. *Genomics.*, 84, 95-105.

#### [英文総説]

1. Kino, K., Sugiyama, H. (2005). UVR-induced G-C to C-G transversions from oxidative DNA damage. *Mutat. Res.*, 571, 22-42.

#### [著書・訳書]

1. 喜納克仁 (2007) 化学フロンティア 18 ゲノム化学-医学, 分子生物学への応用と展開 13 章: DNA 損傷の分子機構、齋藤烈、杉山弘、中谷和彦編集 化学同人、京都、pp99-107
2. 田沼靖一監訳、訳者: 秋本和憲、有賀寛芳、宮澤宏ほか 25 名 (2007) 共訳「クラーク分子生物学」(原著 D.P. Clark) 5 章: 細胞分裂と DNA 複製、丸善、pp113-142
3. 板部洋之、堅田利明、北川裕之、小宮山忠純、桜井光一、佐々木有亮、新木敏正、菅原一幸、高橋朋子、富田基郎、中陳静男、仁田一雄、平岡修、藤本幸男、皆川信子、宮澤宏、渡辺渡 (2006) NEW 生化学 (第 2 版) 廣川書店、東京、pp. 75-100, 417-463.

#### [邦文総説・解説等]

1. 喜納克仁、宮澤宏、杉山弘 (2008) フラビン結合オリゴマーの簡易合成法と光反応解析 ビタミン, 82, 35-37.
2. 板東俊和、喜納克仁、宮澤宏、杉山弘 (2005) 配列特異的アルキル化剤の医薬品としての可能性 医薬品研究, 36: 1-12.
3. 田沼靖一、塩川大介、小林隆信 (2004) アポトーシスを司る DNA エンドヌクレアーゼ 実験医学増刊, 22: 1562-1570.

---

#### 口頭発表・学会発表

---





\*2008年のみ

1. Kino K., Kobayashi T., Morikawa M., Komori R., Kobayashi T., Miyazawa H. (2008) "Synthesis and reactivity of vitamin B2 derivatives photooxidizing guanine" 日本環境変異原学会第38回大会 12月、那覇
2. 喜納克仁, 小森理絵, 小林隆信, 宮澤宏 (2008) 「フラビン誘導体の合成と展望～βアミロイドをターゲットに」私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「アルツハイマー病の初期発症機構の解明と早期診断法の確立」第1回勉強会, 12月、小豆島
3. 小林輝彦, 喜納克仁, 小森理絵, 小林隆信, 宮澤宏 (2008) 「βアミロイドと反応するフラビン誘導体の合成」第1回AD勉強会 12月、小豆島
4. 小森理絵, 小林隆信, 喜納克仁, 宮澤宏 (2008) マウス胚性腫瘍細胞 P19 の神経分化に関する因子の解析, 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「アルツハイマー病の初期発症機構の解明と早期診断法の確立」第1回勉強会, 12月、小豆島
5. 小森理絵, 鈴木雅代, 和田彩, 徳田佳子, 中山智子, 小林隆信, 喜納克仁, 宮澤宏 (2008) マウス胚性腫瘍細胞 P19 の神経分化過程における遺伝子発現解析, 日本分子生物学会第31回年会・日本生化学会第81回大会, 12月、神戸
6. 小林隆信, 吉森篤史, 喜納克仁, 小森理絵, 田沼靖一, 宮澤宏 (2008). NF-κB と DNA の結合を阻害する新規低分子阻害剤の同定 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会、12月、神戸
7. 喜納克仁 (2008) 「グアニン酸化損傷の効果の予測」第11回生命化学研究会 11月、水上(群馬)
8. 小林輝彦, 喜納克仁, 小林隆信, 小森理絵, 宮澤宏 (2008) 「ビタミン B2 からのフラビン誘導体の合成」第47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 11月、岡山
9. 森川雅行, 喜納克仁, 千田岳史, 小林輝彦, 小森理絵, 小林隆信, 宮澤宏 (2008) 「DNA 酸化損傷に対して特異的に認識する DNA アプタマーの探索」第47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 11月、岡山
10. 喜納克仁 (2008) 「グアニン酸化損傷の生体内への影響」北陸先端科学技術大学院大学セミナー 10月、能美(石川)(依頼講演)
11. 喜納克仁, 森川雅行, 小林輝彦, 小森理絵, 小林隆信, 宮澤宏 (2008) 「グアニン酸化損傷を認識する DNA アプタマーの探索」第3回バイオ関連化学合同シンポジウム 9月、横浜
12. 高濱謙太郎, 喜納克仁, 内山裕美子, 大吉崇文 (2008) 「核酸結合タンパク質 EWS の DNA 結合性の解析」第3回バイオ関連化学合同シンポジウム 9月、横浜
13. 池田修司, 久保田健, 喜納克仁, 岡本晃充 (2008) 「チアゾールオレンジのエキシトン相互作用を利用した DNA プローブの配列依存的な蛍光特性」第3回バイオ関連化学合同シンポジウム 9月、横浜
14. Takahama, K., Kino, K., Arai, S., Kurokawa, R., Oyoshi, T. (2008) "Identification of RNA binding specificity for the TET-family proteins." 第35回核酸化学国際シンポジウム合同シンポジウム 9月、京都
15. 喜納克仁 (2008) 「フラビン誘導体の合成」新世代の生物有機化学研究会 2008 6月、名古屋
16. 高濱謙太郎, 喜納克仁, 大吉崇文 (2008) 「TET タンパク質による DNA 構造認識機構の解明」日本化学会第88春季年会 3月、東京

17. 森川雅行, 喜納克仁, 小林輝彦, 小森理絵, 小林隆信, 宮澤宏 (2008) 「DNA 損傷を認識する DNA アプタマーの探索」日本薬学会第128年会 3月、横浜
18. 小林隆信, 吉森篤史, 湯藤裕香里, 弘田美佑紀, 田沼靖一, 宮澤宏 (2008). NF-κB の DNA 相互作用を標的とした新規低分子阻害剤の開発 日本薬学会 第128年会、3月、横浜

**特許**

なし

**社会貢献**

1. 喜納克仁, 小林隆信, 小森理絵, 宮澤宏 「第185回やさしい科学技術セミナー」2008年9月13日
2. 宮澤宏, 喜納克仁, 小森理絵, 小林隆信 平成20年度 理数系教員指導力向上研修 (JST) 2008年8月25日、さぬき市

**管理・運営に係ること**

宮澤：  
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、学部教育連絡部会委員  
学生実習委員会委員長、入試委員（入学前教育委員長）、教務委員  
スクーリング（入学前教育）担当、2008年12月7日

喜納：  
香川薬学部：国家試験対策委員、CBT 対策委員、大学院委員会、図書委員、放射線取扱主任者（RI 委員）

小森：  
第1回オープンキャンパス 受付

**その他、新聞報道等**

喜納：四国新聞 2008.9.14 に「最新の DNA 研究理解」という記事で、「第185回やさしい科学技術セミナー」の内容が紹介された。

喜納：「第185回やさしい科学技術セミナー」の様子が YouTube で公開された。現在も公開中である。

喜納：天皇皇后両陛下ご臨席の後席に出席し、研究内容を直接、報告申し上げた。

喜納：NABiT SF というソフトウェアを、池田&岡本（理研）と共同で、プログラミング開発し、外部公開した。

喜納：Web サイト (<http://kp.bunri-u.ac.jp/kph04/index.html>) に、Kino Desk 1.0 をはじめ、DNA mass calculator 5.21、Tm maker 3.0 等、作成した各種研究用自作ツールを公開。これらは全てフリーソフトである（著作権は放棄していない）。なお、Kino Desk 1.0 は MacPeople 誌、2005年8月号で紹介された。







## 衛生薬学講座

### Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences

#### 教員

- 教授 田元 浩一 着任年月日：2005年9月1日  
 最終学歴：1972年3月 北海道大学大学院薬学研究科  
 修士課程修了。薬学博士  
 前職：北海道医療大学 助教授
- 准教授 野地 裕美 着任年月日：2006年4月1日  
 最終学歴：1984年3月 北海道医療大学薬学部卒業。  
 博士（薬学）  
 前職：北海道医療大学 助手
- 助教 桐山 賀充 着任年月日：2005年4月1日  
 最終学歴：1998年3月 北海道大学大学院薬学系研究科  
 修士課程修了。薬学博士  
 前職：McGill University Health Center 博士研究員

#### 教育の概要

担当科目（担当者）：「衛生化学1」「衛生化学2」（田元）

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。

「衛生化学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、免疫学などで学習してき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。

「衛生化学2」では、健康を維持して病気を予防する上で食の重要性が古くから知られている。そこで、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・習得すること、さらに、食品に含まれる微生物や有害物質が生体に及ぼす影響を理解し、食品衛生についての知識を習得することを目的として講義を行った。また、これらの食品成分が原因となって引き起こされる疾患についても解説し、食品衛生の面からの疾患の予防法について理解するように講義した。なお、これらの内

容は、生化学や微生物学とも密接な関連があるので、それらの科目内容とも関連づけて解説した。

いずれの講義科目においても、学生が学習して理解度を深めるためには、教科書や参考書を読み、内容をまとめて書くことが、もっとも基本となることである。そこで、「衛生化学1」と「衛生化学2」の講義では、教科書を柱として解説した。また、他の講義内容との関連性についても板書して解説するようにし、学生が教科書を予習・復習することによって理解しやすくなるように講義を進めた。講義のはじめには先ず前回の講義内容をまとめて説明し、次いで新しい部分に進むようにすると共に、講義の最後の5分間でミニテストを行って、学生の理解度をチェックするように努めた。さらに学生に疑問、質問がある場合には、講義時間以外に個別に対応して指導した。その結果、学生の習熟度を定期試験と再試験で評価した際に、3年生の前期に開講される「衛生化学2」では90%以上の学生が合格点に達することができた。なお、理解不足の学生の理解度を深めるための個別指導にも努めるようにした。

担当科目（担当者）：「薬品代謝化学」（野地）

化学物質は体内に吸収されて組織に分布し、代謝変化を受け、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、特に重要である。

「薬品代謝化学」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プリントを利用して解説した。

創薬学科3年生を対象とした少人数クラスであったため、電子黒板を利用する新たな試みも行ったが、受講した学生は本講義内容を理解するのに時間を要し、理解不足の学生もいた。講義の前後にミニテスト等を行い、重要な点がどこであるのかを明確に示す工夫が必要であった。

担当科目（担当者）：「医療科学1」（野地）

「衛生化学2」で学習したように、私達の健康を維持するためには、食品から栄養素を摂取する必要がある。しかし、食品中に有毒物質が混入した場合には、私達の健康を脅かす原因となる。従って、安全な食環境を維持することは、私達の健康を守る上で非常に重要である。

「医療科学1」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、洗剤、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、食品の生産、製造、加工、流通、保存の過程を通して食品の安全を守るための法制度と

## 衛生薬学講座

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。復習を含めた講義内容であったため学生にとっては、学習範囲が非常に広く感じたようであった。教科書を中心に講義を行ったが、理解しにくい項目については、プリントの作成、一般向けに作成されたパンフレットの配布、イラストを交えた板書などの工夫を行った。本学部において初めての講義であり、後期定期試験による評価もまだ終了していないので、目的到達状況は不明である。

**担当科目 (担当者): 「薬学実習 2 B」 (田元、野地、桐山)**

「薬学実習 2 B」では、(1) 油脂の変質試験、食品添加物試験、食中毒原因菌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、変異原性試験を実施して、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、身近な試料を題材に取り上げて実験を行った。

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 (担当者): 「特別実習」 (田元、野地、桐山)**

「特別実習」では、講座に配属した 8 名の 3 年生を対象に、以下の研究課題に関する実習を行った。ラットの好塩基球にある種の抗アレルギー薬を作用させると細胞内に巨大顆粒が形成され、それに伴って I 型アレルギー反応が抑制される。巨大顆粒形成のしくみを分子レベルで解明するためには、細胞内膜輸送機構に関する様々なタンパク質の発現と細胞内での挙動について解析することが必要である。そこで、本実習では、巨大顆粒形成のための細胞内膜輸送に重要であると考えられる SNARE タンパク質 (VAMP7、VAMP8、GS15 および Syntaxin6) や Rab タンパク質 (Rab5、Rab7 および Rab11)、さらにリソソーム膜に存在するタンパク質 (Lamp1 および CD63) の遺伝子のコード領域全長を EGFP あるいは mCherry の発現ベクターに挿入し、EGFP あるいは mCherry 融合タンパク質発現ベクターを作製した。発現ベクターの塩基配列は、シーケンシングにより確認した。それぞれの発現ベクターを好塩基球にトランスフェクトして細胞内での発現と局在を蛍光顕微鏡下で観察することを実習課題とした。

なお、本実習では、先ず、課題の遂行に必要な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 ブロット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み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学習済みであるが、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。最終的に、好塩基球に導入後、transient に発現する 5 種類の有用な融合タンパク質の発現ベクターが得られた。この実習を通じて、単に実験手法を習得させるだけでなく、研究に必要なとされる心構え、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できない部分についても指導することができた。

**担当科目 (担当者): 「総合薬学演習」 (田元、野地)**

「総合薬学演習」では、4 年生前期までに終了した科目の総まとめとして、それまでに習得した多くの知識を総合的に応用して問題解決にあたる演習を行い、到達度を判定する。田元は、2 年次と 3 年次の「衛生化学」と「医療科学 2」に関連する知識を応用した演習を担当し、野地は 3 年次の「薬品代謝化学」に関連する知識を応用した演習を担当した。

**担当科目 (担当者): 「卒業実習」 (田元、野地、桐山)**

「卒業実習」では、文献の調査研究を指導した。衛生薬学分野と薬理学分野に関連した課題について、図書館やインターネット、新聞報道などを利用した調査研究を継続的に実施して、得られた情報を整理して取り纏め、研究室で口頭発表させた。本実習の 5 つの課題は下記の通りである：(1) 最近 10 年間の生活習慣病の動向について、(2) 食の安全と食中毒について、(3) 関節リウマチの病態形成と治療薬の作用機構について、(4) 2 型糖尿病の病態形成機構と治療法について、(5) I 型アレルギー疾患のしくみと治療薬の作用機構について。その結果、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上で役立った。

### 研究の概要

1. 関節リウマチの病態形成におけるリゾリン脂質の役割 (野地、田元) :

リゾホスファチジン酸 (LPA) やスフィンゴシン-1-リン酸 (SIP) などのリゾリン脂質は、リガンド特異的な G タンパク質共役型受容体を介して多彩な細胞機能を調節している。これらの



リゾリン脂質は、血管新生にも深く関与しており、病態との関連性も注目されている。慢性炎症性自己免疫疾患の関節リウマチ(RA)関節病変では、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ヌスを形成し、関節軟骨が破壊される。したがって、血清中に多量に存在するリゾリン脂質が滑膜の肥厚に必要な血管新生や関節組織細胞の活性化を促して、関節の破壊に深く関与している可能性が考えられる。そこで、RAの病態形成におけるリゾリン脂質の役割と作用機構について明らかにすることを目的として、RA患者の滑膜細胞(RASC)の応答を種々の炎症性サイトカインやRA関節滑液を用いて解析した。その結果、関節内の炎症によって増加したRA関節滑液(RASF)をRASCに作用させると、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の発現が誘導されてPGE<sub>2</sub>の生成量が増加すると共に、RASFによって引き起こされるこの応答は、LPA<sub>1/3</sub>受容体アンタゴニストによって強く抑制された。また、RASCをLPAの共存下で培養すると、COX-2発現やPGE<sub>2</sub>生成を誘発した。このLPAやSIPによる応答は、百日咳毒素感受性のGタンパク質(Gi)が共役した受容体を介して起こり、LPAは炎症性サイトカインであるインターロイキン-1(IL-1)刺激で誘導されるCOX-2発現やPGE<sub>2</sub>生成反応を相乗的に増大することも見出した。

以上の結果は、RAなどの炎症性疾患において、関節滑液に含まれるLPAなどのリゾリン脂質が、炎症性サイトカインによる炎症反応を相乗的に増強して病態の増悪を促している可能性を示している。現在、リゾリン脂質がRAの病態形成に及ぼす影響を明らかにすると共に、関節リウマチの新しい治療法や治療薬の開発を目指して本研究課題に取り組んでいる。

## 2. 細胞内膜輸送機構の解析(桐山、野地、田元) :

炎症反応やアレルギー反応で重要な役割を果たしているマクロファージなどの食細胞や好塩基球では、endocytosisやexocytosisが重要なしくみとして働いている。しかし、食胞の形成や細胞内顆粒と細胞膜の融合などの細胞内膜輸送機構の詳細についてはまだ不明の点が多い。我々のこれまでの研究の過程で、ある薬物を好塩基球に作用させると細胞内に巨大顆粒が形成されること、この巨大顆粒の形成に伴って好塩基球の脱顆粒反応が抑制されること、さらに薬物を取り除くと巨大顆粒が消失して再び脱顆粒反応が認められるようになることを見出している。そこで、我々が独自に見出した巨大顆粒の形成機構の詳細をさらに解析したところ、その薬物が高濃度で存在する条件下では、オートファジーやアポトーシスが誘導されることを新たに見出すことができた。このような巨大顆粒の形成、オートファジーの誘導、そしてアポトーシスの誘導に関わる細胞内膜輸送機構の詳細については、さらに分子レベルで解析し、炎症反応やアレルギー反応の調節機構の解明に役立てたい。

## 3. 細胞機能を調節する食品成分の分離とその作用機構(野地、田元) :

医食同源と呼ばれるように、食事で摂取する食品成分が健康を維持する上で極めて重要な役割を果たしている。様々な

サプリメントが巷に満ち溢れているが、それらの生理作用について科学的に証明されているものは少ない。我々は、ロイヤルゼリーの抽出物が骨芽細胞の増殖に及ぼす影響を検討し、ロイヤルゼリーの水抽出物は、細胞周期のG1期の初期とS期に作用して骨芽細胞の増殖を抑制することを見出している。そこで骨芽細胞の増殖に影響を及ぼす成分の単離と同定を目的として研究を進めたところ、G1期とS期に作用する複数の成分を同定することに成功した。今後さらに、同定された成分の作用機構の詳細を明らかにする目的で研究を進めている。なお、これらの研究は、香川薬学部生薬・天然物化学講座、関田節子先生と代田修先生との共同研究として進めている。

## 外部誌上発表

\* 2004年以降 2008年まで

### [原著論文]

#### 2008

1. Tomura, H., Wang, J. Q., Liu, J. P., Komachi, M., Damirin, A., Mogi, C., Tobo, M., Nochi, H., Tamoto, K., Im, D. S., Sato K., and Okajima F. (2008). Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E<sub>2</sub> production in response to acidic pH through OGR1 in a human osteoblastic cell line. *J Bone Miner Res.*, 23, 1129-1139.
2. Nochi, H., Tomura, H., Tobo, M., Tanaka, N., Sato K., Shinozaki, T., Kobayashi, T., Takagishi, K., Ohta, H., Okajima, F., and Tamoto, K. (2008). Stimulatory role of lysophosphatidic acid in COX-2 induction by synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis in fibroblast-like synovial cells. *J Immunol.*, 166, 2317-2322.

#### 2006

1. Nochi H., Shinomiya T., and Tamoto K. (2006). Characterization of hyaluronan-binding proteins on guinea pig polymorphonuclear leukocytes: Possible involvement of complement receptor type 3 (CR3, CD11b/CD18) in the hyaluronan-leukocyte interaction. *J Biochem.*, 139, 59-70.

#### 2005

1. Zhong B., Tajima M., Takahara H., Nochi H., Tamoto K., Tamura N., Kobayashi S., Tamura Y., Ikeda M., Akimoto T., Yoshino S., Hashimoto H. (2005). Inhibitory effect of mizoribine on matrix metalloproteinase-1 production in synovial fibroblasts and THP-1 macrophages. *Mod Rheumatol.*, 15, 264-268.
2. Damirin A., Tomura H., Komachi M., Tobo M., Sato K., Mogi C., Nochi H., Tamoto K., Okajima F. (2005). Sphingosine 1-phosphate receptors mediate the lipid-induced cAMP accumulation through cyclooxygenase-2/prostaglandin I<sub>2</sub> pathway in human coronary artery smooth muscle cells. *Mol Pharmacol.*, 67, 1177-1185.
3. Sato K., Malchinkhuu E., Muraki T., Ishikawa K., Hayashi K., Tosaka M., Mochiduki A., Inoue K., Tomura H., Mogi C., Nochi H., Tamoto K., Okajima F. (2005). Identification of autotaxin as a neurite retraction-inducing factor of PC12 cells in cerebrospinal fluid and its possible sources. *J Neurochem.*, 92, 904-914.
4. 野地裕美, 八木直美, 小田康弘, 岩館克治, 田元浩一, 関川彬. (2005). 「室温保存可能な新規高分子ヒアルロン酸ナトリウム製剤の生物学的同等性試験」薬理と治療, 33, 303-312.

#### 2004

1. Yamada T., Sato K., Komachi M., Malchinkhuu E., Tobo M., Kimura T., Kuwabara A., Yanagita Y., Ikeya T., Tanahashi Y., Ogawa T., Ohwada S., Morishita Y., Ohta H., Im DS., Tamoto K., Tomura H., Okajima F. (2004). Lysophosphatidic acid (LPA) in

その他、新聞報道等

新聞報道

1. 田元浩一：四国新聞 2008 年 6 月 14 日号に、全国の医療機関における採血器具の使い回りに関してインタビューされた際の記事「現場の危機意識が不足」が掲載された。

malignant ascites stimulates motility of human pancreatic cancer cells through LPA1. J Biol Chem., 279, 6595-6605.

2. 野地裕美、田中信行、田元浩一. (2004). 「高分子量ヒアルロン酸の抗炎症・鎮痛作用：シクロオキシゲナーゼ-2 の発現に及ぼす影響」臨床リウマチ, 16, 383-394.

3. 滝沢雅之, 谷田部拓, 岡田愛子, 潮見隆之, 野地裕美, 田元浩一, 岡田保典. (2004). 「関節軟骨における ADAMTS4 (aggrecanase-1) の発現と活性に対する高分子ヒアルロン酸の影響」臨床リウマチ, 16, 265-270.

[邦文総説・解説等]

1. 野地裕美, 田中信行, 田元浩一. (2005). 「高分子量ヒアルロン酸による炎症応答の調節：高分子量ヒアルロン酸は静かな巨人」臨床リウマチ, 17, 118-125.

口頭発表・学会発表

\* 2008 年のみ

特許

1. 徳光幸子、田元浩一ほか (1998) 「白血病治療剤」  
特開平 11-335298.
2. 三浦敏明、田元浩一ほか (2005) 「オレイン酸アルキルエステルオゾニドからなる抗炎症外用薬」  
特開 2005-112796.

社会貢献

田元浩一：

薬学共用試験 CBT 問題委員会精選委員  
日本薬学協議会衛生薬学担当教員会議委員  
放送大学非常勤講師

野地裕美：

日本薬学協議会衛生薬学担当教員会議委員

管理・運営に係ること

田元浩一：教務委員会委員長

卒業試験実施委員会委員長  
予算委員会委員  
事前学習委員会委員  
全学カリキュラム委員会委員  
第 3 回オープンキャンパス 進路指導担当

野地裕美：第 2, 3 回オープンキャンパス 体験実習（模擬薬局）担当

教務委員会委員  
卒業試験実施委員会委員  
OSCE 委員会委員 ST3 責任者  
就職委員会委員

桐山賀充：第 2, 3 回オープンキャンパス 体験実習（模擬薬局）担当

OSCE 実施委員会委員





## 生物物理学講座

### Laboratory of Neurobiophysics

#### 教員

- 教授 桐野 豊 着任年月日：2006年4月1日  
 最終学歴：1972年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。薬学博士  
 前職：東京大学大学院薬学系研究科 教授。東京大学理事・副学長
- 講師 北村美一郎 着任年月日：2005年9月1日  
 最終学歴：2002年3月 慶應義塾大学大学院理工学研究科博士課程修了。博士（工学）  
 前職：慶應義塾大学 助手
- 助教 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）（大阪大学大学院医学系研究科）NIH/NIMH 客員研究員
- 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）

#### 教育の概要

担当科目：薬学概論（薬・薬科学科1年生対象、担当者：原山 尚、桐野 豊、関田節子、東屋 功、宮澤 宏、丸山徳見、尾熊隆嘉、飯原なおみ）

- 【1】薬学の歴史と薬（全体像）
- 【2】その1：天然物医薬品
- 【3】その2：有機化合物医薬品
- 【4】その3：生物学的医薬品
- 【5】その4：感染症治療薬
- 【6】製薬企業における薬の開発
- 【7】現代社会と薬学－薬物乱用
- 【8】薬学と化粧品
- 【9】薬学と食品
- 【10】早期体験学習予備学習1
- 【11】早期体験学習予備学習2
- 【12】早期体験学習－製薬企業
- 【13】早期体験学習－病院
- 【14】早期体験学習－薬局
- 【15】グループディスカッション

1) 教育達成目標とその妥当性：薬学の歴史や現状、特に市販されている薬について概説し、薬物乱用などの薬学と社会の接点などについて講義する。また早期体験学習（病院・薬局での薬剤師の実務見学）により、薬学生として学習に対するモチベーションを高める。講義には早期体験学習も盛り込まれ、薬学教育のイントロダクションとしては十分である。

2) 目的達成状況：十分達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：早期体験学習では、

学生が病院・薬局・製薬企業で学んだ知識を確実に習得できるように、事後学習を行った。そこでは、薬学に関する基礎的な事柄（処方箋、調剤、服薬指導など）について確認した。体験学習は主に金曜午後に実施したが、出発時間の関係上、付き添い教員の講義（必ずしも1年生の科目ではない）を短くせざるを得ないことがあった。来年度からは金曜2講時に講義を持つ教員は、付き添い担当から外した方が良い。

4) 教えるために使った時間：週1コマで前期15コマ分。

5) その他：早期体験学習終了後のグループディスカッションでは、学生を5～6人の小グループに分け、各自が病院・薬局等で見聞きした内容について、PCを用いてプレゼンテーションを行った。将来、チーム医療の一端を担うものとして、自身の知識や意見を伝えるスキルを早い段階から磨くことは重要である。

担当科目：生物実習（薬・薬科学科2年生対象、機能生物学講座・生物物理学講座 全教員）

- 【1】実験の一般的な注意
- 【2】溶液の濃度1
- 【3】溶液の濃度2
- 【4】緩衝液の理論1
- 【5】緩衝液の理論2
- 【6】試薬の調整1
- 【7】試薬の調整2
- 【8】生理食塩水の性質（pH、浸透圧）1
- 【9】生理食塩水の性質（pH、浸透圧）2
- 【10】細胞の物理化学的性質1
- 【11】細胞の物理化学的性質2
- 【12】一般的なレポートの書き方
- 【13】演習1
- 【14】演習2
- 【15】確認テスト

1) 教育達成目標とその妥当性：モル濃度の計算や緩衝液の理論などから溶液の基本的性質を理解し、実際の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。また、モデル細胞を用いた実験と講義から、一般的な細胞膜の性質を理解する。さらに、演習では酵素反応速度論について学んだ。以上より、さまざまな生命現象を物理化学的に理解するための力を養う。

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：生物実習は学生にとって最初の実習科目なので、実験器具の使い方・洗浄の仕方、溶液調整の作法、そしてレポートの書き方などの基礎事項を重要視した指導を心がけた。また、実体顕微鏡や電気生理実験装置などの操作法習得のため、詳細な資料を作成し、コンピュータ・ビデオ等も併用して丁寧な解説を行った。

4) 教えるために使った時間：週4コマを3週間にわたって



## 生物物理学講座

行ない、さらに試験およびレポートを課した。本実習内容に対して十分であった。

5) その他：今回の実習を通してコンピュータ (Word, Excel など) を使用したデータ処理やレポート作成ができるようになった。

担当科目：生物物理学 1 (薬・薬科学科 2 年生対象、桐野 豊、松尾亮太、北村美一郎)

- 【1】生物物理学とは
- 【2】生命現象を担う分子
- 【3】アミノ酸、ペプチド
- 【4】タンパク質の構造
- 【5】タンパク質の分類
- 【6】タンパク質の分離・精製
- 【7】タンパク質の機能 1
- 【8】タンパク質の機能 2
- 【9】モル伝導率、電解質の活量
- 【10】酸と塩基
- 【11】緩衝溶液
- 【12】弱電解質の溶解性、溶解度積
- 【13】化学エネルギーの電気エネルギーへの変換
- 【14】標準電極電位と起電力
- 【15】演習問題解説

1) 教育達成目標とその妥当性：前半では生体内のさまざまな現象において重要な役割をなす分子 (タンパク質など) の構造や機能について学ぶ。後半では物理化学 1 で学んだ熱力学を発展させ、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。以上より、生物に係わる現象を物理化学的なアプローチで理解するための考えを身に付ける。

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：前半の生物分野では、例えばタンパク質の異常によって起こる病気について説明することで、高学年時の発展的な専門科目 (薬物治療学など) にもスムーズに移行できるように配慮した。

4) 教えるために使った時間：週 1 コマで後期 15 コマ分。

5) その他：前半部分では、その日の授業で説明した内容についてミニテストを行い、より確かな知識の習得を目指した。また、単に知識を問う問題だけでなく、記述問題も課すことで論理的な文章作成能力も身に付けることができるよう配慮した。

担当科目：生物物理学 2 (薬・薬科学科 3 年生対象、桐野 豊、伊藤悦朗、北村美一郎、松尾亮太)

- 【1】薬学における生物物理学 1
- 【2】薬学における生物物理学 2
- 【3】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・アミン
- 【4】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・アミノ酸ほか

【5】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・ペプチド

【6】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・ホルモン 1

【7】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・ホルモン 2

【8】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・エイコサノイド

【9】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・受容体 1

【10】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・受容体 2

【11】生体診断技術 1

【12】生体診断技術 2

【13】界面化学 1

【14】界面化学 2

【15】コロイド

1) 教育達成目標とその妥当性：シグナル伝達分子およびそれに関わるタンパク質の機能や、生体診断技術などについて学ぶ。また、物理製剤学などの医療薬学分野を学ぶ上でも重要である界面化学およびコロイド化学について理解を深める。

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：特にシグナル伝達に関する講義では、分子や受容体レベルのシグナル伝達メカニズムだけでなく、その機能異常によって起こる病気や治療薬についても学んだ。これにより、病気や薬を体系的に理解する力が付くように配慮した。

4) 教えるために使った時間：週 1 コマで前期 15 コマ分。

5) その他：ミニテストや演習を繰り返し行い、より確かな知識の習得を目指した。

担当科目：薬学実習 3C (創薬学科 3 年生対象、機能生物学講座・生物物理学講座)

【1】神経系に関する基礎事項

【2】ミミズとその神経系の概要

【3】ミミズの行動と学習について

【4】組織学的手法を用いた神経標本の作製について

【5】電気生理学的手法について

【6】行動観察 1

【7】行動観察 2

【8】伝達物質の効果 1

【9】伝達物質の効果 2

【10】神経系の観察 1

【11】神経系の観察 2

【12】ガラス微小電極による興奮電位の計測 1

【13】ガラス微小電極による興奮電位の計測 2

【14】演習 1

【15】演習 2

1) 教育達成目標とその妥当性：ニューロンが興奮電位を発生するメカニズムを実験・理論の双方から理解し、ニューロ



ンの情報処理がどのように動物の行動に反映されるかを学ぶ。薬物投与などによるニューロンの特性変化を実際に自身の手で調べることは、薬学生として薬物の神経系への影響を学ぶ上で有意義な体験である。

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：顕微鏡下での解剖や実験装置の複雑な操作など初心者にはやや難しい技術を習得する必要があったため、詳細な資料に加えてコンピュータやビデオを用いて懇切丁寧な解説やサポートを行った。これにより予想以上の成果を上げることができた。

4) 教えるために使った時間：週4コマを3週間にわたって行なった。本実習内容に対して十分であった。

5) その他：今回の実習を通してコンピュータ（Word、Excelなど）を使用したデータ処理やレポート作成ができるようになった。

担当科目：薬学概論（創薬学科3年生対象、担当者：桐野 豊ほか）

【1】薬学の歴史と薬（全体像）

【2】その1：天然物医薬品

【3】その2：有機化合物医薬品

【4】その3：生物学的医薬品

【5】その4：感染症治療薬

【6】薬が世に出るまで

【7】生物学的医薬品～とくに核酸医薬品と細胞組織医薬品、および、免疫機能を制御する薬

【8】CROと大学発バイオベンチャー

【9】CROと大学発バイオベンチャー

【10】現代社会と薬 - - - 薬物乱用

【11】薬学と社会の関わり

【12】薬学と化粧品

【13】薬学と食品

【14】薬学と医療

1) 教育達成目標とその妥当性：薬学の歴史や薬学と社会の関わりを学び、創薬のしくみを理解して、医薬品の創製と供給が社会に及ぼす影響に目を向ける態度を養う。また実際に使用されている薬の開発や医薬品の作用について概説し、創薬研究に必要な独創的な考え方や能力を身に付ける。さらに薬剤師の多様な活動分野についても概説し、薬学生としてのモチベーションを高める。創薬研究に関わるトピックスや薬剤師の実務に触れる機会を3年後期の時期に設けることは、卒業研究や病院・薬局での実習効果の向上に有効である。

2) 目的達成状況：十分達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：ほぼ全ての講座教員による網羅的な講義により、基礎～医療薬学までを含む幅広い観点から創薬研究に必要な心構えを示すことができた。学生の疑問・要望を聞いて積極的に取り入れていくことで、さらに学習へのモチベーションをさらに高めることが出来ると考えられる。

4) 教えるために使った時間：週1コマで後期15コマ分。

5) その他：投薬ミスなど薬に関する社会問題を取り扱うことで、薬剤師に求められる知識だけでなく倫理観も培うことができた。このことは4年時の病院・薬局での実務実習の際にほどよい緊張感を与え、その実習効果をさらに高める効果を持つと思われる。

担当科目：特別実習（創薬学科3～4年生対象、桐野 豊、北村美一郎、岸本泰司、窪田剛志）

1) 教育達成目標とその妥当性：病院・薬局での実務実習と並ぶ薬学教育の集大成として卒業研究（創薬研究に関する実験・調査など）を行った。特に卒業研究では、研究の立案および遂行、教員や他の学生とのコミュニケーション、報告資料の作成能力などが必要とされるため、問題解決能力を涵養するとともに、社会人に必要な一般常識的な態度・技能を学ぶ場としても重要である。

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：関連分野の最先端の知識を得るために必要である英語論文の読み方、研究テーマの設定方法、実際の実験手法などについて、教員が丁寧に指導した。

4) 教えるために使った時間：週5コマで3年生後期～4年生前期までの通年（長期休業時期も含む）。

5) その他：学生が学んだ知識や、研究の成果について口頭発表させることで、その習熟度を確認し、フィードバックを行った。

担当科目：総合薬学演習（創薬学科4年生対象、桐野 豊、北村美一郎、岸本泰司、窪田剛志）

1) 教育達成目標とその妥当性：3年間にわたって学んできた基礎薬学・衛生薬学・医療薬学の各科目の知識を整理統合して、薬学生として必要とされる知識力を講義と演習で高める。実際には薬剤師国家試験対策講義として通年で開講され、学生は前期に基礎薬学、後期に衛生薬学・医療薬学を学ぶ。また確認試験として、後期に基礎力試験と4回の演習試験を行う。

2) 目的達成状況：国家試験を受験する上で必要な知識を一通り学んだ。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：講義コマ数が多いため、学生の中には講義や演習試験の復習の時間が十分に取れなかったものもいたように見受けられた。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。例えば、前期にも衛生薬学・医療薬学の割り当てを増やすなど、全体的なコマ数と内訳を見直し、比較的早いうちから薬学分野の体系的理解（各科目の横のつながり）を目指すことで、「各科目の知識を整理統合」という総合薬学演習の本来の目的を達成できると思われる。

4) 教えるために使った時間：複数教員によるオムニバス形式の講義・演習で通年。

5) その他：講義終了後や休日の学生の自習時間を使って、

## 生物物理学講座

効率的な学習法の提案や質問を受け付けたりするなど、講座における学習バックアップ体制の整備を心がけた。

担当科目：卒業実習（創薬学科 4 年生対象、桐野 豊、北村美一郎、岸本泰司、窪田剛志）

1) 教育達成目標とその妥当性：実際には薬剤師国家試験対策講義として総合薬学演習同様に通年で開講され、学生は前期に基礎薬学、後期に衛生薬学・医療薬学を学ぶ。また確認試験として、後期に基礎力試験と 4 回の演習試験を行い、最終確認試験として後期に卒業試験を行う。

2) 目的達成状況：国家試験を受験する上で必要な知識を一通り学んだ。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：講義コマ数や確認試験が多く、途中で少しでも気を抜くと遅れを取り戻すのが難しい（結果として演習試験の成績が思うように上がらない）。学生が最終的に後悔しないためにも、薬学生としてあるべき姿（態度、勉強方法など）について、教員が統一的で確固たる見解を比較的早い時期から繰り返し講義・演習で提示していくべきであろう。

4) 教えるために使った時間：複数教員によるオムニバス形式の講義・演習で通年。

5) その他：講義終了後や休日の学生の自習時間を使って、効率的な学習法の提案や質問を受け付けたりするなど、講座における学習バックアップ体制の整備を心がけた。

担当科目：大学院・生物物理学特論（桐野 豊、北村美一郎、岸本泰司、窪田剛志）

【1】行動神経科学 序論

【2】行動学の歴史的背景

【3】行動に関わる神経基盤 1. 運動

【4】行動に関わる神経基盤 2. 感覚

【5】脳の高次機能 1. 記憶・学習

【6】脳の高次機能 2. 動機づけ・情動

【7】神経回路、神経細胞の研究法 1. 電気生理学的方法

【8】神経回路、神経細胞の研究法 2. イメージング

【9】学習と記憶の行動神経科学 1. 非連合学習、連合学習（一部、実習も含む）

【10】学習と記憶の行動神経科学 2. 空間学習（一部、実習も含む）

【11】記憶と学習の行動神経科学 1. アンタゴニスト・阻害剤を用いた薬理学的手法

【12】記憶と学習の行動神経科学 2. ES 細胞操作とトランスジェニック動物

【13】記憶と学習の行動神経科学 3. 遺伝子ターゲットングによるジーンノックアウト法

【14】記憶と学習の行動神経科学 4. 特定ニューロンにおける様々な遺伝子制御法の活用

【15】神経変性と行動異常

1) 教育達成目標とその妥当性：修士学生に神経科学の基礎を学んでもらうために、本特論の他に機能生物学特論、神経

科学特論、病態生理学特論の 4 つを合わせることで「神経科学コース」として開講した。具体的には、神経科学の英文の教科書を 1 冊指定して、それを隅から隅まで丁寧に熟読することで、現代の最先端の神経科学の基礎を身に付けることを目標とした。生物物理学特論（神経科学 1）では、薬学研究の目標の一つである精神疾患の病因の解明から治療薬の標的探索および治療薬開発に必要な知識と技術（研究手法）を習得することを目的とした。その中でも特に、個体動物の高次脳機能と中枢神経系のミクロなレベルの現象との対応付けに関する論理と実験方法について重点的に学習する。その上で、脳の高次機能障害に関連した疾病の発症機構およびそれらの治療法を学ぶ。講義および実習を通じて最近の学説も学び、新しい薬物治療戦略についても考察する。本特論を通じて、薬学関連分野の研究者・技術者さらには高度な専門知識を有する薬剤師や治験コーディネーターなどとして医薬関連分野に貢献できる能力の習得を目指す。

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：神経科学に関する英語の単行本「Memory From Mind to Molecule (Squire & Kandel)」を読み、その要約を学生が発表した。関連分野の最先端の知識を得るために必要な英語力の向上を図るだけでなく、プレゼンテーションスキルについても学んだ。

4) 教えるために使った時間：週 1 コマで 15 コマ分。

5) その他：英語の読解やプレゼンテーション資料の作成には、学生 1 人に対して教員が 1 人付いて懇切丁寧に指導した。また、実際にマウスを用いた学習実験（実習）を行い、行動実験のストラテジーを詳しく学ぶことで、研究遂行上必要な論理的思考力や問題解決能力の醸成を図った。

なお、上記以外にも、早期体験学習（薬学概論）、卒業延期生向け特別授業など多くの講義に、講座教員全員が参加している。

### 研究の概要

初めに

人の平均寿命が長くなった現代において、社会を脅かす病気は以前とは異なった様相を示すようになってきている。外来異物や内在異物を原因とする病気を治療する薬が依然として必要な一方で、必ずしも少数の原因に還元できないシステム的な疾病あるいは疲弊にどう対処していくかということが求められるようになってきている。中でも脳の老化および疾病は、今後ますます高齢化する社会において避けて通れない問題である。生物物理学教室では、様々な脳の機能の中でも、学習・記憶の機構を解明することを大きな目標として研究を進めている。

脳機能研究における重要な留意点は、脳と言う臓器の機能をニューロンと言う構成細胞の機能に還元できないところにある。この研究領域では「部分と全体」あるいは「ミクロとマクロ」と言ったような洞察が必要で、非線形な性質を持つ構成要素が相互作用することによりシステムレベルで発動す





る巨視的性質（協同現象）に関する物理学的視点が不可欠である。したがって、我々は、学習・記憶の機構を解明するためには、動物個体の行動から神経回路、神経細胞及び分子までに亘って、各階層を対応付けながら統合的研究を遂行することが不可欠であると考え。そのための方法論として、分子生物学・生化学的手法と電気生理学・バイオイメージングの手法及び行動解析を用い、多方面からのアプローチを精力的に行っている。我々は、瞬目反射連合学習（Eyeblink Conditioning; EBC）をモデル系として取り上げ、行動学から分子レベルまでにわたる知見を統合して、学習・記憶のメカニズムを解明し、神経系の病気の解明に貢献したいと考えている。

### 課題1. マウスの瞬目反射条件付け

#### 1) 研究の達成目標、その意義・背景

EBC は、条件刺激（CS、音）と無条件刺激（US、まぶたへの電気ショック）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、海馬が必須である。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。

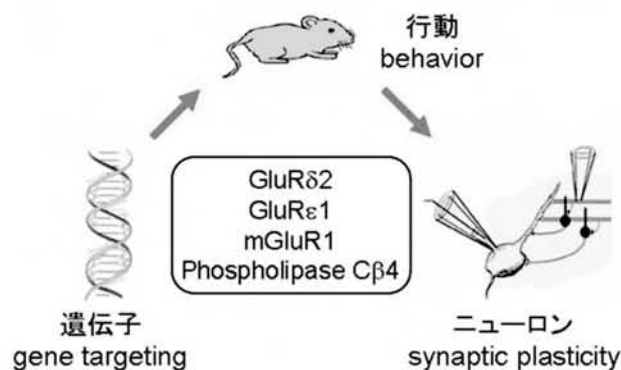
我々は、遺伝子組み替え動物としてのマウスを用いる研究が重要になると考え、マウス、ラット、モルモット等の小型齧歯類を用いた研究を約15年前に開始し、継続中である。

#### 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、EBC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。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、EBC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。更に、小脳LTD欠損変異マウスでは、海馬依存性が高まっていることを示した。

GluR $\delta 2$ -KO マウスと同様に LTD が特異的に欠損しているモデルとしてホスホリーパーゼ C $\beta 4$ -KO マウスを作出し、

EBC 実験を行って同様の結果を得たことから、上述の結論が確認された。また、アダルトマウスの海馬のCA3領域のニューロン選択的に NMDA 受容体を欠損したマウスの瞬目反射学習実験から、この分子が海馬依存の瞬目反射条件付け記憶のタイミングに関する記憶を司っていることを明らかにしている。



#### 3) 成果の概要と自己評価

2008年度における主要な成果として以下の3点をあげる。

i) MAP キナーゼキナーゼの一種である MEK1 のドミナントネガティブ体 (dnMEK1) を小脳プルキンエ細胞のみで発現させたマウス (HA-dnMEK1 Tg mice) について、そのコントロールマウスとともに古典的瞬目反射条件づけの行動実験をおこない、小脳運動学習能力を測定した。dnMEK1 の発現は食餌中のドキシサイクリンの有無によってコントロールしたところ、小脳に dnMEK1 が発現する場合、CR は著明に障害を受けた。このことより小脳プルキンエ細胞内の MEK-ERK カスケードが運動学習に重要であることが明らかになった。

ii) 小脳皮質における抑制性シナプスの機能を明らかにするために GABA 合成酵素の一種である GAD67 の発現が抑制されているマウスを用いて瞬目反射条件づけを測定したところその学習能力が損なわれていることを見出した。小脳発達における正常な抑制性シナプスの発達が運動学習に重要であることを示すものである。

iii) Tet-ON system を瞬目反射条件付けに適用し、可逆的に小脳プルキンエ細胞の代謝型グルタミン酸(mGluR1)を欠損させたマウスを用いて本学習を測定した。条件反射の獲得が著明に障害された。この入力再び正常に戻してやると、徐々に条件反射が形成されるにいたった。この結果は、小脳皮質における顆粒細胞-プルキンエ細胞間のポストシナプス可塑性が瞬目反射条件付けの記憶の表出ならびに形成に必須であることを示すものであり、瞬目反射条件付けの基礎を成す小脳皮質の重要性に確証を与えるものとなった。

#### 4) 今後の課題

瞬目反射学習メカニズムの制御機構の解明  
非空間的学習における海馬の役割の解明

#### 5) 外部資金導入状況

日本学術振興会 科学研究費補助金・若手研究(B)、  
武田科学振興財団奨励研究(薬学)

## 6) 共同研究

神戸大学大学院医学系研究科 饗場篤教授  
新潟大学脳研究所 崎村建司教授  
群馬大学大学院医学系研究科 柳川右千夫教授

## 課題2. 除脳モルモット

### 1) 研究の達成目標、その意義・背景

変異マウスを用いた研究から、従来提唱されてきた神経回路メカニズムとは異なる学習メカニズムが存在する可能性が示唆された。そこで、小脳と脳幹に存在する EBC に必須の基本回路の再検討を行った。この基本回路は上位中枢(海馬や大脳皮質)による種々の修飾を受ける可能性があるため、まず最初に、基本回路が有する固有の機能を明らかにするためのモデル系の開発を目標とした。

### 2) 目標達成状況

小脳と脳幹以外の上位中枢を除去した「除脳動物標本」をマウス、ラットを用いて試みたが、成功しなかった。次いで、大規模な手術に耐える脳を有するモルモットを対象として、小脳と脳幹以外の上位中枢を除去した除脳モルモット学習標本を開発することができた。

### 3) 成果の概要と自己評価

除脳モルモット標本は intact 個体動物では不可能な、休養無しの「連続条件付け」が可能であるので、小脳神経細胞の活動の、学習に伴う変化を記録できるようになった。そして、遅延課題において、小脳プルキンエ細胞の神経活動に、学習成立に伴って、小脳 LTD 仮説に沿った変化が観測された。また、様々な課題を行わせた実験結果から、小脳-脳幹の基本回路だけで、全てのタイプの EBC 学習を行う能力があるが、小脳にとって難度の高い課題においては、上位中枢の寄与が増大するという結論を得た。

### 4) 今後の課題

除脳モルモット標本の特長を活用した電気生理学実験の展開

## 課題3. ラット脳を用いた、記憶固定化の研究

### 1) 研究の達成目標、その意義・背景

以上に示されたように、EBC は、従来考えられていたような単なる「小脳運動学習」ではなく、上位中枢との様々な相互作用を含んでいる。従って、EBC は、小脳と相互作用する上位中枢の研究に積極的に利用すべき有意義な系でもある。特に非空間学習における上位中枢部位の役割の研究に有用である。そこで、外科手術や薬物の局所注入が容易なラット脳を対象とし、EBC トレース条件付け(非空間学習)における海馬、前頭前野の機能を調べることを目標とした。

### 2) 目標達成状況

宣言的記憶の1種である EBC トレース条件付けにおいて、海馬の機能と前頭前野の新しい機能を明らかにすることが出来た。

### 3) 成果の概要と自己評価

まず、海馬除去を学習直後に行うと記憶が失われるが、学習の1ヶ月後に行っても記憶は失われないことを示した。これは、瞬目反射以外の空間学習における結果と一致する。しかしながら、これまで、長期記憶を担う脳領域は特定されていなかったため、短期記憶から長期記憶への移行過程(記憶の固定化)に関する知識は乏しかった。

我々は、長期記憶に内側前頭前野(mPFC)が必須であることを初めて示した。すなわち、mPFC の除去を EBC 学習後2週間以内に行っても記憶は保持されるが、1ヶ月後に行うと記憶は失われた。そして、mPFC に長期記憶が形成されるためには、学習直後から2週間以内に、海馬から mPFC へ投射している神経の NMDA 依存性シナプスの LTP が必須であることも示した。

### 4) 今後の課題

mPFC における多数の神経細胞からの活動記録に基づく、記憶固定化プロセスの解析

## 課題1~3のまとめ

以上の通り、課題1~3の結果は、瞬目反射条件付けが単なる小脳における運動学習ではなく、小脳と上位中枢との相互作用を通じて、学習・記憶における小脳外領域の役割を解明するための良い実験系であることを示した。特にトレース条件付けは海馬の非空間学習における役割を解明する上で、有用な実験系である。また、学習のメカニズムの多重性と脳の柔軟性を示す結果が諸処に見られ、脳機能研究の方法論についても多くの示唆を得ることができた。

### 5) 外部資金導入状況

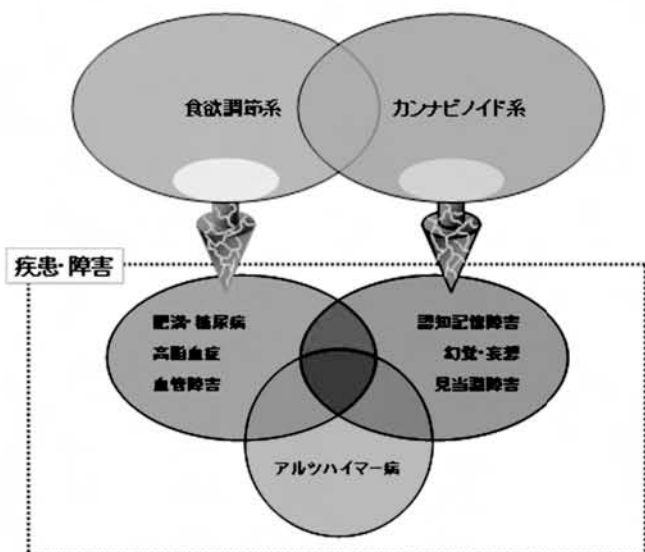
日本学術振興会 科学研究費補助金・基盤研究(A)、  
日本学術振興会 国際交流事業・日韓共同研究  
日本学術振興会 科学研究費補助金・萌芽研究

### 6) 共同研究

富山大学大学院理工学研究部(工学) 川原茂敬教授  
高麗大学心理学科 Prof. Kim, Hyun-Taek; Prof. Choi, June-Seek

## 課題4. 老化およびヒト中枢疾患モデルマウスの開発と評価・治療法の探索





### 1) 研究の達成目標、その意義・背景

アルツハイマー病 (AD) は人口の高齢化が著しい先進国で大きな問題となっている。AD の発症にはコリン作動性神経系の機能不全が関与していることを示唆する知見が蓄積しつつある。

瞬目反射学習は動物からヒトまで全く同一の実験を行うことができ、メカニズムも動物種を超えて共通であると考えられるので、病態動物モデルの結果をヒトの病態に対応づけることができる。また、AD 患者の 95%において瞬目反射学習が障害されているという報告がある。

AD 動物モデルにおける学習障害を考える上で、正常な老化による学習障害をまず調べる必要がある。実際、C57BLおよびCBA/J マウスは、老化に伴い脳内 $\alpha 7$  nAChR の発現量が減少することが知られている。従って、本研究の目的は、老化マウス及び AD マウスモデルにおける瞬目反射条件付けの学習障害 (個体レベル) を詳細に調べるとともに、 $\alpha 7$  nAChR の発現量変化を中心とするコリン作動性神経系の分子レベルの変化との関連を薬理的及び且つ神経生化学的に明らかにする。

また、AD は、記憶や認知機能に障害をきたす疾患であるが、インスリン抵抗性といった遺伝的背景に過食や運動不足等が加わり発症する 2 型糖尿病が AD のリスクファクターであることが示唆されている。また、カンナビノイドは認知障害を惹起するだけでなく、食欲増進作用も併せ持ち、2 型糖尿病と AD を繋ぐ分子として注目される。以上より、カンナビノイド系を含む瞬目反射条件付けの神経機構を詳しく調べることは新規な AD 診断法や治療薬の開発に寄与するものと考えられる。

### 2) 目標達成状況

#### i) 記憶・学習における肥満の影響

C57BL/6J 系雄性マウスに対し、2 か月間に渡り脂肪 60% を含有する高脂肪食を与えて作成した肥満マウスをもちいて、EBC 実験を行っている。小脳依存性である遅延課題においては、肥満モデルマウスで学習障害が認められなかったのに対

して、海馬や大脳皮質などの上位中枢の関与が示唆されている。トレース課題の学習では著名な学習障害が認められた。ゆえに、肥満は海馬や大脳皮質といった部位を選択的に障害する可能性が示唆された。

#### ii) 加齢によるマウス聴性脳幹反応の変化

ヒトの聴力は老化に伴って低下することが一般的に知られているが、この変化はマウスにも共通して起こることがわかっている。そのため、マウスにおいても、聴力は老化の指標を示すパラメータとして利用できる。そこで、我々は野生型マウス (C57BL/6J) の老化に伴う聴力変化を詳しく調べるため、音刺激に対する聴性脳幹反応 (auditory brainstem response: ABR) の経時的変化を長期に渡って調べた。また、老化促進モデルマウス (senescence-accelerated mouse: SAM) の 1 つである SAMP-8 についても、ABR (閾値、周波数特性) を調べた。我々は、以前より、老化や神経変性疾患における瞬目反射連合学習障害を調べているが、このパラダイムにおいては聴力の減退の有無を調べることが重要である。

野生型マウスの ABR 測定結果より、加齢に伴って聴力が低下 (閾値が上昇) することが示された。ごく低周波数 (1 kHz) のトーン音刺激を用いた場合、9~60 週令ではほとんど閾値に差はなかったが、70~80 週令では閾値が大きく上昇していた。比較的、高周波数 (click: 10 kHz) の場合では、加齢に伴って徐々に閾値が上昇することがわかった。これまでもマウスにおいて老化に伴う高周波域での聴力変化は報告されていたが、ごく低周波域での応答変化について調べられたのは今回が初めてのことである。

老化促進モデル SAMP8 (10 週令) の ABR は、野生型マウス (8 週令) との間に差は見られなかった。これまで我々のグループの実験によって 2 ヶ月令 (≒10 週令) の SAMP8 は瞬目反射学習ができないことがわかっているが、この学習障害は決して聴力の低下によって条件刺激 (CS) である音が聞こえていないわけではなく、老化に伴う何らかの脳機能の障害に依存するものと結論づけられた。また、これまで SAM グループの ABR については、唯一 SAMP-1 に関する結果が過去に 1 件報告されているだけで、他の SAM グループのものは皆無であった。今回、我々が得た結果は、老化モデル動物として SAM を用いる際に、有用な知見となりうるものと考えられる。

C57BL マウス、及び、老化促進マウス SAMP8 の EBC 学習 (トレース条件付け、及び遅延条件付け) 能力が加齢と共に低下する過程を調べた。

#### iii) 老化マウス及びアルツハイマー病マウスモデルの学習におけるニコチン受容体の関与

大脳皮質及び海馬の錐体細胞に発現する $\alpha 7$  サブユニットの 5 量体からなるニコチン性アセチルコリン受容体 ( $\alpha 7$  nAChR) はグルタミン酸放出を促し、学習記憶を促進することが報告されている。AD 原因物質と想定されている $\beta$ -amyloid ペプチド ( $A\beta$ ) は $\alpha 7$  nAChR に結合し、抑制することで、グルタミン酸放出を抑制する。また AD 後期には $\alpha 7$  nAChR の発現が減少することも報告されており、AD と $\alpha 7$  nAChR の関連性

を更に明らかにすることは、AD の病因の解明、及び、治療薬の開発に繋がるものと考えられる。12 か月齢マウスにおいて  $\alpha 7$  nAChR の発現量を定量したところ、大脳皮質、海馬および小脳において有意な発現減少が認められた。この老化マウスは遅延課題の学習に著明な障害が認められており、これらの部位の  $\alpha 7$  nAChR の発現量減少が、遅延課題の学習障害に関与する可能性が考えられる。現在は AD モデル動物として、変異型ヒトアミロイド前駆体タンパク質およびプレセニン-1 を過剰発現させ  $A\beta$  産生を促進したトランスジェニックマウス 2 系統(B6C3-Tg(APP<sup>swe</sup>,PSEN1<sup>dE9</sup>)85Dbo/J および B6SJL-Tg(APP<sup>swe</sup>FILon,PSEN1<sup>M146L</sup>\*L286V)6799Vas/J) を用い、瞬目反射条件付けの応答獲得を検討中である。併せて、これらモデルマウスの学習能に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の作用を検討すると共に、 $\alpha 7$  nAChR アゴニストの作用を検討してゆく。

### 3) 成果の概要と自己評価

C57BL マウスの自然な老化においては、以前にトレース条件付けの方が遅延条件付けよりも早期に障害が現れることを見出している(Kishimoto *et al*, 2001)。しかしながら今回、実験条件によっては、遅延条件付けの方がより早く学習障害を呈するという示唆が得られた。このような学習障害が、加齢に伴う聴力の低下に依存している可能性を確認する必要がある。

SAMP8 では、早期に現れる脳幹における障害が学習障害に寄与していることを示唆する結果を得た。

### 4) 今後の課題

加齢に伴う聴力の変化

老化に伴うアセチルコリン系の関与

AD マウスモデルにおける EBC

### 5) 外部資金導入状況

日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 (A)

日本学術振興会 科学研究費補助金・若手研究(B)

財団法人 喫煙科学研究財団 研究助成金

文部科学省・香川県 都市エリア産学官連携促進事業(発展型)

### 6) 共同研究

富山大学大学院理工学研究部 (工学) 川原茂敬教授

## 外部誌上発表

\* 2004 年以降 2008 年まで

### [原著論文]

#### 2008

1. Aonuma, H., Kitamura, Y., Niwa, K., Ogawa, H., Oka K. (2008). Nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling in the local circuit of the cricket abdominal nervous system. *Neuroscience* 157, 749-761.
2. Yabumoto, T., Takanashi, F., Kirino, Y., Watanabe, S. (2008) "Nitric oxide is involved in appetitive but not aversive olfactory learning in the land slug *Limax valentianus*," *Learn. Mem.*, 15(4): 229-232 .
3. Endo, S., Shutoh, F., Dinh, T.L., Okamoto, T., Ikeda, T., Suzuki, M., Kawahara, S., Yanagihara, D., Sato, Y., Yamada, K., Sakamoto, Y., Kirino, Y., Hartell, N.A.,

Yamaguchi, K., Itohara, S., Nairn, A., Greengard, P., Nagao, S., Ito, M. (2008) Dual involvement of G-substrate in motor learning revealed by gene deletion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (in press)

#### 2007

1. Wada, N., Kishimoto, Y., Watanabe, D., Kano, M., Hirano, T., Funabiki, K., and Nakanishi, S. (2007). Conditioned eyeblink learning is formed and stored without cerebellar granule cell transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104: 16690-16695.
2. Kakizawa S, Kishimoto Y, Hashimoto K, Miyazaki T, Furutani K, Shimizu H, Fukaya M, Nishi M, Sakagami H, Ikeda A, Kondo H, Kano M, Watanabe M, Iino M, Takeshima H.(2007). Junctophilin-mediated channel crosstalk essential for cerebellar synaptic plasticity. *EMBO J*26: 1924-1933.
3. Kina, S., Tezuka, T., Kusakawa, S., Kishimoto, Y., Kakizawa, S., Hashimoto, K., Ohsugi, M., Kiyama, Y., Horai, R., Sudo, K., Kakuta, S., Iwakura, Y., Iino, M., Kano, M., Manabe, T., and Yamamoto, T. (2007). Involvement of protein-tyrosine phosphatase PTPMEG in motor learning and cerebellar long-term depression. *Eur J Neurosci* 26: 2269-2278.
4. Iijima, T., Ogura, H, Takatsuki, K, Kawahara, S., Fujioka., M., , Kimura, Y., Bernstein, A., Okano, H., Kirino, Y., and Okano, H. (2007). Impaired motor functions in mice lacking the RNA-binding protein Hzf. *Neurosci Res* 58: 183-189.
5. Watanabe, S., and Kirino, Y. (2007) Selective calcium imaging of olfactory interneurons in a land mollusk. *Neurosci Lett* 417: 246-249.
6. Liu, P-S., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2007) Caffeine-induced modulation of network oscillation in a molluscan olfactory center. *Zool Sci* 24: 1247-1250.

#### 2006

1. Ito, I., Watanabe, S., and Kirino, Y. Air movement evokes electro-olfactogram oscillations in the olfactory epithelium and modulates the olfactory processing in a slug. *J Neurophysiol* 96, 1939-1948.
2. Fukunaga, S., Matsuo, R., Hoshino, S., and Kirino, Y. (2006). A novel kruppel-like factor is induced by neuronal activity and by sensory input in the central nervous system of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Neurobiol* 66,169-81.
3. Kotani, S., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2006). Purkinje cell activity during classical eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs. *Brain Res* 1068, 70-81.
4. Kishimoto, Y., Nakazawa, K., Tonegawa, S., Kirino, Y., and Kano, M. (2006). Hippocampal CA3 NMDA Receptors Are Crucial for Adaptive Timing of Trace Eyeblink Conditioned Response. *J Neurosci* 26, 1562-1570.
5. Kishimoto, Y., and Kano, M. (2006). Endogenous cannabinoid signaling through the CB1 receptor is essential for cerebellum-dependent discrete motor learning. *J Neurosci* 26,



- 8829-8837.
6. Takehara-Nishiuchi, K., Nakao, K., Kawahara, S., Matsuki, N., and Kirino, Y. (2006). Systems Consolidation Requires Postlearning Activation of NMDA Receptors in the Medial Prefrontal Cortex in Trace Eyeblick Conditioning. *J Neurosci* 26, 5049–5058.
  7. Inoue, T., Murakami, M., Watanabe, S., Inokuma Y., and Kirino, Y. (2006). *In Vitro* Odor-Aversion Conditioning in a Terrestrial Mollusk,” *J Neurophysiol* 95, 3898-3903.
  8. Ito, I., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2006). Mapping of odor-related neuronal activity using a fluorescent derivative of glucose. *Neurosci Lett* 398, 224-229.
  9. Shirahata, T., Tsunoda, M., Santa, T., Kirino, Y., and Watanabe, S. (2006). Depletion of serotonin selectively impairs short-term memory without affecting long-term memory in odor learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 267-270.
  10. Kasai, Y., Watanabe, S., Kirino, Y., and Matsuo, R. (2006). The procerebrum is necessary for odor-aversion learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 482-488.
  11. Homma, K., Kitamura, Y., Ogawa, H., and Oka, K. (2006). Serotonin induces the increase in intracellular  $Ca^{2+}$  which enhances neurite outgrowth in PC12 cells via the activation of 5-HT<sub>3</sub> receptors and voltage-gated calcium channels. *J Neurosci Res* 84, 316-325.
- 2005**
1. Asaumi, M., Iijima, K., Sumioka, A., Ando-Iijima, K., Kirino, Y., Nakaya, T., and Suzuki, T. (2005). Interaction of N-terminal acetyltransferase with the cytoplasmic domain of  $\beta$ -amyloid precursor protein and its effect on  $A\beta$  secretion. *J Biochem* 137, 147-155.
  2. Sakamoto, T., Takatsuki, K., Kawahara, S., Kirino, Y., Niki, H., Mishina, M. (2005). Role of hippocampal NMDA receptors in trace eyeblink conditioning. *Brain Res* 1039, 130-136.
  3. Murakami, M., Kashiwadani, H., Kirino, Y., and Mori, K. (2005). State-Dependent Sensory Gating in Olfactory Cortex. *Neuron* 46, 285-296.
  4. Kato, Y., Takatsuki, K., Kawahara, S., Fukunaga, S., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2005). NMDA receptors play important roles in acquisition and expression of the eyeblink conditioned response in glutamate receptor subunit  $\delta 2$  mutant mice. *Neuroscience* 135, 1017-1023.
  5. Takehara-Nishiuchi, K., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2005). NMDA receptor-dependent processes in the medial prefrontal cortex are important for acquisition and early stage of consolidation during trace but not delay eyeblink conditioning. *Learn Mem* 12, 606-614.
  6. Takatsuki, K., Kawahara, S., Mishina, M., and Kirino, Y. (2005). Characterization of hippocampal theta rhythm in wild-type mice and glutamate receptor subunit  $\delta 2$  mutant mice during eyeblink conditioning with a short trace interval. *Brain Res* 1063, 159-167.
  7. Kubota, T., Shindo, Y., Tokuno, K., Komatsu, H., Ogawa, H., Kudo, S., Kitamura, Y., Suzuki, K., and Oka, K. (2005). Mitochondria are intracellular magnesium stores: investigation by simultaneous fluorescent imagings in PC12 cells. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res* 1744, 19-28.
  8. Watanabe, H., Takaya, T., Ogawa, H., Kitamura, Y., and Oka, K. (2005). Influence of mRNA and protein synthesis inhibitors on the long-term memory acquisition of classically conditioned earthworms. *Neurobiol Learn Mem* 83, 151-157.
  9. Komatsu, H., Miki, T., Citterio, D., Kubota, T., Shindoh, Y., Kitamura, Y., Oka, K., and Suzuki, K. (2005). Single molecular multianalyte ( $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ) fluorescent probe and applications to bioimaging. *J Am Chem Soc* 127, 10798-10799.
- 2004**
1. Murakami, M., Watanabe, S., Inoue, T., and Kirino, Y. (2004) Odor-evoked responses in the olfactory center neurons in the terrestrial slug. *J Neurobiol* 58, 369–378.
  2. Shirahata, T., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2004). Distribution of serotonin-like immunoreactive neurons in the slug *Limax valentianus*. *Cell Tissue Res* 315, 285-290.
  3. Inoue, T., Inokuma, Y., Watanabe, S., and Kirino, K. (2004). *In Vitro* Study of Odor-Evoked Behavior in a Terrestrial Mollusk. *J Neurophysiol* 91, 372-381.
  4. Watanabe, S., Shimozone S., and Kirino, Y. (2004). Optical Recording of Oscillatory Neural Activities in the Molluscan Brain. *Neurosci Lett* 359, 147-150.
  5. Ito, I., Kimura, T., Watanabe, S., Kirino, Y., Ito, E. (2004). Modulation of Two Oscillatory Networks in the Peripheral Olfactory System by  $\gamma$ -Aminobutyric Acid, Glutamate, and Acetylcholine in the Terrestrial Slug *Limax marginatu*. *J Neurobiol* 59, 304-318.
  6. Takehara, T., Kwahara, S., Munemoto, Y., Kuriyama, H., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2004). The N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type glutamate receptor GluR $\epsilon 2$  is important for delay and trace eyeblink conditioning in mice. *Neurosci Lett* 364, 43-47.
  7. Sakura, M., Kabetani, M., Watanabe, S., and Kirino, Y. (200). Impairment of olfactory discrimination by blockade of nitric oxide activity in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Neurosci Lett* 370, 257-261.
  8. Yasui, K., Matsuo, R., and Kirino, Y. (2004). Onset of amnesia is delayed with a decrease in inhibition of protein synthesis during odor-taste associative learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Zool Sci* 21, 1163-1166.
  9. Mizutani, K., Shimoi, T., Kitamura, Y., Ogawa, H., Oka, K. (2004). Modulation of motor patterns by sensory feedback



- during earthworm locomotion. *Neurosci Res* 48, 457-462.
10. Komatsu, H., Iwasawa, N., Citterio, D., Suzuki, Y., Kubota, T., Tokuno, K., Kitamura, Y., Oka, K., and Suzuki, K. (2004). Design and synthesis of highly-sensitive and-selective fluorescein-derived magnesium fluorescent probes and application to intracellular 3D-Mg<sup>2+</sup> imaging. *J Am Chem Soc* 126, 16353-16360.
  11. Kubota, T., Shindo, Y., Tokuno, K., Komatsu, H., Ogawa, H., Kitamura, Y., Suzuki, K., and Oka, K. (2004). Investigation of intracellular magnesium mobilization pathways I PC12 cells B simultaneous Mg-Ca fluorescent imaging. *J Am College of Nutrition* 23, 742S-4S.
  12. Yamaguchi, T., Kubota, T., Kanematsu, T., Nakayama, K., Hirata, M., and Yamamoto, T. (2004). Hypersensitivity to pentylentetrazol-induced convulsion in mice lacking the PLC-related inactive protein-1. *Brain Res* 1025, 237-240.
  13. Yamaguchi, T., Kubota, T., Watanabe, S., and Yamamoto, T. (2004). Activation of brain prostanoid EP3 receptors via arachidonic acid cascade during behavioral suppression induced by Delta8-tetrahydrocannabinol. *J Neurochem* 88, 148-154.

[英語総説]

1. Watanabe, S., Kirino, Y., Gelperin, A. (2008) "Neural and Molecular Mechanisms of Microcognition in *Limax*," *Learn. Mem.*, 15(9): 633-642.

[著書・訳書]

1. 鶴尾 隆, 桐野 豊, 工藤一郎, 辻 彰=共編 (2004). 「薬学21世紀日本への発信」 エルゼヴィア・ジャパン.
2. Kitamura, Y., Kobayashi, H., Tanishita, K., and Oka, K. (2004). *In vivo* NO measurements using a microcoaxial electrode, *Nitric Oxide Protocols 2nd ed. (Methods in Molecular Biology, Vol. 279)*, Humana Press, pp. 35-44.

[邦文総説・解説等]

1. 岸本泰司 (2004). 「瞬目反射条件付けの分子基盤: 小脳および海馬シナプス回路において」 *Molecular Medicine*, 41: 1120-1127
2. 川原茂敬, 桐野 豊 (2004). 「瞬目反射条件学習における上位中枢の支配」 *蛋白質核酸酵素*, 49: 493-498

[論説等、その他の出版物]

1. 桐野 豊(2008)「創薬科学・産学連携の推進と薬学総合研究棟の建築について」東京大学薬学部創立50周年記念文集、33-3
2. 桐野 豊(2008)「プロフェッショナルの提言ー日本よ、再浮上せよ！」序文
3. 桐野 豊(2008)「Boys, be ambitious！」徳島文理大学通信54号
4. 桐野 豊(2008)「母校(=母港)・徳島文理大学と薬友会」徳島文理大学薬友会報(創立30周年記念号)
5. 桐野 豊(2008)「医療情報をもっと薬局薬剤師へ」香川

- 県薬剤師会誌「かがやく」5月号
6. 桐野 豊(2008)「医療情報をもっと薬局薬剤師へ」NPO 法人 ドラッグ・ライフタイム・マネジメント・センター (DLMC) ニュースレター
  7. 桐野 豊(2008)「大学の認証評価について」徳島文理大学通信55号
  8. 桐野 豊(2008)「大学での勉強について」徳島文理大学通信56号
  9. 北村美一郎 (2008). 徳島文理大学香川薬学部における「早期体験学習」への取り組みー伸び続ける、真に実力のある薬学人の育成を目指して. 香川県薬剤師会会誌・かがやく 第130号, 64-65.
  10. 桐野 豊 (2007) 「巻頭言: 地方私立大学における教育研究について」生物物理, 47: 349 (2007)
  11. 桐野 豊 (2007) 「徳島文理大学香川薬学部生物物理学講座」かがやく(香川県薬剤師会機関誌) 7月号
  12. 桐野 豊 (2007) 「論壇: 21世紀型の短期大学を目指して」全私学新聞, 5月
  13. 桐野 豊 (2006) 「巻頭言: 外国人留学生の受け入れについて」かざらばし(徳島地域留学生交流推進協議会機関誌) 第16号, p.1
  14. 桐野 豊 (2005) 「薬学教育6年制が育てる薬剤師ー基礎薬学の取り組み」(特集: 薬学教育の新時代) 月刊薬事 47: 33-37.
  15. 桐野 豊 (2004) 「新教育制度下の薬学教育・研究」薬剤学 64: 262-265.
  16. 桐野 豊 (2004) 「薬学のこれからの発展に期待する」薬事日報, 正月特集号第II集、第10面(2004年1月1日号)

口頭発表・学会発表

\*2008年のみ

1. 北村美一郎, 桐野豊 (2008)、マウス聴性脳幹反応の加齢による変化、日本薬学会第128年会、3月26-28日、パシフィコ横浜、横浜市。
2. 北村美一郎, 桐野豊 (2008). 野生型マウスの加齢による聴性脳幹反応の変化、第1回日本生物物理学会中国四国支部大会、6月16日、高知大学 朝倉キャンパス、高知市。
3. 北村美一郎, 桐野豊 (2008)、野生型マウス C57BL/6J における聴性脳幹反応の加齢に伴う変化、第45回日本生物物理学会年会、12月3-5日、福岡国際会議場、博多市。
4. 岸本泰司, 桐野豊 (2008)、瞬目反射条件付け記憶成立に関与する内在性カンナビノイドの同定、日本薬学会第128回年会、3月26-28日、パシフィコ横浜、横浜市。
5. 岸本泰司, 和田教男, 桐野豊, 狩野方伸, 中西重忠 (2008). 運動記憶形成における小脳顆粒細胞シナプス機能の解明、第1回日本生物物理学会中国四国支部大会、6月16日、高知大学 朝倉キャンパス、高知市。
6. 岸本泰司, 桐野豊 (2008)、モノアシルグリセロールリパーゼ(MGL)阻害による瞬目反射条件付け記憶の消去障害、第30回日本神経科学学会大会、7月9-11日、東京国際フォーラム、東京。
7. 岸本泰司, 原田武志, 平井良枝, 中尾晴美, 中尾和貴, 桐



- 野豊、饗場篤 (2008)、Tet-OFF 遺伝子発現システムを用いた小脳学習における MAPK/ERK kinase 1 の機能解析、第 45 回日本生物物理学会年会、12 月 3-5 日、福岡国際会議場、博多市。
8. 岸本泰司、原田武志、饗場篤 (2008)、ヒト-動物共通学習パラダイムを用いた MAPK/ERK kinase 1 の分子機能解析、第 2 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、12 月 20-21 日、京都大学薬学部、京都市。
9. 窪田剛志、桐野豊 (2008)、肥満マウスのトレース瞬目反射条件付け学習におけるカンナビノイドシステムの関与 (ポスター)、日本理学会第 128 年会、3 月 17-19 日、パシフィコ横浜、横浜市
10. 窪田剛志、桐野豊 (2008)、肥満モデルマウスの瞬目反射条件付け学習におけるカンナビノイドシステムの関与 (ポスター)、第 46 回日本生物物理学会年会、12 月 3-5 日、福岡国際会議場、福岡市

- 日本生化学会 評議員  
 (社)日本薬学会「薬学教育改革大学人会議」幹事  
 (財)薬学振興会理事  
 (独)科学技術振興機構産学連携本部開発部プログラムオフィサー  
 NPO 法人 医薬品ライフタイムマネジメントセンター理事  
 NPO 法人 日中産学官協力機構顧問  
 (財)徳島県文化振興財団理事  
 文部科学省「ターゲットタンパク研究プロジェクト」推進委員会委員  
 (独)科学技術振興機構「戦略的創造研究推進事業 さきがけ研究」領域アドバイザー  
 (独)産業技術総合研究所機関発生工学研究ラボ 外部評価委員会委員長  
 徳島県「知的クラスター構想策定委員会」委員長  
 (財)かがわ産業支援財団「糖質バイオクラスター形成事業外部評価委員会」委員長  
 香川県「瀬戸内国際芸術祭実行委員会」委員  
 (財)蓬庵社 理事  
 文部科学省「戦略的産学連携支援事業選定委員会」委員  
 徳島県「科学技術振興計画策定委員会」委員長  
 (財)かがわ産業支援財団「都市エリア産学官連携促進事業(発展型) -特徴ある糖質の機能を生かした健康バイオ産業の創出」外部評価委員会・委員長  
 文部科学省「ターゲットタンパク研究プロジェクト」推進委員会・化合物外部提供検討ワーキンググループ 委員長  
 経済産業省・四国産業振興局「地域イノベーション創出研究開発事業(非鉄精錬フロー活用型窒素同位体分離・濃縮及び利用技術の開発)」プロジェクト推進委員会委員長  
 香川県「ジェネリック医薬品安心使用促進協議会」会長  
 (独)大学評価・学位授与機構「学位審査会 医学・薬学専門委員会」委員  
 (社)薬学教育評価機構 理事

**社会貢献**

**桐野 豊**

1) 公開講座、講演、啓発活動

- 年始挨拶 香川県「県民グラフ」  
 徳島文理大学公開講座 2008「各界トップと考える地域再浮上の針路」(連続 6 回の講演)の企画、司会、出版  
 講演「齧歯類における瞬目反射学条件付けの分子神経機構」  
 大塚化学探索研究所 2 月 7 日  
 香川大学医学部「香川メディカルサイエンスフォーラム」講演 2 月 28 日  
 三本松高等学校・進路講演会 7 月 15 日  
 「頑張る中小企業振興講座」記者発表会(徳島県と合同で) 7 月 28 日  
 米子松蔭高校・進路講演会 8 月 22 日  
 独立行政法人 科学技術振興機構 平成 20 年度 地域科学技術理解増進活動推進事業・高校生のサイエンスキャンプ「こころの仕組みに迫る脳研究」スーパーバイザー 9 月 23 日  
 徳島県「経済飛躍サミット」10 月 16 日  
 独立行政法人 日本学術振興会 平成 20 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「よ～く見てみよう!脳の神経とかたちとはたらき」スーパーバイザー 10 月 19 日  
 城東高校・進路講演会 10 月 23 日  
 総務省・徳島県「ICT 未来フェスタ in 徳島・ICT とすこやか医療・福祉シンポジウム」(フレアとくしま プライダルコアときわホール) 11 月 7 日  
 香川大学医学部 3 年生・文理大香川キャンパス見学会・基礎生物科学講演会 11 月 21 日  
 講演「医療情報をもっと薬局薬剤師へ」徳島大学薬学部卒業教育公開講座 12 月 6 日
- 2) 学会、学外審議会等  
 日本生物物理学会四国支部長、平成 21 年度年会実行委員長  
 日本神経化学会 評議員

**北村美一郎**

- 日本生物物理学会 編集委員  
 日本生物物理学会 中国四国支部 役員(庶務)  
 第 47 回 日本生物物理学会年会 実行委員  
 独立行政法人 科学技術振興機構 平成 20 年度 地域科学技術理解増進活動推進事業・高校生のサイエンスキャンプ「こころの仕組みに迫る脳研究」 助手  
 独立行政法人 日本学術振興会 平成 20 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「よ～く見てみよう!脳の神経とかたちとはたらき」 実施担当者

**岸本泰司**

- サイエンスキャンプ講師「ノックアウトマウスを用いた情動の観察」(H20 年度 JST) (2008 年 9/23, 徳島文理大学香川キャンパス)



## 生物物理学講座

独立行政法人 日本学術振興会 平成 20 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  
「よ～く見てみよう！脳の神経とかたちとはたらき」  
実施担当者

第 47 回 日本生物物理学学会年会 実行委員

窪田剛志

高校生のためのサイエンスキャンプ講師 9/23

第 47 回 日本生物物理学学会年会 実行委員

### 管理・運営に係ること

桐野 豊

学長

部局長会 議長

合同教授会 議長

学部長懇談会 議長

ユニット長等懇談会 議長

香川キャンパス合同教授懇談会 議長

徳島文理中学高等学校 卒業式 来賓挨拶

徳島文理小学校 卒業式 来賓出席

徳島文理大学付属幼稚園 修了式 学長挨拶

徳島文理大学・徳島文理大学短期大学部卒業式学長式辞（徳島キャンパス）

徳島文理大学・木賊今文理大学短期大学部卒業式学長式辞（香川キャンパス）

2008 年度大学案内 学長挨拶

徳島文理大学・徳島文理大学短期大学部入学式学長式辞（徳島キャンパス）

徳島文理大学・木賊今文理大学短期大学部入学式学長式辞（香川キャンパス）

徳島文理中学高等学校 入学式 来賓挨拶

徳島文理小学校 入学式 来賓出席

徳島文理大学付属幼稚園 入園式 学長挨拶

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総合医療教育研究コンソーシアム」事業統括

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・現職・離退職薬剤師を対象とした副作用診断教育プログラム」評価委員

山城祭パンフレット 学長挨拶

杏樹祭パンフレット 学長挨拶

記者懇談会 5 月 1 日（徳島）、6 月 27 日（香川）

音楽系学科等設置短期大学理事長・学長懇談会 5 月 12 日

日本短期大学協会総会 5 月 13 日

愛媛県・中予進学説明会 5 月 27 日

愛媛県・南予進学説明会 5 月 28 日

香川県進学説明会 5 月 30 日

私立薬科大学協会総会 6 月 3 日、11 月 25 日

薬用植物に関する講演会・観察会 6 月 7,8 日

「保護者会・後援会」役員会 6 月 9 日

徳島地区進学説明会 7 月 9 日

東讃地区進学説明会 7 月 16 日

徳島文理大学アカデミック・フェア（特色ある教育研究・共同研究発表会） 7 月 17 日

保護者会和歌山支部総会 8 月 17 日

保護者会愛媛支部総会 8 月 18 日

保護者会香川支部総会 8 月 24 日

保護者会福岡支部総会 8 月 25 日

「しゃべり場徳島（飯泉県知事と学生との対話）」開会挨拶 10 月 9 日

音楽学部「四国巡礼キャラバンコンサート」西条市丹原文化会館 10 月 12 日

学長主催「山本義彦氏講演会」10 月 23 日（徳島キャンパス）、24 日（香川キャンパス）

香川薬学部 OSCE 評価者養成講演会 11 月 30 日

徳島文理大学コンソーシアム会議 12 月 9 日

オープンキャンパス（香川キャンパス、徳島キャンパス）

北村美一郎

徳島文理大学・倫理審査委員

香川薬学部・OSCE 委員

香川薬学部・学生委員

香川薬学部・早期体験学習委員

香川薬学部・総務委員

香川薬学部・卒業試験実施委員

第 2 回オープンキャンパス 進路相談担当（香川キャンパス）

岸本泰司

早期体験学習

OSCE トライアル実施委員

第 1, 2 回オープンキャンパス体験実習担当

窪田剛志

早期体験学習

OSCE トライアル実施委員

第 3 回オープンキャンパス体験実習・調剤体験学習担当

### その他、新聞報道等



## 病態生理学講座

### Laboratory of Neurophysiology

#### 教員

- 教授 小西史朗 着任年月日：2006年 4月 1日  
 最終学歴：1973年 3月東京医科歯科大学医学研究科博士課程修了。医学博士  
 前職：早稲田大学先端バイオ研究所 教授
- 准教授 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)
- 助教 栗生俊彦 着任年月日：2006年 4月 1日  
 最終学歴：1998年 3月大阪大学大学院博士後期課程修了。理学博士  
 前職：東京医科歯科大学 COE 脳統合機能拠点形成特別研究員
- 助教 益岡尚由 着任年月日：2008年 4月 1日  
 最終学歴：2008年 3月岡山大学大学院博士後期課程修了。博士(薬学)

- 客員教授 内藤 豊 (筑波大学名誉教授)  
 博士研究員 朱 小明  
 実験補助員 得丸慶子  
 実験補助員 富永洋子  
 大学院博士課程 D3 Xue Jiugang (薛 久剛)  
 大学院修士課程 M1 柏野政紀・重岡宏奈・米本将人・田端 賢

#### 教育の概要

担当科目：病態生理学1および2 (小西・富永)  
 臨床生化学 (小西)  
 薬学実習3A (小西・富永・栗生・益岡)  
 特別実習 (小西・富永・栗生・益岡)  
 総合薬学演習 (小西・富永・栗生・益岡)  
 卒業実習 (小西・富永・栗生・益岡)

本講座では「病態生理学1・2」および「臨床生化学」の二科目の講義を担当する。この他、国試対策講義で基礎薬学IIおよび医療薬学IとIIの一部を担当する。2007年度は病態生理学2を3年前期学生に講義した。病態生理学では、薬の立場から医療に係わる薬剤師として必要な病気の発症機構、診断の要点、薬物治療の原理と実際などを学習することを目標とした。

また、2008年秋から始まった薬学実習3Aでは、神経筋接合部の疾患モデルとして横隔膜神経筋標本を用いて神経伝達と筋収縮の性質と神経筋接合部に作用する薬物の効果を実習した。さらにラット脳スライスに光学イメージングを応用して、

神経疾患に関連したシナプス機構や薬物作用を学習した。講義、自習では、大半の学生は、意図した目標を達成した。

講義で今後改善すべき点は、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、学生も参加できる要素を加味した授業に配慮した。(2) このため演習(チュートリアル)方式を取り入れた。予め質問課題を知らせて、学生が独自に調査、検討し、その結果を全員の前で発表し議論する機会を与えた。(3) このような演習形式の授業形態は学生に新鮮野のようで概ね好評であったが、時間的制約のため不十分であった。(4) 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。昨年度と同様に講義スライドのPDFファイルをウェブ上に載せ、事前に学生がアクセスして予習できるようにした。(5) これと並行して、レジメ(プリント)も配布したので、学生には概ね好評ではあった。

講義内容を分かりやすく伝達するための話し方、教材の作り方などをさらに研究、改善すべきである。また薬学生に最適の病態生理学に関する教科書を準備することも必要であろう。

講座に所属する4年生を対象に国家試験対策として、前期は学部で行われる基礎力講義の内容をグループ学習した。また、後期は国家試験過去問題について、分野別に細分化して分類したプリントを作成し、配布した。特定の分野毎に過去問題をまとめて解くことにより、その分野の重要なポイントを洗い出しながら学習した。このことにより、単なる過去問の丸暗記ではなく、理解することを目指した。しかし、講座に所属する学生の教育、研究の進め方については、引き続き重要な検討課題の一つである。

#### 研究の概要

昨年度2007年4月から、神経科学研究所が拡充され、当講座のスタッフも香川薬学部教員と併任の形で、以下のような研究活動を開始した(なお、小西は本研究所所長を兼務している)。2008年10月、私立大学戦略的研究基盤形成事業の「研究拠点を形成する研究」として神経科学研究所が中心となって申請した「アルツハイマー病の初期発症機構の解明と早期診断法の確立」(代表・小西史朗)の課題が採択され、研究プロジェクトを開始した。

当講座では脳神経科学の研究を実施しており、研究目標の概要は以下の五つである。(I) 抑制性GABAシナプス伝達の可塑性を制御する細胞・分子機構の解明(小西・栗生・益岡)、

(II) 興奮および抑制性シナプス活動を可視化するためのイメージング法の構築(富永・栗生・小西)、(III) 神経伝達物質受容体のシナプス部位配送を支配する分子基盤の解明(栗生・益岡・小西)および(IV) GABA シナプスに関連した精神疾患治療薬を指向した創薬基盤の探索(小西・栗生・益岡)。今年度からは、あらたに(V) アルツハイマー病に関連したシナプス機構に関する研究も開始した。これらの研究目標の背景を以下に述べる(小西・栗生・益岡)。

運動や喜怒哀楽(感情)、さらには知情意のような多彩な生理機能を支配する脳の働きは、神経細胞のつぎ目であるシナプスにおける情報伝達およびその制御機構のうえに成り立っている。外界からの刺激の繰返し、すなわち経験などの情報は脳内シナプスに蓄積され、これによって脳が出来事などの事象や手続きを記憶学習できる。したがって、脳内シナプス、すなわち興奮および抑制性シナプスは、脳の働きを支える基本的な装置として重要な役割を果たしている。これら二種類のシナプスでは、それぞれグルタミン酸およびGABAのような化学メッセンジャー(神経伝達物質)を利用した化学伝達によって情報が処理されている。

このような脳内シナプスの伝達効率(シナプス強度つまり情報処理の程度)は、様々な化学物質で仲介される調節機構によって修飾されており、この伝達効率を変調する仕組みはシナプス可塑性と呼ばれ、学習記憶など脳機能を支える重要な役割を担っている。この伝達効率を支配するシナプス可塑性の仕組みに異常がおこると、不安、うつ、認知障害や統合失調症など多くの精神疾患の発症にいたる。これら精神機能の疾患を改善し克服するためには、シナプス伝達の制御機構を解明し、神経伝達物質受容体などのシナプス関連分子を標的とした有効な治療薬の考案が大切である。したがって『脳の働きに関する創薬』を実現させるには、脳内シナプス可塑性の制御機構に関与する細胞・分子的メカニズムを理解することが、不可欠の重要なステップとなる。このような創薬基盤を達成することを、本講座の研究目的の一つとしている。

これまで本講座では、とくにGABA作動性の抑制性シナプスに焦点を絞って研究を進めている。その理由は、正常な脳の働きは抑制性GABAシナプスの活動に強く依存しているにもかかわらず、興奮性シナプスに比べて抑制性シナプスの研究は著しく立ち遅れていたことであった。抑制性GABAシナプスの脳機能に果たす重要性は、たとえばGABAシナプス作動薬であるベンゾジアゼピン類が今日の医療で最も多く処方されている薬物である事実からも容易にうかがわれる。したがってGABAシナプスの働きやその制御の仕組みを解明することは、脳機能の基礎的な理解を深めるだけでなく、脳機能の異常に関連した疾患を治療するための創薬応用にも資する大きな意義があるといえる。このような意図で研究を進め最近数年間の研究から、GABAシナプスの働きは多様な化学メッ

センジャにより巧妙に制御されていることを明らかにしてきた。大別するとGABAシナプスの伝達効率は、これまで知られていなかった三種類の分子メカニズムによって制御されていることが示されてきた(発表論文リストを参照)。

第一の機構では、モノアミン(ノルアドレナリンやセロトニン)さらにプリン化合物(ATPなど)によってGABAシナプスの伝達効率が短期的および長期的に増強される。この機構には、前シナプス神経終末からの神経伝達物質GABAの放出機構の促進と後シナプス標的細胞におけるGABAレセプター(受容体)感受性の増加が分子基盤として関与することが明らかにされてきている。

第二に、これまで興奮性神経伝達物質の代表と考えられてきたグルタミン酸が、GABAシナプスにおける前シナプス終末からのGABA放出を阻害する前シナプス抑制も起こすことを発見した。またこの作用は、これまでもっぱら興奮性信号を受け渡すと考えられてきたAMPA型グルタミン酸受容体によって仲介されることが示され、この受容体が刺激されると前シナプス終末の電位依存性カルシウムチャネル活性が抑制されGABA放出阻害にいたることが明らかにされた。

GABAシナプス周辺における第三の新しいシナプス機構は、受容体クロストークの発見である。抑制性ニューロンから放出されたGABAは、興奮性シナプス周辺部の代謝型GABA<sub>B</sub>受容体を刺激してもう一方の代謝型グルタミン酸受容体の働きを著明に促進することが証明された。これらの例からも明らかのように、興奮および抑制性シナプスの間には多様な伝達制御様式が存在し、これらは精神疾患を治療するための創薬にとって格好の薬物標的なることが強く期待される。

これらの事実に基づき、当講座では抑制性GABAシナプスの働きと制御の仕組みをさらに解明することを試みると同時に、抑制性シナプス活動を可視化してGABAシナプスの働きに影響する選択的作用薬を探索スクリーニングできるシステムを構築する研究プロジェクトも進めている。

またこれまで富永らが蓄積してきた知見や経験に基づいて、膜電位感受性色素を用いてシナプス活動を可視化する光計測(イメージング)法を改良して、脳が記憶し思考する仕組み(学習記憶のシナプス機構)を理解しようとしている。このような試みによって、脳の働きに関する基礎的理解が進むと同時に、臨床応用の可能性が開かれることを期待している。

当講座では、主に三種類の研究手法を用いて仕事を進めている。脳の働きを理解するための研究は、トップダウンとボトムアップの戦略がとられており、前者では、生きた動物の脳内ニューロン活動を計測して各種の脳機能や行動との関係性を理解しようとする。後者の試みでは、脳を構成する部品すなわち神経伝達物質、受容体やイオンチャネルなどの基本素



子に注目して、それらの働きを単一神経細胞さらにはシナプスのレベルで解析する。これによって、脳の素過程となっているメカニズム（細胞分子機構）を知り、脳の動作原理や脳全体の仕組みの理解に迫ろうとしている。

このような状況で、当講座では以下のような戦略を組合わせて研究を推進する工夫をしている。第一に、ラットやマウスの脳から切片（スライス）を作り、試験管内の生理的食塩水の中で神経回路を活かしながら維持して、シナプス反応（活動）を電気的信号あるいは膜電位感受性色素による光学的信号として記録し、シナプスの働きとその制御の仕組みを追究している。このような実験では、脳スライスを顕微鏡で観察しながら活きた単一ニューロンから、微小ガラスキャピラリー電極と高感度増幅器を用いたパッチクランプ法によってシナプス反応を記録し、同時に光学的計測もおこなう。こうして記録される電気・光学的信号のデータをコンピュータに取り込み解析して、信号の生理的意味と脳機能との関係を理解しようとしている。

第二に、脳内の個々のニューロンを分散培養によって試験管内で維持し、培養下に形成されたシナプスを実験系として利用する。分子生物学的手法で、受容体やその足場蛋白などシナプス機能分子をコードする遺伝子を培養ニューロンに導入し、蛍光標識した機能分子を発現させて、シナプス部位への輸送過程を二光子・共焦点レーザー顕微鏡で観察する。さらに、シナプス活動がこれら機能分子の移動、動態に与える影響を計測する技術も開発する。これによってシナプスの構造と機能の関係を探ろうとしている。これらの実験手技には、栗生が習熟している。

さらには、完全な脳により近い神経回路網の保持された脳スライスや単離脳標本を実験系として利用し、膜電位感受性色素をプローブとして用い顕微鏡、高感度カメラによる光計測（イメージング）法によってニューロン群の発火活動パターンを検出し、神経回路網および抑制性 GABA シナプスに依存した脳内のシナプス可塑性あるいは記憶学習の獲得、維持に関与する仕組みを解明しようとしている。これら三方向からのアプローチを相補的に組合わせて、前述の I から IV の研究目標を達成しようとしている。

客員教授の内藤は細胞内ガラス微小毛細管浸透圧計の完成に必要な予備実験として、ゾウリムシ細胞内に挿入した毛細管により、外液浸透圧を変えたときの細胞内圧の変化を測定し、細胞質中の浸透圧不活性部の割合を求めている。

今年度から「国試対策講義・演習」が始まり、ほとんどの時間をこれに費やして、研究の進展は乏しかった。神経科学研究所の拡充に伴って、教育のみならず研究の発展が望まれる。アルツハイマー病に関する研究プロジェクトでは、3種類のモデルマウスを導入し、研究を開始した。

競争的研究資金については、以下の課題が採択された：

(1) 特定領域研究（分子脳科学）「伝達物質受容体クロストークを仲介する分子機構の解明」（課題番号 18022039）2006年～2008年（代表者・小西史朗）

(2) 基盤研究（A）「抑制性シナプス制御機構の解明と創薬基盤の探索」（課題番号 18200026）2006年～2009年（代表者・小西史朗）

(3) 平成21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）「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-」（H20-化学-一般-009）2008年～2010年（分担：富永貴志）

(4) 平成21年度 特色ある教育研究「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の開発」（代表・富永貴志）

(5) 基盤研究（C）「抑制性シナプス可塑性を制御する分子機構の解明」（課題番号 20500296）2008年～2011年（代表・栗生俊彦）

(6) 平成21年度 武田科学振興財団研究助成金・薬学系研究奨励「分子動態イメージング法を用いた抑制性シナプス制御機構の解明と創薬への応用」2008年～2010年（栗生俊彦）

(7) 特定領域研究（神経回路機能）「抑制性シナプスの長期増強を仲介する分子機構の解明」（課題番号 20021027）2008年～2010年（代表・小西史朗）

(8) 平成20年度・私立大学戦略的研究基盤形成事業（研究拠点を形成する研究）「アルツハイマー病の初期発症機構の解明と早期診断法の確立」（事業番号 S0891080）2008年～2013年（代表・小西史朗）

(9) 2008年度・アストラゼネカ・リサーチ・グラント 2008「Elucidation of cellular and molecular mechanisms underlying synaptic dysfunctions at early stage of the abnormality in Alzheimer disease mouse models」（代表・小西史朗）

外部機関との共同研究：

(1) シンガポール国立 Nanyang 工科大学・生物科学部で NMRC(National Medical Research Council)研究資金で支援される研究課題「漢方薬 TCM 成分から精神神経疾患治療薬の探索」（2005年～2008年）を代表として James Tam 学部長、Alex Gong 助教授と共同で実施している（小西）。また、Nanyang 工科大学の Visiting Professor として「Neurobiology コース」の講義・演習を担当している。

(2) 富永は理化学研究所脳科学総合研究センターの創発知能ダイナミクス研究チーム（山口陽子チームリーダー）の客員研究員となっており、共同研究「海馬神経回路における周期性神経活動による記憶形成機構の解明」（2005年～2009年）



を行う共同研究経費を理化学研究所より受けている。また、産業技術総合研究所高島一郎グループリーダー、梶原利一研究員との共同研究 (European Journal of Neuroscience, 2007 で一部成果を公表、表紙にも採用された) を継続し、さらに、Picower Center for Learning and memory (PCLM), MIT の利根川進教授の研究室との共同研究では、6月15日から8月31日まで MIT に招待され共同研究を実施した。また東北大学生命情報研究科飯島敏夫教授の研究室との共同研究を開始し、2008年の始めに論文が出版された。また、ブレインビジョン社との共同研究も進んでおり、平成18年度に「特色ある教育研究」で採択された課題「新規創薬アッセイ・実習用電気生理計測ロボットの開発」で開発した光計測システムの改良をつづけ、本学の実習に採用するに至った。このシステムは市販もされるようになり、これまでに東大をはじめとするいくつかの大学院大学で採用されている。また、国立研究所でも脳に対する毒性試験の分野への応用を目指して採用が決定している。一方、JST の支援を受けてオリンパス光学と共同で開発した新規の超高速共焦点顕微鏡は開発に成功し、共焦点像をカメラの読み出し速度の限界速度 (10000 フレーム/秒) で読み出すことに成功した。

(3) 栗生は、東京大学大学院医学系研究科・医学部・神経細胞生物学 岡部繁男教授との共同研究「興奮性シナプス足場蛋白質 GKAP/SAPAP の動態制御機構」及び「微小管結合蛋白 DCLK1 の神経細胞内機能」を継続している。東京大学医学研究所・癌細胞シグナル分野 (山本雅教授) 中澤敬信助教との共同研究「NMDA 受容体結合蛋白質 p250GAP によるスパイン形態形成制御」の論文が公表された (Journal of Neurochemistry, 2008)。また、東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所の客員研究員として、同研究所・分子神経生理 岡戸晴生副参事研究員と研究協力関係を継続している。

---

### 外部誌上发表表

---

\* 2004 年以降 2008 年まで

#### [原著論文]

#### 2008

1. Koganezawa, N., Taguchi, A., Tominaga, T., Ohara, S., Tsutsui, K., Witter, M.P., and Iijima, T. (2008). Significance of the deep layers of entorhinal cortex for transfer of both perirhinal and amygdala inputs to the hippocampus. *Neurosci Res* 61, 172-181.
2. Masuoka, T., Saito, S., and Kamei, C. (2008). Role of hippocampal ionotropic glutamate receptors on H1 antagonist-induced memory deficit in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 197, 107-114.
3. Nakazawa, T., Kuriu, T., Tezuka, T., Umemori, H., Okabe, S., Yamamoto, T. (2008). Regulation of dendritic spine morphology by an NMDA receptor-associated Rho GTPase-activating protein, p250GAP. *J Neurochem* 105(4), 1384-1393.

#### 2007

1. Kajiwar, R., Tominaga, T., and Takashima, I. (2007). Olfactory information converges in the amygdaloid cortex

via the piriform and entorhinal cortices: observations in the guinea pig isolated whole-brain preparation. *Eur J Neurosci* 25, 3648-3658.

2. Abe, I., Abe, T., Lou, W., Masuoka, T., and Noguchi, H. (2007) Site-directed mutagenesis of conserved aromatic residues in rat squalene epoxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 352(1), 259-263.
3. Masuoka, T., and Kamei, C. (2007) Role of hippocampal H<sub>1</sub> receptors in radial maze performance and in hippocampal theta activity in rats. *Brain Res Bull* 73(4-6), 231-237.
4. Sun, X.L., Ito, H., Masuoka, T., Kamei, C., and Hatano, T. (2007) Effect of *polygala tenuifolia* root extract on scopolamine-induced impairment of rat spatial cognition in an eight-arm radial maze task. *Biol Pharm Bull* 30(9), 1727-1731.
5. Mikami, A., Masuoka, T., Yasuda, M., Yamamoto, Y., and Kamei, C. (2007) Participation of cholinergic system in memory deficits induced by blockade of hippocampal mGlu<sub>1</sub> receptors. *Eur J Pharmacol* 575(1-3), 82-86.
6. Masuoka, T., Mikami, A., Yasuda, M., Shinomiya, K., and Kamei, C. (2007) Effects of histamine H<sub>1</sub> receptor antagonists on the hippocampal theta rhythm during spatial memory performance in rats. *Eur J Pharmacol* 576(1-3), 77-82.

#### 2006

1. Satake, S., Song, S. Y., Cao, Q., Satoh, H., Rusakov, D. A., Yanagawa, Y., Ling, E. A., Imoto, K., and Konishi, S. (2006). Characterization of AMPA receptors targeted by the climbing fiber transmitter mediating presynaptic inhibition of GABAergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *J Neurosci* 26, 2278-2289.
2. Nagano, M., Saitow, F., Haneda, E., Konishi, S., Hayashi, M., and Suzuki, H. (2006). Distribution and pharmacological characterization of primate NK-1 and NK-3 tachykinin receptors in the central nervous system of the rhesus monkey. *Br J Pharmacol* 147, 316-323.
3. Kuriu, T., Inoue, A., Bito, H., Sobue, K., and Okabe, S. (2006). Differential control of postsynaptic density scaffolds via actin-dependent and -independent mechanisms. *J Neurosci* 26, 7693-7706.
4. Masuoka, T., Fujii, Y., and Kamei, C. (2006) Effect of scopolamine on the hippocampal theta rhythm during an eight-arm radial maze task in rats. *Eur J Pharmacol* 539(1-2), 76-80.
5. Masuoka, T., Fujii, Y., and Kamei, C. (2006) Participation of the hippocampal theta rhythm in memory formation for an eight-arm radial maze task in rats. *Brain Res* 1103(1), 159-163.
6. Masuoka, N., Sugiyama, H., Ishibashi, N., Wang, D.H., Masuoka, T., Kodama, H., and Nakano, T. (2006) Characterization of acatalasemic erythrocytes treated with low and high dose hydrogen peroxide: Hemolysis and aggregation. *J Biol Chem* 281, 21728-21734.
7. Takiguchi, A., Masuoka, T., Yamamoto, Y., Mikami, A., and Kamei, C. (2006) Potentiation of ethanol in spatial memory deficits induced by some benzodiazepines. *J Pharmacol Sci* 101(4), 325-328.

#### 2005

1. Saitow, F., Suzuki, H., and Konishi, S. (2005). beta-Adrenoceptor-mediated long-term up-regulation of the release machinery at rat cerebellar GABAergic synapses. *J Physiol* 565, 487-502.
2. Saitow, F., Murakoshi, T., Suzuki, H., and Konishi, S. (2005). Metabotropic P2Y purinoceptor-mediated presynaptic and postsynaptic enhancement of cerebellar GABAergic transmission. *J Neurosci* 25, 2108-2116.
3. Rusakov, D. A., Saitow, F., Lehre, K. P., and Konishi, S. (2005).





Modulation of presynaptic  $Ca^{2+}$  entry by AMPA receptors at individual GABAergic synapses in the cerebellum. *J Neurosci* 25, 4930-4940.

- Mann, E. O., Tominaga, T., Ichikawa, M., and Greenfield, S. A. (2005). Cholinergic modulation of the spatiotemporal pattern of hippocampal activity in vitro. *Neuropharmacology* 48, 118-133.
- Iwamoto, M., Sugino, K., Allen, R. D. and Naitoh, Y. (2005) Cell volume control in *Paramecium*: factors that activate the control mechanisms. *J. Exp. Biol.* **208**, 523-537.
- Shinomiya, K., Inoue, T., Utsu, Y., Tokunaga, S., Masuoka, T., Ohmori, A., and Kamei, C. (2005) Effects of kava-kava extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. *Psychopharmacology (Berl)* 180(3), 564-569.
- Shinomiya, K., Inoue, T., Utsu, Y., Tokunaga, S., Masuoka, T., Ohmori, A., and Kamei, C. (2005) Hypnotic activities of chamomile and passiflora extracts in sleep-disturbed rats. *Biol Pharm Bull* 28(5), 808-810.

#### 2004

- Satake, S., Saitow, F., Rusakov, D., and Konishi, S. (2004). AMPA receptor-mediated presynaptic inhibition at cerebellar GABAergic synapses: a characterization of molecular mechanisms. *Eur J Neurosci* 19, 2464-2474.
- Nagai, T., Yamada, S., Tominaga, T., Ichikawa, M., and Miyawaki, A. (2004). Expanded dynamic range of fluorescent indicators for  $Ca^{2+}$  by circularly permuted yellow fluorescent proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 10554-10559.
- Ikeda, M., Suzuki, S., Kishio, M., Hirono, M., Sugiyama, T., Matsuura, J., Suzuki, T., Sota, T., Allen, C. N., Konishi, S., and Yoshioka, T. (2004). Hydrogen-deuterium exchange effects on beta-endorphin release from AtT20 murine pituitary tumor cells. *Biophys J* 86, 565-575.

#### [英文総説・単行本]

- 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*. CRC Press, David H. Evans ed.
- Konishi, S., Ono Y., Zhu X.-M., Kuriu, T., Tominaga, T. and Saitow F. (2007) Neuron-Glia Communication: Involvements of Glial Cells in Synaptic Transmission. In *Trends in Glia Research - Basic and Applied*, edit. by S. Thameem and Eng-Ang Ling, pp.139-152, Research Signpost, Kerala.

#### [邦文本]

- 富永貴志 「"細胞内小器官 収縮胞の動きと機能"」, 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 共立出版社 (印刷中)

#### [邦文総説・解説等]

- 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
- 益岡尚由, 西賀美幸, 陳 忠, 亀井千晃(2006). 「学習・記憶に対する脳内ヒスタミンの役割」 *日本神経精神薬理学雑誌*, 26(4): 141-148.
- 亀井千晃, 四宮一昭, 益岡尚由, 安達 豊, 加藤晶子, 山元誉子(2004). 「黒豆茶による肥満抑制効果について; 第1章 SHRの体重および血圧に対する影響 (分担執筆)」 *New Food Industry*, 46(9):16-19.

- Konishi, S. (2008) Reciprocal interactions between excitatory and inhibitory synapses in the cerebellar cortex. Symposium on "Modulation of Neurotransmission by Diffusible Factors" organized by Kano M., 85th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (Tokyo), March
- Tominaga, T. and Tominaga, Y. (2008) The impact of GABAA-mediated inhibition in signal propagation of rat hippocampal slices examined with membrane potential response profiles of CA1 pyramidal cells with voltage-sensitive dye optical imaging. Program No. 136.7. 2008 Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2008. Online.
- Taguchi, A., Koganezawa, N., Tominaga, T., Ohara, S., Tsutsui, K.-I., Witter, MP, Iijima, T. (2008) Significance of the deep layers of entorhinal cortex for transfer of both perirhinal and amygdala inputs to the hippocampus. Program No. 738.12. 2008 Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2008. Online.
- 富永貴志, 富永洋子. (2008) テタヌス様ガンマバンド刺激によって海馬スライス標本のCA1野で引き起こされる神経回路網応答, 第46回日本生物物理学会年会, 福岡
- 富永貴志, 富永洋子. (2008) 海馬スライス標本CA1野の神経興奮伝達におけるフィードフォワード抑制の大きさの細胞内分布を膜電位感受性色素により計測した, 第31回日本神経科学大会 / Neuroscience2008, 東京
- 田口綾香, 小金澤紀子, 富永貴志, 大原慎也, 筒井健一郎, Menno Witter, 飯島敏夫. (2008) 感覚入力と情動性入力の海馬への情報伝達における嗅内皮質深層の役割. 第31回日本神経科学大会 / Neuroscience2008, 東京
- Masuoka, T., Tokumaru, K., Kuriu, T., Konishi, S. (2008) Crosstalk between GABA<sub>B</sub> receptors and group I metabotropic glutamate receptors in mouse dorsal root ganglion neurons Program No. 823.10 Neuroscience Meeting Planner. Society for Neuroscience 2008. Washington, DC, November
- 益岡尚由, 得丸慶子, 小西史朗. (2008) マウス後根神経節細胞における機能的グループ I 代謝型グルタミン酸受容体の存在, 第31回日本神経科学大会, 東京
- Sun, X.L., Ito, H., Masuoka, T., Kamei, C., Hatano, T. (2008) Effect of Phenolic Compounds in Traditional Sino-Japanese Herbal Medicines on the Impairment of Rat Spatial Cognition, *Phytochemical Society of North America Annual Meeting Washington, June*
- 孫 秀蘭, 伊東秀之, 益岡尚由, 亀井千晃, 波多野 力. (2008) 釣藤鈎のスコポラミン誘発ラット空間認知障害改善効果. 第25回和漢医薬学会学術大会, 大阪

#### 特許

- 柳川右千夫・小西史朗ほか(2005) 「小脳 GABA トランスポーター遺伝子欠損マウス」特許 2005-35361
- 小西史朗・鈴木秀典・柳川右千夫(2002) 「非ヒト遺伝子改変動物およびその応用」特許 342969
- Tominaga, T., Ichikawa M (2002) Experimental apparatus for sliced specimen of biological tissue and specimen holder US 6,448,063 B2 US patent
- 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.
- 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**

学術雑誌 (Eur J Neurosci, J Neurophysiol, J Physiol) の論文査読 (小西)

シンガポール国立 Nanyang 工科大学・生物科学部の客員教授として Neurobiology コースの講義および演習を担当 (小西)

Journal of Experimental Biology (Cambridge, UK)への投稿論文の審査を時々やっている。(内藤)

**管理・運営に係ること**

小西：薬科学科長、動物舎管理運営委員、薬剤師国家試験問題検討委員、神経科学研究所長。

富永：国家試験対策委員、年報編集委員、CBT 委員、入試委員

小西・富永・栗生：JST に後援されたサイエンスキャンプ「脳神経研究の面白さを満喫しよう」で実習を担当した。内容は以下の概要で実施した。(1) 海馬スライスによる神経活動のイメージング、(2) 培養単一ニューロンにおける神経伝達物質受容体局在の共焦点レーザー顕微鏡による観察、(3) ラット脊髄単離標本を用いてシナプスを試験管内で活かす。

**その他、新聞報道等**

四国新聞平成 19 年 10 月 2 日号に、高校生サイエンスキャンプ「脳神経研究の面白さを満喫しよう」が記事として掲載された。



## 放射化学講座

## Laboratory of Radiochemistry

## 教員

- 教授 谷口 仁 着任年月日：2006年4月1日  
 最終学歴：1970年3月京都大学大学院理学研究科  
 化学専攻博士課程単位取得退学。理学博士  
 前職：山口大学農学部獣医学科獣医放射線学講座教授  
 山口大学大学院連合獣医学研究科臨床獣医学講座  
 教授（兼任）【2006年4月山口大学名誉教授】
- 助教 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

- 前期担当科目：1年「物理学A」「物理学B」（谷口）  
 2年「化学実習」（谷口、植木）  
 3年「放射線科学」（谷口）
- 後期担当科目：2年「物理化学3」（谷口）  
 3-4年「特別実習」（谷口、植木）  
 4年「総合薬学演習」（谷口）  
 4年「卒業演習」（谷口）  
 大学院「放射化学特論」（谷口）

## 研究の概要

放射化学講座では下記の三つの研究テーマを掲げているが、過去に谷口が手がけた二つのテーマと現在も植木が従事しているテーマとに分けて、以下に研究概要を記す。

- 「生体関連分子水溶液の放射線化学に関する研究」（谷口）  
 「不安定ラジカルの ESR-スピントラッピング法による研究」（谷口）

谷口の研究分野は、生体関連分子の水溶液を対象とした放射線化学、および、短寿命ラジカルの構造と反応に関する物理化学といえる。

もともとは生物体（とくに人体）へ放射線が作用する機構を電子のレベルで明らかにするため、生物体を構成する基本的な分子の水溶液をモデル系として、電子線やガンマ線などの放射線照射により生じる不安定な短寿命・溶質ラジカルを、ESR（電子スピン共鳴）吸収法を用いて捕捉・同定し、ラジカル生成反応機構を解明してきた。

水溶液に放射線を照射すると、まず溶媒である水の放射線分解がおこって OH ラジカル（ $\cdot\text{OH}$ ）や水和電子（ $e_{\text{aq}}^-$ ）などを生じ、次にこれらの活性種が溶質分子と反応する。【放射線の間接作用】

中でも主に生物へ放射線影響を及ぼすと考えられている  $\cdot\text{OH}$  の反応を調べるため、 $\cdot\text{OH}$  の生成手段には化学試薬系（ $\text{Ti}^{3+}, \text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{Ti}^{4+}, \text{Fe}^{3+}$ ）、紫外線照射（ $\text{H}_2\text{O}_2 + h\nu \rightarrow 2\cdot\text{OH}$ ）、放射線照射（ $\text{N}_2\text{O}$  飽和系では  $e_{\text{aq}}^- + \text{N}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{N}_2 + \text{OH}^-$ ）を用いてきた。

もともと直接的な研究方法は、放射線を照射しながら試料溶液内におこる反応を追跡できる、電子線照射下の ESR 測定である。この実験は米国ノートルダム大学放射線研究所との共同研究で行ってきた。

他にも放射線としてガンマ線を用いて、水溶液中に生じた短寿命ラジカルを、スピントラップとよばれるニトロソ化合物やニトロ化合物に付加させ、より寿命の長いニトロキシドラジカルに転換し、その ESR スペクトルを解析することにより、もとの短寿命ラジカルの構造を同定する ESR-スピントラッピング法による研究も、日本原子力研究所（現・日本原子力研究開発機構）東海研究所やノートルダム大学放射線研究所で行ってきた。

このスピントラッピング法を厳密に適用するには、その反応機構を速度論的に解明することが不可欠であり、そのためには、パルス状に電子線を照射し照射直後の変化を追える時間分解 ESR 法により照射後  $\mu\text{s}$  段階の早い反応過程を、また、ガンマ線照射した試料を ESR 分光計へ移すことにより照射後 min 段階以降の遅い反応過程を追跡した。

2006年10月に教員2名が揃ったが、どちらも ESR を主な研究手段にしていたので、ESR 測定装置の導入が急がれた。幸い2008年9月にブルカー社製 E500 型 ESR 分光計が中央機器室に設置されて稼動するに至った。

- 「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）

タンパク質分子に不対電子を持ったスピンラベルを導入し、スピンラベルの状態を ESR 測定でモニターする。これにより、ラベルされたタンパク質部位がどのような状態、構造であるかを知ることができる。また、2つのスピンラベルを導入すれば、ラベル間の距離を測定することもできる。この手法の最大の特徴は、サンプルの状態に関係なく不対電子のみをモニターできることにある。したがって他の分光手法では難しい、膜タンパク質複合体の膜中における構造変化、等を測定することが可能となる。

現在は大阪大学理学研究科の荒田研究室との共同研究で、心筋収縮制御タンパク質トロポニンについての研究をおこなっている。心機能とトロポニンとの関係は、さまざまな疾患と関連して非常に興味深いものである。我々はリン酸化や変異導入によってトロポニンの構造や相互作用にどのような影響があるのかを、SDSL-ESR法を用いて追跡している。特に、プロテインキナーゼAによるトロポニンIのN末端領域のリン酸化と、それによるトロポニンCとの間の相互作用変化、そしてその結果起こるであろうトロポニンCの構造変化に注目している。

---

### 外部誌上発表

---

\* 2004年以降 2008年まで

#### [原著論文]

#### 2008

1. Sato, Y., Hayashi, H., Okazaki, M., Aso, M., Karasawa, S., Ueki, S., Suemune, H. and Koga, N. (2008). Water-proton relaxivities of DNA oligomers carrying TEMPO radicals., *Magn. Reson. Chem.* 46, 1055-1058.

#### 2007

1. Maeda, H., Wada, S., Ikeguchi, M., Minoura, N., Ueki, S. and Arata, T. (2007). Degradation of DNA into 5'-monodeoxyribonucleotides in the presence of Mn(2+) ions. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 71, 2670-9.

#### 2006

1. Aihara, T., Ueki, S., Nakamura, M., and Arata, T. (2006). Calcium-dependent movement of troponin I between troponin C and actin as revealed by spin-labeling EPR. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 340, 462-468.

#### 2005

1. Ueki, S., Nakamura, M., Komori, T. and Arata, T. (2005). Site-directed spin labeling electron paramagnetic resonance study of the calcium-induced structural transition in the N-domain of human cardiac troponin C complexed with troponin I. *Biochemistry* 44, 411-416.
2. Nakamura, M., Ueki, S., Hara, H. and Arata, T. (2005). Calcium structural transition of human cardiac troponin C in reconstituted muscle fibers as studied by site-directed spin labeling. *J. Mol. Biol.* 348, 127-137.

#### 2004

1. Sugata, K., Nakamura, M., Ueki, S., Fajer, P.G. and Arata, T. (2004). ESR reveals the mobility of the neck linker in dimeric kinesin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 314, 447-451.

#### [邦文総説・解説等]

1. 原英之, 荒田敏昭, 植木正二, 中村志芳 (2005). 「パルス電子2重共鳴法による人心筋トロポニンCの構造解析」*分光研究*, 54: 245

---

### 口頭発表・学会発表

---

\* 2008年のみ

1. Abe, J., Ohba, Y., Ueki, S., Arata, T. and Yamauchi, S. (2008). Distance measurement of troponin dimer by double quantum coherence EPR. 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society of Electron Spin Science and Technology, Oct. 1-3, Fukuoka, Japan.
2. Ohkawa, Y., Ueki, S., and Arata, T. (2008). Conformational dynamics of cardiac troponin studied by SDSL-ESR. 46<sup>th</sup> Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Dec. 3-5, Fukuoka, Japan.
3. Ueda, K., Sakiyama-Kimura, C., Ueki, S., Miki, M. and Arata, T. (2008). Position of tropomyosin on the Ca<sup>2+</sup>-regulated thin filament as revealed by site-directed spin-labeling. ERATO workshop -Actin filament from structure to mechanism- Nov. 23-24, Nagoya, Japan.
4. Ueda, K., Aihara, T., Nakamura, M., Sakiyama-Kimura, C., Ueki, S., Hara, H., Miki, M. and Arata, T. (2008). Switch action of troponin and tropomyosin on the Ca<sup>2+</sup>-regulated thin filament as revealed by spin-labeling distance measurements. Gordon research conference on muscle and molecular motors, Jun. 29-Jul. 4, New London, NH, USA.

### 社会貢献

放射薬学教育検討協議会会員 (谷口)

### 管理・運営に係ること

谷口：入試委員長 (学部内)、全学入試委員、入試制度検討部会委員、大学入試センター試験実施委員、評価・FD委員 (学部内)、チューター (4年生7名、3年生4名、2年生2名、1年生2名担当)、  
 早期体験学習付き添い (5月9日さぬき市民病院)  
 第2回オープンキャンパス (8月6日) 進路相談担当  
 第4回オープンキャンパス (9月13日) 進路相談担当  
 府県別保護者会 (8月26日・福岡) 面談担当

植木：国試対策ケア委員、ネットワーク委員、  
 早期体験学習付き添い (5月17日)  
 第1回オープンキャンパス (7月5日) 体験学習担当





## 薬物動態学講座

### Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

#### 教員

教授 尾熊 隆嘉 着任年月日：2006年9月1日

最終学歴：東京大学大学院博士課程修了。薬学博士、薬剤師

前職：塩野義製薬株式会社 元新薬研究所所長

准教授 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

静岡県立大学薬学部客員准教授

前職：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・薬科学科）、薬剤学（創薬学科）（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がけている。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。

担当科目：薬剤学2（薬学科・薬科学科）（加藤善久、尾熊隆嘉）

##### 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、薬物が薬理効果を発揮する上で、体内動態は他剤併用により大きく変動することがある。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：薬学実習3(C)（薬学科・薬科学科）、薬学実習3(A)（創薬学科）（尾熊隆嘉、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（血中濃度の測定、医薬品の消化管吸収）を習熟し、医薬品の薬物治療の場で必要とされる薬物動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（医薬品の消化管吸収、薬物速度論解析、体内動態の解析と投与設計）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。

担当科目：薬物動態学（薬学科・薬科学科）（尾熊隆嘉）

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

薬剤師は患者に対し、薬剤を処方するが、患者の病気治療を最も効果的に実現できるように、適切な薬剤を処方するとともに、適切な薬剤の使用法も指導することが必要である。

薬物の適正使用とは最大の効果を引き出し、副作用を最小限に抑制することである。その為には作用部位と濃度平衡が成立している血中濃度を適正に保つことが必要である。血中濃度推移はいわゆる、吸収・分布・代謝・排泄の体内動態によって支配されている。これらの動態特性を把握し、血中濃度をコントロールできる投与量、投与法を決定する方法が薬物動態学である。薬物の体内動態を解析し、適正な投与法を



設定する方法を理解することが重要である。

## 2) 教育内容面での取り組み

講義においては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、それらを机上で解析させることにより、動態学の実用性を体験させる。更に、薬学実習との連動で、解析プログラムでの解析を経験させる。

担当科目：特別実習、卒業実習（創薬学科）（尾熊隆嘉、加藤善久、跡部一孝）、薬剤師国家試験対策講義（薬剤学、薬物動態学）（加藤善久、尾熊隆嘉）、特別クラス薬剤・製剤学（加藤善久、尾熊隆嘉）

### 1) 教育達成目標とその妥当性

論文紹介、課題に対するグループ討論および卒業実習を通して科学的思考能力を醸成させたいと考えている。また、第3者に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、国家試験に対する問題解決能力を養いたいと考えている。

### 2) 教育内容面での取り組み

薬剤師国家試験対策講義では、薬剤学、薬物動態学の分野において、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、過去の国家試験問題を分野別に整理して小テストとその解説を毎時間行い、理解度の確認を行なっている。講座配属の学生に対しては、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週1回実施している。

薬学は薬に関する総合的学問であるがゆえに、有機化学、衛生化学、薬理学、薬剤学、薬物動態学、製剤学、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、それらを含めた統合型教育、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：薬物動態学特論（香川薬学研究科創薬科学専攻博士前期課程）（加藤善久、尾熊隆嘉）

### 1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、実データに基づいた血中濃度の解析法を理解し、その解析結果を用いた投与設計法を修得できるような授業を行なう。また、学習者が、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し、医薬品の体内動態の速度論的解析法、および薬物の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムについて取得できるような授業を行なう。

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なうことが重要である。また、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し、薬物の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムの具体例について学ぶことは重要である。

## 2) 教育内容面での取り組み

講義に加えて、PCを活用した実データの血中濃度解析や投与設計の演習を行なうとともに、個々のテーマごとにプレゼンテーションおよびグループディスカッションを行い、課題設定能力や問題解決能力を養う訓練を実施している。

## 研究の概要

### 主な研究テーマ

1. 医薬品の体内動態の速度論的解析に関する研究
2. 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
3. 海綿由来の抗菌活性物質の探索および感染症治療薬リード化合物の創製に関する研究
4. 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
5. 癌の克服を目指した抗癌剤封入りボソームに関する研究

### 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）と薬効及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. 海綿由来の抗菌活性物質の探索および感染症治療薬リード化合物の創製（加藤善久、跡部一孝、尾熊隆嘉）

#### B-1. 研究の背景と達成目標

環境中には、天然物由来の生理活性を有する成分が数多く存在し、それらを利用した創薬研究がさかんに行われている。そのうち、サンゴや海藻から抗菌活性を有するハロゲン含有フェノール性化合物が多く単離され、医薬品素材開発の基盤となっている。最近の調査では、海洋生物のうち海綿動物から抽出された成分のなかには、脂溶性の高いハロゲン化合物があることが報告されている。

すでに、環境汚染物質として知られるPCBや臭素系難燃剤、polybrominated diphenyl ether (PBDE)のようなビフェニル骨格やジフェニルエーテル骨格を有する天然臭素系化合物が海産物中に分布していること、また、ジメチルピピロール骨格を有するハロゲン化合物が食物連鎖上位の海洋哺乳動物に蓄積していることが明らかにされている。それらは海綿などに共生する微生物の代謝産物と考えられ、PCBと同様の脂溶性を示す。その中で、6-methoxy-2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (6-MeO-BDE47)およびその同族体は、海藻や海綿から多数単離され、抗菌活性（抗グラム陽性菌、抗グラム陰性菌）や抗



炎症作用があることが報告されている。しかし、これらの成分の抗菌スペクトルおよびそれらの産生菌は、明らかにされていない。また、1,1'-dimethyl-3,3',4,4'-tetrabromo-5,5'-dichloro-2,2'-bipyrrrole (Br<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>-DBP)が、日本近海の鯨類の脂肪組織にPCBより高濃度で蓄積していることが、報告されている。これらは1999年にカナダの海鳥の卵から発見され、海洋の微生物(*Pseudoalteromonas*属)に由来すると考えられている。しかし、その抗菌活性、毒性及びその産生メカニズムは明らかにされていない。そこで、パラオのサンゴ礁の海底には、種によって異なる未知の生理活性成分が眠っていると考えられ、その素材を入手し、そこから得られる有効な医薬品開発を試みたいと考えている。

一方、近年、多くの抗菌剤が開発されているが、耐性菌の出現頻度も高く、より強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有し、中枢神経系などに対する毒性が低い、バランスのとれた抗菌剤が望まれている。また、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌などに対する強力な抗菌剤の開発は急務である。このような背景から、本研究では、「天然物由来の生体残留性ハロゲン化合物」及び「海綿由来の抗菌活性物質」に焦点をあて、医薬品開発の素材となるリード化合物を探索し、新規抗菌薬及び新規感染症治療薬の開発に応用することを目的として研究を行なっている。

#### B-2. 研究成果の概要

従来、脂溶性有機ハロゲン化合物の定性、定量はGC/MS (electron ionization (EI)およびelectron capture negative ionization (ECNI)法)を用いて行われている。今回、我々はatmospheric pressure chemical ionization (APCI)(-)LC/MS/MSを用いた臭素系脂溶性化合物の検出およびそれらの定量法を確立した。さらに、このAPCI法を用いて、海洋哺乳動物、*Peponocephala electra* (カズハゴンドウ)の脂肪組織中に残留するハロゲン化合物 brominated methoxy diphenyl ethers および halogenated methyl bipyrrroles の定量を行なった。

天然由来成分として海洋生物に残留する 6-MeO-BDE47、2'-methoxy-2,3',4,5'-tetrabromodiphenyl ether (2'-MeO-BDE68)、2',6-dimethoxy-2,3',4,5'-tetrabromo-diphenyl ether (2',6-diMeO-BDE68)、2,2'-di-methoxy-3,3',5,5'-tetrabromobiphenyl (2,2'-di-MeO-BB80)、2,3,3',4,4',5,5'-heptachloro-1'-methoxy-1,2'-bipyrrrole (Cl<sub>7</sub>-MBP)および Br<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>-DBP、6化合物について、APCI-LC/MS/MS (API 3200Q TRAP)を用いて定量法を検討した。その結果、目的物質のQ1とQ3の組合せから測定する multiple reaction monitoring (MRM)モードを用いて、Q1をブリカーサーイオン(phenoxide ion [M-X+O]<sup>-</sup> (X=halogen))のm/zに、Q3をプロダクトイオン(Br<sup>-</sup>など)のm/zに設定し、高選択的に6化合物を測定できることを見出した。このAPCI-MRM法による定量条件の最適化を行い、LCカラムに逆相系のFC-ODS (150×4.6 mm)を、移動相にメタノールを用いて、6種の化合物を10分以内に分離、溶出、イオン化、定量する方法を確立した。この方法を用いて、カズハゴンドウ(2006年、房総半島で座礁)の脂肪組織(n=15)中残留汚染物質の分析を行った。組織から抽出した脂肪に内標準物質を加えた後、gel

permeation chromatographyにより脂肪を除去し、目的物質をメタノール溶液として、その20μLをLC/MS/MSで分析した。それらの結果について、同一サンプルのGC/MS(EI)法による分析結果と定量性、精度について比較を行った。

APCI(-)LC/MS/MS法はGC/MS法とほぼ同程度の感度、精度および検出限界を示し、GC/MS法に比べ短時間で目的成分の分離、定量ができた。カズハゴンドウの脂肪組織には、6-MeO-BDE47が残留汚染物質であるBDE47より高濃度に含まれ、Br<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>-DBPは2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB153)より数倍高濃度に残留していることが明らかになった。また、その残留濃度に性差が認められた。本APCI-LC/MS/MS定量法は、今回、対象にした化合物に加えて、臭素系汚染物質PBDEsやhydroxylated PBDEsを同時定量できる可能性がある。また、GC/MS法よりも前処理が簡便であり、さらに、高精度で、発展性の高い定量法として応用が期待される。

#### C. PCB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(加藤善久)

##### C-1. 研究の背景と達成目標

ヒト血清中に検出されている4-OH-2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl (4-OH-CB187)による血中甲状腺ホルモン濃度の低下作用機構を解明するために本研究を行った。

##### C-2. 研究成果の概要

4-OH-CB187は、低用量(1 mg/kg)投与により血清中サイロキシン(T<sub>4</sub>)濃度を低下させる作用のあること、その作用は3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (CB126)よりも強力であることが明らかになった。CB126による血清中T<sub>4</sub>濃度の低下は、主にアрилヒドロカーボンレセプター(AhR)を介したT<sub>4</sub>-UDP-グルクロン酸転移酵素(T<sub>4</sub>-UDP-GT)活性の増加によって起こるが、4-OH-CB187による血清中T<sub>4</sub>濃度の低下は、主に血中T<sub>4</sub>の肝臓への移行量の亢進、また血中T<sub>4</sub>とトランスサイレチン(TTR)との結合阻害によって起こることが示唆された。

#### D. 耐性癌細胞への効果増大を目指したリポソームの開発に関する研究(跡部一孝、加藤善久、尾熊隆嘉)

##### D-1. 研究の背景と達成目標

薬剤耐性癌細胞の存在は、抗癌剤を用いた癌治療において抗癌剤の効果を減弱させるなど非常に困難な問題として存在している。

リポソームは生体内に投与されると、癌組織内の細胞間隙や細胞内に内在化した後、内封薬物を徐々に放出することで、癌組織の退縮を引き起こすことが知られている。また、リポソームは膜表面に癌細胞表面に存在する受容体やタンパク質に対する抗体やリガンドを結合させることで、癌組織へのターゲット効果を高め、さらに高い効果を期待することができる。また正電荷を持ったカチオニックリポソームは、現在in vitroの実験において遺伝子やsiRNAを細胞内にトランスフェクションするための試薬として広く使用されている。そこで今回、我々はカチオニックリポソームに抗癌剤ドキシソルビン封入

することで細胞膜への融合を高めることで、細胞内へのドキシソルピシンの放出性を促進させ、従来のリポソームに比べ高い殺細胞効果、および抗腫瘍効果をもつことができ、それによって薬剤耐性癌細胞へも十分な抗腫瘍効果を得ることができると考え、本研究を行った。

#### D-2. 研究成果の概要

リポソームには、約10%のカチオン脂質を含ませることでより細胞への十分な結合性を持つことが明らかとなった。またドキシソルピシンを封入した HSPC (水素添加大豆フォスファチジルコリン) をベースとしたリポソームを用いた実験において、中性のリポソームに比べ、10%カチオン脂質を含有したリポソームは高い殺細胞を持ち、さらに細胞内に内在化後、緩やかに薬物を放出することが明らかとなった。一方で、本リポソームの殺細胞効果は Free ドキシソルピシンに比べ最初は低く、培養時間を長くすることで Free ドキシソルピシンの効果に近づくことが明らかとなった。このことは、本リポソームは細胞内に内在化後、緩やかに薬物を放出しているためであると考えられる。そこで、現在本リポソームの脂質組成を改良し、より速やかな薬物の放出を行えるよう検討を行っている。

#### E. 外部資金導入実績

1. 加藤善久 (代表個人) : PCB 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. 平成 20~22 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究(C))
2. 加藤善久 (分担) : 海綿由来の抗菌活性物質の探索および感染症治療薬リード化合物の創製. 平成 19~21 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 (基盤研究(B))
3. 跡部一孝 (代表個人) : 多剤耐性癌の克服を目指した新規機能性リポソームの開発. 平成 19~20 年度 日本学術振興会科学研究費補助金 (若手研究 (スタートアップ))

### 外部誌上発表

\* 2004 年以降 2008 年まで

#### [原著論文]

##### 2008

1. Kato, Y., Ikushiro, S., Emi, Y., Tamaki, S., Suzuki, H., Sakaki, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2008). Hepatic UDP-glucuronosyltransferases responsible for glucuronidation of thyroxine in humans. *Drug Metab. Dispos.* 36, 51-55.
2. Kageyama, A., Fujino, T., Taki, Y., Kato, Y., Nozawa, Y., Ito, Y., and Yamada, S. (2008). Alteration of muscarinic and purinergic receptors in urinary bladder of rats with cyclophosphamide-induced interstitial cystitis. *Neuroscience Letters* 436, 81-84.
3. Endo, T., Hisamichi, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., and Koga, N. (2008). Hg, Zn and Cu levels in the muscle and liver of tiger sharks (*Galeocerdo cuvier*) from the coast of Ishigaki Island, Japan: Relationship between metal concentrations and body length. *Mar. Pollut. Bull.* 56, 1774-1780.
4. Haraguchi, K., Kato, Y., Atobe, K., Okada, S., Endo, T., Matsubara, F., and Oguma, T. (2008). Negative APCI-LC/MS/MS method for determination of natural

persistent halogenated products in marine biota. *Anal. Chem.* 80, 9748-9755.

5. Kato, Y., Haraguchi, K., Kubota, M., Ikushiro, S., Sakaki, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2008). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by 4-OH-2,2',3,4',5',6'-heptachlorobiphenyl in mice. *Organohalogen Compds* 70, 1601-1604.
6. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Matsuoka, M., and Koga, N. (2008). Metabolism of 2,2',3,4',5',5'-hexachlorobiphenyl (CB146) by liver microsomes from rats, hamsters and guinea pigs. *Organohalogen Compds* 70, 1185-1188.

##### 2007

1. Kato, Y., Ikushiro, S., Takiguchi, R., Haraguchi, K., Koga, N., Uchida, S., Sakaki, T., Yamada, S., Kanno, J., and Degawa, M. (2007). A novel mechanism for polychlorinated biphenyl-induced decrease in serum thyroxine level in rats. *Drug Metab Dispos* 35, 1949-1955.
2. Emi, Y., Ikushiro, S., and Kato, Y. (2007). Thyroxine-metabolizing rat uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A7 is regulated by thyroid hormone receptor. *Endocrinology*, 148, 6124-6133.
3. Uchida, S., Kurosawa, S., Fujino (Oki), T., Kato, Y., Nanri, M., Yoshida, K., and Yamada, S. (2007). Binding activities by propiverine and its N-oxide metabolites of L-type calcium channel antagonist receptors in the rat bladder and brain. *Life Sci* 80, 2454-2460.
4. Koga, N., Matsuo, M., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., Ishii, T., Yano, M., and Ohta, H. (2007). Comparative study on nobiletin metabolism with liver microsomes from rats, guinea pigs and hamsters and rat cytochrome P450. *Biol Pharm Bull* 30, 2317-2323.
5. Koga, N., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., and Endo, T. (2007). The formation of a catechol metabolite of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. *Organohalogen Compds* 69, 1757-1760.
6. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Matsuoka, M., Endo, T., and Koga, N. (2007). The distribution of metabolites of 2,2',3,4,4',5',6'-heptachlorobiphenyl (CB183) in rats and guinea pigs. *Organohalogen Compds* 69, 1761-1764.
7. Atobe, K., Ishida, T., Ishida, E., Hashimoto, K., Kobayashi, H., Yasuda, J., Aoki, T., Obata, K., Kikuchi, H., Akita, H., Asai, T., Harashima, H., Oku, N., and Kiwada, H. (2007). In vitro efficacy of a sterically stabilized immunoliposomes targeted to membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP). *Biol Pharm Bull* 30, 972-978.
8. Nguyen, LT., Atobe, K., Barichello, JM., Ishida, T., and Kiwada, H. (2007). Complex formation with plasmid DNA increases the cytotoxicity of cationic liposomes. *Biol Pharm Bull* 30, 751-757.
9. 太田千穂、森岡樹子、原口浩一、加藤善久、遠藤哲也、古賀信幸 (2007). 「2,2',4,5,5'-五塩素化ビフェニル(CB101)のラット、ハムスターおよびモルモット肝ミクロゾームによる代謝」*福岡医学雑誌* 98: 236-244.
10. 跡部一孝 (2007). 「癌および新生血管を標的とした MT1-MMP ターゲットリポソームに関する研究」*Progress in Drug delivery system* 16: 27-32.

##### 2006

1. Kato, Y., Ikushiro, S., Takiguchi, R., Tamaki, S., Haraguchi, K., Sakaki, T., Yamada, S., Kanno, J., and Degawa, M. (2006). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by polychlorinated biphenyls in Wistar and Gunn rats. *Organohalogen Compds* 68, 1442-1445.
2. Ikushiro, S., Emi, Y., Kato, Y., Yamada, S., and Sakaki, T. (2006). Monospecific anti-peptide antibodies against human hepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A subfamily





(UGT1A) isoforms. *Drug Metab Pharmacokinet* 21, 70-74.

- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Mari, O., and Koga, N. (2006). *In vitro* metabolism of 2,2',3,4,4',5',6'-heptachlorobiphenyl (CB183) with liver microsomes from rats, guinea pigs and hamsters. *Organohalogen Compds* 68, 1733-1736.
- Ishida T., Atobe K., Wang X., and Kiwada H. (2006). Accelerated blood clearance of PEGylated liposomes upon repeated injections: Effect of doxorubicin-encapsulation and high-dose first injection. *J Control Release* 115, 251-258.

#### 2005

- Ohnishi, A., Yano, Y., Ishibashi, T., Katube, T., and Oguma, T. (2005). Evaluation of bayesian predictability of Vancomycin concentration using population pharmacokinetic parameters in pediatric patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 26, 415-422.
- Kato, Y., Haraguchi, K., Yamazaki, T., Kimura, R., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2005). The decrease in level of serum thyroxine by 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl in rats and mice: No correlation with formation of methylsulfonyl metabolites. *Drug Metab Dispos* 33, 1661-1665.
- Kato, Y., Suzuki, H., Ikushiro, S., Yamada, S., and Degawa, M. (2005). Decrease in serum thyroxine level by phenobarbital in rats is not necessarily dependent on increase in hepatic UDP-glucuronosyltransferase. *Drug Metab Dispos* 33, 1608-1612.
- Haraguchi, K., Kato, Y., Koga, N., and Degawa, M. (2005). Species differences in the tissue distribution of catechol and methylsulphonyl metabolites of 2,4,5,2',5'-penta- and 2,3,4,2',3',6'-hexachlorobiphenyl in rats, mice, hamsters and guinea pigs. *Xenobiotica* 35, 85-96.
- Haraguchi, K., Koga, N., and Kato, Y. (2005). Comparative metabolism of polychlorinated biphenyls and tissue distribution of persistent metabolites in rats, hamsters and guinea pigs. *Drug Metab Dispos* 33, 373-380.
- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., and Koga, N. (2005). *In vitro* metabolism of 2,2',3,4',5,5',6'-heptachlorobiphenyl (CB187) by liver microsomes from rats, hamsters and guinea pigs. *Xenobiotica* 35, 319-330.
- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., and Koga, N. (2005). *In vivo* metabolism of 2,2',3,4',5,5',6'-heptachlorobiphenyl (CB187) in guinea pigs. *Organohalogen Compds* 67, 2343-2345.
- 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 古賀信幸 (2005). 「2,3',4,4',5-五塩素化ビフェニル (CB118) のモルモット肝ミクロソームによる代謝」*福岡医学雑誌* 96: 232-240.

#### 2004

- Wajima, T., Yano, Y., Fukumura, K., and Oguma, T. (2004). Prediction of human pharmacokinetic profile in animal scale up based on normalizing time course profiles. *J Pharm Sci* 93, 1890-1900.
- Kato, Y., Ikushiro, S., Haraguchi, K., Yamazaki, T., Ito, Y., Suzuki, H., Kimura, R., Yamada, S., Inoue, T., and Degawa, M. (2004). A possible mechanism for decrease in serum thyroxine level by polychlorinated biphenyls in Wistar and Gunn rats. *Toxicol Sci* 81, 309-315.
- Gauger, K.J., Kato, Y., Haraguchi, K., Lehmler, H.-J., Robertson, L.W., Bansal, R., and Zoeller, R.T. (2004). Polychlorinated biphenyls (PCBs) exert thyroid hormone-like effects in the fetal rat brain but do not bind to thyroid hormone receptors. *Environ Health Perspect* 112, 516-523.
- Haraguchi, K., Kato, Y., Koga, N., and Degawa, M. (2004). Metabolism of polychlorinated biphenyls by Gunn rats: Identification and serum retention of catechol metabolites. *Chem Res Toxicol* 17, 1684-1691.
- Koga, N., Ohta, C., Haraguchi, K., Kanamaru, T., Kato, Y., and Yamada, S. (2004). *In vitro* metabolism of 2,2',3,4',5,5',6'-heptachlorobiphenyl (CB187) with liver microsomes of rats, hamsters and guinea pigs. *Organohalogen Compds* 66,

2882-2886.

#### [著書・訳書]

- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Matsuoka, M., Endo, T., and Koga, N. (2008). The distribution of metabolites of 2,2',3,4,4',5',6'-heptachlorobiphenyl (CB183) in rats and guinea pigs. In: *Persistent Organic Pollutants (POPs) Research in Asia*. Morita, M., (ed), pp.236-241, The DIOXIN 2007 International symposium organizing committee.
- Koga, N., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., and Endo, T. (2008). The formation of a catechol metabolite of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. In: *Persistent Organic Pollutants (POPs) Research in Asia*. Morita, M., (ed), pp.292-297, The DIOXIN 2007 International symposium organizing committee.
- 加藤善久 (2005). 甲状腺ホルモン攪乱物質の生体作用の動物種差「生体統御システムと内分泌攪乱」(井上 達, 井口泰泉編) シュプリンガー・フェアラーク東京, pp.123-129.

#### [邦文総説・解説等]

- Kato, Y., Ikushiro, S., Takiguchi, R., Haraguchi, K., Koga, N., Uchida, S., Sakaki, T., Yamada, S., Kanno, J., and Degawa, M. (2007). Response to Wong Letter (Possible role of hepatic transporter up-regulation in the PCB-induced decrease of T4 serum level). *Drug Metab Dispos* published on October 10, 2007; <http://dmd.aspetjournals.org/cgi/eletters/35/10/1949>
- 加藤善久 (2007). 「村田敏郎先生のご逝去を悼む」*静薬学友会報*, 66: 27-28
- 加藤善久 「薬剤師に聞こう (22) 化学物質のリスクも管理」*静岡新聞* 2006年3月20日
- 加藤善久 「薬剤師に聞こう(4) 薬効の個人差、遺伝子絡む」*静岡新聞* 2005年10月24日
- 加藤善久, 木村良平, 山田静雄, 出川雅邦 (2004). 「PCB類による甲状腺ホルモンかく乱作用とその作用機構: 動物種差」*環境変異原研究*, 26: 101-106
- 加藤善久, 山田静雄, 出川雅邦 (2004). 「Polychlorinated biphenyls による血中サイロキシン濃度低下作用機構」*Endocrine Disrupter News Letter* 7: 2
- 加藤善久 「創薬探索の現場<12> がんの痛み緩和」*静岡新聞* 2004年7月29日
- 加藤善久 (2004). 「新刊紹介 スキルアップのためのおくすり相談 Q&A 100」*月刊薬事*, 46: 1165

#### [研究報告書]

- 加藤善久 (代表個人), 「PCBの甲状腺ホルモン攪乱作用発現メカニズムの解明: ヒトへの外挿性に関する研究」平成18年度~平成19年度 科学研究費補助金(基盤研究(C)) 研究成果報告書, pp.1-66.
- 加藤善久 (代表個人), 「PCBの甲状腺ホルモン攪乱作用発現メカニズムの解明: ヒトへの外挿性に関する研究」平成19年度 科学研究費補助金(基盤研究(C)) 研究実績報告書, pp.1-2.
- 加藤善久 (分担), 「海綿由来の抗菌活性物質の探索および感染症治療薬リード化合物の創製」平成19年度 科学研究費補助金((基盤研究(B)) 研究実績報告書, pp.1-2.
- 加藤善久 (代表個人), 「PCBの甲状腺ホルモン攪乱作用発現メカニズムの解明: ヒトへの外挿性に関する研究」平成18年度 科学研究費補助金(基盤研究(C)) 研究実績報告書, pp.1-2.

薬物動態学講座

5. 加藤善久 (分担), 「内分泌かく乱化学物質 (ダイオキシン類を含む) の胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する総合研究: 甲状腺ホルモンかく乱物質の作用機構の解明: ラットからヒトへ」平成 18 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) 総括・分担研究報告書, pp.53-57.
6. 加藤善久 (分担), 「内分泌かく乱化学物質 (ダイオキシン類を含む) の胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する総合研究: 甲状腺ホルモンかく乱物質の作用機構の解明: ラットからヒトへ」平成 16~18 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) 総合研究報告書, pp.1-618.
7. 加藤善久 (代表個人), 「PCB の甲状腺ホルモン攪乱作用における動物種差とその作用機構の解明」平成 15 年度~平成 17 年度 科学研究費補助金 (基盤研究(C)) 研究成果報告書, pp.1-131.
8. 加藤善久 (代表個人), 「PCB の甲状腺ホルモン攪乱作用における動物種差とその作用機構の解明」平成 17 年度 科学研究費補助金 (基盤研究(C)) 研究実績報告書, pp.1-2.
9. 加藤善久 (分担), 「内分泌かく乱化学物質 (ダイオキシン類を含む) の胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する総合研究: 甲状腺ホルモンかく乱物質の作用機構の解明: ラットからヒトへ」平成 17 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) 総括・分担研究報告書, pp.77-84.
10. 加藤善久 (代表個人), 「PCB の甲状腺ホルモン攪乱作用における動物種差とその作用機構の解明」平成 16 年度 科学研究費補助金 (基盤研究(C)) 研究実績報告書, pp.1-2.
11. 加藤善久 (分担), 「内分泌かく乱化学物質 (ダイオキシン類を含む) の胎児・新生児暴露によるリスク予測に関する総合研究: 甲状腺ホルモンかく乱物質の作用機構の解明: ラットからヒトへ」平成 16 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) 総括・分担研究報告書, pp.59-67.
12. 加藤善久 (分担), 「コプラナーPCB の非ダイオキシン毒性の識別によるダイオキシン耐容摂取量の設定の在り方に関する研究: PCB の血中甲状腺ホルモン濃度低下作用における TCDD 様作用と非 TCDD 様作用の識別」平成 16 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) 総括・分担研究報告書, pp.38-48.
13. 加藤善久 (分担), 「コプラナーPCB の非ダイオキシン毒性の識別によるダイオキシン耐容摂取量の設定の在り方に関する研究: PCB の血中甲状腺ホルモン濃度低下作用における TCDD 様作用と非 TCDD 様作用の識別」平成 14~16 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) 総合研究報告書, pp.1-354.
2. 原口浩一, 西村恵理, 久道洋輔, 遠藤哲也, 太田千穂, 古賀信幸, 加藤善久 (2008). 「母乳中に残留する天然有機ハロゲン化合物の環境起源調査」第 128 年会日本薬学会, 講演要旨集 3, p.175, 3月 26~28 日, 横浜
3. 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 森岡樹子, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2008). 「2,2',4,5,5'-五塩素化ビフェニル(PCB101) のラット、ハムスター、モルモットおよびヒト肝ミクロゾームによる代謝」第 128 年会日本薬学会, 講演要旨集 3, p.181, 3月 26~28 日, 横浜
4. Kato, Y., Haraguchi, K., Kubota, M., Ikushiro, S., Sakaki, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2008). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by 4-OH-2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl in mice. 28th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, August 17-22, Birmingham
5. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Matsuoka, M., and Koga, N. (2008) Metabolism of 2,2',3,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB146) by liver microsomes from rats, hamsters and guinea pigs. 28th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, August 17-22, Birmingham
6. Emi, Y., Ikushiro, S., and Kato, Y. (2008). Thyroxine-metabolizing rat UDP-glucuronosyltransferase 1A7 is regulated by thyroid hormone receptor. The 12th International Glucuronidation and UGT Workshop, Abstract p.90, July 24-27, Québec
7. 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2008). 「2,2',3,4',5,5',6-六塩素化ビフェニル(PCB149)の動物肝ミクロゾームによる代謝」フォーラム 2008: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.244, 10月 17~18 日, 熊本
8. 久道洋輔, 遠藤哲也, 加藤善久, 太田千穂, 古賀信幸, 原口浩一 (2008). 「GC/MS-EI/SIM による天然ハロゲン化合物の定量: サメにおける蓄積特性」フォーラム 2008: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.290, 10月 17~18 日, 熊本
9. 原口浩一, 久道洋輔, 遠藤哲也, 加藤善久, 太田千穂, 古賀信幸 (2008). 「海洋哺乳動物における PCB 代謝物: 鯨類の肝臓中にみられる methylsulfone および dihydroxy 体の残留特性」フォーラム 2008: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.291, 10月 17~18 日, 熊本
10. 加藤善久, 岡田将平, 跡部一孝, 松原大, 遠藤哲也, 尾熊隆嘉, 原口浩一 (2008). 「APCI-LC/MS/MS による天然ハロゲン化合物の定量: 海洋哺乳動物における蓄積特性」第 11 回環境ホルモン学会研究発表会, 講演要旨集, p.69, 12月 13~14 日, 東京

特許

該当なし

社会貢献

- 1) 尾熊隆嘉: 薬剤学教科検討委員
- 2) 尾熊隆嘉: 日本薬学会中国四国支部幹事
- 3) 尾熊隆嘉: 厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第 16 回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 香川」(11月 24, 25 日) にタスクフォースとして指導に従事した。
- 4) 加藤善久: 環境省環境リスク評価室 PCB の毒性評価に関するワーキンググループ委員

【その他の刊行物】

1. 加藤善久, 尾熊隆嘉 (2008). 学園だより「徳島文理大学香川薬学部 薬物動態学講座」香川県薬剤師会会報, 129: pp.51-52
2. 加藤善久 (2006). 「概要と感想 第 2 日目午後」第 11 回 全国薬学教育者ワークショップ (名城大学) 報告書, p.19

口頭発表・学会発表

\* 2008 年のみ

1. 久道洋輔, 原口浩一, 太田千穂, 古賀信幸, 加藤善久, 遠藤哲也 (2008). 「石垣島で駆除されたサメの筋肉および肝臓中の重金属の分析」第 128 年会日本薬学会, 講演要旨集 3, p.171, 3月 26~28 日, 横浜





- 5) 加藤善久：日本トキシコロジー学会評議員
- 6) 加藤善久：病院・薬局実務実習中国・四国地区調整機構ワークショップ委員
- 7) 加藤善久：厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第11回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 高知」(6月21、22日)(分担)を開催し、タスクフォースとして指導に従事した。
- 8) 加藤善久：厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第14回 薬剤師のためのワークショップ(中国・四国) in 福山」(9月14、15日)(分担)を開催し、タスクフォースとして指導に従事した。
- 9) 加藤善久：厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第16回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 香川」(11月24、25日)(分担)を実行委員会世話人代表として開催し、タスクフォースとして指導に従事した。
- 10) 跡部一孝：厚生労働省による認定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップ「第16回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 香川」(11月24、25日)にスタッフとして参加し運営に従事した。

#### 管理・運営に係ること

- 尾熊隆嘉**：早期体験学習実施委員会委員長、就職委員、事前学習委員、認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ委員  
 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5名担当、創薬学科3年生1名担当、創薬学科4年生10名担当)  
 早期体験学習付添い(6月13日、辻上薬局、7月11日、大塚製薬(株)工場見学)  
 府県別保護者会(8月2日、岡山)面談担当
- 加藤善久**：認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ実施委員長、教務委員(5、6年次担当)、国家試験対策委員(薬剤・製剤学分野責任者)、CBT委員(薬剤・製剤学分野責任者)、  
 チューター(薬学科1年生3名担当、薬学科2年生2名担当、薬学科3年生5名担当、創薬学科3年生1名担当、創薬学科4年生10名担当)  
 早期体験学習付添い(5月23日、KKR高松病院)  
 第2回 香川薬学部オープンキャンパス(8月6日)進路相談担当
- 跡部一孝**：国家試験対策ケア委員、認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ実施委員、徳島文理大学香川薬学部OSCE実施委員  
 早期体験学習付添い(5月16日、サン調剤薬局)

#### その他、新聞報道等

該当なし





## 中央機器室

## Center for Instrumental Analysis

## 教員

助教 清 悦久 着任年月日：2004年 4月 1日  
 最終学歴：1992年 3月東京工芸大学  
 博士（薬学）徳島文理大学  
 前職：千葉大学分析センター

## 教育の概要

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）

## 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。タンパクタンパク間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。今後の課題として、解析の効率化による測定時間の短縮を試みる予定。

## 外部誌上発表

\* 2004年以降 2008年まで

## 2008

1. Mandal, B. K.; Suzuki, K. T.; Anzai, K.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2008). A SEC-HPLC-ICP MS Hyphenated Technique for Identification of Sulfur-Containing Arenic Metabolites in Biological Samples. *J Chromatogr B* 874, 64-76.
2. Mattson, J.; Govindaswamy, P.; Furrer, J.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B. (2008). Encapsulation of Aromatic Molecules in Hexanuclear Arene Ruthenium Cages: A Strategy to Build Up Organometallic Carceplex Prisms with a Dangling Arm Standing Out. *Organometallics* 27, 4346-4356.
3. Akhtarul A.; Tsuda, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2008). Translation of Helical Chirality from Polymer into monomer: Supramolecular Polymerization of a Chirality-Memory Molecule with an Asymmetric Pd(II) Complex. *Tetrahedron* 64, 8264-8270.
4. Hayashi, K.; Ogawa, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei,

Y.; Nagao, Y. (2008). Intramolecular Nonbonded S...N Interaction in Rabeprazole. *Chem Pharm Bull* 56(6), 802-806.

5. Saito, K.; Sei, Y.; Miki, S.; Yamaguchi, K. (2008). Detection of Microcystin-Metal Complexes by Using Cryospray Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry. *Toxicol* 51, 1496-1498.
6. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sengoku, T.; Yoda, H. (2008). Mechanic Investigation of Energy Transfer in Perylene-Cored Anthracene Dendrimers. *New J Chem* 32, 547-553.

## 2007

1. Yu, S.; Jiao, Q.; Li, S.; Huang, H.; Li, Y.; Pan, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2007). Self-Assembly of Tripyrazolate-Linked Macrotricyclic M<sub>12</sub>L<sub>4</sub> Cages with Dimetallic Clips. *Org Lett* 9(7), 1379-1382.
2. Kobayashi, K.; Kitagawa, R.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Suematsu, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2007). Orientational Isomerism Controlled by the Difference in Electronic Environments of a Self-Assembling Hetero dimeric Capsule. *J Org Chem* 72(9), 3242-3246.
3. Kuzuhara, T.; Tanabe, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sugauma, M.; Fujiki, H. (2007). Synergistic Effects of Multiple Treatments, and Both DNA and RNA Direct Bindings on, Green Tea Catechins. *Molecular Carcinogenesis* 46, 640-645.
4. Honjo, T.; Nakano, M.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2007). Nonenzymatic Enantio selective Monoacylation of Prochiral 2-Protectedamino-2-alkyl-1,3-propanediols Utilizing a Chiral Sulfonamide-Zn Complex Catalyst *Org Lett* 9(3), 509-512.

## 2006

1. Otuki, J.; Okabe, J.; Eitaki, S.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Supramolecular Fibers and Microbelts from a Phthalhydrazide Derivative of Crown Ether with Alkyl Chains *Chem Lett* 35(11), 1256-1257.
2. Tsuge, A.; Matsubara, M.; Moriguchi, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Self-assembled coordination cage derived from small-size pyridinophane. *Tetrahedron Lett* 47, 6607-6609.
3. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Evaluation of energy transfer in perylene-cored anthracene Dendrimers. *Chem Comm* 3084-3086.
4. Kuzuhara, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sugauma, M.; Fujiki, H. (2006). DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins. *J Bio Chem* 281(25), 17446-17456.
5. Kato, N.; Mita, T.; Kanai, M.; Therrien, B.; Kawano, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Sei, Y.; Sato, A.; Furusho, S.; Shibasaki, M. (2006) Assembly State of Catalytic Modules as Chiral Switches in Asymmetric Strecker Amino Acid Synthesis. *J Am Chem Soc* 128(21), 6678- 6669.
6. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Suzuki, Y.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Construction

of divergent anthracene arrays within dendritic frameworks. *Tetrahedron* 62, 3065-3074.

- Kim, J.; Ryu, D.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ahn, K. (2006). Tripodal-Oxazoline-Based Homochiral Coordination Cages with Internal Binding Sites. *Chem Commun* 1136-1138.
- Yamanaka, M.; Yamada, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Selective Formation of Self-Assembling Homo or Hetero Cavitando Cage via Metal Coordination Based on Thermodynamic or Kinetic Control. *J Am Chem Soc* 128, 1531-1539.

#### 2005

- Horiuchi, Y.; Gnanadesikan, V.; Ohshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2005). Dynamic Structural Change of the Self-Assembled Lanthanum Complex Induced by Lithium Triflate for Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction. *Chem Eur J* 11, 5195-5204.
- Yu, S.-Y.; Huang, H.-P.; Li, S.-H.; Jiao, Q.; Li, Y.-Z.; Wu, B.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Pan, Y.-J.; Ma, H.-W. (2005). Solution Self-Assembly, Spontaneous Deprotonation, and Crystal Structures of Bipyrazolate-Bridged Metallomacrocycles with Dimetal Centers. *Inorg Chem* 44, 947-9488.
- Metori, K.; Sei, Y.; Kimura, Y.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K.; Miyake, M. (2005). Measurement of Inclusion Complex Formation between Cyclophane and Biologically Relevant Amino Acids Using Electrospray Ionization, Cold-Spray Ionization and Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry. *Chem Pharm Bull* 53(8), 1029-1033.
- Li, H. S.; Huang, P. H.; Yu, Y. S.; Li, Z. Y.; Huang, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2005). Self-assembly of coordination molecular baskets as inorganic analogues of cyclotrimeratrylenes (CTV). *Delton Trans* 2346-2348.
- Shikii, K.; Seki, H.; Sakamoto, S.; Sei, Y.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. (2005). Intermolecular Hydrogen Bonding of Steroid Compounds: PFG NMR Diffusion Study, Cold-Spray Ionization (CSI)-MS and X-ray Analysis. *Chem Pharm Bull* 53(7), 792-795.
- Sei, Y.; Shimotakahara, S.; Ishii, J.; Shindo, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2005). Observation of Water Molecule Bound to a Protein Using Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry. *Anal Sci* 21, 449-451.
- Hirayama, Y.; Nakamura, T.; Uehara, S.; Sakamoto, Y.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Iwamura, M. (2005). Synthesis and Characterization of new Polyester Dendrimers from Acetoacetate and Acrylate. *Org Lett* 7(4), 525-528.

#### 2004

- Sureshan, K. M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Watanabe, Y. (2004). Probing Gelation at the Molecular Level: Head-to-Tail Hydrogen-Bonded Self-Assembly of an Inositol-Based Organogelator. *Eur. J Org Chem* 4703-4709.
- Nakagawa, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Nagano, T.; Higuchi, T. (2004). Electronic Effects on Enantioselectivity in the Epoxidation Catalyzed by D4-Symmetric Chiral Porphyrins. *Tetrahedron: Asymmetry* 15(24), 3861-3867.
- Seki, H.; Sei, Y.; Shikii, K.; Shimotakahara, S.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2004). Application of difference NOE-pumping NMR technique and cold-spray

Ionization mass spectrometry to identify a ligand binding with a protein receptor. *Anal Sci* 20, 1467-1470.

- Kobayashi, K.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2004). Complete Selection of a self-Assembling Homo- or Hetero-Cavitand Cage via Metal Coordination Based on Ligand Tuning. *J Am Chem Soc* 126(43), 13896-13897.
- Nakagawa, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Nagano, T.; Higuchi, H. (2004). Catalytic and asymmetric epoxidation by novel D<sub>4</sub>-symmetric chiral porphyrin derived from C<sub>2</sub>-symmetric diol. *J Mol Catal A Chem* 219, 221-226.
- Therrien, B.; Vieille-Petit, L.; Süss-Fink, G.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2004). Hydrogen-bonded systems between monocarboxylic acids and the trinuclear cluster cation [H<sub>3</sub>Ru<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)(C<sub>6</sub>Me<sub>6</sub>)<sub>2</sub>(O)]<sup>+</sup>: Cold spray ionization mass spectroscopic and X-ray crystallographic studies. *J Organomet Chem* 689, 2862-2868.

---

#### 口頭発表・学会発表

---

##### 【一般講演】

- 東屋功, 加藤貴子, 川幡正俊, 片桐幸輔, 八塩桂司, 山本嘉一, 清悦久, 檀上博史, 榊飛雄馬, 富永昌英, 吉田誠, 山口健太郎 (2008). ベンゼントリカルボン酸誘導体の不斉結晶化. 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川
- 清悦久, 渋田真裕美, 葛原隆, 藤木博太, 管沼雅美, 山口健太郎 (2008). CSI-MSによるDNAカテキン相互作用の観測. 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川
- 清悦久, 渋田真裕美, 葛原隆, 藤木博太, 管沼雅美, 山口健太郎 (2008). コールドスプレーイオン化法によるDNA-緑茶カテキンの相互作用の観測. 第56回質量分析総合討論会, 5月14日~16日, 茨城

##### 【シンポジウム等】

- 清悦久, 渋田真裕美, 葛原隆, 藤木博太, 管沼雅美, 山口健太郎 (2008). CSI-MSによるDNA-カテキンの相互作用の観測. 第25回合同シンポジウム, 5月29日~30日, 石川





## センカ創薬実践科学（寄付講座）

## SENKA Endowed Laboratory of Practical Drug Discovery and Development

## 教員

教授 山口健太郎 兼任（解析化学講座）

研究員 金川雅彦 着任年月日：2006年10月1日

最終学歴：1982年3月筑波大学大学院農学研究所中退  
（株）センカ・ファーマシー所属  
前職：筑波大学受託研究員

研究員 吉田 誠 着任年月日：2006年10月1日

最終学歴：2003年3月千葉大学大学院薬学研究所博士後  
期課程終了 博士（薬学）  
前職：解析化学講座博士研究員

## 講座設置に至る経緯

平成16年4月、香川薬学部新設とほぼ同時に、（株）センカ・ファーマシーとの新薬開発へ向けての共同研究が開始された。当時センカが長年探索を続けてきた生理活性物質の構造決定が最終段階を迎えていた。天然より単離された微量生理活性物質の最終的な構造決定を依頼された解析化学講座は、本学部に当初設置されていた分析装置を駆使してこれを遂行した。さらに解析化学講座の有機合成チームによるこの化合物の別途合成が完了し、このリード化合物の活性が確認された。当初解析化学講座主任山口をはじめ壇上助教授および清助手によりこの研究は進められたが、平成17年10月より吉田誠博士（当時千葉大学JST博士研究員）が加わった。（株）センカ・ファーマシーは本創薬事業を強力に展開するため、優れた設備と研究者が集結した本学香川薬学部へ寄付講座を開設すべく検討を開始した。平成18年4月に本学寄付講座規定が整備され、同年10月には吉田博士に加えて筑波大学で関連研究に従事していた金川雅彦氏を招聘し、本講座、センカ創薬実践科学講座設置の運びとなったのである。創薬研究推進および開発技術の高度化に関する強力な社会的要請が高まる中、徳島文理大学香川薬学部へ本寄付講座を設置したことは、本学の発展に必ずや寄与するものと考えられる。

## 研究の概要

## 研究目的

近年、薬物療法によって癌制圧を目指す創薬研究は目覚ましい進展を遂げているが、未だ副作用の少ない万能制癌剤の開発に至っていない。本講座では有機化学を基盤として病気の治療・予防に有効な化学物質、例えば癌治療薬を開発・創製する科学研究等を行う。特にリード化合物を天然有機化合物に求め、これより抽出・精製・構造決定・別途合成・活性試験を系統的

に行うシステムを構築し、優れた活性物質の開発にあたる。

## 研究課題

①天然有機化合物由来の生理活性物質の探索および候補化合物の合成。②ハイスループット・スクリーニング系の開発。③候補化合物の新規構造決定法の開発および作用機序の解明。以上の3項目を課題として設定する。

本講座ではこのテーマを達成するため、特定候補化合物に関するアッセイ系を確立し、ハイスループット・スクリーニングの実現を目指す。さらに、本学部の先端分析・構造解析機器を駆使し、迅速かつ精密な構造決定を推進する。また、高活性の候補化合物の系統的構造研究を平行して実施し、活性発現機構および作用機序の解明を行う。

## 外部誌上発表

Yoshida M.; Yamaguchi, K. (2008). Total Synthesis of Dispyrin, Purpurealidin E, and Aplysamine-1. *Chem Pharm Bull* 56(9), 1362-1363.

## 学会発表

吉田誠, 山口健太郎 (2008). 海綿由来プロモチロシンアルカロイド Dispyrin 及び Purpurealidin E の全合成. 日本薬学会第128年会, 3月26日~28日, 神奈川  
吉田 誠, 山口健太郎 (2007). 海綿由来プロモチロシンアルカロイド類の合成研究. 第37回複素環化学討論会, 10月17日~19日, 長野市





## 神経科学研究所

### Institute of Neuroscience

#### 教員

- 教授 宋 時榮 着任年月日：2006年4月1日  
 最終学歴：1983年3月東京医科歯科大学 医学研究科  
 大学院博士課程修了。医学博士  
 前職：三菱化学生命科学研究所 組織病理室 室長
- 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月横浜国立大学大学院 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
- 実験助手 加藤千恵子 着任年月日：2006年4月1日  
 最終学歴：1974年3月 杏林短期大学 衛生技術科  
 前職：三菱化学生命科学研究所 組織病理室 研究補助  
 員

#### 教育の概要

担当科目：

1. 薬物治療学1 創薬学科3年生対象（前期）（宋 時榮）
2. 薬物治療学2 創薬学科3年生対象（後期）（宋 時榮）
3. 薬学実習3A 薬学科、薬科学科3年生対象（後期）  
（宋 時榮、中島健太郎、加藤千恵子）
4. 臨床病理学 臨床工学科2年生対象（後期）（宋 時榮）
5. 総合薬学演習および卒業実習（病態と薬物治療 精神神経  
疾患、腎・泌尿生殖器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患） 創  
薬学科4年生対象（後期）（宋 時榮）
6. 特別講義（病態と薬物治療 精神神経疾患、腎・泌尿生殖  
器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患） 秋期卒業生対象（前  
期）（宋 時榮）
7. 大学院講義 神経科学特論（病態生理学、生物物理学、  
機能生物学講座と合同で行なわれたコースの神経科学2）  
博士前期課程学生対象（前期）：（宋 時榮）  
この他、講座配属学生に対する少人数教育として創薬学科  
3、4年生対象の特別実習を担当した。

##### 1) 教育達成目標とその妥当性

担当科目である薬物治療学1、2が目指している適切な薬物治療を理解し、学部での最終段階である総合薬学演習および卒業実習において薬物治療を統合的に理解するために、人の病気がどのような仕組みで様々な病像を示すのか、その病態を理解することの重要性は言を俟たない。この点は本研究室で担当した教育活動の中で一貫して重視してきた点であり、そうした病態の理解の基礎となる解剖学的、生理学的、薬理学的、病理学的知見を総合的に理解させるための教育を、ヒトに即した教材を用いて行うことを目標とした。今年度から担当した薬学実習3Aにおいて行なった病理組織学実習は、実習面からそうした目標の達成を目指したものである。従来

の薬学教育では、病気の学習は主として講義を通じて行なわれており、用いる教科書にも図は少なく、文章による叙述中心で、ともすれば疾患のイメージがつかみにくかった。従来型教育のこうした通弊を打破すべく、この病理組織学実習では、ヒトの主要臓器の正常標本ならびに、アルツハイマー病、パーキンソン病、髄膜炎、心筋梗塞、肺癌、肺真菌症、胃癌、潰瘍性大腸炎、クローン病、脂肪肝、肝硬変、肝癌など、ヒトの代表的な疾患の病理組織標本を観察した。2006年度から発足した6年制薬学部（薬学科）は、医療薬学教育の充実化を目指すものであるが、その教育目標の達成にも、こうした実習が貢献するものと期待される。また、こうした資料は、臨床工学科での臨床病理学講義、創薬学科4年生対象の総合薬学演習、卒業実習における教材の充実にも生かす事ができた。

臨床工科学科学生が病理学を学ぶ意味は、工学的手法を無理なく、自然な形で生体に適用していくうえで、障害因子に対する生体側の反応の特性を十分に理解することにある。また、病理学の十分な知識を涵養することは、チーム医療の一員として臨床の現場での討議に参加し、意見を交換していく上でも重要である。臨床工学科のカリキュラムでの臨床病理学で取り上げるのは、学生向けの標準的な教科書の「病理学概論」に相当する部分であるが、その内容は医学部教育における病理学総論に該当する。この科目ではヒトの個別的疾患の理解に必要な、萎縮、肥大、変性、壊死、循環障害、炎症反応、免疫異常、腫瘍、先天異常などの基本的概念を学ぶ。臨床工学科2年生は、解剖学、生理学を習い終えたばかりで、免疫学はまだ未習得である。また学生の中にはこうした学科の理解の基礎となる、高校での生物の学習が十分でない者も多い。そこで授業では必要に応じて高校生物レベルの学習内容の復習を行い、病理学概論に関する国家試験出題問題を参考に、基礎的に重要と思われる学習内容については小テストの反復によって理解の徹底を期した。

本年度第1期生を受け入れた博士前期課程における教育では、病態生理学、生物物理学、機能生物学講座と合同で神経科学コースを創設した。本学には神経科学の多様な分野における研究者が在籍しており、21世紀において大きな進展が期待される神経科学に強い学生を育成することには大きな意義があると考えられる。本年度の神経科学コースでは原書購読として、L. R. Squire & E. R. Kandelの手になる“Memory: From Mind to Molecules”について、大学院生主体の発表による輪読を行われた。本書は記憶・学習分野において成されてきた分子レベルから個体レベルまでの多様な研究や、最近の学際的な研究を取り上げた単行本であり、大学院1年生の語学力育成の観点からも適当な書籍と思われた。こうした輪読だけでなく、関連する学習内容の実習を4講座で分担して行った。

本研究室では神経病理組織学実習を担当し、アルツハイマー病、パーキンソン病の剖検標本を用い、研究室のスタッフ全員による少人数教育を行った。また、外来講師として東京都神経科学総合研究所の内原俊記・副参事研究員をお迎えし、特別講義「ヒト脳病変からみた認知症とパーキンソン症候群」を行った。

## 2) 目的達成状況

担当科目である薬物治療学 1、2 の講義を通じて、ヒト疾患の薬物治療を理解するうえで基礎となる解剖学的、生理学的、薬理学的、病態生理学的知識を系統的に習得すること、闇雲な暗記でなく筋道の通った理解をすることの重要性を繰り返し強調してきた。また定期試験は、このような教育目標の達成度を見るために、症例問題を含めて記述式の問題を中心とした。総合薬学演習および卒業実習は国家試験対策という側面が強いが、薬物治療学と教育上の到達目標は共通している。こうした教育方針は次第に浸透し、授業アンケートでも解剖学的、生理学的基盤にたつて病態および薬物治療を理解することの重要性がわかってきたとの感想が増えてきた。また、こうした学習を通じて、科目間相互のつながりがわかってきたので、勉強が面白くなってきたと言う学生が少しずつ出てきている。

「現場は人の体の判る、病気の判る薬剤師を求めています。それが理解できないのでは、患者さんと目線を合わすことは出来ません。薬だけを追うのでは薬剤師の将来はとても期待できません。その基礎が分っていれば薬を理解するのは朝飯前と言えると思います。これがわからない学生は薬剤師になるのを辞めてもらいたい、と学生諸君にハッキリ言ってやってください。」とは、今年、教育講演（後述）を依頼してきた岡山県薬剤師会の幹部の方の言葉である。ヒトの疾患の病態のわかる薬剤師養成の必要性は何よりも現場の薬剤師が強く感じているわけである。卒業した第 1 期生で岡山県に就職した 2 名の学生は、この幹部の方から「病態を良く理解している人材」との 評価を受けているが、総合薬学演習および卒業実習における私の授業方針に共感を覚えたとのことであった。こうしたことから、当初の教育目的は少しずつ達成されつつあると判定された。しかしながらこの結果は、薬物治療学の前提となる知識でありながら学生にとって不足がちな、機能形態学、薬理学、病態生理学の基礎知識を適宜補いつつ達成されたものであり、その結果として薬物治療学本来の、症例検討を中心とした演習の機会をとることはほとんどできなかった。この点は機能形態学、薬理学、病態生理学担当者との連携によって、より効率的な教育システムをつくることでしか解消できないと思われ、今後の課題である。また、常に下位に低迷している集団の学力をどのようにしてアップしていくかも大きな課題である。この点に関しては、今年度から、宿題を出したり、講義の節目ごとのまとめを強化するなどの試みを始めたが、引き続きその効果について検討して行く予定である。

創薬学科 3、4 年生対象の特別実習は少人数教育の良い機会であり、基礎から臨床に至る幅広い薬学の知識を、病態の理

解に立脚して習得するための錬成の場とし、問題演習を通じて学生一人一人の弱点を把握しつつ指導した。ただし、今年度は薬物治療学の講義に加えて臨床病理学、薬学実習、大学院講義などが加わり、来年度以降も 6 年生教育課程での新たな講義が予定されている事から、今後こうした少人数教育の貴重な機会のための時間を、どのようにして確保していくかは大きな問題である。教員は本来の任務である教育・研究に専念し、その余の事務的業務は事務が担当するとの仕切り分けを徹底することが重要である。

## 3) 教育内容面での取り組みと改善方策

達成目標に掲げた諸課題を実現するためには、単なる講義だけでは十分でないことは明らかである。特に、化学系に比べて医学・生物学系の知識が相対的に不足している学生に薬物治療の基礎となる適切な human body image を形成させるためには、教材およびカリキュラムに工夫が必要である。こうした考えから、着任した年に講座配属学生を対象として香川大医学部での人体解剖学実習見学を行なった。この試みは、その後カリキュラムに組み込まれ、希望者を対象とした臨床医学概論での見学として行われることになった。こうした実際に眼で見る学習と、口頭試問、演習問題を組み合わせることで理解の強化を図った。設備面としてはハイビジョンカメラと大画面プラズマテレビによって高精細度の顕微鏡所見の解説が可能となっており、講座配属学生の指導のみならず、オープンキャンパス、高校生を対象としたサイエンスキャンパス、高校教員を対象とした外部研修において、充実した体験学習を行うことができた。

## 4) 教えるために使った時間

1. 薬物治療学 1、2、臨床病理学の各教科の講義 90 分 (1 回あたり) x 42 回
2. 総合薬学演習および卒業実習の講義 90 分 (1 回あたり) x 9 回
3. 特別講義 4 時間 (1 回あたり) x 2 回
4. 薬学実習 3A の指導 6 時間 (1 回あたり) x 12 回
5. 特別実習の指導：延べ 60 時間
6. 大学院講義 120 分 (1 回) x 22 回

(準備に要した時間はこれらの時間数の 10 倍以上であるが、算定は不能である。)

## 研究の概要

### 1) 研究の達成目標、その意義・背景。

ヒト疾患の病態を分子レベルで、また個体レベルで統合的に理解することが大目標であるが、そうした目標につながるような下記に示す実験系での解析を進めている。

### 1. mdx/Pax7 double KO マウスにおける骨格筋病変の病理組織学的解析 (宋、加藤)

このマウスは、従来 Duchenne 型筋ジストロフィー症のモデル動物と考えられてきた mdx マウスよりもヒトの筋ジストロフィー症と良く似た病像を示すマウスとして解析を進め、この疾患における致死的な筋萎縮に、satellite 細胞が担う筋再生能力の欠如が関与している可能性が示された





(昨年度報告書参照)。このマウスについては骨格筋および食道の所見についての電顕的検索を進め(北里大大学院・医療系研究科・分子形態科学 安達教授との共同研究)、食道の横紋筋変性に伴って平滑筋細胞が出現する事がわかり、その詳細を検討し、論文のまとめに入っている。

## 2. 筋管形成における基底膜 IV 型コラーゲンの機能的意義(宋、加藤)

Duchenne 型筋ジストロフィー症患者由来の生検標本を検索すると、再生筋周囲の基底膜に肥厚した IV 型コラーゲンが認められる。ラット腓腹筋に bupivacaine を投与して筋壊死をおこさせた後の筋再生過程を調べると、投与後 48-72 時間の、集積してきた筋芽細胞が筋管形成を始める時期に、著しく肥厚し、波打った形状の IV 型コラーゲンが認められ、投与 7 日後の、筋管形成が終了した時点では IV 型コラーゲンの厚さには対照群との差が認められない。さらに、bupivacaine 投与後の筋再生過程で、コラーゲン三重鎖形成とコラーゲン合成を妨げる 2, 2'-dipyridyl を投与すると、筋再生は著しく阻害され、この時には bupivacaine 投与後 48-72 時間にも IV 型コラーゲンの肥厚は認められない。これらのことから、IV 型コラーゲンには筋管形成促進作用のあることが示唆された。そこでマウスの初代培養筋芽細胞を、増殖培地を用い、IV 型コラーゲンゲル上で培養すると、培養開始 24 時間には対照とした I 型コラーゲン上で培養した筋芽細胞と目立った差は認められないが、増殖速度の遅延とともに 48 時間後には自発的収縮を示すよじれた紐状の細長い構造を形成する。こうした自発的収縮を示す構造は、ゲル無しの培養皿を用いた場合には、分化培地で培養した際の筋管形成に伴って観察されるが、増殖培地で認められることはない。IV 型コラーゲンゲル上で培養した細胞を電子顕微鏡で観察すると(北里大大学院・医療系研究科・分子形態科学 安達教授との共同研究)、多くの細胞で良く発達した粗面小胞体が観察された。一部の細胞突起はアクチン細線維を豊富に持ち、収縮構造の形成が示唆されたが、筋小胞体、横紋構造は認められず、IV 型コラーゲンゲルを用いた *in vitro* 環境では横紋筋の不完全な分化段階に留まることが示唆された。

## 3. 老化マウスにおける骨格筋の変化(宋、加藤)

マウス腓腹筋、上腕三頭筋、骨盤底筋、横隔膜を用いた組織学的解析によって、rimmed vacuole、sarcoplasmic mass、局所的な筋線維の太さの大小不揃いと、その周辺での筋線維の小壊死巣、再生初期過程の筋線維、中心核筋線維などの所見が加齢に伴って増えてくることがわかった。特に rimmed vacuole は腓腹筋で目立ち、生後 2 年程度のマウスではほぼ必発である。また筋線維内に小空胞を持つ筋線維が集簇している部分や散在性の脂肪変性が認められる。こうした所見の認められる部位での細胞反応は乏しく、mdx mouse で認められるような密な myoblast の浸潤を伴った再生像は乏しく、老化に伴う骨格筋再生能の低下が示唆された。これらの変化は腓腹筋で目立ち、上腕三頭筋で軽く、横隔膜での変化はごく

軽微である。加齢に伴う rimmed vacuole の増大は、新規の acyl CoA synthetase である lipidosin の KO マウスでは、対照動物である C57BL/6 (B6 マウス) に比べて比較的早くから認められる傾向が示唆された。この点を生後 16 月齢 lipidosin KO マウス 6 例、B6 マウス 5 例の腓腹筋について比較検討したところ、B6 マウスでは 2 例では全く所見を認めず、2 例については軽度(全体の 2 割未満の筋線維に rimmed vacuole)の、1 例については中等度(全体の 2-4 割の筋線維に rimmed vacuole)の所見を認めたのに対し lipidosin KO マウスでは全例に rimmed vacuole の所見が認められ、内訳は中等度 3 例、軽度 3 例であった。この結果から、lipidosin の KO マウスでは加齢に伴う rimmed vacuole の増大が起こりやすいものと判定された。

## 4. p45Bent 蛋白の機能解析(中島、岡崎、藤井、加藤、宋)

反芻類特異的に発現している p97Bent は、5500 万年ほど前に直系型 p45Bent の遺伝子重複によって生じたことが予想されている。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ることを見出した。広範な生物種で保存されている p45Bent は、成熟ラット脳、精巣での発現が強く、発達過程での発現増大が認められる。脳では astrocyte の細胞体および突起で強く発現しており、小脳皮質では Purkinje 細胞の樹状突起伸張に平行した発現増大が観察された。こうした所見から p45Bent は、astrocyte を介する神経回路網形成のシグナリングに関与している可能性を想定し、astrocyte の初代培養系での解析を進めてきた。今年度は pCAG ベクターを用いて、初代培養 astrocyte に p45Bent と EGFP の融合蛋白を過剰発現させると、細胞質で発現している内在性の p45Bent とは異なり、この融合蛋白は核に強く発現することがわかった。ところが、p45Bent の N 端側の部分と EGFP の融合蛋白の融合蛋白は核だけでなく、細胞質でも発現が見られた。これらの所見から、元の p45Bent 蛋白には核移行シグナルがあるか、p45Bent 蛋白は、核に移行する何らかの蛋白と結合する可能性が示唆された。

## 5. 実験的脱髄・髄鞘再生系における遺伝子発現の変化(岡崎、藤井、加藤、中島、宋)

マウスにクプリゾンを含む餌を与えると、cingulum、dorsal hippocampal commissure、external capsule などに脱髄巣が形成されることが知られている。クプリゾン投与後、正常餌を 2 週間与えた個体では髄鞘の再生が認められた。このとき髄鞘再生部位に lipidosin 免疫反応強陽性のアストロサイトが認められた。クプリゾン投与動物の白質では対照動物に比べて GFAP 免疫反応も増大しているが、GFAP 陽性アストロサイトが白質全体に広く分布しているのに対し、lipidosin 強陽性のアストロサイトは抗 MBP 抗体陽性反応で同定した髄鞘再生部位に局在していることが明らかになった。これは lipidosin 陽性アストロサイトが、脂肪酸の同化作用(anabolism)を介して髄鞘再生になんらかの機能を果たしている可能性を示唆している。この実験系を用いて、脱髄、髄



## 神経科学研究所

幹再生過程に関与する遺伝子を網羅的に解析するため、クブリゾン投与開始後、継時的にサンプリングを行なった。この実験系で変化の起こる白質に限定した解析を行なうため、laser capture microdissection 顕微鏡を用いて病変部を切り出し、microarray を用いて、発現変化する遺伝子を網羅的に解析し、その変化量を定量的 PCR 法でより正確に見積もるための検討や、切り出した組織の蛋白分析のための技術的検討を進めている。

### 2) 目標達成状況

課題 1: 論文まとめの段階

課題 2: 学会発表 (第 31 回神経科学大会)

課題 3: 実験を継続中

課題 4: 学会発表 (第 31 回日本分子生物学会)

課題 5: 実験を継続中

### 3) 成果の概要と自己評価

個別課題の成果概要は 1) 参照。

研究成果が英文総説 1 報にとどまった点は反省すべきで、5 段階での自己評価は 2 となる。いくつかの課題は論文まとめの段階であり、次年度には時期を逸せず論文投稿を進めて行く必要がある。

### 4) 今後の課題

今後は分子生物学的手法など解析手段の多様化が見込まれ、オーソドックスな組織学的手法によって同定した個体レベルでの病変を、分子レベルでの解析につなげていくことが大きな課題となる。このために、laser capture microdissection 顕微鏡を用いた解析を速やかに軌道に乗せる必要がある。

### 5) 外部資金導入実績

a. 平成 20 年度長寿医療研究委託事業 課題番号 18 公-5 「筋再生メカニズムに基づいた高齢者の尿失禁に対する新しい治療法の開発-横紋筋幹細胞を用いた高齢者の腹圧性尿失禁に対する再生医療の開発-」 分担研究「高齢者に特有な筋組織の加齢変化に関する研究」 120 万円

b. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業) 課題番号 H19-長寿-一般-001 「高齢者の切迫性尿失禁に対する膀胱壁内 A 型ボツリヌス毒素注入療法の多施設臨床試験と腹圧性尿失禁に対する新規治療法の開発」 分担研究「高齢者腹圧性尿失禁に対する括約筋機能再生治療: 移植用筋細胞の安全性検定系の開発と筋増殖・肥大因子の有効性・安全性に関する検討」 100 万円

c. 平成 20 年度科学研究費補助金(基盤研究 C) 課題番号 20500347 「グリア細胞における脂質代謝が仲介する脳病変制御および修復機構の解明」 169 万円(間接経費、共同研究者への分担金を含む)

d. 平成 20 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 アルツハイマー病の初期発症機構の解明と早期診断法の確立 分担研究 「AD モデルマウスを生かした病理組織学的解析」

200 万円

### 6) 内部・外部との共同研究

a. 本学生体防御学講座(岩田教授): 課題「種々のホルモンやビタミン A, D 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関する研究」

b. 国立長寿医療センター研究所 再生再建医学研究部(橋本有弘部長): 課題「高齢者に特有な筋組織の加齢変化に関する研究」、課題「高齢者腹圧性尿失禁に対する括約筋機能再生治療: 移植用筋細胞の安全性検定系の開発と筋増殖・肥大因子の有効性・安全性に関する検討」

c. 東京都神経科学総合研究所 神経病理(内原俊記研究員): 課題「神経細胞のアポリポプロテイン E 発現からみた神経疾患の病態と制御」

d.

## 外部誌上発表

### 2007

1. Iwashita S, Kobayashi M, Kubo Y, Hinohara Y, Sezaki M, Nakamura K, Suzuki-Migishima R, Yokoyama M, Satoh S, Fukuda M, Ohba M, Kato C, Adachi E, Song S-Y. Versatile roles of R-Ras GAP in neurite formation of PC12 cells and embryonic vascular development. *J Biol Chem* 282: 3413-3417 (2007).

2. Moritake S, Taira S, Ichiyangi Y, Morone N, Song S-Y, Hatanaka T, Yuasa S, and Setou M. Functionalized ultranano magnetic particles for an in vivo delivery system. *J Nanosci Nanotechnol* 7: 937-944 (2007).

3. Kakiuchi K, Yamauchi Y, Taoka M, Iwago M, Fujita T, Ito T, Song S-Y, Sakai A, Isobe T, and Ichimura T. Proteomic analysis of in vivo 14-3-3 interactions in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemistry* 46: 7781-7792 (2007).

4. Nakajima A, Yamakuni T, Haraguchi M, Omae N, Song S-Y, Kato C, Nakagawasei O, Tadano T, Yokosuka A, Mimaki Y, Sashida Y and Ohizumi Y. Nobiletin, a citrus flavonoid improving memory impairment, rescues bulbectomy-induced cholinergic neurodegeneration in mice. *J Pharmacol Sci*, 105: 122-6 (2007).

5. Oikawa A, Ito K, Sekiguchi H, Migishima F, Eshima K, Azuma S, Song S-Y, Kaneko T and Shinohara N. Development of immunocompetent lymphocytes in vivo from umbilical cord blood cells. *Transplantation* 84: 23-30 (2007)

6. Song S-Y, Kato C, Adachi E, Moriya-Sato A, Inagawa-Ogashiwa M, Umeda R and Hashimoto N. Up-regulation of an acyl-CoA synthetase, lipidosin, in astrocytes of the murine brain during remyelination following cuprizone-induced demyelination. *J Neurosci Res* 83: 3586-3597 (2007)

7. Iwashita S and Song S-Y. RasGAPs: A master regulator of extracellular stimuli for homeostasis of cellular functions. *Molecular BioSystems*, in press.

### 2006

1. Uchihara T., Sanjo N., Nakamura A., Han K., Song S-Y, St. George-Hyslop P. and Fraser P.E. (2006) Transient abundance of presenilin 1 fragments/nicastrin complex



associated with synaptogenesis during development in rat cerebellum. *Neurobiol Aging* 27: 88-97.

- Satake S., Song S.-Y., Cao Q., Satoh H., Rusakov D.A., Yanagawa Y., Ling, E.-A., Imoto K., and Konishi S. (2006) Characterization of AMPA receptors targeted by the climbing fiber transmitter mediating presynaptic inhibition of GABAergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *J Neurosci.* 26: 2278-2289
- Iwashita S., Ueno S., Nakashima K., Song S.-Y., Ohshima K., Tanaka K., Endo H., Kimura J., Kurohmaru M., Fukuta K., David L., and Osada N. (2006) A tandem gene duplication followed by recruitment of a retrotransposon created the paralogous bucentaur gene (*bcnt<sup>p97</sup>*) in the ancestral ruminant. *Mol Biol Evol.* 23: 798-806
- Mora J.R., Iwata M., Eksteen B., Song S.-Y., Junt T., Senman B., Otipoby K.L., Yokota A., Takeuchi H., Ricciardi-Castagnoli P., Rajewsky K., Adams D.H., von Andrian U.H. (2006). Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science*, 314: 1157-1160

#### 2005

- Kitazawa M., Yamakuni T., Song S.-Y., Kato C., Tsuchiya R., Ishida M., Suzuki N., Adachi E., Iwashita S., Ueno S., Yanagihara N., Taoka M., Isobe T., Ohizumi Y. (2005) Intracellular cAMP controls a physical association of V-1 with CapZ in cultured mammalian endocrine cells. *BBRC* 331, 181-186.
- Osada T, Tamamaki N, Song S.-Y., Kakazu N, Yamazaki Y, Makino H, Sasaki A, Hirayama T, Hamada S, Nave K-A, Yanagimachi R and Yagi K. (2005) Developmental pluripotency of the nuclei of neurons in the cerebral cortex of juvenile mice. *J Neurosci*, 25: 8368-8374.
- Bravou V., Nishitani H., Song S.-Y., Taraviras S. and Varakis J. (2005) Expression of the licensing factors Cdt1 and Geminin in human colon cancer. *Int J Oncol* 27: 1511-1518.

#### 2004

- Iwata M., Hirakiyama A., Eshima Y., Kagechika H., Kato C., and Song S.-Y. (2004) Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity* 21, 527-538.

#### [英文総説]

#### 2008

- Iwashita S and Song S.-Y. RasGAPs: A master regulator of extracellular stimuli for homeostasis of cellular functions. *Molecular BioSystems* 4: 213-222 (2008)

#### 口頭発表・学会発表

- Uchihara T., Aoki-Yoshino K., Duyckaerts C., Kuroiwa T., Sanjo N., Nakamura A., Tsuchiya K., Kato C., Hauw J.-J., Song S.-Y. (2008) Non-astrocytic expression of apolipoprotein E in the brain. 9th European Congress of Neuropathology. May 8-10, Athens, Greece.
- 内原俊記, 中村綾子, 黒岩俊彦, 加藤千恵子, 宋 時榮 (2008). スナネズミ虚血脳の神経細胞における Apolipoprotein E の産生 第 49 回日本神経学会総会 5 月 15 日-17 日 横浜
- Uchihara T., Nakamura A., Kuroiwa T., Kato C., Song S.-Y. (2008) Neuronal localization of ApoE protein and mRNA in

gerbil brain after ischemia. 49th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology. May 20-22, Tokyo, Japan

- Song S.-Y., Hashimoto N., Kato C., and Adachi E. (2008). Functional significance of thick type IV collagen around regenerating muscles in myotube formation. The 31st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. July 9-11, Tokyo, Japan. (Proceedings in Neuroscience Res 61 Suppl 1, S58, O2-F08)
- Nakashima K., Iwashita S., Kato C., Okazaki M., Fujii Y. and Song S.-Y. (2008) Functional analysis of Bcnt gene in cultured primary astrocyte. The 31st Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. December 9-12, Kobe, Japan.
- Iwashita S., Nakashima K., Sasaki M., Osada N. and Song S.-Y. (2008) p97Bcnt, a ruminant paralogous protein of Bcnt (Cfdp1), that recruits a retrotransposon as a protein-coding region: nuclear localization and a newly discovered homolog. The 81st Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society. December 9-12, Kobe, Japan.

#### 特許

- 発明の名称: 抗癌剤のスクリーニング方法及び組織の癌化の判定方法

公開番号 : 2004-131435

公開日 : 2004年4月30日

発明者 : 石見幸男、宋 時榮、木村 宏、岡安 勲

- 発明の名称: T細胞の腸組織へのホーミング誘導剤

出願番号 : 特願 2004-153548

提出日 : 2004年5月24日

発明者 : 岩田 誠、宋 時榮

#### 社会貢献

- 独立行政法人・科学技術振興機構 平成 20 年度 地域科学技術理解増進活動推進事業 (後援: 香川県教育委員会) 高校生のサイエンスキャンプ 「こころの仕組みに迫る脳研究」 脳疾患についての講義と実習 9 月 23 日 (中島健太郎、岡崎雅史、藤井祐太、加藤千恵子、宋 時榮)
- 岡山県薬剤師会講演会 「糸球体・尿管の機能に基づいた腎障害の理解」 12 月 21 日

#### 管理・運営に係ること

宋 : 実験動物委員会、生命倫理委員会、学生委員会 委員



**ANNUAL REPORT**

**2008**

**VOLUME 3**

**KAGAWA SCHOOL OF  
PHARMACEUTICAL  
SCIENCES**

**TOKUSHIMA BUNRI UNIVERSITY**

Kagawa School of Pharmaceutical Sciences  
Tokushima Bunri University

Shido 1314-1, Sanuki  
Kagawa 769-2193, JAPAN

Telephone: +81-87-894-5111

Facsimile: +81-87-894-0181

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



### **Preface to the third 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.

Guided by these principles, we laid the foundation for the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences and dedicated ourselves to this effort. Our vision of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences was accomplished in March, 2006, with the construction of 18 planned laboratories and one research institute. In addition, the SENKA Endowed Chair for "Practical Drug Discovery and Development" was established by SENKA Pharmacy Co. Ltd., in October, 2006 and can be regarded as evidence that the research and technological development of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences is highly valued. The research institute (Institute of Neuroscience) was reorganized in April, 2007 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 third 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.

Takashi Harayama, Ph.D., Dean  
Kagawa School of Pharmaceutical Sciences  
Tokushima Bunri University

## ***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.

## Contents

Preface to the second issue of *The Annual Report*

Short History of *The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences*

### Reports

|  |               |
|--|---------------|
| Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics                 | • • • • • 143 |
| Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry           | • • • • • 145 |
| Laboratory of Analytical Chemistry                                   | • • • • • 149 |
| Laboratory of Physical Organic Chemistry                             | • • • • • 157 |
| Laboratory of Pharmaceutical Sciences                                | • • • • • 161 |
| Laboratory of Medicinal Chemistry                                    | • • • • • 165 |
| Laboratory of Biodefense Research                                    | • • • • • 167 |
| Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience                    | • • • • • 171 |
| Laboratory of Pharmacology   | • • • • • 175 |
| Laboratory of Pharmaceutics  | • • • • • 177 |
| Laboratory of Functional Biology                                     | • • • • • 179 |
| Laboratory of Physiological Chemistry                                | • • • • • 185 |
| Laboratory of Molecular Biology                                      | • • • • • 189 |
| Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences                         | • • • • • 193 |
| Laboratory of Neurobiophysics  | • • • • • 195 |
| Laboratory of Neurophysiology  | • • • • • 199 |
| Laboratory of Radiochemistry   | • • • • • 203 |
| Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics                  | • • • • • 205 |
| Center for Instrumental Analysis                                     | • • • • • 207 |
| SENKA Endowed Laboratory of Practical Drug Discovery and Development | • • • • • 209 |
| Institute of Neurosciences   |               |
| Division of Histopathology   | • • • • • 211 |



#### Staff

Masaki Ninomiya, Ph. D.

Professor since 2008

Doctor of medical science, University of Kagawa, 1995

Naomi Iihara, Ph. D.

Associate Professor since 2005

Pharm.D. University of Okayama, 2004

Akira Nakatsuma, Ph. D.

Research associate since 2005

Pharm.D. University of Okayama, 2001

#### Research

##### **1. Modulation of multi-drug resistance related protein transport by interaction with dietary supplements**

(Nakatsuma A.)

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.

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.

##### **2. Individual perceptions of medication therapy and the patient–healthcare professional relationship (Iihara N.)**

Patients may accept or refuse their medication therapy based on their personal beliefs, circumstances, and information available to them. In turn, patient perspectives on medication therapies can influence the effectiveness and safety of their treatment. We addressed the relationship between patient’s perceptions of medication therapy and their adherence to medication regimens. We also investigated the correlation between the individual perceptions and preferences for medication therapies and their side effects spanning a range of severities.

We found that adherence to medication regimens among Japanese patients with chronic diseases was associated with their beliefs, with internal factors being more important than demographic factors, the same as reported for Western patients. We also noted that intentional non-adherence and unintentional, forgetful non-adherence may be related to different factors. Our studies that aim to forge good patient–healthcare professional relationships are useful for producing more desirable patient outcomes.

##### **3. Development of a regional healthcare network system working alongside electronic prescriptions (Iihara N.)**

We are developing a regional healthcare network system that works alongside the transmission of electronic prescriptions that sends, in one direction, a patient’s healthcare record such as diagnosis and clinical laboratory information along with the electronic prescription from hospitals and/or clinics to the community pharmacy. In the return direction, supporting information for the prescription, including generic equivalents and pharmacists’ advice such as potential adverse events is sent to the prescriber. This system enables healthcare professionals to more effectively share patients’ medical information for increased medication efficacy and safety.

##### **4. Development of an educational program to enhance pharmacist recognition and reporting of adverse reactions (Iihara N.)**

We are developing an e-learning educational program for pharmacists to enhance their recognition and reporting of adverse reactions in patients. Usually, healthcare professionals need to elucidate the occurrence of adverse reactions from patients’ words and clinical laboratory information and interview them to confirm the possibility. Our educational program will help healthcare professionals to more accurately detect adverse reactions earlier in the course of communication with patients.

---

Publications

---

\* 2004-2008

**2008**

1. Iihara N., Kurosaki Y., Miyoshi C., Takabatake K., and Morita S. (2008). Changes in attitudes among Japanese patients after Pharmacist Law revision. *Pharmacy World & Science* 30, 258-264.
2. Iihara N., Kurosaki Y., Miyoshi C., Takabatake K., Morita S., and Hori K. (2008). Comparison of individual perceptions of medication costs and benefits between intentional and unintentional medication non-adherence among Japanese patients. *Patient Educ Couns* 70, 292-299.
3. Iihara N., Kurosaki Y., Takada M., and Morita S. (2008). Risk of hypoglycemia associated with thyroid agents is increased in patients with liver impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46, 1-13.

**2007**

1. Doi, C., Iihara, N., Kawazoe, H., Fukuoka, N., Houchi, H., Kurosaki, Y., and Morita, S. (2007). Monitoring sheet covering long-term chemotherapy to predict individual adverse reaction patterns for patients with gynecologic chemotherapy. *YAKUGAKU ZASSHI* 127, 1027-1033.

**2006**

1. Kawazoe, H., Kubo, T., Iihara, N., Doi, C., Okujyoh, M., Fukuoka, N., Fujimoto, S., Kanaji, N., Bandoh, S., Ishida, T., Takiguchi, Y., and Houchi, H. (2006). Monitoring the side effects of cancer chemotherapy with patients—The participation of patients in cancer therapy and sharing patient information—. *YAKUGAKU ZASSHI* 126, 629-642.
2. Hidaka S., Okamoto Y., Uchiyama S., Nakatsuma A., Hashimoto K., Ohnishi T. S., Yamaguchi M. (2006). Royal jelly prevents osteoporosis in rats: beneficial effects in ovariectomy model and in bone tissue culture model. *Evidence-based Compl Alt Med*, 24 April.

**2005**

1. Kawazoe, H., Iihara, N., Doi, C., and Morita, S. (2005). Impact of prescription-term deregulation with revised medical service fees on drug therapy management. *YAKUGAKU ZASSHI* 125, 959-969.
2. Imai H., Era S., Hayashi T., Negawa T., Matsuyama Y., Okihara K., Nakatsuma A., Yamada H. (2005). Effect of propolis supplementation on redox state of human serum albumin during high-intensity *Kendo* training. *Adv Exerc Sporta physiol* 11, 109-113.

**2004**

1. Iihara N., Tsukamoto T., Morita S., Miyoshi C., Takabatake K., Kurosaki Y. (2004). Beliefs of chronically-ill Japanese patients that lead to intentional non-adherence to medications. *J Clin Pharm Ther* 29, 417-424
2. Kanno T, Matsuura Y, Nakatsuma A., Hashimoto K (2004). Safety tests and drug-induced lymphocyte stimulatuon test of royal jelly and propolis in human. *J Nutritional Food*, 7(2): 83-95.

**[Review articles]**

**[Books]**

1. Konoo T, Tomizawa T, Inoue K, Okagima C, Sasaki K, Murakami M, Iihara N (2008). "A development process of the scenario in the medical communication education utilized simulated patients" *Trends in Medical Education—2008 Winter*, Sankeisha, pp. 71-74
2. Nakatsuma A. (2008). "Farumashia Topics : Can flavonoid prevent the diabetic?" *FARUMASHIA* 44(11), pp. 1104-1105





#### Staff

Setsuko Sekita, Ph. D.

Professor since 2004

Former career: Director of Tsukuba and Wakayama Medicinal Plant Research Centers, National Institute of Health Sciences

B. S., Showa Pharmaceutical University, 1966

Ph. D., The University of Tokyo, 1980

Osamu Shiota, Ph. D.

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 (currently known as Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences), 1994

Taketo Okada, Ph. D.

Assistant Professor since 2005

Ph.D., Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Chiba, 2005

Kanami Mori-Yasumoto, Ph. D

Research Associate since 2005

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. The behavior study of alkaloids in medicinal plants**

For the use in the field of life science and the field of materials, mass production development of  $^{15}\text{N}$  is started. As the part, we perform a use study to the medical herb cultivation and elucidation of alkaloids biosynthesis.

##### **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 *L. major*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, and *L. peruviana*, exhibited significant activity against the pathogenic protozoan, and newly assay method. Recently, we isolated leishmanicidal benzoquinones and hydroquinones from *Diospyros burmanica*.

##### **IV. Research on medicinal plants based on biotechnology and metabolomics**

Plants produce various chemical compounds, which have been estimated to exceed 200,000 metabolites. The secondary metabolites isolated from medicinal plants have been used for the treatment of disease and the maintenance and improvement of health in man and animals. In the Far East, medicinal plants and their mixtures are known as "traditional Chinese medicine", or "Kampo medicines" in Japan. They have been used as drugs because they have pharmacological effects due to the various biologically active metabolites they contain.

The *Ephedra* plant, or 'Ma Huang' of traditional Chinese medicine, is one of the oldest medicinal plants known to mankind. More than 45 species of *Ephedra* plants exist and are indigenous to regions of Asia, North, Central and South America and Europe. Several *Ephedra* species (e.g. *E. sinica*, *E. intermedia* and *E. equisetina*) contain ephedrine alkaloids as their principal metabolites. It is well known that (-)-ephedrine, which is a major isomer in ephedrine alkaloids, is pharmacologically a sympathomimetic agonist at both

$\alpha$  and  $\beta$ -adrenergic receptors, resulting in an enhanced cardiac rate and contractility, peripheral vasoconstriction, bronchodilation and central nervous system (CNS) stimulation. 'Ma Huang' itself has also long been used as traditional medicines because it has pharmacological effects caused by the ephedrine alkaloids and other metabolites contained in the *Ephedra* plant.

1. *Molecular cloning and characterization of the gene involved in ephedrine alkaloid biosynthesis*

Our research aim is to clarify ephedrine alkaloid biosynthesis, both molecularly, genetically and biochemically. Ephedrine alkaloids are biosynthesized from L-phenylalanine. In the primary step, L-Phe is converted into *trans*-cinnamic acid. Subsequently, *trans*-cinnamic acid is converted into benzoic acid or benzoyl-CoA. These C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub> units or their alternatives react to pyruvic acid, which is a donor of the C<sub>2</sub> unit; through this condensation, the basic skeleton of ephedrine alkaloid is biosynthesized. We are focusing on molecular cloning and characterization of the genes involved in this biosynthesis. By utilizing the results obtained from these studies, we expect to create more useful medicinal plants *via* molecular engineering.

2. *Metabolome analysis of medicinal plants: metabolite fingerprinting and identification of marker compounds by comprehensive metabolite analysis with multivariate analysis*

Metabolomics are post-genomic research that focuses on the comprehensive and global analysis of the metabolites produced in cells and organisms. Using metabolomic approach, it is our purpose to understand and explain the diversity of metabolites contained in a medicinal plant primarily by applying multivariate analysis to the chemical analysis data. The methodology typically employs analytical chemistry for high-throughput and accurate metabolite analysis. The use of bioinformatics to statistically process the massive amount of analytical chemistry data has greatly expanded metabolite profiling and fingerprinting. In our current research, the comprehensive metabolite analysis has been performed on several *Ephedra* species which contain different amounts of ephedrine alkaloids. LC-MS system was mainly used for metabolite analysis and the analyzed data were then hierarchically processed using multivariate analysis such as principal component analysis (PCA) and self-organizing map (SOM) analysis. By utilizing such comparative metabolome analysis, we hope that the correlation between the chemically diverse metabolites and the pharmacological effects and biological activities characteristic of a medicinal plant was comprehensively elucidated.

V. *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' 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.

VI. *Research on development of preparative separation method of biologically active natural products by centrifugal partition chromatography*

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

---

\* 2004-2008

[Original papers]

2008

1. Mori, K., Kawano, M., Fuchino, H., Agatsuma, Y., Satake, M., Kusumi, T., and Sekita, S. (2008). Antileishmanial compounds from a Myanmar Plant *Cordia fragrantissima*. *J Nat Prod* 71 (1), 18-21.
2. Ushijima, M., Mizuno, I., Ohota, S., Sumihiro, M., Mouri, Y., Ichikawa, M., Hayama, M., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). *Codonopsis lanceolata* ameliorate plasma Testosterone Reduction Induced by Immobilization Stress in Middle-Aged Mice. *Pharmacometrics* 75 (1), 69-75.
3. Fuchino, H., Sekita, S., Mori, K., Kawahara, N., Satake, M., and Kiuchi, K. (2008). A New Leishmanicidal Saponin from *Brunfelsia grandiflora*. *Chem Pharm Bull* 56 (1) 93-96
4. Kuroyanagi, M., Ishii, H., Kawahara, N., Sugimoto, H., Yamada, H., Okihara, K., and Shirota, O. (2008). Flavonoid glycosides and limonoids from *Citrus molasses*. *J Nat Med* 62 (1), 107-111.
5. Morita, H., Hirasawa, Y., Muto, A., Yoshida, T., Sekita, S., and Shirota, O. (2008). Antimitotic quinoid triterpenes from *Maytenus chuchuhuasca*. *Bioorg Med Chem Lett* 18 (3), 1050-1052.



6. Ushijima, M., Komoto, N., Sugizono, Y., Mizuno, I., Sumihiro, M., Ichikawa, M., Hayama, M., Kawahara, N., Nakane, T., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). Triterpene glycosides from the roots of *Codonopsis lanceolata*. *Chem Pharm Bull* 56 (3), 308-314.
  7. Ichikawa, M., Ohta, S., Komoto, N., Ushijima, M., Kodera, Y., Hayama, M., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). Rapid identification of triterpenoid saponins in the roots of *Codonopsis lanceolata* by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Nat Med* 62 (4), 423-429.
  8. Gao, H.-Y., Wu, L.-J., Nakane, T., Shirota, O., and Kuroyanagi, M. (2008). Novel lanostane and rearranged lanostane-type triterpenoids from *Abies sachalinensis*. *Chem Pharm Bull* 56 (4), 554-558.
  9. Shirota, O., Nagamatsu, K., Sekita, S., Komoto, N., Kuroyanagi, M., Ichikawa, M., Ohta, S., and Ushijima, M. (2008). Preparative separation of the saponin lancemaside a from *Codonopsis lanceolata* by centrifugal partition chromatography. *Phytochem Anal* 19 (5), 403-410.
  10. Gao, H.-Y., Wu, L.-J., Muto, N., Fuchino, H., Nakane, T., Shirota, O., Sano, T., and Kuroyanagi, M. (2008). Beyerane derivatives and a sesquiterpene dimer from Japanese Cypress (*Chamaecyparis obtusa*). *Chem Pharm Bull* 56 (7), 1030-1034.
  11. Gao, H.-Y., Wu, L.-J., Nakane, T., Shirota, O., and Kuroyanagi, M. (2008). Rearranged Lanostane Triterpenoids from *Abies sachalinensis* (III). (2008). *Chem Pharm Bull* 56 (9), 1352-1354.
  12. Okada, T., Mikage, M., and Sekita, S. (2008). Molecular characterization of the phenylalanine ammonia-lyase from *Ephedra sinica*. *Biol Pharm Bull* 31 (12), 2194-2199.
- 2007**
1. Konno, K., Rangel, M., Oliveira, J.-S., Santos, M.-P., Renato C., Izawura, A., Hirata, Y., Izumi, H., Nakata, Y., Mori, K., Kawano, M., Fuchino, Y., Sekita, S., and Neto, J.-R. (2007). Decoralin, a novel linear cationic  $\alpha$ -helical peptide from the venom of the solitary eumenine wasp *Oreumenes decoratus*. *Peptides* 28 (12), 2320-2327.
  2. Shirota, O., Nagamatsu, K., and Sekita, S. (2007). Simple preparative isolation of salvinorin A from the hallucinogenic sage, *Salvia divinorum*, by centrifugal partition chromatography. *J Liq Chrom & Related Technol* 30 (8), 1105-1114.
- 2006**
1. Shirota, O., Nagamatsu, K., and Sekita, S. (2006). Neo-clerodane Diterpenes from the Hallucinogenic Sage *Salvia divinorum*. *J Nat Prod* 69, 1782-1786.
  2. Sekita, S., Arimoto, K., Kondo, S., Satake, M., Terabayashi, S., Moriyasu, M., Yamazaki, K., and Yamamoto, Y. (2006). Study of reference crude drug standards for quality testing. *Iyakuhin Kenkyu* 37, 515-540.
  3. Fuchino, H., Sekita, S., and Kiuchi, F. (2006). Methods for chemical identification of BENINCASAE Semen by TLC. *Iyakuhin Kenkyu* 37, 493-496.
  4. Someya, K., Mikoshiba, S., Okumura, T., Takenaka, H., Ohdera, M., Shirota, O., and Kuroyanagi, M. (2006). Suppressive effect of constituents isolated from kernel of *Prunus armeniaca* on 5 $\alpha$ -androst-16-en-3-one generated by microbial metabolism. *J Oleo Sci* 55, 353-364.
  5. Guo, Y., Tsuruga, A., Yamaguchi, S., Oba, K., Iwai, K., Sekita, S., and Mizukami, H. (2006). Sequence analysis of chloroplast chlB gene of medicinal *Ephedra* species and its application to authentication of ephedra herb. *Biol Pharm Bull* 29, 1207-1211.
  6. Takahashi, M., Fuchino, H., Sekita, S., Satake, M., and Kiuchi, F. (2006). In vitro leishmanicidal constituents of *Milletia pendula*. *Chem Pharm Bull* 54, 915-917.
  7. Nakamura, Y., Yomura, K., Kammoto, T., Ishimatsu, M., Kikuchi, Y., Niitsu, K., Terabayashi, S., Takeda, S., Sasaki, H., Arimoto, K., Okada, M., Sekita, S., Satake, M., and Goda, Y. (2006). Physicochemical quality evaluation of natural compounds isolated from crude drugs. *J Nat Med* 60, 285-294.
- 2005**
1. Yamasaki, K., Kawaguchi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2005). Identification test of *Polygonum multiflorum* (Heshouwu) root and its component determination. *Iyakuhin Kenkyu* 36, 555-563.
  2. Yamasaki, K., Kawaguchi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2005). Identification test of Citrus Unshiu peel (chinpi) and related crude drugs from *Citrus* species and quantification of flavonoid-glycosides in the crude drugs. *Iyakuhin Kenkyu* 36, 545-554.
  3. Yotoriyama, M., Ishiharajima, E., Kato, Y., Nagato, A., Sekita, S., Watanabe, K., and Yamamoto, I. (2005). Identification and determination of cannabinoids in both commercially available and cannabis oils stored long term. *J Health Sci* 51, 483-487.
  4. Takahashi, T., Tsuchida, T., Uno, T., Sekita, S., Satake, M., and Yoshida, N. (2005). Study on the botanical origins of "toki". Analysis of chemical constituents of wild *Angelica* species distributed in Hokkaido. *Natural Medicines* 59, 157-163.
  5. Saito, K., Toyo'oka, T., Kato, M., Fukushima, T., Shirota, O., and Goda, Y. (2005). Determination of psilocybin in hallucinogenic mushrooms by reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection. *Talanta* 66, 562-568.
  6. Okada, T., Hirai, M. Y., Suzuki, H., Yamazaki, M., and Saito, K. (2005). Molecular characterization of a novel quinolizidine alkaloid *O*-tigloyltransferase: cDNA cloning, catalytic activity of recombinant protein and expression analysis in Lupinus plants. *Plant Cell Physiol* 46, 233-244.
- 2004**
1. Kawahara, N., Tamura, T., Inoue, M., Hosoe, T., Kawai, K., Sekita, S., Satake, M., and Goda, Y. (2004). Diterpenoid glucosides from *Salvia greggii*. *Phytochemistry* 65, 2577-2581.
  2. Kurashima, N., Makino, Y., Sekita, S., Urano, Y., and Nagano, T. (2004). Determination of Origin of Ephedrine Used as Precursor for Illicit Methamphetamine by Carbon and Nitrogen Stable Isotope Ratio Analysis. *Anal Chem* 76, 4233-4236.
  3. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Nine new isoxuxuarine-type triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chem Biodiv* 1, 1296-1307.
  4. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Two cangorosin A type triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chem Pharm Bull* 52, 1148-1150.
  5. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Two new sesquiterpene pyridine alkaloids from *Maytenus chuchuhuasca*. *Heterocycles* 63, 1891-1896.
  6. Kawahara, N., Kurata, A., Hakamatsuka, T., Sekita, S., and Satake, M. (2004). Two new cucurbitacin glucosides, opercurins A and B, from the Brazilian folk medicine "Buchinha" (*Luffa operculata*). *Chem Pharm Bull* 52, 1018-1020.
  7. Takahashi, M., Fuchino, H., Sekita, S., and Satake, M. (2004). In vitro leishmanicidal activity of some scarce natural products. *Phytotherapy Res* 18, 573-578.
  8. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Nine triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Helv Chim Acta* 87, 1536-1544.
  9. Takahashi, M., Fuchino, H., Satake, M., Agatsuma, Y., and

- Sekita, S. (2004). In vitro screening of leishmanicidal activity in Myanmar timber extracts. *Biol Pharm Bull* 27, 921-925.
10. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Nine regioisomeric and stereoisomeric triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chem Pharm Bull* 52, 739-746.
11. Nakamura, Y., Yomura, K., Kanmoto, T., Hattori, N., Ishimatsu, M., Kikuchi, Y., Nishimura, H., Sakakibara, I., Nakajima, K., Higuchi, M., Amagaya, S., Aburada, M., Okada, M., Sekita, S., and Satake, M. (2004). Quality evaluation of natural compounds isolated from crude drugs (part 3). Dehydrocorydaline nitrate for component determination of corydalis tuber in Japanese pharmacopoeia. *Iyakuhin Kenkyu* 35, 185-195.
12. Uchino, T., Kawahara, N., Sekita, S., Satake, M., Saito, Y., Tokunaga, H., and Ando, M. (2004). Potent protecting effects of Catuaba (*Anemopaegma mirandum*) extracts against hydroperoxide-induced cytotoxicity. *Toxicol in Vitro* 18, 255-263.
13. Yomura, K., Nakamura, Y., Ishimatsu, M., Kikuchi, Y., Hashimoto, K., Sakakibara, I., Terabayashi, S., Higuchi, M., Amagaya, S., Aburada, M., Okada, M., Kondo, S., Arimoto, K., Aimi, N., Goda, Y., Sekita, S., and Satake, M. (2004). Assay of total alkaloids in Uncaria thorn by HPLC. *Iyakuhin Kenkyu* 35, 143-165.
14. Saito, K., Toyo'oka, T., Fukushima, T., Kato, M., Shirota, O., and Goda, Y. (2004). Determination of psilocin in magic mushrooms and rat plasma by liquid chromatography with fluorimetry and electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 527, 149-156.
15. Mori, K., Ooi, T., Hiraoka, M., Oka, N., Hamada, H., Tamura, M., and Kusumi, T. (2004). Fucoxanthin and its metabolites in edible brown algae cultivated in deep seawater. *Marine Drugs* 2, 63-72.
16. Kojima, T., and Sekita, S. (2004). Study on medicinal substances included in personally imported dietary supplements containing Ephedra alkaloids. *Iyakuhin Kenkyu* 35, 22-28.
17. Takasu, K., Terauchi, H., Inoue, H., Takahashi, M., Sekita, S., and Ihara, M. (2004). Antileishmanial activities of rhodacyanine dyes. *Heterocycles* 64, 215-221.





### 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:** Hiroshi Danjo, DS (Apr. 2004)

Educational History:

Graduated from Kyoto Graduate School, Doctor  
of Science in Mar. 1999

Latest Work Record:

Assistant in Chiba University

**Assistant Professor:** Masatoshi Kawahata, Ph. D (Apr. 2006)

Educational History:

Graduated from Graduate School of Tokushima  
Bunri University in Mar. 2006

**Assistant Professor:** Fumihiro Ito, Ph. D (Apr. 2008)

Educational History:

Graduated from Graduate School of Chiba  
University in Mar. 2008

**Research Assistant:** Natsuko Yamashita, BA (Mar. 2007)

Graduated from Towson University in Jan. 2001

### 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.

### Publications

\* 2004-2008

#### 2008

1. Cui, Y.; Yasutomi, E.; Otani, Y.; Yoshinaga, T.; Ido, K.; Sawada, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2008). Novel Oxime and Oxime Ether Derivatives of 12,14-Dichlorodehydroabiatic Acid: Design, Synthesis and BK Channel-Opening Activity. *Bioorg & Med Chem Lett* 6386-6389.
2. Yamamoto, Y.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2008). Formation of 1,4-diphosphenobenzenes via *Tele*-substitution on Fluorobenzenechromium Complexes. *J Organomet Chem* 3546-3552.
3. Hori, T.; Otani, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2008). Nonplanar Structures of Thioamides Derived from 7- Azabicyclo[2.2.1]-heptane. Electronically Tunable Planarity of Thioamides. *J Org Chem* 9102-9108.
4. Kato, T.; Okamoto, I.; Masu, H.; Katagiri, K.;



- Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Azumaya, I. (2008). Polymorphism and Pseudopolymorphism of an Aromatic Amide: Spontaneous Resolution and Crystal to Crystal Phase Transition. *Crystal Growth & Design* 8(10), 3871-3877.
5. Mandal, B. K.; Suzuki, K. T.; Anzai, K.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2008). A SEC-HPLC-ICP MS Hyphenated Technique for Identification of Sulfur-Containing Aromatic Metabolites in Biological Samples. *J Chromatogr B* 874, 64-76.
  6. Mattson, J.; Govindaswamy, P.; Furrer, J.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B. (2008). Encapsulation of Aromatic Molecules in Hexanuclear Arene Ruthenium Cages: A Strategy to Build Up Organometallic Carceplex Prisms with a Dangling Arm Standing Out. *Organometallics* 27, 4346-4356.
  7. Akhtarul A.; Tsuda, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2008). Translation of Helical Chirality from Polymer into monomer: Supramolecular Polymerization of a Chirality-Memory Molecule with an Asymmetric Pd(II) Complex. *Tetrahedron* 64, 8264-8270.
  8. Yoshida M.; Yamaguchi, K. (2008). Total Synthesis of Dispyrin, Purpurealidin E, and Aplysamine-1. *Chem Pharm Bull* 56(9), 1362-1363.
  9. Sasaki, M.; Kawanishi, E.; Shirakawa, Y.; Kawahata, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2008). Chirality Transfer from Epoxide to Carbanion: Base-Induced Alkylation of *o*-carbamoyl Cyanohydrins of *b*-Silyl-*a,b*-epoxy Aldehyde. *Eur J Org Chem* 3061-3064.
  10. Hayashi, K.; Ogawa, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2008). Intramolecular Nonbonded S...N Interaction in Rabeprazole. *Chem Pharm Bull* 56(6), 802-806.
  11. Saito, K.; Sei, Y.; Miki, S.; Yamaguchi, K. (2008). Detection of Microcystin-Metal Complexes by Using Cryospray Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry. *Toxicon* 51, 1496-1498.
  12. Sasaki, M.; Hashimoto, A.; Tanaka, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2008). Diastereoselective Brook Rearrangement-Mediated [3+4] Annulation: Application to a Formal Synthesis of (+)-Laurallene. *Org Lett* 2049-2051.
  13. Taoda, Y.; Sawabe, T.; Endo, Y.; Yamaguchi, K.; Fujii, S.; Kagechika, H. (2008). Identification of an Intermediate in the Deboronation of ortho-Carborane. Adduct of ortho-Carborane with Two Nucleophiles on One Boron Atom. *Chem Commun* 2049-2051.
  14. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sengoku, T.; Yoda, H. (2008). Mechanic Investigation of Energy Transfer in Perylene-Cored Anthracene Dendrimers. *New J Chem* 32, 547-553.
  15. Harinantenaina, L.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Asakawa, Y. (2008). Secondary Metabolites of *Cinnamosma Madagascariensis* and Their  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory Properties. *J Nat Prod* 71, 123-126.
  16. Tanaka, S.; Oguma, Y.; Tanaka, Y.; Echizen, H.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M. (2008). Double Nitro-Mannich Reaction Utilizing in situ Generated N-Trimethylsilylaldimines: Novel Four-Component One-Pot Synthesis of Nitroamines. *Tetrahedron* 64, 1388-1396.
  17. Qin, W.; Yasuike, S.; Kakusawa, N.; Sugawara, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2008). Triarylantimony Dicarboxylates as Pseudo-halides for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction with Arylboronic Acids and Triarylbi-muthanes without Any Base. *J Organomet Chem* 693, 109-116.
  18. Ryoda, A.; Yajima, N.; Haga, T.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2008). Optical Resolution of ( $\pm$ )-1,2-Bis(2-Methylphenyl)ethylene-1,2-diamine as a Chiral Framework for 2-Iminoimidazolidine with 2-Methylphenyl Pendant and the Guanidine-Catalyzed Asymmetric Michael Reaction of *Tert*-Butyl Diphenyliminoacetate and Ethyl Acrylate. *J Org Chem* 73, 133-141.
- 2007**
1. Suzuki, T.; Hisakawa, S.; Itoh, Y.; Suzuki, N.; Takahashi, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Nakagawa, H.; Miyata, N. (2007). Design, Synthesis, and biological activity of folate receptor-targeted prodrugs of thiolate histone deacetylase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 17, 4208-4212.
  2. Okamoto, I.; Yamasaki, R.; Sawamura, M.; Kato, T.; Nagayama, N.; Takeya, T.; Tamura, O.; Masu, H.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Tanatani, A. (2007). Redox-induced Conformational Alteration of *N,N*-Diarylamides. *Org Lett* 9(26), 5545-5547.
  3. Kim, S.; Ko, Y. H.; Lee, J. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2007). Toward High-Generation Rotaxane Dendrimers That Incorporate a Ring Component on Every Branch: Noncovalent Synthesis of a Dendritic [10]Pseudorotaxane with 13 Molecular Components. *Chem Asian J* 2, 747-754.
  4. Ohta, K.; Yamazaki, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Pichierri, F.; Endo, Y. (2007). Proton-driven conformational change in a 2-aryl-*p*-carborane constrained by an intramolecular C-H...O hydrogen bond. *Tetrahedron Lett* 48, 5231-5234.
  5. Ohta, K.; Yamazaki, H.; Pichierri, F.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Endo, Y. (2007). Solid-state supramolecular array through cooperative p-p interactions of 1-(2-methoxyphenyl)-*o*-carborane. *Tetrahedron* 63, 12160-12165.
  6. Nakanishi, W.; Ogino, A.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2007). Asymmetric crystallization of bisguanidinobenzene derivatives. *Tetrahedron*



- Lett 48, 8526-8530.
- Kumamoto, T.; Kitan, Y.; Tsuchiya, H.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Ishikawa, T. (2007). Total Synthesis of ( $\pm$ )-methyl-kinamycin C. *Tetrahedron* 63, 5189-5199.
  - Fujimoto, T.; Kawahata, M.; Nakakoshi, M.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Nishikawa, K. (2007). Crystal Structure of 2,3-Dimethyl-1-isopropylimidazolium Bromide. *Anal Sci* 23, 107-108.
  - Toyofuku, K.; Alam, M.; Tsuda, A.; Fujita, N.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2007). Amplified Chiral Transformation through Helical Assembly. *Angew Chem Int Ed* 46, 6476-6480.
  - Yoshimura, Y.; Yamazaki, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takahata, H. (2007). Design and synthesis of a novel ring-expanded 4'-thio-*apio*-nucleoside derivatives. *Tetrahedron Lett* 1-4.
  - Yu, S.; Jiao, Q.; Li, S.; Huang, H.; Li, Y.; Pan, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2007). Self-Assembly of Tripyrazolate-Linked Macrotricyclic  $M_{12}L_4$  Cages with Dimetallic Clips. *Org Lett* 9(7), 1379-1382.
  - Kobayashi, K.; Kitagawa, R.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Suematsu, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2007). Orientational Isomerism Controlled by the Difference in Electronic Environments of a Self-Assembling Hetero dimeric Capsule. *J Org Chem* 72(9), 3242-3246.
  - Kuzuhara, T.; Tanabe, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suganuma, M.; Fujiki, H. (2007). Synergistic Effects of Multiple Treatments, and Both DNA and RNA Direct Bindings on, Green Tea Catechins. *Molecular Carcinogenesis* 46, 640-645.
  - Kobayashi, M.; Takashima, A.; Ishii, T.; Naka, H.; Uchiyama, M.; Yamaguchi, K. (2007). Reverse Photochromic Behavior of an Iron-Magnesium Complex. *Inorg. Chem Comm* 46(4), 1039-1041.
  - Otani, Y.; Futaki, S.; Kiwada, T.; Sugiura, Y.; Muranaka, A.; Kobayashi, N.; Uchiyama, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2007). Oligomers of  $\beta$ -amino acid bearing non-planar amides from ordered structures. *Tetrahedron* 62(50), 11635-11644.
  - Honjo, T.; Nakano, M.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2007). Nonenzymatic Enantio selective Monoacetylation of Prochiral 2-Protectedamino-2-alkyl-1,3-propanediols Utilizing a Chiral Sulfonamide-Zn Complex Catalyst *Org Lett* 9(3), 509-512.
  - Manaka, T.; Nagayama, S.; Desadee, W.; Yajima, N.; Kumamoto, T.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2007). Ring-Opening Reactions of 3-Aryl-1-benzylaziridine-2-carboxylates and Application to the Asymmetric Synthesis of an Amphetamine-Type Compound. *Helvetica Chimica Acta* 90, 128-142.
  - Nakai, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2007). Stereocontrolled Construction of Seven-Membered Carbocycles Using a Combination of Brook Rearrangement-Mediated [3+4] Annulation and Epoxysilane Rearrangement. *J Org Chem* 72(4), 1379-1387.
- ### 2006
- Watanabe, Y.; Namba, A.; Umezawa, N.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Higuchi, T. (2006). Enhanced catalase-like activity of manganese salen complexes in water: effect of a three-dimensionally fixed auxiliary. *Chem Comm* 47, 4958-4960.
  - Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K. (2006). Takayama, H. Three new phlegmarine-type lycopodium alkaloids, lycoposerramines-X, -Y and -Z, having a nitrene residue, from lycopodium serratum. *Heterocycles* 69, 223-229.
  - Konno, F.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2006). Concise Synthesis of Arnottin I and (-)-Arnottin II. *J Org Chem* 71, 9818-9823.
  - Yamamoto, Y.; Koizumi, T.; Katagiri, K.; Furuya, Y.; Danjo, H.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K. (2006). Facile Synthesis of Highly Congested 1,2-Diphosphinobenzenes from Bis(phosphine) boronium Salts. *Org Lett* 8(26), 6103-6106.
  - Otuki, J.; Okabe, J.; Eitaki, S.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Supramolecular Fibers and Microbelts from a Phthalhydrazide Derivative of Crown Ether with Alkyl Chains *Chem Lett* 35(11), 1256-1257.
  - Masu, H.; Mizutani, I.; Kato, T.; Azumma, I.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S. (2006). Naphthalene- and Anthracene-Based Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Stabilities and Application to a chiral Photochromic Asystem Using Retro [4+4]Cycloaddition. *J Organomet Chem* 71, 8037-8044.
  - Kato, T.; Okamoto, I.; Tanatani, A.; Hatano, T.; Uchiyama, M.; Kagechika, H.; Masu, H.; Katagiri, K.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2006). Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides: Effective Screening Method and Discrimination of Absolute Structure. *Chirality* 12, 269-277.
  - Horikawa, M.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y.; Takaoka, S.; Tanaka, M.; Kaku, H.; Nishii, T.; Yamaguchi, K.; Masu, H.; Kawase, M.; Suzuki, S.; Sato, M.; Tsunoda, T. (2006). Uroleuconaphins A<sub>1</sub> and B<sub>1</sub>, two red pigments from the aphid *Uroleucon nigrotuberculatum* (Olive). *Tetrahedron* 62, 9072-9076.
  - Dillip K. Chand, Biradha, K.; Kawano, M., Sakamoto, K., Yamaguchi, K., Fujita, M., (2006). Dynamic Self-Assembly of an M3L6 Molecular Triangle and an M4L8 Tetrahedron from Naked Pd<sup>II</sup>Ions and Bis(3-pyridyl)-Substituted Arenes. *Chem Asian J* 1-2, 82-90.
  - Kawahata, M.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). 1,8-Bis (dimethylethyleneguanidino) naphthalene. *Acta Cryst E* 62, 4549-4550.
  - Disadee, W.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi,

- K. (2006). Guanidinium Ylide Mediated Aziridination: Identification of a spiro Imidazolidine Oxazolidine Intermediate. *J Org Chem* 71(17), 6600-6603.
12. Kawahata, M.; Saito, N.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). (4R, 5R)-1,3-Dimethyl-4,5-diphenyl-imidazolidin-2-one. *Acta Cryst E* 62, 3488-3489.
  13. Nagao, Y.; Miyamoto, S.; Takeshige, H.; Hayashi, K.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2006). Highly Stereoselective Asymmetric Pummerer Reaction that Incorporate Intermolecular Nonbonded S interactions. *J. Am Chem Soc* 128, 9722-9729.
  14. Masu, H.; Mizutani, I.; Ono, Y.; Kishikawa, K.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2006). Phase-Dependent Emission of Naphthalen-Anthracene-Based Concave Shaped Molecules. *Cryst Growth Des* 6(9), 2086-2091.
  15. Tsuge, A.; Matsubara, M.; Moriguchi, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Self-assembled coordination cage derived from small-size pyridinophane. *Tetrahedron Lett* 47, 6607-6609.
  16. Yamasaki, R.; Tanatani, A.; Azuma, I.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H. (2006). Solvent dependent Conformational Switching of N-phenylhydroxamic Acid and Its Application in Crystal Engineering. *Crystal Growth & Design* 6(9), 2007-2010.
  17. Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ito, T.; Ishikawa, T. (2006). 2,2'-o-phenylenebis-(1,3-dimethyl-guanidine). *Acta Cryst E* 62, 3301-3302.
  18. Takeuchi, D.; Inoue, A.; Osakada, K.; Kobayashi, M.; Yamaguchi, K. (2006). Palladium-Complex-Promoted Living Polymerization of 2-Alkoxy-1-Methylene cyclo-cyclopropanes. Synthesis of Linear and cyclic polymers and block copolymers Having Alkoxy and vinylidene Groups. *J Org Chem* 25, 4062-4064.
  19. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Evaluation of energy transfer in perylene-cored anthracene Dendrimers. *Chem Comm* 3084-3086.
  20. Tominaga, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2006). Construction and Structural Investigation of Helical Coordination Network Formed by the Self-assembly of Triple Helicate with Macrocyclic Framework and Lanthanum Cations. *Chem Lett* 30, 718-719.
  21. Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nobuto, D.; Furuyama, T.; Yamaguchi, K.; Morokuma, K. (2006). Structure and Reaction Pathway of TMP-Zincate: Amido Base or Alkyl Base? *J Am Chem Soc* 128(27), 8748-8750.
  22. Kuzuhara, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sukanuma, M.; Fujiki, H. (2006). DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins. *J Bio Chem* 281(25), 17446-17456.
  23. Mizuno, Y.; Alam, Md.; Tsuda, A.; Kinbara, K.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2006). Hermaphroditic Chirality of a D<sub>2</sub>-Symmetric Saddle-Shaped Porphyrin in Multicomponent Spontaneous Optical Resolution: Inclusion Cocrystals with Double-Helical Porphyrin Arrays. *Angew. Chem Int Ed* 45, 3786-3790.
  24. Ouchi, A.; Tashiro, K.; Yamaguchi, K.; Tsuchiya, T.; Akasaka, T.; Aida, T. (2006). A Self-Regulatory Host in an Oscillatory Guest Motion: Complexation of Fullerenes with a Short-Spaced Cyclic Dimer of an Organorhodium Porphyrin. *Angew Chem Int Ed* 45, 3542-3546.
  25. Kato, N.; Mita, T.; Kanai, M.; Therrien, B.; Kawano, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Sei, Y.; Sato, A.; Furusho, S.; Shibasaki, M. (2006) Assembly State of Catalytic Modules as Chiral Switches in Asymmetric Strecker Amino Acid Synthesis. *J Am Chem Soc* 128(21), 6678-6669.
  26. Kohmoto, S.; Someya, Y.; Hyuma, M.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2006). Liquid Crystal and Crystal Structure of Octahomotetraoxacalix[4]arenes *J Org Chem* 71, 4509-4515.
  27. Kobayashi, K.; Shimaoka, R.; Kawahata, M.; Yamanaka, M.; Yamaguchi, K. (2006). Synthesis and Cofacial-Stacked Packing Arrangement of 6,13 Bis(alkylthio)pentacene. *Org Lett* 8, 385-288.
  28. Okamoto, N.; Sasaki, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2006). Epoxysilane Rearrangement Induced by a Carbanion Generated by Conjugate Addition of Enolates of Chloroacetate and  $\alpha$ -Chloroacetamides: Formation of Functionalized Cyclopropane Derivatives *Org Lett* 8(9), 1889-1891.
  29. Moribe, K.; Tsuchiya, M.; Tozuka, Y.; Yamaguchi, K.; Oguchi, T.; Yamamoto, K. (2006). Equimolar Complex Formation of Urea or Thiourea with 2-alkoxy-benzamides: Structural Factors Required for the Equimolar Complex Formation. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* 54, 9-16.
  30. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Suzuki, Y.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Construction of divergent anthracene arrays within dendritic frameworks. *Tetrahedron* 62, 3065-3074.
  31. Imabeppu, F.; Katagiri, K.; Masu, H.; Kato, T.; Tominaga, M.; Therrien, B.; Takayanagi, H.; Kaji, E.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Azumaya, I. (2006). Calix[3]amides-bowl-shaped cyclic trimers toward building block for molecular recognition: self-complementary dimeric structure in the crystal. *Tetrahedron Lett* 47, 413-416.
  32. Kim, J.; Ryu, D.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ahn, K. (2006). Tripodal-Oxazoline-Based Homochiral Coordination Cages with Internal Binding Sites. *Chem Commun* 1136-1138.
  33. Suefuji, T.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Ochiai, M. (2006). Complexation of diphenyl-(tetrafluoroborate)-1<sup>3</sup>-iodane with pyridines. *Heterocycle* 67(1), 391-397.
  34. Yamanaka, M.; Yamada, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Selective Formation of Self-Assembling Homo or Hetero Cavitando Cage via Metal Coordination Based on Thermodynamic or Kinetic Control. *J Am Chem Soc* 128, 1531-1539.
  35. Kawahata, M.; Shikii, K.; Seki, H.; Ishikawa, T.;





- Yamaguchi, K. (2006). Absolute Ordered Cluster Formation of an *o*-Bisguanidino- benzene Benzoic Acid Complexes. *Chem Pharm Bull* 54(1), 147-148.
36. Kakusawa, N.; Tobiyasu, Y.; Yasuike, S.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kurita J. (2006). Hypervalent organoantimony compounds 12-ethynyl-tetrahydroindolizine [c,f][1,5]azastibocines: Highly efficient new transmetallating agent for organic halides *J Organomet Chem* 691, 2953-2968.
  37. Yasuike, S.; Kishi, Y.; Kawara, S.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2006). Synthesis of enantiomerically pure Sb-chirogenic organoantimony compounds and their crystal structures. *J Organomet Chem* 691, 2213-2220.
  38. Kobayashi, Y.; D.; Danjo, H.; Uozumi, Y. (2006). A Combinatorial Approach to Heterogeneous Asymmetric Aquacatalysis with Amphiphilic Polymer-Supported Chiral Phosphine-Palladium Complexes. *Adv Synth Catal* 348, 1561-1566.
- 2005**
1. Park, S. J.; Shin, D. M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Chung, Y. K.; Lah, M. S.; Hong, J. (2005). Dynamic Equilibrium between Supramolecular Capsule and Bowl Generated by Inter- and Intramolecular Metal Clipping. *Chem Eur J* 11, 235-241.
  2. Kobayashi, K.; Masu, H.; Shuto, A.; Yamaguchi, K. (2005). Control of Face-to-Face-Stacked Packing Arrangement of Anthracene Rings via Chalcogen Interaction: 9,10-Bis(methylchalcogeno)anthracenes. *Chem Matter* 17, 6666-6673.
  3. Okugawa, S.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Nitrile Anion Cyclization with Epoxysilanes Followed by Brook Rearrangement/Ring-Opening of Cyclopropane Nitriles/Alkylation. *J Org Chem* 70(25), 9471-9488.
  4. Sasaki, M.; Higashi, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Asymmetric [2,3]-Wittig Rearrangement Induced by a Chiral Carbanion Whose Chirality Was Transferred from an Epoxide. *Org Lett* 26, 5913-5915.
  5. Jin Jeon, Y.; Kim, S-Y.; Ko, Y H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2005). Novel molecular drug carrier: encapsulation of oxaliplatin in cucurbit[7]uril and its effects on stability and reactivity of the drug. *Org Bio Chem* 3, 2122-2125.
  6. Takahashi, Y.; Yamamoto, Y.; Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2005). P-Chiral *o*-Phosphinophenol as a P/O Hybrid Ligand: Preparation and Use in Cu-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Diethylzinc to Acyclic Enones. *J Org Chem* 70(22), 9009-9012.
  7. Horiuchi, Y.; Gnanadesikan, V.; Ohshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2005). Dynamic Structural Change of the Self-Assembled Lanthanum Complex Induced by Lithium Triflate for Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction. *Chem Eur J* 11, 5195-5204.
  8. Yu, S-Y.; Huang, H-P.; Li, S-H.; Jiao, Q.; Li, Y-Z.; Wu, B.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Pan, Y- J.; Ma, H-W. (2005). Solution Self-Assembly, Spontaneous Deprotonation, and Crystal Structures of Bipyrazolate-Bridged Metallomacrocycles with Dimetal Centers. *Inorg Chem* 44, 947-9488.
  9. Metori, K.; Sei, Y.; Kimura, Y.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K.; Miyake, M. (2005). Measurement of Inclusion Complex Formation between Cyclophane and Biologically Relevant Amino Acids Using Electrospray Ionization, Cold-Spray Ionization and Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry. *Chem Pharm Bull* 53(8), 1029-1033.
  10. Tanaka, K.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Reaction of *d*-silyl-*g*,*d*-epoxy-*a*,*b*-unsaturated acylsilanes with cyanide ion: possibility of the formation of silicate intermediate in anion-induced ring opening of epoxysilanes. *Tetrahedron Lett* 46, 6429-6432.
  11. Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2005). Enantio- and Diastereoselective Catalytic Mannich-Type Reaction of a Glycine Schiff Base Using a Chiral Two-Center Phase-Transfer Catalyst. *Angew Chem Int Ed* 44, 4564-4567.
  12. Johnstone, K.; Yamaguchi, K.; Gunter, M. (2005). Flexible self-assembling porphyrin supramolecules. *Org Biomol Chem* 3, 3008-3017.
  13. Sugimoto, T.; Sada, K.; Tateishi, Y.; Suzuki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sinkai, S. (2005). Template-assisted control of porphyrin aggregation by ladder-type supramolecular assemblies. *Tetrahedron Lett* 46, 5347-5350.
  14. Masu, H.; Ohmori, K.; Kishikawa, Keiki.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2005). Creation of Concave-Shaped Conformation in Crystal Structures Using an Iminodicarbonyl Linker. An Application to Slid-State Intramolecular [4+4] Photocyclo-addition Reactions of 2-Pyridone Derivatives. *Bull Chem Soc Jpn* 78, 1127-1131.
  15. Li, H, S.; Huang, P, H.; Yu, Y, S.; Li, Z, Y.; Huang, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2005). Self-assembly of coordination molecular baskets as inorganic analogues of cyclotrimeratrylenes (CTV). *Delton Trans* 2346-2348.
  16. Tsuruta, H.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K.; Ilya, D.G. (2005). Evidence for the importance of conformational equilibria in Rh-diphosphine complex for the enantioselection in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation. *Tetrahedron* 46, 2879-2882.
  17. Masu, H.; Ohmori, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2005). Crystal Structures of Aromatic Chain Imides Possessing a Concave-shaped Conformation. *Anal Sci* 21, 33-34.
  18. Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2005). Nucleophilic aromatic substitution reactions of fluorobenzenechromium complexes with P-chiral secondary phosphine-boranes: synthesis of optically pure P-chiral (dialkyl) arylphosphine-boranes. *Tetrahedron* 61, 4701-4707.

19. Shikii, K.; Seki, H.; Sakamoto, S.; Sei, Y.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. (2005). Intermolecular Hydrogen Bonding of Steroid Compounds: PFG NMR Diffusion Study, Cold-Spray Ionization(CSI)-MS and X-ray Analysis. *Chem Pharm Bull* 53(7), 792-795.
  20. Sei, Y.; Shimotakahara, S.; Ishii, J.; Shindo, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2005). Observation of Water Molecule Bound to a Protein Using Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry. *Anal Sci* 21, 449-451.
  21. Kishimura, A.; Enomoto, M.; Yamashita, T.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2005). "Rewritable phosphorescent paper" by the control of competing kinetic and thermodynamic self-assembling events. *Nature materials* 4, 546-549.
  22. Masu, H.; Sakai, M.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2005). Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Structures and Optical Properties. *J Org Chem* 70(4), 1423-1431.
  23. Hirayama, Y., Nakamura, T., Uehara, S., Sakamoto, Y., Yamaguchi, K., Sei, K., Iwamura, M. (2005). Synthesis and Characterization of new Polyester Dendrimers from Acetoacetate and Acrylate. *Org Lett* 7(4), 525-528.
  24. Hirayama, Y.; Sakamoto, Y.; Yamaguchi, K., Sakamoto, S., Iwamura, M. (2005). Synthesis of Polyester Dendrimers and Dendrons starting from Michael Reaction of Acrylates with 3-Hydroxyacetophenone. *Tetrahedron Lett* 7(4), 525-528.
  25. Endo, Y.; Songkram, C.; Ohta, K.; Yamaguchi, K. (2005). Synthesis of Distorted Molecules Based on Spatial Control with Icosahedral Carboranes. *J Organomet Chem* 690, 2750-2756.
  26. Kanlayavattanukul, M.; Ruangrunsi, N.; Watanabe, T.; Kawahata, M.; Therrien, B.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2005). *ent*-Halimane Diterpenes and a Guaiane Sesquiterpene from *Cladogynos orientalis*. *J Nat Prod* 68(1), 7-10.
  27. Kobayashi, K.; Kobayashi, N.; Ikuta, M.; Therrien, B.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2005). Syntheses of Hexakis(4-functionalized-phenyl)-benzenes and Hexakis[4-(4'-functionalized-phenyl-ethynyl)-phenyl]benzenes Directed to Host Molecules for Guest-Inclusion Networks. *J Org Chem* 70(2), 749-752.
  28. Kajitani, T.; Masu, H.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2005). Generation of a Chiral Mesophase by Achiral Molecules: Absolute Chiral Induction in the Smectic C Phase of 4-Octyloxyphenyl 4-Octyloxybenzoate. *J Am Chem Soc* 127(4), 1124-1125.
  29. Endo, Y.; Songkram, C.; Ohta, K.; Kaszynski, P.; Yamaguchi, K. (2005). Distorted Benzene Bearing Two Bulky Substituents on Adjacent Positions: Structure of 1,2-Bis(1,2-Dicarba-close-dodecaboran-1-yl)benzene. *Tetrahedron Lett* 46, 699-702.
  30. Yasuike, S.; Kawara, S.; Okajima, S.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2005). Non- $C_2$ -symmetrical antimony-phosphorus ligand, (*R/S*)-2-diphenylphosphano-2'-di(*p*-tolyl)-stibano-1,1'-binaphthyl (BINAPSb): preparation and its use for asymmetric reactions as a chiral auxiliary. *Tetrahedron Lett* 45, 9135-9138.
  31. Katakawa, K.; Kitajima, m.; Aimi, N.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Furihata, K.; Harayama, T.; Takayama, H. (2005). Structure Elucidation and Synthesis of Lycoposerramine-B, a Novel Oxime-Containing *Lycopodium* Alkaloid from *Lycopodium serratum* Thunb. *J Org Chem* 70(2), 658-663.
  32. Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2005). *o*-Bisguanidinobenzene, a Powerful Hydrogen Acceptor: Crystal Structures of Organic Complexes with Benzoic Acid, Phenol, and Benzyl Alcohol. *Cryst Growth Des* 5(1), 373-377.
- 2004**
1. Kajitani, T.; Miwa, Y.; Igawa, N.; Katoh, M.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2004). "Tuning fork"-shaped mesogens: large hysteresis in the interdigitated layer structure in the liquid crystal phases. *J Mater Chem* 14, 2612-2621.
  2. Nagao, Y.; Honjo, T.; Iimori, H.; Goto, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2004). Intramolecular nonbonded SO interaction in acetazolamide and thiadiazolinethione molecules in their dimeric crystalline structures and complex crystalline structures with enzymes. *Tetrahedron Lett* 45, 8757-8761.
  3. Hoshino, Y.; Mukai, A.; Yazawa, K.; Uno, J.; Ando, A.; Mikami, Y.; Fukai, T.; Ishikawa, J.; Yamaguchi, K. (2004). Transvalencin A, a Thiazolidine Zinc Complex Antibiotic Produced by a Clinical Isolate of *Nocardia transvalensis*. *J Antibiotics* 57(12), 803-807.
  4. Endo, Y.; Ohta, K.; Yoshimi, T.; Yamaguchi, K. (2004). A New Application of Inorganic Cluster, Carboranes for Medicinal Drug Design and Molecular Construction. *Phosphorous Sulfur and Silicon* 179, 799-802.
  5. Hoshino, K.; Ogawa, T.; Yasuike, S.; Seki, H.; Kurita, J.; Tokunaga, T.; Yamaguchi, K. (2004). Cyclic Voltammetric Study of Intramolecular and Intermolecular Hypervalent Organo-antimony Complexes with Sb $\cdots$ N Bonding. *J Phys Chem B* 108(48), 18698-18704.
  6. Sureshan, K. M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Watanabe, Y. (2004). Probing Gelation at the Molecular Level: Head-to-Tail Hydrogen-Bonded Self-Assembly of an Inositol-Based Organogelator. *Eur. J Org Chem* 4703-4709.
  7. Nakagawa, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Nagano, T.; Higuchi, T. (2004). Electronic Effects on Enantioselectivity in the Epoxidation Catalyzed by D $_4$ -Symmetric Chiral Porphyrins. *Tetrahedron: Asymmetry* 15(24), 3861-3867.
  8. Tominaga, M.; Suzuki, K.; Kawano, M.; Kusukawa, T.; Ozeki, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2004). Finite, Spherical Coordination Networks that Self-Organize from 36 Small Components. *Angew Chem Int Ed* 43(42), 5621-5625.
  9. Matsumoto, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K.





- (2004). Formation of Functionalized Carbocycles via Base-Promoted Ring Opening/Brook Rearrangement/Allylic Alkylation of *g*-Silyl-*b*,*g*-epoxybutanenitrile Followed by Nitrile Anion Cyclization with Bis-Electrophiles. *Org Lett* 6, 4367-4369.
10. Seki, H.; Sei, Y.; Shikii, K.; Shimotakahara, S.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2004). Application of difference NOE-pumping NMR technique and cold-spray Ionization mass spectrometry to identify a ligand binding with a protein receptor. *Anal Sci* 20, 1467-1470.
  11. Toumi, K.; Takahashi, M.; Yamaguchi, K.; Koyamo, T.; Kawaihayakorn, T.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Isibashi, M. (2004). Parviflorenes B-F, novel cytotoxic unsymmetrical sesquiterpene-dimers with three backbone skeletons from *Curcuma parviflora*. *Tetrahedron* 60, 10817-10824.
  12. Kobayashi, K.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2004). Complete Selection of a self-Assembling Homo- or Hetero-Cavitand Cage via MetalCoordination Based on Ligand Tuning. *J Am Chem Soc* 126(43), 13896-13897.
  13. Sasanuma, Y.; Ono, T.; Kuroda, Y.; Miyazaki, E.; Hikino, K.; Arou, J.; Nakata, K.; Inaba, H.; Tozaki, K.-i.; Hayashi, H.; Yamaguchi, K. (2004). Structure-Property Correlations in Model Compounds of Oligomer Liquid Crystals. *J Phys Chem B* 108(35), 13163-13176.
  14. Tominaga, M.; Kusukawa, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2004). Complimentary Multicomplexation of Desymmetrized 2,2'-Bipyridine ligands on Square Planer Pd(II) Center *Chem Lett* 33 (7), 794-795.
  15. Nakagawa, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Nagano, T.; Higuchi, H. (2004). Catalytic and asymmetric epoxidation by novel  $D_4$ -symmetric chiral porphyrin derived from  $C_2$ -symmetric diol. *J Mol Catal A Chem* 219, 221-226.
  16. Therrien, B.; Vieille-Petit, L.; Süß-Fink, G.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2004). Hydrogen-bonded systems between monocarboxylic acids and the trinuclear cluster cation  $[H_3Ru_3(C_6H_6)(C_6Me_6)_2(O)]^+$ : Cold spray ionization mass spectroscopic and X-ray crystallographic studies. *J Organomet Chem* 689, 2862-2868.
  17. Shikii, K.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Disadee, W.; Watanabe, T.; Ishikawa, T. (2004). Facile Characterization of Polymer-Supported Reagents Using Cross Polarization Magic Angle Spinning Method in Solid State  $^{13}C$  NMR. *Chem Pharm Bull* 52(7), 864-865.
  18. Suzuki, K. T.; Mandal, B. K.; Katagiri, A.; Sakuma, Y.; Kawakami, A.; Ogra, Y.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Yamanaka, K.; Anzai, K.; Ohmichi, M.; Takayama, H.; Aim, N. (2004). Dimethylthioarsenicals as Arsenic Metabolites and Their Chemical Preparations. *Chem Res Toxicol* 17(7), 914-921.
  19. Moribe, K.; Tshuchiya, M.; Tozuka, Y.; Yamaguchi, K.; Oguchi, T.; Yamamoto, K. (2004). Gridin-Induced Equimolar Complex Formation between Thiourea and Ethenzamide. *Chem Pharm Bull* 52(5), 524-529.
  20. Imamoto, T.; Wada, Y.; Tsuruta, H.; Yamaguchi, K.; Gridnev, I. D. (2004). Optically pure 1,2-Bis[*o*-alkylphenyl]phenylphosphino]ethanes and Their Use in Rhodium-Catalyzed Asymmetric hydrogenations of  $\alpha$ -(Acylamino)acryli Derivatives. *Adv Synth Caltal* 346, 1-13.
  21. Sugimoto, T.; Sada, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shinkai, S. (2004). A one-dimensional array with controlled length from a PYBOX dimer with flexible oligo (sec-dialkylammonium cations). *Chem Comm* 1226-1227.
  22. Shikii, K.; Sakamoto, S.; Seki, H.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. (2004). Narcissistic aggregation of steroid compounds in diluted solution elucidated by CSI-MS, PFG NMR and X-ray analysis. *Tetrahedron* 60, 3487-3492.
  23. Lim, C. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Hong, J.-I. (2004). Versatile Formation of [2]Catenane and [2]Pseudorotaxane Structures; Threading and Noncovalent Stoppering by a Self-Assembled Macrocycle. *Org Lett* 6(7), 1079-1082.
  24. Hitotsuyanagi, Y.; Hasuda, T.; Aihara, T.; Ishikawa, H.; Yamaguchi, K.; Itokawa, H.; Takeya, K. (2004). Synthesis of [Gly-1]RA-VII, [Gly-2]RA-VII, and [Gly-4]RA-VII. Glycine-Containing Analogues of RA-VII, an Antitumor Bicyclic Hexapeptide from *Rubia* Plants. *J Org Chem* 69(5), 1481-1486.
  25. Kohmoto, S.; Noguchi, T.; Masu, H.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K. (2004). Reaction-Phase-Selective Inter- and Intramolecular Photochemical Reaction of 2-Pyridone Derivatives. *Org Lett* 6(5), 683-685.
  26. Nam, S. R.; Kim, H.-J. Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Hong, J.-I. (2004). Unidirectional helical assembly via triple hydrogen bonds between chiraltris(oxazoline) and achiral tris(imidazoline). *Tetrahedron Lett* 45, 1339-342.
  27. Ko, Y. H.; Kim, K.; Kang, J.-K.; Chun, H.; Lee, J. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fettinger, J. C.; Kim, K. (2004). Designed Self-Assembly of Molecular Necklaces Using Host-Stabilized Charge-Transfer Interactions. *J Am Chem Soc* 126(7), 1932-1933.
  28. Miyazaki, T.; Sugawara, M.; Danjo, H.; Imamoto, T. (2004). Dihydroboronium derivatives of (*S,S*)-1,2-bis(*t*-butylmethylphosphino)ethane as convenient chiral ligand precursors. *Tetrahedron Lett* 45, 9341.
  29. Sammis, G. M.; Danjo, H.; Jacobsen, E. N. (2004). Cooperative Dual Catalysis: Application to the Highly Enantioselective Conjugate Cyanation of Unsaturated Imides. *J Am Chem Soc* 126, 9928-9929.
  30. Danjo, H.; Higuchi, M.; Yada, M.; Imamoto, T. (2004). P-Stereogenic P/N hybrid ligands: a remarkable switch in enantioselectivity in palladium-catalyzed asymmetric allylation. *Tetrahedron Lett* 45, 603-606.





#### Staff

Isao AZUMAYA, Ph. D.  
Professor since 2004  
D. Phar. University of Tokyo, 1994

Masahide TOMINAGA, Ph.D.  
Lecturer since 2005  
D. Eng. University of Tokyo, 2000

Hyuma MASU, Ph. D.  
Assistant Professor since 2005  
D. Eng. Chiba University, 2005

Kosuke KATAGIRI, Ph. D.  
Assistant Professor since 2005  
D.Sc. Chiba University, 2005

#### Research

##### Spontaneous Resolution of Optical Activity

The spontaneous resolution of an achiral compound (total asymmetric transformation) has been of great interest in connection with the origin of life. This phenomenon also holds potential in that the spontaneously resolved chiral crystals could find application as chiral sources in asymmetric synthesis to produce compounds with fixed chirality. During the course of our study on the stereochemistry of aromatic amides or sulfonamides, we found that several groups of compounds with a common skeleton showed spontaneous resolution more frequently than other achiral compounds. We also have developed an effective screening method for spontaneous resolution of aromatic sulfonamides, which relies on parallel syntheses and solid-state CD measurements. We are now exploring a photoreaction in the chiral crystalline state of achiral compounds which will produce high enantioselectivities. Furthermore, conformational chirality, which is retained when chiral crystals are dissolved at low temperature, will be utilized in diastereoselective syntheses. Another approach is to utilize the spontaneously resolved chiral crystals as catalytic ligands to produce chiral compounds with fixed chirality.

##### Functionalized Cyclic Compounds with Molecular Recognition Ability

Macrocyclic structures with a cavity are often seen in compounds that have molecular recognition abilities. In the course of our studies on the stereochemistry of aromatic amides, we found that a cyclic structure could easily be constructed using conformational alternation by N-alkylation of aromatic amides from trans to cis.

Using this structural property, functionalized 3-(methylamino)benzoic acids are coupled with itself by a one-step reaction using dichlorotriphenylphosphorane to give a mixture consisting mainly of cyclized trimer of the monomer. The trimer has a bowl-shape with a small cavity, which may be suitable to construct a molecular recognition site. These cyclic aromatic amides would be classified as "calixamide" and are a suitable skeleton for producing a new class of cyclic oligomers toward molecular recognition.

##### Construction of Nano-scale Structures Using Macrocylic Framework as Molecular Block

The construction of nano-scale structures has recently drawn much attention. Nano-scale coordination networks based on organic ligands and metal cations are being actively investigated as a subclass of molecular networks. To construct a coordination network, the ligand requires a multiple bonding site, appropriate symmetry, and a rigid backbone. The cyclic aromatic amides are suitable for this purpose because the carbonyl oxygen atoms of cis amides form an exo-multitopic coordination with metal cations. We are studying on the construction and structural analysis of coordination network of a macrocyclic aromatic amide with various metal cations. We expect that the difference in the coordination number of each metal can control the form of the coordination network in the crystals.

#### Publications

\* 2004-2008

##### [Original papers]

##### 2008

1. Nomiya, K., Azumaya, I., Chikaraishi, Kasuga, N., Kato, T. (2008), Molecular design and synthesis of water-soluble silver(I) complexes exhibiting a wide spectrum of effective antimicrobial activities. *Curr. Top. Biochem.* 10.
2. Makino, T., Masu, H., Katagiri, K., Yamasaki, R., Azumaya, I., Saito, S. (2008), Synthesis, Structure, and Solvent-Induced Spontaneous Homochiral Assembly of Bidentate Bis(N,N-diaryl-N-heterocyclic carbene)-Palladium Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* 4861–4865.
3. Kato, T., Okamoto, I., Masu, H., Katagiri, K., Tominaga, M., Yamaguchi, K., Kagechika, H., Azumaya, I. (2008), Polymorphism and Pseudopolymorphism of an Aromatic Amide: Spontaneous Resolution and Crystal-to-Crystal Phase Transition. *Cryst. Growth Des.* 8, 3871–3877.
4. Yokoyama, A., Maruyama, T., Tagami, K., Masu, H., Katagiri, K., Azumaya, I., Yokozawa, T. (2008), One-Pot Synthesis of Cyclic Triamides with a Triangular Cavity from trans-Stilbene and Diphenylacetylene Monomers. *Org. Lett.* 10, 3207–3210.
5. Sasaki, M., Kawanishi, E., Shirakawa, Y., Kawahata, M., Masu, H., Yamaguchi, K., Takeda, K. (2008), Chirality Transfer from Epoxide to Carbanion: Base-Induced Alkylation of O-Carbamoyl Cyanohydrins of  $\beta$ -Silyl- $\alpha,\beta$ -epoxy Aldehyde. *Eur. J. Org. Chem.* 3061–3064.

6. Masu, H., Katagiri, K., Kato, T., Kagechika, H., Tominaga, M., Azumaya, I. (2008), Chiral Spherical Molecule Constructed from Aromatic Amides: Facile Synthesis and Highly Ordered Network Structure in the Crystal. *J. Org. Chem.* **73**, 5143–5146.
  7. Koizumi, Y., Suzuki, S., Takeda, K., Murahashi, K., Horikawa, M., Katagiri, K., Masu, H., Kato, T., Azumaya, I., Fujii, S., Furuta, T., Tanaka, K., Kan T. (2008), Synthesis and characteristic stereostructure of biphenanthryl ether. *Tetrahedron: Asymm.* **19**, 1407–1410.
  8. Katagiri, K., Sawano, K., Okada, M., Yoshiyasu, S., Shiroyama, R., Ikejima, N., Masu, H., Kato, T., Tominaga, M., Azumaya, I. (2008), Synthesis, crystal structure and dynamic behavior of naphthalene-based calix[3]amide: Cyclic trimers of 2-alkylamino-6-naphthoic acid. *J. Mol. Struct.* **346–350**.
  9. Tanaka, S., Oguma, Y., Tanaka, Y., Echizen, H., Masu, H., Yamaguchi, K., Kishikawa, K., Kohmoto, S., Yamamoto, M. (2008), Double nitro-Mannich reaction utilizing in situ generated N-trimethylsilylaldimines: novel four-component one-pot synthesis of nitroimines. *Tetrahedron.* **64**, 1388–1396.
  10. Kohmoto, S., Takeichi, H., Kishikawa, K., Masu, H., Azumaya, I. (2008), Conformation of S-Shaped Aromatic Imide Foldamers and Their Induced Circular Dichroism. *Tetrahedron Lett.* **49**, 1223–1227.
  11. Kohmoto, S., Tsuyuki, R., Masu, H., Azumaya, I., Kishikawa, K. (2008), Polymorphism-Dependent Fluorescence of 9,10-Bis(pentafluoro-benzoyloxy)Anthracene. *Tetrahedron Lett.* **49**, 39–43.
- 2007**
1. Okamoto, I., Yamasaki, R., Sawamura, M., Kato, T., Nagayama, N., Takeya, T., Tamura, O., Masu, H., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Kagechika, H., Tanatani, A. (2007). Redox-Induced Conformational Alteration of N,N-Diarylamides. *Org. Lett.* **9**, 5545–5547.
  2. Saito, S., Komagawa, S., Azumaya, I., Masuda M. (2007). Nickel-Catalyzed Intermolecular [3 + 2 + 2] Cocyclization of Ethyl Cyclopropylideneacetate and Alkynes. Synthesis of Seven-Membered Carbocycles. *J. Org. Chem.* **72**, 9114–9120.
  3. Tominaga, M., Masu, H., Katagiri, K., Azumaya, I. (2007). Triple helical structure constructed by covalent bondings: effective synthesis by a pre-organized partial structure and helicity induced by aromatic-aromatic interactions. *Tetrahedron Lett.* **48**, 4369–4372.
  4. Okamoto, I., Nabeta, M., Hayakawa, Y., Morita, Y., Takeya, T., Masu, H., Azumaya, I., Tamura, O. (2007). Acid-induced molecular folding and unfolding of N-methyl aromatic amide bearing 2,6-disubstituted pyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 1892–1893.
  5. Okamoto, I., Nabeta, M., Minami, T., Nakashima, A., Morita, N., Takeya, T., Masu, H., Azumaya, I., Tamura, O. (2007). Acid-induced conformational switching of aromatic N-methyl-N-(2-pyridyl)amides. *Tetrahedron Lett.* **48**, 573–577.
- 2006**
1. Tominaga, M., Hatano, T., Uchiyama, M., Masu, H., Kagechika, H., Azumaya, I. (2006). Construction of anomalously bent biphenyl structure using conformational properties of calix[4]amide. *Tetrahedron Lett.* **47**, 9369–9371.
  2. Yamamoto, Y., Koizumi, T., Katagiri, K., Furuya, Y., Danjo, H., Imamoto, T., Yamaguchi, K. (2006). Facile Synthesis of Highly Congested 1,2-Diphosphinobenzenes from Bis(phosphine)boronium Salts. *Org. Lett.* **8**, 6103–6106.
  3. Kato, T., Okamoto, I., Tanatani, A., Hatano, T., Uchiyama, M., Kagechika, H., Masu, H., Katagiri, K., Tominaga, M., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2006). Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides: Effective Screening Method and Discrimination of Absolute Structure. *Org. Lett.* **8**, 5017–5020.
  4. Masu, H., Mizutani, I., Kato, T., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Kishikawa, K., Kohmoto, S. (2006). Naphthalene and Anthracene based Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Stabilities and an Application to a Chiral Photochromic System Using Retro [4+4] Cycloaddition. *J. Org. Chem.* **71**, 8037–8044.
  5. Masu, H., Tominaga, M., Katagiri, K., Kato, T., Azumaya, I. (2006). 2-D Coordination Network of Cyclic Amide with Lanthanide Metal Cation and Its Columnar Stacking. *CrystEngComm* **578–580**, Cover page of issue 8, 2006.
  6. Masu, H., Mizutani, I., Ono, Y., Kishikawa, K., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Kohmoto, S. (2006). Phase-Dependent Emission of Naphthalene-Anthracene-Based Concave-Shaped Molecules. *Crystal Growth & Design* **6**, 2086–2091.
  7. Yamasaki, R., Tanatani, A., Azumaya, I., Masu, H., Yamaguchi, K., Kagechika, H. (2006). Solvent-Dependent Conformational Switching of N-Phenylhydroxamic Acid and Its Application in Crystal Engineering. *Crystal Growth & Design* **6**, 2007–2010.
  8. Horikawa, M., Hashimoto, T., Asakawa, Y., Takaoka, S., Tanaka, M., Kaku, H., Nishii, T., Yamaguchi, K., Masu, H., Kawase, M., Suzuki, S., Sato, M., Tsunoda, T. (2006). Uroleuconaphins A1 and B1, two red pigments from the aphid *Uroleucon nigrotuberculatum* (Olive). *Tetrahedron*, **62**, 9072–9076.
  9. Kato, T., Masu, H., Takayanagi, H., Kaji, E., Katagiri, K., Tominaga, M., Azumaya, I. (2006). Four different types of hydrogen bonds observed in 1,2-Bis(N-benzenesulfonylamino) benzenes due to conformational properties of the sulfonamide moiety. *Tetrahedron* **62**, 8458–8462.
  10. Tominaga, M., Masu, H., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2006). Construction and Structural Investigation of Helical Coordination Network Formed by the Self-assembly of Triple Helicate with Macrocyclic Framework and Lanthanum Cations. *Chem. Lett.* **35**, 718–719.
  11. Munegumi T., Azumaya, I., Kato, T., Masu, H., Saito, S. (2006). [3+2] Cross-Coupling Reactions of Aziridines with Isocyanates Catalyzed by Nickel(II) Iodide. *Org. Lett.* **8**, 379–382.
  12. Masu, H., Okamoto, T., Kato, T., Katagiri, K., Tominaga, M., Goda, H., Takayanagi, H., Azumaya, I. (2006). Construction of Macrocyclic Structure Using Conformational Properties of Secondary and Tertiary Aromatic Amides. *Tetrahedron Lett.* **47**, 803–807.
  13. Imabeppu, F., Katagiri, K., Masu, H., Kato, T., Tominaga, M., Therrien, B., Takayanagi, H., Kaji, E., Yamaguchi, K., Kagechika, H., Azumaya, I. (2006). Calix[3]amides Bowl-Shaped Cyclic Trimers toward Building Block for Molecular Recognition: Self-Complementary Dimeric Structure in the Crystal. *Tetrahedron Lett.* **47**, 413–416.
  14. Tashiro, S., Tominaga, M., Yamaguchi, Y., Kato, K., Fujita, M. (2006). Peptide Recognition: Encapsulation and a-Helical Folding of a Nine-Residue Peptide within a Hydrophobic Dimeric Capsule of a Bowl-Shaped Host. *Chem. Eur. J.* **12**, 3211–3217.
  15. Tashiro, S., Tominaga, M., Yamaguchi, Y., Kato, K., Fujita, M. (2006). Folding a de novo Designed Peptide into a-Helix through Hydrophobic Binding by a Bowl-Shaped Host. *Angew. Chem., Int. Ed.* **45**, 241–244.
  16. Imamoto, T., Yashio, K., Crepy, K. V. L., Katagiri, K., Takahashi, H., Kouchi, M., Gridnev, I. D. (2006). P-Chiral Tetrakisphosphine Dirhodium Complex as a Catalyst for Asymmetric Hydrogenation: Synthesis, Structure, Enantioselectivity, and Mechanism. Stereoselective Formation of a Dirhodium Tetrahydride Complex and Its Reaction with Methyl (Z)- $\alpha$ -Acetamidocinnamate. *Organometallics* **25**, 908–914.





**2005**

1. Tominaga, M., Masu, H., Katagiri, K., Kato, T., Azumaya, I. (2005). Triple Helicate Constructed by Covalent Bondings: Crystal Structure and Effective Synthesis Based on Propeller-like Substructures. *Org. Lett.* **7**, 3785–3787.
2. Tanatani, A., Yokoyama, A., Azumaya, I., Takakura, Y., Mitsui, C., Shiro, M., Uchiyama, M., Muranaka, A., Kobayashi, N., Yokozawa, T. (2005). Helical Structures of N-Alkylated Poly(p-benzamide)s. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 8553–8561.
3. Tominaga, M., Suzuki, K., Murase, T., Fujita, M. (2005). 24-Fold Endohedral Functionalization of a Self-assembled  $M_{12}L_{24}$  Coordination Nanoball. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 11950–11951.
4. Tashiro, S., Tominaga, M., Kawano, M., Ozeki, T., Therrien, B., Fujita, M. (2005). Sequence-Selective Recognition of Peptides within the Single Binding Pocket of a Self-Assembled Coordination Cage. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 4546–4547.
5. Takaoka, K., Kawano, M., Tominaga, M., Fujita, M. (2005). In Situ Observation of Reversible Single-Crystal-to-Single-Crystal Apical Ligand Exchange Reaction in a Hydrogen-Bonded 2-D Coordination Network. *Angew. Chem., Int. Ed.* **44**, 2151–2154.
6. Fujita, M., Tominaga, M., Hori, A., Therrien, B. (2005). Coordination Assemblies from a Pd(II)-Cornered Square Complex. *Acc. Chem. Res.* **38**, 369–378.
7. Masu, H., Ohmori, K., Kishikawa, K., Yamamoto, M., Yamaguchi, K., Kohmoto, S. (2005). Creation of Concave-Shaped Conformation in Crystal Structures Using an Iminodicarbonyl Linker. An Application to Solid-State Intramolecular [4 + 4] Photocycloaddition Reactions of 2-Pyridone Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **78**, 1127–1131.
8. Masu, H., Sakai, M., Kishikawa, K., Yamamoto, M., Yamaguchi, K., Kohmoto, S. (2005). Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Structures and Optical Properties. *J. Org. Chem.* **70**, 1423–1431.
9. Kajitani, T., Masu, H., Kohmoto, S., Yamamoto, M., Yamaguchi, K., Kishikawa, K. (2005). Generation of a Chiral Mesophase by Achiral Molecules: Absolute Chiral Induction in the Smectic C Phase of 4-Octyloxyphenyl 4-Octyloxybenzoate. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 1124–1125.
10. Masu, H., Kishikawa, K., Yamamoto, M., Yamaguchi, K., Kohmoto, S. (2005). Crystal Structures of Aromatic Chain Imides Possessing Concave-Shaped Conformation. *Anal. Sci.*, X-page 21, X33–X34.
11. Horiuchi, Y., Gnanadesikan, V., Ohshima, T., Masu, H., Katagiri, K., Sei, Y., Yamaguchi, K., Shibasaki, M. (2005). Dynamic Structural Change of the Self-Assembled Lanthanum Complex Induced by Lithium Triflate for Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction. *Chem. Eur. J.* **11**, 5195–5204.
12. Takahashi, Y., Yamamoto, Y., Katagiri, K., Danjo, H., Yamaguchi, K., Imamoto, T. (2005). P-Chiral o-Phosphinophenol as a P/O Hybrid Ligand: Preparation and Use in Cu-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Diethylzinc to Acyclic Enones. *J. Org. Chem.* **70**, 9009–9012.
13. Katagiri, K., Danjo, H., Yamaguchi, K., Imamoto, T. (2005). Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions of Fluorobenzenechromium Complexes with P-Chiral Secondary Phosphine-Boranes: Synthesis of Optically Pure P-Chiral (Dialkyl)arylphosphine-Boranes. *Tetrahedron*, **61**, 4701–4707.

**2004**

1. Azumaya, I., Uchida, D., Kato, T., Yokoyama, A., Tanatani, A., Takayanagi, H., Yokozawa, T. (2004). Absolute Helical Arrangement of Stacked Benzene Rings: Heterogeneous

Double-Helical Interaction Comprising a Hydrogen-Bonding Belt and an Offset Parallel Aromatic-Aromatic Interaction Array. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **43**, 1360–1363.

2. Azumaya, I., Kotani, M., Ikegami, S. (2004). Catalytic Decarboxylative Glycosylation Promoted by Hafnium(IV) Trifluoromethanesulfonate: b-Selective Glycosylation via a Mixed Carbonate of an Acyl-Protected Donor Sugar. *Synlett*, 959–962.
3. Tominaga, M., Suzuki, K., Kawano, M., Kusukawa, T., Ozeki, T., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Fujita, M. (2004). Finite, Spherical Coordination Networks that Self-Organize from 36 Small Components. *Angew. Chem., Int. Ed.* **43**, 5621–5625. (selected as VIP and Cover Picture)
4. Yamaguchi, T., Tashiro, S., Tominaga, M., Kawano, M., Ozeki, T., Fujita, M. (2004). A 3.5-nm Coordination Nanotube. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 10818–10819. (selected as KEK Highlight)
5. Tominaga, M., Kusukawa, T., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Fujita, M. (2004). Complementary Multicomplexation of Desymmetrized 2,2'-Bipyridine Ligands on a Square Planar Pd(II) Center. *Chem. Lett.* **33**, 794–795.
6. Matsumoto, T., Masu, H., Yamaguchi, K., Takeda, K. (2004). Formation of Functionalized Carbocycles via Base-Promoted Ring Opening/Brook Rearrangement/Allylic Alkylation of g-Silyl-b,g-epoxybutanenitrile Followed by Nitrile Anion Cyclization with Bis-Electrophiles. *Org. Lett.* **6**, 4367–4369.
7. Kohmoto, S., Noguchi, T., Masu, H., Kishikawa, K., Yamamoto, M., Yamaguchi, K. (2004). Reaction-Phase-Selective Inter- and Intramolecular Photochemical Reaction of 2-Pyridone Derivatives. *Org. Lett.* **6**, 683–685.
8. Imamoto, T., Crepy, K. V. L., Katagiri, K. (2004). Optically Active 1,1'-Di-Tert-Butyl-2,2'-Dibenzophosphetenyl: a Highly Strained P-Stereogenic Diphosphine Ligand. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2213–2218.







#### Staff

Professor: Tokumi Maruyama

Ph.D.: Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University (Mar. 1976)

Previous position: Professor at Kyusyu University of Health and Welfare

Associate Professor: Takayuki Oshima

Ph.D.: Graduate School of Agriculture, Tsukuba University (Mar. 2001)

Previous position: Postdoctoral at Institute of Virus Research, Kyoto university

Assistant Professor: Norikazu Sakakibara

Ph.D.: Graduate School of Agriculture, Kyoto University (Mar. 2005)

Previous position: Postdoctoral at Department of Applied Life Science, Kyoto University

#### Research

##### **Effects of nucleosides on HCV and tube formation of HUBEC. (Maruyama)**

Hepatitis C virus (HCV), a member of the family *Flaviviridae*, is an enveloped positive-sense single-strand RNA virus. The virus is a major causative agent of non-A, non-B hepatitis and infects an estimated 170 million people worldwide. In most case, acute phase infection with HCV is asymptomatic; however, the virus frequently establishes chronic hepatitis in up to 80% of infected individuals and persists for decades with substantial high risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. There is currently little prospect of an effective vaccine for HCV, and at present, chronic HCV is treated with the combinations of pegylated interferon  $\alpha$ -2a (IFN $\alpha$ -2a) and ribavirin. However, a sustained virological response is still poor (41–55%), and in some cases, significant side effects can be caused. Therefore, more efficacious therapies are urgently needed for public health. Synthesis and evaluation of the antiviral activity against HCV is in progress.

Tumor angiogenesis is the proliferation of a network of blood vessels that penetrates into cancerous growths, supplying nutrients and oxygen and removing waste products. Its process is complicated and is not completely understood yet, but it is clear that the physiological property of the endothelial cells is one of the most important factors. From the joint study with Dr. Tsukamoto (Kagawa Univ.), synthesis and evaluation of the effects on tube formation of human umbilical vein endothelial cells (HUBEC) of

rare-sugar nucleosides is in progress to obtain a new type of anticancer drugs.

##### **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.

Human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) causes adult T-cell leukemia (ATL) in 2-5% of carriers after a long latent period. Disruption of transcriptional control of cellular genes by HTLV-1 is thought to be associated with the development of ATL. Recently, a novel viral protein 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. We assume that in the future accumulating reports as to ubiquitin-independent degradation show the physiological significance of this alternative degradation pathway in various cellular events

#### Studies on *in vitro* anti-hepatitis B virus activities of guanosine derivatives

(Sakakibara)

Hepatitis B virus (HBV) is one of the most clinically important infections affecting humans and is the common cause of viral hepatitis. Presently there is no universally effective treatment for this infection, and the only drugs available for treatment of chronic hepatitis B are several forms of ribonucleoside derivatives such as lamivudine and adefovir, in combination with alpha interferon. However, the therapeutic value of these treatments has been compromised largely due to adverse effects.

Therefore, we embarked upon systematic investigation of nucleosides from our chemical library of guanosine derivatives in the hope that HBV hits may provide clues for the development of effective anti-HBV drugs, and these studies are still in progress.

---

#### Publications

---

\* 2004-2008

#### [Original papers]

#### 2008

1. Kawai-K, K., Ohshima, T., Matsui, H., Tanaka, T., Shimizu, T., Iso, T., Arai, M., Owens, K., G., Kurabayashi, M. (2008). PIAS1 mediates TGF $\beta$ -induced SM $\alpha$ -actin gene expression through inhibition of KLF4 function-expression by protein sumoylation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* in press.
2. Murata, T., Sato, Y., Nakayama, S., Kudoh, A., Iwahori, S., Isomura, H., Tajima, M., Hishiki, T., Ohshima, T., Hijikata, M., Shimotohno, K. and Tsurumi, T. (2008). TORC 2, a Coactivator of CREB, Promotes Epstein-Barr Virus Reactivation from Latency through Interaction with the BZLF1 Viral Immediate-Early Protein. *Virology* in press
3. Muraoka, A., Maeda, A., Nakahara, N., Yokota, M., Nishida, T., Maruyama, T., and Ohshima, T. (2008). Sumoylation of CoREST modulates its function as a transcriptional repressor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377, 1031-1035.
4. Isono, O., Ohshima, T., Saeki, Y., Matsumoto, J., Hijikata, M., Tanaka, K., and Shimotohno, K. (2008). HTLV-1 HBZ protein bypasses the targeting function of ubiquitination. *J. Biol. Chem.* 283, 34273-34282.
5. Ikejiri, M., Ohshima, T., Fukuyama, A., Shimotohno, K. and Maruyama, T. (2008). Synthesis and evaluation of 5'-modified 2'-deoxyadenosine analogues anti-hepatitis C agents. *Bioorg. Med. Chem. Letters* 15, 4638-4641.
6. Nakatsubo, T., Kitamura, Y., Sakakibara, N., Mizutani, M., Hattori, T., Sakurai, N., Shibara, D., Suzuki, S. and Umezawa, T. (2008). At5g54160 gene encodes *Arabidopsis*

*thaliana* 5-hydroxyconiferaldehyde O-methyltransferase. *J. Wood. Sci.*, 54(4), 312-317.

#### 2007

1. Ikejiri, M., Saijo, M., Morikawa, S., Fukushi, S., Mizutani, T., Kurane, I. and Maruyama, T. (2007). Synthesis and biological evaluation of nucleoside analogs having 6-chloropurine as anti-SARS-CoV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 2470-2473.
2. Ikejiri, M., Ohshima, T., Kato, K., Toyama, M., Murata, T., Shimotohno, K. and Maruyama, T. (2007). 5'-O-Masked 2'-deoxyadenosine analogues as lead compounds for hepatitis C virus (HCV) therapeutic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 6882-6892.
3. Demizu, Y., Tanaka, M., Nagano, M., Kurihara, M., Doi, M., Maruyama, T. and Suemune, H. (2007). Contrlling 310-Helix and -Helix of Short Peptides in the Solid State, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 55, 840-842.
4. Maruyama, T., Demizu, Y., Kozai, S., Witvrouw, M., Pannecouque, C., Balzarini, J., Snoecks, R., Andrei, G. and De Clercq, E. (2007). Antiviral Activity of 3-(3,5-Dimethylbenzyl)Uracil Derivatives Against Hiv-1 and HCMV. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 26, 1553-1558.
5. Hishiki, T., Ohshima, T., Ego, T., and Shimotohno, K. (2007). BCL3 acts as a negative regulator of transcription from the HTLV-1 LTR through interactions with TORC3. *J. Biol. Chem.* 282, 28335-28343.
6. Sakakibara, N., Nakatsubo, T., Suzuki, S., Shibata, D., Shimada, M. and Umezawa, T. (2007). Metabolic analysis of the cinnamate/monolignol pathway in *Carthamus tinctorius* seeds by a stable-isotope-dilution method. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 5 (5), 802-815

#### 2006

1. Maruyama, T., Kozai, S., Demizu, Y., Witvrouw, M., Pannecouque, C., Balzarini, J., Snoecks, R., Andrei, G., and De Clercq, E. (2006). Synthesis and Anti-HIV-1 and Anti-HCMV Activity of 1-Substituted 3-(3,5-Dimethylbenzyl)uracil Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 54, 325-333.
2. Torii, T., Onishi, T., Izawa, K. Maruyama, T., Demizu, Y. Neyts, J., and De Clercq, E. (2006). Synthesis of 6-Arylthio Analogs of 2',3'-Dideoxy-3'-fluoroguanosine and Their Effect against Hepatitis B Virus Replication. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 25, 655-665.
3. Yamaguchi T., Saneyoshi, M., Takahashi, H., Hirokawa, S., Amano, R., Liu, X., Inomata, M., and Maruyama, T. (2006). Synthetic Nucleosides and Nucleotides. 43. Inhibition of Vertebrate Telomerases by Carbocyclic Oxetanocin G (C.OXT-G) Triphosphate Analogues and Influence of C.OXT-G Treatment on Telomere Length in Human HL 60 Cells. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 25, 539-551.
4. Torii, T., Onishi, T., Izawa, K. and Maruyama, T. (2006). A concise synthesis of 3'- $\alpha$ -fluoro-2',3'-dideoxyguanosine (FddG) via 3'- $\alpha$ -selective fluorination of 8,2'-thioanhydronucleoside. *Tetrahedron Lett.*, 47, 6139-6141.

#### 2005

1. Maruyama, T., Moriwaka, N., Demizu, Y., and Ohtsuka, M. (2005). Reaction of O6-Methylguanosine with Nitrite in the Presence of Carboxylic Acid: Synthesis of the Purin-2-yl Carboxylate, *Tetrahedron Lett.*, 46, 8225-8228.



2. Matsumoto, J., Ohshima, T., Isono, O., and Shimotohno, K. (2005). Human T-cell leukemia virus type-1 bZIP factor, HBZ, suppresses AP-1 activity by impairing both the DNA-binding activity and the steady-state level of c-Jun protein. *Oncogene* 24, 1001-1010.
3. Murata, T., Ohshima, T., Yamaji, M., Hosaka, M., Miyanari, Y., Hijikata, M., and Shimotohno, K. (2005). Suppression of Hepatitis C Virus Replicon by TGF- $\beta$ . *Virology* 331, 407-417.
4. Fujita, H., Ohshima, T., Oishi, T., Aratani, S., Fujii, R., Fukamizu, A., and Nakajima, T. (2005). Relevance of Nuclear Localization and Functions of RNA Helicase A. *Int. J. Mol. Med.* 15, 555-560.
5. Tokunaga, N., Sakakibara, N., Umezawa, T., Ito, Y., Fukuda, H., and Sato, Y. (2005). Involvement of Extracellular Dilignols in Lignification During Tracheary Element Differentiation of Isolated *Zinnia* Mesophyll Cells. *Plant Cell Physiol.* 46, 224-232.
6. Tanaka, M., Demizu, Y., Anan, K., Kawabe., N., Takano, Y., Oba, M., Maruyama, T., Doi, M., Kurihara, M., Suemune, H. Relationship between  $\alpha$ -amino acid chiral center and helical secondary structure of its oligopeptides. *Peptide Science* (2005), Volume Date 2004, 41st 45-46.

#### **2004**

1. Ohshima, T., Koga, H., and Shimotohno, K. (2004). Transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  is modulated by SUMO-1 modification. *J. Biol. Chem.* 279, 29551-29557.
2. Ohshima, T., Koga, H., and Shimotohno, K. (2004). Enhanced activation of Tax-dependent transcription of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) long terminal repeat by TORC3. *J. Biol. Chem.* 279, 53317-53322.
3. Ohshima, T., Lin, J.-Y., and Shimotohno, K. (2004). Association of Ubc9, an E2 ligase for SUMO conjugation, with p53 is regulated by phosphorylation of p53. *FEBS Letters* 573, 15-18.
4. Daitoku, H., Hatta, M., Matsuzaki, H., Aratani, S., Ohshima, T., Miyagishi, M., Nakajima, T., and Fukamizu, A. (2004). Sir2 potentiates Foxo1-mediated transcription via its deacetylase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 10042-10047.
5. Okunishi, T., Sakakibara, N., Suzuki, S., Umezawa, T. and Shimada, M. (2004). Stereochemistry of matairesinol formation by *Daphne* secoisolariciresinol dehydrogenase. *J. Wood Sci.* 50, 77-81.

#### **[Review articles]**

1. Izawa, K., Torii, T., Onishi, T., Maruyama, T. The synthesis of an antiviral fluorinated purine nucleoside: 3'- $\alpha$ -fluoro-2',3'-dideoxyguanosine. (2007). ACS Symposium Series, 949 (Current Fluoroorganic Chemistry), 363-378.
2. Takamatsu, S., Maruyama, T. Izawa, K. Development of and industrial process for synthesizing lodenosine (FddA). *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* (2005), 63, 864-878.







#### Staff

Takashi Harayama, Ph.D.  
Professor since 2006. 4. 1

Toshie Fujishima, Ph.D.  
Associate Professor

Yusuke Kobayashi, Ph.D.  
Assistant Professor since 2008.4.1

#### Research

##### 1) Synthesis of heterocycles using a Pd-mediated aryl-aryl coupling reaction involving regioselective C-H activation

Palladium-mediated biaryl coupling reactions have been used to synthesize many polycyclic aromatic compounds. Our recent reports showed that the intramolecular biaryl coupling reaction of 2-halo-*N*-arylbenzamides to (benzo[*c*])phenanthridones using palladium reagents was a convenient and versatile method of synthesizing condensed aromatic lactams, some of which could be transformed into polycyclic aromatic alkaloids such as (benzo[*c*])phenanthridines. Moreover, benzonaphthazepine, which is a new skeletal compound, and pyrrolophenanthridine (Amaryllidaceae) alkaloids were successfully synthesized utilizing a Pd-mediated biaryl coupling reaction with regioselective C-H activation *via* the intramolecular coordination of an amine to Pd.

Subsequently, preliminary synthetic studies of toddaquinoline, a benzo[*h*]quinoline alkaloid, was examined. Intramolecular benzene-pyridine coupling reactions using a Pd reagent and Cu gave the desired product. Steganone and alternariol were synthesized by the biaryl coupling reaction using Pd.

##### 2) 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.

##### 3) Development of C-H bond functionalization and its application to the synthesis of biologically active compounds

Recently, the organic reactions utilizing C-H bond functionalization have attracted much attention in terms of atom economy. Among these, we are interested in the concise and readily scalable reactions as well as the reactions that can be applied to the synthesis of natural products or biologically active compounds.

#### Publications

##### [Original papers]

##### 2008

1. Serban, G., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2008). A new approach to the benzopyridoxepine core by metal mediated intramolecular biaryl ether formation. *Heterocycles*, **75**, 2949-2958.
2. Sukemoto, S., Oshige, M., Sato, M., Mimura, K., Nishioka, H., Abe, Takashi H., Harayama, T., Takeuchi, Y. (2008). Concise asymmetric synthesis of (+)-febrifugine utilizing trans-Selective intramolecular conjugate addition. *Synthesis*, 3081-3087.
3. Abe, H., Arai, M., Nishioka, K., Kida, T., Shioe, K., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2008). Synthesis of highly oxygenated biphenyl derivative in an optically active form through palladium-mediated intramolecular biaryl coupling reaction. *Heterocycles*, **76**, 291-303.
4. Abe, H., Sahara, Y., Matsuzaki, Y., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2008). Enantioselective synthesis of valoneic acid derivative. *Tetrahedron Lett.* **49**, 605-609

##### 2007

5. Abe, H., Fukumoto, T., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2007). Synthesis of alternariol through an intramolecular biaryl coupling reaction using palladium reagent. *Heterocycles*, **74**, 265-271.
6. Serban, G., Shigeta, Y., Nishioka, H., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2007). Studies toward the Synthesis of Toddaquinoline by Intramolecular Cyclization. *Heterocycles*, **71**, 1623-1630.
7. Takeda, S., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2007). Intramolecular Biaryl Coupling Reaction of Benzyl Benzoate and Phenyl Benzoate Derivatives, and Its Application to the Formal Synthesis of (-)-Steganone. *Tetrahedron*, **63**, 396-408
8. Kobayashi, Y., Kamisaki, H., Takeda, H., Yasui, Y., Yanada, R., Takemoto, Y. (2007) Intramolecular cyanoamidation of unsaturated cyanoformamides catalyzed by palladium: an efficient synthesis of multi-functionalized lactams. *Tetrahedron*, **63**, 2978-2989.

##### 2006

1. Nishioka, H., Nagura, C., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2006). Biaryl coupling reaction of 3-methoxy-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-methylbenzamide and 3-methoxycarbonyl-*N*-(2-iodophenyl)-*N*-methylbenzamide using palladium reagent. *Heterocycles*, **70**, 549-555.
2. Abe, H., Fukumoto, T., Nishioka, K., Arai, M., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2006). Synthesis of ulocladol. *Heterocycles*, **69**, 217-222.
3. Harayama, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2006). Regioselectivity of the biaryl coupling reactions of 1-[(1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]-7-iodo-2,3-dihydroindole using palladium reagent. *Heterocycles*, **67**, 385-390.
4. Fujishima, T., Tsutsumi, R., Negishi, Y., Fujii, S., Takayama, H., Kittaka, A., and Kurihara, M. (2006). Methyl-introduced

A-ring analogues of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: Synthesis and biological evaluation. *Anticancer Research*, **26**, 2633-2636.

- Hourai, S., Fujishima, T., Kittaka, A., Suhara, Y., Takayama, H., Rochel, N., and Moras, D. (2006). Probing a water channel near the A-ring of receptor-bound 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> with selected 2 $\alpha$ -substituted analogues. *J. Med. Chem.*, **49**, 5199-5205.
- Kobayashi, Y., Kamisaki, H., Yanada, R., Takemoto, Y. (2006) Palladium-Catalyzed Intramolecular Cyanoamidation of Alkynyl and Alkenyl Cyanoforamides. *Org. Lett.*, **8**, 2711-2713.

#### 2005

- Takeuchi, Y., Oshige, M., Azuma, K., Abe, H., and Harayama, T. (2005). Concise synthesis of *dl*-febrifugine. *Chem. Pharm. Bull.*, **53**, 868-869.
- Abe, H., Nishioka, K., Takeda, S., Arai, M., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2005). Synthesis of graphisactones A–D through a palladium-mediated biaryl coupling reaction of phenyl benzoate derivatives. *Tetrahedron Letters*, **46**, 3197-3200.
- Katakawa, K., Kitajima, M., Aimi, N., Seki, H., Yamaguchi, K., Furihata, K., Harayama, T., and Takayama, H. (2005). Structure elucidation and synthesis of Lycoposerramine-B, a novel oxime-containing *Lycopodium* alkaloid from *Lycopodium serratum* Thunb. *J. Org. Chem.*, **70**, 658-663.
- Harayama, T., Kawata, Y., Nagura, C., Sato, T., Miyagoe, T., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2005). Effect of oxygen substituents on the regioselectivity of Pd-assisted biaryl coupling reaction of benzamides. *Tetrahedron Letters*, **46**, 6091-6094.
- Harayama, T., Sato, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2005). Palladium-assisted biaryl coupling reaction of 1-(2-iodobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *Heterocycles*, **66**, 527-530.
- Honzawa, S., Hirasaka, K., Yamamoto, Y., Peleg, S., Fujishima, T., Kurihara, M., Saito, N., Kishimoto, S., Sugiura, T., Waku, K., Takayama, H., and Kittaka, A. (2005). Design, synthesis and biological evaluation of novel 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogues possessing aromatic ring on 2 $\alpha$ -position. *Tetrahedron*, **61**, 11253-11263.
- Miura, D., Norman, A. W., Mizwicki, M. T., Fujishima, T., Konno, K., Kittaka, A., Takayama, H., and Ishizuka, S. (2005). The Antagonism between 2-methyl-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 2-methyl-20-epi-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in non-genomic pathway-mediated biological responses Induced by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> assessed by NB4 cell differentiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **94**, 469-479.
- Abe, D., Sakaki, T., Kusudo, T., Kittaka, A., Saito, N., Suhara, Y., Fujishima, T., Takayama, H., Hamamoto, H., Kamakura, H., Ohta, M., and Inouye, K. (2005). Metabolism of 2 $\alpha$ -Propoxy-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 2 $\alpha$ -(3-Hydroxypropoxy)-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by human CYP27A1 and CYP24A1. *Drug Metabolism Disposition*, **33**, 778-784.
- Kobayashi, Y., Kamisaki, H., Yanada, K., Yanada, R., Takemoto, Y. (2005) A Convenient Synthesis of (*E*)- $\alpha$ -alkylidene- $\gamma$ -lactams and (*E*)-3-alkylideneoxindoles by Rhodium-Catalyzed Intramolecular Hydroamidation. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7549-7552.
- Kobayashi, Y., Fukuda, A., Kimachi, T., Ju-ichi, M., Takemoto, Y. (2005) Asymmetric Synthetic Study of Macrolactin Analogues. *Tetrahedron*, **61**, 2607-2622.

#### 2004

- Nishioka, H., Shoujiguchi, Y., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2004). Intramolecular Pd-catalyzed biaryl coupling reaction of 2-triflyloxybenzamides using Pd(OAc)<sub>2</sub>, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, Bu<sub>3</sub>P, and DBU.

*Heterocycles*, **64**, 463-466.

- Nishioka, H., Ohmori, Y., Iba, K., Watanabe, M., and Harayama, T. (2004). Novel synthesis of benzoxazoles from *o*-nitrophenols and amines. *Heterocycles*, **64**, 193-198.
- Harayama, T., Hori, H., Serban, G., Morikami, Y., Matsumoto, T., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2004). Concise synthesis of quinazoline alkaloids, Luotonins A and B, and Rutaecarpine. *Tetrahedron*, **60**, 10645-10649.
- Harayama, T., Sato, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2004). Novel synthesis of a new skeletal compound, benzonaphthazepine, by regioselective C-H activation utilizing the intramolecular coordination of an amine to Pd. *Synthesis*, **2004**, 1446-1456.
- Abe, H., Takeda, S., Fujita, T., Nishioka, K., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2004). Enantioselective construction of biaryl Part in the synthesis of stegane related compounds. *Tetrahedron Letters*, **45**, 2327-2329.
- Harayama, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2004). Concise synthesis of pyrrolophenanthridine alkaloids using a Pd-catalyzed biaryl coupling reaction with regioselective C-H activation via the intramolecular coordination of the amine to Pd. *Tetrahedron*, **60**, 1611-1616.
- Harayama, T., Morikami, Y., Hori, A., Nishioka, H., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2004). Concise synthesis of 11*H*-indolizino[1,2-*b*]quinoline-9-one by an aryl-aryl coupling reaction using Pd Reagent. *Heterocycles*, **62**, 803-806.
- Saito, N., Suhara, Y., Kurihara, M., Fujishima, T., Honzawa, S., Takayanagi, H., Kozono, T., Matsumoto, M., Ohmori, M., Miyata, N., Takayama, H., and Kittaka, A. (2004). Design and efficient synthesis of 2 $\alpha$ -(*w*-hydroxyalkoxy)-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogues, including 2-epi-ED-71 and their 20-epimers with HL-60 cell differentiation activity. *J. Org. Chem.* **69**, 7463-7471
- Kusudo, T., Sakaki, T., Abe, D., Fujishima, T., Kittaka, A., Takayama, H., Hatakeyama, S., Ohta, M., and Inouye, K. (2004). Metabolism of A-ring diastereomers of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by CYP24A1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **321**, 774-782.
- Suhara, Y., Ono, K., Yoshida, A., Fujishima, T., Saito, N., Honzawa, S., Kishimoto, S., Sugiura, T., Waku, K., Takayama, H., and Kittaka, A. (2004). Synthesis of novel 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-19-norvitamin D<sub>3</sub> with an amide conjugate. *Heterocycles*, **62**, 423-436.
- Fujishima, T., Kittaka, A., Kurihara, M., Saito, N., Honzawa, S., Kishimoto, S., Sugiura, T., Waku, K. and Takayama, H. (2004). 2,2-Functionalized analogues of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: The potent inducers of cell differentiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **89-90**, 89-92.
- Kobayashi, Y., Fukuda, A., Kimachi, T., Ju-ichi, M., Takemoto, Y. (2004) Asymmetric Synthesis of Macrolactin A Analogue. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 677-680.

#### [Review articles]

- Abe, H., and Harayama, T. (2008) Palladium-mediated intramolecular biaryl coupling reaction for natural product synthesis. *Heterocycles*, **75**, 1305-1320.
- Harayama, T. (2005). Synthesis of benzonaphthazepine and pyrrolophenanthridine alkaloids using a Pd-mediated biaryl coupling reaction involving regioselective C-H activation by intramolecular coordination of a benzylamine to Pd. *Recent Res. Devel. Organic Chem.*, **9**, 15-25
- Harayama, T. (2005). Synthesis of benzo[*c*]phenanthridine alkaloids using a palladium-catalyzed aryl-aryl coupling reaction. *Heterocycles*, **65**, 697-713.



#### Staff

Makoto Iwata, Ph.D.  
Professor since 2005  
Ph.D. University of Tokyo, 1980

Yoshiharu Ohoka, Ph.D.  
Associate Professor since 2005  
Ph.D. Tokyo Institute of Technology, 1993

Hajime Takeuchi, Ph.D.  
Assistant Professor since 2005  
Ph.D. University of Tokyo, 1997

Aya Yokota, Ph.D.  
Assistant Professor since 2006  
Ph.D. Kitasato University, 2004

#### Research

To clarify the mechanisms of immune cell differentiation and immune system development is our main theme. Especially, we study roles of nuclear receptor ligands including various hormones and vitamin A & D in regulating immune functions. By pursuing these biologically fundamental questions, we set a goal to establish a solid basis of new remedies and drug discovery for various diseases.

Lymphocytes 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 to be effector or memory 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. For example, T cells that are activated with antigen in the small intestine-associated secondary lymphoid organs, Peyer's patches and mesenteric lymph nodes, tend to migrate into small intestinal tissues. The molecular mechanism of the imprinting of homing specificity on lymphocytes has been a puzzle. We found that vitamin A-derived retinoic acid is a regulator or "imprinter" of the gut-homing specificity on T cells. Dendritic cells in Peyer's patches and mesenteric lymph nodes were capable of producing retinoic acid from vitamin A (retinol). The retinoic acid-producing capacity was dependent on the expression of retinal dehydrogenase (RALDH). Thus, these dendritic cells imprint T cells with the gut-homing specificity by delivering retinoic acid to T cells during antigen presentation. The homing of IgA-producing cells into gut tissues appeared to be dependent on a similar mechanism. Retinoic

acid produced by dendritic cells was essential for IgA antibody production itself.

Several groups have reported that retinoic acid produced by gut dendritic cells is a critical factor to enhance the differentiation of naïve T cells to regulatory T cells and to suppress that to pro-inflammatory Th17 cells, suggesting that the retinoic acid production by these dendritic cells is critical not only for lymphocyte trafficking but also for the regulation of immune responses and oral tolerance. Therefore, it is quite important to determine how gut dendritic cells acquire the capacity to produce retinoic acid. Thus, we first established a method to estimate the retinoic acid-producing capacity by assessing RALDH activity using an aldehyde dehydrogenase-dependent fluorochrome and flow cytometry. We found 10 - 30% of dendritic cells in Peyer's patches and mesenteric lymph nodes exhibited the activity, and that the activity was exclusively dependent on the expression of RALDH2 isoform in specific pathogen-free mice. Then we searched for the microenvironmental factors in the small intestinal tissues, which induce the expression of RALDH2 in dendritic cells. We found that GM-CSF and retinoic acid itself are important factors for the induction of RALDH2 expression in dendritic cells. IL-4 that can be induced in the gut especially during immune response, also induced RALDH2 expression. IL-4 and GM-CSF synergistically enhanced the expression. However, analyses with IL-4 receptor-deficient mice indicated that IL-4-dependent signals were dispensable for the expression *in vivo*. Toll-like receptor ligands that can be brought by intestinal bacteria also enhanced the RALDH2 expression.

We have been also analyzing the molecular mechanism of retinoic acid-dependent imprinting of gut-homing specificity on T cells and that of retinoic acid-catabolizing mechanism in T cells. Furthermore, we have been analyzing some environmental chemicals that might affect the retinoic acid effects described above.

---

#### Publications

---

\* 2004-2008

#### [Original papers]

1. Korostylev, A., Worzfeld, T., Deng, S., Friedel, R. H., Swiercz, J. M., Vodrazka, P., Maier, V., Hirschberg, A., Ohoka, Y., Inagaki, S., Offermanns, S., and Kuner, R. (2008). A functional role for semaphorin 4D/plexin B1 interactions in epithelial branching morphogenesis during organogenesis. *Development* 135(20): 3333-3343.

#### 2007

1. Tezuka, H., Abe, Y., Iwata, M., Takeuchi, H., Ishikawa,



## Laboratory of Biodefense Research

- H., Matsushita, M., Shiohara, T., Akira, S., and Ohteki, T. (2007). Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Nature* 448: 929-933.
2. Takeuchi, H., Georgiev, O., Fetchko, M., Kappeler, M. Schaffner, W., and Egli, D. (2007). In vivo construction of transgenes in *Drosophila*. *Genetics* 175: 2019-2028.
- 2006**
1. Mora\*, J. R., Iwata\*, M., Eksteen\*, B., Song, S.-Y., Junt, T., Senman, B., Otipoby, K. L., Yokota, A., Takeuchi, H., Ricciardi-Castagnoli, P., Rajewsky, K., Adams, D. H., and von Andrian, U. H. (2006). Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science* 314: 1157-1160. (\*These authors contributed equally to this work.)
- 2005**
1. Yamada, T., Ohoka, Y., Kogo, M., and Inagaki, S. (2005). Physical and functional interactions of the lysophosphatidic acid receptors with PDZ domain-containing RhoGEFs. *J Biol Chem* 280: 19358-19363.
2. Takeuchi, H., Rigden, D. J., Ebrahimi, B., Turner, P. C., and Rees, H. H. (2005). Regulation of ecdysteroid signalling during *Drosophila* development: identification, characterization and modelling of ecdysone oxidase, an enzyme involved in control of ligand concentration. *Biochem J* 389: 637-645.
3. Yokota, A., Takeuchi, E., Iizuka, M., Ikegami, Y., Takayama, H., and Shinohara, N. (2005). Prominent dominant negative effect of a mutant Fas molecule lacking death domain on cell-mediated induction of apoptosis. *Mol Immunol* 42: 71-78.
- 2004**
1. Iwata, M., Hirakiyama, A., Eshima, Y., Kagechika, H., Kato, C., and Song, S.-Y. (2004). Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity* 21: 527-538. (Selected articles that introduce the above paper: Mora, J. R., and von Andrian, U.H.: Retinoic acid: An educational "vitamin elixir" for gut-seeking T cells. *Immunity* 21:458-460 (2004).; Johansson-Lindbom, B., and Agace, W. W.: Vitamin A helps gut T cells find their way in the dark. *Nature Medicine* 10:1300-1301(2004).)
2. Iwata, M., Eshima, Y., Kagechika, H., and Miyaura, H. (2004). The endocrine disruptors nonylphenol and octylphenol exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development. *Immunol Lett* 94: 135-139.
3. Lai, R., Takeuchi, H., Jonczyk, J., Rees, H. H., and Turner, P. C. (2004). A thrombin inhibitor from the ixodid tick, *Amblyomma hebraeum*. *Gene* 342: 243-249.
4. Takeuchi, H., Chen, J. H., Jenkins, J. R., Bun-Ya, M., Turner, P. C., and Rees, H. H. (2004). Characterization of a sterol carrier protein 2/3-oxoacyl-CoA thiolase from the cotton leafworm (*Spodoptera littoralis*): a lepidopteran mechanism closer to that in mammals than that in dipterans. *Biochem J* 382: 93-100.
5. Lai, R., Takeuchi, H., Lomas, L. O., Jonczyk, J., Rigden, D. J., Rees, H. H., and Turner, P. C. (2004). A new type of antimicrobial protein with multiple histidines from the hard tick, *Amblyomma hebraeum*. *FASEB J* 18: 1447-1449.
- [Review articles]**
1. Iwata, M. (2008). Retinoic acid production by intestinal dendritic cells and its role in T-cell trafficking. *Seminar Immunol* [Epub 2008 Oct 11 ahead of print]
2. Iwata, M. (2008). The roles of retinoic acid in lymphocyte differentiation. *Seminar Immunol* [Epub 2008 Oct 5 ahead of print] (Editor's Summary) (Iwata served as The Guest Editor of this issue entitled above.)
3. Mora, J. R., Iwata, M., von Andrian, U.H. (2008). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Rev Immunol* 8: 685-698.
4. Iwata, M. (2006). Role of vitamin A in T cell homing to the gut. *Curr Immunol Rev* 2: 345-355.
- [Review articles in Japanese]**
1. Iwata, M. (2008). Vitamin A plays critical roles in the differentiation and localization of lymphocytes in the intestine. *Japanese Journal of Lymphology (Rinpa-Gaku)* 31(2): 33-37.
2. Iwata, M. (2008). The role of vitamin A in gut immunity. *Japanese Journal of Nutritional Assessment* 25: 59-62.
3. Iwata, M. (2007). Deployment and functional regulation of lymphocytes in the gut by vitamin A. *Experimental Medicine (Jikken Igaku) Extra Edition* 25(20): 142(3220)-146(3224).
4. Iwata, M. (2007). Regulation of lymphocyte trafficking by retinoids. *Annual Review Immunology* 2008 154-161.
5. Iwata, M. (2007). Role of vitamin A in the gut immunity. *Journal of Intestinal Microbiology* 21: 297-304.
6. Iwata, M. (2006). Regulation of gut-specific lymphocyte homing by retinoic acids. *Experimental Medicine (Jikken Igaku) Extra Edition, Frontiers of Immunological Research* 2007 24: 3253-3259.
7. Iwata, M. (2006). Vitamin A is essential for the gut immunity. *Journal of Clinical and Experimental Medicine (Igaku No Ayumi)* 219(10): 795-796.
8. Iwata, M. (2006). Role and Mechanism of Action of Vitamin A in Gut Immunity. *Seikagaku* 78(8): 738-748.
9. Iwata, M. (2006). Role of vitamin A in immune surveillance: Regulation of lymphocyte homing. *Infection Inflammation Immunity (Kansen Ensho Men-eki)* 36: 22-32.
10. Iwata, M. (2005). Regulation of lymphocyte homing by retinoic acid. *Molecular Medicine Extra Edition Immunity* 2006 42: 22-28.
11. Iwata, M. (2005). Induction of T cell homing to the gut with retinoic acid. *Clinical Immunology (Rinsho Men-eki)* 44: 299-301.
12. Iwata, M. (2005). Regulatory mechanism of gut tissue-specific T cell homing. *Pharmacia* 41(6): 513-517.
13. Iwata, M. (2004). Suppression of Th1 development by retinoic









**Staff**

Kouichi Itoh, Ph. D.

Professor since Apr 01, 2004.

Ph. D. Showa College of Pharmaceutical Sciences  
graduate school of pharmacology, 1983.

Previous occupation: The Tokyo metropolitan  
organization for medical research, Tokyo  
Metropolitan Institute of Medical Science, the  
division of pharmacology, Researcher.

Masatomo Watanabe, Ph. D.

Associate Professor since April 01, 2004.

Ph. D. Gunma University graduate school of medicine,  
doctor's course completion in March, 1998.

Previous occupation: Dokkyo University School of  
Medicine, hygiene, Assistant professor.

Yoshikatsu Aikawa, Ph. D.

Assistant Professor since April 01, 2005.

Ph. D. Kyushu University graduate school of medical  
science. Doctor's course completion in October, 1999.  
Doctor of Medicine.

Previous occupation: University of Wisconsin  
department of biochemistry. Research associate.  
(Martin. TFJ laboratory)

**Research**

**【Research aims】**

Brain makes possible to conduct higher-order functions such as leaning and memory forming a complicated network which is composed of hundred billion neuronal and glial cells. Our lab aims to clear the molecular mechanism for the development of epileptogenesis during the abnormal neuronal activity. To achieve this goal, we are working on the cranial nerve functions involved in the neuronal activity by basic studies included the genetics, the proteomics, the cell biology, and the study of behavior.

**【Research Scopes】**

**1. Study on the relation between the mechanism of generalized epilepsy and nitric oxide.**

We previously clarified that excessive NO generated by the continuous highly expressing neuronal NO (nNOS) is involved in the development of pentylenetetrazol-kindling as an animal model of primary generalized epilepsy. We are examining the mechanism which is

involved in NO-nNOS pathway during abnormal neuronal activity using pharmacological and molecular biological techniques.

**2. Search for the critical factor related to epileptogenesis.**

The excessive amount of NO induction is involved in the generalized epileptogenesis, suggesting the abnormal function of proteins changed by NO. We are focusing on the posttranslational nitrotyrosination and S-nitrosylation modified by NO and searching for the critical factor in the development of epileptogenesis.

**3. Study on the function of cell adhesion molecule (CAM) in the development of temporal lobe epilepsy (TLE)**

In the temporal lobe epilepsy, an abnormal branching of a moss fiber (mossy fiber sprouting) is thought to be one of main causes of the development of TLE. Since the CAM play an important role in the organization of neuronal circuits and the functional expression, we are working on the molecular mechanism of mossy fiber sprouting, focusing on the CAM.

**4. Application of MRI for small sized animal to drug development**

The magnetic resonance imaging (MRI) is a powerful tool in terms of performing spatiotemporal anatomical and functional observation without invading. MRI is able to obtain the body information without using the radiation etc. such as CT and PET by imaging the localization and movement of proton. We are developing the contrast medium to detect the relations between the neuronal activity, molecular change in the inside of the body (especially brain) and pharmacokinetics under no anesthetizing.

**5. The effect of rare sugar on the central nervous system**

D-Allose, one of rare sugar, has an antioxidative effect. Since active oxygen is involved in the epileptogenesis, we are examining the effect of D-Allose on the epilepsy. A part of this study is performed in collaboration with professor Tokuda who is principal investigator at the Kagawa Rare Sugar Cluster at Kagawa University.

Publications

\* 2004-2008

[Original papers]

2008

1. Y. Ikebata, H. Sato-Akaba, T. Aoyama, H. Fujii, K. Itoh and Hiroshi Hirata, Superresolution EPR imaging of free radical molecules in mice, *Magn. Reson. Med.* *accepted*

2. K. Itoh and M. Watanabe, Paradoxical Facilitation of Pentylentetrazole-induced Seizure Susceptibility in Mice Lacking Neuronal Nitric oxide Synthase, *Neuroscience* *accepted*

3. K. Itoh, M. Sakata, M. Watanabe, Y. Aikawa and H. Fujii, The Entry of Manganese Ions into the Brain Is Accelerated by the Activation of N-Methyl-D- Aspartate Receptors, *Neuroscience*, 154: 732-740, 2008.

4. Y. Wada, M. Mitsuda, Y. Ishihara, M. Watanabe, M. Iwasaki and S. Asahi, Important amino acid residues that confer CYP2C19 selective activity to CYP2C9. *J. Biochem.*, 144: 323-333, 2008.

2007

1. H. Fujii, K. Itoh, R. P. Pandian, M. Sakata, P. Kuppusamy and H. Hirata, Measurement of brain tissue oxygenation under oxidative stress by ESR/MRI dual system. *Mag. Res. Med. Sci.*, 6: 83-89, 2007

2. M. Kotani, S. Okamoto, M. Imada, K. Itoh, A. Irie, H. Sakuraba and H. Kubo, Flow cytometric analysis of mouse neurospheres based on the expression level of RANDAM-2. *Neurosci. Lett.*, 413: 25-30, 2007

3. K. Fujimori, M. Watanabe, Y. Urade and K. Ishikawa, Increased production of lipocalin-type prostaglandin D synthase in leptomeningeal cells through contact with astrocytes. *Neurosci. Lett.*, 423: 133-137, 2007

2006

1. M. Watanabe, Y. Sakurai, T. Ichinose, Y. Aikawa, M. Kotani and K. Itoh, Monoclonal Antibody Rip Specifically Recognizes 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in Oligodendrocytes, *J. Neurosci. Res.*, 15, 84: 525-533, 2006

2. H. Fujii, M. Aoki, T. Haishi, K. Itoh, and M. Sakata, Development of an ESR/MR Dual-imaging System as a Tool to Detect Bioradicals. *Mag. Res. Med. Sci.*, 5: 17-23, 2006

3. Y. Aikawa, K.L. Lynch, K.L. Boswell, and T.F. Martin, A second SNARE role for exocytic SNAP-25 in endosome fusion. *Mol. Biol. Cell*, 17: 2113-2124, 2006.

4. Y. Aikawa, X. Xiaofeng, and T.F. Martin, SNAP-25 (but not syntaxin 1A) recycles via an ARF6-regulated pathway in neuroendocrine cells. *Mol. Biol. Cell*, 17: 711-722, 2006

5. F. Okahara, K. Itoh, A. Nakagawara, M. Murakami, Y. Kanaho, T. Maehama. Critical role of PICT-1, a tumor suppressor candidate, in phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate signals and tumorigenic transformation. *Mol. Biol. Cell*, 17:4888-95, 2006

2005

1. K. Itoh, K. Shimono and V. Lemmon, Dephosphorylation of Neural Cell Adhesion Molecule L1 by Brief Theta Burst Stimulation to Induce LTP in Rat Hippocampus, *Mol. Cell Neurosci.*, 29: 245-249, 2005

2. L. Cheng, K. Itoh and V. Lemmon, L1 mediated branching is regulated by two ERM-binding sites -the YRSLE motif and a novel juxtamembrane ERM-binding region, *J. Neurosci.*, 25: 395-403, 2005

3. F. Okahara, K. Itoh, M. Ebihara, M. Kobayashi, H. Maruyama, Y. Kanaho, and T. Maehama: Production of research-grade antibody by in vivo electroporation of DNA encoding target protein. *Anal. Biochem.*, 336: 138-140, 2005

4. Y. Aikawa and T.F. Martin. ADP-ribosylation factor 6 regulation of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate synthesis, endocytosis, and exocytosis. *Methods Enzymol.* 404: 422-31, 2005.

2004

1. K. Itoh, M. Watanabe, K. Yoshikawa, Y. Kanaho, L. J. Berliner, and H. Fujii: Magnetic Resonance and Biochemical Studies during Pentylentetrazole-kindling Development. -the relationship between NO, nNOS and seizures -, *Neurosci.*, 129: 757-766, 2004

2. H. Hirata, H. Watanabe, M. Kumada, K. Itoh and H. Fujii, Decoupling of automatic control systems in a continuous-wave electron paramagnetic resonance spectrometer for biomedical applications, *NMR Biomed.*, 17: 1-8, 2004

3. H. Watanabe, T. Yokozeki, M. Yamazaki, H. Miyazaki, K. Itoh, T. Sasaki, T. Maehama, M. A. Frohman, and Y. i Kanaho,



Phospholipase D2 Functions as a Downstream Effector of ERK in the Signaling Pathway of Neurite Outgrowth, *J. Neurochem.*, 89: 142-151, 2004

4. H. Watanabe, T. Yokozeki, M. Yamazaki, H. Miyazaki, K. Itoh, T. Sasaki, T. Maehama, M. A. Frohman, and Y. Kanaho, Essential role of phospholipase D2 activation downstream of ERK MAP kinase in the signaling pathway of NGF-stimulated neurite outgrowth in PC12 cells, *J. Biol. Chem.*, 279: 37870-37877, 2004

5. M. Ozaki, K. Itoh, Y. Miyakawa, H. Kishida and T. Hashikawa, Protein processing and releases of neuregulin-1 are regulated in an activity-dependent manner, *J. Neurochem.*, 91: 176-188, 2004

6. T. Kinouchi, S. Ishiura, Y. Mabuchi, Y. Urakami-Manaka, H. Nishio, Y. Nishiuchi, M. Tsunemi, K. Takada, M. Watanabe, M. Ikeda, H. Matsui, S. Tomioka, H. Kawahara, T. Hamamoto, K. Suzuki, and Y. Kagawa,. Mammalian D-aspartyl endopeptidase: a scavenger for noxious reemized proteins in aging. *Biochem Biophys Res Commun*, 314 : 730-736, 2004

7. S. Ohhira, M. Watanabe, and H. Matsui, Identification of principal cytochrome P-450 in triphenyltin metabolism in rat. *Toxicol Lett*, 148: 141-148, 2004

**[Review articles]**

**[Books]**







### Staff

Norio Shimamoto, Ph. D.  
Professor since 2004  
Visiting Professor, Osaka University  
M.S. The University of Tokyo, 1970  
Ph.D., The University of Tokyo, 1982

Hiroshi Tokumaru, Ph.D.  
Associate Professor since 2004  
Research Assistant Professor at Duke University Medical Center  
Ph.D., Kyushu University, 1994

Chigusa Shimizu, Ph.D.  
Assistant Professor since 2006  
Post-doctoral fellow at Max-Planck Institute for Brain Research  
Ph.D., Nara Institute of Science and Technology, 2001

Yasuhiro Ishihara, Ph.D.  
Assistant Professor since 2006  
Ph.D., Osaka University, 2006

### Research

#### **I. The role of reactive oxygen species in biological systems.**

Reactive oxygen species are known to be involved in many physiological and pathophysiological processes. However, the mechanism(s) of these processes is(are) largely unknown. Our goal is to verify the role of reactive oxygen species in these processes and ultimately to develop new classes of pharmaceuticals that will provide protection against their deleterious effects.

##### *1. The elucidation of mechanisms of hepatocyte apoptosis under oxidative stress.*

Reactive oxygen species induce cell injury, leading to cell death. It is generally accepted that the two modes of cell death, apoptosis and necrosis, are determined by the kind of reactive oxygen species that is involved, the level of oxidative stress, or both. We found that sustained and endogenous oxidative stress was induced in rat primary hepatocytes by inhibiting the antioxidative enzymes catalase and glutathione peroxidase (Shiba and Shimamoto, *Free Radic. Biol. Med.*, 1999). This oxidative stress caused caspase-independent hepatocyte apoptosis (Ishihara et al., *Free Radical Res.*, 2005). In addition, Endonuclease G, which is a DNase localized in mitochondria, was translocated to nuclei during the apoptotic process and executed nucleosomal DNA fragmentation (Ishihara and Shimamoto, *J. Biol. Chem.*, 2006). We are now conducting experiments to analyze the entire process of this

apoptosis.

##### *2. The verification of mechanisms of quinone-induced hepatotoxicity.*

Quinone-based drugs are known to be effective in the treatment of cancer and malaria. However, their therapeutic use is limited in some cases because of their cytotoxicity. The toxicity of redox-cycling quinones was thought to be induced by increased oxidative stress due to excess production of reactive oxygen species. More importantly, hepatocyte toxicity by redox cycling quinone was further enhanced under cytochrome P450 inhibition and this enhancement resulted from the potentiation of oxidative stress (Ishihara et al., *Toxicol. Applied Pharmacol.*, 2006). Since a wide variety of drugs and foods have the potential to inhibit cytochrome P450, this finding aroused concern among toxicologists about the use of quinone-based drugs with redox-cycling abilities. However, this result also provides us with an important clue for the development of new quinone-based drugs which may not have adverse effects. We are now doing experiments to confirm the above *in vitro* findings in *in vivo* animal models.

#### **II. The molecular mechanism of neurotransmitter release.**

We are interested in the function of the synaptic contact site (synapse) between nerve cells. Synaptic communication between neurons is fundamental to brain function; information transfer occurs at synapses and is mediated by neurotransmitters that are packed inside synaptic vesicles. When an impulse reaches the presynaptic nerve terminal, calcium channels open and the influx of calcium triggers an exocytotic discharge of the contents of the synaptic vesicle into the extracellular space. Although neurotransmitter release is very rapid (submilliseconds), the fusion of synaptic vesicles and plasma membranes requires a reaction cascade that involves many proteins.

We are interested in the molecular mechanisms of membrane fusion; our goal is to understand the role of presynaptic proteins in this process. We are primarily focusing on the functions of SNARE proteins and their accessory proteins, including synaphins (also called complexins).

---

### Publications

---

\* 2004-2008

#### **[Original papers]**

##### **2008**

1. Kilb W., Hanganu IL., Okabe A., Sava BA., Shimizu-Okabe C., Fukuda A. and Luhmann HJ. (2008). Glycine receptors

mediate excitation of subplate neurons in neonatal rat cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 100, 698-707.

2. Ishihara Y., Sekine M., Hatano A. and Shimamoto N. (2008). Sustained Contraction and Endothelial Dysfunction Induced by Reactive Oxygen Species in Porcine Coronary Artery. *Biol. Pharm. Bull.* 31(9), 1667-1672.
3. Wada Y., Mitsuda M., Ishihara Y., Watanabe M., Iwasaki M. and Asahi S. (2008). Important amino acid residues that confer CYP2C19 selective activity to CYP2C9. *J. Biochem.* 144(3), 323-333.
4. Tokumaru T., Chigusa Okabe-Shimizu and Teruo Abe. Direct interaction of SNARE complex binding protein synaphin/complexin with calcium sensor synaptotagmin 1. *Brain Cell Biol.* in press.

#### **2007**

1. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2007). Critical role of exposure time to endogenous oxidative stress in hepatocyte apoptosis. *Redox. Rep.* 12, 275-281.
2. Shimizu-Okabe C., Okabe A., Kilb W., Sato K., Luhmann H. J., Fukuda A. (2007). Changes in the expression of cation-Cl<sup>-</sup> cotransporters, NKCC1 and KCC2, during cortical malformation induced by neonatal freeze-lesion. *Neurosci. Res.* 59, 288-295.
3. Achilles K., Okabe A., Ikeda M., Shimizu-Okabe C., Yamada J., Fukuda A., Luhmann H. J., and Kilb W. (2007): Kinetic properties of Cl<sup>-</sup> uptake mediated by Na<sup>+</sup>-dependent K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransport in immature rat neocortical neurons. *J. Neurosci.* 27, 8616-8627.

#### **2006**

1. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2006). Involvement of endonuclease G in nucleosomal DNA fragmentation under sustained endogenous oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 281, 6726-6733.
2. Ishihara Y., Shiba D. and Shimamoto N. (2006). Enhancement of DMNQ-Induced Hepatocyte Toxicity by Cytochrome P450 Inhibition. *Toxicol. Applied Pharmacol.* 214, 109-117.

#### **2005**

1. Ishihara Y., Shiba D. and Shimamoto N. (2005). Primary hepatocyte apoptosis is unlikely to relate to caspase-3 activity under sustained endogenous oxidative stress. *Free Radic. Res.* 39, 163-173.

#### **2004**

1. Okabe A., Kilb W., Shimizu-Okabe C., Hanganu I., Fukuda A., and Luhmann H. J. (2004). Homogenous glycine receptor expression in cortical plate neurons and Cajal-Retzius cells of neonatal rat cerebral cortex. *Neuroscience* 123, 715-724.

#### **[Review articles]**

#### **[Books]**

1. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2007). A role of cytochrome P450 in quinone-induced hepatotoxicity. *Hepatotoxicity*, P287-P298. John Wiley & Sons.

#### **[Others]**

1. Registration of rat endonuclease G gene  
Ishihara Y. and Shimamoto N. July 13, 2005  
The DDBJ/EMBL/GenBank Accession Number; AB221075  
Rattus norvegicus endog mRNA for endonuclease G,  
complete cds.



**Staff**

Yuji Makino, Ph. D.

Professor since 2006

Visiting Teijin Pharma Ltd.

M.Sc. Graduated school of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, 1980

Takurou Kurita, Ph. D.

Lecturer since 2006

Visiting research assistant of University of Shizuoka

Ph. D. Graduated school of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 2004

Takaaki Shirahata, Ph. D.

Assistant Professor since 2006

Ph. D. Graduated school of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, 2006

**Research**

To develop novel drug delivery products, co-operations with other companies or universities are actively being done. Major activities include:

1. Development of "KENZAN" type vaccine delivery systems (2007 METI project : with Kagawa Univ. and Medrex Co'Ltd. : Makino, Kurita)
2. Design of novel drug delivery systems composed of newly synthesized depsipeptide copolymers-PEG conjugates (2006-2008 JST project : with Gunma Univ. and Tokyo CRO Co'Ltd. : Makino, Kurita)
3. Development of new enhancement methods for transdermal absorption (Makino, Kurita with Dr. Yamanaka of Medrex Co'Ltd)

An education program, "21th century GENNAI MONOZUKURI JYUKU" has started this year with Kagawa Univ and Kagawa prefecture (2008-2012 JST project). For educations of young researchers and technical staffs in the prefecture, Dr. Sui and Ms. Ishihara of the university joined our laboratory. (Makino, Kurita)

**Publications**

\* 2004-2008

**[Original papers]**

**2008**

1. Kamiya, S., Yamada, M., Kurita, T., Miyagishima, A., Arakawa M. and Sonobe T. (2008). Preparation and stabilization of nifedipine lipid nanoparticles, International Journal of Pharmaceutics. 354, 242-247.

**2006**

1. Shirahata, T., Tsunoda, M., Santa, T., Kirino, Y., Watanabe, S.

(2006). Depletion of serotonin selectively impairs short-term memory without affecting long-term memory in odor learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem.* 13(3):267-70

2. Kamiya, S., Nozawa, Y., Miyagishima, A., Kurita, T., Sadzuka, Y. and Sonobe, T. (2006). Physical Characteristics of Freeze-Dried Griseofulvin-Lipids Nanoparticles. *Chem. Pharm. Bull.*, 54(2),181-184.

**2005**

1. Shirahata, T., Watanabe, S., Kirino, Y. (2004). Distribution of serotonin-like immunoreactive neurons in the slug *Limax valentianus*. *Cell Tissue Res.* 315(2):285-90
2. Kurita, T., Miyagishima, A., Nozawa, Y., Sadzuka, Y., and Sonobe, T. (2004). A dosage design of mitomycin C tablets containing finely powdered green tea. *Int. J. Pharmaceut.*, 275, 279-283.





**Staff**

Etsuro Ito, Ph.D.  
Professor

Ryota Matsuo, Ph.D.  
Lecturer

Suguru Kobayashi, Ph.D.  
Assistant Professor

Hisayo Sadamoto, Ph.D.  
Assistant Professor

Motoyuki Tsuda, Ph.D.  
Guest Visiting Professor

Ryuichi Okada, Ph.D.  
Postdoctoral Fellow

Jun Murakami, Ph.D.  
Postdoctoral Fellow

Dai Hatakeyama, Ph.D.  
Postdoctoral Fellow

Ryo Kawai, Ph.D.  
Postdoctoral Fellow

Miki Yamagishi  
Research Assistant

Mika Morikawa  
Research Assistant

Yuki Sakamoto  
Research Assistant

Shizumi Tada  
Research Assistant

**Research**

Theme 1. Quantification of small amount of protein (Etsuro Ito, Mika Morikawa, Yuki Sakamoto)

We are developing the method to detect and quantify very tiny amount of a given protein in a small volume, such as in a single cell. We aim at establishing an enterprise to commercialize protein

quantification reagents and kits based on this technique. Using our “enzyme cycling method”, it is now possible to detect protein with ten thousands as high sensitivity as ever. The improved method with more sensitivity and easier to handle will be available in the near future.

Grant Support: Grants from Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Ministry of Economy, Trade and Industry, Japan Society for the Promotion of Science, Japan Science and Technology Agency, and some foundations.

Collaborations: With private companies and other universities.

Theme 2. Computer simulation of ligand-receptor binding (Etsuro Ito)

We are trying to clarify how receptors recognize their specific ligands, and the difference in the mechanism of receptor activation between agonists and antagonists by means of computer simulation. This might enables us to pave the way for the new drug development. We succeeded in the determination of important physical parameters in the ligand recognition and the receptor activation. The dynamics of ligand-receptor binding will be investigated more precisely in the near future.

Grant Support: Grants from Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and Japan Society for the Promotion of Science.

Collaborations: With private companies and other universities.

Theme 3. Analysis of genomic structure of nitric oxide synthase of the slug (Ryota Matsuo)

Nitric oxide plays important roles in odor information processing in the slug. In order to clarify the evolution of nitric oxide synthase (NOS) of the slug, we analyzed the genomic structure of NOS of the land slug *Limax*. The number of exons was 33, which is comparable to that of human nNOS, and the insertional positions of introns were almost identical to those of human nNOS. Moreover, NOS of *Limax* has PDZ domain in its N-terminus. This is a very interesting feature because all NOS genes of other invertebrates thus far identified lack PDZ domain. The above results have been published in *Gene* (2008). We recently identified two different NOS mRNAs expressed in *Limax* brain. We are now investigating the expression profiles and enzymatic activities of these two NOS mRNAs.

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research.

Theme 4. Spontaneous recovery of the procrebrum from injury in the terrestrial slug (Ryota Matsuo)



## Laboratory of Functional Biology

The procerebrum (PC) of the slug is indispensable for odor aversion learning. It is also known that there are progenitor neurons capable of dividing and creating new neurons continuously in the PC even in adult. During the course of the experiments to investigate the role of the PC in the odor-aversion learning (Kasai et al., 2006), we happened to observe that slugs could learn normally after 1 month recovery period from the PC ablation (Matsuo and Ito, 2008). We reasoned that this functional recovery owes to the progenitor neurons in the PC and analyzed the recovering PC histologically. After 1 month recovery period, the size of the PC became significantly larger in comparison with that of the PC with 1 week recovery. We also found that this recovery was based on the cell division by BrdU-labeling experiments. We are now investigating whether the newly generated cells are neurons or glia.

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research.

Theme 5. Role of the superior and inferior tentacles in odor aversion learning of slugs (Miki Yamagishi, Ryota Matsuo)

The terrestrial slug has two pairs of tentacles, superior and inferior tentacles, which serve as olfactory organs. To investigate the role of each pair of tentacles in odor-aversion learning, we investigated the memory performance of the slugs by surgical amputation. The learning ability of the slugs was not affected by the amputation of an either pair of tentacles before or after the odor-aversion learning. But it was completely damaged by the amputation of both pairs of tentacles. These findings suggested that an either pair of tentacles is sufficient for aversive olfactory learning and demonstrated the functional redundancy of two pairs of tentacles in olfactory learning. The above results have been published in *J Exp Biol* (2008).

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research.

Theme 6. Role of glutamatergic neurotransmission in the procerebrum of slugs (Ryota Matsuo)

Glutamate is known to be involved in the neurotransmission in the procerebrum (PC) of *Limax*. However, neither the histological distribution nor the functional role of glutamate is understood. We investigated the role of glutamate in the brain of *Limax* by immunohistological and physiological techniques. Most of the neurons in the PC were immunoreactive to the antibody against glutamate, and were stained by an antisense cRNA probe against vesicular glutamate transporter (vGluT) mRNA. In the dissected PC, we observed oscillatory activity (~0.6 Hz) in the amount of the released glutamate using a glutamate probe EOS2 (glutamate optical sensor 2). The oscillatory frequency was synchronous with the local field potential (LFP) oscillation in the PC, and the both shared the same pharmacological characteristics. These results suggest that the LFP oscillation is driven by the synchronous

release of glutamate within the PC.

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research.

Collaborations: With other universities.

Theme 7. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by neurotransmitter and neuropeptide in odor information processing (Suguru Kobayashi)

We study GABAergic and FMRFamideergic neurotransmission in odor information processing in the land slug *Limax valentianus*. GABA neurons are capable of controlling network oscillations and their patterns in the widely divergent species. Oscillatory activity of the PC in *Limax* is considered to encode the odor information, and we found that GABA and FMRFamide are present in the PC and these synaptic transmissions are involved in the oscillatory neural network of the PC. We use electrical 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.

Theme 8. Analysis of molecular mechanism for learning and memory formation in *Lymnaea stagnalis* (Hisayo Sadamoto)

In the pond snail *Lymnaea stagnalis*, we have been working on the analysis of mechanism for learning and memory formation. Especially, we are focusing on the molecular events in particular neurons that are hypothesized to be the sites of long-term memory formation and storage. *Lymnaea* can acquire conditioned taste aversion (CTA) learning and they can keep the memory longer than one month (long-term memory). Now we confirmed that the expression levels of several genes, including cAMP-responsive element binding proteins (CREBs) and serotonin transporter (SERT), were changed after learning. The transcription factor CREBs are known to be the regulator of the gene expression for memory formation, and SERT plays a key element in the regulation the synaptic serotonin transmission in the key neuron for CTA learning.

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research.

Theme 9. Mechanism of communication between honeybees (Ryuichi Okada)

The honeybee is one of the well-known social insects. We are interested in the mechanism how honeybees communicate each other by biological approaches and computer simulations. We found that a follower bee attended multiple dancing bee before her flight. Most bees in the hive did not walk but stayed at same place, and the walking distance during one second of a honeybee was up to 2 cm. We are now constructing a mathematical model for bee foraging behavior with biological data obtained from our



experiments.

Grant Support: Ministry of Education, Culture, Sports, Science Japan, Grant-in-Aid for Scientific Research. Yamada Bee Farm Grant for Honeybee Research.

Collaborations: With other universities.

Theme 10. The role of the molluscan insulin related peptide II (MIP II) in the conditioned taste aversion of *Lymnaea stagnalis* (Jun Murakami)

It has been known that quantity of mRNA of the MIP II in the *Lymnaea* central nervous system (CNS) changes during the performance of the conditioned taste aversion (CTA). Good performers express higher MIP II than poor performers. But it is not clear whether MIP II is directly involved in the performance of the CTA learning. The aim of my study is to clarify this point. For this purpose, we first examined which cells express the MIP II or MIP receptor by in situ hybridization for the CNS and real-time PCR to determine the quantity of mRNA at ganglion level. We found that MIP II is expressed only in neurosecretory cells, which are called light green cells. On the other hand, MIP receptor is expressed in the same quantity in all ganglia.

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research.

Theme 11. Seasonal alternation of the methylation status on the genomic DNA of honeybees (Dai Hatakeyama)

The aim of this study is to characterize DNA methylation in honeybees. Honeybees are recently focused as suitable model animals for understanding mechanisms of DNA methylation because of complete knowledge of the genomic sequences. We compared the sequence of the promoter regions of MAPK between summer and winter bees by bisulfite sequence technique. Although 4 methylated cytosines were constantly found in the promoter regions of MAPK of summer bees, these cytosines were not methylated in that of winter bees. This is a first indication showing that DNA methylation might play important roles in the transition from summer bees to winter bees which differ in behavioral and physiological aspects.

Grant support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research.

Theme 12. Molecular characterization of transcriptional coactivators containing the functional domains for binding onto methylated cytosines and for histone acetylation in honeybees (Dai Hatakeyama)

Methylated cytosines generally inhibit transcriptional activity in mammals. However, our previous work suggested that methylated cytosines enhance transcription in honeybees via new transcriptional coactivators; such as toutatis and CG2247. These factors are suggested to have both domains for binding with

methylated cytosines and for histone acetylation. Although we tried to isolate these genes from the cDNAs constructed from adult bees, pupa and larva by RT-PCR technique, all PCR products of these genes contained introns. We will try to clone genes without introns by other procedures.

Grant support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research.

Theme 13. Glutamate uptake in the central nervous system of *Lymnaea stagnalis* (Dai Hatakeyama)

Glutamate is known to be used as a neurotransmitter for the generation of feeding rhythm and the perception in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. However, there is no report demonstrating the glutamate uptake system in this species. We could clone 2 types of glutamate transporters, the excitatory amino acid transporter (EAAT) and the vesicle glutamate transporters (VGluT), from *Lymnaea* brains. Functional domains were well conserved in both EAAT and VGluT. Biochemical experiments showed that the level of accumulated  $^3\text{H}$ -labeled glutamate was highest in the cerebral ganglia. The accumulation of  $^3\text{H}$ -labeled glutamate could be significantly blocked by the specific inhibitors for glutamate uptake. Stimulation by high  $\text{K}^+$  concentration resulted in a significant increase of  $^3\text{H}$ -labeled glutamate release, and this high  $\text{K}^+$ -dependent release of  $^3\text{H}$ -labeled glutamate could be inhibited in  $\text{Ca}^{2+}$ -free physiological solution. We will characterize cells which express these types of transporters by in situ hybridization in *Lymnaea* CNS.

Grant support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research.

Collaborations: With the other research institute in Hungary.

Theme14. Post-synaptic receptors of serotonergic transmission in the feeding system of *Lymnaea stagnalis* (Ryo Kawai)

The serotonin receptor types are still unclear at synaptic transmission between the cerebral giant cell (CGC) and the B1 cell in *Lymnaea* feeding system. We examined the CGC-B1 synaptic transmission by pharmacological manipulations combined with intracellular recording. High concentration ( $>100 \mu\text{M}$ ) of the antagonist for ionotropic receptor elicited the delay in latency of excitatory post-synaptic potentials (EPSPs) at the B1 cell. Antagonist for metabotropic receptors decreased the amplitude of EPSPs in a dose-dependent manner. These results suggest that 2 different types of receptors are working for the CGC-B1 transmission at least, and they contribute for generation of postsynaptic responses with different roles, respectively.

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research.

Theme 15. Characterization of gravity sensing genes of ascidians (Motoyuki Tsuda)

Approximately 50 genes in human, have been known to be responsible for genetic hearing disorders. We have identified seven genes that are homologues of human hearing disorder genes as candidates of genes involved in the gravity sensing of larvae of a simple model chordate, the ascidian *Ciona intestinalis*. These genes include *tyrosinase*, *prestin*, *cadherin-23*, *TRPA*, *TRPN*, *TyrpA*, and *TyrpB*. Gene expression patterns, protein localization, and functions of these genes were analyzed by in situ hybridization, immunohistochemistry, targeting knockdown with antisense morpholino oligonucleotides, intracellular calcium imaging, and fluorescent X-ray imaging. We have shown that these genes are specifically expressed in the otolith, the gravity sense organ of the larva. Functions of gravity sensing genes were analyzed by combination of behavior analysis and targeting knockdown using antisense morpholino oligonucleotides. So far, we have knocked down *tyrosinase*, *tyrpA*, *tyrpB*, *prestin*, and *CDH23*. Function of *tyrosinase* was shown to be required for gravity sensing behavior of the larva.

Grant Support: Grants from the 21st Century COE Program (University of Hyogo) from Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and Japan Society for the Promotion of Science.

Collaborations: With other universities.

---

**Publications**

---

\* 2004-2008

**[Original papers]**

**2008**

1. Silbering, A.F., Okada, R., Ito, K., and Galizia, C.G. (2008) Olfactory information processing in the *Drosophila* antennal lobe: Anything goes? *J Neurosci* 28, 13075-13087.
2. Matsuo, R., Misawa, K., and Ito, E. (2008) Genomic structure of nitric oxide synthase in the terrestrial slug is highly conserved. *Gene* 415, 74-81.
3. Yamagishi, M., Ito, E., and Matsuo, R. (2008) Redundancy of olfactory sensory pathways for odor-aversion memory in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Exp Biol* 211, 1841-1849.
4. Horie, T., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2008) Glutamatergic networks in the *Ciona intestinalis* larva. *J Comp Neurol* 508, 249-263.
5. Horie, T., Sakurai, D., Ohtsuki, H., Terakita, A., Shichida, Y., Usukura, J., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2008) Pigmented and nonpigmented ocelli in the brain vesicle of the ascidian larva. *J Comp Neurol* 509, 88-102.
6. Okada, R., Ikeno, H., Aonuma, H., and Ito, E. (2008) Biological insights into robotics: honeybee foraging behavior by a waggle dance. *Adv Robotics* 22, 1665-1681.
7. Das, A., Sen, S., Lichtneckert, R., Okada, R., Ito, K., Rodrigues, V., and Reichert, H. (2008) *Drosophila* olfactory local interneurons and projection neurons derive from a common neuroblast lineage specified by the empty spiracles gene. *Neural Dev* 3, 33.
8. Takashima, A., Sadamoto, H., Okuta, A., and Ito, E. (2008) Atomic force microscopic observation of nucleosomes consisting of core histones and DNA promoter regions. *Information* 11, 513-523.
9. Aono, K., Yamagishi, M., and Ito, E. (2008) Upside-down gliding of *Limnaea*. *Biol Bull* 215, 272-279.
10. Hu, W., Onuma, T., Birukawa, N., Abe, N., Ito, E., Chen, Z.,

- and Urano, A. (2008) Change of morphology and cytoskeletal protein gene expression during dibutyryl cAMP-induced differentiation in C6 glioma cells. *Cell Mol Neurobiol* 28, 519-528.
11. Sadamoto, H., Serfözö, Z., and Ito, E. (2008) Localization of serotonin transporter mRNA in the CNS of *Limnaea stagnalis*. *Acta Biol Hung* 59, 61-64.
12. Matsuo, R., and Ito, E. (2008) Recovery of learning ability after the ablation of the procerebrum in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Acta Biol Hung* 59, 73-76.
13. Kobayashi, S., Hattori, M., and Ito, E. (2008) The effects of GABA on the network oscillations of the procerebrum in *Limax valentianus*. *Acta Biol Hung* 59, 77-79.
14. Nomura, Y., Hatakeyama, D., Horikoshi, T. and Sakakibara, M. (2008) Immunohistological studies on the distribution of learning-related peptides in the central nervous system of conditioned *Limnaea*. *Acta Biol Hung* 59, 81-92.
15. Aono, K., Okada, R., and Ito, E. (2008) Speed of back-swimming of *Limnaea*. *Acta Biol Hung* 59, 105-109.
16. Okada, R., Ikeno, H., Sasayama, N., Aonuma, H., Kurabayashi, D., and Ito, E. (2008) The dance of the honeybee: how do honeybees dance to transfer food information effectively? *Acta Biol Hung* 59, 157-162.
17. Sakai, T., Aoyama, M., Kusakabe, T., Tsuda, M., and Satake, H. (2008) Functions of a GnRH receptor heterodimer of the ascidian, *Ciona intestinalis*. *Acta Biol Hung* 59, 241-243.

**2007**

1. Sachse, S., Rueckert, E., Keller, A., Okada, R., Tanaka, N. K., Ito, K., and Vosshall, L.B. (2007) Activity-dependent plasticity in an olfactory circuit. *Neuron* 56, 838-850.
2. Okada, R., Rybak, J., Manz, G., and Menzel, R. (2007) Learning-related plasticity in PE1 and other mushroom body-extrinsic neurons in the honeybee brain. *J Neurosci* 27, 11736-11747.
3. Kinoshita, M., Kobayashi, S., Urano, A., and Ito, E. (2007) Neuromodulatory effects of gonadotropin-releasing hormone on retinotectal synaptic transmission in the optic tectum of rainbow trout. *Eur J Neurosci* 25, 480-484.
4. Hatakeyama, D., Aonuma, H., Ito, E., and Elekes, K. (2007) Localization of glutamate-like immunoreactive neurons in the central and peripheral nervous system of the adult and developing pond snail, *Limnaea stagnalis* L. *Biol Bull* 213, 172-186.
5. Martens, K., Amarell, M., Parvez, K., Hittel, K., De Caigny, P., Ito, E., and Lukowiak, K. (2007) One-trial conditioning of aerial respiratory behavior in *Limnaea stagnalis*. *Neurobiol Learn Mem* 88, 232-242.
6. Sugai, R., Azami, S., Shiga, H., Watanabe, T., Sadamoto, H., Kobayashi, S., Hatakeyama, D., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2007) One-trial conditioned taste aversion in *Limnaea*: good and poor performers in long-term memory acquisition. *J Exp Biol* 210, 1225-1237.
7. Watanabe, T., Kikuchi, M., Hatakeyama, D., Shiga, T., Yamamoto, T., Aonuma, H., Takahata, M., Suzuki, N., and Ito, E. (2007) Gaseous neuromodulator-related genes expressed in the brain of honeybee *Apis mellifera*. *Dev Neurobiol* 67, 456-473.
8. Kurisaki, I., Iwai, T., Yamashita, M., Kobayashi, M., Ito, E., and Matsuoka, I. (2007) Identification and expression analysis of rainbow trout *pumilio-1* and *pumilio-2*. *Cell Tissue Res* 327, 33-42.
9. Yoshida, R., Horie, T., Tsuda, M., and Kusakabe, T. (2007) Comparative genomics identifies a cis-regulatory module that activates transcription in specific subset of neurons in *Ciona intestinalis* larvae. *Dev Growth Differ* 49, 657-667.
10. Kusakabe, T. and Tsuda, M. (2007) Photoreceptive systems in ascidians. *Photochem Photobiol* 83, 248-252.
11. Takimoto, N., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2007) Origin of





the vertebrate visual cycle. *Photochem Photobiol* 83, 242-247.

## 2006

1. Sayer, J. A., ..., Tsuda, M., ..., and Hildebrandt, F. (2006) The centrosomal protein nephrocystin-6 is mutated in Joubert syndrome and activates transcription factor ATF4. *Nature Genet* 38, 678-681.
2. Boero, M., Ikeda, T., Ito, E., and Terakura, K. (2006) Hsc70 ATPase: an insight into water dissociation and joint catalytic role of  $K^+$  and  $Mg^{2+}$  metal cations in the hydrolysis reaction. *J Amer Chem Soc* 128, 16798-16807.
3. Hatakeyama, D., Sadamoto, H., Watanabe, T., Wagatsuma, A., Kobayashi, S., Fujito, Y., Yamashita, M., Sakakibara, M., Kemenes, G., and Ito, E. (2006) Requirement of new protein synthesis of a transcription factor for memory consolidation: paradoxical changes in mRNA and protein levels of *C/EBP*. *J Mol Biol* 356, 569-577.
4. Kasai, Y., Watanabe, S., Kirino, Y., and Matsuo, R. (2006) The procererebrum is necessary for odor-aversion learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 482-488.
5. Tian, L. M., Kawai, R., and Crow, T. (2006) Serotonin-immunoreactive CPT interneurons in *Hermisenda*: identification of sensory input and motor projections. *J Neurophysiol* 96, 327-335.
6. Kinoshita, M., Ito, E., Urano, A., Ito, H., and Yamamoto, N. (2006) Periventricular efferent neurons in the optic tectum of rainbow trout. *J Comp Neurol* 499, 546-564.
7. Azami, S., Wagatsuma, A., Sadamoto, H., Hatakeyama, D., Usami, T., Fujie, M., Koyanagi, R., Azumi, K., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2006) Altered gene activity correlated with long-term memory formation of conditioned taste aversion in *Lymnaea*. *J Neurosci Res* 84, 1610-1620.
8. Wagatsuma, A., Azami, S., Sakura, M., Hatakeyama, D., Aonuma, H., and Ito, E. (2006) De novo synthesis of CREB in a presynaptic neuron is required for synaptic enhancement involved in memory consolidation. *J Neurosci Res* 84, 954-960.
9. Shiga, H., Murakami, J., Nagao, T., Tanaka, M., Kawahara, K., Matsuoka, I., and Ito, E. (2006) Glutamate release from astrocytes is stimulated via the appearance of exocytosis during cyclic AMP-induced morphological changes. *J Neurosci Res* 84, 338-347.
10. Matsuyama, K., Kobayashi, S., and Aoki, M. (2006) Projection patterns of lamina VII commissural neurons in the lumbar spinal cord of the adult cat: an anterograde neural tracing study. *Neuroscience* 140, 203-218.
11. Fukunaga, S., Matsuo, R., Hoshino, S., and Kirino, Y. (2006) Novel kruppel-like factor is induced by neuronal activity and by sensory input in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Neurobiol* 66, 169-181.
12. Sugai, R., Shiga, H., Azami, S., Watanabe, T., Sadamoto, H., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2006) Taste discrimination in conditioned taste aversion of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *J Exp Biol* 209, 826-833.
13. Kataoka, M., Kuwahara, R., Matsuo, R., Sekiguchi, M., Inokuchi, K., and Takahashi, M. (2006) Development- and activity-dependent regulation of SNAP-25 phosphorylation in rat brain. *Neurosci Lett* 407, 258-262.
14. Yan, H., Shiga, H., Ito, E., Nakagaki, T., Takagi, S., Ueda, T., and Tsujii, K. (2006) Super water-repellent surfaces with fractal structures and their potential application to biological studies. *Colloid Surf A* 284-285, 490-494.
15. Odai, K., Kubo, M., Shiomitsu, E., Sugimoto, T., and Ito, E. (2006) Theoretical study of molecular recognition and activation mechanism of the glutamate receptor. *Information* 9, 75-82.

16. Takimoto, N., Kusakabe, T., Horie, T., Miyamoto, Y., and Tsuda, M. (2006) Origin of the vertebrate visual cycle: III. Distinct distribution of RPE65 and  $\beta$ -carotene 5,15'-monooxygenase homologues in *Ciona intestinalis*. *Photochem Photobiol* 82, 1468-1474.

## 2005

1. Otto, E. A., ..., Tsuda, M., ..., and Hildebrandt, F. (2005) Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Loken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nature Genet* 37, 282-288.
2. Barran, P. E., Roeske, R. W., Pawson, A. J., Sellar, R., Bowers, M. T., Morgan, K., Lu, Z.-L., Tsuda, M., Kusakabe, T., and Millar, R. P. (2005) Evolution of constrained GnRH ligand conformation and receptor sensitivity. *J Biol Chem* 280, 38569-38575.
3. Jiang, D., Tresser, J. W., Horie, T., Tsuda, M., and Smith, W. C. (2005) Pigmentation in the sensory organs of the ascidian larva is essential for normal behavior. *J Exp Biol* 208, 433-438.
4. Kinoshita, M., Fukaya, M., Tojima, T., Kojima, S., Ando, H., Watanabe, M., Urano, A. and Ito, E. (2005) Retinotectal transmission in the optic tectum of rainbow trout. *J Comp Neurol* 484, 249-259.
5. Shiga, H., Yamane, Y., Kubo, M., Sakurai, Y., Asou, H., and Ito, E. (2005) Differentiation of immature oligodendrocytes is regulated by phosphorylation of cyclic AMP-response element binding protein by a protein kinase C signaling cascade. *J Neurosci Res* 80, 767-776.
6. Fujie, S., Yamamoto, T., Murakami, J., Hatakeyama, D., Shiga, H., Suzuki, N., and Ito, E. (2005) Nitric oxide synthase and soluble guanylyl cyclase underlying the modulation of electrical oscillations in a central olfactory organ. *J Neurobiol* 62, 14-30.
7. Wagatsuma, A., Sadamoto, H., Kitahashi, T., Lukowiak, K., Urano, A., and Ito, E. (2005) Determination of the exact copy numbers of particular mRNAs in a single cell by quantitative real-time RT-PCR. *J Exp Biol* 208, 2389-2398.
8. Kobayashi, S., Fujito, Y., Matsuyama, K., and Aoki, M. (2005) Comparison of midazolam effects on inhibitory postsynaptic currents in hippocampal CA3 with those in CA1. *Neuroreport* 16, 1003-1007.
9. Shiga, H., Asou, H., and Ito, E. (2005) Advancement of differentiation of oligodendrocyte progenitor cells by a cascade including protein kinase A and cyclic AMP-response element binding protein. *Neurosci Res* 53, 436-441.
10. Murakami, J., Kidachi, T., Haseyama, M., Shimozawa, T. (2005) Sample size dependence of estimation error of information carried by neuronal spike train, *Systems and Computers in Japan* 36, 84-95.

## 2004

1. Kubo, M., Shiomitsu, E., Odai, K., Sugimoto, T., Suzuki, H., and Ito, E. (2004) Picosecond dynamics of the glutamate receptor in response to agonist-induced vibrational excitation. *Proteins* 54, 231-236.
2. Ito, I., Kimura, T., Watanabe, S., Kirino, Y., and Ito, E. (2004) Modulation of two oscillatory networks in the peripheral olfactory system by  $\gamma$ -aminobutyric acid, glutamate and acetylcholine in the terrestrial slug *Limax marginatus*. *J Neurobiol* 59, 304-318.
3. Sadamoto, H., Sato, H., Kobayashi, S., Murakami, J., Aonuma, H., Ando, H., Fujito, Y., Hamano, K., Awaji, M., Lukowiak, K., Urano, A., and Ito, E. (2004) CREB in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. cloning, gene expression and function in identifiable neurons of the central nervous system. *J Neurobiol* 58, 455-466.
4. Kawai, R., Sunada, H., Horikoshi, T., and Sakakibara, M. (2004) Conditioned taste aversion with sucrose and tactile

- stimuli in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Neurobiol Learn Mem* 82, 164-168.
5. Kawai, R., Horikoshi, T., and Sakakibara, M. (2004) Involvement of the ryanodine receptor in morphologic modification of *Hermisenda* type B photoreceptors after in vitro conditioning. *J Neurophysiol* 91, 728-735.
  6. Hatakeyama, D., Fujito, Y., Sakakibara, M., and Ito, E. (2004) Expression and distribution of transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein in the central nervous system of *Lymnaea stagnalis*. *Cell Tissue Res* 318, 631-641.
  7. Kobayashi, S., Fujito, Y., Matsuyama, K., Aoki, M. (2004) Differential effects of midazolam on inhibitory postsynaptic currents in CA1 pyramidal cells and dentate gyrus granule cells of rat hippocampal slices. *Brain Res* 1003, 176-182.
  8. Kinoshita, M., Hosokawa, T., Urano, A., and Ito, E. (2004) Long-term potentiation in the optic tectum of rainbow trout. *Neurosci Lett* 370, 146-150.
  9. Hatakeyama, D., Inamura, S., Ito, E., Sakakibara, M., Nelson, T.J., and Alkon, D.L. (2004) Calcitonin-like immunoreactivity in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Neurosci Res Commun* 35, 32-40.
  10. Chono, K., Shiga, H., Tojima, T., and Ito, E. (2004) Initiation of functional synapses is associated with AMPA receptor expression. *Neurosci Res Commun* 35 24-31.
  11. Sadamoto, H., Azami, S., and Ito, E. (2004) The expression pattern of CREB genes in the central nervous system of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Acta Biol Hung* 55, 163-166.
  12. Hatakeyama, D., Sadamoto, H., and Ito, E. (2004) Real-time quantitative RT-PCR method for estimation of mRNA level of CCAAT/enhancer binding protein in the central nervous system of *Lymnaea stagnalis*. *Acta Biol Hung* 55, 157-161.
  13. Wagatsuma, A., Sugai, R., Chono, K., Azami, S., Hatakeyama, D., Sadamoto, H., and Ito, E. (2004) The early snail acquires the learning. comparison of scores for conditioned taste aversion between morning and afternoon. *Acta Biol Hung* 55, 149-155.
  14. Yasui, K., Matsuo, R., and Kirino, Y. (2004) Onset of amnesia is delayed with a decrease in inhibition of protein synthesis during odor-taste associative learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Zool Sci* 21, 1163-1166.
  15. Kusakabe, T., Yoshida, R., Ikeda, Y., and Tsuda, M. (2004) Computational discovery of DNA motifs associated with cell type-specific gene expression in *Ciona*. *Dev Biol* 276, 563-580.
  16. Yoshida, R., Sakurai, D., Horie, T., Kawakami, I., Tsuda, M., and Kusakabe, T. (2004) Identification of neuron-specific promoters in *Ciona intestinalis*. *Genesis* 39, 130-140.
  17. Sakurai, D., Goda, M., Koumura, Y., Horie, T., Iwamoto, H., Ohtsuki, H., Tsuda, M. (2004) The role of pigment cells in the brain of ascidian larva. *J Comp Neurol* 475,70-82.

**[Review articles]**

1. Kinoshita, M., and Ito, E. (2006) Roles of periventricular neurons in retinotectal transmission in the optic tectum. *Progress Neurobiol* 79, 112-121.
2. Odai, K., Kubo, M., Shiomitsu, E., Sugimoto, T., and Ito, E. (2006) Theoretical study of molecular recognition and activation mechanism of the glutamate receptor. *Information* 9, 75-82.
3. Shiga, H., and Ito, E. (2005) Cellular mechanism of calcium signaling and gliotransmitter release of astrocytes. *Recent Res Dev Biophys.* 4, 19-33.
4. Shiga, H., and Ito, E. (2004) Involvement of actin filaments in intracellular and intercellular calcium signaling in astrocytes. *Trends Comp Biochem Physiol* 10, 49-53.
5. Tojima, T., and Ito, E. (2004) Signal transduction cascades underlying de novo protein synthesis required for neuronal morphogenesis in differentiating neurons. *Progress Neurobiol* 72, 183-193.
6. Kubo, M., and Ito, E. (2004) Structural dynamics of an





#### Staff

Youji MITSUI, Ph. D., Pharmacologist

Professor since 2004

Researcher at BioLaboratory Foundation for Advancement of International Science

Ph.D. University of Tokyo, 1971

Tomoko TAKAHASHI, M.D. Ph.D., Ophthalmologist

Associate Professor since 2004

Ph.D. University of Tokyo, 1997

Taira MATSUO, Ph.D., Pharmacologist

Assistant Professor since 2009

Ph.D. Okayama University, 2009

Tsutomu KUMAZAKI, Ph.D.,

Senior Researcher since 2009

Ph.D. Hiroshima University

Yuki TANAKA, Ph.D., Pharmacologist

Assistant Professor 2005-2008

Ph.D. Toyama Medical and Pharmaceutical University (University of Toyama), 2005

#### Research

We have been mainly investigating the molecular mechanisms of immortalization of human normal cells, cancerization of human immortal cells, and differentiation of germ cells. The present research areas of interest, are as follows,

##### 1. Mechanisms of immortalization of human normal cells

###### 1-1 Control of life span in human fibroblasts and endothelial cells

It is widely accepted that telomerase, which compensates for telomere shortening, govern cellular life span. Telomerase is activated in most of human malignant neoplasms. And ectopic expression of telomerase may endow some kinds of human somatic cells with indefinite proliferation capacity, i.e., immortality. On the basis of this strategy, we have transfected hTERT gene into human normal skin fibroblasts and vascular endothelial cells, and finally established several immortal cell lines.

To clarify the changes in gene expression required for immortality, we investigated intrinsic responses required in acquiring immortality. Thus, we compared by real-time RT-PCR the changes in the expression levels of the cell cycle and apoptosis-related genes in human normal fibroblasts and endothelial cells versus hTERT-transfected cell lines. We found that immortal fibroblast cell lines upregulated cell-cycle promoting

genes and down-regulated apoptosis-inducing genes at early phase after transfection, whereas the endothelial cell did not. In addition, the microarray analysis of the fibroblast cell lines revealed that the dysregulated genes during cellular immortalization were different from those found in endothelial cells, which probably have acquired telomere maintenance ability by expressing exogenous hTERT. These findings indicate that cell-type specific gene expression after telomerase expression may be important to acquire telomere-maintenance capacity and immortality in some non-cancerous human cells. A future investigation of the cell-type specific molecules investigated in these process may elucidate the differences in the capacity of acquiring immortality in cancer and normal somatic cells.

###### 1-2 EBV-transformed B-lymphoblastoid cells

It is well known that Epstein-Barr virus (EBV) -infected B lymphoid cells are maintained in culture for long period, however only few of which becomes immortal during cell culture passages. We studied phenotypic characteristics of pre-, post-immortal and tumorigenic human B-lymphoblastoid cell lines (LCLs) established from normal B cells with the same genetic background. Pre-immortal LCLs showed low telomerase activity and a normal diploid karyotype, while post-immortal LCLs showed much higher telomerase activity and maintained a clonal aneuploidic state. Among five post-immortal LCLs tested, LCLs N0005 and N6803 formed colonies in agar medium and showed a marked aneuploidy. And N6803 was transplantable into nude mice indicating that it gained a complete malignant property, but all pre-immortal LCLs and the remaining three post-immortal LCLs lacked these characteristics. The products of tumor suppresser genes, p16(INK4A) and pRb were downregulated in N0005 and N6803 LCLs, and the p53 gene was mutated in N0005 LCL. These results indicated that some pre-immortal EBV-transformed LCLs can become immortal and then, tumorigenic *in vitro* culture, and that these LCLs will provide an *in vitro* model of tumorigenesis induced by EBV.

For further screening of genes involved in immortality and malignancy in EBV-transformed LCLs, we performed microarray analysis between pre- and post-immortal LCL and obtained a list of up- or down-regulated genes during cell immortalization. Cloning of each genes and elucidation of their role in immortalization is now under investigation.

###### 1-3 Aim for application to clinical disorders (cell therapy)

The immortal endothelial cell lines obtained in our lab can be applied for clinical use of aging-related disorders, such as atherosclerosis lesions. One of these immortal endothelial cell (EC) lines, IMEC-1, retained a normal morphological feature of young

endothelial cells and proliferated in response to specific angiogenic factors, such as bFGF. Thereafter, we assessed the carotid balloon catheter injury model, in which neointima formation have developed by denudation of the left common carotid artery, and examined the effect of implantation of immortal ECs into the denuded area of mouse carotid artery. Two weeks after the implantation of IMEC-1, neointima formation was significantly thinner, compared with that in control carotid injected with saline. These results suggest that implantation of immortal ECs may be of potential therapeutic value in vascular injury, and a possible treatment strategy for the prevention of the progression of atherosclerosis and restenosis after angioplasty. In this way, our long-term goal is to improve age-related disorders by replacing aged, dysfunctional cells to immortal, functional cells (that is cell therapy).

## 2. Differentiation of germ cells.

We have cloned a novel cDNA encoding a testis-specific metallothionein-like protein, tesmin, by randomized RT-PCR on RNA from mouse tissues. Two tesmin-related transcripts (2.2 and 1.8 kb) in mouse and one (2.1 kb) in human were detected and sequenced. These encode a cysteine-rich 60 kDa protein (475 amino acid residues) that contained a metallothionein-like motif. A search of databases indicated that tesmin is a member of the CXC-hinge-CXC family, which is highly conserved through plants, tetrahimena, *C. elegans*, mouse and human.

In situ hybridization analysis in adult mouse testis showed that tesmin is specifically expressed in spermatocytes. Quantitative RT-PCR at different stages of mouse postnatal development (days 4, 8, 12, 18, and 42) revealed that tesmin is expressed as early as day 8 and coincides with the entry of germ cells into meiosis. Furthermore, adult W/W<sup>v</sup> sterile mice that harbor the c-kit mutation was found to lack tesmin expression. The gene is assigned to mouse chromosome 19B, which translocated (11;19) in male sterile mice.

An immunohistochemical study indicated that tesmin exhibits dynamic changes in subcellular localization during spermatogenesis. Before meiosis, it was localized in the cytoplasm of early to late spermatocytes and then translocated into the nucleus just before meiotic division. After meiosis, it appeared in spermatids, starting from the acrosomal vesicles, moving to the nuclear membrane and then to the caudal end as the spermatids elongated, and finally relocating into the cytoplasm. Oxidative stress by cobalt chloride, as well as by diethylmaleate, induced premature translocation of tesmin from the cytoplasm to the nucleus and apoptotic morphology in spermatocytes. A study on the mechanism of shuttling of tesmin between nucleus and cytoplasm is now intensively under way in this lab.

We recently observed tesmin is phosphorylated in testis of mouse and rat. Furthermore, in a cultured germ cell line (GC2 cells) transfected with mouse tesmin cDNA, tesmin was also phosphorylated. A treatment of the cells with TPA, PKC (protein

kinase C) activator was found to stimulate phosphorylation of tesmin. Thus, tesmin is considered to play an important role in signal transduction pathways involved in the process of spermatogenesis and spermiogenesis, possibly multiple stages of sperm maturation and/or morphogenesis.

---

## Publications

---

\* 2004-2008

### [Original papers]

#### 2008

1. Yasuhiro Takenaka, Akira Yanagi, Hiromi Masuda, Youji Mitsui, Hiroshi Mizuno, and Nobuyuki Haga (2008). Random insertion of injected DNA molecules into the macronuclear chromosome of *Paramecium caudatum*. *Jpn. J. Protozool.* 41, 159-168.
2. Li DW, Onishi M, Kishino T, Matsuo T, Ogawa W, Kuroda T, Tsuchiya T. (2008). Properties and expression of a multidrug efflux pump AcrAB-KocC from *Klebsiella pneumoniae*. *Biol Pharm Bull.* 31. 577-582
3. Matsuo T, Chen J, Minato Y, Ogawa W, Mizushima T, Kuroda T, Tsuchiya T. (2008). SmdAB, a heterodimeric ABC-Type multidrug efflux pump, in *Serratia marcescens*. *J Bacteriol.* 190, 648-654.
4. Yasuhiro Takenaka, Youji Mitsui and Nobuyuki Haga (2008). Insertion of injected DNA molecules into the macronuclear chromosome of *Paramecium caudatum*. *J. Protozool.* (in Japanese). 41(1), 68-69.

#### 2007

1. Anno, K., Hayashi, A., Takahashi, T., Mitsui, Y., Ide, T., and Tahara, H. (2007). Telomerase activation induces elongation of the telomeric singlestranded overhang, but does not prevent chromosome aberrations in human vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 353: 926-932.
2. Yasuhiro Takenaka, Akira Yanagi, Hiromi Masuda, Youji Mitsui, Hiroshi Mizuno, and Nobuyuki Haga (2007). Direct observation of histone H2B-YFP fusion proteins and transport of their mRNA between conjugating *Paramecia*. *Gene* 395, 108-115.
3. Matsuo T, Hayashi K, Morita Y, Koterawasa M, Ogawa W, Mizushima T, Tsuchiya T, Kuroda T. (2007). VmeAB, an RND-type multidrug efflux transporter in *Vibrio parahaemolyticus*. *Microbiology.* 153(Pt 12), 4129-4137.

#### 2006

1. Kainou, T., Shinzato, T., Sasaki, K., Mitsui, Y., Giga-Hama, Y., Kumagai, H., Uemura, H. (2006). Spstg1, a new essential gene of *Schizosaccharomyces pombe*, is involved in carbohydrate metabolism. *Yeast* 23: 35-53.

#### 2005

1. Hiyama, K., Otani, K., Ohtaki, M., Satoh, K., Kumazaki, T., Takahashi, T., Mitsui, Y., Okazaki, Y., and Hayashizaki, Y., Omatsu, H., Noguchi, T., Tanimoto, K., and Nishiyama, M. (2005). Differentially expressed genes throughout the cellular immortalization processes are quite different between normal human fibroblasts and endothelial cells. *Int J Oncol.* 27(1) 87-95.
2. Katayama, K., Hashimoto, N., Tanaka, Y., Ozawa, T., Emi, Y., Ikeda, T., Katayama, M., Nomura, S., Kitajima, I., Nakano, T., and Imanaka, T. (2005). Identification of a novel amino acid deletion mutation and a very rare single nucleotide variant in a Japanese family with type I antithrombin deficiency. *Thromb Res.* 116(3), 215-221.



3. Tanaka, Y., Ueda, K., Ozawa, T., Kitajima, I., Okamura, S., Morita, M., Yokota, S., and Imanaka, T. (2005). Mutation study of antithrombin: the roles of disulfide bonds in intracellular accumulation and formation of russell body-like structures. *J Biochem. (Tokyo)* 137(3), 273-285.
4. Takahashi, T., Kawabe, T., Okazaki, Y., Itoh, C., Noda, K., Tajima, M., Satoh, M., Goto, M., Mitsui, Y., Tahara, H., Ide, T., Furuichi, Y., and Sugimoto, M. (2005). In vitro establishment of tumorigenic human B-lymphoblastoid cell lines transformed by Epstein-Barr virus. *DNA Cell Biol.* 24, 476.

#### **2004**

1. Kumazaki, T., Hiyama, K., Takahashi, T., Omatsu, H., Tanimoto, K., Noguchi, T., Hiyama, E., Mitsui, Y., and Nishiyama, M. (2004). Differential gene expressions during immortalization of normal human fibroblasts and endothelial cells transfected with human telomerase reverse transcriptase gene. *Int J Oncol.* 24(6), 1435-1442.

#### **[Review articles]**

1. Youji Mitsui (2006). "Immortalization of human cells" *Newton Mook, Mechanism of regulation of human body*, 62-63.
2. Yasuhiro Takenaka, Youji Mitsui (2006). "Teromere ends and DNA injury · repair" *Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology*, 30(1): 3-7.
3. Youji Mitsui (2005). "Telomerase plays an important role in cardiac myocytes." *Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology*, 29(3): 35-37.
4. Youji Mitsui, Tomoko Takahashi (2005). "Telomere and immortalization of human cells." *Anti-Aging Medicine*, 1(2): 41-48.
5. Youji Mitsui (2004). "Functional recovery of aged cells" *Gerontology*, 16(2): 15-17.

#### **[Books]**

1. Youji Mitsui (2006) "Science of anti-aging" pp207 Shinchou-shinsho.





### 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.

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

Rie Komori, Ph. D.

Assistant Professor since 2005

D.Sc. Nara Women's University, 2003

Previous position: Department of Etiology and Pathophysiology,  
National Cardiovascular Center Research Institute, postdoctoral  
researcher

Takanobu Kobayashi, M.Sc.

Research Associate since 2005

M.S. in Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science,  
2003

Previous position: Graduate School of Pharmaceutical Sciences,  
Tokyo University of Science, graduate student

### Research

#### ***I. 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.

#### ***II. Gene expression analysis of mouse embryonic carcinoma P19 cells induced to form neural cells. (Rie Komori 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 retinoic acid, 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 retinoic acid. We used Serial Analysis of Gene Expression (Long SAGE) and microarrays to explore large-scale gene expression and confirmed the sequential expression patterns of some genes over the course of 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.



### III. 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 via Hole Transfer.

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.

#### 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.

#### 3. 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.

### IV. Identification of novel low molecular compounds that inhibit binding of NF-κB to DNA (Takanobu Kobayashi)

The nuclear transcription factor-κB (NF-κB) is one of the central regulators of an organism's response to various stress signals. In response to an extracellular signal, NF-κB translocates into the nucleus, binds to DNA, and activates the transcription of specific genes. NF-κB regulates the transcription of a number of genes involved in immune and inflammatory pathways and in apoptosis. Dysregulation of NF-κB contributes to a variety of pathological conditions. Therefore, the down-modulators of NF-κB could have important therapeutic implications. One of the strategies for the down-regulation of NF-κB transcriptional activity is the specific inhibition of the DNA binding of NF-κB.

We have screened a virtual library using our structure-based computational screening method, thus enabling us to identify several compounds that inhibit DNA-NF-κB 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-κB interaction. We expect that these compounds may down-modulate the transcriptional function of NF-κB.

### V. The improvement in safety of oysters harvested in Shido Bay

Oysters cultured in Shido Bay are noted products in Sanuki city, and they are only for cooking. Oysters harvested in bad growing environment cause gastroenteritis if you eat them without cooking. The gastroenteritis is due to noroviruses or some kinds of bacteria contaminated in oyster gastrointestinal organs. To improve safety of oysters harvested in Shido Bay, we will research the growing environment of the oysters and investigate whether the oysters have pathogenic microorganism such as norovirus. Next, we will construct the new methods for removing pathogenic microorganism from oysters.



---

**Publications**

---

\* 2004-2008

**[Original papers]**

**2008**

1. Kino, K., Kobayashi, T., Arima, E., Komori, R., Kobayashi T., Miyazawa, H. (2008) Photoirradiation products of flavin derivatives, and the effects of photooxidation on guanine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, in press.
2. Kino, K., Sugiyama H, Miyazawa H. (2008) Molecular basis of guanine oxidation under UV-A/VIS radiation and its biological effects. *Progress in DNA Damage Research.*, 271-276.
3. Ikeda S., Kubota T., Kino, K., Okamoto A. (2008) Sequence dependence of fluorescence emission and quenching of doubly thiazole orange labeled DNA: effective design of a hybridization-sensitive probe. *Bioconjugate Chem.*, 19, 1719-1725.
4. Takahama, K., Kino, K., Arai, S., Kurokawa, R., Oyoshi, T. (2008) Identification of RNA binding specificity for the TET-family proteins. *Nucleic Acids Symp. Ser.* 52, 213-214.

**2007**

1. Kino, K., Miyazawa, H., Sugiyama, H. (2007) User-friendly synthesis and photoirradiation of a flavin-linked oligomer. *Genes Environment*, 29(1), 23-28.
2. Kitsunezaki, S., Komori, R., Harumoto, T. (2007) Bioconvection and front formation of *Paramecium tetraurelia*. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 76, 046301.
3. Yoshimori A, Sakai J, Sunaga S, Kobayashi T., Takahashi S, Okita N, Takasawa R, Tanuma S. (2007) Structural and functional definition of the specificity of a novel caspase-3 inhibitor, Ac-DNLD-CHO. *BMC Pharmacol.* 7: 8.

**2005**

1. Takagi, Y., Kitsunezaki, S., Ohkido, T., Komori, R. (2005) How *Paramecium* cells die under a cover glass? *Jpn. J. Protozool.*, 38(2), 153-161.
2. Komori, R., Sato, H., Harumoto, T., Takagi, Y. (2005) A new mutation in the timing of autogamy in *Paramecium tetraurelia*. *Mech. Ageing Dev.*, 126(6-7), 752-759.
3. Yamamoto, N., Komori, R., Takagi, Y. (2005) Abrupt increase in UV sensitivity at late log-phase of growth in *Paramecium tetraurelia*. *J. Eukaryot. Microbiol.*, 52(3), 218-222.

**2004**

1. Komori, R., Harumoto, T., Fujisawa, H., Takagi, Y. (2004) A *Paramecium tetraurelia* mutant that has long autogamy immaturity period and short clonal life span. *Mech. Ageing Dev.*, 125(9), 603-613.
2. Kino, K., Sugasawa, K., Sugiyama, H., Miyazawa, H., Hanaoka, F. (2004) The base excision repair reaction of oxazolone with hOGG1. *Photomed. Photobiol.* 26, 41-42.
3. Kino, K., Ito, N., Sugasawa, K., Sugiyama, H., Hanaoka, F. (2004) Translesion synthesis by human DNA polymerase  $\epsilon$  across oxidative products of guanine. *Nucleic Acids Symp. Ser.* 48, 171-172.
4. Kino, K., Shimizu, Y., Sugasawa, K., Sugiyama, H., Hanaoka, F. (2004) Nucleotide excision repair of 5-formyluracil in vitro is enhanced by the presence of mismatched bases. *Biochemistry* 43 (10), 2682-2687.
5. Sunaga S, Kobayashi T., Yoshimori A, Shiokawa D, Tanuma S. (2004) A Novel Inhibitor that protects Apoptotic DNA Fragmentation catalyzed by DNase gamma. *Biochem Biophys Res Commun.*, 325, 1292-7.
6. Shiokawa D, Matsushita T, Kobayashi T., Matsumoto Y, Tanuma S. (2004). Characterization of the human DNAS1L2

**[Review articles]**

1. Kino, K., Miyazawa, H., Sugiyama, H. (2008). Simple synthesis of a flavin-linked oligomer and analysis of photoreaction. *Vitamine*, 82, 35-37.
2. Kino, K., Sugiyama, H. (2005). UVR-induced G-C to C-G transversions from oxidative DNA damage. *Mutat. Res.*, 571, 22-42.
3. Bando, T., Kino, K., Miyazawa, H., Sugiyama, H. (2005). The possibility of sequence-specific DNA alkylation toward therapeutic drugs. *Pharm. Regul. Sci.*, 36 (1), 1-12. (Japanese)





#### Staff

Koichi Tamoto, Ph.D.

Professor since 2005.

Previous position: Associate Professor at Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido.

Hiromi Nochi, Ph.D.

Associate Professor since 2006.

Previous position: Lecturer at Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido.

Yoshimitsu Kiriyama, Ph.D.

Assistant Professor since 2005.

Previous position: Postdoctoral Researcher at McGill University Health Centre (Canada).

#### Research

##### **I. Analysis of the molecular mechanism by which lysophospholipids regulate inflammatory responses in RA synovial cells.**

Investigators: Hiromi Nochi and Koichi Tamoto

In this study, we assessed the role of lysophosphatidic acid (LPA) in COX-2 induction using synovial fluid of RA patients in fibroblast-like RA synovial cells. We found that synovial fluid from RA patients stimulated COX-2 induction, which was associated with prostaglandin  $E_2$  production, in RA synovial cells. The synovial fluid-induced responses were inhibited by pertussis toxin,  $G_{i/o}$  protein inhibitor, and by Ki16425, antagonist for LPA receptors ( $LPA_1$  and  $LPA_3$ ). Indeed, LPA effectively induced COX-2 expression and prostaglandin  $E_2$  production. The LPA-induced actions were markedly inhibited by pertussis toxin and Ki16425. Furthermore, LPA synergistically enhanced IL-1-induced COX-2 expression and prostaglandin  $E_2$  production in a manner sensitive to pertussis toxin and Ki16425. RA synovial cells abundantly expressed  $LPA_1$  receptor compared with other LPA receptor subtypes. The LPA content in RA synovial fluid was just the threshold to induced the action. However, RA synovial fluid contained an LPA-producing enzyme, autotaxin, and its substrate, lysophosphatidylcholine. Indeed, the LPA level in the synovial fluid increased several fold during the incubation of synovial fluid under the similar condition used for analysis of COX-2 induction. These results demonstrated that LPA existing in the RA synovial fluid plays a critical role in COX-2 induction in collaboration with inflammatory cytokine, IL-1, in RA synovial cells. To examine details of the intracellular signaling mechanism by which COX-2 induction are regulated by LPA and IL-1, further

studies are now under way.

##### **II. Analysis of the mechanism by which anti-allergic agents regulate leukocyte functions through giant granule formation.**

Investigators: Yoshimitsu Kiriyama, Hiromi Nochi and Koichi Tamoto.

Membrane traffic, such as degranulation, endocytosis, exocytosis and vesicle fusion, plays an important role in leukocyte functions during inflammation and allergic responses. However, mechanisms of membrane traffic in leukocytes have not been fully clarified yet. During a course of studies on the action mechanisms of anti-allergic agents, we found that certain agents induced giant granule formation in leukocyte. The formation of giant granule was correlated with inhibition of inflammatory stimuli-induced  $[Ca^{2+}]_i$  increase and degranulation. Moreover, we found that high concentration of these agents induced autophagy as well. These results suggested that the observed inhibitory effect of anti-allergic agents in the inflammatory stimuli-induced  $[Ca^{2+}]_i$  increase and degranulation may be resulted from the formation of giant granule. Further studies on the mechanism of giant granule formation and autophagy induction are currently under way.

##### **III. Isolation and identification of active components in royal jelly which regulate cell growth of human osteosarcoma MG-63 cells.**

Investigators: Hiromi Nochi and Koichi Tamoto.

Royal jelly contains a variety of molecules biologically active towards various types of cells. We recently found that an water-soluble extract of royal jelly inhibited COX-2 expression and cellular proliferation in osteosarcoma MG-63 cells. To identify active components in royal jelly that regulate cellular proliferation of MG-63 cells, an water-soluble extract of royal jelly was separated by HPLC using 0.1% trifluoroacetic acid containing a decreasing concentration of acetonitril as eluate. The molecular structure of substances thus isolated was analysed by Q-ToF Micromass and  $^1H$ -NMR. The structures of 10 substances were determined. One substance identified were found to be a noble active component in royal jelly that inhibits cellular proliferation by inducing  $G_0/G_1$  cell cycle arrest in MG-63 cells. These results suggest that the noble compound existing in royal jelly might be a useful therapeutic agent for treatment of bone cancer. Further studies on the action mechanism of the compound are now under way. (Collaborations with Dr. Osamu Shirota and Dr. Setsuko Sekita, Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry, Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University)

---

Publications

---

\* 2004-2008

[Original papers]

**2008**

1. Tomura, H., Wang, J. Q., Liu, J. P., Komachi, M., Damirin, A., Mogi, C., Tobo, M., Nochi, H., Tamoto, K., Im, D. S., Sato K., and Okajima F. (2008). Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E<sub>2</sub> production in response to acidic pH through OGR1 in a human osteoblastic cell line. *J. Bone Miner. Res.*, 23, 1129-1139.

2. Nochi, H., Tomura, H., Tobo, M., Tanaka, N., Sato K., Shinozaki, T., Kobayashi, T., Takagishi, K., Ohta, H., Okajima, F., and Tamoto, K. (2008). Stimulatory role of lysophosphatidic acid in COX-2 induction by synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis in fibroblast-like synovial cells. *J. Immunol.*, 166, 2317-2322.

**2006**

1. Nochi, H., Shinomiya T., and Tamoto, K. (2006). Characterization of hyaluronan-binding proteins on guinea pig polymorphonuclear leukocytes: Possible involvement of complement receptor type 3 (CR3, CD11b/CD18) in the hyaluronan-leukocyte interaction. *J. Biochem.*, 139, 59-70.

**2005**

1. Zhong B., Tajima M., Takahara H., Nochi, H., Tamoto, K., Tamura N., Kobayashi S., Tamura Y., Ikeda M., Akimoto T., Yoshino S., Hashimoto H. (2005). Inhibitory effect of mizoribine on matrix metalloproteinase-1 production in synovial fibroblasts and THP-1 macrophages. *Mod. Rheumatol.*, 15, 264-268.

2. Damirin A., Tomura H., Komachi M., Tobo M., Sato K., Mogi C., Nochi, H., Tamoto, K., Okajima F. (2005). Sphingosine 1-phosphate receptors mediate the lipid-induced cAMP accumulation through cyclooxygenase-2/prostaglandin I<sub>2</sub> pathway in human coronary artery smooth muscle cells. *Mol. Pharmacol.*, 67, 1177-1185.

3. Sato K., Malchinkhuu E., Muraki T., Ishikawa K., Hayashi K., Tosaka M., Mochiduki A., Inoue K., Tomura H., Mogi C., Nochi, H., Tamoto, K., Okajima F. (2005). Identification of autotaxin as a neurite retraction-inducing factor of PC12 cells in cerebrospinal fluid and its possible sources. *J. Neurochem.*, 92, 904-914.

4. Nochi, H., Yagi N., Oda Y., Iwadate K., Tamoto, K., Sekikawa H. (2005). Bioequivalence test of new high-molecular-weight hyaluronan preparation that can be stored at room temperature. *Jpn. Pharmacol. Ther.* 33, 303-312 (in Japanese).

**2004**

1. Yamada T., Sato K., Komachi M., Malchinkhuu E., Tobo M., Kimura T., Kuwabara A., Yanagita Y., Ikeya T., Tanahashi Y., Ogawa T., Ohwada S., Morishita Y., Ohta H., Im DS., Tamoto, K., Tomura H., Okajima F. (2004). Lysophosphatidic acid (LPA) in malignant ascites stimulates motility of human pancreatic cancer cells through LPA1. *J. Biol. Chem.*, 279, 6595-6605.

2. Hiromi, N., Tanaka N., Tamoto, K. (2004). Anti-inflammatory and analgesic effects of high-molecular-weight hyaluronic acids: action mechanism which control interleukin-1-induced cyclooxygenase-2 expression in articular synovial cells. *Clin. Rheumatol.* 16, 383-394 (in Japanese).

3. Takizawa M., Yatabe T., Okada A., Shiomi T., Nochi, H., Tamoto, K., Okada Y. (2004). Effect of high-molecular weight hyaluronic acid on expression and aggrecanase activity of ADAMTS4 (Aggrecanase-1) in articular chondrocytes. *Clin. Rheumatol.* 16, 265-270 (in Japanese).

[Others]

1. Nochi, H., Tanaka N., Tamoto K. (2005). Action mechanism of high-molecular-weight hyaluronan in inflammatory responses: High-molecular-weight hyaluronan is a modest giant. *Clin. Rheumatol.* 17, 118-125 (in Japanese).





## Staff

Yutaka Kirino, Ph.D., Professor

1972 Ph.D. in Physical Chemistry from the University of Tokyo

1972 JSPS Postdoctoral Fellow, the University of Tokyo

1973 Postdoctoral Fellow at Carnegie-Mellon University

1975 Assistant Professor and then Associate Professor at the University of Tokyo

1985 Professor at Kyushu University

1993-2005 Professor, School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

2001-2004 Dean, School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

2005 Executive Vice-President for Research, The University of Tokyo

2006 Professor and President, Tokushima Bunri University  
Professor Emeritus, The University of Tokyo

Yoshiichiro Kitamura, Ph.D., Instructive Professor

2002 Ph.D. in Engineering, Keio University

2002 Assistant Professor, Keio University

2005 Instructive Professor, Tokushima Bunri University

Yasushi Kishimoto, Ph.D., Assistant 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

Takashi Kubota, Assistant Professor

2005 Ph.D. in Pharmacology from Kyushu University

2005 Assistant Professor, Tokushima Bunri University

## 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 the 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 $\delta 2^{-/-}$  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 $\delta 2^{-/-}$  mice. GluR $\delta 2^{-/-}$  mice whose dorsal hippocampi were aspirated exhibit severe learning impairment in the trace 0 paradigm experiments, while control GluR $\delta 2^{-/-}$  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 $\delta 2^{-/-}$  mice that receive post-training hippocampal lesions retain the memory as well as the control GluR $\delta 2^{-/-}$  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.

---

### Publications in 2004-2008

---

#### [Original papers and review articles]

#### 2008

1. Aonuma, H., Kitamura, Y., Niwa, K., Ogawa, H., Oka K. (2008). Nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling in the local circuit of the cricket abdominal nervous system. *Neuroscience* 157, 749-761.
2. Yabumoto, T., Takanashi, F., Kirino, Y., Watanabe, S. (2008) “Nitric oxide is involved in appetitive but not aversive olfactory learning in the land slug *Limax valentianus*,” *Learn. Mem.*, 15(4): 229-232 .
3. Watanabe, S., Kirino, Y., Gelperin, A. (2008) “Neural and Molecular Mechanisms of Microcognition in *Limax*,” *Learn. Mem.*, 15(9): 633-642 .



4. Endo, S., Shutoh, F., Dinh, T.L., Okamoto, T., Ikeda, T., Suzuki, M., Kawahara, S., Yanagihara, D., Sato, Y., Yamada, K., Sakamoto, Y., Kirino, Y., Hartell, N.A., Yamaguchi, K., Itohara, S., Nairn, A., Greengard, P., Nagao, S., Ito, M. (2008) Dual involvement of G-substrate in motor learning revealed by gene deletion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (in press)
- 2007**
1. Wada, N., Kishimoto, Y., Watanabe, D., Kano, M., Hirano, T., Funabiki, K., and Nakanishi, S. (2007). Conditioned eyeblink learning is formed and stored without cerebellar granule cell transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104: 16690-16695.
  2. Kakizawa S, Kishimoto Y, Hashimoto K, Miyazaki T, Furutani K, Shimizu H, Fukaya M, Nishi M, Sakagami H, Ikeda A, Kondo H, Kano M, Watanabe M, Iino M, Takeshima H.(2007). Junctophilin-mediated channel crosstalk essential for cerebellar synaptic plasticity. *EMBO J* 26: 1924-1933.
  3. Kina, S., Tezuka, T., Kusakawa, S., Kishimoto, Y., Kakizawa, S., Hashimoto, K., Ohsugi, M., Kiyama, Y., Horai, R., Sudo, K., Kakuta, S., Iwakura, Y., Iino, M., Kano, M., Manabe, T., and Yamamoto, T. (2007). Involvement of protein-tyrosine phosphatase PTPMEG in motor learning and cerebellar long-term depression. *Eur J Neurosci* 26: 2269-2278.
  4. Iijima, T., Ogura, H, Takatsuki, K, Kawahara, S., Fujioka., M., , Kimura, Y., Bernstein, A., Okano, H., Kirino, Y., and Okano, H. (2007). Impaired motor functions in mice lacking the RNA-binding protein Hzf. *Neurosci Res* 58: 183-189.
  5. Watanabe, S., and Kirino, Y. (2007) Selective calcium imaging of olfactory interneurons in a land mollusk. *Neurosci Lett* 417: 246-249.
  6. Liu, P-S., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2007) Caffeine-induced modulation of network oscillation in a molluscan olfactory center. *Zool Sci* 24: 1247-1250.
- 2006**
1. Ito, I., Watanabe, S., and Kirino, Y. Air movement evokes electro-olfactogram oscillations in the olfactory epithelium and modulates the olfactory processing in a slug. *J Neurophysiol* 96, 1939-1948.
  2. Kishimoto, Y., and Kano, M. (2006). Endogenous cannabinoid signaling through the CB1 receptor is essential for cerebellum-dependent discrete motor learning. *J Neurosci* 26, 8829-8837.
  3. Fukunaga, S., Matsuo, R., Hoshino, S., and Kirino, Y. (2006). A novel kruppel-like factor is induced by neuronal activity and by sensory input in the central nervous system of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Neurobiol* 66,169-81.
  4. Kotani, S., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2006). Purkinje cell activity during classical eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs. *Brain Res* 1068, 70-81.
  5. Kishimoto, Y., Nakazawa, K., Tonegawa, S., Kirino, Y., and Kano, M. (2006). Hippocampal CA3 NMDA Receptors Are Crucial for Adaptive Timing of Trace Eyeblink Conditioned Response. *J Neurosci* 26, 1562-1570.
  6. Takehara-Nishiuchi, K., Nakao, K., Kawahara, S., Matsuki, N., and Kirino, Y. (2006). Systems Consolidation Requires Postlearning Activation of NMDA Receptors in the Medial Prefrontal Cortex in Trace Eyeblink Conditioning. *J Neurosci* 26, 5049 – 5058.
  7. Inoue, T., Murakami, M., Watanabe, S., Inokuma Y., and Kirino, Y. (2006). *In Vitro* Odor-Aversion Conditioning in a Terrestrial Mollusk,” *J Neurophysiol* 95, 3898-3903.
  8. Ito, I., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2006). Mapping of odor-related neuronal activity using a fluorescent derivative of glucose. *Neurosci Lett* 398, 224-229.
  9. Shirahata, T., Tsunoda, M., Santa, T., Kirino, Y., and Watanabe, S. (2006). Depletion of serotonin selectively impairs short-term memory without affecting long-term memory in odor learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 267-270.
  10. Kasai, Y., Watanabe, S., Kirino, Y., and Matsuo, R. (2006). The procererebrum is necessary for odor-aversion learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 482-488.
  11. Homma, K., Kitamura, Y., Ogawa, H., and Oka, K. (2006). Serotonin induces the increase in intracellular Ca<sup>2+</sup> which enhances neurite outgrowth in PC12 cells via the activation of 5-HT<sub>3</sub> receptors and voltage-gated calcium channels. *J Neurosci Res* 84, 316-325.
- 2005**
1. Asaumi, M., Iijima, K., Sumioka, A., Ando-Iijima, K., Kirino, Y., Nakaya, T., and Suzuki, T. (2005). Interaction of N-terminal acetyltransferase with the cytoplasmic domain of  $\beta$ -amyloid precursor protein and its effect on A $\beta$  secretion. *J Biochem* 137, 147-155.
  2. Sakamoto, T., Takatsuki, K., Kawahara, S., Kirino, Y., Niki, H., Mishina, M. (2005). Role of hippocampal NMDA receptors in trace eyeblink conditioning. *Brain Res* 1039, 130-136.
  3. Murakami, M., Kashiwadani, H., Kirino, Y., and Mori, K. (2005). State-Dependent Sensory Gating in Olfactory Cortex. *Neuron* 46, 285-296.
  4. Kato, Y., Takatsuki, K., Kawahara, S., Fukunaga, S., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2005). NMDA receptors play important roles in acquisition and expression of the eyeblink conditioned response in glutamate receptor subunit  $\delta$ 2 mutant mice. *Neuroscience* 135, 1017-1023.
  5. Takehara-Nishiuchi, K., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2005). NMDA receptor-dependent processes in the medial prefrontal cortex are important for acquisition and early stage of consolidation during trace but not delay eyeblink conditioning. *Learn Mem* 12, 606-614.

## Laboratory of Neurobiophysics

6. Takatsuki, K., Kawahara, S., Mishina, M., and Kirino, Y. (2005). Characterization of hippocampal theta rhythm in wild-type mice and glutamate receptor subunit  $\delta 2$  mutant mice during eyeblink conditioning with a short trace interval. *Brain Res* 1063, 159-167.
  7. Kubota, T., Shindo, Y., Tokuno, K., Komatsu, H., Ogawa, H., Kudo, S., Kitamura, Y., Suzuki, K., and Oka, K. (2005). Mitochondria are intracellular magnesium stores: investigation by simultaneous fluorescent imagings in PC12 cells. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Res* 1744, 19-28.
  8. Watanabe, H., Takaya, T., Ogawa, H., Kitamura, Y., and Oka, K. (2005). Influence of mRNA and protein synthesis inhibitors on the long-term memory acquisition of classically conditioned earthworms. *Neurobiol Learn Mem* 83, 151-157.
  9. Komatsu, H., Miki, T., Citterio, D., Kubota, T., Shindoh, Y., Kitamura, Y., Oka, K., and Suzuki, K. (2005). Single molecular multianalyte ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) fluorescent probe and applications to bioimaging. *J Am Chem Soc* 127, 10798-10799.
  10. Komatsu, H., Iwasawa, N., Citterio, D., Suzuki, Y., Kubota, T., Tokuno, K., Kitamura, Y., Oka, K., and Suzuki, K. (2004). Design and synthesis of highly-sensitive and-selective fluorescein-derived magnesium fluorescent probes and application to intracellular 3D- $\text{Mg}^{2+}$  imaging. *J Am Chem Soc* 126, 16353-16360.
  11. Kubota, T., Shindo, Y., Tokuno, K., Komatsu, H., Ogawa, H., Kitamura, Y., Suzuki, K., and Oka, K. (2004). Investigation of intracellular magnesium mobilization pathways I PC12 cells B simultaneous Mg-Ca fluorescent imaging. *J Am College of Nutrition* 23, 742S-4S.
  12. Yamaguchi, T., Kubota, T., Kanematsu, T., Nakayama, K., Hirata, M., and Yamamoto, T. (2004). Hypersensitivity to pentylenetetrazol-induced convulsion in mice lacking the PLC-related inactive protein-1. *Brain Res* 1025, 237-240.
  13. Yamaguchi, T., Kubota, T., Watanabe, S., and Yamamoto, T. (2004). Activation of brain prostanoid EP3 receptors via arachidonic acid cascade during behavioral suppression induced by Delta8-tetrahydrocannabinol. *J Neurochem* 88, 148-154.
- 2004**
1. Murakami, M., Watanabe, S., Inoue, T., and Kirino, Y. (2004) Odor-evoked responses in the olfactory center neurons in the terrestrial slug. *J Neurobiol* 58, 369–378.
  2. Shirahata, T., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2004). Distribution of serotonin-like immunoreactive neurons in the slug *Limax valentianus*. *Cell Tissue Res* 315, 285-290.
  3. Inoue, T., Inokuma, Y., Watanabe, S., and Kirino, K. (2004). *In Vitro* Study of Odor-Evoked Behavior in a Terrestrial Mollusk. *J Neurophysiol* 91, 372-381.
  4. Watanabe, S., Shimozono S., and Kirino, Y. (2004). Optical Recording of Oscillatory Neural Activities in the Molluscan Brain. *Neurosci Lett* 359, 147-150.
  5. Ito, I., Kimura, T., Watanabe, S., Kirino Y., Ito, E. (2004). Modulation of Two Oscillatory Networks in the Peripheral Olfactory System by  $\gamma$ -Aminobutyric Acid, Glutamate, and Acetylcholine in the Terrestrial Slug *Limax marginatu*. *J Neurobiol* 59, 304-318.
  6. Takehara, T., Kwahara, S., Munemoto, Y., Kuriyama, H., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2004). The N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type glutamate receptor GluR $\epsilon 2$  is important for delay and trace eyeblink conditioning in mice. *Neurosci Lett* 364, 43-47.
  7. Sakura, M., Kabetani, M., Watanabe, S., and Kirino, Y. (200). Impairment of olfactory discrimination by blockade of nitric oxide activity in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Neurosci Lett* 370, 257-261.
  8. Yasui, K., Matsuo, R., and Kirino, Y. (2004). Onset of amnesia is delayed with a decrease in inhibition of protein synthesis during odor-taste associative learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Zool Sci* 21, 1163-1166.
  9. Mizutani, K., Shimoi, T., Kitamura, Y., Ogawa, H., Oka, K. (2004). Modulation of motor patterns by sensory feedback during earthworm locomotion. *Neurosci Res* 48, 457-462.

### [Books]

1. Kitamura, Y., Kobayashi, H., Tanishita, K., and Oka, K. (2004). *In vivo* NO measurements using a microcoaxial electrode, *Nitric Oxide Protocols 2nd ed. (Methods in Molecular Biology, Vol. 279)*, Humana Press, pp. 35-44.





**Staff**

Shiro Konishi, Ph. D.

Professor since 2006

Visiting Professor of Nanyang Technological University

Ph.D. in Tokyo Medical and Dental University, 1973

Takashi Tominaga, Ph.D.

Associate Professor since 2005

Visiting Scientist at RIKEN Brain Science Institute (BSI)

D.Sc. in University of Tsukuba, 1994

Toshihiko Kuriu Ph. D.

Assistant Professor since 2006

Ph. D. in Oosaka University, 1998

Takayoshi Masuoka Ph. D.

Assistant Professor since 2008

Ph. D. in Okayama University, 2008

Yutaka Naitoh, Ph. D.

Guest Visiting Professor since 2006

Zhu Xiaoming, Ph.D.

Postdoctoral Fellow since 2007

Keiko Tokumaru

Research Assistant since 2006

Yoko Tominaga

Research Assistant since 2006

**Research**

Since the opening of the Institute of Neuroscience, Tokushima Bunri University April, 2007, we have set out a collaborative research project aiming at etiology and early diagnosis of Alzheimer disease. Since October 2008, our application to the Grant for the Promotion of the Advancement of Education and Research in Graduate Schools has been approved by MEXT as a 5 year-project on Alzheimer disease research. We had a kick-off meeting of this project December 2008 in Shodo-shima for discussing the direction of our research.

In the Neurophysiology lab, we focused on four topics in neuroscience: (1) the cellular and molecular mechanisms underlying plasticity at inhibitory GABAergic synapses in the

central nervous system (CNS); (2) optical imaging of excitatory and inhibitory synaptic activities in the brain using voltage-sensitive dyes; (3) the molecular mechanisms for GABA receptor trafficking into inhibitory synaptic sites; and (4) the search for lead compounds that have therapeutic potential in the mental disorders associated with GABAergic synapses.

Numerous brain functions depend on the balance between excitatory and inhibitory synaptic activity in the CNS. Any changes in synaptic transmission therefore seriously affect brain function, often leading to neurological and mental disorders. In particular, GABAergic inhibitory synapses play a pivotal role in a number of mental disorders, which is reflected in the fact that one group of GABA receptor enhancers, benzodiazepines, includes the most frequently prescribed CNS drugs worldwide. Thus, elucidation of the mechanisms underlying regulation of the strength of inhibitory neurotransmission at GABAergic synapses provides not only basic information about brain mechanisms, but also may suggest critical strategies in the search for drug targets in mental disorders such as severe anxiety, depression and cognitive dysfunction.

Recently, we have been interested in the mechanisms underlying control of inhibitory neurotransmission at GABAergic synapses and have found three novel and distinct modes of synaptic modulation in the cerebellar cortex. First, the monoamines noradrenaline and serotonin, released from afferent inputs originating from the brainstem, elicit short-term and long-term enhancement of GABA release at inhibitory synapses between cerebellar interneurons and Purkinje cells, the sole output neuron from the cerebellar cortex. In short-term enhancement, activation of  $\beta_2$ -adrenergic receptors in the nerve terminal of interneurons by noradrenaline leads to an acceleration of hyperpolarization- and cyclic nucleotide-gated cation (HCN) channels and depolarizes interneurons, which in turn causes repetitive action potentials and an increase in the frequency of spontaneous GABA release from the nerve terminals of interneurons. In long-term enhancement, the  $\beta_2$ -adrenergic receptor activation couples to stimulation of cyclic AMP-dependent protein phosphorylation and thereby enhances action potential-induced GABA release via protein kinase A-dependent increases in  $Ca^{2+}$  sensitivity of the release machinery, as well as the size of the readily releasable pool of GABA in the interneuron nerve terminal (Saitow et al., 2000, 2005). In addition to this presynaptic regulation of GABAergic inhibitory neurotransmission, ATP has been shown to enhance GABAergic transmission through a postsynaptic mechanism in which activation of P2Y-type purinergic receptors by ATP and its metabolites increases the sensitivity of GABA<sub>A</sub> receptors in Purkinje cells (Saitow et al., 2004; Ono et al., 2006).



## Laboratory of Neurophysiology

Second, the cerebellar GABAergic synapse between interneurons and Purkinje cells is under the control of presynaptic inhibition induced by the excitatory neurotransmitter, possibly glutamate, released from the climbing fiber input (Satake et al., 2000). The climbing fiber transmitter not only excites Purkinje cells but also acts on AMPA-type glutamate receptors in the presynaptic nerve terminal of interneurons to inhibit GABA release (Satake et al., 2004, 2006). The climbing fiber transmitter-mediated inhibition of GABA release is caused by inhibition of voltage-gated  $Ca^{2+}$  channels in the presynaptic terminal following activation of AMPA receptors (Rusakov et al., 2005). Therefore, the climbing fiber transmitter glutamate spills out of the synaptic cleft and reaches the presynaptic terminal of interneurons, thereby inhibiting GABA release through activation of AMPA receptors coupling to inhibition of  $Ca^{2+}$  channels in the nerve terminals.

A third form of novel synaptic mechanism that we found around cerebellar GABAergic synapses is cross-talk between GABA<sub>B</sub> receptors and Group I type metabotropic glutamate receptors (mGluR1); GABA released from interneurons acts on GABA<sub>B</sub> receptors expressed in the periphery of nearby excitatory synapses (peri-synaptic regions) between parallel fibers and Purkinje cells and enhances mGluR1-mediated slow synaptic excitation in Purkinje cells (Hirono et al., 2001). Therefore, under certain circumstances, GABA appears to elicit an excitatory action following cross-talk between its own receptors and metabotropic glutamate receptors. Furthermore, because mGluR1 is critically involved in synaptic plasticity, it is highly likely that a combination of GABA<sub>B</sub> receptors and its selective ligands is a promising therapeutic target for cognitive dysfunction.

As exemplified above, the strength of inhibitory neurotransmission at GABAergic synapses in the CNS is modulated by multiple regulatory mechanisms, which will likely yield clues for developing therapeutics for the treatment of CNS diseases. Based on these findings and considerations, our aims include: (1) to further elucidate the cellular and molecular mechanisms that underlie synaptic modulation of inhibitory GABAergic transmission, and (2) to devise a drug screening system to search for potential lead compounds that fit the profile of GABA synapse enhancers. We are utilizing three approaches: (1) thin brain slices from rats mice combined with electrophysiological techniques using patch-clamp recordings, allow us to study the properties of GABAergic inhibitory synapses, both physiologically and pharmacologically; (2) optical recording of neuronal activity in the brain using VSDs (voltage-sensitive dyes), provides not only spatial information about brain activity but also a powerful means for screening neuron/synapse-acting compounds; and (3) primary cultures of neurons dissociated from the brain combined with confocal imaging and electrophysiology, which allow us to study the molecular mechanisms of GABA<sub>A</sub> receptor delivery into inhibitory synaptic sites.

Combining these three different experimental approaches, we

are now characterizing the synaptic mechanisms associated with the control at GABAergic inhibitory synapses as well as the neural mechanisms of learning and memory formation in the brain. We are pursuing the four research projects described above in order to gain further understanding of the brain mechanisms, which may lead to drug therapies for neurological and mental disorders caused by dysfunction of central GABAergic inhibitory synapses.

---

### Publications

---

\* 2004-2008

#### 2008

1. Koganezawa, N., Taguchi, A., Tominaga, T., Ohara, S., Tsutsui, K., Witter, M.P., and Iijima, T. (2008). Significance of the deep layers of entorhinal cortex for transfer of both perirhinal and amygdala inputs to the hippocampus. *Neurosci Res* 61, 172-181.
2. Masuoka, T., Saito, S., and Kamei, C. (2008). Role of hippocampal ionotropic glutamate receptors on H1 antagonist-induced memory deficit in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 197, 107-114.
3. Nakazawa, T., Kuriu, T., Tezuka, T., Umemori, H., Okabe, S., Yamamoto, T. (2008). Regulation of dendritic spine morphology by an NMDA receptor-associated Rho GTPase-activating protein, p250GAP. *J Neurochem* 105(4), 1384-1393.

#### 2007

1. Kajiwarara, R., Tominaga, T., and Takashima, I. (2007). Olfactory information converges in the amygdaloid cortex via the piriform and entorhinal cortices: observations in the guinea pig isolated whole-brain preparation. *Eur J Neurosci* 25, 3648-3658.
2. Abe, I., Abe, T., Lou, W., Masuoka, T., and Noguchi, H. (2007) Site-directed mutagenesis of conserved aromatic residues in rat squalene epoxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 352(1), 259-263.
3. Masuoka, T., and Kamei, C.. (2007) Role of hippocampal H<sub>1</sub> receptors in radial maze performance and in hippocampal theta activity in rats. *Brain Res Bull* 73(4-6), 231-237.
4. Sun, X.L., Ito, H., Masuoka, T., Kamei, C., and Hatano, T. (2007) Effect of *polygala tenuifolia* root extract on scopolamine-induced impairment of rat spatial cognition in an eight-arm radial maze task *Biol Pharm Bull* 30(9), 1727-1731.
5. Mikami, A., Masuoka, T., Yasuda, M., Yamamoto, Y., and Kamei, C. (2007) Participation of cholinergic system in memory deficits induced by blockade of hippocampal mGlu<sub>1</sub> receptors. *Eur J Pharmacol* 575(1-3), 82-86.
6. Masuoka, T., Mikami, A., Yasuda, M., Shinomiya, K., and Kamei, C. (2007) Effects of histamine H<sub>1</sub> receptor antagonists on the hippocampal theta rhythm during spatial memory performance in rats. *Eur J Pharmacol* 576(1-3), 77-82.

#### 2006

1. Satake, S., Song, S. Y., Cao, Q., Satoh, H., Rusakov, D. A., Yanagawa, Y., Ling, E. A., Imoto, K., and Konishi, S. (2006). Characterization of AMPA receptors targeted by the climbing fiber transmitter mediating presynaptic inhibition of GABAergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *J Neurosci* 26, 2278-2289.
2. Nagano, M., Saitow, F., Haneda, E., Konishi, S., Hayashi, M., and Suzuki, H. (2006). Distribution and pharmacological characterization of primate NK-1 and NK-3 tachykinin receptors in the central nervous system of the rhesus monkey.



Br J Pharmacol 147, 316-323.

3. Kuriu, T., Inoue, A., Bito, H., Sobue, K., and Okabe, S. (2006). Differential control of postsynaptic density scaffolds via actin-dependent and -independent mechanisms. *J Neurosci* 26, 7693-7706.
4. Masuoka, T., Fujii, Y., and Kamei, C. (2006) Effect of scopolamine on the hippocampal theta rhythm during an eight-arm radial maze task in rats. *Eur J Pharmacol* 539(1-2), 76-80.
5. Masuoka, T., Fujii, Y., and Kamei, C. (2006) Participation of the hippocampal theta rhythm in memory formation for an eight-arm radial maze task in rats. *Brain Res* 1103(1), 159-163.
6. Masuoka, N., Sugiyama, H., Ishibashi, N., Wang, D.H., Masuoka, T., Kodama, H., and Nakano, T. (2006) Characterization of acatalasemic erythrocytes treated with low and high dose hydrogen peroxide: Hemolysis and aggregation. *J Biol Chem* 281, 21728-21734.
7. Takiguchi, A., Masuoka, T., Yamamoto, Y., Mikami, A., and Kamei, C. (2006) Potentiation of ethanol in spatial memory deficits induced by some benzodiazepines. *J Pharmacol Sci* 101(4), 325-328.

#### 2005

1. Saitow, F., Suzuki, H., and Konishi, S. (2005). beta-Adrenoceptor-mediated long-term up-regulation of the release machinery at rat cerebellar GABAergic synapses. *J Physiol* 565, 487-502.
2. Saitow, F., Murakoshi, T., Suzuki, H., and Konishi, S. (2005). Metabotropic P2Y purinoceptor-mediated presynaptic and postsynaptic enhancement of cerebellar GABAergic transmission. *J Neurosci* 25, 2108-2116.
3. Rusakov, D. A., Saitow, F., Lehre, K. P., and Konishi, S. (2005). Modulation of presynaptic Ca<sup>2+</sup> entry by AMPA receptors at individual GABAergic synapses in the cerebellum. *J Neurosci* 25, 4930-4940.
4. Mann, E. O., Tominaga, T., Ichikawa, M., and Greenfield, S. A. (2005). Cholinergic modulation of the spatiotemporal pattern of hippocampal activity in vitro. *Neuropharmacology* 48, 118-133.
5. Iwamoto, M., Sugino, K., Allen, R. D. and Naitoh, Y. (2005) Cell volume control in *Paramecium*: factors that activate the control mechanisms. *J. Exp. Biol.* **208**, 523-537.
6. Shinomiya, K., Inoue, T., Utsu, Y., Tokunaga, S., Masuoka, T., Ohmori, A., and Kamei, C. (2005) Effects of kava-kava extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. *Psychopharmacology (Berl)* 180(3), 564-569.
7. Shinomiya, K., Inoue, T., Utsu, Y., Tokunaga, S., Masuoka, T., Ohmori, A., and Kamei, C. (2005) Hypnotic activities of chamomile and passiflora extracts in sleep-disturbed rats. *Biol Pharm Bull* 28(5), 808-810.

#### 2004

1. Satake, S., Saitow, F., Rusakov, D., and Konishi, S. (2004). AMPA receptor-mediated presynaptic inhibition at cerebellar GABAergic synapses: a characterization of molecular mechanisms. *Eur J Neurosci* 19, 2464-2474.
2. Nagai, T., Yamada, S., Tominaga, T., Ichikawa, M., and Miyawaki, A. (2004). Expanded dynamic range of fluorescent indicators for Ca(2+) by circularly permuted yellow fluorescent proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 10554-10559.
3. Ikeda, M., Suzuki, S., Kishio, M., Hirono, M., Sugiyama, T., Matsuura, J., Suzuki, T., Sota, T., Allen, C. N., Konishi, S., and Yoshioka, T. (2004). Hydrogen-deuterium exchange effects on beta-endorphin release from AtT20 murine pituitary tumor cells. *Biophys J* 86, 565-575.

#### [Review articles]

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*. CRC Press, David H. Evans ed. (in press)

2. Konishi, S., Ono Y., Zhu X.-M., Kuriu, T., Tominaga, T. and Saitow F. (2007) Neuron-Glia Communication: Involvements of Glial Cells in Synaptic Transmission. In *Trends in Glia Research – Basic and Applied*, edit. by S. Thameem and Eng-Ang Ling, pp.139-152, Research Signpost, Kerala.

#### [Review Articles]

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*. CRC Press, David H. Evans ed.
2. Konishi, S., Ono Y., Zhu X.-M., Kuriu, T., Tominaga, T. and Saitow F. (2007) Neuron-Glia Communication: Involvements of Glial Cells in Synaptic Transmission. In *Trends in Glia Research – Basic and Applied*, edit. by S. Thameem and Eng-Ang Ling, pp.139-152, Research Signpost, Kerala.

#### [Presentations]

1. Konishi, S. (2008) Reciprocal interactions between excitatory and inhibitory synapses in the cerebellar cortex. In Symposium on "Modulation of Neurotransmission by Diffusible Factors" organized by Kano M., 85th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (Tokyo), March
2. Tominaga, T. and Tominaga, Y. (2008) The impact of GABAA-mediated inhibition in signal propagation of rat hippocampal slices examined with membrane potential response profiles of CA1 pyramidal cells with voltage-sensitive dye optical imaging. Program No. 136.7. 2008 Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2008. Online.
3. Taguchi, A., Koganezawa, N., Tominaga, T., Ohara, S., Tsutsui, K.-I., Witter, MP, Iijima, T. (2008) Significance of the deep layers of entorhinal cortex for transfer of both perirhinal and amygdala inputs to the hippocampus. Program No. 738.12. 2008 Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2008. Online.
3. Masuoka, T., Tokumar, K., Kuriu, T., Konishi, S. (2008) Crosstalk between GABA<sub>B</sub> receptors and group I metabotropic glutamate receptors in mouse dorsal root ganglion neurons. Neuroscience 2008, Society for Neuroscience 823.10, Washington, D.C., November.
4. Sun, X.L., Ito, H., Masuoka, T., Kamei, C., Hatano, T. (2008) Effect of Phenolic Compounds in Traditional Sino-Japanese Herbal Medicines on the Impairment of Rat Spatial Cognition. Phytochemical Society of North America Annual Meeting Washington, June





## Laboratory of Radiochemistry

### Staff

Hitoshi Taniguchi, Ph. D.

Professor since April 1, 2006

Professor emeritus of Yamaguchi University, 2006

(Formerly, Professor of Veterinary Radiology at Yamaguchi University)

D.Sc. Kyoto University, 1970

Shoji Ueki, Ph. D.

Assistant Professor since October 1, 2006

(Formerly, Post doctoral researcher at the graduate school of science, Osaka University)

Doctor of human and environmental studies, Kyoto University, 2002

### Research

In the laboratory of radiochemistry, there are three main research projects; two by Taniguchi and one by Ueki. The outline of each research project will be described in the following section.

#### Radiation chemical study of aqueous solutions of biomolecular and related compounds (by Taniguchi)

##### Spin trapping-ESR studies of unstable radicals (by Taniguchi)

Main research fields of Taniguchi belong to radiation chemistry of aqueous solutions of biomolecular and related compounds and physical chemistry of structure and reaction of short-lived radicals. In his early stage, unstable radicals formed in aqueous biomolecular solutions by irradiation of electron beam and gamma ray are detected and identified using ESR(electron spin resonance) absorption spectroscopy. The aim of these studies were to clarify the mechanism of radiation damage to a human body.

Hydroxyl radicals  $\cdot\text{OH}$  are considered to play much more important role in the radiation damage than hydrated electron  $e_{\text{aq}}^-$ . To pursue the reaction of  $\cdot\text{OH}$ , the following methods of  $\cdot\text{OH}$  formation are utilized: chemical reagent systems ( $\text{Ti}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{Ti}^{4+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ), UV irradiation system ( $\text{H}_2\text{O}_2 + h\nu \rightarrow 2 \cdot\text{OH}$ ), and gamma- or electron- irradiation systems ( $e_{\text{aq}}^- + \text{N}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{N}_2 + \text{OH}^-$  in  $\text{N}_2\text{O}$ -saturated aqueous solutions).

More recently, he is engaging in the collaborative research with Notre Dame Radiation Laboratory, U.S. using their in situ radiolysis- steady state and time-resolved ESR method.

In this method, direct information can be obtained about the short-lived radicals produced in electron irradiated aqueous

solutions.

Spin trapping method is also introduced to irradiated aqueous systems to detect unstable radicals rather indirectly. Kinetic information is indispensable to the strict application of spin trapping technique to the irradiated systems and some necessary information is added using time-resolved ESR.

#### The Study of the structure and the dynamics of proteins by means of site-directed spin-labeling ESR (by Ueki)

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.

Now we study the structure and the function of a protein called troponin on muscle thin filament, which controls the calcium induced muscle contraction. Cardiac troponin is a important protein in connection with heart failure. We especially investigate the relationship between the structure and the phosphorylation of cardiac troponin. The phosphorylation of cardiac troponin is a key mechanism of beta-adrenergic regulation in heart function. Recently, we focus on the study of the PKA phosphorylation of N-terminal domain of troponin I, and the consequential change of the interaction and the structure in troponin complex.

---

### Publications

---

\* 2004-2008

#### [Original papers]

##### 2008

1. Sato, Y., Hayashi, H., Okazaki, M., Aso, M., Karasawa, S., Ueki, S., Suemune, H. and Koga, N. (2008).

Water-proton relaxivities of DNA oligomers carrying TEMPO radicals., *Magn. Reson. Chem.* 46, 1055-1058.

##### 2007

1. Maeda, H., Wada, S., Ikeguchi, M., Minoura, N., Ueki, S. and Arata, T. (2007).

Degradation of DNA into 5'-monodeoxyribonucleotides in the presence of Mn(2+) ions. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 71, 2670-9.

**2006**

1. Aihara, T., Ueki, S., Nakamura, M., and Arata, T. (2006).  
Calcium-dependent movement of troponin I between troponin C and actin as revealed by spin-labeling EPR. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 340, 462-468.

**2005**

1. Ueki, S., Nakamura, M., Komori, T. and Arata, T. (2005).  
Site-directed spin labeling electron paramagnetic resonance study of the calcium-induced structural transition in the N-domain of human cardiac troponin C complexed with troponin I. *Biochemistry* 44, 411-416.
2. Nakamura, M., Ueki, S., Hara, H. and Arata, T. (2005).  
Calcium structural transition of human cardiac troponin C in reconstituted muscle fibers as studied by site-directed spin labeling. *J. Mol. Biol.* 348, 127-137.

**2004**

1. Sugata, K., Nakamura, M., Ueki, S., Fajer, P.G. and Arata, T. (2004). ESR reveals the mobility of the neck linker in dimeric kinesin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 314, 447-451.





*Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*

**Staff**

Takayoshi Oguma, Ph. D., Pharmacist

Professor since 2006

Ph. D. University of Tokyo, 1974

Yoshihisa Kato, Ph.D., Pharmacist

Associate Professor since 2006

Visiting Associate 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

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**

\* 2004-2008

**[Original papers]**

**2008**

1. Kato, Y., Ikushiro, S., Emi, Y., Tamaki, S., Suzuki, H., Sakaki, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2008). Hepatic UDP-glucuronosyltransferases responsible for glucuronidation of thyroxine in humans. *Drug Metab. Dispos.* 36, 51-55.
2. Kageyama, A., Fujino, T., Taki, Y., Kato, Y., Nozawa, Y., Ito, Y., and Yamada, S. (2008). Alteration of muscarinic and purinergic receptors in urinary bladder of rats with cyclophosphamide-induced interstitial cystitis. *Neuroscience Letters* 436, 81-84.
3. Endo, T., Hisamichi, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., and Koga, N. (2008). Hg, Zn and Cu levels in the muscle and liver of tiger sharks (*Galeocerdo cuvier*) from the coast of Ishigaki Island, Japan: Relationship between metal concentrations and body length. *Mar. Pollut. Bull.* 56, 1774-1780.
4. Haraguchi, K., Kato, Y., Atobe, K., Okada, S., Endo, T., Matsubara, F., and Oguma, T. (2008). Negative APCI-LC/MS/MS method for determination of natural persistent halogenated products in marine biota. *Anal. Chem.* 80, 9748-9755.
5. Kato, Y., Haraguchi, K., Kubota, M., Ikushiro, S., Sakaki, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2008). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by 4-OH-2,2',3,4',5',6'-heptachlorobiphenyl in mice. *Organohalogen Compds* 70, 1601-1604.
6. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Matsuoka, M., and Koga, N. (2008). Metabolism of 2,2',3,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB146) by liver microsomes from rats, hamsters and guinea pigs. *Organohalogen Compds* 70, 1185-1188.

**2007**

1. Kato, Y., Ikushiro, S., Takiguchi, R., Haraguchi, K., Koga, N., Uchida, S., Sakaki, T., Yamada, S., Kanno, J., and Degawa, M. (2007). A novel mechanism for polychlorinated biphenyl-induced decrease in serum thyroxine level in rats. *Drug Metab Dispos* 35, 1949-1955.
2. Emi, Y., Ikushiro, S., and Kato, Y. (2007). Thyroxine-metabolizing rat uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A7 is regulated by thyroid hormone receptor. *Endocrinology*, 148, 6124-6133.
3. Uchida, S., Kurosawa, S., Fujino (Oki), T., Kato, Y., Nanri, M., Yoshida, K., and Yamada, S. (2007). Binding activities by propiverine and its N-oxide metabolites of L-type calcium channel antagonist receptors in the rat bladder and brain. *Life Sci* 80, 2454-2460.
4. Koga, N., Matsuo, M., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., Ishii, T., Yano, M., and Ohta, H. (2007). Comparative study on nobiletin metabolism with liver microsomes from rats, guinea pigs and hamsters and rat cytochrome P450. *Biol Pharm Bull* 30, 2317-2323.
5. Koga, N., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., and Endo, T. (2007). The formation of a catechol metabolite of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. *Organohalogen Compds* 69, 1757-1760.
6. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Matsuoka, M., Endo, T., and Koga, N. (2007). The distribution of metabolites of

## Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

- 2,2',3,4,4',5',6-heptachlorobiphenyl (CB183) in rats and guinea pigs. *Organohalogen Compds* 69, 1761-1764.
7. Atoke, K., Ishida, T., Ishida, E., Hashimoto, K., Kobayashi, H., Yasuda, J., Aoki, T., Obata, K., Kikuchi, H., Akita, H., Asai, T., Harashima, H., Oku, N., and Kiwada, H. (2007). In vitro efficacy of a sterically stabilized immunoliposomes targeted to membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP). *Biol Pharm Bull* 30, 972-978.
  8. Nguyen, L.T., Atoke, K., Barichello, J.M., Ishida, T., and Kiwada, H. (2007). Complex formation with plasmid DNA increases the cytotoxicity of cationic liposomes. *Biol Pharm Bull* 30, 751-757.
  9. Atoke, K. (2007). Targeting of cancer and angiogenic endothelial cells by anti-MT1-MMP antibody-conjugated immunoliposomes. *Progress in Drug delivery system* 16, 27-32.
  10. Ohta, C., Matsuoka, M., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2007). Metabolism of 2,2',4,5,5',5-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes of rats, hamsters and guinea pig. *Fukuoka Acta Medica* 98, 236-244.
- 2006**
1. Kato, Y., Ikushiro, S., Takiguchi, R., Tamaki, S., Haraguchi, K., Sakaki, T., Yamada, S., Kanno, J., and Degawa, M. (2006). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by polychlorinated biphenyls in Wistar and Gunn rats. *Organohalogen Compds* 68, 1442-1445.
  2. Ikushiro, S., Emi, Y., Kato, Y., Yamada, S., and Sakaki, T. (2006). Monospecific antipeptide antibodies against human hepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A subfamily (UGT1A) isoforms. *Drug Metab Pharmacokinet* 21, 70-74.
  3. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Mari, O., and Koga, N. (2006). *In vitro* metabolism of 2,2',3,4,4',5',6-heptachlorobiphenyl (CB183) with liver microsomes from rats, guinea pigs and hamsters. *Organohalogen Compds* 68, 1733-1736.
  4. Ishida T., Atoke, K., Wang X., and Kiwada H. (2006). Accelerated blood clearance of PEGylated liposomes upon repeated injections: Effect of doxorubicin-encapsulation and high-dose first injection. *J Control Release* 115, 251-258.
- 2005**
1. Ohnishi, A., Yano, Y., Ishibashi, T., Katube, T., and Oguma, T. (2005). Evaluation of bayesian predictability of Vancomycin concentration using population pharmacokinetic parameters in pediatric patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 26, 415-422.
  2. Kato, Y., Haraguchi, K., Yamazaki, T., Kimura, R., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2005). The decrease in level of serum thyroxine by 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl in rats and mice: No correlation with formation of methylsulfonyl metabolites. *Drug Metab Dispos* 33, 1661-1665.
  3. Kato, Y., Suzuki, H., Ikushiro, S., Yamada, S., and Degawa, M. (2005). Decrease in serum thyroxine level by phenobarbital in rats is not necessarily dependent on increase in hepatic UDP-glucuronosyltransferase. *Drug Metab Dispos* 33, 1608-1612.
  4. Haraguchi, K., Kato, Y., Koga, N., and Degawa, M. (2005). Species differences in the tissue distribution of catechol and methylsulfonyl metabolites of 2,4,5,2',5'-penta- and 2,3,4,2',3',6'-hexachlorobiphenyl in rats, mice, hamsters and guinea pigs. *Xenobiotica* 35, 85-96.
  5. Haraguchi, K., Koga, N., and Kato, Y. (2005). Comparative metabolism of polychlorinated biphenyls and tissue distribution of persistent metabolites in rats, hamsters and guinea pigs. *Drug Metab Dispos* 33, 373-380.
  6. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., and Koga, N. (2005). *In vitro* metabolism of 2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl (CB187) by liver microsomes from rats, hamsters and guinea pigs. *Xenobiotica* 35, 319-330.
  7. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., and Koga, N. (2005). *In vivo* metabolism of 2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl (CB187) in guinea pigs. *Organohalogen Compds* 67, 2343-2345.
  8. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., and Koga, N. (2005). Metabolism of 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl in guinea pig microsomes. *Fukuoka Acta Medica* 96, 232-240.
- 2004**
1. Wajima, T., Yano, Y., Fukumura, K., and Oguma, T. (2004). Prediction of human pharmacokinetic profile in animal scale up based on normalizing time course profiles. *J Pharm Sci* 93, 1890-1900.
  2. Kato, Y., Ikushiro, S., Haraguchi, K., Yamazaki, T., Ito, Y., Suzuki, H., Kimura, R., Yamada, S., Inoue, T., and Degawa, M. (2004). A possible mechanism for decrease in serum thyroxine level by polychlorinated biphenyls in Wistar and Gunn rats. *Toxicol Sci* 81, 309-315.
  3. Gauger, K.J., Kato, Y., Haraguchi, K., Lehmler, H.-J., Robertson, L.W., Bansal, R., and Zoeller, R.T. (2004). Polychlorinated biphenyls (PCBs) exert thyroid hormone-like effects in the fetal rat brain but do not bind to thyroid hormone receptors. *Environ Health Perspect* 112, 516-523.
  4. Haraguchi, K., Kato, Y., Koga, N., and Degawa, M. (2004). Metabolism of polychlorinated biphenyls by Gunn rats: Identification and serum retention of catechol metabolites. *Chem Res Toxicol* 17, 1684-1691.
  5. Koga, N., Ohta, C., Haraguchi, K., Kanamaru, T., Kato, Y., and Yamada, S. (2004). *In vitro* metabolism of 2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl (CB187) with liver microsomes of rats, hamsters and guinea pigs. *Organohalogen Compds* 66, 2882-2886.
- [Review articles]**
1. Kato, Y., Kimura, R., Yamada, S., and Degawa, M. (2004). Species differences among mice, hamsters, rats and guinea pigs in PCB-induced alteration of serum thyroid hormone level. *Environ Mutagen Res* 26, 101-106.
  2. Kato, Y., Yamada, S., and Degawa, M. (2004). A possible mechanism for decrease in serum thyroxine level by polychlorinated biphenyls in Wistar rats. *Endocrine Disrupter News Letter* 7, 2.
- [Books]**
1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Matsuoka, M., Endo, T., and Koga, N. (2008). The distribution of metabolites of 2,2',3,4,4',5',6-heptachlorobiphenyl (CB183) in rats and guinea pigs. In: *Persistent Organic Pollutants (POPs) Research in Asia*. Morita, M., (ed), pp.236-241, The DIOXIN 2007 International symposium organizing committee.
  2. Koga, N., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., and Endo, T. (2008). The formation of a catechol metabolite of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. In: *Persistent Organic Pollutants (POPs) Research in Asia*. Morita, M., (ed), pp.292-297, The DIOXIN 2007 International symposium organizing committee.
  3. Kato, Y. (2005). Species differences in the response of bio-control systems by thyroid hormone disruptors. In: *Bio-control systems and endocrine disruptors*. Inoue, T., and Iguchi, T., (eds), pp.123-129, Spriger-Verlag Tokyo.
- [Others]**
1. Kato, Y., Ikushiro, S., Takiguchi, R., Haraguchi, K., Koga, N., Uchida, S., Sakaki, T., Yamada, S., Kanno, J., and Degawa, M. (2007). Response to Wong Letter (Possible role of hepatic transporter up-regulation in the PCB-induced decrease of T4 serum level). *Drug Metab Dispos* published on October 10, 2007; <http://dmd.aspetjournals.org/cgi/eletters/35/10/1949>.



#### Staff

**Assistant Professor:** Yoshihisa Sei, Ph. D (Apr. 2004)

Educational History:

Graduated from Tokyo Polytechnic University in Mar. 1992

Ph. D (Tokushima Bunri University)

#### 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.

#### Publications

\* 2004-2008

#### 2008

1. Mandal, B. K.; Suzuki, K. T.; Anzai, K.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2008). A SEC-HPLC-ICP MS Hyphenated Technique for Identification of Sulfur-Containing Arenic Metabolites in Biological Samples. *J Chromatogr B* 874, 64-76.
2. Mattson, J.; Govindaswamy, P.; Furrer, J.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B. (2008). Encapsulation of Aromatic Molecules in Hexanuclear Arene Ruthenium Cages: A Strategy to Build Up Organometallic Carceplex Prisms with a Dangling Arm Standing Out. *Organometallics* 27, 4346-4356.
3. Akhtarul A.; Tsuda, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2008). Translation of Helical Chirality from Polymer into monomer: Supramolecular Polymerization of a Chirality-Memory Molecule with an Asymmetric Pd(II) Complex. *Tetrahedron* 64, 8264-8270.
4. Hayashi, K.; Ogawa, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2008). Intramolecular Nonbonded S...N Interaction in Rabepazole. *Chem Pharm Bull* 56(6), 802-806.
5. Saito, K.; Sei, Y.; Miki, S.; Yamaguchi, K. (2008). Detection of Microcystin-Metal Complexes by Using Cryospray Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry. *Toxicon* 51, 1496-1498.
6. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sengoku, T.; Yoda, H. (2008). Mechanic Investigation of Energy Transfer in Perylene-Cored Anthracene Dendrimers. *New J Chem* 32, 547-553.

#### 2007

1. Yu, S.; Jiao, Q.; Li, S.; Huang, H.; Li, Y.; Pan, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2007). Self-Assembly of Tripyrazolate-Linked Macrotricyclic M<sub>12</sub>L<sub>4</sub> Cages with Dimetallic Clips. *Org Lett* 9(7), 1379-1382.
2. Kobayashi, K.; Kitagawa, R.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Suematsu, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2007). Orientational Isomerism Controlled by the Difference in Electronic Environments of a Self-Assembling Hetero dimeric Capsule. *J Org Chem* 72(9), 3242-3246.
3. Kuzuhara, T.; Tanabe, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suganuma, M.; Fujiki, H. (2007). Synergistic Effects of Multiple Treatments, and Both DNA and RNA Direct Bindings on, Green Tea Catechins. *Molecular Carcinogenesis* 46, 640-645.
4. Honjo, T.; Nakano, M.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2007). Nonenzymatic Enantio selective Monoacetylation of Prochiral 2-Protectedamino-2-alkyl-1,3-propanediols Utilizing a Chiral Sulfonamide-Zn Complex Catalyst *Org Lett* 9(3), 509-512.

#### 2006

1. Otuki, J.; Okabe, J.; Eitaki, S.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Supramolecular Fibers and Microbelts from a Phthalhydrazide Derivative of Crown Ether with Alkyl Chains *Chem Lett* 35(11), 1256-1257.
2. Tsuge, A.; Matsubara, M.; Moriguchi, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Self-assembled coordination cage derived from small-size pyridinophane. *Tetrahedron Lett* 47, 6607-6609.
3. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Evaluation of energy transfer in perylene-cored anthracene Dendrimers. *Chem Comm* 3084-3086.
4. Kuzuhara, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suganuma, M.; Fujiki, H. (2006). DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins. *J Bio Chem* 281(25), 17446-17456.
5. Kato, N.; Mita, T.; Kanai, M.; Therrien, B.; Kawano, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Sei, Y.; Sato, A.; Furusho, S.; Shibasaki, M. (2006) Assembly State of Catalytic Modules as Chiral Switches in Asymmetric Strecker Amino Acid Synthesis. *J Am Chem Soc* 128(21), 6678- 6669.
6. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Suzuki, Y.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Construction of divergent anthracene arrays within dendritic frameworks. *Tetrahedron* 62, 3065-3074.
7. Kim, J.; Ryu, D.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ahn, K. (2006). Tripodal-Oxazoline-Based Homochiral Coordination Cages with Internal Binding Sites. *Chem Commun* 1136-1138.
8. Yamanaka, M.; Yamada, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Selective Formation of Self-Assembling Homo or Hetero Cavitando Cage via Metal Coordination Based on Thermodynamic or Kinetic Control. *J Am Chem Soc* 128, 1531-1539.

**2005**

- Horiuchi, Y.; Gnanadesikan, V.; Ohshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2005). Dynamic Structural Change of the Self-Assembled Lanthanum Complex Induced by Lithium Triflate for Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction. *Chem Eur J* 11, 5195-5204.
- Yu, S-Y.; Huang, H-P.; Li, S-H.; Jiao, Q.; Li, Y-Z.; Wu, B.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Pan, Y- J.; Ma, H-W. (2005). Solution Self-Assembly, Spontaneous Deprotonation, and Crystal Structures of Bipyrazolate-Bridged Metallomacrocycles with Dimetal Centers. *Inorg Chem* 44, 947-9488.
- Metori, K.; Sei, Y.; Kimura, Y.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K.; Miyake, M. (2005). Measurement of Inclusion Complex Formation between Cyclophane and Biologically Relevant Amino Acids Using Electrospray Ionization, Cold-Spray Ionization and Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry. *Chem Pharm Bull* 53(8), 1029-1033.
- Li, H, S.; Huang, P, H.; Yu, Y, S.; Li, Z, Y.; Huang, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2005). Self-assembly of coordination molecular baskets as inorganic analogues of cyclotrimeratrylenes (CTV). *Delton Trans* 2346-2348.
- Shikii, K.; Seki, H.; Sakamoto, S.; Sei, Y.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. (2005). Intermolecular Hydrogen Bonding of Steroid Compounds: PFG NMR Diffusion Study, Cold-Spray Ionization (CSI)-MS and X-ray Analysis. *Chem Pharm Bull* 53(7), 792-795.
- Sei, Y.; Shimotakahara, S.; Ishii, J.; Shindo, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2005). Observation of Water Molecule Bound to a Protein Using Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry. *Anal Sci* 21, 449-451.
- Hirayama, Y.; Nakamura, T.; Uehara, S.; Sakamoto, Y.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Iwamura, M. (2005). Synthesis and Characterization of new Polyester Dendrimers from Acetoacetate and Acrylate. *Org Lett* 7(4), 525-528.

**2004**

- Sureshan, K. M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Watanabe, Y. (2004). Probing Gelation at the Molecular Level: Head-to-Tail Hydrogen-Bonded Self-Assembly of an Inositol-Based Organogelator. *Eur. J Org Chem* 4703-4709.
- Nakagawa, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Nagano, T.; Higuchi, T. (2004). Electronic Effects on Enantioselectivity in the Epoxidation Catalyzed by D<sub>4</sub>-Symmetric Chiral Porphyrins. *Tetrahedron: Asymmetry* 15(24), 3861-3867.
- Seki, H.; Sei, Y.; Shikii, K.; Shimotakahara, S.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2004). Application of difference NOE-pumping NMR technique and cold-spray ionization mass spectrometry to identify a ligand binding with a protein receptor. *Anal Sci* 20, 1467-1470.
- Kobayashi, K.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2004). Complete Selection of a self-Assembling Homo- or Hetero-Cavitand Cage via Metal Coordination Based on Ligand Tuning. *J Am Chem Soc* 126(43), 13896-13897.
- Nakagawa, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Nagano, T.; Higuchi, H. (2004). Catalytic and asymmetric epoxidation by novel D<sub>4</sub>-symmetric chiral porphyrin derived from C<sub>2</sub>-symmetric diol. *J Mol Catal A Chem* 219, 221-226.

- Therrien, B.; Vieille-Petit, L.; Süß-Fink, G.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2004). Hydrogen-bonded systems between monocarboxylic acids and the trinuclear cluster cation [H<sub>3</sub>Ru<sub>3</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)(C<sub>6</sub>Me<sub>6</sub>)<sub>2</sub>(O)]<sup>+</sup>: Cold spray ionization mass spectroscopic and X-ray crystallographic studies. *J Organomet Chem* 689, 2862-2868.





*SENKA Endowed Laboratory of Practical Drug Discovery and Development*

**Staff**

**Professor:** Kentaro Yamaguchi, Ph. D (*Analytical Chemistry*)

**Research Associate:** Masahiko Kanagawa (Apr.2006)

**Research Associate:** Makoto Yoshida, Ph. D (Oct.2005)

**Research**

**History**

Joint research with Senka Pharmacy Co., Ltd was started for development of new drug in April, 2004. Structure determination of some micro bioactive substances, which Senka had continued searching for many years came to the final stage in those days. The laboratory of analytical chemistry, which was engaged in the precise structure determination of the bio-micro active materials taken out from natural product, accomplished this study made full use of a analytical instrumentation installed in this faculty. Furthermore, the synthesis of this compound was completed by a team of the laboratory, and biological activity of this lead compound was finally confirmed. The study was forward in the project by Yamaguchi, Danjyo and Sei in the laboratory of analytical chemistry. Later, Kanagawa and Yoshida were joined from Senka Pharmacy as the new members for the project, and finally established the new laboratory in the pharmaceutical science at Kagawa Campus, which superior facilities and researchers for new drug discovery.

**Purpose**

Although remarkable development of the drug discovery has been made, an all around anti cancer drug with a few side effects is not yet obtained. In this project, we perform the research to find curatives which are effective for treatment and the prevention ill such as cancer therapeutic drugs based on organic chemistry.

**Project**

- ① Search of bioactive substances came from natural products and synthesis of candidate compounds.
- ② Development of high throughput screening.
- ③ Development of new analytical methods and mechanistic study of the candidate compounds.

To achieve this, we establish a new assay system for the candidate compounds and accomplish high throughput screening. Furthermore, we make full use of the latest analytical instrumentation in this faculty to promote swift and accurate structure determination. We also expect carrying out systematic structure investigation of highly active candidate compounds in detail.

**Publications**

\* 2004-2008

**2008**

1. Yoshida M.; Yamaguchi, K. (2008). Total Synthesis of Dispyrin, Purpurealidin E, and Aplysamine -1. *Chem Pharm Bull* 56(9), 1362-1363.







#### Staff

Si-Young Song, M.D., D. Med. Sc.

Professor since April 1, 2006

Visiting Scientist of Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience  
Doctor of Medical Science of Tokyo Medical and Dental University,  
1983

Kentaro Nakashima, M.E.

Research assistant since Nov. 1, 2006

Master of Engineering of Yokohama National University, 2005

Chieko KATO

Laboratory assistant since April 1, 2006

#### Research

Recent progress in life science markedly affected medical researches with respect to the identification of responsible genes and the understanding of molecular pathophysiology of various human diseases, which were described as unknown etiology in a textbook published only ten years ago. There is no doubt that the future direction of the life science is "the development of therapeutic method of human diseases based on the understanding of pathophysiology at molecular level". Our final goal is the integrative understanding of the pathogenesis of human diseases from molecular to individual level. To pursue this task, progress in molecular biological techniques have enabled us to use quite highly beneficial experimental tools such as gene-targeted mice and transgenic mice. From the analyses of these gene-manipulated animals, we have a chance to combine analyses of molecular and cellular level with clinical changes at individual level. Further, these animals are valuable, because we can obtain most early changes in the pathogenesis of diseases, which are hardly examined in human patients. Thus one of the main method of our division is histopathological analysis of these gene-manipulated animals as well as traditional experimental animal models. These analyses require systemic approaches from macroscopic anatomy, conventional histological methods, immuno- and *in situ* hybridization histochemical methods using light microscopy and electron microscopy. We also pursue cooperative research projects with medical institutions outside our university for analyses using human materials that fulfill ethical criteria, depending on the progress in each research project. These trials using good animal models for human disease are expected to contribute to the better understanding of the pathophysiology of human disease. Following are the detailed information of each research project.

#### 1. Histopathological analyses of mdx/Pax7 double knockout mice that show postnatal progressive atrophy of systemic skeletal muscles.

We have analyzed mdx/Pax7 that double knockout mice that were generated by Dr. Hashimoto (Department of Regenerative Medicine, National Institute for Longevity Sciences, National Center for Geriatrics and Gerontology) et al and found that these mice are better animal model of Duchenne muscular dystrophy (DMD) than mdx mice that bear naturally occurring mutation of dystrophin gene that encodes a key sarcolemmal protein and have been considered to be a good animal model of DMD. Skeletal muscles of mdx mice are noticed to degenerate immediately after birth, but they also extensively regenerate and muscle atrophy is not marked. This is in contrast to progressive and fatal muscle atrophy in DMD, suggesting insufficient potential of muscle regeneration as a critical pathogenic factor of DMD. mdx/Pax7 double knockout mice were generated by mating mdx mice and Pax7 knockout mice. Satellite cells, muscle stem cells involved in muscle regeneration, are lost in this double knockout mice. We compared histopathological findings of skeletal muscles between mdx mice and mdx/Pax7 double knockout mice. Both animals were born alive and grew, but growth retardation of double KO mice was apparent at birth and progressed thereafter. At autopsy, atrophy of systemic skeletal muscles was noted in double KO mice, especially in the lower leg and the diaphragm. Macroscopic fatty change was noted in the lower leg muscle around postnatal 6 months. Histologically, mdx mice showed focal muscle necrosis and extensive muscle regeneration associated with myoblast infiltration, fusion and central nuclei. In contrast, double KO mice showed severe atrophy with poor cellular reaction of muscle regeneration: only focal necrosis, scanty cellular infiltration and accidental central nuclei. Marked dilation of the esophagus filled with food residual was noted for all double KO mice including cases of sudden death. Histologically, marked keratinization of the epithelium was noted and striated muscles of the esophagus degenerated and were atrophic without extensive regeneration similarly as skeletal muscles. Electron microscopic analysis revealed degeneration of esophageal striated muscle associated with a loss of striation and invasion of smooth muscle cells. Esophageal lesion is reported for human myotonic dystrophy. These findings indicate mdx/Pax7 double KO mouse is a good model of muscular dystrophy, suggesting that a loss of muscle regeneration assumed by satellite cells is involved in fatal muscle atrophy of DMD.

## 2. Functional significance of thick type IV collagen around regenerating muscles in myotube formation.

Immunohistochemical analysis of biopsy materials from patients of Duchenne muscular dystrophy revealed dense accumulation of type IV collagen immunoreactivity (IR) surrounding histologically identified regenerating muscles. This is in contrast with thin type IV collagen IR around histologically normal muscle fiber. In rat gastrocnemius muscles treated with 0.5% bupivacaine hydrochloride, severe myonecrosis was observed at 24 hours after the treatment. Type IV collagen IR was still detected around necrotic myofibers, with comparable thickness to that around normal myofibers. Thick and irregular shaped type IV collagen IR was identified around regenerating muscles at 48 – 72 hours after the bupivacaine treatment, when accumulating mononuclear myoblasts started to fuse to form myotube. At 7 days after the treatment, the thickness and shape of type IV collagen IR around regenerating muscles with centrally located nuclei were comparable to those around histologically normal muscle fibers. Thus, it was noted that type IV collagen IR was enhanced around regenerating muscles during the stage of myotube formation. Then we examined the effect of type IV collagen on myotube *in vitro*. Primary cultured mouse myoblasts proliferate in a growing medium and fuse to form myotube in a differentiating medium. Myoblasts cultured on type IV collagen gel slow in their growth rate and fuse to form string-shaped structures, which shows spontaneous contraction, even in a growing medium at 48 hours after plating. Myoblasts cultured on type I collagen gel or in a dish coated with type IV collagen never showed such findings. Then we examined the effects of 2, 2'-dipyridyl (DPY), an inhibitor of collagen triple helix formation and synthesis, on regeneration of rat gastrocnemius muscle after bupivacaine treatment. Processes of muscle regeneration were severely retarded in animals treated with bupivacaine and DPY compared with those treated with bupivacaine only. Type IV collagen IR surrounding regenerating muscles was attenuated in animals treated with DPY. These data suggest that type IV collagen as a component of the 3D-structure of the basement membrane facilitates myotube formation of myoblasts during muscle regeneration. Electron microscopic analysis revealed enriched actin microfilaments in cellular processes of myoblasts maintained on type IV collagen gel, indicating the formation of muscle contraction structure under the condition of growing medium. However, we did not find sarcoplasmic reticulum, muscle striation or finding of cell fusion, suggesting that myoblasts under the *in vitro* condition using type IV collagen stay in the incomplete differentiation stage.

## 3. Senescent changes of the striated muscles in aged mice.

By the histological analyses of mouse gastrocnemius, triceps brachii muscle, pelvic floor muscle and the diaphragm, we have found increasing number of rimmed vacuole, sarcoplasmic mass,

small necrotic foci of muscle fibers around the local mass of uneven-sized muscle fibers, muscle fibers at early stage of muscle regeneration and muscle fibers with central nuclei, along with aging. Especially, rimmed vacuole was prominent in the gastrocnemius muscle and was constantly found in the animals at 2 years old. We also found accumulating muscle fibers with small vacuoles and scattered fatty degeneration. Cellular responses in the area with those findings described above was scarce, which is in contrast with the findings of muscle regeneration associated with dense infiltration of myoblasts detected in mdx mice, suggesting decreased ability of muscle regeneration along with aging. These findings were prominent in the gastrocnemius muscle, slight in the triceps brachii muscle and very slight in the diaphragm. Rimmed vacuole was moderate (detected in 20-40% muscle fibers in the section), slight (detected in < 20% muscle fibers) and none in two, one and two animals, respectively, among 5 control mice at 16 months old, while that was moderate and slight in three and three animals, respectively, among 6 lipidosin KO mice. Thus we confirmed that increase in the number of rimmed vacuole along with aging tends to be found earlier in mice with targeted disruption of the lipidosin gene encoding a novel acyl CoA synthetase than in the control C57BL/6 mice.

## 4. Functional analysis of R-Ras GAP as a regulator of Ras signaling.

In the nervous system, glial cells are involved in various functions such as support of neural activity, maintenance of blood brain barrier and myelin formation. Additionally, glial cells have important roles during development, such as guidance of migrating neurons in an early stage, and production of molecules that modify the growth of axons and dendrites. Recent research revealed that glial cells actively participate in the regulation of neural activity, but it awaits further studies to reveal the complete picture of glial function. *Bcnt* gene is ubiquitously conserved beyond species from yeast to mammals including rat, mouse and human. Previously, we reported that *Bcnt* was strongly expressed in astrocytes of rat brain, and their amounts increased along with postnatal development. These results suggest that *Bcnt* protein is engaged in the formation and maturation of the neuronal circuit. On the other hand, a ruminant specific gene *bcnt<sup>p97</sup>*, which is considered to be produced by the duplication of *bcnt* gene, was expressed in the nuclei of nerve cells. *Bcnt<sup>p97</sup>* gene is interesting in that it seems to gain new functions by an insertion of a part of Retrotransposable element-1 (RTE-1), which belongs to long interspersed nuclear element (LINE), into the coding region. While ruminants have both *bcnt* and *bcnt<sup>p97</sup>* gene, human and mice have only *bcnt* gene. Thus, functions of *bcnt* and *bcnt<sup>p97</sup>* genes are very interesting from a point of view of gene evolution. However, the function of *Bcnt* and *Bcnt<sup>p97</sup>* proteins and their correlation are not clear to date. Here, we report that localization of overexpressed *Bcnt* protein was distinct



from that of the endogenous Bcnt protein in cultured primary astrocytes. We constructed vectors for overexpression of Bcnt that fused with EGFP (Enhanced Green Fluorescence) as a reporter gene, using the pCAG vector (*Gene* 180: 193-200, 1991) including cytomegalo virus enhancer, chicken  $\beta$ -actin promoter, rabbit  $\beta$ -globin UTR (Un-Translated Region) and SV40 poly-A signal. In contrast to the localization of endogenous Bcnt, Bcnt fused with EGFP were strongly expressed in the nuclei. However, fusion protein of Bcnt N-terminal region and EGFP was expressed in the nuclei and the cytoplasm of cultured primary astrocyte. These results suggest that original Bcnt protein have unknown NLS (Nuclear Localization Signal)(s), or it interacts with other protein(s) that can be transferred to the nuclei.

#### 5. Changes in the gene expression during the processes of experimental demyelination and regeneration.

Oral administration of 0.45% cuprizone to ICR mice for 4-6 weeks induces demyelination in the white matter. The cingulum and dorsal hippocampal commissure are preferential sites of cuprizone-induced demyelination, and subtotal demyelination can occur in severe cases. Cuprizone-induced demyelination is reversible, and remyelination can be induced by changing the feed to normal chow. Strongly lipidosin-immunopositive cells were observed in a relatively restricted area including the cingulum and dorsal hippocampal commissure, while much increased GFAP-immunoreactivity was ubiquitously distributed in the white matter compared with control mice without cuprizone treatment. At higher magnification, these strongly lipidosin-immunopositive cells in the remyelinating region are also immunopositive for GFAP, confirming that they are astrocytes. Proliferation of astrocytes was suggested by more intense GFAP immunoreactivity in cuprizone-treated mice than in control mice. This was confirmed by comparing S100 protein-immunoreactivity, which is more convenient to identify cell bodies of astrocytes, in the cingulum between control and cuprizone-treated mice. Lipidosin-immunopositive cells were swollen and extended thick processes among remyelinating myelin sheaths. These cells exhibited much intense lipidosin immunoreactivity compared with the normal control. These data indicated up-regulation of lipidosin in each astrocyte during the recovery phase from cuprizone-induced demyelination as well as the increase in the number of astrocytes. Brain samples were collected chronologically after beginning to feed cuprizone to animals. These samples will be used for the comprehensive analyses of other genes than *lipidosin*, which are involved in demyelination and remyelination. We need to analyze quite localized area of the cerebral white matter where histological changes occur. We are now doing systemic technical evaluation for cutting out the local area with demyelination and remyelination using a laser capture microdissection microscopy, comprehensive analyses of the gene expression using microarray, more correct

analyses of the gene expression by using quantitative PCR and protein analyses of the dissected tissue.

---

### Publications

---

#### [Original papers]

#### 2007

1. Iwashita S, Kobayashi M, Kubo Y, Hinohara Y, Sezaki M, Nakamura K, Suzuki-Migishima R, Yokoyama M, Satoh S, Fukuda M, Ohba M, Kato C, Adachi E, Song S-Y. Versatile roles of R-Ras GAP in neurite formation of PC12 cells and embryonic vascular development. *J Biol Chem* 282: 3413-3417 (2007).
2. Moritake S, Taira S, Ichihyanagi Y, Morone N, Song S-Y, Hatanaka T, Yuasa S, and Setou M. Functionalized ultranano magnetic particles for an in vivo delivery system. *J Nanosci Nanotechnol* 7: 937-944 (2007).
3. Kakiuchi K, Yamauchi Y, Taoka M, Iwago M, Fujita T, Ito T, Song S-Y, Sakai A, Isobe T, and Ichimura T. Proteomic analysis of *in vivo* 14-3-3 interactions in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemistry* 46: 7781-7792 (2007).
4. Nakajima A, Yamakuni T, Haraguchi M, Omae N, Song S-Y, Kato C, Nakagawasai O, Tadano T, Yokosuka A, Mimaki Y, Sashida Y and Ohizumi Y. Nobiletin, a citrus flavonoid improving memory impairment, rescues bullectomy-induced cholinergic neurodegeneration in mice. *J Pharmacol Sci*,105: 122-6 (2007).
5. Oikawa A, Ito K, Sekiguchi H, Migishima F, Eshima K, Azuma S, Song S-Y, Kaneko T and Shinohara N. Development of immunocompetent lymphocytes *in vivo* from umbilical cord blood cells. *Transplantation* 84: 23-30 (2007)
6. Song S-Y, Kato C, Adachi E, Moriya-Sato A, Inagawa-Ogashiwa M, Umeda R and Hashimoto N. Up-regulation of an acyl-CoA synthetase, lipidosin, in astrocytes of the murine brain during remyelination following cuprizone-induced demyelination. *J Neurosci Res* 83: 3586-3597 (2007)
7. Iwashita S and Song S-Y. RasGAPs: A master regulator of extracellular stimuli for homeostasis of cellular functions. *Molecular BioSystems*, in press.

#### 2006

1. Uchihara T., Sanjo N., Nakamura A., Han K., Song S.-Y., St.George-Hyslop P. and Fraser P.E.: (2006) Transient abundance of presenilin 1 fragments/nicastrin complex associated with synaptogenesis during development in rat cerebellum. *Neurobiol Aging* 27: 88-97.
2. Satake S., Song S.-Y., Cao Q., Satoh H., Rusakov D.A., Yanagawa Y., Ling, E.-A., Imoto K., and Konishi S. (2006) Characterization of AMPA receptors targeted by the climbing fiber transmitter mediating presynaptic inhibition of GABAergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *J Neurosci*. 26: 2278-2289
3. Iwashita S., Ueno S., Nakashima K., Song S.-Y., Ohshima K., Tanaka K., Endo H., Kimura J., Kurohmaru M., Fukuta K., David L., and Osada N. (2006) A tandem gene duplication

followed by recruitment of a retrotransposon created the paralogous bucentaur gene (*bcnt<sup>p97</sup>*) in the ancestral ruminant. *Mol Biol Evol.* 23: 798-806

4. Mora J.R., Iwata M., Eksteen B., Song S.-Y., Junt T., Senman B., Otipoby K.L., Yokota A., Takeuchi H., Ricciardi-Castagnoli P., Rajewsky K., Adams D.H., von Andrian U.H. (2006). Generation of gut-homing IgA-secreting B cells by intestinal dendritic cells. *Science*, 314: 1157-1160

#### **2005**

1. Kitazawa M., Yamakuni T., Song S.-Y., Kato C., Tsuchiya R., Ishida M., Suzuki N., Adachi E., Iwashita S., Ueno S., Yanagihara N., Taoka M., Isobe T., Ohizumi Y. (2005) Intracellular cAMP controls a physical association of V-1 with CapZ in cultured mammalian endocrine cells. *BBRC* 331, 181-186.
2. Osada T, Tamamaki N, Song S-Y, Kakazu N, Yamazaki Y, Makino H, Sasaki A, Hirayama T, Hamada S, Nave K-A, Yanagimachi R and Yagi K. (2005) Developmental pluripotency of the nuclei of neurons in the cerebral cortex of juvenile mice. *J Neurosci*, 25: 8368-8374.
3. Bravou V., Nishitani H., Song S-Y, Taraviras S. and Varakis J. (2005) Expression of the licensing factors Cdt1 and Geminin in human colon cancer. *Int J Oncol* 27: 1511-1518.

#### **2004**

1. Iwata M., Hirakiyama A., Eshima Y., Kagechika H., Kato C., and Song S.-Y. (2004) Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity* 21, 527-538.

#### **[Review articles]**

#### **2008**

1. Iwashita S and Song S-Y. RasGAPs: A master regulator of extracellular stimuli for homeostasis of cellular functions. *Molecular BioSystems* 4: 213-222 (2008)



徳島文理大学 香川薬学部

**教育・研究年報**

第3号

2009年3月1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