

II 藥學系

第1章 薬学系の現状と課題

1. 薬学系（6年制および4年制学類）の現状と課題

【はじめに】

本学では、平成20年4月から3学域・16学類が発足した。本稿においては、医薬保健学域に属する薬学類（6年制）と創薬科学類（4年制）をあわせて薬学系と称する。薬学類は薬剤師の職能教育を主たる目的としているのに対して、創薬科学類は創薬科学分野に特化した薬学研究者の養成を主たる目的としている。現在、薬学系は薬学類を担当する11研究室と創薬科学類を担当する9研究室・研究グループから構成されている。別表に、各研究室・研究グループの名称と構成員を記した（平成25年9月1日現在）。

薬学系1学年の学生定員は、薬学類が35名、創薬科学類が40名である。薬学系の入試は一括して行い、3年後期において薬学類と創薬科学類に分かれる。3年前期まで学生は、専門科目を含めた講義と学生実習を共通して受講する。形式上、教員は薬学類と創薬科学類を別々に担当するかのように見えるが、実際には区別がなされていない。たとえば、創薬科学類の必修科目であるラボローテーションは、一部の医療薬学系の研究室を除いて、薬学類・創薬科学類の研究室が担当している。また、薬学類の共用試験（OSCE・CBT）については、薬学系を担当するすべての教職員（事務系を含む）が対応している。

「教育と研究の歩み 2013」には、過去2年間（平成23年1月～平成24年12月）を中心にして、その間の教育と研究の概要ならびに薬学系の現状と課題をまとめて記述した。

平成18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年制学科の第一期生が平成22年3月に卒業した。また、平成22年度から実務実習が開始された。新制度6年制のもとで学んだ薬学科一期生は、平成24年3月に卒業した。

6年制の薬学科（類）の学生が受験するCBTおよびOSCEに関しては、別に論じることとする。

（別表）

薬学類（類長：早川 和一）

国際保健薬学	教授	木村 和子
	准教授	坪井 宏仁
	助教	吉田 直子

衛生化学	教授	早川 和一
	准教授	鳥羽 陽
	助教	唐 寧

資源生薬学（薬用植物園）	教授	御影 雅幸
	准教授	佐々木陽平
	助教	三宅 克典

分子薬物治療学	教授	加藤 将夫
	准教授	中道 範隆
	助教	増尾 友佑

薬物代謝学	准教授	中島 美紀
	助教	深見 達基

薬物学	教授	米田 幸雄
	准教授	檜井 栄一
	助教	宝田 剛志

臨床薬物情報学	教授	荒井 國三
	教授	松下 良
	准教授	石崎 純子
	講師	大柳賀津夫
	助教	菅 幸生

生体防御応答学	教授	中西 義信
	准教授	平山(白土) 明子
	助教	永長 一茂

精密分子構築学	教授	向 智里
	准教授	稲垣 冬彦
	助教	安田 茂雄

遺伝情報制御学	教授	松永 司
	准教授	猪部 学
	助教	若杉 光生

ワクチン・免疫科学	教授	吉田 栄人
	特任助教	伊従 光洋
	助教	田村 隆彦

第1章 薬学系の現状と課題

創薬科学類（類長：玉井 郁巳）

臨床分析科学	教授	小谷 明
	准教授	小川 数馬
	助教	黄檗 達人

活性相関物理化学	教授	中垣 良一
	准教授	小田 彰史
	助教	福吉 修一

生物有機化学	教授	国嶋 崇隆
	准教授	北村 正典
	助教	山田 耕平

機能性分子設計学	准教授	松尾 淳一
	助教	谷口 剛史

薬物動態学	教授	玉井 郁巳
	准教授	中西 猛夫
	助教	白坂 善之
	助教	小森 久和

国際薬科学	准教授	Gary Ross
-------	-----	-----------

山下研究グループ	准教授	山下 克美
----------	-----	-------

後藤研究グループ	准教授	後藤(中川) 享子
----------	-----	-----------

内山研究グループ	准教授	内山 正彦
----------	-----	-------

【学生募集・入学試験から学科選択まで】

平成18年から6年制の薬学科（現薬学類）と4年制の創薬科学科（現創薬科学類）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（学類）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する。

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する。

薬学系（薬学類・創薬科学類）では、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年制学類への進級を希望する学生が多数にのぼるため、学生の希望や適性だけでなく、適切な学類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。学類選択のために、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、すなわち、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。

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。変更直後の平成21年度前期日程入試における低倍率を深刻に受けとめ、平成21年度、22年度に薬学系教員の主要な高校訪問による啓蒙と調査を行った。その結果、平成22年度の前期受験者の総数と出身地域は平成20年度とほぼ同じ受験者数と地域分布を示し、啓蒙活動が功を奏したものと判断された。

同時にAO試験については改革を実行した。1) センター試験の難易度に柔軟に対応するため、平成22年度からAO入試の大学入試センター試験足切りレベルを80%から概ね80%に設定、2) 平成23年度よりAO入試の実施時期を1月早めて11月中旬に設定、文化祭等高校の9月の行事との重なりを避けてAO出願を9月から平成24、25年度は10月初めに、26年度は薬学単独になったこともあり11月下旬に延期した。しかし、AO入試の2次試験受験者数の推移で見ると平成21年度20名、22年度21名、23年度21名と大きな変化は見られていない。高校の進路指導体制が個別入試に力を入れて高校全体の大学入試合格者を増やすことを重視しているのに対して、手間のかかるAO入試対策に時間を割く余裕がないためと判断している。合格者も平成21年度5名、22年度4名、23年度7名と、定員15名を毎年大きく下回ったため、過去3年間の入学者実績から平成24年度のAO入試の定員を従来の15名から5名に削減し、前期日程入試の定員を10名増やして70名にした。

前期の定員を増やした結果、受験者数は平成23年度164名（倍率2.7倍）から平成24年度は193名（倍率2.8倍）とほぼ同程度の倍率を維持した。しかし、平成25年度は全国的な薬学人気にもかかわらず158名（倍率2.3倍）と倍率が低下した。これは、平成25年度センター試験の数I、国が難化し平均点が26点低下したため、受験生が安全策をとったと考えられる。このため、センター試験で失敗しても取り戻す機会ができるように前期個別試験の配点を、センター800点、個別800点の計1600点から、前期個別入試科目の数、物、化、英をそれぞれ100点プラスしてセンター800点、

個別 1200 点の計 2000 点に平成 27 年入試から変更する予定である。帰国子女入試及び私費外国人留学生入試についても、前期同様の配点変更がなされる。

AO 入試が始まった平成 21 年度より、AO 合格者と前期個別合格者のセンター入試成績を比較し、毎年 AO 合格者が前期個別合格者以上の成績を取っていることを確認している。このことと関連して、最近では、高校に説明に回った AO と前期のダブル受験組が増え、前期合格組を含めると比較的高い合格率を示している。AO 合格者の入学後の成績は、前期入学者と同様入試成績には無関係である。これは、入学後の成績が本人達のモチベーションに大きく依存することを示唆するものと考えられる。総受験者数の低減に伴い入学者の学力には、特にボーダー周辺ではゆるやかな低下傾向が認められており、さらなる入試改革と入学後の補習教育の充実が検討課題になるものと予想される。近年全国の大学において、大学入学センター試験を課して学力を確保する傾向が強まっているが、薬学系ではこのように先進的な入試制度改革を進めている。

入学生の地域分布を解析すると、平成 21 年度、23 年度、25 年度と隔年ごとに北陸 3 県出身者が半数を占めるという特徴が認められる。

平成 27 年度より理数科目の高校カリキュラムの変更に伴う入試方法（科目設定など）をこれまでの入試に揃える形で決定し、平成 23 年度に高校へ告知している。また、平成 28 年度より変更となる国社英についても同様に高校へ告知している。

【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 8 年目を迎えている。薬学類の学生は 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、全国共通の共用試験を 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としている。共用試験は知識を問う 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各大学で実施することとなっている。金沢大学では平成 19 年度から CBT 委員会を薬学部（現薬学系）内委員会として設置し、運営にあたっている。

体験受験ならびに本試験の実施状況は以下の通りである。

平成 21 年 9 月 1 日（火）第 1 回体験受験実施：受験生 38 名

平成 22 年 1 月 21 日（木）第 1 回本試験実施：受験生 38 名

平成 22 年 1 月 27 日（水）第 1 回リカバリー本試験実施：受験生 38 名

平成 22 年 9 月 2 日（木）第 2 回体験受験実施：受験生 35 名

平成 23 年 1 月 20 日（木）第 2 回本試験実施：受験生 35 名

平成 23 年 9 月 1 日（木）第 3 回体験受験実施：受験生 36 名

平成 24 年 1 月 19 日（木）第 3 回本試験実施：受験生 36 名

平成 24 年 8 月 30 日（木）第 4 回体験受験実施：受験生 35 名

平成 25 年 1 月 17 日（木）第 4 回本試験実施：受験生 37 名

体験受験、本試験、(あれば) 追・再試験のそれぞれ直前にテストランを実施している。リカバリー試験とは第1回本試験においてシステムトラブルが原因で本試験を中止し、日を換え行った試験である。全国でも本学だけで起きた事象であったが、試験実施までのインストール作業マニュアルを見直すなど再発しないよう努めた結果、平成22年度以降はトラブルなく施行している。

試験結果は平成21年度第1回から平成24年度第4回まで受験生全員が合格し、未だ欠席者あるいは不合格者はなく追・再試験を行ったことはない。このことは6年制薬学モデルコアカリキュラムに沿った本学の教育水準が適正であることを示すものであろう。

CBT実施のために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CBTは運用されている。中継サーバを利用して第4期から第7期まで薬学系教員全員が協力して問題作成も行なってきた。また、「薬学自己学習システム」も運用し学生の自己学習に資している。加えて「OSCE採点システム」にも活用している。また、平成24年度にはドメインコントローラーのサーバ類の更新や学生用端末PCのOSアップグレードなどを行った。

CBTは3ゾーン(8:40から17:00)に分かれており、実施にあたっては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、共用試験センターから派遣されるモニター1名などの人的資源を要する。更に、共用試験センターへモニター員を供出している。平成23年度からは主任監督者をCBT委員が兼ねる一方、CBT委員はモニター員として供出されないなど負担軽減を図っている。今後の課題としては、このCBTおよびOSCEは6年制薬学類にとって避けて通れない関門であるが、薬学共用試験センターCBT受験システムの改善と運用マニュアルの整備などを通じ、CBTおよびOSCEの運営・実施がより少ない負担で行われるようになることが望まれる。

【金沢大学薬学共用試験 OSCE 実施概要】

平成18年度より、6年制薬学教育が導入され、金沢大学では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。薬学科では大学で学んだことを深く理解し実践する場として、医療現場における“参加型”実務実習が必修科目として実施されている。薬剤師資格のない薬学生が、病院や薬局において、参加型実習を実施できるための必須要件として、患者の同意はもとより、実務実習の目的の正当性および実務実習における薬学生の行為の相当性が厳格に確保される必要がある。薬学生の行為の相当性を担保するため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、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、薬学共用試験が採用され、薬学生の技能や態度を主に評価する試験のOSCE(Objective structured clinical examination, 客観的臨床能力試験)が実施されている。

金沢大学では6年制薬学教育が導入される前にいち早くトライアルを実施し、平成21年の本番までに3回のトライアルを行った。OSCEの実施にあたっては、北陸地区薬剤師会、病院薬剤師会から評価者の派遣などの協力、富山大学、北陸大学と連携、学内では医学系SP(標準模擬患者)研究会

の協力を得ている。また運営は金沢大学薬学 OSCE 委員会が中心となり薬学系教職員が全員参加し実施している。さらに、薬学共用試験センターから計画実施の公正性などの評価を受け、試験の客観性、厳格性、公平性を維持している。一方、この薬学共用試験センター OSCE 実施委員会に本学から委員を1名派遣しセンター運営に協力している。

実施結果について、平成23年は36名受験、平成24年は37名受験いずれも全員合格した。

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、その前後の教育として「実務実習事前学習」、「実務実習」の充実をもちながら、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継続的に取り組んでいる。

【薬剤師国家試験結果】

平成23年度に、最初の薬学6年制学生が卒業した。現在2期生までが卒業している。一期生、二期生の国家試験受験者数ならびに合格者数は38名中38名合格、35名中34名合格であった。一期生の結果は全国一位であった。いずれも留年者は無く、全員6年で卒業し受験している。6年次の12月に卒業研究発表を行っており学生にとっては試験勉強を行う時間は必ずしも多いとは言えないが、3年次の学類選択までに1年次から継続して勉強を促す本学教育システムが合格率の高さの一要因と考えられる。今後、国家試験の合格が目標でなく、真の意味で医療に貢献できる資質を付与していくことが肝要と考える。

【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）、図書館の利用法、心と体の健康管理、キャンパスライフで起こるさまざまな問題への対処、さらに人権論や環境問題など社会人になるために必要な知識や教養などについて学ぶ。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の各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、「情報処理基礎」が必修科目に設定されている。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、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・薬学系研究室への訪問が行われ、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。新入生はこれらを通じて、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とともに、コミュニケーション能力を高めるための授業も実施されている。平成 21 年度からは、医学類・保健学類と合同で 400 名規模の授業が 4 回実施されている。これにより、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実施し、入学したばかりの学生に学類を越えて討論する場を提供している。薬学類・創薬科学類が担当する 1 回の合同授業では薬害を取り上げ、薬害被害者の方を講師に招いて、薬害の実態・被害者や遺族に対する国や製薬関連企業の対応・被害者や遺族への差別や偏見の問題について解説してもらっている。さらに、講師と受講生との討論の場を設けている。

また、早期体験学習の一環として、製薬企業の研究所や工場を見学する機会を設け、学習の動機付けや進路の判断材料に役立てている。

2. 医薬保健学総合研究科薬学専攻(博士課程)・ 創薬科学専攻(博士前期・後期課程)の現状と課題

医薬保健学総合研究科創薬科学専攻(博士前期課程、及び博士後期課程)ならびに薬学専攻博士課程(4年制課程)は、それまでの大学院自然科学研究科から改組し、博士前期課程は平成 22 年度から大学院医学系研究科創薬科学専攻を経て、また博士後期課程と薬学専攻博士課程は平成 24 年度に改組し、現在に至っている。それまでの理学・工学系専攻と共存していた自然科学研究科から、医学系および保健学系と薬学系を統合した現研究科への改組は、薬学・創薬科学研究の医学・医療への指向性をより明確に示したことになる。博士前期課程は、本学の 4 年制創薬科学類並びに他大学の薬学部 4 年制学科や他学部の卒業生を対象としており、創薬を含む生命科学研究者の養成をめざしている。創薬科学専攻がスタートした平成 22 年度から 24 年度入試では定員 38 名を満たしており、また製薬企業を中心に研究開発職に就職した者が多く、その目標の一部は達している。一方、博士後期課程は、創薬研究者や大学教員、環境・衛生行政専門家等の養成を目指している。本課程がスタートした平成 24 年度は入学者が定員(11 名)を上回る 12 名で、そのうち本学博士前期課程からの進学者は 8 名であった。また、薬学博士課程は医療機関における指導的薬剤師やその教育者ならびに医薬品開発に関わる人材の養成を目指している。平成 24 年度には定員(4 名)を大幅に超える 7 名が入学した。しかし、そのうち本学 6 年制薬学類卒業者の進学者は既卒者 1 名を含めて 4 名であり、今後も定員充足を維持するためには内部進学者の増加が望まれる。そのためにも本研究科の特徴を生かした医学系および保健学系と連携した研究環境・内容の多様化や高度化、さらに博士学位取得者にとって魅力ある進路の開拓が必要である。一方、製薬企業の研究職採用については、外資系大手製薬企業と同様に国内製薬企業でも博士学位取得者に限定する場合も増えていることから、前期・後期課程を通じた教育・研究の推進とそれによる後期課程や薬学博士課程への進学促進をはかる必要がある。

現在、創薬科学類卒業でかつ博士前期課程修了者に対しては、時限措置としてその後に必要な科目や実習の単位を取得すれば薬剤師国家試験受験資格を厚生労働省に申請できる。その受け入れ体制はほぼできているが、本来の薬学類の実習・演習などの教育の質を保ちつつ、希望者に同じ教育

を提供するためには人数制限が必要である。今後、既卒生を含む希望者がさらに増加した場合の対応を整備する必要がある。

【就職状況】

平成24年度薬学類卒業生のうち就職した学生33名の就職職務内訳は、病院薬剤師17名(52%)、調剤薬局13名(39%)、公務員2名(6%)、企業研究・開発職1名(3%)であった。大学院創薬科学専攻修士修了生のうち就職した学生29名の就職職務内訳は、企業研究・開発職22名(76%)、品質管理・技術職4名(14%)、営業・総合職1名(3%)、薬剤師1名(3%、他大学からの修士課程進学者)であった。薬学類の卒業生の90%は薬剤師として採用されている。企業研究・開発職としての採用はわずか1名であり、薬学類卒業生にとって企業研究者は狭き門である。一方、大学院創薬科学専攻の就職先は製薬、化学、食品と多岐にわたり、大部分が研究・開発職として採用されている。但し、入社後の職種については把握できていないために実際に研究職として配属されているかどうかは不明である。

薬学・創薬科学学生の就職活動支援として、12月の就職活動解禁前にリクルート(株)、マイナビ(株)から講師を招き、エントリーシートの作成、面接対応等々についてのセミナーを計3回開催した。薬学企業合同説明会は平成25年1月26日に開催し、38社がブースを設けて学生に企業説明を行った。

3. 社会貢献と地域連携

【アカンサス薬局】

アカンサス薬局は薬学6年制が導入される以前の平成15年2月に薬学部が薬局においても臨床薬学教育を行える施設として石川県薬剤師会をはじめ、多くの方々の協力を得て特定非営利活動法人(NPO)が経営する薬局として開局した。平成25年2月に10周年を迎えた。この間、本薬局においては、診療現場において大学教員も交えて積極的に教育が行える環境が整えられてきた。具体的には薬学系教授が薬局長を兼務し、現在薬学系講師1名、技術職員1名がアカンサス薬局にて実務実習生を指導することにより、その後、実習生が市中薬局で行う薬局実習にスムーズに移行できている。更に学生は、複数の薬局を経験できることを良い点として挙げている。本薬局の教育活動としては金沢大学医薬保健学域薬学類5年生の実務実習を中心として、更に、金沢大学医薬保健学域薬学類1年生の専門基礎科目「医薬保健学基礎」における薬局の訪問見学、同医薬保健学域医学類の5年生の臨床実習が実施されている。

地域貢献・地域交流事業としては、診療を通じて地域医療に貢献すると共に、石川県薬剤師会実務実習薬剤師研修への協力、地域の薬剤師が情報交換できる場を提供している。また、金沢大学公開講座として一般市民向けの「薬局見学体験ツアー」の実施や、平成21年よ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」を運営している。これら

の事業にアカンサス薬局職員と大学教員が連携して当たっている。大学が社会と接点を持つ上で貴重な施設と位置づけられる。

【身近な薬草勉強会】

薬用植物園（資源生薬学研究室）では、平成12年から広く自然に親しむことを目的とした市民開放講座「身近な薬草勉強会」を月例行事として開催してきた。当初は4月から12月の開催であったが、平成20年1月からは通年行事として冬の厳寒期にも開催するようになり、平成24年12月までに79回を数えている。一般市民の参加者は毎回50～70名で、大学開放講座として開催される回には80名の参加者がある。また、薬剤師には研修シールが付与されるので、薬剤師の卒後教育の場ともなっている。

午前中2時間の開催で、前半が座学、後半が薬用植物園の見学会である。座学の内容は季節に応じて毎回異なったテーマが設定され、主として薬用植物の形態、薬効、加工調製などを、パワーポイントや実物標本を使って解説する。また、薬用植物園内の植物でハーブティーを作ったり、秋にはドングリ餅を作ったり、季節感を取り入れる努力をしている。最近では毎回違った薬草茶が出され、また12月の定例会では本格的な屠蘇散を作るのが恒例となっている。薬用植物園見学に際しては、研究室の学生たちが見頃の花木や薬効を解説する。小雨決行であるが、荒天の場合は研究室が関与した海外学術調査の内容を映像で紹介することにしており、これまでブータン、モンゴル、インドなどにおける調査を紹介してきた。

薬草を利用する伝統医学は、自然をキーワードにしている。参加者には具体的な健康法よりも、少しでも自然に親しみ理解することにより、健康的な日常を過ごしていただけるよう企画している。

なお、本会は月例会であるが、研究室主催で春または秋に毎年開催する「加賀・能登の薬草シンポジウム」や、担当する関連学会で市民公開講座がある場合には、それを当該月の定例会に充て、視点を変えた情報を提供している。

【オープンキャンパスについて】

平成23、24年度「薬学系のオープンキャンパス」は平成22年度に引き続き大学全体のオープンキャンパスの一環として、高校生諸君に薬学という学問領域を知ってもらうことを目的とする「研究体験と研究室見学コース」を企画した。両年度とも7月1日から全学のオープンキャンパスのエントリーがホームページ上で開始されたが、薬学のオープンキャンパスは全学で最も早くに定員数に達し、その人気度がうかがえた。但し、この全学のオープンキャンパスのエントリー制度は、高校別に一斉にエントリーが行われることがしばしばあり、実際に薬学を受験する学力を持った個々の高校生からオープンキャンパス参加のチャンスを奪ってしまっている可能性が大きい。エントリー制度の見直しが求められる。

平成23年度は8月9日(木)と10日(金)に開催された。プログラムとしてはAとBの2つのコースを設定し、567名が参加した（定員480名 入学者数の6.4倍）。Aは一日コースであって、午前中

は模擬講義、模擬薬局および研究室・施設見学を行い、午後は薬学系研究室において研究体験コースあるいは薬用植物園にて薬草体験コースを選択する。一方、Bは午前中のみで、内容はAコースと共通である。模擬講義は生体防御応答学研究室の中西教授と国際保健薬学研究室の木村教授が行った。また、研究体験コースは次の4研究室において実施された。生物有機化学研究室、臨床分析科学研究室、衛生化学研究室、機能性分子設計学研究室。薬草体験コースは資源生薬学研究室が行った。

平成24年度は8月8日(木)と9日(金)に開催された。プログラムは平成23年度と同様にAとBの2つのコースを設定し、499名が参加した(定員480名 入学者数の6.4倍)。模擬講義は遺伝情報制御学研究室の松永教授と天然物化学担当の後藤准教授が行った。また、研究体験コースは次の4研究室において実施された。薬物動態学研究室、精密分子構築学研究室、活性相関物理化学研究室、生体防御応答学研究室。薬草体験コースは資源生薬学研究室が行った。平成24年度は新しい試みとして、日本薬学会北陸支部会の金沢大学、富山大学、北陸大学の3校の薬学部が「薬学への招待」との共催でオープンキャンパスを実施した。これは、オープンキャンパスの定員を超える参加者があった大学から他大学へ「薬学への招待」という形で参加を促し、広く高校生に薬学に興味を持ってもらうのが目的であった。実質上は各大学のオープンキャンパスの日程を「薬学への招待」のために調整することができなかつたために大学間の提携は十分ではなかつた。但し、金沢大学薬学のオープンキャンパスは前述のように定員を超える参加者がおり、問題は生じなかつた。

4. 点検評価とFD研修会

【FD研修会】

FD研修会は、平成11年度から毎年開催され、現在に到っている。当初は講師以上の参加であったが、20年度からは助教も参加している。平成14年度からは常設されたFD研修委員会が、22年度からは同じく教育方法改善委員会がFD研修会を主催している。研修会では、毎年委員会で決められたテーマに関して、講演や討論等がなされる。FD研修会前半には決められたテーマに関する話題提供が、後半にはスモールグループに分かれた討論と、全体で集まった形での発表および質疑応答が行われている。また、その成果は、毎年「FD研修会報告書」として公表されている。

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(大学設置基準および大学院設置基準に記載)。平成23年度及び24年度の薬学系FD研修会においては、学士課程と大学院課程の両方に共通するテーマについて議論された。

平成23年度：学士・大学院課程「薬学教育・研究の発展を目指した授業形態とティーチングアシスタント制度」

平成24年度：学士・大学院課程「薬学研究者の養成に必要な教員の素養と教育・研究のあり方」
「ハラスメントの防止について」

6年制と4年制の並立が定着しつつある学部教育と、新たに設置された医薬保健総合研究科博士課程における大学院教育において、国際化の潮流の中で、より高度な能力をもつ研究者の育成が求

められている。従って、学部・大学院教育の双方において、教育と教員の質のさらなる向上が求められている。今後のFD研修会においては、以下に示す課題が論じられるものと予想される。「大学院における授業」、「講義アンケートに対するフィードバック」、「英語による授業や実習」、「6年制学生に対する卒業研究」、など。

第2章 各研究室別概要及び業績

博士課程 薬学専攻
 博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

遺伝情報制御学

Human Molecular Genetics

沿革 2002年4月、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。2012年12月現在、松永に加えて猪部学准教授、若杉光生助教の3名が所属し、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻（博士前期課程）の大学院生、医薬保健学域薬学類及び創薬科学類の卒業研究生が在籍している。

教育 博士後期課程：自然科学研究科では、松永が「分子紫外線生物学」と「遺伝情報維持制御学」、猪部が「受容体とシグナル伝達」と「細胞遊走論」の講義を担当し、医薬保健学総合研究科では松永が「がん分子生物学」、猪部が「細胞免疫学」の講義を担当している。また、各研究科で「自然科学特別研究」、「薬科学特別研究」として博士論文の研究指導を行い、「自然科学特別演習」、「薬科学特別演習」では、研究発表セミナーやジャーナルクラブにおける発表と討論のほか、日本分子生物学会年会や国際シンポジウム・ワークショップ等にも積極的に参加して発表させている。

博士前期課程：松永が「ゲノム安定性制御学」、猪部が「免疫制御学」の講義を担当している。また、「創薬科学課題研究」として修士論文の研究指導を行うほか、「創薬科学演習」として研究発表セミナーやジャーナルクラブを行い、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。

薬学類・創薬科学類：共通教育科目として「ゲノムと細胞」（松永、他教員）と「情報処理基礎」（猪部、他教員）、専門科目として1年前期に「細胞分子化学」（松永、猪部、他教員）、2年後期に「分子細胞生物学Ⅲ」（松永）、3年前期に「生体防御学」（猪部）、4年前期に創薬科学類の「応用細胞機能学」（松永、猪部、若杉、他教員）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、培養哺乳類細胞の取扱いと細胞死の観察、染色体標本の作製と観察、ラジオアイソトープの取扱いと利用について担当している。さらに、「薬学研究Ⅰ～Ⅳ」及び「創薬科学研究Ⅰ・Ⅱ」において卒業研究の指導を行っている。

研究 環境変異原で生じるDNA損傷はゲノムの安定性を脅かす重大な要因であり、DNA修復をはじめとする様々なDDR (DNA damage response) 機構が我々の細胞に存在し、DNA損傷で誘発される細胞死、突然変異、細胞がん化等を未然に防いでいる。一方、シスプラチンを代表とする細胞傷害性抗がん剤で生じるDNA損傷も様々なDNA修復機構により取り除かれ、がん細胞がもつDNA修復能は治療効果に対して負の側面をもつ。すなわち、DNA修復研究はがんの予防と治療の両面において重要な意義をもつことになり、当研究室ではDNA修復機構の一つであるヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair; NER) に注目し、ヒト細胞内における反応・調節メカニズムの全容解明を目標にしている。一方、猪部准教授を中心にして、G0期にある末梢成熟T細胞の増殖制御メカニズムの解明も目指しており、様々な増殖刺激後のCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞の増殖特性の違いについて、細胞周期やシグナル伝達経路の視点から解析を行っている。当該期間は、主に次のような研究成果が得られた。

A) ヒト細胞におけるヌクレオチド除去修復メカニズムの解明とその応用

A-1. 紫外線誘発DNA損傷の新規検出定量系の開発

NERは、太陽紫外線で生じるシクロブタン型ピリミジンダイマーや6-4光産物などの二量体型ピリミジン損傷、またアフラトキシンB1、ベンゾ[a]ピレン、シスプラチンなどの化学物質で生じる塩基付加体等を取り除く普遍的なDNA修復機構である。このNER機構に先天的異常があると高発がん性遺伝疾患・

色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum; XP) を発症し、特に太陽露光部での皮膚がんが顕著であり、健康人の数千倍の頻度に及ぶ。最近我々は、ヒト細胞における NER 能を簡便・迅速に測定する目的で、1) 少量の細胞で多検体解析が可能な M-CINUP (microplate-formatted cell-based immunoassay for NER of UV photoproducts) (特願 2009-004976, 審査中) (Nishinaga et al., 2012), 2) 末梢血由来リンパ球を用いて個人の修復能を測定できる F-CINDL (FACS-formatted cell-based immunoassay for NER diagnosis using lymphocytes) (特願 2010-155303, 審査中), の 2 種類の新規アッセイ系を開発した。

A-2. M-CINUP を用いた NER 阻害剤のスクリーニング

M-CINUP をスクリーニング系として使い、理化学研究所・天然化合物バンク (NPDepo) のパイロットライブラリー (376 化合物) をスクリーニングした結果、NER 反応を阻害する 3 種類の化合物を発見した。そのうち最も活性の高い化合物について解析を進め、90 種類の構造類縁体の解析から構造活性相関を明らかにするとともに、より活性の高い類縁体を同定した (特願 2012-94534)。また、この化合物の NER 阻害機序を詳しく調べたところ、NER で働くコア因子の一つを著しく減少させることがわかり、この減少は MG-132 やラクタシスチンの併用で抑制されることからプロテアソーム依存的分解であることが示唆された。一方、この化合物を胃がん細胞 KKLS に前処理することで、紫外線やシスプラチンに対する感受性が増加することも明らかとなり、本化合物はシスプラチン等のがん化学療法の増感剤として創薬シーズになると考えられた。

A-3. F-CINDL の確立と NER 能診断法としての応用

F-CINDL は、末梢血から Ficoll を用いてリンパ球を分離し、フィトヘマグルチニンによる刺激で NER 能を活性化させた後、紫外線照射して経時的に細胞を固定し、ゲノム中の 6-4 光産物を特異抗体による免疫蛍光染色とセルアナライザー (FACS) により検出する方法である。リンパ球の刺激時間を含めても採血後 3 日で結果を得ることができ、従来法よりも迅速でかつ低侵襲的な NER 能診断法として注目される。まず、この方法を用いて 8 名の健康人ボランティアで NER 能を測定し、これを別々の日に 3 回行って比較したところ、良好な再現性をもつことがわかった。そこで、大阪医科大学・森脇真一教授の協力を得て、色素性乾皮症患者から末梢血の提供を受けて NER 能を測定した結果、症状が重篤な A 群患者では NER 能が全く見られず、症状が軽微な D 群患者では部分的な欠損が示された。これらの結果は同一患者から分離された線維芽細胞での結果とよく一致し、F-CINDL 法は色素性乾皮症の診断に有用であると考えられた。今後はさらに精度を高めて、健康人集団における NER 能の個人差解析に発展させる予定である。

B) 末梢成熟 T 細胞の増殖特性に関する研究

G0 期にある末梢成熟 T 細胞は、抗原刺激により増殖するが、その増殖制御メカニズムは、その後の免疫応答の強弱を制御する重要な要因であると考えられる。In vitro で増殖刺激されたマウス末梢 T 細胞を用い、増殖の最も早い集団の細胞周期進行の特性を、RNA, DNA 合成、ヒストンリン酸化を指標に CD4⁺ 細胞と CD8⁺ 細胞で比較検討した。その結果、第 2 周期の G1 期がほとんど存在しないことや、CD4⁺ 細胞と CD8⁺ 細胞で進行時間にわずかに違いがあることが明らかとなった。さらに、両者の増殖に対する各種免疫抑制剤の作用を検討する中で、mTOR 阻害剤であるラパマイシン、カルシニューリン阻害剤であるシクロスポリンにおいて、特定条件下では CD4⁺ 細胞と CD8⁺ 細胞に対する感受性が異なることを見いだした。その原因を探ることで、CD4⁺ 細胞と CD8⁺ 細胞における増殖制御機構の相違を明らかにしたいと考えている。

研究内容のキーワード:ヌクレオチド除去修復, がん, 色素性乾皮症, ケミカルスクリーニング, 細胞周期, T 細胞

教員リスト

教授：松永 司
 准教授：猪部 学
 助教：若杉 光生

大学院学生数

博士前期課程：4名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)	
2011年	3	(0)
2012年	1	(1)
計	4	(1)

1) Fischer ES, Scrima A, Böhm K, Matsumoto S, Lingaraju GM, Faty M, Yasuda T, Cavadini S, Wakasugi

M, Hanaoka F, Iwai S, Gut H, Sugasawa K, Thomä NH. (2011) The molecular basis of CRL4^{DDB2/CSA} ubiquitin ligase architecture, targeting, and activation. Cell 147: 1024-1039

2) Fisher LA, Bessho M, Wakasugi M, Matsunaga T, Bessho T (2011) Role of interaction of XPF with RPA in nucleotide excision repair. J. Mol. Biol. 413: 337-346

3) Uchida S, Watanabe N, Kudo Y, Yoshioka K, Matsunaga T, Ishizaka Y, Nakagama H, Poon RYC, Yamashita K (2011) SCF^{b-TrCP} mediates stress-activated MAP kinase-induced Cdc25B degradation. J. Cell Sci. 124: 2816-2825

4) Nishinaga M, Kurata R, Onishi K, Kuriyama K, Wakasugi M, Matsunaga M (2012) Establishment of a microplate-formatted cell-based immunoassay for rapid analysis of nucleotide excision repair ability in human primary cells. Photochem. Photobiol. 88: 356-362

*

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
2011年	1(0)	1(0)	0(0)	2(0)
2012年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
計	1(0)	1(0)	0(0)	2(0)

○佐治英郎編 (2011) NEW 放射化学・放射薬品学 (第2版) 廣川書店

○若杉光生, 佐々木琢磨, 藺上圭子, 松永 司 (2011) 休止期におけるヌクレオチド除去修復依存的な二次的DNA損傷の生成 放射線生物研究 46: 322-331

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	
2011年	0(0)	1(0)	0(0)	7(3)	8(4)
2012年	0(0)	0(0)	2(0)	5(1)	7(1)
計	0(0)	1(0)	2(0)	12(4)	15(5)

共同研究

○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と応用

○理化学研究所 斎藤臣雄/長田裕之 Cell-based assayを用いたDNA修復阻害物質の探索

○Friedrich Miescher Institute (スイス) N.Thomä DDB1の構造と機能に関する解析

科学研究費

○2011年(平成23年度)文部科学省科学研究費 基盤研究(C)(一般)若杉光生

「ゲノム損傷応答機構におけるCul4-DDB1ユビキチンリガーゼの新機能の解明」(継続)

○2012年(平成24年度)文部科学省科学研究費 基盤研究(C)(一般)若杉光生

「休止期においてNER依存的に活性化されるDNA損傷応答機構の解析」(新規)

その他

○2011年(平成23年度)(独)科学技術振興機構「研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)探索タイプ」松永 司

「がん化学療法の飛躍的改善を目指したDNA修復阻害剤の開発」(新規)

○2012年(平成24年度)(独)科学技術振興機構「研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)探索タイプ」松永 司

「がん化学療法の飛躍的改善を目指したDNA修復阻害剤の開発」(継続)

○2012年(平成24年度)金沢大学戦略的研究推進プログラム: 科研費採択支援 松永 司

「ヌクレオチド除去修復を阻害する新規化合物を利用したメカニズム解析とその応用」

○2012年(平成24年度)特許出願
 名称:ヌクレオチド除去修復阻害剤,抗腫瘍剤および紫外線治療の増強剤

発明者:松永 司, 西永真理, 斎藤臣雄, 長田裕之
 出願者: 国立大学法人金沢大学

出願番号(出願日): 特願 2012-94534 (2012年4月18日)

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

衛生化学

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。

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」を担当している。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に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）や活性酸素種過剰産生作用があることを発見して注目を集めている。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、冬季には中国大陸から日本へ長距離輸送されること、大気中で種々の化学変化を受けることなどが分かり、最近のPM2.5問題の原因物質解明などを含めて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1, 3, 5, 6, 8, 10, 25）。

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9, 11, 16, 23）。また、それらの尿中排泄体の高感度分析法を開発し、これら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13, 15）。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。一方、PAH の海洋汚染の生態系への影響に関する研究として、PAH 代謝物の魚類に及ぼす作用を見出している（文献4, 21）。

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適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。さらに、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（文献17, 24）。

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：亀田 貴之

大学院学生数

博士後期課程：5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)
2011年	12	(1)
2012年	20	(6)
計	32	(7)

1) Hayakawa K, Bekki K, Yoshita M, Tachikawa C, Kameda T, Tang N, Toriba A, Hosoi S (2011) Estrogenic/antiestrogenic activities of quinoid polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Health Sci.* 57: 274-280

2) Hayakawa K, Tang N, Sato K, Izaki A, Tatematsu M, Hama H, Li Y, Kameda T, Toriba A (2011) Development of HPLC determination method for trace levels of 1-, 2-Nitropyrenes and 2-Nitrofluoranthene in airborne particulates and its application to samples collected at Noto peninsula. *Asian J. Atmos. Environ.* 5: 146-151

3) Kameda T, Akiyama A, Yoshita M, Tachikawa C, Toriba A, Tang N, Hayakawa K (2011) Mutagenicities and endocrine-disrupting activities of 1-hydroxy-2-nitropyrene and 1-hydroxy-5-nitropyrene. *J. Health Sci.* 57: 372-377

4) Kameda T, Akiyama A, Toriba A, Tang N, Hayakawa K, Atmospheric formation of hydroxynitropyrenes from a photochemical reaction of particle-associated 1-nitropyrene. *Environ. Sci. Technol.*

45: 3325-3332

5) Kawai M, Iwamuro Y, Iio-Ishimaru R, Chinaka S, Takayama N, Hayakawa K (2011) Analysis of Phosphorus-containing Amino Acid-type Herbicides by Sheathless Capillary Electrophoresis/Electrospray Ionization-Mass Spectrometry Using a High Sensitivity Porous Sprayer. *Anal. Sci.* 27: 857-860

6) Li R, Kameda T, Li Y, Toriba A, Tang N, Hayakawa K, Lin J-M (2011) Hydrogen peroxide-sodium hydrosulfite chemiluminescence system combined with high-performance liquid chromatography for determination of 1-hydroxypyrene in airborne particulates. *Talanta* 85: 2711-2714

7) Nassar H F, Tang N, Kameda T, Toriba A, Khoder M I, Hayakawa K (2011) Atmospheric concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and selected nitrated derivatives in Greater Cairo, Egypt. *Atmos. Environ.*, 45: 7352-7359

8) Okamoto S, Adachi M, Chujo S, Yamada K, Akita K, Itoh S, Takii T, Hayakawa K, Onozaki K (2011) Etiological role of cigarette smoking in rheumatoid arthritis: Nasal exposure to cigarette smoke condensate extracts augments the development of collagen-induced arthritis in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 404: 1088-1092

9) Suzuki N, Danks J A, Maruyama Y, Ikegame M, Sasayama Y, Hattori A, Nakamura M, Tabata M J, Yamamoto T, Furuya R, Saijo K, Mishima H, Srivastav A K, Furusawa Y, Kondo T, Tabuchi Y, Takasaki I, Chowdhury V S, Hayakawa K, Martin T J (2011) Parathyroid hormone 1 (1-34) acts on the scales and involves calcium metabolism in goldfish. *Bone*, 48: 1186-1193

10) Suzuki N, Yamaguchi K, Hayakawa K, Omori K, Takada K, Tabata J M, Kitamura K, Endo M, Wada S, Srivastav A K, Chowdhury V S, Oshima Y, Hattori A

(2011) Effects of inorganic mercury on osteoclasts and osteoblasts of the goldfish scales in vitro. *J. Fac. Agr., Kyushu Univ.* 56: 47-51

11) Tang N, Tokuda T, Izzaki A, Tamura K, Ji R, Zhang X, Dong L, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K (2011) Recent change in atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons (NPAHs) in Shenyang, China. *Environ. Forensics* 12: 342-348

12) Yamamoto A, Miwa T, Tadokoro T, Tsutsumi K, Sato T, Kodama S, Hayakawa K (2011) Development of a variable-wavelength optical rotary detector in the ultraviolet region. *Anal. Sci.* 27: 799-803

13) Bekki K, Takigami H, Suzuki G, Toriba A, Tang N, Kameda T, Hayakawa K (2012) Gene expression changes of phase I and II metabolizing enzymes induced by PAH derivatives. *Polycycl. Aromat. Comp.* 32: 141-153

14) Hosozumi C, Toriba A, Chuesaard T, Kameda T, Tang N, Hayakawa K (2012) Analysis of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in human urine using hydrophilic interaction chromatography with tandem mass spectrometry. *J. Chromatography B* 893-894: 173-176

15) Inomata Y, Kajino M, Sato K, Ohara T, Kurokawa J, Ueda H, Tang N, Hayakawa K, Ohizumi T, Akimoto H (2012) Emission and transport of particulate PAHs in Northeast Asia. *Environ. Sci. Technol.* 46: 4941-4949

16) Inoue M, Kofuji H, Nagao S, Yamamoto M, Hamajima Y, Fujimoto K, Yoshida K, Suzuki A, Takashiro H, Hayakawa K, Hamataka K, Yoshida S, Kunugi M, Minakawa M (2012) Low levels of 134Cs and 137Cs in surface seawaters around the Japanese archipelago after the Fukushima Dai-ichi nuclear power plant accident in 2011. *Geochemical J.* 46: 311-320

17) Iwamuro Y, Iio-Ishimaru R, Chinaka S, Takayama N, Hayakawa K (2012) Analysis of 11-Nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid and its glucuronide in urine by capillary electrophoresis/mass spectrometry. *Biomed. Chromatogr.* 26: 1297-1460

18) Kakikawa M, Yamamoto T, Chowdhury V S, Satoh Y, Kitamura K, Sekiguchi T, Funahashi H, Omori K, Endo M, Yano S, Yamada S, Hayakawa K, Chiba A, Srivastav A. K, Ijiri K, Seki A, Hattori A, Suzuki N (2012) Determination of calcium sensing receptor in the scales of goldfish and induction of its mRNA expression by acceleration loading. *Biol. Sci. Space*, 26: 26-31

19) Kakimoto K, Nagayoshi H, Yoshida J, Akutsu K, Konishi Y, Toriba A, Hayakawa K (2012) Detection of dechlorane plus and brominated flame retardants in marketed fish in Japan. *Chemosphere* 89: 416-419

20) Kameda T, Akiyama A, Toriba A, Tang N, Hayakawa K (2012) Atmospheric formation of hydroxynitrofluoranthene from photochemical reactions of 2-nitrofluoranthene. *Polycycl. Aromat. Comp.* 32: 177-187

21) Kemmei T, Kodama S, Fujishima H, Yamamoto A, Inoue Y, Hayakawa K (2012) Determination of

ethylenediaminetetraacetic acid in sea water by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *Anal. Chim. Acta* 709: 54-58

22) Koyama K, Hirao T, Toriba A, Hayakawa K (2012) An analytical method for measuring α -amylase activity in starch-containing foods. *Biomed. Chromatogr.* 27: 583-588

23) Li R, Kameda T, Toriba A, Hayakawa K, Lin J-M (2012) Determination of benzo[a]pyrene-7, 10-quinone in airborne particulates by using a chemiluminescence reaction of hydrogen peroxide and hydrosulfite. *Anal. Chem.* 84: 3215-3221

24) Li Y, Yoshida S, Chondo Y, Nassar H, Tang N, Araki Y, Toriba A, Kameda T, Hayakawa K (2012) On-line concentration and fluorescence determination HPLC for polycyclic aromatic hydrocarbons in seawater samples and its application to Japan sea. *Chem. Pharm. Bull.* 60: 531-535

25) Omori K, Wada S, Maruyama Y, Hattori A, Kitamura K, Sato S, Nara M, Funahashi H, Yachiguchi K, Hayakawa K, Endo M, Kusakari R, Yano S, Srivastav A. K, Kusui T, Ejiri S, Chen W, Tabuchi Y, Furusawa Y, Kondo T, Sasayama Y, Nishiuchi T, Nakano M, Sakamoto T, Suzuki N (2012) Prostaglandin E2 increases both osteoblastic and osteoclastic activity in the scales and participates in calcium metabolism in goldfish. *Zoological Sci.* 29: 499-504

26) Pham C T, Kameda T, Toriba A, Tang N, Hayakawa K (2012) Characteristics of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons in Hanoi-Vietnam, as a typical motorbike city. *Polycycl. Aromat. Comp.* 32: 296-312

27) Sagawa T, Nishi K, Notomi M, Hiraoka T, Tsukamoto K, Hayakawa K (2012) Quality evaluation of dry sweet basil leaves with comparative analysis of aroma compounds and leaf tissue structure. *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi* 58: 222-228

28) Sugitate K, Anazawa H, Nakamura S, Orikata N, Mizukoshi K, Nakamura M, Toriba A, Hayakawa K (2012) Decrease in the matrix effect of GC/MS by a gold-plated ion source. *J. Pestic. Sci.* 37: 148-155

29) Sugitate K, Nakamura S, Orikata N, Mizukoshi K, Nakamura M, Toriba A, Hayakawa K (2012) Search of components causing matrix effects on GC/MS for pesticide analysis in food. *J. Pestic. Sci.* 37: 156-163

30) Sugitate K, Yamagami T, Nakamura S, Toriba A, Hayakawa K (2012) Deoxidation of fenthion sulfoxide, fenthion oxon sulfoxide and fensulfothion in gas chromatograph/mass spectrometer, and the prevention of sulfoxide deoxidation by polyethylene Glycol 300. *Anal. Sci.* 28: 669-673

31) Suzuki N, Sekiguchi T, Satake H, Kato K, Nishiyama Y, Takahashi H, Danks J A, Martin T J, Hattori A, Nakano M, Kakikawa M, Yamada S, Ogoshi M, Hyodo S, Yamaguchi Y, Chowdhury V. S, Hayakawa K, Funahashi H, Sakamoto T, Sasayama Y (2012) Cloning of two members of the calcitonin-family receptors from stingray, *Dasyatis akajei*: Possible physiological roles of

第2章 各講座別概要及び業績

the calcitonin family in osmoregulation. Gene 499: 326-331

32) Tnag N, Yoda Y, Otani N, Kameda T, Toriba A,

Hayakawa K, Shima M (2012) Personal and atmospheric concentrations of ozone in southeastern Hyogo prefecture, Japan. Chem. Pharm. Bull. 60: 962-966

*

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
2011年	0(0)	0(0)	7(3)	7(3)
2012年	0(0)	1(0)	3(2)	4(2)
計	0(0)	1(0)	10(5)	11(5)

- 片山裕規, 後藤知子, 亀田貴之, 唐 寧, 松木 篤, 鳥羽 陽, 早川和一 日本および中国における大気粒子中多環芳香族炭化水素キノンの観測-濃度レベルの把握と発生要因の検討- 大気環境学会誌 第46巻第1号 20-29 (2011)
- 戸次加奈江, 滝上英孝, 鈴木 剛, 唐 寧, 鳥羽 陽, 亀田貴之, 早川和一 (2011) 中国・北京及び日本・金沢の大気が示す AhR 活性化作用への PAH 類及びダイオキシン類の寄与 環境化学 21: 27-33
- 濱 寛貴, 徳田貴裕, 伊崎陽彦, 大野友子, 渡辺有梨, 神田哲雄, 唐 寧, 亀田貴之, 鳥羽 陽, 早川和一 (2012) 金沢市内における大気粉塵中多環芳香族炭化水素類およびニトロ多環芳香族炭化水素類の最近 12 年間の変遷 大気環境学会誌 47: 1-8
- 戸次加奈江, 鳥羽 陽, 唐 寧, 亀田貴之, 滝上英孝, 鈴木 剛, 早川和一 (2012) 多環芳香族炭化水素類の生体影響に対し輸送及び生体内代謝がどのように関与しているのか 薬学雑誌 132: 325-329
- 早川和一 (2012) 総説: 多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する研究-東アジアを中心に- 大気環境学会誌 47: 105-110

学会の主催

- 2011年10月17-18日 日本法科学技術学会第17回学術集会 (早川和一 第17回学術集会会長)
- 2012年9月19-21日 日本分析化学会第61年会 (早川和一 実行委員長)

学会誌の発行

- Asian Journal of Atmospheric Environment (日韓大気環境学会合同国際論文誌), Kazuichi Hayakawa (Editor in Chief in Japan)

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	
2011年	2(0)	18(10)	3(0)	43(26)	66(36)
2012年	1(0)	4(1)	4(0)	42(25)	51(26)
計	3(0)	22(11)	7(0)	85(51)	117(62)

共同研究

- ダイワボウノイ株式会社 黄砂の有害性防御を考えた繊維製品の評価と応用システムに関する研究
- 日本フィルコン株式会社 臭気成分捕集用繊維状吸

着材の開発

- 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 東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する国際共同研究
- 瀋陽 CDC Lijun Dong 東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する国際共同研究
- 福州大学 Zhenyu Lin 東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する国際共同研究
- 中国科学院生態環境研究センター Lixia Zhao 東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する国際共同研究
- 釜山大学 Hae Young Chung 東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する国際共同研究
- ロシア科学アカデミー極東支部 Vyacheslav B. Lobanov, Mishukov Vasil 東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する国際共同研究

科学研究費

- 2009-2011年 (平成 21-23 年度) 文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究課題提案型) 亀田貴之 (代表) 「黄砂の触媒機能により生成する多環芳香族炭化水素誘導体の環境動態と健康影響」
- 2009-2011年 (平成 21-23 年度) 日本学術振興会 科学研究費補助金 特別研究員 (李 英) 奨励費 (外国人) 早川和一 (代表) 「東アジアにおける多環芳香族炭化水素/ニトロ多環芳香族炭化水素の分析法と環境動態」
- 2009年-2012 (平成 21 年度) 日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 B 早川和一 (代表) 「多環芳香族炭化水素類が環境・生体で新たに獲得する毒性に関する戦略研究」
- 2009-2012年 (平成 21-23 年度) 日本学術振興会 二国間交流事業 日韓共同研究 鳥羽 陽 (代表), 早川和一 (分担), 亀田貴之 (分担) 「東アジアにおける多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性」
- 2009-2013年 (平成 21-25 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) 「環日本海域の有害性多環芳香族炭化水素類の発生・輸送・反応と曝露の国際比較」
- 2009-2013年 (平成 21-25 年度) 環境省 環境研究総合推進費 早川和一 (代表), 鳥羽 陽 (分担者) 「日本海域における有機汚染物質の潜在的脅威の把握」
- 2010-2012年 (平成 22-24 年度) 日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 C 亀田貴之 (代表) 「含酸素 PAH 類の大気内二次生成機序ならびに環境動態解明と生体影響評価」
- 2010-2012年 (平成 22-24 年度) 厚生労働省 平成

22年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業） 早川和一（代表）

「ステロイドホルモン受容体に作用する化学物質の構造活性相関に基づく毒性評価システム」

○2011-2014年（平成23-26年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究B 鳥羽 陽（代表）、早川和一（分担）、亀田貴之（分担）

「アジア諸地域住民の大気汚染曝露実態と生体影響の国際比較」

○2012-2013年（平成24-25年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 早川和一（代表）
「重油汚染海水で生まれた魚の脊柱彎曲の機構解明と新規解毒タンパク質によるレスキュー」

○2012-2014年（平成24-26年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究B 亀田貴之（代表）
「東アジアで発生する多環芳香族炭化水素誘導体の分布、越境輸送および生体影響」

○2012-2014年（平成24-26年度）日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究C 鳥羽 陽（代表）
「含硫黄多環芳香族化合物を指標とする越境大気汚染物質の人体曝露評価法の開発」

○2012-2013年（平成24-25年度）日本学術振興会 二国間交流事業 日ロ共同研究 早川和一（代表）、亀田貴之（分担）
「東アジアの大気・海洋中の多環芳香族炭化水素類と放射性物質の挙動」

その他

受託研究

○2011年（平成23年度）(財)日本自動車研究所 早川和一（代表）

「大気粒子中のPAH/NPAH挙動に関する研究」

○2011年（平成23年度）(財)日本自動車研究所 早川和一（代表）

「酸化ストレスを惹起する9,10-フェナントラキノン

のヒト尿中代謝物の同定と曝露評価法としての有用性評価」

○2012年（平成24年度）(財)日本自動車研究所 早川和一（代表）

「大気粒子中のPAH/NPAH挙動に関する研究」

○2012年（平成24年度）(財)日本自動車研究所 早川和一（代表）

「酸化ストレスを惹起する多環芳香族炭化水素キノン誘導体の大気中濃度の把握と発生源解析」

民間等の研究費

○2010-2013年（平成22-25年度）(財)喫煙科学研究財団 研究助成金 鳥羽 陽（代表）、早川和一（分担）
「たばこ煙中に含まれる酸化ストレス誘導キノン系化合物の同定と人体曝露評価マーカーの開発」

○2010-2011年（平成22-23年度）(財)鉄鋼業環境保全技術開発基金 2011年度研究助成（一般研究助成） 鳥羽 陽（代表）、早川和一（分担）、亀田貴之（分担）

「環日本海域の有害多環芳香族炭化水素類の大気内

分布と変質反応」

○2012年（平成24年度）JST 研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム フィージビリティスタディ【FS】ステージA-STEP 早川和一（責任者）
「悪臭・有害物質除去を目的とする新規両性イオン型繊維状吸着剤の製品開発」

学内の競争的経費

○2011年（平成23年度）金沢大学重点戦略経費（重点研究経費）研究経費科研費採択支援-大型・中型研究費採択支援 鳥羽 陽

「アジア諸地域住民の大気汚染曝露実態と生体影響の国際比較」

○2011年（平成23年度）金沢大学重点戦略経費（重点研究経費）海外共同研究 早川和一

「金沢大学分室を拠点とする環日本海域の大気・海洋の人為起源化学物質の挙動と毒性に関する国際共同研究」

○2011年（平成23年度）金沢大学平成23年度リーダーシップ経費による重点戦略経費（研究活性化推進費（重点研究費）政策課題対応型研究推進 早川和一

「福島原子力発電所の事故に伴う放射性物質の広域大気・海洋汚染とその回復の環境科学研究」

○2010-2012年（平成22-24年度）文部科学省 大学院改革による高度専門職業人（研究開発型人材）の育成 早川和一

「事業名：3研究科相互乗り入れによる英語の持続可能な社会創成プログラム」

○2012年（平成24年度）金沢大学 戦略的研究推進プログラム 拠点形成型・重点研究プログラム 早川和一

「環日本海域に見る土地・風・海の環：環日本海域を照準した地球環境研究拠点形成」

○2012年（平成24年度）金沢大学 戦略的研究推進プログラム 政策課題対応型研究 早川和一

「福島原子力発電所の事故に伴う放射性物質の広域大気・海洋汚染とその回復の環境科学研究」

○2012年（平成24年度）金沢大学 戦略的研究推進プログラム 次世代重点プログラム 鳥羽 陽

「大気汚染の健康影響評価のための国際研究拠点の形成」

研究者教育

○2009-2012年（平成21-24年度）日本学術振興会 研究者海外派遣基金助成金（組織的な若手研究者など海外派遣プログラム） 早川和一（派遣支援室長）

「国際的ネットワークを利用した環境汚染の健康影響と対策を研究する若手研究者の育成」

学術賞の受賞

○2011年 平成22年度大気環境学会賞（学術賞）、「多環芳香族炭化水素類の挙動と毒性に関する研究—東アジアを中心に—」 早川和一

博士課程 薬学専攻
 博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

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へ転出したため、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」、「応用分子科学」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：「創薬科学基礎」、「構造解析科学」、「有機量子化学」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。

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」の講義および2年次の前期において「化学実験」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、計算化学に対応しており、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。また一方で計算機を用いた創薬、いわゆる *in silico* 創薬についても、手法の開発と現実の系への応用を行っている。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) 芳香族ニトロ化合物の光誘起ニトロ-ニトリト転位

芳香族ニトロ化合物の光誘起ニトロ-ニトリト転位の初期過程については、現在のところ次の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。また(2)の機構について、スピロ環を形成するためには芳香環平面とニトロ基が作る平面にねじれが存在することが重要であるとされてきたが、当研究室での実験結果から平面型のニトロベンゼン誘導体においても反応が進行することが確認され、ニトロ基のねじれは必要条件ではないことが明らかになった。

B) フォトクロミック化合物の物性研究

光照射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つ物質は光記憶媒体や液晶モニターなどへの実用化が期待されている。フォトクロミズムを示す一連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相関関係を検討している。ピリジン環のかわりにフェナントロリン骨格を分子内に持つ誘導体では、着色体の寿命が大幅に伸長する

ことが判明した。この化合物についてX線結晶構造解析を行い、結晶内における分子のパッキングを解明した。これらの誘導体について、種々の溶媒中での着色体寿命を測定し、熱戻り反応に対する溶媒効果を調査している。

C) フルタミドの光化学

ニトロ芳香族化合物であるフルタミドは、前立腺ガンの治療薬として用いられており、副作用の一つとして光線過敏症が知られている。フルタミドは、照射によりニトロニトリト転位や光酸化還元を起こす。当研究室でミセル溶液中の光反応について、かご内過程により生じる光還元生成物（ニトロニトロ芳香族化合物）に対する外部磁場効果を調べたところ、磁場の印加により生成物収量の低下することが認められた。この事実は、フルタミドの光還元反応は励起三重項状態を経由する機構により進行することを示している。また、有機溶媒中での照射実験ではニトロニトリト転位および光酸化還元以外にニトロ基が脱離した生成物が生じた。このように反応が切り替わる要因について詳細な検討をおこなっている。

D) in silico 創薬技術を用いた化合物設計

現在、創薬にかかるコストは増加の一途をたどっている。そのため、時間的および金銭的成本を節約するための方策として、コンピュータを用いた創薬が近年発達し続けている。当研究室では in silico 創薬技術を利用した化合物設計等を行っているが、特にアンドロゲン受容体阻害剤や HDAC/PI3K 二重阻害剤など、抗がん剤の薬物設計を行っている。手法としてはタンパク質-リガンドドッキングと分子シミュレーションを用いて薬物標的と低分子化合物との結合親和性を評価し、薬理活性に影響を与えている因子を予測することで活性の増強を図っている。これにより、従来とは構造や作用機序の大きく異なる薬物を効率的に探索することが可能となっている。

E) 薬物代謝酵素の遺伝多型がタンパク質立体構造に与える影響についての構造バイオインフォマティクスの検討

シトクロム P450 や N-アセチルトランスフェラーゼなどの薬物代謝酵素においては、多くの遺伝多型が報告されている。それら遺伝多型は薬物代謝活性に影響を及ぼすため、薬効や副作用の発現などに個人差をもたらす原因となっている。遺伝子変異による薬物代謝酵素への影響は様々であるが、当研究室では遺伝子変異によってアミノ酸残基に変異が生じた場合の活性の変化について注目している。具体的な手法としては、コンピュータ上でアミノ酸残基を変異させたタンパク質を作成し、その挙動をシミュレートしている。これによって遺伝多型がタンパク質立体構造に与える影響を構造バイオインフォマティクスの観点から検討することが可能となり、そのような構造変化が薬物代謝とどのようにつながっているかを明らかにできるであろうと期待している。

F) タンパク質中の D-アミノ酸についての計算機的研究

従来、生体内のタンパク質は L-アミノ酸のみから成り立っていると考えられてきた。しかし近年タンパク質中に残基として D-アミノ酸が含まれていることが発見され、さらにそれが加齢性疾患と関連している可能性も示唆されている。そのため、タンパク質中でアミノ酸残基がどのようにして立体反転を起こすのか、またそれによってどのような影響があるのかについて興味を持たれている。当研究室ではアミノ酸残基の立体反転機構の量子化学計算による解明と、D-アミノ酸を含むタンパク質・ペプチドの立体構造の分子シミュレーションによる解明、さらに D-アミノ酸を L-アミノ酸へと修復すると考えられているタンパク質 L-イソアスパラギン酸/D-アスパラギン酸メチルトランスフェラーゼの基質認識機構の推定を行っている。

G) in silico 創薬手法の開発

これまでの in silico 創薬の発展により、様々な in silico 創薬手法が開発されている。しかし発展中の分野であるため不足しているツールなども存在しており、それらを補っていく必要がある。例えば上述のアンドロゲン受容体阻害剤の開発や薬物代謝酵素の機能解析に必要なホウ素や硫黄を扱うための技術や、タンパク質-リガンド複合体構造を予測するための技術などについて、必要に応じて開発を行っている。

研究内容のキーワード：光反応，芳香族ニトロ化合物，フォトクロミズム，計算化学，in silico 創薬，構造バイオインフォマティクス

*

教員リスト

教授：中垣 良一
准教授：小田 彰史
助教：福吉 修一

大学院学生数

博士課程：1名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2011年	7 (1)
2012年	9 (1)
計	16 (2)

1) Honda, M, Muroi, Y, Tamaki, Y, Saigusa, D, Suzuki, N, Tomioka, Y, Matsubara, Y, Oda, A, Hirasawa, N, Hiratsuka, M (2011) Functional Characterization of CYP2B6 Allelic Variants in Demethylation of Anti-Malarial Artemether, *Drug Metabolism and Disposition*, 39:1860-1865.

2) Noji, I, Oda, A, Kobayashi, K, Takahashi, O (2011) Computational investigation of the substrate recognition mechanism of protein d-aspartyl (l-isoaspartyl) O-methyltransferase by docking and molecular dynamics simulation studies and application to interpret size exclusion chromatography data, *Journal of Chromatography B*, 873:3310-3316.

3) Oda, A, Kawakami, T, Kitagawa, Y, Okumura, M, Takahashi, O (2011) Continuous Optimization Methods for Ground-State Searches of Spin Clusters, *Polyhedron*, 30:3218-3223.

4) Oda, A, Kobayashi, K, Takahashi, O (2011) Molecular-Dynamics Simulations for Amyloid β_{1-42} Monomer with D-Aspartic Acid Residues Using Continuous Solvent, *D-Amino Acids: in Chemistry, Life Sciences, and Biotechnology* (Hans Brückner, Noriko Fujii Eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Switzerland), 23-29.

5) Oda, A, Kobayashi, K, Takahashi, O (2011) Comparison of molecular dynamics simulation methods for amyloid β_{1-42} monomers containing D-aspartic acid residues for predicting retention times in chromatography, *Journal of Chromatography B*, 873:3337-3343.

6) Ohta, K, Goto, T, Fujii, S, Kawahata, M, Oda, A, Ohta, S, Yamaguchi, K, Hirono, S, Endo, Y (2011) Crystal structure, docking study and structure-activity relationship of carborane-containing androgen receptor antagonist 3-(12-hydroxymethyl-1,12-dicarba-closo-dodecaboran-1-yl)benzotrile, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19:3540-3548.

7) Udagawa, C, Fukuyoshi, S, Morimoto, S,

Tanimoto, Y, Nakagaki, R (2011) Photochemistry of flutamide in various media: Investigation of the reaction mechanism as revealed by external magnetic field effects on product yields, *Journal of Photochemistry and Photobiology A*, 226:57-63.

8) Fujii, S, Ohta, K, Goto, T, Oda, A, Masuno, H, Endo, Y, Kagechika, H (2012) Development of androgen receptor ligands by application of ten-vertex para-carborane as a novel hydrophobic core structure, *MedChemComm*, 3:680-684.

9) Oda, A, Kobayashi, K, Takahashi, O (2012) Molecular dynamics simulations of amyloid β peptides containing D-aspartic acid residues, *Amyloids: Composition, Functions and Pathology* (Irene P. Halcheck, Nancy R. Vernon Eds., Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY), chapter 6, 119-135.

10) Oda, A, Kobayashi, K, Takahashi, O (2012) Molecular dynamics simulation for stereoinversion of aspartic acid residues, Tyrosine and Aspartic Acid: Properties, Sources and Health Benefits (Janice E. Jones, Danielle M. Morano Eds., Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY), chapter 5, 99-116.

11) Oda, A, Kobayashi, K, Takahashi, O (2012) Investigation of structural properties of drug-metabolizing enzymes using molecular dynamics simulation, *Molecular Dynamics: Theory, Kinetics and Implementation* (Daniel E. Garcia, Paige J. Green Eds., Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY), chapter 2, 25-39.

12) Oda, A, Noji, I, Kobayashi, K, Fukuyoshi, S, Nakagaki, R, Takahashi, O (2012) Computational Studies on the Repair Mechanism of Peptides Including Isomerized Aspartic Acid Residues by Protein L-Isoaspartyl (D-Aspartyl) O-Methyltransferase, *Peptide Science*, 253-256.

13) Oda, A, Takano, Y, Takahashi, O (2012) Validation of quantum chemical calculations for sulfonamide geometrical parameters, *Quantum Systems in Chemistry and Physics: Progress in Methods and Applications* (Kiyoshi Nishikawa, Jean Maruani, Erkki Brändas, Gerardo Delgado-Barrio, Piotr Piecuch Eds., Progress in Theoretical Chemistry and Physics, Springer Science+Business Media B.V., Dordrecht, Netherlands) chapter 17, 331-344.

14) Saijo, K, Katoh, T, Shimodaira, H, Oda, A, Takahashi, O, Ishioka, C (2012) Romidepsin (FK228) and its analogs directly inhibit PI3K activity and potently induce apoptosis as HDAC/PI3K dual inhibitors, *Cancer Science*, 103:1994-2001.

15) Tanimoto, Y, Udagawa, C, Nishikiori, R, Morimoto, S, Katsuki, A, Fujiwara, Y, Nakagaki, R (2012) Effect of Strong Vertical Magnetic Field on a Salt-Water Oscillator, *Journal of Physical Society of Japan*, 81:

094805.

16) Udagawa, C, Izutani, T, Yamamoto, S, Morimoto, S, Fukuyoshi, S, Nakagaki, R, Tanimoto, Y (2012) Magnetic field effect on photosensitized oxidation

of 1,3-diphenylisobenzofuran in SDS micellar solution, Journal of Photochemistry and Photobiology A, 238:16-19.

*

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
2011年	0(0)	1(0)	1(0)	2(0)
2012年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
計	0(0)	1(0)	1(0)	2(0)

- 小林佳奈, 村上知之, 吉田崇志, 小田彰史, 高橋央宜 (2011) FAD および FADH₂ 存在下における D-アスパラギン酸酸化酵素と D-アスパラギン酸のドッキングシミュレーション 東北薬科大学研究誌 58: 35-40
- 小田彰史 (2011) タンパク質中のリガンド結合部位を探索するための手法の開発および評価 薬学雑誌 131:1429-1435

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	
2011年	0(0)	1(0)	1(0)	18(2)	20(2)
2012年	0(0)	3(1)	0(0)	14(2)	17(3)
計	0(0)	4(1)	1(0)	32(4)	37(5)

共同研究

- 北里大学 広野修一, 山乙教之 コンピュータを利用した創薬
- 大阪大学 中村春木, 鷹野 優 タンパク質の構造バイオインフォマティクス
- 東北薬科大学 高橋央宜 タンパク質中の D-アミノ酸についての計算機的研究

- 東北薬科大学 遠藤泰之, 太田公規 ホウ素含有化合物の医薬品への応用
- 東京医科歯科大学 影近弘之, 藤井晋也 ホウ素含有化合物の医薬品への応用
- 東北大学 平塚真弘 シトクロム P450 の遺伝多型が薬物代謝に与える影響の解明
- 東北薬科大学 加藤 正 PI3K/HDAC 二重阻害剤の開発
- 東北大学 石岡千加史, 西條憲 PI3K/HDAC 二重阻害剤の開発
- 金沢大学 松永 司 ヌクレオチド除去修復阻害剤の開発

科学研究費

- 2011 年（平成 23 年度）文部科学省科学研究費 若手研究(B) 小田彰史
「多目的最適化と対話型最適化を利用した蛋白質-リガンドドッキングプログラムの開発」(新規)
- 2012 年（平成 24 年度）文部科学省科学研究費 若手研究(B) 小田彰史
「多目的最適化と対話型最適化を利用した蛋白質-リガンドドッキングプログラムの開発」(継続)

その他

- 2011 年（平成 23 年度）大阪大学蛋白質研究所 共同研究員研究費 小田彰史
「タンパク質-リガンド複合体構造推定のための結合自由エネルギー計算」
- 2012 年（平成 24 年度）大阪大学蛋白質研究所 共同研究員研究費 小田彰史
「タンパク質-リガンド複合体構造推定のための結合自由エネルギー計算」

博士課程 薬学専攻
 博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

機能性分子設計学

Synthetic Organic Chemistry

沿革 1967（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科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：生命科学専攻の科目として、「生理活性物質科学概論」「反応活性中間体化学」「最新有機反応機構論」「高エ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・演習として毎週最新文献に関する討論を行っている。

博士前期課程：医薬保健総合研究科創薬科学専攻の授業科目として「大学院有機化学Ⅱ」と「大学院有機化学Ⅲ」を分担している。学生は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最新文献に関する討論を行っている。

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、有機化学の基礎を教育している。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。

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年次通年として「薬学研究Ⅳ」と「総合薬学演習」を分担し、学生に課題探究力および問題解決力に優れた薬剤師になるように教育している。

研究 当研究室は典型的な有機化学の研究室の一つであり、有機合成に関する全般的な研究を行う。基本的には、新しい有機合成反応を開発し、それらを医薬品等生理活性物質の合成に応用することを目的とする。平成23～24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) 四員環化合物を用いる炭素-炭素結合形成反応の開発

四塩化チタンを用いて、3位にシリルメチル基を有するシクロブタノン活性化し、アルデヒドと反応させると、 β,γ -不飽和アルドール成績体が効率的に得られることを明らかにした。この反応の基質一般性および反応機構も明らかにした。さらに、メチルビニルケトンなどとのマイケル付加反応についても検討を行い、目的とする炭素-炭素結合が形成されることを解明した。

四塩化チタンを用いて3位にジアルキル基を有するシクロブタノンを活性化することによって、トリクロロチタニウムエノラートが生じ、アルドール反応およびマイケル反応が進行することが分かった。

2-アルコキシシクロブタン-1,1-ジカルボン酸エステルもしくは2-カルボメトキシシクロブタノンをルイス酸を用いて活性化して生じる新しい双極性活性種の反応性を明らかにする目的で研究を行った。その結果、2-エトキシシクロブタン-1,1-ジカルボン酸ジ- α -ブチルとアルデヒドもしくはケトンは触媒量の四塩化スズの存在下環化付加反応が進行し、6-エトキシジヒドロ-2H-ピラン-3,3(4H)-ジカルボン酸ジ- α -ブチルが生成することを明らかにした。また、2当量のトリメチルシリルトリフラートをルイス酸として用いると、環化付加反応に引き続くラクトン化が進行し、3-オキソ-2,6-ジオキサビシクロ[2.2.2]オクタン-4-カルボン酸エステルが得られることを明らかにした。

また、2-カルボメトキシシクロブタノンは、インジウムトリフラート触媒存在下、N-フェニル-C-アリアルニトロと反応し、5-オキシ 2-[アリアル(フェニルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチルを与えることを見出した。

ホモアリルケテンのケテンとアルケンとの分子内[2+2]環化付加反応は、一般に見られる位置選択性とは異なり、ビスクロ[2.1.1]ヘキサン骨格を有する化合物が得られることを明らかにした。この異常な位置選択性に関して、基質一般性および反応機構を解明した。これまで困難であったシクロブタノン類の合成法を改良するとともに、分子内[2+2]環化付加によるシクロブタノン合成に関する新しい側面を見出した。さらに、アリルケテンとアルケンとの分子内アシル化反応が進行し、シクロペンテン誘導体が得られることを見出した。この基質一般性を明らかにすると共に、その反応機構は反応系内に生じるアンモニウムイオンの存在が重要であることを明らかにした。アリアルケテンの場合、二量化が進行してエノールエステルが生成することを見出した。

B) 新規なラジカル反応の開発と多環性アルカロイドの合成研究

鉄触媒とヒドラジン化合物を用いる新しいラジカル発生法を見出した。本反応では理想的な酸化剤である酸素分子を利用して緩和な条件下でラジカルを発生させることができ、生じたラジカルはアルケンとの付加反応を起こし、炭素-炭素、炭素-硫黄、および炭素-リン結合を形成することが可能であることが明らかとなった。

以前の研究で見出した鉄錯体を用いたアルケンのラジカル的なニトロ化反応を活用して、ヘテロ環化化合物の合成に応用することができた。また、亜硝酸エステルと酸素分子を組み合わせることによって、金属を用いずともアルケンのニトロ化反応が進行することも見出した。

フタロシアニン鉄を触媒とすることで、空気中の酸素を酸化剤として用いることができる新規な酸化還元的なエステル化反応を見出した。本反応では還元剤として用いたトリフェニルホスフィンが一電子酸化されて活性化し、カルボン酸との反応によりアシロキシホスホニウム中間体を経て進行していることが示唆された。

ラジカル環化反応を活用して複雑な縮環構造を有するインドールアルカロイドである actinophyllic acid の合成研究を行った。現時点で、一部の官能基を除いた主要骨格を構築することに成功している。ここから、天然物へ導くことを意図して、インドール側鎖の直接的官能基化法の開発を行った。その結果、触媒量のテトラブチルアンモニウムヨードとヨードベンゼンジアセタートの組み合わせにより、インドール側鎖のα位にアセトキシ基を直接導入できることが明らかとなった。

研究内容のキーワード：炭素-炭素結合形成，四員環，環化付加，ラジカル，アルカロイド

*

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：3名
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)
2011年	7	(0)
2012年	8	(7)
計	15	(7)

1) Jun-ichi Matsuo, Kosuke Harada, Mizuki Kawano, Ryosuke Okuno, and Hiroyuki Ishibashi, Ring Cleavage

and Successive Aldol Reaction of 3-[(Trialkylsilyl) methyl] cyclobutanones, Org. Lett. 2011, 13, 5986-5989.

2) Ryohei Okado, Aya Nowaki, Jun-ichi Matsuo, and Hiroyuki Ishibashi, Formal [4+2] Cycloaddition of di-tert-butyl 2-ethoxycyclobutane-1,1-dicarboxylate with Ketones or Aldehydes and Tandem Lactonization, Chem. Pharm. Bull. 2012, 60, 21-22.

3) Mizuki Kawano, Takaaki Kiuchi, Jun-ichi Matsuo, Hiroyuki Ishibashi, Formal [4+2] cycloaddition of cyclobutanones bearing alkyne-cobalt complex at their 3-positions, Tetrahedron Lett. 2012, 53, 432-434.

4) Takaya Hoshikawa, Kei Tanji, Jun-ichi Matsuo, and Hiroyuki Ishibashi, Intramolecular [2 + 2] cycloaddition of homoallylketenes to bicyclo[2.1.1]hexan-5-ones, Chem. Pharm. Bull. 2012, 60, 548-553.

5) Jun-ichi Matsuo, Ryosuke Okuno, and Hiroyuki Ishibashi, Indium(III) triflate-catalyzed reaction of

第2章 各講座別概要及び業績

2-carbomethoxycyclobutanone with nitrones, *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 2257–2259.

6) Ryosuke Okuno, Jun-ichi Matsuo, and Hiroyuki Ishibashi, Titanium(IV) chloride-mediated ring cleavage and Michael addition of 3,3-dialkylcyclobutanones and 3-[(trimethylsilyl)methyl]cyclobutanones, *Chem. Pharm. Bull.* 2012, 60, 793–797.

7) Tsuyoshi Taniguchi, Tatsuya Fujii, Hiroyuki Ishibashi, Iron-mediated one-pot formal nitrocyclization onto unactivated alkenes. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 653–655.

8) Tsuyoshi Taniguchi, Atsushi Idota, Hiroyuki Ishibashi, Iron-catalyzed sulfonyl radical formations from sulfonylhydrazides and oxidative addition to alkenes. *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 3151–3153.

9) Tsuyoshi Taniguchi, Hisaaki Zaimoku, Hiroyuki Ishibashi, A Mild Oxidative Aryl Radical Addition into Alkenes by Aerobic Oxidation of Arylhydrazines. *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 4307–4312.

10) Tsuyoshi Taniguchi, Atsushi Idota, Shin'ichi Yokoyama, Hiroyuki Ishibashi, Synthesis of α -hydroxyphosphonates by iron-catalyzed oxidative addition of phosphonyl radicals to alkenes. *Tetrahedron*

Lett. 2011, 52, 4768–4770.

11) Tsuyoshi Taniguchi, Atsushi Yajima, Hiroyuki Ishibashi, Oxidative Nitration of Alkenes with tert-Butyl Nitrite and Oxygen. *Adv. Synth. Catal.* 2011, 353, 2643–2647.

12) Tsuyoshi Taniguchi, Daisuke Hirose, Hiroyuki Ishibashi, Esterification via Iron-Catalyzed Activation of Triphenylphosphine with Air. *ACS Catal.* 2011, 1, 1469–1474.

13) Hisaaki Zaimoku, Tsuyoshi Taniguchi, Hiroyuki Ishibashi, Synthesis of the Core of Actinophyllic Acid Using a Transannular Acyl Radical Cyclization. *Org. Lett.* 2012, 14, 1656–1658.

14) Hisaaki Zaimoku, Takashi Hatta, Tsuyoshi Taniguchi, Hiroyuki Ishibashi, Iodine-Mediated α -Acetoxylation of 2,3-Disubstituted Indoles. *Org. Lett.* 2012, 14, 6088–6091.

15) Ying-Ying Wang, Tsuyoshi Taniguchi, Tomohisa Baba, Ying-Yi Li, Hiroyuki Ishibashi, Naofumi Mukaida, Identification of a phenanthrene derivative as a potent anti-cancer drug with Pim kinase inhibitory activities. *Cancer. Sci.* 2012, 103, 107–115.

*

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
2011年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
2012年	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
計	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)

○石橋弘行 ラジカル環化反応を基盤とするアルカロイド合成 *Yakugaku Zasshi* 2012, 132, 1413–1430

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	
2011年	1(0)	5(3)	0(0)	22(21)	28(24)
2012年	0(0)	2(2)	2(0)	16(16)	20(18)
計	1(0)	7(5)	2(0)	38(37)	48(42)

共同研究

○金沢大学がん進展制御研究所 向田直史 新しい分子標的型抗がん剤の開発研究

科学研究費補助金など政府主幹の研究費

○2011年(平成23年度)日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究(A) 松尾淳一

「1, 4-双極性活性種を用いる新しい環化付加反応の開発と生理活性物質合成への応用」(継続)

○2012年(平成24年度)日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 松尾淳一

「新しい1, 4-双極性活性種を用いる合成反応の開発」(新規)

○2011–2012年(平成23–24年度)日本学術振興会科学研究費補助金 若手研究(B) 谷口剛史

「フタロシアニン鉄と分子状酸素を活用する新規反応の開発研究」(新規–継続)

その他

○2011年(平成23年度)倉田記念日立科学技術財団 倉田奨励金 松尾淳一

「1, 4-双極性活性種を活用する多環性アルカロイドの効率的合成法の研究」

○2011年(平成23年度)第3回北陸銀行若手研究者助成金 谷口剛史

「酸化酵素モデルを応用した新規な酸化還元縮合反応の開発とその反応機構解析」

○2012年(平成24年度)日本薬学会賞 石橋弘行

「ラジカル環化反応を基盤とするアルカロイドの合成」

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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

博士課程：博士課程において「レギュラトリサイエンス特論」の講義を担当している。所属の院生は国際学会（International Pharmaceutical Federation (FIP) Congress など）で研究内容を発表している。「国際保健薬学特論」として博士論文の研究指導のほか、「医薬科学特別演習」として英語により毎月勉強会を行うこととしている。各自が最近の研究成果を発表したり、論文抄読を行い、参加者全員で討議している。領域は国際保健薬学、社会疫学、医薬品管理政策学、社会薬学、医薬品分析学など学際的である。
博士前期課程：「製薬と法」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「創薬科学演習」として抄読会、成果発表会を行っている。日本薬学会、日本国際保健医療学会等で、研究内容を発表させている。

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、「初学者ゼミ」で「健康・疾病とその心理社会的要因」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」を担当している。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。日本国際保健医療学会等

実習、演習：3年後期薬学類の「臨床薬学演習Ⅰ」を分担し、4年前期薬学類「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」を担当している。薬学類5年生6年生の薬局実習Ⅰ及びⅡ、並びに病院実習Ⅰ、総合薬学演習の分担研究室である。認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップも分担している。

研究指導：薬学類4、5、6年生の「薬学研究Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ」の研究指導を分担している。

研究

医薬品、医療機器の管理、政策に関する調査研究を行い、国内外の政府・薬事当局等の講ずる諸施策改善のために必要な科学的根拠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 から EU Falsified Medicine Directive, , Meicrime Convention, 米国 FDCA 改正, APECLSIF など取組み体制が整備されたが、蔓延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、2003-2004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)において実態調査での偽造薬検出法を確立した。2006-2012年はカンボジアにおいて、また2011-2012年はフィリピンにおいてそれぞれ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 及び Assessment of the Extent of Counterfeit Medicines in the Philippines)。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にあることを実証した。

2. 地球規模の模造薬（カウンターフィット薬）蔓延に対する規制と健康影響に関する研究

一般人が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となり、有害物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。試買調査では偽造品、

承認取消品，無評価薬，禁止品が検出されたほか，出所不明の日本語説明書，税関虚偽申告，未承認医薬品広告，大量販売など保健衛生上多くの問題が検出された。

3. 一般用医薬品販売の薬剤師及び登録販売者教育に関する研究

一般用医薬品販売の規制緩和の一方，スイッチ OTC の増加など，適切なセルフメディケーションの普及に果たす薬剤師や登録販売者の役割は大きくなった。そこで，OTC 薬に関する薬剤師，登録販売者への教育的介入について薬剤師と登録販売者並びに顧客による評価をもとに OTC 薬販売における販売者教育の有用性を検討している。

4. 未承認 HIV 自己検査キットに関する研究

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含んでいる。ウインドウ期や確認試験の必要性を認識せずに使用した者もいたが，OGI に参加した使用経験者は確認検査の必要性を認識しながらも実際には受けていなかった。未承認 HIV 自己検査キットの精度，安全性や情報提供，指導状況から，一般に使用は好ましくなく，保健所等での検査について啓発し誘導する必要がある。

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（サブスタンダード薬），薬事制度，個人輸入，セルフメディケーション

*

教員リスト

教授：木村 和子
准教授：清水 栄，坪井 宏仁
助教：吉田 直子

大学院学生数

博士後期課程：2名
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)
2011年	3	(2)
2012年	3	(1)
計	6	(3)

1) Mohiuddin Hussain Khan, Tsuyoshi Tanimoto, Yoko Nakanishi, Naoko Yoshida, Hirohito Tsuboi, Kazuko Kimura, Public health concerns for anti-obesity medicines imported for personal use through the Internet: a cross-sectional survey, *BMJ-open* 2(3), 2012;2:e000854 doi:10.1136/bmjopen-2012-00854

2) Izumi Shimada, Chieko Iwata, Shino Taga, Hitomi Teramachi, Masaaki Nomura, Ken-ichi Miyamoto, Hiroyuki Tsuciya, Takashi Wada, Kazuko Kimura, Ryo

Matsushita, Enhanced Renal Clearance of Vancomycin in Rats with Carcinogen-Induced Osteosarcoma, *Anticancer Research*, vol. 32 no. 3, 823-830, March 2012

3) Hori K, Yamakawa K, Yoshida N, Ohnishi K, Kawakami J: Detection of Fluoroquinolone-Induced Tendon Disorders Using a Hospital Database in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21: 886-9, 2012.

4) Mohiuddin H Khan, Manabu Akazawa, Eav Dararath, Heng B Kiet, Tey Sovannarith, Nam Nivanna, Naoko Yoshida and Kazuko Kimura, Perceptions and practices of pharmaceutical wholesalers surrounding counterfeit medicines in a developing country: a baseline survey, *BMC Health Services Research*, 11(306), 2011, doi:10.1186/1472-6963-11-306

5) Kazuko Kimura, Kirara Hatanaka, Cadena Casas Lidia Cecilia, Naoko Yoshida, Manabu Akazawa, A survey on counterfeit and substandard medicines in Cambodia; quality control of amoxicillin/clavulanic acid tablet, *Journal of International Health*, Vol.26 No3, 237, 2011

6) Mohiuddin Hussain Khan, Junko Okumura, Tey Sovannarith, Nam Nivanna, Hiroto Nagai, Masatoshi Taga, Naoko Yoshida, Manabu Akazawa, Tsuyoshi Tanimoto, Kazuko Kimura, Counterfeit Medicines in Cambodia—Possible Causes, *Pharmaceutical Research*, 28(3), 484-9, Mar. 2011

*

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
2011年	4(0)	0(0)	2(1)	6(1)
2012年	3(0)	0(0)	3(2)	6(2)
計	7(0)	0(0)	5(3)	12(3)

- 木村和子 偽造医薬品の蔓延と対策 薬剤学 72(3) 公益社団法人 日本薬剤学会 165-171 May 2012
- 西巻未央, 徳田貴裕, 吉田直子, 柳本信一, 山口秀明, 坪井宏仁, 赤沢 学, 木村和子 一般用医薬品販売における薬剤師に対する教育と顧客による評価 社会薬学 87-8 Vol.30 No.2 Jan.2012
- 戸水尚希, 吉田直子, 坪井宏仁, 赤沢 学, 木村和子 医薬品個人輸入経験者の意識調査にみる不適切な個人輸入の抑止策 社会薬学 53-54 Vol.30 No.2 Jan.2012
- 木村和子, 本間隆之, 谷本 剛, 高尾知里, 奥村順子, 吉田直子, 赤沢 学 インターネットでの個人輸入した医薬品の保健衛生(2)-抗肥満薬による追跡-財団法人医療科学研究所 医遼と社会 Vol.21(1) 55-67 2011(平成23年4月)
- 田畑仁美, 吉田直子, 赤沢 学, 木村和子 医療機器個人輸入の実態調査 社会薬学 73-74 Vol.29(2) 2011

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	
2011年	1(0)	1(0)	4(0)	12(7)	18(7)
2012年	2(0)	3(2)	3(0)	7(6)	15(8)
計	3(0)	4(2)	7(0)	19(13)	33(15)

共同研究

- 木村和子 株式会社 nanoda 偽造医薬品対策システムの研究 2012.12.3-2013.4.30
- 木村和子 武田薬品工業株式会社 上海におけるプロプレス アクトスの偽造品流通実態調査 2012.8.1-2013.3.31
- 木村和子 厚生労働科学研究費補助金医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業 医薬品等の個人輸入における保健衛生上の危害に関する研究 2008.4-2011.3
平成20年度分担研究者:谷本 剛(同志社女子大学), 奥村順子, 本間隆之
平成21年度分担研究者:谷本 剛(同志社女子大学), 清水 栄
平成22年度分担研究者:谷本 剛(同志社女子大学), 赤沢 学(明治薬科大学), 坪井宏仁, 吉田直子
- 木村和子 厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題推進研究事業 地球規模の模造薬(カウンターフィット薬) 蔓延に対する規制と健康影響に関する研究 2011.4-
平成23年度分担研究者:谷本 剛(同志社女子大学), 赤沢 学(明治薬科大学), 坪井宏仁, 吉田直子
- 木村和子, 奥村順子, 本間隆之(2006-2008), 坪井

宏仁(2010-), 吉田直子(2009-), 谷本 剛(同志社女子大学) Nam Nivanna Prof. Dr & Tey Sovanarithm, National Laboratory for Drug Quality Control, Cambodia(2006-2009), National Health Product Quality Control Center, Cambodia(2010-2012), JPMA/MOH Project of Combating Counterfeit Medicines in Cambodia

- 木村和子, 谷本 剛(同志社女子大学) Suzette Henares-Lazo (Philippines FDA), 2011-2012 Assessment of the extent of counterfeit medicines in the Phillipines

科学研究費

- 2012 平成24年度厚生労働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(指定型)研究事業「コンタクトレンズ販売の実態調査に基づく販売規制のあり方に関する研究」主任研究者 田倉智之, 木村和子(分担)(新規)
- 2011-2013 平成23~25年度厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題推進研究事業「地球規模の模造薬(カウンターフィット薬) 蔓延に対する規制と健康影響に関する研究」 木村和子(代表), 坪井宏仁(分担), 吉田直子(分担)(新規・継続)
- 2012 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV検査相談体制の充実と活用に関する研究」主任研究者:加藤真吾(慶応義塾大学), 坪井宏仁(分担)(新規)
- 2010-2012 独立行政法人日本学術振興会平成22年度科学研究費補助金(基盤研究(B))「カウンターフィットドラッグのグローバル化とその対策に関する研究」 木村和子(代表), 坪井宏仁(分担), 吉田直子(分担)(新規)
- 2010-2012 独立行政法人日本学術振興会平成22年度科学研究費補助金(若手研究(B))がん化学療法における併用薬の使用実態調査と相互作用の予測に基づく安全性の確立 吉田直子(代表)(新規)
- 2009-2011 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV検査相談体制の充実と活用に関する研究」主任研究者:加藤真吾(慶応義塾大学), 木村和子(分担)(継続)

その他

- 2012 大正製薬株式会社 研究助成 一般医薬品販売における登録販売者教育の評価法確立 木村和子
- 2012 武田薬品工業株式会社 共同研究 中国上海における乙の高血圧症治療剤プロプレス(中国製品名:必洛斯(Blopress)) 2型糖尿病治療剤アクトス(中国製品名:艾可拓(Actos))の偽造品流通実態調査, 木村和子
- 2012 武田薬品工業株式会社 研究助成 中国上海における乙の高血圧症治療剤プロプレス(中国製品名:必洛斯(Blopress)) 2型糖尿病治療剤アクトス(中国製品名:艾可拓(Actos))の偽造品流通実態調査, 木村和子
- 2012 平成24年度金沢大学戦略的研究推進プログラム(女性研究者支援) 生活習慣病予防を目的とした一般用漢方製剤の使用実態調査と肝機能障害の発現リスクの評価 吉田直子(代表)(新規)
- 2012 株式会社 nanoda 共同研究 「偽造医薬品対策システムの研究」 木村和子

第2章 各講座別概要及び業績

- 2011-2012 日本製薬工業協会 国際協力事業
Assessment of the Extent of Counterfeit Medicines in
the Philippines 木村和子
- 2006-2012 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
- 2011 金沢大学重点戦略経費（研究活性化推進経費
（重点研究経費）平成23年度戦略的研究推進プロ
グラム 中近東のカウンターフィット薬の蔓延実態調
査研究 坪井宏仁（代表）（新規）

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

資源生薬学

Herbal Medicine and Natural Resources

沿革

わが国では大学設置基準第41条により、薬学系部局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（学類）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 m²になり、温室は26 m²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 m²を有し、キャンパス内設置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:自然科学研究科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きた。現在は医薬保健学総合研究科において、「比較伝承医学特論」及び「薬用植物資源学」を担当している。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」の講義を担当してきた。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。

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、広く世界中の伝統医学に関する知識が得られる内容にしている。以上の教育においてはより分かりやすい教科書として南江堂から『伝統医薬学・生薬学』（2009）、『中国医学』（2005）を上梓し活用している。「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きた。また、「薬学英語演習Ⅲ」を分担教育してきた。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、全員で討論を行なっている。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平成9年度から24年度まで担当し、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、教科書として利用してきた。

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」を研究室のモットーにして、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、個々の生薬の歴史の変遷を調査し、真の基源（使用すべき原植物、薬用部位、採集時期、加工調製方法など）を明確にする。(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。また、新規化合物を探索する。(4) 栽培研究：より優れた薬用植物の栽培方法、品種選抜方法、種苗生産研究などを行う。また、生薬の薬効を左右する化学成分含量に変化を及ぼす環境要因を探索する。(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採集を行っている他、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* (マオウ) 属植物 (漢方生薬「麻黄」の原植物) に関する学際的研究

ドイツのカッセル大学との共同研究で、ヨーロッパ産の *E. distachya* L. 並びに中央アジアに分布する *E. sinica* Stapf を始めとする近縁種の DNA 塩基配列を検討した結果、*E. pseudodistachya* は *E. distachya* と *E. sinica* と異なること、*E. sinica* は *E. dahurica* Turcz. と同一種であることなどを明らかにした(文献 5)。また、ネパールヒマラヤ産の *Ephedra* 属植物について DNA 塩基配列を検討した結果、従来 *E. pachyclada* Boiss. と同定されてきたものはエジプトなどに分布する本種とは異なっており、*E. intermedia* Schrenk & C.A.Meyer と *E. gerardiana* Wall. ex Stapf との交雑種であることを明らかにした(文献 3)。マオウ属植物はある程度の耐塩性を有していると考えられるので、発芽時における耐塩性を検討した結果、一般植物よりも耐塩性が強く、海浜植物として知られるハマダイコンと同程度であることが明らかになった(文献 10)。また、中国の北京大学薬学院との共同研究で、第 16 改正日本薬局方ならびに『中華人民共和国薬典』(2010 年版) に麻黄の原植物として収載されている 3 種の *Ephedra* 属植物の多数資料についてアルカロイドを液体クロマトグラフィーで分析した結果、*E. equisetina* Bunge にはプソイドエフェドリンが多く含有されることなどを明らかにした(文献 4)。

B) 栽培研究

漢方生薬「ブシ」はアコニチン系アルカロイドのブシジエステルカロイド(BDA)を含有し有毒であり、ロットによって毒性が安定しないので使用しがたい薬物である。現在、原植物のキンポウゲ科のハナトリカブト *Aconitum carmichaeli* Debeaux は中国や日本で栽培されており、BDA を指標として毒性が安定したブシの栽培・収穫方法を検討した。その結果、BDA 含有率が安定した生薬原料を得るためには、概ね 20g 以上の大型の子根のみを使用し、小さな子根を除外するのが適していることが明らかになった。また、地上部の重量と娘根の重量に正の相関が認められ、さらに地上部先端部のアルカロイド含量と娘根のアルカロイド含量に正の相関が認められたことから、地上部を分析することにより、薬用部位である地下部の大きさやアルカロイド含量の予測が可能であることを明らかにした(文献 1)。

C) 本草考証学的研究

漢方生薬「防己」には異物同名品が多く、日中間で原植物が異なる。とくに、漢方薬の木防己湯に配合される「木防己」の原植物については、これまで様々な説があった。今回、本草書ならびに医方書を詳細に検討した結果、原植物はツツラフジ科のアオツツラフジであることを明らかにした。中国薬物として最も有名な「人参」についても不明な点が多い。とくに、最古の本草書である『神農本草経』における薬能は「微寒」とあるが、ほぼ同時期の『名医別録』には「微温」とあり、方向性が逆になっている。我々はこの点に疑問を抱き検討した結果、『神農本草経』記載の人参は現在正品とされるウコギ科のオタネニンジン *Panax ginseng* ではなく、キキョウ科のサイヨウシャジン *Adenophora tetraphylla* であり、中国にはオタネニンジンの野生品がなかったと結論した。

ショウガ科のショウガの根茎は、漢方生薬として 2 番目に調剤する機会が多い重要生薬である。従来、生で使用すると発汗作用があり、そのままは蒸して乾燥したものには体を温める作用があるとされてきたが、その詳細な加工方法が不明であった。検討した結果、中国では古来、地域により乾姜の調製法が異なっており、古い時代には「流水に浸した後、一度乾燥させ、陶磁器内で醸したもの」を熱性が強

い「乾姜」としていたが、清代中期には現在のような温性の乾燥根茎のみを使用するようになったと考察した。

D) 生姜の修治に関する研究

日本では、ショウガ根茎に湯煎または蒸製を施したものを「乾姜」、中国では、炒製ショウガを「炮姜」として用いている。ショウガの加熱方法は両国で異なっており、更に加熱程度により品質が異なる可能性が考えられる。ショウガは加熱により色彩が大きく変化するので、色彩計を用いた評価研究を行った。その結果、蒸製品 (St) の a^* 値 (赤み) と含有成分の 6-shogaol の 6-gingerol に対する割合 ([S/G]) との間に正の相関が認められた。一方、湯煎品 (Soh) では成分比によらず a^* 値はほぼ一定であった。更に、180°Cでの加熱品 (H180) では[S/G]と a^* 値に対数曲線上の相関が認められた。また、6-shogaol 含量と Soh の b^* 値 (黄み)、St の b^* 値、H180 の b^* 値はそれぞれ負の相関が認められた。このことから、色彩計で測定することにより、加熱方法や含有成分比が予測でき、客観的に品質を評価することが可能であると判断した (文献 9)。

E) 海外学術調査

2011年及び2012年の2年間の間に、インド、中国(新疆省北部一帯および南部の和田)、タイ、フランス、香港、トルコなどを訪問調査した。インドでは、主としてグジャラートアーユルヴェーダ大学にて、外科手術糸クシャーラ・ストラによる痔瘻の術後に塗布する油剤の一種ジャティアディタイラの製造を実習した。中国新疆省では広い範囲で野生ならびに栽培されるマオウ属植物を調査した。タイではチェンマイ大学薬学部を拠点として、アーユルヴェーダの影響を受けているタイ古医学で使用される独特の薬物を調査し、また植物園を視察した。フランスではパリ博物館を拠点として、主として南部海岸地帯でマオウ属植物の *Ephedra distachya* を調査採集した。香港では香港浸會大学中医薬学院を拠点として、漢方生薬街を探索し、また中央植物園などを視察した。トルコではアンカラ大学薬学部を拠点とし、主として中部アナトリア地区でマオウ属植物を調査し、*Ephedra distachya* 及び *Ephedra major* を採集した。以上の調査において、インド、中国及び香港へは大学院生を同行した。

F) 漢方生薬「釣藤鈎」の化学的品質に関する研究

当研究室では、生薬の化学的品質に影響を及ぼす環境要因に関する研究を行ってきた。釣藤鈎の原植物であるアカネ科のカギカズラは日本では房総半島以西の暖地に分布している。今回、各地で採集したカギカズラの小枝および鈎に含まれるアルカロイド含量を測定し、生育地の降雨量との相関を検討した結果、雨量が少ない土地ほど含量が高い傾向にあることが明らかになった。さらに、栽培品にはリンコフィリンが多いタイプと、ヒルスチンが多いタイプのあることが明らかになった。加えて、市販釣藤鈎の DNA 塩基配列分析において、PCR-RFLP 法を利用した簡便な原植物鑑別法を開発した (文献 8)。

G) その他

アーユルヴェーダ(インド伝統医学)で痔瘻の手術の後に使用される油剤(タイラ)の国産化を目指して、ヒト表皮由来のケラチノサイトを用いて効能を評価し、ムラサキ科のムラサキ(紫根)などが抗炎症薬として有効であることを明らかにした(文献7)。また、漢方生薬「茯苓」は中国では栽培可能であるが、日本に自生する株では栽培が困難とされてきた。そこで、生育特性や遺伝的相違を検討した。RAPD分析において、2種のプライマー(PC-6、PC-11)を用いて10サンプルの全DNAを増幅した結果、日本産と中国産では異なったアンプリコン・プロファイルを示したことから、両者には遺伝的背景に相違があることを提案した(文献6)。

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：佐々木陽平
助教：三宅 克典

大学院学生数

博士後期課程：8名
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)	
2011年	5	(3)
2012年	5	(3)
計	10	(6)

1) Kawasaki R, Motoya W, Atsumi T, Mouri C, Kakiuchi N, Mikage M (2011) The relationship between growth of the aerial part and alkaloid content variation of cultivated *Aconitum carmichaeli* Debeaux. *J.Nat.Med.*, 65 (1), 111-115

2) Anjiki N, Hosoe J, Fuchino J, Kiuchi F, Sekita S, Ikezaki H, Mikage M, Kawahara N, Goda Y (2011) Evaluation of the Taste of Crude Drug and Kampo Formula by a Taste-Sensing System (4), - Taste of Processed Aconite Root -. *J Nat Med*, 65 (1), 293-300

3) Hamanaka E, Ohkubo K, Mikage M and Kakiuchi N (2011) Molecular genetic characteristics of Nepalese *Ephedra* plants. *The Journal of Japanese Botany*, 86, 303-313

4) Hong H, Chen H-B, Yang D-H, Shang M-Y, Wang X, Cai S-Q & Mikage M (2011) Comparison of contents of five ephedrine alkaloids in three official origins of *Ephedra* Herb in China by high-performance liquid chromatography. *J Nat Med*, 65 (3-4), 623-628

5) Kakiuchi N, Mikage M, Ickert-Bond S, Maier-Stolte M, Freitag H (2011) A molecular phylogenetic study of the *Ephedra distachya*/*E. sinica* complex in Eurasia. *Willdenowia*, 41, 203-215 (2011)

6) Kobira S, Atsumi T, Kakiuchi N, Mikage M (2012) Difference in cultivation characteristics and genetic polymorphism between Chinese and Japanese strains of *Wolfiporia cocos* Ryvarden et Gilbertson (*Poria cocos* Wolf). *J. Nat. Med.*, 66 (3), 493-499

7) Fukazawa A, Yamaguchi M, Takano F, Mikage M (2012) Studies for developing Japanese Taila, an Ayurvedic medicated oil. *J. Trad. Med.*, 29 (1), 18-24

8) Shi W, Kitaoka F, Doui M, Miyake K, Sasaki Y, Kakiuchi N and Mikage M (2012) Quality evaluation of Chotoko - Local and specific variations in the alkaloid contents of *Uncaria* plants -. *Journal of Traditional Medicines*, 29(2), 63-73

9) Doui M and Mikage M (2012) The relationship between the color value and pungent compound contents of ginger subjected to heating, soaking in hot water, or steaming. *Journal of Traditional Medicines*, 29(3), 115-123 (2012)

10) Mikage M, Nomura Y, Mouri C, Fushimi N, Ide T and Cai S-Q (2012) Salt Tolerance of *Ephedra sinica* Stapf in the Germination Period. *The Japanese Journal of Medicinal Resources*, 34(2), 1-6

*

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
2011年	0(0)	0(0)	3(2)	3(2)
2012年	0(0)	0(0)	5(4)	5(4)
計	0(0)	0(0)	8(6)	8(6)

- 堂井美里, 安食菜穂子, 伊奈小百合, 吉光見稚代, 川原信夫, 合田幸広, 垣内信子, 御影雅幸 (2011) 漢方薬抽出自動包装機を用いた湯液品質の経時変化 (1)-大黃甘草湯について- *生薬学雑誌* 65(2), 103-107
- 御影雅幸, 松山和寛, 川崎亮一, 垣内信子 (2011) 附子の栽培研究-アルカロイド含量が安定した附子製造原料作出のための条件- *薬用植物研究* 33(1), 1-6
- 安食菜穂子, 細江潤子, 淵野裕之, 池崎秀和, 御影雅幸, 川原信夫, 合田幸広 (2012) 味認識装置を用いた精油類の化学的品質評価 *日本食品化学学会誌* Vol.19 (1), 32-37
- 堂井美里, 御影雅幸 (2012) 生姜・乾姜の修治法に関する史的考察 *日本東洋医学雑誌* 63(4), 266-274
- 秋葉秀一郎, 太田(堂井)美里, 御影雅幸 (2012) ポウイの研究(2) 原植物に関する史的考察 *薬史学雑誌* 47(2), 117-126

主催学会

- 第33回日本アーユルヴェーダ学会金沢研究総会 平成23年10月28日~10月30日 大会長: 御影雅幸

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	
2011年	0(0)	2(2)	5(0)	23(16)	30(18)
2012年	1(0)	1(1)	0(0)	16(7)	18(8)
計	1(0)	3(3)	5(0)	39(23)	48(26)

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
- 富山大学 小松かつ子 *Ephedra* 属植物に関する学際的研究 国産漢方生薬資源の現状調査と今後の開発に関する研究
- 昭和大学 鳥居塚和夫 東洋医学で使用される薬物に関する研究
- 国立医薬品食品衛生研究所 川原信夫, 杉村康司 生薬の品質評価研究 麻黄の栽培研究
- 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

科学研究費

- 2011年(平成23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・継続)
- 2011年(平成23年度)厚生労働省科学研究費補助金(地

域医療基盤開発推進研究事業) 御影雅幸

「生薬を用いた東アジア地区伝統医学と漢方医学の構成薬物及び配合比 表記法などに関する比較研究とデータベース作成」(分担・継続)

○2011年(平成23年度)厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業) 御影雅幸

「漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究」(分担・継続)

○2012年(平成24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・継続)

○2012年(平成24年度)厚生労働科学研究費補助金(地域医療基盤開発推進研究事業) 御影雅幸

「生薬を用いた東アジア地区伝統医学と漢方医学の構成薬物及び配合比 表記法などに関する比較研究とデータベース作成」(分担・継続)

○2012年(平成24年度)厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業) 御影雅幸

「漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究」(分担・継続)

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

生体防御応答学

Host Defense and Responses

沿革 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、中西と平山(白土)明子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。さらに、2011～2012年にかけて大学院が改組され、それまで自然科学研究科に所属していた博士後期課程及び前期課程の薬学関連の専攻が、医薬保健学総合研究科内の薬学専攻と創薬科学専攻となった。2012年12月時点では、中西と平山(白土)(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、自然科学研究科博士後期課程、及び医薬保健学総合研究科博士前期課程・後期課程の大学院生、ならびに薬学類・創薬科学類の卒業研究生が在籍している。

教育 **博士課程**：中西は、医薬保健学総合研究科薬学専攻博士課程の専任であり、医学系研究科循環医学専攻博士課程を兼任する。薬学専攻では講義科目「感染症の予防と治療」、演習科目「医薬科学特別演習」、及び研究科目「医薬科学特別研究」を、循環医学専攻では講義科目「生体防御応答学特論」、「食細胞循環機構論」、及び「細胞貪食論」を開講する。中西、平山(白土)、及び永長は、循環医学専攻において「生体防御応答学特論」と「循環医学専攻 up-to-date セミナー・大学院特別講義：生命科学関連の最新的话题に触れる」を共同で担当する。

博士後期課程：平山(白土)は医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程の専任であり、講義科目「細胞性自然免疫学」、演習科目「薬科学特別演習」、及び研究科目「薬科学特別研究」を開講する。

博士前期課程：中西、平山(白土)、及び永長は、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程の専任であり、この3人が他教員とともに講義科目「創薬科学基礎」を、中西と平山(白土)が講義科目「自然免疫と生体防御」を、それぞれ担当する。

薬学類・創薬科学類：共通教育科目(基礎科目)においては、中西と平山(白土)が他教員とともに「生物学I」を開講し、中西は他教員とともに「初学者ゼミ」を受け持つ。また、共通教育科目(テーマ別科目)の「ゲノムと細胞」を中西と平山(白土)が他教員と分担担当している。専門科目では、中西は「医薬保健学基礎」を、中西と永長は「分子細胞生物学I」を、平山(白土)は「分子細胞生物学IV」を、それぞれ担当する。また、本研究室の3人は他教員とともに、講義科目「応用細胞機能学」及び学生実習「生物の取扱いを学ぶI」を担当する。

研究 研究室全体の研究課題は、“生体恒常性維持機構としての自然免疫の研究”である。より具体的には、生体内に生じた要除去細胞が貪食(どんしょく)される反応の仕組みと意義、及び細菌感染時の宿主と病原体との相互作用の実体と意義について解析を行う。2011～2012年の期間においては、次のような研究成果が得られた。

A) 貪食による変性自己細胞除去の仕組みと意義に関する研究(文献1, 2, 4, 6)

私たちの体内では、変性した自己細胞が頻繁に出現する。そのような細胞には、組織や臓器の形作りに際して物理的な障害となる細胞、老化した細胞、役割を終えた細胞、及び病変した細胞などが含まれる(文献1)。これらの“要除去細胞”は、食細胞と呼ばれるある種の免疫細胞による貪食で除去される。要除去細胞にはアポトーシスが誘導され、これに伴って正常時には存在しない物質が表層に出現して貪食の目印分子となる。食細胞は、特異的な受容体を使って“目印分子”をリガンドとして認識し、アポトー

シス細胞を選択的に貪食する。要除去細胞の貪食がうまく行われないと、形作りや組織再生に不具合が生じるだけでなく、自己免疫疾患や癌などの発症につながる可能性がある。“アポトーシスに依存した変性自己細胞の貪食除去”の現象の仕組みと意義は、生物種を越えて保存されていると考えられる(文献1)。しかし、この現象の仕組みはまだ完全には明らかにされていない。私たちは、遺伝学が適用可能なキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を利用してこの課題に取り組んでいる。

以前の研究で、ショウジョウバエの食細胞であるヘモサイトの表層に存在するタンパク質 Draper が、アポトーシス細胞貪食の受容体として働くことが示された。Draper の線虫オルソログは全生物種で最初に見いだされた貪食受容体 CED-1 であり、また哺乳類においても類似分子が貪食に働くことがわかっている。よって、Draper とそのオルソログは進化的に保存されたアポトーシス細胞貪食受容体である(文献1)。Draper はリガンド結合によってチロシンリン酸化を受けるが、ニカ所存在するリン酸化可能なチロシン残基のどちらがその対象となるかは不明であった。私たちはチロシン残基を別のアミノ酸に置換する実験を行い、NPXY (X はどのアミノ酸でも可) 配列中のチロシン残基がリン酸化されて貪食誘導が起こることが明らかになった(文献6)。また、アポトーシス細胞貪食を導く情報伝達経路は2通り存在すると考えられることより、もう一つの受容体が存在すると予想されていた。遺伝学と生化学の実験手法を駆使してその受容体を探したところ、インテグリン βv が見いだされた(文献2)。インテグリン βv は Draper とは独立して働くことが遺伝学的に示され、インテグリンが第二の受容体であると結論された。一方、Draper 依存の貪食反応に働く遺伝子を探すと、小胞体タンパク質の CaBP1 が見いだされた(文献4)。CaBP1 はアポトーシス時に細胞外に放出され、また Draper の細胞外領域に結合することより、貪食時に Draper の働きを助ける役割を担うと予想された。

B) 自然免疫による細菌感染症防止の仕組みに関する研究(文献3, 5)

微生物が体内に侵入すると、微生物に特有の表層の分子構造を宿主の免疫機構が感知する。その結果として、貪食や抗微生物物質生産などの免疫反応が誘導され、微生物が体内から排除される。この生体防御の仕組みは抗体やリンパ球受容体を必要としないことから自然免疫に分類され、生物種に依らずすべての多細胞生物に存在して、その基本的な仕組みは同じである。生物の進化系統樹で根元寄りに位置する生物は自然免疫のみを持つものに対して、霊長類を含む生物種は抗原提示を必要とする獲得免疫を併用して微生物を取り除く。自然免疫は、獲得免疫よりも早期に微生物を感知して排除に働く。さらに、獲得免疫の誘導にはそれに先立つ自然免疫反応の存在が必須である。しかし、自然免疫の仕組みの理解は獲得免疫に比べて遅れており、未解決の課題が多く残されている。

私たちは、自然免疫のみを有するショウジョウバエを用いて宿主に侵入した細菌に対する免疫応答の仕組みの解明に取り組んでいる。以前の研究で、アポトーシス細胞貪食受容体である Draper が細胞壁成分のリポタイコ酸を認識して黄色ブドウ球菌の貪食にも働くことを示した。そこで、もう一つのアポトーシス細胞貪食受容体であるインテグリン βv の細菌貪食への関与を調べた(文献5)。まず、インテグリン βv を欠損したショウジョウバエは黄色ブドウ球菌の感染によって正常ショウジョウバエよりも早く死ぬことがわかった。さらに、インテグリン βv 欠損ショウジョウバエでは黄色ブドウ球菌の貪食程度が低下し、Draper との二重欠損はさらに貪食を減少させた。最後に、インテグリン βv の細胞外領域は黄色ブドウ球菌の細胞壁成分であるペプチドグリカンに結合することが示された。これらの結果より、インテグリンはペプチドグリカンをリガンドとする黄色ブドウ球菌貪食の受容体であり、Draper とは独立して細菌除去に働くことと結論された。また一方、釜山国立大学のグループとの共同研究において、ミールワーム *Tenebrio molitor* (ゴミムシダマシ)での液性応答を調節する新たな因子を見いだした(文献3)。

研究内容のキーワード：自然免疫，貪食，アポトーシス，細菌感染症，ショウジョウバエ

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

博士課程：2名
 博士後期課程：4名
 博士前期課程：2名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2011年	3 (0)
2012年	3 (2)
計	6 (2)

1) Nakanishi Y, Nagaosa K, Shiratsuchi A (2011) (review) Phagocytic removal of cells that have become unwanted: implications for animal development and tissue homeostasis. *Dev Growth Differ* 53:149-160

2) Nagaosa K, Okada R, Nonaka S, Takeuchi K, Fujita Y, Miyasaka T, Manaka J, Ando I, Nakanishi Y (2011) Integrin β v-mediated phagocytosis of apoptotic

cells in *Drosophila* embryos. *J Biol Chem* 286:25770-25777

3) Jiang R, Zhang B, Kurokawa K, So Y-I, Kim E-H, Hwang H-O, Lee J-H, Shiratsuchi A, Zhang J, Nakanishi Y, Lee H-S, Lee B L (2011) A 93 kDa twin domain serpin has a regulatory function on the beetle toll proteolytic signaling cascade. *J Biol Chem* 286:35087-35095

4) Okada R, Nagaosa K, Kuraishi T, Nakayama H, Yamamoto N, Nakagawa Y, Dohmae N, Shiratsuchi A, Nakanishi Y (2012) Apoptosis-dependent externalization and involvement in apoptotic cell clearance of DmCaBP1, an endoplasmic reticulum protein of *Drosophila*. *J Biol Chem* 287:3138-3146

5) Shiratsuchi A, Mori T, Sakurai K, Nagaosa K, Sekimizu K, Lee B L, Nakanishi Y (2012) Independent recognition of *Staphylococcus aureus* by two receptors for phagocytosis in *Drosophila*. *J Biol Chem* 287:21663-21672

6) Fujita Y, Nagaosa K, Shiratsuchi A, Nakanishi Y (2012) Role of NPxY motif in Draper-mediated apoptotic cell clearance in *Drosophila*. *Drug Discov Ther* 6:291-297

*

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
2011年	0(0)	3(0)	0(0)	3(0)
2012年	1(0)	1(0)	0(0)	2(0)
計	1(0)	4(0)	0(0)	5(0)

- 白土明子, 中西義信 (2011) アポトーシス細胞の in vitro 貪食反応 実験医学 別冊, 154-161
- 白土明子, 中西義信 (2011) マウス肺組織における貪食の解析 実験医学 別冊, 162-168
- 白土明子, 永長一茂, 中西義信 (2011) ショウジョウバエ胚におけるアポトーシス細胞貪食の検出 実験医学 別冊, 169-174
- 中西義信 (2012) 編著 ベーシック薬学教科書シリーズ8 生化学 化学同人 全312ページ
- 白土明子 (2012) 黄色ブドウ球菌の細胞壁成分による自然免疫の誘導と制御 生化学 84, 737-752

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	
2011年	1(0)	2(0)	2(0)	9(6)	14(6)
2012年	1(0)	2(1)	0(0)	8(5)	11(6)
計	2(0)	4(1)	2(0)	17(11)	25(12)

共同研究

- 東京大学 関水 和久 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
- 理化学研究所 中山 洋 アポトーシス細胞貪食に

- 関わるタンパク質の質量分析による同定
- 釜山国立大学 (韓国) 李福律, 黒川健児 自然免疫による感染症防御に関する研究
- Baylor 医科大学 (米国) Zheng Zhou 線虫におけるアポトーシス細胞貪食の仕組みに関する研究
- 大連医科大学 (中国) Yuhong Zhen アポトーシス細胞貪食へのNSFの関与に関する研究
- 法政大学 石浜 明, 山本兼由 細菌遺伝子の発現調節と宿主への病原性変動に関する研究

科学研究費補助金など政府主幹の研究費

- 2011年 (平成23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 「ショウジョウバエのマルチリガンド受容体 Draper による貪食機構の解析」(継続)
- 2011年 (平成23年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 中西義信 「Cell Competitionの不具合に起因する癌発症機構の研究」(継続)
- 2011年 (平成23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 「宿主感染時の病原性にかかわる細菌遺伝子発現制御と細胞貪食機構の解析」(新規)
- 2012年 (平成24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 「ショウジョウバエのマルチリガンド受容体 Draper による貪食機構の解析」(継続)
- 2012年 (平成24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 「宿主感染時の病原性にかかわる細菌遺伝子発現制御と細胞貪食機構の解析」(継続)

その他の研究費

- 2011年（平成23年度）財団法人ダノン健康・栄養普及協会：平成23年度ダノン学術研究助成金 白土明子
「感染時の宿主腸管で活性化する大腸菌遺伝子の網羅的研究」
- 2011年（平成23年度）金沢大学平成23年度重点研究経費：科研費採択支援 永長一茂
「動物個体の成長過程におけるアポトーシス細胞食
- 食の役割」
- 2012年（平成24年度）金沢大学平成24年度次世代重点研究プログラム 白土明子
「グリーン・メディシナルイノベーションに向けた異分野融合研究の推進」（代表：長谷川浩）
- 2012年（平成24年度）金沢大学平成24年度重点研究経費：科研費採択支援 永長一茂
「死細胞貪食による動物個体の成長期間調節機構の解析」

博士課程 薬学専攻
 博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

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。山田耕平が2010年4月に助教として、また2011年11月に北村正典が准教授として着任した。

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」（国嶋）および「生体機能解明を志向した有機反応」（国嶋）、創薬科学専攻科目として「生体機能を志向した有機化学」（国嶋）および「分子機能学特論」（北村）の講義を担当している。博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毎週実施し、他の教員や学生を交えて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。

博士前期課程：創薬科学専攻において「生物有機化学特論」（国嶋）および「大学院有機化学IV」（北村）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、上記のような報告会を実施している。研究成果は、日本薬学会の支部会、同年会等において適宜発表させている。「創薬科学演習」として、最新の英文論文を紹介するセミナーを毎週行っている。セミナー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応用分野の両方の学力を向上させることに努めている。

薬学類・創薬科学類：3年前期「生物有機化学」（国嶋・山田）と1年前期「有機化学I」（北村・国嶋）、1年前期「有機化学演習I」（北村）の講義を担当している。また、2年後期学生実習「有機化合物の扱い方を学ぶ」を分担している（国嶋・北村・山田）。さらに、創薬科学類3年次後期のラボローテーションIとIIIを担当している。所属の4年生についても上記のセミナーに参加させると共に基礎学力を向上させる目的で勉強会を実施した。

共通教育：「化学エクササイズI」（国嶋）及び「化学エクササイズII」（国嶋・北村）を担当している。薬学の1年次生を対象とした「化学I」、「初学者ゼミ」（国嶋）、「大学・社会生活論」（国嶋・北村）を分担している。薬学の2年次生を対象とした「化学実験」（山田）を分担した。

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を基盤と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 [4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド] を用いた化学変換反応、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。また、トリアジン環の特性を利用した新規酸触媒トリアジン型ベンジル化剤の開発を行っている。さらに、分子間相互作用によって生じる分子集合体の新たな機能を利用し、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や反応剤の開発を行っている。当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

A) 脱水縮合剤 DMT-MM とその誘導体、およびその反応性について

脱水縮合剤である 2-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジニル)トリアルキルアンモニウム塩 [DMT-Am] は、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン [CDMT] と第三級アミンから調製されるが、全ての第三級アミンで収率良く DMT-Am を与えるわけではない。NMR と単結晶 X 線結晶構造解析を用いた DMT-Am および第三級アミンの立体配座解析から、第三級アミンの孤立電子対に対して β 位に存在するアルキル基がゴーシュの場合に、CDMT と第三級アミンとの反応が阻害されることを明らかとした。こ

の結果は脱水縮合剤 DMT-Am を調製する際の重要な知見であると考えられ、我々はこれを「ゴーシュβ-アルキル基効果」と名付けた（文献10）。

このようにして生成される脱水縮合剤を用い、新たな反応の開発を行った。すなわち、DMT-MMを用いたオキサゾール-5(4H)-オンのワンポット合成である。まず DMT-MM によるアミノ酸の N-アシル化と、引き続き DMT-MM による N-アシルアミノ酸の脱水環化反応によりオキサゾロン類を与えることを明らかとした（文献8）。

B) 薬物標的タンパク質の簡便標識化反応

薬物標的タンパクを特定することは、医薬品の薬理作用や毒性発現機構の解明など、創薬に必須の技術である。弱く可逆的な相互作用に基づく標的タンパクを特定することは非常に困難であり、この目的に適う最も優れた方法としてアフィニティーラベル化法が上げられる。しかし従前の方法では、標識化に用いるアフィニティープローブと呼ばれる薬物由来の低分子化合物の設計合成が一般に難しく、高度な有機化学の知識と反応技術がなければこれを開発することは、多く場合困難である。そこで、我々は水中で触媒的に進行するトリアジン型脱水縮合反応を用いて、酸性アミノ酸残基を標的とする全く新しい方法論の開発を行っており、本法をその特徴からモジュール式アフィニティーラベル化法 (MoAL 法) と名付けた。また、その標識化反応に関する詳細な速度論的検討を行い、その特性を明らかにした。

C) 界面集積型脱水縮合剤

ミセルなどの界面は、反応場として次のような特徴を有する。すなわち、①水中に溶解/分散している脂溶性反応基質の取り込み作用により、ミセル内でそれらの濃度が高まる局所濃縮効果、②両親媒性化合物の場合、極性官能基を界面に向けて取り込まれる前配向性効果、③会合解離を繰り返す平衡系であるために取り込まれる分子の出入りが速いこと、である。これまでに、脂溶性部位を導入した DMT-MM 誘導体すなわち界面集積型脱水縮合剤を開発しており、水中で電離するカルボキシ基やアミノ基が前配向性効果によって反応点が都合よくミセル界面に並び、アミド形成が加速されることを明らかとしている。このときミセルは脂肪酸塩を用いて形成していたため、ミセル形成のために反応物の脂肪酸塩を過剰に使用する点と、ミセルを形成しないカルボン酸塩には利用できないという点で、反応としての一般性に大きな制約があった。そこで、一般的な界面活性剤である非イオン性の Triton X-100、アニオン性のドデシル硫酸ナトリウム (SDS) やデカンスルホン酸ナトリウム (DSA)、カチオン性の塩化セチルトリメチルアンモニウムを用いて、ミセル中での脱水縮合反応を検討した。検討の結果、非イオン性とアニオン性界面活性剤で反応加速が見られた。また、脂溶性の低いカルボン酸塩と脂溶性の高いカルボン酸塩を用いた競合反応では、脂溶性の高いカルボン酸塩選択的に反応が進行することを明らかとした。またアミンについても、Triton X-100 を用いた反応系では、プチルアミンよりわずかに2炭素長いヘキシルアミンに対して、96:4 という高い選択性でアミド形成が観測された（文献6）。

D) 新規酸触媒トリアジン型ベンジル化剤の開発

酸触媒ベンジル化反応は酸性条件下でヒドロキシ基を保護する有用な方法である。この反応に汎用されるベンジルトリクロロアセトイミダートは安定性、価格、環境負荷の点で問題があり、新たなベンジル化剤の開発が望まれる。我々は、これらの問題点を解決する新規酸触媒ベンジル化剤として、ベンジレイミダートの最小単位を形式的に三量化させた構造である tris(benzyloxy)triazine (TriBOT) をデザインした（文献9）。TriBOT は以下の特徴を有する①安価に合成可能、②空气中で安定、③固体で取り扱いやすい、④無駄な構造がないためアトムエコノミーが良い。これらの特徴から、エコ・ユーザーフレンドリーなベンジル化剤と言える。反応性に関しては、溶媒多様性に優れていることから、従来法では達成し得ない高極性化合物に対するベンジル化も可能となり、その優位性を示すことができた。

E) 分子認識される、ペプチド代替物としてのトリアゾラマーの新規合成法

トリアゾラマー(オリゴ-1,2,3-トリアゾール)は、ペプチドのβ-ストランドに似たジグザグ配座をとっており、さらに HIV-1 プロテアーゼ阻害剤となることが示唆されている。そこで、銅触媒を用いたアジド-アルキン付加環化反応とジコバルトオクタカルボニルによるアルキンの保護、脱保護反応を組み合わせることによって、新規トリアゾラマーの合成法を開発した（文献1）。このトリアゾラマーは、上述のようにタンパクを認識可能な化合物であり、分子認識への応用が期待される。現在、トリアゾラマーのみならず、分子認識を行うことのできる化合物を見出し、その機能を利用した人工酵素や反応剤の開発を進めている。

研究内容のキーワード：脱水縮合，アミド，トリアジン，タンパク質，アルキル化剤

教員リスト

教授：国嶋 崇隆
准教授：北村 正典
助教：山田 耕平

大学院学生数

博士課程：1名
博士前期課程：4名

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2011年	5 (1)
2012年	8 (1)
計	13 (2)

1) Tsukada Y, Yamada K, Kunishima M (2011) New approach to oligotriazoles using a cobalt complex of propargyl azides as a synthetic component. *Tetrahedron Lett* 52: 3358-3360.

2) Aoki S, Matsuo Y, Ogura S, Ohwada H, Hisamatsu Y, Moromizato S, Shiro M, Kitamura M (2011) Regioselective Aromatic Substitution Reactions of Cyclometalated Ir(III) Complexes: Synthesis and Photochemical Properties of Substituted Ir(III) Complexes That Exhibit Blue, Green, and Red Color Luminescence Emission. *Inorg Chem* 50: 806-818.

3) Hanaya K, Kageyama Y, Kitamura M, Aoki S (2011) Synthesis of Photocleavable Biotinylated-dopamine with Polyethyleneoxy Photocleavable Linkers. *Heterocycles* 82: 1601-1615.

4) Kitamura M, Suzuki T, Abe R, Ueno T, Aoki S (2011) Sensing of d-Block Metal Ions in Living Cells by ¹¹B NMR Signals upon Cleavage of a Carbon-Boron Bond. *Inorg Chem* 50: 11568-11580.

5) Ariyasu S, Hanaya K, Tsunoda M, Kitamura M, Hayase M, Abe R, Aoki S (2011) Photochemical Cleavage Reaction of 8-Quinolonyl Sulfonates That are Halogenated and Nitrated at the 7-Position. *Chem Pharm Bull* 59:

1355-1362.

6) Kunishima M, Kikuchi K, Kawai Y, Hioki K (2012) Substrate-selective dehydrocondensation at the interface of micelles and emulsions of common surfactants. *Angew Chem Int Ed* 51: 2080-2083.

7) Fujita K, Sugiyama M, Akiyama Y, Hioki K, Kunishima M, Nishi K, Kobayashi M, Kawai K, Sasaki Y (2012) N-isopropyl-p-iodoamphetamine hydrochloride is predominantly metabolized by CYP2C19. *Drug Metab Dispos* 40: 843-846.

8) Fujita H, Kunishima M (2012) One-pot preparation of oxazol-5(4H)-ones from amino acids in aqueous solvents. *Chem Pharm Bull* 60: 907-912.

9) Yamada K, Fujita H, Kunishima M (2012) A novel acid-catalyzed O-benzylating reagent with the smallest unit of imidate structure. *Org Lett* 14: 5026-5029.

10) Kunishima M, Ujigawa T, Nagaoka Y, Kawachi C, Hioki K, Shiro M (2012) Study on 1,3,5-Triazine Chemistry in Dehydrocondensation: Gauche Effect on the Generation of Active Triazinylammonium Species. *Chem Eur J* 18: 15856-15867.

11) M. Kitamura, M. Kunishima: 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride. *e-EROS* (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis), John Wiley & Sons, Ltd.

12) Sonoike S, Itakura T, Kitamura M, Aoki S (2012) One-Pot Chemoenzymatic Synthesis of Chiral 1,3-Diols Using an Enantioselective Aldol Reaction with Chiral Zn²⁺ Complex Catalysts and Enzymatic Reduction Using Oxidoreductases with Cofactor Regeneration. *Chem Asian J* 7: 64-74.

13) Aoki S, Suzuki S, Kitamura M, Haino T, Shiro M, Zulkefeli M, Kimura E (2012) Molecular Recognition of Hydrocarbon Guests by a Supramolecular Capsule Formed by the 4:4 Self-assembly of Tris(Zn²⁺-cyclen) and Trithiocyanurate in Aqueous Solution (Cyclen = 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane). *Chem Asian J* 7: 944-956.

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
2011年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
2012年	0(0)	2(0)	0(0)	2(0)
計	0(0)	2(0)	0(0)	2(0)

○国嶋崇隆 (2012) 分子集合化現象による反応制御-ミセルという古くて新しい反応場の利用 *化学* 67:68-69

○山田耕平 (2012) 注目の論文『均一な人工糖タンパク質の合成』*化学* 67:66

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	
2011年	0(0)	3(1)	2(0)	11(1)	16(2)
2012年	1(0)	2(1)	1(0)	14(4)	18(5)
計	1(0)	5(2)	3(0)	25(5)	34(7)

共同研究

○神戸学院大学 日置和人 脱水縮合反応並びに関連反応に関する研究

○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

- 2011年～2012年度（平成23年～平成24年）科学研究費，基盤研究（C） 国嶋崇隆
「脱水縮合反応を基盤とした薬物標的タンパク質の効率的探索法の開発」（新規）
- 2011年～2012年度（平成23年～平成24年）科学研究費，挑戦的萌芽研究（分担） 国嶋崇隆
「胆管側膜輸送体の定量的可視化法の樹立と薬物間相互作用評価系への展開」（新規）
- 2011～2012年度（平成23年～平成24年）科学研究費，若手研究（B） 山田耕平
「温和な条件で進行するベンジル化剤 DMT-BM の開発」（新規）

その他

- 2011年度（平成23年度）平成23年度（第43回）公益法人アステラス病態代謝研究会研究助成金 国嶋崇隆
「薬物標的となる未知タンパク質の高感度検出法の開発」（新規）
- 2012年度（平成24年度）独立行政法人科学技術振興機構 第2回 研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP） フィージビリティスタディ・ステージ 探索タイプ 山田耕平
「エコ・ユーザーフレンドリーな酸触媒アルキル化剤の開発」（新規）

博士課程 薬学専攻
 博士後期課程 創薬科学専攻
 博士前期課程 創薬科学専攻

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：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」、「不斉触媒化学特論」、「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。博士論文に係る研究指導のほか、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なっている。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、学生を国内外の学会に参加させ、研究成果を発表させている。

博士前期課程：開設科目として、「大学院有機化学 I」と「大学院有機化学 IV」を担当している。また、「創薬科学演習」及び「創薬科学課題研究」として、修士論文に係る研究指導を行っている。

薬学類・創薬科学類：1年次後期の「有機化学 II」、並びに対応する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、薬学類・創薬科学類4~6年生の卒業論文に係る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、アレンやアルキンの 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いる。

A) アレンを用いた新規反応の開発

通常は開裂し難い Csp³-Csp³ 結合を活性化する方法として、3員環の環歪み(歪みエネルギー(SE)=27.5kcal/mol)を利用することが一般的である。我々もこれまでに、シクロプロパンをアレン末端に組み込んだアレンシクロプロパンとアルキンを共有する基質をロジウム触媒と処理すると、分子内[5+2]環化付加反応が速やかに進行して、対応するビシクロ[5.m.0]誘導体(m=4,5)が得られることを明らかにしている。新たな展開として、シクロプロパンの代わりにシクロブタン(SE=26.3kcal/mol)を組み込んだアレンシクロブタン-アルキンをロジウム触媒と処理したところ、所望の反応（[6+2]環化付加反応）が進行し、対応するビシクロ[6.4.0]誘導体が生成することを見出した（文献4）。更に、環歪みのほとんどないシクロペンタン(SE=6.3kcal/mol)を有するアレンシクロペンタン-アルキン（1-methyl-1-(octa-1,2-dien-7-yn-1-yl)cyclopentane）においても、5員環を構成する Csp³-Csp³ 結合が開裂し、対応するビシクロ[7.4.0]誘導体を与えることが明らかとなった（文献14）。なお本反応では、用いるロジウム触媒の配位子を変更すると、Csp³-Csp³ 結合開裂が抑制され、代わりに1位のメチル基上の Csp³-H 結合の活性化を経るシクロプロパン化が優先的に進行することも併せて見出している。

また、アレンを活用する新規反応開発の更なる展開として、ロジウム触媒を用いたアレン-アルケン体の分子内[2+2+1]型環化付加反応(文献2)、Crabbe反応を利用した1,3-二置換アレンの合成法(文献5)、アレン-ニトロン体を用いた分子内1,3-双極子環化付加反応（文献11）、銅触媒を用いたビスアレンの[2+2]型環化付加反応（文献12）等の開発も行った。

B) 遷移金属反応を基盤とする天然物合成

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-

コバルト錯体を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応用した天然物合成を行い、その有用性を実証した。即ち、(i) ジヒドロピロールのエナミン部を 2π 成分とした高立体選択的な分子内 Pauson-Khand 反応により、標的天然物の三環性コア構造を一举に構築した後、立体選択的な閉環メタセシスによるテトラヒドロピリジン部の合成等を経て、4 環性アルカロイドの meloscine の効率的な全合成を達成した（文献 1）。(ii) (+)-Limonene を出発物質として光学活性なアレン-アルキン体へ誘導後、ロジウム触媒を用いた分子内 Pauson-Khand 型反応により母核のビシクロ[5.3.0]誘導体を合成し、(+)-indicanone の最初の不斉全合成を達成した(文献 10)。(+)Indicanone の 3 位の絶対立体配置については明らかにされていなかったが、本合成により R であることが確定した。

(-)-Goniomitine は gonioma malagasy の根皮から単離されたアルカロイドである。興味深い知見として、goniomitine がトランスポーターの有無に依存しない細胞増殖抑制作用を有していることが報告されていたが、その活性試験はラセミ体を用いたものに限定され、光学活性体における研究はなされていなかった。そこで、我々が既に開発していたアレンを活用する 2,3-二置換インドールの新規合成法を利用して(-)及び(+)-goniomitine の効率的な不斉全合成を完成させると共に、合成した化合物の活性試験を行った結果、非天然型の(+)-goniomitine が天然型の(-)-goniomitine に比べて強い細胞増殖抑制作用を示すことを明らかになった（文献 7）。

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：稲垣 冬彦
助教：安田 茂雄

大学院学生数

博士後期課程：6名
博士前期課程：8名

外国語による学術論文

	総数	(うち学生筆頭)
2011年	9	(4)
2012年	7	(2)
計	16	(6)

1) Hayashi, Y. Inagaki, F. Mukai, C. (2011) Total Synthesis of (±)-Meloscine. *Org Lett* 13:1778-1780

2) Inagaki, F. Itoh, N. Hayashi, Y. Matsui, Y. Mukai, C. (2011) Rh(I)-catalyzed Intramolecular [2+2+1] Cycloaddition of Allenenes: Construction of Bicyclo[4.3.0]nonenones with an Angular Methyl Group and Tricyclo[6.4.0.0^{1,5}]dodecenone. *Beilstein J Org Chem* 7: 404-409

3) Inagaki, F. Kitagaki, S. Mukai, C. (2011) Construction of Diverse Ring Systems Based on Allene-Multiple Bond Cycloaddition. *Synlett*:594-614

4) Inagaki, F. Sugikubo, K. Oura, Y. Mukai, C. (2011) Rh^I-Catalyzed [6+2] Cycloaddition of Alkyne-Allenylcyclobutanes: A New Entry for the Synthesis of Bicyclo [6.m.0] Skeletons. *Chem-Eur J*

17:9062-9065

5) Kitagaki, S. Komizu, M. Mukai, C. (2011) Can the Crabbe Homologation Be Successfully Applied to the Synthesis of 1,3-Disubstituted Allenes? *Synlett*:1129-1132

6) Kitagaki, S. Ohta, Y. Tomonaga, S. Takahashi, R. Mukai, C. (2011) Synthesis of Planar Chiral *Pseudo-ortho*-substituted Aryl[2.2]paracyclophanes by Stepwise Successive Palladium-catalyzed Coupling Reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* 22:986-991

7) Mizutani, M. Inagaki, F. Nakanishi, T. Yanagihara, C. Tamai, I. Mukai, C. (2011) Total Syntheses of (-)- and (+)-Goniomitine. *Org Lett* 13:1796-1799

8) Mohamed, Y. A. M. Inagaki, F. Takahashi, R. Mukai, C. (2011) A New Procedure for the Preparation of 2-Vinylindoles and Their [4+2] Cycloaddition Reaction. *Tetrahedron* 67:5133-5141

9) Nakaya, R. Yasuda, S. Yorimitsu, H. Oshima, K. (2011) (1-Alkynyl)dicarbonylcyclopentadienyliron Complexes as Electron-Rich Alkynes in Organic Synthesis: BF₃-Mediated [2+2] Cycloaddition/Ring-Opening Providing (2-Alkenyl-1-imino) iron Complexes. *Chem-Eur J* 17:8559-8561

10) Hayashi, Y. Ogawa, K. Inagaki, F. Mukai, C. (2012) First Total Synthesis of (+)-Indicanone. *Org Biomol Chem* 10:4747-4751

11) Inagaki, F. Kobayashi, H. Mukai, C. (2012) Regioselective Intramolecular [3+2] Annulation of Allene-Nitrones. *Chem Pharm Bull* 60:381-384

第2章 各講座別概要及び業績

12) Kitagaki, S. Kajita, M. Narita, S. Mukai, C. (2012) Cu-Promoted [2+2] Cycloaddition of 1,4-Bisallenenes. *Org Lett* 14:1366-1369

13) Liu, T. Yu, H. Zhang, C. Lu, M. Piao, Y. Ohba, M. Tang, M. Yuan, X. Wei, S. Wang, K. Ma, A. Feng, X. Qin, S. Mukai, C. Tsuji, A. Jin, F. (2012) *Aspergillus niger* DLFCC-90 Rhamnoside Hydrolase, a New Type of Flavonoid Glycoside Hydrolase. *Appl Environ Microbiol* 78:4752-4754

14) Mukai, C. Ohta, Y. Oura, Y. Kawaguchi, Y. Inagaki, F. (2012) C_{sp3}-C_{sp3} and C_{sp3}-H Bond Activation

of 1,1-Disubstituted Cyclopentane. *J Am Chem Soc* 134:19580-19583

15) Takechi, S. Yasuda, S. Kumagai, N. Shibasaki, M. (2012) A direct catalytic asymmetric aldol reaction of α -sulfanyl lactones: Efficient synthesis of SPT inhibitors. *Angew Chem Int Ed* 51:4218-4222

16) Yasuda, S. Kumagai, N. Shibasaki, M. (2012) Direct asymmetric α -allylation of ketones with allylic alcohols Via Pd/enamine cooperative function. *Heterocycles* 86:745-757

*

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
2011年	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
2012年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
計	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)

○稲垣冬彦 (2011) 多重結合の特性を活用した分子内環化反応とその応用 *薬学雑誌* 131 巻 pp.1437-1443

学会の主催

○2012年5月18日～19日 新学術領域研究「分子活性化」第3回公開シンポジウム (歌劇座)

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	
2011年	0(0)	4(3)	0(0)	13(3)	17(6)
2012年	2(0)	2(2)	1(0)	11(3)	16(5)
計	2(0)	6(5)	1(0)	24(6)	33(11)

共同研究

○金沢大学 医薬保健学総合研究科 (薬学) 薬物動

態学研究室 玉井郁巳, 中西猛夫

「ゴニオミチンの不斉全合成とその生理活性について」(文献7)

科学研究費

○2011年(平成23年度)文部科学省科学研究費 基盤研究C 向 智里

「アレンの特性を活用する新規有用反応の開発とその天然物合成への応用研究」(継続)

○2011年(平成23年度)文部科学省科学研究費 基盤研究C 北垣伸治

「[2.2]パラシクロファン骨格を利用した反応場の創製」(継続)

○2011～2012年(平成23～24年度)文部科学省科学研究費 新学術領域研究(研究領域提案型) 向 智里

「アレンと不活性結合を反応成分とする触媒的環化付加反応の開発」(新規)

○2012年(平成24年度)文部科学省科学研究費 基盤研究B 向 智里

「集積型二重結合を基軸とする環化反応と天然物合成」(新規)

○2012年(平成24年度)文部科学省科学研究費 若手研究B 稲垣冬彦

「多重結合成分を利用した新規双環性化合物構築法の開発」(新規)

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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」の講義を担当している。博士論文の研究指導を行っている。

博士前期課程：「創薬治療学」の講義を担当している。修士論文の研究指導を行っている。

薬学類・創薬科学類：1年次前半の「初学者ゼミ」を担当している。2年次前半の「生体の構造」を担当している。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年次前半の実務実習事前学習に相当する「臨床薬学演習Ⅱ」を担当している。4年次後半の実務実習事前学習に相当する「薬物治療演習」、「医療における薬を学ぶⅢ」を担当している。

創薬科学類：4年次前半の「基礎創薬論」を担当している。

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。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組換えタンパク質を用いた相互作用解析等を行っている。当該期間には主に次のテーマの研究を行った。

A) 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

消化管には薬物や栄養物を細胞内に取り込むトランスポーター、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。我々は前者のトランスポーターである Oatp (organic anion transporting polypeptide) 1A, PEPT (oligopeptide transporter) 1, organic cation/carnitine transporter (OCTN) 2 の小腸刷子縁膜上における安定した発現に、細胞膜裏打ちタンパク質（アダプター）である PDZK1 が必須の役割を果たすことを示してきた。PDZK1 を欠損した動物においては、取り込みトランスポーターの欠損によって、種々のトランスポーター基質の消化管吸収が低下する一方、ある種の薬物の吸収が増加することを見いだした。さらに検討を進めた結果、同じアダプター分子である PDZK1 が、小腸の刷子縁膜に発現する排出トランスポーター-breast cancer resistance protein (BCRP) の細胞膜での発現にも必須の役割を果たすことを見いだした。このことは、取り込みと排出のトランスポーターが同一のアダプター分子を介して互いに近接して働き、生体に必要なものと不要なものの選別に働く可能性を示す（業績 3, 6）。

B) 脳神経細胞における薬物トランスポーターの機能的発現と生理的役割の解明

脳神経細胞において、神経伝達物質やアミノ酸等の生理活性物質を輸送する生理的トランスポーターの発現は知られているが、生体異物を輸送する薬物トランスポーターの発現はほとんど知られていない。そこで我々は、薬物トランスポーターである octn1 遺伝子欠損マウスや脳組織由来の初代培養神経細胞、octn1 遺伝子の発現を抑制した神経モデル Neuro2a 細胞を用いて、脳神経細胞における機能的発現と生理的役割の解明を試みた。その結果、OCTN1 が脳神経細胞に機能的に発現していることを明らかとした。さらに、OCTN1 は抗酸化物質 ergothioneine を細胞内に取り込むことにより、神経前駆細胞から神経細胞への分化を促進している可能性を示した（業績 1）。

C) 慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 治療薬 eltrombopag のトランスポーター一介在性相互作用

トロンボポエチン受容体作動薬である eltrombopag (ELT) は、ITP 患者において血小板数を増加させ

第2章 各講座別概要及び業績

出血症状を改善する優れた薬物であるが、一方で、肝機能障害や血栓塞栓症などの副作用もあるため適切な血中濃度の維持が求められる。我々は、これまで未解明であった ELT の体内動態機構を解明し、ELT が OATP1B1 を含む複数のトランスポーターによって肝臓へ取り込まれることを解明した。さらに、ELT の肝取り込みに及ぼす他の薬物の影響を解明することで、その薬物相互作用の可能性を検証した（業績 4）。

研究内容のキーワード：薬物治療，細胞膜透過，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：増尾 友祐

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)
2011年	4	(2)
2012年	2	(1)
計	6	(3)

1) Nakamichi N, Taguchi T, Hosotani H, Wakayama T, Shimizu T, Sugiura T, Iseki S, Kato Y (2012) Functional expression of carnitine/organic cation transporter OCTN1 in mouse brain neurons: Possible involvement in neuronal differentiation. *Neurochem Int* 61: 1121-1132.

2) Furuichi Y, Sugiura T, Kato Y, Takakura H, Hanai Y, Hashimoto T, Masuda K (2012) Muscle contraction increases carnitine uptake via translocation of OCTN2. *Biochem Biophys Res Commun* 418: 774-779.

3) Shimizu T, Sugiura T, Wakayama T, Kijima A, Nakamichi N, Iseki S, Silver DL, Kato Y (2011) PDZK1 regulates breast cancer resistance protein in small intestine. *Drug Metab Dispos* 39: 2148-2154.

4) Kano T, Wada S, Morimoto K, Kato Y, Ogihara T (2011) Effect of knockdown of ezrin, radixin and moesin on P-glycoprotein function in HepG2 cells. *J Pharm Sci* 100: 5308-5314.

5) Takeuchi K, Sugiura T, Umeda S, Matsubara K, Horikawa M, Nakamichi N, Silver DL, Ishiwata N, Kato Y (2011) Pharmacokinetics and hepatic uptake of eltrombopag, a novel platelet-increasing agent. *Drug Metab Dispos* 39: 1088-1096.

6) Sugiura T, Shimizu T, Kijima A, Minakata S, Kato Y (2011) PDZ adaptors: Their regulation of epithelial transporters and involvement in human diseases. *J Pharm Sci* 100: 3620-3635.

*

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
2011年	0(0)	2(1)	0(0)	2(1)
2012年	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
計	0(0)	3(1)	0(0)	3(1)

- 杉浦智子, 加藤将夫 (2012) メタボロミクスによるトランスポーター機能の探索 *細胞工学* 31: 546-547
- 清水卓也, 杉浦智子, 加藤将夫 (2011) 遺伝子欠損マウスのメタボローム解析による OCTN1 (SLC22A4) の生体内機能の解明 *遺伝子医学 MOOK* 19: 77-82
- 杉浦智子, 加藤将夫 (2011) 低分子量 GTP 結合タンパク質 Rab8 による SLC トランスポーターを介した消化管吸収制御 *遺伝子医学 MOOK* 19: 265-270

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	

2011年	0(0)	2(1)	3(0)	15(9)	20(10)
2012年	1(0)	5(4)	2(0)	16(7)	24(11)
計	1(0)	7(5)	5(0)	31(16)	44(21)

共同研究

- 金沢大学 井関尚一, 若山友彦 トランスポーターの組織内局在 (業績 1, 3)
- 金沢大学 増田和実 筋肉のカルニチントランスポーター (業績 2)
- 高崎健康福祉大学 荻原琢男 トランスポーターアダプター ezrin (業績 4)
- Albert Einstein 医科大学 David L. Silver トランスポーターアダプター PDZK1 (業績 3)
- 日産化学工業株式会社 Eltrombopag の肝取り込み機構 (業績 5)

科学研究費

- 2011-2012年 (平成 23-24 年度) 文部科学省科学研究費 挑戦的萌芽研究 加藤将夫 (代表) 「ペプチドトランスポーターを利用した腫瘍細胞トリプルブロック分子標的薬の開発」(新規)

- 2012-2016年(平成24-27年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究B 加藤将夫(代表)
「抗酸化物質膜輸送体を標的とした臓器慢性疾患防御の研究と治療への応用」(新規)
 - 2010-2012年(平成22-24年度) 文部科学省科学研究費 基盤研究C 中道範隆(代表)
「SLCトランスポーターによる神経系前駆細胞の増殖・分化能制御」(継続)
 - 2011年(平成23年度) 文部科学省科学研究費 若手研究B 杉浦智子(代表)
「アダプター・MDR1欠損マウスを用いた消化管薬物吸収機構のインビボ解明」(継続)
 - 2012年(平成24年度) 文部科学省科学研究費 若手研究(B) 杉浦智子(代表)
「小腸排出トランスポーター・アダプター共発現細胞を用いた薬物相互作用評価系の構築」(新規)
- その他**
- 2011-2012年(平成22年度) 第30回島津科学技術振興財団研究開発助成 加藤将夫(代表)
「トランスポーター基質を利用した炎症性消化器疾患の早期診断法開発」(新規)
 - 2011-2012年(平成23年度) 武田科学振興財団平成23年度薬学系研究奨励 加藤将夫(代表)
「非実質細胞に発現する膜輸送体 OCTN1 を利用した肝線維化の早期診断と薬物治療」(新規)
 - 2011-2012年(平成23年度) コスメトロジー研究振興財団第22回研究助成 加藤将夫(代表)
「皮膚ABC膜輸送体に及ぼす化粧品添加物の影響」(新規)
 - 2011-2012年(平成23年度) 島原科学振興会平成23年度研究助成金 加藤将夫(代表)
「肝トランスポーターとアダプターを利用した慢性特発性血小板減少性紫斑病新規治療薬 Eltrombopagの薬物間相互作用予測」(新規)
 - 平成24年度(2012年度) 独立行政法人医薬基盤研究所 先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業 加藤将夫(分担)
「新規作用機序抗がん剤の代謝物・薬物動態解析」(新規)
 - 平成24年度(2012年) 独立行政法人科学技術振興機構(JST)平成24年度研究成果展開事業研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP) 加藤将夫(代表)
「糖尿病の予防と治療を目指し新規標的膜輸送体を利用する食後高血糖抑制物質の探索」(新規)
 - 2012-2013年(平成24年度) 第30回持田記念研究助成金 中道範隆(代表)
「膜輸送体 OCTN1/SLC22A4 を標的としたパーキンソン病の薬物治療に関する研究」(新規)

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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。
2010年から漸次医薬保健学総合研究科へ移行中である。

教育 博士後期課程：「分子情報薬理学」・「分子薬効解析学」（米田教授）、「硬組織薬理学」・「統合薬理学」（檜井准教授）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：「分子薬物学特論」（米田教授）、「骨代謝学」（檜井准教授）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。

薬学類・創薬科学類：1年次後期「生体の機能」（米田教授）、2年次前期「薬理学Ⅰ」（米田教授）、2年次後期「薬理学Ⅱ」（檜井准教授）、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」（米田教授）と4年次前期「基礎創薬論」（米田教授）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^{2+} 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。そのために、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場合が非常に多く、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：アミノ酸シグナル、遺伝子制御、転写因子カスケード、遺伝子改変動物；病態解明と創薬応用

*

教員リスト

教授：米田 幸雄
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：11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)
2011年	14	(8)
2012年	18	(10)
計	32	(18)

1) Moriguchi N, Sato A, Shibata T & Yoneda Y (2011) A historical review of the therapeutic use of wood creosote. Part II: Original plant source of crude drug wood creosote. *Yakushigaku Zasshi*. 46, 13-20.

2) Gono T, Takarada T, Fukumori R, Kawaguchi Y, Kaneko H, Hanaoka M, Katsumata Y, Yoneda Y & Yamanaka H (2011) NR2-reactive antibody decreases cell viability through augmentation of Ca²⁺ influx in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 63, 3952-3959. Equally contributed.

3) Tanimoto K, Suzuki K, Jokitalo E, Sakai N, Sakaguchi T, Tamura D, Fujii G, Aoki K, Takada S, Ishida R, Tanabe M, Itoh H, Yoneda Y, Sohda M, Misumi Y & Nakamura N (2011) Characterization of YIPF3 and YIPF4, cis-Golgi localizing Yip domain family proteins. *Cell*

Struct. Funct. 36, 171-185.

4) Takahata Y, Takarada T, Hinoi E, Nakamura Y, Fujita H & Yoneda Y (2011) Osteoblastic GABA_B receptors negatively regulate osteoblastogenesis toward disturbance of osteoclastogenesis mediated by receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in mouse bone. *J. Biol. Chem.* 286, 32906-32917. Equally contributed.

5) Takarada T, Hara T, Konishi S, Nakazato R & Yoneda Y (2011) Selective downregulation of N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) rather than Non-NMDAR subunits in ipsilateral cerebral hemispheres in rats with middle cerebral artery occlusion. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 31, 187-194.

6) Nakazato R, Takarada T, Yamamoto T, Hotta S, Hinoi E & Yoneda Y (2011) Selective upregulation of Per1 mRNA expression by ATP through activation of P2X7 purinergic receptors expressed in microglial cells. *J. Pharmacol. Sci.* 116, 350-361. Equally contributed.

7) Nakamura Y, Hinoi E, Takarada T, Takahata Y, Yamamoto T, Fujita H, Takada S, Hashizume S & Yoneda Y (2011) Positive regulation by GABA_BR1 subunit of leptin expression through gene transactivation in adipocytes. *PLoS ONE.* 6, e20167. Equally contributed.

8) Kambe Y, Nakamichi N, Takarada T, Fukumori R, Nakazato R, Hinoi E & Yoneda Y (2011) A pivotal role of mitochondrial free calcium in neurotoxicity mediated by N-methyl-D-aspartate receptors in cultured rat hippocampal neurons. *Neurochem. Int.* 59, 10-20.

9) Ogura M, Takarada T, Nakamichi N, Kawagoe H, Sako A, Nakazato R & Yoneda Y (2011) Exacerbated vulnerability to oxidative stress in astrocytic C6 glioma cells with stable overexpression of the glutamine transporter slc38a1. *Neurochem. Int.* 58, 504-511.

10) Uno K, Takarada T, Takarada-Iemata M, Nakamura Y, Fujita H, Hinoi E & Yoneda Y (2011) Negative regulation of osteoblastogenesis through downregulation of runt-related transcription factor-2 in osteoblastic MC3T3-E1 cells with stable overexpression of the cystine/glutamate antiporter xCT subunit. *J. Cell. Physiol.* 226, 2953-2964.

11) Uno K, Takarada T, Nakamura Y, Fujita H, Hinoi E & Yoneda Y (2011) A negative correlation between expression profiles of runt-related transcription factor-2 and cystine/glutamate antiporter xCT subunit in ovariectomized mouse bone. *J. Pharmacol. Sci.* 115, 309-319.

12) Fukui M, Ozawa S, Nakamichi N, Nakazato R, Takarada T & Yoneda Y (2011) Gradual downregulation of protein expression of the partner GABA_BR2 subunit during postnatal brain development in mice defective of GABA_BR1 subunit. *J. Pharmacol. Sci.* 115, 45-55. Equally contributed.

13) Takarada-Iemata M, Takarada T, Nakamura Y, Nakatani E, Hori O & Yoneda Y (2011) Glutamate preferentially suppresses osteoblastogenesis than adipogenesis through the cystine/glutamate antiporter in mesenchymal stem cells. *J. Cell. Physiol.* 226, 652-665.

14) Daisuke Kajimura, Eiichi Hinoi, Mathieu Ferron,

Aruna Kode, Kyle J. Riley, Bin Zhou, X. Edward Guo and Gerard Karsenty (2011) Genetic determination of the cellular basis of the sympathetic regulation of bone mass accrual. *J. Exp. Med.* 208, 841-851

15) Kikuta M, Shiba T, Yoneyama M, Kawada K, Yamaguchi T, Hinoi E, Yoneda Y, Ogita K (2012) In vivo and in vitro treatment with edaravone promotes proliferation of neural progenitor cells generated following neuronal loss in the mouse dentate gyrus. *J. Pharmacol. Sci.* 121, 74-83.

16) Ogura M, Kakuda T, Takarada T, Nakamichi N, Fukumori R, Kim YH, Hinoi E & Yukio Y (2012) Promotion of both proliferation and differentiation in pluripotent P19 cells with stable overexpression of the glutamine transporter Slc38a1. *PLoS ONE.* 7, e48270. Equally contributed.

17) Takarada T, Kodama A, Hotta S, Mieda M, Shimba S, Hinoi E & Yoneda Y (2012) Clock genes influence gene expression in growth plate and endochondral ossification in mice. *J. Biol. Chem.* 287, 36081-36095.

18) Takarada T, Nakamichi N, Kitajima S, Fukumori R, Nakazato R, Nguyen QL, Kim YH, Fujikawa K, Kou M & Yoneda Y (2012) Promoted neuronal differentiation after activation of alpha4/beta2 nicotinic acetylcholine receptors in undifferentiated neural progenitors. *PLoS ONE.* 7, e46177. Equally contributed.

19) Takahata Y, Hinoi E, Takarada T, Nakamura Y, Ogawa S & Yoneda Y (2012) Positive regulation by GABA_B receptor subunit-1 of chondrogenesis through acceleration of nuclear translocation of activating transcription factor-4. *J. Biol. Chem.* 287, 33293-33303. Equally contributed.

20) Hinoi E, Nakatani E, Yamamoto T, Iezaki T, Takahata Y, Fujita H, Ishiura R, Takamori M & Yoneda Y (2012) The transcription factor paired box-5 promotes osteoblastogenesis through direct induction of Osterix and Osteocalcin. *J. Bone Miner. Res.* 27, 2526-2534.

21) Iitsuka I, Motoyoshi-Yamashiro A, Moriyama M, Kannan-Hayashi Y, Fujimoto Y, Takano K, Murakami K, Yoneda Y & Nakamura Y (2012) Extracellular superoxide dismutase in cultured astrocytes: decrease in cell-surface activity and increase in medium activity by lipopolysaccharide-stimulation. *Neurochem. Res.* 37, 2108-2116.

22) Takarada T, Nakamichi N, Kawagoe H, Ogura M, Fukumori R, Nakazato R, Fujikawa K, Kou M & Yoneda Y (2012) Possible neuroprotective property of nicotinic acetylcholine receptors in association with predominant upregulation of glial cell line-derived neurotrophic factor in astrocytes. *J. Neurosci. Res.* 90, 2074-2085. Equally contributed.

23) Ogawa K, Takasu K, Shinohara S, Yoneda Y and Kato A (2012) Pharmacological characterization of lysophosphatidic acid-induced pain with clinically relevant neuropathic pain drugs. *Eur. J. Pain.* 16, 994-1004.

24) Fukumori R, Takarada T, Kambe Y, Nakazato R, Fujikawa K & Yoneda Y (2012) Possible involvement of

mitochondrial uncoupling protein-2 in cytotoxicity mediated by acquired N-methyl-D-aspartate receptor channels. Neurochem. Int. 61, 498-505. Equally contributed.

25) Fujita H, Hinoi E, Nakatani E, Yamamoto T, Takarada T & Yoneda Y (2012) Possible modulation of process extension by N-methyl-D-aspartate receptor expressed in osteocytic MLO-Y4 cells. J. Pharmacol. Sci. 119, 112-116. Equally contributed.

26) Iezaki T, Hinoi E, Yamamoto T, Ishiura R, Ogawa S & Yoneda Y (2012) Amelioration by the natural polyamine, spermine, of cartilage and bone destruction in rats with collagen-induced arthritis. J. Pharmacol. Sci. 119, 107-111. Equally contributed.

27) Fujikawa K, Nakamichi N, Kato S, Fukumori R, Hida M, Takarada T & Yoneda Y (2012) Delayed mitochondrial membrane potential disruption by ATP in cultured rat hippocampal neurons exposed to N-methyl-D-aspartate. J. Pharmacol. Sci. 119, 20-29. Equally contributed.

28) Takarada T, Takarada-Iemata M, Takahata Y, Yamada D, Yamamoto T, Nakamura Y, Hinoi E & Yoneda Y (2012) Osteoclastogenesis is negatively regulated by D-serine produced by osteoblasts. J. Cell. Physiol. 227,

3477-3487.

29) Yamamoto T, Hinoi E, Fujita H, Iezaki T, Takahata Y, Takamori M & Yoneda Y (2012) Natural polyamines spermidine and spermine prevent bone loss through preferential disturbance of osteoclastic activation in ovariectomized mice. Br. J. Pharmacol. 166, 1084-1094. Equally contributed.

30) Hinoi E, Ochi H, Takarada T, Nakatani E, Iezaki T, Nakajima H, Fujita H, Takahata Y, Hidano S, Kobayashi T, Takeda S & Yoneda Y (2012) Positive regulation of osteoclastic differentiation by growth differentiation factor-15 up-regulated in osteocytic cells under hypoxia. J. Bone Miner. Res. 27, 938-949.

31) Tran HYP, Shin EL, Saito K, Nguyen XKT, Chung YH, Jeong JH, Bach JH, Park DH, Yamada K, Nabeshima T, Yoneda Y & Kim HC. (2012) Protective potential of IL-6 against trimethyltin-induced neurotoxicity in vivo. Free Radic. Biol. Med. 52, 1159-1174.

32) Nakamura Y, Nakamichi N, Takarada T, Ogita K & Yoneda Y (2012) Transferrin receptor-1 suppresses neurite outgrowth in neuroblastoma Neuro2A cells. Neurochem. Int. 60, 448-457.

*

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
2011年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
2012年	0(0)	2(0)	0(0)	2(0)
計	0(0)	2(0)	0(0)	2(0)

- 檜井栄一 (2012) 中枢神経系による骨代謝制御機構 日本薬理学雑誌 140, 140
- 檜井栄一 (2012) 骨組織による糖脂質代謝調節機構 日本薬理学雑誌 140, 96

研究誌の発行

- Neurochemistry International, Associate Editor
- Journal of Neuroscience Research, Associate Editor
- Life Sciences, Editorial Board
- Neurochemical Research, Editorial Board
- Current Neurovascular Research, Editorial Board
- Histology and Histopathology, Editorial Board
- World Journal of Pharmacology, Editorial Board
- World Journal of Stem Cells, Editorial Board

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	
2011年	2(0)	12(10)	5(0)	28(22)	47(32)
2012年	5(0)	8(8)	7(0)	27(23)	47(31)
計	7(0)	20(18)	12(0)	55(45)	94(63)

科学研究費補助金など政府主幹の研究費

- 2011年 (平成23年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 米田幸雄 「ミトコンドリアと神経細胞死」(継続)
- 2011年 (平成23年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 檜井栄一 「内分泌器官としての骨組織」(継続)
- 2011年 (平成23年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 宝田剛志 「骨制御分子 Runx2 による中枢制御機構の解明」(継続)
- 2011年 (平成23年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 若手A 檜井栄一 「アミノ酸シグナルによる骨代謝調節機構」(新規)
- 2012年 (平成24年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 米田幸雄 「逆向きモーター分子ミオシンVIのコンディショナルノックアウト表現型解析」(新規)
- 2012年 (平成24年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 檜井栄一 「ブラウンアディポカインによるエネルギー代謝調節」(新規)
- 2012年 (平成24年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C) 宝田剛志 「骨制御分子 Runx2 による中枢制御機構の解明」(継続)
- 2012年 (平成24年度) 日本学術振興会科学研究費補助金 若手A 檜井栄一 「アミノ酸シグナルによる骨代謝調節機構」(継続)

第2章 各講座別概要及び業績

その他

- 2011年 日本薬学会北陸支部学術奨励賞受賞 宝田剛志
- 2012年 日本薬学会奨励賞受賞 檜井栄一
- 2012年 日本薬理学会学術奨励賞受賞 檜井栄一
- 2012年(平成24年度)(財)喫煙科学研究財団 平成24年度特定研究助成 米田幸雄
「Ca²⁺透過型ニコチン受容体による神経幹細胞制御」(新規)
- 2012年(平成24年度)中富健康科学振興財団 中富研究助成金 宝田剛志
- 「神経障害性疼痛における時計遺伝子の機能解明研究」(新規)
- 2012年(平成23年度)神澤医学研究振興財団 研究助成金 宝田剛志
「成体間葉系幹細胞に注目した閉経後女性の骨粗鬆症・肥満症併発の成因解明研究」(新規)
- 2012年(平成23年度)薬学研究奨励財団研究助成金(グループA) 宝田剛志
「間葉系幹細胞に起因する病態の分子機構解明研究」(新規)

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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 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：「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、薬物動態および毒性学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実施している。

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」、「初学者ゼミ」、「情報処理基礎」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) マイクロRNAの薬物動態への影響と肝障害バイオマーカーとしての役割に関する研究

薬物代謝酵素の発現量の個人差は薬効や副作用発症の個人差の大きな原因となっている。遺伝子発現を負に制御するマイクロRNAが薬物動態に及ぼす影響を明らかにすることを目的としている。多くの薬物動態関連因子の転写は核内受容体で制御されているが、ヒト肝臓中において aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator が miR-24 によって、peroxisome proliferator-activated receptor α が miR-21 と miR-27b によって制御されており、それらの受容体の下流遺伝子である薬物代謝酵素の発現量や酵素活性が影響を受けていることを明らかにした。また、マイクロRNAは血漿中に安定に存在するが、その発現プロファイルが肝障害の病態ごとに異なることを、モデルラットを用いた検討により明らかにし、新規バイオマーカーとしての有用性を示した。

B) 薬による有害作用発症に関わる加水分解酵素の研究

薬による有害作用に加水分解反応が関与する可能性が示唆されつつも、その反応を触媒する酵素は未解明のものが多い。フェナセチンによって起こるメトヘモグロビン血症は、ヒト肝に主に発現する arylacetamide deacetylase (AADAC) によって加水分解されて生成した代謝物が原因となっていること、そして AADAC には遺伝子多型があり、酵素活性が顕著に低下する変異型が存在することを明らかにした。一方、プリロカインとトリドカインは、ヒト carboxylesterase (CES) により生成される加水分解産物がメトヘモグロビン血症を誘発することを明らかにした。加水分解酵素が薬による毒性に関与することを実証した例は極めて少なく、毒性メカニズムに新たな情報を提供した。

C) 薬物誘導性肝障害のメカニズムに関する研究

薬の副作用として稀に重篤な肝障害が発症する。実験動物を用いた検討で予測可能なものもあるが、臨床試験または上市後にヒト特異的に発症することがあり、薬の開発・臨床使用における弊害となっている。毒性を有する代謝物を生成する反応を in vitro で、または齧歯類を用いた in vivo で予測する従来

の検出系ではヒト *in vivo* の予測には不十分であり、最近では免疫学的因子の関与を明らかにすることが肝要と言われるようになってきた。ジクロフェナク、フルタミド、ジクロキサシリンなどの薬による肝障害に Th17 細胞や Th2 細胞が関わる免疫反応が関与していることを明らかにした。医薬品開発の後期における主たる中止理由となっている肝障害発症のメカニズムに新たな情報を与え、検出システムを確立した。

研究内容のキーワード：薬物代謝酵素、薬の体内動態、個人差、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：11名

外国語による学術論文

	総数	(うち学生筆頭)
2011年	15	(13)
2012年	21	(18)
計	36	(31)

1) Abe Y, Fujiwara R, Oda S, Yokoi T, Nakajima M (2011). Interpretation for the effects of protein kinase C inhibitors on human UDP-glucuronosyltransferase 1A (UGT1A) proteins *in cellulo*. Drug Metab. Pharmacokinet 26:256-265

2) Higuchi S, Kobayashi M, Yoshikawa Y, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2011). IL-4 mediates dicloxacillin-induced liver injury in mice. Toxicol Lett 200:139-145

3) Hioki T, Fukami T, Nakajima M, Yokoi Y (2011). Human paraoxonase 1 is the enzyme responsible for pilocarpine hydrolysis. Drug Metab Dispos 39:1345-1352

4) Hosomi H, Fukami T, Iwamura A, Nakajima M, Yokoi T (2011). Development of a highly sensitive cytotoxicity assay system for CYP3A4-mediated metabolic activation. Drug Metab Dispos 39:1388-1395

5) Iwamura A, Fukami T, Hosomi H, Nakajima M, Yokoi T (2011). CYP2C9-mediated metabolic activation of losartan detected by a highly sensitive cell-based screening assay. Drug Metab Dispos 39:838-846

6) Kida K, Nakajima M, Mohri T, Oda Y, Takagi S, Fukami T, Yokoi T (2011). PPAR α is regulated by miR-21 and miR-27b in human liver. Pharm Res 28:2467-2476

7) Koga T, Fujiwara R, Nakajima M, Yokoi T (2011). Toxicological evaluation of acyl glucuronides of NSAIDs using HEK293 cells stably expressing human UGT and human hepatocytes. Drug Metab Dispos 39:54-60

8) Mizuno K, Toyoda Y, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2011). Stimulation of pro-inflammatory

responses by mebendazole in human monocytic THP-1 cells through an ERK signaling pathway. Arch Toxicol 85:199-207

9) Nakajima A, Fukami T, Kobayashi Y, Watanabe A, Nakajima M, Yokoi T (2011). Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: rifampicin, rifabutin, and rifapentine. Biochem Pharmacol 82:1747-1756

10) Nakajima M, Yokoi T (2011). MicroRNAs from biology to future pharmacotherapy: regulation of cytochrome P450s and nuclear receptors. Pharmacol Ther 131:330-337

11) Oda S, Nakajima M, Toyoda Y, Fukami T, Yokoi T (2011). Progesterone receptor membrane component 1 modulates human cytochrome P450 activities in an isoform-dependent manner. Drug Metab Dispos 39:2057-2065

12) Toyoda Y, Miyashita T, Endo S, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2011). Estradiol and progesterone modulate halothane-induced liver injury in mice. Toxicol Lett 204:17-24

13) Usui T, Hashizume T, Katsumata T, Yokoi T, and Komuro S (2011). In vivo investigation of the glutathione transferase M1 and T1 null genotypes as risk factors for troglitazone-induced liver injury. Drug Metab Dispos 39:1303-1310

14) Yokoi T, Nakajima M (2011). Toxicological implications of modulation of gene expression by microRNAs. Toxicol Sci 123:1-14

15) Yokota S, Higashi E, Fukami T, Yokoi T, Nakajima M (2011). Human CYP2A6 is regulated by nuclear factor-erythroid 2 related factor 2. Biochem Pharmacol 81:289-294

16) Endo S, Toyoda Y, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2012). Activation of human monocytic THP-1 cells by metabolic activation of hepatotoxic drugs. Drug Metab Pharmacokinet 27:621-630

17) Fukami T, Yokoi T (2012). The emerging role of human esterases. Drug Metab Pharmacokinet 27:466-477

18) Higuchi S, Kobayashi M, Yano A, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2012). Involvement of Th2 cytokines in the mouse model of flutamide-induced acute liver injury. J Appl Toxicol 32:815-822

19) Higuchi S, Yano A, Takai S, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2012). Metabolic activation and inflammation reactions involved in

carbamazepine-induced liver injury. *Toxicol Sci* 130:4-16

20) Iwamura A, Fukami T, Higuchi R, Nakajima M, Yokoi T (2012). Human α/β hydrolase domain containing 10 (ABHD10) is a responsible enzyme for deglucuronidation of mycophenolic acid acyl-glucuronide in liver. *J Biol Chem* 287:9240-9249

21) Kakuni M, Morita M, Katoh Y, Nakajima M, Tateno C, Yokoi T (2012). Chimeric mice with a humanized liver as an animal model of troglitazone-induced liver injury. *Toxicol Lett* 214:9-18

22) Kato Y, Nakajima M, Oda S, Fukami T, Yokoi T (2012). Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in haloperidol glucuronidation and quantitative estimation of their contribution. *Drug Metab Dispos* 40:240-248

23) Kobayashi M, Higuchi S, Ide M, Nishikawa S, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2012). Th2 cytokine-mediated methimazole-induced acute liver injury in mice. *J Appl Toxicol* 32:823-833

24) Kobayashi Y, Fukami T, Higuchi R, Nakajima M, Yokoi T (2012). Metabolic activation by human arylacetamide deacetylase, CYP2E1, and CYP1A2 causes phenacetin-induced methemoglobinemia. *Biochem Pharmacol* 84:1196-1206

25) Kobayashi Y, Fukami T, Nakajima A, Watanabe A, Nakajima M, Yokoi T (2012). Species differences in tissue distribution and enzyme activities of arylacetamide deacetylase in human, rat, and mouse. *Drug Metab Dispos* 40:671-679

26) Kobayashi Y, Fukami T, Shimizu M, Nakajima M, Yokoi T (2012). Contributions of arylacetamide deacetylase and carboxylesterase 2 to flutamide hydrolysis in human liver. *Drug Metab Dispos* 40:1080-1084

27) Kulthong K, Maniratanachote R, Kobayashi Y, Fukami T, Yokoi T (2012). Inhibitory effects of silver nanoparticles on hepatic cytochrome P450 enzymes in vitro and in vivo. *Xenobiotica* 42:854-862

28) Miyashita T, Toyoda Y, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2012). Hepatoprotective effect

of tamoxifen on steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in mouse models. *J Toxicol Sci* 37:931-942

29) Oda S, Nakajima M, Hatakeyama M, Fukami T, Yokoi T (2012). Preparation of a specific monoclonal antibody against human UGT1A9 and evaluation of UGT1A9 protein levels in human tissues. *Drug Metab Dispos* 40:1620-1627

30) Oda Y, Nakajima M, Mohri T, Takamiya M, Aoki Y, Fukami T, Yokoi T (2012). Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator in human liver is regulated by miR-24. *Toxicol Appl Pharmacol* 260:222-231

31) Shimizu M, Fukami T, Kobayashi Y, Takamiya M, Aoki Y, Nakajima M, Yokoi T (2012). A novel polymorphic allele of human arylacetamide deacetylase leads to diminished enzyme activity. *Drug Metab Dispos* 40:1183-1190

32) Taesotikul T, Nakajima M, Tassaneeyakul W, Yokoi T (2012). Effects of *Phyllanthus amarus* extract on the pharmacokinetics of midazolam and cytochrome P450 activities in rats. *Xenobiotica* 42:641-648

33) Toyoda Y, Endo S, Tsuneyama K, Miyashita T, Yano A, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T. Mechanism of exacerbative effect of progesterone on drug-induced liver injury. *Toxicol Sci* 126:16-27

34) Yamaura Y, Nakajima M, Takagi S, Fukami T, Tsuneyama K, Yokoi T (2012). Plasma microRNA profiles in rat models of hepatocellular injury, cholestasis, and steatosis. *PLoS ONE* 7: e30250

35) Yano A, Higuchi S, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2012). Involvement of immune-related factors in diclofenac-induced acute liver injury in mice. *Toxicology* 293:107-114

36) Yoshikawa Y, Miyashita T, Higuchi S, Tsuneyama K, Endo S, Tsukui T, Toyoda Y, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T (2012). Mechanism of the hepatoprotective effects of tamoxifen against drug-induced and chemical-induced acute liver injuries. *Toxicol Appl Pharmacol* 264:42-50

*

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
2011年	1(0)	1(0)	0(0)	2(0)
2012年	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
計	1(0)	2(0)	0(0)	3(0)

- 中島美紀 (2011) 薬物動態と microRNA ファルマシア 47:141-145
- 横井 毅 (2011) 第 II 相代謝の評価と創薬 医薬品開発に必要なストラテジー 日本薬理学会編 224-231
- 中島美紀 (2012) シトクロム P450 と転写因子の microRNA による発現制御 薬学雑誌 132:107-116

学会誌の発行

- The Protein Journal, Tsuyoshi Yokoi (Associate editor)
- The Journal of Toxicological Sciences, Tsuyoshi Yokoi (Associate editor)
- Drug Metabolism Reviews, Tsuyoshi Yokoi (Editorial board)
- Xenobiotica, Tsuyoshi Yokoi (Editorial board)
- Biopharmaceutics and Drug Disposition, Tsuyoshi Yokoi (Editorial board)
- Journal of Pharmacological Sciences, Tsuyoshi Yokoi (Editorial board)
- Pharmacologia, Tsuyoshi Yokoi (Editorial board)
- Open Drug Metabolism Journal, Tsuyoshi Yokoi (Editorial board)
- Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Miki Nakajima

第2章 各講座別概要及び業績

(Editorial board)

- Journal of Pharmaceutical Sciences, Miki Nakajima (Editorial board)

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	
2011年	4(0)	5(1)	14(1)	15(14)	38(16)
2012年	9(0)	7(4)	10(0)	18(18)	44(22)
計	13(0)	12(5)	24(1)	33(32)	82(38)

共同研究

- 富山大学 常山幸一 薬物性肝障害の発症メカニズムの研究
- 富山大学 峯村正美, 田尻和人 肝障害とマイクロRNAに関する研究
- 大阪大学 水口裕之 アデノウイルス発現ベクターによる薬物代謝酵素発現系の研究

科学研究費

- 2011年(平成23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, 深見達基
「特異体質性薬物誘導性肝障害における免疫学的因子の作用機序と予測試験系の開発」(新規)
- 2011年(平成23年度)厚生労働科学研究費補助金(政策創薬マッチング研究事業) 水口裕之, 横井 毅, 櫻井文教, 松村直哉
「アデノウイルスベクターを駆使した薬物誘導性肝障害モデル動物の開発」(継続)
- 2011年(平成23年度)日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究B 横井 毅, 深見達基
「薬物誘導性肝障害におけるマイクロRNAの役割とバイオマーカーとしての評価検討」(継続)
- 2011年(平成23年度)日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究B 中島美紀
「ヒト肝薬物代謝能を制御するmicroRNA: 個人差解明のための革新的基盤研究」(継続)
- 2011年(平成23年度)日本学術振興会 科学研究費

補助金 基盤研究C 深見達基

「アシルグルクロナイドを加水分解する新規薬物代謝酵素の同定および毒性学的意義」(新規)

- 2012年(平成24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, 深見達基

「特異体質性薬物誘導性肝障害における免疫学的因子の作用機序と予測試験系の開発」(継続)

- 2012年(平成24年度)厚生労働科学研究費補助金(政策創薬マッチング研究事業) 水口裕之, 横井 毅, 櫻井文教, 松村直哉

「アデノウイルスベクターを駆使した薬物誘導性肝障害モデル動物の開発」(継続)

- 2012年(平成24年度)日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 横井 毅

「Drug hypersensitivity 動物モデルの確立と発症原因の解明」(新規)

- 2012年(平成24年度)日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究B 中島美紀

「遺伝子多型を考慮したmicroRNA発現制御に基づく薬物代謝能個人差解明の新展開」(新規)

- 2012年(平成24年度)日本学術振興会 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 中島美紀

「肝臓中microRNAの発現変動が薬物代謝酵素活性に及ぼす影響」(新規)

- 2011年(平成23年度)日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究C 深見達基

「アシルグルクロナイドを加水分解する新規薬物代謝酵素の同定および毒性学的意義」(継続)

その他

- 2011年(平成23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, 深見達基

「喫煙によるヒト血漿中microRNAの発現変動と生体への影響」(新規)

- 2012年(平成24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, 深見達基

「喫煙によるヒト血漿中microRNAの発現変動と生体への影響」(継続)

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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。2012年12月現在では、准教授中西猛夫、助教小森久和をあわせた教員3名（白坂善之助教、休職（米国留学中））、博士後期課程大学院生9名（うち社会人6名、ならびに外国人留学生1名）、薬学博士課程大学院生3名（うち社会人1名）、博士前期修士課程大学院生10名、ならびに8名の学類生（4年制学生4名、6年制学生4名）が在籍している。

教育 博士課程：薬物設計動態学を担当している。
博士後期課程：化学療法剤の薬物動態学を担当している。

博士前期課程：分子薬物動態学を担当している。研究室においては、毎週一回の学術論文紹介のセミナー、研究進捗状況報告会、ならびに研究テーマによって分かれたグループごとの研究推進セミナーを実施している。また、製薬企業や大学等研究所から招へいた研究者による不定期な講演会を行っている。

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、また創薬に関するアドバンストな基礎創薬論、創薬科学などの専門科目授業と実習、ならびに初学者ゼミ、医薬保健学基礎、および共通教育の総合科目である放射能・放射線とその利用、テーマ別科目であるゲノムと細胞、基礎科目である化学実験の一部を担当している。

研究 キーワードを「トランスポーター（輸送体）」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分子が多数見つか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たとしても、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・薬物動態学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。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。古くから知られた物質であるが、尿酸調節機構に働くトランスポーターの分子の実体はわずか2002年に緒についたばかりであり、腎臓のみならず、消化管や血管・平滑筋などの組織で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、さらに生体内での酸化ストレスへの影響と疾患との関係などについての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、疾患メカニズムとその予防・治療法の解明に貢献している。
- 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エーション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。OATP や PEPT など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。
- 5：トランスポーター活性可視化に基づく薬物相互作用評価スクリーニング系の提唱**：従来のトランスポーター活性の定量的測定は、試験系として用いた細胞、膜小胞、組織などから試験物質を抽出し、さらに放射能や UV・蛍光などから測定するものであり、多段階処理を経た煩雑なものであった。しかも実際の試験化合物の細胞内局在性も問題であり、新たなプローブ化合物を用いた可視化によるトランスポーター活性の定量解析手法の樹立を試みている。現在は、肝細胞のサンドイッチ培養系を用いた胆管腔側細胞膜トランスポーターの定量的評価法 Quantitative Time Lapse Imaging (QTLI) 法による MRP2 や BSEP など ABC トランスポーター上での薬物間、薬物-生理物質間相互作用の解析法の樹立と創薬・医薬品開発研究スクリーニング法としての提案研究を進めている。
- 6：プロスタグランジントランスポーター-PGTの生理的・病理的影響に関する研究**：プロスタグランジンは多様な生理作用を有しているが、その生体内動態の調節機構は明確ではない。生体局所・炎症部位での濃度変化がその作用に大きく影響するが、いかに局所濃度が調節されているかは明確ではない。PGT はプロスタノイドの特異的トランスポーターとして見いだされ、肺クリアランスにおける重要性が知られているが、生体各部位での役割は不明である。そこで PGT に着目し、遺伝子改変動物や遺伝子発現系および各種病態モデル細胞を利用した、本トランスポーターの役割に関する研究を進めている。将来的には炎症関連疾患の治療標的・ツールとしての応用が期待できる。

研究内容のキーワード：薬物動態，トランスポーター（輸送体），尿酸，プロスタグランジン，薬物吸収

*

教員リスト

教授：玉井 郁巳
 准教授：中西 猛夫
 助教：小森 久和

大学院学生数

博士課程：3名
 博士後期課程：9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)
2011年	16	(5)
2012年	15	(7)
計	31	(12)

1) Imanaga J., Kotegawa T., Imai H., Tsutsumi K., Yoshizato T., Ohyama T., Shirasaka Y., Tamai I., Tateishi T., Ohashi K. The effects of the SLCO2B1 c.1457C>T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. *Pharmacogenet. Genomics.*, 21(2):84-93 (2011).

2) Kato K., Shirasaka Y., Kuraoka E., Kikuchi A.,

Iguchi M., Suzuki H., Shibasaki S., Kurosawa T., Tamai I. Intestinal Absorption Mechanism of Tebipenem Pivoxil, a Novel Oral Carbapenem: Involvement of Human OATP Family in Apical Membrane Transport. *Mol. Pharm.*, 7(5):1747-1756 (2011).

3) Sato M., Wakayama T., Mamada H., Shirasaka Y., Nakanishi T., Tamai I. Identification and functional characterization of uric acid transporter Urat1 (Slc22a12) in rats. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1808(6): 1441-1447 (2011).

4) Shirasaka Y., Suzuki K., Shichiri M., Nakanishi T., Tamai I. Intestinal Absorption of HMG-CoA Reductase Inhibitor Pitavastatin Mediated by Organic Anion Transporting Polypeptide and P-Glycoprotein/Multidrug Resistance 1. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 26(2):171-179 (2011).

5) Saheki A., Fukui Y., Hoshi Y., Fukui H., Seki J., Tamai I. Influence of preparation method on polynucleotide conformation and pharmacological activity of lipoplex. *Int. J. Pharm.*, 406(1-2):117-121 (2011).

6) Mizutani M., Inagaki F., Nakanishi T., Yanagihara C., Tamai I., Mukai C. Total Syntheses of (-) - and (+)- Goniomitine. *Org. Lett.*, 13:1796-1799 (2011).

7) Nakanishi T., Shibue Y., Fukuyama Y., Yoshida K., Fukuda H., Shirasaka Y., Tamai I. Quantitative time-lapse imaging (QTLI)-based analysis of drug-drug interaction mediated by hepatobiliary transporter, multidrug associated protein 2, in sandwich-cultured rat hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.*, 39(6):984-991 (2011).

8) Okudaira H., Shikano N., Nishii R., Miyagi T., Yoshimoto M., Kobayashi M., Ohe K., Nakanishi T., Tamai I., Namiki M., Kawai K. Putative transport mechanism and intracellular fate of anti-18F-FACBC (Trans-1-amino-18F-fluorocyclobutanecarboxylic acid) in human prostate cancer. *J. Nuclear Med.*, 52(5): 822-829 (2011).

9) Shirasaka Y., Suzuki K., Nakanishi T., Tamai I. Differential Effect of Grapefruit Juice on Intestinal Absorption of Statins Due to Inhibition of Organic Anion Transporting Polypeptide and/or P-Glycoprotein. *J. Pharm. Sci.*, 100(9):3843-3853 (2011).

10) Morimoto K., Kishimura K., Nagami T., Kodama N., Ogama Y., Yokoyama M., Toda S., Chiyoda T., Shimada R., Inano A., Kano T., Tamai I., Ogihara T. Effect of milk on the pharmacokinetics of oseltamivir in healthy volunteers. *J. Pharm. Sci.*, 100(9):3854-3861 (2011).

11) Jong N. N., Nakanishi T., Liu J. J., Tamai I., McKeage M. J., Oxaliplatin Transport Mediated by Organic Cation/Carnitine Transporters OCTN1 and OCTN2 in Overexpressing Human Embryonic Kidney 293 Cells and Rat Dorsal Root Ganglion Neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 338(2):537-547 (2011).

12) Nakanishi T., Fukushi A., Sato M., Shirasaka Y., Ohe K., Kobayashi M., Kawai K., Tamai I. Functional characterization of apical transporters expressed in rat proximal tubular cells (PTCs) in primary culture. *Mol. Pharm.*, 5;8(6):2142-2150 (2011).

13) Hou X., Huang F., Carboni J. M., Flatten K., Asmann Y. W., Ten Eyck C., Nakanishi T., Tibodeau J. D., Ross D. D., Gottardis M. M., Erlicman C., Kaufmann S., Haluska P. Drug efflux by breast cancer resistance protein is a mechanism of resistance to the benzimidazoles insulin-like growth factor receptor/insulin receptor inhibitor, BMS-536924. *Mol. Cancer Ther.*, 10(1):117-125 (2011).

14) Natarajan K., Xie Y., Nakanishi T., Beck W. T., Bauer K. S., Ross D. D. Identification and characterization of the major alternative promoter regulating Bcrp/Abcg2 expression in the mouse intestine. *Biochem. Biophys. Acta.*, 1809(7):295-305 (2011).

15) Nakanishi T., Fukuyama Y., Fujita M., Shirasaka Y., Tamai I. Carnitine precursor γ -butyrobetaine is a novel substrate of the Na⁺- and Cl⁻-dependent GABA transporter Gat2. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 26(6):632-636 (2011).

16) Nakanishi T., Tamai I. Solute carrier transporters as targets for drug delivery and pharmacological intervention for chemotherapy (Review). *J. Pharm. Sci.*, 100(9):3731-3750 (2011).

17) Saheki A., Seki J., Nakanishi T., Tamai I. Effect of back pressure on emulsification of lipid nanodispersions in a high-pressure homogenizer. *Int. J. Pharm.*, 17;422(1-2):489-494 (2012).

18) Yashio K., Katayama Y., Takashima T., Ishiguro N., Doi H., Suzuki M., Wada Y., Tamai I., Watanabe Y. Synthesis of [¹⁴C]uric acid, using [¹⁴C]phosgene, as a possible biomarker in PET imaging for diagnosis of gout. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(1):115-119 (2012).

19) Maeda H., Kodaira H., Fujita K., Kobayashi H., Ushiki J., Nakanishi T., Tamai I. Species differences in the pharmacokinetics of KW-7158 [(2S)-(+)-3,3,3-Trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihydrothieno[3,2-c][1]benzothiepin-9-yl)propanamide]: formation of hydrolyzed metabolite in human and animals. *Xenobiotica*, 42(7):649-659 (2012).

20) Maeda H., Fujita K., Kobayashi H., Ushiki J., Nakanishi T., Tamai I. Novel LC-MS/MS Method for Simultaneous Quantification of KW-7158, a New Drug Candidate for Urinary Incontinence and Bladder Hyperactivity, and its Metabolites in Rat Plasma: A Pharmacokinetic Study in Male and Female Rats. *Arzneimittelforschung*, 62(5):213-221 (2012).

21) Hosomi A., Nakanishi T., Fujita T., Tamai I. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. *PLoS One*, 7(2):e30456 (2012).

22) Shirasaka Y., Mori T., Shichiri M., Nakanishi T., Tamai I. Functional Pleiotropy of Organic Anion Transporting Polypeptide OATP2B1 Due to Multiple Binding Sites. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 28(2): 153-158 (2012).

23) Sakuma S., Kanamitsu S., Teraoka Y., Masaoka Y., Kataoka M., Yamashita S., Shirasaka Y., Tamai I., Muraoka M., Nakatsuji Y., Kida T., Akashi M. Involvement of functional groups on the surface of

第2章 各講座別概要及び業績

carboxyl group-terminated polyamidoamine dendrimers bearing arbutin in inhibition of Na⁺/glucose cotransporter 1 (SGLT1)-mediated D-glucose uptake. *Mol. Pharm.*, 2;9(4):922-929 (2012).

24) Nakanishi T., Ikenaga M., Fukuda H., Matsunaga N., Tamai I. Application of quantitative time-lapse imaging (QTLI) for evaluation of Mrp2-based drug-drug interaction induced by liver metabolites. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 263(2):244-250 (2012).

25) Arakawa H., Nakanishi T., Yanagihara C., Nishimoto T., Wakayama T., Mizokami A., Kawai K., Tamai I. Enhanced expression of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in androgen receptor-positive prostate cancer cells: Possible role of OATP1A2 in adaptive cell growth under androgen-depleted conditions. *Biochem. Pharmacol.*, 84(8):1070-1077 (2012).

26) Hiyama K., Matsui H., Tamura M., Shimokawa O., Hiyama M., Kaneko T., Nagano Y., Hyodo I., Tanaka J., Miwa Y., Ogawa T., Nakanishi T., Tamai I. Cancer cells uptake porphyrins via heme carrier protein 1. *J.*

Porphyrins Phthalocyanines, 16:1-8 (2012).

27) Arakawa H., Shirasaka Y., Haga M., Nakanishi T., Tamai I. Active intestinal absorption of fluoroquinolone antibacterial agent ciprofloxacin by organic anion transporting polypeptide, Oatp1a5. *Biopharm. Drug Dispos.*, 33(6): 332-341 (2012).

28) Rostami-Hodjegan A., Tamai I., Pang S. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling: it is here to stay (Review). *Biopharm. Drug Dispos.*, 33(2): 47-50 (2012).

29) Nakanishi T., Tamai I. Genetic polymorphisms of OATP transporters and their impact on intestinal absorption and hepatic disposition of drugs (Review). *Drug Metab. Pharmacokin.*, 27(1):106-121 (2012).

30) Tamai I. Oral drug delivery utilizing intestinal OATP transporters (Review). *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 64(6):508-514 (2012).

31) Nakanishi T., Ross DD. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2): its role in multidrug resistance and regulation of its gene expression (Review). *Chin. J. Cancer*, 31(2):73-99 (2012).

*

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
2011年	0(0)	2(0)	0(0)	2(0)
2012年	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)
計	0(0)	3(0)	0(0)	3(0)

○玉井郁巳 高分子を用いた消化管腔内環境の制御と PEPT1 介在性膜輸送 膜 36(4): 163-170 (2011)

○玉井郁巳 薬物輸送体 G.I. Research, 19:469-477 (2011)

○中西猛夫, 玉井郁巳 消化管トランスポーターによる医薬品の吸収促進 Drug Delivery System 27(5):350-360 (2012)

学会誌の発行

○Drug Metabolism and Pharmacokinetics (Editor in Chief, 2010-2013) 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

○The Scientific World Journal Oncology (Editorial Board) 中西猛夫

○Journal of Cancer Biology & Research Oncology (Editorial Board) 中西猛夫

○New Journal of Science Biochemistry (Editorial Board) 中西猛夫

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	
2011年	4(0)	4(3)	8(0)	8(6)	24(9)
2012年	8(0)	2(2)	14(0)	6(5)	30(7)
計	12(0)	6(5)	22(0)	14(11)	54(16)

共同研究

○小野薬品工業(株) 薬物の肝動態調節機構に関する研究

○ジェノメンブレン(株) BSEP 評価系の開発

○米国ミシガン大学薬学部: 抗ウイルス薬の経口デリバリーに関する研究

○小野薬品工業(株) プロスタグランジントランスポーターに関する研究

○ニュージーランドオークランド大学医学部 オキサリプラチン神経毒性における OCTN1 の役割

○富山大学薬学部 炎症におけるプロスタグランジン輸送体の役割に関する研究

科学研究費

○2011年(平成23年度)日本学術振興会科学研究費 挑戦的萌芽研究 玉井郁巳

「胆管側膜輸送体の定量的可視化法の樹立と薬物間相互作用評価系への展開」(新規)

○2011年(平成23年度)日本学術振興会科学研究費 基盤研究(C) 中西猛夫

「がん幹細胞特異的発現トランスポーターを標的とした化学療法の基盤構築」(新規)

○2011年(平成23年度)日本学術振興会科学研究費 基盤研究(C) 白坂善之

「部位差を考慮した薬物の消化管吸収性評価システムの構築とその製剤設計最適化への応用」(新規)

- 2012年(平成24年度)日本学術振興会科学研究費 挑
戦的萌芽研究 玉井郁巳
「胆管側膜輸送体の定量的可視化法の樹立と薬物間
相互作用評価系への展開」(継続)
- 2012年(平成24年度)日本学術振興会科学研究費 基
盤研究(C) 中西猛夫
「がん幹細胞特異的発現トランスポーターを標的と
した化学療法の基盤構築」(継続)
- 2012年(平成24年度)日本学術振興会科学研究費 基

盤研究(C) 白坂善之
「部位差を考慮した薬物の消化管吸収性評価システ
ムの構築とその製剤設計最適化への応用」(継続)

その他

- 2012年10月 中西猛夫 日本薬物動態学会奨励賞
受賞

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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。

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「臨床検査学」、「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、機能発現、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。

A) 白金抗癌剤の創薬開発

現在、日本人の2人に1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わ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。骨に親和性のある骨粗鬆症薬ビスホスホネートやフィチン酸IP6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。

B) 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および金属・薬物間相互作用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、薬の飲み合せ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

<p>教員リスト</p> <p>教授：小谷 明 准教授：小川 数馬 助教：黄檗 達人</p> <p>大学院学生数</p> <p>博士前期課程：2名</p> <p>外国語による学術論文</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>総数</th> <th>(うち学生筆頭)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2011年</td> <td>9</td> <td>(0)</td> </tr> <tr> <td>2012年</td> <td>3</td> <td>(0)</td> </tr> <tr> <td>計</td> <td>12</td> <td>(0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) R. Jastrzab, Z. Hnatejko, T. Runka, A. Odani, L. Lomozik "Stability and mode of coordination complexes formed in the silver(I)/nucleoside systems." <i>New J Chem.</i> 35:1672-7 (2011)</p> <p>2) A. Odani, R. Jastrzab, L. Lomozik "Equilibrium study on the interaction of phytic acid with polyamines and metal ions." <i>Metallomics.</i> 3(7):735-43 (2011)</p> <p>3) JS. Zhang, M. Anraku, D. Kadowaki, T. Imai, A. Suenaga, A. Odani, M. Otagiri "Spectroscopic studies of interactions of chondroitin sulfates with cisplatin." <i>Carbohydr Res.</i> 346(5):631-7 (2011)</p> <p>4) S. Komeda, T. Moulaei, M. Chikuma, A. Odani, R. Kipping, NP. Farrell, LD. Williams "The phosphate clamp: a small and independent motif for nucleic acid backbone recognition. <i>Nucleic Acids Res.</i> 39(1):325-336 (2011)</p> <p>5) K. Ogawa, K. Takai, H. Kanbara, T. Kiwada, Y. Kitamura, K. Shiba, A. Odani "Preparation and evaluation of a radiogallium complex-conjugated bisphosphonate as a bone scintigraphy agent." <i>Nucl Med Biol.</i> 38(5):631-636 (2011)</p> <p>6) K. Ogawa, H. Saji "Advances in Drug Design of</p>		総数	(うち学生筆頭)	2011年	9	(0)	2012年	3	(0)	計	12	(0)	*	<p>Radiometal-Based Imaging Agents for Bone Disorders." <i>Int J Mol Imaging.</i>2011:537687.(2011)</p> <p>7) M. Tian, K. Ogawa, R. Wendt, U. Mykhopadhyay, J. Balatoni, N. Fukumitsu, R. Uthamanthil, A. Borne, D. Brammer, J. Jackson, O. Mawlawi, B. Yang, MM. Alauddin, JG. Gelovani. "Whole-Body Biodistribution Kinetics, Metabolism, and Radiation Dosimetry Estimates of 18F-PEG6-IPQA in Nonhuman Primates. <i>J Nucl Med.</i> 52(6), 934-941 (2011)</p> <p>8) HH. Yeh, K. Ogawa, J. Balatoni, U. Mukhopadhyay, A. Pal, C. Gonzalez-Lepera, A. Shavrin, S. Soghomonyan, L. Flores II, D. Young, A. Volgin, A. Najjar, V. Krasnykh, W. Tong, MM. Alauddin, JG. Gelovani "Molecular Imaging of Active Mutant L858R EGFR Kinase Expressing Non Small Cell Lung Carcinomas using PET/CT with [18F]-PEG6-IPQA." <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 108(4), 1603-1608 (2011)</p> <p>9) A. Pal, J. Balatoni, U. Mukhopadhyay, K. Ogawa, C. Gonzalez-Lepera, A. Shavrin, A. Volgin, W. Tong, MM. Alauddin, JG. Gelovani "Radiosynthesis and Initial In Vitro Evaluation of [18F]F-PEG6-IPQA - a Novel PET Radiotracer for Imaging EGFR Expression-Activity in Lung Carcinomas." <i>Mol Imaging Biol.</i>13(5), 853-861 (2011)</p> <p>10) K. Ogawa, H. Kanbara, K. Shiba, Y. Kitamura, T. Kozaka, T. Kiwada, A. Odani "Development and evaluation of a novel radioiodinated vesamicol analog as a sigma receptor imaging agent." <i>EJNMMI Res.</i>2(1):54 (2012)</p> <p>11) K. Ogawa, K. Washiyama "Bone target radiotracers for palliative therapy of bone metastases." <i>Curr Med Chem.</i>19:3290-300 (2012)</p> <p>12) T. Kozaka, I. Uno, Y. Kitamura, D. Miwa, K. Ogawa, K. Shiba "Syntheses and in vitro evaluation of decalinvesamicol analogues as potential imaging probes for vesicular acetylcholine transporter (VACHT)." <i>Bioorg Med Chem.</i>20(16):4936-41 (2012)</p>
	総数	(うち学生筆頭)												
2011年	9	(0)												
2012年	3	(0)												
計	12	(0)												

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
2011年	0(0)	0(0)	1(0)	1(0)
2012年	0(0)	0(0)	5(0)	5(0)
計	0(0)	0(0)	6(0)	6(0)

- 小谷 明 “新しい白金抗がん剤の開発の発想から現状まで” Biomedical Research on Trace Elements 22(1), 22-26 (2011)
- 小谷 明, 桜井 弘 “Metal-based drugs 開発研究の最前線” Yakugaku Zasshi 132(2), 251 (2012)
- 小谷 明 “医薬品にみる金属元素の体内での動き—セシウムの動きを予想する—” 現代化学 8 No.497 38-41 (2012)
- 混合配位子錯体の安定度定数 生物無機化学と溶液錯体化学の接点 生命科学に対する溶液錯体化学の寄与 小谷 明 錯体の溶液化学 三共出版 90-93, 325-331, 356-357 (2012)
- 小川数馬 “核医学診断における医療被ばく—内部被ばく線量の計算法—” 現代化学 8 No.497 42-45 (2012)
- 小川数馬 “転移性骨腫瘍の核医学診断・治療を目的とした薬剤の開発研究” Yakugaku Zasshi 132(10), 1151-1157 (2012)

学会の主催

- 金沢大学薬学系シンポジウム「金属医薬品の開発研究」
- 第22回金属の関与する生体関連反応シンポジウム

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	
2011年	2(0)	10(6)	2(0)	17(14)	31(20)
2012年	0(0)	3(0)	4(0)	11(6)	18(6)
計	2(0)	13(6)	6(0)	28(20)	49(26)

共同研究

- 金沢大医 土屋弘行 新規白金抗がん剤の骨肉腫への応用
- 金沢大学際 柴 和弘 シグマ受容体標的放射性薬剤
- 金沢大医 滝 淳一 心機能イメージング
- 福井大医 清野 泰 放射性臭素標識放射性薬剤の開発研究

- 放医研 花木 昭 銅輸送経路
- 早稲田大 石原浩二 ボロン酸
- ポーランド アダムミッキェビッツ大学 L.Lomozik 金属—ポリアミン—リン酸基間相互作用
- スイス バーゼル大学 H. Sigel オリゴヌクレオチド金属錯体の pH 滴定による錯形成解析
- ハンガリー セゲド大学 T.Kiss タンパク質—金属イオン—薬物間相互作用

科学研究費

- 2011年（平成23年度）文部科学省科学研究費 基盤(C) 小谷 明
「シスプラチン耐性に有効な白金錯体の化学特性と抗がん剤への応用」
- 2011年（平成23年度）文部科学省科学研究費 若手研究(B) 小川数馬
「革新的癌診断治療システムの開発研究—骨腫瘍診断治療から DDS へ」（新規）
- 2012年（平成24年度）文部科学省科学研究費 若手研究(B) 小川数馬
「革新的癌診断治療システムの開発研究—骨腫瘍診断治療から DDS へ」（継続）

その他

- 2011年（平成23年度）知財活用促進ハイウェイ 小谷 明
「シスプラチンを越えた骨がん治療白金系抗がん剤の vivo 開発」
- 2011年 松原三郎記念精神医学育成基金研究奨励金「松原記念奨励賞」 小川数馬
「PET イメージング診断に基づいた精神神経疾患のオーダーメイド治療システムの確立を目指した研究」
- 2011年 第29回持田記念医学薬学振興財団 研究助成金 小川数馬
「PET を用いた癌診断治療セラノスティクス DDS 薬剤の開発」
- 2011年 武田科学振興財団「薬学系研究奨励」 小川数馬
「PET 画像情報に基づいた包括的癌治療研究：オーダーメイド医療の実現を目指して」
- 2011年 内藤記念若手研究者海外派遣助成金（秋期） 小川数馬
- 2012年（平成24年度）研究成果最適展開支援プログラム フィージビリティスタディ【FS】ステージ（探索タイプ） 小川数馬
「癌の骨転移と軟部組織転移の同時診断・治療を可能とする放射性薬剤の開発」

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

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、教員 2 名が参加した。現在、教授 2 名、准教授 1 名、講師 1 名、助教 1 名で構成されている。

教育 薬学類・創薬科学類：1 年次において「初学者ゼミ」、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」を担当している。

博士課程：科目区分の医薬科学のなかで 2012 年に「臨床薬物動態学」、「医療コミュニケーション学」を実施、2013 年に「個別薬物情報学」、「社会薬学」の講義を実施する予定である。「研究分野別特論」は週 1 回のセミナー、コロキウムで研究について討議している。「医薬科学特別演習」および「医薬科学特別研究」で個々の研究について定期的に討議している。

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ため、薬物動態や生化学的検討を行っている。また、ファーマシューティカルケアを実践でき、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いる。以下に現在の研究テーマについて記載する。

1) Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) 治療薬 3, 4-ジアミノピリジン (3,4-DAP) の薬物動態

LEMS が希少疾患であるため、3,4-DAP の適切な投与量や薬物動態に関する情報が殆ど知られていなかったが、基礎 (動物) および臨床 (患者、健常人) での検討により、3,4-DAP の体内動態変動因子 (筋肉内組織への移行と蓄積、食事の影響等) を明らかにしつつある。更に、薬効持続と体内動態との関係について検討を行っている。

2) 薬剤師の服薬指導に貢献するための科学的根拠の構築および再検討

薬剤師の行っている服薬指導については、一見、常識的であるが、根拠に乏しいものや、古いものがある。この点を改善し、up-to-date な情報提供による薬剤師支援を目指している。例えば、懸濁性吸入製剤はデバイスの操作方法の適切な指導が治療上重要であるが、その操作方法は経験的で、科学的根拠に乏しい。我々は、これまでの検討で、吸入製剤の振とう回数、振盪方法の違いによって噴霧量の変動することを定量的に明らかにし、その結果を服薬指導へのフィードバックをしてきた。また、リファンピシリンのソフトコンタクトレンズに対する着色は、添付文書にも記載されているが、1980 年代以降、全くエビデンスが無い。新しい材質のソフトコンタクトレンズについて、着色に変動があるかを検討し、材質により着色に変動が見られることを見いだしている。

3) 多施設医事会計データ利用による、二次データの薬剤使用調査への応用可能性の探索

医薬品の実臨床における実態を定量的に把握することは難しく、その一つの解決策として二次データ利用が注目されている。我々は手始めに、注射用抗菌薬の実態把握 (副作用発現率など) の検討や、ジェネリック医薬品に対する使用不安解消のために、多施設医事会計データを用いて、注射用抗菌薬の先発品、ジェネリック医薬品間での効果および副作用の比較検討を行い、本方法が薬剤使用調査の上で有用

性があることを示してきた。更に、抗がん剤等のハイリスク薬の適正使用のためのために、二次データの有効利用方法を検討中である。

4) 成長過程における体内動態変動要因の解明

臨床では成長に伴う PK/PD 変動がしばしば経験されるがその要因が解明されず、経験的に用量を調節するなど、要因を解明しないまま使用されているのが現状である。そこで、臨床データを詳細に解析して PK/PD 変動を数値的に示すこと、動物実験よりその変動要因を明らかにすること、その結果に基づき臨床試験を計画・実施しヒトでの変動要因を明らかにすることを目指す。

5) 中高校生への薬教育の充実ならびに薬教育への学校薬剤師の参画支援に関する研究

中高校生への薬教育では、メディア、特にインターネットが広く普及した現在においても、メディアリテラシーも組み込まれた内容が学習指導要領に規定されていないため、生徒が薬の適正使用等において誤ったメディア情報に惑わされる可能性がある。また学校薬剤師が薬教育に十分関わっていない。そのため、中高校生に対するメディアリテラシーも組み込んだ薬教育法の開発、学校薬剤師の薬教育への参画率向上を検討している。

6) がん化学療法による副作用に対する予防対策の確立

説明：がん化学療法では、骨髄抑制、血管障害など、多様な副作用が出現する。がん化学療法による副作用の管理は、化学療法を継続する上で重要であり、薬剤師が積極的に取り組むべき課題である。本研究では、臨床的手法、基礎的手法を統合して、がん化学療法による副作用の発症メカニズムや予防対策の確立に取り組んでいる。

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、薬学教育、在宅医療

*

教員リスト

教授：荒井 國三, 松下 良
准教授：石崎 純子
講師：大柳賀津夫
助教：菅 幸生

大学院学生数

博士課程：1名
博士後期課程：2名

外国語による学術論文

	総数	(うち学生筆頭)
2011年	3	(1)
2012年	4	(2)
計	7	(3)

1) I. Shimada, C. Iwata, S. Taga, H. Teramachi, M. Nomura, K. Miyamoto, H. Tsuciya, T. Wada, K. Kimura, R. Matsushita. Enhanced renal clearance of vancomycin in rats with carcinogen-induced osteosarcoma. *Anticancer Res.* 32(3):823-829 (2012).

2) N. Watanabe, K. Yamamura, Y. Suzuki, H. Umegaki, K. Shigeno, R. Matsushita, R. Y. Sai, K. Miyamoto, K. Yamada. Pharmacist-based Donepezil Outpatient Consultation Service to improve medication persistence. *Patient Prefer Adherence.* 6:605-611 (2012).

3) J. Ishizaki, T. Tsuda, Y. Suga, S. Ito, K. Arai, Y.

Sai, K. Miyamoto: Change in pharmacokinetics of mycophenolic acid as a function of age in rats and effect of coadministered amoxicillin/clavulanate. *Biol. Pharm. Bull.* 35(7), 1009-1013(2012)

4) Koriyama Y, Kamiya M, Takadera T, Arai K, Sugitani K, Ogai K, Kato S. Protective action of nipradilol mediated through S-nitrosylation of Keap1 and HO-1 induction in retinal ganglion cells *Neurochemistry International* 2012 61(7):1242-53

5) T. Aburada, N. Ikarashi, M. Kagami, Y. Ichikawa, M. Sugitani, A. Maniwa, H. Ueda, T. Toda, K. Ito, W. Ochiai, R. Matsushita, K. Miyamoto, K. Sugiyama. Byakkokaninjinto prevents body water loss by increasing the expression of kidney aquaporin-2 and skin aquaporin-3 in KKAY mice. *Phytother Res.* 25(6):897-903(2011).

6) M. Watanabe, T. Shimada, S. Iiduka, N. Iida, K. Kojima, J. Ishizaki, Y. Sai, K. Miyamoto, M. Aburada: Preventive effects of Salacia reticulata on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/ non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in monosodium glutamate treated mice. *J. Trad. Med.* 28(2), 73-82(2011)

7) Koriyama Y, Takagi Y, Chiba K, Yamazaki M, Suzuki H, Sugitani K, Arai K, Kato S Requirement of retinoic acid receptor β for genipin derivative-induced optic nerve regeneration in adult rat retina 119:1232-1242(2011)

*

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
2011年	1(0)	0(0)	2(0)	3(0)
2012年	0(0)	0(0)	5(0)	5(0)
計	1(0)	0(0)	7(0)	8(0)

- 菅 幸生, 坂口百合野, 石崎純子, 高林真貴子, 橋本千明, 廣正 瑛, 日沖雅人, 崔 吉道, 荒井國三, 宮本謙一 ゲムシタピン塩酸塩の経静脈投与による血管痛の危険因子の解析とNSAIDs・オピオイドによる予防効果の評価 医療薬学 38, 177-183 (2012)
- 菅 幸生, 北出紘規, 川岸篤史, 竹田和喜, 春木一伸, 石崎純子, 崔 吉道, 笠原寿郎, 荒井國三, 宮本謙一 がん化学療法による嗅覚異常の実態調査および味覚異常との関連 癌と化学療法 38, 2617-2621 (2011)
- 滝口祥令, 荒井國三, 家入一郎, 上島悦子, 平田収正 実務実習における教育評価法プログラムの現状と課題 薬学雑誌 Vol. 132 (2012), No.3 365
- 松下 良 多施設医事会計データのレトロスペクティブ解析による注射用抗菌薬の処方実態・臨床的有用性に関する検討 Therapeutic Research 32(6),851-862(2011)
- 荒井國三 在宅支援マニュアル 石川県薬剤師会編 (2011)

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	
2011年	0(0)	0(0)	0(0)	10(2)	10(2)
2012年	0(0)	1(1)	0(0)	13(7)	14(8)
計	0(0)	1(1)	0(0)	23(9)	24(10)

共同研究

- 早稲田大学 大野 智 大阪大学 杉山治夫 WT1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 3,4-ジアミノピリジンの体内動態とその変動因子の検討

科学研究費

- 松下 良 (代表), 宮本謙一, 和田隆志, 寺町ひとみ, 文部科学省科学研究費 (基盤研究(C))

- がん病態下における薬物の腎クリアランス亢進メカニズムの解明 平成 23-25 年
- 菅 幸生 (代表) 科学研究費補助金 (若手研究 B (継続)) 平成 23 年
抗癌剤による嗅覚障害の実態とその早期発見による栄養状態の維持を指向した探索的研究
- 石崎純子 (代表), 宮本謙一, 菅 幸生 科学研究費補助金 (基盤研究(C))
小児薬物療法適正化を目的とした成長過程における薬物体内動態変動要因の検索 平成 21-23 年
- 石崎純子 (代表), 崔 吉道, 菅 幸生 学術研究助成基金助成金 (基盤研究(C))
成長過程や身体機能の変化に伴う薬物体内動態変動要因の検索 平成 24-27 年

その他

学内の競争的経費

- 石崎純子, Henrik Pallos, 松永 司, 松下 良, 清水 栄, 大柳賀津夫 平成 23 年度金沢大学「授業用 ICT 教材作成支援」英語による服薬指導
- 松下 良, Henrik Pallos, 清水 栄, 石崎純子, 木村和子, 荒井國三, 坪井宏仁, 大柳賀津夫, 菅 幸生, 吉田直子 平成 24 年度金沢大学「授業用 ICT 教材作成支援」英語による服薬指導 II (ステップアップ編) -薬剤師による外国人への服薬指導 コンサルテーション

学術賞の受賞

日本薬学会第 132 年会学生優秀発表賞受賞

- 河辺志帆, 石崎純子, 東 夏宵, 菅 幸生, 荒井國三, 崔 吉道, 宮本謙一 バルプロ酸の血漿中濃度と肝機能との関係
- 東 夏宵, 石崎純子, 菅 幸生, 荒井國三, 崔 吉道, 宮本謙一 成長過程における抗てんかん薬バルプロ酸の薬物動態の変動

平成 23 年度 日本医療薬学論文賞受賞

- 伊藤さつき, 石崎純子, 小柴美紀恵, 五十嵐康郎, 長田直人, 菅 幸生, 西村良成, 前馬秀明, 小泉晶一, 中尾真二, 横川弘一, 崔 吉道, 宮本謙一 小児と成人におけるポリコナゾールの血中濃度解析の比較 医療薬学 36(4), 213-219 (2010)

社会貢献活動

- 松下 良, 平成 23-24 年度石川県後発 (ジェネリック) 医薬品使用推進連絡協議会委員

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

ワクチン・免疫科学

Vaccinology and Applied Immunology

沿革 2010年10月、吉田栄人が新設研究室として開設した。2011年2月に伊従光洋（特任助教）、2012年11月に田村隆彦（助教）が同研究室に所属している。

教育 博士後期課程：研究分野開設科目として、「寄生虫の生物学」および「ワクチン開発の現状と問題点」を担当している。

博士前期課程：総合科目「ワクチン概論」を担当している。また、「創薬科学研究課題」として、修士論文の研究指導を行っている。

薬学類・創薬科学類：1年次前期「細胞分子化学」を分担している。2年次前期「分子細胞生物学II」を担当している。3年次前期「生体防御学」を分担している。3年次前期「生物の扱い方を学ぶ」の実習を分担し、基礎的な分子生物学の実験指導を行っている。創薬科学類4年次前期の「応用細胞機能学」を分担している。薬学類・創薬科学類4-6年生の卒業論文の研究指導を行っている。博士前期課程の学生も含めて週1回、約2時間の研究報告会と雑誌会を行っている。さらに、月ごとの研究進捗、計画をまとめたMonthly meetingに加え、5月と12月に研究発表会を開催している。

研究 研究室全体の研究課題は、マラリア原虫、マラリア媒介蚊であるハマダラカに関連した研究を行っている。最も大きな研究課題はマラリアワクチンの開発研究である。臨床応用されたマラリアワクチンは未だ無く、第三相治験でも30%しか感染防御効果がない。新しいコンセプトのワクチン開発が望まれている。我々は、分子生物学的手法、免疫学的手法ならびに应用昆虫学的手法を駆使し、画期的なマラリアワクチンを開発し、国際予防医療に寄与することを最終ゴールと考えている。また、ハマダラカの研究より発見したタンパクを新規抗血小板薬とした創薬研究も実施している。

A) 次世代ワクチンベクターの開発研究

本研究室では昆虫ウイルスであるバキュロウイルスを用いた新規ワクチンプラットフォームの開発を目指している。非感染ウイルスよりなるナノ粒子ワクチンで、自然免疫を賦活化するアジュバント効果を兼ね備えている。平成22-23年度はこのワクチンベクターを改良して、発現量を増大させることに成功し、マウス接種実験でも高い抗体価を誘導することを確認した。またワクチン抗原の探索を並行して実施しており、2種類の候補抗原遺伝子をクローニングした。マウス免疫-感染チャレンジ実験でワクチン効果を評価中である。安全性試験は国内製薬企業と共同でタイ-US Army AFRIMS 研究所でアカゲザル42頭を用いた大規模実験で重大な副作用は見られないことを確認した。

B) マラリア伝播阻止ワクチンに関する研究

マラリア伝播阻止ワクチンは蚊の中に移行したマラリア原虫の受精やオオキネート/オオシストの形成を阻止する。本研究室ではインペリアル大学（イギリス）の研究グループと共同で新規の伝播阻止BBV ワクチンの作製を行っている（日本学術振興会二国間交流事業共同研究 英国）。マラリアワクチンの開発にとっての困難さは、ヒトマラリア原虫はヒトにのみ感染するために今までワクチン効果の良い評価系が無いことであった。イギリスグループは、ヒトマラリア原虫の伝播阻止ワクチン候補抗原を発現する組換えマウスマラリア原虫（*P. berghei*）を作製し、ヒト用マラリア伝播阻止ワクチンの効果を簡便なマウスの系で評価する系を開発した。平成22-23年度はこの組換えマウスマラリア原虫を用いて、作製したワクチンを評価した結果、>80%の伝播阻止効果が確認された。本ワクチンはマラリア蔓延地域において、さらなる感染の拡大を防ぐ予防用ワクチンとして期待される。

C) ハマダラカ唾液に含まれる血小板凝集阻害分子の創薬への応用

急性発症する重篤な心筋梗塞や脳梗塞といった虚血性疾患の多くが血栓症であるため、予防、治療に用いる抗血小板療法は極めて重要である。一方、生理的な止血機能を阻害する抗血小板療法では不可逆的に出血性合併症が惹起される。この“副作用”を回避するためには、血小板を標的とする従来のコンセプトとは異なる新しい作用機序を有する抗血小板薬を開発する必要がある。我々は、ヒトが忌み嫌う吸血昆虫より出血助長を抑制するポテンシャルを秘めた抗血小板薬の候補分子 AAPP をハマダラカ唾液より発見している。AAPP はコラーゲン刺激による血小板凝集を著しく阻害し、ラットに静脈内投与するとコラーゲン刺激の *ex vivo* 血小板凝集を投与量依存的に抑制した。AAPP の低分子化は、出血助長の少ない抗血小板薬開発のシードとなる可能性がある。平成 22-23 年度は、AAPP の組換えタンパクの部分発現を行い、血小板凝集阻害活性部が C 末 120 アミノ酸に存在することを見出した。

研究内容のキーワード：ワクチン、感染症、マラリア、免疫、ハマダラカ、抗血小板薬

*

教員リスト

教授：吉田 栄人
 特任助教：伊従 光洋
 助教：田村 隆彦

大学院学生数

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)
2011年	7	(0)
2012年	2	(0)
計	9	(0)

1) Hayashia H, Kyushikia H, Naganoa K, Sudo T, Matsuoka H, Yoshida S.: Anopheline anti-platelet protein from a malaria vector mosquito has anti-thrombotic effects in vivo without compromising hemostasis. *Thromb Res.* 129:169-75, 2011.

2) Arai T, Kimata I, Kitade Y, Nakamoto K, Tokoro M. In vitro assessment of anticryptosporidial efficacy and cytotoxicity of adenosine analogues using a SYBR Green real-time PCR method. *J Antimicrob Chemother* 66:560-3, 2011.

3) Tamura T, Kimura K, YudaM, Yui K.: Prevention of experimental cerebral malaria by Flt3 ligand during infection with *Plasmodium berghei* ANKA. *Infect Immun* 79: 3947-3956, 2011.

4) Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, McMurray DN, Sakatani M.: Novel prophylactic vaccine using a prime-boost method and

hemagglutinating virus of Japan-envelope against tuberculosis. *Clin Dev Immunol* 2011:1-11, 2011.

5) Okada M, Kita Y, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Inoue Y, Matsumoto M, McMurray DN, De la Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Saunderson P, Sakatani M.: Novel therapeutic vaccine: granulysin and new DNA vaccine against Tuberculosis. *Hum Vaccin* 7:Suppl 6-7, 2011.

6) Kita Y, Okada M, Nakajima T, Kanamaru N, Hashimoto S, Nagasawa T, Kaneda Y, Yoshida S, Nishida Y, Nakatani H, Takao K, Kishigami C, Kishigami C, Nishimatsu S, Sekine Y, Takamori Y, McMurray DN, Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Saunderson P, Sakatani M.: Development of therapeutic and prophylactic vaccine against Tuberculosis using monkey and transgenic mice models. *Hum Vaccin* 7:108-114, 2011.

7) Iyori M, Zhang T, Pantel H, Gagne BA, Sentman CL. TRAIL/DR5 plays a critical role in NK cell-mediated negative regulation of dendritic cell cross-priming of T cells. *J Immunol* 187:3087-95, 2011.

8) Ohtani M, Iyori M, Saeki A, Tanizume N, Into T, Hasebe A, Totsuka Y, Shibata KI. Involvement of suppressor of cytokine signaling-1-mediated degradation of MyD88-adaptor-like protein in the suppression of Toll-like receptor 2-mediated signaling by the murine C-type lectin SIGNR1-mediated signaling. *Cell Microbiol* 14:40-57, 2012.

9) Yamamoto DS, Sumitani M, Nagumo H, Yoshida S, Matsuoka H.: Induction of antispore antibodies by biting of transgenic *Anopheles stephensi* delivering malarial antigen via blood feeding. *Insect Mol Biol.* 21: 223-33, 2012.

*

第2章 各講座別概要及び業績

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	
2011年	0(0)	0(0)	2(0)	4(0)	6(0)
2012年	1(0)	1(0)	1(0)	6(2)	9(2)
計	1(0)	1(0)	3(0)	10(2)	15(2)

科学研究費補助金など政府主幹

- 2011年（平成23年度）JST A-STEP FS ステージ 探索テーマ 吉田栄人（代表）
「吸血昆虫由来の新規ペプチドを基盤とした抗血小板薬の開発」（新規）
- 2011年（平成23年度）日本学術振興会二国間交流事業共同研究（英国）吉田栄人（代表）
「非感染性昆虫ウイルスベクターを基盤とした新規マラリア伝播阻止ワクチンの開発研究」（新規）
- 2011年（平成23年度）文部科学省科学研究補助金（基盤研究C）吉田栄人（分担）
「二種類の新結核ワクチンによる新しいキラーT細胞分化機構とレセプターの解明」（新規）
- 2011年（平成23年度）文部科学省科学研究補助金（基盤研究B）吉田栄人（代表）
「トランスジェニック蚊を用いたマラリア原虫-唾液腺の相互作用の解明」（継続）
- 2011年（平成23年度）ヒューマン・サイエンス政策創薬総合研究・国際共同研究 吉田栄人（分担）
「新しい結核治療ワクチンの開発（ヒトの結核感染に最も類似のカニクイザル・モデルを用いた）」（継続）
- 2012年（平成24年度）文部科学省科学研究補助金（挑戦的萌芽）吉田栄人（代表）
「コラーゲンを標的とした新規血小板凝集阻害分子の低分子化と抗血小板薬開発研究」（新規）
- 2012年（平成24年度）文部科学省科学研究補助金（基盤研究C）田村隆彦（代表）
「マラリア原虫感染時における樹状細胞の発生分化プログラムに関する研究」（新規）
- 2012年（平成24年度）文部科学省科学研究補助金（基盤研究B）吉田栄人（代表）
「トランスジェニック蚊を用いたマラリア原虫-唾液腺の相互作用の解明」（継続）

- 2012年（平成24年度）JST A-STEP FS ステージ 探索テーマ 吉田栄人（代表）
「吸血昆虫由来の新規ペプチドを基盤とした抗血小板薬の開発」（継続）
- 2012年（平成24年度）日本学術振興会二国間交流事業共同研究（英国）吉田栄人（代表）
「非感染性昆虫ウイルスベクターを基盤とした新規マラリア伝播阻止ワクチンの開発研究」（継続）
- 2012年（平成24年度）文部科学省科学研究補助金（基盤研究C）吉田栄人（分担）
「二種類の新結核ワクチンによる新しいキラーT細胞分化機構とレセプターの解明」（継続）

その他

- 2011年（平成23年度）大塚製薬株式会社学術研究寄附金 吉田栄人
「Vaccine Development for Emerging and Re-emerging Infectious Diseases」
- 2011年（平成23年度）大塚製薬株式会社学術研究寄附金 吉田栄人
「ハマダラ蚊由来の新規タンパク質 Anopheles Anti-Platelet Protein (AAPP)の機能評価」
- 2012年（平成24年度）日本ワックスマン学術研究助成金：平成24年研究助成 吉田栄人
「非感染性ウイルスベクターを基盤としたマラリアに対する新規ワクチンプラットホームの開発」
- 2012年（平成24年度）第4回北陸銀行若手研究者助成金：平成24年研究助成 伊従光洋
「新規マラリアワクチンベクター Baculovirus Triple Expression Systemの研究開発」
- 2012年（平成24年度）第39回大山健康財団学術研究助成：平成24年研究助成 伊従光洋
「抗蚊唾液抗体価を用いたマラリア疫学調査の新規評価法の開発」
- 2012年（平成24年度）大塚製薬株式会社学術研究寄附金 吉田栄人
「Vaccine Development for Emerging and Re-emerging Infectious Diseases」
- 2012年（平成24年度）大塚製薬株式会社学術研究寄附金 吉田栄人
「ハマダラ蚊由来の新規タンパク質 Anopheles Anti-Platelet Protein (AAPP)の機能評価」

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

内山研究グループ

Uchiyama Reserch Group

沿革 2011年4月に、本学の学際科学実験センター専任教員（創薬科学類兼任）である内山正彦（准教授）が創薬科学類の卒業研究生を担当することが可能となったことに伴い、内山研究グループが発足し、大学院も担当することとなった。2012年4月現在、教員は内山のみであり、大学院生、卒業研究生も在籍していない。

教育 **博士前期課程**：内山は大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士前期課程を兼任しており、講義科目「大学院有機化学Ⅴ」を担当する。

博士後期課程：内山は大学院医薬保健学総合研究科創薬科学専攻博士後期課程を兼任しており、講義科目「環境有機合成化学」を開講する。

薬学類・創薬科学類：内山は専門科目「有機化学Ⅳ」、「有機化学演習Ⅳ」、「有機機器分析」を担当する。また、他教員とともに、学生実習「有機化合物の扱い方を学ぶ」を担当する。

研究 ラジカルは極めて反応性が高く、通常のイオンの反応では困難な箇所に結合を形成できる利点がある反面、その反応性の高さ故に反応の制御が難しいといった問題がある。また、この反応では、毒性が強く反応後の除去が困難である有機スズ反応剤を汎用していることも大きな問題である。我々は、これら問題点の解決を目指し、一電子酸化によるラジカル発生法を用いた実用的で環境に優しいラジカルC-C結合形成反応の開発研究に取り組んだ。

また、臨床薬物情報学研究室との共同研究として、Lambert-Eaton 筋無力症候群治療薬である3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) の光照射下での安定性、および分解生成物の構造に関する研究も行った。

A) 一電子酸化剤を用いた新規ラジカルC-C結合形成反応の開発

酸化的ラジカルC-C結合形成反応に用いられる一電子酸化剤として、 $Mn(OAc)_3$ やCAN（硝酸二アンモニウムセリウム）などが知られているが、中でも $Mn(OAc)_3$ を用いた反応に関しては、これまでに系統的な研究が行われ、天然物合成等への応用も数多く報告されている。一方、CANに関しては、 $Mn(OAc)_3$ に比べて反応性が高いものの無水条件を必要とせず、取り扱いが容易であるうえ、比較的毒性が低く安価であるなど優れた特徴を有している反面、水やメタノールなどの高極性溶媒にしか溶解しないといった難点があり、広く利用されるには至っていない。我々は、この難点を、逆に水に対する安定性・溶解性と捉えて有効に活用すれば、比較的低毒性で安価であるというセリウム反応剤の利点とも相俟って、低コストで環境に優しい水系ラジカル反応が開発できるものと考えた。すなわち、まずCANの構造に着目し、水と非極性溶媒から成る二相系にて4級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いれば、水中に溶解しているCe(IV)を非極性溶媒中に取り込むことができ、目的とする反応を有機相中にて行うことが出来るものと考え、研究を行っているところである。また、用いる4級アンモニウム塩を光学活性なものとするれば反応の不斉化ができ、反応により生じたCe(III)を水中にて別の酸化剤でCe(IV)へと再酸化すれば、用いるCANの量を触媒量へと減らすことが出来るものと考え、これについても検討しているところである。

そのほかに、4級アンモニウム塩以外で、水中からCe(IV)を有機相へと移行させることが可能なdi-2-ethylhexyl phosphoric acid (HDEHP)を金属抽出剤として用いる二相系反応についても検討した。その結果、この反応系では硝酸ナトリウムや硝酸アルミニウムなどの硝酸塩を共存させることによって、用いるCe(IV)反応剤を触媒量に減らすことが出来る上、必ずしも始めからCe(IV)を用いる必要がなく、

Ce(III)が使用可能であることが確認できた。更に、本反応系を詳細に検討したところ、反応速度と収率が若干低下するものの、(1)有機溶媒を一切用いずに水のみで反応が進行すること、(2)硝酸塩を加えなくとも空気中の酸素によるものと思われる Ce(III)の再酸化が起き、目的とする反応が触媒量の Ce(III)で進行することが判明した。

B) 重筋無力症治療薬 3,4-diaminopyridine の物理化学的安定性に関する研究

3,4-Diaminopyridine (3,4-DAP) は、Lambert-Eaton 筋無力症候群の治療薬として欧米を中心に臨床で使用されている化合物である。この化合物は、最近、フランスで市販薬として販売されるようになったが、日本では試薬として入手したものを臨床の場で用いているのが現状であり、その動態についても未だよく分かっていない。3,4-DAP は純粋なものであれば白色の結晶性粉末であるが、光などの外的要因によって少しずつ分解し、褐色を帯びてくることが知られていることから、我々は、3,4-DAP の光照射下での安定性および分解生成物の構造について調べた。

すなわち、3,4-DAP の水溶液に光を照射し、経時的に残存する 3,4-DAP の量を HPLC によって追跡するとともに、生成した分解物の単離・構造決定を試みた。また、これら作業を容易且つ確実なものにするため、化学的に分解生成物を予想して別途合成を行い、これまでに数種の分解生成物の構造を同定した。更に、推定される分解メカニズムをもとに、分解を促進するファクターについて検討し、ある波長の光が分解を促進することを明らかにした。

*

教員リスト

准 教授：内山 正彦

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

後藤研究グループ

Goto Research Group

沿革 2012年4月に、後藤(中川)享子が米国ノースカロライナ大学より本学医薬保健学域薬学系准教授として赴任し、新規に研究グループを立ち上げたばかりである。従って2012年12月現在、学生の配属はない。

教育 博士後期課程：後藤(中川)は、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻において「薬用資源応用学」の講義を担当する。

博士前期課程：後藤(中川)は、医薬保健学総合研究科創薬科学専攻において「天然薬物応用学」の講義を担当する。

薬学類・創薬科学類：専門科目では、後藤(中川)は「天然物科学」を他教員1名と分担し受け持つ。学生実習では「有機化合物の扱い方を学ぶIV」を他教員と共に担当する。

研究 研究課題は、“天然物を基盤とした医薬品候補の開発研究”である。主に顕著な抗がん、抗 HIV 作用を持つ天然物の合成並びに化学的修飾と構造活性相関研究、作用機序の解明を行い、将来の医薬品候補を見つける研究を行なっている。2011-2012年には以下の様な研究成果を得ている。

A) 抗 HIV 作用を持つ新規ダフナン型テルペノイド StelleralidesA-C の単離構造決定 (文献 1)

ジンチョウゲ科 *Stellera chamaejasme* L. は、伝統中国医学において利尿薬や皮膚病薬として使用されている。本植物から新たに3種類のダフナン型テルペノイド StelleralidesA-C を単離し構造を決定した。同時に Gnidimacrin を含む5つの既知化合物も単離された。単離された全8種の化合物は、それぞれ強力な抗 HIV 作用を有し、中でも Gnidimacrin と StelleralidesA は 0.4nM 濃度で HIV-1 の複製を 90% 阻害した。本化合物が、将来の新規抗 HIV 候補薬のリードとなる可能性を示唆した。

B) Neotanhsinlactone を基にデザインされた各誘導体合成と抗がん活性、構造活性相関ならびに臨床薬に向けての研究 (文献 2, 3, 4, 12)

丹参から単離された Neo-tanhsinlactone は、4環性の benzo[*h*]furo[3, 2-*c*]chromenon 骨格を有する天然物で、エストロゲン受容体を介する乳がんの細胞増殖を効果的に抑制する。本化合物の構造を元に、4-amino-2H-pyran-2-one (APO)誘導体 (文献 2)、2-(furan-2-yl)naphthalene-1-ol (FNO)誘導体 (文献 3)、4-amino-7,8,9,10-tetrahydro-2H-benzo[*h*]chromen-2-one (ATBO)誘導体 (文献 4, 12) をデザインし各々約 10 から 20 の誘導体を合成した。

得られた誘導体の抗がん活性作用と基本骨格上の置換基の効果について調べた結果、これらの誘導体には、がん細胞に対して顕著な細胞毒性を示すもの、乳がん細胞特異的に細胞毒性を示すものがそれぞれ見つかかり、有望な抗がん剤のリードと成り得ることを報告した。また FNO 誘導体は、*Brcal* 及び *p53* を乳腺選択的に破壊した乳がんモデルマウス *Brcal1/p53-Cre^e* での抗がん活性の検定においても強く乳腺の異常増殖を抑制し、抗乳がん剤としての有望性を示した。

C) フラボノイド Desmosdumotin 誘導体の抗がん作用とその作用機序についての研究 (文献 5, 6, 10, 11)

バンレイシ科の *Desmos dumosus* から単離されたフラボノイド Desmosdumotin B (DesB)ならびにその生合成前駆体だと考えられるカルコン Desmosdumotin C (DesC)は、それぞれにユニークな抗がん作用を示すことをそれらの全合成と共に既に報告している。種々の誘導体を合成し、DesC では 3 位, 5 位, 4 位

並びに4'位の置換基の違いによる活性相関を明らかにした。その内、3,3,5-tripropyl-4-methoxy-4'-iodo誘導体が様々なヒトがん細胞に対し、DesC自身より約10倍強い細胞毒性を持ち、その作用機序は紡錘体形成チェックポイントの活性化によることを示唆した(文献10)。一方DesBは、B環が単環の芳香族を持つ時、多剤耐性がん細胞選択的に細胞毒性を示すという大変ユニークな薬理活性を示す。中でも6,8,8-triethyl DesB (TEDB)誘導体は、これまで知られている化合物の60倍以上の多剤耐性がん細胞選択性があることを発見している。その作用機序として、TEDB誘導体は多剤耐性がん細胞内に過剰発現しているp糖タンパクに直接関与し、GRP78とmTORシグナル伝達を阻害することで、多剤耐性がん細胞に対して毒性を示すことを報告した(文献5)。更にTEDBのB環にヘテロ環を導入して構造活性相関を報告し、ヘテロ環の導入は選択性を下げることが明らかにした(文献6)。興味深いことに、TEDBのB環を2環性芳香族に変換すると、劇的にその薬理作用が変わり、多剤耐性がん細胞を含むあらゆるがん細胞に対して強力な細胞毒性を示すことを発見した。中でも、B環をbenzothiopheneにすると著しい活性の向上が認められ、蛍光顕微鏡での観察結果並びに無細胞系での試験により、本化合物は微小管のコルヒチン結合サイトに結合しその重合を阻害することを明らかにし、将来の抗がん剤のリード化合物としての有望性を報告した(文献11)。

D) 抗がん作用ならびに抗アルツハイマー作用をもつ海洋性マクロライド Bryostatin 11の全合成研究(文献7, 8, 9)

フサコケムシから単離されたBryostatin類は、複雑な構造を持つ海洋性マクロライドである。その内、Bryostatin 1は、プロテインキナーゼCと結合して作用する抗がん剤またアルツハイマー治療薬として有望視され、多くの研究がなされている。20種以上のBryostatin類のうち、C20位に置換基を持たないBryostatin 11の全合成は達成されていない。そこで、本化合物をC16-C17の二重結合部分とラクトン部とで上下に開裂させ、立体を効果的に制御しながら上半分C1-C16(文献7, 8)と下半分C17-C27(文献9)の形式合成をそれぞれ達成し報告した。

E) Biphenyl誘導体の発がん予防効果と多剤耐性化したがん細胞の化学療法剤感受性化効果についての研究(文献13, 14)

Dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB)は慢性のB型肝炎の治療薬として、中国を始め韓国、エジプトで10年以上使用されている。DDBには発がん予防効果も報告されていることから、新たにDDBのジ置換誘導体を種々合成し、発がん予防効果を検証した。その結果、in vitro 並びにin vivoにおいても、prenyl エーテルを持つ誘導体が最も高い発がん予防効果を示すことが解った(文献13)。また、エステル誘導体では、嵩高い置換基を持つものが、効果的に多剤耐性化したがん細胞の化学療法剤感受性を増強させることを明らかにした(文献14)。

F) 1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethane-1, 2-diyl ester誘導体のChemoreversal activity研究(文献15)

多剤耐性の発現は、がん化学療法における問題点となっている。多剤耐性の克服法のひとつとして、多剤耐性発現に大きく関与しているABCトランスポーターの働きを抑え、がん化学療法剤の感受性を高める効果(chemoreversal activity)をもつ化合物の探索があり、Verapamilは第一世代の化合物である。Verapamilや同等の活性をもつ化合物の構造活性相関から、“バタフライ型”の骨格を持つ1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diyl ester誘導体群を合成した。その結果、3',4',5'-trimethoxybenzoyl diester体が、臨床で使用されている3種の抗がん剤、パクリタキセル、ビンクリスチン、ドキシソルピシンに対して、最も効率よくchemoreversal活性を示し、特に後者2つの薬剤に対してはVerapamilの24-26倍の効果を示した。また本化合物が、主にP-糖タンパクの機能を抑制していることを明らかにした。

G) Gambogic acid誘導体の細胞毒性作用と抗炎症作用についての研究(文献16)

東南アジアなどに生息するオトギリソウ科植物からとった黄色の樹脂(Gamboge resin)より単離されたGambogic acidには抗がん作用があると報告されている。Gambogic acidはキサントン骨格に複数のプレニル基が導入された構造を持つ。キサントン骨格をもつ誘導体が、種々の生理活性を持つことはよく

知られている。Gambogic acid の合成中間体でもあるプレニルキサントン誘導体を種々合成し、それらの細胞毒性作用と抗炎症作用について検討した。その結果、アンギュラー型の 3,3-dimethylpyranoxanthone 誘導体 2 つが、多剤耐性がん細胞 (KBVin) に選択的に強い細胞毒性を示すことを見出した。さらにリニア型 3,3-dimethylpyranoxanthone 誘導体の一つが、効果的な抗炎症作用を示すことを明らかにした。

*

教員リスト

准教授：後藤(中川) 享子

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2011年	11 (0)
2012年	5 (0)
計	16 (0)

1) Asada Y, Sukemori A, Watanabe T, Malla KJ, Yoshikawa T, Li W, Koike K, Chen CH, Akiyama T, Qian K, Nakagawa-Goto K, Morris-Natschke SL, Lee KH. Stelleralides A-C, novel potent anti-HIV daphnane-type diterpenoids from *Stellera chamaejasme* L. *Org Lett.* 2011, 13(11), 2904-2907.

2) Dong Y, Nakagawa-Goto K, Lai CY, Morris-Natschke SL, Bastow KF, Lee KH. Antitumor agents 287. Substituted 4-amino-2H-pyran-2-one (APO) analogs reveal a new scaffold from neo-tanshinlactone with in vitro anticancer activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011, 21(8), 2341-2344.

3) Dong Y, Nakagawa-Goto K, Lai CY, Kim Y, Morris-Natschke SL, Lee EY, Bastow KF, Lee KH. Antitumor agents 279. Structure-activity relationship and in vivo studies of novel 2-(furan-2-yl)naphthalen-1-ol (FNO) analogs as potent and selective anti-breast cancer agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011, 21(1), 52-57.

4) Dong Y, Nakagawa-Goto K, Lai CY, Morris-Natschke SL, Bastow KF, Lee KH. Antitumor agents 281. Design, synthesis, and biological activity of substituted 4-amino-7,8,9,10-tetrahydro-2H-benzo[h]chromen-2-one analogs (ATBO) as potent in vitro anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011, 21(1), 546-549.

5) Kuo TC, Chiang PC, Yu CC, Nakagawa-Goto K, Bastow KF, Lee KH, Guh JH. A unique P-glycoprotein interacting agent displays anticancer activity against hepatocellular carcinoma through inhibition of GRP78 and mTOR pathways. *Biochem Pharmacol.* 2011, 81(9), 1136-1144.

6) Nakagawa-Goto K, Bastow KF, Ohkoshi E, Morris-Natschke SL, Lee KH. Antitumor Agents 291 Expanded B-ring modification study of 6,8,8-triethyl desmosdumotin B analogues as multidrug-resistance selective agents, *Med. Chem.(OMICS Open access journal)* 2011, 1:101.

7) Nakagawa-Goto K, Crimmins MT. Formal synthesis of the bryostatin northern hemisphere: asymmetric synthesis of the B ring and C1-C9 fragment.

Synlett 2011, 10, 1413-1418.

8) Nakagawa-Goto K, Crimmins MT. Toward the total synthesis of bryostatin 11: Stereoselective construction of the C13-exocyclic enoate in the C1-C16 fragment. *Synth Commun.* 2011, 41(20), 3032-3038.

9) Nakagawa-Goto K, Crimmins MT. Synthetic approaches to the bottom half fragment for bryostatin 11. *Synlett* 2011, 11, 1555-1558.

10) Nakagawa-Goto K, Wu PC, Bastow KF, Yang SC, Yu SL, Chen HY, Lin JC, Goto M, Morris-Natschke SL, Yang PC, Lee KH. Antitumor agents 283. Further elaboration of desmosdumotin C analogs as potent antitumor agents: activation of spindle assembly checkpoint as possible mode of action. *Bioorg Med Chem.* 2011 19(5), 1816-1822.

11) Nakagawa-Goto K, Wu PC, Lai CY, Hamel E, Zhu H, Zhang L, Kozaka T, Ohkoshi E, Goto M, Bastow KF, Lee KH. Antitumor agents. 284. New desmosdumotin B analogues with bicyclic B-ring as cytotoxic and antitubulin agents. *J Med Chem.* 2011, 54(5), 1244-1255.

12) Dong Y, Nakagawa-Goto K, Lai CY, Morris-Natschke SL, Bastow KF, Kim Y, Lee EY, Lee KH. Antitumor agents. 289. Design, synthesis, and anti-breast cancer activity in vivo of 4-amino-2H-benzo[h]chromen-2-one and 4-amino-7,8,9,10-tetrahydro-2H-benzo[h]chromen-2-one analogues with improved water solubility. *J Nat Prod.* 2012, 75(3), 370-377.

13) Hung HY, Nakagawa-Goto K, Tokuda H, Iida A, Suzuki N, Morris-Natschke SL, Lee KH. Cancer preventive agents 11. Novel analogs of dimethyl dicarboxylate biphenyl as potent cancer chemopreventive agents. *Pharm Biol.* 2012, 50(1), 18-24.

14) Hung HY, Ohkoshi E, Goto M, Bastow KF, Nakagawa-Goto K, Lee KH. Antitumor agents. 293. Nontoxic dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB) analogues chemosensitize multidrug-resistant cancer cells to clinical anticancer drugs. *J Med Chem.* 2012, 55(11), 5413-5424.

15) Hung HY, Ohkoshi E, Goto M, Nakagawa-Goto K, Lee KH. 1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethane-1,2-diyl esters, a novel compound class with potent chemoreversal activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012, 22(24), 7726-7729.

16) Yen CT, Nakagawa-Goto K, Hwang TL, Morris-Natschke SL, Bastow KF, Wu YC, Lee KH. Design and synthesis of gambogic acid analogs as potent cytotoxic and anti-inflammatory agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012, 22, 4018-4022.

*

研究誌の発行

○Editorial board: Medicinal Chemistry (OMICS Group)

共同研究

- 米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校 Kuo-Hsiung Lee, PhD. Gunidimacrin等の天然物を基盤とした抗HIV薬 抗がん剤の開発研究
- 米国カリフォルニア大学アーバイン校 Eva Y.-H. P. Lee, PhD. 乳がんを標的とした抗がん活性天然物の有効性の検証
- 米国国立がんセンター(NCI) Ernest Hamel, MD. テューブリンを標的とした抗がん作用薬の開発
- 国立台湾大学 Pan-Chyr Yang, MD. 抗がん活性を

有するフラボノイド誘導体の生物学的検証

- 国立台湾大学 Lie-Fen Shyur, PhD. テルペノイド誘導体の抗乳がん活性作用の研究

その他の研究費

- 2012年(平成24年度)公益財団法人テルモ科学技術振興財団:一般研究助成
後藤(中川)享子(代表)天然物由来小分子化合物の多剤耐性癌細胞への選択性誘導
- 2012年(平成24年度)金沢大学平成24年度戦略的研究推進プログラム
後藤(中川)享子(分担)グリーン・メディシナルイノベーションに向けた異分野融合研究の推進

博士課程 薬学専攻
博士後期課程 創薬科学専攻
博士前期課程 創薬科学専攻

山下研究グループ

Yamashita Research Group

沿革 2011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（松永司教授主宰）より独立し、金沢大学医薬保健研究域薬学系・山下研究グループとなる。

教育 博士後期課程：「細胞増殖制御学」「細胞周期調節学」の講義を担当している。山下研究グループとして独立後は、博士後期課程には学生が所属していないため、課題研究に関する指導は行っていない。

博士前期課程：「タンパク質の機能制御機構」の講義を担当している。「課題研究」としての修士論文の研究指導は、山下研究グループとして独立後は学生が所属していないため行っていない。

薬学類・創薬科学類：共通教育基礎科目として、1年前期に「生物学Ⅰ」、専門科目として3年後期に「生命工学」、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、微生物の取扱いおよび、遺伝子工学の基礎等を担当している。

研究 細胞の増殖や分裂においては、ゲノムを安定に次世代へ伝えるために、時空間的に正確なタンパク質の活性化や不活性化が保障されており、その秩序だった制御は細胞周期と呼ばれている。従って、細胞周期制御の破綻はゲノムの安定性維持を脅かし、突然変異や染色体異常を誘発しがんなどの疾患の原因となる。細胞周期の秩序だった進行は、いわゆる細胞分裂周期進行に関わる因子のみならず、ゲノムやタンパク質や細胞膜などの非ゲノム性の細胞構成因子が損傷をうけた時に活性化される、広義の細胞周期チェックポイント機構が作動することにより、次世代へのゲノムの安定的な伝達が保証されている。

当研究グループでは、DNA損傷やその他の非遺伝毒性ストレスで活性化される細胞の応答反応を、細胞周期の進行制御という観点から分子的に理解することを目指しており、ヒトがん由来の培養細胞やラット由来の初代培養細胞を用いて研究を進めている。当該期間には主に以下のテーマについての研究を行った。

A) 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。解析の結果、 β TrCP を F-box タンパク質とする SCF $^{\beta$ TrCP により、JNK による S101/S103 のリン酸化依存的に Cdc25B がユビキチン化されることが判明した。さらなる生化学的な解析により、JNK 誘発性 Cdc25B のユビキチン化に必要な β TrCP の結合部位は、当初考えられていたコンセンサス様配列以外に、その配列のすぐ上流に位置する PEST 様の配列が必要であることが明らかとなった。また、その配列へのアミノ酸置換の実験より、リン酸化が必須であることが示唆された。

B) ラット由来初代大腸上皮培養細胞の DNA 損傷初期応答に関する研究

加熱食品に含まれる突然変異原および化学発がん物質である PhIP は、ラット大腸粘膜上皮に腫瘍を誘発するとともに、ヒトの血中濃度が高いためヒトへの発がんリスクが疑われる。PhIP は DNA 損傷性の発がん物質であるため、PhIP のラットへの投与により大腸粘膜上皮細胞には DNA 損傷応答 (DDR)

第2章 各講座別概要及び業績

が誘発されると考えられるが、その生化学的変化の解析はラット個体を用いた研究では困難である。本研究では PhIP 曝露による DDR の初期過程の解析を大腸上皮由来の初代培養細胞を用いた解析を行っている。特に、DNA 損傷応答性の癌抑制遺伝子である p53 および DNA 損傷応答性キナーゼである Chk1 について、リン酸化や下流の遺伝子の発現等に注目して研究を進めている。

研究内容のキーワード：細胞周期，ストレス応答，DNA 損傷応答，発がん

----- *

教員リスト

准教授：山下 克美

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)	
2011年	1	(0)
2012年	0	(0)
計	1	(0)

1) Uchida S, Watanabe N, Kudo Y, Yoshioka K, Matsunaga T, Ishizaka Y, Nakagama H, Poon RYC, Yamashita K (2011) SCF^{βTrCP} mediates stress-activated MAPK-induced Cdc25B degradation. J Cell Sci 124: 2816-2825

----- *

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	
2011年	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0)
2012年	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
計	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0)

「当センターで発明されたペプチドベクターによる安全な細胞形質転換法開発」

共同研究

- 国立国際医療センター研究所 石坂幸人 細胞膜透過性ペプチドを用いた細胞へのタンパク質導入法の開発
- 国立がんセンター研究所 中釜 斉, 筆宝義隆 非遺伝毒性細胞ストレスの分子機構および、ラット由来初代大腸上皮細胞における DNA 損傷初期応答の研究

○2011年(平成23年度)厚生労働科学研究費補助金・第3次対がん総合研究事業(代表・筆宝義隆)山下克美

「疾患モデル動物を用いた環境発がん初期過程の分子機構及び感受性要因の解明とその臨床応用に関する研究」(継続)

○2012年(平成24年度)国立国際医療研究センター「国際医療研究開発費」(代表・石坂幸人)山下克美(継続)

「当センターで発明されたペプチドベクターによる安全な細胞形質転換法開発」(継続)

○2011年(平成24年度)厚生労働科学研究費補助金・第3次対がん総合研究事業(代表・筆宝義隆)山下克美

科学研究費

- 2011年(平成23年度)国立国際医療研究センター「国際医療研究開発費」(代表・石坂幸人)山下克美(継続)

「疾患モデル動物を用いた環境発がん初期過程の分子機構及び感受性要因の解明とその臨床応用に関する研究」(継続)

寄附講座

環境健康科学講座

Laboratory of Environmental and Health Sciences

沿革 平成 24 年 4 月 1 日 寄附講座環境健康科学講座を開設。

研究 1) 本学における環境健康科学分野に関する食品科学的側面の研究

平成 23 年まで医薬保健研究域薬学系の天然物化学研究室で行われてきた研究が核となり、生活習慣病に関する予防医学的な有効性評価法の開発と安全性評価法を研究をおこなっている。

有効性評価法は主として各種食品および食品素材が腸管免疫系など上皮細胞系に及ぼす健康効果をめざし、天然有機化合物の化学的及び（分子）生物学的な研究を行っている。

2) 環境汚染の修復に関する環境健康科学的な研究

放射能汚染の除去法研究開発は、放射性物質の土壌や木材、あるいはプラスチックなどへの吸着メカニズムを解析することから始める必要があり、これらの解析とそこから導き出される除染法は一般的な重金属汚染土壌や有機化合物汚染土壌、あるいは工場排水の除染などにも応用できる。

汚染物質は単純な物理的吸着ではなく、有機化合物を介した複合的な吸着汚染状態を取っていることが福島県の放射能汚染土壌処理法の研究から導き出された。

環境健康科学講座では、放射化学、物理学、岩石学、有機化学など学際科学的な解析を加えて適切な洗浄薬剤を研究開発するとともに、電気分解法や高温処理法を取り入れた除染システムを研究開発を行っている。

*

教員リスト

特任教授：只野 武

特任教授：太田 富久

特任助教：石橋 範人

外国語による学術論文

	総数 (うち学生筆頭)
2011年	9 (2)
2012年	8 (4)
計	17 (6)

1) A. E. Allam, M. A. El-Shanawany, E. Y. Backheet, A. M. Nafady, F. Takano, T. Ohta. Two new acetylated flavonoid glycosides from *Centaurium spicatum* L. *Journal of Natural Medicines*, 66(2): 388-393, (2012).

2) A. E. Allam, M. A. El-Shanawany, E. Y. Backheet, A. M. Nafady, F. Takano, T. Ohta. Cytotoxic xanthone glycosides from aerial part of *Centaurium spicatum*. *Heterocycles*, 85(3): 651-659, (2012).

3) A. Fukazawa, M. Yamaguchi, F. Takano, M. Mikage. Studies for developing Japanese Taila, an Ayurvedic medicated oil. *Journal of Traditional Medicines*, 29(1):18-24, (2012).

4) F. Nijjima-Yaoita, M. Tsuchiya, H. Ohtsu, K.

Yanai, S. Sugawara, Y. Endo, T. Tadano. Rolls of Histamine in Exercise-Induced Fatigue: Favouring Endurance and Protecting against Exhaustion. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 35(1):91-97,(2012).

5) O. Nakagawasai, H. Onogi, S. Mitazaki, M. Hozumi, K. Tan-NO, Y. Arai, T. Kikuchi, T. Tadano. Pharmacological Actions of P-Hydroxyamphetamine in the Central Nervous System. *Methamphetamines Nova Science Publishers, Inc.* 187-200 (2012).

6) O. Nakagawasai, R. Taniguchi, K. Tan-NO, F. Yamada, W. Nemoto, F. Yaoita, T. Tadano. Pharmacological evaluation of catalepsy in low calcium and/or magnesium deficient feeding mice. *Scientific Research* 1138-1144 (2012) *Health*, 4, 1138-1144. doi: 10.4236/health.2012.431172.

7) M. Suo, I. Hasegawa, Y. Ishida, Y. Shimano, C. Bi, H. Kato, F. Takano, T. Ohta. Phenolic lipid ingredients from cashew nuts. *Journal of Natural Medicines*, 66(1):133-139, (2012).

8) N. Ota, F. Takano, S. Muroga, T. Kawabata, Y. Ishigaki, N. Yahagi, T. Ohta. Garlic extract and its selected organosulphur constituents promote ileal immune responses ex vivo. *Journal of Functional Foods*, 4(1): 243-252, (2012).

9) T. Tatsuno, M. Jinno, Y. Arima, T. Kawabata, T.

第2章 各講座別概要及び業績

Hasegawa, N. Yahagi, F. Takano, T. Ohta. Anti-inflammatory and anti-melanogenic proanthocyanidin oligomers from peanut skin. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 35(6), 909-916, 2012.

10) C. Yoshikawa, K. Koike, R. Yamazaki, S. Akazawa-Kudoh, F. Takano, K. Sugiura, T. Kaku, M. Inoue. Evaluation of skin condition by skin analyzer in adult women: Establishment of normal ranges for values of parameters of skin condition and effect of hormone replacement therapy on skin condition. *Menopause & Women's Health Jpn*, 19(2): 207-215, (2011). (和文)

11) H. Kato, M. Samizo, R. Kawabata, F. Takano, T. Ohta. Stilbenoids from the melinjo (*Gnetum gnemon* L.) fruit modulate cytokine production in murine Peyer's patch cells ex vivo. *Planata Medica*, 77(10): 1027-1034, (2011).

12) S. Sato, O. Nakagawasai, K. Tan-No, F. Nijjima, T. Suzuki, T. Tadano. Executive functions of postweaning protein malnutrition in mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 34(9):1413-1417,(2011).

13) S. Ohno, F. Takano, Y. Ohta, S. Kyo, S. Myojo, S. Dohi, H. Sugiyama, T. Ohta, M. Inoue. Frequency of Myeloid Dendritic Cells Can Predict the Efficacy of Wilms' Tumor 1 Peptide Vaccination. *Anticancer Research* 31(7): 2447-2452, (2011).

14) T. Kawabata, M.-Y. Cui, T. Hasegawa, F. Takano, T. Ohta. Anti-inflammatory and anti-melanogenesis steroidal saponin glycosides from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) seed. *Planta Medica*, 77(7): 705-710, (2011).

15) T. Kawabata, T. Hasegawa, Y. Nojiri, C. Uchida, T. Tsubata, H. Kato, F. Takano, T. Ohta. Phloroglucinols from the Leaves of *Eucalyptus globulus*. *Heterocycles*, 83(3): 631-636, (2011).

16) T. Murayama, C. Bi, Y. Li, Y. Ishigaki, F. Takano, T. Takegami, T. Ohta, H. Sumino, K. Ubukata, T. Takahashi. Inhibitory effects of statins on cytomegalovirus production in human cells: comprehensive analysis of gene expression profiles. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 3(1): 40-45, (2011).

17) Y. Ishigaki, Y. Nakamura, T. Takehara, T. Shimasaki, T. Tatsuno, F. Takano, Y. Ueda, Y. Motoo, T. Takegami, H. Nakagawa, S. Kuwabata, N. Nemoto, N. Tomosugi, S. Miyazawa. Scanning electron microscopy with an ionic liquid reveals the loss of mitotic protrusions of cells during the epithelial mesenchymal transition. *Microscopy Research and Technique*, 74(11):1024-1031, (2011).

*

主催学会

○Fermentation Food Symposium Kanazawa2011 平成23年1月21日 会頭 太田富久

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	
2011年	0(0)	1(1)	10(0)	12(11)	23(12)
2012年	0(0)	0(0)	6(0)	7(3)	13(3)
計	0(0)	1(1)	16(0)	19(14)	36(15)

共同研究

平成23年度

- 株式会社薬用植物研究開発センター 有用植物由来薬効物質の探索
- カルビー株式会社 食品に由来するアクリルアミドについて
- 株式会社バイオセラピー開発研究センター汚染水処理に関する研究
- カドミウム汚染水田土壌の不溶化効果の検証及びその安全性の検証 クマケン工業株式会社

平成24年度

- 株式会社薬用植物開発センター 有用植物由来薬効成分の探索
- 株式会社福光屋 米を原料としたヘルスケア食品の開発 いしかわ次世代産業創造ファンド事業

科学研究費等

平成23年度

- 文部科学省 地域イノベーションクラスタープログラム
- 地域伝統発酵食品に学ぶ先進的発酵システム構築と新規高機能食品開発

その他

平成23年度

- リーダーシップ経費による重点戦略経費
- 放射性物質による環境汚染リスクの把握と回避システムの開発
- 特許第 4813041 号 イチゴ由来の薬物代謝酵素阻害剤及びその製造法
- 特許第 4659655 号 ハトムギの茎葉を用いた食品及び医薬組成物