

## 第1章 薬学系の現状と課題

### 1. 薬学部薬学科・創薬科学科，医薬保健学域薬学類・創薬科学類の現状と課題

[はじめに]

金沢大学ならびに薬学部では，平成14年（2002年）から現在に至るまで，ほぼ隔年のペースで組織変更がなされてきた。平成14年には，薬学科と製薬化学科の2学科制から総合薬学科の1学科制へ移行した。平成16年には，国立大学法人への移行があり，同時に大学院自然科学研究科の部局化がなされた。また，この年の春に薬学部が宝町キャンパスから角間キャンパスに移転した。平成18年には，薬学教育6年制がスタートし，薬学科と創薬科学科の2学科制へ移行した。平成20年には，3学域・16学類が発足し，薬学部は医薬保健学域薬学系（薬学類・創薬科学類）となった。このように，最近数年間にわたり管理・運営にかかわる状況が大きく変化し，その一方で新指導要領のもとで学んだ学生が入学してくるようになった。

「教育と研究の歩み 2009」には，過去2年間（平成19年1月～平成20年12月）を中心に，その間の教育と研究の概要ならびに薬学部と薬学類・創薬科学類の現状と課題をまとめて記述した。

平成18年（2006年）から6年制の薬学科と4年制の創薬科学科が発足した。4年制学科の第1期生が平成22年3月に創薬科学科を卒業する予定である。現在、薬学科4年生に対しては，平成22年度から実務実習が開始される予定である。新制度のもとで学んだ第1期生は，平成24年3月に薬学科を卒業する予定である。

平成20年4月から，3学域・16学類が発足したため，平成20年末の段階において，1年生は薬学類・創薬科学類に属しており，2年生は薬学科・創薬科学科に属している。3年生は，学科選択が終了しているので，薬学科と創薬科学科に所属している。学科・学類と無関係に，3年前期修了時に，学科（学類）選択が行われることになっている。

6年制薬学科（類）の学生が受験するCBTとOSCEに関しては，別に論じることとする。

[学生募集・入学試験から学科選択まで]

平成18年（2006年）から6年制の薬学科（現薬学類）と4年制の創薬科学科（創薬科学類）の2学科制が導入された。前者の課程を卒業すると，薬剤師国家試験の受験資格が授与されるのに対して，後者には授与されない。当然，2つの学科の求める学生像に違いがある。以下に期待する学生像を示す。

**薬学類**：本学類が目標とする高度な薬剤師となる意欲と素養を持つ人、また卒業後さらに博士課程に進学して医療薬学分野の教育研究者を目指す人など、薬を扱うプロとして活躍したい向上心のある学生諸君の入学を期待します。

**創薬科学類**：本学類は研究者育成を主たる目的としているため、卒業後に大学院（博士前期・後期課程）への進学を強く勧めており、創薬科学や生命科学に興味をもつ研究心旺盛な人で、人類の健康増進に貢献したい学生諸君の入学を期待します。

平成 20 年までは、薬学部が「北陸三県高等学校進路指導教諭との進学懇談会」の名のもとで、独自の進学説明会を開催していた。平成 21 年から、この懇談会は廃止され、「北陸三県高等学校長と金沢大学の懇談会」として全学的な進学説明会が開催されるようになった。

平成 20 年度までの入学定員は、前期日程 55 名、後期日程 10 名、推薦入試 10 名であったが、平成 21 年度からは、前期日程 60 名、AO 入試 15 名に変更された。同時に、平成 21 年度入試から、前期日程に課す理科 2 科目が「物理」と「化学」に指定された。平成 21 年度前期日程入試の志願倍率が例年になく低かった。全国的に薬学志願者が激減したのは事実であるが、加えて、本学においては入試科目の変更により 21 年度の受験生の母集団が従来之母集団とは大きく異なっていることを示唆している。また、AO 入試の志願者が定員の割には少なかったのは、12 月の後半に実技試験を実施したためと、AO 入試が従来の特選抜（推薦入試）とは大きく違っていると予想されて、敬遠された可能性が高い。また、高校側に AO 入試を十分に理解してもらえる様に啓蒙活動を怠ったことも否めない。いずれの点も、今後真剣に対応しなければならない課題である。

薬学部（現薬学類・創薬科学類）では、学科（学類）別の入学試験を実施せず、一括して行なっている。入学後に十分に時間をかけて自分自身の適性や希望を見極めて、いずれの学科に進学するか決定することになっている。現状では、6 年制学科（学類）への進級を希望する学生が多数にのぼるため、各自の希望や適性だけでなく、適切な学科選択の基準を提示する必要がある。現段階では GPA 値（成績）が優先的に用いられている。学科選択のために、大学入学後も 2 年半にわたり GPA 値を上げるための勉強に専念するという事態が生じている。このような「点数至上主義」の弊害としては、暗記中心の高校レベルの勉強法を正しいものとして受け入れてしまうこと、即ち、物事の本質を理解するための論理的な思考力が養成されにくくなることがあげられる。

#### [薬学共用試験 CBT について]

薬学教育 6 年制がスタートして 4 年目を迎えている。薬学科（類）の学生は 5 年次に病院や保険薬局などの臨床現場で実務実習を行なわなければならない。薬剤師免許を持たない学生の質を大学として担保することが必要であるため、全国共通の試験を 4 年次修了時までに行い、合格したものについてのみ

学外実務実習を受けることを認めることになっている。全国共通試験は知識を問う CBT (computer-based testing) と、技能と態度を問う OSCE (objective structured clinical examination ; 客観的臨床能力試験) からなり、薬学共用試験センターの管理下に行なわれ、その評価は各大学が行なうこととなっている。ここでは、CBT について本学 CBT 委員会 (米田教授 [委員長], 加藤教授, 清水准教授, 内山准教授) と薬学学務係が担当してきた経緯をまとめる。

平成 18 年 2 月 20 日 (火) 第 1 回トライアル実施 : 受験生 32 名 (薬学部 3 年生)

平成 19 年 11 月 27 日 (火) 第 2 回トライアル実施 : 受験生 36 名 (薬学部 4 年生)

平成 20 年 11 月 27 日 (火) 第 3 回トライアル実施 : 受験生 35 名 (薬学部 4 年生)

更に、第 1 期から第 4 期に渡り、薬学系教員全員が協力して問題作成も平行して行なってきた。

CBT トライアルは、新たに導入された薬学共用試験センターサーバ・本学 CBT 中継サーバ、並びに受験用クライアント PC、それらをつなぐネットワークの下で運用されるため、まずはハード面の整備が必要であった。また、正確な運用のために説明会などが複数回行なわれ、その都度出席する負担を伴った。

問題作成・試験運営に関しては、これまでのトライアルを通じ、大きなトラブルもなく、薬学科 4 年生の平成 21 年度 CBT 体験受験、本試験、追・再試験を迎えることができた。さらに、受験用クライアント PC のリプレイスも平成 21 年度補正予算で行なうことができた。また、教授・准教授・講師の協力のもとで、約 540 問の問題が作成された。

CBT トライアルは 3 ゾーン (8 : 40 から 17 : 00) に分かれており、それぞれ主任監督者 1 名、監督者 2 名と正副実施責任者各 1 名、正副システム管理者各 1 名、他大学モニター 1 名などの人的資源を要した。更に、他大学へモニターを派遣するという負担も伴った。

今後の課題として、薬学共用試験センター CBT 受験システムのシェイプアップと運用マニュアルの整備などを通じ、実施説明会などの軽減を図る必要がある。また、体験受験、本試験、追・再試験のそれぞれにテストランなどを実施する必要がある。高負担が強いられる。この CBT システム上で OSCE の採点システムが構築運用される予定であり、システムの具体的な開示が待たれる。CBT および OSCE は 6 年制の薬学科 (学類) にとって避けて通れない関門であり、運営・実施がより少ない負担で行われることが望まれる。

#### [金沢大学薬学共用試験 OSCE トライアルの概要とその意義]

度重なる薬害問題、医療事故および高度、複雑化する医薬品の適正使用のために薬剤師の職能向上が期待され、その観点から薬学教育制度の見直しが行われた。そして、「薬学を履修する課程のうち臨床にかかわる実践的な能力を培うことを主たる目的とするもの」、つまり、薬剤師国家試験受験資格を得ることができる課程は 6 年制とすることが平成 16(2004)年 2 月に制定された。それを受けて、平成

18(2006)年度より、薬学部に6年制が導入され、金沢大学でも4年制学科(創薬科学科)と6年制学科(薬学科)が併設された。薬学科では、実務実習期間を従来の4週間から5か月に延長し、見学型の実習から参加型の実習へと実務実習の充実が大きな変更点となっている。しかし、これまでの制度の下で、薬剤師免許を持たない薬学生が薬剤師業務を行うことはできない。そこで、薬学生が薬剤師業務の一端を経験するために、いくつかの要件を満たすことが求められた。

その要件の一つとして、「学生が適切な薬学知識、技能、態度を有すること(行為の妥当性)」が求められた。そこで、医学部の例に倣い、大学が患者や社会に対して、この3番目の「行為の妥当性」の保証をする一つの方法として薬学共用試験が採用された。そして、実務実習を行うのに必要かつ十分な基礎的知識や技能・態度が備わっているか評価するために、5年次の直前(4年後期)に実施されることとなった。この試験に合格しないと、学生は、実務実習を行えないことになり、卒業できないことになるので、客観的で、厳格で公平な評価と運営をおこなうことが、評価する教員および薬剤師に求められている。そこで、まず全国の国公立薬系大学関係者だけでなく、日本薬剤師会、日本病院薬剤師会、厚生労働省、文部科学省が共同し日本薬学会薬学教育改革大学人会議の下に準備が早急に進められた。そして、平成18(2006)年10月にNPO法人薬学共用試験センターが設立され運営体制も固まり現在に至っている。

薬学共用試験のうち薬学生の技能、態度を問うOSCE(Objective Structured Clinical Examination:客観的臨床能力試験)については、それまでに全く実績がなく、実施に向けて十分な準備が必要とされた。そこで、平成17(2005)年度より、日本薬学会薬学教育改革大学人会議においてOSCE関連委員会が組織され、まず、東京薬科大学、武庫川女子大学においてミニトライアルが実施された。それを範にして、平成18(2006)年度に一部の大学でOSCEトライアルが実施された(全国22大学、金沢大学を含む)。

金沢大学での第1回金沢大学薬学共用試験OSCEトライアルは、平成19年3月3日に、全国国立大学の先陣を切って実施した。目的は、本学において試験の実施が可能であるか、および、評価者である大学教員ならびに学外の臨床実務実習を担当する指導薬剤師が試験内容や手順を把握することであった。そのため、入学定員35名に匹敵する32名規模で、全領域の課題(5領域6課題)を実施した。既に、薬学系としては、角間移転に伴い、調剤実習室を整備していたが、更にOSCE実施のために調剤機器の増設や、放送設備を整備した。また、北陸三県の薬剤師会、病院薬剤師会の薬剤師の方々にも外部評価者として加わっていただいた。全国の国立大学で初めてということもあり、文部科学省医学教育課薬学教育専門官、日本薬学会薬学教育改革大学人会議OSCE関連委員、国公立大学薬学部教員(国公立10大学、私立2大学)が視察に来られた。そして、本薬学部全教員および事務部職員、大学院生も、評価者や、運営等を担当し、総勢170余名が参加し、試験の手順や問題点などを確認した。トライアルではリハーサルのと4時間近くに渡って分刻みの試験が滞りなく実施され、まずは運営システムとして金沢大学でOSCEが実施可能であることが確認できた。また、全教員、事務職員が協力して実施で

きた意義は大きい。

その後、平成 20(2008)年 3 月 1 日には、第 2 回トライアルを実施し、入学定員規模（40 名）で実施可能であることを確認した。更に、評価者のスキルアップと多様な課題への対応ができるかを検証した。また、その際、金沢大学医学部 SP 研究会のボランティアおよび医学部の先生方にも協力いただき、学部間の連携により SP(標準模擬患者)供給の目処をつけた。

そして、平成 20(2008)年 9 月 28 日には、最終トライアルとなる第 3 回トライアルを薬学共用試験センターの実施マニュアルに沿いながら、新規課題に対応できるかを検討した。文部科学省、厚生労働省からも視察に来られ、金沢大学での OSCE 実施について一定の評価を得るとともに実施への自信を深めた。

現在、試験の客観性、厳格性、公平性を更に高めるとともに、評価者のスキルアップをはかり、平成 21(2009)年 12 月に実施する OSCE 本番の準備を整えている。

薬学共用試験 OSCE は、大学として、高度な職能を持った薬剤師輩出のための評価の重要な一段階であり、それに真摯に取り組むとともに、それだけでなく、その前後の教育「実務実習事前学習」、「実務実習」の充実をもはかりながら、薬剤師および社会の期待に応えるべく大学として責任を持って取り組んでいる。

#### [導入教育とキャリアパス形成]

薬学類・創薬科学類では、新入 1 年次での大学教育導入とキャリアパス形成に力を入れている。高校のものとは大きく異なる大学の教育システムに新入生がうまく対応できるように、共通教育科目の中に導入科目としての「大学・社会生活論」と「初学者ゼミ」が必修科目として設けられている。前者では、単位習得の道筋（授業に出席し、レポートを作成し、定期試験を受ける）、奨学金と授業料免除の申請、図書館の利用法、心と体の健康管理、およびキャンパスライフで起こるさまざまな問題への対処、などが詳しく説明される。後者では、4 年次から 1 年間（創薬科学類）または 3 年間（薬学類）の卒業研究を実施する場である、薬学系 16 研究室の紹介が行われる。

導入科目には位置づけられていないが、同じ共通教育科目として、必修科目「情報処理基礎」がある。ここでは、コンピューターの使い方から始まり、インターネットを利用した情報の検索・収集と発信、そしてアカンサスポータルを通じた学務係との授業の履修や試験に関するやりとりなどを習得する。

専門導入科目として早期体験学習を目的とした「医薬保健学基礎」が設けられている。すなわち、附属病院薬剤部・アカンサス薬局・薬学系 16 研究室の訪問が行われ、また、製薬企業や調剤薬局に勤務する先輩を招いた講演会も行われる。新入生はこれを通じて、卒業・修了後の進路を模索し始めることになる。さらに、本科目では、英文および和文の読解力を養成するための授業も実施さ

れている。そして平成 21 年度からは、医学類・保健学類との 400 名規模の合同授業が 4 回実施され、薬学類・創薬科学類を含めて各学類が趣向を凝らした授業を提供し、入学したばかりの学生が学類を越えて討論する場にもなる。

## 2. 自然科学研究科博士前期課程生命薬学専攻・医療薬学専攻の現状と課題

医薬保健研究域薬学系の教員は、自然科学研究科博士後期課程の環境科学専攻に所属する 2 名の教員を除くと、全員博士後期課程生命科学専攻に所属している。また、生命科学専攻の構成員は、薬学系の教員だけでなく、理工研究域、がん研究所、学際科学実験センターなど複数の部局に所属している。従って、自然科学研究科にかかわる問題と薬学系独自の問題を明確に分離できないので、本白書では、博士後期課程の問題は扱わないこととする。

現在は、薬学系の大学院博士前期課程として、自然科学研究科に生命薬学専攻と医療薬学専攻の二専攻が設置されている。前者の専攻は主に研究職に就くことをめざす学生を受入れるのに対して、後者には薬剤師資格を使って病院薬剤師や公務員として働くことを希望する学生が入学している。しかし、薬学学士教育 6 年制の導入によって医療薬学専攻はその使命を終えており、平成 23 年度には専攻自体が廃止される予定である。それに伴って生命薬学専攻が改編され、平成 22 年度には、4 年制学士課程である創薬科学類を卒業した学生を主な対象とする創薬科学専攻（博士前期課程）に生まれ変わる。さらに、本学全体での学域・学類制の導入に伴って、この専攻は医学系研究科の中に設置されることになっている。なお、創薬科学専攻（博士後期課程）および 6 年制学士課程の薬学類を卒業した学生を主な対象とする 4 年制博士課程である薬学専攻も医学系研究科内に設置される予定である。

6 年制の薬学科（学類）を卒業すると、薬剤師国家試験の受験資格が授与されるのに対して、4 年制の創薬科学科（学類）を卒業しても受験資格は授与されない。しかしながら、4 年制学科の卒業生が大学院博士前期（修士）課程を修了し、更に実務実習等の要件を満たした場合、厚生労働大臣の認定により国家試験受験資格が与えられることになっている。現在は、このコースを目指す学生が将来国家試験受験の有資格者となるようなカリキュラムを作成し、整備する段階となっている。

平成 19 年度から平成 20 年度にかけて、中西義信教授を中心にして創薬科学科（学類）を卒業した学生を受け入れる大学院博士前期課程の設置について準備がなされた。薬学部が医薬保健学域の中に統合されたため、大学院医学系研究科創薬科学専攻（博士前期課程）の名称のもとで、次のようなアドミッション・ポリシーを掲げて学生を募集することになった。

創薬科学専攻は、薬学を中核に据えた医学系学問分野（薬学・医学・保健学関連）の基礎から応用に関する幅広い知識と研究能力の醸成を目的とします。特に医薬品をはじめとする種々の生理活性物質を化学的、物理学的又は生物学的側面からとらえた教育・基礎研究を通して、生命科学分野はもちろん創薬等の応用分野でも貢献できる優れた人材の育成を目指します。具体的には、先端生命科学研究者、先端創薬科学研究者、製薬企業等において新薬開発に関する研究や企画立案に携わる者、大学教員、医療・厚生・薬事・環境等の行政に携わる者などの育成をします。

将来このような分野での活躍を目指す意欲と資質のある人材であれば、出身学部を問いません。

薬学部卒業生を受け入れる博士前期課程を自然科学研究科から医学系研究科へ移す際に、下記のような特色をもたせた。

- (1) 医学系研究科内の既存の博士前期課程・修士課程の諸専攻および博士後期課程の講義課目を履修して取得した単位数も、本専攻の卒業要件の一つとして認定する。
- (2) キャリアパスの要素を含む導入科目が新たに設置され、必修科目に指定された。
- (3) 専門講義科目を到達目標別に3種類に分類した。
- (4) 10月期入学者に対応するため、後期（冬学期）に開講される科目の数を増やし、同時に内容を充実させた。
- (5) 一部の講義については、複数科目を一括して扱い、2年の課程を通した一貫教育が可能となるように配慮した。

### 3. 社会貢献と地域連携

#### [アカンサス薬局]

アカンサス薬局は特定非営利活動法人（NPO）が経営する教育機関で、平成15年2月に薬学教育を側面からサポートすることを主な目的として開局された。本薬局は、金沢大学附属病院の前に設置された保険薬局である。薬学系教授が薬局長を兼務し、現在講師1名、技術職員1名が配置されている。非営利活動に係る実施事業として、金沢大学大学院自然科学研究科博士前期課程医療薬学専攻の実習、同医薬保健学域・医学類の5年生の臨床実習を実施している。平成22年度から薬学6年制の実務実習が開始される予定であり、すべての薬学科（類）生が、アカンサス薬局において薬局実習を実施する。

地域貢献・地域交流事業としては、石川県薬剤師会実務実習薬剤師研修への協力だけでなく、くすりと健康に関する情報交換を通して市民とのコミュニケーションを図っている。即ち、地域社

会の健康福祉に貢献することを目的として、「くすりと健康プラザ」がアカンサス薬局の2階に開設されており、収容人数約20名のスペースにおいて、くすりをテーマとして随時市民向けに講演会を開催している。ホームページ (<http://www.kanazawa-univ-pharm.jp/kenko/index.html>) が公開されており、市民からの薬に関する質問を受け付け、薬学系の教員が回答している。また、金沢大学公開講座として「薬局見学体験ツアー」を実施しており、ジェネリック薬品に関する文献リストと抄録などを掲載するデータベース「GE検索サイト」を立ち上げている。

この他、薬学類の地域貢献事業として、平成19年1月に「漢方製剤の服薬指導」と題して、第7回金沢大学薬学部薬剤師生涯教育リフレッシュフォーラムを開催した。また、薬学系の薬物治療検討会において、薬学部学生の発表と金沢大学附属病院の各専門臨床医師による最新薬物治療に関する講義を地域薬剤師に公開している。

#### [身近な薬草勉強会]

薬用植物園（資源生薬学研究室）では、馴染みのある薬草をテーマに市民公開講座を毎月1回開催している。本講座は平成12年から開講し、薬学部の角間移転後、薬用植物園の整地が完了した平成18年には冬期以外の期間、平成20年からは通年開催し、平成21年7月までに42回を数えている。また、平成20年から本講座の年間3回が金沢大学公開講座に組み込まれた。参加者は年々増加し、近年では毎回約40名、公開講座では80名程度が参加している。

講座内容は、自生種、栽培種を問わずに主に開花期の薬草をテーマとして選び、薬効や生態などを屋内で解説後、薬用植物園に移動し、テーマとした植物ならびに里山や畑地、ロックガーデンでの植物観察を行なっている。雪解けとともに開花するオウレン、サクラと前後して開花するレンギョウやモモ、暑さの本格化とともに生育するハーブ類やキキョウ、秋に開花するヒガンバナ、雪の中で春を待つキタコブシ、タムシバの蕾など、毎月の観察で季節の移り変わりを実感することができる。また、テーマとした植物の試食（コオニユリ、スベリヒユ、アベマキなど）や、ハーブティ、暑気払いのお茶の試飲、屠蘇散の試作など、味覚や嗅覚でも感じていただき、参加者の理解が深まるよう工夫している。

#### [薬学部一日体験入学とオープンキャンパスについて]

平成18年（2006年）までは、染井正徳教授が中心になって日本薬学会北陸支部の行事として富山医科薬科大学（現富山大学薬学部）や北陸大学薬学部と協力しつつ、「薬学部一日体験入学」が開催されていた。それまでは、本学部のほぼ全ての研究室が体験入学希望者を受け入れていた。染井教授が退職された平成19年からは、体験入学希望者を受け入れる研究室数を調整しつつ実施し

た。平成 21 年度からは、金沢大学全体で実施されるオープンキャンパス期間中に、従来の「薬学部一日体験」を新たに「研究体験コース」としてリニューアルし、希望する高校生を受け入れることになった。「薬学部一日体験入学」に参加して、本学部を受験し入学したという学生が少数ながら存在する。

#### 4. 点検評価と FD 研修会

##### [自己点検評価と外部評価]

最初の自己点検評価報告書である「金沢大学薬学部教育研究白書」は、平成 4 年（1992 年）に刊行され、引き続き平成 11 年（1998 年）に「金沢大学薬学部教育研究白書 II」が刊行された。また、平成 18 年（2005 年）には「金沢大学薬学部教育研究白書 2005」が刊行された。この間 1 年または 2 年の間隔で「金沢大学薬学部教育研究白書（追補）」が刊行されている。これらの自己点検評価報告書は、薬学部における教育、研究、地域連携・社会貢献などについて総合的に扱っている。

平成 12 年 2 月には、外部から 9 名の評価委員を迎えて、外部評価が行われた。その結果はまとめられて、「外部評価報告書」（金沢大学薬学部外部評価実施委員会編）として刊行された。平成 18 年 2 月には、外部から 5 名の評価委員を迎えて、外部評価が行われた。その結果はまとめられて、「外部評価報告書」（金沢大学薬学部外部評価実施委員会編）として刊行された。平成 18 年 4 月から薬学部が薬学科・創薬科学科の 2 学科制に移行し、同時に教育・研究、管理・運営などの面において種々の改革・改善がなされたのは、上記の自己点検評価、外部評価の流れを汲むものである。

##### [FD 研修会]

FD 研修会は、講師以上の教員が全員参加するという大前提のもとで、平成 11 年から毎年開催され、現在に到っている。平成 14 年度からは常設された FD 研修委員会が主催する研修会において、授業改善や GPA（グレードポイントアベレージ）制度の導入などに関して議論が重ねられてきた。その成果は、毎年「FD 研修会報告書」として公表されている。なお、20 年度から助教も FD に研修会に参加している。

平成 19 年度から学士課程に関して、平成 20 年度から大学院課程に関して、FD 研修を実施することが義務づけられた。平成 19 年度および平成 20 年度の FD 研修会において議論された内容は

次の通りである。

平成 19 年度：学士課程「アドバイス教員制度の実態を知り改善を図る」

大学院課程「大学院での授業のあり方」

平成 20 年度：学士課程「学類学生実習のあり方について考える」

大学院課程「大学院課題研究のあり方について考える」

今日、大学院教育の質の保障が強く求められている。従って、今後の FD 研修会で論ずべき内容として、「大学院における授業」があげられる。多方面から取り組んでいかなければならない課題であろう。

## 第2章 研究分野別概要及び業績

博士後期課程 生命科学専攻 遺伝情報学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

## 遺伝情報制御学 Human Molecular Genetics

**沿革** 2002年、松永司教授の就任に始まる。金沢大学薬学部健康薬学講座・遺伝情報制御学研究室、2004年、金沢大学大学院自然科学研究科遺伝情報学講座・遺伝情報制御学研究室、2008年、金沢大学医薬保健研究域薬学系・遺伝情報制御学研究室となる。

**教育** 博士後期課程 「分子紫外線生物学」「遺伝情報維持制御学」「細胞増殖制御学」「細胞周期調節学」「受容体とシグナル伝達」「細胞遊走論」の講義を担当している。「自然科学特別研究」としての博士論文の研究指導のほか、「自然科学特別演習」として、毎週のセミナー（研究発表、ジャーナルクラブ）と隔週のグループミーティングを開催し、最近の研究成果の報告や文献の紹介を行い討論している。さらに、所属の院生を日本分子生物学会年会および国際シンポジウム・ワークショップ等に参加させ、研究内容を発表させている。 博士前期課程 「遺伝情報発現学」「遺伝薬学」「免疫制御学」の講義を担当している。「課題研究」として修士論文の研究指導を行うほか、「生命薬学演習」として上記のセミナーとグループミーティングを行い、博士後期学生と同様に学会や国際集会にも積極的に参加を促している。 **総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 共通教育科目として「生物学Ⅰ」および「ゲノムの世界」、専門科目として1年前期に「細胞分子化学」、2年後期に「分子細胞生物学Ⅲ」、3年前期に「生体防御学」および「分子細胞生物学Ⅳ」、4年前期に「応用細胞機能学」（創薬科学類のみ）の講義科目を担当あるいは分担している。また、実習科目として3年前期に「生物の取扱いを学ぶⅠ」を分担し、培養哺乳類細胞および微生物の取扱い、染色体標本の調製と観察、ラジオアイソトープの取扱いと利用、遺伝子工学の基礎等を担当している。

**研究** 増殖細胞において、S期のDNA複製とM期の染色体分配における正確さはゲノムの安定性維持に極めて重要であり、細胞周期チェックポイント機構などの制御の仕組みがそれを保証している。一方、環境変異原で生じるDNA損傷もゲノムの安定性を脅かす大きな要因であり、これに対してもDNA修復をはじめとする様々な防御の仕組みが存在している。これらの仕組みの破綻はゲノムを不安定化させ、細胞のがん化を加速させる。当研究室では、DNA損傷やその他のストレスで活性化されるヒト細胞の応答反応を分子的に理解することを目指しており、当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

## A) ゲノム傷害に対する防御応答とその破綻による分子病態に関する研究

### A-1. G0 期におけるヌクレオチド除去修復に依存したヒストン H2AX のリン酸化

DNA 二本鎖切断の生成や DNA 複製フォークの停止に伴ってヒストン H2AX の Ser139 がリン酸化されることが知られているが、我々は G0 期に同調したヒト細胞に紫外線を照射したときにもこの反応が生じることを見出した。このリン酸化反応は対数増殖期の G1 期や G2 期ではほとんど起こらないことから、G0 期に特異的な反応と考えられ、ATR キナーゼに依存していた。興味深いことに、このリン酸化反応はヌクレオチド除去修復を欠損している色素性乾皮症患者由来細胞では見られず、この修復反応に依存することがわかった。さらに、紫外線照射後、正常細胞に修復合成を阻害する Ara-C を添加すると H2AX のリン酸化は顕著に促進され、また対数増殖期に比べて G0 期では Pol  $\delta$  と Pol  $\epsilon$  の触媒サブユニットや PCNA などの修復合成因子が著しく減少していたことから、G0 期ではヌクレオチド除去修復の切断反応後に修復合成反応がうまくカップリングされないために一本鎖 DNA ギャップ中間体が蓄積し、H2AX がリン酸化されるモデルを提唱した（文献 1）。

### A-2. DDB1 コンディショナルノックアウト DT40 細胞の作製と性格付け

DDB (damaged DNA-binding protein) は DDB1 と DDB2 の 2 つのサブユニットからなり、DNA 損傷に高い親和性を示すが、ヌクレオチド除去修復には必須ではなく、ある種の DNA 損傷の認識を補助し、この修復反応を促進することが我々の研究などから示されている。一方、DDB1 は Cul4、Roc1 と別の複合体を形成して E3 ユビキチンリガーゼとして働くことも最近報告され、我々は DDB1 の多機能性を理解するために、ニワトリ DT40 細胞においてコンディショナルノックアウト細胞株を作製した。表現型解析の結果、ドキシサイクリン添加により DDB1 を欠損させると、まず S 期を中心として細胞周期進行に遅延が見られ、Cul4-DDB1 ユビキチンリガーゼの基質である Cdt1, p27<sup>Kip1</sup>, c-Jun の増加や Chk1 のリン酸化が見られるとともに、次第に細胞周期全体が重篤な進行障害を示し、最終的にアポトーシス死に至ることを明らかにした（文献 2）。

### A-3. アポトーシス時における Chk1 キナーゼの切断依存的活性化

Chk1 は S 期や G2/M 期のチェックポイントに関わる重要なプロテインキナーゼであり、DNA 複製ストレスにより Ser317 と Ser345 がリン酸化を受けて活性化される。我々は、上記の DDB1 コンディショナルノックアウト DT40 細胞の解析において、アポトーシス時に Chk1 が切断されることを見出し、この現象はエトポシド、紫外線、カンプトテシンなどの DNA 損傷剤で誘発されたアポトーシスでも同様に見られることを示した。この切断はカスパーゼ 7 に依存しており、299 番目の Asp の後で切断されることを明らかにした。また、同様の切断はスタウロスポリンでアポトーシスを誘導したヒト Jurkat 細胞でも見られ、299 番目の Asp に加え、351 番目の Asp でも弱い切断が生じた。興味深いことに、これらの切断部位は Chk1 の N 末側にあるキナーゼドメインと C 末端の自己抑制ドメインの間に位置し、N 末切断産物に相当する Chk1 (1-299) は野生型 Chk1 の約 8 倍のキナーゼ活性を有することがわかった。さらに、この Chk1 (1-299) を外来的に過剰発現させると異常な

核凝縮とヒストン H2AX のリン酸化を生じ、我々の見出した Chk1 の切断反応はアポトーシス誘導に何らかの関わりをもつ可能性が示唆された（文献 6）。

## B) Cdc25B の非遺伝毒性ストレスによる分解機構の研究

細胞周期エンジンである CDK を活性化する Cdc25B が、アニソマイシンや食塩等のゲノムに損傷を誘発しないストレス刺激により分解が誘発されることを発見した。その分解には、主としてストレス応答性 MAP キナーゼの JNK 関わり、p38 も弱いながら分解を誘発することが分かった。これらのキナーゼによる Cdc25B 分子中のリン酸化部位の解析の結果、Ser101 と Ser103 が分解にかかわるリン酸化部位であることが判明した。このようなストレスによる Cdc25B の分解は、プロテアソーム阻害剤により抑制されることから、ユビキチン化が介在することが示唆されたが、解析の結果、 $\beta$ TrCP を F-box タンパク質とする SCF <sup>$\beta$ TrCP</sup> が Cdc25B を JNK 依存的にユビキチン化することが判明した。アニソマイシンに処理された HeLa 細胞は、G2 期の進行遅延を誘発するが、Cdc25B の Ser101 を非リン酸化型の Ala に変異させた遺伝子を発現する HeLa 細胞は、その G2 期遅延が有意に抑制された。以上のことは、ゲノムに直接的に損傷を及ぼさないストレス刺激に対して、細胞は一時停止といういわゆるチェックポイント応答をすること、また、それはストレス応答性 MAP キナーゼによる Cdc25B の分解誘発を介したものであることを示す。

## C) 末梢成熟 T 細胞の増殖特性に関する研究

G0 期にあり増殖していない末梢成熟 T 細胞は、抗原刺激により増殖が誘導されるが、その細胞周期制御メカニズムは十分に明らかとされていない。T 細胞の増殖規模は、その後の免疫応答の強弱を直接作用する重要な制御要因であると考えられる。末梢成熟 T 細胞の増殖制御機構を明らかにする目的で、単離したマウス T 細胞をマイトゲンで刺激培養し、その後の細胞周期進行について経時的に解析した。その結果、G0 期から細胞周期への移行やその後の増殖速度は、増殖集団中で一様ではなく、末梢 T 細胞は、刺激後の増殖特性に多様性のあるヘテロな集団であることがわかった。最も早く周期に進行し、増殖速度が速い集団は、わずか 6 時間程度で 1 細胞周期を完了したが、その際、各周期時間は一様に短縮されていた。DNA 複製期において、一定量のゲノムを複製するには、増殖速度にあわせて DNA 合成速度を変化させる必要があると考えられ、現在その機構をさらに解析している。

研究内容のキーワード：ヌクレオチド除去修復，ストレス応答，細胞周期，がん，T 細胞

---

教員リスト

教授：松永 司

准教授：山下克美

准教授：猪部 学

助 教：若杉光生

## 大学院学生数

博士後期課程 3名

博士前期課程 9名

## 外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2007年	2(1)
2008年	4(2)
計	6(3)

1) Matsumoto M, Yaginuma K, Igarashi A, Imura M, Hasegawa M, Iwabuchi K, Date T, Mori T, Ishizaki K, Yamashita K, Inobe M, Matsunaga T (2007) Perturbed gap-filling synthesis in nucleotide excision repair causes histone H2AX phosphorylation in human quiescent cells. *J. Cell Sci.* 120: 1104-1112

2) Wakasugi M, Matsuura K, Nagasawa A, Fu D, Shimizu H, Yamamoto K, Takeda S, Matsunaga T (2007) DDB1 gene disruption causes a severe growth defect and apoptosis in chicken DT40 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 364: 771-777

3) Kuraoka I, Ito S, Wada T, Hayashida M, Lee L, Saijo M, Nakatsu Y, Matsumoto M, Matsunaga T, Handa H, Qin J, Nakatani Y, Tanaka K (2008) Isolation of XAB2 complex involved in pre-mRNA splicing, transcription and transcription-coupled repair. *J. Biol. Chem.* 283: 940-950

4) Hashimoto S, Egawa K, Ihn H, Igarashi A, Matsunaga T, Tateishi S, Yamaizumi M (2008) A new disorder in UV-induced skin cancer with defective DNA repair distinct from xeroderma pigmentosum or Cockayne syndrome. *J. Invest. Dermatol.* 128: 694-701

5) Nagao A, Zhao X, Takegami T, Nakagawa H, Matsui S, Matsunaga T, Ishigaki Y (2008) Multiple shRNA expressions in a single plasmid vector improve RNAi against the XPA gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 370: 301-305

6) Matsuura K, Wakasugi M, Yamashita K, Matsunaga T (2008) Cleavage-mediated activation of Chk1 during apoptosis. *J. Biol. Chem.* 283: 25485-25491

---

## 日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2007年	0	1(0)	0	1(0)
2008年	0	0(0)	0	0(0)
計	0	1(0)	0	1(0)

- 猪部 学 (2007) T細胞レセプターシグナルへのCD28の関与. 臨床免疫・アレルギー科, 48(1), 14-20.

## 学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007年	3(0)	0(0)	2(0)	7(1)	12(1)
2008年	1(0)	3(3)	5(0)	6(2)	15(5)
計	4(0)	3(3)	7(0)	13(3)	27(6)

## 共同研究

- 放射線医学研究所 塩見忠博 紫外線応答におけるMDC1の機能解析  
 ○ 大阪医科大学 森脇真一 色素性乾皮症患者のQOL改善を目指した早期診断法の開発  
 ○ 国立国際医療センター研究所 石坂幸人 膵臓を標的とする早期がん検出法の開発  
 ○ 国立がんセンター研究所 中釜 斉 非遺伝毒性細胞ストレスとmicroRNAの発現

## 科学研究費

- 2007年（平成19年度）文部科学省科学研究費 若手研究B 若杉光生  
 「ヌクレオチド除去修復におけるクロマチン制御とDDBの機能」（継続）  
 ○ 2007年（平成19年度）厚生労働科学研究費補助金（代表・石坂幸人）山下克美  
 「高磁場MRIとオールインワンナノデバイスによる微小癌病変の非侵襲的診断・治療システムの開発」（継続）  
 ○ 2007年（平成19年度）厚生労働省がん研究助成金（代表・益谷美都子）山下克美  
 「発がんにおけるゲノム異常誘発の誘因に関する研究」（継続）  
 ○ 2008年（平成20年度）厚生労働科学研究費補助金（代表・石坂幸人）山下克美

「高磁場 MRI とオールインワンナノデバイスによる微小癌病変の非侵襲的診断・治療システムの開発」(継続)

- 2008 年 (平成 20 年度) 厚生労働省がん研究助成金 (代表・益谷美都子) 山下克美  
「発がんにおけるゲノム異常誘発の誘因に関する研究」(継続)

## その他

- 2007 年 (平成 19 年度) 株式会社マンダム (共同研究) 松永 司  
「紫外線による表皮細胞の DNA 修復機構に関する研究」
- 2007 年 (平成 19 年度) 武田科学振興財団 (薬学系研究奨励) 猪部 学  
「HVEM-BTLA 相互作用による免疫制御とその治療への応用」
- 2008 年 (平成 20 年度) 株式会社マンダム (共同研究) 松永 司  
「紫外線による表皮細胞の DNA 修復機構に関する研究」
- 2008 年 (平成 20 年度) 北國がん研究振興財団 (第 22 回北國がん基金助成金) 松永 司  
「ゲノムの安定性維持と発がん抑制に関する研究」

博士後期課程 環境科学専攻 環境動態学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

## 衛生化学研究室 Hygienic Chemistry

**沿革** 1949年、金沢大学に薬学部が設置され、衛生学研究室の初代教授として平本実が就任した。1973年に平本の退官後、千葉大学薬学部から宮崎元一が着任した。1996年宮崎の退官後、早川和一が昇任し、現在に到る。

**教育** 博士後期課程 環境科学専攻に所属し、「環境化学物質学 I および II」, 「環境適合科学 I および II」を担当している。博士論文の研究指導のほか、セミナー（演習）を通して研究指導を行っている。 博士前期課程 生命薬学専攻に所属し、「環境衛生化学」, 「物質・生体動態学」を担当している。セミナー（演習）や実験報告を通して研究指導を行っている。 **総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 1年次の前期から4年次前期までに、「衛生化学 I」, 「衛生化学 II」, 「環境物理分析科学」の講義を担当している。3年次後期の創薬科学類の学生に対して実習「ラボローテーション III」を分担している。研究室配属後の学生に対しては、「創薬科学研究 I, II」, 「薬学研究 I, II, III, IV」を課している。

**研究** 私たちの身の回りには、微量でも極めて強い作用をもつ発がん物質や内分泌攪乱物質（いわゆる環境ホルモン）、あるいは違法薬毒物などが存在し、健康を脅かしている。これら有害化学物質の害を未然に防ぎ、健康を維持増進するためには、その由来や環境・生体中の挙動を明らかにするとともに、作用メカニズムを解明する必要がある。私たちの研究グループでは、これら有害化学物質の中から、大気や室内空気汚染の元凶と疑われているディーゼル排ガス粉塵やタバコ煙に多く含まれる多環芳香族炭化水素(PAH)とニトロ多環芳香族炭化水素(NPAH)、並びに乱用が社会問題になっている覚せい剤などに焦点を合わせて、主に次の研究を行っている。

### 1) 多環芳香族炭化水素類の環境動態に関する研究

PAHとは芳香環を2個以上もつ化合物の総称で、NPAHとはこれにニトロ基が結合したものである。いずれも、有機物の不完全燃焼によって生じ、空気中では微細な粉じんが付着した状態で浮遊している。これらの中には強い発がん性をもつものがあり、肺がんの原因物質の一つと考えられている。また最近、私たちはこれら PAH やその代謝物に内分泌攪乱作用（環境ホルモン作用）があることを発見して注目を集めている（文献5）。PAH や NPAH は私たちの生活圏の至る所に存在し

て、体内に取り込まれる可能性が非常に大きい物質である。ダイオキシンや PCB と同様に、早急に対策を考える必要があるといえる。そこで、私たちは PAH や NPAH の大気内挙動を解明することを目的として、高速液体クロマトグラフや質量分析装置を利用した超高感度分析法を開発した。次いで、金沢、富山、東京、札幌、北九州などの国内主要都市だけでなく、ロシア（ウラジオストク）、中国（北京、上海、瀋陽、鉄嶺、撫順）、韓国（ソウル、釜山）などの環日本海に位置する主要都市で大気総浮遊粒子状物質を捕集し、PAH と NPAH の大気中濃度を追跡している。その結果、その国のエネルギー事情や都市の産業構造、交通手段などを強く反映して、汚染状況や発生源が大きく異なっていることが分かり、大気汚染の防止策の立案に大いに役立つと期待されている（文献 11, 15, 16, 19）。

## 2) 多環芳香族炭化水素類の健康影響に関する研究

私たちは呼吸により PAH や NPAH を日常的に摂取しており、それらは体内で代謝されて糞便や尿中に排泄されるが、生成する PAH や NPAH の代謝物の中には、発がん作用だけでなく、環境ホルモン作用や活性酸素種生成作用をもつものがあることがわかってきた（文献 2, 4, 5, 26）。また、それらの尿中排泄体の種類と量を知ることで、人種や職業、習慣の異なる個人個人の曝露量を推定できることもわかってきた（文献 8, 35）。私たちは、上記の機器を用いて、それらの物質の尿中排泄量が喫煙により増加すること、毛髪や母乳中にも存在すること、さらに居住地大気や作業環境中の PAH や NPAH の濃度に依存して尿中排泄量も異なることを明らかにした。今後、人体への曝露と健康影響との関係をより詳しく明らかにできるであろう。

## 3) 乱用薬物に関する研究

科学捜査では、古くから血痕の検出にルミノール化学発光という方法が使われている。私たちは過シュウ酸エステル化学発光という反応を検出に応用した装置で十兆分の一の濃度の覚せい剤を検出する超高感度な方法を開発した。この方法を用いると、1本の毛髪でも、どの部分に覚せい剤が存在するかを測定でき、1年以上も前の使用歴を明らかにすることができる。また、覚せい剤の代謝物や類似化合物も一斉分析できるキャピラリー電気泳動-質量分析法を開発し、覚せい剤分析の性能が著しく向上した。これらの方法の原理は他の有害化学物質にも適用が可能であり、いつ頃、どのくらいの量に曝露されたか、あるいはどこで合成されたものかなどが明らかにできると期待される。

**研究内容のキーワード：** 多環芳香族炭化水素、浮遊粒子状物質、発がん物質、環境ホルモン、覚せい剤、分析法

---

## 教員リスト

教授：早川和一

准教授：鳥羽 陽

助教：唐 寧, 亀田貴之

博士研究員：李 英

## 大学院学生数

博士後期課程 4名

博士前期課程 11名

## 外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2007年	25(8)
2008年	12(5)
計	37(13)

1) Kemmei T, Kodama S, Yamamoto A, Inoue Y, Hayakawa K (2007) Determination of sequestering agents on cosmetics and synthetic detergents by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatogr. A* 1171: 63-68

2) Chung S.-W, Toriba A, Chung H.-Y, Yu B.-P, Kameda T, Tang N, Kizu R, Hayakawa K (2007) Activation of 5-lipoxygenase and NF- $\kappa$ B in the action of acenaphthenequinone by modulation of oxidative stress. *Toxicol. Sci* 101 : 152-158

3) Kodama S, Aizawa S, Taga A, Yamashita T, Kemmei T, Yamamoto A, Hayakawa K (2007) Simultaneous chiral resolution of monosaccharides as 8-aminonaphthalene-1,3,6-trisulfonate derivatives by ligand-exchange CE using borate as a central ion of the chiral selector. *Electrophoresis* 28: 3930-3933.

4) Noguchi K, Toriba A, Chung S.-W, Kizu R, Hayakawa K (2007) Identification of estrogenic/anti-estrogenic compounds in diesel exhaust particulate extract. *Biomed. Chromatogr* 21: 1135-1142

5) Hayakawa K, Onoda Y, Tachikawa C, Hosoi S, Yoshita M, Chung S.-W, Kizu R, Toriba A, Kameda T, and Tang N (2007) Estrogenic/antiestrogenic activities of polycyclic aromatic hydrocarbons and their monohydroxylated derivatives by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci* 53: 562-570

6) Miller-Schulze J. P, Paulsen M, Toriba A, Hayakawa K, Simpson C. D (2007) Analysis of 1-nitropyrene in air particulate matter standard reference materials by using two-dimensional high

performance liquid chromatography with online reduction and tandem mass spectrometry detection. *J. Chromatogr. A* 1167: 154-160

7) Kodama S, Yamamoto A, Sato A, Suzuki K, Yamashita T, Kemmei T, Taga A, Hayakawa K (2007) Enantioseparation of isoxanthohumol in beer by hydroxypropyl- $\gamma$ -cyclodextrin- modified micellar electrokinetic chromatography. *J. Agric. Food Chem* 55: 6547-6552

8) Toriba A., Kitaoka H, Dills R, Mizukami S, Tanabe K, Takeuchi N, Ueno M, Kameda T, Tang N, Hayakawa K, Simpson C (2007) Identification and quantification of 1-nitropyrene metabolites in human urine as a proposed biomarker for exposure to diesel exhaust. *Chem. Res. Toxicol* 20: 999-1007

9) Tsunoda M, Uchino E, Imai K, Hayakawa K, Funatsu T (2007) Determination of nitrocatecholamines in rat brain using high-performance liquid chromatography-peroxyoxalate chemiluminescence reaction detection. *J. Chromatogr. A* 1164: 162-166

10) Tamamura S, Sato T, Ota Y, Wang X, Tang N, Hayakawa K (2007) Long-range transportation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) from the eastern Asian continent to Kanazawa, Japan with Asian dust. *Atmos. Environ* 41: 2580-2593

11) Yang X.-Y, Okada Y, Tang N, Matsunaga S, Tamura K, Lin J-M, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K (2007) Long-range transportation of polycyclic aromatic hydrocarbons from China to Japan. *Atmos. Environ* 41: 2710-2718

12) Kohtani S, Inaoka Y, Hayakawa K, Nakagaki R (2007) Degradation of benzo[a]pyrene using TiO<sub>2</sub> and Ag-loaded BiVO<sub>4</sub> photocatalysts: evaluation by the Ames mutagenicity assay. *J. Adv. Oxid. Technol* 10 : 381-386

13) Kodama S, Ito Y, Nagase H, Yamashita T, Kemmei T, Yamamoto A, Hayakawa K (2007) Usefulness of catechins and caffeine profiles to determine growing areas of green tea leaves of a single variety, yabukita, in Japan. *J. Health Sci* 53: 491-495

14) Kemmei T, Kodama S, Yamamoto A, Inoue Y, Hayakawa K (2007) Determination of low-level ethylenediaminetetraacetic acid in water Samples by Ion Chromatography with Ultraviolet Detection, *Chromatographia* 65:229-232

15) Tang N, Tamura K, Yang X.-Y, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K (2007) Atmospheric Environment in the Northeast Region of China in View of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbons, *J. Ecotech. Res.*, 13 (1); 35-42

16) Yang X.-Y, Okada Y, Tang N, Toriba A, Hayakawa K (2007) Study on Atmospheric Polycyclic Aromatic Hydrocarbons at a Background Site of Ishikawa Prefecture, Japan, *J. Ecotech. Res* 13 : 5-9

17) Honoki H, Watanabe K, Iida H, Kawada K Hayakawa K (2007) Deposition analysis of non sea-salt sulfate and nitrate along to the northwest winter monsoon in Hokuriku district by a snow boring core

and bulk samples, *Bull. Glaciological Res* 24: 23-28

18) Ito H, Sugiura T, Nagai H, Murase A, Kodama S, Inoue Y, Yamamoto A, Hayakawa K (2007) Specific Separation of Polar Analytes on a Medium Polar Stationary Phase by Gas Chromatography with Carrier Gas Containing Vaporous Modifiers, *Chromatography* 28: 25-28

19) Hattori T, Tang N, Tamura K, Hokoda A, Yang X.-Y, Igarash K, Ohno M, Okada Y, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K (2007) Profiles of Particulate-Bound Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Their Nitrated Derivatives in Three Typical Cities, Liaoning Province, China, *Environ. Forensics* 8: 165-172

20) Kato N, Kojima T, Yoshiyagawa S, Ohta H, Toriba A, Nishimura H, Hayakawa K (2007) Rapid and sensitive determination of tryptophan, serotonin and psychoactive tryptamines by thin-layer chromatography/fluorescence detection, *J. Chromatogr. A* 1145: 229-233

21) Sajiki J, Miyamoto F, Fukata H, Mori C, Yonekubo J, Hayakawa K (2007) Bisphenol A (BPA) and its source in foods in Japanese markets, *Food Addit. Contam* 24 :103-112

22) Komura K, Inagaki M, Nishikawa K, Nakanishi T, Hayakawa K, Tang N, Yang X.-Y, Iida T, Moriizumi J (2007) Variations of Radiation Levels Before and After the Noto Hanto Earthquake in 2007, *Earth Sci* 61: 335-342

23) Hien T. T, Thanh L. T, Kameda T, Takenaka N, Bandow H (2007) Distribution Characteristics of Polycyclic aromatic hydrocarbons with particle size in urban aerosols at the roadside in Ho Chi Minh City, Viet Nam, *Atmos. Environ* 7715-7725

24) Hien T. T, Thanh L. T, Kameda T, Takenaka N, Bandow H (2007) Distribution Characteristics of Polycyclic aromatic hydrocarbons with particle size in urban aerosols at the roadside in Ho Chi Minh City, Viet Nam, *Atmos. Environ* 41: 1575-1586

25) Akutsu K, Tanaka Y, Hayakawa K (2007) Occurrence of Polybrominated Diphenyl Ethers and Polychlorinated Biphenyls in Shark Liver Oil Supplements, *Food Additives and Contaminants* 23: 1323-1329

26) Hayakawa K, Onoda Y, Tachikawa C, Yoshita M, Toriba A, Kameda T, Tang N (2008) Interaction of hydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons to estrogen receptor. *Polycycl. Aromat. Comp* 28 :382-391

27) Kato N, Fujita S, Ohta H, Fukuba M, Toriba A, Hayakawa K (2008) Thin layer chromatography/fluorescence detection of 3,4-methylenedioxy- methamphetamine and related compounds, *J. Forensic Sci* 53: 1367-1371

28) Yamamoto A, Kawai M, Miwa T, Tsukamoto T, Kodama S, Hayakawa K (2008) Determination of adulteration in apple juice by HPLC with novel optical rotation detector. *J. Agric. Food Chem* 56: 7302-7304

29) Akutsu K, Takatori S, Nakazawa H, Hayakawa K, Izumi S, Makino T (2008) Dietary intake

estimations of polybrominated diphenyl ethers based on a total diet study in Osaka, Japan. Food Addi. Contam.: Part B 1: 58-68

30) Kodama S, Ito Y, Taga A, Nomura Y, Yamamoto A, Chinaka S, Suzuki K, Yamashita T, Kemmei T, Hayakawa K (2008) A fast and simple analysis of glyphosate in tea beverages by capillary electrophoresis with on-line copper(II)-glyphosate complex formation. J. Health Sci.54 : 602-606

31) Maeda O, Oikawa C, Shiomi N, Toriba A, Hayakawa K (2008) A-clean-up method by photocatalysis for HPLC analysis of iprodione in dry basil. Anal. Sci 24: 1053-1055

32) Shizu M, Itoh Y, Sunahara R, Chujo S, Hayashi H, Ide Y, Takii T, Koshiko M, Chung S. W, Hayakawa K, Miyazawa K, Hirose K, Onozaki K (2008) Cigarette smoke condensate upregulates the gene and protein expression of proinflammatory cytokines in human fibroblast-like synoviocyte line. J. Interferon Cytokine Res August 28: 509-522

33) Yonekubo J, Hayakawa K, Sajikic S (2008) Concentrations of Bisphenol A, Bisphenol A diglycidyl ether, and their derivatives in canned foods in Japanese markets. J. Agric. Food Chem 56: 2041-2047

34) Akutsu K, Takatori S, Nozawa S, Yoshiike M, Nakazawa H, Hayakawa K, Makino T, Iwamoto T (2008) Polybrominated diphenyl ethers in human serum and sperm quality. Bull. Environ. Contam. Toxicol 80: 345-350

35) Kakimoto K, Toriba A, Ohno T, Ueno M, Kameda T, Tang N, Hayakawa K (2008) Direct measurement of the glucuronide conjugate of 1-hydroxypyrene in human urine by using liquid chromatography with tandem mass spectrometry. J. Chromatogr. B 867:259-263

36) Kameda T, Akiyama A, Toriba A, Tachikawa C, Yoshita M, Tang N, Hayakawa K (2008) Evaluation of endocrine disrupting activities of monohydroxylated derivatives of 1-nitropyrene by yeast two-hybrid assay. J. Health Sci 54 : 18-22

37) Yamamoto A, Kawai M, Sakamoto M, Kodama S, Hayakawa K (2008) An optical rotatory detector for high-performance liquid chromatography using polarization modulation. Anal. Sci 24: 361-364

---

## 日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2007 年	0	1(0)	0	1(0)
2008 年	0	2(0)	1(1)	3(1)

計	0	3(0)	1(1)	4(1)
---	---	------	------	------

- 早川和一(2007) 経気道曝露化学物質とヒトの健康, 薬学雑誌, 127 (3), 429-436
- 早川和一(2007)鳥羽 陽, 亀田貴之, 唐 寧, 分析化学総説: 有害性ニトロ多環芳香族炭化水素類を対象とする分析法の開発と環境動態解析, 分析化学, 56 (11), 905-920
- 早川和一(2008) 唐 寧, 鳥羽 陽, 亀田貴之, 東アジアの有害大気汚染—多環芳香族炭化水素とニトロ多環芳香族炭化水素—, ぶんせき, (6), 278-284
- 戸次加奈江, 唐 寧, 鳥羽 陽, 早川和一 (2008) PAH, NPAH, 変異原性および活性酸素種生成能から見た北九州と鉄嶺の大気汚染の比較. 産業医科大学雑誌, 30 (1), 39-45
- 早川和一 (分担執筆) (2008) 地球温暖化のしくみと対策, 金沢大学共通教育大学・社会生活論テキスト編集会議編「知的キャンパスライフのすすめ—スタディ・スキルズから自己開発へ—」, 学術図書出版社, p121-126

### 学会の主催

- 2008年9月17日～19日 第49回大気環境学会年会 (年会長 早川和一)
- 2008年6月28,29日 アジアにおける汚染化学物質の研究と若手育成の国際拠点網の構築 (平成20～22年度) 第1回シンポジウム「東アジアにおける大気, 海洋汚染の現状と課題」(コーディネーター 早川和一)

### 学会誌の発行

- Asian Journal of Atmospheric Environment, Kazuichi Hayakawa (Editor in Chief in Japan)

### 学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007年	3(0)	10(6)	0	27(14)	40(20)
2008年	3(0)	3(1)	7(0)	23(12)	36(13)
計	6(0)	13(7)	7(0)	50(26)	76(33)

### 共同研究

- ワシントン大学 Christopher Simpson ディーゼル排ガスの人体曝露指標を開発するための研究
- 復旦大学 Qing Wu 中国の大気汚染と小学生の曝露実態調査に関する国際共同研究

- 瀋陽 CDC Lijun Dong 中国の大気汚染と小学生の曝露実態調査に関する国際共同研究
- 小松電子株式会社 有害ガス発生成成分分析及び熱によるガス分解確認

## 科学研究費

- 2007年（平成19年度）文部科学省 平成14年度COEプログラム（複合領域） 早川和一（拠点リーダー）、鳥羽 陽（事業推進担当者）  
「環日本海域の環境計測と長期・短期変動予測ーモニタリングネットワークの構築と人為的影響の評価ー」（継続）
- 2007年（平成19年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究A 早川和一（代表）、鳥羽 陽（分担）、亀田貴之（分担）、唐 寧（分担）  
「環日本海都市の多環芳香族炭化水素／ニトロ多環芳香族炭化水素の発生と曝露の国際比較」（継続）
- 2007年（平成19年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 萌芽研究 早川和一（代表）、鳥羽 陽（分担）、唐 寧（分担）  
「多環芳香族炭化水素類の内分泌攪乱作用に関する戦略研究」（新規）
- 2007年（平成19年度）日本学術振興会 日ロ科学協力事業共同研究 早川和一（代表）、鳥羽 陽（分担）、亀田貴之（分担）、唐 寧（分担）  
「東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の大気・海洋汚染」（継続）
- 2007年（平成19年度）厚生労働省 がん研究助成金 鳥羽 陽（分担）  
「新規化学発がん要因の検索とその生物活性」（継続）
- 2007年（平成19年度）環境省（日本公衆衛生協会委託）鳥羽 陽（分担）  
「環境中の変異原性物質に関する調査研究，ニトロアレーンに対するヒトばく露量測定法の開発」（継続）
- 2007年（平成19年度）環境省（ExTEND2005 基盤的研究フェージビリティースタディ研究 早川和一（代表）、鳥羽 陽（分担）、唐 寧（分担）  
「燃焼排ガスに含まれる多環芳香族炭化水素類の内分泌かく乱作用の評価」（継続）
- 2008年（平成20年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究A 早川和一（代表）、鳥羽 陽（分担）、亀田貴之（分担）、唐 寧（分担）  
「環日本海都市の多環芳香族炭化水素／ニトロ多環芳香族炭化水素の発生と曝露の国際比較」（継続）
- 2008年（平成20年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 萌芽研究 早川和一（代表）、鳥羽 陽（分担）、唐 寧（分担）  
「多環芳香族炭化水素類の内分泌攪乱作用に関する戦略研究」（継続）

- 2008 年（平成 20 年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 A 唐 寧（分担）  
「砂漠上空の砂塵とバイオエアロゾルの混合状態に関する野外研究：気球による直接採集」（新規）
- 2008 年（平成 20 年度）文部科学省 科学研究費補助金 若手研究 B 亀田貴之  
「黄砂粒子表面において生成するニトロ化多環芳香族炭化水素の反応機構と環境動態の解明」（新規）
- 2008 年（平成 20 年度）日本学術振興会 若手研究者交流支援事業一東アジア首脳会議参加国からの招へいー 早川和一（コーディネーター），鳥羽 陽（受入研究者）  
「東南アジアの環境保全を目的とする若手研究者ネットワークの構築」（新規）
- 2008 年（平成 20 年度）日本学術振興会 アジア・アフリカ学術基盤形成事業 早川和一（日本側コーディネーター）  
「東アジアにおける汚染化学物質の研究と若手育成の国際拠点網の構築」（新規）
- 環境省（ExTEND2005 基盤的研究フュージビリティースタディ研究 早川和一（代表）  
「多環芳香族炭化水素類の内分泌かく乱作用の構造活性相関に基づく魚鱗の化学物質スクリーニング法に関する研究」（新規）
- 2008 年（平成 20 年度）厚生労働省 がん研究助成金 鳥羽 陽（分担）  
「新規発がん要因の検索とヒト発がんへの関与に関する研究」（新規）
- 2008 年（平成 20 年度）独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構産業技術研究 鳥羽 陽  
「バイオマーカーを用いる燃焼排ガスの人体曝露診断法の開発」（継続）

## その他

- 2007 年（平成 19 年度）（財）住友財団 環境研究助成 亀田貴之  
「黄砂表面での反応により生成する有害有機化学物質に関する研究」
- 2007 年（平成 19 年度）（独）科学技術振興機構 地域イノベーション創出総合支援事業・重点地域研究開発推進プログラム 平成 19 年度「シーズ発掘試験」 早川和一  
「PAH 類を様態別に測定出来る装置の開発」
- 2007 年（平成 19 年度）（財）日本自動車研究所 2 件 早川和一（代表），亀田貴之（分担），唐 寧（分担）  
「大気内反応により生成する多環芳香族化合物類の環境動態解析」「大気粒子中の PAHs/NPAH 分析」
- 2007 年（平成 19 年度）金沢大学重点研究経費 一般研究推進 鳥羽 陽  
「バイオマーカーを用いる燃焼排ガス曝露評価法の開発」

- 2007 年(平成 19 年度) 金沢大学重点研究経費 海外共同研究 早川和一  
「アジア大陸で発生する多環芳香族炭化水素類の長距離輸送と反応に関する日中韓共同研究」
- 2007 年(平成 19 年度) 日本水環境学会功労賞受賞 (早川和一)
- 2008 年(平成 20 年度) (財)鉄鋼業環境保全技術開発基金 2008 年度研究助成 (一般研究助成)  
早川和一  
「日本海域における有機エアロゾルの長距離輸送と変質反応に関する研究」
- 2008 年(平成 20 年度) (財)日本自動車研究所 2 件 早川和一 (代表), 亀田貴之 (分担), 唐寧 (分担)  
「大気内光反応により生成する 1-ニトロピレン水酸化体の内分泌かく乱作用および環境動態解析」「大気粒子中の PAH/NPAH 分析」
- 2008 年(平成 19 年度) 金沢大学重点研究経費 若手育成 亀田貴之  
「大気内反応により生成する内分泌かく乱物質の反応機序と環境動態の解明」
- 2008 年(平成 19 年度) 金沢大学重点研究経費 一般研究推進 鳥羽 陽  
「バイオマーカープロファイリングによる大気汚染曝露と健康リスクの網羅的解析法の開発」
- 2008 年(平成 20 年度) 日本薬学会 Journal of Health Science 2007 Best Paper Award 受賞 (早川和一)

博士後期課程 生命科学専攻 生理活性物質科学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

## 活性相関物理化学 Physical Chemistry

**沿革** 1967年、薬学部製薬化学科に薬品物理化学講座が設置され、細谷東一郎が初代教授に就任した。1976年、細谷東一郎が千葉大学薬学部に転出したため、東京大学薬学部から伊藤道也が第二代教授に着任した。1996年の組織改革に伴い、研究室名を活性相関物理化学研究室に改称した。1997年に中垣良一が昇任して今日に到る。

**教育** 博士後期課程 「活性分子物性論」、「活性分子反応論」、「活性分子動力学」、「活性分子構造論」を担当している。博士論文の研究指導のほか、セミナー（演習）を通して研究指導を行っている。博士前期課程 「応用構造解析学」、「励起分子構造論」、「活性相関分子科学」の講義を担当している。セミナー（演習）や定期的な実験報告、論文紹介などを通して研究指導を行っている。

**総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 2年次の前期から4年次前期までに、「物理化学Ⅰ」、「物理化学Ⅱ」、「物理化学Ⅲ」、「環境物理分析科学」の講義、実習「測定法と分析法を学ぶⅡ」を担当している。この他に、1年次の前期において「化学Ⅰ」、「初学者ゼミ」、「医薬保健学基礎」の講義を担当している。また、3年次後期の創薬科学類の学生に対して実習「ラボローテーションⅡ」を分担している。講義内容は、主として化学結合論、反応速度論、化学熱力学、構造解析に対応しており、実習の内容は分光測定、放射線計測、反応速度、コロイド化学などから構成されている。研究室配属後の学生に対しては、「創薬科学研究Ⅰ、Ⅱ」、「薬学研究Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ」を課している。

**研究** 反応性の制御において重要な役割を演ずる官能基や構成要素に着目して、反応機構の解明、反応性の制御について研究している。手法としては、合成、構造解析、物性評価、理論計算などを行っており、創薬科学に関する幅広い研究背景が学べるような環境を整備している。

### A) 二官能性鎖状分子の光化学、反応性と反応機構

メチレン鎖の両末端に異なる芳香族骨格や官能基を連結させた二官能性鎖状分子では、分子内反応に特有の反応性を示すことがある。一般に、メチレン鎖の末端部位に反応に関与する官能基（芳香族骨格）をもつ分子内反応系と対応する芳香族化合物から成る分子間反応系の間には良い対応関係がある。光照射により反応が進行する場合、反応に関与する官能基や反応部位の配向や距離が分子間反応系と分子内反応系とで完全に一致するわけではないので、全く対応のつかない分子内反応

生成物が得られることがある。メチレン鎖の鎖長によって分子内の反応経路が切り替わる例も知られている。ニトロ芳香族骨格とアニリノ基またはアルキルアミノ基を数個のメチレン基で連結させた化合物について、光求核置換反応と光酸化還元反応を研究している。

#### B) 芳香族ニトロ化合物の光ニトロ-ニトリト転位

芳香族ニトロ化合物，例えば9-ニトロアントラセンは光照射によりアントロンに変化する。反応途中では，ニトロ-ニトリト転位により9-ヒドキシアントラセンが生成するものと考えられている。4-フルオロニトロベンゼンのベンゼン溶液に光照射すると，ニトロ-ニトリト転位により生じたと考えられる亜硝酸フェニルの分解生成物（フェノール誘導体）が生成してくる。現在のところ，光誘起ニトロ-ニトリト転位の初期過程については，次の2つの反応機構が提案されているが，確定的なことは知られていない。

(1) 励起状態においてニトロ基から二酸化窒素が脱離して， $\cdot\text{NO}_2$ ラジカルとフェニルラジカルから成るラジカル対が生成する（前期解離機構）。

(2) スピロ型3員環を経由する機構。

(2) の機構で生じるニトリト体（亜硝酸エステル）は直ちに分解して $\cdot\text{NO}$ ラジカルとフェノキシラジカルになる。このため，芳香族ニトロ化合物は，潜在的に $\cdot\text{NO}$ ラジカルを放出する前駆物質と見なされている。

#### C) 残留性有機汚染物質の分光光学と量子化学計算

ポリ塩化ビフェニル（PCBs）はコプラナー同属体とノンプラナー同属体に分類でき，前者が後者より一般に生体毒性が強い。コプラナーおよびノンプラナー同属体の電子スペクトルと分子構造の相関に着目し，時間分解発光スペクトルを測定している。いくつかのノンプラナー同属体では，エネルギーが接近した $^3(\pi\pi^*)$ と $^3(\pi\sigma^*)$ からの発光と帰属される二重リン光スペクトルを見出した。SAC-CI法で $^3(\pi\sigma^*)$ のポテンシャルエネルギー曲線を計算している。

#### D) 生理活性物質の分光光学および量子化学計算

1-ヒドロキシインドールおよび1-メトキシインドールは，トリプトファン関連化合物およびその代謝物と同じく生理活性物質と考えられる。時間依存密度汎関数理論計算により，これらの化合物の紫外吸収スペクトルおよび1-ヒドロキシインドールの二重蛍光性をうまく説明できた。

生理活性な1-メトキシトリプタミンの5位に電子供与性のメトキシ基が置換した化合物は傾向性であるが，電子求引性のニトロ基が置換すると無蛍光性になる。ニトロ基の強い摂動で，主にニトロ基に局在する分子軌道（MO）が著しく安定化して最低空軌道（LUMO）となり，メトキシ置換体のLUMOと同じタイプのMOがLUMO+1となる。最低励起一重項状態では最高被占軌道から

LUMO への電子配置の寄与が大きい。ニトロ置換体の無蛍光性はニトロ基局在 MO に因ることが明らかとなった。

#### E) フォトクロミック化合物の物性研究

光によって物質の色が可逆的に変化する現象をフォトクロミズムと言う。このような性質をもった物質は光記憶媒体や液晶モニタなどへの実用化が期待されている。フォトクロミック化合物のジニトロベンジルピリジン誘導体を合成し、フォトクロミズムと分子構造との関係を検討している。

研究内容のキーワード：芳香族ニトロ化合物，理論計算，フォトクロミズム，光反応，反応性制御

---

#### 教員リスト

教授：中垣 良一

准教授：徳村 邦弘

助教：福吉 修一

#### 大学院学生数

博士後期課程 1名 (社会人)

博士前期課程 1名

#### 外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2007年	5(3)
2008年	1(0)
計	6(3)

1) Tokumura T, Imai K, Hayashi A, Ida T, Somei M (2007) Substituent Effects on Ultraviolet Absorption Spectra of 5-Substituted N<sub>b</sub>-Acetyl-1-methoxytryptamines Studied by Density Functional Theory Calculations. *Heterocycles* 73:275-287

2) Takahashi K, Watanabe T, Kohtani S, Nakagaki R (2007) Photochemistry of Large Ring 2-Phenylcycloalkanones in the Presence of Molecular Oxygen. *J Photochem Photobiol A* 186:290-297

3) Kitamura N, Fukagawa T, Kohtani S, Kitoh S, Kunimoto K, Nakagaki R (2007) Synthesis, Absorption, and Fluorescence Properties and Crystal Structure of 7-Aminocoumarin Derivatives. *J Photochem Photobiol A* 188:378-386

4) Kohtani S, Inaoka Y, Hayakawa K, Nakagaki R (2007) Degradation of Benzo[a]pyrene Using TiO<sub>2</sub> and Ag-loaded BiVO<sub>4</sub> Photocatalysts: Evaluation by the Ames Mutagenicity Assay. J Adv Oxid Technol 10:381-386

5) Takahashi K, Nakagaki R, Kohtani S (2007) Magnetic Field and Mehtylene Chain Length Effects on Photochemistry of Bichromophoric Chain Species Containing 7-Nitro-2-fluorenyloxy and Anilino Chromophores. J Photochem Photobiol A 191:81-90

6) Kohtani S, Yoshida K, Maekawa T, Kudo A, Miyabe H, Nakagaki R (2008) Loading Effects of Silver Oxides upon Generation of Reactive Oxygen Species in Semiconductor Photocatalysis. Phys Chem Chem Phys 10:2986-2992

### 日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2007年	0	0(0)	0	0(0)
2008年	1	0(0)	0	1(0)
計	1	0(0)	0	1(0)

### 学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007年	0(0)	1(1)	0	3(1)	4(2)
2008年	0(0)	0(0)	0	2(1)	2(1)
計	0(0)	1(1)	0	5(2)	6(3)

### 共同研究

- 兵庫医療大学 甲谷 繁 光触媒反応
- 金沢大学 国本 浩喜 有機化合物の X 線結晶構造解析
- ドイツ マックスプランク研究所 K. Zacchariasse DMABN 二重蛍光の機構

### 科学研究費

- 2007 年（平成 19 年度）文部科学省科学研究費 基盤研究(C) 中垣 良一  
「半導体光触媒が放出する活性酸素の発生量に対する磁場効果」（継続）
- 2008 年（平成 20 年度）文部科学省科学研究費 基盤研究(C) 中垣 良一  
「ジニトロベンジル基をもつ複素環化合物の光反応」（新規）

博士後期課程 生命科学専攻 生理活性物質科学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

## 機能性分子設計学 Synthetic Organic Chemistry

**沿革** 1967年(昭和42年),薬学部製薬化学科に「薬品合成化学講座」が設置された。2002年(平成14年),薬学科と製薬化学科が総合薬学科に改組されると同時に創薬科学講座「機能性分子設計学」分野となり,2008年(平成20年),金沢大学医薬保健研究域薬学系機能性分子設計学研究室となった。

**教育** **博士後期課程** 自然科学研究科生命科学専攻の総合科目として「生理活性物質科学概論」を,同専攻生理活性物質科学講座の授業科目として「反応活性中間体化学」,「最新有機反応機構論」,「高エンナンチオ制御合成化学」および「軌道対称性理論と有機合成」を分担している。当研究室所属の院生は,学外では,「日本薬学会年会」および「日本薬学会北陸支部例会」や日本薬学会化学系薬学部会主催の「反応と合成の進歩シンポジウム」および有機合成化学協会関西支部主催の「北陸セミナー」等に積極的に参加し,研究内容を発表している。また,学内では,博士論文の研究指導を受け,また,自然科学特別研究・演習として毎週3回,約2時間の勉強会を行っている。勉強会の内容は,他の研究者・院生の研究成果を討論しあうこと,未知の有機化学をさぐること,など多岐にわたっている。**博士前期課程** 自然科学研究科生命薬学専攻創薬科学講座の授業科目として「薬品合成化学」と「精密合成化学」を分担している。当研究室所属の院生は,博士後期(博士)課程の院生と同じように,学会に積極的に参加し,研究内容を発表している。また,学内では,修士論文の研究指導を受け,生命薬学演習として,博士後期(博士)課程の院生と同じように勉強会を行っている。**創薬科学類** 専門科目の授業科目として,2年次前期には「有機化学Ⅲ」と「有機化学演習Ⅲ」を,2年次後期には「有機化合物の扱い方を学ぶ」を分担し,学生に,有機化学の基礎を学んでもらおうとしている。3年次後期には「創薬科学」および「ラボローテーションⅠ」を,4年次前期には「創薬合成科学」と「創薬科学研究Ⅰ」を,4年次後期には創薬科学研究Ⅱ」を,4年次通年で「創薬科学演習」を分担し,学生に,有機化学の面白さを伝えている。さらに,博士課程に進学してより高度な有機化学者になることを薦めている。**薬学類** 専門科目の授業科目としては,3年次後期の「創薬科学」までは創薬科学類と同じであり,4年次後期に「薬学研究Ⅰ」を,5年次前期と後期に,それぞれ「薬学研究Ⅱ」と「薬学研究Ⅲ」を,6年次通年に「薬学研究Ⅳ」と「総合薬学演習」を分担し,学生に,課題探求力および問題解決力に優れた薬剤師になるよう教育をしている。また,博士課程に進学してより高度な薬剤師となることを薦めている。

**研究** 当研究室は典型的な有機化学の研究室のひとつであり、有機合成に関することなら何でも行う。基本的には、新しい高選択的合成反応を開発し、それらを医薬品等生理活性化合物の合成に応用することを目的とする。高選択的合成反応の中には新しい複素環化合物合成も含まれる。また、生理活性化合物の中には天然有機化合物も含まれる。「硫黄原子に隣接する炭素陽イオンを用いる炭素-炭素結合生成反応」を補足することから始まった「ラジカル種を用いる炭素-炭素結合生成反応」においては、種々のラジカル環化反応様式を見出し、含窒素複素環化合物・テルペン類の新しい合成法を明らかにしてきた。また、それらを医薬品・天然有機化合物等生理活性化合物の合成にも応用してきた。当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

#### A) ラジカルカスケードに関する研究

ラジカル種とアルケン（オレフィン）等不飽和基との反応、所謂ラジカル環化反応において、ひとつの環化反応によって生じたラジカル種をさらに別の環化反応に応用する研究、すなわち、ラジカルカスケードに関する研究を行っている。例えば、アリールラジカルのエナミドオレフィンへの 6-endo 選択的環化反応と、引き続く、生じた  $\alpha$ -アミドイルラジカルの 5-endo 環化反応を利用するピロロイソキノリン類の合成とアリールラジカルのエナミドオレフィンへの 7-endo 選択的環化反応と、引き続く、生じた  $\alpha$ -アミドイルラジカルの 5-endo 環化反応を利用するピロロゼンズアゼピン類の合成およびアルキルラジカルのエナミドオレフィンへの 7-endo 選択的環化反応と、引き続く、生じた  $\alpha$ -アミドイルラジカルの 5-endo 環化反応を利用するピロロアゼピン類の簡便な合成法を見出し、それぞれを、13a-methylphenanthroindolizidine 類, cephalotaxine, isostemonamide 等生理活性アルカロイドの合成に応用した。

#### B) 新しい合成手法の開発

有機合成化学では、新しい合成反応の開発と反応を組み合わせることで目的物を効率的に合成する合成経路の開発という2点が重要である。我々は、「新しい有機合成反応の開発」を中心課題として研究を行っている。そのアプローチの一つとして、自由な発想で生理活性天然有機化合物の全合成研究を行いながら新しい反応の探索を行っている。全合成研究にも様々なアプローチがあるが、我々にはできるだけチャレンジングな合成経路を選択し、全合成研究を行っている。このような全合成研究では、既存の反応では十分に目的を果たさない場合が多く、既存の反応に取って代わる合成反応を開発している。また、合成研究を行っている中で偶然見出される反応を、実用的なレベルの反応に展開していくことも行っている。最近、我々は顕著な抗菌活性をもつ platensimycin の形式全合成を達成したが、そのその中で、シクロブタノン活性化することによって、アルデヒド、ケトン、アリルシラン、シリルエーノールエーテルなどと新しい[4+2]型の環化付加反応が進行することを見出した。

研究内容のキーワード:ラジカルカスケード, アルカロイド, 一電子移動反応, 環化付加反応, 天然物合成

---

## 教員リスト

教授: 石橋弘行

准教授: 松尾淳一

助教: 谷口剛史

## 大学院学生数

博士後期課程 2名

博士前期課程 13名

## 外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2007年	6 (2)
2008年	12 (0)
計	18 (2)

1) Tamura O, Morita N, Takano Y, Fukui K, Okamoto I, Huang X, Tsutsumi Y, Ishibashi H (2007) Intermolecular Cycloaddition of Ethyl Glyoxylate O-tert-Butyldimethylsilyloxime with Alkenes. *Synlett* 2007: 658-660.

2) Matsuo J, Kawai H, Ishibashi H (2007) One-Pot Carbon-Carbon Bond Formation at the  $\beta$ -Position of Cyclic Ketones: Oxidative Michael Addition with Alkyl Malonates. *Tetrahedron Lett* 48:3155-3158.

3) Matsuo J, Tanaki Y, Ishibashi H (2007) One-Pot Oxidative Mannich-Type Reaction of Lactams with Alkyl Malonates. *Tetrahedron Lett* 48: 3233-3236.

4) Saito M, Matsuo J, Ishibashi H (2007) Stereoselective Synthesis of cis and trans-Fused 3a-Arylhydroindoles Using Cyclization of N-Vinyl  $\alpha$ -(Methylthio)acetamides: Synthesis of (-)-Mesembrane. *Tetrahedron* 63: 4865-4873.

5) Takeuchi K, Ishita A, Matsuo J, Ishibashi H (2007) Synthesis of 13a-Methylphenanthroindolizines Using Radical Cascade Cyclization: Synthetic Studies towards ( $\pm$ )-Hypoestestatin 1. *Tetrahedron* 63: 11101-11107.

6) Matsuo J, Okano M, Takeuchi K, Tanaka H, Ishibashi H (2007) A Practical Synthesis of

Enantiopure N-Carbobenzyloxy-N'-phthaloyl-cis-1,2-cyclohexanediamine by Asymmetric Reductive Amination and the Curtius Rearrangement. *Tetrahedron: Asymmetry* 18: 1906-1910.

7) Taniguchi T, Tanabe G, Muraoka O, Ishibashi H (2008) Total Synthesis of (±)-Stemonamide and (±)-Isostemonamide Using a Radical Cascade. *Org. Lett* 10: 197-199.

8) Taniguchi T, Yonei D, Sasaki M, Tamura O, Ishibashi H (2008) Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles Using Exo- and Endo-Selective Radical Cyclizations onto Enamides. *Tetrahedron* 64: 2634-1641.

9) Matsuo J, Tanaki Y, Ishibashi H (2008) One-Pot Oxidative Carbon-Carbon Bond Formation of 3-Benzylic and 3-Allylic Indoles with Carbon Nucleophiles. *Tetrahedron* 64: 5262-5267.

10) Ishibashi, Sasaki M, Taniguchi T (2008) Synthesis of (-)-Trachelanthamidine Using a Single Electron Transfer in 1,4-Dimethylpiperazine. *Tetrahedron* 64: 7771-7773.

11) Taniguchi T, Ishibashi H (2008) Total Synthesis of (±)-Stemonamide, (±)-Isostemonamide, (±)-Stemonamine, and (±)-Isostemonamine Using a Radical Cascade. *Tetrahedron* 64: 8773-8779.

12) Taniguchi T, Kawajiri R, Ishibashi H (2008) Role of 1,4-Dimethylpiperazine in Radical Cyclizations. *ARKIVOC* 2008:7-16.

13) Matsuo J, Kozai T, Nishikawa O, Hattori Y, Ishibashi H (2008) Oxazaborolidine-Catalyzed Enantioselective Reduction of  $\alpha$ -Methylene Ketones to Allylic Alcohols. *J Org Chem* 73: 6902-6904.

14) Matsuo J, Sasaki S, Tanaka H, Ishibashi H (2008) Lewis Acid-Catalyzed Intermolecular [4+2] Cycloaddition of 3-Alkoxybutanones to Aldehydes and Ketones. *J Am Chem Soc* 130: 11600-11601.

15) Morita N, Fukui K, Irikuchi J, Sato H, Takano Y, Okamoto I, Ishibashi H, Tamura O (2008) Intermolecular Cycloaddition of N-Boranonitrone with Alkenes. *J Org Chem* 73: 7164-7174.

16) Matsuo J, Takeuchi K, Ishibashi H (2008) Stereocontrolled Formal Synthesis of (±)-Platensimycin. *Org Lett* 10: 4049-4052.

17) Taniguchi T, Ishibashi H (2008) Short Synthesis of (-)-Cephalotaxine Using a Radical Cascade. *Org Lett* 10: 4129-4131.

18) Matsuo J, Sasaki S, Hoshikawa T, Ishibashi H (2008) Diels-Alder Reaction of Eight-Membered Cyclic Siloxydienes. *Tetrahedron* 64: 11224-11229.

---

## 学会発表

総数（うち学生筆頭）				
国際学会		国内学会		計
招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	

2007年	0(0)	2(0)	0(0)	14(6)	16(6)
2008年	1(0)	1(0)	1(0)	23(8)	26(8)
計	1(0)	3(0)	1(0)	37(14)	42(14)

## 共同研究

- 2007年度～2009年度（平成19年度～平成21年度）帝人ファーマ株式会社 24-オキソコレステロール類の新規不斉還元法の実用化研究

## 科学研究費

- 2007年度（平成19年度）文部科学省科学研究費 若手研究（B）松尾淳一  
「窒素—硫黄結合の特性を活用する実用的合成反応の開発」（新規）
- 2008年度（平成20年度）文部科学省科学研究費 若手研究（B）松尾淳一  
「窒素—硫黄結合の特性を活用する実用的合成反応の開発」（継続）

## その他

- 2007年度（平成19年度）金沢大学学長戦略経費 中核的教育研究拠点形成 石橋弘行「がん分子標的治療法開発のための基盤形成」
- 2007年度（平成19年度）金沢大学学長戦略経費 若手育成 松尾淳一 「究極のアルコール酸化法を目指して：立体障害の大きなアルコールの効率的酸化法の開発」
- 2007年度（平成19年度）薬学研究奨励財団 研究助成金 松尾淳一 「穏和な酸化的活性化による効率的合成反応の開発」
- 2008年度（平成20年度）金沢大学学長戦略経費 若手育成 松尾淳一 「新しい二極性活性種の発生とその合成反応への応用」
- 2008年度（平成20年度）第一三共研究企画賞（2008）松尾淳一 「1,4-双極性活性種を活用する新しい環化付加反応の開発」
- 2008年度（平成20年度）サントリー生物有機科学研究助成 松尾淳一 「新しい1,4-双極性活性種を用いる環化付加反応の開発およびその生理活性物質合成への応用」
- 2008年度（平成20年度）上原記念生命科学財団 研究奨励金 松尾淳一 「次世代抗菌剤プラテンシマイシンの立体選択的不斉全合成」

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座  
博士前期課程 医療薬学専攻 医療薬学講座

## 国際保健薬学 Drug Management and Policy

**沿革** 2000年 自然科学研究科医療薬学専攻国際保健薬学研究室は木村和子の就任に始まる。  
2008年 医薬保健研究域薬学系国際保健薬学研究室となる。

**教育** **博士後期課程** 分子作用学講座において「国際社会薬学」、「医療経済学」「社会薬学」、  
「医療人類学」の講義を担当している。所属の院生を日本薬学会、国際保健医療学会等に参加させ、  
研究内容を発表させている。「自然科学特別研究」として、博士論文の研究指導のほか、「自然科学  
特別演習」として毎週1回、約2時間勉強会を行っている。内容は国際保健薬学、社会疫学、医薬品  
管理政策学、社会薬学、分析学の論文抄読や、各自が最近の研究成果を発表し、全員で討議している。  
**博士前期課程** 「医薬品安全性学」と「国際保健薬学」、「社会疫学」の講義を担当している。「課題  
研究」として修士論文の研究指導を行っている。また「医療薬学演習」として抄読会、成果発表会  
を行っている。 **総合薬学科／薬学類・創薬科学類 講義**：1年前期には「大学社会生活論」で  
「薬物問題を考える」を全学類対象に講義しているほか、「初学者ゼミ」で「くすりと社会」を薬  
学類・創薬科学類に講義している。3年後期は薬学類の「薬事関係法規」、「薬剤疫学」を担当、「薬  
局経営論(2008のみ)」を分担した。4年前期薬学類の「国際保健薬学」及び「医薬品経済学」講  
義を担当し、創薬科学類の「基礎創薬論」を分担している。 **実習, 演習**：4年前期薬学類の「臨床  
薬学演習 II」並びに4年後期薬学類の実務実習事前学習「医療における薬を学ぶ III」及び「薬  
物治療演習」を分担している。薬学類5年生6年生の薬局実習、病院実習の分担研究室である。認  
定実務実習指導薬剤師養成のためのワークショップを分担した。薬学部への6年制導入の準備作  
業を分担した。 **研究指導**：薬学類4, 5, 6年生の「薬学研究 I, II, III, IV」で研究指導を分担し  
ている。

**研究** 医薬品、医療機器の管理、政策に関する事象を調査研究し、国内外の政府・薬事当局等の講ず  
る諸施策の科学的根拠となる情報の提供に努めている。具体的な研究内容は次の通りである。

### 1. 偽造医薬品（カウンターフィットドラッグ）及び不良医薬品（サブスタンダードドラッ グ）の蔓延実態調査研究

偽造医薬品が国際的に大きな問題となり IMPACT など取組み体制が整備されたが、その実態  
を示す科学的データは極めて少ない。医薬品流通市場から収集した医薬品の真正性確認方法を

製造販売業者、薬事当局の協力の下に確立し、2003-5 年ラオスにおいて (JICWELS Combating Counterfeit Drug Project) , 2004-2005 年はコートジボワール(科研 B 海外)において調査研究を進めた。2006-2009 年はカンボジアにおいて実態調査と影響因子の解析を行った (JPMA /MOH Project of Combating Counterfeit Medicines in Cambodia)。不良医薬品(規格外医薬品)についても併せて調査し、偽造医薬品よりもさらに深刻な状況であることを実証した。

## 2. 医薬品・医療機器の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究

インターネットを通じて外国医薬品等を個人輸入することが容易になっているが、有害物の含有等による健康被害も報じられている。医薬品・医療機器の個人輸入に関する消費者実態調査、試買による保健衛生実態調査と品質試験並びにネット販売の国際規制の調査研究を行っている。試売調査では禁止品、無許可製造品、出所不明説明書、虚偽申告、未承認医薬品の広告、大量販売など保健衛生上多くの問題が検出された。

## 3. 一般用医薬品の販売者向け情報の充実にに関する研究

一般用医薬品の販売制度が改正され、第一類医薬品には情報提供義務、第二類医薬品には情報提供努力義務が課された。これらの義務を果たす情報環境が整っているか薬剤師、登録販売者の調査を通じて明らかにする。

## 4. HIV/AIDS 検査相談体制に関する研究

ネットを通じて個人輸入される我が国未承認の HIV 自己検査キットについて試買、及び消費者実態調査により保健衛生上の観点から調査研究している。偽造品、詐取品、虚偽表示、使用法不鮮明、カウンセリングの欠如など多くの問題を抱えている。

**研究内容のキーワード：** 偽造医薬品 (カウンターフィット薬) , 不良医薬品, 薬事制度, 個人輸入, HIV

---

### 教員リスト

教授：木村和子

准教授：奥村順子

助教：本間隆之

### 大学院学生数

博士後期課程 2名

博士前期課程 7名

## 外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2007年	4(0)
2008年	0
計	4(0)

- 1) Okumura J, Kai T, Zinatul H, Fadrial K, Kimura K, Yamamoto Y (2007) Anti-microbial resistant Gram negative bacilli in water in Banda Aceh: For rational antibiotic use for traumatic wound caused by tsunami. *Prehospital and Disaster Medicine* 22: s126
- 2) Shirayama Y, Phompida S, Kuroiwa C, Miyoshi M, Okumura J, Kobayashi J (2007) Maintenance behavior and long-lasting insecticide-treated nets (LLITNs) previously introduced into Bourapar district, Khammouane province, Lao PDR. *Public Health* 121: 122-29
- 3) Kimura K (2007) Development of a Methodology of Intensified Surveillance on Counterfeit Medicine. Contractual Report for WHO/WPRO, Manila: 1-28
- 4) Nishimura YH, Ono-Kihara M, Mohith JC, Ngmansun R, Homma T, Diclemente RJ, Lang DL, Kihara M (2007) Sexual behaviors and their correlates among young people in Mauritius: a cross-sectional study. *BMC Int Health Hum Rights* 2007 7:8.

## 日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2007年	1(0)	3(0)	7(0)	11(0)
2008年	0	0	6(0)	6(0)
計	1(0)	3(0)	13(0)	17(0)

- 1) 木村和子, JPMA/MOH カンボジアカウンターフィット薬対策プロジェクト, JPMA News Letter, 38-39, No.120, 2007年7月 <http://www.jpma-newsletter.net/cgi-bin/database.cgi>
- 2) 木村和子, 偽造医薬品が生みだすリスクー今, 加速する各国の撲滅対策, 月刊BAN, 54-56, 2007年5月20日発行, 通巻97号
- 3) 木村和子, 国際的に広がる偽造医薬品のリスク, ファイザーフォーラムNo.100
- 4) 木村和子, 国際的に広がる偽造医薬品のリスク, 文藝春秋, 229, 2007年5月1日発行, 第85

卷一第7号

- 5) 木村和子, 奥村順子, 本間隆之, 永井博人, 大澤隆志, 片岡祐太, 多賀允俊, 「JPMA/MOH Project of Combating Counterfeit Medicines in Cambodia 2006」, JPMA2006 年度報告書, 1-141, 2007 年 3 月 31 日
- 6) 木村和子, 奥村順子, 徳田貴裕, 本間隆之, 「HIV 自己検査キットの流通実態に関する調査研究」厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究 平成 18 年度研究報告書, 主任研究者 今井光信, 119-165, 2007 年 3 月 31 日  
<http://mhlw-grants.niph.go.jp/>
- 7) 木村和子, Janet Dunbrack, 林素子, 奥村順子, HIV/AIDS に対するカナダ政府の対応—1982 年から 2006 年の政策, プログラムと組織—, 20-48, 「先進諸国におけるエイズ発生動向, 調査体制, 対策の分析に関する研究」平成 18 年度研究報告書, 主任研究者 鎌倉光宏, 2007 年 3 月 31 日発行 <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>
- 8) 木村和子, 鶴田浩史, 日本の HIV/AIDS 対策, 49-75, 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業, 「先進諸国におけるエイズ発生動向, 調査体制, 対策の分析に関する研究」平成 18 年度研究報告書, 主任研究者 鎌倉光宏, 2007 年 3 月 31 日 <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>
- 9) 木村和子, 奥村順子, Janet Dunbrack, 鶴田浩史, 林素子, Billy Ho Chi On, HIV/AIDS 対策に関する研究—ブラジル, カナダ, 日本, タイ, 香港, サンフランシスコ市—, 18-33, 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業, 「先進諸国におけるエイズ発生動向, 調査体制, 対策の分析に関する研究」平成 16-18 年度総合研究報告書, 主任研究者 鎌倉光宏, 2007 年 3 月 31 日 <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>
- 10) 木村和子, Janet Dunbrack, 林素子, 奥村順子, HIV/AIDS に対するカナダ政府の対応—1982 年から 2006 年の政策, プログラムと組織—, 34-63, 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業, 「先進諸国におけるエイズ発生動向, 調査体制, 対策の分析に関する研究」平成 16-18 年度総合研究報告書, 主任研究者 鎌倉光宏, 2007 年 3 月 31 日 <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>
- 11) 本間隆之, 「全国の大学性を対象としたセルフメディケーション実態調査」平成 19 年度一般用医薬品セルフメディケーション調査研究・啓発事業等報告書, 財団法人一般用医薬品セルフメディケーション振興財団
- 12) 奥村順子, 西田祥啓, 木村和子, 能登半島震災を教訓とした高齢地域における災害時の慢性疾患治療薬供給のあり方, 社団法人 日本薬学会, 薬学雑誌, 123 (9) , 1275-1283, 2008
- 13) 木村和子, 奥村順子, 本間隆之, Mohiuddin Hussain Khan, 多賀允俊, 片岡祐太, 城光未希子, 正和愛, 藪下朋弘, 「JPMA/MOH Project of Combating Counterfeit Medicines in Cambodia 2007 and Supplement for 2006」, JPMA2007 年度報告書, 1-91, 2008 年 3 月 31 日
- 14) 木村和子, 鶴田浩史, 先進諸国における個別施策層に対するエイズ対策の研究, 24-37, 「先進

諸国におけるエイズ発生動向，調査体制，対策の分析に関する研究」平成 19 年度研究報告書，主任研究者 鎌倉光宏，2008 年 3 月 31 日 <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>

15) 木村和子，奥村順子，Viveca Urwitz，スウェーデンの HIV/AIDS 対策，38-66，「先進諸国におけるエイズ発生動向，調査体制，対策の分析に関する研究」平成 19 年度研究報告書，主任研究者 鎌倉光宏，2008 年 3 月 31 日 <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>

16) 木村和子，奥村順子，本間隆之，村田志乃，「HIV 自己検査キットの実態調査」厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究 平成 19 年度研究報告書，主任研究者 今井光信，128-137，2008 年 3 月 31 日 <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>

17) 奥村順子，西田祥啓，木村和子．「高齢地域における災害時の慢性疾患治療薬提供のあり方について」（金沢大学能登半島地震学術調査部会編 過疎・超高齢化地域での震災に関する総合的調査研究 ～金沢大学 平成 19 年度能登半島地震学術調査報告書～）145-56，2008.

## 学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007 年	2(0)	1(0)	1(0)	4(1)	8(1)
2008 年	0	0	0	0	0
計	2(0)	1(0)	1(0)	4(1)	8(1)

## 共同研究

- National Laboratory for Drug Quality Control, Cambodia, Nam Nivannam Prof. Dr & Tey Sovannrithm, JPMA/MOH Project of Combating Counterfeit Medicines in Cambodia, 2006-2009
- 同志社女子大学薬学部, 谷本 剛, 医薬品の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究
- 明治薬科大学, 古澤 康秀, 一般用医薬品の販売にあたっての情報提供のあり方に関する研究

## 科学研究費

- 1) 2007-2008 文部科学省平成 18 年度科学研究費補助金（若手 B），本間隆之，「アクションリサーチによる青少年の性に関するリスク認知尺度の開発とその評価」，（継続）
- 2) 2007 文部科学研究費補助金 特別研究促進費（突発災害），奥村順子（分担）「過疎・超高齢化地域での地震による生活被害実態の解明と人間・地域の復興のための調査研究」研究代表者 井上英夫，
- 3) 2007 文部科学研究費補助金（基盤研究（C）），奥村順子（代表），木村和子（分担），「インド

洋大津波緊急医療データに基づく抗生剤使用に関する研究」(継続)

## その他

- 2007 (平成 19 年度) 財団法人 一般用医薬品セルフメディケーション振興財団 本間隆之  
「全国の大学性を対象としたセルフメディケーション実態調査」
- 2007 財団法人 医療科学研究所, 委託研究, 「医薬品のインターネット販売の普及」木村和子
- 2007 厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 木村和子(分担)「先進諸国を中心とした海外におけるエイズ発生動向, 調査体制, 対策の分析」
- 2007-2008 日本製薬工業協会, 国際協力事業, JPMA/MOH Project of Combating Counterfeit Medicines in Cambodia 木村和子 (継続)
- 2007-2008 厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業- HIV 検査相談機会の拡大と質的充実に関する研究- 木村和子(分担)「HIV 自己検査キットの実態調査」(継続)
- 2008 厚生労働省科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 - 一般用医薬品の販売にあたっての情報提供のあり方に関する研究- 木村和子 (分担)  
「第一類一般用医薬品における薬剤師向け情報の充実に関する研究」

博士後期課程 生命科学専攻 生理活性物質科学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

## 資源生薬学 Medicinal Plant Resources

**沿革** わが国では大学設置基準第41条により、薬学部に薬用植物園の設置が義務付けられている。本学には昭和44年に薬用植物園研究施設が付設され、2年後に薬用植物園が設置された。本学部ではそれ以前から独自に薬用植物園を有しており、学部の敷地が移転するに従って園も移転し、昭和28年に宝町キャンパスに移転したが、道路拡幅工事などで縮小され、面積は3,170 m<sup>2</sup>になり、温室は26 m<sup>2</sup>で、薬学部付属の薬用植物園の中では最も小さいものであった。平成16年の薬学部移転に伴い、薬用植物園も角間地区に移転し、現在まだ管理棟や温室は完成していないが、面積は約39,000 m<sup>2</sup>を有し、キャンパス内の薬用植物園としては国内随一となり、現在は園の充実とともに大規模な薬草栽培研究を開始している。研究室としては、従来は助教授1名、助手1名の規模であったが、2002年から教授を含めた3人体制となり、薬用植物園研究室から資源生薬学研究室へと改名し、現在に至っている。

**教育** **博士後期課程** 生命科学専攻生理活性物質科学講座において、「細胞機能構造論」、「植物環境生理学」、「生物多様性解析論」および「機能分子生物学」の講義を担当し、とくに生物多様性に基因する生薬の品質のばらつき、その実態と問題点、生薬品質の分析方法、今後目指すべき研究方向などに重点を置いて教育している。演習においては、自身の研究テーマのほか、修士課程および学類生の卒業研究の指導をも課し、また定期的なゼミでは主導的立場で後輩の指導を課しているほか、海外における学術交流やシンポジウムなどにも積極的に参加させている。 **博士前期課程** 生命薬学専攻創薬科学講座において、「創薬資源学」と「生薬資源解析学」の講義を担当している。演習においては、研究室の定期的なゼミを開催して、豊富な資料を利用して生薬に関する基礎知識の習得に務めている。また、希望に応じて2年時には海外学術調査や市場調査に参加させ、世界的な視野を培えるよう教育している。また、学会やシンポジウムにおいて研究業績を積極的に発表させている。

**総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 2年時の「生薬学」、3年時の「東洋医学」および「生物有機化学」の講義、また3年次の実習『医療における薬を学ぶⅠ』を担当している。「生薬学」の名称は明治時代に加賀藩出身の大井玄洞が提唱した用語であり、生薬学発祥の地を自負して基礎から専門まで、実習をも含めて総合的な教育を行なっている。実習では薬用植物園内での耕作栽培実験を

も行なっている。「東洋医学」では中国医学、漢方の理論や薬物学のみならず、インド伝統医学アーユルヴェーダに関する講義も行い、広く伝統医学に関する知識が得られるような内容にしている。「生物有機化学」では、生体成分の化学構造および生体化学反応を学び、生物を研究する際に必要な基本的な知識の習得を目指している。また、「薬学英语演習Ⅲ」を分担教育している。4年次からの卒業研究では、DNA解析や組織培養を始めとする先端技術を駆使した研究のみならず、文献考証や市場調査など、基礎的知識の習得にも時間をかけている。研究室では個人の研究発表が毎週定期的に行なわれ、全員で討論会を行っている。また、大学院生主導による学生たちによる昼ゼミは関連知識の習得のみならず、自主性を培うのにも役立っている。 **その他** 教養教育では総合科目「ヒマラヤ風土記」をコーディネーターとして10年以上にわたって担当してきた。2009年にはその内容をまとめ、京都廣川出版社から単行本『ビスターリ・ヒマラヤ』を出版した。その他「薬の開発」や短期留学生に対するKUSEP科目「Nature of Japan –Environmental Monitoring and Preservation--」をも分担講義している。

**研究** 生薬に関する研究領域はきわめて広い。「栽培から DNA まで」をもつとくに、以下に示すような幅広い研究を行っている。(1) 本草考証学的研究：古文献をひもとき、個々の生薬の歴史的変遷を調査し、真の基源（使用すべき原植物や薬用部位）を追求する。(2) 組織形態学的研究：生薬の内部形態を検討することにより、肉眼では鑑別困難な生薬の鑑定方法を明らかにする。(3) 化学的研究：生薬の品質を含有する化学成分の種類や多寡によって検討する。(4) 栽培研究：より優れた薬用植物の栽培方法、品種選抜研究などを行う。(5) DNA 塩基配列の研究：生薬組織の断片やまた分類困難な植物群に由来する生薬では種の鑑別が困難なことが多い。そうした生薬の原植物の鑑別を DNA 塩基配列の特定領域の相違を利用して行なう。(6) 海外学術調査：世界各地で実験材料の最終を行っている他、各地で生薬市場調査を行ない、現在使用される生薬の基源を明確にするとともに、各伝統医学間の相互影響を研究している。以上の研究内容は実際には独立したものではなく、互いに関連した総合的なものである。当該期間内の主な成果を以下に示す。

#### (A) *Ephedra* 属植物（麻黄）に関する研究

これまでの海外学術調査において、*Ephedra*（マオウ属）植物資源は家畜により食害を受けている可能性があることを指摘してきた。そこで、家畜被害がない中国河北省における *E. sinica* の海岸自生地において、早春に地上部を刈り取るなどして検討した結果、当該年には開花結実せず、翌年の生長も著しく妨げられることが明らかになり、家畜による被害を実験的に明らかにした（文献 11）。ロシアブリアチアでの *Ephedra* 属植物資源の調査報告をした（文献 3）。ネパール産の *E. pachyclada* について木部の内部形態を観察し、高山帯への適応を組織学的に明らかにした（文献 7）。パキスタン産の *Ephedra* 属について、分子生物学的な多様性を解析した（文献 5）。分類学的に混乱

していると考えられる *E. intermedia* と *E. sinica* について植物地理分類学的に検討した結果、従来報告されてきた青海省産の *E. sinica* は *E. intermedia* の小型株を誤認したものであることを明らかにした（文献 12）。

### (B) 釣藤鉤に関する研究

釣藤鉤は日本薬局方ではアカネ科の *Uncaria* 属植物の茎の鉤であると規定し、脳血管拡張作用があることから、近年痴呆症の改善薬として期待されている。現在中国ではその原植物として数種の *Uncaria* 属が利用されるが、本草考証研究により正品はカギズラ *U. rhynchophylla* であることを明らかにし、さらに古来の薬用部位は鉤ではなく樹皮であったことを考証した（文献 19）。さらに、化学的研究により、鉤よりも樹皮の方が有意にアルカロイド含量が高いことを明らかにし、先の考証結果を補強した（文献 20）。

### (C) 木通の形態学的研究

日本薬局方では木通の原植物としてアケビ科のアケビとミツバアケビを規定している。日本各地で採集した同属植物の木質茎を外部および内部形態的に精査した結果、アケビとミツバアケビは外面の色や皮層の幅、コルク層の形態などが異なり、市場品の原植物を確証することができた。さらに、中間的な形質を有する一群については、両種の雑種とされるゴヨウアケビ由来であることが明らかになり、市場にゴヨウアケビが流通していることを初めて指摘した（文献 9）。

### (D) 本草考証学的研究

「独活」および「羌活」は共にセリ科植物に由来する漢方生薬で、類似する植物が多いことから、古来その原植物が混乱してきた。古来の正品を明らかにする目的で考証した結果、独活の古来の正品が羌独活と呼ばれ、後に羌活となり、黄色花であったという点から原植物は *Notopterygium incisum* などであったことを明らかにした（文献 17）。また、漢方生薬「山茱萸」の原植物については日・中の局方が共にミズキ科のサンシュユであるとしているが、牧野富太郎博士はこの説を疑問視してきた。今回精査した結果、古来の原植物はバラ科のシナミザクラであった可能性を示唆した（文献 21）。今後は薬効的に精査する必要がある。

### (E) 色彩計による生薬の品質評価研究

色彩計を利用した品質評価研究を行い、ゲンノショウコ中の有効性分とされるタンニン成分が色彩計により分析可能であることを示した（文献 2）。また、食品等にも使用される市販生薬類における二酸化硫黄の残留量が明度（L\*）及び彩度（C\*）と相関していることを明らかにし、色彩計により残留二酸化硫黄量が測定可能であることを示唆した（文献 18）。

## (F) アーユルヴェーダ薬の研究

アーユルヴェーダ薬「アーサワ」は、原料生薬に水や糖を加えて発酵させたアルコール製剤で、中国や日本における薬酒の製造方法（浸漬法）とは異なる。アーサワの特性を調査するため、生姜と大棗について規定通り作成したものと単にアルコールに浸漬したものについて揮発成分を比較した結果、アーサワでは Phenylethanol が顕著に多いこと、アルデヒド類が還元されることなど、浸漬法で製した薬酒とはかなり異なる成分的特徴を有することを明らかにした（文献8）。その他、痔瘻の手術糸クシャーストトラの改善研究を行った。

研究内容のキーワード：生薬、品質評価、DNA、漢方、アーユルヴェーダ

---

## 教員リスト

教授：御影雅幸

准教授：垣内信子

助教：毛利千香

## 大学院学生数

博士後期課程 6名

## 外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2007年	11(7)
2008年	5(2)
計	16(9)

1) Matsuyama K, Tatsukawa S, Kakiuchi N, Mikage M (2007) The effect of planting depth, disbudding, and root pruning on root weight and aconite alkaloid content of the tuberous root of aconite. J Nat Med 61:127-130

2) Anjiki N, Togashi M, Yoshimitsu M, Kawahara N, Mikage M (2007) Evaluation of the Crude Drugs by means of Colorimeter. Part 6. Correlation between the Color and Total Polyphenol Content of Geranium Herb. J Trad Med 24 :67-71

3) Kakiuchi N and Mikage M (2007) Collaborative Survey of Ephedra plants in Buryatia, Russia.

Newsletter of Himalayan Botany 39:1-7

4) Mikage M, Akiyama S, Ohba H and Ikeda H (2007) Collaborative research for plant resources in Primorsky Krai, Russia, in 2005. Newsletter of Himalayan Botany 39:8-12

5) Kakiuchi N, Inoue K, Kurita Y, Ohkubo K, Tsuda Y, Mikage M (2007) Survey of Ephedra resources in the Northern Areas of Pakistan and their genetic diversity. J Nat Med 61: 357-365

6) Atsumi T, Kakiuchi N, and Mikage M (2007) DNA Sequencing Analysis of ITS and 28S rRNA of *Poria cocos*. Biol Pharm Bull 30:1472-1476

7) Motomura H, Noshiro S and Mikage M (2007) Variable wood formation and adaptation to the alpine environment of *Ephedra pachyclada* (Gnetales: Ephedraceae) in the Mustang district, western Nepal. Annals of Botany 100: 315-324

8) Okutsu K, Yoshimitsu M, Kakiuchi N and Mikage M (2007) Differences in volatile compounds between tincture and Ayurvedic herbal liquor "Asava" made from ginger or jujube. J Trad Med 24:193-199

9) Tatsukawa S and Mikage M (2007) Studies of Mu-tong, *Akebiae Caulis* (2) Outer and inner morphologies of woody stems of *Akebia* plants growing in Japan and the botanical origin of Mokutsu produced in Japan. J Trad Med 24:200-208

10) Jin J-S, Zhao Y-F, Nakamura N, Akao T, Kakiuchi N, Min B-S, and Hattori M (2007) Enantioselective Dehydroxylation of Enterodiol and Enterolactone Precursors by Human Intestinal Bacteria. Biol Pharm Bull 30:2113-2119

11) Jin J-S, Kakiuchi N, and Hattori M (2007) Enantioselective Oxidation of Enterodiol to Enterolactone by Human Intestinal Bacteria. Biol Pharm Bull 30: 2204-2206

12) Fushimi N, Wang L, Ebisui S, Cai X Q and Mikage M (2008) Studies of Ephedra Plants in Asia. Part 4. Morphological differences between *Ephedra sinica* Stapf and *E. intermedia* Schrenk et C.A.Meyer, and the botanical origin of Ma-huang produced in the Province of Qinghai. J Trad Med 25:61-66

13) Mikage M, Hong H and Cai X Q (2008) Studies of Ephedra Plants in Asia. Part 5. The herbivory damage to Ephedra plants by livestock. J Trad Med 25 :108-111

14) Amakura Y, Yoshimura M, Mouri C, Mikage M, Kawahara N, Goda Y, and Yoshida T (2008) Convenient TLC-based Identification Test for the Crude Drug "Pogostemoni Herba". YAKUGAKU ZASSHI 128:1833-1837

15) Okada T, Mikage M and Sekita S (2008) Molecular Characterization of the Gymnosperm-Type Phenylalanine Ammonia-Lyase Gene from *Ephedra sinica*. Biol Pharm Bull 31:2194-2199

16) Wang Z-G, Ma C-M, Tang S-H, Xiao H, Kakiuchi N, Kida H, Hattori M (2008) Qualitative and quantitative analysis of *Swertia* herbs by high performance liquid chromatography-diode array detector-mass spectrometry (HPLC-DAD-MS). Chem Pharm Bull 56: 485-490

## 日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2007年	0	0	3(0)	3(0)
2008年	0	0	3(0)	3(0)
計	0	0	6(0)	6(0)

- 御影雅幸, 落盛 丹(2007) 独活・羌活の古来の正品原植物に関する史的考察. 薬史学雑誌 42:17-21
- 川原信夫, 安食菜穂子, 金益輝, 御影雅幸, 合田幸広 (2007) 食品等にも使用される市販生薬類の残留二酸化硫黄と明度 (L\*) 及び彩度 (C\*) との関係について. 日本食品化学雑誌 14:140-144
- 御影雅幸, 遠藤寛子(2008) 漢薬「釣藤鉤」の薬用部位に関する史的考察. 日本東洋医学雑誌 59:25-34
- 御影雅幸, 遠藤寛子, 香月茂樹, 垣内信子 (2008) 漢方生薬「釣藤鉤」の研究 (第2報)。薬用部位によるアルカロイド含量の相違. 日本東洋医学雑誌 59:279-285
- 御影雅幸, 二木結果里 (2008) 山茱萸の原植物に関する史的考察. 薬史学雑誌, 43:33-39

## 学会誌の発行

- 薬学雑誌 御影雅幸 (編集委員)

## 学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007年	0	0	1(0)	16(8)	17(8)
2008年	0	0	1(0)	7(4)	8(4)
計	0	0	2(0)	23(12)	29(5)

## 共同研究

- 北京大学 蔡少青 *Ephedra* 属植物に関する学際的研究

- 徳島文理大学 関田節子 *Ephedra* 属植物に関する学際的研究
- 国立医薬品食品衛生研究所 合田幸広, 川原信夫 生薬の品質評価研究
- 国立医薬品食品衛生研究所(種子島) 香月茂樹 釣藤鉤の化学的研究
- 東京大学 大場秀章, 池田博 有用植物資源の地理分類学的研究
- 国立科学博物館 秋山忍 有用植物資源の地理分類学的研究
- 森林総合研究所 能城修一 組織形態に関する研究

## 科学研究費

- 2007年(平成19年度)文部科学省科学研究費 基盤研究B 御影雅幸  
「マオウ科植物の形態ならびに成分化学的多様と種分類に関する調査研究」(代表・継続)
- 2008年(平成20年度)文部科学省科学研究費 基盤研究A 御影雅幸  
「マオウ属植物の多様性の解析と種分類に関する調査研究」(代表・新規)
- 2008年(平成20年度)文部科学省科学研究費 基盤研究A 御影雅幸  
「高解像度衛星データ活用のための東アジアの植生調査」(分担・新規)

博士課程 循環医科学専攻 機能性分子医薬学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

## 生体防御応答学 Molecular and Cellular Biochemistry

**沿革** 退官した大場義樹教授の後任として、1998年4月に中西義信が当時の薬学部生物薬品化学教室の教授となった。2001年4月に医学部大学院が部局化された際に、中西義信と平山(白土)明子(当時は講師)が配置換えとなって医学系研究科内に生体防御応答学分野が発足した。そして、2008年4月の学域・学類制の施行によって、医薬保健研究域薬学系の生体防御応答学研究室となるに至った。現在は、中西と平山(白土)(現准教授)に永長一茂(助教)を加えた3名の教員が同研究室に所属している。また、医学系研究科博士課程の大学院生3名、自然科学研究科修士課程の大学院生7名、及び薬学類・創薬科学類の卒業研究生3名が在籍している(平成21年4月現在)。

**教育 博士課程** 中西と平山(白土)は博士課程大学院では医学系研究科の専任であり、授業科目は「生体防御応答学特論」、「食細胞循環機構論」及び「細胞貪食論」を共同で担当する。さらに中西は、「循環医科学専攻 un-to-date セミナー」と大学院特別講義「生命科学関連の最新の話題に触れる」を開講し、また国際コースでの講義を分担担当している。**博士前期課程** 中西、平山(白土)及び永長は、修士課程大学院では自然科学研究科を担当する。授業科目は、中西を代表教員とする総合科目「生物系研究者へのキャリアパス」を平山(白土)、永長及び他の教員と合同で、さらに中西は「細胞機能と生体制御」、平山(白土)は「生体情報発現動態学」を、それぞれ開講している。**総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 中西と平山(白土)が共通教育科目(基礎科目)「生物学I」を開講し、さらに中西は「医薬保健学基礎」と「分子細胞生物学I」を、平山(白土)は「分子細胞生物学IV」を、それぞれ担当している。また、本研究室3人は他教員とともに学生実習「生物の取扱いを学ぶI」を担当している。

**研究** 研究室全体で自然免疫反応に関する研究に取り組んでいる。特に、細胞性応答の主役である細胞貪食に注目して、生体内に生じた要除去細胞が貪食される反応の仕組みと意義を調べている。平成19~20年度の期間においては、次のような研究成果が得られた。

### A) 哺乳類精子形成過程におけるアポトーシス精子形成細胞貪食の仕組みと意義

哺乳類の精子形成では、分化過程にある多くの精子形成細胞がアポトーシスを起こし、精巣内食細胞であるセルトリ細胞によって貪食除去される。この反応においては、セルトリ細胞の貪食受容

体である SR-BI が標的細胞表層のホスファチジルセリンを認識して貪食が誘導される。ホスファチジルセリンを認識した SR-BI が導く情報伝達経路を調べたところ、以下の経路が見いだされた：SR-BI の C 末端付近にアダプターの GULP が結合→MAP キナーゼの ERK と p38 が活性化→Rac1 が活性化→細胞骨格の再編成→貪食の誘導。

また、アポトーシス精子形成細胞貪食の前後でセルトリ細胞中のタンパク質を二次元電気泳動で比較したところ、貪食後に増加する 5 種類のタンパク質が見いだされた。これらは mRNA 量の増加も伴うことから、セルトリ細胞での遺伝子発現パターンが貪食によって変化すると考えられた。現在、これらのうち量的変化が顕著なタンパク質の遺伝子を破壊したマウスを作成して、精子形成への影響を調べている。

## B) 哺乳類での配偶子形成における免疫応答

環境中物質や医薬品として使われる化学物質には、雄性ホルモンの作用を抑制するものが含まれる。しかし、それらが精子形成に直接の影響を与えるかどうかは明らかではなかった。私たちは、精子形成の場である精細管内への顕微注入の技術を使い、抗雄性ホルモン物質として知られるフルタミド（抗がん剤として使われている）またはビクロゾリン（抗真菌剤として使われている）をマウスに投与した。その結果、両薬剤とも精子形成の進行を顕著に阻害することが分った。これは、抗雄性ホルモン物質が精巣毒性を有する事を示す。

妊娠不成立時の卵巣では次の排卵を促すために黄体が消失する。私たちは、この黄体退行と呼ばれる現象がアポトーシスを起こした黄体細胞が貪食されることで進行すると予想した。以前に私たちは、退行黄体で生産される単球遊走因子 MCP-1 の働きでマクロファージが黄体に移動し、黄体細胞を貪食することを示唆する結果を得た。そこで、退行黄体における MCP-1 の発現制御機構を調べたところ、転写因子 AP-1 の働きに依存して MCP-1 遺伝子の転写が誘導されることが示された。これにより私たちの仮説がさらに支持された。

## C) ショウジョウバエにおけるアポトーシス細胞貪食の仕組み

生体内でアポトーシスを起こした細胞は速やかに貪食除去される。この反応の迅速性と選択性は、アポトーシス細胞表層に出現した“目印分子”が食細胞の貪食受容体に認識されることで保証される。ショウジョウバエにおける貪食目印分子の同定がなされていなかったため、哺乳類で目印分子として知られるカルレティキュリンの役割を調べた。In vitro と in vivo の両方の貪食反応についてカルレティキュリンの発現を抑制すると、貪食程度が顕著に低下した。さらに、カルレティキュリンの存在は食細胞ではなくアポトーシス細胞に必要とされることも示された。以上により、カルレティキュリンがショウジョウバエでの初めての貪食目印分子として同定された。

#### D) 微生物感染細胞の貪食による感染症防御

以前に私たちは、インフルエンザウイルスに感染した細胞がアポトーシスを起こして、食細胞による貪食を受けるようになることを発見した。そこで、マウスを使って、この現象がインフルエンザの発症防止に役立つかを調べた。インフルエンザウイルスを経鼻的にマウスに感染させ、呼吸器への免疫細胞の集積と細胞貪食の程度を解析し、同時にインフルエンザ症状の経過を調べた。その結果、ウイルス感染細胞は呼吸器において好中球とマクロファージにより貪食されることが分った。さらに、貪食反応によりインフルエンザの症状が軽減されることも判明した。以上より、インフルエンザウイルス感染細胞がアポトーシスに依存して免疫細胞に貪食されることで、インフルエンザ発症が抑制されることが判明した。

生体に侵入した細菌は免疫細胞により貪食除去されることが知られるが、その反応の制御についてはまだよく分っていない。まず私たちは、自然免疫受容体として知られる Toll-like receptor 2 の関与を調べた。その結果、Toll-like receptor 2 を持たないマクロファージでは、貪食された黄色ブドウ球菌の殺菌が速まることが分った。これは、黄色ブドウ球菌が Toll-like receptor 2 を利用して生存期間を延長させることを示唆し、細菌による宿主免疫の乗っ取りの可能性が示された。

感染組織での産生増加が知られる生理活性物質のエンドカンナビノイド 2-アラキドノイルグリセロールとマンノース結合レクチンについて微生物貪食への関与を調べたところ、前者は真菌、後者は細菌の貪食を促進することがわかった。

研究内容のキーワード：自然免疫，貪食，感染症，アポトーシス，配偶子形成

---

#### 教員リスト

教授：中西義信

准教授：平山(白土)明子

助教：永長一茂

#### 大学院学生数

博士後期課程 3名

博士前期課程 7名

#### 外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2007年	5(4)

2008 年	4 (0)
計	9 (4)

1) Hashimoto Y, Moki T, Takizawa T, Shiratsuchi A, Nakanishi Y (2007) Evidence for phagocytosis of influenza virus-infected, apoptotic cells by neutrophils and macrophages in mice. *J Immunol* 178:2448-2457

2) Kakishima K, Shiratsuchi A, Taoka A, Nakanishi Y, Fukumori Y (2007) Participation of nitric oxide reductase in survival of *Pseudomonas aeruginosa* in LPS-activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 355:587-591

3) Kuraishi T, Manaka J, Kono M, Ishii H, Yamamoto N, Koizumi K, Shiratsuchi A, Lee B L, Higashida H, Nakanishi Y (2007) Identification of calreticulin as a marker for phagocytosis of apoptotic cells in *Drosophila*. *Exp Cell Res* 313:500-510

4) Nagaosa K, Kishimoto A, Kizu R, Nakagawa A, Shiratsuchi A, Nakanishi Y (2007) Perturbation of spermatogenesis by androgen antagonists directly injected into seminiferous tubules of live mice. *Reproduction* 133:21-27

5) Watanabe I, Ichiki M, Shiratsuchi A, Nakanishi Y (2007) TLR2-mediated survival of *Staphylococcus aureus* in macrophages: a novel bacterial strategy against host innate immunity. *J Immunol* 178:4917-4925

6) Nagaosa K, Aikoshi I, Hasegawa Y, Nakanishi Y (2008) Activator protein 1-mediated expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured rat luteal cells. *Mol Reprod Dev* 75:1077-1084

7) Nakanishi Y, Hashimoto Y, Takizawa T, Shiratsuchi A (2008) Mechanisms and consequences of phagocytosis of influenza virus-infected cells. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 7:97-100

8) Shiratsuchi A, Watanabe I, Ju J-S, Lee B L, Nakanishi Y (2008) Bridging effect of recombinant human mannose-binding lectin in macrophage phagocytosis of *Escherichia coli*. *Immunology* 124:575-583

9) Shiratsuchi A, Watanabe I, Yoshida H, Nakanishi Y (2008) Involvement of cannabinoid receptor CB2 in dectin-1-mediated macrophage phagocytosis. *Immunol Cell Biol* 86:179-184

## 日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2007 年	0	0 (0)	0	0 (0)
2008 年	0	1 (0)	0	1 (0)

計	0	1(0)	0	1(0)
---	---	------	---	------

○ 中西義信 (2008) 感染症をめぐる宿主の応答と微生物の戦略. ドージンニュース 126 : 1-5

## 学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007年	2(0)	3(0)	4(0)	8(6)	17(6)
2008年	2(0)	3(2)	1(0)	7(3)	13(5)
計	4(0)	6(2)	5(0)	15(9)	30(11)

## 共同研究

- 金沢大学 福森義宏 免疫細胞と細菌との相互作用に関する研究
- 金沢大学 浅野雅秀 アポトーシス精子形成細胞の貪食除去の意義に関する研究
- 金沢大学 多久和陽 マクロファージによる異物貪食時でのGタンパク質の役割に関する研究
- 東京大学 関水と久 自然免疫における細菌の貪食除去の仕組みに関する研究
- 香川大学 上田夏生 エンドカンナビノイドによる貪食制御に関する研究
- 釜山国立大学 李福律 自然免疫による感染症防御に関する研究
- ハノイ医科大学 Nguyen Trong Thong, Ta Thanh Van ベトナム産薬草成分による貪食制御に関する研究

## 科学研究費補助金など政府主幹の研究費

- 2007年(平成19年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究B 中西義信  
「ショウジョウバエ貪食受容体 Draper を介した変性自己細胞除去の仕組み」(新規)
- 2007年(平成19年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究C 白土明子  
「食細胞による死細胞および微生物の貪食機構と意義」(継続)
- 2007年(平成19年度) 文部省科学研究費補助金 特定領域研究 白土明子  
「食細胞による死細胞貪食の細胞内情報経路の研究」(継続)
- 2007年(平成19年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究B 永長一茂  
「精子形成細胞の死が促す新たな精子形成機構の解析」(継続)
- 2007年(平成19年度) 日本学術振興会 二国間交流事業・共同研究 中西義信  
「血清成分による自然免疫応答の制御」(継続)
- 2007年(平成19年度) 日本学術振興会 特別研究員(DC1) 倉石貴透

- 2008年（平成20年度）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究C 白土明子  
「微生物および変性自己細胞の食細胞による貪食機構と意義」（新規）
- 2008年（平成20年度）日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究B 中西義信  
「ショウジョウバエ貪食受容体 **Draper** を介した変性自己細胞除去の仕組み」（継続）
- 2008年（平成20年度）日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究B 永長一茂  
「精子形成細胞の死が促す新たな精子形成機構の解析」（継続）
- 2008年（平成20年度）日本学術振興会 二国間交流事業・共同研究 中西義信  
「血清成分による自然免疫応答の制御」（継続）
- 2008年（平成20年度）日本学術振興会 特別研究員（DC1） 倉石貴透  
「ショウジョウバエ貪食受容体 **Draper** に認識されるアポトーシス細胞表層分子の同定」（継続）

### その他の研究費

- 2007年（平成19年度）笹川科学研究助成 長田洋一  
「死細胞除去による精子育成細胞からの精子形成促進因子の同定」
- 2007年（平成19年度）金沢大学学長奨励研究経費 和田久司  
「生物の大きさを決める遺伝子の探索」
- 2007年（平成19年度）金沢大学学長戦略経費・重点研究経費：若手の萌芽的研究 永長一茂  
「黄体退行の分子機構の解明」
- 2007年（平成19年度）金沢大学学長戦略経費・重点研究経費：海外共同研究 中西義信  
「免疫システムを増強するベトナム産薬草由来薬効成分の探索」
- 2008年（平成20年度）財団法人ユアサ国際教育学術交流財団国際共同調査研究助成金 中西義信  
「新奇医薬品の原材料としてのベトナム産薬草資源の開発」

博士後期課程 生命科学専攻 生理活性物質科学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

## 生物有機化学 Bioorganic Chemistry

**沿革** 2008年3月金沢大学大学院自然科学研究科に開設(国嶋崇隆教授)。同年4月金沢大学医薬保健研究域・薬学系・生物有機化学研究室となる。

**教育 博士後期課程** 生命科学専攻科目として、「水中有機合成」および「生体機能解明を志向した有機反応」の講義を担当している。新設のため当該期間において博士課程の学生は不在であった。

**博士前期課程** 生命薬学専攻において「生物有機化学」の講義を担当している。修士論文の研究指導に当たっては、研究の進捗状況に関する報告会を隔週で実施し、教員や他の学生を交えた意見交換をしている。研究成果は、日本薬学会年会および関連のシンポジウム等において適宜発表させている。「生命薬学演習」として、最新の英文論文を紹介する抄読会と英文の有機化学の教科書を用いた輪読会を毎週行っている。抄読会では全合成とケミカルバイオロジー関連の2項目にテーマを定めてその両方についてそれぞれ紹介させ、基礎となる有機化学と研究に関連する分野の両方の学力を向上させることにつとめている。 **総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 創薬科学科3年次後期のラボローテーションIを分担している。新設のため当該期間において4年次の学生は不在であった。 **共通教育** 「化学エクササイズ I」及び「化学エクササイズ II」を担当し、「細胞の社会」を分担した。薬学の1年次生を対象とした「化学I」、「初学者ゼミ」を分担している。

**研究** 有機合成はもちろん創薬科学や生命科学研究にも役立つ反応技術開発として、水中で進行する脱水縮合反応に関する様々な応用展開を行っている。我々が独自に開発した脱水縮合剤 DMT-MM を用いた化学変換反応、自動合成などのハイスループット合成に利用できる固定化試薬の開発、ホスト化合物や界面場における分子認識を利用した人工酵素の開発、脂質やタンパク質などの生体分子の化学修飾法の開発とその応用などについて研究している。

当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

### A) 固定化脱水縮合剤の開発

優れた固定化脱水縮合剤は創薬研究等において開発が望まれている。従来の固定化脱水縮合剤はいずれも既存の固相担体に反応剤を担持するため、その合成効率が悪く担体由来の廃棄物は全質量の5割を大きく超えている。我々はトリアジン型縮合剤の特性を利用して縮合剤自身をモノマーとし

てこれを重合することによってこれらの問題の解決を図った。すなわち、トリアジン環上での求核置換反応を利用した交互共重合法、あるいは開環メタセシス重合法を用いて、数種の有望な固定化脱水縮合剤の合成に成功した。(文献 1, 2)。

#### B) トリアジン型脱水縮合剤 DMT-MM を用いた反応開発

DMT-MM が水やアルコール中で利用できることから、水溶性の高い基質の脱水縮合において様々な用途開発が可能である。そこで、カルボン酸と 2-ハロエチルアンモニウムとから単一容器内で一挙にオキサゾリンを合成する簡便合成法を開発した(文献 8)。また、アミドの中で最も単純な構造を有しながらその温和な合成法があまり知られていない第 1 級アミドの簡便合成に成功した(文献 9)。

研究内容のキーワード： 脱水縮合, アミド, トリアジン, 生体分子, 人工酵素

---

#### 教員リスト

教授：国嶋崇隆

特任助教：田中弘之

助教：盛崎大貴

#### 大学院学生数

博士前期課程 6 名

#### 外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2007 年	6(0)
2008 年	7(1)
計	13(1)

1) Kunishima M, Yamamoto K, Hioki K, Kondo T, Hasegawa M, Tani S (2007) Development of chlorotriazine polymer dehydrocondensing reagents (Poly-Trzs). Tetrahedron 63:2604-2612

2) Hioki K, Kameyama S, Tani S, Kunishima M (2007) Immobilized Triazine-type Dehydrocondensing reagents for carboxamide formation: ROMP-Trz-Cl and ROMP(OH)-Trz-Cl. Chem Pharm Bull 55:825-828

3) Litvinchuk S, Tanaka H, Miyatake T, Tanaka T, Pasini D, Bollot G, Mareda J, Matile S (2007)

Synthetic pores with reactive signal amplifiers as artificial tongues. *Nature Materials* 6:576-580

4) Tanaka H, Bollob G, Mareda J, Litvinchuk S, Tran D-H, Sakai N, Matile S (2007) Synthetic pores with sticky  $\pi$ -clamps. *Org Biomol Chem* 5:1369-1380

5) Bhosale R, Bhosale S, Bollob G, Gorteau V, Julliard M D, Litvinchuk S, Mareda J, Matile S, Miyatake T, Mora F, Perez-Velasco A, Sakai N, Sisson A L, Tanaka H, Tran D-H (2007) Synthetic multifunctional nanoarchitecture in lipid bilayers: ion channels, sensors and photosystems. *Bull Chem Soc Jpn* 80:1044-1057

6) Matile S, Tanaka H, Litvinchuk S (2007) Analyte sensing across membranes with artificial pores. *Top Curr Chem* 277:219-250

7) Ali H I, Tomita K, Akaho E, Kunishima M, Kawashima Y, Yamagishi T, Ikeya H, Nagamatsu T (2008) Antitumor studies-Part 2: structure-activity relationship study for flavin analogs including investigations on their in vitro antitumor assay and docking simulation into protein tyrosine kinase. *Eur J Med Chem* 43:1376-1389

8) Hioki K, Takechi Y, Kimura N, Tanaka H, Kunishima M (2008) Convenient one-pot synthesis of 2-oxazolines from carboxylic acids. *Chem Pharm Bull* 56:1735-1737

9) Mizuhara T, Hioki K, Yamada M, Sasaki H, Morisaki D, Kunishima M (2008) Direct preparation of primary amides by reaction of carboxylic acids and ammonia in alcohols using DMT-MM. *Chem Lett* 37:1190-1191

10) Hagihara S, Tanaka H, Matile S (2008) Signal amplification by conjugate addition for differential sensing with synthetic pores. *Org Biomol Chem* 6:2259-2262

11) Hagihara S, Tanaka H, Matile S (2008) Boronic acid converters for reactive hydrazide amplifiers: polyphenol sensing in green tea with synthetic pores. *J Am Chem Soc* 130:5656-5657

12) Tanaka H, Matile S (2008) Chirality sensing with synthetic pores. *Chirality* 20:307-312

13) Lai N S, Simizu S, Morisaki D, Muroi M, Osada H (2008) Requirement of the conserved, hydrophobic C-terminus region for the activation of heparanase. *Exp Cell Res* 314:2834-2845

---

## 日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2007 年	0	1(0)	0	1(0)
2008 年	0	2(0)	0	2(0)

計	0	3(0)	0	3(0)
---	---	------	---	------

- 国嶋崇隆 (2007) 新しい固定化脱水縮合剤の開発. 化学工業 58:236-268
- 国嶋崇隆 (2008) 反応場の特性を基盤とする反応制御と実用的試薬の開発研究. 薬誌 128:425-438
- 国嶋崇隆 (2008) 機能拡張性を備えた実用的なポリマー型脱水縮合剤の開発. 薬学研究の進歩 24:29-35

### 学会の主催

- 2007年7月29日～8月1日 International Symposium on Fluorous Technologies 2007 (ISoFT07) (組織委員長 大寺純蔵)

### 学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007年	0	2(0)	3(0)	5(0)	10(0)
2008年	0	0	2(0)	5(0)	7(0)
計	3(0)	2(0)	4(0)	11(5)	17(0)

### 共同研究

- 神戸大学 日置和人 脱水縮合反応並びに関連反応に関する研究
- 神戸大学 北條恵子 ペプチドを基盤とする人工酵素開発に関する研究
- 松山大学 野元 裕 タンパク質の化学修飾法に関する研究

### 科学研究費

- 2007年度 (平成19年度) 科学研究費 萌芽研究 国嶋崇隆  
「二本鎖脂質分子の膜内での化学合成によって誘起される膜の形態変化に関する研究」(継続)
- 2008年度 (平成20年度) 科学研究費 基盤研究B 国嶋崇隆  
「トリアジンを基盤とする脱水縮合反応場の開拓と新技術の創成」(新規)
- 2008年度 (平成20年度) 日本学術振興会科学研究費 若手研究 スタートアップ 盛崎大貴  
「簡便なアフィニティーラベル化法の確立とフラボノイド標的タンパク質同定への展開」(新規)

## その他

- 2007 年度（平成 19 年度）文部科学省 私立大学学術高度化推進事業 学術フロンティア推進事業「高齢化社会における加齢性疾患の予防・治療薬と機能性食品の開発」分担 国嶋崇隆  
「タンパク質ならびに生体分子の構造解析と利用を志向した新規化学修飾法の開発」（継続）
- 2008 年度（平成 20 年度）文部科学省 私立大学学術高度化推進事業 学術フロンティア推進事業「高齢化社会における加齢性疾患の予防・治療薬と機能性食品の開発」分担 国嶋崇隆  
「タンパク質ならびに生体分子の構造解析と利用を志向した新規化学修飾法の開発」（継続）

博士後期課程 生命科学専攻 生理活性物質科学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

## 精密分子構築学 Pharmaceutical and Organic Chemistry

**沿革** 1952年、薬学部薬学科に薬品製造学講座が開設され、1966年、製薬化学科の増設に伴い製薬化学科薬品製造化学講座となる。2002年、精密分子構築学研究室に名称変更。

**教育** **博士後期課程** 生理活性物質合成科学研究分野開設科目として、「立体制御反応論」、「生理活性物質立体制御合成」、「合成医薬品化学」、及び「生理活性物質反応化学」を担当している。博士論文の研究指導のほか、博士前期課程の学生も含めて毎週1回、約2時間の研究成果報告会を行っている。更に、月ごとの研究を纏めた「Monthly Report」の提出に加え、7月と12月に研究発表会を開催し、研究の進捗状況を詳細に確認すると共に研究成果の共有を図っている。また、学生を日本薬学会主催学会および国内外の共催学会等に参加させ、研究内容を発表させている。 **博士前期課程** 創薬科学講座の総合科目「創薬論」の代表者として、企業の研究者及び講座の准教授を講師とした授業の企画、取り纏めを行うとともに、講義を分担している。医薬品化学研究分野開設科目として、「医薬品製造化学」並びに「医薬品化学」を担当している。「生命薬学演習」及び「課題研究」として、修士論文の研究指導を行っている。 **総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 1年次前期及び後期の「有機化学 I」、「有機化学 II」、並びに対応する各演習を担当している。2年次後期に、「有機化合物の扱い方を学ぶ」の実習を分担し、基礎的な有機合成反応の実験指導を行っている。3年次前期の「有機反応化学」及び3年次後期の「有機金属化学」を担当し、総合薬学科4年生の卒業論文の研究指導を行っている。

**研究** 有機金属錯体を活用する新規反応の開発研究、アレンの sp 混成炭素の特性を活用する新規反応の開発研究、及びそれらを基盤とする天然物や関連生理活性物質の全合成研究を主なテーマとして進めている。

### C) コバルト及びロジウムを用いる分子内[2+2+1]型環化付加反応を利用した天然物合成

鎖状のアルケン-アルキン体（エンイン体）をジコバルトオクタカルボニルと処理すると、アルキン-コバルト錯体が形成した後に分子内[2+2+1]型環化付加反応（分子内 Pauson-Khand 反応）が進行し、対応するビシクロ[m,3,0]誘導体(m=3,4)が一举に得られる。我々は本反応に着目し、これまでに高立体選択的な分子内 Pauson-Khand 反応および新規な各種分子内 Pauson-Khand 型反応を開発し

ている。当該期間にはそれらを基盤とする天然物合成を行い、有用性を実証した。即ち、(i) 酒石酸を出発原料とし、高立体選択的分子内 Pauson-Khand 反応を 2 度利用して、四環性の天然物である 3 種の *Lycopodium* アルカロイド((-)-magellanine, (+)-magellaninone, (+)-paniculatine)の全合成を達成した(文献 7)。(ii) 一酸化炭素雰囲気下アレン-アルキン体をロジウム触媒と処理すると、分子内 Pauson-Khand 型反応が進行し、従来の Pauson-Khand 反応では構築が困難なビシクロ[5.3.0]骨格を効率的に合成できる。本手法を活用し、*Stevia achalensis* から単離された(+)-achalensolide を全合成するに至った(文献 9)。(iii) アレンの類似成分であるカルボジイミドを用いたコバルト触媒との分子内アザ Pauson-Khand 型反応では、hexahydropyrrolo[2,3-b]indole を合成することが可能である。そこで frustlamine B を初めとする 7 種の関連アルカロイドの合成に本法を応用し、それらの全合成を完成させた(文献 5)。(iv) アレン-アルケン体の分子内[2+2+1]型環化付加反応が進行することも既に見出している。本反応ではアンギュラー位に置換基を有するビシクロ[4.3.0]誘導体を合成できることから *Jatropha Neopauciflora* 由来のセスキテルペン類の合成に利用し、その全合成を達成した(文献 13)。

#### D) アレンを利用したその他の環化付加反応の開発

アレン-アルキン体を溶媒中加熱すると、アレンの末端二重結合と三重結合との分子内[2+2]型環化付加反応が進行し、対応するビシクロ[m.2.0]誘導体が見出された。本研究では、アレン内側にスルホニル基を導入したアレニン体を用いることにより、ビシクロ[6.2.0]誘導体も効率よく合成することができた(文献 3)。一方、プロパルギルアルコール誘導体の還元的アレン化反応の条件を(Z)-アルケンで連結したエン-ビスプロパルギルアルコール体に適用することで、エン-ジアレンの形成と  $6\pi$ 電子環状反応及び[4+2]型環化付加反応が連続的に進行して多環式芳香族化合物が一挙に生成することを見出した。これを利用して女性ホルモンであるエストロンの新規合成経路を確立した(文献 6)。

#### C) アレンの sp 混成炭素の特性を活用する新規閉環反応の開発と応用

これまでに、含イオウおよび含リン電子求引性基置換アレンの sp 混成炭素の高い求電子性を利用し、1 位に各種求核部位を内蔵したアルキル基をもつアレン誘導体のエンド型閉環反応が広範な環サイズで進行することを見出している。当該期間には、本反応のアレニルエステルへの適用系拡張(文献 1, 16)と海洋産中員環状エーテル天然物関連化合物 lauthisan の合成への応用(文献 8)を行った。また、分子内の適当な位置に脱離基の結合した炭素やアルデヒド、不飽和エステルのような求電子部位を有する電子求引性基置換アレンでは、穏和な塩基性条件下でアレニル/プロパルギルアニオンの形成を経て閉環反応が進行することを見出した(文献 4)。

研究内容のキーワード： アレン，環化付加反応，ロジウム触媒，，コバルト錯体，天然物合成

---

## 教員リスト

教授：向 智里

准教授：北垣伸治

助教：宮腰直樹（2008年2月まで），稲垣冬彦（2008年3月から）

## 大学院学生数

博士後期課程 7名

博士前期課程 10名

## 外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2007年	8(4)
2008年	8(6)
計	16(10)

1) Kitagaki S, Shibata D, Mukai C (2007) Studies of Ring-closing Mode of 4-Hydroxy-2-vinylidenebutanoates: 5-Exo-trig versus 5-Endo-dig. *Tetrahedron Lett* 48:1735-1738

2) Inagaki F, Kawamura T, Mukai C (2007) Rh(I)-catalyzed Pauson-Khand Reaction of 1-Phenylsulfonyl-1,2-octadien-7-yne Derivatives. *Tetrahedron* 63:5154-5160

3) Mukai C, Hara Y, Miyashita Y, Inagaki F (2007) Thermal [2+2] Cycloaddition of Allenynes: Easy Construction of Bicyclo[6.2.0]deca-1,8-dienes, Bicyclo[5.2.0]nona-1,7-dienes, and Bicyclo[4.2.0]octa-1,6-dienes. *J Org Chem* 72:4454-4461

4) Kitagaki S, Teramoto S, Mukai C (2007) Ring-Closing Reaction of Allenic/Propargylic Anions Generated by Base Treatment of Sulfonylallenes. *Org Lett* 9:2549-2552

5) Aburano D, Yoshida T, Miyakoshi N, Mukai C (2007) Synthesis of Hexahydropyrrolo[2,3-*b*]indole Alkaloids Based on the Aza-Pauson-Khand-Type Reaction of Alkynecarbodiimides. *J Org Chem* 72:6878-6884

6) Hakuba H, Kitagaki S, Mukai C (2007) Sequential Pericyclic Reaction of Ene-diallene: Synthesis of (±)-Estrone. *Tetrahedron* 63:12639-12645

7) Kozaka T, Miyakoshi N, Mukai C (2007) Stereoselective Total Syntheses of Three *Lycopodium* Alkaloids, (-)-Magellanine, (+)-Magellaninone, and (+)-Paniculatine Based on Two Pauson-Khand

Reactions. J Org Chem 72:10147-10154

8) Miyakoshi N, Ohgaki Y, Masui K, Mukai C (2007) Synthesis of ( $\pm$ )-Lauthisan. Heterocycles 74:185-189

9) Hirose T, Miyakoshi N, Mukai C (2008) Total Synthesis of (+)-Achalensolide Based on the Rh(I)-Catalyzed Allenic Pauson-Khand-Type Reaction. J Org Chem 73:1061-1066

10) Azukizawa S, Kasai M, Takahashi K, Miike T, Kunishiro K, Kanda M, Mukai C, Shirahase H (2008) Synthesis and Biological Evaluation of (*S*)-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic Acids: A Novel Series of PPAR $\gamma$  Agonists. Chem Pharm Bull 56:335-345

11) Giri N, Shaik N, Pan G, Terasaki T, Mukai C, Kitagaki S, Miyakoshi N, Elmquist WF (2008) Investigation of the Role of Breast Cancer Resistance Protein (Bcrp/Abcg2) on Pharmacokinetics and Central Nervous System Penetration of Abacavir and Zidovudine in the Mouse. Drug Metab Dispos 36:1476-1484

12) Alonso DA, Kitagaki S, Utsumi N, Barbas III CF (2008) Towards Organocatalytic Polyketide Syntheses with Diverse Electrophile Scope: Trifluoroethyl Thioesters as Nucleophiles in Organocatalytic Michael Reactions and Beyond. Angew Chem Int Ed 47:4588-4591

13) Hayashi Y, Miyakoshi N, Kitagaki S, Mukai C (2008) Stereoselective Total Syntheses of Uncommon Sesquiterpenoids Isolated from *Jatropha Neopauciflora*. Org Lett 10:2385-2388

14) Sai Y, Nishimura T, Shimpo S, Chishu T, Sato K, Kose N, Terasaki T, Mukai C, Kitagaki S, Miyakoshi N, Kang Y-S, Nakashima E (2008) Characterization of the Mechanism of Zidovudine Uptake by Rat Conditionally Immortalized Syncytiotrophoblast Cell Line TR-TBT. Pharm Res 25:1647-1653

15) Utsumi N, Kitagaki S, Barbas III CF (2008) Organocatalytic Mannich-Type Reactions of Trifluoroethyl Thioesters. Org Lett 10:3405-3408

16) Kitagaki S, Kawamura T, Shibata D, Mukai C (2008) Investigation of Oxacycle Formation by Base-promoted Endo-mode Ring-closing Reaction of Allenes. Tetrahedron 64:11086-11095

---

#### 日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2007年	1(0)	0	0	1(0)
2008年	0	0	0	0
計	1(0)	0	0	1(0)

○北垣伸治 (2007) 大学院講義有機化学, 演習編, 野依良治, 柴崎正勝, 鈴木啓介, 玉尾皓平, 中筋一弘, 奈良坂紘一編, 東京化学同人, pp. 70-71

## 学会発表

計	総数 (うち学生筆頭)				計
	国際学会		国内学会		
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007 年	1 (0)	1 (0)	2 (0)	12 (7)	16 (7)
2008 年	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (2)	7 (2)
計	1 (0)	1 (0)	2 (0)	19 (9)	23 (9)

## 科学研究費

- 2007 年 (平成 19 年度) 文部科学省科学研究費 若手研究 B 宮腰直樹  
「アレン類の新規閉環反応を活用した環状エーテル類とそのハイブリッド型天然物の全合成」  
(新規)
- 2007 年 (平成 20 年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究 C 北垣伸治  
「新規キノジメタン発生法に基づくエストロン類縁体の合成研究」(継続)
- 2008 年 (平成 20 年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究 C 北垣伸治  
「新規キノジメタン発生法に基づくエストロン類縁体の合成研究」(継続)

## その他

- 2007 年 (平成 19 年度) 第 28 回薬学研究奨励財団研究助成 北垣伸治  
「アレンの特性を利用する新規環化反応の開発とその応用」

博士後期課程 生命科学専攻 生理活性物質科学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

## 天然物化学

### Pharmacognosy and Chemistry of Natural Products

**沿革** 1997年、金沢大学薬学部生薬学講座としてスタートする。2002年、金沢大学大学院自然科学研究科・生命科学専攻・生理活性物質学講座・天然物化学研究室となる。

**教育** **博士後期課程** 「天然性活性物質探索法」, 「天然機能分子構造解析」, 「天然物化学特別実習」及び「天然物化学録別演習」の講義を担当している。「自然科学特別演習」及び「自然科学特別研究」において、博士論文の研究指導のほか、毎週1回、約2時間の勉強会を行っている。内容は天然物化学及び天然薬物学に関連する最新の英文論文を紹介する抄読会が中心であるが、同時に、研究者・院生各自が定期的に最近の研究成果を報告し、全員で検討を加えている。**博士前期課程** 1, 2年生を対象に、「天然物薬学」及び「天然薬物学」の講義を担当している。「生命薬学演習」として、勉強会及び修士論文の研究指導を行っている。**総合薬学科/薬学類・創薬科学類** 全学年を対象に前期共通教育科目として「薬の開発」及び「機能性食品学」の講義を担当している。2年次後期科目として、「生薬学」の講義を分担している。また、2年次後期「有機化学」の実習を分担している。3年次前期の「天然物科学」を担当している。

**研究** 主たる研究テーマは、生物活性を示す天然有機化合物の探索と生物活性評価、DNA マイクロアレイ法を用いた漢方薬の薬効解析、薬物代謝に影響する天然物と成分の探索、及び医薬品・機能性食品素材の医食同源と薬効評価である。生物活性評価法はパイエル板が関与する消化管免疫活性、単球系細胞が関与する免疫活性、骨髄細胞増殖活性を指標とする造血活性、ケラチノサイトの増殖活性、メラニン産生細胞を用いるメラニン産生制御活性、さらには生理学的、生化学的及び遺伝子科学的評価に基づく抗肥満活性などを用い、医薬品・食品・化粧品素材などに由来する天然物の探索、有効性評価及び作用メカニズムの解析を行っている。当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

#### A) DNA マイクロアレイ法を用いた漢方薬の薬効解析

複数の生薬の組合せからなる漢方薬は、症状に応じた治療が基本とされ（随証治療）、西洋医学的には同一疾患であっても、患者個々の症状が異なれば、それに応じた漢方処方が適用される。臨床における漢方方剤の鑑別には、東洋医学的な診断法が要求され、西洋医学的診断法による薬剤選択では鑑別が困難を極める。そこで、基礎的研究成果が蓄積している種々の疾患における遺伝子群の変動

と、漢方処方薬の薬理学的作用機序における制御パターンを比較することにより、鑑別を容易にさせるアイデアを考案し、研究を行っている。すなわち、漢方薬で制御される遺伝子パターンを網羅的に解析してデータベースを作成し、臨床における患者の遺伝子診断のデータから制御パターンが一致、あるいは近似するものを探し出し、有効性のあると考えられる漢方処方を的確に見出す方法の開発である。本研究室では、この研究の一環として複数の漢方薬処方の発現遺伝子に及ぼす影響をDNAマイクロアレイ法により解析して制御遺伝子をプロファイリングしデータベースを作成している（文献2）。

## B) 薬物代謝に影響する天然物と成分の探索

多くの食品や生薬・ハーブに、薬物代謝酵素の作用を阻害する物質が含まれていることが知られています。そのような食品類を薬と同時に摂取すると、薬の代謝が阻害されて血中濃度が高くなり、予期した以上の強い薬効や副作用が現れることとなります。一方で、この作用を逆に利用することにより、高価な薬品の摂取量を減らすことも可能になると考えられます。私たちは、これまでに多くの食品や生薬・ハーブの抽出物に薬物代謝酵素阻害活性があることを見出しました。そして、活性成分の精製と構造解析を行なっています。これまでに植物や食品、生薬など天然資源から薬物代謝阻害物質を単離し、薬物代謝阻害活性の解析を行った（文献14,15）。

## C) 医食同源と薬効評価

補完代替医療（だいたいいりょう）とは、現代西洋医学を補うもので、近年、アメリカを始めとして世界各地で注目されるようになってきた医療体系の一つである。補完代替医療で用いられる治療法の一つとして「伝統・伝承医療」があり、わが国の場合、漢方薬は一部保険適用の処方薬として用いられている。「食事療法」あるいは「漢方」で用いられる天然素材の薬理学的機能性を評価し、それらに由来する天然有機化合物を探索している。（文献3,5他）

**研究内容のキーワード：** 天然物, 消化管免疫, 骨髄細胞, 白色脂肪細胞, 遺伝子, 漢方薬

---

## 教員リスト

教授：太田 富久

准教授：高野 文英

助教：加藤 光

## 大学院学生数

博士後期課程 3名

博士前期課程 9名

### 外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2007年	9(4)
2008年	6(3)
計	15(7)

- 1) Tsukamoto S, Kato H, Samizo M, Nojiri Y, Onuki H, Hirota H, Ohta T (2008) Notoamides F-K, prenylated indole alkaloids isolated from a marine-derived *Aspergillus* sp J Nat Prod 71: 2064-2067.
- 2) Yamakawa J-I, Ishigaki Y, Takano F, Takahashi T, Yoshida J, Moriya J, Takata T, tatsuno T, Sasaki K, Ohta T, Takegami T, Yoshizaki F (2008) The Kampo medicines Orengedokuto, Bofutsushosanand Boiogito have different activities to regulate gene expressions in differentiated rat white adipocytes: Comprehensive analysis of genetic profiles. Biol Pharm Bull 31: 2083-2089.
- 3) Takata T, Tanaka T, Yahagi N, Yahagi R, Tsuchida H, Ishigaki Y, Tomosugi N, Fushiya S, Takano F, Ohta T (2008) The liquid culture filtrate of entomogenous fungus *Paecilomyces tenuipes* and its glycoprotein constituent protects against anemia in mice treated with 5-fluorouracil. Biol Pharm Bull 31: 1565-1573.
- 4) Tsukamoto S, Takeuchi T, Rotinsulu H, Mangindaan R E P, van Soest R W M, Ukai K, Kobayashi H, Namikoshi M, Ohta T, Yokosawa H (2008) Leucettamol A: A new inhibitor of Ubc13-Uev1A interaction isolated from a marine sponge, *Leucetta* aff. *Microrhaphis*. Bioorg Med Chem Lett 18: 6319-6320.
- 5) Hasegawa T, Tanaka A, Hosoda A, Takano F, Ohta T (2008) Antioxidant C-glycosyl flavones from the leaves of *Sasa kurilensis* var. *gigantea* Phytochem 69: 1419-1424.
- 6) Hasegawa T, Takano F, Takata T, Niiyama M, Ohta T (2008) Bioactive monoterpene glycosides conjugated with gallic acid from the leaves of *Eucalyptus globulus*. Phytochem 69: 747-753.
- 7) Tsukamoto S, Kawabata T, Kato H, Ohta T, Rotinsulu H, Mangindaan R E P, van Soest R W M, Ukai K, Kobayashi H, Namikoshi M (2007) Naamidines H and I: Cytotoxic Imidazole Alkaloids from the Indonesian Marine Sponge, *Leucetta chagosensis*. J Nat Prod 70 : 1658-1660.
- 8) Hasegawa T, Ishibashi M, Takata T, Takano F, Ohta T (2007) Cytotoxic fatty acid from *Pleurocybella porrigens*. Chem Pharm Bull 55: 1748-1749.
- 9) El-Beih A A, Kawabata T, Koimaru K, Ohta T, Tsukamoto S (2007) Monodictyquinone A: a New Antimicrobial Anthraquinone from a Sea Urchin-Derived Fungus *Monodictys* sp. Chem Pharm Bull 55:1097-1098.

- 10) El-Beih A A, Kato H, Ohta T, Tsukamoto S (2007) (3R,4aR,5S,6R)-6-Hydroxy-5-methylramulosin: a New Ramulosin Derivative from a Marine-derived Sterile Mycelium. Chem Pharm Bull 55: 953-954.
- 11) Kato H, Yoshida T, Tokue T, Nojiri Y, Hirota H, Ohta T, Williams R M, Tsukamoto S (2007) Notoamides A-D: New Prenylated Indole Alkaloids Isolated from a Marine-derived Fungus, Aspergillus sp. Angew Chem Int Ed 46: 2254-2256.
- 12) Takano F, Takata T, Yoshihara A, Nakamura Y, Arima Y, Ohta T (2007) Aqueous extract of peanut skin and its main constituent procyanidin A1 suppress serum IgE and IgG1 levels in mice-immunized with ovalbumin. Biol Pharm Bull 30: 922-927.
- 13) Takano F, Yamaguchi M, Takada S, Shoda S, Yahagi N, Takahashi T, Ohta T (2007) Capsicum ethanol extracts and capsaicin enhance interleukin-2 and interferon-gamma production in cultured murine Peyer's patch cells ex vivo Life Sci 80: 1553-1563.
- 14) Pornpakakul S, Roengsumran S, Deechangvipart S, Petsom A, Muangsin N, Ngamrojnavanich N, Sriubolmas N, Ohta T (2007) Diaporthichalasin, a novel CYP3A4 inhibitor from an endophytic Diapotha sp. Tetrahedron Lett 48: 651-655.
- 15) El-Beih A A, Kato H, Tsukamoto S, Ohta T (2007) CYP3A4 Inhibitors Isolated from a Marine-derived Fungus, Penicillium species. J Nat Med 61: 175-177.

## 日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2007年	2	1(0)	0	3(0)
2008年	0	1(0)	0	1(0)
計	2	2(0)	0	4(0)

- 太田富久, 「パートナー天然物化学」海老塚豊, 森田博史 編, 共著, 南江堂, 2007.
- 太田富久, 「天然薬物化学」奥山徹 編, 共著, 医歯薬出版株式会社, 2007.
- 太田富久, 医療用サブリ開発への課題. 統合医療ビジネスへの展望, 統合医療展 2007・医療実践セミナー, 160-171 (2007).
- 塚本佐知子, 横沢英良. 展開するプロテアソーム阻害剤研究(総説). 実験医学増刊「細胞内の輪廻転生 タンパク質の分解機構」, 編集: 田中啓二, 羊土社, 26 (2), 122-127 (2008).

## 学会の主催

- 太田富久, 第25回日本香辛料研究会学術講演会, 金沢, 11.14-15, 2008.
- 太田富久, Innovation on Natural Medicines 2007, Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University, Kanazawa, 11.15, 2007.
- 太田富久, 日本補完代替医療学会サテライトシンポジウム「がんの補完代替医療」, 金沢, 7.5, 2008.

## 学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007年	4(0)	1(0)	4(0)	16(15)	25(15)
2008年	4(1)	7(7)	5(1)	14(13)	30(22)
計	8(1)	8(7)	9(1)	30(28)	55(37)

## 共同研究

【2006-2008年：14題】

- 太田富久, 抗酸化に有効な天然物有機化合物の共同開拓, 北陸先端科学技術大学院大学, 2006-2008年.
  - 太田富久, 高野文英, 柿ポリフェノールオリゴマーを用いた抗加齢機能製品の開発, 富山大学, 2006-2008年.
  - 太田富久, ナノバイオ動物代替デバイスによるライフケア製品の評価と開発, 北陸先端科学技術大学院大学, 2006-2007年.
  - 太田富久, 小動物心磁計の研究開発, 金沢工業大学, 2006-2007年.
- 他 10題

## 科学研究費

- 2007年(平成19年度) 文科省科学研究費 特定領域研究 塚本佐知子  
「生体機能分子」(継続)
- 2007年(平成19年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究B 塚本佐知子  
「北太平洋熱帯サンゴ礁海域に棲息する無脊椎動物の生理・生態と化学成分の調査研究」(継続)
- 2007年(平成19年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究B 塚本佐知子  
「がん抑制遺伝子産物の作用を増強させる天然低分子化合物の開発」(継続)
- 2008年(平成20年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究B 塚本佐知子  
「北太平洋熱帯サンゴ礁海域に棲息する無脊椎動物の生理・生態と化学成分の調査研究」(継続)

- 2008 年（平成 20 年度）文部科学省科学研究費 基盤研究 B 塚本佐知子  
「がん抑制遺伝子産物の作用を増強させる天然低分子化合物の開発」（継続）
- 2008 年（平成 20 年度）文部科学省科学研究費 基盤研究 C 太田富久  
「急性脳症を誘発するスギヒラタケの脳症起因物質の探索」（新規）

## その他

- 2007 年（平成 19 年度）金沢大学重点研究経費 -大学間共同研究 太田富久  
「抗酸化に有効な天然物有機化合物の共同開拓」
- 2007 年（平成 19 年度）経済産業省 地域申請コンソーシアム助成金 太田富久，高野文英  
「ナノバイオ動物代替デバイスによるライフケア製品の評価と開発」（継続）
- 2007 年（平成 19 年度）経済産業省 地域申請コンソーシアム助成金 太田富久，高野文英  
「小動物心磁計の研究開発」（継続）
- 2007 年（平成 19 年度）経済産業省 地域申請コンソーシアム助成金 太田富久，高野文英  
「柿ポリフェノールオリゴマーを用いた抗加齢機能製品の開発」（継続）
- 2008 年（平成 20 年度）金沢大学重点研究経費 -大学間共同研究 太田富久  
「抗酸化に有効な天然物有機化合物の共同開拓」
- 2008 年（平成 20 年度）経済産業省 地域申請コンソーシアム助成金 太田富久，高野文英  
「柿ポリフェノールオリゴマーを用いた抗加齢機能製品の開発」（継続）

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 創薬科学講座

## 分子薬物治療学 Molecular Pharmacotherapeutics

**沿革** 2008年、初代(現)教授の就任に始まる。

**教育** 博士後期課程 「分子薬動学」、「細胞動態学」、「分子薬力学」、「細胞薬理学」の講義を分担している。 博士前期課程 「生物薬剤学」、「細胞薬力学」の講義を分担している。学内共同研究の形で、修士論文の研究指導を行っている。 **総合薬学科/薬学類・創薬科学類** 2年次前半の「生体の構造」を担当し、2年次後半の「薬学英语演習 II」を分担している。3年次前半の「薬物治療学 I」、3年次後半の「薬物治療学 II」を担当している。**薬学類** 4年次前半の「薬局経営論」、事前実務実習に相当する「臨床薬学演習 II」を分担している。4年次後半の事前実務実習に相当する「薬物治療演習」、「医療における薬を学ぶ III」を分担している。**創薬科学類** 4年次前半の「基礎創薬論」を分担している。

**研究** ヒトにおける最適な薬物治療を目指した基礎および応用研究を行っている。特に、生体膜薬物透過機構の解明に関する研究を、トランスポーターとその結合タンパク質(アダプター)の役割に着目して展開している。方法としては、遺伝子改変マウスを用いた *in vivo* 個体レベルでの薬効、毒性、薬物動態解析、マウスおよびヒト単離細胞や遺伝子発現細胞を用いた *in vitro* 試験、大腸菌や酵母に発現させたタンパク質を用いた相互作用解析を組み合わせている。当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

### E) 消化管薬物トランスポーターのアダプター分子による機能制御

消化管には薬物を細胞内に取り込むトランスポーター、薬物を細胞外に排出するトランスポーターが種々発現している。これまでそれらトランスポーターと直接相互作用するアダプター分子は全く不明であった。遺伝子改変マウスを用いた我々の研究から、solute carrier (SLC) superfamily に属する複数のトランスポーターが、分子内に4つのPDZドメインを持つアダプターPDZK1と直接結合し、小腸刷子縁膜での機能的な発現を制御されていることが *in vivo* で示された(業績8)。同じく、複数のSLCトランスポーターの小腸刷子縁膜への sorting が、低分子量GTP結合タンパク質Rab8によって制御されることが *in vivo* で示された(業績1)。これらの知見は、消化管における薬物吸収トランスポーターの機能的役割を示すとともに、共通のアダプターにより支配される複

数のトランスポーターどうしの機能的連関を示唆する初めての報告である。

## B) カルニチン/有機カチオントランスポーターOCTNの薬理学的役割

生体内での発現部位と、典型的基質を用いた機能の証明を行った。OCTN1が心臓の血管内皮細胞に、OCTN2が心筋細胞にそれぞれ発現し、OCTN2は基質であるカルニチンの取り込みに関与することが示された（業績10）。OCTN1の遺伝子改変マウスを構築し、その役割を解明中である。

研究内容のキーワード： 薬物治療，細胞膜透過，細胞内動態，タンパク質間相互作用

---

## 教員リスト

教授：加藤将夫

准教授：中道範隆

助教：杉浦智子

## 大学院学生数

博士後期課程 0名

博士前期課程 0名

## 外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2007年	7(4)
2008年	8(7)
計	15(11)

1) Sato T, Mushiake S, Kato Y, Sato K, Sato M, Takeda N, Ozono K, Miki K, Kubo Y, Tsuji A, Harada R, Harada A (2007) The Rab8 GTPase regulates apical protein localization in intestinal cells. *Nature* 448: 366-369

2) Nishimura T, Amano N, Kubo Y, Ono M, Kato Y, Fujita H, Kimura Y, Tsuji A (2007) Asymmetric intestinal first-pass metabolism causes minimal oral bioavailability of midazolam in cynomolgus monkey. *Drug Metab Dispos* 35: 1275-1284

3) Nishimura T, Kubo Y, Kato Y, Sai Y, Ogihara T and Tsuji A (2007) Characterization of the uptake mechanism for a novel loop diuretic, M17055, in Caco-2 cells: Involvement of organic anion transporting polypeptide (OATP)-B. *Pharm Res* 24: 90-98

- 4) Mitsuoka K, Kato Y, Kubo Y, Tsuji A. Functional expression of stereoselective metabolism of cephalexin by exogenous transfection of oligopeptide transporter PEPT1. *Drug Metab Dispos* 35: 356-362
- 5) Ito K, Kato Y, Tsuji H, Nguyen HT, Kubo Y, Tsuji A (2007) Involvement of organic anion transport system in transdermal absorption of flurbiprofen. *J Controlled Rel* 124: 60-68
- 6) Yagi Y, Aoki M, Iguchi M, Shibasaki S, Kurosawa T, Kato Y, Tsuji A (2007) Transporter-mediated Hepatic Uptake of Ulifloxacin, an Active Metabolite of a Prodrug-type New Quinolone Antibiotic Prulifloxacin in Rats. *Drug Metab Pharmacokinet* 22: 350-357
- 7) Kato Y. Xenobiotic transporter-adaptor network (2007) *Drug Metab Pharmacokin.* 22: 401-408.
- 8) Sugiura T, Kato Y, Wakayama T, Silver DL, Kubo Y, Iseki S, Tsuji A (2008) PDZK1 regulates two intestinal solute carriers (Slc15a1 and Slc22a5) in mice. *Drug Metab Dispos* 36: 1181-1188
- 9) Utsunomiya H, Katoono R, Yui N, Sugiura T, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A (2008) Cationic Polyrotaxanes effectively inhibit Uptake via Carnitine/Organic Cationic Transporter without cytotoxicity. *Macromol Biosci* 8: 665-669
- 10) Iwata D, Kato Y, Wakayama T, Sai Y, Kubo Y, Iseki S, Tsuji A (2008) Involvement of carnitine/organic cation transporter OCTN2 (SLC22A5) in distribution of its substrate carnitine to the heart. *Drug Metab Pharmacokin* 23: 207-215
- 11) Nishimura T, Kato Y, Amano N, Ono M, Kubo Y, Kimura Y, Fujita H, Tsuji A (2008) Species difference in intestinal absorption mechanism of etoposide and digoxin between cynomolgus monkey and rat. *Pharm Res* 25: 2467-2476
- 12) Kato Y, Takahara S, Kato S, Kubo Y, Sai Y, Tamai I, Yabuuchi H, Tsuji A (2008) Involvement of multidrug resistance-associated protein 2 (Abcc2) in molecular weight-dependent biliary excretion of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Drug Metab Dispos* 36: 1088-1096
- 13) Ito K, Nguyen H-T, Kato Y, Wakayama T, Kubo Y, Iseki S, Tsuji A (2008) P-Glycoprotein (Abcb1) is involved in absorptive drug transport in skin. *J Controlled Rel* 131: 198-204
- 14) Nakamura K, Ito K, Kato Y, Sugaya T, Kubo Y, Tsuji A (2008) L-type fatty acid binding protein transgenic mouse as a novel tool to explore cytotoxicity to renal proximal tubules. *Drug Metab Pharmacokinet* 23: 271-278
- 15) Mitsuoka K, Miyoshi S, Kato Y, Murakami Y, Utsumi R, Kubo Y, Hiraiwa M, Noda A, Nakamura Y, Nishimura S, Tsuji A (2008) Cancer detection using a PET tracer,  $^{11}\text{C}$ -glycylsarcosine, targeted to  $\text{H}^+$ /peptide transporter. *J Nucl Med* 49: 615-622 and Cover Caption of Vol. 49(4), 2008

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2007年	1(0)	3(2)	0	4(2)
2008年	2(0)	0(0)	0	2(0)
計	3(0)	3(2)	0	6(2)

- 杉浦智子, 加藤将夫, 辻 彰 (2007) 膜トランスポーターとタンパク質間相互作用. 生体の科学 58: 412-414
- 加藤将夫 (2007) トランスポーター・アダプターを介した栄養物・薬物の生体膜透過. 薬剤学 67: 27-31

### 学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007年	0(0)	8(6)	3(0)	5(3)	14(3)
2008年	0(0)	1(1)	2(0)	4(3)	13(2)
計	0(0)	9(7)	5(0)	9(6)	27(5)

### 共同研究

- 金沢大学 井関尚一 消化管の薬物トランスポーター（業績8, 10, 13）
- 北陸先端大学院大学 由井伸彦 トランスポーター阻害剤のクラスタリング効果（業績9）
- 群馬大学 原田彰宏 低分子量GTP結合タンパク質Rab8の役割（業績1）

### 科学研究費

- 2007年（平成19年度）文部科学省科学研究費 基盤研究C 加藤将夫  
「薬物動態制御因子としてのトランスポーターアダプターの役割」（継続）
- 2008年（平成20年度）文部科学省科学研究費 基盤研究B 加藤将夫  
「医薬品の薬効・毒性標的としてのトランスポーター・アダプターネットワーク」（新規）
- 2007年（平成19年度）文部科学省科学研究費 若手研究B 中道範隆  
「NMDAレセプターチャネルのメンブранаトフラフィック機構」（継続）
- 2008年（平成20年度）文部科学省科学研究費 若手研究B 中道範隆

「グルタミントランスポーターによる脳内細胞生存調節機構」(新規)

- 2007年(平成19年度) 日本学術振興会特別研究員奨励費 杉浦智子

「消化管吸収に関わる薬物輸送担体と機能調節因子の解明および生体膜透過評価系への応用」(新規)

- 2008年(平成20年度) 日本学術振興会特別研究員奨励費 杉浦智子

「消化管吸収に関わる薬物輸送担体と機能調節因子の解明および生体膜透過評価系への応用」(継続)

## その他

- 2007年(平成19年度) 財団法人臨床薬理研究振興財団第32回研究奨励金 加藤将夫

「 $\beta$ 受容体遮断薬の適正な臨床応用を指向した消化管吸収機構の実体解明」(新規)

- 2008年(平成20年度) 佐川がん研究助成金 加藤将夫

「腫瘍細胞に高発現するペプチドトランスポーターを利用した薬物ターゲティング」(新規)

- 2008年(平成20年度) 財団法人ライフサイエンス振興財団研究助成金 加藤将夫

「ビタミン様化合物カルニチンの吸収トランスポーターと活性化酵素の構造的・機能的連関」(新規)

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

## 薬物学 Molecular Pharmacology

**沿革** 1999年、現教授の米田幸雄が摂南大学薬学部より赴任した。  
2004年、自然科学研究科生命科学専攻分子作用学講座となる。

**教育** **博士後期課程** 「分子情報薬理学」および「分子薬効解析学」の講義を担当している。専攻共通科目として、所属の大学院生を神経精神薬理学会,神経化学会,骨代謝学会,日本薬学会,あるいは日本薬理学会等に参加させ、研究内容を発表させている。博士論文の研究指導のほか、毎週1回、約2時間の勉強会を行っている。**博士前期課程** 「薬効・毒性発現機構学」の講義を担当している。所属の大学院生を神経精神薬理学会,神経化学会,骨代謝学会,日本薬学会,あるいは日本薬理学会等に参加させ、研究内容を発表させている。修士論文の研究指導のほか、毎週1回、約2時間の勉強会を行っている。**総合薬学科/薬学類・創薬科学類** 一年次後期「生体の機能」、2年次の前期「薬理学Ⅰ」、2年次後期「薬理学Ⅱ」、3年次前期「生物の取り扱いを学ぶⅡ」を担当している。また、1年次前期の「初学者ゼミ」と4年次前期「基礎創薬論」をそれぞれ分担担当している。卒業研究の研究指導のほか、毎週1回、約2時間の勉強会を行っている。

## 研究

### A) 細胞膜シグナリング

細胞外信号としてのグルタミン酸を、細胞内信号へと変換するために細胞膜に設置された特殊装置である、グルタミン酸レセプターの特性解明研究に従事しています。さらに、細胞膜に存在するグルタミン酸トランスポーターによる、刺激応答性放出や高親和性取り込み機構の解析にも精力を注いでいるところです。また、グルタミン酸の開口放出に関与する、シナプス小胞膜上のグルタミン酸トランスポーターについても、分子生物学と神経化学の融合を基盤とする新しい研究を開始しています。このような特定のレセプターやトランスポーター群について、実験動物組織とともに培養神経細胞や培養グリア細胞を用いて、色々な分子生物学的研究テクニックを利用して検討しています。

### B) 細胞質内シグナリング

細胞外ファーストメッセンジャーとしてのグルタミン酸シグナルは、細胞膜レセプターにより細胞内シグナルに変換されるので、細胞内セカンドメッセンジャーへのシグナル変換メカニズムを追究

しています。細胞内信号測定のために、細胞質内に見出される特定蛋白質のリン酸化や、あるいは細胞内蛋白質のユビキチン化とその後の分解過程についても、グルタミン酸シグナリングの影響を解析中です。さらに、共焦点レーザー顕微鏡を用いて、培養神経細胞や培養グリア細胞におけるグルタミン酸シグナル応答性細胞内 Ca 濃度変化を測定しています。

### C) 細胞核内シグナリング

一過性のグルタミン酸信号の受容は、時として増幅されたのちに長期間にわたって、神経細胞やグリア細胞に固定される場合が見受けられます。このことが、例えば記憶や学習のような、長期的あるいは永続的な脳機能変動の出現に関与する可能性は高いと思われます。遺伝子転写は、細胞核内 DNA 上に刻まれた遺伝情報を、mRNA 生成を通じて蛋白質に変換するためには必須の現象です。そのため、転写制御因子の動態解析を通じて、グルタミン酸信号に応答性を示す特定の機能蛋白質の発現メカニズム解明研究を実施中です。一過性のグルタミン酸信号受容を長期間固定するには、細胞核内において蛋白質発現へのシグナル変換が必須であると思われます。

### D) 非神経組織内シグナリング

上述のように、グルタミン酸は脳機能維持に極めて重要な働きを持つアミノ酸ですが、私たちの生体内では脳以外にも殆ど全ての組織にグルタミン酸は見出されます。それは、グルタミン酸が情報物質としてだけでなく、エネルギー源やあるいは蛋白質成分として利用されるからに他なりません。しかしながら、私たちは脳以外の組織にも、グルタミン酸レセプターが存在する可能性を世界に先駆けて報告しました(1986年)。以来、非神経組織におけるグルタミン酸の特殊機能にも注目しています。例えば、最近では骨組織におけるグルタミン酸信号の重要性を提唱しているところです。骨組織のリモデリングは、骨質を破壊する破骨細胞と、骨質を分泌する骨芽細胞のバランス調節により行われていますが、破骨細胞が破壊した骨質と同じ量の骨質を形成すると、骨芽細胞は活動を停止して、自ら分泌した骨質内に埋もれたのち、骨細胞となって増殖能力を失うと理解されています。私たちは、この骨芽細胞とともに軟骨細胞にも、グルタミン酸レセプターやトランスポーター、あるいは細胞内信号伝達系が、存在する事実を世界で初めて突き止めました。私たちは、骨粗鬆症をはじめとする代謝性骨疾患の発症原因の解明研究や、治療方法開発研究のうえでも、グルタミン酸は極めて大きな病態生理学的意義を持つと考えています。骨粗鬆症は、単位面積あたりの骨量が全身性および進行性に減少して、骨格の脆弱性を来す代謝性の骨疾患です。その臨床的発現は主に骨折ですが、高齢者では骨折の結果、寝たきりあるいは痴呆へと傾斜する 경우가非常に多く、極めて深刻な社会問題となっています。現在は、グルタミン酸信号の機能を修飾することで、骨芽細胞や骨細胞の成長を促進させる骨再生療法の可能性を追究しています。同じように、慢性関節リュウマチや変形性関節症などの発症にも、グルタミン酸信号異常が関係する可能性が考えられます。さらに、骨組織以外にもグルタミン酸

信号が働いている組織を,色々な先端技術を応用して探しています。

#### E) 行動変化

グルタミン酸信号受容に伴う実験動物の行動変化を,自発運動や協調運動だけでなく,迷路学習や報酬行動,回避行動,さらには抗侵害効果など,多面的解析の実施を計画中です。

#### F) 薬物探索

グルタミン酸信号に特異性の高い反応について,化学物質による修飾を試みることで,特定の神経変性疾患あるいは精神神経疾患の治療薬と治療方法を探索しています。特に,特異性の高いレセプターへの結合反応や,あるいは核酸・蛋白質相互作用を創薬の標的にしています。同様の研究戦略を用いて,骨折や骨粗鬆症の治療方法開発にも精力を注いでいるところです。

研究内容のキーワード： アミノ酸,遺伝子制御,神経細胞,グリア細胞,骨芽細胞

---

#### 教員リスト

教授：米田 幸雄

准教授：中村 暢宏

准教授：檜井 栄一

助教：宝田 剛志

#### 大学院学生数

博士後期課程 15名

博士前期課程 15名

#### 外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2007年	18(9)
2008年	16(7)
計	34(16)

- 1) Akhter H, Hayashida Y, Yoshida Y, Ohkuma S, Yamamoto H, Nakamura N (2007) Characterization of ArfGAP1 and FinGER7 /FinGER8 interaction by quantitative yeast two-hybrid analysis. J Juzen Med

Soc 116:137-142

- 2) Hinoi E, Takarada T, Fujimori S, Wang L, Iemata M, Uno K, Yoneda Y (2007) Nuclear factor E2 p45-related factor 2 negatively regulates chondrogenesis. *Bone* 40:337-344
- 3) Hinoi E, Takarada T, Uno K, Inoue M, Murafuji Y, Yoneda Y (2007) Glutamate suppresses osteoclastogenesis through the cystine/glutamate antiporter. *Am J Pathol* 170:1277-1290
- 4) Iemata M, Takarada T, Hinoi E, Taniura H, Yoneda Y (2007) Suppression by glutamate of proliferative activity through glutathione depletion mediated by the cystine/glutamate antiporter in mesenchymal C3H10T1/2 stem cells. *J Cell Physiol* 213:721-729
- 5) Kawai A, Uchiyama H, Takano S, Nakamura N, Ohkuma S (2007) Autophagosome-Lysosome Fusion Depends on the pH in Acidic Compartments in CHO Cells. *Autophagy* 3, 154-157
- 6) Kimura K, Tanaka N, Nakamura N, Takano S, Ohkuma S (2007) Knockdown of mitochondrial heat shock protein 70 promotes progeria-like phenotypes in *caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem* 282: 5910-5918
- 7) Matsushima N, Nakamichi N, Kambe Y, Takano K, Moriguchi N, Yoneda Y (2007) Cytoprotective properties of phenolic antidiarrheic ingredients in cultured astrocytes and neurons of rat brains. *Eur J Pharmacol* 567:59-66
- 8) Moriguchi N, Hinoi E, Takarada T, Matsushima N, Uno K, Yoneda Y (2007) Oral administration of phenolic antidiarrheic ingredients prevents ovariectomy-induced bone loss. *Biochem Pharmacol* 73:385-393
- 9) Ogura M, Taniura H, Nakamichi N, Yoneda Y (2007) Upregulation of the glutamine transporter through transactivation mediated by cAMP/protein kinase A signals toward exacerbation of vulnerability to oxidative stress in rat neocortical astrocytes. *J Cell Physiol* 212:375-385
- 10) Sohda M, Misumi Y, Yoshimura S, Nakamura N, Fusano T, Ogata S, Sakisaka S, Ikehara Y (2007) The Interaction of Two Tethering Factors, p115 and COG complex, is Required for Golgi Integrity. *Traffic* 8: 270-284
- 11) Sugiyama C, Kuramoto N, Seko K, Yoneda Y, Ogita K (2007) Decreased level of mitochondrial RNA by glutamate in cultured cortical neurons. *Neuroreport* 18:827-830
- 12) Sugiyama C, Nakamichi N, Ogura M, Honda E, Maeda S, Taniura H, Yoneda Y (2007) Activator protein-1 responsive to the group II metabotropic glutamate receptor subtype in association with intracellular calcium in cultured rat cortical neurons. *Neurochem Int* 51:467-475
- 13) Takahashi K, Nagai T, Kamei H, Maeda K, Matsuya T, Arai S, Mizoguchi H, Yoneda Y, Nabeshima T, Takuma K, Yamada K (2007) Neural circuits containing pallidotegmental GABAergic neurons are involved in the prepulse inhibition of the startle reflex in mice. *Biol Psychiatry* 62:148-157

- 14) Takano K, Tabata Y, Kitao Y, Murakami R, Suzuki H, Yamada M, Iinuma M, Yoneda Y, Ogawa S, Hori O (2007) Methoxyflavones protect cells against endoplasmic reticulum stress and neurotoxin. *Am J Physiol Cell Physiol* 292:C353-361
- 15) Takarada T, Hinoi E, Kambe Y, Sahara K, Kurokawa S, Takahata Y, Yoneda Y (2007) Osteoblast protects osteoclast devoid of sodium-dependent vitamin C transporters from oxidative cytotoxicity of ascorbic acid. *Eur J Pharmacol* 575:1-11
- 16) Taniura H, Iijima S, Kambe Y, Georgiev D, Yoneda Y (2007) Tex261 modulates the excitotoxic cell death induced by N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activation. *Biochem Biophys Res Commun* 362:1096-1100
- 17) Uno K, Takarada T, Hinoi E, Yoneda Y (2007) Glutamate is a determinant of cellular proliferation through modulation of nuclear factor E2 p45-related factor-2 expression in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Cell Physiol* 213:105-114
- 18) Yoneyama M, Fukui M, Nakamichi N, Kitayama T, Taniura H, Yoneda Y (2007) Activation of GABA(A) receptors facilitates astroglial differentiation induced by ciliary neurotrophic factor in neural progenitors isolated from fetal rat brain. *J Neurochem* 100:1667-1679
- 19) Bisel B, Wang Y, Wei J-H, Xiang Y, Tang D, Miron- M, Mendoza, Yoshimura S, Nakamura N, Seemann J (2008) ERK regulates Golgi and centrosome orientation towards the leading edge through GRASP65. *J Cell Biol* 182: 837-843
- 20) Fukui M, Nakamichi N, Yoneyama M, Ozawa S, Fujimori S, Takahata Y, Nakamura N, Taniura H, Yoneda Y (2008) Modulation of cellular proliferation and differentiation through GABA(B) receptors expressed by undifferentiated neural progenitor cells isolated from fetal mouse brain. *J Cell Physiol* 216:507-519
- 21) Fukui M, Nakamichi N, Yoneyama M, Yoshida K, Ozawa S, Kitayama T, Nakamura N, Taniura H, Yoneda Y (2008) Up-regulation of ciliary neurotrophic factor receptor expression by GABAA receptors in undifferentiated neural progenitors of fetal mouse brain. *J Neurosci Res* 86:2615-2623
- 22) Georgiev D, Taniura H, Kambe Y, Takarada T, Yoneda Y (2008) A critical importance of polyamine site in NMDA receptors for neurite outgrowth and fasciculation at early stages of P19 neuronal differentiation. *Exp Cell Res* 314:2603-2617
- 23) Ibi D, Takuma K, Koike H, Mizoguchi H, Tsuritani K, Kuwahara Y, Kamei H, Nagai T, Yoneda Y, Nabeshima T, Yamada K (2008) Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice. *J Neurochem* 105:921-932
- 24) Kakuda T, Hinoi E, Abe A, Nozawa A, Ogura M, Yoneda Y (2008) Theanine, an ingredient of green

tea, inhibits [3H]glutamine transport in neurons and astroglia in rat brain. *J Neurosci Res* 86:1846-1856

- 25) Kambe Y, Nakamichi N, Georgiev DD, Nakamura N, Taniura H, Yoneda Y (2008) Insensitivity to glutamate neurotoxicity mediated by NMDA receptors in association with delayed mitochondrial membrane potential disruption in cultured rat cortical neurons. *J Neurochem* 105:1886-1900
- 26) Montano AM, Oikawa H, Tomatsu S, Nishioka T, Vogler C, Gutierrez MA, Oguma T, Tan Y, Grubb JH, Dung VC, Ohashi A, Miyamoto K, Orii T, Yoneda Y, Sly WS (2008) Acidic amino acid tag enhances response to enzyme replacement in mucopolysaccharidosis type VII mice. *Mol Genet Metab* 94:178-189
- 27) Nakamichi N, Yoshida K, Ishioka Y, Makanga JO, Fukui M, Yoneyama M, Kitayama T, Nakamura N, Taniura H, Yoneda Y (2008) Group III metabotropic glutamate receptor activation suppresses self-replication of undifferentiated neocortical progenitor cells. *J Neurochem* 105:1996-2012
- 28) Nakajima H, Yonemura S, Murata M, Nakamura N, Piwnicka-Worms H and Nishida E. (2008) Myt1 protein kinase is essential for Golgi and ER assembly during mitotic exit. *J Cell Biol* 181: 89-103
- 29) Takahata Y, Takarada T, Osawa M, Hinoi E, Nakamura Y, Yoneda Y (2008) Differential regulation of cellular maturation in chondrocytes and osteoblasts by glycine. *Cell Tissue Res* 333:91-103
- 30) Takarada T, Hinoi E, Takahata Y, Yoneda Y (2008) Serine racemase suppresses chondrogenic differentiation in cartilage in a Sox9-dependent manner. *J Cell Physiol* 215:320-328
- 31) Tamaki K, Kamakura M, Nakamichi N, Taniura H, Yoneda Y (2008) Upregulation of Myo6 expression after traumatic stress in mouse hippocampus. *Neurosci Lett* 433:183-187
- 32) Tamaki K, Yamada K, Nakamichi N, Taniura H, Yoneda Y (2008) Transient suppression of progenitor cell proliferation through NMDA receptors in hippocampal dentate gyrus of mice with traumatic stress experience. *J Neurochem* 105:1642-1655
- 33) Yoneyama M, Nakamichi N, Fukui M, Kitayama T, Georgiev DD, Makanga JO, Nakamura N, Taniura H, Yoneda Y (2008) Promotion of neuronal differentiation through activation of N-methyl-D-aspartate receptors transiently expressed by undifferentiated neural progenitor cells in fetal rat neocortex. *J Neurosci Res* 86:2392-2402
- 34) Yoshida Y, Suzuki K, Yamamoto A, Sakai N, Bando M, Tanimoto K, Yamaguchi Y, Sakaguchi T, Akhter H, Fujii G, Yoshimura S-i, Ogata S, Sohda M, Misumi Y, Nakamura N. (2008) YIPF5 and YIF1A recycle between the ER and the Golgi apparatus and are involved in the maintenance of the Golgi structure. *Exp Cell Res* 314: 3427-3443

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2007年	0	0	1(0)	1(0)
2008年	0	0	0	0(0)
計	0	0	1(0)	1(0)

- 森口展明, 佐藤茜, 木村益雄, 柴田高, 米田幸雄 (2007) 木クレオソート製剤の史的変遷  
薬史学雑誌 第42巻, 110-118.

### 学会の主催

- 2007年9月13日～14日 生体機能と創薬シンポジウム 2007 金沢（会長 米田幸雄）

### 学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007年	0(0)	2(0)	0(0)	58(39)	60(39)
2008年	0(0)	13(10)	0(0)	60(44)	73(54)
計	0(0)	15(10)	0(0)	118(83)	133(93)

### 共同研究

- 大幸薬品(株) 森口 展明  
「止瀉薬成分の脳機能に対する影響」
- (株)伊藤園 角田隆巳  
「緑茶成分の脳機能に及ぼす影響に関する研究」

### 科学研究費

- 2007年（平成19年度）文部科学省 科学研究費補助金 特定領域研究 米田幸雄  
「新規シグナル分子によるグリアーニューロン相互回路網構築の可能性探究」（継続）
- 2007年（平成19年度）文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究（C） 中村暢宏  
「細胞増殖の調節におけるゴルジ体の役割の解明」（継続）
- 2007年（平成19年度）文部科学省 科学研究費補助金 特定領域研究 中村暢宏

- 「オートファジーによるオルガネラの分解と細胞周期」(新規)
- 2007年(平成19年度) 日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究(B) 中道範隆  
「NMDAレセプターチャネルのメンブранаトラフィック機構」(継続)
  - 2008年(平成20年度) 文部科学省 科学研究費補助金 特定領域研究 中村暢宏  
「オートファジーによるオルガネラの分解と細胞周期」(継続)
  - 2008年(平成20年度) 日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究(B) 中道範隆  
「グルタミントランスポーターによる脳内細胞生存調節機構」(新規)
  - 2008年(平成20年度) 本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究(B) 宝田剛志  
「関節疾患と計遺伝子」(新規)

## その他

- 2007年(平成19年度) 日本学術振興会 二国間交流事業共同研究[英国] 米田幸雄  
「グルタメイトレセプターの細胞内移行に関する研究」(継続)
- 2007年(平成19年度) (財) 喫煙科学研究財団 平成19年度特定研究助成 米田幸雄  
「ニコチンの神経伝達調節作用に関する研究」(継続)
- 2007年(平成19年度) 金沢大学重点研究経費 -若手の萌芽的研究 中道範隆  
「グルタミントランスポーターによるアストロサイトの細胞生存調節機構」
- 2007年(平成19年度) 金沢大学重点研究経費 -若手の萌芽的研究 宝田剛志  
「軟骨組織におけるD-セリンに関する研究」
- 2008年(平成20年度) (財) 喫煙科学研究財団 平成20年度特定研究助成 米田幸雄  
「ニコチンの神経伝達調節作用に関する研究」(継続)
- 2008年(平成20年度) 金沢大学重点研究経費 -一般研究推進 中村暢宏  
「発生,分化,再生におけるゴルジ体の構造の生理的意義の解明」
- 2008年(平成20年度) 金沢大学重点研究経費 -若手の萌芽的研究 中道範隆  
「NMDAレセプターの細胞内移行に関する分子薬理学的研究」
- 2008年(平成20年度) 金沢大学重点研究経費 -若手の萌芽的研究 宝田剛志  
「軟骨細胞分化過程における時計遺伝子に関する研究」
- 2008年(平成20年度) 成長科学協会 平成20年度研究助成 自由課題研究 宝田剛志  
「軟骨細胞に発現する時計遺伝子の解析」
- 2008年(平成20年度) (財) 慢性疾患・リハビリテーション研究振興財団  
平成20年度研究助成 宝田 剛志  
「シチスン/グルタミン酸交換輸送体サブユニット「xCT」を標的とした新規骨粗鬆症治療薬の開発」

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

## 薬物代謝化学 Drug Metabolism and Toxicology

**沿革** 1997年、金沢大学薬学部製薬化学科医薬品化学講座薬物代謝化学研究室として発足した。2001年、金沢大学大学院医学系研究科・循環医科学専攻・薬物代謝化学研究分野となり、薬学部を兼任した。2008年、金沢大学医薬保健研究域薬学系薬物代謝化学研究室となる。

**教育** 医学博士課程 「薬物代謝化学特論」、「薬物代謝機能調整論」および「薬物解毒活性化機構論」を担当している。博士後期課程「薬物代謝分子機構学」、「病態代謝細胞情報学」、「薬物相互作用学」および「薬理遺伝学」を担当している。博士前期課程「臨床薬物代謝化学」および「薬物代謝学」を担当している。毎週月曜の午後と土曜日の午前、薬物代謝ならびに薬物動態に関連する最新の論文を紹介する文献紹介、ならびに個々の研究成果を発表ならびに討論する研究報告を行うセミナーを行っている。**総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 3年前期の「臨床薬物代謝学」および3年後期の「毒性学」を担当し、1年前期の「大学・社会生活論」と「初学者ゼミ」、2年前期の「薬学英語演習II」ならびに4年前期の「基礎創薬論」の講義を分担している。また、3年前期の「医療における薬を学ぶII」の実習を分担している。

**研究** 生体内に投与された薬物が受ける様々な代謝反応、代謝酵素の精製、遺伝子の単離、発現系構築や発現調節機構の解明などの基礎的研究から、ヒトにおける代謝反応の個体差、人種差、薬物相互作用および薬の安全性の評価と予測などの臨床薬理学的研究まで、薬物治療に有用となり、社会に貢献できる研究を指向している。

### A) 薬物代謝酵素の遺伝子多型

多くの薬物代謝酵素には遺伝子多型が存在する。遺伝子変異によって機能を欠損した酵素を有する poor metabolizer (PM) では代謝能が低下し、薬物の血中濃度が異常に増大し副作用を招く場合がある。プロドラッグの場合は逆に PM では予期した薬効が得られない。このように薬効や副作用の個人差の原因となる薬物代謝酵素の遺伝子多型について解析し、抗がん薬シクロホスファミドの代謝を触媒する CYP2B6 やピロカルピンの代謝を触媒する CYP2A6 を中心に薬の体内動態との関係を明らかにした。

## B) マイクロ RNA を介した発現調節メカニズム

薬物代謝酵素は薬物や環境化学物質によって誘導される性質を有しており、代謝能に個人差を生じさせる原因の一つになっている。臨床で使用されている薬の半数以上もの代謝を担っている CYP3A4 の発現レベルには非常に大きな個人差が認められるが、その原因は明らかになっていない。マイクロ RNA の一つである miR-148a が CYP3A4 の発現調節に重要な役割を果たしている核内受容体 pregnane X receptor (PXR) の転写後調節に関与していることを明らかにした。ヒトの肝臓における miR-148a 発現レベルには 100 倍ほどの大きな個人差が認められ、PXR の発現調節を介して CYP3A4 発現量にまで影響を及ぼしていることを明らかにした。

## C) 薬物による肝障害発症機構

薬の副作用として肝障害が発症することはそれほど希なことではない。実験動物を用いた検討により予測可能なものもあるが、臨床試験または上市後にヒトにだけ特異的に肝障害が発症することがあり、薬の開発における大きな障害となっている。我々は、薬の主たる解毒経路であるグルタチオン抱合能をノックダウンする shRNA 発現系アデノウイルスを構築し、細胞レベルおよびラット in vivo において、薬による毒性を高感度に検出する系の構築に成功した。

研究内容のキーワード：薬物代謝酵素，薬の体内動態，遺伝子多型，発現調節，薬物誘発性肝障害

---

## 教員リスト

教授：横井 毅

准教授：中島美紀

助教：深見達基

## 大学院学生数

博士後期課程 4名

博士前期課程 13名

## 外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2007年	18(11)
2008年	13(10)
計	31(21)

- 1) Katoh M, Sawada T, Soeno Y, Nakajima M, Tateno C, Yoshizato K, Yokoi T (2007) In vivo drug interaction model for human cytochrome P450 enzyme using chimeric mice with humanized liver. *J Pharm Sci* 96:428-437
- 2) Okada K, Shoda J, Kano M, Suzuki S, Ohtake N, Yamamoto M, Takahashi H, Utsunomiya H, Oda K, Sato K, Watanabe A, Ishii T, Itoh K, Yamamoto M, Yokoi T, Yoshizato K, Sugiyama Y, Suzuki H (2007) Inchinkoto, an herbal medicine, and its ingredients dually exerts Mrp2/MRP2-mediated choleresis and Nrf2-mediated antioxidative action in rat livers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 292:G1450-1463
- 3) Suzuyama N, Katoh M, Takeuchi T, Yoshitomi S, Higuchi T, Asashi S, Yokoi T (2007) Species differences of inhibitory effects on P-glycoprotein-mediated drug transport. *J Pharm Sci* 96:1609-1618
- 4) Nakajima M, Komagata S, Fujiki Y, Kanada Y, Ebi H, Itoh K, Mukai H, Yokoi T, Minami H (2007) Genetic polymorphisms of *CYP2B6* affect the pharmacokinetics/pharmacodynamics of cyclophosphamide in Japanese cancer patients. *Pharmacogenet Genomics* 17:431-445
- 5) Fukami T, Nakajima M, Sakai H, Katoh M, Yokoi T (2007) CYP2A13 metabolizes the substrates of human CYP1A2, phenacetin and theophylline. *Drug Metab Dispos* 35:335-339
- 6) Fukami T, Nakajima M, Yamanaka H, Fukushima Y, McLeod HL, Yokoi T (2007) A novel duplication type of *CYP2A6* gene in African-American population. *Drug Metab Dispos* 35:515-520
- 7) Hara Y, Nakajima M, Miyamoto K, Yokoi T (2007) Morphine glucuronosyltransferase activity in human liver microsomes is inhibited by a variety of drugs that are co-administered with morphine. *Drug Metab Pharmacokinet* 22:103-112
- 8) Fujiwara R, Nakajima M, Yamanaka H, Nakamura A, Katoh M, Ikushiro S, Sakaki T, Yokoi T (2007) Effects of coexpression of UGT1A9 on enzymatic activities of human UGT1A isoforms. *Drug Metab Dispos* 35:747-757
- 9) Okumura H, Katoh M, Sawada T, Nakajima M, Soeno Y, Ikeda T, Tateno C, Yoshizato K, Yokoi T (2007) Humanization of excretory pathway in chimeric mice with humanized liver. *Toxicol Sci* 97:533-538
- 10) Okumura H, Katoh M, Minami K, Nakajima M, Yokoi T (2007) Change of drug excretory pathway by CC14-induced liver dysfunction in rat. *Biochem Pharmacol* 74:488-495
- 11) Shoda J, Okada K, Inada Y, Kusama H, Utsunomiya H, Oda K, Yokoi T, Yoshizato K, Suzuki H (2007) Bezafibrate induces multidrug-resistance P-Glycoprotein 3 expression in cultured human hepatocytes and humanized livers of chimeric mice. *Hepatol Res* 37:548-556
- 12) Nakajima M, Yamanaka H, Fujiwara R, Katoh M, Yokoi T (2007) Stereoselective glucuronidation of

- 5-(4'-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin by human UGT1A1, UGT1A9, and UGT2B15: effects of UGT-UGT interactions. *Drug Metab Dispos* 35:1679-1686
- 13) Akai S, Hosom H, Minami K, Tsuneyama K, Katoh M, Nakajima M, Yokoi T (2007) Knockdown of  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase in rat causes acetaminophen-induced hepatotoxicity. *J Biol Chem* 282:23996-24003
  - 14) Yamanaka H, Nakajima M, Katoh M, Yokoi (2007) Glucuronidation of thyroxine in human liver, jejunum, and kidney microsomes. *Drug Metab Dispos* 35:1642-1648
  - 15) Fujiwara R, Nakajima M, Yamanaka H, Katoh M, Yokoi T (2007) Interaction between human UGT1A1, UGT1A4, and UGT1A6 affect their enzymatic activities. *Drug Metab Dispos* 35:1781-1787
  - 16) Higashi E, Fukami T, Itoh M, Kyo S, Inoue M, Yokoi, Nakajima M (2007) Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor. *Drug Metab Dispos* 35:1935-1941
  - 17) Nakajima M (2007) Smoking behavior and related cancers: the role of CYP2A6 polymorphisms. *Curr Opin Mol Ther* 9:538-544
  - 18) Katoh M, Yokoi T (2007) Application of chimeric mice with humanized liver for predictive ADME. *Drug Metab Rev* 39:145-157
  - 19) Fujiwara R, Nakajima M, Yamanaka H, Katoh M, Yokoi T (2008) Product inhibition of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzymes by UDP obfuscates the inhibitory effects of UGT substrates. *Drug Metab Dispos* 36:361-367
  - 20) Emoto C, Yamato Y, Sato Y, Ohshita H, Katoh M, Tateno C, Yokoi T, Yoshizato K, Iwasaki K (2008) Non-invasive method to detect induction of cytochrome 3A4 in chimeric mice with humanized liver. *Xenobiotica* 38:239-248
  - 21) Fukami T, Katoh M, Yamazaki H, Yokoi T, Nakajima M (2008) Human cytochrome P450 2A13 efficiently metabolizes chemicals in air pollutants: naphthalene, styrene, and toluene. *Chem Res Toxicol* 21:720-725
  - 22) Takahashi S, Katoh M, Saitoh T, Nakajima M, Yokoi T (2008) Allosteric kinetics of human carboxylesterase 1: species differences and interindividual variability. *J Pharm Sci* 97:5434-5445
  - 23) Takagi S, Nakajima M, Mohri T, Yokoi T (2008) Post-transcriptional regulation of human pregnane X receptor by microRNA affects the expression of cytochrome P450 3A4. *J Biol Chem* 283:9674-9680
  - 24) Sato Y, Yamada H, Iwasaki K, Tateno C, Yokoi T, Yoshizato K, Horii I (2008) Human hepatocytes can repopulate mouse liver: Histopathology of the liver in human hepatocytes-transplanted chimeric mice and toxicologic response to acetaminophen. *Toxicol Pathol* 36:581-591
  - 25) Endo T, Nakajima M, Fukami T, Hara Y, Hasunuma T, Yokoi T, Momose Y (2008) Genetic polymorphisms of CYP2A6 affect the in vivo pharmacokinetics of pilocarpine. *Pharmacogenet*

Genomics 18:761-772

- 26) Nakamura A, Nakajima M, Higashi E, Yamanaka H, Yokoi T (2008) Genetic polymorphisms in the 5'-flanking region of human UDP-glucuronosyltransferase 2B7 affect the Nrf2-dependent transcriptional regulation. *Pharmacogenet Genomics* 18:709-720
  - 27) Minami K, Nakajima M, Fujiki Y, Katoh M, Gonzalez FJ, Yokoi T (2008) Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 and lipoprotein lipase by aryl hydrocarbon receptor. *J Toxicol Sci* 33:405-413
  - 28) Nakamura A, Nakajima M, Yamanaka H, Fujiwara R, Yokoi T (2008) Expression of UGT1A and UGT2B mRNA in human normal tissues and various cell lines. *Drug Metab Dispos* 36:1461-1464
  - 29) Shiratani H, Katoh M, Nakajima M, Yokoi T (2008) Species differences in UDP-glucuronosyltransferase activities in mice and rats. *Drug Metab Dispos* 36:1745-1752
  - 30) Fukami T, Nakajima M, Maruichi T, Takahashi S, Takamiya M, Aoki Y, McLeod HL, Yokoi T (2008) Structure and characterization of human *carboxylesterase 1A1, 1A2, and 1A3* genes. *Pharmacogenet Genomics* 18:911-920
  - 31) Katoh M, Tateno C, Yoshizato K, Yokoi T (2008) Chimeric mice with humanized liver. *Toxicology* 246:9-17
- 

### 日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2007年	0	3(0)	0	3(0)
2008年	0	0(0)	0	0(0)
計	0	3(0)	0	3(0)

- 加藤美紀, 横井 毅 (2007) キメラマウスの薬物動態. *細胞* 40:5-8
- 横井 毅 (2007) 遺伝子多型と副作用. *ファルマシア* 43:1080-1084
- 中島美紀, 立花 修, 山下純宏, 横井 毅 (2007) UDP-グルクロン酸転移酵素の遺伝子多型 : 薬物の体内動態に及ぼす影響. *臨床薬理の進歩* 28: 57-64

### 学会誌の発行

- *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, Tsuyoshi Yokoi (Associate editor)
- *Journal of Toxicological Science*, Tsuyoshi Yokoi (Editorial board)
- *The Protein Journal*, Tsuyoshi Yokoi (Editorial board)

- Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Miki Nakajima (Editorial board)
- 金沢大学薬学部薬物代謝化学教室 10 周年記念誌

## 学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007 年	4(0)	10(7)	9(0)	11(9)	34(16)
2008 年	2(0)	5(3)	7(0)	20(18)	34(21)
計	6(0)	15(10)	16(0)	31(27)	68(37)

## 共同研究

- 金沢大学 長尾秀実 ヒト UGT の分子動力学シミュレーション
- 広島大学 吉里勝利 ヒト肝キメラマウスを用いた薬物動態研究

## 科学研究費

- 2007 年 (平成 19 年度) 文部科学省科学研究費 萌芽研究 横井 毅, 中島美紀  
「ヒト初代培養肝細胞におけるマイクロ RNA の役割 平成 19 年度」(新規)
- 2007 年 (平成 19 年度) 文部科学省科学研究費 若手研究 B 中島美紀  
「miRNA による CYP3A4 の転写後調節: 薬物動態研究の新展開」(新規)
- 2007 年 (平成 19 年度) 文部科学省科学研究費 若手研究 B 加藤美紀  
「ヒトにおける薬物誘導性肝障害の評価システムの開発と応用」(新規)
- 2007 年 (平成 19 年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究 B 横井 毅, 加藤美紀  
「薬物誘導性肝障害発症におけるマイクロ RNA の役割」(継続)
- 2007 年 (平成 19 年度) 厚生労働省科学研究費補助金 (萌芽的先端医療技術推進研究事業) 横井 毅, 中島美紀  
「特異体質性薬物肝障害発症の機構解明と予測実験系の開発」(継続)
- 2007 年 (平成 19 年度) 厚生労働省がん研究助成金 (分担) 横井 毅  
「抗悪性腫瘍薬治療を最適にするための臨床薬理学的研究」(継続)
- 2008 年 (平成 20 年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究 B 横井 毅  
「薬物誘導性肝障害発症におけるマイクロ RNA の役割」(継続)
- 2008 年 (平成 20 年度) 文部科学省科学研究費 若手研究 B 中島美紀  
「miRNA による CYP3A4 の転写後調節: 薬物動態研究の新展開」(継続)

- 2008 年（平成 20 年度）厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）横井 毅，中島美紀  
「特異体質性薬物誘導性肝障害のバイオマーカーの検討」（新規）
- 2008 年（平成 20 年度）厚生労働省がん研究助成金（分担）横井 毅  
「抗悪性腫瘍薬治療を最適にするための臨床薬理学的研究」（継続）

## その他

- 2007 年（平成 19 年度）財団法人薬学研究奨励財団研究助成金 中島美紀  
「薬物代謝酵素 CYP3A4 の発現を制御する microRNA の役割」
- 2007 年（平成 19 年度）山下太郎学術研究奨励賞 中島美紀  
「薬物代謝酵素の個人差に関する薬理遺伝学的研究」
- 2007 年（平成 19 年度）財団法人喫煙科学研究財団研究助成金 中島美紀，横井 毅  
「ニコチン代謝酵素 CYP2A6 の機能および発現制御に関する研究」（継続）
- 2007 年（平成 19 年度）金沢大学重点研究経費 -若手の萌芽的研究 加藤美紀  
「向精神薬の副作用発現回避を目指した薬物代謝学的アプローチ」
- 2008 年（平成 20 年度）財団法人喫煙科学研究財団研究助成金 中島美紀，横井 毅  
「ニコチン代謝酵素 CYP2A6 の機能および発現制御に関する研究」（継続）
- 2008 年（平成 20 年度）財団法人武田科学振興財団 薬学系研究奨励金 中島美紀  
「乳癌の治療・予防を目指したビタミン D3 不活化酵素 CYP24 の microRNA による発現制御の研究」
- 2008 年（平成 20 年度）金沢大学重点研究経費 -若手の萌芽的研究 中島美紀  
「乳癌の治療・リスク軽減を目指したビタミン D3 分解酵素 CYP24 の microRNA による発現制御の解析」

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

## 薬物動態学

### Membrane Transport and Biopharmaceutics

**沿革** 本研究室は、1952年「薬剤学講座」（主任教授、田辺 晋）の設置に始まり、1966年に「製剤学講座」（主任教授、山名月中ならびに辻彰）、2002年に「創剤科学研究室」（主任教授 辻彰）を経て、2008年「薬物動態学研究室」（主任教授、玉井郁巳）となり、現在に至っている。2009年現在では、准教授中西猛夫、助教白坂善之を合わせた教員3名、博士後期課程大学院生5名（うち社会人2名）、博士前期修士課程大学院生4名、ならびに6名の卒業研究生が在籍している。

**教育** **博士後期課程** 薬物動態学、細胞膜輸送学、薬物送達学、薬物輸送学を担当している。**博士前期課程** 薬剤学ならびに分子医薬品動態学を担当している。毎週一回の論文紹介のセミナーならびに研究グループごとの研究報告セミナー、ならびに毎月一回の研究室員全員と製薬企業や学内外からのシニアな研究者を交えた研究報告会を行って。総合薬学科／薬学類・創薬科学類 薬物動態、ファーマコキネティクス、剤形、ドラッグデリバリーなどに関する教育を行う、薬剤学1、薬剤学2、製剤学、医療における薬学を学ぶIIなどの授業と実習を担当している。

**研究** キーワードを「トランスポーター」と「薬物動態」とする研究を基盤に、創薬と薬物療法の最適化を目指した研究を展開している。トランスポーターは、400種類以上の分子がヒトにおいて細胞内外の物質交換に働いており、遺伝性疾患と関連づけられるなど重要性が明確になりつつある。しかし、各分子の生理的役割は不明なものが多く、輸送される基質が見つかって、本来の基質であるか否かや生理的意義はあいまいな点が多い。したがって、各分子について多様な観点からの研究展開が可能であり、生理学的・薬理的・薬物動態的意義の発見による創薬ターゲットやDDSへの応用など高いポテンシャルがある。研究室としてはまだ日が浅いが、具体的には以下の研究を展開・計画している。

1：尿酸トランスポーター：血清中尿酸濃度の上昇は痛風のみならず高血圧などのリスクファクターとなるなど、その調節異常は問題となる。尿酸排泄は主に腎であるがその調節機構は明確ではなく、また医薬品による尿酸値変動が問題となっている。古い物質であるが、尿酸調節機構の分子の実体はわずか7年前に緒についたばかりであり、腎臓を中心に尿酸調節に働くトランスポーター分子の同定・解析、医薬品等による尿酸値変動機構の解明、尿酸動態変動予測スクリーニング系構築を目

的とした研究を展開している。本成果は、尿酸排泄促進剤の探索・開発や尿酸値変動回避手法の提唱に貢献している。

**2：消化管吸収トランスポーター：**経口剤の開発は患者 QOL の観点から強く望まれるが、消化管で吸収されるための条件である溶解性・安定性・膜透過性に優れた医薬品の開発は極めて困難である。私たちは、膜透過性を調節する、吸収あるいは吸収バリアーとして働くトランスポーター分子実体の解明を介して、吸収促進への応用展開を試みている。吸収・分泌に働く複数のトランスポーターの関与により吸収動態が決定される医薬品は数多くある可能性が示されている。飲食物との相互作用もトランスポーターへの作用で説明できる。吸収トランスポーター研究は世界的にも少なく、吸収機構の解析、効率的な吸収性評価系、吸収動態変動予測など医薬品の有効性の向上と適正使用への情報提供に貢献している。

**3：肺トランスポーター：**肺は医薬品の作用や組織内動態などの情報が極めて少ない臓器である。しかし、肺疾患には、医薬品が吸入などによっても投与され有効である。また、多くの医薬品が肺毒性を示す。肺毒性を回避し、肺での有効性を高めるための気道を含めた肺組織トランスポーターの解析を進めている。医薬品の肺動態にもトランスポーターの関与する事実が見つかり始めており、新しい肺へのデリバリーと経肺投与の合理化、ならびに医薬品誘導型肺機能異常の発生機序の提案を考えている。

**4：トランスポーター活性を利用したドラッグデリバリー：**トランスポーターは程度の差はあるが、活性や発現部位・発現調節機構に選択性がある。特定の組織やある種のがんに活性が高い場合も見つかっている。その活性を利用した医薬品の選択的・効率的デリバリーへの応用性が期待できる。特に腫瘍組織は正常組織との区別化が化学療法のキーとなるため、トランスポーターの利用は期待できる。実際に画像診断や放射線内照射療法もトランスポーター活性の利用に基づいており、さらに多様ながん種への対応が求められる。競争の激しい分野であるが、異分野連携による共同研究によって応用性を目指したトランスポーター研究を展開中である。新しい画像診断や治療法の提案を目指す。

**研究内容のキーワード：** 薬物動態, トランスポーター, 尿酸, ドラッグデリバリー, 薬物吸収, がんターゲティング

---

教員リスト

教授：玉井郁巳

准教授：中西猛夫

助 教：白坂善之

## 大学院学生数

博士後期課程 5名（うち社会人2名,平成21年4月現在）

博士前期課程 4名(平成21年4月現在)

## 外国語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）
2007年	12（3）
2008年	20（6）
計	32（9）

- 1) Maeda T, Takahashi K, Ohtsu N, Oguma T, Ohnishi T, Atsumi R, and Tamai I (2007) Identification of influx transporter for the quinolone antibacterial agent levofloxacin. *Mol Pharmaceut* 4:85-94
- 2) Iwanaga T, Sato M, Maeda T, Ogihara T, and Tamai I (2007) Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter URAT1. *J Pharmacol Exp Ther* 320:211-217
- 3) Maeda T, Hirayama M, Kobayashi D, Miyazawa K, Tamai I (2007) Mechanism of the Regulation of OCTN1 Transporter (SLC22A4) by Rheumatoid Arthritis-Associated Transcriptional Factor RUNX1 and Inflammatory Cytokines. *Drug Metab Dispos* 35:394-401
- 4) Iwanaga T, Nakakariya M, Yabuuchi H, Maeda T, and Tamai I (2007) Involvement of Bile Salt Export Pump in Flutamide-Induced Cholestatic Hepatitis. *Biol Pharm Bull* 30:739-744
- 5) Okura T, Ito R, Ishiguro N, Tamai I (2007) Deguchi, Y. Blood-brain barrier transport of pramipexole, a D(2) agonist. *Life Sci* 80:1564-1571
- 6) Suzuki H, Aly NS, Wataya Y, Kim HS, Tamai I, Uemura D (2007) Preparation of quinoline hexose analogs as novel chloroquine-resistant malaria treatments (1). Synthesis of 4-hydroxyquinoline-beta-glucosides. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 55: 821-824
- 7) Nakamura T, Sugiura S, Kobayashi D, Yoshida K, Yabuuchi Y, Aizawa S, Maeda T, Tamai I (2007) Decreased Proliferation and Erythroid Differentiation of K562 Cells by siRNA-induced Depression of OCTN1 (SLC22A4) Transporter Gene. *Pharm Res* 24:1628-1635
- 8) Maeda T, Goto A, Kobayashi D, Tamai I (2007) Transport of organic cations across the blood-testis barrier. *Mol Pharmaceut* 4:600-607

- 9) Maeda T, Oyabu M, Yostumoto T, Higashi R, Nagata K, Yamazoe Y, Tamai I (2007) Effect of pregnane X receptor on Pharmacokinetics of cationic compounds mediated by organic cation transporter Oct1 in rats. *Drug Metab Dispos* 35:1580-1586
- 10) Kobayashi D, Tamai I, Yoshida K, Wakayama T, Kido Y, Nezu J, Iseki S, Tsuji A (2007) Transport of carnitine and acetylcarnitine by octn2 and octn3 into epididymal spermatozoa. *Reproduction* 134:651-658
- 11) Matsumoto S, Yoshida K, Maeda T, Tamai I (2007) Involvement of organic anion transporter OAT3 in renal tubular secretion of topotecan. *J Pharmacol Exp Ther* 322: 1246-1252
- 12) Nakanishi T (2007) Drug transporters as targets for cancer chemotherapy. *Cancer Genomics Proteomics* 4:241-54
- 13) Morimoto K, Nakakariya M, Shirasaka Y, Kakinuma C, Fujita T, Tamai I, Ogihara T (2008) Oseltamivir (Tamiflu<sup>TM</sup>) efflux transport at the blood-brain barrier via P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos* 36: 6-9
- 14) Otake K, Suzuki H, Higashi R, Yabuuchi H, Haga M, Maeda T, Cook TJ, Tamai I (2008) Improved intestinal membrane permeability of hexose-quinoline derivatives via the hexose transporter, SGLT1. *J Pharm Sci* 97: 1821-1830
- 15) Sato M, Iwanaga T, Mamada H, Ogihara T, Maeda T, Tamai I (2008) Involvement of uric acid transporters in alteration of serum uric acid level by angiotensin II receptor blockers. *Pharm Res* 25: 639-646
- 16) Ishiguro N, Oyabu O, Sato T, Maeda M, Minami H, Tamai I (2008) Decreased biosynthesis of lung surfactant constituent phosphatidylcholine due to inhibition of choline transporter by gefitinib in lung alveolar cells. *Pharm Res* 25: 417-427
- 17) Nakakariya M, Shimada D, Koibuchi H, Irokawa M, Iwanaga T, Yabuuchi H, Maeda T, Tamai I (2008) Characterization of Oatp-mediated hepatic uptake of nafcillin, a high biliary excretion type of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Pharm Res* 25: 578-585
- 18) Tani T, Gram LK, Arakawa H, Kikuchi A, Chiba M, Ishii Y, Steffansen B, Tamai I (2008) Involvement of organic anion transporting polypeptide 1a5 (Oatp1a5) in the intestinal absorption of endothelin receptor antagonist in rats. *Pharm Res* 25:1085-1091
- 19) Maeda T, Yotsumoto T, Oyabu M, Tamai I (2008) Effect of glucocorticoid receptor ligand dexamethasone on the expression of the organic cation transport in rat liver. *Drug Metab Pharmacoki* 23:67-72
- 20) Fukuda H, Ohashi R, Tsuda-Tsukimoto M, Tamai I (2008) Effect of plasma protein binding on in vitro-in vivo correlation of biliary excretion of drugs evaluated by sandwich-cultured rat hepatocytes.

Drug Metab Dispos 36: 1275-1282

- 21) Kato Y, Takahara S, kato S, Kubo Y, sai Y, Tamai I, Yabuuchi H, Tsuji A (2008) Involvement of multidrug resistance-associated protein 2 (Abcc2) in molecular weight-dependent biliary excretion of  $\beta$ -lactam antibiotics. Drug Metab Dispos 36:1088-1096
- 22) Nakamura T, Yoshida K, Yabuuchi H, Maeda T, Tamai I (2008) Functional characterization of ergothioneine transport by rat organic cation/carnitine transporter Octn1 (slc22a4). Biol Pharm Bull 31: 1580-1584
- 23) Maeda T, Wakasawa T, Funabashi M, Fukushi A, Fujita M, Motojima K, Tamai I (2008) Regulation of Octn2 transporter (SLC22A5) by peroxisome proliferator activated receptor alpha. Biol Pharm Bull 31:1230-1236
- 24) Maeda T, Shima Y, Sugiura S, Aizawa S, Tamai I (2008) Changes of differentiation and proliferation in K562 cells with various levels of knockdown of cationic amino acid transporter 1. Drug Metab Pharmacoki 23:181-187
- 25) Li Y, Sato M, Yanagisawa Y, Mamada H, Fukushi A, Mikami K, Shirasaka Y, Tamai I (2008) Effects of angiotensin II receptor blockers on renal handling of uric acid in rats. Drug Metab Pharmacoki 23: 263-270
- 26) Nakakariya M, Shimada T, Irokawa M, Maeda T, Tamai I (2008) Identification and species similarity of OATP transporters responsible for hepatic uptake of  $\beta$ -lactam antibiotics. Drug Metab Pharmacoki 23:347-355
- 27) Yabuuchi H, Takemura M, Oka M, Ohashi R, Tamai I (2008) Cloning of the Dog Bile Salt Export Pump (BSEP; ABCB11) and Functional Comparison with the Human and Rat proteins. Biopharm Drug Dispos 29:441-448
- 28) Kikuchi A, Tanaka M, Tomoyasu T, Maeda M, Tamai I (2008) Improvement of Intestinal Absorption by Peptide-Derivation of Nonabsorbable Drug via Peptide Transporter PEPT1. J Pharm Sci 98: 1775-1787
- 29) Xie Y, Xu K, Linn DE, Yang X, Guo Z, Shimelis H, Nakanishi T, Ross DD, Chen H, Fazli L, Gleave ME, Qiu Y (2008) The 44 kD Pim-1 kinase phosphorylates BCRP/ABCG2 and thereby promotes its multimerization and drug resistant activity in human prostate cancer cells. J Biol Chem 283:3349-3356
- 30) Shirasaka Y, Sakane T, and Yamashita S (2008) Effect of P-glycoprotein expression levels on the concentration-dependent permeability of drugs to the cell membrane. J Pharm Sci 97: 553-565
- 31) Takahashi M, Washio T, Suzuki N, Igeta K, Fujii Y, Hayashi M, Shirasaka Y, and Yamashita S (2008) Characterization of gastrointestinal drug Absorption in cynomolgus monkeys. Mol Pharmaceut 5: 340-348

- 32) Shirasaka Y, Masaoka Y, Kataoka M, Sakuma S, and Yamashita S (2008) Scaling of *in vitro* membrane permeability to predict P-glycoprotein-mediated drug absorption *in vivo*. Drug Metab Dispos 36: 916-922

### 日本語による学術論文

	総数（うち学生筆頭）			
	著書	総説	原著	計
2007年	3	3(1)	0	6(1)
2008年	0	1(0)	0	1(1)
計	3	4(0)	0	7(2)

- 1) 玉井郁巳, 薬物相互作用, 製剤学改訂第5版, 編集 四ツ柳智久ら, 南江堂, pp355-362, 2007年。
- 2) 玉井郁巳, 吸収総論, 膜透過, 生物薬剤学改訂第2版, 編集 林 正弘, 谷川原祐介, 南江堂, pp9-22, 2007年。
- 3) 玉井郁巳, 排泄, 新薬剤学 改訂第2版, 編集 辻彰, 南江堂, pp127-151, 2007年。
- 4) 玉井郁巳, 消化管吸収におけるトランスポーターと薬物代謝酵素, 遺伝子医学 MOOK, 編集 杉山雄一, (株) メディカルドゥ, pp35-41, 2007年。
- 5) 色川正憲, 玉井郁巳, 腫瘍細胞における薬物輸送, 遺伝子医学 MOOK, 編集 杉山雄一, (株) メディカルドゥ, pp178-187, 2007年。
- 6) 玉井郁巳, トランスポーターを介したアンジオテンシン II 受容体拮抗薬による血清尿酸値変動, Therapeutic Research, 28(8), 1689-1695 (2007)。
- 7) 島洋一郎, 中仮屋 匡紀, 野口美里, 玉井郁巳, 腎におけるシトルリンの輸送と代謝, 腎と透析, 65(5)665-670(2008)。

### 学会誌の発行

- Biological Pharmaceutical Bulletin (Associate Editor, 2006-2008) 玉井郁巳
- Biopharmaceutics & Drug Disposition (Associate Editor, 2008-) 玉井郁巳
- Pharmaceutical Research (Editorial Board) 玉井郁巳
- Journal of Pharmaceutical Science (Editorial Board) 玉井郁巳
- Molecular Pharmaceutics (Editorial Board) 玉井郁巳

## 学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007年	3 (0)	12 (5)	2 (0)	11 (9)	28 (14)
2008年	2 (0)	5 (2)	3 (0)	15 (12)	25 (14)
計	5 (0)	17 (7)	5 (0)	26 (21)	53 (28)

## 共同研究

- 理化学研究所：尿酸及びグルコーストランスポーター研究
- 杏林大学 医学部：尿酸トランスポーター研究
- 筑波大学：トランスポーター活性可視化研究
- 摂南大学 薬学部：消化管トランスポーター研究

## 科学研究費

- 2007年（平成19年度）文部科学省科学研究費 基盤研究B 玉井郁巳  
「有機アニオン輸送体を介した薬物の肝移行性調節とその種差」（新規）
- 2008年（平成20年度）文部科学省科学研究費 基盤研究B 玉井郁巳  
「有機アニオン輸送体を介した薬物の肝移行性調節とその種差」（継続）
- 2008年（平成20年度）日本学術振興会科学研究費 若手研究（スタートアップ）白坂善之  
「吸収/排泄型トランスポーターの優位性に基づいた消化管吸収性評価システムの構築」（新規）

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座  
博士前期課程 生命薬学専攻 健康薬学講座

## 臨床分析科学 Clinical and Analytical Sciences

**沿革** 分析化学初代教授鶴飼貞二教授より、1952年水野義久教授、1955年高橋幸太郎教授、1980年山内脩教授、1987年島田和武教授、と続き、2008年より、小谷明教授が赴任し、現在に至っている。この間に研究室名は、分析学、薬品分析学、臨床分析科学と変わってきた。

**教育 博士後期課程** 「化学測定学」、「錯体化学」、「放射線科学」、「分子イメージング学」を担当している。博士論文の研究指導のほか、セミナーを通じた研究指導を行っている。内容は最新の英文論文を紹介する抄読会および、研究者・院生の最近の研究成果の報告、討論である。所属の院生を薬学会、化学会関連の全国学術集会および地方会等に参加させ、研究内容を発表させている。

**博士前期課程** 「生物無機化学」「放射性薬品学」の講義を担当している。他、博士課程と同様にセミナーを通じた研究指導、学会発表を行っている。 **総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 1年次の後期から順に、「分析化学Ⅰ」「分析化学Ⅱ」の講義、実習「測定法と分析法を学ぶⅠ」、「無機薬化学」を担当し、他に「臨床分析」、「応用構造解析学」、「環境物理分析学」、「化学Ⅰ」、「初学者ゼミ」の講義、実習「ラボローテーションⅡ」を分担している。内容は分析化学と生体金属・金属薬に関する無機化学、臨床分析化学、および分析化学実習からなる。研究室配属後は、「創薬科学研究Ⅰ、Ⅱ」、「薬学研究ⅠⅡⅢⅣ」を担当している。

**研究** 生命機能において重要な役割を演ずる金属イオンの機能に着目して、機能解明、発現、局在およびその制御について研究している。手法としては、合成、物性評価、生理活性評価を行っており、学生に創薬に関する幅広い研究背景を学ぶ環境を提供している。

### F) 白金抗癌剤の創薬開発

現在、日本人の5人に2人は癌で死亡しており1位を占める。また、2003年4月世界保健機関WHOは癌の発生が2020年には今の1.5倍に急増する恐れがあると警告しており、抗癌剤の開発は日本人の健康を守る上で大変重要になってきている。シスプラチンに代表される白金錯体は現在、抗癌剤の約20%使用されており、年々増加している。これは様々な抗癌剤が組合されて使われている現状にあって、注目に値する。白金錯体は癌全般によく効く点では他の追従を許さない。このような優れた長所を保ったまま選択的に癌をたたけば副作用の少ない抗癌剤の開発が可能となる。骨粗鬆

症薬ビスホスホネートと白金抗癌剤を組み合わせ、骨転移癌に効く抗癌剤の開発を行っている。また、非共有結合で作用する新しい抗癌金属錯体も開発中である。

#### G) 薬物の血漿タンパク結合の解明と創薬への応用

薬物は血中のタンパク質に結合して、組織へと運ばれる。薬物の血中のタンパク質への結合の強弱は薬物の有効血中濃度を決定する。我々は世界に先駆けてタンパク質の多元平衡を明らかにする手法を開発した。この手法を応用して種々の薬物、金属（ミネラル）の血漿タンパク質への結合を定量的に明らかにし、薬物やミネラルの結合の解明と予測、薬物間相互作用の予測を分子レベルで研究を行っている。

#### C) 癌の診断・治療を目的とした放射性薬剤の開発研究

癌に過剰発現している抗原や受容体をターゲットとして、その抗体やリガンドを輸送担体として、放射性同位元素 (RI) で標識した化合物を投与することにより、その RI が透過性の高いガンマ線放出核種であれば診断が、細胞殺傷性が高いベータ線を用いれば治療を行うことができる。このような RI 標識化合物を投与して体外から PET や SPECT といったカメラで RI を画像として検出する核医学的診断は、CT などの形態診断画像とは異なり、生体の機能を画像として観察することができるため、治療効果予測や悪性度診断などといった質的診断が可能であるといった大きなメリットを有す。また、核医学的治療においては、副作用が少なく、1 回の投与で長期間の効果が期待でき、原発巣のみならず全身の転移巣までを体中から放射線治療を行う新しい治療法となっている。癌の診断・治療を目的とした核医学診断・治療薬剤の新規開発、評価研究を行っている。

**研究内容のキーワード：**生物無機化学，放射化学，創薬，癌，金属イオン

---

#### 教員リスト

教授：小谷 明

准教授：小川数馬

助教：黄檗達人

#### 大学院学生数

博士後期課程 1 名

博士前期課程 3 名

## 外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2007 年	5 (3)
2008 年	8 (5)
計	13 (8)

1) Kiss T, Odani A, (2007) Demonstration of the Importance of Metal Ion Speciation in Bioactive Systems. Bull Chem Soc Jap 80:1691-1702

2) Hanaki A, Odani A, (2007) Transport of Cu(II) from an Albumin Mimic Peptide, GlyGlyHisGly, to Histidine and Penicillamin. J Inorg Biochem 101:1428-1437

3) Odani A, Kozlowski H, Swiatek-Kozlowska J, Brasun J, Operschall B P, Sigel H (2007) Extent of metal ion-sulfur binding in complexes of thiouracil nucleosides and nucleotides in aqueous solution. J Inorg Biochem 101:727-735

4) Yajima T, Takamido R, Shimazaki Y, Odani A, Nakabayashi Y, Yamauchi O (2007)  $\pi$ - $\pi$  Stacking assisted binding of aromatic amino acids by copper(II)-aromatic diimine complexes. Effects of ring substituents on ternary complex stability. Dalton 2007:299-307

5) Ogawa K, Mukai T, Asano D, Kawashima H, Kinuya S, Shiba K, Hashimoto K, Mori H, Saji H (2007) Therapeutic effects for the palliation of metastatic bone pain of a rhenium-186 complex-conjugated bisphosphonate in an animal model. J Nucl Med 48:122-127

6) Uehara T, Jin ZL, Ogawa K, Akizawa H, Hashimoto K, Nakayama M, Arano Y (2007) Assessment of  $^{186}\text{Re}$  chelate-conjugated bisphosphonate for the development of new radiopharmaceuticals for bones. Nucl Med Biol 34:79-87

7) Hanaoka H, Mukai T, Habashita S, Asano D, Ogawa K, Kuroda Y, Akizawa H, Iida Y, Endo K, Saji H (2007) Chemical design of a radiolabeled gelatinase inhibitor peptide for the imaging of gelatinase activity in tumors. Nucl Med Biol 34:503-510

8) Akhter N, Shiba K, Ogawa K, Kinuya S, Nakajima K, Mori H (2007) In vivo characterization of radioiodinated (+)-2-[4-(4-iodophenyl)piperidino] cyclohexanol as a potential sigma-1 receptor imaging agent. Nucl Med Biol 34:697-702

9) Saji H., Ogawa K., Kitamura Y, Kubota-Akizawa M, Kawashima H (2007) Chemical control of biological activity and biodistribution of metal compounds: Drug design of metal complexes with biological activity and target-specific biodistribution. Biomed Res Trace Elements 18:255-263

10) Akhter N, Shiba K, Ogawa K, Tsuji S, Kinuya S, Nakajima K, Mori H (2008) A change of *In vivo* characteristics depending on specific activity of radioiodinated (+)-2-[4-(4-iodophenyl)piperidino]

cyclohexanol [(+)-pIV]. Nucl Med Biol 35:29-34

11) Yoshimoto M, Ogawa K, Washiyama K, Shikano N, Mori H, Amano R, Kawai K (2008)  $\alpha_v\beta_3$  Integrin-targeting radionuclide therapy and imaging with monomeric RGD peptide. Int J Cancer 123:709-715

12) Doue T, Ohtsuki K, Ogawa K, Ueda M, Azuma A, Saji H, Strauss H, Matsubara H (2008) Cardioprotective effects of erythropoietin in rats subjected to ischemia-reperfusion injury assessment of infarct size with  $^{99m}\text{Tc}$ -Annexin V. J Nucl Med 49:1694-1700.

---

## 学会の主催

○ 2008 年 第 58 回錯体化学討論会 組織委員 小谷 明

## 学会発表

	総数（うち学生筆頭）				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007 年	2 (0)	5 (0)	0	9 (0)	16 (0)
2008 年	1 (0)	10 (0)	2 (0)	8 (0)	21 (0)
計	3 (0)	15 (0)	2 (0)	17 (0)	37 (0)

## 共同研究

- 放医研 花木 昭 銅輸送経路
- 長浜バイオ 水上民夫 プロテアソーム活性阻害物質
- 金沢大学 柴 和弘 シグマ受容体標的放射性薬剤
- ポーランド アダムミッキェビッツ大学 L. Lomozik ポリアミン-ポリリン酸基間相互作用
- ハンガリー セゲド大学 T. Kiss タンパク質多元系の pH 滴定による平衡解析

## 科学研究費

- 2007 年（平成 19 年度）文部科学省科学研究費 若手研究(B) 小川数馬  
「新規アポトーシスイメージング剤による癌・虚血再灌流障害治療効果超早期診断法の確立」(継続)

## その他

○ 2007 年(平成 19 年度) 金沢大学重点研究経費 -若手の萌芽的研究 小川数馬

「癌の診断・内用療法を目的としたシグマ受容体標的新規放射性薬剤の開発に関する研究」

○ 2007 年(平成 19 年度) がん研究に係わる特定領域研究 若手共同研究支援 小川数馬

「がんの質的診断・治療早期判定を目指すシグマ受容体イメージング剤の開発と評価」

○ 2007 年(平成 19 年度) 神澤医学研究振興財団海外留学助成 小川数馬

「乳癌の超早期診断・治療効果早期判定法の確立を目指した PET 分子イメージングによるトランスレーショナルリサーチ」

博士後期課程 生命科学専攻 分子作用学講座  
博士前期課程 医療薬学専攻 医療薬学講座

## 臨床薬物情報学 Clinical Drug Informatics

**沿革** 薬学教育6年制の開始に伴い、2007年10月に実務実習を担当する臨床講座として教授1名、准教授1名、助教1名の構成で発足した。2009年4月に薬学系組織内の改編に伴い、教授1名、准教授2名、講師1名、助教1名となった。

**教育** 博士前期課程 医療薬学専攻の講義「医薬品安全性学」「臨床薬物動態学」「医療コミュニケーション学」「薬剤経済学」と、臨床実習「臨床実務実習」を担当している。また、生命薬学専攻の「分子細胞生理学」を担当している。修士論文の研究指導を「臨床薬学情報学課題研究」として行っている。「医療薬学演習」として、医療薬学に関連する論文紹介、ならびに個々の研究成果を発表する週1回のセミナー・コロキウムを、また、「症例解析」に関する勉強会を週1回行っている。

**総合薬学科／薬学類・創薬科学類** 1年次において「細胞分子科学」「初学者ゼミ」を、2年次「機能形態学III」、3年次「薬剤学II」「製剤学」「薬局経営論」「基礎創薬論」、4年次「調剤学総論」の講義を担当または分担している。また、3年次「臨床薬学演習I」、4年次「臨床薬学演習II」「医療における薬を学ぶIII」「薬物治療演習」の演習・実習を、5年次「薬局実習I」「薬局実習II」「病院実習I」、6年次「病院実習II」の演習・実習も担当する。4年次からの卒業研究である「薬学研究I」を担当している。

**研究** 市販後の医薬品の臨床における使用で起こる様々な問題点の解決と、薬物治療の最適化に資する科学的根拠を明らかにするため、薬物動態や生化学的検討を行っている。また、pharmaceutical care を実践でき、問題発見・解決力に優れた薬剤師育成のための教育プログラム開発も行っている。このほか、医薬品適正使用の推進と地域医療への貢献に寄与するための薬剤師業務の社会学的な調査と今後の方向性についても研究して行きたい。以下に現在の研究テーマについて記載する。

### 1) ポリコナゾールの成長過程における体内動態変動要因

抗真菌剤ポリコナゾールは小児において治療に有効な血漿中濃度を得るためには成人用量を上回る投与量が必要である。しかし、この要因は不明で、さらにPK/PDの関係についても情報がないため、臨床では血中濃度モニタリングと患者状態を観察しながら投与量調節を行っているのが現状である。現在、小児患者におけるポリコナゾール母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを求

め、ポリコナゾールの投与設計を検討している。一方、この現象はラットでも見られ、ラットにおける成長に伴うポリコナゾールの体内動態変動は薬物代謝酵素の成長に伴う変動が原因であることが明らかとなった。

## 2) イトラコナゾールの消失速度定数を利用したシクロスポリン血中濃度予測法の確立

移植医療においてシクロスポリンAと抗菌薬イトラコナゾールの併用がよく行われる。イトラコナゾールは薬物代謝酵素CYP3A4を阻害する。一方、シクロスポリンAはCYP3A4で代謝される。シクロスポリンA単剤投与した場合より、両剤を併用した場合、シクロスポリンAの血中濃度が高くなるためシクロスポリンAの血中濃度を予測することが困難である。そこで、イトラコナゾールの消失速度定数を利用し、同一代謝酵素で代謝されるシクロスポリンの血中濃度の予測方法を確立することに取り組んでいる。

## 3) 乳がんにおける癌関連分子発現と化学療法奏効率の相関

アントラサイクリン系抗がん剤とタキサン系抗がん剤が術前、術後療法として用いられている。しかし、これらの抗がん剤の奏効率は約50%程度であることから、治療効果を予測して有効な薬剤を選択することは重要である。近年、乳癌に幹細胞の存在が報告され、腫瘍の再発や転移に関与すると考えられている。そこで乳癌幹細胞の発現とドキソルビシン、シクロフォスファミドによる術前化学療法（AC療法）を施行された症例について、幹細胞存在率と化学療法奏効率の相関の検討を行っている。

## 4) 乳がん患者におけるドセタキセル（100 mg/m<sup>2</sup>）の腫瘍縮小効果および有害反応の予測因子の解明

金沢大学附属病院乳腺科において、原発性乳癌の術前・術後化学療法に海外で用いられるドセタキセル用量の100 mg/m<sup>2</sup>の有効性・安全性を確認するための臨床試験を実施している。本研究室では、ドセタキセル血中濃度と副作用（特に浮腫や爪障害などの非血液毒性）の関連や腫瘍縮小効果の予測因子となる生化学的マーカーの検討を行っている。

## 5) がん病態下におけるセフェム系抗生物質セファゾリンの薬物体内動態変動

がん病態下において腎排泄型抗菌薬バンコマイシンの薬物動態が健常人に比べて変動する。この現象はがん病態モデルである骨肉種移植ラットにおいて見られた。一方、同じ腎排泄型のセフェム系抗生物質であるセファゾリンでは血漿中濃度が減少し、分布容積及び全身クリアランスが上昇することを明らかにした。また、その原因としてアルブミン濃度減少及び分子構造変化が関与することが示唆された。

#### 6) Poloxmer 407 誘発脂質異常症モデルラットにおけるトルブタミドの薬物動態

Poloxmer407 誘発脂質異常症モデルラットにおいてアミオダロンなどの親油性の薬物はクリアランスが低下することが知られている。一方、アルブミン高親和性の糖尿病治療薬トルブタミドではクリアランスが上昇することが分かった。この機構について検討している。

#### 7) Lambert-Eaton 筋無力症候群治療薬 3,4 - ジアミノピリジンの薬物動態

3,4 - ジアミノピリジンの適切な投与量, 個人差の有無などの主に体内動態に関する情報がほとんど知られていない。ラットにおいて 3,4 - ジアミノピリジンは血漿中からの消失が早いにもかかわらず標的臓器である筋肉内組織内濃度が高く維持されていることを明らかにした。その機構を明らかにするとともに, ヒトでの薬物動態について調査している。

#### 8) イリドイド化合物のラット視神経再生作用

クチナシ果実由来のイリドイド化合物 (ゲニピン誘導体) が網膜神経節細胞において軸索伸長作用を示すこと, その作にNO産生が関与していることを明らかにした。

#### 9) 薬学6年制における薬剤師実務実習の確立

医療現場で貢献できる問題解決能力のある臨床薬剤師の育成のため6年制薬学における実務実習の教育手法の確立を目指している。附属病院薬剤部およびアカンサス薬局における実習で, 実務実習モデル・コアカリキュラムの実施法を確立した。

研究内容のキーワード： 薬物動態, 薬物治療モニタリング, がん化学療法, 神経再生, 薬学教育

---

#### 教員リスト

教授：荒井國三

准教授：松下 良, 石崎純子

講師：大柳賀津夫

助教：菅 幸生

#### 大学院学生数

博士前期課程 5名

## 外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2007 年	3 (2)
2008 年	3 (0)
計	6 (2)

1) Yokogawa K, Shimomura S, Ishizaki J, Shimada T, Fukuwa C, Kawada M, Tubokawa T, Yamamoto K, Miyamoto K (2007) Involvement of  $\alpha$ 1-acid glycoprotein in inter-individual variation of disposition kinetics of ropivacaine following epidural infusion in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Pharm Pharmacol* 59: 67-73.

2) Khemawoot P, Nishino K, Ishizaki J, Yokogawa K, Miyamoto K (2007) Circadian rhythm of cytochromeP4502E1 and its effect on disposition kinetics of chlorzoxazonein in rats. *Eur J Pharmacol* 574: 71-76.

3) Khemawoot P, Maruyama C, Tsukada H, Noda H, Ishizaki J, Yokogawa K, Miyamoto K (2007) Influence of chronic hepatic failure on disposition kinetics of valproate excretion through a phase II reaction in rats treated with carbon tetrachloride. *Biopharm Drug Dispos* 28: 331-338.

4) Ishizaki J, Ito S, Jin M, Shimada T, Ishigaki T, Harasawa Y, Yokogawa K, Takami A, Nakao S, Miyamoto K (2008) Mechanism of decrease of oral bioavailability of cyclosporine A drug immunotherapy upon coadministration of amphotericin B. *Biopharm. Drug Dispos* 29: 195-203.

5) Koga K, Tomoyama M, Ohyanagi K, Suzuki T and Hamada Y (2008) Approach to enhancing the distribution of glycyrrhizin in the liver: intravenous infusion studies in a rat model of bile duct ligation. *J Drug Deliv Sci Tech* 18: 161 – 167.

6) Koga K, Tomoyama M, Ohyanagi K and Takada K (2008) Pharmacokinetics of Glycyrrhizin in Normal and Albumin-deficient Rats. *Biopharm Drug Dispos* 29: 373 – 381.

## 日本語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)			
	著書	総説	原著	計
2007 年	0	0 (0)	2 (0)	2 (0)
2008 年	0	0 (0)	1 (0)	1 (0)
計	0	0 (0)	3 (0)	3 (0)

○菅 幸生, 原 祐輔, 橋本秀子, 西上 潤, 清水典江, 林 京子, 赤坂弘子, 米島美晴, 中村万

紀子, 井口雅史, 笠原寿郎, 西村元一, 宮本謙一 (2007) Vinorelbine 短時間点滴静注法による静脈炎の予防効果の検討. 癌と化学療法, 34 (8), 1255-1257.

○山本奈歩, 松下 良, 横川弘一, 宮本謙一 (2007) ネオオーラル™の最適な血中濃度指標を得るための採血時期と投与時期の検証. .TDM 研究., 25(2), 69-74.

○古閑健二郎, 李 帥, 大柳賀津夫, 高田寛治 (2008) グリチルリチン注射剤市販品の物性および成分含量の比較検討. 医療薬学, 34, 593-600.

## 学会の主催

平成 20 年 11 月 23 日 24 日 第 7 回薬剤師のためのワークショップ in 北陸

## 学会発表

	総数 (うち学生筆頭)				
	国際学会		国内学会		計
	招待講演	一般発表	招待講演	一般発表	
2007 年	0(0)	2(0)	0(0)	23(8)	25(8)
2008 年	0(0)	0(0)	0(0)	15(8)	15(8)
計	0(0)	2(0)	0(0)	38(16)	40(16)

## 共同研究

○金沢大学 加藤 聖 視神経再生の分子機構

○金沢大学 水上勇治 乳癌における薬物治療

○大阪大学 杉山治夫 WT 1 ペプチドを用いた悪性腫瘍に対する免疫療法の第 I・II 相臨床試験

○国立病院機構医王病院 駒井清暢 治療薬としての 3,4-ジアミノピリジンの薬物動態