

教育・研究年報

Annual Report

第2号

2007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 2 号

2007 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2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、今回引続き第2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2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2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） | | 21 |
| ◇ 施設面積、図書館、職員数、学生数 | | 24 |
| ◇ 外部資金獲得状況 | | 25 |

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 |
| 分子薬理学講座 | | 65 |
| 薬理学講座 | | 69 |
| 製剤学講座 | | 73 |
| 機能生物学講座 | | 75 |
| 生理化学講座 | | 85 |
| 分子生物学講座 | | 91 |
| 衛生化学講座 | | 97 |
| 生物物理学講座 | | 101 |
| 病態生理学講座 | | 113 |
| 放射化学講座 | | 119 |
| 薬物動態学講座 | | 121 |
| 中央機器室 | | 129 |
| センカ創薬実践科学（寄付講座） | | 131 |
| 神経科学研究所 | | 133 |

| | | |
|--------------------|-----------|-----|
| Annual Report（英語版） | | 139 |
|--------------------|-----------|-----|

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

(2006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7月) |
| 分子薬理学講座 | (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) |
| 衛生化学講座 | (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) |
|-----------|------------|

I. 教育方針・目標

1. 香川薬学部

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

近年の医療に目を転じると、病気の診断・治療、医薬品の創製（創薬）など医療技術の急速な進展により、医療は新しい時代に入ったことは明白である。そこで、2004年4月の香川薬学部創設に当たっては、豊かな人間性と医療人・薬学人としての倫理観、使命感を携えて社会の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払底しているのが現状である。そこで、特に個体動物を対象とする薬理学研究に従事する人材を育成する。さらに、個体レベルでの薬理作用の理解のもとに、実際の医療現場での薬物治療に関して医療チームの一員として、ADMEおよび適正な薬物使用、薬歴管理、薬害防止に関わる事項を、医療従事者とコミュニケーションができる実力が身につくような教育と研究(薬理学、分子薬理学、薬物動態学、薬物治療学、製剤学、臨床薬理学、医薬品安全性学など)を充実させる。

④ 実務実習

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

⑤ 薬事法規・規制

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

(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20年度入試(募集人員は薬学科130, 薬科学科20)では、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た。

ここでは、平成19年度入試からの変更点を中心にして、香川薬学部における平成20年度入試の全日程につき、実施日順に述べる。

(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)

本学で今回、従来の自己推薦入試とは別に、新設された入試制度で、「2008年度AO入試要項」には、本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。

エントリー受付期間を2007年6月1日から2008年3月15日までとし、初回の面談では実習も体験してもらうほか課題を与え、次回にはその課題のプレゼンテーションとディスカッションを実施するなど、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、新たな試みとして、よりスムーズに大学教育に順応してもらうため、いわゆる「入学前教育」を実施している。たとえば、各人に入学までのチューターを割当てるとともに、生命科学関連の新聞記事についての要旨および感想や、今年度入試問題への解答の提出を求め、チューターや問題作成委員が添削指導しコメントを付して返却している。

(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)

今回は薬学科について、志願者に求める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入試の場合と同じ「入学前教育」を行っている。

(3) 公募制推薦入試I期(募集人員は推薦入試全体で、薬学科65, 薬科学科3)

選考科目を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、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、徳島キャンパス薬学部と同じで、英語・化学の2科目と面接を課していた。)

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

生物の得意な人にも門戸を広げるためである。

また、英語だけでも受験できるようにした理由は、一般には中学校から学び始める英語の修得状況は、他の科目に対する取り組み方や勉強習慣をみる指標になりうるとの判断にもとづき、薬剤師や薬学関係の業務に従事する場合に必要な読解力や表現力、患者や他の医療スタッフ、顧客とのコミュニケーション能力などを重視し、文系の力を備えた方にも門戸を広げたいからである。(このような方については、入学後、化学・生物学・物理学などの理系科目は、授業と補講により、2年次になるときは薬学教育に必要なレベルに到達できるような教育支援体制を整えている。)

今回の受験者の選択割合をみると、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)

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、徳島キャンパス薬学部と同じで、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ままでもないが、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。

今回の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。

(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した教科・科目は従来どおり「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点満点である。

今年度、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、本学部でも今回新設した。出願資格は、平成20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った。

合格者は年齢、経歴、出身大学の専攻などにおいて多種多様であり、他の新入生に好影響を与えると期待される。

(8) 第3年次編入学

本学部としては新設であったが、定員に余裕のある場合のみ受け入れるので、今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。

他にも、募集人員が若干名の帰国子女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 19 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 必修 | 1 年生 前期 | 桐野 豊 | 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 必修 | 1 年生 前期 | 丸山徳見 | 物質の構造・化学的性質の理解を目指し、主要な炭化水素の性質と反応について学習する。 |
| 基礎有機化学 2 | 1.5 選択 | 1 年生 前期 | 丸山徳見 | 化学結合の電子論をさらに官能基に発展させ、共有結合の組み換え、すなわち、置換、付加、脱離などのイオン反応や酸化と還元を学ぶ。 |
| 生物科学 1 | 1.5 必修 | 1 年生 前期 | 宮澤 宏 | 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 必修 | 1 年生 前期 | 伊藤悦朗 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 必修 | 1 年生 後期 | 東屋 功 富永昌英 | 有機化学の基本的な理論、化合物の構造と表記法、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 2 | 1.5 選択 | 1 年生 後期 | 東屋 功 富永昌英 | 有機化学の基本的な理論、化合物の構造と表記法、脂肪族化合物、芳香族化合物の性質と反応について学ぶ。 |
| 細胞生物学 1 | 1.5 必修 | 1 年生 後期 | 高橋知子 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。 |
| 物理化学 2 | 1.5 必修 | 1 年生 後期 | 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。 |
| 分析化学 1 | 1.5 必修 | 1 年生 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。 |

| 講義科目名 | 単位数 | 学年 | 担当教員 | 科目内容 |
|--------|-----------|-----------|-----------|--|
| 薬用資源学 | 1.5 選択 | 1年生 後期 | 関田節子 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3 | 1.5 選択 | 2年 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。 |
| 生物科学2 | 1.5 選択 | 2年 前期 | 喜納克仁 | 物理化学・有機化学と関連させながら、生体内エネルギーの獲得と消費、及び生体内の構成成分の合成と消費（分解）について学ぶ。 |
| 細胞生物学2 | 1.5 選択 | 2年 前期 | 三井洋司、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。 |
| 物理化学2 | 1.5 必修 | 2年 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について学ぶ。また、分子構造に関連の深い対称性について、結晶構造を含めて理解を深める。 |
| 物理化学3 | 1.5 選択 | 2年 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。 |
| 生薬学 | 1.5 必修 | 2年 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 必修 | 2年 前期 | 伊藤康一 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。 |
| 機能形態学2 | 2 必修 | 2年 後期 | 伊藤康一 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。 |
| 微生物学1 | 1.5 必修 | 2年 前期 | 大島隆幸 | 主な微生物の生活環、分類、構造と機能、代謝や遺伝様式について学ぶ。 |

| 講義科目名 | 単位数 | 学年 | 担当教員 | 科目内容 |
|---------------|-----------|----------|--|--|
| 微生物学 2 | 1.5 選択 | 2年 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 必修 | 2年 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 必修 | 2年 後期 | 嶋本典夫、得丸博史 | 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 必修 | 2年 後期 | 代田 修 | 医薬品のリード化合物として有用な天然有機化合物について、化学構造、起源、合成、薬理作用などを学ぶ。 |
| 医療コミュニケーション入門 | 1.5 | 2年 前期 | 原田耕太郎 | コミュニケーションを他者への影響力行使の手段と捉え、その基本的構造と代表的な理論について学ぶ。(薬学科：必修、薬科学科：選択) |
| 医療倫理学 | 1.5 必修 | 2年 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 必修 | 2年 後期 | 桐野豊、松尾亮太、 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。 |
| 化学実習 | 2 必修 | 2年 前期 | 医薬化学講座、放射化学講座、薬事科学講座 | 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 必修 | 2年 前期 | 桐野豊、伊藤悦朗、松尾亮太、北村美一郎、定本久世、小林卓、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。 |
| 薬学実習 1 (A) | 2 必修 | 2年 後期 | 東屋功、富永昌英、片桐幸輔、梶飛雄真、山口健太郎、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 必修 | 2年 後期 | 関田節子、代田 修、岡田岳人、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。 |

創薬学科

| 講義科目名 | 単位数 | 学年 | 担当教員 | 科目内容 |
|---------------------|-----------|-----------|------------------------|---|
| 有機化学4 | 1.5 選択 | 2年生 前期 | 藤島利江 | 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。 |
| 生物科学4 | 1.5 選択 | 2年生 前期 | 喜納克仁 | 生体内の代謝反応を有機化学的に理解し、代謝と病気の関わりについて学ぶ。 |
| 機能形態学1 | 1.5 必修 | 2年生 前期 | 伊藤康一 渡邊正知 | 末梢神経系・中枢神経系・筋組織・循環器・呼吸器・消化器など、人体の器官の正常構造と機能に関して、解剖学的・生理学的・生化学的な特徴を学ぶ。 |
| 薬品分析化学 | 1.5 必修 | 2年生 前期 | 山口健太郎 檀上博史 | 分析化学における古典的方法、すなわち滴定等の基本的事項や化学反応に基づく定性分析について学ぶ。 |
| 薬理学 | 1.5 必修 | 2年生 前期 | 嶋本典夫 得丸博史 | 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。 |
| 微生物学 | 1.5 必修 | 2年生 前期 | 大島隆幸 | 微生物の分類、構造と機能、代謝や遺伝様式、病原性の発現機構について学ぶ。 |
| 免疫学 | 1.5 必修 | 2年生 前期 | 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。 |
| 薬学実習1(A) | 2 必修 | 2年生 前期 | 丸山徳見 大島隆幸 池尻昌宏 榊原紀和 | 薬学の基盤となる「化学」について、実験の基本となる操作法を身につけ、さらにイオンの検出法の実習を行う。 |
| 薬学実習1(B) | 2 必修 | 2年生 前期 | 原山 尚 藤島利江 藤井晋也 | 薬学の基盤となる「有機化学」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、官能基の検出法、化学合成法について実習を行う。 |
| 薬学実習1(C) 講義および実習 | 2 必修 | 2年生 前期 | 関田節子 代田 修 岡田岳人 森加奈未 | 講義では、生薬の起原動植物、成分、生理活性等を理解し、天然医薬品の利用、品質評価法について学ぶ（関田）。実習では、顕微鏡による形態観察、日本薬局方の各試験、含有成分の分離・精製、漢方薬の調剤により生薬の理解を深める（関田他）。 |

| 講義科目名 | 単位数 | 学年 | 担当教員 | 科目内容 |
|------------|-----------|-----------|---|--|
| 物理化学4 | 1.5 選択 | 2年生 後期 | 松尾亮太 檀上博史 | イオンおよび電池に関する事柄と、量子力学の基本的な考え方、化学結合の種類や成り立ちについて学ぶ。 |
| 機能形態学2 | 1.5 選択 | 2年生 後期 | 得丸博史 渡邊正知 | 生体内器官の構造と機能（中枢神経系、感覚器系、内分泌系、骨格系）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。 |
| 分子薬理学 | 1.5 必修 | 2年生 後期 | 伊藤康一 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 必修 | 2年生 後期 | 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 必修 | 2年生 後期 | 三井洋司 高橋知子 | 病態の基礎と成る加齢変化そして消化器、心臓血管、内分泌代謝、血液造血器及び悪性腫瘍などの原因や症候を学ぶ。 |
| 放射化学 | 1.5 必修 | 2年生 後期 | 喜納克仁 | 放射線の基礎と薬学との関わりについて学び、法定値以下の取扱は問題ないことを理解する。 |
| 衛生化学 | 1.5 必修 | 2年生 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。 |
| 医薬品・医療ビジネス | 1.5 選択 | 2年生 後期 | 嶋本典夫 安西英明 中山幸子 | 病院・医院および薬局・薬店の運営を理解するために必要な基礎知識を習得する。また、医薬品産業は裾野の広い産業であることを学ぶ。 |
| 医薬経済学 | 選択 | 後期 | 日高慎二 飯原なおみ | 医療保険制度の仕組みや経済的評価の分析手法を理解し、医療の場で活用できることを目指す。 |
| 薬学実習2(A) | 2 必修 | 2年生 後期 | 東屋 功 富永昌英 梶飛雄真 片桐幸輔 山口健太郎 檀上博史 小林 稔 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。 |

| 講義科目名 | 単位数 | 学年 | 担当教員 | 科目内容 |
|------------|-----------|------------|------------------------|--|
| 薬学実習 2 (B) | 2 必修 | 2 年生 後期 | 宮澤 宏 喜納克仁 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 必修 | 2 年生 後期 | 三井洋司 高橋知子 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。 |
| 病態生理学 2 | 1.5 選択 | 3 年生 前期 | 小西史朗 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。 |
| 天然物化学 | 1.5 選択 | 3 年生 前期 | 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、等を学ぶ。 |
| 薬物治療学 1 | 1.5 必修 | 3 年生 前期 | 嶋本典夫 得丸博史 | 科学的根拠に基づく薬効評価、治療薬の選択および投与方法・服薬指導などの基礎を学ぶ。 |
| 薬品代謝化学 | 1.5 選択 | 3 年生 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 選択 | 3 年生 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知識を学ぶ。 |
| 医薬品情報学 | 1.5 選択 | 3 年生 前期 | 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 必修 | 3 年生 前期 | 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。 |
| 臨床医学概論 | 1.5 選択 | 3 年生 前期 | 高橋知子 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。 |
| 医療科学 1 | 1.5 必修 | 3 年生 前期 | 日高慎二 | 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 必修 | 3年生 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。 |
| 薬学実習3(B) | 2 必修 | 3年生 前期 | 嶋本典夫 得丸博史 清水千草 石原康宏 伊藤康一 渡邊正知 相川義勝 一瀬竜也 | 薬理学実験を通して二年次の薬理学および分子薬理学の講義において得られた知識の理解を深める。 |
| 薬学実習3(C) | 2 必修 | 3年生 前期 | 桐野 豊 北村美一郎 小林 卓 松尾亮太 定本久世 窪田剛志 岸本泰司 伊藤悦朗 | 神経細胞が興奮電位を発生すること(膜電位の変化)を実験・理論の双方から理解し、神経細胞の情報処理がどのように行動に反映されるかを学ぶ。 |
| 薬学概論 | 1.5 必修 | 3年生 後期 | 嶋本典夫 他 | 薬とは何かを理解し、薬学の歴史および医療、社会における薬学の役割を学ぶ。 |
| 薬物動態学 | 1.5 必修 | 3年生 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。 |
| 医薬化学1 | 1.5 必修 | 3年生 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 必修 | 3年生 後期 | 日高慎二 | 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 必修 | 3年生 後期 | 伊藤康一 渡邊正知 岩田 誠 田元浩一 | 病態生理学と薬理学を基礎とし、中枢神経疾患・腎臓疾患・代謝性疾患・生殖器疾患・アレルギー疾患・皮膚、目、耳、鼻、骨などの各種疾患に対する治療方法を学ぶ。 |
| 生体分析化学 | 1.5 選択 | 3年生 後期 | 牧野悠治 | 日本薬局方記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。 |

| 講義科目名 | 単位数 | 学年 | 担当教員 | 科目内容 |
|----------|-----------|-----------|-------------------------------|--|
| 薬剤学 | 1.5 必修 | 3年生 後期 | 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。 |
| 特許法 | 1.5 必修 | 3年生 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 必修 | 3年生 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。 |
| 医療科学3 | 1.5 選択 | 3年生 後期 | 大岡嘉治 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。 |
| 薬学実習3(A) | 2 必修 | 3年生 前期 | 牧野悠治、尾熊隆嘉、加藤善久、栗田拓朗、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4 | 1 必修 | 3年生 後期 | 日高慎二 飯原なおみ 中妻章 | 医療、健康保険事業に参画できるようになるために、学内で調剤や服薬指導などの薬剤師の職能について学ぶ。 |
| 特別実習 | 5 必修 | 3年生 後期 | 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、調査研究の過程で磨く。 |
| 薬事関係法規 | 1.5 必修 | 4年 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 選択 | 4年 前期 | 丸山徳見、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。 |

| 講義科目名 | 単位数 | 学年 | 担当教員 | 科目内容 |
|-----------|-----------|---------------|------------|--|
| 医薬化学2 | 0.5 選択 | 4年 前期 | 原山 尚、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。 |
| 医薬化学特別講義 | 1 選択 | 4年 後期 | 原山 尚、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 選択 | 4年 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 選択必修 | 4年 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 必修 | 4年 前期 | 桐野豊、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 | 1.0 選択 | 4年 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 必修 | 4年 前期 | 日高、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 必修 | 3年後期～4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。 |

| 講義科目名 | 単位数 | 学年 | 担当教員 | 科目内容 |
|--------|-----------------|-------------------|----------|---|
| 総合薬学演習 | 2 必修 | 4年前 期～4 年後期 | 嶋本典夫 | 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。 |
| 卒業実習 | 15単 位、必 修 | 4年前 期～4 年後期 | 配属講座主任教授 | 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857m²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人分の机とイスが用意され、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。一方、前期課程においても選抜試験の結果、平成20年1月時点で28名の者が入学を許可されている。

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 | |
| 分子薬理学特論 | 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 | |

| 授 業 科 目 | 担 当 教 員 | | 単 位 数 |
|------------|-----------|---------------|-------|
| | 職 名 | 氏 名 | |
| 医薬化学特論 | 教授 准教授 | 原山尚 藤島利江 | 2 |
| 生薬・天然物化学特論 | 教授 准教授 | 関田節子 代田修 | 2 |
| 構造解析学特論 | 教授 准教授 | 山口健太郎 檀上博史 | 2 |
| 医療薬学特論 | 教授 准教授 | 日高慎二 飯原なおみ | 2 |
| 薬事科学特論 | 教授 講師 | 丸山徳見 大島隆幸 | 2 |
| 生体防御学特論 | 教授 准教授 | 岩田誠 大岡嘉治 | 2 |
| 衛生化学特論 | 教授 准教授 | 田元浩一 野地裕美 | 2 |
| 生物物理学特論 | 教授 講師 | 桐野豊 北村美一郎 | 2 |
| 病態生理学特論 | 教授 准教授 | 小西史郎 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 准教授 | 尾熊隆嘉 加藤善久 | 2 |
| 神経科学特論 | 教授 | 宋時栄 | 2 |
| 薬学英語 | | | 1 |
| 創薬科学演習 I | | 配属講座 担当教員 | 4 |
| 創薬科学特別実験 I | | 配属講座 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 | |
| 分子薬理学特論 | 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 | 日高慎二 | 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 | |
| 衛生化学特論 | 教授 | 田元浩一 | 2 |
| | 准教授 | 野地裕美 | |

| 授 業 科 目 | 担 当 教 員 | | 単 位 数 |
|-------------|-----------|--------------|-------|
| | 職 名 | 氏 名 | |
| 生物物理学特論 | 教授 講師 | 桐野豊 北村美一郎 | 2 |
| 病態生理学特論 | 教授 准教授 | 小西史郎 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 准教授 | 尾熊隆嘉 加藤善久 | 2 |
| 神経科学特論 | 教授 | 宋時栄 | 2 |
| 創薬科学演習 II | | 配属講座 担当教員 | 2 |
| 創薬科学特別実験 II | | 配属講座 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 LI-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 NI 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 |

| 一般名 | 装置名 |
|-----------------------|--------------|
| 質量分析装置 (MS) | APEXQ-94e |
| 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 |

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 (M@LDI 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

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)

分子薬理学講座

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

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)

衛生化学講座

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

ローターロッド (47600)

トレッドミル (LE8708)

行動・神経活動同時記録システム (空間学習)

ビデオ上方行動解析システム (F-TopScan-HSET)

赤外線ハイスピード撮影録画システム

生体電位2chテレメトリー

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)

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：m²)

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 |
| 292,893 冊 ¹⁾ (6,070) (視聴覚資料：366) | 和雑誌： 347 洋雑誌： 306 |

1) 2007年3月31日現在 登録数

職員数

(2007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 |
| 19 | 11 | 6 | 23・5 | 1 | 65 | 2 | 67 |

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

学生数

(2007年5月1日現在)

| | 学部学生 | | | | 計 | 大学院学生 | | | | | 計 | 合計 |
|----|--|--|-------------------|-------------------|-----|-------|----|------|----|----|----|-----|
| | | | | | | 前期課程 | | 後期課程 | | | | |
| | 1年 | 2年 | 3年 | 4年 | | 1年 | 2年 | 1年 | 2年 | 3年 | | |
| 定員 | 130 ²⁾ 20 ³⁾ | 130 ²⁾ 20 ³⁾ | 130 ¹⁾ | 130 ¹⁾ | 560 | 12 | 12 | 4 | 4 | 4 | 36 | 596 |
| 現員 | 1 ¹⁾ 88 ²⁾ 3 ³⁾ | 31 ¹⁾ 131 ²⁾ 8 ³⁾ | 168 ¹⁾ | 147 ¹⁾ | 577 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 | 581 |

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 19 年度)

●日本学術振興会

科学研究費補助金

| | 件数 | 金額 |
|-----------------------------|----|-------------|
| 特定領域研究 | 2 | ¥9,000,000 |
| 基盤研究(A) | 2 | ¥20,000,000 |
| 基盤研究(B) | 5 | ¥15,000,000 |
| 基盤研究(C) | 4 | ¥6,100,000 |
| 萌芽研究 | 2 | ¥3,400,000 |
| 若手研究(B) | 13 | ¥20,000,000 |
| 若手研究(スタートアップ [°]) | 3 | ¥4,010,000 |
| 特別研究員奨励費 | 1 | ¥900,000 |
| 計 | 32 | ¥78,410,000 |

二国間交流事業

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

●厚生労働省

科学研究費補助金

| | 件数 | 金額 |
|----------|----|-------------|
| 科学研究費補助金 | 3 | ¥12,700,000 |

●その他

教育研究助成金

| | 件数 | 金額 |
|---------|----|-------------|
| 教育研究助成金 | 12 | ¥61,827,274 |

奨学寄付金

| | | |
|-------|---|-------------|
| 奨学寄付金 | 8 | ¥16,000,000 |
|-------|---|-------------|

受託研究費

| | | |
|-------|---|------------|
| 受託研究費 | 1 | ¥3,800,000 |
|-------|---|------------|

| | 件数 | 金額 |
|-----|----|--------------|
| 総合計 | 57 | ¥173,737,174 |

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 日高 慎二 着任年月日：2004年10月2日
 最終学歴：日本大学理工学部薬学科卒業。博士（薬学）
 前職：厚生労働省保険局医療課特別医療指導監査官
 准教授 飯原 なおみ 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：東京理科大学薬学部薬学科卒業。博士（薬学）
 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：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）
 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（日高）：医療科学1、医薬品安全性学、医薬経済学、特別実習、卒業実習

医療科学1 臨床薬剤学の科目内容である。薬剤師として社会に貢献するため、患者本位の調剤に関する基本事項と臨床応用の具体例を学び、医薬品の適正使用を実践するために必要な知識や技能を習得する。目標はおおむね達成できた。学生ごとの習得度の把握に努めるとともに、教科書とは別途、詳細な資料に加えてコンピュータを用いた解説を行った。また、配布資料は復習に活用するなどの指導を行った。認知領域において想起レベルには対応できているが、特に問題解決レベルについて、講義では意図が均一に伝わらないと思われ、個別対応を含めて体制の整備について検討する必要がある。講義は、週1コマで前期15コマ。

医薬品安全性学 医薬品の開発に関わる規範を理解するとともに、医薬品相互作用、有害反応の発現機作、薬物中毒の治療法などについて概説し、医薬品の安全性管理や適正使用に参画できるようになるための基本的な知識を習得する。目標はおおむね達成できた。詳細な資料を用いた解説を行った。行政、企業、医療現場のそれぞれの立場から、医薬品の安全性確保に係る役割を十分に理解させた上で、実際の取り組み状況や必要な非臨床試験、代表的な標的臓器と副作用、その対処法などについて、要点を整理した資料を作成して学習効果の向上を図っている。講義は、週1コマで後期15コマ。

医薬経済学 薬剤師に必要な、わが国の社会保障制度、医療保険制度の仕組み、診療報酬などに関する基本事項を理解し、現状の問題点を考察する能力を養うことを学習目標としている。目標は十分達成できた。国民医療費や医療保険の財政状況に関するデータなど、今後の動向や将来の予測について考察するために必要な最新の情報を入手してこれを提示することで学習を進めた。講義は、週1コマで前期15コマ。
 担当科目（飯原）：医薬品情報学、医薬経済学、薬学概論、特別実習、卒業実習

医薬品情報学 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ている。なお、本講義では、90分×15コマを担当している。

医薬経済学 医療の経済的評価で用いられる手法、および費用、便益、効用の測定方法に関する基本的知識を習得させることを目的としている。なお、本講義では、90分×8コマを担当している。

薬学概論 早期体験学習の事前学習として90分×4コマを担当している。

担当科目（中妻、飯原、日高）：薬学実習4、薬学実習5

薬学実習4 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いる。各自が体験できるように1回あたり60名程度として、1回2週間の実習を実施している。また平成19年度は、6年制教育で実施されるOSCEを考慮した調剤鑑査、注射剤調製などの内容を新たに加えた。

薬学実習5 「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19年度は、香川県下をはじめ中国四国、近畿、九州地区約90施設の病院で実施した。実習内容については、施設の状況に応じて変わるため、各実習施設へ伺い、実習計画に関する打合せを行った。また、実習期間中に何うことの出来なかった施設については、実習終了後に問題点などをヒアリングし、次年度以降の事前学習へのフィードバックを行っている。

研究の概要

A. はじめに

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（日高、中妻）。

医薬品は人の体内に投与されて作用する。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。患者は意識的もしくは無意識的に薬物療法を受容または拒否しており、このことが個人の薬物療法の効果や安全性を大きく左右する結果となっている。実際、慢性疾患患者では服薬している患者のほぼ半数が指示通りに服用しておらず（服薬ノンコンプライアンス）、治療効果を阻害し医療費を浪費している。英国ではこの問題に対処するために全く新しい概念である「コンコーダンス」が提唱され、患者と医療者との協調のもとに薬物療法を行うための議論が盛んである。幾つかの国ではこの概念を薬剤師教育や学生教育に取り入れている。しかしながら本邦ではこのような議論は見受けられない。私どもは服薬ノンコンプライアンス患者に限らず様々な背景をもつ患者個人の薬物療法の受容にかかる問題を分析し、患者と医療者との相互理解に基づく薬物療法のあり方について追究したいと考えている（飯原）。

B. 研究成果の概要

B-1. 薬物の体内動態、薬効・毒性相関に関する研究（日高、中妻）：近年、健康ブームにより数多くの種類の健康食品が販売され、利用されている。これらの食品を利用している人の中には、薬物と食品（成分）との相互作用について懸念されるケースが見受けられる。我々は、実際に遭遇する事例を想定し、これら食品成分が薬物療法に及ぼす影響について明らかにするため、抗悪性腫瘍薬の耐性因子として知られているP糖蛋白（MDR1）や多剤耐性関連蛋白（MRPsなど）を過剰発現している細胞株を用い、分子生物学的手法による薬物トランスポーターの解析および食品成分による薬物の膜輸送への影響について評価することとした。また、使用した細胞株について、抗悪性腫瘍薬の使用に際して問題となっている薬剤耐性の機構を解明することは、抗悪性腫瘍薬の薬物療法を確立する上で、これらの知見が大きく寄与するものと判断している。このような観点から、強力な薬剤耐性を有するヒト神経膠芽腫由来のT98G細胞を用いて研究を行ってきた。これまでにkaempferolなど食品に含まれる成分の中には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回日本薬学会にて発表）。しかし、長期による暴露では、doxorubicin（ADM）のIC₅₀には、有意な変化は認められず、他の薬物代謝系の影響が示唆された（第27回日本臨床薬理学会にて発表）。そこで培養開始48時間後に前処置として、24時間ごとにkaempferolを含む培地に交換し72時間培養した。その後、total RNAを抽出しreal-timePCRおよびWestern blotをもちいてMRP2、GST-piの発現量の変化を測定した。

T98G細胞はkaempferolの72時間前処置により、MRPsのmRNA発現量については、多くの臓器に広く分布するMRP1では発現量に変化は見られないものの、局所的に存在するMRP2は減少した。一方、GST-piのmRNA発現量は用量依存的に増加した。また、Western blotにおいても同様にMRP2では有意な減少が見られたが、GST-piでは用量依存的な増加が確認された。このことから、kaempferolによりMRPsによる細胞外への排泄系は阻害されるが、細胞内においては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。

B-2. 患者の薬物療法の受容と医療者のあり方に関する研究（飯原）：医療者は、患者は薬をきちんと飲み、患者と医療者とのコミュニケーションは満足のかたちで行われていると思いがちである。ところが、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。このような、薬物療法の実態と医療者が描いている治療像との乖離が安全で有効な薬物療法の遂行を阻む一要因と考えられることから、その乖離を、患者の薬物療法に対する捉え方（受容）の点から解明し、患者と医療者との相互理解に基づく薬物療法のあり方について検討したいと考えている。

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期待効用理論に基づいた利益と障害との比較考慮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は要因が異なっていたことを示し、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場合があることを明らかにし、患者の薬物療法の受容に対する心理的な均衡の崩れが安全な薬物療法を阻む原因になっている可能性を提示した。

C. 今後の計画

- 1) 抗悪性腫瘍薬と食品成分との相互作用による膜蛋白質の発現機構の解明
- 2) 食品成分の長期服用による脳局所における薬物動態への影響とその機構の解明
- 3) 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の確立
- 4) 薬物療法の受容に関連する因子と他の潜在的な因子との関連性、それら関連性の患者背景の差異など薬物療法の受容に関する諸問題について多方向からの分析

外部誌上発表

* 2003年以降2007年まで

【原著論文】

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.

2. 小林史明, 日高慎二, 榎本博雄 (2003). 「本邦における降圧薬の臨床評価」 医薬品研究, 34(4): 223-229.

2006

- Fukami T., Furuishi T., Suzuki T., Hidaka S., Ueda H, Tomono K. (2006). Improvement in solubility of poorly water soluble drug by cogrinding with highly branched cyclic dextrin. J Incl Phenom Macro Chem 56, 61-64.
- Shimazawa R., Ando Y, Hidaka S., Saito K., Toyoshima S., Kobayashi F. (2006). Development of triptans in Japan: Bridging strategy based on the ICH-E5 guideline. J Health Sci 52, 443-449.
- 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.
- 川添 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

- 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.
- 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

- Fukami T., Mugishima A., Suzuki T., Hidaka S., Endo T., Ueda H., Tomono K. (2004). Enhancement of water solubility of fullerene by cogrinding with mixture of cycloamyloses, novel cyclic α -1,4 glucans, via solid-solid mechanochemical reaction. Chem Pharm Bull 52, 961-964.
- Tomono K., Ohira M., Suzuki T., Fukami T., Takigawa E., Hidaka S., Sugiya H., Makimura M., Watanabe J., Kawada E. (2004). Physical properties and antibacterial action of glass ionomer cement containing visible-light-responsive titanium oxide. Material Technology, 22, 130-137.
- Saito Y., Misawa K., Hashizaki K., Taguchi H., Hidaka S., Ogawa N. (2004). Adsorption of benzene and alkylbenzenes onto β -cyclodextrin polymer by modified static head-space gas chromatography method. Material Technology, 22, 90-94.
- Tomono K., Takigawa E., Suzuki T., Ohira M., Fukami T., Makimura M., Hidaka S., Kawada E. (2004). Effects of TiO₂ photocatalyst on physical properties and antibacterial action of glass ionomer cement for luting. Material Technology 22, 83-89.
- 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.
- 日高慎二, 小林史明, 榎本博雄, 内藤周幸 (2004). 「本邦における抗悪性腫瘍薬の第I相試験ー分子標的薬剤を中心にー」 医薬品研究, 35(3): 133-142.
- 菅野智子, 松浦幸永, 中妻 章, 橋本 健 (2004). 「健常人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.

2003

- Iihara N., Kurokohchi K., Tsukamoto T., Masaki T., Kuriyama S., Ohnishi H., Taminato T., Morita S. (2003). Hypoglycemia in patients with liver diseases administered levothyroxine. J Clin Pharm Ther, 28: 355-361.

[著書・訳書]

- 日高慎二 (2007). 「治験薬と毒薬・劇薬」 「臨床試験のABC」 日本医師会編, 医学書院, pp.118-119.
- 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」 「NEW 医薬品情報」 岡野善郎, 駒田富佐夫, 手嶋大輔 編集, 廣川書店, pp. 96-102.

[邦文総説・解説等]

- 日高慎二 (2007). 「医薬品の副作用と早期発見」 (特集: 薬剤副作用の早期発見, 早期発見のポイント) クリニカル プラクティス, 26(8): 596-600.
- 日高慎二 (2006). 「治験薬と毒薬・劇薬」 (生涯教育シリーズ 71 臨床試験のABC) 日本医師会雑誌, 135: 118-119.
- 小林史明, 日高慎二 (2006). 「医師主導治験の開始に必要な手続き 事前面談と優先対面助言品目指定」 薬局, 57(8): 2663-2667.
- 小林史明, 日高慎二 (2006). 「医師主導治験の開始に必要な手続き 対面助言 (治験相談)」 薬局, 57(7): 2518-2522.
- 小林史明, 日高慎二 (2006). 「医師主導治験の開始に必要な手続き 承認審査体制と治験薬提供者」 薬局, 57(6): 2357-2362.
- 小林史明, 金田歩, 日高慎二 (2006). 「適応外使用のエビデンス 適応外使用からの医薬品の承認」 EBM ジャーナル, 7(3): 18-23.
- 小林史明, 嶋澤るみ子, 安藤友紀, 日高慎二, 斉藤和幸 (2004). 「ブリッジングによるトリプタン系抗片頭痛薬の開発」 Jpn J Clin Pharmacol Ther 35: 147.
- 小林史明, 榎本博雄, 永井尚美, 日高慎二, 荒戸照世, 柴田大朗, 奥田晴宏 (2003). 「新医薬品承認審査資料における臨床薬物相互作用情報」 Jpn J Clin Pharmacol Ther 34: 95-96.

口頭発表・学会発表

*2007年のみ

- 中妻 章, 深水啓朗, 鈴木豊史, 古石誉之, 伴野和夫, 日高慎二(2007). 「ヒト神経膠芽腫由来細胞の抗がん剤耐性と食品由来成分の影響」 第1回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 12月, 東京
- 中妻 章, 深水啓朗, 鈴木豊史, 古石誉之, 伴野和夫, 日高慎二(2007). 「食品由来成分 kaempferol による薬物代謝への影響」 第28回日本臨床薬理学会年会, 11月, 東京
- 中妻 章, 飯原なおみ, 深水啓朗, 鈴木豊史, 伴野和夫, 日高慎二(2007). 「ヒト神経膠芽腫由来細胞における食品由来成分による薬物感受性に及ぼす影響と因子について」 日本薬学会第127年会, 3月, 富山
- 鈴木豊史, 鈴木直人, 在間知佳, 宮田真理子, 深水啓朗, 日高慎二, 伴野和夫(2007). 「麻薬拮抗薬ナロキソンの脳からの排出過程の評価」 日本薬学会第127年会, 3月, 富山
- 猿田紀子, 深水啓朗, 鈴木豊史, 日高慎二, 伴野和夫(2007). 「テプレノンとシクロデキストリン類の包接構造に関する検討」 日本薬学会第127年会, 3月, 富山
- 高畑聖, 神崎久美子, 磯部芳江, 谷久美子, 加地雅人, 小阪信二, 辻繁子, 飯原なおみ, 福岡憲泰, 芳地一 (2007). 「適正な簡易懸濁法を目指して (3)ー簡易懸濁法監査シート電子化への試みー」 日本薬学会第127年会, 3

医療薬学講座

- 月，富山
7. 磯部芳江，神崎久美子，高畑聖，山本舞，三木智重子，土居智明，飯原なおみ，二宮昌樹，福岡憲泰，芳地一 (2007). 「適正な簡易懸濁法を目指して (4) -現状と課題-」日本薬学会第 127 年会，3 月，富山
8. 神崎久美子，磯部芳江，高畑聖，三木あかね，久保智美，藤田章子，向井栄治，山本舞，三木智重子，土居智明，飯原なおみ，福岡憲泰，芳地一 (2007). 「適正な簡易懸濁法を目指して (5) -院内での連携体制確立の試み-」日本薬学会第 127 年会，3 月，富山

- ラスメント防止委員
第 1, 2, 3, 4 回オープンキャンパス 体験学習担当
香川県病院実習調整委員
- 中妻 章：
第 1, 2, 3, 4 回オープンキャンパス 体験学習担当
国試対策ケア委員、香川県・徳島県病院実習調整委員

社会貢献

日高慎二：

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 専門委員
香川県薬剤師会学術研修会特別講演 2007 年 2 月 22 日
観音寺市
高知県病院薬剤師会学術研修会特別講演 2007 年 1 月 25 日
高知県
第 8 回薬剤師のためのワークショップ (実行委員長・タスクフォース) 2007 年 11 月 24 日、25 日 さぬき市 徳島文理大学 香川キャンパス
第 6 回薬剤師のためのワークショップ (タスクフォース)
2007 年 8 月 18 日、19 日 米子市 鳥取大学
第 4 回薬剤師のためのワークショップ (タスクフォース)
2007 年 4 月 29 日、30 日 広島市 広島国際大学
第 3 回薬剤師のためのワークショップ (タスクフォース)
2007 年 2 月 11 日、12 日 岡山市 就実大学

飯原なおみ：

- 第 10, 11, 12, 13 回 EBM (Evidence-Based Medicine) ワークショップ in 香川，2007 年 1 月 20 日，5 月 19 日，7 月 7 日，12 月 8 日，香川県高松市
第 2 回薬剤疫学勉強会，2007 年 8 月 31 日，香川県高松市
大川地区幼・小・中学校養護教諭研修会，2007 年 7 月 26 日，
香川県さぬき市

中妻 章：

- 第 8 回薬剤師のためのワークショップ (タスクフォース)
2007 年 11 月 24 日、25 日 さぬき市 徳島文理大学 香川キャンパス

管理・運営に係ること

日高慎二：

- 教育者養成ワークショップ委員長、OSCE 委員長、事前学習委員長、教務委員、実務実習委員
病院・薬局実務実習中国・四国地区調整機構委員
病院・薬局実務実習近畿地区調整機構委員
香川県・高知県・徳島県・愛媛県病院実習調整委員
第 1~4 回オープンキャンパス 事前学習施設説明担当
日本私立薬科大学協会国家試験問題検討会医療薬学部会委員

飯原なおみ：

- OSCE 委員・OSCE 実施委員長、早期体験学習委員、教育者養成ワークショップ委員、卒業試験実施委員、セクシャルハ



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
 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
- 助教授 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主任研究官
- 助手 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 森 加奈未 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2003年03月徳島大学大学院薬学研究科博士前期課程修了。

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 1B 実習：（関田、代田、岡田、森）が医薬品漢方薬（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。さらに、本年度から教科書に新訂されたものを用いた。なお、本年度は、4年制課程と6年制課程との講義時期の変更により、前期と後期の両学期で講義を受け持った。

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）

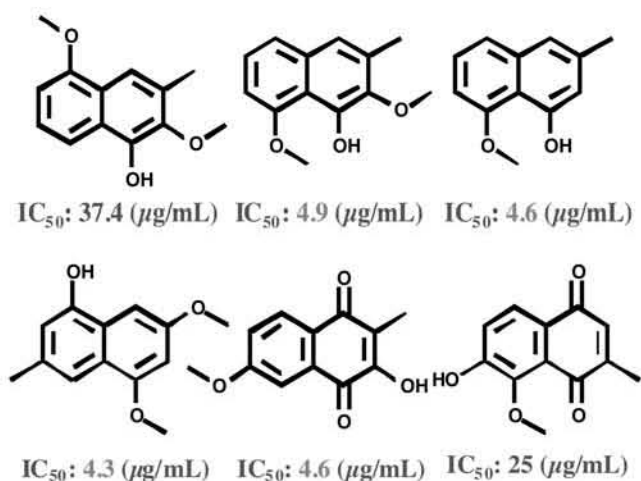
医薬品は、人または動物の疾病の診断、治療または予防に、さらに、人または動物の機能を復元、是正、または修正することを目的として製造、販売されるものと定義されている。したがって、医薬品が具備すべき必須条件は、有効性、安全性、さらには品質を適正に保つことである。この講座では、医薬品の品質管理の重要性を認識することを目的に、設定された規制や規格、その試験法等などについて講じている。

研究の概要

「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、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年から熱帯産薬用植物を対象に研究を行っている。これまで実施した研究に続いて2007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。*D. burmanica* は、カキノキ科に属する落葉性の高木でシタン、チークと共に高級家具や野球のバットに利用される銘木である。同属植物からは抗バクテリア、抗菌作用を示すナフトキノロン類が多く報告され、抗原虫作用を示す記載もある。*D. burmanica* の材を分画し、最も火星の強かったクロロホルム画分より下記に示す6種の化合物を単離した。



ヒューマンサイエンス財団国際グラント研究(2006年度1,220万円)、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; 瀧野裕之主任研究者、お茶の水女子大学; 佐竹元吉教授、慶応大学医学部; 竹内 勤教授、県立広島大学; 黒柳正典教授、牧野植物園; 小山鐵夫園長、(株)アステラス製薬; 鈴木賢一醗酵研究所副所長、(株)日本新薬; 秋田 徹資料館長、F. Cabieses; ペルーsuru 大学学長、A.Dar; カラチ大学薬理学教授

「植物性違法ドラッグの成分に関する研究」(代田)

近年、麻薬や覚せい剤等の代用目的で様々な植物がお香(スモークインセンス)や植物標本、観賞用植物などの名目で売られている。これらはいわゆる「違法ドラッグ」あり、含有される成分が麻薬や覚せい剤、医薬品などの化合物とその構造が類似するものも多く、食薬区分では「専ら医薬品」に分類されるべきものである。また、これらが植物(ハーブ)で

あることでその受けるイメージが優しくなり、比較的安易な使用がなされる可能性があるため、青少年における麻薬・覚せい剤乱用への入り口となる恐れが強いとみなされている。近年、これら脱法系植物ドラッグの一つであったマジックマッシュルームが麻薬原料植物として規制されたことは記憶に新しい。我々は、既に規制のための検査用として供給可能な標品を得ることを目的とし、マジックマッシュルームの幻覚成分であるシロシビン(psilocybin)およびシロシン(psilocin)の簡易大量合成法を確立すると共に、シロシンをモチーフとしたハブテン数種を合成してモノクローナル抗体の作製を行ってきた。この規制によってマジックマッシュルームが脱法ドラッグ市場から姿を消したが、それに代わる脱法系植物ドラッグとしてアヤワスカやベニテングタケ、カバカバ、ハワイアン・ベビー・ウッドローズなどが今なお売られている。幻覚性サルビア(*Salvia divinorum*)は、海外ではDiviner's sage若しくはmagic mintと呼ばれるメキシコ原産の植物であり、もともと南部メキシコ高地の原住民により祈禱の儀式などで用いられていた。この幻覚性サルビアの活性本態としてジテルペンであるサルビノリンA(salvinorin A)が同定されたが、これは天然起源の幻覚性物質としては最強の活性を有し、人の喫煙時では200-1000 μg で効果があるとされる。さらにサルビノリンAは初めての非含窒素型 κ -オピオイドレセプター選択的アゴニストであることが判明し、またアルツハイマー病治療薬の開発素材としても大変注目され、以降この化合物に関連する発表論文数は鰻登りに増加している。諸外国では既に、幻覚性サルビアおよびサルビノリンA、若しくはどちらかを麻薬として規制しているが、日本ではようやく幻覚性サルビアおよびサルビノリンAを薬事法の指定薬物として指定し、規制を始めた。このような中、幻覚性物質であるサルビノリンAを含有する幻覚性サルビアの同定を行い、その乱用防止対策を取ることが必要となる。そこで我々は、供給可能な標品を得ることを目的として、CPC(遠心分配クロマトグラフィー)を用いたサルビノリンAの簡易単離法を確立すると共に、別途に成分検索を行い、関連する新規ジテルペンであるサルビディピン類(salvidivins)を単離してその構造決定を行った。また、サルビノリンAの選択的かつ高感度な検出法、定量法及び簡易検知法の開発を目指して、サルビノリンAを特異的に認識するモノクローナル抗体作成のため、サルビノリンAをモチーフとしたハブテンの合成を行った。

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*-ノルプ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じ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。そこで我々は、麻薬であるカチノンの選択的かつ高感度な検出法、定量法及び簡易検出法の開発を目指して、カチノンを特異的に認識するモノクローナル抗体作成のため、カチノンをモチーフとしたハブテンの合成を行った。また、カートに含有されるカチノンを分析するために、カチノン標準品の合成を進めている。さらに、麻黄のエフェドリン生合成研究にリンクさせるためにも、カチノン分子プローブの合成を進めており、さらにカチノンの生合成研究に繋げる目論見である。

厚生労働科学研究費補助金 (2007年度 170万円)

「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) は、互いに混じり合わない二層の溶媒系への化合物の分配係数の差を利用して混合物を分離する方法の一つである。CPCでは遠心力により分配セル中に固定相が保持され、移動相がその中を微小な液滴となって通過することで分配クロマトグラフィーを行う。この手法は、シリカゲルの様な固形の充填剤を用いないので吸着による試料のロスや不安定化合物の分解が起きづらいこと、高分子から低分子まで、また、高極性化合物から低極性化合物までの幅広い化合物に応用出来ること、特別な前処理が不要で、粗試料をそのまま分離することが可能であることなどの利点がある。その反面、化合物を分離できる二層系溶媒の条件を設定することに、多少の経験・試行錯誤が必要とされている。我々は既にCPCを用いて幻覚性サルビアからその活性本態であるサルビノリンAの簡易単離法を確立している。そこでさらにこの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壯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 Hb4) であることを明らかにした。

「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」(関田、岡田)

天然薬用資源の使用量は、医薬品・サプリメント等の原料としてこの数年間で世界的に増大している一方、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広く行なわれている。こうした研究遂行のためには、目的とする二次代謝産物生合成系が分子生物学的・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がその基盤となる。植物においてはフラボノイド、トリテルペン、ステロール、ポリケタイド、トロパンアルカロイド、ニコチンアルカロイド、タキソール等の生合成が分子レベルで解明されつつある。その一方で、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おり、それらの解明が待たれている。本講座では、そうした生合成系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系に焦点を当て、これに関与する遺伝子のクローニングと機能解析を目的に研究を行っている。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。

「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、関田)

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、生薬・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等により行い、分析機器の特性により検出が可能な代謝物群全てを対象に分析を行っている。更に、分析データの多変量解析により代謝物フィンガープリンティングやマーカ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。

「麻黄湯の癌転移抑制効果に関する研究」(関田、代田)

麻黄のephedrine以外の含有成分が、がん細胞の運動能を抑制すること、また、がん転移モデルマウスを用いた自然転移実験で肝転移を抑制することを見出した。そこで、ephedrineを含有していない*Ephedra americana*, *Ephedra gerardiana*及びephedrineを含有している日本薬局方麻黄それぞれのメタノールエキス、熱水抽出エキスを作成し、含有成分の比較をHPLC法で比較検討した。これらの結果を基に、今後はそれぞれの特徴成分を分離、構造決定して活性との相関を明らかにする。

共同研究者：北里研究所・東洋医学総合研究所；日向須美子、花輪壽彦、愛知県がんセンター；中西速夫、国立衛研；日向昌司

出版

* 2001年以降2006年まで

[原著論文]

2007

1. Katsuhiko Konno, Marisa Rangel, Joacir Stolarz Oliveira, Marcia Perez dos Santos Cabrera, Renato Afontana, Izawura Yoshiko Hirata, Izumi Hide, Yoshihiro Nakata, Kanami Mori, Mari Kawano, Hiroyuki Fuchino, Setsuko Sekita, Joao Ruggiero Neto (2007) Decoralin, a novel linear cationic α -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イナード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. Osamu Shirota, Kumi Nagamatsu, and Setsuko Sekita (2007) Simple Preparative isolation of Salvinorin A from the Hallucinogenic Sage, *Salvia divinorum*, by Centrifugal Partition Chromatography, Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies,

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. Iyakuken Kenkyu 37, 515-540.
3. Fuchino, H., Sekita, S., and Kiuchi, F. (2006). Methods

for chemical identification of BENINCASAE Semen by TLC. Iyakuken 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 α -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 *Millettia 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. Iyakuken 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. Iyakuken 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., Toyooka, 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

7. 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.
8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Takahashi, M., Fuchino, H., Sekita, S., and Satake, M. (2004). In vitro leishmanicidal activity of some scarce natural products. *Phytotherapy Res* 18, 573-578.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Saito, K., Toyooka, 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.
 21. 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.
 22. Kojima, T., and Sekita, S. (2004). Study on medicinal substances included in personally imported dietary supplements containing ephedra alkaloids. *Iyakuin Kenkyu* 35, 22-28.
 23. Takasu, K., Terauchi, H., Inoue, H., Takahashi, M., Sekita, S., and Ihara, M. (2004). Antileishmanial activities of rhodacyanine dyes. *Heterocycles* 64, 215-221.
- 2003**
24. Kuroyanagi, M., Kawahara, N., Sekita, S., Satake, M., Hayashi, T., Takase, Y., and Masuda, K. (2003). Dammarane-type triterpenes from the Brazilian medicinal plant *Cordia multispicata*. *J Nat Prod* 66, 1307-1312.
 25. Shirota, O., Pathak, V., Sekita, S., Satake, M., Nagashima, Y., Hirayama, Y., Hakamata, Y., and Hayashi, T. (2003). Phenolic Constituents from *Dalbergia cochinchinensis*. *J Nat Prod* 66, 1128-1131.
 26. Kawahara, N., Inoue, M., Kawai, K.-I., Sekita, S., Satake, M., and Goda, Y. (2003). Diterpenoid from *Salvia greggii*. *Phytochemistry* 63, 859-862.
 27. Nakamura, Y., Yomura, K., Kikuchi, Y., Ishimatsu, M., Niitsu, K., Sakakibara, I., Higuchi, M., Amagaya, S., Aburada, M., Okada, M., Sekita, S., and Satake, M. (2003). Quality evaluation of natural compound isolated from crude drugs (Part 2). Aristolochic acid II. *Iyakuin Kenkyu* 34, 485-492.
 28. Shirota, O., Hakamata, W., and Goda, Y. (2003). Concise Large-Scale Synthesis of Psilocin and Psilocybin, Principal Hallucinogenic Constituents of "Magic Mushroom". *J Nat Prod* 66, 885-887.
 29. Mikami, E., Ohno, T., Matsumoto, H., and Sekita, S. (2003). Detection of thyroxine in dietary supplements using an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Health Sci* 49, 547-550.
 30. Lee, I. J., Uchiyama, H., Sekita, S., Goda, Y., and Satake, M. (2003). Analytical studies on *Cannabis sativa* L. Introduced into Japan. Part III. The range variation of genome size in *C. sativa*. *Foods Food Ingredients J Japan* 208, 382-386.
 31. Lee, I. J., Kohjouma, M., Iida, O., Makino, Y., Sekita, S., and Satake, M. (2003). Analytical studies on *Cannabis sativa* varieties introduced into Japan. Part II. Variations in chemical composition. *Foods Food Ingredients J Japan* 208, 297-302.
 32. Maruyama, T., Shirota, O., Kawahara, N., Yokoyama, K., Makino, Y., and Goda, Y. (2003). Discrimination of psychoactive fungi (commonly called "magic mushrooms") based on the DNA sequence of the internal transcribed spacer region. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 44, 44-48.

33. Fuchino, H., Nakane, T., Takahashi, M., and Sekita, S. (2003). Methods for chemical identification of ASPARAGI tuber by using TLC. *Natural Medicines* 57, 27-30.
- [著書・訳書]
34. 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
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
6. 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.
7. 関田節子 (2005) 分担執筆「食品薬学」(編集 北川 勲) 講談社, pp. 22-33.
8. 関田節子 (2005) 共訳「世界の食用史大百科事典」(監訳 三輪睿太郎) 朝倉書店
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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]
1. 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」 *ファルマシア*, 43: 1225-1226
2. 関田節子 (2004). 「サプリメントの品質と安全性」 *薬局*, 55: 106-109.
3. 合田幸広, 代田 修, 丸山卓郎 (2003). 「生薬分析」 *ぶんせき*, 308-314.
4. 関田節子 (2001). 「生薬の微生物学的試験法」 *薬局*, 52: 51-55.
- 光保, 代田 修, 関田節子, 中根孝久, 川原信夫 (2007). ツルニンジンのサポニンに関する研究 (その 1) -新規サポニンの構造-. 日本薬学会第 127 年会, 平成 18 年 3 月 28-30 日, 富山.
5. 太田早苗, 市河 誠, 牛島光保, 代田 修, 関田節子, 河本典子, 黒柳正典 (2007). ツルニンジンのサポニンに関する研究 (その 2) -LC-MS を用いた分析-. 日本薬学会第 127 年会, 平成 18 年 3 月 28-30 日, 富山.
6. 代田 修, 永松久実, 関田節子, 河本典子, 黒柳正典, 市河 誠, 太田早苗, 牛島光保 (2007). ツルニンジンのサポニンに関する研究 (その 3) -CPC を用いた分離分取法-. 日本薬学会第 127 年会, 平成 18 年 3 月 28-30 日, 富山.
7. 鈴木亜希子, 黒柳正典, 代田 修, 森加奈未, 関田節子, 淵野裕之 (2007). ネパール産生薬 Tulsi の抗リーシュマニア活性物質に関する研究. 日本薬学会第 127 年会, 平成 18 年 3 月 28-30 日, 富山.
8. 小島尚, 宮澤真紀, 代田 修, 関田節子 (2007). 植物系違法ドラッグ (サルビア) のマウス行動に及ぼす作用. 日本薬学会第 127 年会, 平成 18 年 3 月 28-30 日, 富山.
12. 岡田岳人, 中村由紀子, 金谷重彦, 高野昭人, 中根孝久, 柴田大輔, 山崎真巳, 関田節子 (2007). 生薬「麻黄」のメタボローム解析: 包括的代謝物フィンガープリンティングと群特異的マーカー化合物の抽出. 第 25 回日本植物細胞分子生物学会大会・シンポジウム, 平成 19 年 8 月 8-9 日, 千葉.
13. 岡田岳人, 山崎真巳, 御影雅幸, 関田節子 (2007). ephedrine 系アルカロイド生合成に関与するマオウ由来 *pal* 遺伝子のクローニングと機能解析. 日本薬学会第 127 年会, 平成 19 年 3 月 28-30 日, 富山.
14. 森 加奈未, 淵野裕之, 我妻 豊, 佐竹元吉, 楠見武徳, 関田節子 (2007) 抗リーシュマニア活性を有する有用植物の探索 (その 1 3) -ミャンマー産チーク葉 *Tectona grandis* の成分について-, 日本薬学会 127 年会, 平成 18 年 3 月 28-30 日 (富山)
15. 鈴木亜希子, 黒柳正典, 代田修, 森 加奈未, 関田節子, 淵野裕之(2007), ネパール産生薬 Tulsi の抗リーシュマニア活性物質に関する研究, 日本薬学会 127 年会, 平成 18 年 3 月 28-30 日 (富山)
16. 森 加奈未, 淵野裕之, 泉本頌子, 松川龍之介, 臼井陽平, 小林正規, 竹内 勤, 佐竹元吉, 関田節子 (2007), 抗リーシュマニア活性を有する有用植物の探索 (その 1 4) -ミャンマー産およびペルー産植物について-, 日本生薬学会第 54 回年会, 平成 19 年 9 月 14-15 日, 名古屋
17. 松川哲英, 岡田真由美, 森 加奈未, 代田修, 関田節子, 日向須美子, 花輪壽彦 (2007), *Ephedra* 属植物の癌細胞運動能抑制に関する研究, 日本生薬学会第 54 回年会, 平成 19 年 9 月 14-15 日, 名古屋
18. 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, (2006). 中高年男性の諸症状に対するツルニンジン配合 健康補助食品の有用性検討. 第 6 回日本 Men's Health 医学会, 平成 18 年 11 月 25 日, 東京.
19. 岡田岳人, 中村由紀子, 金谷重彦, 高野昭人, 中根孝久, 代田 修, 柴田大輔, 北山雅彦, 山崎真巳, 関田節子, (2006). UPLC-TOF-MS による生薬「麻黄」のメタボローム解析. 第 1 回メタボロームシンポジウム, 11 月 10-11 日, 鶴岡.
20. Shirota, O., Nagamatsu, K., Sekita, S., (2006) Simple Preparative Isolation of Salvinorin A from The

口頭発表・学会発表

*2006 年のみ

1. Sekita S. (2007) The Addition of Official Monographs in Japanese Pharmacopoeia 15th Edition.—Processed Aconite Root and Powdered Processed Aconite Root—, Asian symposium for Pharmaceutical Science in JSPS Asian Core Progyum, June 27-30, Kunmin, China
2. Shirota, O. (2007). Processed Crude Drugs in the Japanese Pharmacopoeia 15th Edition. Standarization of Traditional Processing Methodology of Herbal Materials for GMP Guideline, May 9-11, 2007., Seoul, Korea.
3. 代田 修, 木下史子, 酒井暢子, 関田節子 (2007). カチノンおよびサルピノリン A をモチーフにしたハプテンの合成. 日本生薬学会第 54 回年会, 平成 18 年 9 月 14-15 日, 名古屋.
4. 河本典子, 杉園睦美, 黒柳正典, 市河誠, 太田早苗, 牛島



- Hallucinogenic Sage, *Salvia divinorum*. 2006' International Symposium for Pharmaceutical Sciences in Beijing, October 11-12, 2006, Beijing, China.
21. 岡田岳人, 中村由紀子, 金谷重彦, 高野昭人, 中根孝久, 御影雅幸, 代田 修, 柴田大輔, 山崎真巳, 関田節子, (2006). Ephedrine系アルカロイド生合成に関する分子生物学的研究、および、マオウ代謝物のメタボローム. 第7回長井長義記念シンポジウム, 平成18年9月6-7日, 徳島.
 22. Hyuga, S., Hyuga, M., Nakanishi, H., Sekita, S., Oikawa, T., and Hanawa, T. (2006). Suppression by maoto, a Kampo medicine, of motility and metastatic potential of highly metastatic osteosarcoma cells. The 11th International Congress of Metastasis Research Society, September 3-6, Tokushima, Japan.
 23. 日向須美子, 日向昌司, 関田節子, 伊東秀憲, 及川哲郎, 花輪壽彦, (2006). 麻黄湯の主成分エフェドリンのがんの運動能及び転移能に対する効果. 和漢医薬学会大会, 平成18年8月26-27日, 岐阜.
 24. 池浦衣美, 岡田岳人, 齊藤和季, 山崎真巳, (2006). ルピナスのアルカロイド含有品種特異的に発現する遺伝子の機能解析. 第24回日本植物細胞分子生物学会つくば大会・シンポジウム, 平成18年7月29-30日, つくば.
 25. Shirota, O., Nagamatsu, K., Sekita, S., (2006) Study on the Chemical Constituents of the Hallucinogenic Sage (*Salvia Divinorum*). ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC, July 23-28, Kyoto, Japan.
 26. Okada, T., Nakamura, Y., Kanaya, S., Takano, A., Nakane, T., Mikage, M., Shirota, O., Yamazaki, M., and Sekita, S., (2006). Molecular biological study on ephedrine alkaloid biosynthesis and total metabolite analysis by metabolomic approach in *Ephedra* plants. ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC, July 23-28, Kyoto, Japan.
 27. Ikeura, E., Bunsupa, S., Okada, T., Yamazaki, M., and Saito, K., (2006). Molecular cloning and characterization of bitter-specific genes from *Lupinus angustifolius*. ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC, July 23-28, Kyoto, Japan.
 28. Mori K., Kawano M., Fuchino H., Ooi T., Satake M., Kusumi T., and Sekita S. (2006). Leishmanicidal constituents from a Myanmar plant *Cordia fragrantissima*. ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC, July 23-28, Kyoto, Japan.
 29. Fuchino H., Kiuchi F., Mori K., Sekita S., and Satake M. (2006). Leishmanicidal constituents from *Brunfelsia grandiflora*. ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC, July 23-28, Kyoto, Japan.
 30. 代田 修, 永松久実, 関田節子, (2006). 幻覚性サルビアの成分に関する研究. 日本薬学会第126年会, 平成18年3月28-30日, 仙台.
 31. 森 加奈未, 高橋真理衣, 瀧野裕之, 佐竹元吉, 楠見武徳, 関田節子, (2006). 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索(その11) ミャンマー産植物 Sandawa の成分研究. 日本薬学会第126年会, 平成18年3月28-30日, 仙台.
 32. 瀧野裕之, 木内文之, 関田節子, 森 加奈未, 高橋真理衣, 川原信夫, 佐竹元吉 (2006). 抗リーシュマニア活性を有する薬用植物の探索(その12) ペルー産薬用植物 Chiricsanango の成分について. 日本薬学会第126年会, 平成18年3月28-30日, 仙台.
 33. 関田節子, 山崎真巳, 御影雅幸, 関田節子, (2006). Ephedrine系アルカロイド生合成に関する pal 遺伝子のクローニング. 日本薬学会第126年会, 平成18年3月28-30日, 仙台.
 34. 市河 誠, 住広匡謙, 太田早苗, 毛利佳史, 水野郁子, 牛島光保, 葉山 実, 杉園睦美, 関田節子, 黒柳正典 (2006). ツルニンジンの成分研究(1) -サポニンについて-. 日本薬学会第126年会, 平成18年3月28-30日, 仙台.
 35. 太田早苗, 市河 誠, 住広匡謙, 毛利佳史, 水野郁子, 牛島光保, 葉山 実, 関田節子, 黒柳正典 (2006). ツルニンジンの成分研究(2) -フェニルプロパノイドについて-. 日本薬学会第126年会, 平成18年3月28-30日, 仙台.
 36. 水野郁子, 牛島光保, 住広匡謙, 毛利佳史, 太田早苗, 市河 誠, 葉山 実, 黒柳正典, 関田節子 (2006). ツルニンジンの薬理研究(1) -血中テストステロン濃度低下改善作用および抗不安作用-. 日本薬学会第126年会, 平成18年3月28-30日, 仙台.
 37. 牛島光保, 水野郁子, 住広匡謙, 毛利佳史, 太田早苗, 市河 誠, 葉山 実, 黒柳正典, 関田節子 (2006). ツルニンジンの薬理研究(2) -精子形成促進作用の活性成分探索および安全性について-. 日本薬学会第126年会, 平成18年3月28-30日, 仙台.
 38. 酒井佑宜, 中根孝久, 高野昭人, 塩島憲治, 関田節子, 増田和夫 (2006). 日本産チガヤ(ケナシ型)の新規トリテルペノイド. 日本薬学会第126年会, 平成18年3月28-30日, 仙台.
 39. Sekita Setsuko (2006). Present Situation of Leishmaniasis: How Japanese team tackling this problem. International Symposium of Leishmaniasis, January 24-25, Lima, Peru.
 40. 代田 修, 関田節子, 佐竹元吉, 森田博史, 竹谷孝一, 糸川 秀治, 南米産 *Maytenus* 属生薬 "xuxua" (*M. chuchuhuasca*) のマイナー成分について, 第125年会日本薬学会 (2005年3月, 東京)
-
- 特許**
-
41. 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.
 42. 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
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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

生薬・天然物化学講座

49. 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うちの抗リーシュマニア剤」特許開 第 2003-128454 号.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

験実施委員、薬草園管理運営委員、化学物質管理支援委員
 岡田：第 2, 3 回オープンキャンパス (実習担当)、入学ガイダンス
 森：第 2, 3 回オープンキャンパス (実習担当)、入学ガイダンス (実習担当)

その他、新聞報道等

なし

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. 三本松高校・外部研修 (2007. Nov. 16) (関田, 代田, 岡田, 森)
 2. 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)
 地域衛生研究所全国協議会中四国師部研修会講師 (関田)
 坂出高校「進学コース別案内 “薬学”」平成 18 年 10 月 4 日 (関田)
- 2) 学会・学外審議会委員会への貢献
- 日本薬学会代議員 (関田)
 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
- なし
- 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)
 北海道医療大学生涯教育講座講師 (関田)
 国際協力事業機構キューバ薬草研究事業としてキューバ保健省医薬品品質研究所 Maritza Gonzares を 4 ヶ月間受け入れて研修を行った。(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)
 代田：教務委員, 入試委員, OSCE 委員 (ST2 責任者)、卒業試



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
- 助手 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

教育の概要

担当科目

物理化学2 薬学科・薬科学科（山口）創薬学科（檀上） 物理化学3 創薬学科（山口）
 物理化学4 創薬学科（檀上） 薬品分析化学（山口・檀上）分析化学I（檀上）分析化学2（山口）薬学実習（川幡）
 大学院香川薬学研究科博士後期課程 創薬科学演習II（山口）、創薬科学特別実験II（檀上）

教育方針

バーチャルからリアルへ：近年、大学教育においても統合コンテンツによる教育の画一化の傾向が見られる。個性を尊重し、創造性に富み、主体性をもった人間の形成を目指すためには体感を重視した教育・学習の高度化を図ることが求められる。バーチャルからリアルへ、すなわち実験を重視した実態に直接触れる教育が自然科学教育の基盤を強化することにつながると考える。

「作る」「造る」そして「創る」：大学院教育においては独創性に優れ想像力あふれる人材を育成しなければならない。これによりはじめて創造性豊かな研究の発展が図れる。超常識的思考を時には取り入れることのできる柔軟で創造的人材を育てるためには、学生の特性を理解し、自主性を重んじる研究指導を行う必要がある。新しい分析法の発見と機器開発は科学の進歩に不可欠であることを確信し、解析化学講座では教育に臨んでいる。

研究の概要

研究方針

先端機器の開発：装置開発は先端研究を行う上で非常に重要な要素である。我々は、特に見たいものを見る新規機器の開発こそ研究の獨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分析法の創出や量子力学と統計力学に基づく溶液化学解析手法の開発を行なう。そして、これらの成果の創薬有機合成への応用を目指す。

質量分析装置の開発：質量分析とは、文字通り「分子の質量」を測定する分析法である。具体的には様々な方法で化合物をイオン化し、電場によって加速する。これらを種々の方法によってふるい分け、イオンの質量に関する情報を得る。これによって注目する分子の分子量はもちろん、例えばタンパク質などの巨大な生体分子では、アミノ酸配列までが明らかにできる。このように質量分析は非常に強力な分析法である反面、化合物をイオン化するための条件が過酷なために比較的不安定な化合物の分析には不向きとされていた。我々の研究室ではこれらの問題点

を克服するための装置開発を行っており、既にコールドスプレーイオン化法という非常に穏和な条件での測定に成功している。これによって、例えば水素結合などの非常に弱い相互作用によって結びついている分子集合体などを、イオン化によって破壊することなく観測することができる。

生体高分子の分析:我々の体は多様な生体高分子によって構築されている。これらの分子の溶液中での挙動を調べることは、生体内で起こっている様々な化学反応を知る上で極めて重要であり、分子生物学分野だけでなく、薬学分野においても不可欠な研究領域となっている。我々の研究室ではコールドスプレーイオン化質量分析を始めとする種々の分析法を用い、タンパク質、核酸、脂質など重要な生体内分子の振舞いを明らかにしてきた。その結果例えばDNAが4重らせん構造を取りうることを明らかにした。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。

外部誌上発表

2007

- 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.
- 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.
- 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.
- 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 π -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 α -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

1. 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.
2. Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K. (2006). Takayama, H. Three new phlegmarine-type lycopodium alkaloids, lycoposerramines-X, -Y and -Z, having a nitron residue, from lycopodium serratum. *Heterocycles* 69, 223-229.
3. Konno, F.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2006). Concise Synthesis of Arnottin I and (-)-Arnottin II. *J Org Chem* 71, 9818-9823.
4. 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.
5. 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.
6. Masu, H.; Mizutani, I.; Kato, T.; Azumma, I.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K.; Kohmotsi, 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.
7. 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.
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. 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^{II} Ions and Bis(3-pyridyl)- Substituted Arenes. *Chem Asian J* 1-2, 82-90.
10. Kawahata, M.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). 1,8-Bis(dimethylethyleneguanidino) naphthalene. *Acta Cryst E62*, 4549-4550.
11. Dsadee, 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 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.; Azuma, 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 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 D₂-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 α -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. 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.
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)- π -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 α -Bisguanidino- benzenoic 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 1,2-ethynyl-tetrahydroindole: 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 α -silyl-, β -epoxy-, γ -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 cyclotrimertrylenes (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-C₂-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.; Yoshihisa S. (2004). Intramolecular nonbonded SO interaction in acetazolamide and thiaziazolinethione 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...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 D₄-Symmetric Chiral Porphyrins. *Tetrahedron: Asymmetry* 15(24), 3861-3867.
 8. Tominaga, M.; Suzuki, K.; Kawano, M.; Kusakawa, 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 -Silyl- -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.; Kawathayakorn, 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.; Kusakawa, 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 D₄-symmetric chiral porphyrin derived from C₂-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 [H₃Ru₃(C₆H₆)(C₆Me₆)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 ¹³C 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 -(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 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.
- 2003**
1. Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Shiro, M.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K. (2003). Isolation Characterization, and Reaction of Activated lodosylbenzene Monomer Hydroxy(phenyl)iodonium Ion with Hypervalent Bonding: Supramolecular Complex $\text{PhI}^+\text{OH} \cdots 18\text{-Crown-6}$ with Secondary $\text{I} \cdots \text{O}$ Interactions. *J Am Chem Soc* 125, 13006-13007.
 2. Yoshizawa, M.; Nagao, M.; Umemoto, K.; Biradha, K.; Fujita, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Side chain-directed assembly of triangular molecular panels into a tetrahedron vs. open cone. *Chem Comm* 1808-1809.
 3. Chand, D. K.; Fujita, M.; Biradha, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Metal driven self-assembly of pyridine appended ligands with *cis*-protected/naked Pd(II) ion: a comparative study. *J Chem Soc, Dalton Trans* 2750-2756.
 4. Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Suefuji, T.; Shiro, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Synthesis and structure of supramolecular complexes between 1-alkynyl(phenyl)(tetrafluoroborato)-...3-iodanes and 18-crown-6. *Tetrahedron* 59, 10153-10158.
 5. Kakusawa, N.; Tobiyasu, Y.; Yasuike, S.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kurita. (2003). Remarkable reactivity enhancement with Sb^{AcN} inter-coordination of ethynyl-1,5-azastibocines in Pd-catalyzed cross-coupling reactions with organic halides. *Tetrahedron Lett* 44, 8589-8592.
 6. Sasaki, M.; Kawanishi, E.; Nakai, Y.; Matsumoto, T.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2003). Tandem Base-Promoted Ring-Opening/Brook Rearrangement/Allylic Alkylation of *O*-Silyl Cyanohydrins of α -Silyl-, epoxyaldehyde: Scope and Mechanism. *J Org Chem* 68(24), 9330-9339.
 7. Otani, Y.; Nagae, O.; Naruse, Y.; Inagaki, S.; Ohno, M.; Yamaguchi, K.; Yamamoto, G.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. (2003). An Evaluation of Amide Group Planarity in 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane Amides. Low Amide Bond Rotation Barrier in Solution. *J Am Chem Soc* 125(49), 15191-15199.
 8. Tsuda, A.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2003). A Novel supramolecular Multicolor Thermometer by Self-Assembly of a *p*-Extended Zinc Porphyrin Complex. *J Am Chem Soc* 125(51), 15722-15723.
 9. Tominaga, M.; Kato, M.; Okano, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2003). Stabilization of a self-assembled Coordination Nanotube by Covalent Link. *Chem Lett* 32(11), 1012-1013.
 10. Karatsu, T.; Nakamura, T.; Yagi, S.; Kitamura, A.; Yamaguchi, K.; Matsushima, Y.; Iwata, T.; Hori, T.; Hagiwara, T. (2003). Photochemical mer-fac One-way Isomerization of Phosphorecent Material. Studies by Time-resolved Spectroscopy for $\text{Tris}[2\text{-(4',6'-difluorophenyl)pyridine}]\text{Iridium(III)}$ in Solution. *Chem Lett* 25, 886-887.
 11. Utsumi, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2003). Segment Identification of a Ligand Binding with a Protein Receptor Using Multidimensional T1p-, Diffusion-Filtered and diffusion-Ordered NOESY Experiments. *Anal Sci* 19, 1441-1443.
 12. Tsuruta, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2003). Tandem mass spectrometric analysis of rare earth(III) complexes: Evaluation of relative strength of their Lewis acidity. *Tetrahedron* 59, 10419-10438.
 13. Kobayashi, K.; Ishii, K.; Sakamoto, S.; Shirasaka, T.; Yamaguchi, K. (2003). Guest-Induced Assembly of Tetracarboxyl-Cavitand and Tetra(3-pyridyl)-avitand into Heterodimeric Capsule via Hydrogen Bonds and CH-Halogen and/or CH- Interaction: Control of Orientation of Encapsulated Guest. *J Am Chem Soc* 125(35), 10615-10624.
 14. Kishikawa, K.; Muramatsu, N.; Kohmoto, S.; Yamaguchi, K.; Yamamoto, M. (2003). Control of Molecular Aggregations by Doping in Mesophases: Transformation of Smectic C Phases to Smectic CA Phases by Addition of Long Bent-Core Molecules Possessing a Central Strong Dipole. *Chem Mater* 15(18), 3443-3449.
 15. Bourgeois, J. -P.; Fujita, M.; Kawano, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). A Cationic Guest in a 24^+ Cationic Host. *J Am Chem Soc* 125(31), 9260-9261.
 16. Tashiro, S.; Tominaga, M.; Kusukawa, T.; Kawano, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2003). Pd^{II}-Directed Dynamic Assembly of a Dodecapyrindine Ligand into End-Capped and Open Tubes: The Importance of Kinetic Control in Self-Assembly. *Angew Chem Int Ed* 42(28), 3267-3270.
 17. Ogura, K.; Zhao, R.; Jang, M.; Akazome, M.; Matsumoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Easy formation of gold-like lustrous crystals with a high melting point from 1-aryl-2,5-bis[5-(tricyanoethenyl)-2-thienyl]pyrroles. *Tetrahedron Lett* 44, 3595-3598.
 18. Hitotsuyanagi, Y.; Sasaki, S.-i.; Matsumoto, Y.; Yamaguchi, K.; Itokawa, H.; Takeya, K. (2003). Synthesis of [L-Ala-1]RA-VII, [D-Ala-2]RA-VII, and [D-Ala-4]RA-VII by Epimerization of RA-VII, an Antitumor Bicyclic Hexapeptide from *Rubia* Plants, through Oxazoles. *J Am Chem Soc* 125(24), 7284-7290.
 19. C. D-Buchecker, C.; Colasson, B.; Fujita, M.; Hori, A.; Geum, N.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Sauvage, J. P. (2003). Quantitative Formation of [2]Catenanes Using Copper(I) and Palladium(II) as Templating and Assembling Centers: The Entwining Route and the Threading Approach. *J Am Chem Soc* 125(19), 5717-5725.
 20. Yasuike, S.; Okajima, S.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kurita, J. (2003). New optical active organoantimony (BINASb) and bismuth (BINABi) compounds comprising a 1,1',-binaphthyl core: synthesis and their use in transition

- metal-catalysed asymmetric hydrosilylation of ketons. *Tetrahedron* 59, 4959-4966.
21. Akiyama, T.; Hara, M.; Fuchibe, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Synthesis of a novel crown ether derivative from chiro-inositol and its catalytic activity on the asymmetric Michael addition. *Chem Comm* 1734-1735.
 22. Kitajima, M.; Kogure, N.; Yamaguchi, K.; Takayama, H.; Aimi, N. (2003). Structure Reinvestigation of Gelsemoxonine, a Constituent of *Gelsemium elegans*, Reveals a Novel, Azetidone-Containing Indole Alkaloid. *Org Lett* 5(8), 2075-2078.
 23. Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Suefuji, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shiro, M. (2003). Synthesis, Characterization, and Reaction of Ethynyl(phenyl)-³-Iodane Complex with [18]Crown-6. *Angew. Chem Int Ed* 42(19), 2191-2194.
 24. Misono, Y.; Ito, A.; Matsumoto, J.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Ishibashi, M. (2003). Physarigins A-C, three new yellow pigments from a cultured myxomycete *Physarum Rigidum*. *Tetrahedron Lett* 44, 4479-4481.
 25. Takadoi, M.; Yamaguchi, K.; Terashima, S. (2003). Synthetic Studies on Himbacine, a Potent Antagonist of the Muscarinic M2 Subtype Receptor. Part 2: synthesis and Muscarinic M2 Subtype Antagonistic Activity of the Novel Himbacine Congeners Modified at the C-3 Position of Lactone Moiety. *Bioorg Med Chem* 11, 1169-1186.
 26. Park, S. J.; Lee, J. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Hong, J. -I. (2003). Modulation of a Supramolecular Bowl and Pot by Changing Solvent Systems and/or Metal/Ligand Ratios. *Chem Eur J* 9, 1768-1774.
 27. Park, S. J.; Shin, D. M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Chung, Y. K.; Lah, M. S.; Hong, J.-I. (2003). Water-soluble supramolecular bowls formed by intra-clipping of resorcin[4]arene-based ligands with Pd(II) ions. *Chem Comm* 998-999.
 28. Yamasaki, R.; Tanatani, A.; Azumaya, I.; Saito, S.; Yamaguchi, K.; Kagechika, K. (2003). Amide Conformational Switching Induced by Protonation of Aromatic Substituent. *Org Lett* 5(8), 1265-1267.
 29. Kim, H-J.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Hong, J-I. (2003). Helical Assembly through Charged Hydrogen Bonds in Aqueous Solvent. *Org Lett* 5(7), 1051-1054.
 30. Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Low TM DNA duplexes observed by cold-spray ionization mass spectrometry. *Tetrahedron Lett* 44, 3341-3344.
 31. Sakamoto, S.; Nakatani, K.; Saito, I.; Yamaguchi, K. (2003). Formation and destruction of the guanine quartet in solution observed by coldspray ionization mass spectrometry. *Chem Comm* 788-789.
 32. Kobayashi, K.; Sato, A.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Solvent-Induced Polymorphism of Three-Dimensional Hydrogen-Bonded Networks of Hexakis(4-carbamoylphenyl)benzene. *J Am Chem Soc* 125(10), 3035-3045.
 33. Fukami, T.; Yamaguchi, K.; Tozuka, Y.; Moribe, K.; Oguchi, T.; Yamamoto, K. (2003). Novel Channel Structure of Bile Acid-Guest Inclusion Complex Formed between Ursodeoxycholic Acid and Phenanthrene. *Chem Pharm Bull* 51(2), 227-229.
 34. Ayabe, M.; Yamashita, K.; Sada, K.; Shinkai, S.; Ikeda, A.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Construction of Monomeric and Polymeric Porphyrin Compartments by a Pd(II)-Pyridine Interaction and Their Chiral Twisting by a BINAP Ligand. *J Org Chem* 68(3), 1059-1066.
 35. Hori, A.; Kataoka, H.; Okano, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2003). Selective cross-catenation of Pd(II) and Pt(II) coordination rings. *Chem Comm* 182-183.
 36. Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Hyper-Stranded DNA Architecture Observed by Coldspray Ionization Mass Spectrometry. *Angew. Chem Int Ed* 42(8), 905-908.
 37. Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2003). Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Hydroxyketones: Asymmetric Zn Catalysis with a Et₂Zn/Linked-BINOL Complex. *J Am Chem Soc* 125 (8), 2169-2178.
 38. Sakamoto, M.; Sano, T.; Fujita, S.; Ando, M.; Yamaguchi, K.; Mino, T.; Fujita, T. (2003). Regioselective Photocycloaddition of Pyridine Derivatives to Electron-Rich Alkenes. *J Org Chem* 68(4), 1447-1450.
 39. Ochiai, M.; Suefuji, T.; Miyamoto, K.; Tada, N.; Goto, S.; Shiro, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Secondary Hypervalent I(III)···O Interactions: Synthesis and Structure of Hypervalent Complexes of Diphenyl-³-iodanes with 18-Crown-6. *J Am Chem Soc* 125(3), 769-773.
 40. Nakatani, K.; Hagihara, S.; Sando, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Maesawa, C.; Saito, I. (2003). Induction of a Remarkable Conformational Change in a Human Telomeric Sequence by the Binding of Naphthyridine Dimer: Inhibition of the Elongation of a Telomeric Repeat by Telomerase. *J Am Chem Soc* 125(3), 662-666.
 41. Danjo, H.; Sasaki, W.; Miyazaki, T.; Imamoto, T. (2003). P-Chirogenic phosphonium salts: preparation and use in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of enamides. *Tetrahedron Lett* 44, 3467-3469.
 42. Shibata, T.; Tsuruta, H.; Danjo, H.; Imamoto, T. (2003). Preparation of an Optically Active Bis(diethylphosphino)biphenyl Ligand Designed for Highly Reactive Catalytic Processes. *J Mol Catal A* 196, 117-124.
- [英文総説]
1. Yamaguchi, K. (2003). Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry: Principle and Thapplications (Special Feature Article). *J Mass Spectromet* 38, 473-490.
- [著書・訳書]
1. 山口健太郎 (分担執筆) (2007). 「NEW薬学機器分析」廣川書店
 1. 山口健太郎 (分担執筆) (2006). 「薬学分析化学の基礎と応用」廣川書店
 2. 山口健太郎 (分担執筆) (2006). 「物理系薬学 III生体分子・化学物質の構造決定」日本薬学会編 東京化学同人
 3. 山口健太郎 (2005). 「ヨウ素化合物の機能と応用」シーエムシー出版, pp. 117-126.
 4. 山口健太郎 (分担執筆) (2003). 「ポストゲノム・マススペクトロントリー：生化学のための生体高分子解析 (CSI-MS)」化学同人, pp. 49-58.



[邦文総説・解説等]

1. 山口健太郎 (2004)「コールドスプレー質量分析法の開発」*ぶんせき*, 2: 106-110.
2. 清悦久、敷井和彰、坂本 茂、國村美希、小林達次、関 宏子、田代充、藤田 誠、山口健太郎 (2004)「コールドスプレーイオン化質量分析」*Bunseki Kagaku*, 53(6): 457-474.
3. 山口健太郎, 坂本 茂 (2003)「生体分子のマス・スペクトロメトリー: 田中氏の開発したMALDI及びESIなどのソフトイオン化を中心として」*ファルマシア*, 39(2): 143-147.
4. 山口健太郎 (2003)「コールドスプレーイオン化(CSI)分子を結合させた状態で質量分析を行う」*テクノトレンド 日経バイオビジネス*, 4: 53-55.
5. 山口健太郎 (2003)「コールドスプレー質量分析で観測される生体分子の世界」*現代化学*, 8: 47-52.
6. 山口健太郎「コールドスプレーイオン化(研究室から)」*ファルマシア*, 41(11): 1043-1045.

口頭発表・学会発表

【一般講演】

1. 山崎広人, 太田公規, 川幡正俊, Pichierri Fabio, 山口健太郎, 遠藤泰之 (2007). カルボラノールの結晶構造と物性評価. 日本化学会第87春季年会, 3月25日, 大阪
2. 遠藤貴文, 川幡正俊, 山口健太郎, 小林健二 (2007). ヘキサキス(4-カルバモイルフェニル)ベンゼンの多孔質3次元水素結合ネットワークに基づく有機ゼオライト機能. 日本化学会第87春季年会, 3月25日, 大阪
3. 栗原誠, 川幡正俊, 榊飛雄馬, 山口健太郎, 小林健二 (2007). 尿素及びチオ尿素部位を有するヘキサアリアルベンゼンの分子自己集合とその性質. 日本化学会第87春季年会, 3月25日, 大阪
4. 西村直樹, 榊飛雄馬, 山口健太郎, 小林健二 (2007). ヘキサキス[4-(ジヒドロキシボリル)フェニル]ベンゼンの分子自己集合とその性質. 日本化学会第87春季年会, 3月25日~27日, 大阪
5. 高嶋明人, 石井和彦, 小林稔, 山口健太郎, 坂根弦太 (2007). Fe-Mg錯体の電子構造および可逆的フォトクロミズム. 日本化学会第87春季年会, 3月25日~27日, 大阪
6. 伊藤正人, 山口健太郎, 碓屋隆雄 (2007). 一級アミン-三級ホスフィンキレート配位子を有するCp*Fe錯体の合成. 日本化学会第87春季年会, 3月25日~27日, 大阪
7. 昆野富士子, 石川勉, 山口健太郎, 川幡正俊 (2007). アルノチンIおよびIIの簡便合成. 日本薬学会第127年会, 3月28日~30日, 富山
8. 秦薇薇, 安池修之, 菅原芳之, 川幡正俊, 山口健太郎, 栗田城治 (2007). 有機アンチモン化合物の機能解明1: アリアルホウ酸類とのクロスカップリング反応. 日本薬学会第127年会, 3月28日~30日, 富山
9. 安池修之, 王軒, 川幡正俊, 山口健太郎, 栗田城治 (2007). 有機アンチモン化合物の機能解明2: エステル結合を持つ超原子価化合物の合成とその構造解析. 日本薬学会第127年会, 3月28日~30日, 富山
10. 中西和嘉, 川幡正俊, 山口健太郎, 石川勉 (2007). 不斉結晶化により構築される軸不斉グアニジンの開発. 日本薬学会第127年会, 3月28日~30日, 富山
11. 萩野亜希子, 中西和嘉, 川幡正俊, 山口健太郎, 石川勉 (2007). アキラルグアニジンの不斉結晶化と不斉制御. 日本薬学会第127年会, 3月28日~30日, 富山

12. 香川修司, 長谷川龍一, 清悦久, 山口健太郎 (2007). コールドスプレーイオン化質量分析法を用いたアニオン性化合物の会合状態の研究. 第55回質量分析総合討論会, 5月15日~17日, 広島
13. Saito, K., Shimakoshi, H., Higo, D., Miki, S., Sei, Y., Yamaguchi, K., Hisaeda, Y., (2007). Observation of the large dicobalt dendrimer complex on CSI-FT-ICR-MS. 55th ASMS Conference on Mass Spectrometry, June 3-7, Indianapolis, U.S.A.
14. 山口健太郎 (2007). コールドスプレー質量分析の応用: 生体分析および反応解析システム開発. 日本分析化学会第56年会, 9月19日~21日, 徳島

【シンポジウム等】

1. 山口健太郎 (2007). コールドスプレー質量分析法の開発と生体分析への応用. 第1回学術フロンティアシンポジウム, 1月10日, 徳島
2. 山口健太郎 (2007). コールドスプレー質量分析法の開発と生体分析への応用. 第64回北陸質量分析談話会, 5月12日, 富山
3. 山口健太郎 (2007). コールドスプレー質量分析の新展開: 生体分析および反応解析システムへの応用. 第53回高分子夏季大会, 7月17日~19日, 北海道
4. 中西和嘉, 萩野亜希子, 川幡正俊, 山口健太郎, 石川勉 (2007). ビスグアニジンの不斉結晶化. 第16回有機結晶シンポジウム, 9月6日~7日, 千葉
5. 川幡正俊, 藤本崇, 田代充, 西川恵子, 遠藤太佳嗣, 関宏子 (2007). イオン液体の結晶構造: [ipmim]Br塩の2位における置換基効果について. 第16回有機結晶シンポジウム, 9月6日~7日, 千葉
6. 関宏子, 川幡正俊, 山口健太郎 (2007). β -カルボリン化合物: ノルハルマン, ハルマンの結晶構造について. 第16回有機結晶シンポジウム, 9月6日~7日, 千葉

特許

特許 (日本、中国、台湾、EU、オーストラリア他)

エレクトロスプレー質量分析手法及びその装置

特許権者 科学技術振興機構

発明者 山口健太郎

特許第 3137953 号 (2001年12月8日)

U.S. Pat. 6,642,515 (May 27, 2004)

(同上) Yamaguchi, K.: JST

特許 (日本)

包摂超分子錯体のホスト化合物および包摂超分子錯体

特許権者 東京大学長

発明者 西郷和彦 相田卓三 金原敦

尊健愚 田代健太郎 坂本茂 山口健太郎

特許第 3256743 号 (2002年12月7日)

特許 (日本)

コールド・エレクトロ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 3786417 号 (2003年6月)

解析化学講座

特許 (日本)

三次元分子構造解析法

特許権者 山口健太郎 首藤紘一

発明者 山口健太郎 首藤紘一

特許第 3335680 号 (2003 年 8 月 2 日)

特許 (日本、中国、台湾、EU、オーストラリア他)

コールドスプレー質量分析装置

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)

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

(同上) Yamaguchi, K., Kobayashi, T.

JST, JEOL

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)

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)

特許申請中 (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

特許申請中 (日本)

ジホスフィン化合物の製造方法、この製造方

法により製造されるジホスフィン化合物及び

中間生成物

発明者 山口健太郎 檀上博史 小泉徹 今

本恒雄

特許申請中 (日本)

ビス (ホスフィン) ボロニウム塩、ビス (ホ

スフィン) ボロニウム塩の製造方法、この製

造方法により製造されるビス (ホスフィン)

ボロニウム塩

発明者 山口健太郎 檀上博史 小泉徹 今本恒雄

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」TV 放映中

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

予算委員会委員 センカ実践創薬科学講座

(寄付講座) 教授 徳島文理大学健康科学研

究所教授

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)

2. 私立大学学術高度化推進事業 (学術フロンティア)



有機物理化学講座

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 榊 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）
- 助教 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、榊、片桐；解析化学講座と分担）

<基礎有機化学2・有機化学1>

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：講義の途中（1コマあたり1～4回）、簡単な質問により学生の理解度のチェックを行った（マークシートに記入）。

<薬学実習1A(薬品分析化学実習)>

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

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. モレキュラー・レゴの概念に基づいたナノ構造の構築：比較的大きな分子量を持つ分子を基本単位構造とし、共有結合や金属配位結合を用いて、ナノスケールを持つ巨大分子骨格を組み上げる。これに分子内や分子間に働く弱い相互作用を合わせて、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する。
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ベースとして、様々な小分子を特異的に認識する化合物を合成する。
3. 不斉結晶化に関する研究：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。

研究資金等

東屋：蓬庵社研究助成金、徳島文理大学特色ある教育研究

富永：科研費若手（B）

榊：科研費若手（B）

片桐：科研費（若手スタートアップ）

共同研究（2007年に共著論文があるもの）：

（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研究所影近弘之研究室、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、お茶の水女子大学理学部棚谷綾研究室

外部誌上発表

* 2003年以降 2007年まで

[原著論文]

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] Cycloaddition 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.
- 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. ASAP*.
 - 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.
 - 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.
 - Tashiro, S., Tominaga, M., Yamaguchi, Y., Kato, K., Fujita, M. (2006). Peptide Recognition: Encapsulation and α -Helical Folding of a Nine-Residue Peptide within a Hydrophobic Dimeric Capsule of a Bowl-Shaped Host. *Chem. Eur. J.* **12**, 3211–3217.
 - Tashiro, S., Tominaga, M., Yamaguchi, Y., Kato, K., Fujita, M. (2006). Folding of a de novo Designed Peptide into α -Helix through Hydrophobic Binding by a Bowl-Shaped Host. *Angew. Chem., Int. Ed.* **45**, 241–244.
 - 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)- α -Acetamidocinnamate. *Organometallics* **25**, 908–914.
- 2005**
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Fujita, M., Tominaga, M., Hori, A., Therrien, B. (2005). Coordination Assemblies from a Pd(II)-Cornered Square Complex. *Acc. Chem. Res.* **38**, 369–378.
 - 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-Pyridine Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **78**, 1127–1131.
 - 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.
 - 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.
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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**
- 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.
 - 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.
 - Tominaga, M., Suzuki, K., Kawano, M., Kusakawa, 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)
 - 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)
 - Tominaga, M., Kusakawa, 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.
 - 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.
 - 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.
 - Imamoto, T., Crepy, K. V. L., Katagiri, K. (2004). Optically Active 1,1'-Di-Tert-Butyl-2,2'-Dibenzophosphenyl: a Highly Strained P-Stereogenic Diphosphine Ligand. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2213–2218.
- 2003**
- Azumaya, I., Kato, T., Okamoto, I., Yamasaki, R., Tanatani, A., Yamaguchi, K., Kagechika, H., Takayanagi, H. (2003). Absolute Helical Arrangement of Sulfonamide in the Crystal. *Org. Lett.* **5**, 3939–3942.
 - Yamasaki, R., Tanatani, A., Azumaya, I., Saito, S., Yamaguchi, K., Kagechika, H. (2003). Amide Conformational Switching Induced by Protonation of Aromatic Substituent. *Org. Lett.* **5**, 1265–1267.
 - Azumaya, I., Okamoto, T., Imabeppu, F., Takayanagi, H. (2003). Simple and Convenient Synthesis of Tertiary Benzanilides using Dichlorotriphenylphosphorane. *Tetrahedron* **59**, 2325–2331.
 - Azumaya, I., Okamoto, T., Imabeppu, F., Takayanagi, H. (2003). Dependence of Ring Size on Condition in Cyclization of 4-Methylaminobenzoic Acid by Dichlorotriphenylphosphorane. *Heterocycles* **60**, 1419–1424.
 - Fujishima, T., Kojima, Y., Azumaya, I., Kittaka, A., Takayama, H. (2003). Design and Synthesis of Potent Vitamin D Receptor Antagonists with A-ring Modifications: Remarkable Effects of 2a-Methyl Introduction on Antagonistic Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **11**, 3621–3631.
 - Azumaya, I., Okamoto, I., Takayanagi, H. (2003). Spontaneous Optical Resolution of 1,2-Bis(formylamino)benzene in the Crystal. *Anal. Sci.*, X-page 19, X3–X4.
 - Azumaya, I., Kato, T., Yokoyama, A., Yokozawa, T., Imabeppu, F., Watanabe, A., Takayanagi, H. (2003). Folded Structure of Cyclic Hexamer of 4-(Methylamino)benzoic Acid in Crystal. *Anal. Sci.*, X-page 19, X67–X68.
 - Tashiro, S., Tominaga, M., Kusakawa, T., Kawano, M., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Fujita, M. (2003). Pd^{II}-directed Dynamic Assembly of a Dodecapyridine Ligand into a Mono End-capped Tube vs. a Doubly Composed Open Tube. Importance of Kinetic Control in Self-assembly. *Angew. Chem., Int. Ed.* **42**, 3267–3270.
 - Tominaga, M., Kato, M., Okano, T., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Fujita, M. (2003). Stabilization of a Self-Assembled Coordination Nanotube by Covalent Link. *Chem. Lett.* **32**, 1012–1013.
 - Oohara, N., Katagiri, K., Imamoto, T. (2003). A Novel P-Chirogenic Phosphine Ligand, (S,S)-1,2-Bis-[(Ferrocenyl)methylphosphino]ethane: Synthesis and Use in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation and Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. *Tetrahedron: Asymmetry* 2171–2175.
- [著書・訳書]**
- 東屋 功. (2007). 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.
 - 東屋 功. (2007). 共著「第9回薬剤師国家試験問題と詳解」廣川書店.
- [邦文総説・解説等]**
- 榎飛雄真, 幸本重男. (2007). 「イミノジカルボニル骨格を用いた芳香族フォルダマーの合成と機能発現」(総合論文) 有機合成化学協会誌, **65**, 139–150.
-
- 口頭発表・学会発表**
- 東屋 功. (2007). 特徴的なナノ構造を形成する分子ブロックのデザインおよび合成. 徳島文理大学大学院ハイテクリサーチセンター第7回研究発表会. 徳島文理大学. 7月7日. 徳島. (招待講演)
 - 東屋 功. (2007). 特徴的なナノ構造を形成する分子ブロックのデザインおよび合成. 神奈川大学物質生命化学科講演会. 神奈川大学. 11月28日. 神奈川. (招待講演)
 - 五月女郁夫, 駒川晋輔, 東屋 功, 榎飛雄真, 斎藤慎一. (2007). ニッケル触媒下における電子欠乏性メチレンシ

- クロプロパンと共役ジインを用いる[3+2]型環化付加反応. 日本化学会第 87 春季年会, 3 月 25-28 日, 千葉.
4. 牧野剛士, 東屋 功, 榊飛雄真, 斎藤慎一. (2007). 新規二座配位型ビス(N,N'-ジアリール含窒素複素環カルベン)-Pd 錯体の合成およびその触媒活性. 日本化学会第 87 春季年会, 3 月 25-28 日, 千葉.
 5. 田上 慶, 丸山拓郎, 横山明弘, 横澤 勉, 片桐幸輔, 東屋 功. (2007). 内部空洞を有する環状アミド化合物の合成と構造 1-ジフェニルアセチレン骨格環状アミドと結晶構造. 日本化学会第 87 春季年会, 3 月 25-28 日, 千葉.
 6. 丸山拓郎, 田上 慶, 横山明弘, 横澤 勉, 片桐幸輔, 東屋 功. 内部空洞を有する環状アミド化合物の合成と構造 2-スチルベン骨格環状アミドと結晶構造-. 日本化学会第 87 春季年会, 3 月 25-28 日, 千葉.
 7. 榊飛雄真, 加藤貴子, 片桐幸輔, 富永昌英, 影近弘之, 東屋 功. (2007). 芳香族アミドの特性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 87 春季年会, 3 月 25-28 日, 千葉.
 8. 加藤貴子, 榊飛雄真, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋 功. (2007). 不斉結晶化を示す芳香族アミドの結晶多形. 日本化学会第 87 春季年会, 3 月 25-28 日, 千葉. (ポスター)
 9. 片桐幸輔, 池田隆志, 尾崎 有, 加藤貴子, 榊飛雄真, 富永昌英, 東屋 功. (2007). 環状芳香族アミドを基本骨格とするカチオン認識分子の合成. 日本化学会第 87 春季年会, 3 月 25-28 日, 千葉. (ポスター)
 10. 片桐幸輔, 岡田美穂, 澤野加奈子, 加藤貴子, 榊飛雄真, 富永昌英, 東屋 功. (2007). 環状芳香族アミドを基本骨格とするカチオンセンサーの合成. 日本化学会第 87 春季年会, 3 月 25-28 日, 千葉. (ポスター)
 11. 榊飛雄真, 戸早太一, 北薮令奈, 片桐幸輔, 加藤貴子, 富永昌英, 影近弘之, 東屋 功. (2007). 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 87 春季年会, 3 月 25-28 日, 千葉. (ポスター)
 12. 栗原 誠, 川幡正俊, 榊飛雄真, 山口健太郎, 小林健二. (2007). 尿素及びチオ尿素部位を有するヘキサアリアルベンゼンの分子自己集合とその性質. 日本化学会第 87 春季年会, 3 月 25-28 日, 千葉.
 13. 西村直樹, 榊飛雄真, 山口健太郎, 小林健二. (2007). ヘキサキス[4-(ジヒドロキシボリル)フェニル]ベンゼンの分子自己集合とその性質. 日本化学会第 87 春季年会, 3 月 25-28 日, 千葉.
 14. 古田 巧, 小泉靖明, 鈴木紳也, 藤井 敏, 東屋 功, 田中 圭, 菅 敏幸. (2007). 新規不斉源として期待されるピフェナンスリルエーテル誘導体の合成と立体構造. シンポジウム「モレキュラー, キラリティー2007」, 5 月 15-16 日, 東京.
 15. 牧野剛士, 榊飛雄真, 東屋 功, 斎藤慎一. (2007). 分子内のねじれ構造に由来する二座配位型含窒素複素環カルベン(NHC)-金属錯体のキラリティー. シンポジウム「モレキュラー, キラリティー2007」, 5 月 15-16 日, 東京. (ポスター)
 16. 加藤貴子, 岡本 巖, 榊飛雄真, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋 功. (2007). 不斉結晶化を示す芳香族アミドの結晶多形. シンポジウム「モレキュラー, キラリティー2007」, 5 月 15-16 日, 東京. (ポスター)
 17. 榊飛雄真, 片桐幸輔, 加藤貴子, 富永昌英, 影近弘之, 東屋 功. (2007). 芳香族アミドの立体特性を利用した新規不斉球状化合物の合成. シンポジウム「モレキュラー, キラリティー2007」, 5 月 15-16 日, 東京. (ポスター) ※ポスター賞 (優秀賞) 受賞.
 18. 東屋 功, 榊飛雄真, 富永昌英, 片桐幸輔, 加藤貴子. (2007). 結晶中特徴的なナノ構造を形成する分子ブロックのデザインおよび合成. 第 16 回有機結晶シンポジウム, 9 月 6-7 日, 千葉.
 19. 幸本重男, 原裕二郎, 露木亮太, 榊飛雄真, 東屋 功, 田中誠次, 岸川圭希. (2007). イミダゾリウム塩を含むアントラセン誘導体の結晶構造と液晶性. 第 16 回有機結晶シンポジウム, 9 月 6-7 日, 千葉. (ポスター)
 20. 幸本重男, 染谷安信, 榊飛雄真, 東屋 功, 岸川圭希. (2007). 分子短軸方向に水素結合ネットワークを有する液晶分子. 第 16 回有機結晶シンポジウム, 9 月 6-7 日, 千葉. (ポスター)
 21. 加藤貴子, 岡本 巖, 榊飛雄真, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋 功. (2007). 1,2-Bis(N-p-fluorobenzoyl-N-methylamino)benzene の結晶多形. 第 16 回有機結晶シンポジウム, 9 月 6-7 日, 千葉. (ポスター)
 22. 榊飛雄真, 片桐幸輔, 加藤貴子, 富永昌英, 影近弘之, 東屋 功. (2007). 芳香族アミドの立体特性を利用した新規不斉球状化合物の合成と構造解析. 第 16 回有機結晶シンポジウム, 9 月 6-7 日, 千葉. (ポスター)
 23. 古田 巧, 小泉靖明, 鈴木紳也, 石塚陽子, 藤井 敏, 田中圭, 菅 敏幸, 片桐幸輔, 榊飛雄真, 東屋 功. (2007). 多環芳香環を持つ新規軸不斉化合物の合成と立体構造. 第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム, 11 月 5-6 日, 長崎. (ポスター)
 24. 岡本 巖, 鍋田真弓, 中嶋章雄, 小野香織, 森田延嘉, 田村修, 榊飛雄真, 東屋 功. (2007). 環境応答型含ピリジル N-メチル芳香族アミドの立体構造変換. 第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム, 11 月 5-6 日, 長崎. (ポスター)
 25. 東屋 功, 富永昌英, 榊飛雄真, 片桐幸輔, 加藤貴子. (2007). 特徴的なナノ構造を形成する分子ブロックのデザインおよび合成. 第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム, 11 月 5-6 日, 長崎. (ポスター)
 26. 加藤貴子, 東屋 功. (2007). Dichlorotriphenylphosphorane を用いた芳香族アミドおよび芳香族スルホンアミド類の効率的合成. 第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム, 11 月 5-6 日, 長崎. (ポスター)
 27. 古田 巧, 小泉靖明, 鈴木紳也, 石塚陽子, 藤井 敏, 片桐幸輔, 榊飛雄真, 加藤貴子, 東屋 功, 田中 圭, 菅 敏幸. (2007). 軸不斉新規多環芳香族化合物の合成と立体構造. 第 26 回メディスナルケミストリーシンポジウム, 11 月 28-30 日, 神奈川. (ポスター)

| |
|-------------|
| 社会貢献 |
|-------------|

東屋：モレキュラー・キラリティー (2007) シンポジウム実行委員.

東屋、榊、片桐：サイエンス・パートナーシップ・プロジェクト「薬学につながる化学と生物学に関する実習～本草家平賀源内が発見した題材を用いて」8 月 9,10 日、化学実習担当 (分担)

| |
|-------------------|
| 管理・運営に係ること |
|-------------------|

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、広報委員；(香川キャンパス) ホームページ検討委員

富永：広報委員、CBT 実施委員

榊・片桐：CBT 実施委員



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 講師

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

池尻 昌宏 助教

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：University of Notre Dame (USA) 博士研究員

榊原 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森林代謝機能化学分野教務補佐員

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（大島）（2回生前期・後期）

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

（本文）

- 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いだし、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) 丸山（なし）
池尻 平成19年度 科学研究費（若手B）
平成19年度 三菱化学研究助成金
- 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

1) 研究の意義・背景

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、2004年ノーベル化学賞の受賞対象となった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この SUMO について、がんウイルスを含め、細胞のがん化に関わる因子におけるSUMO 化修飾の役割を解明する研究を行っている。

2) 目標達成状況

これまで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- γ の SUMO 化が SUMO 化 E3 リガーである 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- γ 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- γ 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。そこで現在、生体内での PPAR- γ の SUMO 化の意義を明らかにするために、RNA 干渉法を利用した PPAR- γ 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。

3) 外部資金導入実績

2003-2004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 - 文科省科学研究費 (基盤C)

4) 共同研究

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

外部誌上发表

* 2003 年以降 2007 年まで

[原著論文]

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) Controlling 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. Miyashita, K., Tsunemi, T., Hosokawa, T., Ikejiri, M. and Imanishi, T. (2007) Total synthesis of leustroducsin B via convergent route. *Tetrahedron Letters*, 48, 3829-3833.
6. Takayuki Hishiki, Takayuki Ohshima, Takeshi Ego, and Kunitada Shimotohno. (2007) BCL3 acts as a negative regulator of transcription from the HTLV-1 LTR through interactions with TORC3. *J. Biol. Chem.* 282, 28335-28343.
7. 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'- α -fluoro-2',3'-dideoxyguanosine (FddG) via 3'- α -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. Jun Matsumoto, Takayuki Ohshima, Osamu Isono, and Kunitada Shimotohno. (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. Takayuki Murata, Takayuki Ohshima, Masashi Yamaji, Masanao Hosaka, Yusuke Miyanari, Makoto Hijikata, and Kunitada Shimotohno. (2005) Suppression of Hepatitis C Virus Replicon by TGF- β . *Virology* 331, 407-417.
4. Hidetoshi Fujita, Takayuki Ohshima, Takayuki Oishi, Satoko Aratani, Ryouji Fujii, Akiyoshi Fukamizu, and Toshihiro Nakajima. (2005) Relevance of Nuclear Localization and Functions of RNA Helicase A. *Int. J. Mol. Med.* 15, 555-560.
5. Ikejiri, M., Bernardo, M. M., Bonfil, R. D., Toth, M., Chang, M., Fridman, R., Mobashery, S. (2005). Potent Mechanism-Based Inhibitors for Matrix Metalloproteinases. *J. Biol. Chem.* 280, 33992-34002.
6. Ikejiri, M., Bernard, M. M., Meroueh, S. O., Brown, S., Chang, M., Fridman, R., Mobashery, S. (2005). Design, Synthesis, and Evaluation of a Mechanism-Based Inhibitor for Gelatinase A. *J. Org. Chem.* 70, 5709-5712.
7. Hari, Y., Obika, S., Inohara, H., Ikejiri, M., Une, D., Imanishi, T.



- (2005). Forming Ability of 2', 4'-BNAs Bearing Imidazoles as a Nucleobase. *Chem. Pharm. Bull.* 53, 843-846.
8. 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.

2004

1. Takayuki Ohshima, Hiroshi Koga, and Kunitada Shimotohno. (2004) Transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor- γ is modulated by SUMO-1 modification. *J. Biol. Chem.* 279, 29551-29557.
2. Takayuki Ohshima*, Hiroshi Koga*, and Kunitada Shimotohno. (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. *co-first author
3. Takayuki Ohshima*, Jye-Yee Lin*, and Kunitada Shimotohno. (2004) Association of Ubc9, an E2 ligase for SUMO conjugation, with p53 is regulated by phosphorylation of p53. *FEBS Letters* 573, 15-18. *co-first author
4. Hiroaki Daitoku, Mitsutoki Hatta, Hitomi Matsuzaki, Satoko Aratani, Takayuki Ohshima, Makoto Miyagishi, Toshihiro Nakajima, and Akiyoshi Fukamizu. (2004) Sir2 potentiates Foxo1-mediated transcription via its deacetylase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 10042-10047.
5. Ikejiri, M., Miyashita, K., Tsunemi, T., Imanishi, T. (2004). A novel and efficient method for inside selective esterification of terminal vic-diols. *Tetrahedron Lett.* 45, 1243-1246.
6. 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.

2003

1. Kozai, S., Fujikawa, T., Harumoto, K., and Maruyama, T. (2003). A New Method for the Synthesis of 2'-O-Benzyladenosine Using Mitsunobu Reaction. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 22, 145-151.
2. Izawa, K., Takamatsu, S., Katayama, S., Hirose, N., Kozai, S., and Maruyama, T. (2003). An Industrial Process for Synthesizing Lodenosine (FddA). *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 22, 507-517.
3. Kozai, S., Fujikawa, T., Harumoto, K., and Maruyama, T. (2003). Introduction of a Benzyl Group onto the 2'-OH of 6-Chloropurine 3'-O-Benzoyl Riboside. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 22, 779-782.
4. Yamasakia, T., Abdel-Aziz, M., Kiyota, N., Maruyama, T., and Otsuka, M. (2003). New Strategy to Antiviral Agents from Peptide Nucleic Acid Derivatives. *Heterocycles*, 60, 1561-1566.
5. Maruyama, T., Kozai, S., Yamasaki, T., Witvrouw, M., Pannecouque, C., Balzarini, J., Snoeck, R., Andrei G., and De Clercq, E. (2003). Synthesis and Antiviral Activity of 1,3-Disubstituted Uracils against HIV-1 and HCMV. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 14, 271-279.
6. Takayuki Ohshima, and Kunitada Shimotohno. (2003) TGF- β mediated signaling via the p38 MAP kinase pathway activates Smad-dependent transcription through SUMO-1 modification of Smad4. *J. Biol.*

Chem. 278, 50833-50842.

7. Miyashita, K., Ikejiri, M., Kawasaki, H., Maemura, S., Imanishi, T. (2003). Total Synthesis of an Antitumor Antibiotic, Fostriecin (CI-920). *J. Am. Chem. Soc.* 125, 8238-8243.
8. Sakakibara, N., Suzuki, S., Umezawa, T. and Shimada, M. (2003). Biosynthesis of yatein in *Anthriscus sylvestris*. *Org. Biomol. Chem.* 1, 2474-2485.

[英文総説]

1. Izawa K, Torii T, Onishi T, Maruyama T. The synthesis of an antiviral fluorinated purine nucleoside: 3'- α -fluoro-2',3'-dideoxyguanosine. *ACS Symposium Series*, 949 (Current Fluoroorganic Chemistry), 363-378 (2007).

[著書・訳書]

2. なし

[邦文総説・解説等]

1. 宮下和之, 池尻昌宏, 常深智之, 松本あゆみ, 今西武 (2007). 「フォストリエシンおよび類縁天然物の合成研究」有機合成化学協会誌, 65, 36-49.

口頭発表・学会発表

* 2007年のみ

1. 池尻昌宏, 大島隆幸, 加藤景三, 外山政明, 村田貴之, 下達野邦忠, 丸山徳見, (2007). スクレオシド類縁体によるC型肝炎ウイルスゲノム複製抑制作用, 要旨集 p22, 第17回抗ウイルス療法研究会, 5月25, 26日, 高松(オーガナイザー) .
2. Maruyama T., Torii T., Onishi T., Izawa K., (2007). Methods for the Synthesis of Nucleoside Analogs Bearing Fluorine. The 9th International Symposium on Biotechnology, Metal Complexes and Catalysis, July 26-29, Inner Mongolia, Xilinhot, P. R. China. (招待)
3. Maruyama T., Torii T., Onishi T., Izawa K., (2007). Synthesis and Biological Activity of 2',3'-dideoxy-3'-fluoroguanosine (FddG) and Its Analogs. Recent Status and Future Prospect of Antiviral Chemotherapy (The Korea-Japan Scientific Cooperation Program), Dec. 5-7, Jeju, Korea. (招待)
4. Tsukamoto I., Konishi R., Kubota Y., Tokuda M., Sakakibara N., Maruyama T., (2007). Anti-angiogenic activity of nucleosides and nucleotides and their structure-activity relationship. *Nucleic Acids Symposium Series No 51*, pp437-438, Nov. 20-22, Tokyo.
5. Ikejiri M., Ohshima T., Kato K., Toyama M., Murata T., Shimotohno K., Maruyama T., (2007), Suppression of subgenomic hepatitis C virus replication by 5'-O-masked analogues of 6-chloropurine-2'-deoxyriboside. *Nucleic Acids Symposium Series No 51*, pp439-440, Nov. 20-22, Tokyo.
6. Isono O., Ohshima T., Matsumoto J., Shimotohno K. (2007) Proteasome-dependent, ubiquitin-independent degradation of c-Jun mediated by HTLV-1 HBZ. Ubiquitin and Signaling, Keystone Symposia, February 4-9, Montana, USA
7. Isono O., Ohshima T., Matsumoto J., Shimotohno K. (2007) Proteasome-dependent, ubiquitin-independent degradation of c-Jun mediated by HTLV-1 HBZ.

The 13th international conference on human retrovirology
HTLV-I and related viruses. May 21-25, Hakone Prince
Hotel, Japan

8. 村岡史子、前田敦代、丸山徳見、大島隆幸
CoRESTのSUMO化修飾と神経特異的転写抑制機構
平成19年12月 BMB2007, 横浜
9. 日紫喜隆行、大島隆幸、江後猛、下遠野邦忠
BCL3によるHTLV-1 LTRからの転写制御機構の解析
平成19年12月 BMB2007, 横浜
10. 磯野修、大島隆幸、佐伯泰、土方誠、田中啓二、
下遠野邦忠
HTLV-1 HBZ蛋白質によるユビキチン非依存的なc-Jun
分解促進機構
平成19年12月 BMB2007, 横浜
11. Tsukamoto I., Konishi R., Kubota Y., Tokuda M., Sakakibara
N., Maruyama T. (2007) Anti-angiogenic activities of
nucleosides and nucleotides and their structure-activity
relationship.
5th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry.
November 20-22, The University of Tokyo, Japan

特許

1. 丸山 なし

社会貢献

- 1) 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
- 2) 丸山 抗ウイルス療法研究会理事
- 3) 大島 大阪四條畷学園高校出張講義 6月12日
- 4) 大島 徳島県立板野高校出張講義 11月15日、22日
- 5) 大島 スーパーサイエンス・ハイスクール(三本松高校)における研究指導 7月、8月
- 6) 池尻 ファルマシア トピックス専門小委員

管理・運営に係ること

丸山：国試対策委員長、早期体験学習委員長、教務委員
大島：早期体験学習委員
大島：第3回オープンキャンパス 香川校広報活動

その他、新聞報道、受賞歴等

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

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）

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：本学部においては、初めての講義であるので目的達成状況はまだ不明である。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：セメスターの中間時点で、授業に関する学生アンケートをとり、板書につとめること、重要点の明確な指摘などの要望点を知るとともに、それらの改善方法を提示した。
- 4) 教えるために使った時間：一回約6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1（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1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、毎授業の後で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：毎授業の後で、小テストを行ない、次回の最初にそれらを開設した。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5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。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。

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。

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）

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

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

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

4) 教えるために使った時間：2年前期・集中開講

研究の概要

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 によるピアリールの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た。特定の標的 DNA 配列に結合能力の高い受容体配座を生み出すリガンドは、その下流にある標的遺伝子の転写活性化を特異的に促進すると考えられる。そこで、内在性リガンドと異なる構造修飾・官能基導入を基盤に、受容体の安定構造に変化をもたらす低分子リガンドの創製、及び DNA 配列特異的な活性化能を有するリガンドの評価手法確立を目指し、研究を進めている。

2-1) 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・B）

核内受容体モジュレータの合成、及び遺伝子特異的な活性化能の検討

外部誌上発表

[原著論文]

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*, in press.
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.

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 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: 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 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ with selected 2 α -substituted analogues. *J. Med. Chem.*, **49**, 5199-5205.

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 Letters*, **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 Letters*, **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 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues possessing aromatic ring on 2 α -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 D₃ and 2-methyl-20-epi-1,25-dihydroxyvitamin D₃ in non-genomic pathway-mediated biological responses Induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ 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 α -Propoxy-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 2 α -(3-Hydroxypropoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ by human CYP27A1 and CYP24A1. *Drug Metabolism Disposition*, **33**, 778-784.

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)₂, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, Bu₃P, 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 Rutacarpine. *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*, 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 11H-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 2a-(w-hydroxyalkoxy)-1a,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues, including 2-epi-ED-7] 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., Takamaya, H., Hatakeyama, S., Ohta, M. and Inoue, K. (2004). Metabolism of A-ring diastereomers of 1a,25-dihydroxyvitamin D₃ 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 1a,25-dihydroxy-19-norvitamin D₃ 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 1a,25-dihydroxyvitamin D₃: The potent inducers of cell differentiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 89-90, 89-92.
- 2003**
- Abe, H., Takeda, S., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2003). An attempt for biaryl coupling reaction of benzyl benzoate derivatives under Ullmann conditions. *Heterocycles*, 61, 521-528.
 - Harayama, T., Toko, H., Hori, A., Miyagoe, T., Sato, T., Nishioka, H., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2003). Synthetic studies on pyrrolophenanthridone skeleton from 1-benzoyl-7-iododihydroindole derivatives using palladium-assisted biaryl coupling reaction. *Heterocycles*, 61, 513-520.
 - Harayama, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2003). Concise synthesis of pyrrolophenanthridine alkaloids using a Pd-catalyzed biaryl coupling reaction with regioselective C-H Activation. *Heterocycles*, 60, 2429-2434.
 - Harayama, T., Sato, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2003). Novel synthesis of naphthobenzazepines from N-bromobenzyl-naphthylamines by regioselective C-H activation utilizing the intramolecular coordination of an amine to Pd. *Synlett*, 1141-1144.
 - Harayama, T., Morikami, Y., Shigeta, Y., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2003). A Convenient synthesis of Luotonins A and B. *Synlett*, 847-848.
 - Takeuchi, Y., Azuma, K., Oshige, M., Abe, H., Nishioka, H., Sasaki, K., and Harayama, T. (2003). Synthesis of febrifugine derivatives and a solution to the puzzle of the structural determination of febrifugine. *Tetrahedron*, 59, 1639-1649.
 - Harayama, T., Toko, H., Nishioka, H., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2003). Concise synthesis of tetrahydrophenanthridone by palladium reagent. *Heterocycles*, 59, 541-546 .
 - Harayama, T., Sato, T., Nakano, Y., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2003). Concise synthesis of fagaridine and decarine, phenolic benzo[c]phenanthridine alkaloids, using the palladium-assisted biaryl coupling reaction. *Heterocycles*, 59, 293-301.
 - Takeuchi, Y., Ueda, N., Uesugi, K., Abe, H., Nishioka, H., and Harayama, T. (2003). Convenient synthesis of a simple coumarin from salicylaldehyde and Wittig reagent IV: Improved synthetic method of substituted coumarins. *Heterocycles*, 59, 217-224.
 - Saito, N., Matsunaga, T., Fujishima, T., Anzai, M., Saito, H., Takenouchi, K., Miura, D., Ishizuka, S., Takayama, H., and Kittaka, A. (2003). Remarkable effect of 2a-modification on the VDR antagonistic activity of 1a-hydroxyvitamin D₃-26,23-lactones. *Org. Biomol. Chem.*, 1, 4396-4402.
 - Saito, N., Saito, H., Anzai, M., Yoshida, A., Fujishima, T., Takenouchi, K., Miura, D., Ishizuka, S., Takayama, H., and Kittaka, A. (2003). Dramatic enhancement of antagonistic activity on Vitamin D receptor: A double functionalization of 1a-hydroxyvitamin D₃ 26,23-lactones. *Org. Lett.*, 5, 4859-4862.
 - Takayama, H., Kittaka, A., Fujishima, T., and Suhara, Y. (2003). Design, synthesis, and biological studies of the A-ring-modified 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs. *Recent Results of Cancer Research, Antitumor Effects of Vitamin D Analogs*, 164, 289-317.
 - Honzawa, S., Suhara, Y., Nihei, K., Saito, N., Kishimoto, S., Fujishima, T., Kurihara, M., Sugiura, T., Waku, K., Takayama, H., and Kittaka, A. (2003). Concise synthesis and biological activities of 2a-alkyl- and 2a-(w-hydroxyalkyl)-20-epi-1a,25-dihydroxyvitamin D₃". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 3503-3506.
 - Fujishima, T., Kojima, Y., Azumaya, I., Kittaka, A., and Takayama, H. (2003). Design and synthesis of potent Vitamin D antagonists with A-ring modifications: Remarkable effects of 2a-methyl introduction on antagonistic activity.
 - Ono, K., Yoshida, A., Saito, N., Fujishima, T., Honzawa, S., Suhara, Y., Kishimoto, S., Sugiura, T., Waku, K., Takayama, H., and Kittaka, A. (2003). Efficient synthesis of 2-modified 1a,25-dihydroxy-19-norvitamin D₃ with Julia olefination: High potency in induction of differentiation on HL-60 cells. *J. Org. Chem.*, 68, 7407-7415.
 - Kusudo, T., Sakaki, T., Abe, D., Fujishima, T., Kittaka, A., Takayama, H., Ohta M., and Inouye, K. (2003). Metabolism of 20-epimer of 1a,25-dihydroxyvitamin D₃ by CYP24: species-based difference between humans and rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 309, 885-892.
 - Fujishima, T., Kittaka, A., Yamaoka, K., Takeyama, K., Kato, S., and Takayama, H. (2003). Synthesis of 2,2-dimethyl-1,25-dihydroxyvitamin D₃: A-Ring structural motif that modulates interactions of Vitamin D receptor with transcriptional coactivators. *Org. Biomol. Chem.*, 1, 1863-1869.
- [英文総説]
- 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.
- [邦文総説・解説等]

1. 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

(国際学会)

1. Serban, G., Shigeta, Y., Nishioka, H., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama T., (2007). Palladium- and/or copper-mediated intramolecular cyclizations applied for the synthesis of benzo[h]quinoline skeleton. 14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 14). August 2-8, Nara, Japan.
2. Abe, H., Kobayashi, N., Sato, T., and Harayama, T., (2007). Synthesis of zanthoxyline and related compounds. 21st Internatinal Congresss for Heterocyclic Chemistry. July 15-20, Sydney, Australia.

(国内学会)

1. 藤井晋也, 後藤徳仁, 太田公規, 富田景子, 長野麻央, 原山尚, 影近弘之, 遠藤泰之 (2007). 「アミド構造を有する含カルボラン AR リガンドの構造活性相関」第25回メディシナルケミストリーシンポジウム, 相模原.
2. 阿部 仁, 小林 尚子, 竹内 靖雄, 原山 尚 (2007). 「Zanthoxyline の合成と構造訂正」第33回反応と合成の進歩シンポジウム, 長崎.
3. 助本智史, 原山尚, 大重美容, 佐藤昌宏, 東修平, 竹内靖雄 (2007).
4. 「立体選択的 Michael 反応を利用した febrifugine の合成法」2007年日本化学会西日本大会、岡山.
5. 三村健一郎, 原 誠一, 加賀山 美沙, 竹内靖雄, 原山尚 (2007). 「Acinetobactin の全合成研究」日本薬学会第127年会, 富山.
6. 小林尚子, 佐藤智則, 阿部仁, 原山尚 (2007). 「Zanthoxyline 及び関連塩基の合成研究」日本薬学会第127年会, 富山.
7. 福本倫子, 阿部仁, 原山尚 (2007). 「Alterinariol 及び graphislactone G の合成」日本薬学会第127年会, 富山.
8. 藤井晋也, 後藤徳仁, 太田公規, 橋本祐一, 原山尚, 遠藤泰之 (2007). 「複素環官能基を水素結合部位として利用した新規 AR リガンド」日本薬学会第127年会, 富山.

特許

1. Yamana K., Harada Y., Azuma Y., Saito H., Takenouchi K., Takayama, H., Kittaka, A., Saito N., Fujishima, T. (2006) Vitamin D3 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 D3 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 2a-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 2a-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 D3 derivatives and their pharmaceutical uses. PCT Int. Appl., WO 9850353.

社会貢献

原山：出張講義（香川中央高等学校、坂出高等学校）、学協会委員、学外評価委員、近畿化学協会評議員、JST シーズ発掘試験査読評価委員

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、国家試験対策委員会委員、予算委員会委員
藤島：人権教育推進委員、香川キャンパス教職検討会員、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）、国試ケア委員（香川薬学部）、第1回 OSCE 評価者養成伝達講習会参加（名城大学）



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・年齢軸生命工学研究センター 第1号契約職員

教育の概要

担当科目：免疫学（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、どのような構成要員によって、どのような役割が担われ、どのように目的を達成しているのか、基本的事項について解説した。その上で、この仕組みが破綻した時に生じるアレルギーや自己免疫などの疾患について概説した。免疫学は現代の生命科学に多くの示唆を与え、様々な方法論誕生の契機を作った。その考え方を楽しみながら身に付けられるように努めた。

担当科目：薬学概論（分担：岩田誠）

免疫抑制剤を例として、免疫系の機能に影響を及ぼす薬剤の発見とその作用機序の解明について概説した。

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。

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うとエフェクター/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、小腸に付随する二次リンパ系器官（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。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。IgA抗体産生には、TNF- α /inducible-nitric-oxide-synthase (iNOS) 陽性樹状細胞が関与することが明らかとなったが、これらはレチノイン酸生成能を持つ樹状細胞の一部であることが示唆された。

他の複数の研究グループがほぼ同時に、レチノイン酸が制御性T細胞の誘導に関与することを報告した。このことは、経口免疫寛容成立に、腸の樹状細胞が生成するレチノイン酸が寄与していることを示唆する。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、リンパ球ホーミングの制御ばかりでなく、免疫反応そのものの制御機構を理解する上でも重要な課題である。我々は、この樹状細胞によるレチノイン酸生成能の獲得メカニズムの解析を進めている。同時に、レチノイン酸の作用メカニズムの解析を進めている。さらに、これらのメカニズムを攪乱する可能性のある環境要因について解析している。また、レチノイン酸とは異なるホーミング組織特異性をインプリントする因子が存在する可能性が考えられ、その探索を進めている。

外部資金：

- 1) 日本学術振興会科研費：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）
- 2) LRI:日本化学協会長期自主研究「組織特異的リンパ球ホーミングの化学物質の影響」（2006 - 2007年）
- 3) 内藤財団：内藤記念科学奨励金（研究助成）「ビタミンおよ

び低分子量資質によるリンパ球ホーミング特異性の制御機構」(2006 - 2007 年)

- 4) LRI:日本化学協会長期自主研究「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)
- 5) 日本学術振興会科研費: 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)
- 6) 日本学術振興会科研費: 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)
- 7) 文部科学省科研費: 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)
- 8) 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)

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, 手塚裕之 (秋田大学医学部生体防御学分野) IgA 抗体産生に関する TNF- α /iNOS 陽性樹状細胞に関する研究

外部誌上発表

* 2003 年以降 2007 年まで

[原著論文]

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 STKE* 2004(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.

2003

1. Iwata, M., Eshima, Y., and Kagechika, H. (2003). Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors. *Int Immunol* 15: 1017-1025.
2. Tosa, N., Murakami, M., Jia, W. Y., Yokoyama, M., Masunaga, T., Iwabuchi, C., Inobe, M., Miyazaki, T., Onoe, K., Iwata, M., and Uede, T. (2003). Critical function of T cell death-associated gene



8(TDAG8) in glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis. *Int Immunol* 15: 741-749.

3. Tani, N., Higashiyama, S., Kawaguchi, N., Madarame, J., Ota, I., Ohoka, Y., Shiosaka, S., Takada, Y., and Matsuura, N. (2003). Expression level of integrin alpha 5 on tumour cells affects the rate of metastasis to the kidney. *Br J Cancer* 88: 327-333.
4. Fujioka, S., Masuda, K., Toguchi, M., Ohoka, Y., Furuyama, T., and Inagaki, S. (2003). Neurotrophic effect of Semaphorin 4D in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 301: 304-310.
5. Yokota, A., Oikawa, A., Matsuda, C., Shinohara, N., and Eshima, K. (2003). Cell-mediated Fas-based lysis of dendritic cells which are apparently resistant to anti-Fas antibody. *Microbiol Immunol* 47: 285-293.

[英文総説]

1. 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 (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).
2. 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.
3. 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.
4. 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).
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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

*2007年のみ

[招待講演・特別講義]

1. 岩田 誠. (2007) “レチノイン酸によるリンパ球のホー

ミングと分化の制御” 徳島大学大学院 医科学教育部 (高浜洋介教授) 11月30日、徳島市 (特別講義・非常勤講師)

2. 岩田 誠 (2007) “レチノイン酸による腸管特異的リンパ球ホーミング” 第4回 血液・腫瘍内科 Meet the Expert 11月26日、名古屋大学大学院 医学系研究科 名古屋市 (招待講演)
3. 岩田 誠 (2007) “Regulation of lymphocyte homing by retinoids” The Korean Association of Immunobiologists, 55th Fall Conference, November 9, JW Marriott Hotel, Seoul, Korea (招待講演)
4. Iwata, M. (2007) “Role of vitamin A in Lymphocyte Homing to The Gut” 2007 13th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI2007)/ Japanese Association for Food Immunology (JAFI), Joint Meeting, July 11, Shinagawa, Tokyo (招待講演)
5. 岩田 誠 (2007) “リンパ球ホーミング特異性の制御機構” 第251回 千葉バイオサイエンスセミナー、千葉大学大学院 医学研究院 免疫発生学 (中山俊憲教授) 6月1日、千葉市 (招待講演)
6. 岩田 誠 (2007) “腸管免疫におけるビタミンAの役割” 鳥取大学医学部生命科学科 (林真一教授) 1月16日、米子市 (特別講義・非常勤講師)

[学会発表]

1. 大岡嘉治、竹内一、横田彩、岩田誠 (2007) “レチノイン酸がナイーブ CD4 ポジティブ T 細胞に小腸特異的ホーミング受容体発現を誘導する際にT細胞受容体シグナルが果たす役割” 第37回日本免疫学会・学術集会、11月、東京
2. 竹内一、横田彩、大岡嘉治、岩田誠 (2007) “Th1・Th2細胞におけるレチノイン酸による小腸へのホーミングのインプリンティング”、第37回日本免疫学会・学術集会、11月、東京
3. 横田彩、竹内一、大岡嘉治、宋時榮、岩田誠 (2007) “樹状細胞がリンパ球に小腸へのホーミング特異性を賦与するために必要な retinal dehydrogenase (RALDH) の発現誘導機序の解析” 第37回日本免疫学会・学術集会、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

非常勤講師：鳥取大学医学部 (岩田誠)
徳島大学大学院医科学教育部 (岩田誠)

管理・運営に係ること

岩田：香川薬学部動物実験委員会委員長として、動物実験計画の審査、および実験動物研究施設の運営に携わった。

実務実習委員

大岡：学生実習委員



分子薬理学講座

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)

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、薬剤師として人体における各器官の正常構造・機能を深く理解する。本講義では、解剖学・生理学・生化学・病理学・薬理学・薬物治療学に関連する内容について学習する。講義方法として、プロジェクターや配布資料を用いて行う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 (伊藤・渡邊)**
 分子薬理学は、「薬物がどのようなメカニズムによって作用するか」に関する重要事項が多く含まれる内容となっており、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習する。講義方法として、板書を中心に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：薬物治療学2 (伊藤・渡邊)**
 薬物治療学は、薬剤師として最も重要な領域のひとつであり、疾患と薬物がどのように関係しているかを正しく理解することを目的とする。本講義では、薬剤師として薬物治療に貢献するために、機能形態学・薬理学・分子薬理学・病態生理を基礎とする内容について学習し、疾患の病態生理を理解した上で、その治療薬の作用機序・副作用などについて理解を深める。講義方法として、板書を中心にプロジェクターや配布資料を用いて行うことで薬物治療法をわかりやすく解説する。薬物治療学を十分理解することは、4学年での病院・薬局実習にも必須となる。
- 担当科目：薬学実習3 (B) (伊藤・渡邊・相川)**

薬学実習3 (B) (薬理学実習) は、2学年での薬理学および分子薬理学の講義において得られた知識を、薬理学実験を通してさらに理解を深めることを目的とする。動物実験を行うことで、優れた医薬品を開発する上での実験動物を用いた前臨床試験の重要性についても理解する。また、動物実験を行う場合には、関係職員、学生等に対し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適切に行われるよう指導している。

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、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

全般性てんかん獲得過程に NO 過剰産生が関与していることから、NO によるタンパク質の機能異常が推測される。そこで我々は、NO の関与する翻訳後修飾 (ニトロ化・ニトロソ化) に着目し、てんかん獲得過程における原因因子を探索している。

3. 側頭葉てんかん発症機構と神経接着分子との関係

側頭葉てんかんでは、苔状繊維の異常分岐 (苔状繊維発芽) が観察され、神経異常発火の原因のひとつと考えられている。神経回路構築と機能発現には、神経接着分子 (CAM) が重要な役割を担っていることから、CAM に着目し、苔状繊維異常分岐メカニズムの解明を試みている。

4. 神経軸索分岐形成の分子機構の解明

CAM は、神経系の組織構築と機能発現に重要な役割を担っている。その遺伝子変異は、ヒト・マウスにおいて脳梁・錐体路などの神経軸索路の形成不全の原因となる。CAM を介

した神経軸索分岐形成の分子機構解明に向け細胞内輸送に着目して研究を行っている。

5. 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。

6. 希少糖の中樞神経系に対する効果の探索

希少糖のひとつであるD-Alloseは抗酸化作用を有している。活性酸素類がてんかん発症に関与していることから、てんかん発作に及ぼすD-Alloseの効果を検討している。本研究は香川大学「希少糖研究センター」(徳田雅明教授)と共同研究である。

【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

平成19-20年度: 日本学術振興会・科学研究費若手B

平成18-19年度: 日本学術振興会・科学研究費若手B

平成19年度: (財)上原記念生命科学財団 研究奨励金

外部誌上発表

* 2003-2007

【原著論文】

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

2003

1. H. Munakata, Y. Nakamura, K. Matsumoto-Miyai, K. Itoh, H. Yamasaki and S. Shiosaka, Distribution and densitometry mapping of L1-CAM-like immunoreactivity in the adult mouse brain- Light microscopic observation, *BMC Neuroscience*, 4: 7, 2003

2. H. Nomoto, T. Yonezawa, K. Itoh, K. Ono, K. Yamamoto, T. Oohashi, F. Shiraga, H. Ohtsuki and Y. Ninomiya, Molecular Cloning of a Novel Transmembrane Protein MOLT Expressed by Mature Oligodendrocytes, *J. Biochem. (Tokyo)*, 134: 231-238, 2003

3. S. Ohhira, M. Watanabe, and H. Matsui, Metabolism of tributyltin and triphenyltin by rat, hamster and human hepatic microsomes. *Arch Toxicol.*, 77: 138-144, 2003

4. Y. Aikawa and T.F. Martin, ARF6 regulates a plasma membrane pool of phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate required for regulated exocytosis. *J. Cell Biol.*, 18: 162: 647-59. 2003.

[邦文総説・解説等]

1. 伊藤康一、藤井博匡、小動物用MRIの創薬への応用 脳 21, 10: 66 (190) -72 (196), 2007.

2. 伊藤康一、(2003)「最新のオリゴデンドロサイトの単離、培養法」実験医学、21: 821-825.

口頭発表・学会発表

*2007年のみ

1. K. Itoh and M. Watanabe. The Entry of Manganese Ions via Blood-CSF Barrier (BCSFB) Is Accelerated by the Activation of N-Methyl-D-Aspartate Receptors.-The Neuro-pharmacological Application of MRI- 第80回日本薬理学会 2007年3月.

2. M. Watanabe, Y. Aikawa and K. Itoh. A higher sensitive pentylenetetrazole-induced seizures in nNOS deficient mice. 第30回日本神経科学会・年会 2007年9月.

3. K. Itoh and H. Fujii. The Application of Neuro-pharmacological Magnetic Resonance imaging in Manganese Contrast Enhancement of Brain. 第30回日本神経科学会・年会 2007年9月.

4. Y. Aikawa, M. Watanabe and K. Itoh Molecular dynamics of cell adhesion molecule L1 induced by theta burst stimulation in rat hippocampus. 第30回日本神経科学会・年会 2007年9月.

5. Y. Aikawa, X. Xia, K. Lynch, K. Boswell, TFJ Martin. A second SNARE role for exocytic SNAP-25, recycled via ARF6-regulated pathway, in endosome fusion. The 5th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for young Scientists. 2007年7月.

6. Y. Aikawa (オーガナイザー) Session 4: Vesicle recycling, Cell Cycle, and Gene Expression The 5th Korea-Japan Conference on Cellular Signaling for young Scientists. 2007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 7 回薬剤師のためのワークショップ（中国・四国）in 福山」にタスクフォースとして参加，2007 年 9 月 8-9 日，福山大学（福山）
：認定実務実習指導薬剤師養成研修事業「第 8 回薬剤師のためのワークショップ（中国・四国）in 香川」にタスクフォースとして参加，2007 年 11 月 24-25 日，徳島文理大学（香川）

管理・運営に係ること

教授：平成 19 年度入学者対象入学ガイダンス開催のための実行責任者、広報委員長

准教授：教務委員、広報委員、卒業試験実施委員、学生実習委員、中央機器管理委員

助教：ネットワーク委員、国家試験対策ケア委員

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（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：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：薬学実習3（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：機能形態学1（得丸博士）

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

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

キノン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。キノン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、キノン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、キノン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、キノン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 を阻害するとキノン系薬剤による細胞内活性酸素生成量が増大し、その結果、キノン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、薬剤は少なからず存在する。従って、この研究成果は、キノン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。キノン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ン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、動物を用いてを精査している。

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、心筋梗塞巣（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

心筋梗塞巣の大きさが、血流を止めている時間および血液再灌流時間に依存することを確認した。活性酸素との関連を調べている。

2. 神経伝達物質放出に関する分子メカニズムの解明

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、さらに、synaphinがその結合相手であるスネア (SNARE) 複合体をオリゴマー化することを明らかにしました (Tokumaru, et al., 2001)。SNARE複合体はシナプス小胞と形質膜の膜融合装置の一部と考えられているため、synaphinおよびSNARE複合体オリゴマーは神経伝達物質放出の融合に最も近い時期に働く可能性があります。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SNARE複合体をオリゴマー化するのかを明らかにし、さらに(3) SNARE複合体オリゴマーの詳細な特徴づけを目指しています。

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。

外部誌上发表表

* 2003年以降 2007年まで

[原著論文]

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 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 uptake mediated by Na⁺-dependent K⁺-2Cl 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

2. 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.

2003

3. Okabe A., Yokokura M., Toyoda H., Shimizu-Okabe C., Ohno K., Sato K., and Fukuda A. (2003). Changes in Chloride Homeostasis-Regulating Gene Expressions in the Rat hippocampus following amygdala kindling. *Brain Res.* 990, 221-226.
4. Kishi T., Grass L., Soosaipillai A., Shimizu-Okabe C., Yousef G. M., and Diamandis E.P. (2003). Human kallikrein 8: immunoassay development and identification in tissue extracts and biological fluids. *Clin. Chem.* 49, 87-96.

[英文総説]

[著書・訳書]

1. 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 (ブレン出版) 第16章 急性冠動脈症候群 P385-P419
2. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2007). A role of cytochrome P450 in quinone-induced hepatotoxicity. *Hepatotoxicity*, P287-P298. John Wiley & Sons.
5. Kunner T., Tokumaru H. and Augustine G.J. (2002). Peptides as probes of protein-protein interactions involved in neurotransmitter release. *Current Topics in Membranes*, 52, 543-562 Academic Press.

[邦文総説・解説等]

[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

1. 石原康宏、嶋本典夫、「肝細胞アポトーシスにおける酸化ストレス暴露時間の影響」、第80回日本薬理学会、2007年3月
2. 高北尚美、石原康宏、芝 大、嶋本典夫、「Protein tyrosin phosphatase(PTP)不活性化により誘導される肝細胞アポトーシス：活性酸素種の標的としての PTP」日本薬学会第127年会、2007年3月
3. 石原康宏、嶋本典夫、「持続的酸化ストレスによって引き起こされるカスパーゼ非依存的肝細胞アポトーシスの機序」、第29回/第31回日本フリーラジカル学会/日本酸化脂質学会、2007年6月

薬理学講座

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-1, 4-ジオンの製造法」特開昭 50-46697

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
徳島地域 知的クラスター創成事業 外部評価委員
- 2) 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

得丸博史:

- 1) 広報:
進路フェスタ (丸亀市飯山高) 2007年5月8日
高校内進学相談会 (小豆島土庄高) 2007年6月13日
入試相談会 (全日空ホテルクレメント高松) 2007年9月14日

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. 入試 神戸地方会場責任者
3. 学部 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、
国家試験対策委員、FD・評価研究委員会 委員長、
徳島・香川両キャンパス OSCE ST3 評価を担当

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
8回 薬剤師のためのワークショップ in Kagawa)

清水 千草:

国家試験ケア委員、第1回及び2回 OSCE SP 責任者
就職アドバイザー

石原康宏:

徳島文理大学香川薬学部 OSCE 実施委員、学生控室・誘導教
員副責任者、ST5 評価担当者

その他、新聞報道等

特になし



製剤学

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）

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）

創薬学科（3年生前期：1.5単位）で講義。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。本年は製剤学が後期に設定されているので製剤学履修に必要な薬剤学の基礎にも配慮した。

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。

研究の概要

1. 新規のDDS 創製研究

（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」を香川大学工学部、(株)メドレックス、(株)ユーミックとともに実施中。

（牧野：総括代表研究者、栗田：研究員）

（2）科学技術振興機構(JST)大学発ベンチャー創出推進事業「分子設計可能なデブ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）に参加し研究実施中。（牧野、栗田：研究員）

（3）新規の経皮吸収促進法の開発研究

香川県企業から研究員を受け入れ研究実施中。

2. 製剤研究

（1）新規の打錠法開発研究

(株)LTT バイオファーマの打錠試験センターを研究室内に設置し、同社及び(株)マシンプーツ（徳島県）と表記研究を実施中。

外部誌上発表

[原著論文]

2007

1. Kamiya, S., Yamada, M., Kurita, T., Miyagishima, A., Arakawa M. and Sonobe T. (2007). Preparation and stabilization of nifedipine lipid nanoparticles, *Int. J. Pharm.* (in press).

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.

2003

1. Kurita, T., Miyagishima, A., Nozawa, Y., Sadzuka, Y., and Sonobe, T. (2004). Physical Characteristics of Finely Powdered Green Tea - Preformulation Study For Solid Preparations Containing Green Tea Components. *J. Pharm. Sci. Technol., Jpn.*, 63 (2), 89-96.

[英文総説]

[著書・訳書]

[邦文総説・解説等]

口頭発表・学会発表

特許

社会貢献

管理・運営に係ること

牧野：

就職委員長

栗田：

製剤学講座

- ・2007年度 OSCE 委員会
- ・2007年度実務実習委員会
- ・2007年度学生実習委員会

白畑：

- ・2007年度 OSCE トライアル実施委員会 ST5 リカバリー責任者
- ・2007年度国家試験対策ケア委員
- ・当講座ネットワーク管理担当者
- ・2007年5月25日早期体験学習付き添い
(フレンド調剤薬局谷町店)
- ・2007年度第一回オープンキャンパス模擬薬局体験実習担当
(2007年6月30日)
- ・2007年度第三回オープンキャンパス物理系薬学体験実習担当
(2007年8月25日)
- ・2007年9月2日OSCEミニトライアル ST5 リカバリー担当 (注射剤混合)
- ・2007年12月16日OSCEフルトライアル ST5 リカバリー担当 (注射剤混合)

| |
|-----------|
| その他、新聞報道等 |
|-----------|



機能生物学講座

Laboratory of Functional Biology

教員およびスタッフ

| | |
|--------------------|-------|
| 客員教授 (兵庫県立大学・名誉教授) | 津田 基之 |
| 教授 | 伊藤 悦朗 |
| 講師 | 松尾 亮太 |
| 助教 | 小林 卓 |
| 助教 | 定本 久世 |
| 博士研究員 | 岡田 龍一 |
| 博士研究員 | 村上 準 |
| 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：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「アドバンスド・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：生物学演習(一般総合科目)(伊藤悦朗・小林卓・定本久世)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：高校で生物学を未履修の学生、1年生前期に習う応用生物学AとBについていけない学生、さらには留年生で生物学に自信の無い学生を対象にして、応用生物学のテキストを中心に質問を受け付け解説をし、かつ他の生物学の演習問題を解かせるなどした。そして、高校ならびに大学初年度レベルの生物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：出席は取ったものの、単位認定が無いためか、学習意欲のある学生はよくこの演習に参加して目標レベルにまで上がったと思われる。ただし、学習意欲の無い学生は、途中から参加しなくなる傾向があり、ほとんど目標に到達できなかった者もいた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：寺子屋的に、わからないところを丁寧に教える形態を取った。そこで学習意欲のある学生にとっては、大変良い結果をもたらしたと考えている。
- 4) 教えるために使った時間：クラスを2つにわけて開講したので、半期2コマ×2クラスで、60コマ分であった。

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年度から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コマに加えて、多少の補講で済んだ。

担当科目：生物物理学1(松尾亮太・生物物理学講座 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

機能生物学講座

して行く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。

- 2) 目的達成状況：担当部分は6コマしかなかったため、化学電池に関しては駆け足で終わった感がある。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、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：医療科学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、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することを目標とした。
- 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越えていないと思われる。しかし、一部の学生には難しかったのか、試験で想定外の答えを書いている者もいた。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、講義中にて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、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：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。
- 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：初心者にはやや難しい顕微鏡下での解剖や電気生理実験の操作等の習得のため、詳細な解説資料およびコンピュータ、ビデオ等を用いて解説を行った。今年度は生物学実習および薬学実習3Cの両方を担当したが、来年度からは生物実習1科目に専念できるので、内容・時間配分等を改めてよく検討したい。
- 4) 教えるために使った時間：週3コマを4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。

担当科目：薬学実習3C（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：ニューロンが興奮電位を発生することを実験・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行動に反映されるかを学習する。われわれの体で主要な情報処理になっているニューロンについて生理学的・薬理的に学ぶことは意義があると考えられる。
- 2) 目的達成状況：おおむね達成した。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：初心者にはやや難しい顕微鏡下での解剖や電気生理実験の操作等の習得のため、詳細な解説資料およびコンピュータ、ビデオ等を用いて解説を行った。さらに解剖の時間も十分にとった結果、予想以上の成果を上げた。今年度は生物学実習および薬学実習3Cの両方を担当したが、来年度からは生物実習1科目に専念できるので、内容・時間配分等を改めてよく検討したい。
- 4) 教えるために使った時間：週3コマを4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、とくにアピールしたいこと：今回の実習を通してコンピュータ（Word、Excel等）を使用したデータ処理およびレポート作成等ができるようになった。



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)

【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。

【成果】 酵素サイクリング法を用いて、既存の方法の約1万倍の高精度検出までできるようになった(2007年は特許を4件出願済み)。

【今後の予定】 さらに超高精度化を目指す一方、取り扱いの簡便な方法も併せて開発して行く。

【外部資金導入実績】 経済産業省・地域新生コンソーシアム研究開発事業、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。

【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)

【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。

【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。

【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。

【外部資金導入実績】 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。

【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)

【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。

【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。この成果は現在Geneに投稿中である。

【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。現在2種類の遺伝子を培養細胞に強制発現させ、両者の酵素活性を比較し、それぞれの機能的な役割について迫ろうとしている。

課題4. ナメクジ脳における分裂能を有する神経細胞の組織化学的解析 (松尾亮太、山岸美貴)

【目的】 ナメクジの嗅覚忌避記憶やにおい弁別に必須の役割を果たす前脳葉は、破壊されても神経前駆細胞のはたらきによって組織的、機能的に回復することが示唆されている。しかし、神経前駆細胞が脳内において実際にどのように分布しているかはあまり知られていない。本研究では、組織化学的手法により、分裂能を有する細胞の脳内分布を詳細に明らかにすることを目的とする。

【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合成が神経細胞の核内で起こっていることを示唆する結果を得た。

【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。

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)

【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。

【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。

【今後の予定】 現在、上記の結果をまとめ、論文投稿の準備をしている。

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)

【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。

【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様の律動を示すことが明らかになった。

【今後の予定】 前脳葉の培養細胞系においても同様のグル

タミン酸放出が確認できるか調べ、前脳葉における神経伝達物質としてのグルタミン酸の存在を完全に証明する予定である。さらに、種々の阻害剤を用いることで、局所場電位振動とグルタミン酸放出の振動との間の関係を明らかにする。

課題7. ナメクジの嗅覚情報処理におけるGABAの役割(小林卓)

【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GABA (γ -アミノ酪酸) 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を明らかにする。

【成果】 嗅覚情報を司る律動性ニューロン活動に対するGABA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明らかにした。嗅覚中枢で生じる律動的活動をGABAが容量依存的に抑制することを *Acta Biologica Hungarica* 誌に発表予定。

【今後の予定】 におい刺激時の律動性ニューロン活動の変化にGABA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。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も行なう。

【外部資金導入実績】(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【共同研究】 他大学との共同研究。

課題8. 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)

【目的】 軟体動物ヨーロッパ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。

【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。

【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。

【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. ミツバチのコミュニケーションメカニズム(岡田龍一)

【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。

【成果】 ミツバチのダンスコミュニケーションは巣内のでたらめな場所でおこるのではなく、ある決まった場所でおこることがわかった。その際、伝達されるダンス情報は、餌場

の方向と距離に関して無視できないほど大きな誤差が含まれていることがわかった。また、情報を受け取るミツバチは2回ほどしか情報を受け取らないことがわかった。

【今後の予定】 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ているのかを行動学的に明らかにして行く。

【外部資金導入実績】 文部科学省・科学研究費補助金、(独) 科学技術振興機構・科学技術理解増進事業・モデル開発。

【共同研究】 他大学との共同研究。

課題10. ヨーロッパモノアラガイの味覚嫌悪学習における食餌リズム調整機構の解析(村上準)

【目的】 味覚嫌悪学習が成り立つと、条件刺激により食餌をしなくなる。この現象がどのような神経機構で起こるかを、シナプス可塑性に注目し解析する。

【成果】 味覚嫌悪学習によりCGCからN3tへのシナプス強度の変化が起こることが明らかになりはじめた。

【今後の予定】 CGCからN3tへのシナプス可塑性のデータをさらに集める。CGCから他の食餌リズム発生中枢の細胞へのシナプス可塑性も調べてゆく。

【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. 光により駆動される特異的神経回路網の同定(津田基之)

【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。

【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。

【今後の予定】 幼生の神経回路網は完了し、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。

【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。

【共同研究】 兵庫県立大学大学院生命理学研究科との共同研究。

課題12. 重力感受遺伝子の機能解析(津田基之)

【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。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。

【成果】注目した遺伝子をイン・シチュウハイブリダイゼーション、免疫染色で観測したところ、「いずれも重力感受器官である耳石およびその周辺に発現していることを見いだした。TYRP, TYRPA, TYRPB をノックダウンした幼生で TYRP のみが重力感受性を失ったことを観測した。

【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。

【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 2 1 世紀 COE 拠点形成推進事業、宇宙フォーラム。

外部誌上发表

* 2003 年以降 2007 年まで

[英文原著論文]

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, *Lymnaea 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 *Lymnaea 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 *Lymnaea*: 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 Mg²⁺ 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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Takimoto, N., Kusakabe, T., Horie, T., Miyamoto, Y., and Tsuda, M. (2006) Origin of the vertebrate visual cycle: III. Distinct distribution of RPE65 and β -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.
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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
- 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.
 - Ito, I., Kimura, T., Watanabe, S., Kirino, Y., and Ito, E. (2004) Modulation of two oscillatory networks in the peripheral olfactory system by γ -aminobutyric acid, glutamate and acetylcholine in the terrestrial slug *Limax marginatus*. *J Neurobiol* 59, 304-318.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
- ### 2003
- Okada, R., Sakura, M., and Mizunami, M. (2003) Distribution of dendrites of descending neurons and its implications for the basic organization of the cockroach brain. *J Comp Neurol* 458, 158-174.
 - Nakashima, Y., Kusakabe, T., Kusakabe, R., Terakita, A., Shichida, Y., and Tsuda, M. (2003) Origin of the vertebrate visual cycle: genes encoding retinal photoisomerase and two putative visual cycle proteins are expressed in whole brain of a primitive chordate. *J Comp Neurol* 460, 180-190.
 - Tojima, T., Kobayashi, S., and Ito, E. (2003) Dual role of cyclic AMP-dependent protein kinase in neurogenesis and synaptogenesis during neuronal differentiation. *J Neurosci Res* 74, 829-837.
 - Tojima, T., Takahashi, M., and Ito, E. (2003) Dual regulation of LIM kinase I expression by cyclic AMP and calcium determines cofilin phosphorylation states during neurogenesis in NG108-15 cells. *Brain Res* 985, 43-55.
 - Chono, K., Takagi, H., Koyama, S., Suzuki, H., and Ito, E. (2003) A cell model study of calcium influx mechanism regulated by calcium-dependent potassium channels in Purkinje cell dendrites. *J Neurosci Meth* 129, 115-127.
 - Kubo, M., Shiomitsu, E., Odai, K., Sugimoto, T., Suzuki, H., and Ito, E. (2003) Quantum chemical study of ligand-receptor electrostatic interactions in molecular recognition of the glutamate receptor. *J Mol Struct (Theochem)* 634, 145-157.
 - Kubo, M., Shiomitsu, E., Odai, K., Sugimoto, T., Suzuki, H., and Ito, E. (2003) Agonist-specific vibrational excitation of glutamate receptor. *J Mol Struct (Theochem)* 639, 117-128.
 - Odai, K., Sugimoto, T., Kubo, M., and Ito, E. (2003) Theoretical research on structures of γ -aminobutyric acid and glutamic



- acid in the aqueous condition. *J Biochem* 133, 335-342.
- Ito, I., Watanabe, S., Kimura, T., Kirino, Y., and Ito, E. (2003) Negative relationship between odor-induced spike activity and spontaneous oscillations in the primary olfactory system of the terrestrial slug *Limax marginatus*. *Zool Sci* 20, 1327-1335.
 - Ito, I., Watanabe, S., Kimura, T., Kirino, Y., and Ito, E. (2003) Distributions of γ -aminobutyric acid immunoreactive and acetylcholinesterase-containing cells in the primary olfactory system in the terrestrial slug *Limax marginatus*. *Zool Sci* 20, 1337-1346.
 - Ito, K., Okada, R., Tanaka, N.K., and Awasaki, T. (2003) Cautionary observations on preparing and interpreting brain images using molecular biology-based staining techniques. *Microsc Res and Techn* 62, 170-186.
 - Kusakabe, T., Mishima, S., Shimada, I., Kitajima, Y., and Tsuda, M. (2003) Structure, expression, and cluster organization of genes encoding gonadotropin-releasing hormone receptors found in the neural complex of the ascidian *Ciona intestinalis*. *Gene* 322, 77-84.
 - Tsuda, M., Kusakabe, T., Iwamoto, H., Horie, T., Nakashima, Y., Nakagawa, M., and Okunou, K. (2003) Origin of the vertebrate visual cycle. II. Visual cycle proteins are localized in whole brain including photoreceptor cells of a primitive chordate. *Vision Res* 43, 3045-3053.
 - Inada, K., Horie, T., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2003) Targeted knockdown of an opsin gene inhibits the swimming behaviour photoresponse of ascidian larvae. *Neurosci Lett* 347, 167-170.

[英文総説]

- Kinoshita, M., and Ito, E. (2006) Roles of periventricular neurons in retinotectal transmission in the optic tectum. *Progress Neurobiol* 79, 112-121.
- 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.
- Shiga, H., and Ito, E. (2005) Cellular mechanism of calcium signaling and gliotransmitter release of astrocytes. *Recent Res Dev Biophys.* 4, 19-33.
- 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.
- 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.
- Kubo, M., and Ito, E. (2004) Structural dynamics of an ionotropic glutamate receptor. *Proteins* 56, 411-419.
- Shimozawa, T., Murakami, J., Kumagai, T. (2003) Cricket wind receptors: Thermal noise for the highest sensitivity known, "Sensors and Sensing in Biology and Engineering", Springer-Verlag Wien New York, (eds. F. G. Barth, J. A. C. Humphrey, T. W. Secomb), 145-157.

[著書・訳書]

- 伊藤悦朗, 定本久世共著 (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.
- 岩佐達郎, 中川将司, 津田基之共著 (2007) 「生物薬科学実験講座 情報伝達物質I 受容体」廣川書店.
- 伊藤悦朗訳 (2006) 「レーヴン/ジョンソン生物学」(原著者 P. Raven, G. Johnson, J. Losos, S. Slinger) 培風館.
- 津田基之著 (2005) 「物理学辞典」培風館.
- 桐野豊, 川原茂敬, 渡辺恵, 松尾亮太共訳 (2003) 「神経

[邦文総説・解説等]

- 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ーミツバチの8の字ダンスを対象として」計測と制御 46, 916-921.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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

*2007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)

- 定本久世 (2007) 「一細胞レベルにおける学習・記憶形成に関わる分子機構解析」日本生物物理学会第45回年会, 平成19年12月21日, 横浜. (招待口演・日本生物物理学会奨励賞受賞)
- Ito, E. (2007) International Symposium "Time in Brain", December 15-16, Okayama, Japan. (オーガナイザー)
- Tsuda, M. (2007) International Symposium "Time in Brain", December 15-16, Okayama, Japan. (招待口演)
- 伊藤悦朗 (2007) 「生物における自律分散的な情報の生成・伝達機構」第41回自律分散システム部会研究会, 平成19年11月28日, 仙台. (招待口演)
- 伊藤悦朗 (2007) 「魚類の適応と進化の統合生物学: 遺伝子から行動まで」東京大学海洋研究所共同利用研究会, 平成19年11月15日, 東京. (招待口演)
- Kobayashi, S. (2007) "The role of GABA neurotransmission in odor information processing in *Limax valentianus*" Neuroscience 2007, the 37th annual meeting of Society for Neuroscience, November 3-7, San Diego, USA.
- Sadamoto, H. (2007) "The gene expression of serotonin transporter in the CNS of *Lymnaea stagnalis*" Neuroscience 2007, the 37th annual meeting of Society for Neuroscience, November 3-7, San Diego, USA.
- 津田基之 (2007) 「第10回光生物シンポジウム」平成19年10月13-14日, 京都. (特別講演)
- Ito, E. (2007) "Altered gene activity correlated with long-term memory formation of conditioned taste aversion in *Lymnaea*" The 11th symposium on Invertebrate Neurobiology, August 26-29, Tihany, Hungary. (招待口演 Plenary Lecture)
- Kobayashi, S. (2007) "GABAergic Neurotransmission of the Procerebrum Neurons in Odor Information Processing of the Terrestrial Slug *Limax valentianus*" The 11th symposium on Invertebrate Neurobiology, August 26-29, Tihany, Hungary.
- Matsuo, R. (2007) "The genomic structure and the variants of nitric oxide synthase in the terrestrial slug *Limax valentianus*" The 11th symposium on Invertebrate Neurobiology, August 26-29, Tihany, Hungary.
- Sadamoto, H. (2007) "The gene expression of serotonin transporter according to the conditioned taste aversion

- learning in the CNS of *Lymnaea stagnalis*” The 11th symposium on Invertebrate Neurobiology, August 26-29, Tihany, Hungary.
13. Okada, R., Ikeno, H., Sasayama, N., Aonuma, H., Kurabayashi, D., and Ito, E. (2007) The dance of the honeybee: how do they dance to transfer the food information effectively? The 11th Symposium on Invertebrate Neurobiology, Aug 25-29, Tihany, Hungary.
 14. 岡田龍一 (2007) 「ミツバチの餌と匂いの連合学習によるキノコ体出力ニューロンの可塑性」ミツバチとショウジョウバエの比較分子神経生物学～脳と行動進化を遺伝子レベルで捉えなおす～, 平成 19 年 7 月 5 日, 東京. (招待口演)
 15. Tsuda, M. (2007) 4th International Tunicate Meeting. June 23-27, Villefranche-sur-Mer, France. (招待口演)
 16. Matsuo, R. (2007) “The genomic structure and the variants of nitric oxide synthase gene in the terrestrial slug *Limax valentianus*” Gastropod Neuroscience: Past Success, Future Prospects, June 5-9, University of Washington Friday Harbor Laboratories, USA.
 17. Sadamoto, H. (2007) “Changes of CREB mRNA in *Lymnaea stagnalis* after learning” Gastropod Neuroscience: Past Success, Future Prospects, June 5-9, University of Washington Friday Harbor Laboratories, USA.
 18. 岡田龍一 (2007) 「昆虫のシンボリック言語」日本機会学会ロボティクス・メカトロニクス部門主催ロボティクス・メカトロニクス講演会チュートリアル, 平成 19 年 5 月 10 日, 秋田. (招待口演)
 19. 津田基之 (2007) 「第 2 回ホヤ研究集会」平成 19 年 5 月 7-8 日, 下田. (特別講演)
 20. Szyszk, P., Okada, R., Galkin, A., and Menzel, R. (2007) “Olfactory learning effects measured in the honeybee mushroom bodies” The Meeting of the German Neuroscience Society, March 29, Göttingen, Germany.
 21. Sachse, S., Keller, A., Okada, R., Tanaka, N.K., Ito, K., and Vosshall, L.B. (2007) “Carbon dioxide mediates specific synaptic and behavioral adaptation in *Drosophila*” The Meeting of the German Neuroscience Society, March 29, Göttingen, Germany.
 22. 津田基之, 日下部岳広, 堀江健生, 川上功 (2007) 「脊索動物の進化と脊椎動物の起源」東京大学海洋研究所共同利用研究集会, 平成 19 年 1 月 26-27 日, 東京. (招待口演)
- 美貴および他講座の教員 高校生のサイエンスキャンプの開催 2007 年 7 月 16 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, 山岸美貴 日本生物教育会香川大会での指導 2007 年 8 月 8 日 香川薬学部内.
 6. 定本久世, 小林卓, 村上準 JST 講座型学習活動における生物学実習指導 2007 年 8 月 10 日 香川薬学部内.
 7. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 定本久世, 村上準, 山岸美貴 香川県理科教員研修での指導 2007 年 8 月 20 日 香川薬学部内.
 8. 伊藤悦朗 奈良女子高校出張授業 2007 年 8 月 22 日 奈良県奈良市.
 9. 伊藤悦朗 高松第一高校出張授業 2007 年 9 月 27 日 香川県高松市.
 10. 伊藤悦朗 川島高校出張授業 2007 年 9 月 28 日 徳島県吉野川市.
 11. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 定本久世, 村上準, 山岸美貴 および他講座の教員 高校生のサイエンスキャンプの開催 2007 年 9 月 30 日 香川薬学部内.
 12. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 定本久世, 村上準, 山岸美貴 および他講座の教員 三本松高校外部研修の開催 (1 年生対象) 2007 年 11 月 16 日 香川薬学部内.
 13. 伊藤悦朗 サイエンスアゴラへの参加 2007 年 11 月 23 日 東京都港区.
 14. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 定本久世, 村上準, 山岸美貴 および他講座の教員 笠田高校外部研修の開催 (教員対象) 2007 年 12 月 4 日 香川薬学部内.

省庁

1. 津田基之 (独) 日本学術振興会・科学研究費委員会 専門委員.
2. 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.

学会役員

1. 津田基之 Asia and Oceania Society for Photobiology, National Representative; 日本生物物理学会, 顧問, 監事; 日本生化学会, 評議員; 日本比較生理生化学会, 評議員.
2. 伊藤悦朗 International Society for Invertebrate Neurobiology, Council Member; 日本生物物理学会, 委員; 日本比較生理生化学会, 将来計画委員会委員長; ニューロエソロジー 談話会, 世話人.

雑誌編集委員

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

特許

1. 伊藤悦朗 (2007) 特許出願 4 件.
2. 伊藤悦朗 (2006) 特許出願 1 件.
3. 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
4. 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 済美高校出張授業 2007 年 6 月 23 日 愛媛県松山市.
2. 伊藤悦朗, 小林卓 および他講座の教員 ビジネスマッチングフェアへの参加 2007 年 7 月 5 日 香川県高松市.
3. 伊藤悦朗 志度中学校出張授業 (PTA 対象) 2007 年 7 月 12 日 香川県さぬき市.
4. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 定本久世, 村上準, 山岸



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)、高大連携委員会、入試委員会
2. 松尾亮太 大学院委員会
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. 松尾亮太, 定本久世 第2回オープンキャンパス 体験学習
1 模擬薬局体験学習担当 (松尾, 定本) ならびに受付担当 (定本) 2007年8月9日.
2. 伊藤悦朗 第4回オープンキャンパス 進路相談担当 2007年10月13日.

その他、新聞報道等

マスコミ発表

1. 「ミツバチの話」 FM ノースウェーブ, ステーションドライブサタデー 2007年1月6日.
2. 「科学の面白さ 高校生が先生」 北海道新聞 2007年2月2日.
3. 「粘菌の秘密を徹底研究」 北海道通信 2007年2月6日.
4. 「1 細胞採取装置を開発 徳島文理大・伊藤教授らが初」 四国新聞 2007年3月1日.
5. 「最先端の研究を授業に 徳島文理大香川校」 四国新聞 2007年8月21日.
6. 「理科の面白さ知ろう 徳島文理大香川校」 四国新聞 2007年10月2日.

受賞

1. 定本久世 2007年日本生物物理学会奨励賞を受賞 2007年12月22日



生理化学講座

Department 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:1971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、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:1997年3月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 田中 幸 着任年月日:2005年4月1日

最終学歴:2005年3月富山医科薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。薬学博士、薬剤師

教育の概要

担当科目:

創薬学科:病態生理学1(三井・高橋)・臨床医学概論(高橋・三井)・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)

1. 細胞生物学1

- 1) 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) 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、講義終了時までには、多くの学生は生物学の基礎となりうる知識量を理解力を得ている。
- 3) 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、定期的に計4回提出をもとめた。ミニテストは、薬剤師国家試験の過去問から適宜抜粋した問題を、1回の講義の終わりに行い、次の講義の始めに解説し、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だけに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) 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) 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) 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) 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。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。また、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。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。

4) 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。

3. 病態生理学1

1) 病態生理学1では、実際の医療現場で遭遇する、代表的な疾患について講義する。総論では、年齢、性別、妊娠により生体はどのような特性あるいは変化を示すかを学ぶ。各論では、消化器疾患、心臓・血管疾患、内分泌・代謝疾患、血液・造血器疾患、そして悪性腫瘍の代表的な疾患をとりあげ、その疾患の概念、原因、症候、診断、検査を理解する。

2) 今年度は、留年生を対象としていたため、少人数で講義を行った。少人数ゆえに、通常の講義形式とは異なった、対話形式の授業を行うことができた。視覚教材をふんだんに取り入れ、要所要所で学生に質問し、質疑応答を行なうことにより、全ての学生に講義への積極的な参加を促した。

多くの学生が、身近なものとして疾患に興味を示すようになり、その病態を理解しようとする姿勢がみてとれる。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) 疾患をより実践に即して理解させるため、病理標本、X写真など画像を多く講義にとりいれている。病態のすべてを科学的に解釈できる疾患はいまだ少ないが、原因と関連づけて解釈できるよう、「考えさせる」指導を行っている。また、この分野の情報は日々進歩しているため、つねに新しい情報を付け加え、修正し、講義に生かすよう心がけている。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かめられ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ている。

4) おおよそ1コマあたり3-4時間の準備時間を要している。

5) 薬剤使用の対象となる疾患がどのような原因から生じ、どのような病態を示すのかを理解することは、臨床、あるいは創薬の観点から極めて重要な科目であるため、大いに熱意をこめて、講義している。

4. 臨床医学概論

1) 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概説する。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) 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) 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) 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. 特別実習(配属学生への卒業研究指導)

1) 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) 生理化学講座に配属された3年生は7名で、教員との相談の上、うち6名が実験研究を、1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」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。

3年生の中間発表会は、2007年12月末に行なわれ、一人一人の学生が、行なってきた研究の経過と成果を発表した。学生には実習や試験前でかなりハードなスケジュールであったが、成し遂げた充実感からか「やってよかった」との感想がきかれた。

配属されている4年生は8名である。2007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8名のうち3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。

4年生の配属学生のうち、1名に学会発表の指導を行なった。2007年11月に行なわれた第46回日本薬学会中国四国支部学術大会(高知)にて口頭発表を行ない、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。

3) 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、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。また、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。

薬剤師国家試験を控えた4年生には、全教員を挙げて、主に精神面でのサポートに、力を注いでいる。

- 4) 特別実習のある日の午後時間（～21:00頃）。学生の夏休み・冬休み・春休み期間。
- 5) 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。特別実習には単なる「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、またその成長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。

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認すること、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。

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認する事をねらう。

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。

また繊維芽細胞でyu 遺伝子が本当に癌化に関わるか否かについて、その形質転換細胞の特性を詳細に解析する。それと平行して、血管系の他の細胞にyu 遺伝子を導入することに依って、造腫瘍性を持った細胞の樹立を図り、yu 遺伝子の役割を解明する。

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依って、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. 株式会社ジーンケア研究所
「細胞の不死化、腫瘍化に伴い変化する遺伝子の解析」
担当者：田中幸、高橋知子、三井洋司
2. 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. 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」
2. 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」
3. 三共株式会社
「器官細胞の増殖因子に関する研究」
4. 東亜合成株式会社つくば研究所
「血管新生因子」
5. ホスバル株式会社
「内皮細胞の機能の制御」
6. エスエス製薬株式会社
「血管と神経の細胞に関する研究」
7. 三洋電機株式会社
「細胞の生理活性物質と遺伝子」

【原著論文】

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* 395:108-15.

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.

2003

1. Katoh, S., Mitsui, Y., and Suzuki, T. (2003). Role of reactive oxygen species in neural differentiation. *Recent Res. Devel. Biochem.* 4, 207.
2. Kumazaki, T., Sasaki, M., Nishiyama, M., Teranishi, Y., Sumida, H., Eboshida, A., and Mitsui, Y. (2003). Life span shortening of normal fibroblasts by overexpression of BCL-2: a result of potent increase in cell death. *Exp. Cell Res.* 285, 299-308.
3. Ohinata, Y., Sutou, S., and Mitsui, Y. (2003). Peas-Meal1-Ppp2r5d overlapping gene complex: a transposon mediated-gene formation in mammals. *DNA Res.* 10, 79-84.
4. Ohinata, Y., Sutou, S., and Mitsui, Y. (2003). A novel testis-specific RAG2-like protein, Peas: its expression in



pachytene spermatocyte cytoplasm and meiotic chromatin. FEBS Lett. 537, 1-5.

5. Sutou, S., Miwa, K., Matsuura, T., Kawasaki, Y., Ohinata, Y., and Mitsui, Y. (2003). Native tesmin is a 60-kilodalton protein that undergoes dynamic changes in its localization during spermatogenesis in mice. Biol. Reprod. 68, 1861-1869.

6. 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. (2003). In vitro establishment of tumorigenic human B-lymphoblastoid cell lines transformed by Epstein-Barr virus. DNA Cell Biol. 22, 727-735.

[著書・訳書]

1. 三井洋司 (2006) 「不老不死のサイエンス」新潮新書 pp207

[邦文総説・解説等]

1. 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

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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

11. 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

12. 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

13. 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

14. 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

15. 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

16. 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

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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

23. 三井洋司 (2004). 「老化細胞の機能回復」Gerontology, 16(2): 15-17.

24. 三井洋司 (2003). 「遺伝子操作で細胞の寿命を延長する」栄養と料理, 2004年1月号 p.149-p.155

25. 三井洋司 (2003). 「基礎老化研究の飛躍を期待して」基礎老化研究, 27(1): 10-11.

口頭発表・学会発表

*2007年のみ

1. 三井洋司 (2007) 「細胞の不死化と発がん」日本環境変異原学会シンポジウム “突然変異と染色体異数性は発がんの共謀者か?” 2007. 5. 26. 共立薬科大学, 東京 (招待講演)

2. 鎌田瑞菜, 田中幸, 高橋知子, 三井洋司 (2007) 「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46回日本薬学会・中国四国支部学術大会 2007.11. 10-11. 高知

3. 竹中康浩, 三井洋司, 芳賀信幸 (2007) 「ゾウリムシ (Paramecium caudatum) 発現ベクターの大核 DNA への組み込み」第40回日本原生動物学会大会 2007. 11. 18. 富山

特許

1. 後藤藤年, 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, 伊藤丈洋, 原寛 (1992) 「肝細胞増殖因子」特許開H4-120097号

8. 三井洋司, 鈴木理, 伊藤丈洋 (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 biding 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

社会貢献

1. 公開講座等

- 1) 高校生対象の公開講座 「進路発見！フェスタ」
模擬講義「寿命は狙われ、奪われる」 2007年3月12日 大阪（三井）
- 2) 一般人対象の公開講座 「高齢社会をよくするフォーラム」
基調講演「百寿者に成れる人・成れない人」2007年5月12日 静岡県菟山（三井）
- 3) テレビ放映
日本テレビ「世界一受けたい授業」2007年6月23日（三井）
- 4) 第3回オープンキャンパス 特別講演「母親の寿命、父親の寿命に科学の目」2007年8月25日（三井）
- 5) 病院薬剤師対象の公開講座
特別講演「ヒト細胞の再生から」2007年9月21日（三井）

2. 学会・学外審議会委員会

- ・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 評議員（三井）
- ・経産省地域技術開発事業に係る事前評価委員（三井）

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、CBT 試験出題の生物系責任者
 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、倫理審査委員会委員
 田中: 第2回オープンキャンパス実験担当

その他、新聞報道等

1. 「遺伝子レベルで寿命解説」静岡新聞 2007年5月23日
2. 「高齢社会をよくするフォーラム」岳陽新聞 2007年4月14日
3. 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。



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。

前半の生体構成成分のところでは、基本的な化合物を覚えさせる目的で小テストを2回行った。後半の遺伝情報の部分では、自ら調べる習慣を養う目的で突然変異と修復に関してのレポートを課した。さらに、遺伝子の複製、転写、翻訳な

どの動きのある過程を理解させるために、動画を活用し視覚的に理解させるようにした。目的の範囲を理解させるために、補講を多用した。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りませた。5) 成績判定のための試験は薬剤師国家試験の形式で行い、国家試験なるべく意識させるようにした。

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：放射化学（喜納）

放射線(RI)に関わる物理学、化学、生物学について放射性医薬品の取り扱いも含め講義した。数学、物理、化学、生物の基本的なことはあらかじめ復習しておくよう指導しているが、授業中に本質的なことを思い出させるように配慮した。

また、本来の教科書とは別に「新・放射線の人体への影響(改訂版)」(900 円)を教科書(副読本)として購入させ、授業中に自然放射線の存在、法令を遵守していれば放射線をむやみにおそれる必要のないこと(確定的影響を考慮する必要はないこと、確率的影響についても日常生活におけるリスクに比べれば、放射線を扱うことによるリスクは無視できること)を徹底させた。卒業この本を用いて、放射線について一般人に説明することができるようになることをめざしている。

DNA 損傷と修復についての項目は、指導教員の専門分野の話もおりませた。また担当教員が第1種放射線取扱主任者資格を所有しているため、資格をとるための勉強の方法・材料も提供した。

また、香川薬学部における RI 実験施設で学部生が実験できる1つの必要条件として、この科目の単位を取得することとなっている。なお、卒業に必須の科目である。

成績判定のための試験は薬剤師国家試験の形式で行い、国家試験をなるべく意識させるようにした。

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〜とくに核酸医薬品と細胞組織医薬品」というテーマで講義した。科学技術の進歩とともに、医薬品の形態が変化してきている中、生物学的医薬品の占める割合が増えていることを実例を示しながら概説した。入学早々の学生に、生物学的医薬品の利点と注意事項を示し、新しい時代の創薬研究に必要な心構えを喚起した。

担当科目：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)

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。卒業に必要な科目と明記されてしまったため、試験は行っていない。来年度は何らかの強制力をかける必要を感じている。

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おう。題材として、アルコール分解酵素の遺伝子を髪の毛から抽出・増幅させ、アルコールの耐性と関連させる。

・通常の講義と違いを出すため、極力情報を与えないようにし、自ら情報を集めて、考察させることに重点を置いた。学生からの質問の内容が、よく考察できていない・情報を収集

していないことにもとづくものとわかった場合には、こちらから逆に関連する質問を返して考察させるよう努めた。

・レポートは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、例えば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(卒業研究)(宮澤・喜納・小森・小林)

各人必ず異なる研究テーマを与え、普通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ている。具体的には、各実験のステップの目的を理解させながら進め、mol 計算を徹底させ計算に対する苦手意識を克服するようにしている。また週2回、薬剤師国家試験の過去に出題された問題を用いて、他の人にもわかりやすいように各人に1問ずつ解説させている。人に教えることが知識を記憶するには最大の効果をもたらすと考えるからである。また有機化学をよく復習させることにより、苦手意識を克服することもねらいとしている。

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 ϵ の第二サブユニット(DPE2)とヒストンデアセチラーゼ(HDAC)を含む Sin3 複合体構成サブユニット SAPI8 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ε (pol ε) 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)

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、最近の医療現場で特に注目されている再生医療技術を、より安全で有効な治療法へと進歩させるためにも重要である。分化にかかわる因子が徐々にではあるが解明されつつあり、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た。しかし、分化は様々な要因が総合的にかかわり合った複雑な過程であり、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た研究はまだない。

マウス胚性腫瘍細胞 P19 は、異なる条件設定によって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、細胞の凝集誘導と一定濃度のレチノイン酸投与によって、神経へと分化した細胞集団を得ることができる。我々はこの系を用い、細胞分化誘導の機構を分子レベルで明らかにすることを目的とした研究を行っている。

まず、レチノイン酸投与によって 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より、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、レチノイン酸投与後、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、レチノイン酸投与群で発現パターンが異なる遺伝子の網羅的探索を行った。マイクロアレイ解析、SAGE 法などを用いた研究を行い、現在までにいくつかの候補遺伝子を得ている。また、タンパク質レベルでも同様の研究を進めている。現在は、これら候補因子の変動時期・変動パターンについて調べている。レチノイン酸投与後ごく初期に変動する因子に注目し、細胞分化誘導過程へ果たす機能について研究を進める予定である。

3. DNA 損傷の発生・生体内への影響、修復機構の解明 (喜納)

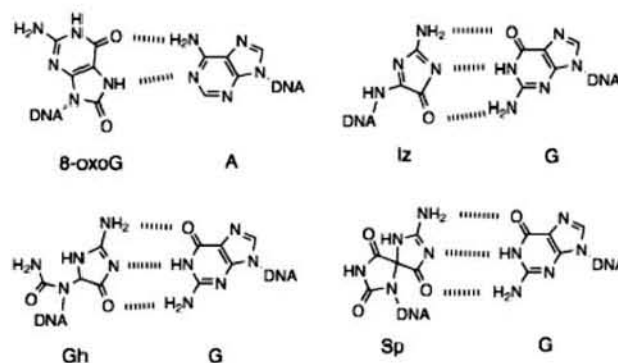
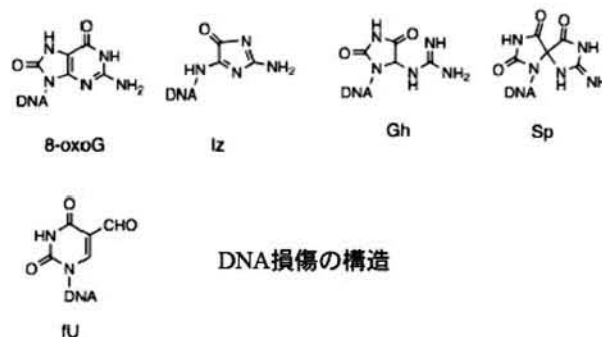
DNA は生命現象を営むための遺伝情報を蓄えており、自身の情報を複製によって子孫に残すことができる。この情報に誤りが生じる (突然変異) と、老化、ガン化、様々な遺伝病の引き金になる。DNA の情報の変化のひとつとして、DNA の酸化損傷による変異があげられる。ガンマ線による被爆、太陽光による光励起された皮膚内色素、さらには体内の代謝過程で生成する活性酸素種など様々な要因で DNA は酸化さ

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りポフラビンを用いて、DNA 中において 8-oxoG とともにイミダゾロン (Iz) が生成することを明らかにした。また、DNA 複製において Iz の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図のような塩基対形成の可能性を示した。



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) チミン酸化損傷

5 ホルミルウラシルはチミンの酸化損傷のひとつである。5 ホルミルウラシルの構造に着目した時、チミンミミックで

あることに気づく。我々は5ホルミルウラシルの相手側にアデニン、グアニン、チミン、シトシンを配置した2本鎖プラスミド DNA を作成し、ヌクレオチド除去修復活性を調べたところ、アデニン<グアニン<チミン<シトシンの順に活性が強くなった。一方、ヌクレオチド除去修復反応の損傷部位認識に関わっている因子である XPC-HR23B と上記4種類の直鎖 DNA との結合性を解析したところ、アデニン<グアニン<チミン<シトシンの順に結合性が強くなった。これは、過去の報告にあった5ホルミルウラシルの構造安定性の順番と一致する。以上より、損傷塩基対の安定性が XPC-HR23B との結合性と関係しており、その結合性がヌクレオチド除去修復の効率に影響を及ぼしていることを明らかにした。

一方、5ホルミルウラシル：シトシンのヌクレオチド除去修復活性があったのに対し、チミン：シトシンに対する活性はほぼ検出されなかった。このことはヌクレオチド除去修復反応において、損傷塩基対の安定性とともに関与する自身の微細な構造認識性も重要であると示唆するものである。

c) DNA 内電子移動酸化

DNA は大変美しい2本鎖構造をとっており、DNA 塩基が積み重なった構造を持っている。DNA 塩基が重なることにより、DNA 塩基の π 電子が重なっている (π スタック)。光酸化反応によって生じたカチオンラジカルは π スタック内を自由に移動し、その生じた位置から離れているグアニン連続サイトや 8-oxoG でトラップされ、その結果グアニンや 8-oxoG が分解されることが知られていた。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 \rightarrow 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。

【外部研究資金】

- ・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

4. DNA との結合を標的とした新規 NF- κ B 低分子阻害剤の同定 (小林)

NF- κ B 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- κ B 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- κ B 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- κ B 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- κ B

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- κ B 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- κ 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

外部誌上发表

* 2003年以降2007年まで

[原著論文]

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. Kitsunozaki, 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., 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 ϵ 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 DNASIL2 gene and the molecular mechanism for its transcriptional activation induced by inflammatory cytokines. *Genomics.*, 84, 95-105.

2003

1. Zhang Q-M, Hashiguchi K, Kino K, Sugiyama H, Yonei S. (2003). Ntg1 and Ntg2 proteins as 5-formyluracil-DNA glycosylases/AP lyases in *Saccharomyces cerevisiae*. *Int J Radiat Biol* 79(5), 341-349.
 2. Kino, K., Shimizu Y., Sugawara, K., Sugiyama, H., Hanaoka, F. (2003). Binding specificity of XPC-HR23B for 5-formyluracil. *Photomed. Photobiol.* 25, 25-26.
 3. Hori, M., Yonei, S., Sugiyama, H., Kino, K., Yamamoto, K., Zhang, Q.-M. (2003). Identification of high excision capacity for 5-hydroxymethyluracil mispaired with guanine in DNA of *Escherichia coli* MutM, Nei and Nth DNA glycosylases. *Nucleic Acids Res.* 31 (4), 1191-1196.

[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. 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.
 2. 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.
 3. 高木由臣, 小森理絵 (2003). 生物の寿命と生物時計 日本老年医学会雑誌, 40: 314-318, (2004) 老年医学 update 2004-05, 182-187 (再掲)

口頭発表・学会発表

*2007年のみ

1. 小森理絵, 木内郁代, 松田島英里, 小林隆信, 喜納克仁, 宮澤宏 (2007) マウス胚性腫瘍細胞 P19 の神経分化にかかわる遺伝子・タンパク質の網羅的解析, 日本分子生物学会第30回年会・日本生化学会第80回大会, 12月, 横浜
 2. Takarada T, Imaizumi E, Kino K, Yoshimoto K, Ogasawara S, Kanayama N, Maeda M (2007) Detection of base pairing of an oxidatively damaged guanine using colloidal stability change of DNA-linked polymer micelles. 第5回国際核酸化学シンポジウム(第34回核酸化学シンポジウム), 11月, 東京
 3. 喜納克仁 (2007) グアニン酸化の新規生成経路 新世代の生物有機化学研究会 2007, 6月, 長浜

4. 喜納克仁 (2007) グアニン酸化損傷に対するグアニン取り込み現象 核酸を中心としたケミカルバイオロジー, 3月, 京都 (招待講演)
 5. 有馬英治, 喜納克仁, 小森理絵, 小林隆信, 宮澤宏 (2007) リポフラビンの光分解生成物とグアニンとの光反応性 日本薬学会第127年会, 3月, 富山
 6. 小林輝彦, 喜納克仁, 小森理絵, 小林隆信, 杉山弘, 宮澤宏 (2007) ホルミルウラシルの化学的修復 日本薬学会第127年会, 3月, 富山
 7. 小林隆信, 吉森篤史, 小松志帆, 井上望, 田沼靖一, 宮澤宏 (2007). NF-κB における DNA 相互作用の阻害を標的とした新規低分子化合物の同定 日本薬学会第127年会, 3月, 富山

特許

なし

社会貢献

出張講義等

1. 宮澤宏 丸亀高校出張講義 2007年7月17日, 丸亀市
 2. 喜納克仁, 宮澤宏 JST-SPP「薬学につながる化学と生物学に関する実習〜本草家平賀源内が発見・紹介した題材を用いて」(2007年8月9・10日実施, 対象: 津田高校), さぬき市
 3. 宮澤宏, 喜納克仁, 小森理絵, 小林信隆 中学高校理科教員に対する研修 (JST-SPP) 2007年11月17日, さぬき市

学会

1. 宮澤宏 日本薬学会 代議員

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, 学部教育宴楽部会委員
 香川薬学部: 学生実習委員会委員長, 教務委員
 第4回オープンキャンパス 進路相談員担当

喜納:

香川薬学部: 図書委員, 放射線取扱主任者 (RI 委員)
 第1回オープンキャンパス 進路相談員担当

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: 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す (著作権は放棄していない)。なお, Kino Desk 1.0 は MacPeople 誌, 2005年8月号で紹介されました。



衛生化学講座

Laboratory of Hygienic Chemistry

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
 博士課程修了。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」・「衛生化学1」（田元）
 「医療科学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」・「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。

「医療科学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ので、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」と「医療科学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、「医療科学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）

我々の身の回りには多種多様な化学物質が存在している。医薬品は意図的に体内に取込まれるが、食品添加物や農薬は飲食によって、大気汚染物質などは呼吸によって非意図的に体内に取込まれる。これらの薬毒物は体内に吸収され、組織に分布し、代謝変化を受けた後、体外に排泄される。生体にとって異物である薬毒物は代謝酵素によって水溶性の物質に変換され体外に排泄されるが、代謝反応は薬毒物の解毒において重要な役割を果たしている。一方、薬毒物が代謝変化を受けると薬効（毒性）が増強したり、無毒の化合物が代謝酵素によって活性化されて毒性（副作用）を発現することも認

められている。従って、薬学を学ぶ学生にとって薬物代謝酵素の種類や性質、これらの酵素による薬毒物の代謝のしくみ、さらに、様々な内的・外的因子が代謝に及ぼす影響を理解・習得することは、医薬品の薬理作用や副作用の発現、あるいは、化学物質の発がん性や臓器毒性などの有害作用を理解して、いかに健康を維持して病気を予防するかを考える上で非常に重要である。

「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に関連づけながらプリント等を有効して解説した。広範囲の内容に及ぶため、受講した学生は本講義内容を理解するのに時間を要したようだが、講義時間以外にも質問等を受け、個別にも指導にあたった。その結果、約80%の学生は合格点に達した。しかし、およそ20%の学生が合格点に達することが出来なかった。理解度の低い学生を対象とした補講や個別指導などを行う必要があると考える。

研究の概要

1. 細胞外マトリックス構成成分による炎症応答調節機構 (野地、田元) :

ヒアルロン酸 (HA) は細胞外マトリックスを構成する主要な高分子成分であり、関節軟骨や関節滑液などに高濃度で存在し、関節の潤滑や軟骨の保護に役立っている。関節リウマチ (RA) や変形性膝関節症 (OA) のような炎症性疾患では、関節滑液中の HA の濃度や分子量が低下し、滑液の粘性も減少することから、HA の分子サイズや濃度の変化は RA や OA の病態形成で重要な役割を果たしていると考えられる。実際に、RA 患者の関節腔内に HA を投与すると、長期間にわたって抗炎症作用、鎮痛作用、軟骨保護作用が認められるがその作用機序については不明の点が多い。そこで我々は、RA における HA 受容体を介した抗炎症・鎮痛作用の発現機構を明らかにすると共に、高分子量 HA を用いた効果的な RA の治療法を確立することを目的として本研究課題に取り組んでいる。

2. CR3 の新たな機能と高次構造に関する研究 (野地、田元) :

炎症で中心的な役割を果たしているマクロファージや好中球が異物を貪食する際に機能する接着分子の構造と機能、接着分子を介する細胞内シグナリングについて解析している。特に、補体レセプター (CR3) については、HA 受容体としての新たな機能を有することを見出したので、この膜タンパク質の機能を高次構造との関係で解析している。

3. 細胞内膜輸送機構の解析 (桐山、野地、田元) :

マクロファージなどの食細胞や好塩基球のような炎症反応やアレルギー反応に関与する細胞では、endocytosisや

exocytosisが重要なしくみとして働いているが、食胞の形成や細胞内顆粒と細胞膜の融合などの詳細については、まだ分子レベルで明らかにされていない。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巨大顆粒が形成され、それに伴って脱顆粒反応が抑制されること、薬物を取り除くと巨大顆粒が消失し、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細胞内膜輸送機構の詳細を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を明らかにすることを目指している。

4. 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おり、骨芽細胞の増殖に影響を及ぼす成分の単離と同定を目指して、香川薬学部生薬・天然物学講座、関田節子先生と代田修先生との共同研究を行っている。

外部誌上発表

[原著論文]

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 I₂ 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 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.

2003

1. Ohta H., Sato K., Murata N., Damirin A., Malchinkhuu E., Kon J., Kimura, T., Tobo M., Yamazaki Y., Watanabe T., Yagi M., Sato M., Suzuki R., Murooka H., Sakai T., Nishitoba T., Im DS., Nochi H., Tamoto K., Tomura H., Okajima, F. (2003). Ki16425, a subtype-selective antagonist for EDG-family lysophosphatidic acid receptors. Mol. Pharmacol., 64, 994-1005.

2002

1. Abe, A., Kiriya Y., Hirano, M., Miura, T., Kamiya, H., Harashima, H., and Tokumitsu, Y. (2002). Troglitazone suppresses cell growth of KU812 cells independently of PPARgamma. Eur J Pharmacol 436, 7-13.
2. Kiriya Y., Nomura, Y., and Tokumitsu, Y. (2002). Calcitonin gene expression induced by lipopolysaccharide in the rat pituitary. Am J Physiol Endocrinol Metab 282, E1380-1384.

[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

*2007年のみ

1. 田元浩一、野地裕美. 「高分子量ヒアルロン酸の抗炎症作用機構」第28回日本炎症再生医学会シンポジウム「炎症・再生におけるECMの役割」(2007年8月)東京
2. 野地裕美、田中信行、田元浩一. 「高分子量ヒアルロン酸の抗炎症作用の発現機構」第3回ヒアルロン酸注入療法の臨床と基礎研究会(2007年9月)東京

特許

なし

社会貢献

田元浩一：
平成19年度 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

野地裕美：
日本薬学協議会衛生薬学担当教員会議委員

医療薬学セミナー(北海道医療大学/神奈川支部主催)講師
「高分子量ヒアルロン酸が消炎鎮痛作用をあらわすしくみ」
2007年10月27日

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
国試対策委員会委員
予算委員会委員
実務実習委員会委員
事前学習委員会委員
全学カリキュラム委員会委員

野地裕美：第1-4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4回オープンキャンパス体験実習(模擬薬局)担当

その他、新聞報道等

なし



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）
2003-2005年 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）
- 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：桐野 豊ほか）

- 【1】薬学の歴史と香川薬学部の理念（1）
- 【2】薬学の歴史と香川薬学部の理念（2）
- 【3】その1：天然物医薬品
- 【4】その2：有機化合物医薬品
- 【5】その3：生物学的医薬品
- 【6】日本薬局方
- 【7】新薬開発の現状
- 【8】投薬ミスの背景
- 【9】現在社会と薬学—薬物乱用
- 【10】早期体験学習予備学習
- 【11】【12】早期体験学習—製薬企業
- 【13】【14】早期体験学習—病院
- 【15】【16】早期体験学習—薬局
- 【17】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：早期体験学習にお

いて、学生が病院・薬局・製薬企業にて積極的に質問し、より多くの知識を習得できるように、事前学習を行った。ここでは、薬学に関する基礎的な事柄（処方箋、調剤、服薬指導など）について学ばせ、発表およびレポートを課した。

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：従来の薬学教育では1年生という早い段階で薬剤師の実務に触れる機会は無かった。早期体験学習は現場の薬剤師に求められるものを直接見聞きすることで、学習へのモチベーションの向上だけでなくアイデンティティ（将来の方向性を決定するという意味で）を育む効果もあったと思われる。

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）

- 【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】神経細胞の物理化学的性質1
- 【11】神経細胞の物理化学的性質2
- 【12】一般的なレポートの書き方1
- 【13】一般的なレポートの書き方2
- 【14】演習1
- 【15】演習2

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・測定装置の用途や初歩的な使用法を学んだ。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した。さらに、演習では酵素反応速度論について学んだ。以上のことから、薬学部生として一般的に求められる素養を身に付け、また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った。

2) 目的達成状況：おおむね達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：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、とくにアピールしたいこと：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

生物物理学講座

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・分類
- 【5】タンパク質の分離
- 【6】タンパク質の機能1
- 【7】タンパク質の機能2
- 【8】テスト
- 【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】標準電極電位と起電力
- 【14】化学エネルギーの電気エネルギーへの変換
- 【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んだ。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、問題演習を行った。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ことができた。

2) 目的達成状況:おおむね達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策: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った。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:薬学概論(創薬学科3年生対象、担当者:嶋本典夫ほか)

- 【1】薬学の歴史:薬とは何か
- 【2】薬学と社会の関わり
- 【3】薬が世に出るまで
- 【4】有機化合物としての医薬品、および、化学と薬学の機器分析
- 【5】ウイルス感染症とその治療薬
- 【6】コンピュータエイドによる創薬の展開、および、高齢者の病態生理と薬
- 【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】てんかんと抗てんかん薬、および、炎症を調節する生

体高分子

【9】Global 製薬企業が目指す新薬開発研究のスタイル: My Little Innovation

【10】CROと大学発BV(バイオベンチャー)

【11】医薬品開発における薬物動態研究・製剤研究の役割

【12】薬理作用に関わるシグナル伝達機構

【13】投薬ミスの背景

【14】食品業界における薬剤師の役割:最近の食品衛生管理の動向

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醸成する。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: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：特別実習（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。

5) その他、とくにアピールしたいこと：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。

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体系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「マイクロとマクロ」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ている。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・バイオイメーキ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。

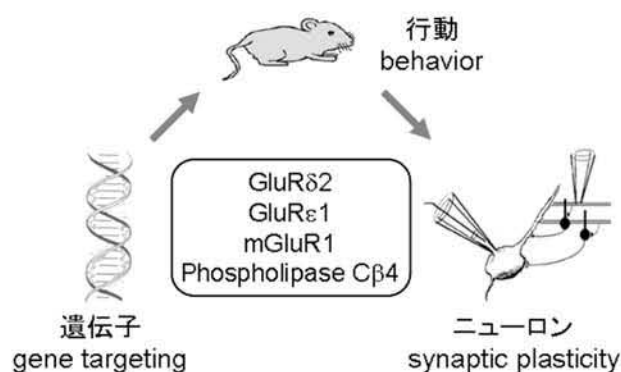
2) 目標達成状況

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 γ 、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 δ 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 β 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的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た。



3) 成果の概要と自己評価

多大な成果を取め、多くの論文（下記、出版・原著論文リスト参照）を発表し、諸外国の研究者から注目されるようになった。2007 年度における主要な成果としては、以下の 3 点があげられる。

i) 小胞体膜を貫通し細胞膜と結合することにより、結合膜構造の形成に寄与するタンパク質である Junctophilin が小脳のシナプス可塑性および運動学習の成立に必須であることを示した (EMBO J 26, 1924-1933, 2007)。

ii) グルタミン酸受容体 δ 2 サブユニットとの機能的結合が示唆されている新規ホスファターゼ PTPEMG が小脳長期抑圧および瞬目反射条件付けの記憶成立に関与していることを明らかにした (Eur J Neurosci 26, 2269-2278 2007)。

iii) Tet-ON system を初めて瞬目反射条件付けに適用し、可逆的に小脳顆粒細胞から小脳プルキンエ細胞へのグルタミン酸放出を抑制したところ、条件反射の獲得が著明に障害された。しかしながら、この入力を再び正常に戻してやると速やかに条件反射の表出を見た。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神経伝達が瞬目反射条件付けの記憶の表出には必須ではあるが、潜在的な蓄積(saving)には必ずしも必要ではない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メカニズムに新しい洞察を生むものとなった (PNAS 104, 16690-16695 2007)。

4) 今後の課題

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

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う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く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ヶ月後に行くと記憶は失われた。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。

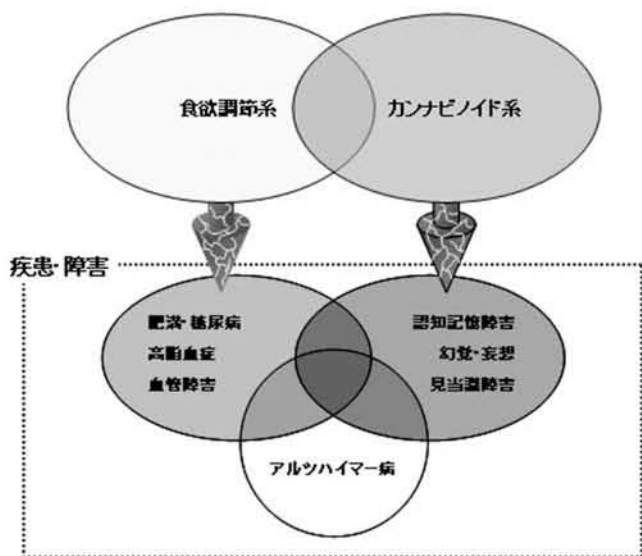
5) 外部資金導入状況

- 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, 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い問題となっている。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のが重要である。

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(1kHz)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。

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)

財団法人 喫煙科学研究財団 研究助成金

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

* 2003 年以降 2007 年まで

[原著論文]

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 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 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-HT₃ 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 β -amyloid precursor protein and its effect on A β 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-Nisiuchi, 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 γ -Aminobutyric Acid, Glutamate, and Acetylcholine in the Terrestrial Slug *Limax marginatu*. *J Neurobiol* 59, 304-318.
6. Takehara, T., Kawahara, 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. (2004). 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-Mg²⁺ 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.

2003

1. Takatsuki, K., Kawahara, S., Kotani, S., Fukunaga, S., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2003). The hippocampus plays an important role in eyeblink conditioning with a short trace interval in glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice. *J Neurosci* 23, 17-22.
2. Kotani, S., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2003). Trace eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs, *Eur J Neurosci* 17, 1445-1454.
3. Watanabe, S., Inoue, T., and Kirino, Y. (2003). Contribution of excitatory chloride conductance in the determination of the direction of traveling waves in an olfactory center. *J Neurosci* 23, 2932-2938.
4. Sumioka, A., Imoto, S., Martins, R. N., Kirino, Y., and Suzuki, T. (2003). XB51 isoforms mediate Alzheimer's β -amyloid peptide production by X11L-dependent and -independent mechanisms. *Biochem J* 374, 261-268.
5. Takehara, K., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2003). Time-dependent reorganization of the brain components underlying motor memory retention. *J Neurosci* 23, 9897-9905.
6. Ito, I., Watanabe, S., Kimura, T., Kirino, Y., and Ito, E. (2003). Negative Relationship between Odor-Induced Spike Activity and Spontaneous Oscillations in the Primary Olfactory System of the Terrestrial Slug *Limax marginatus*. *Zool Sci* 20, 1327-1335. [Zoological Science Award 受賞]
7. Ito, I., Watanabe, S., Kimura, T., Kirino, Y., and Ito, E. (2003). Distributions of Gamma-Aminobutyric Acid Immunoreactive and Acetylcholinesterase-Containing Cells in the Primary Olfactory System in the Terrestrial Slug *Limax marginatus*. *Zool Sci* 20, 1337-1346. [Zoological Science Award 受賞]
8. Araki, Y., Tomita, S., Yamaguchi, H., Miyagi, N., Sumioka, A., Kirino, Y., and Suzuki, T. (2003). Novel Cadherin-related Membrane Proteins, Alcadeins, Enhance the X11-like Protein-mediated Stabilization of Amyloid-Protein Precursor Metabolism. *J Biol Chem* 278, 49448-49458.
9. Kotani, S., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2003). Purkinje cell activities during learning a new timing in classical eyeblink conditioning. *Brain Res* 994, 193-202.
10. Kubota, T., Tokuno, K., Nakagawa, K., Kitamura, Y., Ogawa,

H., Suzuki, Y., Suzuki, K., and Oka, K. (2003). $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ transporter acts as a Mg^{2+} buffering mechanism in PC12 cells", *Biochem Biophys Res Commun* 303, 332-336.

11. Mizutani, K., Shimoi, T., Kitamura, Y., Ogawa, H., Oka, K. (2003). Identification of two types of synaptic activity in the earthworm nervous system during locomotion. *Neuroscience* 121, 473-478.
12. Kitamura, Y., Ogawa, H., and Oka, K. (2003). Real-time measurement of nitric oxide using a bio-imaging and an electrochemical technique. *Talanta*, 61, 717-724.

[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.
3. 桐野 豊, 川原茂敬, 渡辺 恵, 松尾亮太 (2003) 共訳「神経科学キーノート」(原著者 A. Longstaff) シュブリンガー・フェアラー東京, pp. 472

[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
3. 桐野 豊 (2003) 「瞬目反射連合学習を担う脳の領域」 *パリティ*, 18: 52-53 (2003)
4. 渡辺 恵, 桐野 豊 「ナメクジの匂い学習のメカニズム」 *Aroma Res* 4: 2-7 (2003).

[論説等、その他の出版物]

1. 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)
2. 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
3. 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
4. 桐野 豊 (2006) 「巻頭言: 外国人留学生の受け入れについて」かずらばし(徳島地域留学生交流推進協議会機関誌) 第16号, p.1
5. 桐野 豊 (2005) 「薬学教育6年制が育てる薬剤師—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.
6. 桐野 豊 (2004) 「新教育制度下の薬学教育・研究」 *薬剤学* 64: 262-265.
7. 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)
8. 桐野 豊 (2003) 「学部横断・学問分野対応組織」 *東京大学*



アイソトープ総合センターニュース, 34: 1.

9. 桐野 豊「薬系大学生の適正数と薬学部教育の評価について」薬剤学—生命とくすり— (日本薬剤学会・会報), 63: 116-117 (2003, 9月号)
10. 桐野 豊 (2003) 「薬学教育改革の現状と課題」IDE 現代の高等教育, No. 450: 41-45.
11. 市川 厚, 乾 賢一, 桐野 豊, 柴崎正勝, 杉浦幸雄, 夏莉英昭 (2003) 「21世紀の薬学—薬学生諸君へ」化学と薬学の教室, 148: 2-11.

口頭発表・学会発表

*2007年のみ

1. 北村美一郎、桐野豊 (2007)、加齢によるマウス聴性脳幹反応の変化、第45回日本生物物理学会年会、12月21-23日、パシフィコ横浜、横浜市。
2. 小川宏人、馬場欣哉、北村美一郎、青沼仁志、岡浩太郎 (2007) コオロギ最終腹部神経節における一酸化窒素の生理機能の解析、日本比較生理生化学会第29回大会、7月6-8日、岡山大学創立50周年記念館、岡山市。
3. 北村美一郎、桐野豊 (2007)、マウス瞬目反射学習におけるNOの役割、第1回日本生物物理学会四国支部大会、6月16日、徳島文理大学香川キャンパス、さぬき市
4. 岸本泰司、中沢一俊、利根川進、狩野方伸、桐野豊 (2007)、海馬 CA3 ネットワークはトレース記憶のタイミングおよび連想記憶に重要である (ポスターおよび口演)、日本生物物理学会第45回年会、12月21-23日、パシフィコ横浜、横浜市
5. 岸本泰司、桐野豊、狩野方伸 (2007)、小脳運動学習の分子機構：内在性カンナビノイド受容体および代謝型グルタミン酸受容体シグナリングの役割について (ポスター)、第30回日本神経科学学会大会 (日本神経化学学会、日本神経回路学会合同年会)、9月10-12日、パシフィコ横浜、横浜市。
6. 岸本泰司、桐野豊 (2007)、遺伝子発現制御マウスを用いた瞬目反射条件付け学習の解析 (口演)、第1回日本生物物理学会四国支部大会、6月16日、徳島文理大学香川キャンパス、さぬき市。
7. 岸本泰司、(2007)、The molecular basis of associative motor learning: based on subregional analysis using genetically-engineered mice (口演)、Korea-Japan Minisymposium、2月14日、徳島文理大学メディアホール、さぬき市。
8. 岸本泰司、狩野方伸 (2007)、小脳依存性瞬目反射条件付けにおける内在性カンナビノイド受容体CB1の役割 (口演)、第84回日本生理学会大会、3月20-22日、大阪国際交流センター、大阪市。
9. 窪田剛志、桐野豊 (2007)、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の関与 (口演)、第1回日本生物物理学会四国支部大会、6月16日、徳島文

理大学香川キャンパス、さぬき市。

10. 窪田剛志、川原茂敬、桐野豊 (2007)、肥満モデルマウスにおける瞬目反射条件付け学習に対するカンナビノイドシステムの関与 (ポスター)、第80回日本薬理学会年会、3月14-16日、名古屋国際会議場、名古屋市。
11. 窪田剛志、川原茂敬、桐野豊 (2007)、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の関与 (ポスター)、日本理学会第127年会、3月28-30日、富山国際会議場、富山市。
12. 窪田剛志、桐野豊 (2007)、モルヒネ報酬効果および探索行動の発現におけるアラキドン酸カスケードの関与、第45回日本生物物理学会年会、12月21-23日、パシフィコ横浜、横浜市。

特許

該当無し

社会貢献

桐野 豊

- 1) 公開講座、広報
2. 年始挨拶 香川県「県民グラフ」
3. 記者懇談会—時事通信、毎日、読売、徳島、日経、四国放送の記者と高等教育・大学全般について意見交換
4. 学長メッセージ、徳島文理大学通信 51, 52, 53号
5. 会長挨拶「徳島文理大学薬友会30周年記念誌」
6. 講演「本物の学問に触れる—学際的・超領域的取り組み—」徳島県立脇町高等学校第一回文化講座
7. 徳島文理大学公開講座2007「各界トップと考える世界—日本—徳島」(連続6回の講演)の企画、司会、出版
8. 講演「科学技術と現代の教養」愛媛県読書グループ連絡協議会
9. あとがき・中田 誠著「商品スポーツ事故の法的責任—潜水事故分析を中心とした水域・陸域・空域の事故と法的責任の研究—」
10. 講演「薬学部・薬剤師の現状—課題と展望」徳島文理大学薬友会徳島支部主催・薬剤師研修会
- 1) 学会、学外審議会等
11. 日本生物物理学会四国支部長
12. 日本神経化学会 評議員
13. 日本生化学会 評議員
14. 日本薬学会「薬学教育改革大学人会議」幹事
15. 徳島地方裁判所「簡易裁判所判事推薦委員会」委員
16. 文部科学省「タンパク3000プロジェクト評価委員会」委員
17. 文部科学省「ターゲットタンパク研究プログラム課題選考委員会」委員
18. 文部科学省「ターゲットタンパク研究プログラム推進委員会」委員

生物物理学講座

19. 厚生労働省「治験のあり方に関する検討会」委員
20. 独立行政法人科学技術振興機構 産学連携本部開発部 プログラムオフィサー
21. 独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 さきがけ領域アドバイザー
22. 独立行政法人大学評価・学位授与機構 学位審査会医学薬学専門委員会薬学部会 委員
23. 独立行政法人産業技術総合研究所 器官発生工学研究ラボ外部評価委員会 委員長
24. 財団法人篷庵社 評議員
25. 財団法人薬学振興会 理事
26. 財団法人武田科学技術振興財団 研究助成選考委員
27. 財団法人徳島県文化振興財団 理事
28. NPO 法人 日中産学官交流機構 理事
29. 徳島地域留学生交流推進協議会 委員
30. 「第 22 回国民文化祭・とくしま 2007」徳島県実行委員会 委員
- 4) 他大学での講義、国際協力
31. 名古屋市立大学大学院薬学研究科講義「齧歯類の瞬目反射条件付けの分子神経機構」
32. 学術振興会二国間交流事業・共同研究（韓国高麗大学との共同研究）「瞬目反射条件付けの分子神経機構」

北村美一郎

33. 日本生物物理学学会四国支部役員

岸本泰司

34. 高校生のためのサイエンスキャンプ講師 7/15, 9/30
35. 県立笠田高等学校教員研修講師 12/4

管理・運営に係ること

桐野 豊

1. 学長
2. 部局長会 議長
3. 合同教授会 議長
4. 学部長懇談会 議長
5. 2007 年度大学案内 学長挨拶
6. 徳島文理大学ホームページ 学長挨拶
7. 山城祭パンフレット 学長挨拶
8. 杏樹祭パンフレット 学長挨拶
9. 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），2007 年 4 月 6 日
10. 徳島文理大学入学式学長式辞（香川キャンパス），2007 年 4 月 8 日
11. 徳島文理中学高等学校 入学式 来賓挨拶，2007 年 4 月 7 日
12. 徳島文理小学校 入学式 来賓出席，2007 年 4 月 11 日
13. 徳島文理大学付属幼稚園 入園式 学長挨拶，2007 年 4 月

12 日

14. 「四国巡礼キャラバンコンサート」長尾寺，2007 年 1 月 7 日、さぬき市
15. 「四国巡礼キャラバンコンサート」久妙寺，2007 年 3 月 31 日、愛媛県西条市丹原町
16. 学長主催「三輪亮寿講演会」2007 年 5 月 24,25 日
17. 学長主催「西澤民夫講演会」2007 年 6 月 13 日
18. 進学説明会（徳島県） 学長挨拶 2006 年 5 月 28 日，徳島キャンパス
19. 進学説明会（香川県） 学長挨拶 2006 年 5 月 30 日，香川キャンパス
20. 進学説明会（徳島市） 学長挨拶 2006 年 7 月 9 日，徳島市
21. 進学説明会（高松市） 学長挨拶 2006 年 7 月 10 日，高松市
22. 進学説明会（香川県西讃地区） 学長挨拶 2006 年 7 月 13 日，観音寺市
23. 保護者会役員会 学長挨拶 2007 年 6 月 4 日，徳島キャンパス
24. 保護者会愛媛県支部総会 学長挨拶 2007 年 8 月 6 日，松山市
25. 保護者会香川県支部総会 学長挨拶・個別面談 2007 年 8 月 19 日，高松市
26. 保護者会（沖縄県那覇地区） 学長挨拶・個別面談 2007 年 8 月 20 日，那覇市
27. 保護者会（沖縄県名護地区） 学長挨拶 2007 年 8 月 21 日，名護市
28. 保護者会（沖縄県沖縄地区） 学長挨拶 2007 年 8 月 22 日，沖縄市
29. 保護者会愛知県支部総会 学長挨拶 2007 年 8 月 26 日，名古屋市
30. オープンキャンパス（香川キャンパス），2007 年 6 月 30 日，8 月 9 日，8 月 25 日，10 月 13 日
31. オープンキャンパス（徳島キャンパス），2007 年 7 月 1 日

北村美一郎

32. 早期体験学習委員
33. 講演会・セミナー委員
34. 学生委員
35. OSCE 実施委員
36. 卒業試験実施委員
37. 第 1 回オープンキャンパス体験実習担当

岸本泰司

38. 早期体験学習
39. OSCE トライアル実施委員
40. 第 1, 2 回オープンキャンパス体験実習担当・調剤体験学習担当



窪田剛志

41. 早期体験学習
42. OSCE トライアル実施委員
43. 第1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

Department 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
- 助教授 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)
- 助手 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
- 客員教授 内藤 豊 (筑波大学名誉教授)
博士研究員 朱 小明
大学院生 (岡山大学) 益岡尚由
実験補助員 得丸慶子
実験補助員 富永洋子

教育の概要

担当科目：病態生理学2 (小西・富永)
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。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した。(1) 一方性の講義形態から、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。また薬学生に最適な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。

研究の概要

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四つである。(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・富永)、(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・富永・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・富永・栗生)。これらの研究目標の背景を以下に述べる。

今年度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)。

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(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_B 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。

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 (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 (小西史朗)

(3) JST 平成 19 年度シーズ発掘試験「新規超高速共焦点光学系の開発」2007年～2008年 (富永貴志)

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)。

(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～2007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や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」を行っている。東京大学医科学研究所・癌細胞シグナル分野(山本雅教授)中澤敬信助教とは、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」を継続している。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。

外部誌上発表

* 2003 年以降 2007 年まで

[原著論文]

2007

1. Kajiwara, 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.

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.

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 Ca²⁺ 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.

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.

2003

1. Iwamoto, M., Allen, R. D. and Naitoh, Y. (2003) Hypo-osmotic or Ca2+-rich external conditions trigger extra contractile vacuole complex generation in *Paramecium multimicronucleatum*. *J. Exp. Biol.* 206, 4467-4473.

[英文総説・単行本]

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.

[邦文総説・解説等]

1. 石田正樹、富永貴志(2006). 「ゾウリムシの収縮胞複合体」日本原生動物学会誌, **39**: 157-172

口頭発表・学会発表

* 2007 年のみ

1. 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
2. Ono, Y., Tominaga, T., Saitow, F., and Konishi, S. (2007) Mechanisms underlying P2Y purinoceptor-mediated long-term enhancement of GABAergic transmission on cerebellar Purkinje cells. *J Physiol Sci* 57, S230. 84th

Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (Osaka), March

3. Tominaga, T., Ichikawa, M., and Liu, G. (2007). Electrophysiologically probed geometric correlation of E/I synapses and directional activation of the rat hippocampal CA3 area. Paper presented at: The 30th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro 2007) (Yokohama), Neuroscience Research 58S S171
4. Tominaga, T., Ichikawa, M., and Liu, G. (2007). Electrophysiologically probed geometric correlation of E/I synapses and directional activation of the rat hippocampal CA3 area. (「海馬 CA3 野における興奮抑制シナプスの幾何学的配置の電気生理学的解明と領域内興奮伝達方向制御」) Paper presented at: 日本生物物理学会第 45 回年会 横浜 12 月 ポスターと口頭発表
5. Tominaga, Y. and Tominaga, T. (2007). GABAA-mediated feed-forward inhibition on CA1 pyramidal cells probed with voltage-sensitive dye optical imaging in rat hippocampus. Paper presented at: 日本生物物理学会第 45 回年会 横浜 12 月
6. 富永洋子・富永貴志 (2007) 膜電位感受性色素を用いて計測したラット海馬 CA1 錐体細胞における GABA 作動性フィードフォワード抑制の定量的解析 特定領域班会議 東京 12 月
7. Tominaga, T., Tominaga, Y. (2007) GABA(A)-receptor dependent and independent long-lasting components in the burst induced neuronal responses in the area CA1 of rat hippocampal slices. Program No. 786.21. 2007 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2007. Online
8. Tominaga, T. (2007) Optical recordings of neuronal activities with voltage sensitive dyes (VSDs): A new view into the brain function. Korea-Japan Mini-symposium on Neuroscience, (2007) 招待講演
9. Tominaga, T. (2007) Neuronal basis for a favorite rhythm of the rat hippocampus probed with optical recording methods. Symposium "Time in Brain" 特定領域「統合脳」地域巡回シンポジウム 招待講演

特許

1. 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
2. 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
3. Tominaga, T., Ichikawa M (2002) Experimental apparatus for sliced specimen of biological tissue and specimen holder US 6,448,063 B2 US patent
4. 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.
5. 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、卒業試験実施委員

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」（谷口）
 2年「化学実習」（谷口、植木）
- 後期担当科目：2年「物理化学3」（谷口）
 4年「基礎放射化学」「環境放射線」（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にした放射線化学、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（ $\cdot\text{OH}$ ）や水と電子（ e_{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（ Ti^{3+} , $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{Ti}^{4+}$, 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（ N_2O 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ソ化合物に付加させ、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 μs 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年には、山口大学を定年退職し、香川薬学部到新設された放射化学講座に着任後、助手の採用人事を進め、実験室内の設備の配置や機器の設置などの新設講座の立ち上げを行った。ESR 分光計を購入設置できるまで、香川薬学部では測定実験を行えないが、共同研究の形ででも研究を再開したい。

その場合、これまでは前記のように、生物体を構成する基本的な分子や関連分子の水溶液に、電子線やガンマ線などの放射線を照射しておこる変化を、電子レベルで調べてきたのに加え、今後はより生物体に近い複雑な分子系を研究対象にしたいと考えている。

「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。

外部誌上发表

* 2003年以降 2007年まで

[原著論文]

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.

2003

1. Arata, T., Nakamura, M., Akahane, H., Aihara, T., Ueki, S., Sugata, K., Kusuhara, H., Morimoto, M. and Yamamoto, Y. (2003). Orientation and motion of myosin light chain and troponin in reconstituted muscle fibers as detected by ESR with a new bifunctional spin label. *Adv. Exp. Med. Biol.* 538, 279-283.

[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

* 2007年のみ

1. Ueki, S. and Arata, T. (2007). SDSL-EPR study of the effect of troponin I phosphorylation on the structure of cardiac troponin C. A Joint Conference of the International Symposium on Electron Spin Science and the 46th Annual Meeting of the Society of Electron Spin Science and Technology, Nov. 6-9, Shizuoka, Japan.
2. Ueda, K., Kimura, C., Aihara, T., Ueki, S., Miki, M. and Arata, T. (2007). Cooperative effect of myosin binding to spin-labeled tropomyosin on muscle thin filament. 45th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Dec. 21-23, Yokohama, Japan.

社会貢献

放射薬学教育検討協議会会員 (谷口)
日本私立薬科大学協会 臨床化学関連強化検討委員 (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、FD・評価研究員 (学部内)、チューター (2年生5名、1年生2名担当)、国試対策ケア委員、
早期体験学習付き添い (5月11日ひまわり調剤薬局)
第1回オープンキャンパス (6月30日) 体験学習担当
第2回オープンキャンパス (8月9日) 進路指導担当
府県別保護者会 (8月20日・福岡) 面談担当

植木: 早期体験学習付き添い (6月8日)
第4回オープンキャンパス (10月13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：1974年3月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（加藤）、薬物動態学（尾熊）
薬学実習3(A)(薬物動態学実習)(尾熊、加藤、跡部)
特別実習（尾熊、加藤）、卒業実習（尾熊、加藤）
薬剤師国家試験対策講義（薬剤学、薬物動態学）
（加藤、尾熊）

薬剤学、薬物動態学及び薬物動態学実習は、薬剤師国家試験、ならびに高い資質を持つ薬剤師、疾病の予防及び治療に貢献する薬剤師の養成において、極めて重要な科目である。薬剤学では、薬物が生体に投与された後にたどる生体内運命を生理学的、生化学的、物理化学的に捉え、医薬品をヒトに適用した時の薬物と生体との相互作用を深く理解し、吸収、分布、代謝、排泄に関する基本的知識を修得することを目的としている。さらに、薬物の体内動態に関する知識は適切な薬物の投与設計を行う上でも重要である。このため、薬剤学及び薬物動態学は臨床薬剤学とも密接に関係している。それゆえに、薬剤学及び薬物動態学で得た知識により、薬物濃度推移と薬効及び副作用の関係を解明することで、有効性及び安全性の科学的な評価・根拠による創薬と最適な薬物療法の構築に関する薬学的思考力と技術を学び、薬剤師としてそれらを医療の場で生かしてほしいと考えている。

現在、臨床の場において薬剤の適正使用が求められている。これは病状に即した薬剤を選択するばかりではなく、患者に対応して適切な用量を処方することも意味している。適切な用量を設定するためには薬物の体内分布、体からの消失速度等の体内動態を把握することが必要である。薬物動態学では生体内における薬物の動きに関する基礎知識を習得させることを目的として薬物動態の解析法、薬物動態への影響因子等を教育しており、将来、薬物の適正使用の推進に貢献できるものと考えている。

薬物動態学実習では、薬剤師の任務、職能を理解し、製剤化や患者への投薬時に問題となる医薬品の安定性および医薬品の生体内動態の理論的解析（消化管吸収、薬物速度論解析）に関する基本的知識、技能、態度を修得するために、小グループ（5～6人1組）できめ細やかな実習を行っている。

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の解説を21講実施している。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、理解度の確認を行っている。

講座配属の学生に対しては、薬剤師国家試験対策として、演習形式により問題解法の取り組みを週1回実施している。第3者に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、問題の深い理解と応用力を身につけ、国家試験に対する問題解法能力を養っている。また、特別実習、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。このような一連の教育を通して、学生に戦略的かつ効果的な薬物治療の進め方、チーム医療における薬剤師の役割などを体得させたいと考えている。

現在、薬剤師教育を主体とする薬学教育には、医療薬学と実務実習などの実学としての薬学を重視した教育システムの構築が急務であり、“学習者主体の教育”、“統合型教育”、“知識教育に加え技能・態度教育の導入”、“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”の充実、発展、改革が考えられる。また、薬剤師国家試験も医療現場でのシナリオを想定した薬学の各専門融合型の知識を問う総合的問題が重視されつつある。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、それらを包括した教育に取り組んでいる。

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. 薬物の甲状腺ホルモン攪乱作用機構の解明：ヒトへの外挿性に関する研究
4. 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
5. 癌の克服を目指した抗癌剤封入リポソームに関する研究

A. はじめに

薬物動態学講座は平成 18 年 9 月に開講した。研究室の設計を行い、実験台・ドラフトの整備、恒温実験室及びクリーンルームを構築した。さらに、教育・研究機器、器具類を整備し、研究室としての機能を整えている。平成 19 年度中に、高速液体クロマトグラフ、ダブルモノクロメーター、分光蛍光光度計、マルチモードプレートリーダー、多機能高速冷却遠心機、サーマルサイクラーなどの汎用研究機器に加えて、フローサイトメーター、デジタル蛍光顕微鏡ワークステーション、ルミノ・イメージアナライザー、ハイブリッドトリプル四重極質量分析計 API 3200Q TRAP System を導入し、研究機器の充実を図る。

薬物動態学講座として、究極的には臨床現場における医薬品の適正使用を推進させることを目指している。この目的を達成するために、医薬品の ADME 特性を正確に把握するとともに、ADME 特性に影響するヒト側の要因を解明することが必要である。従って、本講座では、医薬品の体内動態の解析、動態-薬効解析手法を構築し、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における動態の重要性を理解し、薬物療法に貢献できる薬剤師を養成することを責務と考えている。

B. Polychlorinated biphenyl による血清中サイロキシン濃度低下作用機構の解明：ヒトへの外挿性に関する研究 (加藤善久)

B-1. 研究の背景と達成目標

ラットでは、polychlorinated biphenyl (PCB) 投与により血中サイロキシン(T_4)濃度が低下することが報告され、ヒトにおいても PCB 曝露により甲状腺ホルモンの攪乱が引き起こされている可能性が指摘されている。一般に、PCB によるラットでの血中 T_4 濃度の低下は、肝臓の UDP-グルクロン酸転移酵素 (UDP-GT) が誘導され、 T_4 のグルクロン酸抱合化が促進されること、あるいは PCB の水酸化代謝物が血中 T_4 の輸送タンパクであるトランスサイレチン (TTR) と親和性を持ち、 T_4 と競合的に結合することが、血中 T_4 の標的器官への輸送を攪乱し、血中 T_4 濃度を低下させると報告されている。しかし、ヒトのみならず実験動物においても PCB による血中 T_4 濃度の低下作用機構は十分に解明されていない。そこで、本研究ではヒトにおいて T_4 の代謝を担う UGT 分子種を明らかにするとともに、TTR ノックアウトマウスを用いて PCB による実験動物における血清中 T_4 濃度低下作用機構を解明し、その低下作用機構をヒトに適用できるか否かを追究した。

B-2. 研究成果の概要

昆虫細胞発現系ヒト UGT 分子種、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A8 の T_4 -UDP-GT 活性は、高値を示した。ヒト肝ミクロソームの T_4 -UDP-GT 活性における個人間変動の大きさは、UGT1A1、UGT1A3 の発現量と相関していた。また、ヒト肝ミクロソームの T_4 -UDP-GT 活性は、ST232 (UGT1A3 の特異的基質) 及び bilirubin (UGT1A1 の特異的基質) により阻害された。また、ヒト腸ミクロソームにおいて T_4 -UDP-GT 活性が認められ、ヒト腸 UGT1A の発現量はヒト肝よりも高かった。

これらの結果から、ヒト肝臓における T_4 のグルクロン酸抱合は、主に UGT1A1 及び UGT1A3 により触媒されること、またヒトの T_4 -グルクロン酸抱合には、肝臓に加え小腸の UGP-GT も関与していることが示唆された。

野生型 (C57BL/6 系) マウスに Kanechlor-500 (KC500, 100 mg/kg) 及び 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (PentaCB, 112 mg/kg) を投与した時、血清中総 T_4 濃度はいずれも著しく低下した。一方、TTR ノックアウトマウスでは、KC500 を投与した時のみわずかに低下した。この結果は、血中 T_4 濃度の低下に、KC500 投与では TTR を介する作用機序以外の存在を示唆し、PentaCB 投与では TTR を介する作用機序を含むことを示唆している。この時、両マウスにおいて肝臓の Ugt1a1 の発現量は、両 PCB により同程度に増加した。この結果は、PCB による血中 T_4 濃度の低下と T_4 -UDP-GT 活性の増加に定量的関連性は見られないことを示している。一方、両 PCB 投与による TTR ノックアウトマウスの血中 PCB 水酸化体濃度は、野生型マウスの場合と比較して著しく低下した。また、KC500 及び PentaCB を処置した両マウスに [125 I] T_4 を静脈内投与した時、血中からの [125 I] T_4 の消失は、両 PCB を投与した野生型マウスにおいて著しく促進されたが、TTR ノックアウトマウスではその促進はわずかであった。この時、野生型マウスでは、両 PCB の投与により [125 I] T_4 の分布容積 (Vd) 及び [125 I] T_4 の肝臓における K_p 値は顕著に増加し、 [125 I] T_4 は主に肝臓に移行した。一方、TTR ノックアウトマウスでは KC500 投与においてのみ、 [125 I] T_4 の Vd が有意に増加した。また、野生型マウスにおいて、KC500 を処置した場合、 [125 I] T_4 と TTR との結合率は変化しなかったが、PentaCB を投与した場合、 [125 I] T_4 と TTR との結合率は減少した。一方、TTR ノックアウトマウスでは、KC500 処置により、 [125 I] T_4 とアルブミンとの結合率は増加したが、PentaCB 処置により、 [125 I] T_4 と血清タンパクとの結合率は変化しなかった。

以上、野生型マウスにおいて、今回用いた両 PCB による血清中 T_4 濃度の低下は、 T_4 の血中から肝臓への速やかな移行が重要な役割を果たしていること、PentaCB では、そのことに加えて、 T_4 と TTR との結合阻害も関与していることが示された。これまで、PCB による血中 T_4 濃度低下は、肝臓の T_4 -UDP-GT の誘導、血中 TTR を介した T_4 の輸送の攪乱が主因とされてきたが、本研究結果は、それらは単に 1 つの要因であるにすぎないことを示唆し、その低下の主因は、 T_4 の血中から肝臓への移行によることが示された。また、この低下作用機序はヒトにおいても適用できるものと考えられる。

C. 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)

C-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が



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。それらは海洋微生物から産出され、食物連鎖を通じて高等生物へ生物濃縮されるものも少なくない。

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、さらに、新規に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。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、2,2'-dimethoxy-3,3',5,5'-tetra-bromobiphenyl (2,2'-diMeO-BB80)は、Haraguchiらが、日本近海の魚介類から検出し、Marshらが、その化学構造を明らかにした。この成分の前駆体 diOH-BB80 はある微生物(*Pseudoalteromonas phenolica* sp.)から産生され、抗 MRSA 薬として効果があることが明らかにされている。一方、1,1'-dimethyl-3,3',4,4'-tetrabromo-5,5'-dichloro-2,2'-bipyrrrole (Br₄Cl₂-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、明らかにされている。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。その抗菌活性、毒性およびその産生メカニズムは明らかにされていない。そのほか、生体残留性を有する天然由来ハロゲン化合物として、オセアニア海域の海産物や哺乳動物から hexachlorinated methylbipyrrrole、tribromophenol、halogenated terpene、polybrominated hexahydroxanthene の誘導体などが検出されているが、その抗菌作用について解明されていない。

海綿由来成分中の抗菌活性物質として、上記成分骨格のほか、インドール、トリプトファン、チロシン、セスキテルペン、キサントニンなどを基本骨格とするフェノール性化合物などがあげられる。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の可能性に着目した。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」および「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、新規抗菌薬およ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いる。

C-2. 研究成果の概要

パラオ産海綿を素材として抽出画分の抗菌スクリーニング

を行い、単離成分の化学構造の決定を試みている。

D. Membrane type 1 matrix metalloproteinase を標的とした Doxorubicin 封入リポソームによる癌および新生血管阻害に関する研究 (跡部一孝)

D-1. 研究の背景と達成目標

作用させたい薬物を作用部位のみに選択的に送達させ、正常組織での副作用の軽減を目的とした drug delivery system (DDS) が注目され、広く研究されている。ターゲットリポソームは、リポソーム表面に作用部位に特異的に存在する分子のリガンドや分子への結合性を持つペプチド及び抗体を結合させることにより標的・標的細胞へ選択的に集積し、内封する薬物を放出することで効果を発揮する薬物キャリアーであり、癌細胞を標的とした *in vitro*、*in vivo* において高い効腫瘍効果を持つことが報告されている。しかし、癌細胞だけを標的とした場合、耐性化を生じるなどの問題も発生する。

近年の癌治療において、新生血管形成を阻害することで癌組織への栄養供給を阻害し、癌組織の維持や退縮を期待する「新生血管阻害療法」が着目され研究が行われている。新生血管を阻害するメリットとしては、①癌細胞を標的とするよりも効率が良い、②耐性化が生じにくい、③癌種によらず治療できる、などが挙げられる。

そこで癌細胞だけでなく、新生血管内皮細胞をも同時に標的と出来るターゲットリポソームを調製できれば、ターゲットリポソームと新生血管阻害療法のメリットを併せ持ち、より高い治療効果を期待できると考え、両細胞に発現している膜1型マトリクスメタロプロテアーゼ (Membrane type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP) を標的としたターゲットリポソームを調製し、研究を行った。

本研究では、本リポソームのターゲット効果を *in vitro* および *in vivo* で検討を行った。

D-2. 研究成果の概要

まず、MT1-MMP を恒常的に発現しているヒト線維肉腫 HT-1080 細胞を用い、抗 MT1-MMP 抗体修飾リポソームのターゲット効果について検討を行った。その結果、本リポソームは、非ターゲットリポソームに比べ6-8倍高い細胞への結合性を示し、かつMT1-MMPの内在化に伴って細胞内に内在化することが明らかとなった。またリポソームにドキシソルピシンを封入することによって非ターゲットリポソームに比べ約9倍高い殺細胞効果を持つことがわかった。また同様の実験をヒト臍帯静脈内皮細胞 HUVEC を用いて行った結果、非ターゲットリポソームはほとんど細胞内に取り込まれないのに比べ、抗 MT1-MMP 抗体修飾リポソームでは有意に細胞内に取り込まれ、ドキシソルピシンを封入することによって約5倍高い殺細胞効果を持つことがわかった。以上の結果から、MT1-MMP を標的としたターゲットリポソームは、*in vitro* においてMT1-MMPを発現している癌細胞、血管内皮細胞の両方の細胞を標的とでき、高い蓄積性および抗癌剤封入による殺細胞効果を持つことが明らかとなった。

次に、新生血管誘導モデルとして dorsal air sac モデルを用

い *in vivo* での新生血管ターゲット効果について検討を行った。その結果、抗 MT1-MMP 抗体修飾リポソームは非ターゲットリポソームに比べ新生血管への集積性が高いことがわかった。またドキシソルピシンを封入したリポソームを投与することで新生血管形成を阻害できることもわかった。

以上の結果は、MT1-MMP を標的としたターゲットリポソームが、期待したように癌細胞と血管内皮細胞へ選択的に薬物を送達するキャリアーとして有用であることを示唆するものである。一方、HT-1080 細胞と HUVEC で得られた殺細胞効果の違いは、HT-1080 細胞と HUVEC で DXR への感受性が異なり、HUVEC は HT-1080 細胞に比べ感受性が低いためであると考えられる。今後、本リポソームの効果をより高め、耐性癌細胞や癌幹細胞などの耐性タンパク発現細胞について検討を行う。

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 18~19 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

* 2003 年以降 2007 年まで

[原著論文]

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., Matsuo, 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. 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.

6. 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.
7. 太田千穂, 奈岡樹子, 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.
8. 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 Pharmacokin* 21, 70-74.
3. 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

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 Pharmacokin* 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 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.
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. 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ゾームによる代謝」 *福岡医学雑誌* 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. 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)(2)) 研究成果報告書, pp.1-2.
6. 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
7. 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
8. 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
9. 加藤善久, 原口浩一, 生城真一, 山崎友朗, 伊藤由里子, 藤井亜紀, 志賀敦史, 庄子明德, 井柳 堯, 出川雅邦, 木村良平 (2003). 「2,2',4',5,5'-pentachlorobiphenyl および 2,2',3',4',5,6-hexachlorobiphenyl の血中甲状腺ホルモン濃度低下作用における動物種差」食品農医薬品安全性評価センター研究所報(兼)25周年記念誌, 13: 112-113

2003

1. Wajima, T., Fukumura, K., Yano, Y., and Oguma, T. (2003). Prediction of human pharmacokinetics from animal data and molecular structural parameters using multivariate regression analysis : Volume of distribution at steady state. *J Pharm Pharmacol* 55, 939-949.
2. Wajima, T., Fukumura, K., Yano, Y., and Oguma, T. (2003). Prediction of human pharmacokinetics from animal data and molecular structural parameters using multivariate regression analysis : Oral clearance *J Pharm Sci* 92, 2427-2440.
3. Ishibashi, T., Yano, Y., and Oguma, T. (2003). Population pharmacokinetics of platinum after nedaplatin administration and model validation in adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 56, 205-213.
4. Kato, Y., Haraguchi, K., Yamazaki, T., Ito, Y., Miyajima, S., Nemoto, K., Koga, N., Kimura, R., and Degawa, M. (2003). Effects of polychlorinated biphenyls, Kanechlor-500, on serum thyroid hormone levels in rats and mice. *Toxicol Sci* 72, 235-241.
5. Kato, Y., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Ito, Y., Yamazaki, T., Fujii, A., Iyanagi, T., Kimura, R., and Degawa, M. (2003). Species difference among mice, hamsters, rats and guinea pigs in Kanechlor-500-induced alterations of serum thyroid hormone level. *Organohalogen Compds*, 64, 316-319.
6. Kato, Y., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Yamazaki, T., Ito, Y., Fujii, A., Shiga, A., Shoji, A., Iyanagi, T., Degawa, M., and Kimura, R. (2003) Species difference among mice, hamsters, rats and guinea pigs in 2,2',4',5,5'-pentachlorobiphenyl and 2,2',3',4',5,6-hexachlorobiphenyl-induced alterations of serum thyroid hormone level. *Organohalogen Compds*, 64, 332-335.
7. 古賀信幸, 金丸知代, 黒木広明, 原口浩一, 加藤善久, 木村良平 (2003). 「2,3,3',4,4'-五塩素化ビフェニル (CB105) のハムスターにおける代謝」福岡医学雑誌 94: 174-182.

[著書・訳書]

1. 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]

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/eleletters/35/10/1949>
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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」

[研究報告書]

1. 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)(2)) 研究成果報告書, pp.1-2.
2. 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.
3. 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.
4. 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)(2)) 研究成果報告書, pp.1-131.
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.
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.
7. 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.
8. 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.

薬物動態学講座

9. 加藤善久 (分担), 「内分泌かく乱化学物質の生体影響に関する研究 -特に低用量効果・複合効果・作用機構について- 分担研究課題: 甲状腺ホルモンかく乱物質に対する感受性の動物種差の解明」平成 15 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.53-56.
10. 加藤善久 (分担), 「内分泌かく乱化学物質の生体影響に関する研究 -特に低用量効果・複合効果・作用機構について- 分担研究課題: 甲状腺ホルモンかく乱物質に対する感受性の動物種差の解明」平成 13~15 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.1-206.

[その他の刊行物]

1. 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

* 2007 年のみ

1. 加藤善久 (2007). 「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), 講演要旨集, p.1-7, 3月9日, 東京
2. 玉置尺尋, 滝口理恵, 生城真一, 出川雅邦, 山田静雄, 加藤善久 (2007). 「PCB による血中サイロキシン濃度低下機構の解明」第 127 年会日本薬学会, 講演要旨集 3, p.153, 3月28~30日, 富山
3. 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 奈岡樹子, 古賀信幸 (2007). 「七塩素化ビフェニルのヒト肝における *in vitro* 代謝」第 127 年会日本薬学会, 講演要旨集 2, p.181, 3月28~30日, 富山
4. Koga, N., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., and Endo, T. (2007). The formation of a catechol metabolite of 2,2',4,4',5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, September 2-7, Tokyo
5. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Matsuoka, M., Endo, T., and Koga, N. (2007). The distribution of metabolites of 2,2',3,4,4',5,5'-heptachlorobiphenyl (CB183) in rats and guinea pigs. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, September 2-7, Tokyo
6. 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2007). 「2,2',3,4,4',5,5'-六塩素化ビフェニル(PCB146)の動物肝ミクロソームによる代謝」フォーラム 2007: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.198, 11月1~2日, 大阪
7. 跡部一孝 (2007). 「癌細胞および癌新生血管内皮細胞に発現している MT1-MMP を標的としたイムノリポソームに関する研究」第 16 回 DDS カンファレンス, 講演要旨集, p.12~13, 7月14日, 静岡 (招待講演)

特許

該当なし

社会貢献

- 1) 尾熊隆嘉: 薬剤学教科検討委員会 (仙台市, 6月8日) に参加した。

- 2) 尾熊隆嘉: 日本薬学会中国四国支部役員会 (広島国際大学呉キャンパス, 6月30日) に参加した。
- 3) 尾熊隆嘉: 日本薬学会中国四国支部、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合同会議 (高知市, 11月10, 11日) に参加した。
- 4) 尾熊隆嘉: 日本薬学会中国四国支部役員会 (徳島文理大学香川校, 1月26日) を開催した。
- 5) 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6回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 山陰」(8月18, 19日) (分担) を開催し、タスクフォースとして指導に従事した。
- 6) 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7回 薬剤師のためのワークショップ (中国・四国) in 福山」(9月8, 9日) (分担) を開催し、タスクフォースとして指導に従事した。
- 7) 加藤善久: 静岡県立大学薬学部第2回 OSCE トライアル (9月22日) に、ステーション5 調剤監査の評価者として参加した。
- 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8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) を開催し、タスクフォースとして指導に従事した。

管理・運営に係ること

- 尾熊隆嘉: 薬剤学教科検討委員、就職委員、早期体験学習委員、事前学習委員
- チューター (薬学科1年生2名担当、創薬学科3年生9名担当、創薬学科4年生7名担当)
- 早期体験学習付添い (5月18日、エース調剤薬局、7月24日、大塚製薬(株)工場見学)
- 府県別保護者会 (8月18日、広島) 保護者面談担当
- 第2回オープンキャンパス (8月9日) 体験実習実施担当
- 第3回オープンキャンパス (8月25日) 模擬薬局体験学習実施担当
- 香川薬学部 第1回薬学共用試験 OSCE トライアル (9月2日) 評価者 (水剤の調製)
- 香川薬学部 第2回薬学共用試験 OSCE トライアル (12月16日) 評価者 (水剤の調製)
- 加藤善久: 教務委員、国家試験対策委員、OSCE 委員、OSCE 実施委員 (ST4、調剤監査ステーション責任者)、認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ委員、卒業試験実施委員 (薬剤・製剤学分野責任者)、学生実習委員
- チューター (薬学科1年生2名担当、創薬学科3年生9名担当、創薬学科4年生7名担当)
- 早期体験学習付添い (5月18日、中山スズラン堂薬局)
- 府県別保護者会 (8月6日、松山) 保護者面談担当
- 予備校訪問 (8月6日、3校、松山)
- 第2回オープンキャンパス (8月9日) 体験実習実施担当
- 第3回オープンキャンパス (8月25日) 模擬薬局体験学習実施担当
- 香川薬学部 第1回薬学共用試験 OSCE トライアル (9月



2日)ステーション(調剤監査)責任者

香川薬学部 第2回薬学共用試験 OSCE トライアル(12月16日)ステーション(調剤監査)責任者

跡部一孝:国家試験対策ケア委員、OSCE 実施委員

早期体験学習付添い(5月25日、サン調剤薬局、7月24日、大塚製薬㈱工場見学)

第2回オープンキャンパス(8月9日)体験実習実施担当

| |
|-----------|
| その他、新聞報道等 |
|-----------|

該当なし



中央機器室

Center for Instrumental Analysis

教員

助手 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

前職：千葉大学分析センター

研究の概要

溶液中での構造もしくは相互作用のある分子を質量分析装置を用いて研究を行っています。対象となる試料は、有機化合物、有機錯体、超分子化合物、生体高分子など様々です。近年試料の高分子化に伴い、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) が納入されました。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ます。このため生体高分子に対し、分子量の小さい薬剤が相互作用により結合した分子を質量数として評価が出来ます。今後この方法を用いることにより薬の作用のスクリーニングに適用できるような研究を進めていきます。

外部誌上発表

* 2003年以降 2007年まで

2007

1. Kuzuhara, T.; Tanabe, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suganuma, M.; and Fujiki, H. Synergistic Effects of Multiple Treatments, and Both DNA and RNA Direct Bindings on, Green Tea Catechins *Molecular Carcinogenesis* 46:640-645.
2. Kobayashi, K.; Kitagawa, R.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Suematsu, T.; Sei, Y.; and Yamaguchi, K. Orientation Isomerism Controlled by the Difference in Electronic Environments of a Self-Assembling Heterodimeric Capsule *J. Org. Chem.*, 72, 3242-3246.

2006

1. Nagao, Y., Miyamoto, S., Miyamoto, M., Takeshige, H., Hayashi, K., Sano, S., Shiro, M., Yamaguchi, K., Sei, Y., Highly Stereoselective Asymmetric Pummerer Reactions That Incorporate Intermolecular and Intermolecular Nonbonded S...O Interactions *J. Am. Chem. Soc.* 128, 6768-6769
2. Yamanaka, M., Yamada, Y., Sei, Y., Yamaguchi, K., and Kobayashi, K., Selective Formation of a Self-assembling Homo or Hetero Cavitand Cage via Metal Coordination Based on Thermodynamic or Kinetic Control *J. Am. Chem. Soc.* 128, 1531-1539
3. Kuzuhara, T., Sei, Y., Yamaguchi, K., Suganuma, M., and Fujiki, H., DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins *J. Biol. Chem.* 281, No25, 17446-17456
4. Kato, N., Mita, T., Kanai, M., Terrien, B., Kawano, M., Yamaguchi, K., Danjo, H., Sei, Y., Sato, A., Furusho, S., and Shibasaki, M. Assembly State of Catalytic Modules as Chiral Switches in Asymmetric Strecker Amino Acid Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* 128, 6768-6769

2005

1. Shikii, K.; Seki, H.; Sakamoto, S.; Sei, Y.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. 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.
2. Li, H. S.; Huang, P. H.; Yu, Y. S.; Li, Z. Y.; Huang, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. Self-assembly of coordination molecular baskets as inorganic analogues of cyclotrimeratrylenes (CTV) *Delton Trans.*, 2346-2348.
3. Metori, K.; Sei, Y.; Kimura, Y.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K.; Miyake, M. Measurement of Inclusion Complex Formation between Cyclophane and Biological Relevant Amino Acids Using Electrospray Ionization, Cold-Spray Ionization and Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry *Chem. Pharm. Bull.*, 1029-1033.
4. Horiuchi, Y.; Gnanadesikan, V.; Ohshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. 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.
5. Sei, Y.; Shimotakahara, S.; Ishii, J.; Shindo, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. Observation of Waters Bound to a Protein Using Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry *Anal. Sci.*, 21, 449-451.

2004

2003



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科中退。
 （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科博士後
 期課程終了。博士（薬学）
 前職：解析化学講座博士研究員
 研究補助 山下夏子（解析科学講座）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

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に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に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査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。

学会発表

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 時栄 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：薬物治療学1、2（宋 時栄）

本年度の講義としては通年科目として創薬学科3年生対象の上記科目の他に、創薬学科4年生対象の総合薬学演習および卒業実習（病態と薬物治療 精神神経系疾患、腎・泌尿生殖器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患）を担当し、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、薬科学科1、2年生対象のラボローテーションを担当した。

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の理解と習得のために、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。この点は薬物治療学1、2に限らず、本研究所で担当した上記の教育活動で一貫して重視してきた点である。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、できる限り実験動物ではなくヒトに即した教材を用いて行うことを目標とした。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したものであるが、この点は、本年度教育を担当した4年制学生（創薬学科、薬科学科）にとっても重要なはずである。特に本学のように、入学試験において化学を選択してきた学生の多い場合には、ヒト疾患の病態を正確に理解するうえで必要な知識を身につけるための教育には十分な配慮が必要と考えられる。

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て指摘してきた。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。薬物治療学のような教育目標を達成していくうえで、学生は特に解剖学的基礎知識が不足しているために、病態を身体構造に即して理解することに難しさを感じていたようであった。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が中心とした。学生はこうした設問での試験に不慣れであったためか、前期の薬物治療学1においては100名近くの学生が再試験となり、得点分布も低位に偏るなど、全体として芳しいものではなかった。しかしながら、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。後期の薬物治療学2の定期試験においては平均点が前期より17点余り伸び、得点分布も上位に偏るなど大幅な改善が認められた。こうした結果から、当初の教育目的はかなり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、学生にとって不足がちな、薬物治療学の前提となる機能形態学、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、2回の定期試験で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。

創薬学科3、4年生対象の特別実習、薬科学科1、2年生対象のラボローテーションは少人数教育の良い機会である。特別実習においては、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、今年度から本格化した薬物治療学の講義その他の担当業務のために、昨年度ほどの時間を割くことができなかった。昨今の教員の担当業務の増大傾向から、今後も今年並みの時間以下しか確保できない状況が続くことが予想され、その中でどのように教育効果を上げていくかが今後の課題である。またラボローテーションでは、薬科学科生の実験への興味を考慮し、積極的に実験に取り組みせると同時に、結果をきちんとしたレポートにまとめる作業を通じて、科学的思考力、表現力の涵養に努めた。薬科学科生の場合、低学年では当研究室が行っているような生物学的、実験病理学的の研究に関する知識、実験レポートのような科学的文書作成上の文章作法という点では圧倒的に力不足であり、教育効果の観点からは、最善の効果が上がったとは言い難い。薬科学科生のラボロー

テーションについては講座毎の時期の設定はかなり重要なファクターであろう。

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な効果を上げることができない。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、昨年度から個性的な人体解剖入門書である三木成夫著「解剖生理」の講読によって、人体とはどのような構造をしているのかについて概括的な **image** を形成してもらうことを試み、今年も継続した。その後続く香川大医学部での人体解剖学実習見学については、昨年度の試験的試みを経て、今年度からは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、昨年度から導入された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プ、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。またビデオモジュールの導入によって、実態顕微鏡下の臓器所見をこのテレビを用いて示説することが可能となった。

4) 教えるために使った時間

薬物治療学講義 1 回 (90 分) x 35 回 (補講 5 回)、特別実習の指導: 延べ 60 時間、ラボローテーションの指導: 延べ 20 時間 (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 (個別課題は後記)。高々 10 年ほど前に出版された医学書では原因不明と記載されていた疾患の原因遺伝子が同定されたり、分子レベルでの病態の理解が進むなど、最近の生命科学の進展が医学に与えた影響にはめざましいものがある。こうした生命科学の今後の方向性が、「ヒト疾患の病態の分子レベルでの理解とそれに基づく治療法の開発」にあることは疑いの余地がない。従来、ヒトの病態を理解し、治療法を開発していくうえでは、患者由来の検体あるいは病態モデル動物の分析によって得られた知見を基に作業仮説を組み立て、その妥当性を分子・細胞レベルでの解析によって検証し、その成果を実験動物レベルで検討したうえで臨床の現場に戻す、というサイクルが主要なものであった。この大きな流れは今後も変わることがないが、ゲノム科学に代表される分野の進歩によって病態に関わる分子の同定が加速し、その機能に関する基礎研究が飛躍的に進展してきている。特に、遺伝子改変動物の作成技術の進歩によっ

て、よりヒトの病態に近いモデル動物の作成が試みられており、分子・細胞レベルでの解析を個体レベルでの解析につなげるルートが格段に太くなった。これらの技術的進歩は初期病変の解析という点で、ヒト疾患の病態の理解に大きな貢献をする可能性が高い。なぜなら、ヒト由来検体の解析に基づいて得られるデータの重要性は今後も変わることがないが、この検体は当然のことながら一定の病期を過ぎた段階で得られることが多く、どのような過程を経て病態が進むのかに関する情報を得るうえでは制約があるからである。我々はこれまで、肉眼解剖から電顕に至る病理組織学的手法によって様々な遺伝子改変動物を解析し、初期病変を含む病変の継時的変化を調べるとともに、得られた組織情報を、high technology の進歩によって解析手段が著しく多様化している遺伝子・蛋白レベルの検索に結びつける努力をしてきた。こうした生命科学の諸方法によって解析された分子のヒト疾患の病態における意義は、最終的にはヒト由来検体での解析によって検証されなければならない。この局面では、これまでに蓄積されてきた膨大な人体病理学的知見との綿密な比較照合が必要である。我々はこうした方面からのアプローチも併用し、ヒト疾患の病態の分子レベルでの、また個体レベルでの統合的理解を目指す。

個別的課題としては以下のようなものがある。

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)

mdx マウスは dystrophin 遺伝子に自然発症変異を持つマウスで、Duchenne 型筋ジストロフィー症のモデル動物と考えられている。しかし、このマウスでは生直後から筋変性が多発するものの旺盛な筋再生像を伴い、成長してもヒトの Duchenne 型筋ジストロフィー症で見られるような進行性の筋萎縮は示さず、致命的でもない。橋本 (現 国立長寿医療センター研究所) は、骨格筋の組織幹細胞と考えられている satellite cell が形成されない Pax7 KO マウスと mdx マウスとの掛け合わせによって double KO マウスを作成した。このマウスの病理組織学的検索によって、全身骨格筋に再生像の乏しい筋変性を認めた。また食道の横紋筋にも変性が必発で、食道は著名な拡張を示す。全体としてこのマウスは 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し、この疾患における致命的な筋萎縮に、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。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った。

2. 新規アシル CoA 合成酵素 lipidosin の脳病変修飾機構の解析 (宋、加藤)

新規アシル CoA 合成酵素 lipidosin は、その Drosophila homologue の ミュータントが神経変性疾患 adrenoleukodystrophy (ALD) 類似の病変を示すとの報告から機能的意義が注目されている。橋本 (現 国立長寿医療センター研究所) らは lipidosin の生化学的性質を調べ、この



分子が長鎖脂肪酸の CoA 化活性を持ち、ALD で選択的に傷害される脳、副腎、精巣および卵巣に特異的に発現する事を示した。その後の組織学的検索により、lipidosin は脳では astrocyte で強い発現を示す事を確認し、免疫電顕の手法による検索の結果、astrocyte の細胞体、血管周囲終足から perisynaptic glial process に広く分布することを示す所見を得た。Oligodendroglia 障害作用を持つ cuprizone のマウスへの投与によって脳に脱髄巣を形成し、その髄鞘再生過程を観察すると、病巣に認められる astrocyte では lipidosin の発現が著しく増大していた。この発現増大は髄鞘再生部に限局しており、lipidosin を高発現する astrocyte が髄鞘再生部において機能的役割を担っていることが考えられた。こうした lipidosin の発現増大は、スナネズミを用いた総頸動脈の一時的閉塞による脳虚血後の回復過程で、海馬 CA1 ニューロンの細胞体周囲や neuropil、線状体を貫通する内包線維束周囲や外包の astrocyte においても認められ、lipidosin はそのアシル CoA 合成酵素活性による脂肪酸代謝やコレステロール代謝への関与を通じて、幅広い病態に関与している可能性が考えられた。現在、lipidosin KO マウスの髄鞘再生過程を野生型マウスとの比較によって、この仮説の検証を試みている。こうした試みによって lipidosin が多様な脳障害からの回復に関与していることが立証できれば、近年注目を集めつつある、astrocyte を target とした脳治療薬の開発に手がかりを与える可能性がある。これまでの成果の一部は J Neurosci Res に受理された。この投稿段階で、従来の所見に加えて、抗 lipidosin 抗体と神経細胞の特異的のマーカである抗 UCHL1 (ubiquitin C-terminal hydrolase 1 = PGP9.5) 抗体との二重染色によって、神経細胞での lipidosin の発現を改めて否定した。

3. p45Bent 蛋白の機能解析 (中島、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岩下 (現 いわき明星大) らによって予想されている。この両者は全身の組織分布も細胞内局在も異なっていることを見出し、生物進化の過程で異なる機能的役割を担うに至ったと考えられた。広範な生物種で保存されている 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 の初代培養系および小脳スライス培養系を用いて、RNAi を用いた発現阻害による機能解析系の構築を進めている。

4. Ras シグナリングの制御因子 R-Ras GAP の機能解析

岩下 (現 いわき明星大) らの作成した Ras シグナリングの制御因子 R-Ras GAP 変異マウスでは 12.5 日胚に広範な出血が認められ、embryonic lethal となる。電顕的検索では血管内皮細胞の adherent junction の未成熟を示唆する所見を見出した。Ras-transformed MDCK cell では細胞間の接着

部位に発現している ZO-1、occludin が消失し、細胞質内に移行していることが見出されており、R-Ras GAP がこうした junction 構造に発現している分子の制御に関与している可能性を考え、内皮細胞間の junction 構造に発現している分子 (ZO-1、claudin、occludin、VE-cadherin など) についての検索を進めている。この課題に関しては review 執筆依頼を受けて投稿し、受理された。

5. 基底膜 IV 型コラーゲンの筋管形成における機能的意義 (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。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 時間後には多核細胞から成る、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。一方、I 型コラーゲン上で培養した筋芽細胞は、少数の細胞塊から成るクラスターを形成して増殖し、両者は明らかに異なった性状を示す。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 (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) と、細胞突起内にアクチン細線維の形成が認められた。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。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。

6. ApoE ヒト化マウスの腎糸球体硬化症の病理組織学的解析

本年度は進展なし。

7. V-1 蛋白による骨格筋分化機構の解析

本年度は進展なし。

2) 目標達成状況

2006 年 4 月の着任以後、本年度までに、病態モデル動物の組織学的解析に必要な諸設備の立ち上げなど、上記研究課題を達成するための拠点整備は一部の大型機器を除いてほぼ終了した。また昨年 11 月に着任した中島助手によって、分子生物学的解析および培養関連設備の set up も進み、実験を開始した。実験環境の整備と平行して上記課題についての解析を進め、今年度は以下の諸発表を行った。

課題 2: 学会発表 (第 30 回神経科学大会)、論文受理 (J Neurosci Res)

課題3: 学会発表 (第30回日本分子生物学会年会)

課題4: 論文受理, Review 受理 (peer review のある review)

課題5: 学会発表 (Neuroscience 2007, the 37th annual meeting of the Society for Neuroscience)

3) 成果の概要と自己評価

個別課題の成果概要は 1) 参照。

本学着任後の2年目であり、本格化した講義の準備、配属学生の指導に多くの時間を要したとはいえ、研究成果が論文2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3となる。

4) 今後の課題

本学着任以前は、スタッフ数および設備面での制約から、解析手段が組織学的アプローチに限定される傾向があった。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。

5) 外部資金導入実績

平成19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」 150万円

平成19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実施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」 200万円

6) 内部・外部との共同研究

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」

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」

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」

外部誌上発表

* 2003年以降 2007年まで

[原著論文]

2007

I. 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 ultrananomagnetic 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 (*bcent⁹⁷*) 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.

- 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.

2003

- Furukawa Y., Hashimoto N., Yamakuni T., Ishida Y., Kato C., Ogashiwa M., Kobayashi M., Kobayashi T., Nonaka I., Mizusawa H. and Song S.-Y. (2003) Downregulation of an ankyrin repeat-containing protein, V-1, during skeletal muscle differentiation and its re-expression in the regenerative process of muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 13, 32-41.
- Migishima F., Suzuki-Migishima R., Song S.-Y., Kuramochi T., Azuma S., Nishijima M. and Yokoyama M. (2003) Successful cryopreservation of mouse ovaries by vitrification. *Biol Reprod* 68, 881-887.
- Ishimi Y., Okayasu I., Kato C., Kwon H.-J., Kimura H., Yamada K. and Song S.-Y. (2003) Enhanced expression of Mcm proteins in cancer cells derived from uterine cervix. *Eur J Biochem* 270, 1089-1101.
- Yuyama K., Yamamoto H., Nakamura K., Nishizaki I., Yamakuni T., Song S.-Y., Sora I., Nagatsu T. and Yamamoto T. (2003) Overexpression of V-1 prevents NO-induced cell death: involvement of enhanced tetrahydrobiopterin (BH₄) biosynthesis. *J Neurosci Res* 72, 716-725.
- Migishima F., Oikawa A., Kondo S., Ema H., Morita Y., Nakauchi H., Yokoyama M., Song S.-Y., Nishijima M., Okabe M. and Shinohara N. (2003) Full reconstitution of hematopoietic system by murine umbilical cord blood. *Transplantation* 75, 1820-1826.

[著書・訳書]

- Konishi, S. and Song, S.-Y. (1991): Presynaptic regulation of acetylcholine release by neuropeptides in sympathetic ganglia. (In) *Presynaptic regulation of neurotransmitter release: A Handbook*, vol. II., (eds.) Feigenbaum J. and Hanani M., Freund Publishing House, London pp. 995-1013.

口頭発表・学会発表

*2007年のみ

- Song S.-Y., Kato C., Adachi E. and Hashimoto N. (2007) Expression of an acyl-CoA synthetase, lipidosis, in astrocytes and its up-regulation during experimental remyelination. The 30th annual meeting of the Japan Neuroscience Society. Sep. 10-12, Yokohama, Japan. (*Proceedings in Neuroscience Res* 58 Suppl 1, S77, P1-b26)
- Uchihara T., Aoki-Yoshino K., Duyckaerts C., Kuroiwa T.,

Nakamura A., Tsuchiya K., Song S.-Y. and Hauw J.-J. Non-astrocytic expression of apolipoprotein E in the brain. IPA 2007 Osaka Silver Congress, International Psychogeriatric Association 25th Anniversary in cooperation with Japanese Society for Dementia Research and Japanese Psychogeriatric Society. Oct 17-18, Osaka, Japan.

- Song S.-Y., Hashimoto N, Kato C., and Adachi E. (2007) Thickening of type IV collagen around regenerating muscles observed in muscular dystrophy and bupivacaine-treated muscles and its significance for myotube formation. Neuroscience 2007, the 37th annual meeting of the Society for Neuroscience. Nov. 3-7, San Diego, CA, U.S.A.

- Nakashima K., Iwashita S., Kato C. and Song S.-Y. (2007) Expression analysis of bcnt and p97bcnt gene and functional role of bcnt for neuron. 第30回日本分子生物学会年会 12月11-15日、横浜

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

- 第1回 たかまつしんきんビジネスマッチングフェア 2007への出展 2007年7月5日 サンメッセ香川
- 独立行政法人・科学技術振興機構 平成19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 「脳研究の面白さを満喫しよう!!」 脳疾患についての講義と実習 第1回7月16日、第2回9月30日
- 香川県立三本松高校 外部研修(理数科1年生対象) 脳疾患についての講義と実習 2007年11月16日
- 香川県立笠田高等学校 教員研修 脳疾患についての講義と実習 2007年12月4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、4年制のあり方検討委員会、学生委員会 委員

宋、中島、加藤：第3回オープンキャンパス生物系体験学習：「人体のマイクロワールド - 顕微鏡を通してみる正常と病気の姿」 2007年8月25日

その他、新聞報道等

2007年9月30日に行われた第2回高校生のサイエンスキャンプ 「脳研究の面白さを満喫しよう!!」(社会貢献の項参照)の内容が10月2日付け四国新聞に掲載された。

Annual Report

2007

Volume 2

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 second 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 second issue of the second issue of the *Annual Report* by looking back upon the past four 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 100th 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 110th 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 | • • • • • | 139 |
| Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry | • • • • • | 141 |
| Laboratory of Analytical Chemistry | • • • • • | 147 |
| Laboratory of Physical Organic Chemistry | • • • • • | 155 |
| Laboratory of Pharmaceutical Sciences | • • • • • | 159 |
| Laboratory of Medicinal Chemistry | • • • • • | 163 |
| Laboratory of Biodefense Research | • • • • • | 167 |
| Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience | • • • • • | 169 |
| Laboratory of Pharmacology | • • • • • | 172 |
| Laboratory of Pharmaceutics | • • • • • | 173 |
| Laboratory of Functional Biology | • • • • • | 175 |
| Laboratory of Physiological Chemistry | • • • • • | 181 |
| Laboratory of Molecular Biology | • • • • • | 185 |
| Laboratory of Hygienic Chemistry | • • • • • | 189 |
| Laboratory of Neurobiophysics | • • • • • | 193 |
| 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 |



Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics

Staffs

Shinji Hidaka, Ph.D.

Professor since 2004

Pharm. D. University of Kumamoto, 1995

Naomi Iihara, Ph.D.

Associate Professor since 2005

Pharm. D. University of Okayama, 2004

Akira Nakatsuma, Ph.D.

Assistant Professor since 2005

Pharm. D. University of Okayama, 2001

Research aims and scopes

1. Modulation of multi-drug resistance related protein transport by interaction with dietary supplements (Hidaka H., 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. Kaempferol increased efflux outside the cell, indicating its accelerating effect on MRP mediated transport. However, kaempferol did not affect the cytotoxicity of cisplatin.

Expression of MRP2 and glutathione *S*-transferases (GST) were measured by realtime PCR and western blot. T98G cells were seeded into culture 60mm dish, and after incubation for 48hr, the culture medium was exchanged for that containing kaempferol, and further incubated at 37°C for 72 hr.

Western blot analysis and reverse transcription–polymerase chain reaction (RT–PCR) showed that treatment with 10 and 20 μ M kaempferol for up to 72 hr was able to significantly lower MRP2 expression in T98G cells. Kaempferol (10–20 μ M) decreased MRP2 expression in a concentration-dependent on MRP2 mRNA and protein levels. In contrast, kaempferol increased the GST mRNA and protein levels.

These results indicate that long-term exposure of kaempferol did not influence the cytotoxicity of cisplatin.

2. Individual perception of medication therapy and the patient–healthcare professional relationship (Iihara N.)

Patients may accept or refuse their medication therapy based on their own beliefs, personal circumstances, and information surrounding them. Patient perspectives on medication therapies can influence the effectiveness and safety of their medication therapy.

We address the relationship between individual perceptions of medication therapy and their adherence to medication regimens. We also investigate involvement between the perceptions and individual preferences for medication therapies with side effects having different severities.

We found that adherence to medication regimens among Japanese patients with chronic diseases was associated with their beliefs and the inner factor was more important than demographic factors, as reported among Western patients. We also noted that intentional non-adherence and unintentional, forgetful non-adherence may be related to different factors.

We consider that our studies that aim to forge good patient–healthcare professional relationships are useful to produce more desirable patient outcomes.

Publications

* 2003-2007

[Original papers]

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. Fukami T., Furuishi T., Suzuki T., Hidaka S., Ueda H, Tomono K. (2006). Improvement in solubility of poorly water soluble drug by cogrinding with highly branched cyclic dextrin. J Incl Phenom Macro Chem 56, 61-64.
2. Shimazawa R., Ando Y, Hidaka S., Saito K., Toyoshima S., Kobayashi F. (2006). Development of triptans in Japan: Bridging strategy based on the ICH-E5 guideline. J Health Sci 52, 443-449.
3. 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.
4. Kawazoe, H., Kubo, T., Iihara, N., Doi, C., Okujyoh, M., Fukuoka, N., Fujimoto, S., Kanaji, N., Bandoh, S., Ishida, T., Takiguchi, Y., 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

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. Kawazoe H, Iihara N, Doi C, Morita S. (2005). 「Impact of prescription-term deregulation with revised medical service fees on drug therapy management. YAKUGAKU ZASSHI, 125(12): 959-969.

2004

1. Fukami T., Mugishima A., Suzuki T., Hidaka S., Endo T., Ueda H., Tomono K. (2004). Enhancement of water solubility of fullerene by cogrinding with mixture of cycloamyloses, novel cyclic α -1,4 glucans, via solid-solid mechanochemical reaction. Chem Pharm Bull 52, 961-964.
2. Tomono K., Ohira M., Suzuki T., Fukami T., Takigawa E., Hidaka S., Sugiya H., Makimura M., Watanabe J., Kawada E. (2004). Physical properties and antibacterial action of glass ionomer cement containing visible-light-responsive titanium oxide. Material Technology, 22, 130-137.
3. Saito Y., Misawa K., Hashizaki K., Taguchi H., Hidaka S., Ogawa N. (2004). Adsorption of benzene and alkylbenzenes onto β -cyclodextrin polymer by modified static head-space gas chromatography method. Material Technology, 22, 90-94.
4. Tomono K., Takigawa E., Suzuki T., Ohira M., Fukami T., Makimura M., Hidaka S., Kawada E. (2004). Effects of TiO₂ photocatalyst on physical properties and antibacterial action of glass ionomer cement for luting. Material Technology 22, 83-89.
5. 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.
6. Hidaka S., Kobayashi F., Makimoto H., Naito C. (2004). Phase I study on new anticancer drugs in Japan –Molecularly targeted drugs-. IYAKUHIN KENKYU, 35(3): 133-142.
7. Kanno T, Matsuura Y, Nakatsuma A., Hashimoto K (2004). Safety tests and drug-induced lymphocyte stimulation test of royal jelly and propolis in human. J Nutritional Food, 7(2): 83-95.

2003

1. Iihara N., Kurokohchi K., Tsukamoto T., Masaki T., Kuriyama S., Ohnishi H., Taminato T., Morita S. (2003). Hypoglycemia in patients with liver diseases administered levothyroxine. J Clin Pharm Ther, 28: 355-361.
2. Kobayashi F., Hidaka S., Makimoto H. (2003). Clinical evaluation of antihypertensive drugs in japan. IYAKUHIN KENKYU, 34(4): 223-229.

Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry

Staffs

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 in 1966

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, 1994

Taketo Okada, Ph. D.

Assistant Professor since 2005

Ph.D. Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Chiba, 2005

Kanami Mori, M. S.

Research Associate since 2005

M. S., University of Tokushima, 2004

Research aims

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.

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.

1. The study of anti-Leishmaniasis therapeutics

Leishmaniasis is a parasitic disease caused by species of the genus *Leishmania*. Over 20 of which are known to be pathogenic to

humans, and the disease is endemic in some tropical and subtropical regions of the world. *Leishmaniasis* is transmitted by small biting sandflies (*Phlebotomus* spp.), causing a disease which currently afflicts twelve million people in 88 countries. *Leishmania major*, the causative agent of cutaneous leishmaniasis, is a digenetic parasite that exists as an extracellular promastigote within the insect vector (sandfly), and as a nonmotile intracellular amastigote within the phagolysosome of macrophages and other cells of the reticuloendothelial system of the mammalian host. Treatment options for leishmaniasis include pentavalent antimonials as first-line drugs, and amphotericin B and pentamidine as second-line drugs. However, these drugs are extremely toxic and usually too expensive for general use, and more economical and less toxic drugs are thus being sought. We have been searching for plant compounds that are active against *Leishmania major*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, and *L. peruviana*, exhibited significant activity against the pathogenic protozoan, and newly assay method. Recently, we isolated leishmanicidal benzoquinones and hydroquinones from *Diospyros burmanica* (see Fig.1).

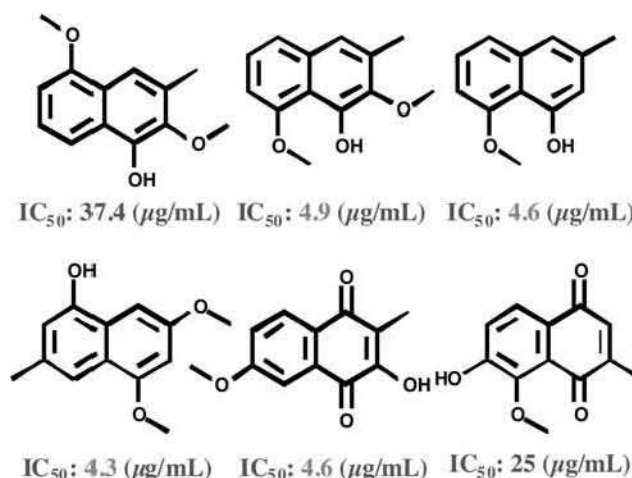


Fig.1 Structure and anti-*Leishmania* activity of metabolites of *Diospyros burmanica*

II. Research on Medicinal Plant Based on Biotechnology and Post-Genomics Analysis

Plants produce a multitude of chemical compounds, estimated to exceed 200,000 metabolites. The secondary metabolites that are synthesized in medicinal plants have often been used for the treatment of disease and the maintenance and improvement of health in both man and animal. The medicinal plants themselves and the mixtures derived from them have pharmacological effects due to the various biologically active metabolites contained in the whole plant.

The *Ephedra* plant 'Ma Huang' is one of the oldest of these medicinal herbs, and more than 45 species of *Ephedra* plants are

known to exist. Several species, such as *E. sinica*, *E. intermedia* and *E. equisetina*, contain useful alkaloids. It is well known that (-)-ephedrine is pharmacologically a sympathomimetic agonist at both α and β -adrenergic receptors, resulting in an enhanced cardiac rate and contractility, peripheral vasoconstriction, bronchodilation and central nervous system (CNS) stimulation. 'Ma Huang' has long been used as a traditional medicine, known for its complex 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 C₆-C₁ units or their alternatives react to pyruvic acid, which is a donor of the C₂ unit, and 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 information obtained from these fundamental studies, we expect to create more useful medicinal plants *via* molecular engineering.

2. Metabolomic Analysis of Medicinal Plants: Metabolite Fingerprinting and Identification of a Marker Compound by Multivariate Analysis of Chemical Data

Metabolomics are post-genomic research areas that focus on the comprehensive and global analysis of the metabolites produced in cells and organisms. Using the metabolomic approach, it is our purpose to understand and explain the diversity of medicinal plant metabolites primarily by applying multivariate analysis to our chemical analysis data. The methodology of metabolomics is based on analytical chemistry to enable 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, comprehensive metabolite analysis has been performed on several species of *Ephedra* plants which contain different amounts of ephedrine alkaloids. LC-MS system was mainly used for chemical 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 analysis, we hope to elucidate the correlation between the diverse metabolites contained in the whole plant and the pharmacological effects characteristic of that plant, and ultimately to propose a standard for the quality evaluation of medicinal plants.

III. Research on the chemical components of illegal drugs of plant origin

Recently, various plants are sold as the pretext such as the fragrance (smoke-incense), the botanical specimen, and the plants for admiration in alternative purposes such as narcotics and stimulant drugs. These are so-called "Illegal Drug", which contains a lot of compounds similar to the structure such as the narcotics, stimulant drugs, and the medicines, and it should be classified into "Entirely medicine" in the food medicine division regulation. Moreover, because these plants (herb) give gentle images and there is a possibility that easy use is performed compared to the narcotics and the stimulant drugs, it is considered that the fear to them as entrances of abuse in the youth is becoming strong. It is still fresh in our memories that "Magic Mushroom", one of the illegal drugs, was recently regulated as a narcotics raw material plant. We have already done our research on concise large-scale synthesis of psilocin and psilocybin that were principal hallucinogenic constituents of "Magic Mushroom" for obtaining the supply-able standard compounds for inspection of the regulation and also on synthesis of several kinds of haptens that were motifs of psilocin for preparation of monoclonal antibody. Although the magic mushroom has disappeared from the illegal drug market by this regulation, Ayawasca, Fly Agaric, Kava Kava, and Hawaiian Baby Wood Rose, etc. are still sold as illegal drugs of plant origin that takes the place of it.

The Mexican hallucinogenic sage, *Salvia divinorum*, which is called "Diviner's Sage" or "Magic Mint," contains neo-clerodane diterpene salvinorin A as the hallucinogenic active constituent. Recently, due to the increased popularity of hallucinogenic sage as a recreational drug, a number of countries have begun to regulate the plant or salvinorin A or both as control substances. On the other hand, salvinorin A is a potent naturally occurring non-nitrogenous κ -opioid selective agonist, and hence it is considered to be a seed for the development of novel therapeutic agents for the treatment of Alzheimer's disease. This hallucinogenic mint has come to be sold in Japan and then, the hallucinogenic sage and salvinorin A were designated as scheduled drugs of Japanese drug legislation. It is necessary to identify hallucinogenic sage that contains salvinorin A, and to take the abuse prevention measures. Therefore we have started our research on establishment of concise isolation method of salvinorin A using CPC (centrifugal distribution chromatography) to obtain supply-able standard compound, and also on retrieving of chemical components related to salvinorin A resulted in the isolation novel diterpenoids, salvidivins, and the structure determination of them. Moreover, for the aim of developing selective and sensitive detection and quantity methods and simple detection methods of salvinorin A, we are now working on the synthesis of haptens that are motifs of salvinorin A for preparation of monoclonal antibody which recognizes salvinorin A specifically.

Khat is a fresh leaf of evergreen shrub *Catha edulis* (Celastraceae) that grows naturally or is grown in Ethiopia, East and Southern



Africa, and Yemen, etc., and a lot of people in Africa and Arabia nations use this leaf traditionally as a stimulant biting, and, as a result, it is assumed to obtain the feeling of well-being at the same time as hungry and tiredness's softening. However, high blood pressure, sleeplessness, and manic are caused by long-term use of it, and the psychic dependency is brought out. 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. Recently in Europe and America, Khat becomes popular among immigrants such as Somalia, Ethiopia, and Yemen; the amount of the confiscation increases and strengthening the inspection is requested. It should be mentioned that ephedrine, the main active constituent of *Ephedra sinica* that is one of important herbal medicines used in Kampo medicines, is biosynthesized by way of cathinone. However, the biosynthesis route of cathinone in khat, which belongs different family from *Ephedra sinica*, is only presumed. We have already studied and reported several kinds of chemical constituents isolated from plants that belong the same family of Celastraceae with khat, and clarified many new compounds other than cathinone, which is contained in khat. Therefore, now we are working on the synthesis of haptens that are motifs of cathinone for preparation of monoclonal antibody that recognizes cathinone specifically. Moreover, the synthesis of molecular probe of cathinone is advanced to make it link with the research on ephedrine biosyntheses of *Ephedra sinica*, and the plan that ties to the research on cathinone biosyntheses of khat.

4. Research on Development of Preparative Separation Method of Biologically Active Natural Products by Centrifugal Partition Chromatography

Centrifugal Partition Chromatography (CPC) is a method that can be used to separate a mixture of compounds by exploiting differences in the partition coefficients of the compounds in a two-phase solvent system in which the two solvents do not mix mutually. In CPC, the stationary phase is held in partition cells by centrifugal forces, and partitioning occurs because the mobile phase takes the form of minute droplets that pass through the stationary phase. Since this technique does not require an absorbent such as silica gel, it can be applied to a wide range of compounds, from those of high polarity to low polarity and from those of low molecular weight to polymers of high molecular weight. The method does not entail any sample loss; does not involve adsorption of compounds, which may be unstable; does not require special pretreatment of the sample; and allows the compound to be separated even from a crude extract. However, a great deal of experience and trial and error are necessary for determining the

optimum conditions, particularly the two-phase solvent system that would facilitate the separation of the compounds. We have already developed a simple procedure to isolate salvinorin A from the hallucinogenic sage, *Salvia divinorum*, by CPC. Then, simple, a large amount of isolation and purification method of other biologically active natural products was tried to prove the utility of this CPC further.

The roots of *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. and *C. tangshen* Oliv. as well as those of *C. nervosa* (Chiff.) Nannf., *C. tubulosa* Lom., *C. viridiflora* Maxim., *C. tsinlingensis* Pax. et K. Hoffm., and *C. clematidea* (Schrenk.) Clarke. (Campanulaceae) have been used in folk medicine in China, Korea, and Japan for the treatment of bronchitis, cough, spasm, and inflammation. *C. lanceolata* (Sieb et. Zucc.) Trautv. has been a delicacy in Korea for a long time. Recently, it was demonstrated that a hot water extract of *C. lanceolata* roots promoted spermatogenesis and improved sexual motion. Moreover, three phenylpropanoids, i.e., tangshenoside I, tangshenoside II, and syringin, 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 as food since 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. Initially, we attempted to preparatively isolate lancemaside A by a preparative HPLC from the fractions that were derived from silica gel column chromatography of the saponin fraction of the hot water extract of *C. lanceolata* roots. However clear results were not obtained, even though the separation of lancemaside A and foetidissimoside A from the hot water extract and its saponin fraction was possible by using analytical HPLC under the same conditions. Moreover, by LC-MS analysis confirmed that another saponin, astersaponin Hb, had a retention time similar to that of lancemaside A. 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 using centrifugal partition chromatography. The saponin fraction obtained from the hot water extract of *C. lanceolata* roots was used as the sample for preparative-scale separation of lancemasides by CPC using *n*-hexane:*n*-butanol:methanol:0.1% aq. formic acid (3:4:1:6, v/v) as the two-phase solvent system. The upper phase (organic phase) of the two-phase solvent system was used as the mobile phase, and 0.5 g of saponin fraction was applied for separation by CPC. Each fraction that was separated by CPC was then analyzed by HPLC, and the fractions containing each of the separated compounds were pooled together. Finally, the pooled fractions were purified by simple preparative HPLC step in order to obtain lancemaside A

(85.5 mg; average of 6 runs), foetidissimoside A (12.8 mg), and astersaponin Hb (5.7 mg) in their pure forms. Therefore a simple method for the preparative isolation of lancemasides was established.

IV. Research on mechanism of therapeutic gain of Kampo medicine

Kampo medicines have been used as adjuvants following surgery, radiation therapy, and cancer chemotherapy in Japan. Recently Kampo medicines have been reported to suppress cancer metastasis through activation of the immune system. However, it remains to be clarified whether Kampo medicines were directly involved in this anti-metastatic process. We have focused on the effects of Kampo medicines on cancer cell motility, which is closely associated with invasion into the surrounding stroma, and intravasation and extravasation in metastatic processes. In our motility assay, mouse sera (MS) obtained from mice given the Kampo medicine were used, since the medicines are generally administered orally and the MS is assumed to contain both original compounds and their metabolites of the medicine administered. The motility of FBJ-LL cells, a highly metastatic osteosarcoma cell line, was significantly reduced by MS obtained from mice given maoto, but no significant change was observed in the sera of mouse which were given jumentaihoto or hochuekkito. Normal MS-induced cell motility was also reduced by maoto, suggesting that a compound(s) in maoto exhibits the reducing-activity. Ephedra herb, an ingredient in maoto, inhibited cell motility and its inhibitory effect was as large as that of maoto, indicating that this herb plays a critical role in the inhibition of cancer cell motility. Ephedrine, a principle component of Ephedra herb, has not been known to have an effect on cancer cell motility. We therefore examined the effect of ephedrine on cancer cell motility. Ephedrine did not inhibit the cancer cell motility and maoto(-), which includes Ephedra americana (containing no ephedrine), inhibited motility like maoto did. Thus, we have determined that ephedrine has no effect on cancer cell motility.

We examined the effect of maoto on spontaneous metastasis in tumor-bearing mice. Mice were transplanted with FBJ-LL cells subcutaneously into their thighs and were administered maoto, jumentaihoto, or water *ad libitum*. The mice were sacrificed at 4 to 5 weeks and the number of metastatic nodules in their livers were counted. The number of nodules were significantly reduced by oral administration of maoto, but were not reduced by oral administration of jumentaihoto. These results suggest that maoto inhibits cancer metastasis through suppression of cancer cell motility and raise the possibility that maoto may hold promise as a novel inhibitor of metastasis. To explain these results chemically, a detailed examination is currently being made of several kinds of *Ephedra* plants.

Publications

* 2001-2007

[Original papers]

2007

1. Katsuhiko Konno,marisa Rangel,Joacir Stolarz Oliveira,Marcia Perez dos Santos Cabrera,Renato afontana,Izawura Yoshiko Hirata,Izumi, Hide, Yoshihiro Nakata, Kanami Mori, Marii Kawano, Hiroyuki Fuchino,Setsuko Sekita,Joao Ruggiero Neto (2007) Decoralin, a novel linear cationic α -helical peptide from the venom of the solitary eumenine wasp *Oreumenes decoratus*, PEPTIDES, 28(12),2320-2327
2. Osamu Shiota,kumi nagamatsu,and Setsuko Sekita(2007) Simple Preparative isolation of Salvinorin A from the Hallucinogenic Sage,*Salvia divinorum*,by Centrifugal Partition Chromatography, Journal pof Liquid Chromatography & Related Technologies,

2006

1. Shioto, 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 BINCASAE Semen by TLC. *Iyakuin Kenkyu* 37, 493-496.
4. Someya, K., Mikoshiba, S., Okumura, T., Takenaka, H., Ohdera, M., Shioto, O., and Kuroyanagi, M. (2006). Suppressive effect of constituents isolated from kernel of *Prunus armeniaca* on 5 α -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 (chinpi) 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 botanocal origins of "toki". Analysis of chemical constituents of wild *Angelica* species distributed in Hokkaido. *Natural Medicines* 59, 157-163.



Kagawa School of Pharmaceutical Sciences
Tokushima Bunri University

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**
7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Takahashi, M., Fuchino, H., Sekita, S., and Satake, M. (2004). In vitro leishmanicidal activity of some scarce natural products. *Phytotherapy Res* *18*, 573-578.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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 hydrogen peroxide-induced cytotoxicity. *Toxicol in Vitro* *18*, 255-263.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. Kojima, T., and Sekita, S. (2004). Study on medicinal substances included in personally imported dietary supplements containing ephedra alkaloids. *Iyakuin Kenkyu* *35*, 22-28.
 23. Takasu, K., Terauchi, H., Inoue, H., Takahashi, M., Sekita, S., and Ihara, M. (2004). Antileishmanial activities of rhodacyanine dyes. *Heterocycles* *64*, 215-221.
- 2003**
24. Kuroyanagi, M., Kawahara, N., Sekita, S., Satake, M., Hayashi, T., Takase, Y., and Masuda, K. (2003). Dammarane-type triterpenes from the Brazilian medicinal plant *Cordia multispicata*. *J Nat Prod* *66*, 1307-1312.
 25. Shirota, O., Pathak, V., Sekita, S., Satake, M., Nagashima, Y., Hirayama, Y., Hakamata, Y., and Hayashi, T. (2003). Phenolic Constituents from *Dalbergia cochinchinensis*. *J Nat Prod* *66*, 1128-1131.
 26. Kawahara, N., Inoue, M., Kawai, K.-I., Sekita, S., Satake, M., and Goda, Y. (2003). Diterpenoid from *Salvia greggii*. *Phytochemistry* *63*, 859-862.
 27. Nakamura, Y., Yomura, K., Kikuchi, Y., Ishimatsu, M., Niitsu, K., Sakakibara, I., Higuchi, M., Amagaya, S., Aburada, M., Okada, M., Sekita, S., and Satake, M. (2003). Quality evaluation of natural compound isolated from crude drugs (Part 2). Aristolochic acid II. *Iyakuin Kenkyu* *34*, 485-492.
 28. Shirota, O., Hakamata, W., and Goda, Y. (2003). Concise Large-Scale Synthesis of Psilocin and Psilocybin, Principal Hallucinogenic Constituents of "Magic Mushroom". *J Nat Prod* *66*, 885-887.
 29. Mikami, E., Ohno, T., Matsumoto, H., and Sekita, S. (2003). Detection of thyroxine in dietary supplements using an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Health Sci* *49*, 547-550.
 30. Lee, I. J., Uchiyama, H., Sekita, S., Goda, Y., and Satake, M. (2003). Analytical studies on *Cannabis sativa* L. Introduced into Japan. Part III. The range variation of genome size in *C. sativa*. *Foods Food Ingredients J Japan* *208*, 382-386.
 31. Lee, I. J., Kohjouma, M., Iida, O., Makino, Y., Sekita, S., and Satake, M. (2003). Analytical studies on *Cannabis sativa* varieties introduced into Japan. Part II. Variations in chemical composition. *Foods Food Ingredients J Japan* *208*, 297-302.
 32. Maruyama, T., Shirota, O., Kawahara, N., Yokoyama, K., Makino, Y., and Goda, Y. (2003). Discrimination of psychoactive fungi (commonly called "magic mushrooms") based on the DNA sequence of the internal transcribed spacer region. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* *44*, 44-48.
 33. Fuchino, H., Nakane, T., Takahashi, M., and Sekita, S. (2003). Methods for chemical identification of ASPARAGI tuber by using TLC. *Natural Medicines* *57*, 27-30.
- 2002**
34. Mikami, E., Ohno, T., Matsumoto, H., and Sekita, S. (2002). Analysis of phentolamine in adulterated soft drinks advertised as roborant nutrition. *Iyakuin Kenkyu* *33*, 477-482.
 35. Kamakura, H., Hirano, T., Ito, H., Sunaga, H., Takizawa, H.,

- Takatani, Y., Sekita, S., and Satake, M. (2002). Studies on the sterilization methods for the crude drugs. Possibility of EB machine for decontamination of crude drugs and influence on the components of crude drugs by irradiation. *Rad Phys Chem* 63, 685-689.
36. Li, S. Y., Fuchino, H., Kawahara, N., Sekita, S., and Satake, M. (2002). New phenolic constituents from *Smilax bracteata*. *J Nat Prod* 65, 262-266.
37. Kojima, T., Kishi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2002). Medicinal substances in healthy teas advertising weight loss. *Japan J Toxicol* 15, 183-185-158.
38. Koide, T., Iwata, M., Maedawa, K., Saito, H., Tanimoto, T., Okada, S., Nakane, T., Kawahara, N., Sekita, S., Satake, M., Yokota, Y., Tsuno, T., Suzuki, H., Matano, Y., and Yamamoto, K. (2002). Qualitative evaluation for the establishment of NIHS puerarin reference standard. *Iyakuhin Kenkyu* 33, 118-123.
39. Kojoma, M., Kurihara, K., Yamada, K., Sekita, S., Satake, M., and Iida, O. (2002). Genetic identification of cinnamon (*Cinnamomum* spp.) based on the trnL-trnF chloroplast DNA. *Planta Medica* 68, 94-96.
40. Kojoma, M., Iida, O., Makino, Y., Sekita, S., and Satake, M. (2002). DNA fingerprinting of *Cannabis sativa* using inter-simple sequence repeat (ISSR) amplification. *Planta Medica* 68, 60-63.
41. Kojoma, M., Yoshida, S., Iida, O., Sekita, S., Satake, M., and Makino, Y. (2002). AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism) markers for the identification of *Cannabis sativa* L. *DNA Takei* 10, 55-59.



Analytical Chemistry

Staff

Professor: Kentaro Yamaguchi, Ph. D (Apr. 2004)

Educational History:

Graduated from University of

Electrocommunications in Mar. 1975

Ph. D (Tokyo University)

Latest Work Record:

Associate Professor in Chiba University

Associate Professor: Hiroshi Danjyo, 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: Masanori Kawabata, Ph. D

Educational History:

Graduated from Graduate School of Tokushima
Bunri University in Mar. 2006

Summary of Study

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.

Publication

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 π -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.
 7. Kumamoto, T.; Kitan, Y.; Tsuchiya, H.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Ishikawa, T. (2007). Total Synthesis of (±)-methyl-kinamycin C. *Tetrahedron* 63, 5189-5199.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Yu, S.; Jiao, Q.; Li, S.; Huang, H.; Li, Y.; Pan, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2007). Self-Assembly of Tripyrazolate-Linked Macrotricyclic M₁₂L₄ Cages with Dimetallic Clips. *Org Lett* 9(7), 1379-1382.
 12. 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.
 13. Kuzuhara, T.; Tanabe, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sukanuma, 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.
 14. 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.
 15. Otani, Y.; Futaki, S.; Kiwada, T.; Sugiura, Y.; Muranaka, A.; Kobayashi, N.; Uchiyama, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2007). Oligomers of α -amino acid bearing non-planar amides from ordered structures. *Tetrahedron* 62(50), 11635-11644.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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**
1. 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.
 2. 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.
 3. Konno, F.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2006). Concise Synthesis of Arnottin I and (-)-Arnottin II. *J Org Chem* 71, 9818-9823.
 4. Yamamoto, Y.; Koizumi, T.; Katagiri, K.; Furuya, Y.; Danjo, H.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K. (2006). Facile Synthesis of Highly Congested 1,2-Diphosphenobenzenes from Bis(phosphine) boronium Salts. *Org Lett* 8(26), 6103-6106.
 5. 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.
 6. Masu, H.; Mizutani, I.; Kato, T.; Azumma, I.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K.; Kohmotsu, S. (2006). Naphthalene- and Anthracene-Based Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Stabilities and Application to a chiral Photochromic A system Using Retro [4+4] Cycloaddition. *J Organomet Chem* 71, 8037-8044.
 7. 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.
 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. 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^{II}Ions and Bis(3-pyridyl)- Substituted Arenes. *Chem Asian J* 1-2, 82-90.
 10. Kawahata, M.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). 1,8-Bis (dimethylethyleneguanidino) naphthalene. *Acta Cryst E62*, 4549-4550.
 11. Dsadee, 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 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.; Azuma, 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 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.; Suganuma, 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 D₂-Symmetric Saddle-Shaped Porphyrin in Multicomponent Spontaneous Optical Resolution: Inclusion Cocystals 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.; Shibusaki, 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 -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)-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-tetrahydr odibenz [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**
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 Biological 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 -silyl-, -epoxy-, -unsaturated acylsilanes with cyanide ion: possibility of the formation of silicate intermediate in anion-induced ring opening of epoxysilanes. *Tetrahedron Lett* 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-diphoshine 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. Kanlayavattanakul, 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-C₂-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.; Yoshihisa S. (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···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.
- 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.
 - 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.
 - Matsumoto, T.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2004). Formation of Functionalized Carbocycles via Base-Promoted Ring Opening/Brook Rearrangement/Allylic Alkylation of -Silyl- epoxybutanenitrile Followed by Nitrile Anion Cyclization with Bis-Electrophiles. *Org Lett* 6, 4367-4369.
 - 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.
 - Toumi, K.; Takahashi, M.; Yamaguchi, K.; Koyamo, T.; Kawathayakorn, 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Nakagawa, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Nagano, T.; Higuchi, H. (2004). Catalytic and asymmetric epoxidation by novel D₄-symmetric chiral porphyrin derived from C₂-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 [H₃Ru₃(C₆H₆)(C₆Me₆)₂(O)]⁺: Cold spray ionization mass spectroscopic and X-ray crystallographic studies. *J Organomet Chem* 689, 2862-2868.
 - 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 ¹³C NMR. *Chem Pharm Bull* 52(7), 864-865.
 - 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.
 - 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.
 - 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 -(Acylamino)acryli Derivatives. *Adv Synth Catal* 346, 1-13.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.

2003

1. Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Shiro, M.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K. (2003). Isolation Characterization, and Reaction of Activated Iodosylbenzene Monomer Hydroxy(phenyl)iodonium Ion with Hypervalent Bonding: Supramolecular Complex Ph⁺OH · 18-Crown-6 with Secondary I ··· O Interactions. *J Am Chem Soc* 125, 13006-13007.
2. Yoshizawa, M.; Nagao, M.; Umemoto, K.; Biradha, K.; Fujita, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Side chain-directed assembly of triangular molecular panels into a tetrahedron vs. open cone. *Chem Comm* 1808-1809.
3. Chand, D. K.; Fujita, M.; Biradha, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Metal driven self-assembly of pyridine appended ligands with *cis*-protected/naked Pd(II) ion: a comparative study. *J Chem Soc, Dalton Trans* 2750-2756.
4. Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Suefuji, T.; Shiro, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Synthesis and structure of supramolecular complexes between 1-alkynyl(phenyl)(tetrafluoroborate)-...3-iodanes and 18-crown-6. *Tetrahedron* 59, 10153-10158.
5. Kakusawa, N.; Tobiyasu, Y.; Yasuike, S.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kurita. (2003). Remarkable reactivity enhancement with SbAcN inter-coordination of ethynyl-1,5-azastibocines in Pd-catalyzed cross-coupling reactions with organic halides. *Tetrahedron Lett* 44, 8589-8592.
6. Sasaki, M.; Kawanishi, E.; Nakai, Y.; Matsumoto, T.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2003). Tandem Base-Promoted Ring-Opening/Brook Rearrangement/Allylic Alkylation of *O*-Silyl Cyanohydrins of *Silyl*-epoxyaldehyde: Scope and Mechanism. *J Org Chem* 68(24), 9330-9339.
7. Otani, Y.; Nagae, O.; Naruse, Y.; Inagaki, S.; Ohno, M.; Yamaguchi, K.; Yamamoto, G.; Uchiyama, M.; Ohwada, T. (2003). An Evaluation of Amide Group Planarity in 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane Amides. Low Amide Bond Rotation Barrier in Solution. *J Am Chem Soc* 125(49), 15191-15199.
8. Tsuda, A.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2003). A Novel supramolecular Multicolor Thermometer by Self-Assembly of a p-Extended Zinc Porphyrin Complex. *J Am Chem Soc* 125(51), 15722-15723.
9. Tominaga, M.; Kato, M.; Okano, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2003). Stabilization of a self-assembled Coordination Nanotube by Covalent Link. *Chem Lett* 32(11), 1012-1013.
10. Karatsu, T.; Nakamura, T.; Yagi, S.; Kitamura, A.; Yamaguchi, K.; Matsushima, Y.; Iwata, T.; Hori, T.; Hagiwara, T. (2003). Photochemical mer-fac One-way Isomerization of Phosphorescent Material. Studies by Time-resolved Spectroscopy for Tris[2-(4',6'-difluorophenyl)pyridine]iridium(III) in Solution. *Chem Lett* 25, 886-887.
11. Utsumi, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. (2003). Segment Identification of a Ligand Binding with a Protein Receptor Using Multidimensional T1ρ-, Diffusion-Filtered and diffusion-Ordered NOESY Experiments. *Anal Sci* 19, 1441-1443.
12. Tsuruta, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2003). Tandem mass spectrometric analysis of rare earth(III) complexes: Evaluation of relative strength of their Lewis acidity. *Tetrahedron* 59, 10419-10438.
13. Kobayashi, K.; Ishii, K.; Sakamoto, S.; Shirasaka, T.; Yamaguchi, K. (2003). Guest-Induced Assembly of Tetracarboxyl-Cavitand and Tetra(3-pyridyl)-avitand into Heterodimeric Capsule via Hydrogen Bonds and CH-Halogen and/or CH-Interaction: Control of Orientation of Encapsulated Guest. *J Am Chem Soc* 125(35), 10615-10624.
14. Kishikawa, K.; Muramatsu, N.; Kohmoto, S.; Yamaguchi, K.; Yamamoto, M. (2003). Control of Molecular Aggregations by Doping in Mesophases: Transformation of Smectic C Phases to Smectic CA Phases by Addition of Long Bent-Core Molecules Possessing a Central Strong Dipole. *Chem Mater* 15(18), 3443-3449.
15. Bourgeois, J.-P.; Fujita, M.; Kawano, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). A Cationic Guest in a 24⁺ Cationic Host. *J Am Chem Soc* 125(31), 9260-9261.
16. Tashiro, S.; Tominaga, M.; Kusukawa, T.; Kawano, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2003). Pd^{II}-Directed Dynamic Assembly of a Dodecapyrindine Ligand into End-Capped and Open Tubes: The Importance of Kinetic Control in Self-Assembly. *Angew Chem Int Ed* 42(28), 3267-3270.
17. Ogura, K.; Zhao, R.; Jang, M.; Akazome, M.; Matsumoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Easy formation of gold-like lustrous crystals with a high melting point from 1-aryl-2,5-bis[5-(tricyanoethenyl)-2-thienyl]pyrroles. *Tetrahedron Lett* 44, 3595-3598.
18. Hitotsuyanagi, Y.; Sasaki, S.-i.; Matsumoto, Y.; Yamaguchi, K.; Itokawa, H.; Takeya, K. (2003). Synthesis of [L-Ala-1]RA-VII, [D-Ala-2]RA-VII, and [D-Ala-4]RA-VII by Epimerization of RA-VII, an Antitumor Bicyclic Hexapeptide from *Rubia* Plants, through Oxazoles. *J Am Chem Soc* 125(24), 7284-7290.
19. C. D-Buchecker, C.; Colasson, B.; Fujita, M.; Hori, A.; Geum, N.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Sauvage, J. P. (2003). Quantitative Formation of [2]Catenanes Using Copper(I) and Palladium(II) as Templating and Assembling Centers: The Entwining Route and

- the Threading Approach. *J Am Chem Soc* 125(19), 5717-5725.
20. Yasuike, S.; Okajima, S.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kurita, J. (2003). New optical active organoantimony (BINASb) and bismuth (BINABi) compounds comprising a 1,1'-binaphthyl core: synthesis and their use in transition metal-catalysed asymmetric hydrosilylation of ketons. *Tetrahedron* 59, 4959-4966.
 21. Akiyama, T.; Hara, M.; Fuchibe, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Synthesis of a novel crown ether derivative from chiro-inositol and its catalytic activity on the asymmetric Michael addition. *Chem Comm* 1734-1735.
 22. Kitajima, M.; Kogure, N.; Yamaguchi, K.; Takayama, H.; Aimi, N. (2003). Structure Reinvestigation of Gelsemoxonine, a Constituent of *Gelsemium elegans*, Reveals a Novel, Azetidone-Containing Indole Alkaloid. *Org Lett* 5(8), 2075-2078.
 23. Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Suefuji, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shiro, M. (2003). Synthesis, Characterization, and Reaction of Ethynyl(phenyl)-³-Iodane Complex with [18]Crown-6. *Angew. Chem Int Ed* 42(19), 2191-2194.
 24. Misono, Y.; Ito, A.; Matsumoto, J.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Ishibashi, M. (2003). Physarigins A-C, three new yellow pigments from a cultured myxomycete *Physarum Rigidum*. *Tetrahedron Lett* 44, 4479-4481.
 25. Takadoi, M.; Yamaguchi, K.; Terashima, S. (2003). Synthetic Studies on Himbacine, a Potent Antagonist of the Muscarinic M2 Subtype Receptor. Part 2: synthesis and Muscarinic M2 Subtype Antagonistic Activity of the Novel Himbacine Congeners Modified at the C-3 Position of Lactone Moiety. *Bioorg Med Chem* 11, 1169-1186.
 26. Park, S. J.; Lee, J. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Hong, J.-I. (2003). Modulation of a Supramolecular Bowl and Pot by Changing Solvent Systems and/or Metal/Ligand Ratios. *Chem Eur J* 9, 1768-1774.
 27. Park, S. J.; Shin, D. M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Chung, Y. K.; Lah, M. S.; Hong, J.-I. (2003). Water-soluble supramolecular bowls formed by intra-clipping of resorcin[4]arene based ligands with Pd(II) ions. *Chem Comm* 998-999.
 28. Yamasaki, R.; Tanatani, A.; Azumaya, I.; Saito, S.; Yamaguchi, K.; Kagechika, K. (2003). Amide Conformational Switching Induced by Protonation of Aromatic Substituent. *Org Lett* 5(8), 1265-1267.
 29. Kim, H.-J.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Hong, J.-I. (2003). Helical Assembly through Charged Hydrogen Bonds in Aqueous Solvent. *Org Lett* 5(7), 1051-1054.
 30. Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Low TM DNA duplexes observed by cold-spray ionization mass spectrometry. *Tetrahedron Lett* 44, 3341-3344.
 31. Sakamoto, S.; Nakatani, K.; Saito, I.; Yamaguchi, K. (2003). Formation and destruction of the guanine quartet in solution observed by coldspray ionization mass spectrometry. *Chem Comm* 788-789.
 32. Kobayashi, K.; Sato, A.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Solvent-Induced Polymorphism of Three-Dimensional Hydrogen-Bonded Networks of Hexakis(4-carbamoylphenyl)benzene. *J Am Chem Soc* 125(10), 3035-3045.
 33. Fukami, T.; Yamaguchi, K.; Tozuka, Y.; Moribe, K.; Oguchi, T.; Yamamoto, K. (2003). Novel Channel Structure of Bile Acid-Guest Inclusion Complex Formed between Ursodeoxycholic Acid and Phenanthrene. *Chem Pharm Bull* 51(2), 227-229.
 34. Ayabe, M.; Yamashita, K.; Sada, K.; Shinkai, S.; Ikeda, A.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Construction of Monomeric and Polymeric Porphyrin Compartments by a Pd(II)-Pyridine Interaction and Their Chiral Twisting by a BINAP Ligand. *J Org Chem* 68(3), 1059-1066.
 35. Hori, A.; Kataoka, H.; Okano, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2003). Selective cross-catenation of Pd(II) and Pt(II) coordination rings. *Chem Comm* 182-183.
 36. Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Hyper-Stranded DNA Architecture Observed by Coldspray Ionization MassSpectrometry. *Angew. Chem Int Ed* 42(8), 905-908.
 37. Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2003). Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction of Hydroxyketones: Asymmetric Zn Catalysis with a Et₂Zn/Linked-BINOL Complex. *J Am Chem Soc* 125 (8), 2169-2178.
 38. Sakamoto, M.; Sano, T.; Fujita, S.; Ando, M.; Yamaguchi, K.; Mino, T.; Fujita, T. (2003). Regioselective Photocycloaddition of Pyridine Derivatives to Electron-Rich Alkenes. *J Org Chem* 68(4), 1447-1450.
 39. Ochiai, M.; Suefuji, T.; Miyamoto, K.; Tada, N.; Goto, S.; Shiro, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Secondary Hypervalent I(III)···O Interactions: Synthesis and Structure of Hypervalent Complexes of Diphenyl-³-iodanes with 18-Crown-6. *J Am Chem Soc* 125(3), 769-773.
 40. Nakatani, K.; Hagihara, S.; Sando, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Maesawa, C.; Saito, I. (2003). Induction of a Remarkable Conformational Change in a Human Telomeric Sequence by the Binding of Naphthyridine Dimer: Inhibition of the Elongation of a Telomeric Repeat by Telomerase. *J Am Chem Soc* 125(3), 662-666.
 41. Danjo, H.; Sasaki, W.; Miyazaki, T.; Imamoto, T. (2003). P-Chirogenic phosphonium salts: preparation and use in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of enamides. *Tetrahedron Lett* 44, 3467-3469.
 42. Shibata, T.; Tsuruta, H.; Danjo, H.; Imamoto, T. (2003). Preparation of an Optically Active Bis(diethylphosphino)biphenyl Ligand Designed for Highly Reactive Catalytic Processes. *J Mol Catal A* 196, 117-124.



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

* 2003-2007

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,

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.* ASAP.
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 α -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 α -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)- α -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-Pyridine 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

- 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.
- 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.
- 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)
- 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)
- 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.
- 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.
- 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.
- Imamoto, T., Crepy, K. V. L., Katagiri, K. (2004). Optically Active 1,1'-Di-Tert-Butyl-2,2'-Dibenzophosphenyl: a Highly Strained P-Stereogenic Diphosphine Ligand. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2213–2218.

2003

- Azumaya, I., Kato, T., Okamoto, I., Yamasaki, R., Tanatani, A., Yamaguchi, K., Kagechika, H., Takayanagi, H. (2003). Absolute Helical Arrangement of Sulfonamide in the Crystal. *Org. Lett.* **5**, 3939–3942.
- Yamasaki, R., Tanatani, A., Azumaya, I., Saito, S., Yamaguchi, K., Kagechika, H. (2003). Amide Conformational Switching Induced by Protonation of Aromatic Substituent. *Org. Lett.* **5**, 1265–1267.
- Azumaya, I., Okamoto, T., Imabeppu, F., Takayanagi, H. (2003). Simple and Convenient Synthesis of Tertiary Benzanilides using Dichlorotriphenylphosphorane. *Tetrahedron* **59**, 2325–2331.
- Azumaya, I., Okamoto, T., Imabeppu, F., Takayanagi, H. (2003). Dependence of Ring Size on Condition in Cyclization of 4-Methylaminobenzoic Acid by Dichlorotriphenylphosphorane. *Heterocycles* **60**, 1419–1424.
- Fujishima, T., Kojima, Y., Azumaya, I., Kittaka, A., Takayama, H. (2003). Design and Synthesis of Potent Vitamin D Receptor Antagonists with A-ring Modifications:

Remarkable Effects of 2a-Methyl Introduction on Antagonistic Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **11**, 3621–3631.

- Azumaya, I., Okamoto, I., Takayanagi, H. (2003). Spontaneous Optical Resolution of 1,2-Bis(formylamino)benzene in the Crystal. *Anal. Sci.*, X-page **19**, X3–X4.
- Azumaya, I., Kato, T., Yokoyama, A., Yokozawa, T., Imabeppu, F., Watanabe, A., Takayanagi, H. (2003). Folded Structure of Cyclic Hexamer of 4-(Methylamino)benzoic Acid in Crystal. *Anal. Sci.*, X-page **19**, X67–X68.
- Tashiro, S., Tominaga, M., Kusukawa, T., Kawano, M., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Fujita, M. (2003). Pd^{II}-directed Dynamic Assembly of a Dodecapyrindine Ligand into a Mono End-capped Tube vs. a Doubly Composed Open Tube. Importance of Kinetic Control in Self-assembly. *Angew. Chem., Int. Ed.* **42**, 3267–3270.
- Tominaga, M., Kato, M., Okano, T., Sakamoto, S., Yamaguchi, K., Fujita, M. (2003). Stabilization of a Self-Assembled Coordination Nanotube by Covalent Link. *Chem. Lett.* **32**, 1012–1013.
- Oohara, N., Katagiri, K., Imamoto, T. (2003). A Novel P-Chirogenic Phosphine Ligand, (S,S)-1,2-Bis-[(Ferrocenyl)methylphosphino]ethane: Synthesis and Use in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation and Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. *Tetrahedron: Asymmetry* **14**, 2171–2175.

[Review articles]

- Masu, H., Kohmoto, S. (2007). Synthesis and Optical Properties of Novel Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **65**, 139–150.



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: Masahiro Ikejiri

Ph.D.: Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University (Mar. 2003)

Previous position: Postdoctoral at Department of Chemistry and Biochemistry, University of Notre Dame (USA)

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

The synthesis of Antiviral purine nucleosides bearing fluorine. (Maruyama)

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and the viral infectious disease, which is represented in hepatocellular carcinoma by hepatitis B and C virus, have become serious social problem worldwide. Human immunodeficiency virus (HIV), the pathogenic virus of AIDS, belongs to the retrovirus. This type virus utilizes a reverse transcriptase (RT) for synthesizing the proviral DNA and is able to be continuation infection with host cells. Thus, the RT has borne important function for the multiplication of the HIV, therefore, it has become the target enzyme to develop the novel anti-HIV drugs. As a result of computational structure activity relationship studies, many nucleoside derivatives appeared in development candidacy. In the course of these researches, a variety of nucleoside derivative which possessed a fluorine atom in the sugar moiety were synthesized, and their activities were measured. Since fluorine atom is similar to the hydrogen atom in size and electronegative, these compounds reinforce activity but also improve the bioavailability due to metabolic stability. As a result, many fluorine-containing pharmaceuticals have been approved by

the FDA over the past few decades, including the nucleoside analogue, gencitabine. Recently, 9-(2,3-dideoxy-2-fluoro-b-D-threo-pentofuranosyl)adenine (FddA, Lodenosine) has attracted much attention due to its high potency against HIV reverse transcriptase and its stability under the acidic conditions present in the human stomach. We have developed two efficient methods for synthesis of FddA in which the fluorination proceeds very smoothly using inexpensive reagents and producing high yields. As for the synthesis of FddG, it is rather difficult to develop the process on industrial scale due to a peculiar physical property of guanine base and therefore the process suitable for the industrial synthesis has not been reported. We have also reported the recent research on the synthesis of FddG.

Functional regulation of proteins by post-translational modifications (Oshima)

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.

Studies on the development of novel antivirals against RNA viruses base on medicinal chemistry

(Ikejiri)

The goal of my research is to discover novel and potent antivirals bearing a nucleoside backbone.

A promising lead compound against SARS corona virus has been developed by our group. Concerning the research against HCV, currently, attempts are made to find potent lead compounds.

The next stage of my ongoing project is to optimize the lead compounds through structure-activity relationship studies.

A grant for this study: a Grant-in-Aid for Young Scientists (B), No. 18790093, from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS).

Collaboration with Special Pathogens Laboratory, Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases, and Institute for Virus Research, Kyoto University.

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

* 2003-2007

[Original papers]

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) Controlling 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. Miyashita, K., Tsunemi, T., Hosokawa, T., Ikejiri, M. and Imanishi, T. (2007) Total synthesis of leustroducsin B via convergent route. *Tetrahedron Letters*, 48, 3829-3833.
6. Takayuki Hishiki, Takayuki Ohshima, Takeshi Ego, and Kunitada Shimotohno. (2007) BCL3 acts as a negative regulator of transcription from the HTLV-1 LTR through interactions with TORC3. *J. Biol. Chem.* 282, 28335-28343.
7. 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'- α -fluoro-2',3'-dideoxyguanosine (FddG) via 3'- α -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. Jun Matsumoto, Takayuki Ohshima, Osamu Isono, and Kunitada Shimotohno. (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. Takayuki Murata, Takayuki Ohshima, Masashi Yamaji, Masanao Hosaka, Yusuke Miyanari, Makoto Hijikata, and Kunitada Shimotohno. (2005) Suppression of Hepatitis C Virus Replicon by TGF- β . *Virology* 331, 407-417.
4. Hidetoshi Fujita, Takayuki Ohshima, Takayuki Oishi, Satoko Aratani, Ryouji Fujii, Akiyoshi Fukamizu, and Toshihiro



- Nakajima. (2005) Relevance of Nuclear Localization and Functions of RNA Helicase A. *Int. J. Mol. Med.* 15, 555-560.
5. Ikejiri, M., Bernardo, M. M., Bonfil, R. D., Toth, M., Chang, M., Fridman, R., Mobashery, S. (2005). Potent Mechanism-Based Inhibitors for Matrix Metalloproteinases. *J. Biol. Chem.* 280, 33992-34002.
 6. Ikejiri, M., Bernard, M. M., Merouch, S. O., Brown, S., Chang, M., Fridman, R., Mobashery, S. (2005). Design, Synthesis, and Evaluation of a Mechanism-Based Inhibitor for Gelatinase A. *J. Org. Chem.* 70, 5709-5712.
 7. Hari, Y., Obika, S., Inohara, H., Ikejiri, M., Une, D., Imanishi, T. (2005). Forming Ability of 2', 4'-BNAs Bearing Imidazoles as a Nucleobase. *Chem. Pharm. Bull.* 53, 843-846.
 8. 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.
- 2004**
1. Takayuki Ohshima, Hiroshi Koga, and Kunitada Shimotohno.. (2004) Transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor- γ is modulated by SUMO-1 modification. *J. Biol. Chem.* 279, 29551-29557.
 2. Takayuki Ohshima*, Hiroshi Koga*, and Kunitada Shimotohno. (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. *co-first author
 3. Takayuki Ohshima*, Jye-Yee Lin*, and Kunitada Shimotohno. (2004) Association of Ubc9, an E2 ligase for SUMO conjugation, with p53 is regulated by phosphorylation of p53. *FEBS Letters* 573, 15-18. *co-first author
 4. Hiroaki Daitoku, Mitsutoki Hatta, Hitomi Matsuzaki, Satoko Aratani, Takayuki Ohshima, Makoto Miyagishi, Toshihiro Nakajima, and Akiyoshi Fukamizu. (2004) Sir2 potentiates Foxo1-mediated transcription via its deacetylase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 10042-10047.
 5. Ikejiri, M., Miyashita, K., Tsunemi, T., Imanishi, T. (2004). A novel and efficient method for inside selective esterification of terminal *vic*-diols. *Tetrahedron Lett.* 45, 1243-1246.
 6. 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.
- 2003**
1. Kozai, S., Fujikawa, T., Harumoto, K., and Maruyama, T. (2003). A New Method for the Synthesis of 2'-*O*-Benzyladenosine Using Mitsunobu Reaction. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 22, 145-151.
 2. Izawa, K., Takamatsu, S., Katayama, S., Hirose, N., Kozai, S., and Maruyama, T. (2003). An Industrial Process for Synthesizing Lodenosine (FddA). *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 22, 507-517.
 3. Kozai, S., Fujikawa, T., Harumoto, K., and Maruyama, T. (2003). Introduction of a Benzyl Group onto the 2'-OH of 6-Chloropurine 3'-*O*-Benzoyl Riboside. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 22, 779-782.
 4. Yamasakia, T., Abdel-Aziz, M., Kiyota, N., Maruyama, T., and Otsuka, M. (2003). New Strategy to Antiviral Agents from Peptide Nucleic Acid Derivatives. *Heterocycles*, 60 , 1561-1566.
 5. Maruyama, T., Kozai, S., Yamasaki, T., Witvrouw, M., Pannecouque, C., Balzarini, J., Snoeck, R., Andrei G., and De Clercq, E. (2003). Synthesis and Antiviral Acitivity of 1,3-Disubstituted Uracils against HIV-1 and HCMV. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 14, 271-279.
 6. Takayuki Ohshima, and Kunitada Shimotohno. (2003) TGF- β mediated signaling via the p38 MAP kinase pathway activates Smad-dependent transcription through SUMO-1 modification of Smad4. *J. Biol. Chem.* 278, 50833-50842.
 7. Miyashita, K., Ikejiri, M., Kawasaki, H., Maemura, S., Imanishi, T. (2003). Total Synthesis of an Antitumor Antibiotic, Fostriecin (CI-920). *J. Am. Chem. Soc.* 125, 8238-8243.
 8. Sakakibara, N., Suzuki, S., Umezawa, T. and Shimada, M. (2003). Biosynthesis of yatein in *Anthriscus sylvestris*. *Org. Biomol Chem* 1, 2474-2485.

[Review articles]

1. Izawa K, Torii T, Onishi T, Maruyama T. The synthesis of an antiviral fluorinated purine nucleoside: 3'- α -fluoro-2',3'-dideoxyguanosine. *ACS Symposium Series*, 949 (Current Fluoroorganic Chemistry), 363-378 (2007).



Staff

Takashi Harayama, Ph. D.
Professor since 2006. 4. 1

Toshie Fujishima, Ph.D.
Associate Professor

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.

Publications

[Original papers]

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*, in press.

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

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 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: 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 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ with selected 2 α -substituted analogues. *J. Med. Chem.*, **49**, 5199-5205.

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 Letters*, **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 Letters*, **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 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues possessing aromatic ring on 2 α -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 D₃ and 2-methyl-20-*epi*-1,25-dihydroxyvitamin D₃ in non-genomic pathway-mediated biological responses Induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ assessed by NB4 cell differentiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **94**, 469-479.
8. Abe, D., Sakaki, T., Kusudo, T., Kittaka, A., Saito, N., Sahara, Y., Fujishima, T., Takayama, H., Hamamoto, H., Kamakura, H., Ohta, M., and Inouye, K. (2005). Metabolism of 2 α -Propoxy-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and 2 α -(3-Hydroxypropoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ by human CYP27A1 and CYP24A1. *Drug Metabolism Disposition*, **33**, 778-784.
- 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)₂, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, Bu₃P, 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*, **2004**, 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 steganine related compounds. *Tetrahedron Letters*, **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., Sahara, 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 α -(ω -hydroxyalkoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues, including 2-*epi*-ED-71 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 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ by CYP24A1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **321**, 774-782.
10. Sahara, 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 α ,25-dihydroxy-19-norvitamin D₃ 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 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: The potent inducers of cell differentiation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **89-90**, 89-92.
1. Abe, H., Takeda, S., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2003). An attempt for biaryl coupling reaction of benzyl benzoate derivatives under Ullmann conditions. *Heterocycles*, **61**, 521-528.
2. Harayama, T., Toko, H., Hori, A., Miyagoe, T., Sato, T., Nishioka, H., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2003). Synthetic studies on pyrrolophenanthridone skeleton from 1-benzoyl-7-iododihydroindole derivatives using palladium-assisted biaryl coupling reaction. *Heterocycles*, **61**, 513-520.
3. Harayama, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2003). Concise synthesis of pyrrolophenanthridine alkaloids using a Pd-catalyzed biaryl coupling reaction with regioselective C-H Activation. *Heterocycles*, **60**, 2429-2434.
4. Harayama, T., Sato, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2003). Novel synthesis of naphthobenzazepines from *N*-bromobenzylnaphthylamines by regioselective C-H activation utilizing the intramolecular coordination of an amine to Pd. *Synlett*, 1141-1144.
5. Harayama, T., Morikami, Y., Shigeta, Y., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2003). A Convenient synthesis of Luotonins A and B. *Synlett*, 847-848.
6. Takeuchi, Y., Azuma, K., Oshige, M., Abe, H., Nishioka, H., Sasaki, K., and Harayama, T. (2003). Synthesis of febrifugine derivatives and a solution to the puzzle of the structural determination of febrifugine. *Tetrahedron*, **59**, 1639-1649.
7. Harayama, T., Toko, H., Nishioka, H., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2003). Concise synthesis of tetrahydrophenanthridone by palladium reagent. *Heterocycles*, **59**, 541-546.
8. Harayama, T., Sato, T., Nakano, Y., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2003). Concise synthesis of fagaridine and decarine, phenolic benzo[*c*]phenanthridine alkaloids, using the palladium-assisted biaryl coupling reaction. *Heterocycles*, **59**, 293-301.
9. Takeuchi, Y., Ueda, N., Uesugi, K., Abe, H., Nishioka, H., and Harayama, T. (2003). Convenient synthesis of a simple coumarin from salicylaldehyde and Wittig reagent IV: Improved synthetic method of substituted coumarins. *Heterocycles*, **59**, 217-224.
10. Saito, N., Matsunaga, T., Fujishima, T., Anzai, M., Saito, H., Takenouchi, K., Miura, D., Ishizuka, S., Takayama, H., and Kittaka, A. (2003). Remarkable effect of 2 α -modification on the VDR antagonistic activity of 1 α -hydroxyvitamin D₃-26,23-lactones. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 4396-4402.
11. Saito, N., Saito, H., Anzai, M., Yoshida, A., Fujishima, T., Takenouchi, K., Miura, D., Ishizuka, S., Takayama, H., and Kittaka, A. (2003). Dramatic enhancement of antagonistic activity on Vitamin D receptor: A double functionalization of 1 α -hydroxyvitamin D₃ 26,23-lactones. *Org. Lett.*, **5**, 4859-4862.
12. Takayama, H., Kittaka, A., Fujishima, T., and Sahara, Y. (2003). Design, synthesis, and biological studies of the A-ring-modified 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs. *Recent Results of Cancer Research, Antitumor Effects of Vitamin D Analogs*, **164**, 289-317.
13. Honzawa, S., Sahara, Y., Nihei, K., Saito, N., Kishimoto, S., Fujishima, T., Kurihara, M., Sugiura, T., Waku, K., Takayama, H., and Kittaka, A. (2003). Concise synthesis and biological activities of 2 α -alkyl- and 2 α -(ω -hydroxyalkyl)-20-*epi*-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 3503-3506.
14. Fujishima, T., Kojima, Y., Azumaya, I., Kittaka, A., and Takayama, H. (2003). Design and synthesis of potent Vitamin D antagonists with A-ring modifications: Remarkable effects of 2 α -methyl introduction on antagonistic activity. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 3621-3631.
15. Ono, K., Yoshida, A., Saito, N., Fujishima, T., Honzawa, S., Sahara, Y., Kishimoto, S., Sugiura, T., Waku, K., Takayama,



- H., and Kittaka, A. (2003). Efficient synthesis of 2-modified $1\alpha,25$ -dihydroxy-19-norvitamin D_3 with Julia olefination: High potency in induction of differentiation on HL-60 cells. *J. Org. Chem.*, **68**, 7407-7415.
16. Kusudo, T., Sakaki, T., Abe, D., Fujishima, T., Kittaka, A., Takayama, H., Ohta M., and Inouye, K. (2003). Metabolism of 20-epimer of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 by CYP24: species-based difference between humans and rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **309**, 885-892.
17. Fujishima, T., Kittaka, A., Yamaoka, K., Takeyama, K., Kato, S., and Takayama, H. (2003). Synthesis of 2,2-dimethyl-1,25-dihydroxyvitamin D_3 : A-Ring structural motif that modulates interactions of Vitamin D receptor with transcriptional coactivators. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 1863-1869.

[Review articles]

1. 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
2. Harayama, T. (2005). Synthesis of benzo[*c*]phenanthridine alkaloids using a palladium-catalyzed aryl-aryl coupling reaction. *Heterocycles*, **65**, 697-713.



Laboratory of Biodefense Research

Staffs

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 aims and scopes

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 are capable of producing retinoic acid from vitamin A (retinol), and 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. It has become clear that IgA production also depends on TNF- α /inducible-nitric-oxide-synthase (iNOS)-positive dendritic cells, and that these dendritic cells are likely to be a subpopulation of retinoic acid-producing dendritic cells.

Several other groups almost simultaneously reported that retinoic acid contributes to the differentiation of regulatory T cells, and suggested that retinoic acid produced by gut dendritic cells participates in establishing oral tolerance. Therefore, for understanding the regulatory mechanisms of both lymphocyte homing and immune responses, it is quite important to determine how gut dendritic cells acquire the capacity to produce retinoic acid. We are presently analyzing the mechanism of acquiring the retinoic acid-producing capacity. We are also analyzing the mode of action of retinoic acid, and searching for other regulators or "imprinters" of other homing specificities.

Publications

* 2003-2007

[Original papers]

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.
(*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.
1. 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.
- 2003**
1. Iwata, M., Eshima, Y., and Kagechika, H. (2003). Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors. *Int Immunol* 15: 1017-1025.
 2. Tosa, N., Murakami, M., Jia, W. Y., Yokoyama, M., Masunaga, T., Iwabuchi, C., Inobe, M., Miyazaki, T., Onoe, K., Iwata, M., and Uede, T. (2003). Critical function of T cell death-associated gene 8 (TDAG8) in glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis. *Int Immunol* 15: 741-749.
 3. Tani, N., Higashiyama, S., Kawaguchi, N., Madarame, J., Ota, I., Ohoka, Y., Shiosaka, S., Takada, Y., Matsuura, N. (2003). Expression level of integrin alpha 5 on tumour cells affects the rate of metastasis to the kidney. *Br J Cancer* 88: 327-333.
 4. Fujioka, S., Masuda, K., Toguchi, M., Ohoka, Y., Furuyama, T., Inagaki, S. (2003). Neurotrophic effect of Semaphorin 4D in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 301: 304-310.
 6. Yokota, A., Oikawa, A., Matsuda, C., Shinohara, N., Eshima, K. (2003). Cell-mediated Fas-based lysis of dendritic cells which are apparently resistant to anti-Fas antibody. *Microbiol Immunol* 47: 285-93.
- [Review articles]**
1. 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. (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) .
 2. Iwata, M. (2007). Regulation of lymphocyte trafficking by retinoids. *Annual Review Immunology* 2008, 154-161.
 3. Iwata, M. (2007). Role of vitamin A in the gut immunity. *Journal of Intestinal Microbiology*, 21: 297-304.
 4. 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.
 5. Iwata, M. (2006). Vitamin A is essential for the gut immunity. *Journal of Clinical and Experimental Medicine (Igaku No Ayumi)* 219 (10): 795-796.
 6. Iwata, M. (2006). Role and Mechanism of Action of Vitamin A in Gut Immunity. *Seikagaku* 78 (8) : 738-748.
7. Iwata, M. (2006). Role of vitamin A in immune surveillance: Regulation of lymphocyte homing. *Infection Inflammation Immunity (Kansen Ensho Men-eki)* 36: 22-32.
 8. Iwata, M. (2005). Regulation of lymphocyte homing by retinoic acid. *Molecular Medicine Extra Edition Immunity* 2006 42: 22-28.
 9. Iwata, M. (2005). Induction of T cell homing to the gut with retinoic acid. *Clinical Immunology (Rinsho Men-eki)* 44: 299-301.
 10. Iwata, M. (2005). Regulatory mechanism of gut tissue-specific T cell homing. *Pharmacia* 41 (6): 513-517.
 11. Iwata, M. (2004). Suppression of Th1 development by retinoic acid. *Clinical Immunology (Rinsho Men-eki)* 41 (5): 520-526.



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 learning 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. Molecular mechanism of axonal branching

CAM plays a key role in tissue organization and function of the nervous system. The mutations of gene cause the failure of formation of the nerve axonal tracts in corpus callosum and the pyramidal tract in human and mouse. We are looking at the membrane trafficking event of CAM to clarify the molecular mechanism of the axonal branching.

5. 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.

6. 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.

Neurosci., 29: 245-249, 2005

Publications

* 2003-2007

[Original papers]

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*

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 recombinant 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

2003

1. H. Munakata, Y. Nakamura, K. Matsumoto-Miyai, K. Itoh, H. Yamasaki and S. Shiosaka, Distribution and densitometry mapping of L1-CAM-like immunoreactivity in the adult mouse brain- Light microscopic observation, *BMC Neuroscience*, 4: 7, 2003

2. H. Nomoto, T. Yonezawa, K. Itoh, K. Ono, K. Yamamoto, T. Oohashi, F. Shiraga, H. Ohtsuki and Y. Ninomiya, Molecular Cloning of a Novel Transmembrane Protein MOLT Expressed by Mature Oligodendrocytes, *J. Biochem. (Tokyo)*, 134: 231-238, 2003

3. S. Ohhira, M. Watanabe, and H. Matsui,. Metabolism of tributyltin and triphenyltin by rat, hamster and human hepatic microsomes. *Arch Toxicol.*, 77: 138-144, 2003

4. Y. Aikawa and T.F. Martin, ARF6 regulates a plasma membrane pool of phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate required for regulated exocytosis. *J. Cell Biol.*, 18; 162: 647-59. 2003.

[Review articles]

[Books]



Laboratory of Pharmacology

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 aims

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

* 2003-2007

[Original papers]

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-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 uptake mediated by Na⁺-dependent K⁺-2Cl 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 Radical 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.

2003

1. Okabe A., Yokokura M., Toyoda H., Shimizu-Okabe C., Ohno K., Sato K., and Fukuda A. (2003). Changes in chloride homeostasis-regulating gene expression in the rat hippocampus following amygdala kindling. *Brain Res.* 990, 221-226.
2. Kishi T., Grass L., Soosaipillai A., Shimizu-Okabe C., Yousef G. M., and Diamandis E.P. (2003). Human kallikrein 8: immunoassay development and identification in tissue extracts and biological fluids. *Clin. Chem.* 49, 87-96.

[Review articles]

[Books]

1. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2007). The role of cytochrome P450 in quinone-induced hepatotoxicity. In: *Hepatotoxicity*, John Wiley & Sons. pp. 287-298.

[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

containing finely powdered green tea. *Int. J. Pharmaceut.*, **275**, 279-283.

2003

1. Kurita, T., Miyagishima, A., Nozawa, Y., Sadzuka, Y., and Sonobe, T. (2004). Physical Characteristics of Finely Powdered Green Tea - Preformulation Study For Solid Preparations Containing Green Tea Components. *J. Pharm. Sci. Technol., Jpn.*, **63** (2), 89-96.

[Review articles]

Research

1. Design of novel vaccine delivery systems by microneedles (METI project)
2. Design of novel drug delivery systems composed of newly synthesized depsipeptide copolymers-PEG conjugates (JST project)
3. Development of new enhancement methods for transdermal absorption (co-develop. with a company)
4. Development of new tableting methods (co-develop. with LTT BioPharma L'td)

Publications

* 2003-2007

2007

1. Kamiya, S., Yamada, M., Kurita, T., Miyagishima, A., Arakawa M. and Sonobe T. (2007). Preparation and stabilization of nifedipine lipid nanoparticles, *Int. J. Pharm.* (in press).

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



Laboratory of Functional Biology

Staff

Motoyuki Tsuda, Ph.D.
Guest Visiting Professor

Etsuro Ito, Ph.D.
Professor

Ryota Matsuo, Ph.D.
Lecturer

Suguru Kobayashi, Ph.D.
Assistant Professor

Hisayo Sadamoto, Ph.D.
Assistant Professor

Ryuichi Okada, Ph.D.
Postdoctoral Fellow

Jun Murakami, 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 Economy, Trade and Industry, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and

Technology, 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 enable 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 insertion 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. We also 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, Grants-in-Aid for Scientific Research

Theme 4. Cell division-based recovery of the procerebrum at histological and functional levels (Ryota Matsuo, Miki Yamagishi)

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 the 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 et al., *in press*). We reasoned that this functional recovery owes to the progenitor neurons in the PC. We are now analyzing the extent of the recovery of the PC at the histological level.

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science,
Grants-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 examined 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 they maintained the odor sensibility of the slugs intact. These findings suggested that an either pair of tentacles is sufficient for the learning of aversive olfactory memory and demonstrated the functional redundancy of two pairs of tentacles in olfactory learning.

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science,
Grants-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 within 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 are immunoreactive to the antibody against glutamate. In the dissected PC, we observed oscillatory activity (~0.6 Hz) in the release amount of glutamate using a glutamate probe EOS (glutamate optical sensor). This oscillatory frequency is reminiscent of the local field potential (LFP) oscillation in the PC, and we are now trying to monitor the fluorescence of EOS during the recording of the LFP in the PC.

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science,
Grants-in-Aid for Scientific Research
Collaborations: With other universities

Theme 7. Role of GABAergic neurotransmission in odor information processing (Suguru Kobayashi)

We studies GABAergic 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 is present in the PC and the GABAergic synaptic transmission is 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,
Grants-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,
Grants-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. We found that dance information is not so precise in direction and distance for food source. The longer dance attracted more followers. About 80 % of follower bees left dancers after one or two sessions of waggle runs. We are now planning to make behavioral experiments in a dome to obtain more detailed data by controlling the location of a food source.

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science,
Grants-in-Aid for Scientific Research
Collaborations: With other universities

Theme 10. Modulation mechanism of feeding rhythm by learning of conditioned taste aversion in *Lymnaea stagnalis* (Jun Murakami)

When the learning of the conditioned taste aversion was formed, the pond snail *Lymnaea stagnalis* became not to respond to the conditional stimulus. We took notice to the synaptic plasticity between the cerebral giant cell (CGC) and the cells of the feeding-rhythm central pattern generator (CPG) and attempted to make clear the modulation mechanism of feeding rhythm in this learning. We began to find that the synaptic plasticity between the CGC and the N3t was changed by formation of this learning. We will further analyze the synaptic plasticity between the CGC and the cells of the feeding-rhythm CPG.



Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science,
Grants-in-Aid for Scientific Research

Theme 11. Photoreceptive systems in ascidians (Motoyuki Tsuda)

The brain vesicle of the tadpole larva of ascidians, simple basal chordates, contains an eye-spot (ocellus), which is responsible for the photic swimming behavior. Ascidian adults also exhibit several types of light-responsive behaviors. Molecular phylogenetic studies have suggested that ascidians are the closest living relatives of vertebrates, and therefore, understanding the photoreceptive systems in ascidians is a key to uncover the origin and evolution of the vertebrate eyes. The ocellus of the ascidian larva has ciliary photoreceptors resembling those of the retina and pineal eye of vertebrates. Recent studies have indicated that the ascidian larva has phototransduction and visual cycle systems similar to those of vertebrate eyes. Comparative studies on photoreceptor systems between ascidians and vertebrates provide us clues to reconstructing the evolutionary pathway leading to the lateral and median eyes of vertebrates.

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

* 2003-2007

[Original papers]

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 retinectal 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, *Lymnaea 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 *Lymnaea 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 *Lymnaea*: 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 Mg²⁺ 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 procerebrum is necessary for odor-aversion learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 482-488.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. Takimoto, N., Kusakabe, T., Horie, T., Miyamoto, Y., and Tsuda, M. (2006) Origin of the vertebrate visual cycle: III. Distinct distribution of RPE65 and β -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., Shimosawa, 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 γ -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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Hatakeyama, D., Inamura, S., Ito, E., Sakakibara, M., Nelson, T.J., and Alkon, D.L. (2004) Calcectin-like immunoreactivity in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Neurosci Res Commun* 35, 32-40.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

2003

1. Okada, R., Sakura, M., and Mizunami, M. (2003) Distribution of dendrites of descending neurons and its implications for the basic organization of the cockroach brain. *J Comp Neurol* 458, 158-174.
2. Nakashima, Y., Kusakabe, T., Kusakabe, R., Terakita, A., Shichida, Y., and Tsuda, M. (2003) Origin of the vertebrate visual cycle: genes encoding retinal photoisomerase and two putative visual cycle proteins are expressed in whole brain of a primitive chordate. *J Comp Neurol* 460, 180-190.
3. Tojima, T., Kobayashi, S., and Ito, E. (2003) Dual role of cyclic AMP-dependent protein kinase in neuritogenesis and synaptogenesis during neuronal differentiation. *J Neurosci*



Res 74, 829-837.

4. Tojima, T., Takahashi, M., and Ito, E. (2003) Dual regulation of LIM kinase 1 expression by cyclic AMP and calcium determines cofilin phosphorylation states during neurogenesis in NG108-15 cells. *Brain Res* 985, 43-55.
5. Chono, K., Takagi, H., Koyama, S., Suzuki, H., and Ito, E. (2003) A cell model study of calcium influx mechanism regulated by calcium-dependent potassium channels in Purkinje cell dendrites. *J Neurosci Meth* 129, 115-127.
6. Kubo, M., Shiomitsu, E., Odai, K., Sugimoto, T., Suzuki, H., and Ito, E. (2003) Quantum chemical study of ligand-receptor electrostatic interactions in molecular recognition of the glutamate receptor. *J Mol Struct (Theochem)* 634, 145-157.
7. Kubo, M., Shiomitsu, E., Odai, K., Sugimoto, T., Suzuki, H., and Ito, E. (2003) Agonist-specific vibrational excitation of glutamate receptor. *J Mol Struct (Theochem)* 639, 117-128.
8. Odai, K., Sugimoto, T., Kubo, M., and Ito, E. (2003) Theoretical research on structures of γ -aminobutyric acid and glutamic acid in the aqueous condition. *J Biochem* 133, 335-342.
9. Ito, I., Watanabe, S., Kimura, T., Kirino, Y., and Ito, E. (2003) Negative relationship between odor-induced spike activity and spontaneous oscillations in the primary olfactory system of the terrestrial slug *Limax marginatus*. *Zool Sci* 20, 1327-1335.
10. Ito, I., Watanabe, S., Kimura, T., Kirino, Y., and Ito, E. (2003) Distributions of γ -aminobutyric acid immunoreactive and acetylcholinesterase-containing cells in the primary olfactory system in the terrestrial slug *Limax marginatus*. *Zool Sci* 20, 1337-1346.
11. Ito, K., Okada, R., Tanaka, N.K., and Awasaki, T. (2003) Cautionary observations on preparing and interpreting brain images using molecular biology-based staining techniques. *Microscop Res and Techn* 62, 170-186.
12. Kusakabe, T., Mishima, S., Shimada, I., Kitajima, Y., and Tsuda, M. (2003) Structure, expression, and cluster organization of genes encoding gonadotropin-releasing hormone receptors found in the neural complex of the ascidian *Ciona intestinalis*. *Gene* 322, 77-84.
13. Tsuda, M., Kusakabe, T., Iwamoto, H., Horie, T., Nakashima, Y., Nakagawa, M., and Okunou, K. (2003) Origin of the vertebrate visual cycle. II. Visual cycle proteins are localized in whole brain including photoreceptor cells of a primitive chordate. *Vision Res* 43, 3045-3053.
14. Inada, K., Horie, T., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2003) Targeted knockdown of an opsin gene inhibits the swimming behaviour photoresponse of ascidian larvae. *Neurosci Lett* 347, 167-170.

[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 ionotropic glutamate receptor. *Proteins* 56, 411-419.

[Books]

1. Shimozawa, T., Murakami, J., Kumagai, T. (2003) Cricket wind receptors: Thermal noise for the highest sensitivity known, "Sensors and Sensing in Biology and Engineering", Springer-Verlag Wien New York, (eds. F. G. Barth, J. A. C. Humphrey, T. W. Secomb), 145-157.



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

Yuki TANAKA, Ph.D., Pharmacologist

Assistant Professor since 2005

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^v 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.

[Original papers]

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.

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.

2003

1. Katoh, S., Mitsui, Y., and Suzuki, T. (2003). Role of reactive oxygen species in neural differentiation. *Recent Res. Devel. Biochem.* 4, 207-221.
2. Kumazaki, T., Sasaki, M., Nishiyama, M., Teranishi, Y., Sumida, H., Eboshida, A., and Mitsui, Y. (2003). Life span shortening of normal fibroblasts by overexpression of BCL-2: a result of potent increase in cell death. *Exp. Cell Res.* 285, 299-308.
3. Ohinata, Y., Sutou, S., and Mitsui, Y. (2003). Peas-Meal-Ppp2r5d overlapping gene complex: a transposon mediated-gene formation in mammals. *DNA Res.* 10, 79-84.
4. Ohinata, Y., Sutou, S., and Mitsui, Y. (2003). A novel testis-specific RAG2-like protein, Peas: its expression in pachytene spermatocyte cytoplasm and meiotic chromatin. *FEBS Lett.* 537, 1-5.



5. Sutou, S., Miwa, K., Matsuura, T., Kawasaki, Y., Ohinata, Y., and Mitsui, Y. (2003). Native tesmin is a 60-kilodalton protein that undergoes dynamic changes in its localization during spermatogenesis in mice. *Biol. Reprod.* 68, 1861-1869.
6. 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. (2003). In vitro establishment of tumorigenic human B-lymphoblastoid cell lines transformed by Epstein-Barr virus. *DNA Cell Biol.* 22, 727-735.

[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.
6. Youji Mitsui (2003). "Extension of cellular life span by gene manipulation" *Nutrition and Cooking*, 2004, No. 1(January) p.149-p.155

[Books]

1. Youji Mitsui (2006) "Science of anti-aging" pp207 Shinchou-shinsho.



Laboratory of Molecular Biology

Staff

Hiroshi Miyazawa, Ph. D.

Professor since 2004

Ph.D., The University of Tokyo, 1986

Previous position: Division of Cellular and Gene Therapy Products,
National Institute of Health Sciences, Section Head

Katsuhito Kino, Ph. D.

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 ϵ (DPE2) interacts with SAP18, a polypeptide associated with the co-repressor protein Sin3. DNA polymerase ϵ 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 ϵ is involved in the maintenance of chromatin structure and transcriptional silencing during DNA replication. Thus DNA polymerase ϵ appears to be involved in epigenetic regulation. We are investigating how the interaction of DNA polymerase ϵ 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. Nucleotide Excision Repair of 5-Formyluracil

5-Formyluracil (fU) is a major thymine lesion produced by reactive oxygen radicals and photosensitized oxidation. Although this residue is a potentially mutagenic lesion and is removed by several base excision repair enzymes, it is unknown whether fU is the substrate of nucleotide excision repair (NER). We analyzed the

binding specificity of XPC-HR23B, which initiates NER, and cell-free NER activity on fU opposite four different bases. The result of the gel mobility shift assay showed that XPC-HR23B binds the fU-containing substrates in the following order: fU:C >> fU:T > fU:G > fU:A. Furthermore, in the presence of XPC-HR23B, the dual incision activity was the same as the order of the binding affinity of XPC-HR23B to fU. Therefore, we concluded that even fU, regarded as a shape mimic of thymine, can be recognized as a substrate of NER incision, and the efficiency depends on the instability of the base pair.

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.

Publications

* 2003-2007

[Original papers]

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.
1. Kitsunozaki, S., Komori, R., Harumoto, T. (2007) Bioconvection and front formation of *Paramecium tetraurelia*. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 76, 046301.
1. 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., 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 eta 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 gene and the molecular mechanism for its transcriptional activation induced by inflammatory cytokines. *Genomics.*, 84, 95-105.

2003

1. Zhang Q-M, Hashiguchi K, Kino K., Sugiyama H, Yonei S. (2003). Ntg1 and Ntg2 proteins as 5-formyluracil-DNA glycosylases/AP lyases in *Saccharomyces cerevisiae*. *Int J Radiat Biol* 79(5), 341-349.
2. Kino, K., Shimizu Y., Sugasawa, K., Sugiyama, H., Hanaoka, F. (2003). Binding specificity of XPC-HR23B for 5-formyluracil. *Photomed. Photobiol.* 25, 25-26.
3. Hori, M., Yonei, S., Sugiyama, H., Kino, K., Yamamoto, K., Zhang, Q.-M. (2003). Identification of high excision capacity for 5-hydroxymethyluracil mispaired with guanine in DNA of *Escherichia coli* MutM, Nei and Nth DNA glycosylases. *Nucleic Acids Res.* 31 (4), 1191-1196.

[Review articles]

1. Kino, K., Sugiyama, H. (2005). UVR-induced G-C to C-G transversions from oxidative DNA damage. *Mutat. Res.*, 571, 22-42.
2. 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

The objective of our research is to elucidate the molecular and cellular mechanisms by which inflammatory responses are regulated. We believe that such studies will help us not only to understand the basic principles governing inflammation, but also to develop improved therapies for inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis (RA), a well-studied representative of systemic inflammatory and auto-immune diseases. Three projects have been carried out during the past year: (1) analysis of the mechanisms by which hyaluronan (HA) regulates inflammatory responses in RA synovial cells; and (2) structural and functional analyses of guinea pig CR3, which acts as an HA binding protein; (3) analysis of the mechanism by which anti-allergic agents regulate giant granule formation and cellular function in granulocyte.

Hyaluronan is a large glycosaminoglycan consisting of repeating disaccharide units of D-glucuronic acid and N-acetyl-D-glucosamine. It is a ubiquitous extracellular matrix (ECM) component, present in the skin, articular cartilage and synovial fluid. The molecular size of HA in synovial fluid has been estimated to be more than several million Daltons. HA plays a critical role not only in the construction of the ECM, but also in biological processes such as wound healing, embryonic development and tumor growth, by providing a provisional matrix that supports cellular adherence and migration, whereby a variety of cellular functions are regulated.

High molecular weight HA in articular cartilage and synovial fluid has been shown to be important for lubrication of joints and the protection of cartilage. However, it has been observed that in some inflammatory joint disease such as RA, the molecular size

and concentration of HA in synovial fluid decrease. Several studies have suggested that high and low molecular weight HA exhibit different biological effects on cells and in tissues; high molecular weight HA is anti-inflammatory and lower weight HA is inflammatory. In our previous studies on the anti-inflammatory and analgesic actions of HA in RA synovial cells, we have found that: (1) high molecular weight HA inhibits spontaneous, interleukin-1 (IL-1)- or low molecular weight HA- induced PGE₂-generation in a dose- and molecular weight-dependent manner; 2) the inhibition of PGE₂ generation by high molecular weight HA was resulted from the inhibition of p38 MAP kinase activation which is required for the expression of the mRNA for cyclooxygenase-2 (COX-2). These facts suggest that a decrease in the concentration and molecular size of HA in synovial fluid may contribute to the development and progression of pathological symptoms in RA. Indeed, the treatment of RA patients with intra-articular administration of exogenous high molecular weight HA has resulted in long-term improvement in RA symptoms: suppression of synovitis, pain-relief, and protection from cartilage degradation in arthritic joints. In addition, it has been observed that the greater the molecular weight of HA, the stronger the therapeutic effect.

Additional evidence suggests that the biological actions of HA are mediated by interaction with a number of cell-surface and extracellular HA binding proteins. These include CD44, RHAMM, Link protein and TSG-6. There is no doubt that the intracellular signaling via HA binding proteins on the cell surface can modify the intracellular signaling elicited through receptors for various types of pro-inflammatory cytokines and other inflammatory stimuli. However, the precise mechanisms for the cross-talk that occurs between HA binding proteins and other receptors for inflammatory stimuli are still not well understood. Furthermore, the reason why large and small HA molecules exhibit different biological effects is not clear. Therefore, we have carried out two projects, as described below.

I. Analysis of the mechanism by which HA regulates inflammatory responses in RA synovial cells.

Investigators: Hiromi Nochi and Koichi Tamoto

In this study, the effects of HA on the expression of mRNA for COX-2 and aggrecanase-1 (ADAMTS4) were analyzed. The HAs used were: HA80 (MW 800,000) and HA190 (MW 1,900,000) both of natural origin; and HA600 (MW 6,000,000) which is a chemically cross-linked polymer of HA80.

We found that IL-1-induced expression of the mRNA for COX-2 and ADAMTS4 in RA synovial cells is inhibited by HA in a molecular weight-dependent manner, up to MW 1,900,000.

However, HA600 has little effect on COX-2 and ADAMTS4 mRNA expression, but augmented IL-1-induced ADAMTS4 mRNA expression.

These results suggest that the binding of HA600 (a chemically cross-linked polymer of HA80) to HA binding protein on the cell surface may trigger intracellular signaling by which the expression of mRNA for ADAMTS4 is enhanced. It is thus suggested that the high molecular weight HA of natural origin, but not the chemically cross-linked HA, should be used for clinical treatment of arthritis and osteoclasia.

In the study described above, we did not assess the details of the intracellular signaling mechanism by which mRNA expression of COX-2 and ADAMTS4 are regulated through HA receptors. Such studies are now underway.

II. Structural and functional analyses of guinea pig CR3, which acts as an HA binding protein.

Investigators: Hiromi Nochi and Koichi Tamoto.

The complement receptor type 3 (CR3) is a hetero-dimeric molecule consisting of the α and the β subunits; it is involved in leukocyte adhesion reactions through its binding to a variety of ligand molecules, including iC3b, fibrinogen, factor X, ICAM-1, β -glucan, lipopolysaccharide, and heparin. Recently, we have found that guinea pig CR3 can act as an HA binding protein. However, the localization of the ligand binding site on this molecule has not been studied. Since the amino acid sequences of the α and the β subunits were not clear, we first analyzed the primary structure of the CR3 α subunit and compared it with that of the human CR3 α subunit.

We found that the guinea pig CR3 α subunit, but not the human CR3 α subunit, possesses a BX₇B motif. The BX₇B motif has been known to be involved in the HA binding activity of the RHAMM molecule. Other HA binding structures such as the Link module that is shared by most HA binding proteins was not found on the guinea pig or human CR3 α subunit. These results suggest the possibility that guinea pig CR3 but not human CR3 may use the BX₇B motif of the α subunit in the interaction with the HA molecule, although further studies of the molecular characteristics of guinea pig CR3 will be required to clarify this point.

III. Analysis of the mechanism by which anti-allergic agents regulate leukocyte functions through giant granule formation.

Investigators: Yoshimitsu Kiriya, Hiromi Nochi and Koichi Tamoto.

The degranulation of leukocyte is an important process to induce allergic and inflammatory responses. During a course of study to analyse action mechanisms of anti-allergic agents, we found that certain agents induced giant granules formation in leukocyte. Furthermore, it was found that the formation of giant granules was correlated with inhibition of inflammatory stimuli-induced $[Ca^{2+}]_i$ increase and degranulation.

Therefore, it would be possible 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 are currently underway.

Publications

* 2003-2007

[Original papers]

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 I₂ 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., Iwate 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).

2003

1. Ohta H., Sato K., Murata N., Damirin A., Malchinkhuu E., Kon J., Kimura, T., Tobo M., Yamazaki Y., Watanabe T., Yagi M., Sato M., Suzuki R., Murooka H., Sakai T., Nishitoba T., Im DS., Nochi H., Tamoto K., Tomura H., Okajima, F. (2003). Ki16425, a subtype-selective antagonist for EDG-family lysophosphatidic acid receptors. Mol. Pharmacol., 64, 994-1005.

[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

2001-2003 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 β -amyloid peptide) are currently under way.

Publications

* 2003-2007

[Original papers]

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 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 Ca²⁺ which enhances neurite outgrowth in PC12 cells via the activation of 5-HT₃ 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 β -amyloid precursor protein and its effect on A β 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 δ 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 δ 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

Laboratory of Neurobiophysics

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., 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 γ -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 GluR2 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-Mg²⁺ 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.

2003

1. Takatsuki, K., Kawahara, S., Kotani, S., Fukunaga, S., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2003). The hippocampus plays an important role in eyeblink conditioning with a short trace interval in glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice. *J Neurosci* 23, 17-22.
2. Kotani, S., Kawahara S., and Kirino, Y. (2003). Trace eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs, *Eur J Neurosci* 17, 1445-1454.
3. Watanabe, S., Inoue, T., and Kirino, Y. (2003). Contribution of excitatory chloride conductance in the determination of the direction of traveling waves in an olfactory center. *J Neurosci* 23, 2932-2938.
4. Sumioka, A., Imoto, S., Martins, R. N., Kirino, Y., and Suzuki, T. (2003). XB51 isoforms mediate Alzheimer's β -amyloid peptide production by X11L-dependent and -independent mechanisms. *Biochem J* 374, 261-268.
5. Takehara, K., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2003). Time-dependent reorganization of the brain components underlying motor memory retention. *J Neurosci* 23, 9897-9905.
6. Ito, I., Watanabe, S., Kimura, T., Kirino, Y., and Ito, E. (2003). Negative Relationship between Odor-Induced Spike Activity and Spontaneous Oscillations in the Primary Olfactory System of the Terrestrial Slug *Limax marginatus*. *Zool Sci* 20, 1327-1335. [Zoological Science Award 受賞]
7. Ito, I., Watanabe, S., Kimura, T., Kirino, Y., and Ito, E. (2003). Distributions of Gamma-Aminobutyric Acid Immunoreactive and Acetylcholinesterase-Containing Cells in the Primary Olfactory System in the Terrestrial Slug *Limax marginatus*. *Zool Sci* 20, 1337-1346. [Zoological Science Award 受賞]
8. Araki, Y., Tomita, S., Yamaguchi, H., Miyagi, N., Sumioka, A., Kirino, Y., and Suzuki, T. (2003). Novel Cadherin-related Membrane Proteins, Alcadeins, Enhance the X11-like Protein-mediated Stabilization of Amyloid-Protein Precursor Metabolism. *J Biol Chem* 278, 49448-49458.
9. Kotani, S., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2003). Purkinje cell activities during learning a new timing in classical eyeblink conditioning. *Brain Res* 994, 193-202.
10. Kubota, T., Tokuno, K., Nakagawa, K., Kitamura, Y., Ogawa,



- H., Suzuki, Y., Suzuki, K., and Oka, K. (2003). Na⁺/Mg²⁺ transporter acts as a Mg²⁺ buffering mechanism in PC12 cells", *Biochem Biophys Res Commun* 303, 332-336.
11. Mizutani, K., Shimoi, T., Kitamura, Y., Ogawa, H., Oka, K. (2003). Identification of two types of synaptic activity in the earthworm nervous system during locomotion. *Neuroscience* 121, 473-478.
12. Kitamura, Y., Ogawa, H., and Oka, K. (2003). Real-time measurement of nitric oxide using a bio-imaging and an electrochemical technique. *Talanta*, 61, 717-724.

[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

Yutaka Naitoh, Ph. D.

Guest Visiting Professor since 2006

Zhu Xiaoming, Ph.D.

Postdoctoral Fellow since 2007

Takayoshi Masuoka

Graduate student of Okayama University since 2007

Keiko Tokumaru

Research Assistant since 2006

Yoko Tominaga

Research Assistant since 2006

Research

Since the expansion of the Institute of Neuroscience, Tokushima Bunri University April, 2007, all the staffs have been appointed joint members of the institute and have been involved in a collaborative research project aiming at etiology and early diagnosis of Alzheimer disease based on our expertise described below.

Our research is 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 β_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 β_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_A receptors in Purkinje cells (Saitow et al., 2004; Ono et al., 2006).

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_B receptors and Group I type metabotropic glutamate receptors (mGluR1); GABA released from interneurons acts on GABA_B 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_B 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_A 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

* 2003-2007

[Original papers]

2007

1. Kajiwara, 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.

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.

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.
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.

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 AT20 murine pituitary tumor cells. *Biophys J* 86, 565-575.



2003

1. Iwamoto, M., Allen, R. D. and Naitoh, Y. (2003) Hypo-osmotic or Ca²⁺-rich external conditions trigger extra contractile vacuole complex generation in *Paramecium multimicronucleatum*. *J. Exp. Biol.* 206, 4467-4473.

[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.



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_{aq}^- . To pursue the reaction of $\cdot\text{OH}$, the following methods of $\cdot\text{OH}$ formation are utilized: chemical reagent systems (Ti^{3+} , $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{Ti}^{4+}$, Fe^{3+}), UV irradiation system ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{h}\nu \rightarrow 2 \cdot\text{OH}$), 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 N_2O -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.

Publications

* 2003-2007

[Original papers]

2007

1. Maeda, H., Wada, S., Ikeguchi, M., Minoura, N., Ueki, S. and Arata, T. (2007). Degradation of DNA into 5'-monodeoxy-ribonucleotides in the presence of $\text{Mn}(2+)$ 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.

2003

1. Arata, T., Nakamura, M., Akahane, H., Aihara, T., Ueki, S.,

Sugata, K., Kusuhara, H., Morimoto, M. and Yamamoto, Y. (2003). Orientation and motion of myosin light chain and troponin in reconstituted muscle fibers as detected by ESR with a new bifunctional spin label. *Adv. Exp. Med. Biol.* 538, 279-283.



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 immunotargeting of liposome to tumor and endothelial cell expressed membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP).

Publications

* 2003-2007

[Original papers]

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. Atobe, 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. 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

1. Ohnishi, A., Yano, Y., Ishibashi, T., Katube, T., and Oguma, T. (2005). Evaluation of bayesian predictability of Vancomycin concentration using population pharmacokinetic parameters

Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

- 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). 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.
- 2003**
1. Wajima, T., Fukumura, K., Yano, Y., and Oguma, T. (2003). Prediction of human pharmacokinetics from animal data and molecular structural parameters using multivariate regression analysis : Volume of distribution at steady state. *J Pharm Pharmacol* 55, 939-949.
 2. Wajima, T., Fukumura, K., Yano, Y., and Oguma, T. (2003). Prediction of human pharmacokinetics from animal data and molecular structural parameters using multivariate regression analysis : Oral clearance. *J Pharm Sci* 92, 2427-2440.
 3. Ishibashi, T., Yano, Y., and Oguma, T. (2003). Population pharmacokinetics of platinum after nedaplatin administration and model validation in adult patients. *Br J Clin Pharmacol* 56, 205-213.
 4. Kato, Y., Haraguchi, K., Yamazaki, T., Ito, Y., Miyajima, S., Nemoto, K., Koga, N., Kimura, R., and Degawa, M. (2003). Effects of polychlorinated biphenyls, Kanechlor-500, on serum thyroid hormone levels in rats and mice. *Toxicol Sci* 72, 235-241.
 5. Kato, Y., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Ito, Y., Yamazaki, T., Fujii, A., Iyanagi, T., Kimura, R., and Degawa, M. (2003). Species difference among mice, hamsters, rats and guinea pigs in Kanechlor-500-induced alterations of serum thyroid hormone level. *Organohalogen Compds*, 64, 316-319.
 6. Kato, Y., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Yamazaki, T., Ito, Y., Fujii, A., Shiga, A., Shoji, A., Iyanagi, T., Degawa, M., and Kimura, R. (2003). Species difference among mice, hamsters, rats and guinea pigs in 2,2',4',5,5'-pentachlorobiphenyl and 2,2',3',4',5,6-hexachlorobiphenyl-induced alterations of serum thyroid hormone level. *Organohalogen Compds*, 64, 332-335.
 7. Koga, N., Kuroki, H., Haraguchi, K., Kanamaru, T., Kato, Y., and Kimura, R. (2003). Metabolism of 2,3',4,4'-pentachlorobiphenyl in hamsters. *Fukuoka Acta Medica* 94, 174-182.
- [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. 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, Springer-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

Yoshihisa Sei

Research Associate since 2004

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 ionizing problems, stability of the compounds and the existence of impurities.

We develop some new techniques to overcome these problems by using newly equipped FT-ICR mass spectrometer.

Publications

* 2003-2007

2007

1. Kuzuhara, T.; Tanabe, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suganuma, M.; and Fujiki, H. Synergistic Effects of Multiple Treatments, and Both DNA and RNA Direct Bindings on, Green Tea Catechins *Molecular Carcinogenesis* 46:640-645.
2. Kobayashi, K.; Kitagawa, R.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Suematsu, T.; Sei, Y.; and Yamaguchi, K. Orientation Isomerism Controlled by the Difference in Electronic Environments of a Self-Assembling Heterodimeric Capsule *J. Org. Chem.*, 72, 3242-3246.

2006

1. Nagao, Y., Miyamoto, S., Miyamoto, M., Takeshige, H., Hayashi, K., Sano, S., Shiro, M., Yamaguchi, K., Sei, Y., Highly Stereoselective Asymmetric Pummerer Reactions That Incorporate Intermolecular and Intermolecular Nonbonded S...O Interactions *J. AM. CHEM. SOC.* 128, 6768-6769
2. Yamanaka, M., Yamada, Y., Sei, Y., Yamaguchi, K., and Kobayashi, K., Selective Formation of a Self-assembling Homo or Hetero Cavitand Cage via Metal Coordination Based on Thermodynamic or Kinetic Control *J. AM. CHEM. SOC.* 2006, 128, 1531-1539
3. Kuzuhara, T., Sei, Y., Yamaguchi, K., Suganuma, M., and Fujiki, H., DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 281, No25, 17446-17456
4. Kato, N., Mita, T., Kanai, M., Terrien, B., Kawano, M., Yamaguchi, K., Danjo, H., Sei, Y., Sato, A., Furusho, S., and Shibasaki, M. Assembly State of Catalytic Modules as Chiral Switches in Asymmetric Strecker Amino Acid Synthesis *J. AM. CHEM. SOC.* 2006, 128, 6768-6769

2005

1. Shikii, K.; Seki, H.; Sakamoto, S.; Sei, Y.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. 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.
2. Li, H. S.; Huang, P. H.; Yu, Y. S.; Li, Z. Y.; Huang, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. Self-assembly of coordination molecular baskets as inorganic analogues of cyclotrimeric CTV *Delton Trans.*, 2346-2348.
3. Metori, K.; Sei, Y.; Kimura, Y.; Ozawa, T.; Yamaguchi, K.; Miyake, M. 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.*, 1029-1033.
4. Horiuchi, Y.; Gnanadesikan, V.; Ohshima, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. 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.
5. Sei, Y.; Shimotakahara, S.; Ishii, J.; Shindo, H.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Tashiro, M. Observation of Waters Bound to a Protein Using Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry *Anal. Sci.*, 21, 449-451.

2004

2003



SENKA Endowed Laboratory of Practical Drug Discovery and Development

Staff

Kentaroh Yamaguchi, Ph.D

Professor (Analytical Chemistry)

Masahiko Kanagawa

Research Associate since Oct. 2006

Makoto Yoshida, Ph.D

Research Associate since Oct. 2005

Natsuko Yamashita

Research Assistant since March. 2007

The History of our Laboratory

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, Danjo 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.

Summary of Study

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.



Staffs

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 aims and scopes

Our final goal is the integrative understanding of the pathogenesis of human diseases from molecular to individual level. 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 about 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". 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, immunohistochemistry 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.

Task of Histopathology division can be divided into the following categories: 1) Histopathological analyses of gene-manipulated animals such as transgenic mice and distinct gene knock-out mice; 2) Histological analyses of various tissues of experimental animals

using the method of experimental pathology to search for functional roles of molecules, most of which were newly identified by the researchers in the institute; 3) Histopathological analyses of surgical or autopsy materials to confirm the expression and to estimate the functional roles of molecules that are studied in each research project. The first category includes analyses of R-Ras GAP mutated mice. By the histopathological analyses of these mice, we confirmed particular phenotypic changes in various organs, some of which are considered to be good experimental models of human diseases. The second category includes analyses for functional roles of following molecules: lipidosin and Bcl-2 proteins. Through the histopathological analyses combined with biochemical or molecular biological analyses, we try to gain an insight into the functional roles of each molecule and hints for further analyses. The third category includes the histopathological analyses of biopsy materials from patients of Duchenne muscular dystrophy with respect to the functional significance of type IV collagen. 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.

Mdx mice bear naturally occurring mutation of dystrophin gene that encodes a key sarcolemmal protein and are considered to be an animal model of Duchenne muscular dystrophy (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. Hashimoto (Department of Regenerative Medicine, National Institute for Longevity Sciences, National Center for Geriatrics and Gerontology) et al generated mdx/Pax7 double knockout mice by mating mdx mice and Pax7 knockout mice to examine this point. 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 to examine a significance of muscle regeneration in pathogenesis of fatal muscle atrophy.

2. Functional role of a novel acyl CoA-synthetase, lipidosin, as a modifier brain lesion.

Hashimoto (Department of Regenerative Medicine, National Institute for Longevity Sciences, National Center for Geriatrics and Gerontology) et al reported a novel long-chain acyl-CoA synthetase, lipidosin, which is an 80 kDa protein and is a mammalian homologue of *Drosophila* bubblegum. Bubblegum mutant exhibits neurodegeneration and accumulation of very long chain fatty acids (VLCFA), which resemble pathological findings in human disease X-linked adrenoleucodystrophy (ALD). ALD gene product adrenoleuco dystrophy protein (ALDP)-deficient mice exhibit accumulation of VLCFA, but failed to express neurodegenerative changes observed in ALD. Thus, functional loss of ALDP requires additional mediator(s) to induce ALD-specific histopathological lesions. Lipidosin seems to be a possible candidate of such mediator(s). In contrast to ubiquitous distribution of ALDP in systemic organs, lipidosin is exclusively expressed in the brain, adrenal gland, and testis of mouse by our previous study of Northern and Western blot analyses. Lesions of these organs in ALD are considered to be responsible for its symptoms such as neurological deficits, Addison's disease and male infertility. We conducted immunohistochemical analysis of cellular localization of lipidosin in these organs of rat by using a panel of specific antibodies. Light microscopic immunohistochemistry showed that lipidosin-immunopositive cells were ubiquitously distributed and were denser in the gray matter than in the white matter in the brain. Lipidosin immunoreactivity was colocalized with GFAP immunoreactivity, but not with ubiquitin C-terminal hydrolase 1 (UCHL-1 = PGP9.5) immunoreactivity, a neuronal marker, and lipidosin-producing cells detected by an antisense probe specific for lipidosin mRNA were also GFAP-immunopositive. These data together with Western blot analysis of primary cultured astrocytes indicate that lipidosin is expressed in astrocytes. Immunoelectron microscopic analysis revealed that lipidosin immunoreactivity was widely distributed from perivascular endfeet to perisynaptic processes without being limited to peroxisomes. Western blot analysis revealed that the expression of lipidosin in

the brain tends to increase postnatally, suggesting its correlation with neural development. Lipidosin immunoreactivity was much increased in astrocytes in the area of remyelination following experimental demyelination induced by the administration of cuprizone to mice. These data suggest that lipidosin was involved in fatty acid metabolism during reconstruction of the myelin sheath. Part of the results was published in *J Neurosci Res*.

3. Functional analysis of p45Bcnt protein.

Recent progress in the analysis of the human genome has revealed that the human genome contains many repeated accounting for at least 50% of the human genome. Most human repeated sequences are derived from transposable elements. Gene duplication mediated by the transposable elements is one of the major ways by which organisms can generate new genes. Iwashita (Department of Pharmacy, Iwaki Meisei University) et al reported that p97Bcnt gene (*bcnt*^{p97}) includes the region derived from a repeated sequence in the middle of the molecule and was created by duplication of evolutionally conserved *bcnt* gene (*bcnt*) among species. *Bcnt*^{p97} is interesting in that it seems to gain a new function by an insertion of a part of Retrotransposable element-1 (RTE-1), which belongs to long interspersed nuclear element (LINE), into the amino acid coding region. While ruminants have both *bcnt* and p97**bcnt** genes, human or mouse have only *bcnt* gene. Bcnt (p45Bcnt) and p97Bcnt proteins are structurally similar, but have some distinct features. Human or mouse Bcnt protein lacks a part of RTE-1 but has a highly conserved 82 amino acid region at the C-terminus, which is not present in p97Bcnt. In addition, p97Bcnt protein includes two intramolecular repeat (IR) units at the C-terminus, whereas human or mouse Bcnt protein contains only one IR unit in the middle of the molecule.

Since the function of these proteins and their relationship are not clear, we analyzed their expression pattern in the rat and goat tissues by the immunohistochemistry and Western blotting. In the rat, Western analysis showed that Bcnt protein was strongly expressed in the brain and testis and that their amounts increased along with postnatal development. Immunohistochemical analysis showed that Bcnt protein was expressed in spermatogenic cells and Leydig cells of the testis. Interestingly, Bcnt protein in Leydig cells, which secrete testosterone, started to express around postnatal 4 weeks, coincident with sexual maturation, and was strongly expressed in adult mice. In the brain, Bcnt protein was expressed in the soma and processes of astrocytes. Bcnt protein was very strongly expressed in Bergmann glia, a type of astrocytes, in the cerebellum and the amount increased along with development of Purkinje cell dendrites. Astrocytes bear important functional roles in supporting and organizing synapses, thus by maintaining efficient signal transfer between neurons. For example, during postnatal cerebellar development, postmitotic external granule cells attach processes of Bergmann glia and migrate to the internal



granule cell layer. Expression of Bcnt protein increased along with central nervous system development with a plateau around postnatal 4 weeks in the cerebral cortex and 8 weeks in the cerebellum. These results raise the possibility that Bcnt protein is involved in the maturation processes of the neuronal network. In addition, Diekwisch *et al.* reported that mouse Bcnt protein may be involved in teeth development, because mouse Bcnt protein was strongly expressed during organization of dental lamina. Bcnt protein may be an important functional molecule in organogenesis and morphogenesis. For the analysis of the functional roles of Bcnt protein, we are preparing an experimental system of RNAi to inhibit the expression of Bcnt protein, which will be applied to a primary culture of astrocyte and a slice culture of the cerebellum.

4. Functional analysis of R-Ras GAP as a regulator of Ras signaling.

Ras GTPase-activating proteins (GAP) are negative regulators of Ras that convert active Ras-GTP to inactive Ras-GDP. R-Ras GAP is a membrane-associated molecule with stronger GAP activity for R-Ras, an activator of integrin, than H-Ras. To clarify the physiological role of R-Ras GAP, Iwashita (present address: Department of Pharmacy, Iwaki Meisei University) *et al.* generated mice that express mutant Ras GAP with knocked-down activity. More than 150 heterozygotes have been bred, and all have grown normally with average life span, indicating that the truncated R-Ras GAP molecule does not interfere with proper Ras signaling. However, no viable *RGAP^{-/-}* offspring were born from R-Ras *gap^{+/-}* intercrosses, raising the possibility that R-Ras *gap* is essential for embryonic development. We found that homozygotes die at E12.5-13.5. All homozygotes, more than 50, dissected at E13.5 showed massive subcutaneous and intraparenchymal bleeding, while no heterozygotes showed such findings. Some homozygote embryos dissected at E12.5 showed hemorrhaging in the brain and/or rump. No increased apoptosis and neural degeneration were observed in homozygotes of R-Ras GAP embryo, which were described in p120GAP KO mice. As R-Ras *gap* is highly expressed in the brain, and severe hemorrhaging occurs frequently in the brains of homozygotes, we examined brain blood vessels by electron microscopy. We observed that the adherens junctions between capillary endothelial cells were less developed in homozygotes as compared with heterozygous or wild-type mice. Thus, the possible explanation for the massive hemorrhaging in homozygotes is increased permeability of blood vessels due to underdeveloped adherens junctions between endothelial cells as detected in the brain. These results show essential roles of R-Ras GAP in development and differentiation suggesting that its expression is needed for embryonic development of blood vessel barriers,

R-Ras GAP is down-regulated during neurite formation in rat

pheochromocytoma PC12 cells by nerve growth factor (NGF), which is blocked by the transient expression of R-Ras *gap* or dominant negative R-*ras* cDNA. By establishing a PC12 subclone that stably expresses exogenous R-Ras GAP, it was found that NGF reduced endogenous R-Ras GAP but not exogenous R-Ras GAP, suggesting that down-regulation of R-Ras GAP occurs at the transcription level. Though it was suggested that down-regulation of R-Ras GAP facilitates NGF-induced neurite formation of PC12 cells via maintaining activated R-Ras, we could not examine the effects of loss of function of R-Ras GAP on the neurite formation *in vivo* due to the embryonic lethality of mutant mice.

We were requested to submit a review on the functional role of R-Ras and were accepted for publication in *Molecular Biosystems*.

6. 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 7days 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 48hours after plating. Electron microscopic analysis revealed enriched actin microfilaments in cellular processes at this stage. 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.

Publications

* 2003-2007

[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, Ichiyanagi Y, Morone N, Song S.-Y., Hatanaka T, Yuasa S, and Setou M. Functionalized ultrananoparticle 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 bulbolectomy-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, lipidosis, 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 (*bcn⁹⁷*) 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.

2003

1. Furukawa Y., Hashimoto N., Yamakuni T., Ishida Y., Kato C., Ogashiwa M., Kobayashi M., Kobayashi T., Nonaka I., Mizusawa H. and Song S.-Y. (2003) Downregulation of an ankyrin repeat-containing protein, V-1, during skeletal muscle differentiation and its re-expression in the regenerative process of muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 13, 32-41.
2. Migishima F., Suzuki-Migishima R., Song S.-Y., Kuramochi T., Azuma S., Nishijima M. and Yokoyama M. (2003) Successful cryopreservation of mouse ovaries by vitrification. *Biol Reprod* 68, 881-887.
3. Ishimi Y., Okayasu I., Kato C., Kwon H.-J., Kimura H., Yamada K. and Song S.-Y. (2003) Enhanced expression of Mcm proteins in cancer cells derived from uterine cervix. *Eur J Biochem* 270, 1089-1101.
4. Yuyama K., Yamamoto H., Nakamura K., Nishizaki I., Yamakuni T., Song S.-Y., Sora I., Nagatsu T. and Yamamoto T. (2003) Overexpression of V-1 prevents NO-induced cell death: involvement of enhanced tetrahydrobiopterin (BH₄) biosynthesis. *J Neurosci Res* 72, 716-725.
5. Migishima F., Oikawa A., Kondo S., Ema H., Morita Y., Nakauchi H., Yokoyama M., Song S.-Y., Nishijima M., Okabe M. and Shinohara N. (2003) Full reconstitution of hematopoietic system by murine umbilical cord blood. *Transplantation* 75, 1820-1826

徳島文理大学 香川薬学部

教育・研究年報

第2号

2008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