

教育・研究年報

創刊号

2006 年



徳島文理大学 香川薬学部

教育・研究年報

創刊号

2006 年

徳島文理大学 香川薬学部

学 部 年 報 の 発 行 に あ た っ て

徳島文理大学 学長 桐野 豊

大学教員の職務は大きく分けて、教育、研究、大学管理運営、及び、社会貢献の4つがあるということは、世界の大学で共通に認識されているところです。

言うまでもなく、大学の本領は研究に基づく教育と教育に刺激された研究にあります。そして、そのような活動が活発に行われるためには、教育研究を担う教員自身が大学の管理運営にも関与せざるを得ません。また、大学における研究成果の社会への還元や社会のニーズに応える活動が要請されるようにもなりましたが、これは論文発表以外の形での、教育・研究活動の発表の一形態と考えることもできます。

さて、大学がその使命を果たすためには、各教員が、上記4つの職務において、どのような活動を行っているのか、自己点検し、その結果を公表することが必須であります。私は、2006年4月に学長に就任してすぐに、全ての学部にて年報の刊行をお願いいたしました。8学部25学科からなる総合大学である徳島文理大学においては、年報の刊行によって、教職員が互いの専門領域やその他の活動状況を知ることが出来、研究はもとより様々な分野・局面において協同作業が可能となります。これは、「自立協同」という本学の建学精神に沿った活動を展開する上で、必須の条件整備であります。また、このような年報刊行という形での自己点検は、社会から様々な支援を頂いている大学が社会に対して説明責任を果たすための重要な営為であります。本学に在籍する学生さんの保護者や同窓生の方々、また関連する産業界の方々の求める情報が掲載されているものと期待しております。

以前より、研究活動の評価は、たとえば学術雑誌への論文発表等を通じて、多くの大学で行われてきました。しかしながら、大学の最重要の使命は教育であるという認識が広まり、教育活動の評価の試みも徐々になされてきておりますが、未だその手法は確立されてはおりません。この年報の刊行がそのような手法の確立の一助になることも期待したいと思います。

最後になりましたが、年報刊行に当たり大変ご尽力いただきました各学部年報刊行委員会の委員に対しまして、またご協力いただいた全ての教職員に対しまして、厚く御礼を申し上げます。

香川薬学部年報創刊号の発刊にあたって

徳島文理大学香川薬学部 学部長 嶋本典夫

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19年3月現在、予定されていた18講座と1研究所の全てが揃い、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。そこで、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、創刊号として発刊することと致しました。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欲しいと思います。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。

目 次

学部年報の発行にあたって	学長	桐野 豊
香川薬学部年報創刊号の発刊にあたって	学部長	嶋本 典夫
I. 香川薬学部概況		
➤ 沿革・組織	1
➤ 教育理念と現況	3
➤ 授業科目（学部・院）	5
➤ 主要諸元		
◇ 主要機器リスト（中央機器室、講座別）		15
◇ 施設面積、図書館、職員数、学生数		18
II. 各講座の教育・研究業績概況		
医療薬学講座	21
生薬・天然物化学講座	25
解析化学講座	35
有機物理化学講座	47
薬事科学講座	53
医薬化学講座	59
生体防御学講座	65
分子薬理学講座	69
薬理学講座	73
製剤学講座	77
機能生物学講座	79
生理化学講座	87
分子生物学講座	93
衛生化学講座	99
生物物理学講座	103
病態生理学講座	115
放射化学講座	119
薬物動態学講座	121
神経科学研究所	127
中央機器室	131
センカ創薬実践科学（寄付講座）	133

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.

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)
-----------	------------

徳島文理大学香川薬学部の教育・研究

I. 教育方針・目標

1. 香川薬学部

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

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

2006年に、現代の高度な薬物治療を担う力量のある薬剤師を養成するために、学校教育法の一部改正がなされ、薬剤師養成のための薬学教育についてはその修業年限が6年となった。そこで、香川薬学部薬学科（入学定員130名）においては6年間の薬剤師養成教育を行い、医療の担い手にふさわしい質の高い薬剤師（医療人）を養成し、時代の要請に応えていく。

また、薬学は習得学問領域が広く、ライフサイエンス分野の基礎を形成する。疾病の予防・治療の将来を展望すると、予防への取り組み強化は必然であり、予防すなわち広義での健康の維持が重要となる。ライフサイエンスは健康維持に関する基礎学問である。歴史的にみて、薬学習得者の、創薬を始めとするライフサイエンス領域（バイオ、食品、化粧品等）への貢献度が高いことを鑑みると、今後もライフサイエンス分野における職業人養成に関して、薬学部に対する社会的要請は必須であると考えられる。さらに、前述の如く、より高度な薬学研究者・技術者が基礎科学振興に重要な役割を果たしてきたことを考慮すると、それら研究者・技術者育成のための基礎を4年間で教育することも薬学部には課せられた使命である。こうした観点から、本学部の4年制薬科学科（入学定員20名）に於いては、専門性の高いライフサイエンス部門の人材養成を目指すとともに、創薬学科の精神を引き継ぎ、将来の薬学を担う研究者・技術者を養成していく。

2. 薬学科、薬科学科

(1) 薬学科

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

① 一般教養の充実

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

② 基礎薬学

薬学が薬という物質と生体との相互作用を研究する学問である以上、薬という物質、及び生体について熟知していなければならない。基礎薬学(物理系、化学系、生物系)は次節の医療薬学を充実させるための文字どおりの基礎、あるいは支えになるので、焦点を絞って(重点的に)行う。

③ 医療薬学

(7) 高度な医療

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

(4) 薬物治療

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

④ 実務実習

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

⑤ 薬事法規・規制

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

(2) 薬科学科

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

① ライフサイエンス部門で活躍できる人材の養成

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

② 薬学研究者・技術者の育成

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

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

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

て「くすり」(創薬の完了)となる。

(a) 疾患の原因同定は最近のバイオ及び情報処理の進歩により、パラダイムシフトが生じている。従って、今後ますます医薬品情報学と呼ばれる学問領域が医薬品開発には重要となる。本学には、工学部に情報システム工学科が設置されており、同科との連携により、医薬品情報学に関する高度な研究・教育を展開する。

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

(c) 医薬品開発過程及び医薬品の市販後においても、医薬品にはその性格上、様々な規制が存在する。それら規制とそれに基づく行政を理解することが重要である。本学には総合政策学部が設置されており、同学部と連携して、医薬品に関する規則や、公共政策に関する研究・教育を推進する。

II. 教育課程の編成の考え方・特色

1. 教育課程編成の考え方

(1) 薬学科

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

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

(2) 薬科学科

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

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

2. 教育課程の特色

(1) 薬学科

- ① 一般教養、医療薬学、実務実習教育を充実させることにより、質の高い薬剤師を養成することを目的とする。
- ② 総合政策学部との連携により、薬事行政に関する教育を

充実させることができる。

- ③ 総合大学であることの利点は、文学部や音楽学部と連携することによって、一般総合科目教育を充実させることが可能となる点である。このことは薬剤師に必要な人間性・社会性を涵養するために大きな利点となる。
 - ④ 実務実習は調整機構を介することにより、医療の担い手に相応しい薬剤師に必要な臨床知識習得を、適切かつ公平に医療機関、薬局と緊密に連携することで達成する。
- (2) 薬科学科
- ① ライフサイエンス基礎科目および薬学専門科目の充実により、専門性の高いライフサイエンス従事者および薬学研究者・技術者を育成することを目的とする。
 - ② 創薬における薬物動態、薬物送達システム(DDS)の教育・研究において同一キャンパス内の「ナノ物質工学科」との連携は、他の大学にない特色である。
 - ③ 総合政策学部との連携により、薬事行政に関する教育を充実させることができる。
 - ④ 総合大学であることの利点は、文学部・工学部と連携して専門の基礎となる一般総合科目教育を充実させることが可能となる点である。このことはライフサイエンスに必要な基礎学問充実に大きな利点となる。

3. 教育方法および履修指導方法

(1) 薬学科

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

(2) 薬科学科

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

香川薬学部 平成18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。

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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
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、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。
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)。
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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
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	1.5 選択	2年生 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 榊飛雄真 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。
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、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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
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。
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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
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	日本薬局方収載の製剤試験法などの一般試験法を学習し、医薬品の品質保証の概念を理解する。
薬剤学	1.5 必修	3年生 後期	加藤善久	医薬品がヒトに投与された後の吸収、分布、代謝、排泄の過程を捉え、薬物と生体との相互作用を深く理解する。
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 後期	牧野悠治 尾熊隆嘉 加藤善久 栗田拓朗 白畑孝明	医薬品の様々な剤形の製剤技術と医薬品が有効性、安全性を保つための生体内動態に関する実験手技を習得する。
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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
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。

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人分の机と机すが用意され、実習の待ち時間などにレポートを書くことも可能です。また4階の前室には薬用植物の原料標本が陳列されており、見学も可能です。
- (6) 学生用の個人ロッカーも完備されています。2階のロッカー室には1008人分のロッカーがあり、全学生が使用するだけの数は用意されています。

大学院 香川薬学研究科創薬科学専攻

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

本学の博士課程(前期2年、後期3年)は学部創設の翌年、平成17年4月に開設され、これと同時に前期課程1名と後期課程2名が入学した。この中で後期課程入学者の中で、1名は顕著な研究成果を挙げたことから平成18年3月に博士後期課程を終了を認め、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、京都大学大学院理学研究科博士後期課程を中退し、平成19年度に本学大学院への入学を希望する学生が入学願書を提出している。

このように徳島文理大学香川薬学部大学院は国公立大学に勝るとも劣らない一流の教授陣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。

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
	助教授	得丸博史	
分子薬理学特論	教授	伊藤康一	2
	助教授	渡邊正知	
生理化学特論	教授	三井洋司	2
	助教授	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	
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
	助教授	藤島利江	
生薬・天然物化学特論	教授	関田節子	2
	助教授	代田修	
構造解析学特論	教授	山口健太郎	2
	助教授	檀上博史	

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
医療薬学特論	教授 助教授	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
臨床薬学特論	教授 助教授	日高慎二 飯原直美	2
生物物理学特論	教授 講師	桐野豊 北村美一郎	2
薬学英语	助教授	得丸博史	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 助教授	嶋本典夫 得丸博史	2
分子薬理学特論	教授 助教授	伊藤康一 渡邊正知	2
生理化学特論	教授 助教授	三井洋司 高橋知子	2
分子生物学特論	教授 講師	宮澤宏 喜納克仁	2
製剤学特論	教授 講師	牧野悠治 栗田拓郎	2
有機物理化学特論	教授 講師	東屋功 富永昌英	2
医薬化学特論	教授 助教授	原山尚 藤島利江	2

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
生薬・天然物化学特論	教授	関田節子	2
	助教授	代田修	
構造解析学特論	教授	山口健太郎	2
	助教授	檀上博史	
医療薬学特論	教授	日高慎二	2
	助教授	飯原なおみ	
薬事科学特論	教授	丸山徳見	2
	講師	大島隆幸	
臨床薬学特論	教授	日高慎二	2
	助教授	飯原直美	
生物物理学特論	教授	桐野豊	2
	講師	北村美一郎	
創薬科学演習 II		配属講座 担当教員	2
創薬化学特別実験 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 L1-COR
表面プラズモン共鳴装置	Biacore3000
質量分析装置 (MS)	AXIMA-QIT/Tof
質量分析装置 (MS)	AXIMA-CFR+
二次元マイクロマトグラフスポットティングシステム	2D-HPLC/AccuSpot
蛍光イメージングスキャナー	Molecular Image FX
個体イメージングシステム	IVIS 50
共焦点レーザースキャン顕微鏡	LSM 510
セルソーター	FACS Aria
フローサイトメーター	FACS Canto
DNAシーケンサー	3130
DNAシーケンサー	3131XL
リアルタイムPCR	Model 7500
DNAマクロアレイ	Fluidics Station 450
マイクロインジェクション	Injection N1 2
マイクロダイセクター	TransferMan Nk2
遺伝子組み換え実験室	封じ込めレベル P3

化学系

一般名	装置名
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE700
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE400
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE400
核磁気共鳴装置 (NMR)	UNITY INOVA500
核磁気共鳴装置 (NMR)	JNM-ECX400
質量分析装置 (MS)	APEXQ-94e

一般名	装置名
質量分析装置 (MS)	JMS-700
質量分析装置 (MS)	JMS-600
単結晶 X線構造解析装置 (SCD)	SMART APEXII
単結晶 X線構造解析装置 (SCD)	SMART 1000
単結晶 X線構造解析装置 (SCD)	AFC-7R
フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR)	FT-IR 6300
可視紫外分光光度計 (UV)	V-560
蛍光分光光度計	FP-6500
円二色性分散計 (CD)	J-820
旋光計	P-1030
元素分析	CHNS/O 2400
示差走査熱量測定装置 (DSC)	DSC822

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)

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

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)

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 (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
287,080 冊 ¹⁾ (5,929) (視聴覚資料：311)	和雑誌： 304 洋雑誌： 320

1) 2006年3月31日現在 登録数

職員数

教授	助教授	講師	助手	実験助手	小計	事務職員	合計
19	11	6	28	1	65	5	70

客員教授	非常勤職員等
2	17

学生数

(2006年5月31日現在)

	学部学生				計	大学院学生					計	合計
	1年	2年	3年	4年		前期課程		後期課程				
						1年	2年	1年	2年	3年		
定員	130 ²⁾ 20 ³⁾	130 ¹⁾	130 ¹⁾	0	410	12	12	4	4	4	36	446
現員	4 ¹⁾ 143 ²⁾ 7 ³⁾	171 ¹⁾	174 ¹⁾	0	499	0	0	1	1	0	2	501

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

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：1984年3月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

助教授 飯原 なおみ 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：1983年3月東京理科大学薬学部薬学科卒業。
 博士（薬学）
 前職：香川大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任

助手 中妻 章 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2001年3月岡山大学大学院自然科学研究科
 博士課程後期修了。博士（薬学）
 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、薬物治療学1、薬学実習4

医療科学1（1.5単位）では、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方法を習得することを目標としている。学生ごとの習得度の把握に努め、要点をまとめた資料を作成して復習に活用するなど、理解の向上が図れるよう配慮している。

医薬品安全性学（1.5単位）では、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の習得を目指している。具体的には、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、代表的な臓器毒性とその対処法などについて、要点を整理した資料を別途作成して学習効果の向上を図っている。

医薬経済学では、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的事項を理解し、現状の問題点を考察する能力を養うことを学習目標にしている。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。なお、本講義は、90分×7コマを担当している。

薬物治療学1では、悪性腫瘍の治療における薬物治療の位置づけを概説できること、代表的な抗悪性腫瘍薬の分類と作用機序ならびに抗悪性腫瘍薬のおもな副作用と対処法について説明できることを学習目標として取り組んでいる。抗悪性腫瘍薬の作用点による分類を行い、代表的な薬物について

作用機序を明示することにより、悪性腫瘍に関する基本的な知識の習得に努めている。なお、本講義は、90分×2コマを担当している。

上記の担当科目については、いずれも総括的評価を行い、学生の習得度を評価した。また、習得度が不十分な学生については、再度基本的な知識に関する確認を行い対処している。

担当科目（飯原）：医薬品情報学、医薬経済学、薬学実習4

医薬品情報学（1.5単位）では、医薬品情報の重要性を理解させ医薬品情報の使用、評価、伝達、創出に必要な知識を習得させることを目的としている。医薬品情報の創出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。

医薬経済学では、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。身近な事例を用いて実際に経済的評価を行うことに取り組んでいる。なお、本講義では、90分×8コマを担当している。

担当科目（中妻）：薬学実習4

薬学実習4（2単位）では、薬剤師として必要な調剤をはじめとする一連の技能・態度の習得を目標としている。各自が体験できるように1回あたり60名程度として、2週間の実習を実施している。また、実習の最終日には、調剤（処方鑑査、薬袋作成、調剤）に関する実技試験を行うことで、修得度不十分な学生について対処している。

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。そこで、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、薬剤耐性をもつヒト神経膠芽腫由来細胞 T98G 細胞または A172 細胞を用い、cisplatin (CDDP)、doxorubicin (DOX) の細胞毒性に対する各種食品成分 (epigallocatechin gallate (EGCG)、kaempferol、naringenin、curcumine) 影響について検討した。その結果、T98G 細胞において curumine を除く成分では、48 時間前処置によって、CDDP の細胞毒性が減弱することがあきらかとなった。また、MRP の基質である calcein の細胞外への排出が用量依存的に有意に増加した。このことから、これら成分は、MRPs による排出に影響を及ぼすことが示唆された。DOX についても同様に試験を行ったところ、MDR1 の阻害、発現抑制の報告がある curumine で処置することで、DOX の感受性が

高くなることが確認された。DOX は、MDR1 および MRPs の両トランスポーターの基質になることが知られているが、これら細胞には MDR1 がほとんど発現していないとの報告があることから、L-buthionine-sulfoximine による前処置を行ったところ IC₅₀ が有意に低下した。したがって、DOX に対する耐性には、glutathione-S-transferase (GST) および MRPs への関与が示唆された。

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）：これまでに私どもは、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損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ることを示しこれら 2 タイプを区別した医療者の介入が必要であることを提案した。他方、がん患者を対象とした研究では、死と直面しているがん患者では治療の継続を願うあまり抗がん剤の副作用を辛抱している場合があることを明らかにし、がん患者においては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示唆した。

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

出版

* 2001 年以降 2006 年まで

[原著論文]

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. 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

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

2004

1. 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., Sugiyama 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 TiO_2 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. 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—分子標的薬剤を中心に—」 *医薬品研究*, 35(3): 133-142.
7. 菅野智子, 松浦幸永, 中妻 章, 橋本 健 (2004). 「健康人におけるローヤルゼリーおよびプロボリスの安全性と DLST に対する反応性」 *健康・栄養食品研究*, 7(2): 83-95.

2003

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 levohydroxine. *J Clin Pharm Ther*, 28: 355-361.
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.

2001

1. Shiraki H., Kawasaki H., Tezuka S., Nakatsuma A., Nawa H., Araki H., Gomita Y., Kurosaki Y. (2001). Triphasic vascular responses to bradykinin in the mesenteric resistance artery of the rat. *Eur J Pharmacol* 433(1), 105-113.
2. Nawa H., Kawasaki H., Nakatsuma A., Isobe S., Kurosaki Y. (2001). Adrenergic nerves mediate acetylcholine-induced endothelium-independent vasodilation in the rat mesenteric resistance artery. *Eur J Pharmacol* 419(2-3), 231-242.
3. 石原 勝, 竹中生昌, 飯原なおみ, 森田修之, 根ヶ山清, 田港朝彦 (2001). 「尿中分離菌の変遷と化学療法剤の関連性について—香川医科大学附属病院開院後 15 年間の推移—」 *新薬と臨床*, 50: 243-250.

[邦文総説・解説等]

1. 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 A B C」 *日本医師会雑誌*, 135: 118-119.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 小林史明, 嶋澤るみ子, 安藤友紀, 日高慎二, 齊藤和幸 (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.
7. 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

*2006 年のみ

1. 中妻 章, 飯原なおみ, 深水啓朗, 鈴木豊史, 伴野和夫, 日高慎二 (2006). 「ヒト神経膠芽腫由来細胞における doxorubicin の抗腫瘍活性に及ぼす植物由来成分の影響」 第 27 回日本臨床薬理学会年会, 11 月, 東京
2. Kawazoe H., Kubo T., Iihara N., Doi C., Fukuoka N., Fujimoto S., Kanaji N., Bandoh S., and Houchi H. (2006). The side effects monitoring of cancer chemotherapy with patients. Importance of communication among the medical care team. 21th Congress of Federation of Asian Pharmaceutical Association, November 18-21, Yokohama, Japan.
3. 河添仁, 久保智美, 飯原なおみ, 土居智明, 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). 「患者参加型化学療法副作用モニタリング—チーム医療におけるコミュニケーション—」 第 45 回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 10 月, 広島.
4. 土居智明, 飯原なおみ, 藤井睦子, 磯部芳江, 高畑 聖, 日高慎二, 福岡憲泰, 芳地 一 (2006). 「適正な薬物治療を目的とした臨床薬剤業務のあり方 (21) —副作用を辛抱するがん患者の心理背景の分析—」 第 16 回日本医療薬学会年会, 9 月, 金沢
5. 中妻 章, 飯原なおみ, 深水啓朗, 鈴木豊史, 伴野和夫, 日高慎二 (2006). 「ヒト神経膠芽腫由来細胞における抗悪性腫瘍薬の効果に及ぼす植物由来成分の影響」 日本薬学会第 126 年会, 3 月, 仙台
6. 河添 仁, 飯原なおみ, 久保智美, 向井栄治, 日高慎二, 福岡憲泰, 芳地 一 (2006). 「癌化学療法施行現場における看護師の認識調査—癌化学療法における病棟薬剤師へのニーズ—」 日本薬学会第 126 年会, 3 月, 仙台
7. 鈴木豊史, 石井陽子, 古石誉之, 深水啓朗, 日高慎二, 伴野和夫 (2006). 「ペンタゾシン坐剤の調製とその薬物放出」 日本薬学会第 126 年会, 3 月, 仙台

社会貢献

日高:

独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員

病院薬剤師会学術講演会特別講演 2006 年 1 月 20 日 高知県

薬剤師会学術研修会特別講演 2006 年 11 月 15 日 香川県さ

ぬき市

飯原：

第7,8,9回EBM (Evidence-Based Medicine) ワークショップ
in 香川 2006年1,5,11月

管理・運営に係ること

日高：教務委員、実務実習委員、就職委員、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・薬事関係法規部会委員、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担当委員

第1回オープンキャンパス 進路相談担当

飯原：学生委員、セクシャルハラスメント防止委員

第4回オープンキャンパス 体験学習担当

中妻：第4回オープンキャンパス 体験学習担当

その他、新聞報道等

1. 飯原らの「服薬コンプライアンスと患者ビリーフ」に関する研究は「Drugs Aging 23 (2006) 191-202」「European Journal of Cancer 42 (2006) 2271-2276」で紹介されている。



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：薬学概論；天然物医薬品（関田分担）

薬の本質と有効性、安全性、品質管理、医療に関わる薬学の使命を正しく認識することを目的に、天然薬物を基にした医薬品開発及び東洋医学における薬物の歴史、供給・流通・安全監視、職域などを学ぶ。薬学の現状を理解し、自らの薬学人としての将来像を描く基礎とする。

担当科目：薬学実習1(C)；講義（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。本講義は薬学実習1(C)実習の理解を補うために、生薬の基原動植物、含有成分、生物活性、流通経路等について学び、薬剤師、研究者として必要な基礎的知識を習得することを目標としている。

担当科目：薬学実習1(C)；実習（代田）

医薬品である漢方薬（漢方処方）を実際に体験学習し、それ

らを構成する生薬の外部形態、内部形態を観察して生薬鑑定の基礎を養うと共に、日本薬局方収載生薬の確認試験、純度試験、定量試験の意義を学び技術を習得する。また、生薬に含まれる化学成分の分離・精製を通じてクロマトグラフ法の原理、手法を理解し、さらに、漢方方剤未知検体について構成生薬の鑑別を行う。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。

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。

平成18年度「特色ある教育研究」・徳島文理大学教育高度化推進事業「若手医療従事者・製薬企業社員との討論会形式によるグループ学習の実施」（岡田）

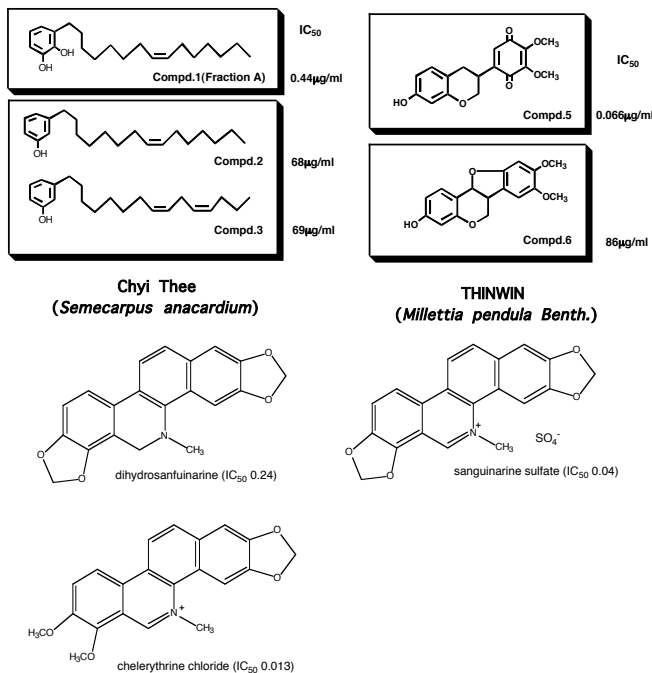
香川薬学部の平成18年度最上級学年は3回生であり、現時点では学部卒業生を持たないことから、現学部生に薬剤師免許取得後の卒後進路に関する情報を身近に見聞する機会を与えて、5年後・10年後への職業人意識、および、現在の学業意識の向上を図ることを目的としたプロジェクトを進めている。若手医療従事者との討論会形式によるグループ学習、ならびに、3回生対象の薬学概論講義との共催で薬系企業社員、独立行政法人職員を招聘し、講演4回を実行した。

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）

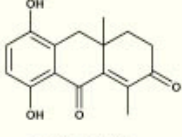
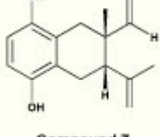
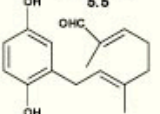
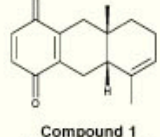
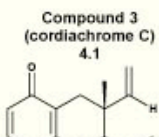
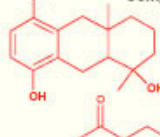
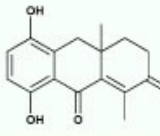
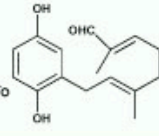


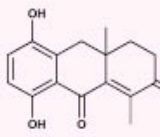
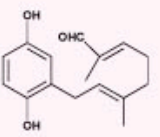
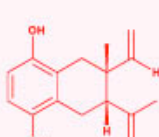
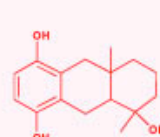
熱帯地域に属する広範囲の国々に発生している感染症であるリーシュマニア症は原虫による寄生虫病でWHO指定の六大熱帯病の一つである。症状により潰瘍型、粘膜型、内臓型と大別されている。最も致死率が高いのは内臓型であるが、

潰瘍型と粘膜型は単独の場合と共存する場合があります皮膚、鼻腔、口腔がおかされ摂食困難で体力を奪われ生命を失う状態に進むことがあります。現在分類されている原虫は 21 種類、媒介昆虫であるサシチョウバエも 10 種類が知られている。また、近年爆発的に流行しているパキスタンでも複数種が報告されている。本疾患は、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。これらの地域に特有の豊富な植物資源の多くは医薬的研究がなされておらず、民間薬として利用されているものでも、その殆どは薬効と活性成分の解明などが未解明のまま残されている。これまで実施した研究の過程で、*in vitro*、*in vivo* で強い活性が認められた植物から活性成分としてグアイアノール型セスキテルペノイド類、樹脂配糖体、アビエタン型ジテルペン類、ベンゾキノロン類、ナフトキノロン類、ベンゾフェナンスリジン型アルカロイド等を分離し構造決定を行った。更にこれらの化合物については誘導体あるいは類縁化合物を合成し構造活性相関を検討した。



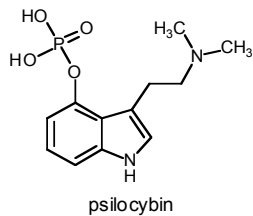
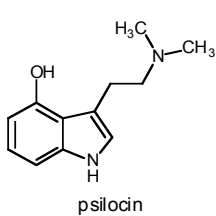
次に、見出した活性成分を基に類似の化学構造を有する植物成分の検討を進めたところ、生薬「紫根」の成分 shikonin 及びそのキラル体 alkanin に強い活性を認めた。この結果に対し、共同研究国ペルーとパキスタン両国から臨床試験を熱望され、日本の「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」を基礎として、shikonin 配合薬として安全性の確認されている漢方製剤「紫雲膏」を用いて 2005 年に両国における臨床試験を開始した。ペルーにおける臨床試験は 2 カ所で行われ、

アンチモン製剤である *N*-methylglucamine antimoniate (Glucantime) を 30 日間投与及び第二選択薬である amphotericin B を投与しても効果が認められなかった患者に紫雲膏の塗布治療を行った。ペルーには皮膚型、発散皮膚型及び粘膜型 *L. braziliensis*、皮膚型 *L. peruviana*、皮膚型 *L. lainsoni*、皮膚型及び粘膜型 *L. guayanensis*、発散皮膚型 *L. amazonensis* が存在し、媒介昆虫のサシチョウバエも *Lutzomia verrucarum*、*L. peruensis*、*L. teiadae*、*L. pescei*、*L. avacuchensis* が発見されている。マラニオン地方のサンペドロ (San Pedro de Cholon) での被検者は 3-50 才のアンデス皮膚型 *L. peruviana* の患者：男性 8 人、女性 4 人であり、いずれもが紫雲膏塗布により病巣に完全な癒痕を形成しバイオプシーにより病変部位とその周辺の細胞に原虫の存在は認められなくなっている。サンマルコス大学 "Daniel A. Carrion" 熱帯医学研究所病院における試験は、*L. peruviana* 患者 13 人、アンデス皮膚型 10 人、アマゾン皮膚型 3 人の 21 人で、リマ市、カハマルカ市、アンカシュ市の出身者が多い。11 人が完治 (アマゾン皮膚型 3 人、アンデス皮膚型 8 人)、1 人が検鏡により改善、8 人が癒痕形成の途中である。パキスタンは *L. major* 等数種の原虫が存在する地域で試験結果は男性 17 人、女性 9 人に対し、完治 3 人、改善 8 人、癒痕形成の途中 2 人、効果なし 1 人である。今後は症例数を増やし、これらの患者の治療過程を詳細に検討する。また、現在行っている皮膚リーシュマニア症以外に粘膜型リーシュマニア症への適応並びにより有効性を高める投与方法の検討や現地で用い易い剤型の検討を行う予定である。2006 年度の検討により、*in vitro* では活性が認められないが *in vivo* で活性が確認された新しいタイプの植物を入手した。微量アッセイ系の改良を検討し、活性成分の分離、構造決定を行い、作用メカニズムの解明を行う。また、アルゼンチン、ミャンマー、ネパール、ブータン等周辺諸国から研究協力が得られ、それぞれの国の薬用植物の提供を受けている。これらを用いて 2006 年にはミャンマーの植物 *Cordia fragrantissima* (ムラサキ科) について 3 種類の新規成分を含む 7 種の化合物を単離し、構造決定を行い、置換基変換による構造活性相関について検討した。この他に、植物エキスのスクリーニング、共同研究者により単離、構造決定された化合物とその誘導体などのアッセイを行った。集められた植物について今後も更なる活性物質の探索と安全性試験の検討を実施する予定である。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

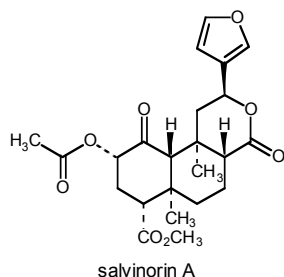
protozoa	Weak	Compound, IC ₅₀ (µg/mL)				Strong
<i>L. major</i>	 Compound 6 81.4	 Compound 7 7.0	 Compound 4 (Allodorin) 5.5	 Compound 1 (cordiachrome A) 4.5	 Compound 3 (cordiachrome C) 4.1	 Compound 5 2.7
<i>L. panamensis</i>		 Compound 6 7.0	 Compound 4 (Allodorin) 6.0		 Compound 5 3.0	 Compound 7 2.0
<i>L. guyanensis</i>	 Compound 6 13.0		 Compound 4 (Allodorin) 5.5		 Compound 7 1.8	 Compound 5 1.8

「植物性違法ドラッグの成分に関する研究」(関田、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、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プ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



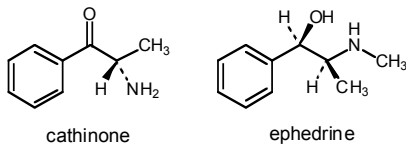
どが今なお売られている。

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。この幻覚性サルビアは日本国内においても売買されるようになってきている。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規制を始めようとしている。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法)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プテンの合成を進めている。

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、定量法及び簡易検知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プテンの合成を行っている。また、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 (2006年度 150万円)



「バイオテクノロジーおよびポストゲノミクスを基盤とした生薬・薬用植物と漢方に関する研究」(関田、岡田)

A. 薬用植物の2次代謝産物生合成に関する分子生物学的・生化学的研究、および、これらを基盤とした有用物質新規生産系の確立に関する研究：天然薬用資源の使用量は、医薬品のみならずサプリメントの原料としてこの数年間で世界的に増大している一方、環境変化、経済変化の影響で資源の枯渇が憂慮されている。漢方薬の原料として重要な麻黄は、産地である中国の砂漠化防止と乱獲により2000年以降、甘草と共に輸出に厳しい制限が設けられている。これら有限な薬用植物資源の有効利用を未来に亘って存続させていくために、薬用植物および天然医薬品成分の効率的生産系の確立を志向したバイオテクノロジーおよびポストゲノミクスを基盤とする形質転換体の作出に関する研究が急進展している。研究遂行には、目的とする二次代謝産物生合成系を触媒する酵素および転写因子等をコードする遺伝子のクローニ

ングと機能解析に関する研究が必須である。植物においてはポストゲノム研究は、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系が分子レベルで解明されつつあるが、二次代謝系遺伝子の発現量は一般的に低いこと、代謝産物の構造の多様性と相まって極めて特異的な酵素反応であることからアッセイ系の確立に相当な労力を有すること等により依然として未解明、あるいは、断片的な理解に留まっている二次代謝産物生合成系が数多く残されている。麻黄に含有されている ephedrine アルカロイドもその一つであることから、生合成に関与する遺伝子群のクローニングと機能解析を目的に研究を開始した。ephedrine はベンゼン環に直鎖状3炭素が結合した C₆-C₃ フェニルプロパノイド化合物類とは異なり、*Ephedra* 属植物に特異的な希少経路によって生合成されるものと考えられている。その生合成の初期段階においてはフェニルプロパノイド化合物類と同様に、アミノ酸 *l*-phenylalanine が *trans*-cinnamic acid へと変換される。この反応を触媒する酵素である PAL (Phenylalanine Ammonia-Lyase) をコードする *pal* 遺伝子 (*Espal*) のクローニングを、*E. sinica* より抽出した mRNA を鋳型として RT-PCR および RACE 法により行い、塩基配列を決定した。その結果、*Espal* の ORF 長は 2166 bp であり、722 アミノ酸 (分子量 79 kDa) をコードすることが明らかとなった。更に、複数クローンの塩基配列解析より、*E. sinica* には少なくとも4種類以上の EsPAL が存在することを明らかにした (EsPAL1-4)。また、分子進化系統解析より、EsPAL は同じ裸子植物であるテダマツ (*Pinus taeda*) 由来 PAL と 77% の最も高い相同性を有していた。これらクローニングした *Espal1-4* 遺伝子をそれぞれ発現ベクターに導入し、大腸菌を宿主として組換えタンパク質を誘導した。組換えタンパク質を精製後、*in vitro* における EsPAL1-4 の機能について詳細な研究を行っているところである。

B. 生薬・薬用植物と漢方を対象としたメタボローム解析：メタボローム (metabolome) とは、生体内で産生される全代謝物の一斉網羅的・包括的分析を目的とした研究領域であるが、分子生物学的データ蓄積量の比較的少ない薬用植物については、研究例は少ない。*Ephedra* 属植物は世界に約 35 種分

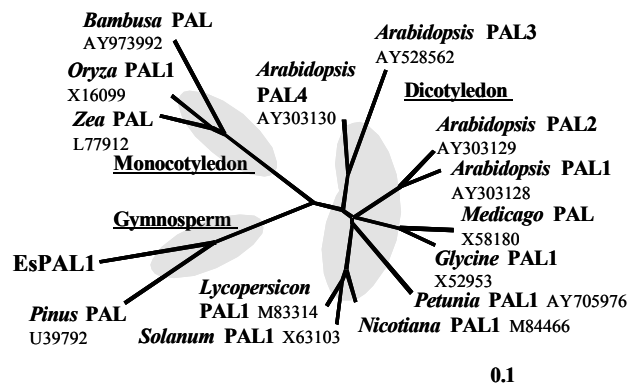


Figure. Phylogenetic Analysis of Plant PALs
The amino acid sequences of plant PALs were phylogenetically analyzed. Plant PALs were shown with DDBJ/GenBank/EMBL accession numbers.

布しているが ephedrine を含む種と含まない種があることから、含有量に差があるとされている種を対象にネパール・Mustang 産 *E. pachyclada*(NPLM)、ネパール・Langtang 産および Jumla 産 *E. gerardiana*(それぞれ NPLT、NPJU)、ペルー産 *E. americana*(EAM)の3種 (*E. gerardiana* については2品種)について、メタボローム解析を行った。UPLC-Q-TOF-MSより得られた TIC を用いた PCA の結果、HPLC 定量で最も ephedrine 系アルカロイド含量の高い NPLM 群、および、比較的含有量の少ない NPLT 群は、それぞれ ephedrine 系アルカロイドが未検出であった NPJU 群および EAM 群と離れた位置に異なるクラスターを形成した。また、NPJU 群と EAM 群とは比較的近い位置で異なるクラスターを形成した。これらの結果は、マオウの各種・各品種における代謝物の多様性が、ephedrine 系アルカロイドのみならずその他の代謝物にも起因していることを示唆していた。そこで、BL-SOM 解析により、PCA において各群の分類に寄与した TIC 上の特異的代謝物ピークを抽出した。特に、NPLM においては ephedrine 系アルカロイド由来のピークが抽出され、定量およびプロファイリングの結果を反映していた。更に、NPLM において分類に寄与したピークは ephedrine 系アルカロイド由来ピーク以外にも複数抽出された。その他各群特異的な複数の代謝物ピークより、マオウの各種・品種における代謝物の多様性は、ephedrine 系アルカロイドだけではなくその他の代謝物にも起因していることが示された。今回の研究を基礎に次の研究課題として、漢方方剤およびその構成生薬を対象としたメタボローム解析を既に進めている。一般に、漢方方剤は複数の単味生薬により構成されている。また、実際に臨床において処方される漢方は、患者の症状や体質を漢方医学的に理解し、特にこの使用目標を「証」という概念の基に定めている。そのため、一種類の漢方方剤の適用例は多岐に

渡り、また、これを処方する医師によっても治療法は様々である。本研究ではメタボロームの手法を用いることにより、個々の生薬に基づいた配合成分を基準として、各漢方処方どのように分類されるのかという点を明らかにしていく。これらのデータを統計学的に処理し、配合成分を基準とした漢方方剤の分類、更には、実際の臨床適用例との相関を明らかにすることを目的として研究を進めている。

厚生労働科学研究費補助金 (2006 年度 150 万円)

共同研究者: A 千葉大大学院薬学研究院; 斉藤和季教授、山崎真己助教授、金沢大薬学部; 御影雅幸教授 B (財) かずさ DNA 研究所; 柴田大輔博士、愛媛女子短大生命科学研究科; 中村由紀子博士、奈良先端大情報科学研究科; 金谷重彦教授、昭和薬科大; 高野昭人助教授・中根孝久講師、千葉大大学院薬学研究院; 斉藤和季教授、山崎真己助教授

「麻黄湯の癌転移抑制効果に関する研究」(関田、代田) 癌転移抑制を目的に漢方薬の効果を検討したところ、麻黄湯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。麻黄の主要成分 ephedrine 単独ではこの効果を示さなかった。ephedrine を含有していない *Ephedra americana* (麻黄(-)と仮称)を用いて麻黄湯(-)を作成し、ephedrine 含有中国産麻黄及びこれを用いて製した麻黄湯との違いを検討した。麻黄(-)、麻黄湯(-)は、麻黄、麻黄湯と同様に濃度依存的にがん細胞の運動能を抑制した。また、がん転移モデルマウスを用いた検討において、肝臓の転移巣数は、麻黄湯(-)投与群では水投与群と同程度であったが、エフェドリン添加麻黄湯(-)エキス投与群では転移巣数が低下傾向を示した。したがって、麻黄湯(-)は *in vitro* でがん細胞の運動能を抑制するが、*in vivo* の転移能は抑制しないこと、エフェドリンはがん細胞の運動能を抑制しないが、麻黄湯(-)とともに投与すると転移を抑制する傾向を示したことから、エフェドリンは、麻黄湯ががん転移抑制効果を発現する過程で重要な役割を果たしていることが示唆された。現在、麻黄及び *E.americana* の癌転移抑制活性物質の単離を目的に成分解析を行っている。

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〕

2006

1. Shirota, O., Nagamatsu, K., and Sekita, S. (2006). Neo-clerodane Diterpenes from the Hallucinogenic Sage *Salvia divinorum*. *J Nat Prod* 69, 1782-1786.
2. Sekita, S., Arimoto, K., Kondo, S., Satake, M., Terabayashi, S., Moriyasu, M., Yamazaki, K., and Yamamoto, Y. (2006). Study of reference crude drug standards for quality testing. *Iyakuin Kenkyu* 37, 515-540.
3. Fuchino, H., Sekita, S., and Kiuchi, F. (2006). Methods for chemical identification of BENINCASAE Semen by TLC. *Iyakuin Kenkyu* 37, 493-496.
4. Someya, K., Mikoshiba, S., Okumura, T., Takenaka, H.,

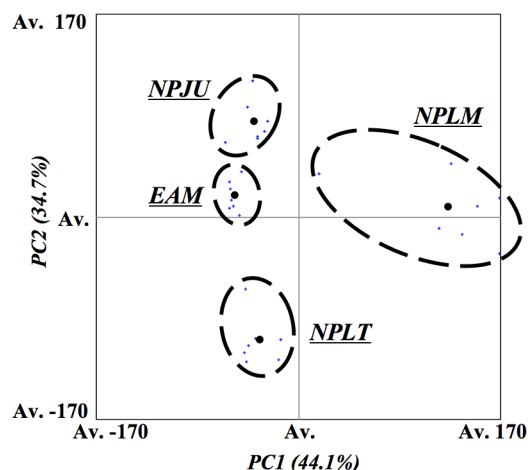


Figure. Metabolome Clusters of *Ephedra* Plants Categorized by PCA Applied to UPLC-Q-TOF-MS Analysis Data

The metabolome clusters were separately located on the different position in a two-dimensional space prescribed by two vectors of principal component 1 (PC1=44.1%) and principal component 2 (PC2=34.7%). The large dots represent the vectors from the averaged data while the small dots represent the vectors from each of the plants.

- 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 *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. Yotoryama, M., Ishiharajima, E., Kato, Y., Nagato, A., Sekita, S., Watanabe, K., and Yamamoto, I. (2005). Identification and determination of cannabinoids in both commercially available and cannabis oils stored long term. *J Health Sci* 51, 483-487.
 4. Takahashi, T., Tsuchida, T., Uno, T., Sekita, S., Satake, M., and Yoshida, N. (2005). Study on the botanical origins of "toki". Analysis of chemical constituents of wild *Angelica* species distributed in Hokkaido. *Natural Medicines* 59, 157-163.
 5. Saito, K., Toyo'oka, T., Kato, M., Fukushima, T., Shirota, O., and Goda, Y. (2005). Determination of psilocybin in hallucinogenic mushrooms by reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection. *Talanta* 66, 562-568.
 6. Okada, T., Hirai, M. Y., Suzuki, H., Yamazaki, M., and Saito, K. (2005). Molecular characterization of a novel quinolizidine alkaloid *O*-tigloyltransferase: cDNA cloning, catalytic activity of recombinant protein and expression analysis in *Lupinus* plants. *Plant Cell Physiol* 46, 233-244.
- 2004**
1. Kawahara, N., Tamura, T., Inoue, M., Hosoe, T., Kawai, K., Sekita, S., Satake, M., and Goda, Y. (2004). Diterpenoid glucosides from *Salvia greggii*. *Phytochemistry* 65, 2577-2581.
 2. Kurashima, N., Makino, Y., Sekita, S., Urano, Y., and Nagano, T. (2004). Determination of Origin of Ephedrine Used as Precursor for Illicit Methamphetamine by Carbon and Nitrogen Stable Isotope Ratio Analysis. *Anal Chem* 76, 4233-4236.
 3. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Nine new isoxuxuarine-type triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chem Biodiv* 1, 1296-1307.
 4. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Two cangorosin A type triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chem Pharm Bull* 52, 1148-1150.
 5. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Two new sesquiterpene pyridine alkaloids from *Maytenus chuchuhuasca*. *Heterocycles* 63, 1891-1896.
 6. Kawahara, N., Kurata, A., Hakamatsuka, T., Sekita, S., and Satake, M. (2004). Two new cucurbitacin glucosides, opercurins A and B, from the brazilian folk medicine "Buchinha" (*Luffa operculata*). *Chem Pharm Bull* 52, 1018-1020.
 7. Takahashi, M., Fuchino, H., Sekita, S., and Satake, M. (2004). In vitro leishmanicidal activity of some scarce natural products. *Phytotherapy Res* 18, 573-578.
 8. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Nine triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Helv Chim Acta* 87, 1536-1544.
 9. Takahashi, M., Fuchino, H., Satake, M., Agatsuma, Y., and Sekita, S. (2004). In vitro screening of leishmanicidal activity in Myanmar timber extracts. *Biol Pharm Bull* 27, 921-925.
 10. Shirota, O., Sekita, S., Satake, M., Morita, H., Takeya, K., and Itokawa, H. (2004). Nine regioisomeric and stereoisomeric triterpene dimers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Chem Pharm Bull* 52, 739-746.
 11. Nakamura, Y., Yomura, K., Kanmoto, T., Hattori, N., Ishimatsu, M., Kikuchi, Y., Nishimura, H., Sakakibara, I., Nakajima, K., Higuchi, M., Amagaya, S., Aburada, M., Okada, M., Sekita, S., and Satake, M. (2004). Quality evaluation of natural compounds isolated from crude drugs (part 3). Dehydrocorydaline nitrate for component determination of corydalis tuber in Japanese pharmacopoeia. *Iyakuin Kenkyu* 35, 185-195.
 12. Uchino, T., Kawahara, N., Sekita, S., Satake, M., Saito, Y., Tokunaga, H., and Ando, M. (2004). Potent protecting effects of Catuaba (*Anemopaegma mirandum*) extracts against hydroperoxide-induced cytotoxicity. *Toxicol in Vitro* 18, 255-263.
 13. Yomura, K., Nakamura, Y., Ishimatsu, M., Kikuchi, Y., Hashimoto, K., Sakakibara, I., Terabayashi, S., Higuchi, M., Amagaya, S., Aburada, M., Okada, M., Kondo, S., Arimoto, K., Aimi, N., Goda, Y., Sekita, S., and Satake, M. (2004). Assay of total alkaloids in *Uncaria thorn* by HPLC. *Iyakuin Kenkyu* 35, 143-165.
 14. Saito, K., Toyo'oka, T., Fukushima, T., Kato, M., Shirota, O., and Goda, Y. (2004). Determination of psilocin in magic mushrooms and rat plasma by liquid chromatography with fluorimetry and electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 527, 149-156.
 15. Mori, K., Ooi, T., Hiraoka, M., Oka, N., Hamada, H., Tamura, M., and Kusumi, T. (2004). Fucoxanthin and its metabolites in edible brown algae cultivated in deep seawater. *Marine Drugs* 2, 63-72.
 16. Kojima, T., and Sekita, S. (2004). Study on medicinal substances included in personally imported dietary supplements containing ephedra alkaloids. *Iyakuin Kenkyu* 35, 22-28.
 17. Takasu, K., Terauchi, H., Inoue, H., Takahashi, M., Sekita, S., and Ihara, M. (2004). Antileishmanial activities of rhodacyanine dyes. *Heterocycles* 64, 215-221.
- 2003**
1. 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.
 2. 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.
 3. Kawahara, N., Inoue, M., Kawai, K.-I., Sekita, S., Satake, M., and Goda, Y. (2003). Diterpenoid from *Salvia greggii*. *Phytochemistry* 63, 859-862.
 4. 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.
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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**
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - Kojima, T., Kishi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2002). Medicinal substances in healthy teas advertizing weight loss. *Japan J Toxicol* 15, 183-185-158.
 - 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. *Iyakuin Kenkyu* 33, 118-123.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
- 2001**
- Wang, T., Shirota, O., Nakanishi, K., Berova, N., McDonald, L. A., Barbieri, L. R., and Carter, G. T. (2001). Absolute stereochemistry of the spiroxins. *Can J Chem* 79, 1786-1791.
 - Yomura, K., Kikuchi, Y., Ishimatsu, M., Niitsu, K., Sakakibara, I., Yamamoto, T., Higashi, M., Sasaki, H., Okada, M., Yamamoto, K., Kondo, S., Sekita, S., and Satake, M. (2001). Quality evaluation of natural compounds isolated from crude drugs (Part 1): aristolochic acid I. *Iyakuin Kenkyu* 32, 717-724.
 - Kawahara, N., Kurata, A., Hakamatsuka, T., Sekita, S., and Satake, M. (2001). Two novel cucurbitacins, neocucurbitacins A and B, from the Brazilian folk medicine "Buchinha" (*Luffa operculata*) and their effect on PEBP2aA and OCIF gene expression in a human osteoblast-like saos-2 cell line. *Chem Pharm Bull* 49, 1377-1379.
 - Kuroyanagi, M., Seki, T., Hayashi, T., Nagashima, Y., Kawahara, N., Sekita, S., and Satake, M. (2001). Anti-androgenic triterpenoids from the Brazilian medicinal plant, *Cordia multispicata*. *Chem Pharm Bull* 49, 954-957.
 - Fuchino, H., Koide, T., Takahashi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2001). New sesquiterpene lactones from *Elephantopus mollis* and their leishmanicidal activities. *Planta Medica* 67, 647-653.
 - Kawahara, N., Masuda, K., Sekita, S., and Satake, M. (2001). A new secoiridoid glucoside, amaronitidin, from the Peruvian folk medicine "hercampuri" (*Gentiana nitida*). *Chem Pharm Bull* 49, 771-772.
 - Yun, Y. S., Sugimoto, N., Sekita, S., Maitani, T., and Satake, M. (2001). A cembrane-type diterpene from flue-cured burley tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) leaves. *Natural Medicines* 55, 262-264.
 - Kojima, T., Kishi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2001). Origin of sennosides in health teas including malva leaves. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 42, 202-205.
 - Nose, M., Arai, T., Zhao, C.-Q., Kojima, K., Ogihara, Y., Sekita, S., and Satake, M. (2001). Quantitative determination of aconitine alkaloids in aconite tuber and Kampo prescription containing aconite tuber commercially available. *Natural Medicines* 55, 124-133.
 - Kojima, T., Doi, K., Kishi, M., Sekita, S., and Satake, M. (2001). A study on quality of dietary supplements containing melatonin. *Iyakuin Kenkyu* 32, 111-117.
 - Kojoma, M., Iida, O., Sekita, S., Sarake, M., and Makino, Y. (2001). Analysis of ISSR in *Cannabis sativa* L. DNA Takei 9, 77-81.
- 【著書・訳書】**
- 代田 修 (2005) 分担執筆「食品衛生検査指針理化学編 2005」(監修 厚生労働省) 社団法人日本食品衛生協会, pp. 712-763.
 - 関田節子 (2005) 分担執筆「食品薬学」(編集 北川 勲) 講談社, pp. 22-33.
 - 関田節子 (2005) 共訳「世界の食用史大百科事典」(監訳 三輪春太郎) 朝倉書店
 - 関田節子 (2005) 分担執筆「漢方薬・生薬 薬剤師講座テキスト I, III, IV」 日本薬剤師研修センター.
 - 関田節子, 五百川 仁, 野中潤一 (2004) 共訳「アロマテラピー・精油の中の分子の素顔」(原著者 S. Clarke) じほう社.
 - 関田節子 (2005) 分担執筆「薬用植物・生薬開発の最前線」(監修 佐竹元吉) シーエムシー出版, pp. 64-85, pp.246-257.
 - 近藤和雄, 佐竹元吉, 関田節子, 田村悦臣, 福島紀子, 松本佳代子 (2004) 「保健機能食品等と医薬品」 共立薬科大学生涯学習センター, pp.4-19.
 - 関田節子 (2003) 共同執筆「作ってみよう薬局製剤」(編集 日本薬剤師会) 薬事日報社.
- 【邦文総説・解説等】**
- 関田節子 (2004). 「サプリメントの品質と安全性」 薬局, 55: 106-109.
 - 合田幸広, 代田 修, 丸山卓郎 (2003). 「生薬分析」 ぶ

んせき, 308-314.

3. 関田節子 (2001). 「生薬の微生物学的試験法」 薬局, 52: 51-55.

口頭発表・学会発表

*2006年のみ

1. 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.
2. 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.
3. Shirota, O., Nagamatsu, K., Sekita, S., (2006) Simple Preparative Isolation of Salvinorin A from The Hallucinogenic Sage, *Salvia divinorum*. 2006' International Symposium for Pharmaceutical Sciences in Beijing, October 11-12, 2006, Beijing, China.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 池浦衣美, 岡田岳人, 斉藤和季, 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 森 加奈未, 高橋真理衣, 淵野裕之, 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.
15. 淵野裕之, 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) ペルー産生薬 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.
16. 岡田岳人, 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与する 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Sekita Setsuko (2006). Present Situation of Leishmaniasis: How Japanese team tackling this problem. International Symposium of Leishmaniasis, January 24-25, Lima, Peru.

特許

1. 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, 住広匡謙 (2006) 「男性更年期障害改善薬」特許開 第2006-306889号.
2. 西 豊行, 関田節子, 淵野裕之 (2005) 「線維化抑制用組成物」特許開 第2005-289813号.
3. 淵野裕之, 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.
4. 淵野裕之, 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.
5. 淵野裕之, 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.
6. 淵野裕之, 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.
7. 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.
8. 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.

9. 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
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

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
 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 Gonzales 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，就職委員，薬草園管理運営委員，入学ガイダンス (薬草園案内)
- 代田：薬草園管理運営委員，化学物質管理支援委員、入学ガイダンス
- 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)



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
- 助教授 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。理学博士
 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府出身

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1（檀上）分析化学2（山口）薬学実習（山口・檀上・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（山口）

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」へ：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独創性を担保するものと考えている。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られる。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りうる。

出版

2006

- 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 Application to a chiral Photochromic System Using Retro [4+4]Cycloaddition. *J. Org. Chem.*, 71, 8037–8044.
- Kato, T.; Okamoto, I.; Tanatani, A.; Hatano, T.; Uchiyama, M.; Kagechika, H.; Masu, H.; Katagiri, K.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2006) Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides: Effective Screening Method and Discrimination of Absolute Structure. *Chirality*, 12, 269–277.
- Horikawa, M.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y.; Takaoka, S.; Tanaka, M.; Kaku, H.; Nishii, T.; Yamaguchi, K.; Masu, H.; Kawase, M.; Suzuki, S.; Sato, M.; Tsunoda, T. (2006). Uroleuconaphins A₁ and B₁, two red pigments from the aphid *Uroleucon nigrotuberculatum* (Olive). *Tetrahedron*, 62, 9072–9076.
- Dillip K. Chand, Biradha, K.; Kawano, M.; Sakamoto, K.; Yamaguchi, K., Fujita, M., (2006). Dynamic Self-Assembly of an M3L6 Molecular Triangle and an M4L8 Tetrahedron from Naked Pd^{II} Ions and Bis(3-pyridyl)- Substituted Arenes. *Chem. Asian. J.*, 1–2, 82–90.
- Kawahata, M.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). 1,8-Bis(dimethylethyleneguanidino) naphthalene. *Acta Cryst.*, E62, o4549–o4550.
- Dsadee, W.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2006). Guanidinium Ylide Mediated Aziridination: Identification of a Spiro Imidazolidine Oxazolidine Intermediate. *Org. Chem.*, 71, 6600–6603.
- Kawahata, M.; Saito, N.; Ishikawa, T.; Yamaguchi, K. (2006). (4*R*,5*R*)-1,3-Dimethyl-4,5-diphenyl-imidazolidin-2-one. *Acta Cryst.*, E62, o3488–o3489.
- 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.
- Masu, H.; Mizutani, I.; Ono, Y.; Kishikawa, K.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kohmoto, S. (2006). Phase-Dependent Emission of Naphthalene- Anthracene-Based Concave Shaped Molecules. *Cryst. Growth Des.*, 6(9), 2086–2091.
- 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.
- 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(9), 2007–2010.
- Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ito, T.; Ishikawa, T. (2006). 2,2'-o-phenylenebis-(1,3-dimethyl-guanidine). *Acta Cryst.*, E62, o3301–o3302.
- 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. Organomet. Chem.*, 25, 4062–4064.
- 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. Commun.*, 3084–3086.
- 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.
- 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, 8748–8750.
- Kuzuhara, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suganuma, M.; Fujiki, H. (2006). DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins. *Journal of Biological Chemistry*, 281(25), 17446–17456.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. Commun.*, 3084–3086.
- 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, 2385–2388.
23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Suefuji, T.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Ochiai, M. (2006). Complexation of diphenyl- (tetrafluoroborate)- λ^3 -iodane with pyridines. (2006). *Heterocycles.*, 67(1), 391–397.
 29. 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.
 30. Fujiko, Konno.; Tsutomu, Ishikawa.; Masatoshi, Kawahata.; Kentaro, Yamaguchi. (2006). Concise Synthesis of Arnottin I and (–)-Arnottin II. *J. Org. Chem.* 71, 9818–9823
- 2005**
1. Kakusawa, N.; Tobiyasu, Y.; Yasuike, S.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kurita J. (2005). Hypervalent organoantimony compounds 12-ethynyl-tetrahydr odibenz [c,f][1,5]azastibocenes: Highly efficient new transmetallating agent for organic halides *J. Organomet. Chem.*, 691, 2953–2968.
 2. Yamanaka, M., Yamada, Y.; Yoshihisa, Sei.; Yamaguchi, K.; Kobayashi, K. (2005). Selective Formation of Self-Assembling Homo or Hetero Cavitand Cage via Metal Coordination Based on Thermodynamic or Kinetic Control. *J. Am. Chem. Soc.*, 128(5), 1531–1539.
 3. Yasuike, S.; Kishi, Y.; Kawara, S.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2005). Synthesis of enantiomerically pure Sb-chirogenic organoantimony compounds and their crystal structures. *J. Organomet. Chem.*, 691, 2213–2220.
 4. 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
 5. Rearrangement/Ring-Opening of Cyclopropane Nitriles/Alkylation Okugawa, S.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Nitrile Anion Cyclization with Epoxysilanes Followed by Brook. *J. Org. Chem.*, 70(25), 9471–9488.
 6. 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. *Organic Letters*, 26, 5913–5915.
 7. 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. Biomol. Chem.*, 3, 2122–2125.
 8. 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), 10515–10523.
 9. 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.
 10. 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, 9471–9488.
 11. 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.
 12. Tanaka, K.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2005). Reaction of δ -silyl- γ , δ -epoxy- α , β -unsaturated acylsilanes with cyanide ion: possibility of the formation of silicate intermediate in anion-induced ring opening of epoxysilanes. *Tetrahedron Letters*, 46, 6429–6432.
 13. 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.
 14. Johnstone, K.; Yamaguchi, K.; Gunter, M. (2005). Flexible self-assembling porphyrin supramolecules. *Org. Biomol. Chem.*, 3, 3008–3017.
 15. 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.

16. 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.
17. 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 cyclotrimerarylenes (CTV). *Delton Trans.*, 2346–2348.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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. *Organic Letters*, 7(4), 525–528.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Endo, Y.; Songkram, C.; Ohta, K.; Kaszynski, P.; Yamaguchi, K. (2005). Distorted Benzene Bearing Two Bulky Substituents on on Adjacent Positions: Structure of 1,2-Bis(1,2-Dicarba-close-dodecaboran-1-yl)benzene. *Tetrahedron. Lett.*, 46, 699–702.
32. Yasuike, S.; Kawara, S.; Okajima, S.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2005). Non- C_2 -symmetrical antimony–phosphorus ligand, (*R/S*)-2-diphenylphosphano-2'-di(*p*-tolyl)-stibano-1,1'-binaphthyl (BINAPSB); preparation and its use for asymmetric reactions as a chiral auxiliary. *Tetrahedron. Lett.*, 46, 699–702.
33. 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.
34. 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^{III}-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. M. Tominaga, K. Suzuki, M. Kawano, T. Kusukawa, T. Ozeki, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Fujita. (2004). Finite, Spherical Coordination Networks that Self-Organize from 36 Small Components. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, No42, 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 γ -Silyl- β,γ -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.; Kusukawa, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. Fujita, M. (2004). Complimentary Multicomplexation of Desymmetrized 2,2'-Bipyridine ligands on Square Planer Pd(II) Center. *Chem. Lett.*, 33 (7), 794–795.
 15. Nakagawa, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Nagano, T.; Higuchi, H. (2004). Catalytic and asymmetric epoxidation by novel 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. Org. Chem.*, 69, 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.; Aimi, N. (2004). Dimethylthioarsenicals as Arsenic Metabolites and Their Chemical Preparations. *Chem. Res. Toxicol.*, 17(7), 914–921.
 19. Moribe, K.; Tsuchiya, 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 α -(Acylamino)acryli Derivatives. *Adv. Synth. Catal.*, 346, 1–13.
 21. Sugimoto, T.; Sada, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shinkai, S. (2004). A one-dimensional array with controlled length from a PYBOX dimer with flexible oligo (sec-dialkylammonium cations). *ChemComm.*, 1226–1227.
 22. Shikii, K.; Sakamoto, S.; Seki, H.; Utsumi, H.; Yamaguchi, K. (2004). Narcissistic aggregation of steroid compounds in diluted solution elucidated by CSI-MS, PFG NMR and X-ray analysis. *Tetrahedron*, 60, 3487–3492.
 23. Lim, C. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Hong, J.-I. (2004). Versatile Formation of [2]Catenane and [2]Pseudorotaxane Structures; Threading and Noncovalent Stopping by a Self-Assembled Macrocyclic. *Org. Lett.*, 6(7), 1079–1082.
 24. Hitotsuyanagi, Y.; Hasuda, T.; Aihara, T.; Ishikawa, H.; Yamaguchi, K.; Itokawa, H.; Takeya, K. (2004). Synthesis of [Gly-1]RA-VII, [Gly-2]RA-VII, and [Gly-4]RA-VII. Glycine-Containing Analogues of RA-VII, an Antitumor Bicyclic Hexapeptide from *Rubia* Plants. *J. Org. Chem.*, 69(5), 1481–1486.
 25. Kohmoto, S.; Noguchi, T.; Masu, H.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K. (2004). Reaction-Phase-Selective Inter- and Intramolecular Photochemical Reaction of 2-Pyridone Derivatives. *Org. Lett.*, 6(5), 683–685.
 26. Nam, S. R.; Kim, H.-J. Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Hong, J.-I. (2004). Unidirectional helical assembly via triple hydrogen bonds between chiral tris(oxazoline) and achiral tris(imidazoline). *Tetrahedron Lett.*, 45, 1339–1342.
 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.
- 2003**
1. 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. Commun.*, 1808–1809.
 2. 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.
- Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Suefuji, T.; Shiro, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Synthesis and structure of supramolecular complexes between 1-alkynyl(phenyl)-(tetrafluoroborate)- λ^3 -iodanes and 18-crown-6. *Tetrahedron*, 59, 10153–10158.
 - 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.
 - 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 *S*-silyl-, epoxyaldehyde: Scope and Mechanism. *J. Org. Chem.*; (Article); 68(24), 9330–9339.
 - 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.
 - 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.
 - 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.*, 27, 1012–1013.
 - Karatu, 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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- π Interaction: Control of Orientation of Encapsulated Guest. *J. Am. Chem. Soc.*, 125(35), 10615–10624.
 - 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.
 - 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.
 - Tashiro, S.; Tominaga, M.; Kusakawa, T.; Kawano, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2003). PdII-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, No.28, 3267–3270.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Yasuike, S.; Okajima, S.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kurita, J. (2003). New optical active organoantimony (BINASb) and bismuth (BINABi) compounds comprising a 1,1',³-binaphthyl core: synthesis and their use in transition metal-catalysed asymmetric hydrosilylation of ketons. *Tetrahedron* 59, 4959–4966.
 - 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. Commun.*, 1734–1735.
 - 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.
 - Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Suefuji, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shiro, M. (2003). Synthesis, Characterization, and Reaction of Ethynyl(phenyl)- λ^3 -Iodane Complex with [18]Crown-6. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, No. 19, 2191–2194.
 - 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.
 - 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.
25. 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.
 26. 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. Commun.*, 998–999.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Low TM DNA duplexes observed by cold-spray ionization mass spectrometry. *Tetrahedron Letters*, 44, 3341–3344.
 30. 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. Commun.*, 788–789.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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. Commun.*, 182–183.
 35. Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2003). Hyper-Stranded DNA Architecture Observed by Coldspray Ionization Mass Spectrometry. *Angew. Chem. Int. Ed.* 42, No. 8, 905–908.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
- 2002**
1. Yasuike, S.; Okajima, S.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2002). 2,2-Bis(diaryl)stibano-1,1'-binaphthyls (BINASBs); a useful chiral ligand for palladium catalyzed asymmetric allylic alkylation, and the structure of a BINASb-PdCl₂ complex. *Tetrahedron Letters*, 44, 6217–6220.
 2. Chand, D. K.; Biradha, K.; Fujita, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2002). A molecular sphere of octahedral symmetry. *Chem. Commun.*, 2486–2487.
 3. Lee, J. W.; Kim, K.; Choi, S.W.; Ko, Y. H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2002). Unprecedented host-induced intramolecular charge-transfer complex formation. *Chem. Commun.*, 2692–2693.
 4. Sakamoto, M.; Yagi, T.; Fujita, S.; Ando, M.; Mino, T.; Yamaguchi, K.; Fujita, T. (2002). Diastereoselective formation of cage-type adducts via a novel photoreaction of nicotinic acid esters with furan. *Tetrahedron Letters*, 43, 6103–6105.
 5. Takadoi, M.; Yamaguchi, K.; Terashima, S. (2002). Synthesis and Muscarinic M₂ Subtype Antagonistic Activity of Enantiomeric Pairs of 3-Demethylhimbacine (3-Norhimbacine) and Its C₄-Epimer. *Bioorg. & Med. Chem Lett.* 12, 3271–3273.
 6. Ikeda, M.; Takeuchi, M.; Shinkai, S.; Tani, F.; Naruta, Y.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2002). Allosteric Binding of an Ag⁺ Ion to Cerium(IV) Bis-porphyrinates Enhances the Rotational Activity of Porphyrin Ligands. *Chem. Eur. J.*, 8, No. 24, 5541–5550.
 7. Arai, T.; Sekiguchi, T.; Iizuka, Y.; Takizawa, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Sasai, H. (2002). A dendrimer-supported heterobimetallic asymmetric catalyst. *Tetrahedron Asymmetry*, 13, 2083–2087.
 8. Takayama, H.; Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K.; Aimi, N. (2002). Seven new Lycopodium alkaloids, lycoserramines-C, -D, -E, -P, -Q, -S and -U, from *Lycopodium serratum* Thunb. *Tetrahedron Lett.* 43, 8307–8311.
 9. Tashiro, K.; Hirabayashi, Y.; Aida, T.; Saigo, K.; Fujiwara, K.; Komatsu, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2002). A Supramolecular Oscillator Composed of Carbon Nanocluster C120 and a Rhodium (III) Porphyrin Cyclic Dimer. *J. Am. Chem. Soc.*, 124(41), 12086–12087.
 10. Hori, A.; Akasaka, A.; Birada, K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2002). Chirality Induction through the Reversible Vatenation of Coordination Rings. *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, No. 17, 3269–3272.
 11. Okajima, S.; Yasuike, S.; Kakusawa, N.; Osada, A.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kuarita, J. (2002). Synthesis of Sb-chiral organoantimony compounds having intramolecular Sb···N interaction and their separation into

- optically pure compounds via ortho-Palladated benzylamine complexes. *J. Orgt. Chem.*, 656, 234–242.
12. Aimi, N.; Kitajima, M.; Yokoya, M.; Takayama, H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2002). Collision-Induced Dissociation Actualization of the H⁺-Promoted Reaction as Observed *in Vitro*; Harman Formation from b-Carboline-Type Monoterpenoid Glucoindole Alkaloids. *Chem. Pharm. Bull.* 50 (10), 1528–1529.
 13. Hanaoka, K.; Kikuchi, K.; Urano, Y.; Narasaki, M.; Yokawa, T.; Sakamoto, S.; Resonance Imaging Contrast Agent for Selective Sensing of Zinc Ion. *Chem. Biol.*, 9, 1027–1032.
 14. Ishii, H.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Sakamoto, S.; Tozuka, Y.; Ogushi, T.; Yamamoto, K. (2002). Crystal Structure of the Alcoholates and the Ansovate of PNU-9718, an Angiotensin II Receptor Antagonist. *Chem. Pharm. Bull.* 50(8) 1022–1027.
 15. Tsuda, A.; Nakamura, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Osuka, A. (2002). A self-Assembled Porphyrin Box from *meso-meso* linked Bis(5-*p*-pyridyl-15-(3,5-dioctyloxyphenyl) Zn^{II}-porphyrin). *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, No. 15, 2817–2821.
 16. Kubota, Y.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2002). Guest-induced organization of an optimal receptor from a dynamic receptor library: Spectroscopic screening. *PRNS*, 99 (No. 8), 4854–4856.
 17. Fukuhara, K.; Nakanishi, I.; Kansui, H.; Sugiyama, E.; Kimura, M.; Shimada, T.; Urano, S.; Yamaguchi, K.; Miyata, N. (2002). Enhanced Radical-Scavenging Activity of a Planar Catechin Analogue. *J. Am. Chem. Soc.*, 124(21); 5952–5953.
 18. Ayabe, M.; Ikeda, A.; Shinkai, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2002). A novel [60] fullerene receptor with a Pd(II)-switched bisporphyrin cleft. *Chem. Commun.*, 1032–1033.
 19. Takeda, K.; Kawanishi, E.; Sasaki, M.; Takahashi, Y.; Yamaguchi, K. (2002). Tandem Base-Promoted Ring opening/Brook Rearrangement/Allylic Alkylation of O-Silyl Cyanohydrins of β -Silyl- α,β -epoxyaldehydes. *Organic Letters*, 9(4), 1511–1514.
 20. Igarashi, Y.; Sekine, A.; Fukazawa, H.; Uehara, Y.; Yamaguchi, K.; Endo, Y.; Okuda, T.; Furumai, T.; T. Oki. (2002). Anicequol, a Novel Inhibitor for Anchorage-independent Growth of Tumor Cells from *Penicillium aurantiogriseum* Dierckx TP-F0213. *Journal of Antibiotics*, 55 (4), 371–376.
 21. Park, K.-M.; Kim, S.-Y.; Heo, J.; Dongm. Whang.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2002). Designed Self-Assembly of Molecular Necklaces. *J. Am. Chem. Soc.*, 124(10), 2140–2147.
 22. Kishikawa, K.; Furusawa, S.; Yamaki, t.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K. (2002). Novel Superstructure of Nondiscoid Mesogens: Uneven-Parallel Association of Half-Disk Molecules, 3,4,5-Trialkoxybenzoic Anhydrides, to a Columnar Structure and Its One-Directionally Geared Interdigitation, *J. Am. Chem. Soc.*, 124(8), 1597–1605.
 23. Takakusa, H.; Kikuchi, K.; Urano, Y.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Nagano, T. (2002). Design and Synthesis of an Enzyme-Cleavable Sensor Molecule for Phosphodiesterase Activity Based on Fluorescence Resonance Energy Transfer. *J. Am. Chem. Soc.*, 124(8), 1653–1657.
 24. Toya, T.; Yamaguchi, K.; Endo, Y. (2002). Cyclic Dibenzoylhydrazines Reproducing the Conformation of Ecdyson Agonists, RH-5849. *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 953–961.
 25. Kunimura, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2002). Alkali Metal-Mediated Proline Aggregation in Solution Observed by Coldspray Ionization Mass Spectrometry. *Organic Letters*, 4(3), 347–350.
- 2001**
1. Hori, A.; Kumazawa, K.; Kusukawa, T.; Chand, D. K.; Fujita, M.; S. Sakamoto.; Yamaguchi, K. (2001). DOSY Study on Dynamic Catenation: Self-Assembly of [3]Catenane as a Metal-Stable Compound from Twelve Simple Components. *Chem. Eur. J.*, 7, No. 19, 4142–4149.
 2. Zota, J.; Kim, H.; Oh, J.; Kim, S.-Y.; Lee, J. W. Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2001). Cucubit[n]uril Derivatives Soluble in Water and Organic Solvents. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, No. 22, 4233–4235.
 3. Yasuike, S.; Iida, T.; Okajima, S.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kurita, J. (2001). Synthesis and fluxional behavior of dinaphtho[2,1-b;1',2'-d]-siloles and -germoles, involving the first example of optically active group 14 dinaphthoheteroles *Tetrahedron*, 57, 10047–10053.
 4. Takayama, H.; Katakawa, K.; Kitajima, M.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Aimi, N. (2001). A New Type of Lycopodium Alkaloid, Lycoposerramine-A, from Lycopodium Serratum Thunb. *Organic Letters*, 3, 4165–4167.
 5. Kohmoto, S.; Ono, Y.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M. (2001). Enantioselective Intramolecular Aromatic [4 + 4] Photocycloaddition in Crystalline State: Parameters for Reactivity. *Organic Letters*, 3, 4153–4155.
 6. Yu, S.-Y. Fujita, M.; Yamaguchi, K. (2001). A Dimer-to-Dimer Metal-Metal Linear Aggregate: Structure of {*cis*-[(2,2'-bipyridine)palladium (II)]₂(μ -1,3-NO₃)₂}(NO₃)(PF₆)•2CH₃CN•2H₂O. *J. Chem. Soc., Dalton* 3415–3416.
 7. Suhara, Y.; Hihei, K.; Kurihara, M.; Kittaka, A.; Yamaguchi, K.; Fujishima, T.; Konno, K. Miyata, N.; Takayama, H. (2001). Efficient and Versatile Synthesis of Novel 2a-Substituted 1a,25-Dihydroxyvitamin D₃ Analogues and their Docking to Vitamin D Receptor. *J. Org. Chem.*, 66, 8760–8771.
 8. Yoshizawa, M.; Kusukawa, T.; Fujita, M.; Shigeru, S.; Yamaguchi, K. (2001). Cavity-Directed Synthesis of Labile Silanol Oligomers within Self-Assembled Coordination Cages. *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 10454–10459.
 9. Ohwada, T.; Miura, M.; Tanaka, H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Ikeda, H.; Inagaki, S. (2001). Structure Feature of Aliphatic N-Nitrosamines of 7-Azabicyclo[2.2.1]heptanes The Facilitate N-NO Bond Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 10164–10172.
 10. Kishikawa, K.; Miwa, Y.; Kurosaki, T.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K. (2001). Liquid-Crystalline Compounds Consisting of Two Mesogenic Cores in Parallel Conformation. *Chemistry of Materials*, 13, 2468–2471.

11. Kobayashi, K.; Izawa, H.; Yamaguchi, K.; Horn, E.; Furukawa, N. (2001). Macrocyclic multi-telluranes with hypervalent Te-O apical linkages. *Chem. Commun.*, 1428–1429.
12. Songkram, C.; Takaishi, K.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Endo, Y. (2001). Structures of Bis- and Tris(2-phenyl-*o*-carboran-1-yl)benzenes. Construction of 3-Dimensional Structures Derived from Planar Arylacetylenic Arrays. *Tetrahedron Lett.* 42, 6365–6368.
13. Songkram, C.; Yamasaki, R.; Tanatani, A.; Takaishi, K.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Endo, Y. (2001). Molecular Construction Based on Icosahedral Carbon and Aromatic Urea Groups. New Type of Carboracycles. *Tetrahedron Lett.*, 42, 5913–5916.
14. Igarashi, H.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2001). Stereoselection of Sterically Unbiased Diels-Alder Dienes with Spiro Conjugation. *Tetrahedron Lett.*, 42, 5257–5260.
15. Suzuki, T.; Yamagiwa, N.; Matsuo, Y.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M.; Noyori, R. (2001). Catalytic asymmetric aldol reaction of ketones and aldehydes using chiral calcium alkoxides. *Tetrahedron Lett.*, 42, 4669–4671.
16. Buchecker, C. D.; Geum, N.; Hori, A.; Fujita, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Sauvage, J. P. (2001). A [2]catenane quantitatively assembled via copper(I) and palladium(II) coordination. *Chem. Commun.*, 1182–1183.
17. Yasuike, S.; Niwa, M.; Yamaguchi, K.; Tsuchiya, T.; Kurita, J. (2001). Synthesis of 1-*Stibaphenalenes*, the First Example of Group 15 Phenalenes, via a 1,5-Dilithium Intermediate. *Chem. Lett.*, 554–555.
18. Sakamoto, S.; Imamoto, T.; Yamaguchi, K. (2001). Constitution of Grignard Reagent RMgCl in Tetrahydrofuran. *Organic Letters*, 3, (12), 1793–1795.
19. Sakamoto, S.; Yoshizawa, M.; Kusakawa, T.; Fujita, M.; Yamaguchi, K. (2001). Characterization of Encapsulated Supramolecules by Using CSI-MS with Ionization-Promoting Reagents. *Organic Letters*, 3 (11), 1601–1604.
20. Kondo, K.; Iida, T.; Fujita, H.; Suzuki, T.; Wakabayashi, T.; Yamaguchi, K.; Murakami, Y. (2001). Further study of axial chirality due to an acyclic imids N–Ar bond: control of rotational barrier effects of acyl groups. *Tetrahedron*, 57, 4115–4122.
21. Kim, S.-Y.; Jung, I.-S.; Lee, E.; Kim, J.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2001). Macrocycles within Macrocycles: Cyclen, Cyclam, and Their Transition Metal Complexes Encapsulated in Cucurbit[8]uril. *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, No. 11, 2119–2121.
22. Zheng, J. Y.; Tashiro, K.; Hirabayashi, Y.; Kinbara, K.; Saigo, K.; Aida, T.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2001). Cyclic Dimers of Metalloporphyrins as Tunable Hosts for Fullerenes: A Remarkable Effect of Central Metal ions. *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, No. 10, 1857–1861.
23. Fujita, N.; Biradha, K.; Fujita, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2001). Porphyrin Prism: Structural Switching Triggered by Guest- Inclusion. *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, No. 9, 1718–1721.
24. Ikeda, A.; Udzu, H.; Ahong, A.; Shinkai, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2001). A Self-assembled Homooxalix[3]arene-based Dimeric Capsule Constructed by a PdII-pyridine Interaction Which Shows a Novel Chiral Twisting Motion in Response to Guest Inclusion. *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 3872–3877.
25. Kumamoto, T.; Tabe, N.; Yamaguchi, K.; Yagishita, H.; Iwasa, H.; Ishikawa, T. (2001). Synthetic studies on kinamycin antibiotics: elaboration of a highly oxygenated Dring. *Tetrahedron*, 57, 2717–2728.
26. Kim, H. J.; Heo, J.; Jeon, W. S.; Lee, E.; Kim, J.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2001). Selective Inclusion of a Hetero-Guest Pair in a Molecular Host: Formation of Stable Charge-Transfer Complexes in Cucurbit[8]uril. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, No. 8, 1526–1529.
27. Kishikawa, K.; Naruse, M.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K. (2001). Investigation of arene–arene interaction in stereoselective MCPBA epoxidation. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 462–468.
28. Zhong, Z.; Ikeda, A.; Ayabe, M.; Shinkai, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2001). Creation of Novel Chiral Cryptophanes by a Self-Assembling Method Utilizing a Pyridyl- Pd(II) Interaction. *Organic Letters*, 3, 1085–1087.
29. Nemoto, T.; Ohshima, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. (2001). Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones Using La-BINOL- Triphenylarsine Oxide Complex: Structural Determination of the Asymmetric Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 2725–2732.
30. Takayama, H.; Ishikawa, H.; Kurihara, M.; Kitajima, M.; Sakai, S.; Aimi, N.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Said, I. M. Houghton, P. J. (2001). Structure revision of mitragynaline, an indole alkaloid in *Mitragyna speciosa*. *Tetrahedron Lett.*, 42, 1741–1743.
31. Hitutsuyanagi, Y.; Matsumoto, Y.; Sakai, S.; Yamaguchi, K.; Itokawa, K.; Takeya, K. (2001). A new approach to the epimeric analogue of cyclic peptides: epimerization via oxazoles of RA-VII, an anti-tumour bicyclic hexapeptide from *Rubia* plants. *Tetrahedron Lett.*, 42, 1535–1537.
32. Fujishima, T.; Zhaopeng, L.; Konno, K.; Nakagawa, K.; Okano, T.; Yamaguchi, K.; Takayama, H. (2001). Highly Potent Cell Differentiation-Inducing Analogues of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃: Synthesis and Biological Activity of 2-Methyl-1, 25-dihydroxyvitamin D₃ with Side Chain Modifications. *Bioorg. Med. Chem.* 9, 525–535.
33. Lee, J. W.; Ko, Y. H.; Park, S.-H. Yamaguchi, K.; Kim, K. (2001). Novel Pseudorotaxane- Terminated Dendrimers: Supramolecular Modification of Dendrimer Periphery. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, No. 4, 746–749.
34. Zhong, Z.; Ikeda, A.; Ayabe, M.; Shinkai, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2001). Metal- Mediated Self-Assembly of Pyridylcalixarenes: Prevention of Intramolecular Metal Chelation Is Essential in Constructing Molecular Capsules. *J. Org. Chem.*, 66, 1002–1008.
35. Kohmoto, S.; Kobayashi, T.; Minami, J.; Ying, X.; Yamaguchi, K.; Karatsu, T.; Kitamura, A.; Kishikawa, K.; Yamamoto, M. (2001). Trapping of 1,8-Biradical Intermediates by Molecular Oxygen in Photocycloaddition of Naphthyl- N(naphthylcarbonyl)carboxamides; Formation of Novel 1,8-Epidioxides and Evidence of Stepwise Aromatic Cycloaddition. *J. Org. Chem.*, 66, 66–73.

36. Ishibashi, M.; Iwasaki, T.; Imai, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Ito, A. (2001). Laboratory Culture of the Myxomycetes: Formation of Fruiting Bodies of *Didymium bahiense* and its Plasmodial Production of Makaluvamin A. *Journal of Natural Products*, 64, 108–110.
37. Yamanoi, Y.; Sakamoto, Y.; Kusakawa, T.; Fujita, M.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K. (2001). Dynamic Assembly of Coordination Boxes from (en)Pd(II) Unit and a Rectangular Panel-like Ligand: NMR, CSI-MS, and X-ray Studies. *J. Am. Chem. Soc.* 123, 980–981.
38. Yasuike, S.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Kurita, J. (2001). Synthesis, molecular structure and fluxional behavior of (R)-7-p-tolyldi-naphtho[2, 1-b; 1',2'-d]stibole: the first isolated example of optically active group 15 dinaphtho- heteroles. *Tetrahedron Lett.*, 42, 441–444.

[英文総説]

1. Yamaguchi, K. (2003). Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry: Principle and The Applications (Special Feature Article). *J. Mass Spectromet.*, 38, 473–490.

[著書・訳書]

1. 薬学分析化学の基礎と応用
片岡洋行・田和理市編集 執筆 8名
山口健太郎 (分担執筆) 廣川書店(2006).
2. 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 執筆 34名
山口健太郎 (分担執筆) 東京化学同人 (2006) .
3. 「ヨウ素化合物の機能と応用」
松村 康行、佐久間 昭、横山 正孝、東郷 秀雄、澤本 光男、稲永 純二、吉野 裕史、北村 二雄、落合 正仁、土肥 寿文、北 泰行、山口 健太郎 (p117–126)、板谷 謹悟、藤川、小西 健久、辰巳 砂 昌弘、高谷 松文、洪 鋒雷、林成 年、宮川 信一、今久保 達郎、白旗 崇、水津 理恵、赤木 和夫、早瀬 修二、荒野 泰、天知 誠吾
シーエムシー出版(2005).
4. 「ポストゲノム・マススペクトロメトリー：生化学のための生体高分子解析」丹羽利充 編 (分担執筆) 山口健太郎 (CSI-MS) (p49–58) 化学同人(2003).

[邦文総説・解説等]

1. コールドスプレー質量分析法の開発
山口健太郎
ぶんせき 2004, 2, 106–110.
2. コールドスプレーイオン化質量分析
清 悦久、数井和彰、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
Bunseki Kagaku, 2004 53(6), 457–474.
3. 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
山口健太郎、坂本 茂
ファルマシア 2003, 39, No. 2, 143–147.
4. 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 (被取材者 山口健太郎)
日経バイオビジネス 2003, 4, 53-55.

5. 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
山口健太郎 現代化学 2003, 8, 47–52.
6. コールドスプレーイオン化 (研究室から)
山口健太郎
ファルマシア 2005, 41, No, 11, 1043–1045.

口頭発表・学会発表

14. 第 73 回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会・第 71 回計測自動制御学会力学量計測部会合同シンポジウム 2006.5.25–26 オーガナイズ(実行委員長 山口健太郎, 実行委員 檀上博史, 清悦久)
15. 日本薬学会, 日本化学会, 日本質量分析学会等発表多数 (掲載略) 山口健太郎他
16. 学術フロンティア招待講演 (北陸大学薬学部, 工芸大学工学部) 山口健太郎他
17. 学術セミナー招待講演 (愛媛大学分析センター, 徳島大学薬学部) 山口健太郎他
18. 清悦久, 檀上博史, 川幡正俊, 畑山智子, 田村 淳, 山口健太郎, Cold-spray Ionization: A Mass Spectrometric Reaction Tracking、アメリカ質量分析学会(アメリカ、シアトル)、平成 18 年 5 月 28 日–6 月 3 日
19. Ozawa T, Shikii, K, Seki T., Kondo, S, Matsumoto, H., Sakamoto, S, Sei Y., Yamaguchi, K. Novel Applications for Cahracterization of Metal Catalysts using Cold-spray ionization mass spectrometry 17th IMSC Aug. 27~ Sep. 1, 2006 Prague
20. Sei Y., Danjo H., Kawahata M., Hatakeyama T., Tamura J., Yamaguchi K. A Mass Spectrometric Reaction Tracking System 17th IMSC Aug. 27~ Sep. 1, 2006 Prague
21. Kuzuhara, T., Sei, Y., Yamaguchi, K., Suganuma, M., Fujiki, H. DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins The 7th International Skin Carcinogenesis Conference Nov. 9~12, 2006 Austin, TX
22. Kuzuhara, T., Sei, Y., Yamaguchi, K., Suganuma, M., Fujiki, H. DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins Frontiers in Cancer Prevention Research Nov 12~15, 2006 Boston MA

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 (平成 12 年 12 月 8 日)
- U. S. Pat. 6, 642, 515 (May 27, 2004)
(同上) K. Yamaguchi, 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 金原数 尊健愚
田代健太郎 坂本茂 山口健太郎
特許第 3256743 号 (平成 13 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 (平成 14 年 6 月)

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 (平 14 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 (平 16 年 11 月)

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

(同上) K. Yamaguchi, T. Kobayashi, 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 (平 17 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 (平 17 年 10 月 26 日)

社会貢献

日本薬学会, 将来問題検討委員会委員, 代議員 (山口健太郎)
日本質量分析学会, 委員 (山口健太郎)
日本医用マススペクトル学会, 評議員 (山口健太郎)
ヨウ素利用研究会, 評議員 (山口健太郎)
有機微量分析研究懇談会, 委員 平成 18 年度合同シンポジウム実行委員長 (山口健太郎)
放送大学客員教授 (山口健太郎) 物質の化学 有機構造解析 TV 放映中

管理・運営に係ること

山口: 薬科学科長 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) 実習委員会委員

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授とのカテキンに関する共同研究 (山口健太郎、清悦久)

1. 毎日新聞 2006 年 4 月 28 日「DNA と結合 がん制御、カテキン」
2. 読売新聞 2006 年 5 月 27 日「ガン、老化を制御 カテキン遺伝子と結合」
3. 徳島新聞 2006 年 4 月 28 日「茶の成分直接結合を確認 DNA, RNA : ガン予防薬開発に道」

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

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

教育の概要

担当科目

- 有機化学1：東屋，富永
有機化学2：東屋，富永
薬学概論：東屋（2コマ）
薬学実習2A（薬品分析学実習）：東屋，富永，榎，片桐（解析化学講座と分担）

[有機化学1・有機化学2]

- ・ **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**：導入教育を徹底し、ノートの取り方、自習、課題の進捗、試験範囲等について細かく指示および指導を行った。中間試験、期末試験を行い、その結果に基づき個別に面談をし（質問に対する対応と合わせて総計30時間程度）、個々の学生の状況に合わせた指導を行った。また最終週は薬学科、薬科学科の学生に分け、それぞれの目的に応じた内容の講義を行った。
- ・ **改善すべき点**：講義だけでは意図が均一に伝わらないことが多く、個別の対応が不可欠であったが、学生が積極的に相談にくるシステムが不充分であった。そのため、対応が期末試験終了後になり、一部の学生に適切な指導ができ

なかった。また、薬科学科の学生に対して独自性のある講義を充分に行うことができなかった。

[薬品分析学実習]

- ・ **到達目標**：近年の分析機器の多様化・高度化はめざましく、医薬品開発の領域においても様々な手法を駆使した多角的な分析が要求されつつある。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配慮した。
- ・ **改善すべき点**：実習プログラムの一部に単調な作業が多くなった。

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、ナノスケールの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ホスト化合物を合成する。
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]

1. **東屋 功** (分担) . 「体感重視型統合教育モデルの構築」

- 平成 18 年度特色ある教育研究.
- 富永昌英 (代表) . 「自己組織化三次元カプセルの精密分子設計」平成 18 年度徳島文理大学共同研究費.
 - 富永昌英 (代表) . 「三次元化合物の精密合成とこれを配位子とした一次元ポリマー金属錯体の創製と機能開拓」平成 18 年度科学研究費補助金 若手研究 (B) .
 - 榊飛雄真 (代表) . 「芳香族アミドの立体特性を利用した新規球状分子の創製」平成 18 年度科学研究費補助金 若手研究 (B) .
 - 片桐幸輔 (代表) . 「キラルな環状芳香族アミドを基本骨格とする分子認識分子の合成」平成 18 年度科学研究費補助金 若手研究 (スタートアップ) .
 - 加藤貴子 (学生) . 「不斉結晶化に基づく不斉反応場の構築」財団法人日本科学協会 平成 18 年度笹川科学研究助成.

[共同研究 (2006 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近弘之研究室, 千葉大学工学系大学院幸本重男研究室, 北里大学薬学部梶英輔 (医薬品化学) 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, 理化学研究所中央研究所内山真伸機能元素化学研究室, お茶の水女子大学理学部棚谷綾研究室

出版

* 2001 年以降 2006 年まで

[原著論文]

2006

- Tominaga, M., Hatano, T., Uchiyama, M., Masu, H., Kagechika, H., Azumaya, I. (2006). Construction of anomalously bent biphenyl structure using conformational properties of calix[4]amide. *Tetrahedron Lett.* *47*, 9369–9371.
- Yamamoto, Y., Koizumi, T., Katagiri, K., Furuya, Y., Danjo, H., Imamoto, T., Yamaguchi, K. (2006). Facile Synthesis of Highly Congested 1,2-Diphosphinobenzenes from Bis(phosphine)boronium Salts. *Org. Lett.* *8*, 6103–6106.
- Kato, T., Okamoto, I., Tanatani, A., Hatano, T., Uchiyama, M., Kagechika, H., Masu, H., Katagiri, K., Tominaga, M., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2006). Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides: Effective Screening Method and Discrimination of Absolute Structure. *Org. Lett.* *8*, 5017–5020.
- Masu, H., Mizutani, I., Kato, T., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Kishikawa, K., Kohmoto, S. (2006). Naphthalene and Anthracene based Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Stabilities and an Application to a Chiral Photochromic System Using Retro [4+4] Cycloaddition. *J. Org. Chem.* *71*, 8037–8044.
- Masu, H., Tominaga, M., Katagiri, K., Kato, T., Azumaya, I. (2006). 2-D Coordination Network of Cyclic Amide with Lanthanide Metal Cation and Its Columnar Stacking. *CrystEngComm* 578–580, Cover page of issue 8, 2006.
- Masu, H., Mizutani, I., Ono, Y., Kishikawa, K., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Kohmoto, S. (2006). Phase-Dependent Emission of Naphthalene-Anthracene-Based Concave-Shaped Molecules. *Crystal Growth & Design* *6*, 2086–2091.
- Yamasaki, R., Tanatani, A., Azumaya, I., Masu, H., Yamaguchi, K., Kagechika, H. (2006). Solvent-Dependent

- Conformational Switching of N-Phenylhydroxamic Acid and Its Application in Crystal Engineering. *Crystal Growth & Design* *6*, 2007–2010.
- Horikawa, M., Hashimoto, T., Asakawa, Y., Takaoka, S., Tanaka, M., Kaku, H., Nishii, T., Yamaguchi, K., Masu, H., Kawase, M., Suzuki, S., Sato, M., Tsunoda, T. (2006). Uroleuconaphins A1 and B1, two red pigments from the aphid *Uroleucon nigrotuberculatum* (Olive). *Tetrahedron*, *62*, 9072–9076.
 - Kato, T., Masu, H., Takayanagi, H., Kaji, E., Katagiri, K., Tominaga, M., Azumaya, I. (2006). Four different types of hydrogen bonds observed in 1,2-Bis(N-benzenesulfonylamino) benzenes due to conformational properties of the sulfonamide moiety. *Tetrahedron* *62*, 8458–8462.
 - Tominaga, M., Masu, H., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2006). Construction and Structural Investigation of Helical Coordination Network Formed by the Self-assembly of Triple Helicate with Macrocyclic Framework and Lanthanum Cations. *Chem. Lett.* *35*, 718–719.
 - Munegumi T., Azumaya, I., Kato, T., Masu, H., Saito, S. (2006). [3+2] Cross-Coupling Reactions of Aziridines with Isocyanates Catalyzed by Nickel(II) Iodide. *Org. Lett.* *8*, 379–382.
 - Masu, H., Okamoto, T., Kato, T., Katagiri, K., Tominaga, M., Goda, H., Takayanagi, H., Azumaya, I. (2006). Construction of Macrocyclic Structure Using Conformational Properties of Secondary and Tertiary Aromatic Amides. *Tetrahedron Lett.* *47*, 803–807.
 - 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 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 Tetraphosphine 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.

5. Takaoka, K., Kawano, M., Tominaga, M., Fujita, M. (2005). In Situ Observation of Reversible Single-Crystal-to-Single-Crystal Apical Ligand Exchange Reaction in a Hydrogen-Bonded 2-D Coordination Network. *Angew. Chem., Int. Ed.* *44*, 2151–2154.
6. Fujita, M., Tominaga, M., Hori, A., Therrien, B. (2005). Coordination Assemblies from a Pd(II)-Cornered Square Complex. *Acc. Chem. Res.* *38*, 369–378.
7. Masu, H., Ohmori, K., Kishikawa, K., Yamamoto, M., Yamaguchi, K., Kohmoto, S. (2005). Creation of Concave-Shaped Conformation in Crystal Structures Using an Iminodicarbonyl Linker. An Application to Solid-State Intramolecular [4 + 4] Photocycloaddition Reactions of 2-Pyridone Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* *78*, 1127–1131.
8. Masu, H., Sakai, M., Kishikawa, K., Yamamoto, M., Yamaguchi, K., Kohmoto, S. (2005). Aromatic Foldamers with Iminodicarbonyl Linkers: Their Structures and Optical Properties. *J. Org. Chem.* *70*, 1423–1431.
9. Kajitani, T., Masu, H., Kohmoto, S., Yamamoto, M., Yamaguchi, K., Kishikawa, K. (2005). Generation of a Chiral Mesophase by Achiral Molecules: Absolute Chiral Induction in the Smectic C Phase of 4-Octyloxyphenyl-4-Octyloxybenzoate. *J. Am. Chem. Soc.* *127*, 1124–1125.
10. Masu, H., Kishikawa, K., Yamamoto, M., Yamaguchi, K., Kohmoto, S. (2005). Crystal Structures of Aromatic Chain Imides Possessing Concave-Shaped Conformation. *Anal. Sci.*, X-page 21, X33–X34.
11. Horiuchi, Y., Gnanadesikan, V., Ohshima, T., Masu, H., Katagiri, K., Sei, Y., Yamaguchi, K., Shibasaki, M. (2005). Dynamic Structural Change of the Self-Assembled Lanthanum Complex Induced by Lithium Triflate for Direct Catalytic Asymmetric Aldol-Tishchenko Reaction. *Chem. Eur. J.* *11*, 5195–5204.
12. Takahashi, Y., Yamamoto, Y., Katagiri, K., Danjo, H., Yamaguchi, K., Imamoto, T. (2005). P-Chiral o-Phosphinophenol as a P/O Hybrid Ligand: Preparation and Use in Cu-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Diethylzinc to Acyclic Enones. *J. Org. Chem.* *70*, 9009–9012.
13. Katagiri, K., Danjo, H., Yamaguchi, K., Imamoto, T. (2005). Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions of Fluorobenzenechromium Complexes with P-Chiral Secondary Phosphine-Boranes: Synthesis of Optically Pure P-Chiral (Dialkyl)arylphosphine-Boranes. *Tetrahedron*, *61*, 4701–4707.
- 2004**
1. Azumaya, I., Uchida, D., Kato, T., Yokoyama, A., Tanatani, A., Takayanagi, H., Yokozawa, T. (2004). Absolute Helical Arrangement of Stacked Benzene Rings: Heterogeneous Double-Helical Interaction Comprising a Hydrogen-Bonding Belt and an Offset Parallel Aromatic-Aromatic Interaction Array. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* *43*, 1360–1363.
2. Azumaya, I., Kotani, M., Ikegami, S. (2004). Catalytic Decarboxylative Glycosylation Promoted by Hafnium(IV) Trifluoromethanesulfonate: b-Selective Glycosylation via a Mixed Carbonate of an Acyl-Protected Donor Sugar. *Synlett*, 959–962.
3. Tominaga, M., Suzuki, K., Kawano, M., 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)
4. Yamaguchi, T., Tashiro, S., Tominaga, M., Kawano, M., Ozeki, T., Fujita, M. (2004). A 3.5-nm Coordination Nanotube. *J. Am. Chem. Soc.* *126*, 10818–10819. (selected as KEK Highlight)
5. Tominaga, M., 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.
6. Matsumoto, T., Masu, H., Yamaguchi, K., Takeda, K. (2004). Formation of Functionalized Carbocycles via Base-Promoted Ring Opening/Brook Rearrangement/Allylic Alkylation of g-Silyl-b,g-epoxybutanenitrile Followed by Nitrile Anion Cyclization with Bis-Electrophiles. *Org. Lett.* *6*, 4367–4369.
7. Kohmoto, S., Noguchi, T., Masu, H., Kishikawa, K., Yamamoto, M., Yamaguchi, K. (2004). Reaction-Phase-Selective Inter- and Intramolecular Photochemical Reaction of 2-Pyridone Derivatives. *Org. Lett.* *6*, 683–685.
8. Imamoto, T., Crepy, K. V. L., Katagiri, K. (2004). Optically Active 1,1'-Di-Tert-Butyl-2,2'-Dibenzophosphetenyl: a Highly Strained P-Stereogenic Diphosphine Ligand. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2213–2218.
- 2003**
1. 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.
2. 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.
3. Azumaya, I., Okamoto, T., Imabeppu, F., Takayanagi, H. (2003). Simple and Convenient Synthesis of Tertiary Benzanilides using Dichlorotriphenylphosphorane. *Tetrahedron* *59*, 2325–2331.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
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*, 1012–1013.
10. 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.
- 2002**
1. Azumaya, I., Sagara, Y., Takayanagi, H. (2002). Crystal structure of 1,2-bis(N-methyl-2-fluorobenzoylamino)benzene. *Anal. Sci.* *18*, 1403–1404.
2. Tominaga, M., Tashiro, S., Aoyagi, M., Fujita, M. (2002). Dynamic aspects in host-guest complexation by coordination nanotubes. *Chem. Commun.* 2038–2039.
3. Aoyagi, M., Tashiro, S., Tominaga, M., Biradha, K., Fujita, M.

(2002). Spectroscopic and Crystallographic Studies on the Stability of Self-Assembled Coordination Nanotubes. *Chem. Commun.* 2036–2037.

4. Katagiri, K., Kameoka, M., Nishiura, M., Imamoto, T. (2002). Samarium(III) Tris(2,6-Di-Tert-Butyl-4-Methylphenoxide): Preparation, Properties, and Catalytic Activity in the Michael Type Reaction. *Chem. Lett.* 426–427.

2001

1. Azumaya, I., Okamoto, T., Takayanagi, H. (2001). Crystal structure of 2,8,14-trimethyl-2,8,14-triazatetracyclo-[142,24,7,210,13]tetracosane-4,6,10,12,16,18,19,21,23-nonaene-3,9,15-trione. *Anal. Sci.* 17, 1363–1364.
2. Kohmoto, S., Ono, Y., Masu, H., Yamaguchi, K., Kishikawa, K., Yamamoto, M. (2001). Enantioselective Intramolecular Aromatic [4+4] Photocycloaddition in Crystalline State: Parameters for Reactivity. *Org. Lett.* 3, 4153–4155.
3. Nishiura, M., Katagiri, K., Imamoto, T. (2001). Isolation, X-Ray Structural Characterization, and Reactivities of Diodosamarium(II) Complexes Bearing Amide Compounds as Ligands. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 74, 1417–1424.

[著書・訳書]

1. 東屋 功. (2006). 共訳「基本有機化学」(原著者 W. H. Brown, T. Poon) 廣川書店, pp. 155-186, 471-496.
2. 東屋 功. (2006). 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.
3. 東屋 功. (2006). 共著「第 9 1 回薬剤師国家試験問題と詳解」廣川書店.
4. 東屋 功. (2006). 「有機化合物の不斉結晶化に基づく不斉反応場の構築」平成 16 年度～平成 17 年度科学研究費補助金基盤研究 (C) 研究成果報告書.

[邦文総説・解説等]

1. 藤田 誠, 富永昌英. (2003). 「自己組織化中空分子カプセル」 *化学と工業*, 56, 572–574.
2. 東屋 功. (2001). 「芳香族 N-メチルアミドの cis 型優先性の発見およびその分子構築への応用」 *薬学雑誌*, 121, 117–129.
3. 藤田 誠, 富永昌英. (2001). 「高分子科学最近の進歩・配位結合を活用したディスクリーナ分子集合体の構築と機能」 *高分子*, 50, 38–43.

口頭発表・学会発表

*2006 年のみ

[講演]

1. 東屋 功. (2006). 結晶化における右と左 第 73 回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会, 第 71 回計測自動制御学会力学量計測部会合同シンポジウム, 5 月 25-26 日, 香川. (招待講演).

[学会発表]

1. 片桐幸輔, 今別府文昭, 加藤貴子, 榎飛雄真, 富永昌英, 影近弘之, 東屋 功. (2006). キラルな環状芳香族アミドを基本骨格とする分子認識分子の合成. 日本化学会第 86 春季年会, 3 月 27-30 日, 千葉.
2. 榎飛雄真, 今別府文昭, 加藤貴子, 片桐幸輔, 富永昌英, 影近弘之, 東屋 功. (2006). 芳香族アミドの立体特性を利用した新規不斉球状分子の創製. 日本化学会第 86 春季年会, 3 月 27-30 日, 千葉.
3. 富永昌英, 榎飛雄真, 東屋 功. (2006). 芳香族アミド骨格からなる三次元ヘリカル構造の構築. 日本化学会第 86 春季年会, 3 月 27-30 日, 千葉.
4. 小泉 徹, 片桐幸輔, 檀上博史, 山口健太郎, 今本恒雄. (2006). アレーン金属錯体をビルディングブロックとするかさ高い P-キラルホスフィン類の合成. 日本化学会

第 86 春季年会, 3 月 27-30 日, 千葉.

5. 遠藤貴文, 生田真大, 川幡正俊, 榎飛雄真, 山口健太郎, 小林健二 (2006). ヘキサキス(3,5-ジヒドロキシフェニル)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 86 春季年会, 3 月 27-30 日, 千葉.
6. 西村直樹, 生田真大, 榎飛雄真, 山口健太郎, 小林健二. (2006). ヘキサキス[4-(ジヒドロキシボリル)フェニル]ベンゼンの多孔質 2 次元水素結合ネットワーク結晶と脱水挙動. 日本化学会第 86 春季年会, 3 月 27-30 日, 千葉.
7. 加藤貴子, 岡本巖, 棚谷綾, 影近弘之, 田村修, 山口健太郎, 東屋 功. (2006). 不斉結晶化を示す芳香族スルホンアミドの効率的探索. 日本薬学会第 126 年会, 3 月 28-30 日, 仙台.
8. 東屋 功, 加藤貴子, 片桐幸輔, 川幡正俊, 小泉徹, 小林稔, 清 悦久, 檀上博史, 富永昌英, 榎飛雄真, 山本嘉一, 山口健太郎. (2006). 芳香族スルホンアミドの不斉結晶化. 日本薬学会第 126 年会, 3 月 28-30 日, 仙台.
9. 今別府文昭, 江島心, 平野智也, 影近弘之, 東屋功. (2006). カリックス型芳香族アミドの立体制御. 日本薬学会第 126 年会, 3 月 28-30 日, 仙台.
10. 鍋田真弓, 岡本巖, 加藤貴子, 榎飛雄真, 東屋 功, 竹谷哲也, 田村修. (2006). 2,6-置換ピリジン環によって構築される芳香族 N-メチルアミドのプロトン化による立体構造制御. 日本薬学会第 126 年会, 3 月 28-30 日, 仙台.
11. Kato, T., Okamoto, I., Tanatani, A. Kagechika, H., Tamura, O.; Azumaya, I., (2006). Effective Screening Method for Spontaneous Resolution of Aromatic Sulfonamides. International Molecular Chirality Conference in Toyama, May 18-19, Toyama, JAPAN. (Poster).
12. 富永昌英, 榎飛雄真, 東屋 功. (2006). 芳香族アミド骨格からなる三次元らせん構造の構築. 第 73 回有機微量分析研究懇談会, 第 71 回計測自動制御学会力学量計測部会合同シンポジウム合同シンポジウム, 5 月 25-26 日, 香川. (ポスター).
13. 加藤貴子, 岡本巖, 棚谷綾, 影近弘之, 田村修, 山口健太郎, 東屋 功. (2006). 不斉結晶化を示す芳香族スルホンアミドの効率的探索. 第 73 回有機微量分析研究懇談会, 第 71 回計測自動制御学会力学量計測部会合同シンポジウム, 5 月 25-26 日, 香川. (ポスター).
14. 片桐幸輔, 加藤貴子, 榎飛雄真, 富永昌英, 東屋 功. (2006). 環状芳香族アミドを基本骨格とする分子認識分子の構造. 第 73 回有機微量分析研究懇談会, 第 71 回計測自動制御学会力学量計測部会合同シンポジウム, 5 月 25-26 日, 香川. (ポスター).
15. 榎飛雄真, 加藤貴子, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋 功. (2006). 芳香族環状アミドを利用した二次元ネットワーク錯体の構造解析. (2006). 第 73 回有機微量分析研究懇談会, 第 71 回計測自動制御学会力学量計測部会合同シンポジウム, 5 月 25-26 日, 香川. (ポスター).
16. 鈴木紳也, 小泉靖明, 古田 巧, 田中 圭, 東屋 功, 菅敏幸. (2006). 特異な立体構造を持つ新規ピフェナンスリルエーテル誘導体の合成とその光学的挙動. 第 37 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会. 11 月 12-13 日, 愛知.
17. 東屋 功, 加藤貴子, 山本嘉一, 清 悦久, 川幡正俊, 片桐幸輔, 榎飛雄真, 小林 稔, 檀上博史, 富永昌英, 吉田誠, 山口健太郎. (2006). 不斉結晶化を示す化合物の探索. 第 15 回有機結晶シンポジウム, 11 月 24-25 日, 愛媛.
18. 榎飛雄真, 富永昌英, 加藤貴子, 片桐幸輔, 東屋 功. (2006). 芳香族環状アミドを利用した二次元ネットワー

- ク錯体の構築. 第 15 回有機結晶シンポジウム, 11 月 24-25 日, 愛媛. (ポスター).
- 19.加藤貴子, 岡本 巖, 棚谷 綾, 畑野光賞, 内山真伸, 影近弘之, 山口健太郎, 東屋 功. (2006). 不斉結晶化を示す芳香族スルホンアミドの効率的探索. 第 15 回有機結晶シンポジウム, 11 月 24-25 日, 愛媛. (ポスター)
- 20.岡本 巖, 鍋田真弓, 南 利勝, 竹谷哲也, 田村 修, 榊飛雄真, 東屋 功. (2006). ペリジル型 N-メチル芳香族アミドの立体特性. 第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム, 12 月 4-5 日, 広島.
- 21.棚谷 綾, 山崎 龍, 東屋 功, 榊飛雄真, 山口健太郎, 影近弘之. (2006). 溶媒依存的に立体転換を引き起こす芳香族アミド誘導体. 第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム, 12 月 4-5 日, 広島. (ポスター).
- 22.雑賀光哉, 斎藤慎一, 東屋 功, 榊飛雄真. (2006). 2,7-Dimethylnaphthalene 骨格をもつ Pd-NHC 二核錯体の合成とその触媒活性. 第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム, 12 月 4-5 日, 広島. (ポスター).

特許

社会貢献

- ・ 東屋: International Molecular Chirality Conference in Toyama 実行委員 (May, 2006), 有機合成化学協会誌編集協力委員

管理・運営に係ること

- ・ 東屋: (香川薬学部) ネットワーク運営委員 (委員長)、C B T 実施委員 (委員長), 教務委員, 予算委員, 大学院検討委員, (香川キャンパス) ホームページ検討委員
- ・ 富永: e-ラーニング担当委員, C B T 実施委員
- ・ 榊, 片桐: C B T 実施委員, 第 1 回・第 2 回オープンキャンパス 実習担当

その他、新聞報道等



薬事科学

Department of Pharmaceutical Sciences

教員

- 教授 丸山徳見 着任年月日：2004年4月1日
最終学歴：1976年6月大阪大学大学院薬学研究科修了。
薬学博士
前職：九州保健福祉大学薬学部教授
- 講師 大島 隆幸 着任年月日：2005年4月1日
最終学歴：2001年3月筑波大学大学院博士後期課程修了。
博士（農学）
前職：京都大学ウイルス研究所 博士研究員
- 助手 池尻 昌宏 着任年月日：2005年4月1日
最終学歴：2003年3月大阪大学大学院博士後期課程修了。
博士（薬学）
前職：米国 University of Notre Dame 博士研究員
- 助手 榊原紀和 着任年月日：2006年4月1日
最終学歴：2005年3月京都大学大学院農学研究科博士後期課程修了。博士（農学）
前職：京都大学生存圏研究所森林代謝機能化学研究室教務補佐員

教育の概要

担当科目：薬事関係法規1（丸山）、薬事関係法規2（丸山）、品質管理学（丸山）

薬事関係法規は、薬剤師国家試験（以下、国試と略す）で20問出題され、正答率が30%を切るとこの科目のみで不合格となる。したがって、国試の問題に対応できる知識を身につけることは、必須である。また、薬剤師として社会に出た際、薬剤師法や薬事法等の法的知識、さらにこれに関連する制度に基づき、業務を遂行しなければならないことから、これらを授業する。

品質管理学では、品質を試験するための規格書である日本薬局方の理念と構成を学び、品質管理の概略を説明できるようにすることを目標とする。

薬事関係法規1、薬事関係法規2および品質管理学は、平成19年度以降に実施する科目である。まず、過去10年間の国試の問題と解答（解説）をコンピューターデータとして入力した。引き続き、このデータを切り貼りして各項目ごとに整理することにより、薬事関係法規国試問題の全容を把握した。平成19年度の4年生を対象とした授業では、この成果を基に演習を中心とした授業を行い、この科目の国試で全国平均を上回る実績を残したい。

また国試問題は、インターネットよりダウンロードできるが、解説の入力に80時間を要した。さらに、国試問題を切り貼りして各項目ごとに整理するのに90時

間を要した。今後、授業のための準備に150時間を予定している。

担当科目：微生物学1（大島）

微生物とは肉眼で認められない小さな生物の総称である。人類の歴史において、微生物はさまざまな有用物質の生産に役立ち、環境維持を含め地球環境を創り出してきた。一方、ある種の微生物はヒト等に疾患をもたらす病原微生物として存在し、病原微生物との戦いは今日もつづいている。本講義では、微生物学全般、特に感染症の原因となる病原微生物を中心に、分類、構造と機能、代謝や遺伝様式、病原性の発現機構について講義した。本講義は、2回生前期（計18時間）に開講された。

研究の概要

抗ウイルス剤の創薬研究（丸山）

- 1) 近年、新薬の登場により多くの疾病の治療が可能となってきた。しかし、ウイルス感染症は、21世紀における人類の大きな脅威である。ウイルス感染症に対する治療薬も開発されているが、完全に克服するまでに至っていない。このような状況を背景に、薬事科学講座は新しい核酸系抗ウイルス薬の創製を目指している。また、ヌクレオシドの有機化学的研究の一環として、発がんのメカニズムに関する研究に着手した。
- 2) 核酸系抗ウイルス薬の開発については、多くの活性のあるヌクレオシド誘導体やその関連化合物の合成に成功している。しかし、最終的な目標である実用化に至ったものはない。抗ウイルス薬の工業的合成法の開発については、いずれもフッ素化ヌクレオシドである2つの化合物（ロデノシン、F d d G）の大量合成法を確立した。ヌクレオシドの有機化学的研究は、JOC、テトラヘッドロンレターズ等の有機化学系ジャーナルに掲載された。発がんのメカニズムに関する研究は、第一報が論文に掲載された段階で、これからが山場である。
- 3) 大学での医薬品化学的研究は、困難が伴う。特に医薬品メーカーと競争になる場合、圧倒的な人員と研究員でローラー作戦を展開する相手に立ち向かうことになる。そういった中で、シード化合物を見いだす事が大学の役割と考え、従来の知識にとらわれない発想から幾つかのシード化合物を見いだした。一方、抗ウイルス薬のバルクを製造している味の素（株）との共同研究は、実用化に最も近い分野であり、後述するように、幾つかの特許を申請した。

- 4) 引き続き、1) に掲げた核酸化学の研究を進展させるとともに、すでに保有するヌクレオシド誘導体やその関連化合物ライブラリーを積極的に活用し、医薬品開発に貢献する。また、香川県挙げての希少糖プロジェクトに積極的に参加し、希少糖ヌクレオシドの合成やその医薬品化学的な応用を図る。
- 5) 教育・研究助成金
平成16-18年度 味の素(株)
平成18年度 株式会社アガペー
- 6) ベルギー・カトリック大学レガ研究所：エイズ治療薬の開発、味の素(株)アミノサイエンス研究所：抗ウイルス薬の工業的合成法の開発、国立感染症研究所ウイルス1部：SARS-コロナウイルス増殖阻害薬の開発(池尻担当)、帝京科学大学理工学部：テロメアーゼ阻害剤の開発、香川大学医学部希少糖研究センター：希少糖ヌクレオシドの合成(榊原担当)および血管新生阻害剤の開発

タンパク質の翻訳後修飾を介した機能制御機構の解析(大島)

- 1) 21世紀の生命科学はまさに「ポストゲノム」であり、限られた数のタンパク質はリン酸化や糖鎖付加、メチル化、アセチル化など様々な修飾により、その機能が厳密に制御されています。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注目されつつある。SUMO (small ubiquitin-related modifier) はその代表的な修飾分子であり、その名前の由来からも明らかなように、非常にユビキチンに類似した構造をしている。しかし、その機能はユビキチンとは異なり、修飾されたタンパク質は分解には至らず、タンパク質間の相互作用、活性、局在などにおいて変化を受ける。こういった機能が転写制御、染色体組換え・分配、クロマチン動態などに関与し、個体発生や細胞分化・増殖の制御を行っているということが明らかになってきた。私たちの研究室ではこの 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) これまでに細胞増殖や分化に関与する転写因子のSUMO化を介した機能変換に関する研究を行ってきた。近年では、PPAR- γ の SUMO 化が SUMO 化 E3 リガーゼである PIAS により亢進すると、その転写活性は著しく抑制されること、また SUMO 化されない変異体 PPAR- 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。
- 3) 研究業績参照
- 4) 生体内での PPAR- γ の SUMO 化の意義を明らかにするために、現在、RNA 干渉法を利用した PPAR- 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。

- 5) 2001-2002年 特別研究員奨励費
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
- 6) 京都大学ウイルス研究所がんウイルス研究部門、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

RNA ウィルスを標的とした抗ウイルス剤の創薬研究(池尻)

- 1) ヌクレオシドを基本骨格とした新規かつ有望な抗ウイルス剤の創薬を目標とする。
- 2) 3) SARS ウィルス等を標的とした抗ウイルス剤の研究において、有望なリード化合物を見出した。HCV を標的とした研究においては、目下、リード化合物を探索中である。
- 4) リード化合物を元にした構造活性相関を検討することにより、化合物の最適化を図る。
- 5) 科研費(若手研究B): RNA ウィルス等を標的とした、ヌクレオシド類縁体型新規抗ウイルス薬の開発研究(平成18, 19年度、計340万円)
- 6) 共同研究機関: 国立感染症研究所ウイルス1部、京都大学ウイルス研究所

核酸類縁体による新規B型肝炎治療薬の創製(榊原)

- 1) B型肝炎(HBV)は、原理的に根治療法が極めて難しいウイルス性肝炎の一種であり、現在のHBV治療薬では必ずしも十分な効果が得られていないのが現状である。一方、現在流通している抗ウイルス薬の多くは、核酸類縁体である。そこで我々は、新たな抗HBV薬の創製を指向した新規核酸類縁体の合成及びその抗HBV活性の検証を目的とした研究を行っている。
- 2) 現在までに Fig. に示すグアノシン誘導体(1a-1c)の有機合成を行った。

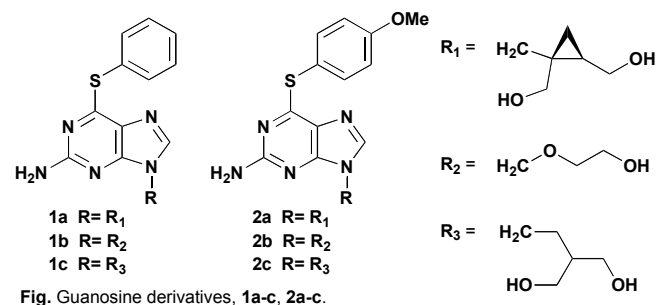


Fig. Guanosine derivatives, 1a-c, 2a-c.

- 3) 新規核酸類縁体の簡便且つ効率的な合成法を確立し

た。

- 4) 合成した核酸類縁体(1a-1c)につき、抗HBV活性を測定する予定である。

出版

* 2001年以降 2006年まで

[原著論文]

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.

2002

1. Kozai, S., Takaoka, S., and Maruyama, T. (2002). Reaction of N3-Benzyluracil and N-Hydroxymethylphthalimide with the Mitsunobu Reagent: Synthesis of Hydrazylmethyluracils.

- Tetrahedron Lett., 43, 2633-2636.
2. Maruyama, T., Kozai, S., Nakamura, K., and Irie, M. (2002). Synthesis of 2'-Deoxy-2'-fluoroguanyl-(3',5')-guanosine, Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 21, 765-774.
 3. Miyashita, K., Ikejiri, M., Kawasaki, H., Maemura, S., Imanishi, T. Total synthesis of fostriecin (CI-920) via a convergent route. (2002). Chem. Commun., 742-743.
 4. Suzuki, S., Sakakibara, N., Umezawa, T. and Shimada, M. (2002). Survey and enzymatic formation of lignans of *Anthriscus sylvestris*. J Wood Sci 48, 536-541.
 5. Mikame, K., Sakakibara, N., Umezawa, T. and Shimada, M. (2002). Lignans of *Linum flavum* var. *compactum*. J Wood Sci 48, 440-445.
 6. Okunishi, T., Takaku, N., Wattanawikkit, P., Sakakibara, N., Suzuki, S., Sakai, F., Umezawa, T. and Shimada, M. (2002). Lignan production in *Daphne odora* cell cultures. J Wood Sci 48, 237-241.

2001

1. Takamatsu, S., Maruyama, T., Katayama, S., Hirose N., and Izawa, K. (2001). Improved Synthesis of 9-(2,3-dideoxy-2-fluoro-beta-D-threo-pentofuranosyl)adenine (FddA) using triethylamine trihydrofluoride. Tetrahedron Lett., 42, 2321 - 2324.
2. Takamatsu, S., Maruyama, T., Katayama, S., Hirose N., and Izawa, K. (2001). Practical Synthesis of 2-(2,3-dideoxy-2-fluoro-beta-D-threo-pentofuranosyl)adenine (FddA) via a Purine 3'-Deoxynucleoside. Tetrahedron Lett., 42, 2325 - 2328.
3. Takamatsu, S., Maruyama, T., Katayama, S., Hirose N., and Izawa, K. (2001). Synthesis of 9-(2,3-dideoxy-2-fluoro-beta-D-threo-pentofuranosyl)adenine (FddA) via a purine 3-deoxynucleoside, J. Org. Chem., 66, 7469 -7477.
4. Takamatsu, S., Izawa, K., Maruyama, T., Katayama, S., Hirose, N., and De Clercq, E. (2001). Synthesis and in vitro antiviral activity evaluation of 9-(2-azido-2,3-dideoxy-beta-D-threo-pentofuranosyl)adenine derivatives. Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 20, 1153-1957.
5. Kozai, S., Yorikane, A., and Maruyama, T. (2001). A new method for the synthesis of N2-alkylguanines using Mitsunobu reaction as a key step. Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 20, 1523-1531.
6. Kozai, S., Maruyama, T., Kimura, T., and Yamamoto, I. (2001). Synthesis and Hypnotic Activities of 4-Thio Analogues of N3-Substituted Uridines. Chem. Pharm. Bull., 49, 1185-1188.
7. Wang, P., Abe, K., Ojima, T., Ohyashiki, J. H., Satoh, H., Maruyama, T., Nagata, H. Tanaka, H., Yamamoto, K., (2001). 3'-Fluorine-Substitution in 3'-Fluorocarboxylic Oxetanocin A Augments the Drug's Inhibition of HHV-6B Propagation in Chronically Infected Cultures. Microbiol. Immunol., 45, 457-466.
8. Takayuki Ohshima, Eisaku Yoshida, Toshihiro Nakajima, Ken-ichi Yagami, and Akiyoshi Fukamizu. (2001) Effects of interaction between parvovirus minute virus of mice NS1 and coactivator CBP on NS1- and p53-transactivation. Int. J. Mol. Med. 7, 49-54.
9. Yutaka Ueno, Tanenobu Harada, Hiroyoshi Iseki, Takayuki Ohshima, Fumihiro Sugiyama, and Ken-ichi Yagami. (2001) Propagation of rat parvovirus in the thymic lymphoma cell line C58(NT)D and subsequent appearance of a resistant cell clone after lytic infection. J. Virol. 75, 3965-3970.
10. Satoko Aratani, Ryouji Fujii, Takayuki Oishi, Hidetoshi Fujita, Tetsuya Amano, Takayuki Ohshima, Masatoshi Hagiwara, Akiyoshi Fukamizu, and Toshihiro Nakajima. (2001) Dual roles of RNA helicase A in CREB-dependent transcription. Mol. Cell. Biol. 21, 4460-4469.
11. Ryouji Fujii, Mika Okamoto, Satoko Aratani, Takayuki Oishi, Takayuki Ohshima, Kazunari Taira, Masanori Baba,

- Akiyoshi Fukamizu, and Toshihiro Nakajima. (2001) A role of RNA helicase A in TAR-mediated transcriptional regulation of human immunodeficiency virus type 1. J. Biol. Chem. 276, 5445-5451.
12. Takaku, N., Okunishi, T., Mikame, K., Suzuki, S., Sakakibara, N., Umezawa, T. and Shimada, M. (2001). Lignans of *Chamaecyparis obtusa* cv. Breviramea and cell suspension cultures of *Daphne odora*. Wood Res 88, 44-45.

[英文総説]

13. Satoshi Katayama, Satoshi Takamatsu, Naoko Hirose, Kunisuke Izawa, Tokumi Maruyama. (2006). Synthesis of Fluorinated Nucleosides, Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry, Supplement 25, 1.12. 1-30, John Wiley & Sons, Inc..

[著書・訳書]

[邦文総説・解説等]

1. Takamatsu, S., Maruyama, T., and Izawa, K. (2005). Development of and industrial process for synthesizing lodenosine (FddA). Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi (有機合成協会誌), 63, 864-878. □
2. 池尻 昌宏 (2006). 「知恵の輪反応: Magic Ring Catenation」
ファルマシア, 42: 166-167

口頭発表・学会発表

* 2006 年のみ

1. Maruyama, T., Moriwaka, N., Demizu, Y., Ohtsuka, M. (2006). Reaction of O6-Methylguanosine with Nitrite in the Presence of Carboxylic Acid. Abstracts of Paper p94, SEVENTH TETRAHEDRON SYMPOSIUM, Kyoto, Japan
2. Maruyama, T., Kamiya, S., Takamatsu, S., Izawa, K. (2006). Practical synthetic approaches to Lodenosine (FddA) starting from inosine, Korea-Japan Joint Symposium on the New Trends in Nucleoside Chemistry, Abstracts of Paper pp20-23, Soul, Korea.
3. Maruyama, T., Kozai, S., Demizu, Y., Witvrouw, M., Pannecoque, C., Balzarini, J., Snoeck, R., Andrei, G., and De Clercq, E. (2006). Synthesis and anti-HIV and anti-HCMV activity of 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivative. XVIIth International Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. Abstracts paper p415, Bern, Switzerland.
4. Ikejiri, M., Sijo, M., Morikawa, S., Fukushi, S., Mizutani, T., Kurane, I. and Maruyama, T. (2006). Anti-SARS-CoV activity of nucleoside analogs having 6-chloropurine as a nucleobase. 33th Symposium on Nucleic Acids Chemistry, Osaka.

特許

1. Maruyama, T., Nishikawa, and T., Onishi, T. (2006). The manufacturing method of N2-aryl acetyl guanine nucleoside compound [machine translation]. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 13 pp. CODEN: JKXXAF JP 2006199653 A2 20060803 AN 2006:763190.
2. Takamatsu, S., Katayama, S., Hirose, N. Izawa, K., and Maruyama, T. (1999). Preparation of halogen-containing

nucleosides via halogenation reaction, Eur. Pat. Appl., 24 pp.
CODEN: EPXXDW EP 945460 A1 19990929
CAN 131:243540 AN 1999:631423.

3. Takamatsu, S., Katayama, S., Hirose, N., Izawa, K., Maruyama, T. (1999). Process for producing nucleoside derivatives, PCT Int. Appl., 45 pp. CODEN: PIXXD2 WO 9938879 A1 19990805 CAN 131:130226 AN 1999:495305

4. Lee, M., Ikejiri, M., Chang, M., Fridman, R., Mobashery, S. (2006). Preparation of thioepoxides as inhibitors of matrix metalloproteinases. PCT Int. Appl. WO2006125208.

社会貢献

学会・学外審議会委員会への貢献

丸山：抗ウイルス療法研究会理事

文部科学省所管（財）科学技術教育協会 顧問

管理・運営に係ること

丸山：学科長、入試委員長、予算委員長、国試対策委員長、
一般入試対策委員長、教務委員、センター入試委員

その他、新聞報道等

該当なし



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
- 助教授 藤島利江 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。博士（薬学）
 前職：帝京大学薬学部・講師
- 助手 藤井晋也 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：2002年3月東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了。修士（薬学）
 前職：協和醗酵工業（株）医薬総合研究所・研究員

教育の概要

- 担当科目：医薬化学 I（原山）
- 1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品の開発過程および医薬品(作用薬)の作用機序の概略を有機化学的視点から概説し、生体と医薬品との相互作用の基本的知識を修得する。さらに、国家試験に必要と考えられる基本骨格の名称と代表的な薬理作用を論述する。
 - 2) 目的達成状況：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：有機化学 4（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 1～3 で学んだ事項の復習、及び薬剤師国家試験に向けた演習。
 - 2) 目的達成状況：薬剤師国家試験の基礎薬学 I 分野において、実践的能力の向上が見られた。
 - 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1 年次使用のブラウン基本有機化学に加えて、スタンダード薬学シリーズ 3 の化学系薬学 I・II をあらたに教科書として導入し、これまでに得た知識の整理をすると共に、多角的視野から有機化学

を捉えることを目指した。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 年前期・週 2 回開講
- 5) その他：授業開講時に示した高いハードルを、ほとんど全員といってもよい学生たちが超えてくれたこと。

担当科目：有機化学実習 1 B（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「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、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

担当科目：有機化学実習 1 B（藤井）

研究の概要

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

7*H*-dibenzolc,e]oxepin-5-one 骨格を持つ ulocladol の合成研究を行い、その目的を達した。また、Pd によるピアリアルカップリング反応の作用機序についての知見を得る目的で、ベンズアニリド誘導体の閉環反応を試み、その反応性は置換基の電子的性質に影響されないことを見いだした。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。今後は、本方法論の更なる適用拡大とより詳細な反応機構の解明を目指す。

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 を提供するのに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

3. 新規な構造、特性を有する生理活性化合物の創製 (藤井) 新しい医薬品を生み出すためには新しい化学構造を持った分子を創製する必要がある。特に、これまでにない新しい骨格構造を創ることは創薬化学研究における一つの重要なテーマであり、医薬分子骨格の一つの候補として、ホウ素の三次元クラスターである「カルボラン (dicarba-closo-dodecaborane)」に着目しその可能性を探索している。カルボランは球状、疎水性で化学的および熱的に安定という特異な性質を有する分子種であり、構造の新規性のみでなく、三次元的な分子設計・分子構築の可能性や標的タンパクとの疎水性相互作用の形成能という点で、生理活性化合物の構造単位として有望である。カルボランの疎水性を活用する目的で核内ホルモン受容体リガンドの創製を行い、これまでに男性ホルモンであるアンドロゲンの受容体リガンドを創製することに成功し、またそれらの化合物が前立腺がん細胞の増殖を強く抑制することを見出した。現在、構造活性相関を拡充し更なる強活性化合物の創製を目指すとともに、含カルボラン化合物のライブラリ化を目指し新規な合成化学的手法の開発に取り組む。また今後、形成した化合物ライブラリをもとに他の受容体を制御する化合物の発見を目指す。

3-1) 外部資金導入実績

1) 笹川科学研究助成 (日本科学協会)

ホウ素クラスターの特異な性質を利用した、新規分子標的制癌化合物の創製研究

2) 文部科学省科学研究費補助金 (若手研究・B)

静電的相互作用をファーマコフォアとする新規ビタミンD受容体リガンドの創製

3-2) 共同研究

東北薬科大学 創薬化学教室 (遠藤泰之 教授)

東京大学分子細胞生物学研究所 生体有機化学研究分野 (橋本祐一 教授)

東京医科歯科大学 疾患生命科学研究部 薬化学 (影近弘之 教授)

出版

[原著論文]

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 graphisactones 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.
- Fujii, S., Goto, T., Ohta, K., Hashimoto, Y., Suzuki, T., Ohta, S., and Endo, Y. (2005). Potent androgen antagonists based on carborane as a hydrophobic core structure. *J. Med. Chem.*, **48**, 4654-4662.
 - Fujii, S., Hashimoto, Y., Suzuki, T., Ohta, S., and Endo, Y. (2005). A New class of androgen receptor antagonists bearing carborane in place of a steroidal skeleton. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 227-230.
- 2004**
- Nishioka, H., Shoujiguchi, Y., Abe, H., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2004). Intramolecular Pd-catalyzed biaryl coupling reaction of 2-triflyloxybenzamides using Pd(OAc)₂, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, Bu₃P, and DBU. *Heterocycles*, **64**, 463-466.
 - Nishioka, H., Ohmori, Y., Iba, K., Watanabe, M., and Harayama, T. (2004). Novel synthesis of benzoxazoles from *o*-nitrophenols and amines. *Heterocycles*, **64**, 193-198.
 - Harayama, T., Hori, H., Serban, G., Morikami, Y., Matsumoto, T., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2004). Concise synthesis of quinazoline alkaloids, Luotonins A and B, and Rutaecarpine. *Tetrahedron*, **60**, 10645-10649.
 - Harayama, T., Sato, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2004). Novel synthesis of a new skeletal compound, benzonaphthazepine, by regioselective C-H activation utilizing the intramolecular coordination of an amine to Pd. *Synthesis*, **2004**, 1446-1456.
 - Abe, H., Takeda, S., Fujita, T., Nishioka, K., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2004). Enantioselective construction of biaryl Part in the synthesis of stegane related compounds. *Tetrahedron Letters*, **45**, 2327-2329.
 - Harayama, T., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2004). Concise synthesis of pyrrolophenanthridine alkaloids using a Pd-catalyzed biaryl coupling reaction with regioselective C-H activation via the intramolecular coordination of the amine to Pd. *Tetrahedron*, **60**, 1611-1616.
 - Harayama, T., Morikami, Y., Hori, A., Nishioka, H., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2004). Concise synthesis of 11*H*-indolizino[1,2-*b*]quinoline-9-one by an aryl-aryl coupling reaction using Pd Reagent. *Heterocycles*, **62**, 803-806.
 - Saito, N., Suhara, Y., Kurihara, M., Fujishima, T., Honzawa, S., Takayanagi, H., Kozono, T., Matsumoto, M., Ohmori, M., Miyata, N., Takayama, H., and Kittaka, A. (2004). Design and efficient synthesis of 2 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
 - 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.
 - Suhara, Y., Ono, K., Yoshida, A., Fujishima, T., Saito, N., Honzawa, S., Kishimoto, S., Sugiura, T., Waku, K., Takayama, H., and Kittaka, A. (2004). Synthesis of novel 1 α ,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 1 α ,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 2 α -modification on the VDR antagonistic activity of 1 α -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 1 α -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 2 α -alkyl- and 2 α -(ω -hydroxyalkyl)-20-*epi*-1 α ,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 2 α -methyl introduction on antagonistic activity. *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 3621-3631.
 - 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 1 α ,25-dihydroxy-19-norvitamin D₃ 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 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ 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 D₃: A-Ring structural motif that modulates interactions of Vitamin D receptor with transcriptional coactivators. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 1863-1869.

2002

- Harayama, T., Toko, H., Kubota, K., Nishioka, H., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2002). Studies on the selective intramolecular biaryl coupling reaction of 2-triflyloxy-6-halobenzanilides using a palladium reagent. *Heterocycles*, **58**, 175-182.
- Harayama, T., Hori, A., Nakano, Y., Akiyama, T., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2002). Aryl-aryl coupling reaction catalyzed by a palladium reagent prepared from Pd(OAc)₂ and Bu₃P. *Heterocycles*, **58**, 159-164.
- Abe, H., Tsujino, T., Araki, A., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2002). Enantioselective construction of bicyclo[3.1.0]hexane derivatives through asymmetric deprotonation of *meso*-cyclic ketones. *Tetrahedron Asymmetry*, **13**, 1519-1527.
- Kawada, A., Takeda, S., Yamashita, K., Abe, H., and Harayama, T. (2002). Scandium(III) trifluoromethanesulfonate catalyzed aromatic nitration with inorganic nitrates and acetic anhydride. *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 1060-1065.
- Takeuchi, Y., Azuma, K., Abe, H., Sasaki, K., and Harayama, T. (2002). Re-revision of the stereo structure of piperidine lactone, an intermediate in the synthesis of febrifugine. *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 1011-1012.
- Harayama, T., Akiyama, T., Nakano, Y., Nishioka, H., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2002). Aryl-aryl coupling reaction using a novel and highly active palladium reagent prepared from Pd(OAc)₂, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (DPPP), and Bu₃P. *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 519-522.
- Kawada, A., Yasuda, K., Abe, H., and Harayama, T. (2002). Rare earth metal trifluoromethanesulfonates catalyzed benzyl-etherification. *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 380-383.
- Harayama, T., Akiyama, T., Nakano, Y., Shibaie, K., Akamatsu, H., Hori, A., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2002). Synthesis of benzo[*c*]phenanthridine alkaloids, using a novel palladium-phosphine combination system - Pd(OAc)₂, DPPP, and Bu₃P-. *Synthesis*, 237-241.
- Abe, H., Tsujino, T., Tsuchida, D., Kashino, S., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2002). Cyclopropane ring formation through enantioselective deprotonation of C_s-symmetric cyclohept-4-enone oxides. *Heterocycles*, **56**, 503-508.
- Takayama, H., Kittaka, A., Fujishima, T., and Sahara, Y. (2002). A-ring modified 1,25-dihydroxyvitamin D₃: Remarkable effects of the C2-functionalization on biological activity. *Bitamin (Japanese)*, **76**, 3491-505.
- Suhara, Y., Kittaka, A., Ono, K., Kurihara, M., Fujishima, T., Yoshida, A., and Takayama, H. (2002). Design and efficient synthesis of new stable 1 α ,25-dihydroxy-19-norvitamin D₃ analogues containing amide bond. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 3533-3536.
- Suhara, Y., Kittaka, A., Kurihara, M., Kishimoto, S., Calverley, M. J., Fujishima, T., Saito, N., Sugiura, T., Waku, K., and Takayama, H. (2002). Synthesis and testing of 2 α -modified 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues with a double side chain: Marked cell differentiation activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 3255-3258.
- Rao, D. S., Siu-Caldera, M.-L., Sekimoto, H., Gennero, L., Vouros, P., Takayama, H., Konno, K., Fujishima, T., and Reddy, G. S. (2002). Metabolism of 2-methyl analogs of

1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in rat osteosarcoma cells. *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 845-852.

- Takayama, H., Kittaka, A., Fujishima, T., and Sahara, Y. (2002). Synthesis and biological activity of the A-ring modified 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi (Japanese)*, **60**, 370-382.
- Fujishima, T. (2002). Crossroad: Cell differentiation-inducing activity. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi (Japanese)*, **60**, 389.
- Konno, K., Fujishima, T., Liu, Z., and Takayama, H. (2002). Determination of absolute configuration of 1,3-diols by the modified Mosher's method using their di-MTPA esters. *Chirality*, **14**, 72-80.

2001

- Abe, H., Yamasaki, A., Koshiha, N., Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2001). One-pot conversion of allyl alcohols into selenochroman derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 1223-1225.
- Takeuchi, Y., Koike, M., Azuma, K., Nishioka, H., Abe, H., Kim, H.-K., Wataya, Y., and Harayama, T. (2001). Synthesis and antimalarial activity of febrifugine derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 721-725.
- Harayama, T., Akamatsu, H., Okamura, K., Miyagoe, T., Akiyama, T., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2001). Synthesis of trisphaeridine and norchelerythrine, through palladium-catalyzed aryl-aryl coupling reaction. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 523-528.
- Harayama, T., Akiyama, T., Akamatsu, H., Kawano, K., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2001). Total synthesis of benzo[*c*]phenanthridine alkaloids, chelerythrine and 12-methoxydihydrochelerythrine, by a palladium-assisted internal biaryl coupling reaction. *Synthesis*, 444-450.
- Takeuchi, Y., Azuma, K., Takakura, K., Abe, H., Kim, H.-S., Wataya, Y., and Harayama, T. (2001). Asymmetric synthesis of (+)-febrifugine and (+)-isofebrifugine using yeast reduction. *Tetrahedron*, **57**, 1213-1218.
- Harayama, T., Katsuno, K., Nishita, Y., Fujii, M., Abe, H., and Takeuchi, Y. (2001). Revision of the structure of a new coumarin isolated from *Artemisia carvifolia* Wall. *Heterocycles*, **54**, 319-328.
- Fujishima, T., Konno, K., Nakagawa, K., Tanaka, M., Okano, T., Kurihara, M., Miyata, N., and Takayama, H. (2001). Synthesis and biological evaluation of all A-ring stereoisomers of 5,6-trans-2-methyl-1,25-dihydroxyvitamin D₃ and their 20-epimers: possible binding modes of potent A-ring analogues to vitamin D receptor. *Chem. Biol.*, **8**, 1011-1024.
- Suhara, Y., Nihei, K., Kurihara, M., Kittaka, A., Yamaguchi, K., Fujishima, T., Konno, K., Miyata, N., and Takayama, H. (2001). Efficient and versatile synthesis of novel 2 α -substituted 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues and their docking to Vitamin D receptors. *J. Org. Chem.*, **66**, 8760-8771.

[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. Dev. 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.
- Takeuchi, Y., and Harayama, T. (2001). Synthesis and antimalarial activity of febrifugine. *Trends in Heterocyclic Chemistry*, **7**, 65-74.

[著書・訳書]

- 石倉 稔、大石義孝、大塚雅巳、田中麗子、野口俊作、原山 尚、日比野 俐、前歯 勇 (2002). 「医薬化学(生

物学への橋かけ」 第3版、野口 俊作、日比野 俐
編集、廣川書店、東京

[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
2. 竹内靖雄, 原山 尚 (2001). 「抗マラリア化合物、Febrifugine の構造と合成」 有機合成化学協会誌, **59**; 569-576

口頭発表・学会発表

(国際学会)

1. Abe, H., Sahara, M., Matsuzaki, Y., and Harayama, T., (2006). Asymmetric synthesis of highly oxygenated biphenyl compounds by an intramolecular ary-aryl coupling reaction. IKCOC-10. November 13-17, Kyoto, Japan.
2. Abe, H., Fukumoto, T., Arai, M., and Harayama, T., (2006). Synthesis of ulocradol by an intramolecular aryl-aryl coupling reaction. ICOB-5 & ISCNP-25. July 23-28, Kyoto, Japan.
3. Rochel, N., Hourai, S., Rodrigues, L. S., Ciesielski, F., Fujishima, T., Kittaka, A., Suhara, Y., Takayama, H., Mouriño, A., and Moras, D. (2006). Protein-Ligand Interaction in Vitamin D Nuclear Receptor. The 13th Workshop of Vitamin D. April 8-12, Victoria, BC. Canada.
4. Fujishima, T., Fujii, S., Tsutsumi, R., Negishi, Y., Kittaka, A., and Kagechika, H. (2006). Efficient synthesis and biological characterization of novel C2-modified analogues of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. The 13th Workshop of Vitamin D. April 8-12, Victoria, BC. Canada.

(国内学会)

1. 後藤徳仁, 太田公規, 小川卓巳, 藤井晋也, 鈴木智晴, 太田茂, 遠藤泰之 (2006). 「Diarylcarboraneを基本骨格とするアンドロゲン受容体アンタゴニストの設計と合成」 第25回メディスナルケミストリーシンポジウム, 名古屋
2. 佐原有亮, 新井政嗣, 松崎由樹, 原山 尚, 阿部 仁 (2006). 「パラジウム触媒を用いた分子内カップリングを経由するビフェニル化合物の合成」 第32回反応と合成の進歩シンポジウム, 広島
3. 佐原有亮, 阿部仁, 原山尚 (2006). 「Valoneic acid 誘導体の合成研究」 第45回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 広島
4. 小林尚子, 阿部仁, 原山尚 (2006). 「Zanthoxylone及び関連塩基の合成研究」 第45回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 広島
5. 「Zanthoxylone及び関連塩基の合成研究」 第45回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 広島
6. 三村健一郎, 原 誠一, 竹内靖雄, 原山尚 (2006). 「Acinetobactin の合成的アプローチによる構造決定」 第45回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 広島
7. 藤井晋也, 藤島利江, 根岸洋一, 橋高敦史, 影近弘之 (2006). 「フルオロメチル基を有する新規 2 α 位置換活性型ビタミン D₃ の合成とその生理活性」 日本ビタミン学会第58回大会, 徳島
8. Serban G., 重田泰未, 西岡弘美, 原山 尚 (2006). 「Todaquinoline の合成研究」 日本薬学会第126年会, 仙台
9. 新井政嗣, 阿部仁, 原山尚 (2006). 「軸不斉ビフェニル化合物及び ellagitannin の合成研究」 日本薬学会第126年会, 仙台
10. 福本倫子, 西岡圭佑, 阿部仁, 原山尚 (2006). 「Ulocradol の合成研究」 日本薬学会第126年会, 仙台

11. 後藤徳仁, 太田公規, 藤井晋也, 鈴木智晴, 太田茂, 遠藤泰之 (2006). 「Diphenyl-*m*-carboraneを基本骨格とする新規アンドロゲン受容体 (AR) アンタゴニストの創製」 日本薬学会第126年会, 仙台

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. Yanagawa K., Sato A., Ueno K., Fujii S., Watanabe A., Miki I., Tozaki K., Aratake S. (2006). 「Heterocyclic compound.」 *PCT Int. Appl.*, WO2006006644.
3. Takenouchi K., Anzai M., Saito, Okada K., Ishizuka S., Miura D., Takayama, H., Kittaka, A., Saito, H. N., Fujishima, T. (2004) Preparation of vitamin D₃ lactone derivatives for the treatment of Paget's bone diseases and hypercalcemia *PCT Int. Appl.* WO 2004067525.
4. Takayama, H., Kittaka, A., Fujishima, T., Saito, N. (2004) Preparation of 2-substituted vitamin D derivatives. *PCT Int. Appl.* WO 2004067504.
5. Takayama, H., Fujishima, T., Kittaka, A. (2003) Preparation of 2-substituted vitamin D derivatives. *PCT Int. Appl.* WO 2003055854.
6. Arai H., Matsumura T., Ishida H., Yamaura Y., Aratake S., Ohshima E., Yanagawa K., Miyama M., Suzuki K., Kawabe A., Nakanishi S., Kobayashi K., Sato T., Mik I., Ueno K., Fujii, S., Iwase, M. (2003) Bicyclic pyrimidine derivatives. *PCT Int. Appl.*, WO2003104230.
7. Takayama, H.; Kittaka, A., Suhara, Y., Fujishima, T. Preparation of vitamin D derivatives having substituent in 2-position. (2002) *PCT Int. Appl.* WO 2002066424.
8. Takayama, H., Fujishima, T. (2002) Preparation of 1-methyl-20-epivitamin D derivative. *PCT Int. Appl.*, WO 2002014268.
9. 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.
10. Takayama, H., Fujishima, T. (2001) Preparation of 5,6-trans-2-alkylvitamin D derivatives. *PCT Int. Appl.*, WO 2001090061.
11. Takayama, H., Kittaka, A., Suhara, Y., Fujishima, T. (2001) Preparation of vitamin D derivatives having substituents at the 2 α -position. *PCT Int. Appl.*, WO 2001062723.
12. Takayama, H., Fujishima, T., Suhara, Y., Nihei K., Konno K. (2001) Preparation of vitamin D derivatives having substituents at the 2 α -position. *PCT Int. Appl.*, WO 2001016099.
13. Takayama, H., Fujishima, T., Liu Z., Konno K. (2000) Preparation of 2-alkylated vitamin D derivatives. *PCT Int. Appl.*, WO 2000066548.
14. Takayama, H., Fujishima, T. (2000) Preparation of 3-methylated vitamin D derivatives. *PCT Int. Appl.*, WO 2000064870.
15. Takayama, H., Konno K., Fujishima, T. (1998) Preparation of vitamin D₃ derivatives and their pharmaceutical uses. *PCT Int. Appl.*, WO 9850353.
- 16.

社会貢献

原山：第92回薬剤師国家試験委員（厚生労働省）
藤島：オープンキャンパスの体験実習担当，SSH「アカデミーキャンプ」の講義担当（香川県立三本松高等学校），高校生大学訪問時の体験実習担当（香川県立高松桜井高等学校），招待講演（山東大学薬学部）
藤井：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：入試委員，実務実習委員，学生委員，就職委員

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），年報委員（香川薬学部），平成18年度北里大学薬学部・第1回薬学共用試験 OSCE トライアル参加



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
- 助教授 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
- 助手 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
- 助手 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：薬物治療学2（分担：岩田誠）
アレルギー・免疫疾患に対する治療薬への理解を深めるために、以下の項目を中心に講義を行った。1) 代表的なアレルギー・免疫疾患の概要。2) アナフィラキシーショックの病態生理、適切な治療薬、およびその使用上の注意。3) 自己免疫疾患（全身性エリテマトーデスなど）の病態生理、適切な治療薬、およびその使用上の注意。
- 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

免疫系がその役割を果たすためには、必要な機能を持つ免疫細胞が体的確な場所に移動する必要がある。免疫系の司令塔であるT細胞や抗体産生を担うB細胞は血液やリンパ液の流れに乗って全身を巡回しているが、抗原と出会い活性化されるまでは2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、2次リンパ系器官で抗原と出会って活性化/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2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2次リンパ系器官（パイエル板や腸間膜リンパ節）で抗原刺激を受けたT細胞は、小腸に特異的にホーミングする傾向がある。T細胞の組織特異的なホーミング制御の分子機序は全く不明だったが、最近、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能を賦与する制御分子であることを発見した。レチノイン酸は、リンパ球ホーミングの組織特異性を制御する因子として初めて同定された分子であり、他のホーミング特異性制御因子はいまだに見出されていない。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があり、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と考えられた。さらに、同様なメカニズムがIgA抗体産生B細胞の小腸へのホーミングについても成立していることを明らかにした。小腸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り、同じ樹状細胞が生成するIL-6とともにIgA抗体産生反応を促進した。

現在、レチノイン酸の作用機構の解析とともに、何故、小腸2次リンパ系器官の樹状細胞がレチノイン酸生成能力を持つのか、その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) 文部科学省科研費：特定領域研究「免疫監視の基盤とその維持・制御」 研究課題「レチノイン酸によるリンパ球ホーミング特異性の制御機構」（2005年度 - 2006年度）
- 2) 文部科学省科研費：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)

- 3) 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)
- 4) 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)

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) Mora, J.R., Junt, T., Senman, B., Otipoby, K.L., Rajewsky, K., and von Andrian U.H. (Harvard Medical School), Eksteen, B., and Adams, D. (University of Birmingham), Ricciardi-Castagnoli, P. (University of Milano-Bicocca) B 細胞のホーミング特異性制御に関する研究

出版

* 2001年以降 2006年まで

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.

2002

1. Tsukumo, S., Iwata, M., Tohyama, C., and Nohara, K. (2002). Skewed differentiation of thymocytes toward CD8 T cells by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin requires activation of the extracellular signal-related kinase pathway. *Arch Toxicol* 76: 335-343.
2. Adachi, S., and Iwata, M. (2002). Duration of calcineurin signal and ERK signal regulates CD4/CD8 lineage commitment of thymocytes. *Cell Immunol* 215: 45-53.
3. Amasaki, Y., Adachi, S., Ishida, Y., Iwata, M., Arai, N., Arai, K., and Miyatake, S. (2002). Constitutively nuclear form of NFATx shows efficient transactivation activity and induces differentiation of CD4⁺CD8⁺ T cells. *J Biol Chem* 277: 25640-25648.
4. Miyaura, H., and Iwata, M. (2002). Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol* 168: 1087-1094.
5. Hirotsu, M., Ohoka, Y., Yamamoto, T., Nirasawa, H., Furuyama, T., Kogo, M., Matsuya, T., and Inagaki, S. (2002). Interaction of plexin-B1 with PDZ domain-containing Rho guanine nucleotide exchange factors. *Biochem Biophys Res Commun* 297: 32-37.

2001

1. Adachi, S., Kuwata, T., Miyaike, M., and Iwata, M. (2001). Induction of CCR7 expression in thymocytes requires both ERK signal and Ca²⁺ signal. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 288(5):1188-1193.
2. Ohoka Y., Hirotsu M, Sugimoto H, Fujioka S, Furuyama T, and Inagaki S. (2001) Semaphorin 4C, a transmembrane semaphorin, associates with a neurite-outgrowth-related protein, SFAP75. *Biochem Biophys Res Commun* 280 (1): 237-243.
3. Inagaki S, Ohoka Y., Sugimoto H, Fujioka S, Amasaki M, Kurinami H, Miyazaki N, Tohyama M., and Furuyama T. (2001) Sema4c, a transmembrane semaphorin, interacts with a post-synaptic density protein, PSD-95. *J Biol Chem* 276 (12): 9174-9181.
4. Takeuchi, H., Chen, J.-H., O'Reilly, D. R., Turner, P. C., and Rees, H. H. (2001). Regulation of ecdysteroid signaling: Cloning and characterization of ecdysone oxidase, a novel steroid oxidase from the cotton leafworm, *Spodoptera littoralis*. *J Biol Chem* 279: 26819-26828.

[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.

[著書・訳書]

1. Chen, J.-H., Sait, S. M., Takeuchi, H., O'Reilly, D. R., Turner, P. C., and Rees, H. H. (2001). Interactions with the host of recombinant baculoviruses expressing components of the insect endocrine system –towards environmentally benign biological control. Contribution to 'Endocrine interactions of parasites and pathogens' J. P. Edwards and R. J. Weaver (eds), pp.245-255, Bioscientific Publishers, Oxford.

[邦文総説・解説等]

1. 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).
2. 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.
3. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 岩田 誠 (2002). 「アポトーシスのシグナル伝達」 *小児内科*, **34**(12): 1731-1735.
8. 横田 彩 (2002). 「抗原提示細胞」 *臨床免疫*, **38**(suppl.20): 209-214.

口頭発表・学会発表

1. Iwata, M. (2006) "Regulation of lymphocyte trafficking by retinoids" 第 3 6 回 日本免疫学会学術集会、Symposium "Cell movement and trafficking" 1 2 月 1 1 日 大阪国際会議場 (グランキューブ大阪)、大阪市北区中之島 (シンポジウム講演)
2. 岩田 誠 (2006) "レチノイドによるリンパ球ホーミングの制御" 日本分子生物学会 2 0 0 6 フォーラム「分子生物学の未来」 1 2 月 6 日 名古屋国際会議場、名古屋市熱田区熱田西 (招待講演)
3. 岩田 誠 (2006) "レチノイドによるリンパ球ホーミングの制御" 第 1 0 回 GI Cell Biology 研究会、6 月 2 2 日 東京都千代田区飯田橋 (招待講演)
4. 岩田 誠 (2006) "ビタミン A によるリンパ球ホーミングの制御 — T リンパ球を小腸に配備する" 香川大学医学部 (平島光臣教授)、6 月 6 日 香川県木田郡三木町 (特別講義)
5. Iwata, M. (2006) "The role of dendritic cells and retinoids in regulating lymphocyte trafficking" 2006 BMT (The American Society for Blood and Marrow Transplantation) Tandem Meetings, Plenary Session "Cell Trafficking and Homing" February 16-20 at Honolulu, Hawaii (招待講演)
6. 岩田 誠 (2006) "レチノイン酸によるリンパ球ホーミング

の制御” 年齢軸生命工学研究センターシンポジウム「生体恒常性と免疫」、独立行政法人・産業技術総合研究所、1月27日 茨城県つくば市（招待講演）

*2006年のみ

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、宋時栄 (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：香川大学医学部（岩田誠）
鳥取大学医学部（岩田誠）

管理・運営に係ること

岩田：動物実験委員会委員長、予算委員
大岡：学生実習委員

その他、新聞報道等

1. 四国国新聞「腸内免疫アップにビタミン A が有効」 2006年11月19日 米科学誌「サイエンス」掲載論文が取り上げられた。（尚、この論文について他のいくつかの科学雑誌でも取り上げられ、解説されている。出版の項目に挙げた。）



分子薬理学講座

Laboratory of Molecular Pharmacology

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。医学博士
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
- 助教授 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
- 助手 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)
- 助手 一瀬 竜也** 着任年月日:2005年04月01日
最終学歴:2005年03月 徳島大学大学院薬学研究科修士
課程修了。修士(薬学)
前職:なし

教育の概要

担当科目:機能形態学1 (伊藤)

機能形態学1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ことが重要である。本講義では、解剖学・生理学・生化学を基礎とし病理学・薬理学・薬物治療学に関連する内容についても学習する。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」を理解することを目的とする。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学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) (渡邊)

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。尚、実習を受ける前後において薬理学・分子薬理学および機能形態学の十分な予習・復習が必要である。

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(NO)との関係

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

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、苔状線維の異常分岐(苔状線維発芽)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、苔状線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)との共同研究である。

【外部資金導入実績】

平成 17-18 年度: 日本学術振興会・科学研究費基盤 C
 平成 17 年度: (財)てんかん治療研究振興財団 研究助成
 平成 18-19 年度: 日本学術振興会・科学研究費若手 B

出版

* 2001 年以降 2006 年まで

【原著論文】

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

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 reformed 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

5. Y. Yoshimura, T. Ichinose, T. Yamauchi, Phosphorylation of tau protein to sites found in Alzheimer's disease brain is catalyzed by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II as demonstrated tandem mass spectrometry. *Neuroscience Lett.*, 353:185-188, 2003.

2002

1. K. Itoh, Culture of Oligodendrocyte Precursor Cells (NG2+/O1-) and Oligodendrocytes (NG2-/O1+) from Embryonic Rat Cerebrum. *Brain Res. Protocols*, 10: 23-30, 2002

2. M. Watanabe, K. Watanabe, and H. Matsui, Hypoglycemic and hypotriglyceridemic effects of tolbutamide in triphenyltin chloride-induced diabetic rabbits. *Vet Hum. Toxicol.*, 44: 140-144 2002

2001

1. J. Ogawa, S. Lee, K. Itoh, S. Nagata, T. Machida, Y. Takeda,

and K. Watanabe, Neural recognition molecule NB-2 of the contactin/F3 subgroup in rat: Specificity in neurite outgrowth promoting activity and preferential expression in the auditory pathway. *J. Neurosci. Res.*, 65: 100-110, 2001

【邦文総説・解説等】

1. 伊藤康一, 藤井博匡, (2007)「小動物 MRI の創薬への応用」脳 21、10、in press

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

3. 伊藤康一, (2001)「ニューロン/グリア細胞での神経接着分子を介したクロストーク」脳 21、4:15-22,

4. 伊藤康一, (2001)「オリゴデンドロサイト 発生系譜と神経接着分子 L1」ブレインサイエンスレビュー2001、17-29

5. 伊藤康一, 上口裕之, (2001)「神経接着分子と脂質マイクロドメイン」蛋白核酸酵素 増刊号「生体膜のラフト形成と細胞のシグナリング」、47: 338-343

口頭発表・学会発表

1. M. Watanabe, Y. Sakurai, and K. Itoh, (2006) An oligodendrocytes-specific marker, monoclonal antibody Rip, recognizes 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNPase). 第 79 回日本薬理学会年会 (横浜)

2. M. Yamada, M. Watanabe, K. Itoh, K. Ishikawa, (2006) MSn analysis of a glycoprotein derived from rat leptomeningeal cells with matrix-assisted laser desorption / ionization quadrupole ion trap time-of flight mass spectrometry. 54th ASMS Conference (seattle, USA)

3. M. Watanabe, Y. Sakurai, T. Ichinose, Y. Aikawa, and K. Itoh, (2006) Monoclonal antibody Rip specifically recognizes 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in oligo- dendrocytes. 第 29 回日本神経科学大会 (京都)

4. Y. Aikawa, X. Xia, Kara Lynch, KL. Boswell, K. Itoh, T.F. Martin, (2006) The exocytic SNARE protein SNAP25 recycles via an ARF6-regulated pathway in neuroendocrine cells and is required for endosome trafficking. 第 20 回国際生化学・分子生物学合同学会 (京都)

5. K. Itoh, and M. Watanabe, (2006) NOS-dependent NO and PTZ- kindling. **Gordon research Conference 2006 "Mechanisms of Epilepsy & Neuronal Synchronization" (Maine, USA).**

6. 渡邊正知, 伊藤康一, (2006) モノクローナル抗体 Rip はオリゴデンドロサイトに発現する CNP を特異的に認識する. 第 115 回日本薬理学会関東部会 (高崎)

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

管理・運営に係ること

教授: 教務、就職、動物実験委員会、各委員

助教授: 学生実習、中央機器室管理、廃棄物処理(アルコール)
委員会、各委員

助手: ネットワーク委員 (相川)



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
- 助教授 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
- 助手 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
- 助手 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：薬物治療学1（嶋本典夫・得丸博史・日高慎二）
- 1) 教育達成目標とその妥当性：科学的根拠に基づく薬効評価、治療薬の選択および服薬指導を考慮した薬物治療に関する基本知識の修得を目標とする。個々の患者への適正な薬物治療の基礎になる。薬物治療学2と併せて、主な疾患について講義を行う。
 - 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：内容的には臨床症

候、薬効薬理、薬物動態等幅広いため、各疾患における代表的薬物を選択し、それらについて、詳述し、治療の全体像が理解できるように心がけた。薬物治療の修得には薬理学等、それぞれの教科内容修得が基盤であること図表を用いて理解しやすいように努めた。

4) 教えるために使った時間：15回 x 90分

担当科目：薬学概論（嶋本典夫）

1) 教育達成目標とその妥当性：薬の専門家として身につけるべき基本的知識の中で、薬学の歴史を修得することを目標とする。本科目を修得することにより、薬学生としてのモチベーションが高まる。

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：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：1回 x 90分

担当科目：医薬品・医療ビジネス（嶋本典夫）

1) 教育達成目標とその妥当性：薬学と社会との係わりの中で、医薬品についてのビジネスを理解するための基礎知識を修得する。本科目の修得により医薬品の必要性に対する理解が深まる。

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。

4) 教えるために使った時間：6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つ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2（得丸博史）

1) 教育達成目標およびその妥当性；生体内器官の構造と機能を幅広く学び、薬理学を学ぶ際の基礎知識を身につけることを目標とする。本科目は、薬理学、病態生理学および薬物

治療学をより深く理解するための基礎となる。内容的には、前期必修であった機能形態学1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)。今後も上記アポトーシスのシグナル伝達経路の全容解明を目指す。

2) キノン系薬剤の肝毒性発現機構

研究背景・目的

キノ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。

出版

* 2001年以降 2006年まで

[原著論文]

2006

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

2005

1. Ishihara Y., Shiba D. and Shimamoto N. (2005). Primary hepatocyte apoptosis is unlikely to relate to caspase-3 activity under sustained endogenous oxidative stress. *Free Radic. Res.* 39, 163-173.

2004

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

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 Expressions 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.

2002

1. Nabekura J., Ueno T., Okabe A., Furuta A., Iwaki T., Shimizu-Okabe C., Fukuda A., and Akaike N. (2002). Reduction of KCC2 expression and GABA_A receptor-mediated excitation after in vivo axonal injury. *J. Neurosci.* 22, 4412-4417.
2. Wang C., Shimizu-Okabe C., Watanabe K., Okabe A., Matsuzaki H., Ogawa T., Mori N., Fukuda A., and Sato K. (2002). Developmental changes in KCC1, KCC2, and NKCC1 mRNA expressions in the rat brain. *Brain Res. Dev.* 139, 59-66.
3. Shimizu-Okabe C., Yokokura M., Okabe A., Ikeda M., Sato K., Kilb W., Luhmann H. J., and Fukuda A. (2002). Layer-specific expression of Cl⁻ transporters and differential [Cl⁻]_i in newborn rat cortex. *Neuroreport* 13, 2433-2437 (2002).

2001

1. Tokumaru H., Umayahara K., Pellegrini L.L., Ishizuka T., Saisu H., Betz H., Augustine G.J. and Abe T. (2001). SNARE complex oligomerization by Synaphin/Complexin is essential for synaptic vesicle exocytosis. *Cell* 104, 412-432.
2. Shimizu-Okabe C., Matsuda Y., Koito H., and Yoshida S. (2001). L-isoform but not S- isoform of myelin associated glycoprotein promotes neurite outgrowth of mouse cerebellar neurons. *Neuroscience Lett.* 311, 203-205.
3. Shimizu-Okabe C., Yousef G. M., Diamandis E. P., Yoshida S., Shiosaka S., and Fahnstock M. (2001). Expression of the kallikrein gene family in normal and Alzheimer's disease brain. *Neuroreport* 12, 2747-2751.

[英文総説]

[著書・訳書]

1. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2007). A role of cytochrome P450 in quinone-induced hepatotoxicity. *Hepatotoxicity*, John Wiley & Sons. In Press.
2. 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. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2006). Rat endonuclease G: enzymatic characterization and involvement in oxidative stress-induced apoptosis. 20th IUBMB Congress of Biochemistry and Molecular Biology, June 18 - 23, Kyoto, Japan.
2. Tokumaru H. 第 83 回日本生理学会シンポジウム、群馬、"Timing of synaphin/complexin action in neurotransmitter release." 2006年3月 (招待講演)

特許

1. 嶋本典夫 他 (2000) 「アスコルビン酸誘導体、その製造法および用途」特許第 03032845
2. 嶋本典夫 他 (2000) 「含硫黄縮合ピリミジン誘導体」特許第 03096047
3. 嶋本典夫 他 (1999) 「虚血性心疾患の予防・治療剤」特許第 02938129

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

その他、新聞報道等

1. 嶋本典夫 ラジオ NIKKEI 「病薬アワー」 出演
2006年6月5日 (放送)

社会貢献

嶋本典夫：

- 1) 広報、小中高校生対象授業等
進学相談会； 大阪、高松
高校訪問； 四国県下33校
出張講義； 高松第一高等学校 2006年10月12日
- 2) 学会、学外審査委員会
日本薬理学会 学術評議委員
日本薬学会 中国四国支部役員
徳島地域 知的クラスター創成事業 外部評価委員
- 3) その他
日本私立薬科大学協会 薬理関連教科検討委員会委員

得丸博史：

さぬき市立志度小学校による学部見学の引率および講義
2006年10月

管理・運営に係ること

嶋本典夫：学部長

得丸博史：

国家試験対策委員、予算委員会委員、香川薬学部入学ガイダンス計画委員、第1回オープンキャンパス進路相談、第2～4回 香川薬学部入学ガイダンスチューター

清水 千草：

第2回及び3回オープンキャンパス実習担当
第1回 香川薬学部入学ガイダンス受付責任者、第3回 香川薬学部入学ガイダンスチューター

石原康宏：

第2回及び3回オープンキャンパス実習担当
第1、3、4回 香川薬学部入学ガイダンスチューター



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）
 前職：静岡県立大学助手

助手 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（牧野）

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

企業などと下記テーマの研究を実施準備中。

1. 新規の機能性ミセルによるドラッグデリバリー開発研究（注射剤）
2. 新規の経皮吸収促進方法の開発研究（貼付剤）
（何れも内容は公表できない。）

出版

[原著論文]

該当なし

[英文総説]

該当なし

[著書・訳書]

該当なし

[邦文総説・解説等]

該当なし

口頭発表・学会発表

該当なし

特許

該当なし

社会貢献

該当なし

管理・運営に係ること

牧野：就職委員

その他、新聞報道等

該当なし



機能生物学講座

Laboratory of Functional Biology

教員ならびにスタッフ

- 教授 伊藤悦朗 着任年月日：平成18年4月1日
最終学歴：平成元年3月早稲田大学大学院理工学研究科
博士後期課程修了。理学博士
前職：北海道大学大学院理学研究科助教授
- 講師 松尾亮太 着任年月日：平成17年4月1日
最終学歴：平成12年3月東京大学大学院理学系研究科
博士後期課程修了。博士（理学）
前職：東京大学大学院薬学系研究科助手
- 助手 小林 卓 着任年月日：平成17年6月1日
最終学歴：平成12年3月北海道大学大学院理学研究科
博士後期課程単位取得退学。博士（理学）、博士（医学）
前職：札幌医科大学医学部助手
- 助手 定本久世 着任年月日：平成17年4月1日
最終学歴：平成14年3月北海道大学大学院理学研究科
博士後期課程修了。博士（理学）
前職：北海道大学大学院理学研究科科学術研究員
- 研究員 岡田龍一 着任年月日：平成18年4月1日
最終学歴：平成12年3月北海道大学大学院工学研究科
博士後期課程修了。博士（工学）
前職：京都大学大学院農学研究科COE研究員
- 研究補佐員 山岸美貴 着任年月日：平成18年4月1日
研究補佐員 森川美佳 着任年月日：平成18年10月1日
事務補佐員 多田静美 着任年月日：平成18年10月1日

教育の概要

- 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。熱力学は基本的な概念であり、この目標は妥当であると考えている。
 - 2) 目的達成状況：目標の9割くらいは達成できた。完全に目標を達成するために、下に記すように過大な時間を費やし、大変な努力はした。しかしなぜ未完であったかは、高校までの教育レベルの低さ（ゆとり教育等）に問題があり、逆に言えばわれわれ大学の教員はそれ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できていなかった点に起因していると考えている。
 - 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：物理化学1を開講する上での最大の問題点は、高校での物理学の未履修者が多かったこと、ならびに数学の理解度が不足している者が多かったことである。それを補うべく過大な時間を費やした。しかしそれをもってはまだ時間不足であった。したがって、来年度からは物理化学ゼロとでもよぶべき

教養課程の物理学も教えることにし、高校でなにも教わっていない学生にも対処するようにした。

- 4) 教えるために使った時間：本来、物理化学1は週1コマで半期15コマ分しかない。しかし、上述したこの科目の特異性から、最初から物理化学1aならびに1bとして週2コマ、半期30コマ分を確保した。しかしそれでもまったく足りず、補講を少なくともその倍は行わざるを得なかった。すなわち、結果として正規の4倍に当たる半期60コマ分の時間は費やしている。

担当科目：物理化学4（松尾亮太）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：物理化学1で学ぶ熱力学の応用として、溶液の性質や化学電池の原理についての理解、習得を目標とした。特に、溶液の性質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：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つて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。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：物理化学4は、物理化学1の応用科目のような側面があり、本質的な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、当講座ではその前半半分を担当した。

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。数学的な証明は行わず、基本的な事項を理解するだけなので妥当だと考えている。
- 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、ノートパソコンを持参してもらい、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。
- 5) その他、とくにアピールしたいこと：統計処理にはノー

トパソコンは必携であり、大学入学時にすぐにノートパソコンを購入すべきであろう。

担当科目：医療科学3（松尾亮太）

- 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：試験をまだ行っていないので、はっきりとは分からないが、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。講義そのものは、予定の内容をほぼ解説した。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：進歩の速い分野であるので、教科書の内容よりも新しいデータなどを、講義中にできるだけ提示するようにした。今後は動画なども盛り込んで、学生の興味を引くような資料も増やして行きたい。
- 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：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を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。来年度からは内容が変更になるので改めてよく検討したい。
- 4) 教えるために使った時間：週4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）

【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（特許出願済み2006-010051）。

【今後の予定】 さらなる超高感度化を目指す一方、取り扱いの簡便な方法も合わせて開発して行く。

【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、文部科学省・科学研究費補助金、各種財団からの研究助成金。

【共同研究】 企業との共同研究。

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】 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）ゲノム構造の解析（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と同じく極めて多数のエキソンからなり、各エキソン-イントロンの境界もヒトを極めて類似したものであることが明らかになった。またナメクジのNOSは、ハエのNOSよりもヒトに似たエキソン-イントロン構造をしていることも分かった。

【今後の予定】 ナメクジNOSには、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りつつあり、現在両cDNAの全長取得を目指したスクリーニングを実行中である。

【外部資金導入実績】 日本学術振興会・科学研究費補助金。

課題4. 細胞分裂によるナメクジ前脳葉の組織学的・機能的回復の解析（松尾亮太）

【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が、分裂能を有する神経前駆細胞によって組織的、機能的に回復するメカニズムを明らかにする。

【成果】 前脳葉を物理的に破壊された直後から一週間以内のナメクジは、嗅覚忌避学習能力が損なわれているが、破壊後一ヶ月経過したナメクジは学習能力を回復していることが明らかになった。これは前脳葉の機能に何らかの回復メカニズムが存在している可能性を示唆している。

【今後の予定】 前脳葉には分裂能を有する神経前駆細胞が存在しているとされるが、機能的回復にこれら細胞の働きが関与しているかどうかを明らかにしてゆく。

【外部資金導入実績】 日本学術振興会・科学研究費補助金。

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】 大触角をあらかじめ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。このことから、小触角のみでも嗅覚忌避学習を行うことが可能であることがわかった。

【今後の予定】 小触角を切断した個体での学習能力を調べることで、大触角のみでも学習可能であるかを調べる。また学習後に切断を行うことで、各触角が記憶の想起や保持に果たす役割も明らかにする。

【外部資金導入実績】 日本学術振興会・科学研究費補助金。

課題6. 最初期遺伝子によるナメクジ体性感覚中枢ボディマッピング (松尾亮太)

【目的】 体表への強い感覚入力により、中枢神経系で発現誘導を示す最初期遺伝子 C/EBP を指標として、ナメクジにおいて感覚入力・運動出力にかかわる中枢神経領域を組織化学的にマッピングする。

【成果】 ナメクジの左側面と右側面を痛覚刺激した際に、脳の異なった領域で C/EBP の発現誘導が引き起こされることを、in situ hybridization 法により示した。

【今後の予定】 空間的にさらに厳密な体表刺激を行うことで、感覚入力処理や粘液分泌などの運動出力に関与する脳部位をより詳細に記述する。

【外部資金導入実績】 日本学術振興会・科学研究費補助金。

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。

【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。

【外部資金導入実績】 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【共同研究】 東京大学大学院薬学系研究科・渡邊恵先生。

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】 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】 社会性を維持するミツバチがどのようにコミュニケーションを取り合っているのかを明らかにする。

【成果】 ミツバチの脳内においてガス性伝達物質が利用されている可能性を示唆できた。

【今後の予定】 8の字ダンスの受け手側のハチがどのように情報を受け取っているのかを生理学的・組織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、JST・モデル開発。

【共同研究】 他大学との共同研究。

出版

* 2001年以降2006年まで

[原著論文]

2006

- Boero, M., Ikeda, T., Ito, E., and Terakura, K. (2006) Hsc70 ATPase: an insight into water dissociation and joint catalytic role of K^+ and Mg^{2+} metal cations in the hydrolysis reaction. *J Amer Chem Soc* 128, 16798-16807.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 *Lymanaea*. *J Neurosci Res* 84, 1610-1620.
- 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.
- 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.
- Matsuyama, K., Kobayashi, S., and Aoki, M. (2006) Projection patterns of lamina VII commissural neurons in the lumber

spinal cord of the adult cat an anterograde neural tracing study. *Neuroscience* 140, 203-218.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

2005

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

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) Calcitonin-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.

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. 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.
3. 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 neuritogenesis in NG108-15 cells. *Brain Res* 985, 43-55.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.

2002

1. Kinoshita, M., Ueda, R., Kojima, S., Sato, K., Watanabe, M., Urano, A., and Ito, E. (2002) Multiple-site optical recording for characterization of functional synaptic organization of the optic tectum of rainbow trout. *Eur J Neurosci* 16, 868-876.
2. Yamane, Y., Shiga, H., Asou, H., and Ito, E. (2002) Gap junctional channel inhibition alters actin organization and calcium propagation in rat cultured astrocytes. *Neuroscience* 112, 593-603.
3. Chono, K., Fujito, Y., and Ito, E. (2002) Non-ocular dermal photoreception in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Brain Res* 951, 107-112.
4. Sakura, M., Okada, R., and Mizunami, M. (2002) Olfactory discrimination of structurally similar alcohols by cockroaches. *J Comp Physiol A* 188, 787-797.
5. Matsuo, R., Hitomi, T., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2002) Delayed-onset amnesia caused by protein synthesis inhibition in odor-taste associative memory of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Neurosci Lett* 334, 201-205.
6. Kawahara, K., Saito, M., Nakajima, T., Sato, H., Tanaka, M., Tojima, T., and Ito, E. (2002) Increased resistance to nitric oxide cytotoxicity associated with differentiation of neuroblastoma-glioma hybrid (NG108-15) cells. *Free Radical Res* 36, 545-554.
7. Fujie, S., Aonuma, H., Ito, I., Gelperin, A., Ito, E. (2002) The nitric oxide/cyclic GMP pathway in the olfactory processing system of the terrestrial slug *Limax marginatus*. *Zool Sci* 19, 15-26.
8. Shiomitsu, E., Kubo, M., Suzuki, H., Ito, E. (2002) A thermodynamical study of the Schrödinger gear proposed in his clockwork hypothesis. *Information* 5, 491-502.

2001

1. Yamazaki, M., Matsuo, R., Fukazawa, Y., Ozawa, F., and Inokuchi, K. (2001) Regulated expression of an actin-associated protein, synaptopodin, during long-term potentiation. *J Neurochem* 79, 192-199.
2. Tojima, T., and Ito, E. (2001) A cyclic AMP-regulated negative feedforward system for neuritogenesis revealed in a neuroblastoma x glioma hybrid cell. *Neuroscience* 104, 583-591.
3. Kojima, S., Hosono, T., Fujito, Y., and Ito, E. (2001) Optical detection of neuromodulatory effects of conditioned taste aversion in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *J Neurobiol* 49, 118-128.
4. Matsuo, R., Asada, A., Fujitani, K., and Inokuchi, K. (2001) *LIRF*, a gene induced during hippocampal long-term potentiation as an immediate-early gene, encodes a novel RING finger protein. *Biochem Biophys Res Commun* 289, 479-484.
5. Shiga, H., Tojima, T., and Ito, E. (2001) Ca^{2+} signaling regulated by an ATP dependent autocrine mechanism in astrocytes. *NeuroReport* 12, 2619-2622.
6. Ito, I., Kimura, T., and Ito, E. (2001) Odor responses and spontaneous oscillatory activity in tentacular nerves of the terrestrial slug, *Limax marginatus*. *Neurosci Lett* 304, 145-148.
7. Kubo, M., Odai, K., Sugimoto, T., and Ito, E. (2001) Quantum chemical study of agonist-receptor vibrational interactions for activation of the glutamate receptor. *J Biochem* 129, 869-874.
8. Odai, K., Sugimoto, T., Hatakeyama, D., Kubo, M., and Ito, E.

(2001) A theoretical study of electronic and structural states of neurotransmitters γ -amino acid and glutamic acid. *J Biochem* 129, 909-915.

9. Hatakeyama, D., Ito, I., and Ito, E. (2001) Complement receptor 3-like immunoreactivity in the superior and inferior tentacles of terrestrial slug, *Limax marginatus*. *Zool Sci* 18, 5-10.

[英文総説]

1. Kinoshita, M., and Ito, E. (2006) Roles of periventricular neurons in retinotectal transmission in the optic tectum. *Progress Neurobiol* 79, 112-121.
2. Odai, K., Kubo, M., Shiomitsu, E., Sugimoto, T., and Ito, E. (2006) Theoretical study of molecular recognition and activation mechanism of the glutamate receptor. *Information* 9, 75-82.
3. Shiga, H., and Ito, E. (2005) Cellular mechanism of calcium signaling and gliotransmitter release of astrocytes. *Recent Res Dev Biophys.* 4, 19-33.
4. Shiga, H., and Ito, E. (2004) Involvement of actin filaments in intracellular and intercellular calcium signaling in astrocytes. *Trends Comp Biochem Physiol* 10, 49-53.
5. Tojima, T., and Ito, E. (2004) Signal transduction cascades underlying de novo protein synthesis required for neuronal morphogenesis in differentiating neurons. *Progress Neurobiol* 72, 183-193.
6. Kubo, M., and Ito, E. (2004) Structural dynamics of an ionotropic glutamate receptor. *Proteins* 56, 411-419.
7. Ito, E., and Suzuki, H. (2001) Thermodynamics of the visual-pigment system. In: *The Thermodynamics of the Drug-Receptor Interaction* (Raffa, R.B. ed), John Wiley & Sons.

[著書・訳書]

1. 伊藤悦朗訳 (2006) 「分子の性質」レーヴン/ジョンソン生物学 (原著者 P. Raven, G. Johnson, J. Losos, S. Singer) 培風館.
2. 桐野豊, 川原茂敬, 渡辺恵, 松尾亮太共訳 (2003) 「神経科学キーノート」 (原著者 A. Longstaff) シュプリンガー・フェアラーク東京.
3. 伊藤悦朗, 戸島拓郎共著 (2001) 「神経伝達物質の放出・受容に伴うニューロンの局所的機能と微細形態変化の測定」ブレインサイエンス・レビュー 2001 医学書院.

[邦文総説・解説等]

1. 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.
2. 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.
3. 伊藤悦朗 (2002) 「脳の階層性を重視したモノアラガイの学習・記憶機構」日本水産学会誌 68, 911-912.

口頭発表・学会発表

* 2006年のみ (国際会議と国内はシンポジウムのみを記載)

1. Okada, R., and Menzel, R. (2006) Associative plasticity of mushroom body extrinsic neurons during olfactory learning in honeybees. The 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, October 14-18, Atlanta, GA, U.S.A.
2. Matsuo, R. (2006) Molecular cloning and sequence analysis of the genome of NOS of the terrestrial slug *Limax valentianus*. The 2nd International Workshop by Research Group of Invertebrate Nervous System of Japan, August 29-31, Shodoshima, Japan.

3. Kobayashi, S., Matsuo, R., and Ito, E. (2006) GABAergic neurotransmission in the central nervous system of the terrestrial slug *Limax valentianus*: its role in odor information processing. The 2nd International Workshop by Research Group of Invertebrate Nervous System of Japan, August 29-31, Shodoshima, Japan.
4. Sadamoto, H. (2006) Gene expression of CREBs in the central nervous system of *Lymnaea stagnalis*. The 2nd International Workshop by Research Group of Invertebrate Nervous System of Japan, August 29-31, Shodoshima, Japan.
5. Okada, R., and Menzel, R. (2006) Associative plasticity of mushroom body extrinsic neurons during olfactory learning in the honeybee. The 2nd International Workshop by Research Group of Invertebrate Nervous System of Japan, August 29-31, Shodoshima, Japan.
6. Mita, K., Hatakeyama, D., Elekes, K., and Ito, E. (2006) Expression of the glutamate transporters in the pond snail, *Lymnaea stagnalis*. The 2nd International Workshop by Research Group of Invertebrate Nervous System of Japan, August 29-31, Shodoshima, Japan.
7. Sadamoto, H. (2006) Changes of learning, memory and CREB mRNA in *Lymnaea stagnalis*. Symposium for young neurobiologists. -Neuroethology in Invertebrates- 日本比較生理生化学会第28回大会, 平成18年7月28日, 浜松(招待口演)
8. Matsuo, R., and Ito, E. (2006) Genomic structure of nitric oxide synthase of the terrestrial slug *Limax valentianus*. The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23, Kyoto, Japan.
9. 伊藤悦朗 (2006) シンポジウム「化学情報伝達のナノバイオサイエンスー比較内分分泌分野への応用を考えるー」第31回日本比較内分分泌学会大会, 平成18年11月4日, 札幌(招待口演)
10. 伊藤悦朗 (2006) ニューロエソロジー談話会シンポジウム「神経行動学実験に有効な研究ツールの紹介」日本動物学会第77回大会, 平成18年9月21日, 松江(オーガナイザー)
11. 岡田龍一 (2006) ニューロエソロジー談話会シンポジウム「ミツバチのにおい学習と埋め込みワイヤ電極」日本動物学会第77回大会, 平成18年9月21日, 松江(招待口演)
12. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 定本久世 (2006) 第2回国際無脊椎動物神経研究ワークショップ, 平成18年8月29-31日, 小豆島(オーガナイザー)
13. 岡田龍一 (2006) シンポジウム「運動制御における昆虫の脳の基本設計」第28回日本比較生理生化学会, 平成18年7月28日, 浜松(招待口演)
14. 伊藤悦朗 (2006) 「ミツバチの8の字ダンス」第18回自律分散システム・シンポジウム, 平成18年1月27日, 福井(招待口演)

特許

1. 伊藤悦朗, 三浦敏明, 渡部聡 (2006) 「高感度酵素免疫測定方法およびこの方法を利用するタンパク質の超高感度測定法」特許願2006-010051号
2. 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
3. Alkon, D.L. Etcheberrigaray, R., Ito, E. et al. (1994) 「Cell test for Alzheimer's disease」PCT/US94/04754

社会貢献

講演会等

1. 伊藤悦朗 札幌丘珠高校での模擬授業 (JST モデル開発事

- 業), 平成18年1月17日, 北海道札幌市
2. 伊藤悦朗 市民講演会 (JST モデル開発事業), 平成18年2月18日, 北海道札幌市
3. 伊藤悦朗 札幌丘珠中学校での模擬授業 (JST モデル開発事業), 平成18年6月23, 26日, 北海道札幌市
4. 伊藤悦朗 札幌丘珠小学校での模擬授業 (JST モデル開発事業), 平成18年7月24日, 北海道札幌市
5. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓, 定本久世 三本松高校スーパーサイエンスハイスクール研究開発アカデミーキャンプ (JST スーパーサイエンスハイスクール事業), 平成18年9月7日, 香川県さぬき市
6. 伊藤悦朗 北海道栄養士会名寄支部主催による市民講演会, 平成18年10月14日, 北海道名寄市
7. 伊藤悦朗 北海道栄養士会秋季大会にて講演, 平成18年10月20日, 北海道札幌市
8. 伊藤悦朗, 岡田龍一 中学高校理科教員に対する研修 (JST サイエンスパートナーシッププロジェクト事業), 平成18年11月2日, 北海道札幌市
9. 伊藤悦朗, 松尾亮太, 小林卓 中学高校理科教員に対する研修 (JST サイエンスパートナーシッププロジェクト事業), 平成18年11月25日, 香川県さぬき市

府省庁

1. 伊藤悦朗 文部科学省・科学技術政策研究所・科学技術動向研究センター(専門調査員)

学会

1. 伊藤悦朗 日本比較生理生化学会(評議員、将来計画委員会委員長)
2. 伊藤悦朗 日本生物物理学会(分野別専門委員)

管理・運営に係ること

委員会

1. 伊藤悦朗 学生実習委員会(委員長)、RI 実験センター管理委員会(委員長)
2. 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等

1. 松尾亮太, 小林卓, 定本久世 第1回オープンキャンパス実習担当, 平成18年7月16日
2. 伊藤悦朗, 山岸美貴 大学見学会(高松桜井高校)実習担当, 平成18年10月26日

その他、新聞報道等

1. 「北大の指導受け高校生ハチ研究」(JST-モデル開発事業研究成果発表) 北海道新聞 平成18年1月18日
2. 「大学研究 高校生を通し成果還元」(JST-モデル開発事業研究成果発表) 北海道通信 平成18年1月19日
3. 「ひと」 北海道新聞 平成18年1月30日
4. 「ミツバチの研究 一般市民に発表」(JST-モデル開発事業研究成果発表) 北海道新聞 平成18年2月14日
5. 「ハチの生態学、講師は高校生」(JST-モデル開発事業研究成果発表) 北海道新聞 平成18年2月19日
6. 「微量の細胞からタンパク質検出」(地域コンソ事業研究成果発表) 北海道新聞 平成18年2月26日
7. 「1個の細胞中タンパク質直接観察」(地域コンソ事業研究成果発表) 科学新聞 平成18年3月3日
8. 「記憶の引き出し」 LaJU 平成18年3月号

9. 「1細胞中で発現している微量なタンパク質を検出」(地域コンソ事業研究成果発表) パイオニクス 平成18年6月号
10. 「記憶を妨げる遺伝子, 学習すれば半減」(研究成果発表) 毎日新聞夕刊 平成18年6月7日
11. 「たんぱく質検出1万倍の高感度」(地域コンソ事業研究成果発表) 毎日新聞 平成18年6月30日
12. 「大学研究、小学生に教えよう！」(JST-モデル開発事業研究成果発表) 北海道通信 平成18年7月31日
13. 「小・高の連携模索」(JST-モデル開発事業研究成果発表) 北海道新聞 平成18年8月8日
14. 「1個の細胞の中の1個のタンパク質の定量を目指して」(地域コンソ事業研究成果発表) バイオテクノロジージャーナル 平成18年9-10月号,
15. 「無脊椎動物の神経研究」(研究成果発表) 四国新聞 平成18年8月30日
16. 「必要な細胞1個を単離」(地域コンソ事業研究成果発表) 科学新聞 平成18年9月1日
17. 「大学での最先端研究、授業体験」(三本松高校SSH事業) 四国新聞 平成18年9月8日
18. 「午前の学習効果的」(研究成果発表) 共同通信社配信 (掲載: 京都新聞、信濃毎日新聞、下野新聞、中国新聞、福島民報、日本経済新聞、岐阜新聞、室蘭民報、四国新聞、日刊スポーツ) 平成18年9月16日
19. 「脳を鍛える食生活は？」(市民講演会) 名寄新聞 平成18年10月17日
20. 「最先端研究を授業に」(JST-SPP事業) 四国新聞 平成18年11月26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
- 助教授 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
- 助手 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、薬剤師
 前職：McGill University Health Center 博士研究員
- 助手 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：生物科学2（高橋・三井）・生物科学3（三井・高橋）・病態生理学1（三井・高橋）・臨床医学概論（高橋・三井）・薬学実習2C（生理化学講座全教員）・特別実習（生理化学講座全教員）

薬学科・薬科学科：細胞生物学1（高橋・三井）・細胞生物学2（三井・高橋）・臨床医学概論（高橋・三井）・薬学実習2B（生理化学講座全教員）

1. 生物科学2／細胞生物学1

- (1) 生物科学2／細胞生物学1では、細胞の基本的な構造と機能（生体膜・膜を通した輸送・核・染色体・細胞内小器官・細胞内輸送・細胞骨格）、細胞が増殖するためのしくみ（細胞分裂）、配偶子をつくるしくみ（減数分裂）について講義する。生物科学2・3（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、大部分は満足できる知識量・理解度に達している。その他の多くの学生は、講義内容を十分に理解し、生物学の基礎を築けるよう指導している。

- (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。ミニテストは、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。生物科学2／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12-15時間の準備時間を要している。

2. 生物科学3／細胞生物学2

(1) 生物科学2／細胞生物学1にひき続いて行われる生物科学3／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。

(4) おおよそ1コマあたり12-15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) 多くの学生は、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まだまだ少ないが、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認できるよう工夫している。中間試験を期間内に取り入れることにより、勉強量が定期試験直前に集中しないよう配慮している。また、講義中には学生の勉学態度に気を使い、一人一人が講義に積極的に参加するよう注意を喚起し、集中力を持って講義に臨める雰囲気づくりを心がけている。講義ごとに行われる学生アンケートの内容を考慮し、改善すべき点は講義に取り入れている。

(4) おおよそ1コマあたり12-15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講義する。総論では、患者さんを支える医療チームの中で薬剤師がどのような立場にあるのかを理解する。各論では、各々の診療科の特性を知り、特徴的な検査法、治療法について理解する。薬学部では外科的疾患に対する理解がうすくなりがちであるため、代表的な外科的疾患の概念や簡単な術式を含めた治療法についても講義し、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12-15時間の準備時間を要している。

5. 薬学実習2C

(1) 薬学実習2Cでは、生物科学2・3で講義した「細胞生物学」を実習を通して体験し、学ぶ。本実習では、動物培養細胞、ニワトリ胚、線虫を実験対象にし、細胞が果たす役

割を細胞—組織—個体の各レベルから検証する。培養細胞の実習では、はじめに個々の細胞が構築する組織をヒトの組織標本で観察し、次いで、シャーレ内の培養細胞を観察する。ここではがん細胞を例にとり、細胞骨格に影響を与える薬剤を投与することにより、細胞周期が制御できることを学ぶ。ニワトリ胚の実習では、個々の細胞が分化し、組織を構築していく過程を観察する。また、発達途上の心臓、筋肉、肝臓から細胞を単離し、細胞の特性と組織との関連について調べる。線虫の実習では特定の遺伝子を制御することにより、個体の表現系が操作できることを観察する。さいごにアポトーシスとは生体内のどのような時期にどのようなしくみでおこるのか、手指の形成時におけるアポトーシス細胞の検出と、分子生物学的な手法(DNAラダーの検出)の両面から検証する。

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

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

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

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

6. 特別実習(学生配属)

(1) 生理化学講座に配属された学生は9名で、教員との相談の上、うち8名が実験研究を選択し、1名が調査研究を選択した。実験研究を選択した学生は、独立したテーマを与えられる。そして、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。配属されたすべての学生に「卒業論文の作製」を義務づけ、特別実習の目標としている。

(2) 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シークエンス、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

に修得させている。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) 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。

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

(5) 約1年という長い時間を、教員と学生が身近で共有し、実験や調査研究について議論していく中で、教員や友人の価値観を認め、切磋琢磨していく...特別実習には「実習」以上の教育効果があると考えられる。教員としては、個々の学生の個性や長所を、身をもって知ることができ、うれしい限りである。学生の個性を尊重した今後の進路指導にも役立つものと考えている。

また、講義のサポートとして朝ゼミ・昼ゼミを行い、配属学生に学習アドバイスをを行っている(三井)。

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、一定の分裂回数の後に分裂停止する。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、細胞再生能を獲得させる反面、癌化のリスクも向上すると予測される。しかし、これらは実証されておらず、そのメカニズムも不明で、細胞の不死化技術の確立及び不死化細胞の生物医学的応用が強く期待されている。

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

<主要な成果 と今後の研究計画>

1) 不死化技術に関しては、

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

今後は、不死化に必須な別の遺伝子を明らかにし、ヒト正常細胞を不死化する効率を飛躍的に高める事を課題とする。

またその技術を活用して、ヒト臓器内の各種の機能細胞を培養系で不死化し、その機能を制御できる系を確立する事をねらう。

2) 癌化に関わる遺伝子の研究については、

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

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

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、毛細管様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的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、

[原著論文]

2006

1. Kainou, T., Shinzato, T., Sasaki, K., Mitsui, Y., Giga-Hama, Y., Kumagai, H., Uemura, H. (2006). Spsg1, a new essential gene of *Schizosaccharomyces pombe*, is involved in carbohydrate metabolism. *Yeast* 23: 35-53.
2. Anno, K., Hayashi, A., Takahashi, T., Mitsui, Y., Ide, T., and Tahara, H. (2006). 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.

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-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.

テスミン分子が、精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、桐山賀充、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」

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.

2002

1. Kumazaki, T., Sasaki, M., Nishiyama, M., Teranishi, Y., Sumida, H., and Mitsui, Y. (2002). Effect of BCL-2 down-regulation on cellular life span. *Biogerontology* 3, 291-300.
2. Matsuura, T., Kawasaki, Y., Miwa, K., Sutou, S., Ohinata, Y., Yoshida, F., and Mitsui, Y. (2002). Germ cell-specific nucleocytoplasmic shuttling protein, tesmin, responsive to heavy metal stress in mouse testes. *J. Inorg. Biochem.* 88, 183-191.
3. Ohinata, Y., Sutou, S., Kondo, M., Takahashi, T., and Mitsui, Y. (2002). Male-enhanced antigen-1 gene flanked by two overlapping genes is expressed in late spermatogenesis. *Biol. Reprod.* 67, 1824-1831.
4. Saida, K., Kometani, N., Uchide, T., and Mitsui, Y. (2002). Sequence analysis and expression of the mouse full-length vasoactive intestinal contractor/endothelin-2 gene (EDN2): comparison with the endothelin-1 gene (EDN1). *Clin. Sci.* 103, 84S-89S.
5. Takenaka, Y., Haga, N., Harumoto, T., Matsuura, T., and Mitsui, Y. (2002). Transformation of *Paramecium caudatum* with a novel expression vector harboring codon-optimized GFP gene. *Gene* 284, 233-240.
6. Tanaka, Y., Makiyama, Y., and Mitsui, Y. (2002). Anti-CD44 monoclonal antibody (IM7) induces murine systemic shock mediated by platelet activating factor. *J. Autoimmun.* 18, 9-15.
7. Wadhwa, R., Yaguchi, T., Hasan, K., Mitsui, Y., Reddel, R.R., and Kaul, S.C. (2002). Hsp70 family member, mot-2/mthsp70/GRP75, binds to the cytoplasmic sequestration domain of the p53 protein. *Exp. Cell Res.* 274, 246-253.
8. Yokoyama, K., Fukumoto, K., Murakami, T., Harada, S., Hosono, R., Wadhwa, R., Mitsui, Y., and Ohkuma, S. (2002). Extended longevity of *Caenorhabditis elegans* by knocking in extra copies of hsp70F, a homolog of mot-2 (mortalin)/mthsp70/Grp75. *FEBS Lett.* 516, 53-57.
9. Abe, A., Kiriyama, 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.
10. Kiriyama, 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.
11. Tanaka, Y., Ueda, K., Ozawa, T., Sakuragawa, N., Yokota, S., Sato, R., Okamura, S., Morita, M., and Imanaka, T. (2002). Intracellular accumulation of antithrombin Morioka (C95R), a novel mutation causing type I antithrombin deficiency. *J. Biol. Chem.* 277(52), 51058-51067.

2001

1. Tanaka, Y., Kobayashi, M., Makiyama, Y., and Mitsui, Y. (2001). Role of interactions among endothelin-1, CD44 and hyaluronic acid in the mouse mesangial cells proliferation. *Clinic. Exp. Nephrol.* 5, 19-27.
2. Kaul, S.C., Reddel, R.R., Mitsui, Y., and Wadhwa, R. (2001). An N-terminal region of mot-2 binds to p53 in vitro. *Neoplasia* 3, 110-114.
3. Sasaki, M., Kumazaki, T., Takano, H., Nishiyama, M., and Mitsui, Y. (2001). Senescent cells are resistant to death despite low Bcl-2 level. *Mech. Ageing Dev.* 122, 1695-1706.
4. Sutou, S., Kondo, M., Matsuda, M., Kawakura, K., Ohinata, Y., Mitsui, Y., and Matsukuma, S. (2001). H-Y antigens as Y chromosome-encoded gene products and serologically

detectable male antigens (SDM) as testis-or spermatogenesis-linked autosomal gene products. *Arch. Tierz.-Arch. Anim. Breed.* 44, 677

5. Suzuki, T., Minagawa, S., Michishita, E., Ogino, H., Fujii, M., Mitsui, Y., and Ayusawa, D. (2001). Induction of senescence-associated genes by 5-bromodeoxyuridine in HeLa cells. *Exp. Gerontol.* 36, 465-474.
6. Takano, S., Wadhwa, R., Mitsui, Y., and Kaul, S.C. (2001). Identification and characterization of molecular interactions between glucose-regulated proteins (GRPs) mortalin/GRP75/peptide-binding protein 74 (PBP74) and GRP94. *Biochem. J.* 357, 393-398.
7. Takano, S., Wadhwa, R., Mitsui, Y., and Kaul, S.C. (2001). p53-independent upregulation of p21(WAF1) in NIH 3T3 cells malignantly transformed by mot-2. *Cell Res.* 11, 55-60.
8. Takenaka, Y., Matsuura, T., Haga, N., and Mitsui, Y. (2001). Expression of telomerase reverse transcriptase and telomere elongation during sexual maturation in *Paramecium caudatum*. *Gene* 264, 153-161
9. Yuki, K., Suzuki, T., Katoh, S., Kakinuma, Y., Miyauchi, T., and Mitsui, Y. (2001). Endothelin-1 stimulates cardiomyocyte injury during mitochondrial dysfunction in culture. *Eur. J. Pharmacol.* 431, 163-170.
10. Takahashi, T., and Shibuya, M. (2001). The overexpression of PKC δ is involved in vascular endothelial growth factor-resistant apoptosis in cultured primary sinusoidal endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 280, 415-420.
11. Takahashi, T., Yamaguchi, S., Chida, K., and Shibuya, M. (2001). A single autophosphorylation site on KDR/Flk-1 is essential for VEGF-dependent activation of PLC- γ and DNA synthesis in vascular endothelial cells. *EMBO J* 20, 2768-2778.
12. Kiriyama, Y., Tsuchiya, H., Murakami, T., Satoh, K., and Tokumitsu, Y. (2001). Calcitonin induces IL-6 production via both PKA and PKC pathways in the pituitary folliculo-stellate cell line. *Endocrinology* 142, 3563-3569.
13. Lu, D., Kiriyama, Y., Lee, K. Y., and Giguere, V. (2001). Transcriptional regulation of the estrogen-inducible pS2 breast cancer marker gene by the ERR family of orphan nuclear receptors. *Cancer Res* 61, 6755-6761.

【著書・訳書】

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

【邦文総説・解説等】

1. 三井洋司 「しずおか100歳考」 静岡新聞
 1. 百寿者増を“歓迎” 2006年11月5日
 2. 未来の平均寿命 2006年11月12日
 3. 最大寿命の進化 2006年11月19日
 4. 天寿と老化 2006年11月26日
 5. サプリメント 2006年12月10日
 6. 寿命なぜ延びた 2006年12月17日
 7. 寿命の起源 2006年12月24日
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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

8. 三井洋司 (2004).「老化細胞の機能回復」Gerontology, 16(2): 15-17.
9. 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
10. 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.
11. 白澤卓二, 三井洋司, 小澤敬也, 中辻憲夫, ロバート・ランザ, ジェフリー・ギンスバーグ (2002).「200歳へのテクノロジー」Newton, 5: 46-59.
12. 高橋知子, 渋谷正史 (2002).「VEGF と受容体」別冊医学のあゆみ 血管新生研究の新しい展開, 194(10): 13-17.
13. 竹中康浩, 三井洋司 (2001).「ゾウリムシの分裂時計は? -テロメアとテロメアーゼの構造と動態-」基礎老化研究, 25(2): 95-100.
14. 三井洋司, 山下静也, 野出孝一, 森下竜一 (2001).「動脈硬化から守るために」Cardiovascular Med-Surg, 3: 5-14.
15. 三井洋司, 高野秀一, 鈴木千栄子 (2001).「ヒト血管内皮細胞の不死化と血管再生」Molecular Medicine, 38(1): 44-50.

口頭発表・学会発表

1. 三井洋司 「個体の寿命と老化の科学」(招待講演) 第13回HAB研究機構学術年会 2006年5月18日

特許

1. 後藤勝年, 木村定雄, 三井洋司, 矢崎義雄, 柳沢正史, 栗原裕基, 真崎知生 (1998) 「血管収縮ペプチド」特許第2795346号
2. 三井洋司, 石田直理雄, 斎田要, 藤野政彦 (1998) 「DNAおよびその用途」特許第2807471号
3. 三井洋司, 今村亨, 鈴木理, 鈴木徹, 古賀信光 (1998) 「肝実質細胞増殖因子の製造法」特許第2799455号
4. 三井洋司, 石田直理雄, 斎田要, 友井正明 (1998) 「整腸剤」特許第2811464号
5. 岡田知子, 奥野洋明, 三井洋司, 小林美枝子 (1996) 「血管内皮モデル調製用器及びこれを用いた癌細胞の転移能の測定方法」特許第2071926号
6. 石田直理雄, 斎田要, 三井洋司 (2000) 「プレプロVIC遺伝子」特許第3051904号
7. 三井洋司, 鈴木理, 伊藤丈洋, 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 (2000) 「老化度診断用DNAチップ、老化度診断方法および新規な遺伝子」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-1and usages of the same Application Number: 60/263, 512

社会貢献

1. 高校生対象出張講義 板野高校 (三井洋司) 2006年10月5日 徳島県板野郡

松山城南高校 (三井洋司) 2006年10月24日 愛媛県松山市
板野高校 (三井洋司) 2006年10月26日 徳島県板野郡

2. 学会・学外審議会委員会

- ・日本基礎老化学会 理事 三井洋司
- ・肝細胞研究会 世話人 三井洋司
- ・日本組織培養学会 評議員 三井洋司
- ・日本血管生物医学会 評議員 三井洋司
- ・国際科学振興財団 評議員 三井洋司

管理・運営に係ること

- 三井: 研究紀要編集委員会委員、年報編集委員会委員長
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
メント相談員、広報委員会委員、動物実験施設委員
会委員、倫理審査委員会委員
桐山, 田中: 第3回オープンキャンパス 施設案内担当
第4回オープンキャンパス 施設案内担当
桜井高校訪問体験実習

その他、新聞報道等

1. 田中幸 平成18年度JB論文賞受賞 “Mutation study of antithrombin: the roles of disulfide bonds in intracellular accumulation and formation of russell body-like structures.”
2. 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）
- 助手 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）

「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4（喜納）

生物科学4では、生化学の中のエネルギーの基礎、エネルギーの獲得、代謝について理解させる。将来的に医薬品の効果・副作用の発生機構の理解および創薬に向けた医薬品設計のための基礎知識として身につけるとともに、科学的に思考する力を養うことを目的とする。選択科目であるが、今後の基礎知識となる分野であるので、必須として受講するよう指導した。

なお、下記の点に重点を置いた。

1) 熱力学の基本を復習させるため、エントロピー、エンタルピーをイメージさせるように気をつけている点。2) 有機化学の反応機構を復習・習熟させるため、共通する反応については極力矢印つきで反応を解説している点。3) 医療系科目に話がつながるよう、代謝異常が疾病に関連しているという話をしている点。4) P450 や活性酸素・光反応など、衛生化学や量子化学ともつながっていることを言及している点。その際、指導教員の専門分野の話もおもひまぜた。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、国家試験を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。卒業後この本を用いて、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した。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：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、普段の授業や国家試験対策では培えない思考力・応用力および協調性を身につけることを目的としている。これは単なる薬剤師ではなく“使える薬剤師”をめざしている。また、教科書だけではなかなか身につけることができなかった知識を実際に体験させることにより、知識を吸収しやすいよう配慮している。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)

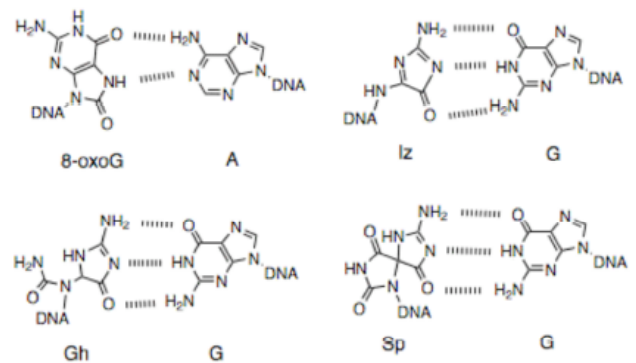
DNA は生命現象を営むための遺伝情報を蓄えており、自身の情報を複製によって子孫に残すことができる。この情報に誤りが生じる (突然変異) と、老化、ガン化、様々な遺伝病の引き金になる。DNA の情報の変化のひとつとして、DNA の酸化損傷による変異があげられる。ガンマ線による被爆、太陽光による光励起された皮膚内色素、さらには体内の代謝過程で生成する活性酸素種など様々な要因で DNA は酸化される。

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リボフラビンを用いて、DNA 中において 8-oxoG とともにイミダゾロン(Iz)が生成することを明らかにした。また、DNA 複製において Iz の相手にグアニンが取り込まれることを示した。よって、Iz は 8-oxoG

とともに生体内で生成し、グアニンからシトシンへの突然変異をひき起こしている可能性を初めて提唱できた。現在は、グアニジノヒダントイン(Gh)やスピノヒダントイン(Sp)もグアニンからシトシンへの突然変異を引き起こすことが報告されており、これらがグアニンと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

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

5. 高感度ウイルス検出法の開発（小林・宮澤）

バイオテクノロジー応用医薬品を含む生物薬品は、原料や原材料中、製造工程を経て最終製品になるまでウイルス混入

の危険性を持っている。多様なウイルスによる混入の有無を効率的にかつ高感度に検出する方法が開発されれば、数が増えつつあり必要性が高まっている生物薬品の安全性を高め、今後の治療法の発展に大きな貢献をされると考えられる。

高感度にウイルスを検出する方法としては遺伝子増幅を用いることになるが、さらに高感度を追求するため、サンプル中のウイルスをいかに濃縮するかが鍵となる。その濃縮のための新しい手法の開発を試みている。

【外部研究資金】

平成16～18年度：創薬等ヒューマンサイエンス研究

【共同研究先】国立医薬品食品衛生研究所

出版

2001年以降2006年まで

【原著論文】

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 η across oxidative products of guanine. Nucleic Acids Symp. Ser. 48, 171-172.
4. Kino, K., Shimizu, Y., Sugawara, K., Sugiyama, H., Hanaoka, F. (2004) Nucleotide excision repair of 5-formyluracil in vitro is enhanced by the presence of mismatched bases. Biochemistry 43 (10), 2682-2687.
5. Sunaga S, Kobayashi T., Yoshimori A, Shiokawa D, Tanuma S. (2004) A Novel Inhibitor that protects Apoptotic DNA Fragmentation catalyzed by DNase gamma. Biochem Biophys Res Commun., 325, 1292-7.
6. Shiokawa D, Matsushita T, Kobayashi T., Matsumoto Y, Tanuma S. (2004). Characterization of the human DNAIL2 gene and the molecular mechanism for its transcriptional activation induced by inflammatory cytokines. Genomics., 84, 95-105.

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.

2002

1. Xu, Y., Kino, K., Sugiyama, H. (2002). The conformational study of two carbocyclic nucleosides: Why carbocyclic

nucleic acids (CarNAs) form more stable duplexes with RNA than DNA does. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 20 (3), 437-446.

- Miyabe, I., Zhang, Q.-M., Kino, K., Sugiyama, H., takao, M., Yasui, A., Yonei, S. (2002). Identification of 5-formyluracil DNA glycosylase activity of human hNTH1 protein. *Nucleic Acids Res.* 30 (15), 3443-3448.
- Wada, M., Miyazawa, H., Wang, R.S., Mizuno, T., Sato, A., Asashima, M., and Hanaoka, F. (2002). The second largest subunit of mouse DNA polymerase ϵ , DPE2, interacts with SAP18 and recruits the Sin3 co-repressor protein to DNA. *J. Biochem.* 131, 307-311.
- Komori, R., Harumoto, T., Fujisawa, H., Takagi, Y. (2002). Variability of autogamy-maturation pattern in genetically identical populations of *Paramecium tetraurelia*. *Zool. Sci.*, 19(11), 1245-1249.
- Shiokawa D, Kobayashi T., Tanuma S. (2002). Involvement of DNase gamma in apoptosis associated with myogenic differentiation of C2C12 cells. *J Biol Chem.*, 277, 31031-31037.

2001

- Kino, K., Sugiyama, H. (2001). Possible cause of G:C->C:G transversion mutation by guanine oxidation product, imidazolone. *Chemistry & Biology* 8, 369-378.
- Kino, K., Ohyoshi, T., Sugiyama, H. (2001). Hydrogen abstraction which reflects local DNA conformation. *Rep. Inst. Biomat. Bioeng.* 35, 1-12.
- Miyabe, I., Zhang, Q.-M., Sugiyama, H., Kino, K., Yonei, S. (2001). Mutagenic effects of 5-formyluracil on a plasmid vector during replication in *Escherichia coli*. *Int. J. Radiat. Biol.* 77 (1), 53-58.
- Kino, K., Sugiyama, H. (2001). The efficiency of hole transfer in Z DNA. *Photomed. Photobiol.* 23, 55-56.
- Nishikawa, N.S., Izumi, M., Yokoi, M., Miyazawa, H. and Hanaoka, F. (2001). E2F regulates growth-dependent transcription of genes encoding both catalytic and regulatory subunits of mouse primase. *Genes Cells* 6, 57-70.
- Tian, H., Madhusree, B., Fukuhara, M., Miyazawa, H., Tohkin, M., Miyazawa, H. and Goto, S. (2001) Analysis of DNA adducts after exposure to 1,4-dichlorobenzene by ^{32}P -postlabeling technique. *J. Health Sci.* 47, 68-71.
- Tian, H., Madhusree, B., Fukuhara, M., Miyazawa, H., Goto, S. and Yoshida, T. (2001). Detection of DNA-reactive metabolites in human serum after 1,4-dichlorobenzene inhalation: Role of human biomonitoring. *J. Health Sci.* 47, 72-74.

[英文総説]

- 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]

- 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]

- 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.
- 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.
- 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

* 2006 年のみ

- 喜納克仁、小森理絵、小林隆信、宮澤宏 (2006). ビタミン B2 の光分解生成物とグアニンへの光反応性 日本環境変異原学会、11月、堺
- 喜納克仁 (2006). 遺伝子損傷の分子機構(※招待講演) 齋藤シンポジウム ゲノム化学の最先端-医学・分子生物学への応用と展開、9月、郡山
- 喜納克仁、小森理絵、小林隆信、杉山弘、菅澤薫、花岡文雄、宮澤宏 (2006). 酵素によるグアニン酸化損傷の切断活性 第21回生体機能関連化学シンポジウム「若手フォーラム」、9月、京都
- Kitsunozaki, S., Komori, R., Harumoto, T. (2006). Bioconvection experiments of *Paramecium tetraurelia*. Japanese-Korean Joint Meeting for Mathematical Biology, 第16回日本数理生物学会大会、9月、福岡
- 狐崎創、小森理絵、春本晃江 (2006). ゴウリムシ *P. tetraurelia* の生物対流とフロント形成 日本流体力学会年会 2006、9月、春日
- 喜納克仁、小森理絵、小林隆信、宮澤宏 (2006). 酵素によるグアニン損傷の認識 新世代の生物有機化学研究会 2006 (第2回)、6月、さぬき
- Takara, T., Imaizumi, E., Kino, K., Miyamoto, D., Tang, Z., and Maeda, M. (2006). Detection of base pairing of an oxidatively damaged guanine using colloidal stability change of DNA-linked nanoparticles. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23, Kyoto
- Komori, R., Miyazawa, K., Kobayashi, T., Kino, K., Miyazawa, H. (2006). Gene expression analyses of mouse embryonic carcinoma P19 induced to form neural cells. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 18-23, Kyoto
- 宝田徹、今泉恵美、吉本敬太郎、喜納克仁、前田瑞夫 (2006). 高分子ミセルのコロイド分散性変化を指標にした酸化損傷塩基対の簡易検出 日本ケミカルバイオロジー研究会第1回年会、5月、東京
- Kitsunozaki, S., Komori, R., Harumoto, T. (2006). Bioconvection and Front Formation of *Paramecium tetraurelia*. 9th Tamura Symposium, Frontiers in Dynamics: Physical and Biological Systems, May, Tokyo
- 狐崎創、小森理絵、春本晃江 (2006). ゴウリムシの生物対流実験 京大理物理、吉川研セミナー、5月、京都
- 小林隆信、吉森篤史、田沼靖一、宮澤宏 (2006). DNA との結合を標的とした新規 NF- κ B 阻害剤の同定 日本薬学会第126年会、3月、仙台

特許

なし

社会貢献

宮澤

土庄高校出張講義 2006年6月6日 香川県土庄町
日本薬学会 代議員 2006年2月~2008年1月

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、学長補佐広報担当

広報委員、教務委員

喜納:

図書委員、ネットワーク委員、放射線取扱主任者 (RI 委員)

第3回オープンキャンパス 進路相談員担当

第4回オープンキャンパス 入試問題解説担当

小森、小林：

第3回オープンキャンパス 体験実習担当

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

助教授 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

教育の概要

担当科目：「衛生化学」（担当者名）田元浩一
 「医療科学2」（担当者名）田元浩一

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」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に関連した記事とも密接な関わりがあるので、これらの内容とも関連づけ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、「衛生化学」と「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に、今後も個別指導や補講を引き続き行う必要があると考えられた。

担当科目：「薬品代謝化学」（担当者名）野地裕美

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を関連づけながら解説した。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85%の学生は合格点に達した。しかし、およそ

15%の学生が合格点に達することが出来なかった。今後はプリント等の有効活用や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 (田元、野地) :

ヒアルロン酸 (HA) は D-グルクロン酸と N-アセチル-D-グルコサミンの二糖を単位とした繰り返し構造をもつ直鎖状の高分子多糖であり、細胞外マトリックスを構成する主要なグリコサミノグリカンである。HA は種々の HA 受容体との結合を介して細胞内にシグナルを伝え、形態形成、創傷治癒、組織再生、癌の浸潤や転移などの反応を調節する重要な機能分子である。HA は関節軟骨、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。しかも、生じた低分子量 HA は、高分子量 HA とは異なった起炎性の物質として作用する。したがって、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、しかも HA の分子量が大きいほどこれらの作用が大きいことが認められている。しかし、高分子量 HA の作用機序や、正常滑液中の高分子量 HA の濃度の低下や低分子化に伴って HA が相反する作用を示す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。

我々はこれまでにヒアルロン酸の抗炎症・鎮痛作用について解析し、高分子量ヒアルロン酸は分子量や濃度に依存して関節リウマチ患者の関節滑膜細胞 (RASC) における自発的なプロスタグランジン E₂ (PGE₂) 生成反応や炎症性サイトカインのインターロイキン 1 (IL-1) や低分子量の HA オリゴマーによる PGE₂ 生成反応を阻害することを見出している。この高分子量 HA による PGE₂ 生成反応の阻害は、HA が p38 MAP kinase の活性化を阻害して、アラキドン酸代謝のキナーゼであるシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の誘導合成を遺伝子転写の段階で阻害した結果であることも見出している。

本年度はこれらの事実を踏まえて HA の抗炎症作用の発現機構をさらに検討して、以下の事実を明らかにした。

1) 炎症応答調節機構の解析 :

天然由来の HA80 (分子量 80 万) や HA190 (分子量 190 万) だけでなく、分子量 80 万の HA を化学的に架橋して高分子化した HA (HA600:分子量 600 万) が COX-2 や細胞外マトリックス (ECM) の分解・代謝に関与して骨破壊をもたらす ECM 分解酵素の遺伝子発現に及ぼす影響を RASC を用いて解析した。その結果、190 万までの HA 共存下ではその分子量に依存して COX-2 や ADAMTS4 mRNA の発現量が減少したが、HA600 存在下では抑制効果が低下し、ADAMTS4

の発現量はむしろ増加した。これらの事実は、HA を化学的に架橋して高分子化すると ADAMTS4 のようなプロテアーゼの発現を亢進させるシグナルが生じる可能性を示唆している。従って、関節炎や骨破壊を高分子量 HA で治療する際には、分子量が最も大きく、しかも、できるだけ天然の HA の性状と類似した性状を有する HA を用いる必要性のあることが示唆された。

なお、HA が細胞内シグナル伝達を調節するしくみについては不明であり、高分子量 HA が HA 受容体を介して誘発する細胞内シグナルの性質について、今後さらに明らかにする必要がある。

2) 接着分子の構造と細胞機能調節機構 :

我々は、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食食する際に機能する補体レセプター (CR3, α 鎖と β 鎖からなるヘテロダイマー) の新たな機能として、HA受容体としての機能を有することを見出している。そこで、まだ明らかでなかったモルモットCR3の一次構造について解析した。その結果、モルモットCR3の α 鎖の一次構造を明らかにでき、 α 鎖にはHA結合に必要であると考えられているBX₇Bと呼ばれるモチーフが1カ所存在することも明らかにできた。

一方、他のHA結合タンパク質では、一次構造上で連続したモチーフではなく、高次構造上で形成される特定の構造がHA結合部位として機能するということが報告されている。したがって、今回明らかにできなかったもう一方のポリペプチド鎖 (β 鎖) の一次構造を明らかにすると共に、両者が構成されるCR3の高次構造についても今後明らかにする必要があると考えている。

2. 細胞機能を調節する食品成分の分離とその作用機構 (田元、野地) :

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、抗炎症鎮痛作用や抗腫瘍作用を示す食品成分を分離して、その作用機構を細胞内シグナリングのレベルで解析する目的で、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た。

その結果、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明らかにすることができた。

現在、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。

出版

* 2001年以降2006年まで

[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.

[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

* 2006年のみ

1. 野地裕美, 坂根郁夫, 田元浩一. 「ヒアルロン酸受容体を介した炎症応答の調節」第5回生命科学研究会(2006年6月) 広島.
2. 貝澤麗芙, 野地裕美, 岡崎克典, 齋政彦, 伊藤健比古, 田元浩一. 「ロイヤルゼリー水抽出物がヒト骨肉腫細胞 MG63 細胞の増殖と細胞周期に及ぼす影響」日本薬学会第126年会(2006年3月) 仙台.

特許

なし

社会貢献

田元浩一:

- 平成18年度 日本薬学会中国・四国支部幹事
- 日本薬学会薬学教育改革大学人会議 CBT 問題委員会委員
- 平成18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
- 香川県立香川中央高校(香川県高松市)にて出張講義「食べものとアレルギー」2006年10月11日

管理・運営に係ること

- 田元浩一: 香川薬学部教務委員会委員長
 香川薬学部国試対策委員会委員
 香川薬学部実務実習委員会委員
 香川薬学部 CBT 委員
 全学教育支援センター運営委員会委員
 全学カリキュラム委員会委員
 第2回オープンキャンパス 進路相談担当

- 野地裕美: 日本薬学協議会衛生薬学担当教員会議委員
 第2回オープンキャンパス 進路相談担当

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
- 助手 岸本泰司 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：2001年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。博士（薬学）
 前職：2001-2003年 三菱化学生命研究所特別研究員（金沢大学大学院医学系研究科）
 2003年 米国 NIH/NIHM 客員研究員（平成15年度日米科学技術協力事業「脳研究」分野長期派遣プログラム）
 2003-2005年 日本学術振興会特別研究員（PD）（大阪大学／金沢大学大学院医学系研究科）
- 助手 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：薬学実習3C（桐野 豊、北村美一郎、岸本泰司、窪田剛志、伊藤悦朗、松尾亮太、小林 卓、定本久世）
- 【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。次年度からはカリキュラム変更に伴い実施対象学年が変更になるため、実習内容をよく検討する必要がある。
- 4) 教えるために使った時間：週4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 など）を使用したデータ処理やレポート作成ができるようになった。

担当科目：薬学概論（薬学科および薬科学科1年生対象、担当者：桐野 豊、嶋本典夫、関田節子、東屋 功、宮澤 宏、丸山徳見、日高慎二、田元浩一）

- 【1】薬学の歴史と香川薬学部の理念
- 【2】薬とは何かー全体像
- 【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】現在社会と薬学ー薬物乱用
- 【10】早期体験学習予備学習
- 【11】【12】早期体験学習ー製薬企業
- 【13】【14】早期体験学習ー病院
- 【15】【16】早期体験学習ー薬局
- 【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：早期体験学習については初めての実施だったこともあり、大学側だけでなく受け入れ先である病院・薬局の対応も手探り状態であった。学生の意見や引率教員のコメントをもとに、次年度の実施要領（実施前に受け入れ先に要求する事項、学生への指導内容な

ど)をよく議論する必要がある。

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、とくにアピールしたいこと：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。学生の意見を聞く限りでは、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ように感じられた。

担当科目：薬学概論(創薬学科3年生対象、担当者：嶋本典夫、桐野 豊、原山 尚、東屋 功、山口健太郎、丸山徳見、三井洋司、宮澤 宏、岩田 誠、伊藤康一、田元浩一、宋 時榮、牧野悠治、尾熊隆嘉、日高慎二)

- 【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できると考えられる。

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

担当科目：特別実習(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：学生は各講座に所属し、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)を行う。卒業研究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、報告資料の作成などの能力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：これまでのところ、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：3年後期の前半では他の講義(特に実習科目)との兼ね合いで学生側に時間的制限があったため、主に薬剤師国家試験対策の勉強会(後述)や、仮想実験計画書作成の演習などを主に行った。今後、学生は病院・薬局実習のために研究室を離れる期間があり、これは各人によって日程が異なる。実験計画や成績評価を含めてこの期間の扱いを早急に講座内で検討する必要がある。

4) 教えるために使った時間：週5コマで3年後期(4年前期までの通年を予定)。

5) その他、とくにアピールしたいこと：実験・調査などの指導の他に、教員による薬剤師国家試験問題をテキストとした勉強会を行った。最初の数回は教員が講義形式で行い、以後は学生主体で行わせた。これは国家試験対策の一環として効率よい勉強法を身に付けてもらうことと、学生の学習への自主性を育むことを目的としている。また仮想実験計画書作成の演習は、コンピュータによる書類作成技術の習得だけでなく、一般的な計画の立案・遂行能力を養成するためのものである。

研究の概要

初めに

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

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（生物）物理学的視点が不可欠である。したがって、我々は、学習・記憶の機構を解明するためには、動物個体の行動から神経回路、神経細胞及び分子までに亘って、各階層を対応付けながら統合的研究を遂行することが不可欠であると考え。そのための方法論として、分子生物学・生化学的手法と電気生理学・バイオイメージング的手法および行動解析を用い、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、CS と US 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にも特異的に発現していて、LTD の誘起に必須の分子であることを示した。従って、GluR $\delta 2$ -KO マウスは、小脳 LTD が特異的に欠損したマウスであると考えられる。そこで、我々は GluR $\delta 2$ -KO マウスを用いて、EBC を行ったところ、遅延課題は強く障害されていたが、トレース課題は正常であった。すなわち、遅延課題は小脳 LTD を必須とするが、トレース課題では LTD を必要としない。このように、EBC には複数のメカニズムがあり、その切り替えは、CS と US の時間的關係によるという、従来全く知られていなかった新規な現象を見出した。更に、小脳 LTD 欠損変異マウスでは、海馬依存性が高まっていることを示した。

GluR $\delta 2$ -KO マウスと同様に LTD が特異的に欠損しているモデルとしてホスホリーパーゼ C $\beta 4$ -KO マウスを作出し、EBC 実験を行って同様の結果を得たことから、上述の結論が確認された。

また、アダルトマウスの海馬の CA3 領域のニューロン選択的に NMDA 受容体を欠損したマウスの瞬目反射学習実験から、この分子が海馬依存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

多大な成果を収め、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。

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できた。

3) 成果の概要と自己評価

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

我々は、長期記憶に内側前頭前野(mPFC)が必須であることを初めて示した。すなわち、mPFCの除去をEBC学習後2週間以内に行っても記憶は保持されるが、1ヶ月後に行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

6) 共同研究

東京大学大学院薬学系研究科 川原茂敬助教授
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) 痴呆症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。

2) 目標達成状況

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、遅延条件付けの方がトレース条件付けよりも早期に障害が現れることを見出した。加齢に伴う聴力の低下によるものではないこと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)

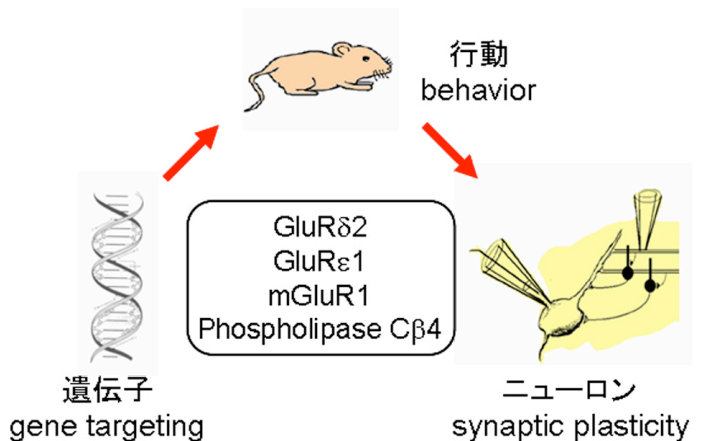
6) 共同研究

東京大学大学院薬学系研究科 川原茂敬 助教授
塩野義製薬株式会社 勝浦五郎 博士

課題5. 小脳運動学習および海馬依存性学習の分子メカニズム

1) 研究の達成目標、その意義・背景

記憶という現象に「必要な遺伝子を同定」し、「その遺伝子が細胞レベルではどのように働いているか？」を明らかにすることを基本的な目的としている。



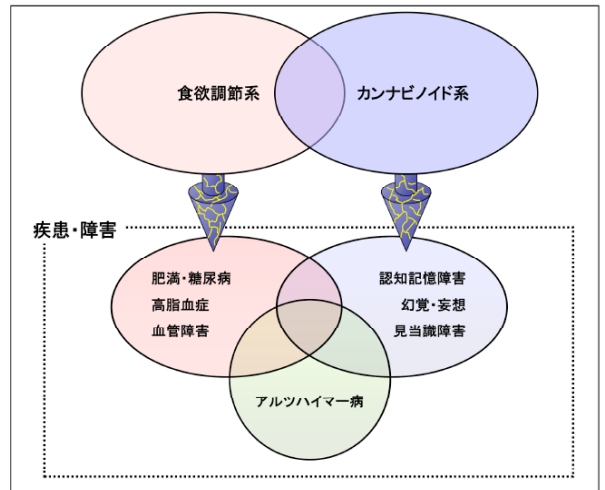
このためには、遺伝子・神経細胞・動物個体と3つの階層での実験・解析が必要となる。すなわち、遺伝子改変によりある特定の遺伝子を欠失させたマウスの行動解析を行い、さらには脳スライス標本から脳神経細胞の生理学的特性を調べるといった方法論である。

2) 目標達成状況

これまでに、グルタミン酸受容体の数種のサブユニット (GluRd2, GluRe1, mGluR1)、ホスホリパーゼ Cb4 などを、この学習に必須な遺伝子として同定し、それらの遺伝子が小脳や海馬シナプスの可塑性にも重要な役割を担っていることを明らかにしてきた。

3) 成果の概要と自己評価

2006年度における主要な成果としては、海馬の CA3 と呼ばれる領域の錐体細胞に存在する NMDA 受容体が海馬記憶のタイミングに必須であることを明らかにした (Kishimoto *et al.*, *J. Neurosci.* 2006)。また、脳内マリファナとして知られる内在性カンナビノイド受容体 CB1 が、小脳依存性の記憶獲得に必須であることを明らかにした (Kishimoto & Kano, *J. Neurosci.* 下記新聞記事参照)。



課題7. 学習記憶過程における一酸化窒素 (NO) の生理学的役割の解明

1) 研究の達成目標、その意義・背景

一酸化窒素 (NO) は記憶の素過程と考えられる小脳長期抑圧 (LTD) に関与する可能性が示唆され、学習行動におけるその役割が特に注目されている。また老齢動物においては小脳を含む脳の様々な部位で NO 合成の低下が報告されるだけでなく、実際に NO 放出剤の投与により記憶障害が改善されることも報告されている。これらの結果から、老化による学習障害にも NO が関わっていることが示唆される。しかしながら、NO については、これまで確実な測定法が確立されていないという根本的な問題がある。そのため生体内での詳しい NO 動態については未だ不明なところが多く、その生理学的役割については未だよくわかっていない。そこで、次の3点を目指とする。

- ① *in vivo* 小脳 NO 測定系の構築
- ② マウス瞬目反射条件付けにおける NO の生理的役割の解明
- ③ 老化マウスの学習障害に対する NO の効果の解明

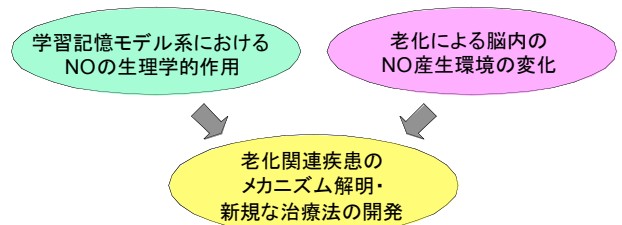
課題6. 記憶・学習における肥満の影響

1) 研究の達成目標、その意義・背景

アルツハイマー病は、記憶や認知機能に障害をきたす痴呆疾患であるが、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 型糖尿病がアルツハイマー病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。アルツハイマー病患者の多くが瞬目反射条件付けにおいて障害を示すことから、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アルツハイマー病診断法や治療薬の開発を目指している。

2) 目標達成状況

C57BL/6J 系雄性マウスに対し、2 ヶ月間に渡り脂肪 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。



2) 目標達成状況

予備実験で、野生型マウス小脳皮質内に NO 合成酵素阻害剤を局所投与してから遅延課題条件付けを行うと、コントロール群に比べて有意に学習が阻害されることが確かめられた。

NO 測定法の 1 つに電極法があるが、これは微小電極により NO の酸化電流値を連続的に記録することで、測定系の NO 濃度をリアルタイムに直接調べることで唯一の方法である。この電極法をマウス小脳に適用して NO 測定を行う実験系を構築した。

出版

2001 年以降 2006 年まで

[原著論文]

2006

[桐野 豊]

1. 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.
2. Kotani, S., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2006). Purkinje cell activity during classical eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs. *Brain Res* 1068, 70-81.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Kasai, Y., Watanabe, S., Kirino, Y., and Matsuo, R. (2006). The protocerebrum is necessary for odor-aversion learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Learn Mem* 13, 482-488.

[北村美一郎]

9. 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.

[岸本泰司]

10. Kishimoto, Y., Nakazawa, S., Tonegawa, Y., 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.

11. 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.

2005

[桐野 豊]

1. Asami, 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., and Mishina, M. (2005). Role of hippocampal NMDA receptors in trace eyeblink conditioning. *Brain Res* 1039, 130-136.
3. Murakami, M., Kashiwadani, H., Kirino, Y., and Mori, K. (2005). State-dependent sensory gating in olfactory cortex. *Neuron* 46, 285-296.
4. Kato, Y., Takatsuki, K., Kawahara, S., Fukunaga, S., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2005). NMDA receptors play important roles in acquisition and expression of the eyeblink conditioned response in glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice. *Neuroscience* 135, 1017-1023.
5. Takehara-Nishiuchi, K., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2005). NMDA receptor-dependent processes in the medial prefrontal cortex are important for acquisition and early stage of consolidation during trace but not delay eyeblink conditioning. *Learn Mem* 12, 606-614.
6. Takatsuki, K., Kawahara, S., Mishina, M., and Kirino, Y. (2005). Characterization of hippocampal theta rhythm in wild-type mice and glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice during eyeblink conditioning with a short trace interval. *Brain Res* 1063, 159-167.

[北村美一郎]

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

[桐野 豊]

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., Kwahara, S., Munemoto, Y., Kuriyama, H., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2004). The N-methyl-D-aspartate (NMDA)-type glutamate receptor GluR ϵ 2 is important for delay and trace eyeblink conditioning in mice. *Neurosci Lett* 364, 43-47.
 7. Sakura, M., Kabetani, M., Watanabe, S., and Kirino, Y. (200). Impairment of olfactory discrimination by blockade of nitric oxide activity in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Neurosci Lett* 370, 257-261.
 8. Yasui, K., Matsuo, R., and Kirino, Y. (2004). Onset of amnesia is delayed with a decrease in inhibition of protein synthesis during odor-taste associative learning in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Zool Sci* 21, 1163-1166.

[北村美一郎]

9. Mizutani, K., Shimoi, T., Kitamura, Y., Ogawa, H., Oka, K. (2004). Modulation of motor patterns by sensory feedback during earthworm locomotion. *Neurosci Res* 48, 457-462.
10. Komatsu, H., Iwasawa, N., Citterio, D., Suzuki, Y., Kubota, T., Tokuno, K., Kitamura, Y., Oka, K., and Suzuki, K. (2004). Design and synthesis of highly-sensitive and-selective fluorescein-derived magnesium fluorescent probes and application to intracellular 3D-Mg $^{2+}$ imaging. *J Am Chem Soc* 126, 16353-16360.
11. Kubota, T., Shindo, Y., Tokuno, K., Komatsu, H., Ogawa, H., Kitamura, Y., Suzuki, K., and Oka, K. (2004). Investigation of intracellular magnesium mobilization pathways I PC12 cells B simultaneous Mg-Ca fluorescent imaging. *J Am College of Nutrition* 23, 742S-4S.

[窪田剛志]

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

[桐野 豊]

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 δ 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.

[北村美一郎]

10. Kubota, T., Tokuno, K., Nakagawa, K., Kitamura, Y., Ogawa, H., Suzuki, Y., Suzuki, K., and Oka, K. (2003). Na $^+$ /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.

2002

[桐野 豊]

1. Takatsuki, K., Kawahara, S., Mori, H., Mishina M., and Kirino, Y. (2002). Scopolamine impairs eyeblink conditioning in the cerebellar LTD-deficient mice. *NeuroReport* 13, 159-162.
2. Kotani, S., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2002). Classical eyeblink conditioning in the decerebrate guinea pigs. *Eur J Neurosci* 15, 1267-1270.
3. Inokuma, Y., Inoue, T., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2002). Two types of network oscillations and their odor responses in the primary olfactory center of a terrestrial mollusk. *J Neurophysiol* 87, 3160-3164.
4. Shimozono, S., Fukano, T., Nagai, T., Kirino, Y., Mizuno, H., and Miyawaki, A. (2002). Confocal imaging of subcellular Ca $^{2+}$ concentrations using a dual-excitation ratiometric indicator based on green fluorescent protein. *Sci.STKE (Signal Transduction Knowledge Environment)* 2002/125/p14, 1-7.
5. Taru, H., Iijima, K., Hase, M., Kirino, Y., Yagi, Y., and Suzuki, T. (2002). Interaction of Alzheimer's β -amyloid precursor family proteins with scaffold proteins of the JNK signaling cascade. *J Biol Chem* 277, 20070-20078.
6. Taru, H., Kirino, Y., and Suzuki, T. (2002). Differential roles of JIP scaffold proteins in the modulation of amyloid precursor protein metabolism. *J Biol Chem* 277, 27567-27574.
7. Shibayama, S., Shibata-Seita, R., Miura, K., Kirino, Y., and Takishima, K. (2002). Identification of a C-terminal region that is required for the nuclear translocation of ERK2 by passive diffusion. *J Biol Chem* 277, 37777-37782.
8. Takehara, K., Kawahara, S., Takatsuki, K., and Kirino, Y. (2002). Time-limited role of the hippocampus in the memory for trace eyeblink conditioning in mice. *Brain Res* 951, 183-190.
9. Takatsuki, K., Kawahara, S., Kotani, S., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2002). Hippocampal damage disrupts eyeblink conditioning in mice lacking glutamate receptor subunit δ 2. *J Biol Phys* 28, 539-547.
10. Matsuo, R., Hitomi, T., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2002). Delayed-onset amnesia caused by protein synthesis inhibition in odor-taste associative memory of terrestrial slug *Limax valentianus*. *Neurosci Lett* 334, 201-205.
11. Kishimoto, Y., Fujimichi, R., Araishi, K., Kawahara, S., Kano,

M., Aiba, A., and Kirino, Y. (2002). mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is required for normal association of temporally contiguous stimuli in classical conditioning. *Eur J Neurosci* 16, 2416-2424.

[北村美一郎]

12. Suzuki, Y., Komatsu, Y., Ikeda, T., Saito, N., Araki, S., Citterio, D., Hisamoto, H., Kitamura, Y., Kubota, T., Nakagawa, J., Oka, K., and Suzuki, K. (2002). Design and synthesis of Mg²⁺-selective fluoroionophores based on a coumarin derivative and application for the Mg²⁺ measurement in a living cell. *Anal Chem* 74, 1423-1428.

[岸本泰司]

14. Kishimoto, Y., Fujimichi, R., Araishi, K., Kawahara, S., Kano, M., Aiba, A., and Kirino, Y. (2002). mGluR1 in cerebellar Purkinje cells is required for normal association of temporally contiguous stimuli in classical conditioning. *Eur J Neurosci* 16, 2416-2424.

[窪田剛志]

15. 山口 拓, 野辺さより, 窪田剛志, 渡辺繁紀, 山本経之 (2002). 大麻成分テトラヒドロカンナビノールの異常行動における脳内プロスタグランジン合成経路の役割. 日本神経精神薬理学雑誌, **22**: 209-210.
16. 山本経之, 山口 拓, 窪田剛志, 野辺さより, 渡辺繁紀 (2002). 精神分裂病、特にその陰性症状に脳内カンナビノイドが関与するか—動物実験からのアプローチ—. 精神薬療研究年報, **34**: 179-184.

2001

[桐野 豊]

1. Nakaya, T., Kawahara, S., Watanabe, S., Suzuki, T., and Kirino, Y. (2001). Expression and function of a novel gene in odor-taste associative learning in the terrestrial slug. *Genes Cells*, 6, 43-56.
2. Kishimoto, Y., Kawahara, S., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2001). Long-trace interval eyeblink conditioning is impaired in mutant mice lacking NMDA receptor subunit $\epsilon 1$. *Eur J Neurosci* 13, 1221-1227.
3. Kishimoto, Y., Kawahara, S., Suzuki, M., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2001). Classical eyeblink conditioning in glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice is impaired in delay paradigm but not in trace paradigm. *Eur J Neurosci* 13, 1249-1253.
4. Watanabe, S., Inoue, T., Murakami, M., Inokuma, Y., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2001). Modulation of oscillatory neural activities by cholinergic activation of interneurons in the olfactory center of a terrestrial slug. *Brain Res* 896, 30-35.
5. Shindo, K., Shinozaki, K., Kami, K., Anzai, K., Lee, S., Aoyagi, H., Kirino, Y., and Shimada, I. (2001). Solution structure of micelle-bound H5 peptide (427-452): A primary structure corresponding to the pore-forming region of the voltage dependent potassium channel. *Biochim Biophys Acta* 1545, 153-159.
6. Satoh, Y., Hirakura, Y., Shibayama, S., Hirashima, N., Suzuki, T., Kirino, Y. (2001). β -Amyloid peptides inhibit acetylcholine release from cholinergic presynaptic nerve endings isolated from an electric ray. *Neurosci Lett* 302, 97-100.
7. Inoue, T., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2001). Serotonin and NO Complementarily Regulate Generation of Oscillatory Activity in the Olfactory CNS of a Terrestrial Mollusk. *J Neurophysiol* 85, 2634-2638.
8. Takatsuki, K., Kawahara, S., Takehara, K., Kishimoto, Y., Kirino, Y. (2001). Effects of the noncompetitive NMDA receptor antagonist MK-801 on classical eyeblink conditioning in mice. *Neuropharmacol* 41, 618-628.
9. Ando, K., Iijima, K., Elliott, J.I., Kirino, Y., and Suzuki, T. (2001). Phosphorylation-dependent regulation of the

interaction of amyloid precursor protein with Fe65 affects the production of β -amyloid. *J Biol Chem* 276, 40353-40361.

10. Kishimoto, Y., Hirono, M., Sugiyama, T., Kawahara, S., Nakao, K., Kishio, M., Katsuki, M., Yoshioka, T., and Kirino, Y. (2001). Impaired delay but normal trace eyeblink conditioning in PLC $\beta 4$ mutant mice. *Neuroreport* 12, 2919-2922.
11. Kishimoto, Y., Suzuki, M., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2001). Age-dependent impairment of delay and trace eyeblink conditioning in mice. *Neuroreport* 12, 3349-3352.
12. Kishimoto, Y., Kawahara, S., Fujimichi, R., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2001). Impairment of eyeblink conditioning in GluR $\delta 2$ mutant mice depends on the temporal overlap between conditioned and unconditioned stimuli. *Eur J Neurosci* 14, 1515-1521.
13. Hirono, M., Sugiyama, T., Kishimoto, Y., Sakai, I., Miyazawa, T., Kishio, M., Inoue, H., Nakao, K., Ikeda, M., Kawahara, S., Kirino, Y., Katsuki, M., Horie, H., Ishikawa, Y., and Yoshioka, T. (2001). Phospholipase C $\beta 4$ and protein kinase ζ and/or protein kinase C $\beta 1$ are involved in the induction of long-term depression in cerebellar purkinje cells. *J Biol Chem* 276, 45236-45242.
14. Shimozono, S., Watanabe, S., Inoue, T., and Kirino, Y. (2001). Identification and characterization of an output neuron from the oscillatory molluscan olfactory network. *Brain Res* 921, 98-105.
15. Muto, Y., Matsuoka, T., Kida, A., Okano, Y., and Kirino, Y. (2001). Blepharismine, produced by the protozoan, *Blepharisma japonicum*, form ion-permeable channels in planar lipid bilayer membranes. *FEBS Lett* 508, 423-426.

[北村美一郎]

16. Kitamura, Y., Naganoma, Y., Horita, H., Tsuji, N., Shimizu, R., Ogawa, H., and Oka, K. (2001). Visualization of nitric oxide production in the earthworm ventral nerve cord. *Neurosci Res* 40, 175-181.
17. Kitamura, Y., Naganoma, Y., Horita, H., Ogawa, H., and Oka, K. (2001). Serotonin-induced nitric oxide production in the ventral nerve cord of the earthworm, *Eisenia fetida*. *Neurosci Res* 41, 129-134.
18. 北村美一郎, 鵜澤智之, 駒井豊, 小川宏人, 瀧澤直定, 小林弘祐, 谷下一夫, 岡浩太郎 (2001). *In vivo* 一酸化窒素 (NO) 測定のための同軸型微小電極. 生物物理, **41**: 32-34.

[岸本泰司]

19. Takatsuki, K., Kawahara, S., Takehara, K., Kishimoto, Y., and Kirino, Y. (2001). Effects of the noncompetitive NMDA receptor antagonist MK-801 on classical eyeblink conditioning in mice. *Neuropharmacol* 41, 618-628.
20. Hirono, M., Sugiyama, T., Kishimoto, Y., Sakai, I., Miyazawa, T., Kishio, M., Inoue, H., Nakao, K., Ikeda, M., Kawahara, S., Kirino, Y., Katsuki, M., Horie, H., Ishikawa, Y. & Yoshioka, T. (2001). Phospholipase C $\beta 4$ and protein kinase C α and/or protein kinase C $\beta 1$ are involved in the induction of long term depression in cerebellar Purkinje cells. *J Biol Chem* 276, 45236-45242.
21. Kishimoto, Y., Kawahara, S., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2001). Long-trace interval eyeblink conditioning is impaired in mutant mice lacking the NMDA receptor subunit $\epsilon 1$. *Eur J Neurosci* 13, 1221-1227.
22. Kishimoto, Y., Suzuki, M., Kawahara, S., and Kirino, Y. (2001). Age-dependent impairment of delay and trace eyeblink conditioning in mice. *NeuroReport* 12, 3349-3352.
23. Kishimoto, Y., Hirono, M., Sugiyama, T., Kawahara, S., Nakao, K., Kishio, M., Katsuki, M., Yoshioka, T., and Kirino, Y. (2001). Impaired delay but normal trace eyeblink conditioning in PLC $\beta 4$ mutant mice. *NeuroReport* 12, 2919-2922.
24. Kishimoto, Y., Kawahara, S., Suzuki, M., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2001). Classical eyeblink conditioning in

glutamate receptor subunit $\delta 2$ mutant mice is impaired in the delay paradigm but not in the trace paradigm. *Eur J Neurosci* 13, 1249-1253.

25. Kishimoto, Y., Kawahara, S., Fujimichi, R., Mori, H., Mishina, M., and Kirino, Y. (2001). Impairment of eyeblink conditioning in GluR $\delta 2$ mutant mice depends on the temporal overlap between conditioned and unconditioned stimuli. *Eur J Neurosci* 14, 1515-1521.

[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.
2. 桐野 豊, 川原茂敬, 渡辺 恵, 松尾亮太=共訳 (2003). 「神経科学キーンノート」(原著者 A. Longstaff) シュプリンガー・フェアラーク東京.
3. 谷藤 学, 桐野 豊 (2001). “働く脳と変化する脳” 「新生物物理の最前線」生物物理学会編, 講談社ブルーバックス, pp. 197-237.

[邦文総説・解説等]

1. 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.
2. 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」Molecular Medicine 9月号「特集:記憶・学習の分子基盤に迫る」**41**: 1120-1127.
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.
4. 渡辺 恵, 桐野 豊 (2003) 「ナメクジの匂い学習のメカニズム」*Aroma Res* **4**: 2-7.

[論説等、その他の出版物]

1. 桐野 豊 (2006) 「巻頭言: 外国人留学生の受け入れについて」かざらばし (徳島地域留学生交流推進協議会機関誌) 第16号, p.1
2. 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.
3. 桐野 豊 (2004) 「新教育制度下の薬学教育・研究」薬剤学 **64**: 262-265.
4. 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)
5. 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.
6. 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)
7. 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.
8. 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.
9. 桐野 豊 (2002) 「シビレエイの思い出」内藤財団時報, **69**: 18-19.
10. 桐野 豊 (2002) 「はじめに」p.1-2; 「産学連携の新しい流れ」(関水 and 久, 岩崎 甫, 大橋京一, 津谷喜一郎=編) エルゼビア・サイエンス.
11. 桐野 豊 (2001) 「視点. 国立大学薬学部の使命と医療薬学研究の推進」日本薬剤師会雑誌, **53**: 1537.
12. 桐野 豊 (2001) 「21世紀の薬学教育」ファルマシア, **37**:

32.

口頭発表・学会発表

1. 白畑孝明, 渡辺 恵, 桐野 豊 (2006). ナメクジの嗅覚学習中に生じると考えられるセロトニン性神経調節に関する生理学的研究. フィジカルファーマフォーラム 2006, 3月26-27日, 仙台
2. 鈴木令子, 川原茂敬, 王 芳, 浅木敏之, 勝浦五郎, 桐野 豊 (2006). マウス瞬目反射条件付けに対する memantine の効果. 日本薬学会第126回年会, 3月28-30日, 仙台
3. 堀内高大, 川原茂敬, 西内可織, 桐野 豊 (2006). 瞬目反射学習における小脳皮質の役割の解析: 小脳顆粒細胞選択的破壊法. 日本薬学会第126回年会, 3月28-30日, 仙台
4. 北村美一郎, 青沼仁志, 岡浩太郎, 小川宏人, 「Physiological role of NO production in invertebrate nervous system」, 日本比較生理化学会第28回大会, 2006年7月27-29日, クリエイト浜松, 浜松市
5. Kirino, Y. (2006). Boosting up pharmaceutical R&D powered by universities, IBC Conference on Advances in Drug Discovery & Development, April 25, Tokyo (Invited Lecture)
6. Kirino, Y. (2006). Contribution of the medial prefrontal cortex to memory acquisition, storage and retrieval in trace eyeblink conditioning in rats, International Symposium on “Recent Progress in Brain Research,” by the Korean Brain Society, June 30, Seoul, Korea (Invited Lecture)
7. Watanabe, S., Yabumoto, T., Takanashi, F., and Kirino, Y. Analysis of appetitive conditioning in *Limax valentianus*,” The 2nd International Workshop by Research Group of Invertebrate Nervous System of Japan, Aug. 29-31, Shodo-shima, Kagawa, Japan.
8. Takanashi, F., Kitamura, Y., Kirino, Y., and Watanabe, S. (2006). Odor induced nitric oxide generation and local field potential frequency change in the procerebral lobe of the terrestrial mollusk *Limax valentianus*,” The 2nd International Workshop by Research Group of Invertebrate Nervous System of Japan, Aug. 29-31, Shodo-shima, Kagawa, Japan.
9. Kitamura, Y., Aonuma, H., Oka, K. and Ogawa, H. (2006). Physiological meaning of NO production in invertebrate nervous system. The 2nd International Workshop by Research Group of Invertebrate Nervous System of Japan, August 29-31, Shodo-shima, Kagawa, Japan
10. 高梨文人, 北村美一郎, 桐野 豊, 渡辺 恵 (2006). 匂い刺激によるチャコウラナメクジ前脳での一酸化窒素の発生と局所場電位振動数の変化, 日本動物学会第77回大会, 9月21-24日, 松江, 島根県
11. Kirino, Y., Kato, Y., Kawahara, S., Sakaguchi, I., Ishibashi, C., Takeyama, C., Takahara, Y., and Katsuura, G. (2006). Eyeblink conditioning and Morris water maze in senescence-accelerated mice SAMP8. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, October 14-18, Atlanta, GA, U.S.A.
12. Kishimoto, Y., Hirono, M., Atarashi, R., Sakaguchi, S., Yoshida, T., Katamine, S., and Kirino, Y. (2006). Cerebellar long-term depression and learning-dependent timing of eyeblink conditioning are impaired in prion protein-deficient mice especially expressing PrPLP/Dpl. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, October 14-18, Atlanta, GA, U.S.A.
13. Asaki, T., Kawahara, S., Kirino, Y., and Katsuura, G. (2006). Tonic pain processing in the brain were impaired in dietary and genetic obese animals. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, October 14-18, Atlanta, GA, U.S.A.
14. 浅木敏之, 山田 伸子, 川原茂敬, 桐野 豊, 勝浦五郎 (2006). 肥満モデル動物における痛みの伝達異常, 日本肥満学会第28回年会, 10月19-20日, 都市センターホテル及び海運クラブ, 東京

管理・運営に係ること

特 許

該当無し

社 会 貢 献

[桐野 豊]

1) 高校生対象の講演

「科学技術と社会－大学で学ぶ意義－」香川県・英明高等学校（進学希望3年生）、2006年9月14日

「科学技術と社会－大学で学ぶ意義－」愛媛県・丹原高等学校（全生徒）、2006年9月27日

2) 学会・学外委員会等委員

日本薬学会 薬学教育改革大学人会議 幹事

日本薬学会 薬学教育改革大学人会議 第三者評価検討委員会 委員

日本神経化学会 評議員

日本生化学会 評議員

文部科学省 「タンパク質研究戦略推進委員会」委員

文部科学省 「タンパク質解析基盤技術開発連絡委員会」委員

厚生労働省 「治験のあり方に関する検討会」委員

独立行政法人 科学技術振興機構 産学連携事業本部 開発部 プログラムオフィサー

独立行政法人 産業技術総合研究所 研究ユニット評価委員会（器官発生工学研究ラボ）委員

独立行政法人 大学評価・学位授与機構「学位審査医学・薬学専門委員会 薬学部会」委員

財団法人 蓬庵社 評議員

財団法人 薬学振興会 理事

財団法人 武田科学技術振興財団 研究助成選考委員

財団法人 徳島県文化振興財団 理事

MPO 法人 日中産学官交流機構 理事

徳島地域留学生交流推進協議会 委員

徳島地方裁判所簡易裁判所判事推薦委員会 委員

「第22回国民文化祭・とくしま2007」徳島県実行委員会 委員

3) 国際協力、他大学での講義等

台湾・日本高等教育シンポジウム、2006年5月28-30日、台北市、台湾

韓国脳学会年会における招待講演と学会幹部との懇談会、2006年6月30日、ソウル市、韓国

日本学術振興会日韓交流事業・高麗大学との共同ミニシンポジウム、2006年11月23-25日、ソウル市、韓国

「瞬目反射条件付けの分子神経機構」香川大学医学部生理学特別講義、2006年12月6日

桐野 豊：学長

－職務のいくつかを例示－

[学内関係]

- ・ 部局長会 議長
- ・ 合同教授会 議長
- ・ 学部長懇談会 議長
- ・ 2006年度大学案内 学長挨拶
- ・ 学長就任挨拶 徳島文理大学通信 第49号（2006年4月1日発行）
- ・ 学長メッセージ 徳島文理大学通信 第50号（2006年8月1日発行）
- ・ 徳島文理大学ホームページ 学長挨拶
- ・ 山城祭パンフレット 学長挨拶
- ・ 杏樹祭パンフレット 学長挨拶
- ・ 徳島文理大学・徳島文理大学短期大学部 学長 入学式式辞（徳島キャンパス）、2006年4月6日
- ・ 徳島文理大学 学長 入学式式辞（香川キャンパス）、2006年4月8日
- ・ 徳島文理中学高等学校 入学式 来賓挨拶、2006年4月7日
- ・ 徳島文理小学校 入学式 来賓出席、2006年4月11日
- ・ 徳島文理大学付属幼稚園 入園式 学長挨拶、2006年4月12日
- ・ 「四国巡礼キャラバンコンサート」オープニング・コンサート 学長挨拶、道の駅「第九の里」開駅式、2006年7月8日、鳴門市
- ・ 進学説明会（香川県） 学長挨拶 2006年5月22日、香川キャンパス
- ・ 進学説明会（徳島県） 学長挨拶 2006年5月26日、徳島キャンパス
- ・ 保護者会・後援会 役員会 学長挨拶 2006年6月5日、徳島キャンパス
- ・ 保護者会徳島県支部総会 学長挨拶 2006年8月6日、徳島市
- ・ 保護者会愛媛県支部総会 学長挨拶 2006年8月7日、松山市
- ・ 保護者会香川県支部 役員会・総会 学長挨拶 2006年8月27日、高松市
- ・ オープンキャンパス（徳島キャンパス）全体説明会 学長挨拶、2006年7月15日、8月26日、10月7日
- ・ オープンキャンパス（香川キャンパス）全体説明会 学長挨拶、2006年7月16日、8月9日、8月26日、10月8日
- ・ 学長主催講演会の開催
 - (1) Prof. George Augustine (Duke University), “Dendritic signal transduction events involved in cerebellar long-term synaptic depression,” 2006年6月2日（香川キャンパス）
 - (2) Prof. Ronald Quinn (Griffith University), “Rational biodiversity – natural product interactions with biosynthetic enzymes predict therapeutic target interactions,” 2006年7月20日（徳島キャンパス）；7月21日（香川キャンパス）
 - (3) 内藤 豊 博士（筑波大学名誉教授）「モデル細胞としてのゾウリムシ：神経、受容細胞あるいは脳としての働きから細胞体積調節機構まで」 2006年9月29日（香川キャンパス）
 - (4) 首藤紘一 博士（東京大学名誉教授・乙卯研究所所長）「レチノイド：ステロイドに優る医薬になるか」 2006年10月10日（香川キャンパス）；10月11日（徳島キャンパス）

[学外活動・広報活動等]

新聞インタビュー記事：

徳島新聞，2006年4月6日

徳島新聞，2006年4月9日

四国新聞，2006年4月10日

朝日新聞，2006年4月18日

FM 徳島「グッドモーニング・サタデー」(梅津龍太郎キャ

スター、村澤普恵アシスタント・キャスター) 出演，

2006年6月3日(生放送)

四国放送「阿波紳士録」に出演，2006年9月7日(録音)，

10月8日(放送)



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
理化学研究所脳科学総合研究センター客員研究員
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

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。2006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いくつかの点が指摘される。(1) 一方方向性の講義形態から、学生も参加できる要素を加味した授業を考慮すべきである。(2) このため演習(チュートリアル)方式を一部取り入れた。質問課題を予め知らせ、学生が解答を独自に準備して授業に臨みそれを発表する機会を与えた。(3) このような演習形式の授業は学生に新鮮のようでも評判も良好のようであったが、時間的に解決すべき問題点を含んでいた。(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検討すべきである。今年度はウェブに講義スライドのPDFファイルを載せ、事前に学生がアクセスして予習できるように試行した。(5) これも好評ではあったが、カラーPDFファイルのプリントアウトで深刻な問題が残った。学部で学生の使用できるレーザープリンタを装備すべきであろう。

新しい範囲の講義のため、準備に多大の時間を費やした。しかし、費やした時間に見合った教育効果が得られたかどうか

は十分に検討すべきである。また、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。

富永は「特色ある教育研究」の一環として「新規創薬アッセイ・実習用電気生理計測ロボットの開発」とする研究課題を採択されブレインビジョン株式会社(市川道教代表取締役)とともに実習用ロボットの開発を行っている。2006年中に、実習用のデータ処理、実験プロトコールの実行に必要なデータ処理、刺激プロトコール実行ユニットを開発し2007年初頭にプロトタイプが完成する予定である。さらに、2009年までにシステムとして稼働させ実際に実習で使用することを企画している。

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。

喜怒哀楽(感情)や運動、思考、言語などヒトの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。とりわけ、外界からの刺激や経験などの情報をシナプスに蓄積する過程は、脳が出来事などの事象や手続きを記憶学習する仕組みの基盤となっていると予想されている。したがって、脳内の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の役割を果たしているといえる。これら二種類のシナプスでは、それぞれグルタミン酸および GABA のような化学メッセンジャー(神経伝達物質)を利用した化学伝達によって情報が処理されている。

このような脳内シナプスの伝達効率(シナプス強度つまり情報処理の程度)は、様々な化学物質で仲介される調節機構によって修飾されており、この伝達効率を変調する仕組みはシナプス可塑性と呼ばれ、学習記憶など脳機能を支える重要な役割を担っている。この伝達効率を支配するシナプス可塑性の仕組みに異常がおこると、不安、うつ、認知障害や統合失

調症など多くの精神疾患の発症にいたる。これら精神機能の疾患を改善し克服するためには、シナプス伝達の制御機構を解明し、神経伝達物質受容体などのシナプス関連分子を標的とした有効な治療薬の考案が大切である。したがって『脳の働きに関する創薬』を実現させるには、脳内シナプス可塑性の制御機構に関与する細胞・分子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開拓することを、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、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스에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。

今年度は講座立上げと講義準備のため研究成果は少ない。2007 年度は「国試対策のため研究は断念」との学部目標がかかげられているので、成果の多くは期待できないが、皆無では研究者としての生存が危ぶまれるのでこれを何とか克服することが困難な課題となろう。

競争的研究資金については、小西が前任の早稲田大学から申請した以下の二課題が採択された：

(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

(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

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)研究資金の支援による研究課題「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。

出版

* 2001 年以降 2006 年まで

[原著論文]

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.

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

2002

1. Tominaga, T., Tominaga, Y., and Ichikawa, M. (2002). Optical imaging of long-lasting depolarization on burst stimulation in area CA1 of rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* 88, 1523-1532.
2. Tanemura, K., Murayama, M., Akagi, T., Hashikawa, T., Tominaga, T., Ichikawa, M., Yamaguchi, H., and Takashima, A. (2002). Neurodegeneration with tau accumulation in a transgenic mouse expressing V337M human tau. *Journal of Neuroscience* 22, 133-141.
3. Nakatomi, H., Kuriu, T., Okabe, S., Yamamoto, S., Hatano, O., Kawahara, N., Tamura, A., Kirino, T., and Nakafuku, M. (2002). Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell* 110, 429-441.

2001

1. Tominaga, T., Tominaga, Y., and Ichikawa, M. (2001). Simultaneous multi-site recordings of neural activity with an inline multi-electrode array and optical measurement in rat hippocampal slices. *Pflugers Arch* 443, 317-322.
2. Murakoshi, T., Song, S. Y., Konishi, S., and Tanabe, T. (2001). Multiple G-protein-coupled receptors mediate presynaptic inhibition at single excitatory synapses in the rat visual cortex. *Neurosci Lett* 309, 117-120.
3. Hirono, M., Yoshioka, T., and Konishi, S. (2001). GABA(B) receptor activation enhances mGluR-mediated responses at cerebellar excitatory synapses. *Nat Neurosci* 4, 1207-1216.

[英文総説]

1. Tani, T., Tominaga, T., Allen, R. D., and Naitoh, Y. (2002). Development of periodic tension in the contractile vacuole

complex membrane of paramecium governs its membrane dynamics. Cell Biol Int 26, 853-860.

[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

*2006年のみ

1. Tominaga, T., Tominaga, Y., and Ichikawa, M. (2006). Bursting input induced facilitation of signal transduction at theta band oscillatory signal transduction in hippocampus area CA1, Paper presented at: Fifth East Asian Biophysics Symposium and Forty-Fourth Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (Okinawa).
2. Tominaga, T., and Tominaga, Y. (2006). On the membrane potential profile of CA1 pyramidal cells recorded with voltage sensitive dye imaging in rat hippocampal slices, Paper presented at: The 29th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuroscience 2006) (Kyoto).
3. Tominaga, T., Ichikawa, M., and Liu, G. (2006). Electrophysiologically probed geometric correlation of excitatory and inhibitory synaptic arrangements of the local neuronal circuit in the rat hippocampal CA3 area, Paper presented at: Program No. 634.9. 2006 Neuroscience Meeting Planner. Atlanta, GA: Society for Neuroscience, 2006. Online.
4. Ono, Y., Zhu, X.-., Tominaga, T., Saitow, F., and Konishi, S. (2006). Activation of P2Y purinoceptors enhances single-channel conductance of GABA_A receptors at cerebellar inhibitory synapses, Paper presented at: Program No. 328.14. 2006 Neuroscience Meeting Planner. Atlanta, GA: Society for Neuroscience, 2006. Online.
5. Ono, Y., Zhu, X., Tominaga, T., Saitow, F., and Konishi, S. (2006). Mechanisms of P2Y purinoceptor-mediated long-term enhancement of inhibitory transmission examined by multiple-probability fluctuation analysis at cerebellar GABAergic synapses, Paper presented at: The 29th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuroscience 2006) (Kyoto).
6. 小西史朗 (2006). 抑制性 GABA 作動性伝達のシナプス間クロストークによる制御機構, 第 33 回日本神経内分泌学会学術集会招待教育講演 (10 月, 横浜)

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)

管理・運営に係ること

小西：動物舎管理運営委員、薬剤師国家試験問題検討委員

富永：国家試験対策委員、年報編集委員、CBT 実施委員

小西・富永・栗生：オープンキャンパス 2006 で「脳はなぜ記憶できるのか？」の課題で三回デモを担当した。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

特記することなし。



放射化学

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】
- 助手 植木正二 着任年月日：2006 年 10 月 1 日
 最終学歴：2002 年 3 月京都大学大学院人間・環境学研究科博士課程修了。博士（人間・環境学）
 前職：大阪大学大学院理学研究科博士研究員

教育の概要

- 担当科目：特別実習（谷口）
 2006 年度には後期に、創薬学科 3 年で放射化学講座に配属された 5 名を対象に、「特別実習」の一環として 7 日間にわたり放射化学の基礎に関する講義を行ったのみである。
 2 年後期に履修してきた「放射化学」と重なる部分もあったが、放射線と物質との相互作用（放射線化学）と放射線の生物体への影響（放射線生物学）を主に取り上げて説明した。

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。

もっとも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、香川薬学部の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。

(2001). Kinetic studies of reductive deposition of copper (II) ions photoassisted by titanium dioxide. *J. Phys. Chem. A* 105, 11285-11290.

[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

出版

* 2001 年以降 2006 年まで

[原著論文]

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.

2002

1. Ueki, S. and Yamauchi, J. (2002). Electron paramagnetic resonance and UV-vis absorption study of trans-(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane)chromium(III) complex. *Inorg. Chim. Acta* 338, 13-18.

2001

1. Madden, K. P. and Taniguchi, H. (2001). The role of the DMPO-hydrated electron spin adduct in DMPO·OH spin trapping. *Free Rad. Biol. Med.* 30, 1374-1380.
2. Yamazaki, S., Iwai, S., Yano, J. and Taniguchi, H.

口頭発表・学会発表

* 2006 年のみ

1. Aihara, T., Nakamura, M., Ueki, S., Miki, M. and Arata, T. (2006). Switch action of troponin I on the Ca²⁺-regulated thin filament as revealed by spin labeling distance measurement using PELDOR. 5th East Asian Biophysics Symposium & 44th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, November 12-16, Okinawa, Japan.
2. Ueda, K., Kimura, C., Aihara, T., Ueki, S., Miki, M. and Arata, T. (2006). Conformational states of tropomyosin molecule on muscle thin filament. 5th East Asian Biophysics Symposium & 44th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, November 12-16, Okinawa, Japan.

社会貢献

特にはないが、谷口は2006年2月までの山口大学2005年度後期授業で、農学部獣医学科6年の専門教育「専修獣医放射線学」と工学部電気電子工学科1年の共通教育「化学II」を担当した。

管理・運営に係ること

谷口：入試委員（学部内）

チューター（薬学科1年生5名担当）

担任（創薬学科3年生5名）

早期体験学習付き添い（5月16日香川小児病院、
5月23日やしま調剤薬局）

第1回オープンキャンパス（7月16日）進路相談担当
府県別保護者会（8月7日・松山）面談担当



薬物動態学

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
 助教授 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助教授
 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

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）
 特別実習（尾熊、加藤）

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吸収、分布、代謝、排泄の過程を生理学的、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することを目的としており、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について理解を深める実習、また医薬品の生体内動態を速度論的に解析する実験手技を習得し、医薬品の製造過程から薬物治療の場

で必要とされる薬物動態学的技能を養う実習を行っている。

講座配属の学生に対しては、薬剤師国家試験対策として、演習討論形式により問題解法の取り組みを週 2 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

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。

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に関する研究 (加藤善久)

B-1. 研究の背景と達成目標

内分泌攪乱化学物質として知られている PCB は、現在、多くの野生生物やヒトの血清、母乳中から検出されている。PCB は化学的に安定で、高脂溶性であることから、食物連鎖を介して生体内に蓄積しやすく、日常的な曝露による健康への影響が懸念されている。すでに、台湾油症の原因物質である Kanechlor-500(KC500、PCB 混合物) 100 mg/kg をラットに単回投与すると、血清中サイロキシン(T_4)濃度が低下することを報告した。一般に、PCB によるラット血中 T_4 濃度の低下は T_4 -グルクロン酸転移酵素(T_4 -UDP-GT)活性の増加による T_4 の代謝促進に起因すると考えられている。しかし、著者らは、KC500 単回投与による血中 T_4 濃度の低下において T_4 -UDP-GT 活性の増加の関与を否定する見解を報告した。そこで、ラットに KC500 を単回投与しても血中 T_4 濃度に影響を与えない用量を連続投与することにより、PCB の血中甲状腺ホルモンに対する影響を検討すること、さらに血中 T_4 濃度の低下に肝の T_4 -UDP-GT 活性が関与するか否かを明確にし、PCB の血中 T_4 濃度低下作用機構を解明することを目的とし本研究を行った。

B-2. 研究成果の概要

Wistar 系ラット及び UGT1A ファミリーを欠損したラット (Gunn ラット) に KC500 10 mg/kg を 10 日間連続投与すると、血清中総 T_4 及び遊離 T_4 濃度は両ラットにおいていずれも同程度に低下した。また、KC500 を連続投与した Wistar 系ラットでは、UGT1A の発現量及び T_4 -UDP-GT 活性は著しく増加したが、Gunn ラットでは、それらは全く変化しなかった。これらの結果から、KC500 を連続投与した Gunn ラットの血中 T_4 濃度の低下には、 T_4 -UDP-GT 活性は関与していないことが示唆された。また、Gunn ラットの親系統が Wistar 系ラットであることを考え合わせると、Wistar 系ラットにおける血清中 T_4 濃度の低下には、少なくとも一部、別の作用機構が存在する可能性が考えられた。そこで、KC500 を連続投与した Wistar 系ラット及び Gunn ラットの血中から $[^{125}I]T_4$ の消失を検討すると、両ラットともに $[^{125}I]T_4$ の消失は著しく亢進した。また、 $[^{125}I]T_4$ の血清クリアランス及び分布容積も、両ラットにおいて有意に増加した。そこで、KC500 投与後の $[^{125}I]T_4$ の分布容積の増加の要因を探るため、 $[^{125}I]T_4$ の組織分布量を測定した。 $[^{125}I]T_4$ の血清-肝臓間分配係数及び $[^{125}I]T_4$ の肝臓への分布量は KC500 を投与した両ラットにおいて有意に増加した。一方、肝臓単位重量当たりの分布量は、KC500 投与により、Wistar 系ラットにおいて有意に増加したが、Gunn ラットでは変化しなかった。次に、KC500 連続投与後の両ラットの血中 $[^{125}I]T_4$ と血中タンパクとの結合率を測定した。KC500 投与により、両ラットの $[^{125}I]T_4$ と T_4 輸送タンパクであるトランスサイレチン(TTR)との結合率は有意に減少し、アルブミンとの結合率

が増加した。さらに、Wistar 系ラットに KC500 (100mg/kg) を単回投与した肝臓、またフェノバルビタール(PB) (80 mg/kg) を 4 日間連続投与した肝臓から肝実質細胞を単離し、肝実質細胞への $[^{125}I]T_4$ の取り込み量を測定した。KC500 及び PB 投与により、 $[^{125}I]T_4$ の肝実質細胞への取り込み量は有意に増加したが、いずれの投与においてもラット肝実質細胞への $[^{125}I]T_4$ の取り込みにおける輸送の半飽和濃度、最大輸送速度及び輸送活性に変化は見られなかった。

以上の結果から、Wistar 系ラット及び Gunn ラットに低用量の KC500 (10 mg/kg) を 10 日間連続投与することにより、いずれも血中 T_4 濃度が低下することが明らかになった。また、Wistar 系ラットの KC500 による血中 T_4 濃度低下には、従来考えられている T_4 -UDP-GT 活性の増加よりも、 T_4 の血中から肝臓への移行が重要な役割を果たしていること、またその移行には血中の T_4 と TTR との結合阻害が関与していることが示唆された。すでに、KC500 (100 mg/kg) 単回投与による血中 T_4 濃度の低下作用メカニズムとして示された血中 T_4 の肝臓への移行は、KC500 の過剰投与による一過性の生体防御機構ではなく、単回では無作用量の KC500 を連続投与することによって、生体内で PCB の蓄積が起こり、KC500 (100 mg/kg) 単回投与と同一のメカニズムで血中 T_4 濃度の低下が起こることが示された。このことは、ヒトにおいても、微量の PCB を含む魚介類などを日常的に摂取することにより PCB が体内に蓄積し、甲状腺ホルモン濃度の低下が起こる可能性が考えられ、PCB などの化学物質に対する食品の安全性の評価が重要であると考えられる。

C. 4-OH-2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl による血中甲状腺ホルモン濃度の低下作用とその作用機構の解明に関する研究 (加藤善久)

C-1. 研究の背景と達成目標

最近、フェロー諸島に住む妊婦の血清中に、血清単位脂質重量当たり 23~470 ng の 4-OH-2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl(4-OH-CB187)が検出され、その濃度は各 PCB 濃度と同程度であることが報告されている。また、血中 T_4 輸送タンパクである TTR と 4-OH-CB187 との結合親和性は T_4 との結合親和性より 5 倍以上高く、血中 4-OH-CB187 が TTR と競合的に結合し、 T_4 の輸送を攪乱することが示唆されている。このため、4-OH-CB187 が血中甲状腺ホルモン濃度に影響をおよぼすことが懸念される。そこで、4-OH-CB187 がマウス血中甲状腺ホルモン濃度にどのような影響をおよぼすかを検討したところ、4-OH-CB187 は血中から $[^{125}I]T_4$ の消失を用量依存的に亢進させた。そこで、4-OH-CB187 の血中甲状腺ホルモン濃度に対する作用を、強力なその低下作用を有する 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl(CB126)と比較し、4-OH-CB187 による血中甲状腺ホルモン濃度の低下作用機構を解明するために本研究を行った。本研究では、血中 T_4 濃度の低下に、アリルヒドロカーボンレセプター(AhR)を介した作用が関与するか否かを検討するために、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)高感受性 C57BL/6 系マウス及び TCDD 低感受性 DBA/2 系マウスを用いた。

C-2. 研究成果の概要

両マウスに 4-OH-CB187(1 mg/kg)を、また C57BL/6 系マウスに CB126(2.5 mg/kg)を投与したときに、血清中総 T₄及び遊離 T₄濃度はいずれも有意に低下したが、DBA/2 系マウスに CB126 を投与したときには、それらは変化しなかった。一方、C57BL/6 系マウスに CB126 を投与した場合には、肝臓の Ugt1a の発現量、T₄-UDP-GT 活性及び胆汁中[¹²⁵I]T₄のグルクロン酸抱合体の排泄量は有意に増加したが、両マウスに 4-OH-CB187 を投与した場合には、それらの変化は認められなかった。これらの結果から、CB126 による血清中 T₄濃度の低下には、AhR を介した T₄-UDP-GT 活性の増加が関与しているが、4-OH-CB187 による血清中 T₄濃度の低下には、T₄-UDP-GT 活性の関与はほとんどないことが示唆された。次に、4-OH-CB187 及び CB126 を処置した両マウスに[¹²⁵I]T₄を静脈内投与し、血中からの[¹²⁵I]T₄の消失について検討した。[¹²⁵I]T₄の血清クリアランスは、両マウスに 4-OH-CB187 の投与により、顕著に増加した。また、C57BL/6 系マウスに CB126 の投与により、[¹²⁵I]T₄の消失半減期は有意に低下し、[¹²⁵I]T₄の血清クリアランスは有意に増加した。一方、[¹²⁵I]T₄の分布容積は、両マウスに 4-OH-CB187 を投与したときに顕著に増加した。また、両マウスに 4-OH-CB187 を投与した場合には、[¹²⁵I]T₄の血清-肝臓間分配係数及び肝臓単位重量当たりの[¹²⁵I]T₄の分布量は顕著に増加したが、CB126 を投与したときにはそれらの変化は認められなかった。さらに、血中[¹²⁵I]T₄と血清タンパクとの結合率について検討を加えた。両マウスに 4-OH-CB187 を投与することにより、[¹²⁵I]T₄と TTR との顕著な結合阻害が起こり、代わって[¹²⁵I]T₄とアルブミン及びサイロキシン結合グロブリンとの結合率が増加した。一方、C57BL/6 系マウスに CB126 を投与することにより、[¹²⁵I]T₄と TTR との結合率はわずかに増加した。さらに、野生型マウス(TTR+/+)及びヘテロジェニックマウス(TTR+/-)に 4-OH-CB187 を投与することにより、血清中総 T₄及び遊離 T₄濃度は有意に低下したが、TTR 遺伝子欠損マウス(TTR-/-)に 4-OH-CB187 を投与してもそれらは全く変化しなかった。また、いずれのマウスに 4-OH-CB187 を投与した場合にも T₄-UDP-GT 活性は変化しなかった。

以上の結果から、4-OH-CB187 は、低用量(1 mg/kg)投与により血清中 T₄濃度を低下させる作用のあること、その作用は CB126 よりも強力であることが明らかになった。CB126 による血清中 T₄濃度の低下は、主に AhR を介した T₄-UDP-GT 活性の増加によって起こるが、4-OH-CB187 による血清中 T₄濃度の低下は、主に血中 T₄の肝臓への移行量の亢進、また血中 T₄と TTR との結合阻害によって起こることが示唆された。本研究において、4-OH-CB187 を投与し、血中 T₄濃度の低下した C57BL/6 系マウス及び DBA/2 系マウスの血中 4-OH-CB187 濃度はそれぞれ 6.8 及び 5.5 ng/ml であった。これらの濃度は、フェロー諸島の妊婦の血中 4-OH-CB187 濃度と同程度であり、魚介類とともに 4-OH-CB187 を微量ずつ摂取し続けることによりそれが体内に蓄積し、ヒトにおいても血清中甲状腺ホルモン濃度の低下を引き起こす可能性が考えられ、今後、水酸化 PCB の甲状腺ホルモンに対するリスク評価を検討すべき

であると考えられる。

D. 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 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)： 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 分担研究課題：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)

出版

* 2001 年以降 2006 年まで

[原著論文]

2006

1. Ikushiro, S., Emi, Y., Kato, Y., Yamada, S., and Sakaki, T. (2006). Monospecific anti-peptide antibodies against human hepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A subfamily (UGT1A) isoforms. *Drug Metab Pharmacokinet* 21, 70-74.

2005

1. Ohnishi, A., Yano, Y., Ishibashi, T., Katube, T., and Oguma, T. (2006) Evaluation of bayesian predictability of Vancomycin concentration using population pharmacokinetic parameters in pediatric patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 26, 415-422.
2. Kato, Y., Haraguchi, K., Yamazaki, T., Kimura, R., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2005) The decrease in level of serum thyroxine by 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl in rats and mice: No correlation with formation of methylsulfonyl metabolites. *Drug Metab Dispos* 33, 1661-1665.
3. Kato, Y., Suzuki, H., Ikushiro, S., Yamada, S., and Degawa, M. (2005) Decrease in serum thyroxine level by phenobarbital in rats is not necessarily dependent on increase in hepatic UDP-glucuronosyltransferase. *Drug Metab Dispos* 33, 1608-1612.
4. Haraguchi, K., Kato, Y., Koga, N., and Degawa, M. (2005) Species differences in the tissue distribution of catechol and 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.

- Gauger, K.J., Kato, Y., Haraguchi, K., Lehmler, H.-J., Robertson, L.W., Bansal, R., and Zoeller, R.T. (2004) Polychlorinated biphenyls (PCBs) exert thyroid hormone-like effects in the fetal rat brain but do not bind to thyroid hormone receptors. *Environ Health Perspect* 112, 516-523.
- Haraguchi, K., Kato, Y., Koga, N., and Degawa, M. (2004) Metabolism of polychlorinated biphenyls by Gunn rats: Identification and serum retention of catechol metabolites. *Chem Res Toxicol* 17, 1684-1691.

2003

- 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.
- 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.
- 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.
- Kato, Y., Haraguchi, K., Yamazaki, T., Ito, Y., Miyajima, S., Nemoto, K., Koga, N., Kimura, R., and Degawa, M. (2004) Effects of polychlorinated biphenyls, Kanechlor-500, on serum thyroid hormone levels in rats and mice. *Toxicol Sci* 72, 235-241.
- 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

2002

- Wajima, T., Yano, Y., and Oguma, T. (2002). A pharmacokinetic model for analysis of drug disposition profiles undergoing enterohepatic circulation. *J Pharmacy Pharmacol* 54, 929-934.
- Ishibashi, T., Yano, Y., and Oguma, T. (2002). A formula for predicting optimal dosage of nedaplatin based on renal function in adult cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 50, 230-236.
- Wajima, T., Fukumura, K., Yano, Y., and Oguma, T. (2002). Prediction of human clearance from animal data and molecular structural parameters using multivariate regression Analysis. *J Pharm Sci* 91, 2489-2499.
- Kato, Y., Haraguchi, K., Yumoto, S., Yamazaki, T., Nagano, Y., Koga, N., Masuda, Y., and Kimura, R. (2002) Metabolite of 2,2',4',5-tetrabromobiphenyl, 3-methylsulphonyl-2,2',4',5-tetrabromobiphenyl, a potent inducer of CYP2B1/2 in rat. *Xenobiotica* 32, 289-303.
- Kato, Y. and Kimura, R. (2002) The contribution of 2,3,5-trichlorophenyl methyl sulfone, a metabolite of 1,2,4-trichlorobenzene, to the δ -aminolevulinic acid synthetase induction by 1,2,4-trichlorobenzene in rat liver. *Chemosphere* 47, 1-7.

2001

- Onishi, A., Yano, Y., Shimamura, K., and Oguma, T. (2001). Evaluation of bayesian predictability of vancomycin concentration in patients with various degrees of renal function. *Biol Pharm Bull* 24, 1446-1450.
- Mikamo, H., Yin, Xiang., Hayasaki, Y., Ito, K., Oguma, T., and Tamaya, T. (2001). Penetration of oral metronidazole into gynecological tissues. *J Infect Dis Pharmacotherapy* 5, 21-31.
- 加藤善久, 大石哲久, 木村良平 (2001) 「*m*-Dichlorobenzene 投与ラットの胆汁及び尿中含硫化合物の定量」 *薬物動態* 16: 175-180
- 古賀信幸, 金丸知代, 大石奈穂子, 加藤善久, 木村良平, 原口浩一, 増田義人 (2001) 「2,4,5,2',3',4'-六塩素化ビフェ

ニルの in vitro 代謝における動物種差」 *福岡医学雑誌* 92: 167-176

[著書・訳書]

- 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]

- 加藤善久「薬剤師に聞こう (22) 化学物質のリスクも管理」 *静岡新聞* 2006年3月20日
- 加藤善久「薬剤師に聞こう(4) 薬効の個人差、遺伝子絡む」 *静岡新聞* 2005年10月24日
- 加藤善久, 木村良平, 山田静雄, 出川雅邦 (2004) 「PCB 類による甲状腺ホルモンかく乱作用とその作用機構: 動物種差」 *環境変異原研究*, 26: 101-106
- 加藤善久, 山田静雄, 出川雅邦 (2004) 「Polychlorinated biphenyls による血中サイロキシン濃度低下作用機構」 *Endocrine Disrupter News Letter* 7: 2
- 加藤善久「創薬探索の現場<12> がんの痛み緩和」 *静岡新聞* 2004年7月29日
- 加藤善久 (2004) 「新刊紹介 スキルアップのためのおくすり相談 Q&A 100」 *月刊薬事*, 46: 1165
- 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
- Kato, Y., Haraguchi, K., Ito, Y., Shiga, A., Shoji, A., and Kimura, R. (2002) Induction of hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase by methylsulfonyl metabolites of 2,2',4',5-tetrabromobiphenyl in rats. *食品農医薬品安全性評価センター研究所報*, 12: 29-32
- 矢野義孝, 尾熊隆嘉 (2001) 「抗菌薬 バンコマイシン 薬物治療の患者個別化へのアプローチ」 *月刊薬事* 2月臨時増刊号, 43: 771-778

[研究報告書]

- 加藤善久 (代表個人), 「PCB の甲状腺ホルモン攪乱作用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.
- 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.
- 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.
- 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.

5. 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.140-150.
6. 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.
7. 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.85-93.
8. 加藤善久 (代表個人), 「PCB 及び PBrB のメチルスルホン代謝物による内分泌攪乱作用の発現とその作用機序」平成 12 年度~平成 14 年度 科学研究費補助金 (基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書, pp.1-83.
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 14 年度 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業) 総括・分担研究報告書, pp.44-50.
10. 加藤善久 (分担), 「内分泌かく乱物質に対する感受性の動物種差の解明: チトクローム P450 発現を指標として」分担研究課題: PCB 類の代謝: 動物種差」平成 13 年度 厚生科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業) 総括・分担研究報告書, pp.13-27.
11. 加藤善久 (分担), 「内分泌かく乱物質に対する感受性の動物種差の解明: チトクローム P450 発現を指標として」平成 11 年度~平成 13 年度 厚生科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業) 総合研究報告書, pp.1-45.

[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

*2006 年のみ

1. 加藤善久 (2006) 「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), 講演要旨集, p.1-8, 2 月 27 日, 東京
2. 山田静雄, 加藤善久, 内田信也, 隠岐知美 (2006) 「医薬品の適正化を指向した薬剤・製剤学的研究及び物理・分析学的研究—医薬品や生体アミン等生体機能分子の毛髪分析」2005US フォーラム講演要旨集, p.77, 3 月 2~3 日, 静岡
3. 太田千穂, 尾崎真理, 原口浩一, 加藤善久, 古賀信幸 (2006) 「2,2',3,4,4',5',6-七塩素化ビフェニル (PCB183) の in vivo 代謝の動物種差」第 126 年会 日本薬学会, 講演要旨集 3, p179, 3 月 28~30 日, 仙台
4. 加藤善久, 玉置尺尋, 久保田万紀子, 生城真一, 原口浩一, 山田静雄 (2006) 「4-OH-2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl の血中甲状腺ホルモン濃度におよぼす影響」第 33 回日本トキシコロジー学会学術年会, J Toxicol Sci 31

(Supple.), S221, 7 月 3~5 日, 名古屋

5. 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. 26th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Organohalogen Compds 68, 1442-1445, August 21-25, Oslo, Norway
6. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Mari, O., and Koga, N. (2006) In vitro metabolism of 2,2',3,4,4',5',6-heptachlorobiphenyl (CB183) with liver microsomes from rats, guinea pigs and hamsters. 26th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Organohalogen Compds 68, August 1733-1736, Oslo, Norway
7. 加藤善久 (2006) 「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.1-2, 9 月 12 日, 東京
8. 尾崎真理, 太田千穂, 柰岡樹子, 古賀信幸, 原口浩一, 加藤善久 (2006) 「2,2',4,5,5'-五塩素化ビフェニル (PCB101) の in vitro 代謝」日本食品衛生学会第 92 回学術講演会, 講演要旨集, p.52, 10 月 26~27 日, 愛知
9. 太田千穂, 尾崎真理, 柰岡樹子, 古賀信幸, 原口浩一, 加藤善久 (2006) 「高残留性七塩素化ビフェニル 4-水酸化体の生成メカニズム」日本食品衛生学会第 92 回学術講演会, 講演要旨集, p.53, 10 月 26~27 日, 愛知
10. 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 古賀信幸 (2006) 「2,2',3,4,4',5',6-七塩素化ビフェニル (PCB183) のラットにおける in vivo 代謝」フォーラム 2006: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.143, 10 月 30~31 日, 東京
11. Ikushiro, S., Emi, Y., Kato, Y., Yamada, S., and Sakaki, T. (2006) Development of isoform-specific antipeptide antibodies against human UDP-glucuronosyltransferase 1A subfamily (UGT1A). 21st JSSX Annual Meeting, Abstract p.353, November 29-December 1, Tokyo

特許

なし

社会貢献

- (1) 加藤善久: 環境省環境リスク評価室 PCB の毒性評価に関するワーキンググループ委員

管理・運営に係ること

教授: 国家試験対策委員

その他、新聞報道等

なし



神経科学研究所

Institute of Neuroscience

教員・職員

- 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：2007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：薬学概論、解剖実習見学、特別実習（宋 時栄）
 本年度の講義としては薬学概論において「薬理作用に関わるシグナル伝達機構」を担当した。講座配属学生の解剖実習見学のための講義を行い、特別実習の指導を行った。

1) 教育達成目標とその妥当性

適切な薬物治療のために、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。本研究所では、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年制薬学部は、医療薬学教育の充実化を目指したものであるが、こうした視点は、本年度教育を担当した4年制学生にとっても重要なはずである。特に本学学生のように、入学試験において化学のみを選択してきた学生達にとっては、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

講義、特別実習の指導を通じて、ヒト疾患の病態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指摘し、一定の成果は上がってきたように見えるが、今後反復学習と適切な試問、自主的発表のトレーニングを組み合わせることで理解の強化を図る必要がある。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

達成目標に掲げた諸課題を実現するためには、単なる講義だけでは十分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。そこで、今年度はまず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 を形成してもらった後に必要な補講を経て、香川大医学部での人体解剖実習見学（脳解剖実習見学1回、系統解剖実習見学1回）を企画した。さらにヒトの組織切片を用い、全身の主要な組織について顕微鏡観察実習を行った。こうした実際に眼で見る学習と、口頭試問、演習問題を組み合わせることで理解の強化を図った。設備面としては、ハイビジョンカメラと大画面プラズマテレビの導入によって、高精細度の顕微鏡所見の解説が可能となった。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

薬学概論講義1回（90分）、特別実習の指導：延べ120時間

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. V-1 蛋白による骨格筋分化機構の解析

cdc10/SWI6 motif を持つ 12kDa 蛋白分子 V-1 は広範な神経細胞に発現しているが、特にカテコールアミン産生ニューロンで強い発現を示すことを見出した。山國（現 東北大学薬学部）らの生化学的研究によって、V-1 はカテコールアミン代謝に関わる複数の酵素発現を制御していることが明らかとなった。一方、V-1 は骨格筋分化過程や卵巣の黄体形成期など、組織分化の特定時期に一過性の発現増大を示す。筋分化過程で V-1 は幼弱な myogenic cell に発現しており、筋の成熟過程で down regulation を受け、成熟骨格筋では痕跡的発現しか認められない。しかしながら、実験的筋壊死後の筋再生過程では V-1 の発現増大が認められ、Duchenne 型筋ジストロフィー患者の生検筋標本でも同様の所見が認められた。Myoblast から myotube 形成までの時期に V-1 が担っている機能的役割について検討中である。

2. 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

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。

3. 新規アシル CoA 合成酵素 lipidosin の脳病変修飾機構の解析

新規アシル CoA 合成酵素 lipidosin は、その *Drosophilla*

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局限しており、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。

4. p45Bcnt 蛋白の機能解析

反芻類特異的に発現している *p97Bcnt* は、5500 万年ほど前に直系型 *p45Bcnt* の遺伝子重複によって生じたことが岩下（現 三菱化学生命研）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 *p45Bcnt* 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、機能的役割を検討中である。

5. Ras シグナリングの制御因子 R-Ras GAP の機能解析

岩下（現 三菱化学生命研）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 はこうした 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。

6. ApoE ヒト化マウスの腎系球体硬化症の病理組織学的解析

藤田 (現 三菱化学生命研) らの作成したヒト型 ApoE2 knock-in マウスは高脂血症を示す。このマウスでヒトの高脂血症で認められる腎系球体硬化症の良いモデルと考えられる病変を見出した。ヒト型 ApoE3、4 knock-in マウスを含めたマウスの腎系球体での ApoE 蛋白の発現を免疫組織化学的に検討したところ、生後 250 日では ApoE 2/2 マウスで糸球体毛細血管周囲に ApoE の密な沈着が認められたが、ApoE 4/4 マウスでは軽度で、ApoE 3/3 マウスでは認められなかった。生後 350 日では ApoE 4/4 マウスでの沈着は増大し、ApoE 3/3 マウスでも沈着が認められるようになる。様々な病態で ApoE polymorphism と病態との相関が注目されており、こうしたマウスで認められる腎病変も ApoE subtype によって修飾を受ける可能性があり、その意義を検討している。

2) 目標達成状況

本年 4 月の着任以後、上記研究課題を達成するための拠点整備に注力した。7 月上旬に実験室の工事が終了して後、病態モデル動物などの組織学的解析に必要な諸設備を順次立ち上げてきた。一方で分子生物学的解析の担当者として中島助手が 11 月に着任して以降は分子生物学的解析および培養関連設備の set up を加速している。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てきたが、今年度は以下の諸発表に止まり、本格的な解析は次年度からになる。

課題 2 : 5th Forum of European Neuroscience での演題発表

課題 3 : 論文投稿

課題 5 : 論文受理 (on line publication ahead of print in J Biol Chem, Dec 19, 2006; doi:10.1074/jbc. C600293200)

3) 成果の概要と自己評価

個別課題の成果概要は 1) 参照。

本学着任後の初年度であり、実験室の set up、配属学生の指導のカリキュラム準備に多くの時間を要したとはいえ、研究成果が限定的なものとなったのは反省すべきで、5 段階での自己評価は 2 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。本学着任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 18 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

基盤研究(C) 「高密度人工組織の試作と移植に関する細胞生物学的研究」 分担研究「IV 型コラーゲンによる細胞分化、組織形成制御の組織学的解析」 平成 18 年分 15 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」

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」

出版

* 2001 年以降 2006 年まで

[原著論文]

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.
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. *Neuromuscul 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.

2002

1. Yamakuni T., Yamamoto T., Ishida Y., Yamamoto H., Song S.-Y., Adachi E., Hiwatashi Y. and Ohizumi Y. (2002) V-1, a catecholamine biosynthesis regulatory protein, positively controls catecholamine secretion in PC12D cells. *FEBS Lett* 530, 94-98.

2001

1. Takenoshita H., Shizuka M., Mitoma H., Song S.-Y., Harigaya Y., Igeta Y., Yaguchi M., Ishida K., Shoji M., Tanaka M., Mizusawa H. and Okamoto K. (2001) Presynaptic inhibition of cerebellar GABAergic transmission by glutamate decarboxylase autoantibodies in progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 70, 386-389.
2. Murakoshi T., Song S.-Y., Konishi S., and Tanabe T. (2001) Multiple G-protein-coupled receptors mediate presynaptic inhibition at single excitatory synapses in the rat visual cortex. *Neurosci Lett* 309, 117-120.

口頭発表・学会発表

*2006年のみ

1. 内原俊記、黒岩俊彦、中村綾子、加藤千恵子、宋 時榮、虚血 gerbil 脳における ApoE 陽性神経細胞の経時的変化、第 47 回日本神経病理学会総会学術研究会 5 月 24-26 日、岡山
2. Song S.-Y., Kato C., Inagawa-Ogashiwa M. and Hashimoto N. Histopathological analyses of mdx/Pax7 double knockout mice that show postnatal progressive atrophy of systemic skeletal muscles and degeneration of striated muscle of the esophagus. 5th Forum of European Neuroscience, July 8-12, Vienna, Austria.

特許

1. 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

2. 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

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 委員

第 3 回オープンキャンパス 進路相談担当

中島 : 第 1 回入学ガイダンス 誘導係担当

加藤 : 第 1 回オープンキャンパス 施設紹介担当



中央機器室

Analytical Instrumentation Facility

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

(本文)

不安定化合物や水素結合等の相互作用で構成された分子の構造解析を質量分析を用いて行っています。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対応すべく、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。

出版

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. 2006, 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 CoordinationBased 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 (2006)
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

口頭発表・学会発表

*2006年のみ

1. Sei, Y., Danjo, H., Hatakeyama, T., Tamura, J., Yamaguchi, K., (2006). Cold-spray Ionization: A Mass Spectrometric Reaction Tracking 53rd American Society for Mass Spectrometry(ASMS), May 28-June 1, Seattle, WA, U.S.A.
2. Sei, Y., Danjo, H., Hatakeyama, T., Tamura, J., Yamaguchi, Cold-spray Ionization: A Mass Spectrometric Reaction Tracking 54th Annual Conference on Mass spectrometry May 17-19 Osaka, Japan

社会貢献

第73回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会
 第71回計測自動制御学会力学量計測部会
 合同シンポジウム実行委員
 2006年5月25・26日 香川県さぬき市徳島文理大学

管理・運営に係ること

4年生ありかた委員会

その他、新聞報道等

1. 「がん予防薬開発に道」徳島新聞 2006年4月28日



センカ創薬実践科学（寄付講座）

SENKA 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 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
 州立タウンソン大学卒業

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檀上助教授および清助手によりこの研究は進められたが、平成17年10月より吉田誠博士（当時千葉大学JST博士研究員）が加わった。（株）センカ・ファーマシーは本創薬事業を強力に展開するため、優れた設備と研究者が集結した本学香川薬学部へ寄付講座を開設すべく検討を開始した。平成18年4月に本学寄付講座規定が整備され、同年10月には吉田博士に加えて筑波大学で関連研究に従事していた金川雅彦氏を招聘し、本講座、センカ創薬実践科学講座設置の運びとなったのである。創薬研究推進および開発技術の高度化に関する強力な社会的要請が高まる中、徳島文理大学香川薬学部へ本寄付講座を設置したことは、本学の発展に必ずや寄与するものと考えられる。

研究の概要

研究目的

近年、薬物療法によって癌制圧を目指す創薬研究は目覚ましい進展を遂げているが、未だ副作用の少ない万能制癌剤の開発に至っていない。本講座では有機化学を基盤として病気の治療・予防に有効な化学物質、例えば癌治療薬を開発・創製する科学研究等を行う。特にリード化合物を天然有機化合物に求め、これより抽出・精製・構造決定・別途合成・活性試験を系統的に行うシステムを構築し、優れた活性物質の開発にあたる。

研究課題

①天然有機化合物由来の生理活性物質の探索および候補化合物の合成。②ハイスループット・スクリーニング系の開発。③候補化合物の新規構造決定法の開発および作用機序の解明。以上の3項目を課題として設定する。

本講座ではこのテーマを達成するため、特定候補化合物に関するアッセイ系を確立し、ハイスループット・スクリーニングの実現を目指す。さらに、本学部の先端分析・構造解析機器を駆使し、迅速かつ精密な構造決定を推進する。また、高活性の候補化合物の系統的構造研究を平行して実施し、活性発現機構および作用機序の解明を行う。

徳島文理大学 香川薬学部

教育・研究年報

創刊号

2007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