

教育・研究年報

Annual Report

第9号

2014年度

(平成26年4月～平成27年3月)



徳島文理大学 香川薬学部

Kagawa School of Pharmaceutical Sciences
Tokushima Bunri University

教育・研究年報

Annual Report

第 9 号

2014 年度

徳島文理大学 香川薬学部

Kagawa School of Pharmaceutical Sciences
Tokushima Bunri University

香川薬学部年報第9号の発刊にあたって

徳島文理大学香川薬学部 学部長 宮澤 宏

徳島文理大学香川薬学部は、化学と生物学を基盤とする確かな知識、生命科学を基礎とする薬学的思考力、薬学人としての豊かな人間性と倫理観および柔軟な社会性を備えた人材（薬剤師）の育成を理念に掲げ平成16年4月に開設されました。平成18年4月には薬剤師養成のための薬学教育が6年制へ移行したことに伴い、香川薬学部は6年制の薬学科と4年制の薬科学科の2学科を併設し、新たに出発しました。そして、薬学科（6年制）では、社会的要請に応えるべく、高度化する医療に対応できる高い資質を持つ薬剤師、疾病の予防と治療に貢献できる薬剤師を養成するために充実した医療薬学教育を行ってきています。薬科学科（4年制）では、薬学的素養を身につけ社会のあらゆる分野で活躍できる多様な人材、特にサイエンティストとして基礎科学に貢献するとともにライフサイエンス領域で活躍できる人材の養成教育を行ってききましたが、平成23年度からは地域のニーズに合わせ、6年制薬学科への入学のみとした体制へと変更しました。先端機器を揃える香川薬学部は、開設の理念を継承し研究マインドをもち、社会的要請に応えられる職業人を養成し、国民の健康増進に貢献できる多様な人材育成教育を行っていています。

上記の理念のもと、私どもは開設に伴う種々の課題を克服し、香川薬学部としての基礎を固めて、力一杯の活動を行ってきました。平成18年4月、18講座と1研究所（神経科学研究所）が完備し、香川薬学部としての全容が整いました。平成19年度より神経科学研究所は4つの研究部門（神経生理学部門・組織病理学部門・神経生物学部門・神経薬理学部門）へ拡充されました。平成18年、香川薬学部が新たに出発したのを機に、開設以来、教育・研究等に邁進してきたこれまでの香川薬学部の活動を振り返り、教育、研究、大学管理運営、および社会貢献の観点から香川薬学部の活動を纏めて教育・研究年報を刊行することとし、平成19年3月、創刊号を発刊致して以来、今回で第9号を発刊する運びとなりました。教員にとっては自己点検を行い、その結果を踏まえて更なる発展に資するために活用して頂くことを切望いたしております。加えて、香川薬学部内外との交流により活動の幅を広げるためにも有用と存じます。さて、香川薬学部はまだ発展途上にあります。この年報をご高覧頂いた全ての方々に、香川薬学部へのご理解とともにご意見やご要望を頂けましたらありがたく存じます。

今回第9号を発刊するにあたり、ご協力頂きました教職員の方々、お纏め頂いた年報委員会の方に心より深謝いたします。

目次

香川薬学部年報第9号の発刊にあたって

学部長 宮澤 宏

I. 香川薬学部概況

➤ 沿革・組織	1
➤ 教育理念と現況	3
➤ 入学者選抜	5
➤ 授業科目（学部・院）	7
➤ 主要諸元	
◇ 主要機器リスト（中央機器室、講座別）	23
◇ 施設面積、図書館、職員数、学生数	26
◇ 外部資金獲得状況	27

II. 各講座の教育・研究業績概況

1) 教育組織

物理化学講座	29
解析化学講座	33
有機化学講座	35
医薬化学講座	37
生薬・天然物化学講座	39
分子生物学講座	43
微生物講座	47
生体防御学講座	49
衛生薬学講座	51
薬理学講座	55
病態生理学講座	57
薬物治療学講座	59
薬物動態学講座	61
製剤学講座	65
医療薬学講座	67
薬学教育講座（得丸）	71
薬学教育講座（高橋）	75
中央機器室	79
神経科学研究所	81

2) 研究組織

タンパク質の生物物理学：伊藤悦朗、植木	83
行動学的解析手法による神経科学研究：桐野、岸本、窪田	87
先端機器の開発と利用：山口、川幡、駒川、小原	91
核内受容体リガンドの創製：藤島	99
不斉結晶化と結晶多形：富永昌英、片桐	101
天然資源からの機能分子の探索：代田、安元	103
核酸関連化合物の創薬：丸山、榊原、加藤	107
分子生物学研究：宮澤、喜納、小林隆信、小林理絵	111
エピジェネティクス制御の多様性と発がん機構：大島	115
核内受容体リガンドによる免疫系機能調節：岩田、大岡、竹内、中妻彩	117
炎症性免疫疾患の病態形成調節機構：野地、竹内、桐山	121
抑制性シナプス制御と可塑性の神経科学的研究：小西、栗生、鴻海、鈴木	123
モデル動物を用いた神経疾患の病理学的解析：宋、中島	129
脳神経疾患の病態と治療薬に関する研究：伊藤康一、小森	133
脳情報処理の神経回路システム研究：富永貴志	137
患者様に役立つ製剤開発と評価に関する研究：徳村、栗田	141
創薬と薬物の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムの解明：加藤、榊原、跡部	145
薬効・毒性相関とファーマシューティカル・ケア：二宮、中妻章	151
情報科学による医薬品と薬物療法の評価：飯原、岡田	153
医薬品情報・副作用：横田	155
シナプス伝達の調節機構の解明：得丸、小林卓、鈴木	157
ヒト細胞の不死化と組織の再生：高橋、松尾	161
数理モデルによる神経細胞の非線形現象の解析：白畑	165
神経科学研究所	169
社会貢献	171
Annual Report (英語版)	177

I. 香川薬学部概況

沿 革

- 1895 (明治28年) 村崎サイ, 徳島市に私立裁縫専修学校を創立.
- 1966 (昭和41年) 徳島女子大学開設. 家政学部設置.
- 1968 (昭和43年) 音楽学部設置.
- 1972 (昭和47年) 徳島文理大学と改称. 薬学部設置.
- 1983 (昭和58年) 香川県志度町に香川キャンパスを開学.
文学部設置 (香川キャンパス).
- 1989 (平成 元年) 工学部設置 (香川キャンパス).
- 1995 (平成 7年) 学園創立百周年記念式典挙行.
- 2000 (平成12年) 総合政策学部設置 (徳島キャンパス).
-
- 2004 (平成16年) 香川薬学部創薬学科開設 (以下, 香川薬学部の沿革).
10 講座体制でスタートする.
リサーチ アンド メディア ライブラリー (16 号館) 4 階に各教員
室を置く.
18 号館 2 階・6 階に共同研究室を設け, 講義棟 (13 号館) 1 階に香
川薬学部事務室を置く.
薬品倉庫の完成.
- 2005 (平成17年) 大学院香川薬学研究科 [博士課程] 設置.
香川薬学部研究棟 (20 号館), 実習棟 (21 号館) 完成.
中央機器室を研究棟 2 階に設置.
ラジオアイソトープ (R I) 実験施設, 実験動物研究施設を実習棟 1
階に設置.
薬用植物園の完成.
学園創立 110 周年記念式典挙行.
- 2006 (平成18年) 香川薬学部 薬学科 (6 年制) 設置.
香川薬学部 薬科学科 (4 年制) 設置.
模擬薬局を講義棟 (13 号館) 5 階に設置.
全 18 講座・1 研究所の設置, 完了.
- 2007 (平成19年) 研究所 (神経科学研究所) を 4 部門に拡充.
- 2012 (平成24年) 大学院薬学研究科 (4 年制) 薬学専攻博士課程設置

組 織

(2014年12月31日現在)

徳島文理大学・香川薬学部

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

徳島文理大学大学院

香川薬学研究科 創薬科学専攻
薬科学専攻

設置

医療薬学講座 (2004年4月)
生薬・天然物化学講座 (2004年4月)
解析化学講座 (2004年4月)
有機化学講座 (2004年4月)
微生物学講座 (2013年4月)
医薬化学講座 (2004年4月)
生体防御学講座 (2005年5月)
薬物治療学講座 (2004年4月)
薬理学講座 (2004年4月)
製剤学講座 (2006年4月)
物理化学講座 (2013年4月)
分子生物学講座 (2004年4月)
衛生薬学講座 (2004年4月)
病態生理学講座 (2005年10月)
薬物動態学講座 (2006年4月)
薬学教育講座 (2012年4月)
神経科学研究所 (2006年4月)

中央機器室 (2004年4月)
薬用植物園 (2004年4月)
RI 実験施設 (2005年4月)
実験動物研究施設 (2005年4月)

事務室

1. 教育方針・目標

1. 香川薬学部

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

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

2006年に、現代の高度な薬物治療を担う力量のある薬剤師を養成するために、学校教育法の一部改正がなされ、薬剤師養成のための薬学教育についてはその修業年限が6年となった。そこで、香川薬学部薬学科（入学定員90名）においては6年間の薬剤師養成教育を行い、医療の担い手にふさわしい質の高い薬剤師（医療人）を養成し、時代の要請に答えていく。

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

2. 薬学科、薬科学科

(1) 薬学科

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

① 一般教養の充実

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

② 基礎薬学

薬学が薬という物質と生体との相互作用を研究する学問である以上、薬という物質、及び生体について熟知していな

ればならない。基礎薬学(物理系、化学系、生物系)は次節の医療薬学を充実させるための文字どおりの基礎、あるいは支えになるので、焦点を絞って(重点的に)行う。

③ 医療薬学

(7) 高度な医療

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

(4) 薬物治療

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

④ 実務実習

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

⑤ 薬事法規・規制

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

(2) 薬科学科

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

① ライフサイエンス部門で活躍できる人材の養成

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

② 薬学研究者・技術者の育成

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

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

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

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

となる。本学には、理工学部電子情報工学科が設置されており、同科との連携により、医薬品情報学に関する高度な研究・教育を展開する。

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

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

II. 教育課程の編成の考え方・特色

1. 教育課程編成の考え方

(1) 薬学科

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

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

(2) 薬科学科

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

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

2. 教育課程の特色

(1) 薬学科

- ① 一般教養、医療薬学、実務実習教育を充実させることにより、質の高い薬剤師を養成することを目的とする。
- ② 総合政策学部との連携により、薬事行政に関する教育を充実させることができる。
- ③ 総合大学であることの利点は、文学部や音楽学部と連携することによって、一般総合科目教育を充実させることが可能となる点である。このことは薬剤師に必要な人間性・社会性を涵養するために大きな利点となる。
- ④ 実務実習は調整機構を介することにより、医療の担い手に相応しい薬剤師に必要な臨床知識習得を、適切かつ公平に医療機関、薬局と緊密に連携することで達成する。

(2) 薬科学科

- ① ライフサイエンス基礎科目および薬学専門科目の充実

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

- ② 創薬における薬物動態、薬物送達システム（DDS）の教育・研究において同一キャンパス内の「ナノ物質工学科」との連携は、他の大学にない特色である。
- ③ 総合政策学部との連携により、薬事行政に関する教育を充実させることができる。
- ④ 総合大学であることの利点は、文学部・理工学部と連携して専門の基礎となる一般総合科目教育を充実させることが可能となる点である。このことはライフサイエンスに必要な基礎学問充実に大きな利点となる。

3. 教育方法および履修指導方法

(1) 薬学科

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

(2) 薬科学科

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

入学者選抜

香川薬学部では、多様な受験生に対応できるよう、平成 25 年度入試においても、さまざまな入試メニューを用意し、志願者の募集にあたっている。

(1) アドミッション・ポリシー

「2013 年度入学試験要項」に記載する香川薬学部のアドミッション・ポリシーを以下のように改訂した。

「今日の高度に専門化が進んだ医療に携わる薬剤師には、専門職としての薬および病気についての深い知識だけではなく、患者に寄り添う豊かな人間性が強く求められています。香川薬学部では、先進的なチーム医療において「薬のスペシャリスト（専門家）」として貢献でき、病気の苦しみを理解して医療にあたることのできる薬剤師を養成します。このために、本学の建学精神である自立協同を土台として、基礎および専門科目の十分な学力、優れた問題解決力、共感力に富んだコミュニケーション力を習得できるよう、医療 IT 技術を活用した少人数グループによる教育をおこないます。このような高い学識、技能と医療の心を身につけ、地域に密着して活躍する薬剤師を目指すため、意欲・探求心が旺盛で明朗な人材を求めます。

求める学生像

香川薬学部は、以下のように薬と身体のしくみについて旺盛な好奇心を持ち、少人数グループ学習に必要な協調性と気配りを身につけた、明朗で健やかな学生を求めています。

- 1) 病院や薬局で薬剤師として活躍したい人
- 2) 地域の人々の健康をまもることで社会に貢献したいと考えている人
- 3) 難病の治療薬を開発してみたいという夢や意欲のある人
- 4) 身体のしくみを学び、薬の効き方を知ることに関心がある人
- 5) 化学や生物などの実験に関心があり、「なぜ、どうして」の質問ができる人
- 6) 周囲からの助言を受け入れ、共に学び、目標に向けて努力を続け、達成することに喜びを感じる人

(2) 入試制度の変更点

- 1) 香川薬学部・薬学科の試験区分定員を以下のように変更した。(推薦 35→25 名・センター I 期 10→20 名：その他の区分は変更なしで定員 90 名、平成 24 年度から実施)
- 2) 香川薬学部・薬科学科の募集停止 (平成 24 年度より)
- 3) 特待生入試要項の変更 (平成 23 年度より)
一般入試 I 期 A 日程入試および大学入試センター試験利用入試 I 期の成績優秀者各 3 名を特待生候補とする。
- 4) 地域貢献特待生入試要項の変更 (平成 24 年度より) 指定した地域 (香川・高知・愛媛・岡山・兵庫・広島・鳥根・鳥取・山口・鹿児島) からの志願者で、大学入試センター試験の成績優秀者 (14 名→10 名へ変更) を地域貢献特待生として選考する。
- 5) AO 入試のエントリー期間を I 期から V 期に区切って句切って募集することとなった (平成 24 年より)

(3) 各試験区分の状況

1) AO 入試

本入試では、志願者へ事前に送付の薬学・生命科学関連の新聞記事から選択したテーマについてのプレゼンテーションと質疑応答や、教員の指導の下に化学実験とそのまとめに取り組みなかで、従来の入試とは異なり、時間をかけて薬学を

志す意志を相互に確認し入学への合意形成を目指した。学力把握のためには、面談や実験における口頭試問結果や出願時に提出される調査書などを利用している。

合格者に対しては、よりスムーズに大学教育に順応してもらうため、AO 入試導入時から、いわゆる「入学前教育」を実施している。今年度は各人に化学・生物・数学の高校教科書と問題集を送り、毎月レポートの提出を求めている。科目別に担当する教員を決め、提出物には指導上のコメントを付して返却している。

さらにスクーリングも 2 回実施する計画である。昨年度は多くの対象者の参加を得て、生命科学関連の記事についてのプレゼンテーションとグループディスカッションや入学後に備えた模擬授業、履修指導、在校生・卒業生との懇談などを行った。

2) 指定校制推薦入試 (専願で、募集人員は推薦として薬学科 25 名)

20 年度入試から、薬学科については志願者に求める高等学校全科目または理科の評定平均値を変更するとともに、薬科学科でも特別推薦入試を開始した。出願資格等の詳細は、該当する高等学校に通知している。合格者には、AO 入試合格者と同じ「入学前教育」を行っている。

3) 公募制推薦入試 I 期、II 期 (募集人員は推薦として薬学科 25 名)

香川薬学部では 21 年度から II 期にも参入し徳島キャンパス薬学部と同じ時間帯に実施している。I 期のほうは、従来薬学部と二日続きの異なる日に選考していたが、一昨年度から同じ日の午前 (薬学部) と午後 (本学部) に分かれての実施に変更された。II 期の選考科目は (20 年度入試で変更した) I 期と同じ 1 科目にしぼり、「化学 I, II」「生物 I, II」「英語 I, II」の 3 科目のうちから 1 科目選択とした。これに加えて面接を行なった。出願条件のうち、高等学校全科目の評定平均値は、全学共通で 3.0 以上である。

(平成 19 年度までは、薬学部と同じで、英語・化学の 2 科目と面接を課していた。)

選択科目に生物を加えた理由は、化学と生物が、化学物質である薬品と、ヒトへの薬品の作用を扱う薬学の基礎となるいわば両輪であり、化学が得意な人だけでなく生物の得意な人にも門戸を広げるためである。また、英語だけでも受験できるようにした理由は、一般には中学校から学び始める英語の修得状況は、他の科目に対する取り組み方や勉強習慣をみる指標になりうるとの判断にもつき、薬剤師や薬学関係の業務に従事する場合に必要な読解力や表現力、患者や他の医療スタッフ、顧客とのコミュニケーション能力などを重視し、文系の力を備えた方にも門戸を広げたいからである。(このような方については、入学後、化学・生物学・物理学などの理系科目は、授業と補講により、2 年次になるとときには薬学教育に必要なレベルに到達できるような教育支援体制を整えている。) 合格者で入学手続きした者も、前述の「入学前教育」の対象としている。

4) 一般入試・I 期 A 日程、B 日程 (募集人員は薬学科 20 名)

20 年度入試から試験科目を 3 科目から 2 科目にした。A 日程では「化学 I, II」が必修で、ほかに「英語 I, II」または「数学 I・A、数学 II・B」のどちらかを選択して合計 2 科目、B 日程では「英語 I, II」が必修で、ほかに「化学 I, II」または「生物 I, II」のどちらかを選択して合計 2 科目とした。(平成 19 年度までは、薬学部と同じで、英語・数学・化学の 3 科目を課していた。) 薬学における基礎学力として求められる化学の重要性はいうまでもないが、B 日程で、選択

科目に生物を新規導入し、英語を必修扱いしたのは、(3)に記したように、読解力、表現力、コミュニケーション能力を重視し、なおかつ薬学基礎の両輪である化学と生物（薬とヒトへの薬の作用）にも素養のある人を募集するために、A、B両日程で異なる層の受験生の志願を期待した。22年度入試から特待生制度が始まり、Ⅰ期A日程およびセンター試験利用入試Ⅰ期の薬学科受験者が特待生選考試験へエントリーできることとなった。

5) 一般入試・Ⅱ期A日程、B日程（募集人員は薬学科10名）

試験日が異なるほかは、(4)のⅠ期A日程、B日程と同様である。

6) センター試験利用入試（募集人員は、薬学科がⅠ期20名、Ⅱ期3名、Ⅲ期2名）

大学入試センター試験で解答を指定する教科・科目を、21年度入試から国語（近代以降の文章）、「数学Ⅰ・数学A」、「数学Ⅱ・数学B」、「物理Ⅰ」、「化学Ⅰ」、「生物Ⅰ」、「英語」（リスニングを含む）の7科目から高得点の2科目利用に変更した。各科目を200点満点とし、合計400点満点である。指定科目に国語を加えたのは、(3)、(4)に述べたように読解力、表現力、コミュニケーション能力を重視し、文系の力を備えた方にも門戸を広げたいからである。（従来は「数学Ⅰ・数学A」、「数学Ⅱ・数学B」および理科が「物理Ⅰ」、「化学Ⅰ」、「生物Ⅰ」から1科目、「英語」（リスニングを除く）の3教科、4科目で、各教科を200点満点とし、合計600点満点であった。）20年度Ⅲ期が新設され、センター試験利用で3回出願機会があるほか、直近過年度3年間のセンター試験の成績も利用できるようになった。

21年度入試から、指定した地域の受験生で、センター試験において指定した科目の合計点が基準を超える受験生は、地域貢献特待生入学試験にエントリーできることとなった。

7) 社会人入試（募集人員は若干名）

大学を卒業後、社会人として働いているが、薬剤師になりたいと強く希望する人に門戸を開くため、本学部でも20年度入試で新設した。出願資格は、平成23年3月末日に満22歳以上になり、高等学校卒業またはそれに準じる者で、試験科目は小論文と面接である。20年度の社会人入試で大学の7名や21年度の2名、22年度の3名は、年齢、経歴、山身大学の専攻などがさまざまだったが、いずれも意欲的に勉学に勤しんで好成績を挙げており、高校を卒業したばかりの新生入生に好影響を与えている。25年度の社会人入試の入学者は4名、26年度は1名だった。

8) 編入学試験

香川薬学部では、平成20年度に「第3年次編入学」を新設し、学科の専門に関する小論文と面接により選考した。21年度からは、編入学の対象年次を3年次以外に薬学科2年と薬学科4年にも拡大し、医療系や理工系の学部や専修学校で学んだ者や、薬学部の4年制学科からの編入を受け入れられるようにした。21年度は2年へ4名、4年へ1名が、22年度は2年へ5名、3年へ2名、4年へ5名が編入学した。24年度は2年へ2名、3年へ2名、4年へ1名が編入学した。25年度には2年へ6名、3年へ3名、4年へ3名が編入学した。26年度には2年へ3名、4年へ2名編入学した。薬学部へ進路変更を希望する多様な学生を受け入れている。

9) 帰国生入試と外国人留学生入試（募集人員は若干名）

これまで本学部へは帰国生入試と外国人留学生入試（試験科目はどちらも小論文と面接）の出願はなかったが、23年度入試で初めて帰国生入試Ⅱ期で薬科学科へ1名の出願があった。

以上のように、さまざまな入試日程を設けることにより、本学部へ有為で多彩な人材を迎え入れようとしている

香川薬学部 平成 26 年度 授業科目一覧

薬学科(1~2年)

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
文理学	2 必修	1年 前期	伊藤 悦朗、他	「建学の精神」を深く理解し、大学教育を円滑に受けることができるために必要な基礎的な学習技術を修得する。
薬学概論	1 必修	1年 前期	宮澤 宏他、外部講師	薬学の歴史や薬学と社会の関わりを学び、薬学科と薬科学科における学習の意義を理解する。また、早期体験学習により、薬学専門職のイメージを得る。
薬学数学入門	0.5 選択	1年 前期	喜納 克仁	薬学に必要な最低限の数学（計算方法）を身につける。
基礎有機化学1	1.5 必修	1年 後期	丸山 徳見	有機化学の基本的な理論、構造の表記法とともに、オクテット則、分極、共鳴などを基礎に、有機反応について学ぶ。
基礎有機化学2	1.5 選択	1年 後期	丸山 徳見	官能基の性質と反応を学び、医薬品の溶解性、品質確保のための試験、代謝、配合変化等の有機化学的基礎を身につける。
生化学1	1.5 必修	1年 後期	宮澤 宏	生体を構成するタンパク質と糖質についてその構造と機能を学び、エネルギーの観点から糖質の代謝を理解する。
物理化学1	1.5 必修	1年 後期	岸木 泰司、桐野 豊	熱力学、化学平衡、相平衡の主要概念を理解し、これらの現象を論理的に説明できる能力を習得する。
細胞生物学	1.5 必修	1年 後期	松尾 平、鈴木 久世 高橋 知子	多細胞生物における高次の生体现象として、細胞間の相互作用と制御、及びその分子機序を詳細に学ぶ。
機能形態学1	1.5 必修	1年 後期	高橋 知子、得丸 博史	人を構成する組織・器官の肉眼的および顕微鏡的な正常構造を理解し、生理的な機能を学ぶ。
薬用資源学	1.5 選択	1年 後期	代田 修	生薬学、天然物化学の基礎として、植物の形態から分類体系を学び、「種」の認識を明確にする。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
人間関係論	1.5 必修	1年 後期	原田 耕太郎	集団心理学の知見に基づいて、成員の集団活動への適応や集団活動の生産性に関する基本的事項を理解する。
早期体験学習	0.5 必修	1年 後期	岩田 誠、二宮 昌樹、 竹内 一、大島 隆幸、 跡部 一孝、松尾 平、 中島 健太郎	薬剤師が働く現場を見聞し、薬剤師の仕事の概要を理解するとともに、将来、薬剤師として医療を担う心構えと態度を養う。
有機化学1	1.5 必修	2年 前期	富永 昌英	有機化学の基本的な理論、立体構造とその表記法、脂肪族および芳香族化合物の性質、官能基の反応性について学ぶ。
有機化学2	1.5 選択	2年 前期	富永 昌英	カルボニル化合物、カルボン酸誘導体が関わる代表的な反応や芳香族化合物の反応性を決める理論について学ぶ。
物理化学2	1.5 選択	2年 後期	植木 正二	溶液の束一的性質、および反応速度論について学ぶ。
生薬学	1.5 必修	2年 前期	代山 修	医薬品として用いられる動物・植物・鉱物由来の生薬を理解するために、その基原、性状、成分、有効性と安全性、品質評価、歴史的背景などについて学ぶ。
微生物学1	1.5 必修	2年 前期	大島 隆幸	主な微生物の生活環、分類、構造と機能、代謝や遺伝様式について学ぶ。
分析化学1	1.5 必修	2年 前期	川幡 正俊	物理系薬学のうち、分析化学の基礎となる酸・塩基平衡をはじめとした各種平衡、定性・定量分析を学習する。
分析化学2	1.5 必修	2年 前期	山口 健太郎	分光学とその物理化学的基礎的事項およびこれに基づく分析法、さらに各種分析機器について理解する。
医療コミュニケーション入門	1.5 必修	2年 前期	原田 耕太郎	コミュニケーションを他者への影響力行使の手段と捉え、その基本的構造と代表的な理論について学ぶ。
化学実習	1 必修	2年 前期	丸山 徳見、藤島 利江、 植木 正二、白畑 孝明	薬学において基盤となる化学について、有機化学実験・物理化学実験を通じて学ぶ。
生物実習	1 必修	2年 前期	伊藤 悦朗、岸本 泰司、 窪田 剛志、高橋 知子、 松尾 平	生化学・生理学実験を通して実験機器の取り扱い、生体のメカニズム、レポート作成法について学習する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
分析化学3	1.5 必修	2年 後期	山口 健太郎	質量分析，NMR解析およびX線解析に特化して手法を学び，これら3種類の大型機器による構造決定法を理解する。
生化学2	1.5 選 択	2年 前期	喜納 克仁	物理化学・有機化学と関連させながら，生体内エネルギーの獲得と消費，及び生体内の構成成分の合成と消費（分解）について学ぶ。
機能形態学2	1.5 必修	2年 前期	得丸 博史、鈴木 久世	人体の恒常性維持のための調節機構を，解剖学・生理学・生化学的側面から理解する。
有機化学3	1.5 必修	2年 後期	藤島 利江	エノラートアニオンの化学，生体関連物質としての有機化合物を，立体構造，及び官能基の特性から理解する。
微生物学2	1 選択	2年 後期	大島 隆幸	ウイルスを中心とした感染症全般について学ぶと共に，微生物を利用した遺伝子工学について理解する。
衛生薬学1	1.5 必修	2年 後期	野地 裕美	人間集団としての社会を対象として，疾病を予防し，健康レベルを向上させる方法や概念を理解する。
薬理学1	1.5 必修	2年 前期	得丸 博史、小西 史朗	生体の仕組みと治療薬の作用機序の基本的知識を習得し，薬理学が医薬品の選択，適正使用の基礎であることを学ぶ。
薬理学2	1.5 必修	2年 後期	栗生 俊彦、得丸 博史 小西 史朗	生体の仕組みと治療薬の作用機序の基本的知識を習得し，薬理学が医薬品の選択，適正使用の基礎であることを学ぶ。
天然物化学	1.5 必修	2年 後期	代山 修	医薬品のリード化合物として有用な天然有機化合物について，化学構造，起源，生合成，薬理作用などを学ぶ。
医療倫理学	1.5 必修	2年 後期	立山 善康	生命の尊さを認識し，人の誕生から死までの間に起こりうる出来事を医療の立場から対応するための倫理的基盤を学ぶ。
生物物理学	1.5 選択	2年 後期	岸本 泰司、桐野 豊	溶液の化学，電解質，電池，モル伝導率，コロイド，界面などの現象について理解し，論理的に説明できる。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
分子生物学	1.5 必修	2年 後期	宮澤 宏	生命の設計図である遺伝子の構造・複製・転写・翻訳を学び、生命現象を分子レベルで説明する手法を理解する。
病態生理学 1	1.5 必修	2年 後期	宋 時榮、富永 貴志	循環器、腎泌尿器、代謝、血液造血器疾患の病態生理学を理解し、薬物治療学への橋渡しをする。
生薬学実習	1 必修	2年 前期	代田 修、安元 加奈未	生薬の形態観察、日本薬局方の各試験、成分の分離精製、漢方薬の調剤により、生薬・漢方薬の理解を深める。
物理化学実習	1.5 必修	2年 後期	山口 健太郎 富永 昌英、川幡 正俊、 駒川 晋輔、小原 一朗	有機分析に必須とされる各分析機器の原理と取扱や各種スペクトルデータの解析について知識を深める。
生化学実習	1.5 必修	2年 後期	宮澤 宏、喜納 克仁 大島 隆幸、小林 隆信	遺伝子が複製増幅されるしくみとプラスミドの発現のしくみを実体験する。トリ受精卵の発生過程の観察、ヒト培養細胞の分裂と抗がん剤作用などの実習から生命科学の魅力と技術を学ぶ。

薬学科・薬科学科(3～4年)

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
放射線科学	1 薬必修 薬科選 択	3年 前期	植木 正二	放射線や放射線を放出する放射性同位体について、物理的・化学的基礎、医学・薬学への応用、生物への影響などを理解する。
反応有機化学	1.5 選択	3年 前期	富永 昌英	周期表を元に、化合物の反応性、特に塩基性、求核性を決める要因について学ぶ。目的物の合成経路を設計することを目的として、生成物から原料を予測する逆合成について学ぶ。
医薬化学	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 後期	藤島 利江	医薬品の開発過程および医薬品(作用薬)の基本構造やそれらの作用機序の概略を有機化学的視点から概説し、生体と医薬品との相互作用の基本的知識を理解する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
免疫学 1	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 後期	岩山 誠	免疫系の仕組みの基本事項を理解し、その上でアレルギー、自己免疫、免疫不全、移植などについて学ぶ。
衛生薬学 2	1.5 選択	3年 前期	竹内 一	食品に含まれている栄養素の種類と代謝、生理機能など、栄養化学や食品化学についての基本的知識を理解・習得すると共に、食品衛生についての知識を習得する。
衛生薬学 3	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 前期	大岡 嘉治	衛生薬学のうち、水、空気環境汚染の評価方法、および地球規模の環境問題の現状について学ぶ。
衛生薬学 4	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 後期	野地 裕美	有害生物や化学物質による食品汚染が、ヒトの健康に及ぼす影響を理解し、食品衛生に関する知識を習得する。
薬理学 3	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 前期	小西 史朗、宋 時榮 栗生 俊彦	治療薬の作用機序に関する基本的知識を習得し、薬理学が医薬品の選択、適正使用の基礎となることを学ぶ。
薬理学 4	1.5 選択	3年 後期	得丸 博史、宋 時榮 小西 史朗	薬理学 1～3 で学んだ基礎的知識を演習により復習する。これによって体系的に薬理学の理解を深める。
化学療法学	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 前期	宮澤 宏	感染症や悪性腫瘍に対する薬物治療を扱い、薬物の作用機序・適用・副作用および薬剤耐性の問題を理解する。
病態生理学 2	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 前期	宋 時榮、富永 貴志	消化器、精神神経、内分泌、呼吸器、感染性、感覚器・骨疾患の病態生理学を理解し、薬物治療学への橋渡しをする。
薬物治療学 1	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 前期	伊藤 康一	診療指針および薬物治療のガイドラインに沿った疾病の病態及び適応される薬物の用法・副作用を理解する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬剤学 1	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 前期	加藤 善久	作用部位に達した薬物の量と作用により薬効が決まることを理解するために、薬物の生体内における動きと作用に関する基本的知識を修得する。薬物の生体内運命を理解するために、吸収、分布、代謝、排泄の過程に関する基本的知識を修得する。
薬剤学 2	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 後期	加藤 善久、榑原 紀和	薬物の生体内運命を理解するために、吸収、分布、代謝、排泄の過程に関する基本的知識を修得する。
臨床生化学	1.5 薬選択	3年 後期	富永 貴志	病気のによる臨床検査値の変動を学び、臨床検査値の異常値の現れる生理機構を疾病の病態生理から説明できるようにする。
医薬品情報学	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 前期	飯原 なおみ	薬物治療に必要な情報の種類及びそれら情報の使用、評価、伝達、創出の基本的知識及び技法について学ぶ。
製剤学 1	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 後期	徳村 忠一	活性のある“化合物”を、疾病の予防・治療に役立つ“医薬品”とするために必要な製剤学の基礎を学ぶ。
製剤学 2	1.5 選択	3年 後期	徳村 忠一	製剤製造法、各種剤形の概要、ドラッグデリバリーシステムなどを学び、「製剤学 I」と併せて製剤学全体をカバーする。
製剤学 3	1.5 選択	3年 前期	栗山 拓朗	医薬品の品質管理の意義と薬剤師の役割、代表的な剤形の種類・特徴とその使い方、汎用される容器や包装の種類と特徴及び日本薬局方試験法や製剤の品質管理に関連する分析法を学ぶ。
生物統計学	1.5 薬必修	3年 後期	伊藤 悦朗	基本的な生物統計学の手法を学び、それがどのように臨床で応用されているのかを理解する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
医薬品安全性学	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 後期	二宮 昌樹	医薬品の安全性を評価し、適正使用ができることを目的に、有害作用の発現機序を理解する。
構造有機化学	1.5 薬科選 択	3年 前期	富永 昌英	有機化合物の構造と性質の相関について解説し、分子構造を規定する要因や芳香族性などの諸性質について学ぶ。
病態生理学実習	1.5 薬必修 薬科選 択必修	3年 前期	宋 時榮、得丸 博史 富永 貴志、鈴木 久世 小林 卓、中島 健太郎	中枢および末梢シナプスに対する薬物の作用や関連した疾患の病態および治療法を学び、また、主要な疾患の組織学的変化を病理組織標本の顕微鏡観察で理解する。
衛生・免疫実習	1.5 薬必修 薬科選 択必修	3年 後期	岩田 誠、野地 裕美 大岡 嘉治、竹内 一 桐山 賀充、中妻 彩	抗原抗体反応などの免疫反応を利用したアッセイ法の技術及び食品の安全性や環境衛生管理等に必要とされる基本的な知識、技能、態度を修得する。
薬理学実習	1.5 薬必修 薬科選 択必修	3年 後期	小西 史朗、伊藤 康一 栗生 俊彦、鴻海 俊太郎	薬理学の講義で学んだ知識あるいは薬理学に対する興味を深めるために、主に実験動物を用いて様々な薬物の効果を測定することにより、生体と薬物の相互作用を理解し身につける。
薬物動態学・製剤学実習	1.5 薬必修 薬科選 択必修	3年 後期	加藤 善久、徳村 忠一、 栗田 拓朗、榊原 紀和 跡部 一孝	薬物動態の理論的解析に関する基本的知識と技能を修得し、基本的な製剤化工程と製剤材料・試作した製剤の品質試験を体験・理解する。
特別実習 (薬科)	10 必修	4年 前期	香川薬学部全教員	有機化学系、物理化学系、生物系、衛生系、薬理系、薬剤系、医療薬学系の各配属講座における課題研究やセミナーに参加して、将来必要とされる研究能力の基礎を修得すると共に、コミュニケーション能力、問題解決能力、プレゼンテーション能力を身につける。
医薬化学2	1 薬選択	4年 後期	藤島 利江	生体分子の機能と医薬品の作用を化学構造と関連づけて理解するため、生体成分の基本構造とその化学的性質に関する基本

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
				的知識を修得する。また、医薬品に含まれる代表的な化学構造単位とその性質に関する基本的知識を修得する。
生命科学 特別講義	1 薬選択	4年 前期	伊藤 康一	「基礎から学び直す薬物療法」を合い言葉に、薬物療法に必要な基礎知識の再確認をする。
医療科学2	1 薬選択	4年 前期	岩田 誠	免疫関連疾患とその治療法、および免疫反応の臨床応用に関する実際と将来への展望について学ぶ。
薬品代謝化学	1.5 選択	4年 前期	野地 裕美	化学物質の解毒反応や代謝活性化反応を理解すると共に、化学物質の毒性などに関する基本的知識を習得する。
薬理学D	1.5 選択	4年 前期	得丸 博史、宋 時榮、 小西 史朗	薬理学A～Cで学んだ基礎的知識を演習により復習する。これによって体系的に薬理学の理解を深める。
臨床薬剤学	1.5 薬必修 薬科選 択	4年 前期	二宮 昌樹	医薬品の管理や調剤などの薬剤師業務、および医薬品の臨床応用の具体例を学び、医薬品適正使用を実践するために必要な知識を修得する。
薬物動態学	1.5 薬必修 薬科選 択	4年 前期	加藤 善久、榑原 紀和	薬物の薬効や副作用を体内の薬物動態から定量的に理解するために、薬物動態の理論的解析に関する基本的知識と技能を修得する。
臨床医学概論	1.5 選択	4年 前期	高橋 知子	医療チームの一員として積極的に医療に携われるよう、医療知識全般と診療各科の特徴について学ぶ。
薬物治療学1	1.5 薬必修 薬科選 択	4年 前期	伊藤 康一	診療指針および薬物治療のガイドラインに沿った疾病の病態及び適応される薬物の用法・副作用を理解する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬物治療学 2	1.5 薬必修 薬科選 択	4年 前期	鴻海 俊太郎、宋 時榮 小西 史朗	疾患の病態生理（症状や臨床検査値の異常等）を理解し、その対処あるいは根治療法として適応される薬物の作用機序および適用方法・副作用・禁忌などの臨床応用における注意点を学ぶ。
臨床生化学	1 薬選択	4年 前期	富永 貴志	病気による臨床検査値の変動を学び、臨床検査値の異常値の現れる生理機構を疾病の病態生理から説明できるようにする。
製剤学 2	1.5 選択	4年 前期	徳村 忠一	製剤製造法、各種剤形の概要、ドラッグデリバリーシステムなどを学び、「製剤学 I」と併せて製剤学全体をカバーする。
生体分析学	1.5 選択	4年 前期	栗田 拓朗	医薬品の品質管理に必要な局方通則、製剤総則および試験法と、最新の医薬品生産・分析について学ぶ。
薬事関係法規 1	1.5 薬必修 薬科選 択	4年 前期	白畑 孝明、山中 義高	薬剤師として業務を遂行する際に必要な法的知識のうち、特に基礎的なことを講義する。また、薬事に関連する制度等について解説する。
有機化合物 構造決定法	1.5 薬科選 択	4年 前期	山口 健太郎、川幡 正俊	元素分析、NMR、質量分析、X線解析、紫外吸収および赤外吸収の各スペクトルデータから、有機化合物の構造を決定する。
分子計算化学	1.5 薬科選 択	4年 前期	山口 健太郎、川幡 正俊	分子軌道法による計算化学の基礎を学び、さらにドラッグデザインに用いる各種エネルギーおよび構造計算について理解する。
薬品合成化学	1.5 薬科選 択	4年 前期	藤島 利江	これまでに学習した有機化学の知識を総括し、生体関連分子や生理活性物質の新しい合成法を理解する。
分子遺伝学	1.5 薬選択	4年 前期	大岡 嘉治	分子生物学や遺伝学を学び、それらが最新の創薬にどのように生かされているかについて理解する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
ゲノム創薬	1.5 薬科選 択	4年 前期	宮澤 宏	ゲノム情報をもとに新薬を創出するゲノム創薬科学について、基礎となる手法から最先端の現状までを理解する。
薬事関係法規 2	1.5 薬科選 択	4年 前期	白畑 孝明	薬剤師として必要な法的知識、薬事に関連する制度を解説するとともに、倫理や義務について討議する。
事前学習 1 (薬学科)	6.5 必修	4年 後期	二宮 昌樹、野地 裕美	医療の担い手として薬剤師の責任を理解し調剤や服薬指導など薬剤師業務に関する基本的知識、及びCBT(全科目)に必要な知識を修得する。
事前学習 2 (薬学科)	6 必修	4~5年 通年	二宮 昌樹、野地 裕美 横田 ひとみ、飯原 なお み	病院・薬局実務実習を円滑に行うために、調剤や服薬指導など薬剤師業務に関する態度・技能を調剤実習により修得する。
特別実習 (薬学科)	10 選択		香川薬学部全教員	各配属講座における課題研究やセミナーに参加して、講義や薬学実習で修得した知識と技能を、自ら考えて手を動かすことによって活用・応用する。科学の奥深さを各自の研究テーマの中で実体験するとともに、薬学とその関連分野に関する幅広い知識を習得し、研究能力、コミュニケーション能力、問題解決能力、プレゼンテーション能力を身につける。

薬学科(5～6年)

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
医療社会薬学 コミュニケーション学	1 選択	5年 前期	横田 ひとみ	薬剤師業務におけるコミュニケーション・スキルを学習し、医療人としての知識、技能、態度、コミュニケーション能力を習得する。
薬理遺伝学	1 選択	5年 前期	大岡 嘉治	薬の反応性に関わる遺伝的因子の重要性を理解し、薬物治療の個別化に関する分子生物学、遺伝学の基本的知識を修得する。
品質管理学	1 選択	5年 前期	徳村 忠一	医薬品の品質管理の意義と、薬剤師の役割について学び、バリデーション、日本薬局方について概説する。
生物製剤学	1 選択	5年 前期	宮澤 宏	バイオテクノロジーによって生み出された生物由来製剤を理解するとともに、遺伝子組換え技術の基礎からゲノム情報を応用した創薬に関する知識を修得する。
医薬品・医療 ビジネス	1 選択	5年 前期	横田 ひとみ	医薬品産業は単に創薬に留まらず、また、医療ビジネスも医療に加えて健康産業とも深い関連性を有しており、医薬品および医療ビジネスは裾野の広い産業であることを学ぶ。
病院実務実習	10 必修	5年	二宮 昌樹他、香川薬学部 全教員、指導薬剤師	病院薬剤師の業務と責任を理解し、調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師業務に関する知識、技能、態度を習得する。
薬局実務実習	10 必修	5年	二宮 昌樹他、香川薬学部 全教員、指導薬剤師	保険薬局の社会的役割と責任を理解し、保険調剤、医薬品の供給・管理、情報提供、健康相談、地域医療の関わりについて知識、技能、態度を習得する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
卒業実習	12 必修	5～6年	香川薬学部全教員	配属講座において、薬学に関する課題・問題点の調査・研究に取り組み、薬剤師をはじめとする薬学従事者に必要とされる基本的姿勢、知識や能力を身につけ、それを生涯にわたって高め続ける態度を修得する。
アドバンスト教育 プログラム	必修	5年前期 ～ 6年前期	香川薬学部全教員、外部講師	高度化する医療において、高い資質を持つ薬剤師、疾病の予防および治療に貢献できる薬剤師を目指し、医療薬学、臨床薬学および最新薬学を学ぶ。
臨床治療学	0.5 選択必修	5年 ～ 6年	二宮 昌樹	臨床において薬物治療に積極的に貢献する臨床薬剤師を目指すため、臨床で問題になる症例を取り上げ、適切な薬物治療法に関する知識を習得する。
臨床統計学	0.5 選択必修	5年後期	飯原 なおみ他	サンプルサイズ設計、割付方法、統計推論など臨床統計に関する基本的知識および臨床試験結果を適切に評価する力を身につける。
治験業務学	0.5 選択必修	5年後期	加藤 善久、外部講師	新薬開発における治験業務を理解するために、医薬品開発の最終段階に実施される医薬品候補化合物の臨床試験に関する基本的知識を修得する。
臨床栄養学	0.5 選択必修	5年後期	外部講師(臨床栄養士、薬剤師)、伊藤 康一、得丸博史、竹内 一、野地 裕美	専門科目で培った生命科学の基礎と実務実習で経験して修得した知識をさらに発展させ、疾病の予防と健康の維持に役立つ実戦的な臨床栄養学の基本的な知識・態度を修得する。
予防医学	0.5 選択必修	5年前期 ～ 6年前期	高橋 知子	生活習慣病や疾病の予防だけでなく、疾病の早期発見と早期措置など、重症化の防止に関する知識を学ぶ。
代替医療学	0.5 選択必修	6年前期	代山 修、 外部講師	医療現場で用いられる漢方処方選択のスキルアップを目指して、実践的な治療体系を理解すると共に、漢方処方の構成についてより深く知識を習得する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
最新病理学	0.5 選択 必修	6年前期	宋 時榮	臨床病理示説見学による症例検討や、特別講義による疾患の原因、病態に関する最近の進歩の理解を通じて、臨床に強い薬剤師となるための総合的学力を涵養する。
医学英語	0.5 選択 必修	5年前期 ～ 6年前期	岩山 誠、大岡 嘉治、 富永 貴志	英語論文を読んで内容を理解する能力と、研究や医療の現場で必要とされる基本的な会話を英語で行う能力を養う。
臨床薬学アドバンスト実務実習	1.5 選択 必修	5年	二宮 昌樹、飯原 なおみ	診療科症例検討カンファレンスに参加し、病院実務実習に総合的に取り組む能力を習得する。
地域医療アドバンスト実務実習	1.5 選択 必修	5年後期	伊藤 康一、野地 裕美、 得丸 博史	在宅医療/介護を含め地域医療における薬剤師の関わり方の現状を、介護実習を通し理解し、今後どの様に地域医療に関わるべきかを自ら考える。
臨床開発アドバンスト実習	1.5 選択必 修	5年後期	加藤 善久、二宮 昌樹 徳村 忠一、小西 史朗 栗田 拓朗、榎原 紀和	医療の現状を踏まえて、新薬開発における治験施設支援機関(SMO)の意義と役割を理解するために、SMO が設置されている病院において、SMO の業務内容の基本的知識と技能を修得する。
健康医療アドバンスト実習	1.5 選択 必修	5年 ～ 6年	丸山 徳見 高橋 知子 大島 隆幸、岸本 泰司 植木 正二、栗生 俊彦 窪田 剛志、松尾 平	環境衛生、食品衛生、疾病の予防、薬事行政等の分野で活躍する薬剤師の養成を目指す。
東洋医療薬学アドバンスト実習	1.5 選択 必修	5年後期 ～ 6年前期	代田 修 外部講師	漢方医薬学に関する更に深い理論を学ぶとともに、漢方薬局における実質的な技術を習得する。
先進薬学実習	1.5 選択 必修	5年後期 ～6年 前期	香川薬学部各講座	卒業研究と学会参加を通して、最新情報の獲得方法やプレゼンテーションの方法を学び、研究態度を身につける。
医薬経済学	1 選択	6年 前期	飯原 なおみ	薬物療法や医療サービスを経済的に評価する上で必要な考え方や技法について学び、医薬経済研究に必要な基礎力を身につける。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
医薬化学 特別講義	1 選択	6年 前期	藤島 利江	医薬品について、その特徴、特性を有機化学の視点から学び、医薬品開発の現状を理解する。
医薬品開発 特別講義	1 選択	6年 前期	丸山 徳見	医薬品開発の実際を理解するために、医薬品創出（創薬）の各プロセスおよび医薬品の社会的重要性を学ぶ。
薬事関係法規 2	1.5 薬必修	6年 前期	白畑 孝明	薬剤師としての業務を遂行する際に必要な法的知識、薬事に関連する制度を学び、倫理や義務について、スモールグループで討議する。
総合薬学演習	2 必修	6年 通年	香川薬学部全教員	薬学に関する総合的な演習を通して、薬剤師に向けて卒業時に要求される知識、態度を身につける。

学生実習室

学生実習室は香川薬学部実習棟の3階から5階にあります。これらの3つの階には同じ大きさの実習室が1つずつ存在します。1つの階の実習室で1つの学年全体が同時に実習を受けられますので、最大で3学年が同時に実習可能です。個々の実験室毎の若干の違いはありますが、基本的には下記のような設備となっています。

- (1) 6人がけの実験台×36台=216人で、1階あたり857m²の面積があります。
- (2) 実習室両脇には液晶スクリーンが8台設置されており、そこに黒板の字や、映像を映すことが可能になっています。
- (3) 実験機材は実習室横にある2つの準備室にしまわれており、そこには都合14台の移動式架台が設置されており、実習毎の機材の収納・展開が容易に行われるよう設計されています。
- (4) ドラフトなどの排気装置も必要十分設置されており、安全面も確保されています。
- (5) 実習室の前室は自習スペースとなっており、16人分の机とイスが用意され、実習の待ち時間などにレポートを書くことも可能です。また4階の前室には薬用植物の原料標本が陳列されており、見学も可能です。
- (6) 学生用の個人ロッカーも完備されています。2階のロッカー室には1008人分のロッカーがあり、全学生が使用するだけの数は用意されています。

大学院 香川薬学研究科創薬科学専攻および薬科学専攻修士課程

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

本学の博士課程(前期2年、後期3年)は学部創設の翌年、平成17年4月に開設され、これと同時に前期課程1名と後期課程2名が入学した。この中で後期課程入学者、1名は顕著な研究成果を挙げたことから平成18年3月に博士後期課程の終了を認め、記念すべき本学第1号の博士(薬学)の学位が授与された。平成18年4月には後期課程にさらに1名の入学者(千葉大学大学院自然科学研究科博士前期課程修了)を加えている。また、平成19年4月、後期課程への志願者(京都大学大学院理学研究科博士後期課程中退)が入学を許可された。平成19年1月には本学大学院香川薬学研究科に学位申請論文が提出され、厳正な審査の結果この申請者に平成19年3月、論文博士としては本学第1号の博士(薬学)の学位が授与された。また、平成20年度終了予定者2名の博士論文が提出され、3月に博士(薬学)の学位が授与された。一方、前期課程においても推薦および選抜試験を経て受入が開始され、平成23年2月現在、秋入学者1名を含む19名が在籍している。

平成22年3月には19名の本研究科初となる博士前期課程終了者を輩出した。平成22年2月12日、これら19名が修士学位申請を完了し、各申請者につき3名の審査員による学位審査が開始された。3月5、6日には論文審査を締めくくる修士論文発表会が開催され、引き続いて開催された判定会議において全員の学位授与が決定した。尚、本研究科では学位申請者の指導教員を審査員から排除する公平性の高い審査を実施している。

さらに、平成23年3月には11名の博士前期課程修了者を輩出している。

このように徳島文理大学香川薬学部大学院は国公立大学に勝るとも劣らない一流の教授陣、最新、設備および洗練された教育システムを誇り、すぐれた創薬・医療品開発のプロフェッショナルを目指す人材養成を総力を上げて推進している。

本研究科は薬学部6年制移行に伴い、新たな制度での4年制学科である薬科学科の学生を受入れるべく、平成22年度より香川薬学研究科 薬科学専攻に改組された。これにより、19の授業は薬科学専攻を担当する15講座による15科目に再編成され開講した。これらの新科目は各講座の独自性を生かした特徴ある科目名を採用しており、従来の画一的な「講座名+特論」に代わり意欲的なものとなっている。

平成22年4月にはこの新しい薬科学専攻修士課程に8名の入学者を教えた。

以下に平成22年度における修士課程(新課程)、博士課程前期(旧課程)および後期過程の授業科目等を示す。尚、平成18年には13科目であった授業は平成19年新たに6科目追加され19科目となった。

平成23年4月には本学部薬科学科より薬科学専攻修士課程に3名が入学した。一方、創薬科学専攻博士後期課程には本大学院創薬科学専攻博士前期課程より1名の入学者があり、さらに社会人1名が入学した。

平成24年3月には8名の修士課程修了者を輩出している。

平成24年4月、大学院薬学研究科薬学専攻博士課程(4年制)が設置され香川薬学部から1名が入学した。この新博士課程は、主に6年制薬学部卒業者を対象とした4年制課程で、(1)医療・薬物療法分野、(2)健康・高齢者医療分野、(3)医薬品開発・高度医療分野、(4)医薬解析・医療安全分、の4種に分野から構成されている。また、本課程は徳島および香川薬学部の2学部合同大学院であり、研究科委員会等も基本的には合同で運営される。これをもって従来の

創薬科学専攻博士課程の募集を終了し、さらに薬科学専攻修士課程は、理工学部大学院ナノ物質専攻に新たに生命科学系研究分野を加えることにより、その役割を終えた。

平成25年3月には2名の薬科学専攻修士課程修了者を輩出している。

平成26年度 徳島文理大学 薬学研究科 教職員組織表
 薬学研究科長 福山 愛保 *印は香川キャンパス

専攻	分野	大学院				専攻	分野	大学院			
		研究室名	教授	准教授	講師			研究室名	教授	准教授	講師
薬学専攻	医療・薬物療法	医療薬学	森野 文彦	石川 志朗		医療時間・医療安全	分析化学	須 元夫	宗野 真知		
			森永 洋一				中里 正也				
			薬理学		志保 正樹			柳野 豊	岩本 泰司		
		薬理学	櫻井 幸				生化学	島原 隆		岩山 大	
		医療薬学*	三浦 昌樹				遺伝情報学		高橋 悠輔		
		動物薬理学*	奥野 文彦				薬物治療学*	伊藤 康			
			横田 幸之				生体防衛学*	若手 誠	大岡 福治		
	健康・高齢者医療	生薬学	橋本 敏史	橋本 明美	吉川 和子	分子生物学*	高橋 宏	岩神 寛仁			
		薬生化学	堀野 真一	角 大祐		代謝学*	徳中 忠一		栗田 拓朗		
		薬生生物学	久保 政寿			医薬薬学*	三宮 昌樹				
		公衆衛生学	鈴木 良也				橋田 ひとみ				
		薬生薬学*	野地 裕芳	白内							
	医薬品開発・品質管理	天然物化学	富口 隆規		堂上 英和	中間試法ラボ棟・薬品調製ラボ					
		反応有機化学	真田 渉人		加久 裕人						
		天然薬物学	豊田 正夫		江角 潤之						
		細胞生物学		野路 龍昭							
		薬理学		藤石 信之							
		機能分子化学	今田 洋	山本 博文							
		薬化学	浅井 義祐	長島 史裕	伊藤 卓也						
		結構形化学		井上 正久							
		薬生生物学		大島 隆吉							
		物産生理学*	宗 時宗								
		解析化学*	山口健太郎		日藤 正彦						
		有機化学*		宮本 昌貴							
		神経科学*		高木 貴志							
		薬理学*	小西 史朗		栗生博彦						
		生薬学*	吉丸 博史								
		生薬化学*	高橋 知子								
物理化学*	庄松 敬司		橋本 正二								
			白畑 孝司								
生薬・天然物化学*	大田 洋										
生薬化学*	丸口 徳晃	藤島 利江									

主要諸元

主要機器リスト

中央機器室

香川薬学部研究棟2階にもうけられた生物系、化学系それぞれの分野に分けられた共通機器室には下表の様な主要機器が設置されており、常に研究のために使用することが可能になっています。

生物系

一般名	装置名
インフラレッドイメージング	Odessey L1-COR
表面プラズモン共鳴装置	Biacore3000
質量分析装置 (MS)	AXIMA-QIT/Tof
質量分析装置 (MS)	AXIMA-CFR+
二次元マイクロマトグラフスポットティングシステム	2D-HPLC/AccuSpot
蛍光イメージングスキャナー	Molecular Image FX
個体イメージングシステム	IVIS 50
共焦点レーザースキャン顕微鏡	LSM 510
セルソーター	FACS Aria
フローサイトメーター	FACS Canto
DNAシーケンサー	3130
DNAシーケンサー	3131XL
リアルタイムPCR	Model 7500
DNAマクロアレイ	Fluidics Station 450
マイクロインジェクション	Injection NI 2
マイクロダイセクター	TransferMan Nk2
遺伝子組み換え実験室	封じ込めレベル P3

化学系

一般名	装置名
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE700
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE400
核磁気共鳴装置 (NMR)	AVANCE400
核磁気共鳴装置 (NMR)	UNITY INOVA500
核磁気共鳴装置 (NMR)	JNM-ECX400

一般名	装置名
質量分析装置 (MS)	APEXQ-94e
質量分析装置 (MS)	JMS-700
質量分析装置 (MS)	JMS-600
単結晶X線構造解析装置 (SCD)	SMART APEXII
単結晶X線構造解析装置 (SCD)	SMART 1000
単結晶X線構造解析装置 (SCD)	AFC-7R
単結晶X線構造解析装置 (SCD)	D8 VENTURE ULTRA
フーリエ変換赤外分光光度計 (FT-IR)	FT-IR 6300
可視紫外分光光度計 (UV)	V-560
蛍光分光光度計	FP-6500
円二色性分散計 (CD)	J-820
旋光計	P-1030
元素分析	CHNS/O 2400
示差走査熱量測定装置 (DSC)	DSC822
電子常磁性共鳴装置 (EPR)	E500-8/2.7

講座別

- | | |
|--|--|
| <p>1 <u>生薬・天然物化学講座</u>
超高性能液体クロマトグラフ質量分析計システム (UPLC/Q-ToF MS)</p> <p>2 <u>解析化学講座</u>
ESI-, CSI-TOF型質量分析計(ACCU TOFF LT-100改 JEOL社製)
MALDI-TOF型質量分析計(M@LDI micromass社製)
FT IRReact (IR 4000 Mettler Toledo社製)</p> <p>3 <u>有機物理化学講座</u>
CD (円偏光二色性) スペクトル装置(日本分光 J-820)
円偏光照射装置(日本分光)
超高压反応装置(光高压機器 HR15-B3)
高出力レーザー発生装置(Spectra-Physics LAB-150)
超臨界流体システム (日本分光)</p> <p>4 <u>薬事科学講座</u>
PerkinElmer製 FT-IRシステム (Spectrum One)</p> | <p>H本分析工業製リサイクル分取HPLC (LC-9204)
核酸自動分析装置(NA-2000)</p> <p>5 <u>医薬化学講座</u>
質量分析装置 ESI-TOF MS (Bruker micrOTOF)</p> <p>6 <u>生体防御学講座</u>
フローサイトメーター (BD FACSCalibur)</p> <p>7 <u>薬物治療学講座</u>
核磁気共鳴装置 (MRI) (1.5T MRmini SR)
共焦点レーザー共通型顕微鏡 (FV10-ASW)</p> <p>8 <u>薬理学講座</u>
分子間相互作用解析装置 (アフィニックス)
64ch細胞外電位記録システム (正立蛍光顕微鏡付) (アルファメッドサイエンス&オリンパス)
循環動態測定システム (日本光電)</p> <p>9 <u>機能生物学講座</u>
倒立型蛍光顕微鏡・画像解析システム
OLYMPUS IX71 (倒立型蛍光顕微鏡)</p> |
|--|--|

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

DP71 (顕微鏡デジタルカメラ)

MetaMorph Ver. 6.3r1 (画像解析ソフト)

落射蛍光システム

OLYMPUS BX51 (正立型蛍光顕微鏡)

DP70 (顕微鏡デジタルカメラ)

1 0 生理化学講座

インキュベーションイメージングシステム

(OLYMPUS; LCV100-C-SP)

エルトリエーション遠心分離システム (Avanti

HP-26XP/E; BECKMAN)

1 1 分子生物学講座

DNAシンセサイザー (POLYGEN)

マルチラベルプレートリーダー (BERTHOLD, Mithras

LB940-LF)

蛍光顕微鏡 (KEYENCE, BZ-8000)

リアルタイムPCR (ABI, 7500 RealTime PCR system)

γ リアクター (四国計測工業株式会社、SMW-087)

1 2 衛生薬学講座

全自動細胞解析装置 (Cytomics FC500)

1 3 生物物理学講座

学習行動実験評価システム (瞬目反射, 協調運動)

筋電位測定装置 (AB-611J)

電気刺激発生装置 (MASTER-8cp)

聴性脳幹反応ABR測定装置

ローターロッド (47600)

トレッドミル (LE8708)

行動・神経活動同時記録システム (空間学習)

ビデオ上方行動解析システム (F-TopScan-HSET)

赤外線ハイスピード撮影録画システム

生体電位2chテレメトリー

16ch×2 マルチシングルユニットシステム

1 4 病態生理学講座

多光子共焦点レーザー顕微鏡 (Olympus FV-1000)

共焦点レーザー顕微鏡 (Carl Zeiss LSM-510)

脳スライズパッチクランプ記録装置 (HEKA EPC-8, Axon MultiClamp700Bほか)

1 5 薬物動態学講座

高速液体クロマトグラフ質量分析計 (Applied Biosystems; 3200 Q Trap LC/MS/MS System)

倒立型蛍光顕微鏡(Carl Zeiss; Axio Observer.D1)

1 6 神経科学研究所

分光タイプ共焦点レーザー顕微鏡 (オリンパス

FV1000)

Laser capture microdissection (LCM) 顕微鏡 (Carl Zeiss,

PALM MBIV Micro dissection System)

施設面積

	実習棟	研究棟	模擬薬局
建面積	857	1,322	—
延床面積	4,285	10,103	893
	講義棟	図書館	薬品倉庫
建面積	3,022	2,091	52
延床面積	13,074	12,935	52

	薬用植物園
建面積	137
土地面積	2,222

講義棟の延床面積に、模擬薬局の延床面積が含まれている (単位: m²)

図書館 (リサーチ アンド メディア ライブラリー)

蔵書数 (うち香川薬学部分)	購読雑誌数
331,951 冊 (14,074) (視聴覚資料: 987)	和雑誌: 230 洋雑誌: 60

1) 2014年3月31日現在 登録数

職員数

(2014年5月1日現在)

教授	准教授	講師	助教・助手	実験助手	小計	事務職員	合計
21	8	7	15・2	0	51	1	52

客員教授	特任教授	特任准教授	特任講師	非常勤職等
1	1	0	1	11

学生数

(2014年5月1日現在)

学部	香川薬学部							大学院	香川薬学研究科				薬学研究科			
									創薬科学専攻				薬学専攻			
									後期課程				博士課程			
年次	1年	2年	3年	4年	5年	6年	計	年次	1年	2年	3年	計	1年	2年	3年	計
定員	90	90	90	110	110	110	610	定員	—	—	—	0	6	6	6	18
現員	107	79	68	53	55	130	498	現員	—	—	1	1	2	3	5	10
													(香1)	(香1)	(香1)	3

学部学生: 定員・現員は共に上段が薬学科(6年制)、下段が薬科学科(4年制)/大学院・薬学研究科の現員は上段が総数 (下段が香川薬の内数)

外部資金獲得状況

(2014年12月31日現在)

●文部科学省，日本学術振興会

科学研究費助成事業

研究種目	件数	直接経費	間接経費
新学術領域研究	1	¥ 3,300,000	¥ 990,000
基盤研究 (A)	1	¥ 800,000	¥ 240,000
基盤研究 (B)	3	¥ 8,700,000	¥ 2,610,000
基盤研究 (C)	16	¥ 14,784,131	¥ 4,435,239
若手研究 (B)	6	¥ 7,700,000	¥ 2,310,000
特別研究員奨励費	2	¥ 2,400,000	¥ 360,000
計	29	¥ 37,684,131	¥ 10,945,239

ひらめき☆ときめきサイエンス

1	¥ 403,000
---	-----------

●その他

教育研究助成金

奨学寄付金

件数	直接経費	間接経費
7	¥ 8,227,000	¥ 1,653,000
1	¥ 7,200,000	

	件数	直接経費	間接経費
計	38	¥ 53,514,131	¥ 12,598,239
総計		¥ 66,112,370	

II. 各講座の教育・研究概況



教育分野

物理化学講座

Laboratory of Physical Chemistry

教員とスタッフ

教授	伊藤 悦朗
着任年月日	2013年4月1日(機能生物学講座から異動)
准教授	岸本 泰司
着任年月日	2013年4月1日(生物物理学講座から異動)
講師	植木 正二
着任年月日	2013年4月1日(薬学教育講座から異動)
研究補佐員	山岸 美貴
研究補佐員	森川 美佳
研究補佐員	兼田 麦穂
研究補佐員	山下 真奈美

教育の概要

担当科目：大学院医療統計学特論(伊藤悦朗、医療薬学講座・飯原なおみ先生との共同開講)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品の添付文書には有効率や副作用発現率、相対リスク減少率、絶対リスク減少率、オッズ比など、その薬物治療の有効性や安全性を示す数値が掲載されている。この授業では、それらの数値を無批判に受け入れるのではなく、その根拠となる臨床試験の実験デザイン、症例数、対象患者集団の特性を吟味し、数値の信頼性や患者への適用性を学習することを目標とした。授業内容を理解した上で、自ら研究をデザインできるようになることで、本目標の妥当性が確認できる。
- 2) 目的達成状況：目標は達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：目標を達成するために、受講生である社会人大学院生の都合に合わせた授業日程を考えた。
- 4) 教えるために使った時間：正規の15回分の授業を行った。

担当科目：物理学AおよびB(一般総合科目)(伊藤悦朗、岸本泰司、植木正二)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：新入生が物理系薬学の専門講義にスムーズに移行できるようにするために、高校から大学初年度レベルの物理学の知識を履修することを目標とした。1年生の前期に開講した。
- 2) 目的達成状況：目標は達成できた。目標を達成するために、下に記すように莫大な時間を費やし、大変な努力をした。しかし、高校までの教育レベルの低さ(ゆとり教育等)には大きな問題があり、逆に言えばわれわれ大学の教員は、そのような国の失策を甘んじて受け入れ、学部1年生の段階でその負の遺産を徹底的に改善するためのシステムを確立しなけ

ればならないと考えている。すなわち、以前から入学前(高校3年生)の時点においても、われわれ大学教員は入学予定者に対して指導(入学前教育)を行う必要があると感じており、実際に香川薬学部では入学前教育が積極的に実施されている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年生第1クォーターで物理学Aを1年生第2クォーターでBを開講して、それらを有機的につなげた。数学の基礎知識が不足している学生が多く見られたので、その改善にも莫大な努力をした。つまり多くの時間を費やして補講した。高校で物理学を履修してきた学生に対しても、その満足度を上げてもらうために補講した。また、中間試験の実施などで気を引き締めてもらった。

4) 教えるために使った時間：正規の15回分の授業×2科目を行った。

担当科目：物理化学1(岸本泰司)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品の物理的性質を理解するためには、物理化学的な思考・取り扱いは非常に重要である。本講義では、前期の物理学で学んだ基礎的な数学的・物理学的概念を発展・適用し、熱力学、化学平衡、相平衡の理解に導くことを目的とした。
- 2) 目的達成状況：おおむね達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：基本の原理や概念を理解してもらうことを大事にした。毎回、動画や映像を使用して、視覚的・直感的な理解を促した。また、パワーポイントを主に使用して講義を行ったが、毎回まとめの資料を印刷し配布した。また、講義の最重点項目を理解しているかどうか、毎回、小試験を行い、答えは採点の上次回の講義開始前に学生に返却した(特に国家試験の問題に早くからなじませるために、国家試験過去問題を利用した)。これにより、学生が講義のポイントを聞き逃さないようする意識が高まると同時に、教師側としては各学生がどの程度講義のポイントを理解しているかを把握できるメリットがある。学生全体の成績が悪いケースでは、その回の講義内容自体に問題があったと判断し、次回の講義で補足説明をするように心がけた。また、不正解の割合があまりに悪い学生に対しては、補習を実施し、当該学生の状況をチューターへ連絡する判断の一助とした。
- 4) 教えるために使った時間：教えるために使った時間：週1回、半期15時間に加え、補講を数回行った。さらに相当程度、マンツーマンでの指導を行った。また、今年度よりは、毎回数十問の宿題を課し、次回の講義前に解答解説を配布した。資料作成には、講義毎に数日の労力をかけた。

物理化学講座

担当科目：物理化学2（植木正二）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：物理化学1で学習した「平衡」の復習、溶液の束一的性質および反応速度論の習得。現象の経時変化を考える上で特に重要な概念である。
- 2) 目的達成状況：概ね達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：毎講義でホームワークを課し、翌週講義で詳細な解説を行った。講義では、出来るだけ平易で具体的な説明を心がけた。
- 4) 教えるために使った時間：講義の準備、課題作成と採点等に数日/講義を使った。

担当科目：生物物理学1（岸本泰司）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：生物物理学は、生命システムを物理学と物理化学を用いて理解しようとする学問領域である。生物物理学の対象は、分子スケールから1個体、生態系に至るまで全階層の生物学的組織におよんでいる。本講義の前半ではこの生物物理学の基礎となる緩衝液および電解質溶液の理論と、電気化学の話題を中心に解説し、問題演習を行う。後半では物理製剤学などの医療薬学分野を学ぶ上で重要となる「界面、コロイド分散系」「粘度、輸送系」「ホルモン、オータコイド」の概念・関連する諸現象、およびこれら概念・現象の理解に必要な科学的原理について理解してもらうことを目標とした。
 - 2) 目的達成状況：本試験でも平均点で7割以上が得られ、概ねよく理解してもらえた。91名5名のみが再試験対象であった。
 - 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：授業は割愛しても、基本の原理や概念を理解してもらうことを大事にした。また、パワーポイントと板書を併用して講義を行ったが、毎回まとめの資料を印刷し配布した。また、講義の最重要項目を理解しているかどうか、毎回、小試験を行い、答えは採点の上次の講義開始前に学生に返却した。この小試験は、受講学生を5グループに分け、グループ同士では教えあって良いという条件で行い、さらに採点結果をグループごとにランキングを発表するようにした。これにより、学生が連帯感をもってお互い教え合いながら、さらに講義のポイントを聞き逃さないようする意識が高まると同時に、教師側としては各学生がどの程度講義のポイントを理解しているかを把握できるメリットが得られた。
- なお、学生全体の成績が悪いケースでは、その回の講義内容自体に問題があったと判断し、次回の講義で補足説明をするように心がけた。また、今年度よりは、毎回数十問の宿題を課し、次回の講義前に解答解説を配布した。
- 4) 教えるために使った時間：週1回、半期15時間に加え、補講を1回行った。さらに相当程度、マンツーマンでの指導を行った。資料作成には、講義毎に数日の労力をかけた。

担当科目：放射線科学（植木正二）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬学・医学分野で不可欠な放射線、放射性同位体に対し、物理的・化学的基礎、医学・

薬学への応用、生体への影響について学習。

- 2) 目的達成状況：概ね達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：毎講義でホームワークを課し、翌講義で詳細な解説を行った。講義では、出来るだけ平易で具体的な説明を心がけた。
- 4) 教えるために使った時間：講義の準備、課題作成と採点等に数日/講義を使った。

担当科目：生物統計学（伊藤悦朗）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：基本的な生物統計学の手法を学び、それがどのように臨床で応用されているかを理解することを目標とした。また、疫学についても範囲に入れた。
- 2) 目的達成状況：目標は達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：現在はコンピュータソフトウェアが発達しているため、データの解釈さえ正確にできれば、あとはコンピュータの使い方だけが問題となる。そこで実際の授業にも、PCルームのパソコンを利用し、ソフトウェアを駆使して統計学の勉強に励んでもらった。
- 4) 教えるために使った時間：正規の15回分の授業を行った。

担当科目：事前学習（伊藤悦朗、岸本泰司、植木正二）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：病院・薬局の実務実習を円滑に行うために、調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師職務に必要な基本的知識、技能、態度を習得する必要がある。そこで、講義、演習、SGD、ロールプレイ及び調剤実習を行った。
- 2) 目的達成状況：目標は達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：SGDやロールプレイへの積極的な参加を促すように努めた。
- 4) 教えるために使った時間：オムニバス形式で各教員が3時間担当した。

担当科目：病院実習ならびに薬局実習（伊藤悦朗、岸本泰司、植木正二）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：病院薬剤師の業務と責任を理解し、チーム医療に参画できるようになるために、調剤および製剤、服薬指導などの薬剤師業務に関する基本的知識、技能、態度を修得することを目標とする。また、薬局の社会的役割と責任を理解し、地域医療に参画できるようになるために、保険調剤、医薬品などの供給・管理、情報提供、健康相談、医療機関や地域との関わりについての基本的な知識、技能、態度を修得することを目標とする。
- 2) 目的達成状況：薬学科（6年制）出身者として必要とされる知識や技能を、実務を通して、すべて修得させた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：各教員に振り分けられた5年生、ならびに講座配属されている5年生に対して、実務実習がスムーズに進むように、指導薬剤師との間で教育内容の進捗状況を調整した。
- 4) 教えるために使った時間：病院または薬局に都合3回訪



問した。また月に1回、講座の5年生には集まってもらい情報交換した。

担当科目：生物実習（岸本泰司、伊藤悦朗）

1) 教育達成目標とその妥当性：生化学・生理学実験を通して実験機器の取り扱い、生体のメカニズム、レポート作成法について学習する。モル濃度の計算や緩衝液の理論などから溶液の基本的性質を理解し、実際の生理食塩水の調製を行うことで、種々の実験器具・測定装置の用途や使用法を学ぶ。また、モデル細胞を用いた実験と講義から、細胞膜の性質を理解する。さらに、一連の実験を通して、数値データの取り扱い、客観的な図表の作成、論理的な文章（レポート）作成ができるようすることを目的とした。

2) 目的達成状況：おおむね達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：実験生物や実験機器の取り扱いについて、できるだけきめ細やかに個人指導を行った。また、ただ手を動かすだけではなく、なぜこのような実験を行う必要があるのか、その目的意識の自覚化を促進するようにした。

4) 教えるために使った時間：一日2時間分を2週間ほぼ毎日集中して開講した。実習の都合上、終了時間が延長になることも多くあった。

担当科目：化学実習（植木正二）

1) 教育達成目標とその妥当性：薬学において基盤となる化学について、実習を通じて学ぶ。

2) 目的達成状況：達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：実験前の説明では、実験の意味、意義および注意点を中心に説明した。実験後にも説明を行い、観察した現象、得られたデータの解釈について詳細に解説した。

4) 教えるために使った時間：実習は3～4時間/回で、毎回の準備にも前日・当日合わせて1～2時間程度使用した。

担当科目：特別実習（伊藤悦朗、岸本泰司、植木正二）

1) 教育達成目標とその妥当性：これまでの講義や実習で修得してきた知識と技能を、自ら考えて手を動かすことによって活用・応用できるようになるために、教員やスタッフ全員が関わって指導する、いわば「卒業研究」である。夏休み、冬休み、春休みの期間を重点的に活用して、指導を行った。

2) 目的達成状況：科学の奥深さを各自の研究テーマの中で実体験するとともに、薬学部出身者として必要とされる知識や技能を、研究の過程で修得した。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：講座配属された3年生以上の学生を、教員とスタッフに振り分けて、一緒に実験を行った。薬学部3・4年生は講義・実習・試験が多すぎるため、なかなか思うように時間が取れないこともあった。

4) 教えるために使った時間：昼夜問わず、休みの日も関係なく本実習は進められた。

担当科目：総合薬学演習（伊藤悦朗、岸本泰司、植木正二）

1) 教育達成目標とその妥当性：薬剤師国家試験の対策講義として開講され、前期は「基礎薬学」を、後期は「基礎薬学」から「医療薬学」までを通して学ぶことが目標である。とくに前期は、午前中が講義で午後は演習という形式を用いて、学習効果を上げることを狙っている。

2) 目的達成状況：国家試験に必要な内容は一通り教えることができた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：授業回数が多すぎて、授業や演習試験の復習の時間が十分に取れず、学生は自分の頭の中を整理できていないように思われる。国家試験の問題の中には、過去に出題された問題とよく似たものが出題されることがあり、復習は重要である。今後の改善が望まれる。

4) 教えるために使った時間：オムニバス形式。

担当科目：卒業実習（伊藤悦朗、岸本泰司、植木正二）

1) 教育達成目標とその妥当性：薬剤師国家試験の対策講義として開講され、前期は「基礎薬学」を、後期は「基礎薬学」から「医療薬学」までを通して学ぶことが目標である。とくに前期は、午前中が講義で午後は演習という形式を用いて、学習効果を上げることを狙っている。

2) 目的達成状況：国家試験に必要な内容は一通り教えることができた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：授業回数が多すぎて、授業や演習試験の復習の時間が十分に取れず、学生は自分の頭の中を整理できていないように思われる。国家試験の問題の中には、過去に出題された問題とよく似たものが出題されることがあり、復習は重要である。今後の改善が望まれる。

4) 教えるために使った時間：オムニバス形式。

担当科目：保健福祉学部・臨床工学科配当の解剖学Ⅰならびに診療放射線学科配当の解剖学（伊藤悦朗）

1) 教育達成目標とその妥当性：個としての生体の巨視的構造を系統的解剖学で包括的に学び、さらには、局所解剖学（頭部、胸部、上腹部、下肢部、四肢）を学ぶことにより、統合された全体の構造における局所構造の役割を理解することが重要である。特に、生命維持管理装置の構造と機能に密接に関連する循環器系、呼吸器系、泌尿器系の構造については詳細に学ぶことを目標とした。

2) 目的達成状況：目標は達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年生後期の開講であったが、高校で生物学を履修していない、ならびに1年前期の時点で生物学の講義が無い、などの理由から、かなり初歩的な生物学の知見から教える必要があった。それでも、最低限、国家試験レベルまでの知識を得てもらうようにした。さらには中間試験の実施などで気を引き締めてもらった。

4) 教えるために使った時間：正規の15回分の授業を行った。

管理・運営に係ること

委員会など

1. 伊藤悦朗 予算委員会委員長、初年次教育委員会委員長、センター試験学部担当者、全学外部資金獲得プロジェクト学部担当者。
2. 岸本泰司 国試対策委員会委員、OSCE 委員会委員、教職課程委員会学部担当者、CBT 委員会委員、四国全薬学部連携・物理 FD 委員会委員、薬学教育協議会・物理化学系教科担当者、第 99 回薬剤師国家試験問題検討委員会「物理・化学・生物」部会委員
3. 植木正二 国試対策委員会委員、就職委員会委員、入試委員会委員、放射薬学教科担当委員。

オープンキャンパス

1. 伊藤悦朗 オープンキャンパスの体験学習担当。
2. 岸本泰司 オープンキャンパスの体験学習担当。
3. 植木正二 オープンキャンパスの体験学習担当。

高校訪問による分野別ガイダンス、出張講義、ならびに高校生や高校教員の外部研修の受け入れ

1. 伊藤悦朗 多数。



教育分野

解析化学講座

Laboratory of Analytical Chemistry

教員

教授 山口健太郎 着任年月日：2004年4月1日
最終学歴：1975年3月電気通信大学卒業。薬学博士（東京大学）
前職：千葉大学准教授

講師 川幡正俊 着任年月日：2006年4月1日
最終学歴：2006年3月徳島文理大学大学院博士課程修了。博士（薬学）
千葉大学大学院医学薬学府総合薬品科学専攻出身

助教 駒川晋輔 着任年月日：2013年7月1日
最終学歴：2009年3月東京理科大学大学院理学研究科学専攻博士後期課程修了。理学（博士）

研究補助員 山下夏子 着任年月日：2007年3月1日
最終学歴：2001年1月米国メリーランド州立タウソン大学卒業

研究補助員 弘瀬由香里 着任年月日：2014年12月1日
最終学歴：2002年3月横浜市立大学卒業

教育の概要

分析化学1：川幡正俊

到達目標：今日の医薬品分析は様々であり、その技術体系も多岐にわたっている。これらの分析技術のうち、分析化学の基礎、基本的な定量分析の他、分光機器分析について学び、基本的な薬品分析法についてその概要を理解する。

方策：分析は実際に実験をしないとイメージしにくい分野であるが、講義では装置写真やスペクトル例を例示する工夫をした。毎回の小テストおよび講義時間内の問題演習により、知識の定着を促した。中間テストを実施し、理解度を確認させた。大教室であったので、パワーポイントとプリント配布での解説が中心になった。

達成度：小テスト得点率はおおむね良く、復習と知識定着ができていていると考えられる。中間テスト結果は、学生学力分布が広すぎるため、対策が必要。

分析化学2：山口健太郎

物質の性質は、構成要素である原子や分子の配置に関連づけて考えると理解し易い。これは、原子の配列と状態、およびお互いの結合形式に深く関係しているからである。また、原子配列は結合の特性に大きく影響されや

すく、特に明確な方向性を持つ共有結合は分子の構造に関係している。原子の配列の観測、決定に基づく分子構造解析の手段として種々の物理分析的手法が生み出されてきたが、これらの基礎となる分光学についての理解が重要である。一方、分子の構造に大きく関わる事象として対称性がある。これは自然科学にとどまらずほとんどすべての領域に見出すことができる普遍的性質の一つで講義目的あり、分子構造の理解にとっても特に重要である。分析化学2では、前半に分光学の基礎的事項およびこれに基づく分析法について述べた。さらに、後半では分子構造に関連の深い対称性について、結晶構造を含めて論じた。

分析化学3：山口健太郎

物理分析手法はNMR、X線解析および質量分析等の先端機器分析を中心に発展し、現在では複雑な生体分子の分析に欠かすことが出来ない。分析化学3ではこれら大型機器分析による生体分子の分析に焦点を絞り、試料調整や具体的な測定手順、および解析結果の解釈についての詳細を理解できるよう授業を進めた。また、薬学領域における大型機器を用いた生体分析について系統的に理解を深めることにより、種類の異なる構造解析システムを横断的に連結した新しい方法論を展開した。

分子計算化学：山口健太郎、川幡正俊

到達目標：理論化学に基づくコンピュータを利用して行う種々の化学現象のシミュレーションは、薬品分子設計や実験事実の検証においても重要なツールとして認識されている。講義では、理論的背景と実習を通じて計算化学を理解する。

方策：量子化学を広く浅く扱うため、プリントを作成して要点がつかめるようにした。最後に講義内容に関するレポートを課し、理解を深めてもらった。

達成度：計算化学の薬学への実践には、実習や応用例の解説の時間を増やす必要があると考えられる。

有機化合物構造決定法：山口健太郎、川幡正俊

到達目標：有機化合物の構造決定には、様々な装置による分析が必要である。そこで元素分析、NMR、質量分析、紫外吸収および赤外吸収の各スペクトルデータから、有機化合物の構造を決定するために必要な知識を学ぶ。また習得した知識をもとに、構造決定の演習を行い、

理解を深める。

方策：演習用プリントを配布して、黒板で学生と共に解きながら解説した。各分光法の詳細の講義も実施した。

達成度：各種スペクトルの見方、および総合的に分子構造を決定する方法を、数多くの演習から習得できたと考えられる。実習や群論を利用したスペクトルの解釈を試みたい。

管理・運営に係ること

山口：入学前教育委員会委員長

山口：大学院委員会委員長、

山口：機器・設備管理委員会委員長

山口：中央機器室管理委員会委員長

山口：防災委員会委員長 他



教育分野

有機化学講座

Laboratory of Organic Chemistry

教員

准教授 富永昌英 着任年月日：2005年4月1日

最終学歴：2000年3月東京大学大学院博士課程 単位取得満期退学。同年5月博士（工学）

前職：東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻 助手

教育の概要

担当科目：有機化学1、有機化学2、反応有機化学、物理化学実習（解析化学講座と分担）

担当科目：有機化学1（二年前期）

到達目標：生体は有機化合物によって成り立っており、それらの変化によって生命が維持されていることを理解するための基礎として、有機化学の基本的な理論、有機化合物の構造とその表記法、アルケン・アルキン化合物、ハロアルカン、アルコール・エーテル類の性質と反応について学ぶ。有機化学が薬学における他の多くの科目に関連していることを認識し、その理解に必要な有機化学の基礎を習得する。

目的達成状況：CBT対策に対する導入において、多くの学生の理解度が高くなっているように見受けられる。ここ数年の中で成績は良好であり、内容の習熟度も高かった。

方策：講義、演習、質問時間を組み合わせ、学生の理解度を把握するようにした。またそれに応じた速度で講義を行った。宿題と演習において、CBTから国家試験レベルまでの選択・記述問題を中心に行った。

教えるために使った時間：1講義準備に3時間、演習作成に3時間、質問時間は火・金曜日の講義後の午後に集中する傾向にあり、平均して一人15分くらいの時間を使っている。

担当科目：有機化学2（二年前期）

到達目標：生体は有機化合物によって成り立っており、それらの変化によって生命が維持されていることを理解するための基礎として、芳香族化合物、アミン誘導体、カルボニル化合物の構造とその反応性について学ぶ。有機化学が薬学における他の多くの科目に関連していることを認識し、その理解に必要な有機化学の基礎を習得する。

目的達成状況：CBT対策に対する導入において、多くの学生の理解度が高くなっているように見受けられる。ここ数年の中で成績は良好であり、内容の習熟度も高かった。

方策：講義、演習、質問時間を組み合わせ、学生の理解度を把握するようにした。またそれに応じた速度で講義を行った。宿題と演習において、CBTから国家試験レベルまでの選択・記述問題を中心に行った。

教えるために使った時間：1講義準備に3時間、演習作成に3時間、質問時間は火・金曜日の講義後の午後に集中する傾向にあり、平均して一人15分くらいの時間を使っている。

担当科目：反応有機化学（三年前期）

到達目標：有機化学が薬学における他の多くの科目に関連していることを認識し、基礎有機化学1・2、有機化学1・2・3で習得した有機化学の基礎を用いて、より発展的な内容の理解を目標とする。

目的達成状況：1・2学年での有機化学に関する内容を確認することができ、CBT前に有機化学の苦手意識を払拭することができた学生が多数であった。全体的に難易度の高い項目の習熟度がやや低かったように思われる。また、複合問題も今後、演習の時間を増やす必要があると思われる。

方策：講義、演習、質問時間を組み合わせ、学生の理解度に応じた速度で講義を行った。宿題と演習においては、国家試験レベルの選択・記述問題を中心に行った。

教えるために使った時間：1講義準備に3時間、演習作成に3時間、質問時間は水曜日の講義後の午後に集中する傾向にあり、平均して一人15分くらいの時間を使っている。

担当科目：物理化学実習（二年後期）

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

目的達成状況：レポートやスペクトル演習・発表を通して、実習の各項目の理解度・習熟度は例年に比較して高かった。

方策：体感的学習に重点を置いて少人数にグループ化し、研究レベルで用いる最新の分析機器の利用を積極的に行った。化合物の合成からスペクトル測定および構造解析まで、またPCを用いた計算化学やプレゼンテーション作成について、一人一人が実際に体験できるよう、設備の準備および実習プログラムの構成を行った。

教えるために使った時間：1実習準備に約5時間、質問時間は実習終了後に集中する傾向にあり、平均して一人15～30分くらいの時間を使っている。

管理・運営に係ること

富永：入試委員、大学院委員、CBT委員



教育分野

医薬化学講座

Laboratory of Medicinal Chemistry

教員

教授 丸山 徳見

最終学歴：大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程修了

前職名：九州保健福祉大学薬学部 教授

薬学博士，薬剤師

准教授 藤島 利江

博士（薬学）

教育の概要

担当科目：基礎有機化学1（1年後期 薬学科：必修、丸山徳見）、基礎有機化学2（1年後期、薬学科：選択、丸山徳見）

薬学の基礎として、まず、基礎有機化学1で有機化学の基本的な理論、性質と各種の反応の基礎について講義した。工夫した点は、「なぜ反応が起こるのか？」を理解することに重点を置くため、主としてルイス構造式を用いた資料を配布し、活用したことである。また、基礎有機化学2では、基礎有機化学1で学んだ反応理論をもとに、官能基の性質と反応を学び、医薬品の溶解性、品質確保のための試験、代謝、配合変化等の有機化学的基礎について、実例をあげて身につけることに重点を置いた。これにより、オクテット則、分極、共鳴などを基礎に、基本的な反応が説明できるようになり、薬剤学、衛生化学等の化学的基礎を習得させた。

担当科目：放射線衛生学（保健福祉学部診療放射線学科3年前期、選択、丸山徳見）

衛生学は、健康の維持と向上を目的とする学問であるが、中でも人間環境における放射線は、健康の維持に大きな影響を及ぼす他、検査目的で電磁波や粒子線を用いることから、患者が医療被曝、放射線技師は職業被曝に曝される。放射線衛生学は、管理されていない放射線のみならず、管理されている放射線の公衆への影響と防護を学習する。また、自然放射線や生活用品による被曝、医療被曝、放射線の身体的影響や遺伝的影響、確率的影響を評価するための等価線量や実効線量や国際放射線防護委員会勧告と診療放射線技師法等のわが国の法令を説明できるという目標を達成した。

担当科目：医薬化学（藤島）

1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品の開発過程および医薬品(作用薬)の作用機序の概略を有機化学的視点から概説し、生体と医薬品との相互作用の基本的知識を修得する。さらに、国家試験に必要と考えられる基本骨格の名称と代表的な薬理

作用を論述する。

2) 目的達成状況：試験結果から判断したい。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：板書に努めた。さらに、重要点を繰り返すように努める。

4) 教えるために使った時間：1講義約10時間(プリント、web test 作成時間も含む)

5) その他：次年度に控えた CBT に備え、形式に慣れてもらうため、web test を毎回 upload して自由に学習できるようにした。アクセスは1回の web test あたり10名ほどであった。問題・解説も印刷して配布した。当初の意図に反し、web test よりも配付プリントで取り組む学生が圧倒的に多かった。

担当科目：医薬化学2（藤島）

1) 教育達成目標とその妥当性：生体分子の機能と医薬品の作用を化学構造と関連づけて理解するため、生体成分の基本構造とその化学的性質に関する基本的知識を修得する。また、医薬品の作用を化学構造と関連づけて理解するため、医薬品に含まれる代表的な化学構造単位とその性質に関する基本的知識を修得する。

2) 目的達成状況：講義・web test 成績から判断すると学生は非常に刺激を受けており、科目としての目標は達成したと考えられる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：板書に努め、重要点を繰り返し、繰り返し説明する。

4) 教えるために使った時間：約10時間(プリント作成時間も含む)

5) その他：教科書の内容では、理解が困難と考えられるところがあるので、プリントを用意し、学生の理解を助ける。

担当科目：有機化学3（藤島）

1) 教育達成目標とその妥当性：生体を構成する分子、生理活性を持つ分子など、生体関連物質としての有機化合物のはたらきを、立体構造、及び官能基の特性から理解する。有機化学1~2で学んだ事項の復習、及び CBT や薬剤師国家試験に向けた演習。

2) 目的達成状況：試験結果、小テストやアンケートより判定すると、概ね達成したと考えられる。有機化学に関して、学生の学力や取り組み姿勢にばらつきがあるため、講義内容を最適なレベルに設定することは難しいと感じている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年次使用のブラウン基本有機化学を使用し、CBT や薬剤師国家試験を用いた実践的形式に加え、有機化学反応における電子対の動きを矢印で示すことができるかどうか試験する小テストを適宜行った。昨年度に初めて取り入れた中間試験は、学生の習熟度と負担を考慮し、今年度は行わなかった。一方、CBT 形式の小

テストを増やし、基礎の確認ができるようにした。

4) 教えるために使った時間：1 講義約 5 時間（プリント作成時間も含む）

担当科目：薬品合成化学（藤島）

1) 教育達成目標とその妥当性：有機化学 1～3，反応有機化学で学んだ有機化学の知識を基盤とし、基本的な分子設計から実際の有機合成手法までを学ぶ。有機合成を考える際に有効な「逆合成」という考え方を引き続いて学び、目的化合物の合成に応用できる能力を身につける。

2) 目的達成状況：講義の取り組みやレポートより判定すると、概ね達成したと考えられる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：ブラウン基本有機化学を用いた有機化学の復習からはじめ、現在の研究テーマへの応用を概説した。受講生は薬科学科のみの少人数であったので、テーマに沿って調べた結果を発表する形式の課題をレポートとして与えた。

4) 教えるために使った時間：1 講義約 8 時間（プリント作成時間も含む）

担当科目：化学実習（藤島）

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

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

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

4) 教えるために使った時間：1 実習約 10 時間（プリント作成時間も含む）

担当科目：特別実習、卒業実習、総合薬学実習（藤島）

1) 教育達成目標とその妥当性：講座配属し、講義や薬学実習で修得した知識と技能を、自ら考えて手を動かすことによって活用できるようにする。有機化学・医薬品化学を各自の研究テーマの中で実体験すると共に、薬剤師として必要とされる知識や技能を、調査研究の過程で修得する。卒業試験、薬剤師国家試験を突破できる学力を身につける。

2) 目的達成状況：基礎的な有機化学実験を通じて、有機化合物の合成法・精製法を身につけた。薬剤師国家試験対策では、演習試験や卒業試験の結果をみると、当初の目標は概ね達成されたと考えている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：夏休み、冬休み、春休み、講義や実習のない期間を重点的に活用して、指導を行った。各自の興味にしたがったテーマを選び、個人またはグループで有機化学実験を行った。また、卒業試験、薬剤師国家試験に向けた有機化学の勉強会を開催し、個別指導を行った。今後も、学生の学力レベルや特性に合わせた指導を行うとともに、学生自ら調べた結果を発表し議論する「スモールグループディスカッション」を積極的に取り入れたいと考えている。

4) 教えるために使った時間：1 実習 1 日あたり 8-10 時間

社会貢献

丸山：

- 1) 香川県薬剤師会会員
- 2) 抗ウイルス療法研究会理事

管理・運営に係ること

丸山：

香川薬学部（教務委員会委員長、広報委員）

藤島：

人権教育推進委員，物質管理委員長：実験廃棄物担当（香川薬学部），OSCE 委員（香川薬学部），CBT 委員（香川薬学部），入試委員（香川薬学部），国家試験対策委員（香川薬学部），薬学共用試験センター派遣 OSCE モニター員

その他、新聞報道等

該当事項なし



教育分野

生薬・天然物化学講座

Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry

教員

教授 代田 修 着任年月日：2013年4月1日
 香川薬学部着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：1994年3月東京薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻博士後期課程修了。博士（薬学）
 前職：国立医薬品食品衛生研究所生薬部主任研究官
 助教 安元 加奈未 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2008年5月徳島大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。博士（薬学）

教育の概要

担当科目：薬用資源学（代田）

- 【1】創薬と薬用資源の歴史的役割
- 【2】薬用資源の有用成分、有毒成分
- 【3-4】植物の形態
- 【5】植物に由来する薬用資源；光合成
- 【6-7】植物の分類と科の特徴
- 【8】薬用植物の分布、保存、栽培と育種
- 【9-10】植物バイオテクノロジー
- 【11】植物の遺伝子鑑別
- 【12】動物・鉱物に由来する薬用資源
- 【13】微生物に由来する薬用資源
- 【14】海洋生物に由来する薬用資源
- 【15】農薬、化粧品、食品添加物、サプリメント

1) 教育達成目標とその妥当性

天然資源から医薬品を開発する時、また、天然資源そのものを医薬品として用いる時に不可欠なことは、資源となる素材の本質を正しく把握することである。本講義では植物の形態を基礎知識として分類体系を学び、「種」の認識を明確にする。また、これらの資源の保存・保護の意味を学び、薬用資源の問題点と将来性を考える。本講義は、生薬学、天然物化学の基礎となる。

2) 目的達成状況

前半部分は今回から初めて担当することとなり、資料の作成などに手間取った。後半部分については前年度と同じであった。来年度からは15回の講義をバランス良く配分し直していきたい。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

講義の終わりには、その時間に講義した内容について、意見、感想、思ったことなどを書かせることで出欠を取った。

4) 教えるために使った時間

週1コマ。半期15コマ（1.5単位）。準備に1コマ当たり3,4日間掛かった。

5) その他

製本した補助資料を作成し、使用している。本講義では、高校において生物を履修してこなかった学生を含め、薬学を学ぶ上で必要な初期の知識を持たせることも兼ねている。

担当科目：生薬学（代田）

- 【1】総論Ⅰ：生薬の歴史；生薬の形態と使用部位
- 【2】総論Ⅱ：生薬の成分；生薬の特徴
- 【3】藻類、菌類、裸子植物を基原とする生薬
- 【4-8】離弁花植物を基原とする生薬
- 【9-11】合弁花植物を基原とする生薬
- 【12】単子葉植物を基原とする生薬
- 【13】動物・鉱物を由来とする生薬
- 【14】生産と流通、品質評価
- 【15】漢方薬の処方構成する生薬、その他の利用

1) 教育達成目標とその妥当性

古くから我々人類は、植物、動物、鉱物等の天然資源から病気に対する「薬」を見つけ、その知識は現代まで伝承されてきた。本講義では、日本薬局方収載生薬及びその他の医療の現場で用いられている生薬の基原、含有成分、薬効及びそれらを基にした品質評価法を解説し、薬剤師、研究者として必要な基礎的知識の習得を目指す。

2) 目的達成状況

本講義は今回から初めて担当することとなり、準備や講義の時間配分などに大変手間取った。また、学生が低学年からCBTや国家試験を念頭に置けるよう、CBT形式の演習問題や国家試験の過去問の解説も取り入れた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

代表的な生薬を講義時間に回覧した。CBTでは、写真が掲示され生薬名を答える形式の出題があることから、パワーポイントによる写真表示を活用した。

4) 教えるために使った時間

週1コマ。半期15コマ（1.5単位）。準備に1コマ当たり3,4日間掛かった。

5) その他

昨年度より担当しているが、人手不足などによる他の業務に翻弄され、講義のバージョンアップや準備に十分な時間を取ることが出来なかった。

担当科目：天然物化学（代田）

- 【1】天然物と医薬品開発
- 【2】天然物研究法
- 【3】天然物と二次代謝産物
- 【4】糖質
- 【5-6】脂肪酸とポリケタイド
- 【7-8】芳香族化合物
- 【9-11】テルペノイドとステロイド

生薬・天然物化学講座

【12-14】アルカロイドおよびその他の含窒素化合物

【15】その他の特異な天然有機化合物

1) 教育達成目標とその妥当性

生薬成分のように、植物や動物、微生物などが生産して、天然に存在する有機化合物のことを天然有機化合物（略して、天然物）といい、天然有機化合物について研究する学問を天然物化学という。天然物化学は薬用資源学、生薬学を始めとして、有機化学、機器分析学、衛生化学、生化学、薬理学など幅広い学問分野に密接に関連している。本講義では、医薬品のリード化合物などとして有用な天然有機化合物を中心に、その構造、起源、生合成、利用などについて講じている。

2) 目的達成状況

概ね達成できたと思われる。しかし、新SBOにより、講義内容の精査が今後の課題となる。

1) 教育内容面での取り組みと改善方策

講義においてはパワーポイントを使用しているが、その資料を別途用意している。また、演習問題を与え、理解しておかなければならない重要な点を確認させるように工夫している。

2) 教えるために使った時間

週1コマ。半期15コマ（1.5単位）。

5) その他

製本した補助資料を作成し、使用している。出席の確認には、演習問題を解かせて提出させることにより行っている。

また、8回目の講義以降に中間試験を実践している。

今年度は編入生の為の補講を毎週金曜日の午後に行った。

担当科目：生薬学実習（代田、安元）

【1】器具配付点検、直前講義、注意

【2-3】生薬の外部形態、内部形態

【4-5】代表的な薬用植物の観察

【6-7】常用漢方薬の体験

【8-9】生薬の確認試験

【10-11】生薬から指標成分の分離精製

【12-13】生薬の純度試験

【14-15】生薬の成分定量

【16-17】定量解析、精油定量

【18-19】未知検体の鑑別

【20】器具点検回収

1) 教育達成目標とその妥当性

漢方薬（漢方処方）を構成する生薬の外部形態、内部形態、並びに薬用植物の形態を観察することで生薬・薬用植物鑑定の基礎を養う。また、実際の漢方処方湯剤・軟膏剤の調製を体験する。そして、日本薬局方収載生薬の確認試験、純度試験、定量試験について実際に行って知識を習得する。さらに、生薬からの成分の分離・精製を通じてクロマトグラフ法の原理・手法を学ぶ。まとめとして、漢方方剤未知検体についてその構成生薬の鑑別を行う。

2) 目的達成状況

目標は達成できた。本年度より実習の名称および単位数が変更になったが、SBOに掲載されている内容および本実習の特徴となっている内容をこなすため、必要コマ数よりも時間を

かなり掛けて行った。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

自作の実習書に実習項目、生薬の詳細な資料を組み込み、局方における生薬の確認試験等の理解を促し、同時に生薬学・天然物化学の復習を行った。動画カメラを用いて操作方法を示すなど丁寧な指導を行った。

4) 教えるために使った時間

3週間、週3日、1日3コマ。半期20コマ（1単位）。項目毎のレポートの提出に対しては評価基準を明示し、丁寧な指導を行った。また、最後に筆記試験を課して記憶の定着を図った。

5) その他

不足する教員数のため、準備、後片付けなどに苦労した。

担当科目：代替医療学（代田、外部講師：大倉多美子先生）

【1】はじめに：東洋医学概論の復習

【2】漢方薬と漢方治療1

【3】漢方薬と漢方治療2

【4】漢方製剤・生薬製剤

【5】漢方薬局製剤

【6】海外における代替医療

1) 教育達成目標とその妥当性

漢方医学・漢方処方についての実践的な理解を得るために、「証」の認識手法、処方箋に基づく医療用漢方製剤の調剤、一般漢方製剤の服薬指導、薬局製剤について学習する。医療現場で用いられる漢方処方選択のスキルアップを目指して、実践的な治療体系を理解すると共に、漢方処方の構成についてより深く知識を習得することを目指した。

2) 目的達成状況

ほぼ達成できた。本講義はアドバンスト科目であり、最初の回に、東洋医学概論の復習を行い、その後日に慶應義塾大学医学部先端医科研究所の大倉多美子先生による講義を集中講義形式でおこなった。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

本講義は受講を希望する少数精鋭の学生しか受講しないため、講義中は常に対話を交えて効果的に行った。

4) 教えるために使った時間

半期6コマ（0.5単位）。

5) その他

外部講師に東京から来て頂いたが、開講スケジュールの調整に時間が掛かった。

担当科目：東洋医療薬学アドバンスト実習（代田、外部講師：山本和幸先生、大西尚子先生、眞鍋励次郎先生、香川章宏先生）

【1-4】病態と治療

【5-16】漢方薬局実習（1）

【17-28】漢方薬局実習（2）

【29-30】まとめ

1) 教育達成目標とその妥当性

漢方医学・漢方処方についての実践的な理解を得るために、「証」の認識手法、処方箋に基づく医療用漢方製剤の調剤、



外部誌上発表

[著書・訳書]

1. 代田 修 (2013) 分担執筆「最新天然物化学改訂第2版」(編集 奥田拓男) 廣川書店.
2. 代田 修 (2012) 分担執筆「パートナー天然物化学改訂第2版」(編集 海老塚豊、森田博史) 南江堂.
3. 代田 修 (2011) 分担執筆「最新生薬学改訂第2版」(編集 奥田拓男) 廣川書店.

[邦文総説・解説等]

1. 代田 修 (2014)「生薬・天然物化学の研究 -脱法ハーブ(危険ドラッグ)について-」, 香川県薬剤師会会誌 155: 58-62.
2. 代田 修 (2010)「荷電化粒子検出器(CAD): HPLCの新しい普遍的検出技術」, FFIジャーナル 215: 144-153

管理・運営に係ること

代田: 総務委員長、薬草園管理運営委員長、OSCE 副委員長、予算委員、入試委員、化学物質管理支援委員、オープンキャンパス(薬用植物園担当)、ファルマシア地区通信委員
 安元: 薬草園管理運営委員、オープンキャンパス(薬用植物園担当)、学生委員、おへんろウォーク実行委員

一般漢方製剤の服薬指導、薬局製剤について学習する。薬局における漢方調剤を通じて医師の処方する漢方方剤及び様々な剤型に触れ、漢方薬の服薬指導を修得する。一般漢方処方について患者さんがどのような病態にどのような処方を選択しているかを調査し、専門知識に基づいた確かなアドバイスが可能になること、また、「証」の診断法を体得することを目指した。

2) 目的達成状況

ほぼ達成できた。本講義はアドバンスト実習科目であり、香川県薬剤師会の協力の下、漢方方剤を扱っている漢方薬局における実地見学および高松漢方研究会への体験参加をした。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

本実習は受講を希望する少数精鋭の学生しか受講しないため、現場での実習中は常に対話を交えて効果的に行った。

4) 教えるために使った時間

半期 30 コマ (1.5 単位)。

5) その他

本実習は実際の漢方薬局にて漢方調剤体験を含めた内容が特徴となっているが、受け入れ先となる漢方薬局の数が少なく、また大学より遠方にあるため、日程調整や学生の移動などに若干の苦勞があった。



教育分野

分子生物学講座

Laboratory of Molecular Biology

教員

教授 宮澤 宏 着任年月日：2004年4月1日

最終学歴：1986年3月東京大学大学院薬学研究科博士課程修了。薬学博士

前職：国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子細胞医薬部・室長

元職：東京工業大学生命理工学部・助手、理化学研究所細胞生理学研究室前任研究員、国立公衆衛生院・衛生薬学部・室長

准教授 喜納克仁 着任年月日：2004年4月1日

2012年に講師から准教授に昇格。

最終学歴：2002年3月東京医科大学大学院医学研究科博士課程修了。博士（医学）

1998年3月京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻修了。修士（工学）

前職：理化学研究所基礎科学特別研究員（細胞生理学研究室）

元職：日本学術振興会特別研究員（DC1）

助教 小林隆信 着任年月日：2005年4月1日

最終学歴：2003年3月東京理科大学大学院薬学研究科修士課程修了。修士（薬学）

前職：東京理科大学大学院薬学研究科博士課程（中退）

教育の概要

担当科目：生化学1（宮澤）

この科目では生物系学問の基礎となっている生化学を主に扱う。これらは生命現象を分子の挙動（化学的反応）として理解しようとする学問であり、近年めざましく発展し、老化や疾病を含めたあらゆる生命現象を理解する上で基礎となる重要な学問であり、薬学生にとっても不可欠な知識を提供するものである。具体的には、生化学の中の生体を構成する分子の構造と性質を学び、糖質の代謝を通してエネルギー産生の仕組みを理解することを目指す。将来的に医薬品の効果・副作用の発生機構の理解および創薬への医薬品設計のための基礎知識として身につけさせ、また科学的に思考する力を養うことをめざしている。

専門科目の生物系初年次の講義であり、各講義の重要なポイントを整理する意味で、ほぼ毎回課題あるいはミニテストを実施した（レポート課題も含めて課題9回、ミニテスト1回）。中間試験を実施し、学習の理解度の把握につとめた。試験はどれだけ理解したかを判定するためほとんど記述式にした。

担当科目：生化学2（喜納）

昨年までの「生物科学2」より名前を変更し、それに伴い内容を一部生化学1へ移行した。

生化学2では、生化学の中のエネルギーの基礎、エネルギーの獲得、代謝について理解させる。将来的に医薬品の効果・副作用の発生機構の理解および創薬に向けた医薬品設計のための基礎知識として身につけるとともに、科学的に思考する力を養うことを目的とする。実際の講義では、有機化学の反応機構を復習・習熟させるため、共通する反応については極力矢印つきで反応を解説している点を強調した。その際、指導教員の専門分野の話もおりました。

この科目については、範囲が膨大であるので、今マスターすべきことをピックアップしたプリントを配付し、そこから試験範囲とした。また物理系が弱い学生が多いので、酵素反応速度論については、実際の実験での手法も含め、時間をかけて丁寧に行った。

担当科目：分子生物学（宮澤）

2年前までの「生物科学1」の後半の遺伝情報の維持・発現の部分と分子生物学的解析法を含んだ新科目「分子生物学」が誕生し、2年後期に開講した。

分子生物学では、生命の設計図である遺伝子を理解するために、核酸の構造、機能および代謝に関する基本的知識を修得し、染色体の構造や遺伝子の複製と維持される仕組みや、設計図を基に生合成されるタンパク質の構造と働きに関する知識を身につける。さらに、薬学領域で応用されているバイオテクノロジーを理解するために、遺伝子操作に関する基本的知識を修得することをめざす。

学生の日頃の学習時間を確保させる目的で、講義終了時にその日学んだ内容を整理するのに役立つ課題を出し、レポート提出、あるいは、次の講義時間の開始時にミニテストを実施した。また、採点後のミニテスト返却により、学生に自分のできなかつたところを確認させた。

担当科目：化学療法学（宮澤）

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

薬物の作用機序を通して、ヒトと微生物との代謝経路の相

違および薬物開発戦略についても言及した。代表的な薬物の構造を理解させる目的で構造を識別する問題を含んだ小テストを行った。また、作用機序による分類と適用による分類の2通りから薬物を紹介することで、理解を深めた。試験は、薬物名を正確に覚えさせること、理解度を正確に判定することのため、選択式ではなく記述式を多く取り入れ、採点は部分点を考慮した。

担当科目：薬学概論（宮澤）

薬学概論の中の一コマで「生物学的医薬品～とくに核酸医薬品と細胞組織医薬品」というテーマで講義した。科学技術の進歩とともに、医薬品の形態が変化してきている中、生物学的医薬品の占める割合が増えていることを実例を示しながら概説した。入学早々の学生に、生物学的医薬品の利点と注意事項を示し、新しい時代の創薬研究に必要な心構えを喚起した。

担当科目：生物製剤学（宮澤）

近年医薬品として生物製剤が多用されるようになってきている。この講義では、生物製剤の種類、取り扱い上の注意、問題点を講義すると同時に、遺伝子組換え技術の基礎からゲノム情報を利用した創薬、最新の細胞治療や再生医療などについても講義した。

担当科目：ゲノム創薬（宮澤）

ヒトゲノム解析の結果から誕生した、ゲノム情報をもとに新たな薬を創るゲノム創薬科学について、基礎となる知識・手法から、最先端の現状まで講義した。4年生を対象に、将来発展するであろうゲノム医療にも対応できる薬剤師をめざして、ゲノムの情報を利用して、新薬のターゲット分子がどのように探索できるか、また個人に有効で副作用の少ないテーラーメイド医療がどのように展開するか概説した。さらに、薬科学科の学生を対象に、実際に開発されている医薬品の創薬過程を調査させ、調査結果の発表と討論によって理解を深めるよう努めた。

担当科目：化学A（喜納）

高校で化学を選択していない学生もいることを前提に、まず化学という学問が一番身近であり、現代の錬金術であることを解説した。また、この世のものは全て元素からなっており、それに周期性があること、元素の組み合わせによって分子が生成することを学んだ。また「錬金術」の目的に重なるという意味で最も重要な化学反応について、分子の組換えであることを述べた。こうした元素および分子の話の中で、代表的な無機化学化合物や反応についてふれた。次に、医学で行わず薬学で行なう学問は有機化学であることを述べ、有機化学をマスターすることが、薬剤師が医者に唯一有利にたてる点であることを述べ、有機化学はマスターしなければならないことを意識づけることに最大限の努力を行なった。具体的には安価な原料から高価な化合物（薬）を得るには何が必要か、それは官能基変換と炭素鎖増大反応であることを述べた。その上で、単なる暗記科目ではなくするために、電子の流れを記述する決まりや、共鳴の考え方について述べた。化

学Aで化学を好きになってもらうという意味をこめ、単なる暗記科目でないことを一番理解してもらいかったために、試験は持ち込み可とした。以上の目的を効果的に達成するため、1ヶ月程度をかけて、使用している「現代錬金術学」を改訂・執筆した。講義中に公文式の演習を課して、試験問題の出典とした。これにより、学生は試験勉強をやりやすくなったようではある。さらに、選択科目ということもあり、必修科目に比べて勉強しないことが予想されたので、試験期間前に本試験1回口を行い、合格者は本試験期間に行う本試験2回口の受験を免除することで、勉強させるモチベーションをあげた。

担当科目：化学B（喜納）

2点について講義を行なった。(1) mol計算はどの分野にいても、どの講座に配属されても必要となる概念である。そのため、全員が質量%からmol濃度を計算できるようになることを目標とした。講義中に公文式の演習を課して、試験問題の出典とした。これにより、学生は試験勉強をやりやすくなったようではある。(2) 化学Aでは覚えることを要求しなかったが、化学Bでは化学Aの項目をしぼった上で、それを覚えさせるため、持ち込み不可の試験を行った。教科書は化学Aと同様のものを使用した。選択科目ということもあり、必修科目に比べて勉強しないことが予想されたので、試験期間前に本試験1回口を行い、合格者は本試験期間に行う本試験2回口の受験を免除することで、勉強させるモチベーションをあげた。

担当科目：薬学数学入門（喜納）

初年度教育の一環として企画し、講義した。目標は薬学部で最低限必要な数学（計算方法）にしぼり、数学アレルギーのある学生に対して配慮した。実際の内容は、1次関数、%の計算、exp、logであり、専門の教科書および担当教員から意見を集約して決めた。市販の教科書では満足のものがないので、一から執筆を行った。講義の流れとしては、まず薬学部の専門科目でどのような数式が出てくるのかを背景として述べ、それに必要な数学（計算方法）は何かを抽出した上で、その項目について、演習を行いながら、解説講義を行った。この内容が100%できないと、薬学において一切の計算ができないため、100%を取得することを単位認定条件とした。そのため、何回も試験を行った。

担当科目：数学A（喜納）

初年度教育の一環として企画し、講義した。薬学数学入門に引き続き、目標は薬学部で最低限必要な数学（計算方法）にしぼり、数学アレルギーのある学生に対して配慮した。実際の内容は、微分と積分であり、専門の教科書および担当教員から意見を集約して決めた。市販の教科書では満足のものがないので、一から執筆を行った。講義の流れとしては、まず薬学部の専門科目でどのような数式が出てくるのかを背景として述べ、それに必要な数学（計算方法）は何かを抽出した上で、その項目について、演習を行いながら、解説講義を行った。



担当科目：放射線生物学（喜納）

診療放射線学科の科目である。放射線が生物に与える影響について講義した。また、担当者の専門分野の話も行った。講義では特に、専門家としての一般人からの「放射線って危ないんですか？」という質問に答えられるように繰り返し解説した。法令の基準の意味と食品での基準の意味、自然放射線については、繰り返し解説を行った。放射線ホルミシスについても軽くふれた。

担当科目：文理科学（喜納担当分）

文理科学15コマのうち、1コマを使って、図書館の使い方を実践形式で説明した。開催時期も通常設定の時間とは別に設定し、4月のなるべく早い時期に開催するようにした。なるべく入学したての時期に行うことで、図書館をスムーズに抵抗なく使って頂くこと、高校とは違うこれぞ大学の図書館とこのことを知ってもらうことを狙いとしている。

担当科目：生化学実習（宮澤・喜納・小林）

生物科学は生命現象を分子の挙動として理解しようとする学問であり、近年めざましく発展し、老化や疾病を含めたあらゆる生命現象を理解する上で基礎となる重要不可欠な学問となっている。この実習では、生命の設計図である遺伝子が複製増幅されるしくみとプラスミド作成のしくみを実験してもらった。題材として、アルコール分解酵素の遺伝子を髪の毛から抽出・増幅させ、アルコールの耐性と関連させる。

・通常の講義と違いを出すため、極力情報を与えないようにし、自ら情報を集めて、考察させることに重点を置いた。学生からの質問の内容が、よく考察できていない・情報を収集していないことにもとづくものとわかった場合には、こちらから逆に関連する質問を返して考察させるよう努めた。

・レポートは2回提出とし、計画立てて行わせることをねらいとした。

・レポートの採点は考察のみを重視し、答えが正しくはなくても論理的に書いており人と異なったことを記述していればボーナス点を加点した。

担当科目：特別実習・卒業実習（宮澤・喜納・小林）

各人必ず異なる研究テーマを与え、普段の授業や国家試験対策では培えない思考力・応用力および協調性を身につけることを目的としている。これは単なる薬剤師ではなく“使える薬剤師”をめざしている。また、教科書だけではなかなか身につけることができなかつた知識を実際に体験させることにより、知識を吸収しやすいよう配慮した。夏休み、冬休み、春休みの期間を重点的に活用して、指導を行った。5年次生は病院実習、薬局実習の合間に指導した。

担当科目：CBT 対策講義（喜納分担分）

CBT 試験（化学の分野）対策講義と演習を行った。CBT 対策委員長からは、おおむね好評であったと聞いている。

担当科目：博士課程の学生指導（宮澤・喜納）

研究者として独立できるよう、文献を読ませ、論文も極力学生に書かせるようにしている。毎日個々に討論し、研究の流れが間違った方向に行かないようにし、また全体の研究会

で総括する能力も身に付くよう指導している。現在2名が在籍しているが、両者とも学術振興会特別研究員の身分となっている。

外部誌上発表

1. 宮澤宏：学園だより、香川薬学部長就任のご挨拶、香川県薬剤師会会誌かがやく、No.154、66-67、2014

口頭発表・学会発表

1. 山口裕加、飯原なおみ、二宮昌樹、中妻章、安西英明、清水義樹、川地陽子、植村公美英、長谷川清、宮澤宏、丸山徳見、桐野豊 「へき地医療実習の教育効果」日本薬学会 第134年会 2014年3月

管理・運営に係ること

宮澤：

（全学）

徳島文理大学遺伝子組換え実験安全委員会委員長・香川薬学部安全主任者、全学入試委員会委員、全学研究倫理教育委員会委員

（香川薬学部）

香川薬学部薬学部長、香川薬学部教務委員会オブザーバー、国家試験対策委員会オブザーバー、将来計画委員会委員長、予算委員会委員、附属薬局準備委員会委員長
オープンキャンパス（調剤体験）、2014.7.19

喜納：

図書委員長、RI 委員長／放射線取扱主任者、教務委員
教務委員として、卒業研究発表の審査員を勤めた。

RI 委員長として、RI 教育訓練、および、診療放射線科と RI 実験室について種々の打ち合わせ

放射線取扱主任者試験に関する学生からの問い合わせへの返答

オープンキャンパス（調剤体験）、2014.7.19

センター試験の試験監督者

合同教授会への参加

入試問題作成

小林：

RI 委員／放射線取扱主任者

RI 委員として、RI 管理業務（文部科学省、厚生労働省香川労働局東かがわ労働基準監督署への提出書類作成、廃棄物管理、施設点検等）、および、診療放射線科と RI 実験室について種々の打ち合わせ

オープンキャンパス（調剤体験）、2014.8.24

CBT 委員

その他、新聞報道等

宮澤、桐野豊他：開設10周年を迎えた徳島文理大学香川薬学

部、薬事日報、2014.7.2

宮澤・喜納・小林：
生化学実習に伴う、生化学実習書を印刷・販売

喜納：
化学 A・化学 B に伴う、「現代錬金術学～大学化学への導入～
2014 年版」を印刷・販売
薬学数学入門・数学 A に伴う、「苦手意識を持った薬学部生
のための数学」を印刷・販売



教育分野

微生物学講座

Laboratory of Microbiology

教員

准教授 大島隆幸

最終学歴：筑波大学大学院農学研究科博士後期課程修了
博士(農学)

前職：京都大学ウイルス研究所 博士研究員

教育の概要

担当科目：微生物学 1、微生物学 2 (2 回生前期・後期) (大島)

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

まず微生物学 1 では、学が生物種の概論から主な細菌感染症について、その病原性や感染の予防法、また治療薬の開発等について概説した。主な学習項目は以下の通りである。

- [1] 微生物の歴史、分類・命名法
- [2] 微生物の構造と機能
- [3] 細菌の増殖と代謝
- [4] 遺伝
- [5] 細菌感染症
- [6] 細菌と食中毒
- [7] 微生物と医薬品

微生物学 2 では、ウイルス感染症、原虫感染症、真菌感染症について、病原性や予防法、また治療薬の開発等について概説した。さらに微生物を利用した遺伝子工学やバイオ医薬品について、最新の情報も含めて説明した。主な学習項目は以下の通りである。

- [1] 真菌感染症
- [2] 原虫感染症
- [3] ウイルス感染症
- [4] その他の感染症
- [5] 微生物と免疫
- [6] 滅菌と消毒
- [7] 薬剤耐性と院内感染
- [8] 微生物と遺伝子工学

担当科目：薬学実習 2A (3 回生前期) (大島)

微生物学に関する実習を担当し、無菌操作、選択培地による主な細菌種の分離・同定、代表的な最近種の同定、グラム染色、ディスク法による抗生物質の作用スペクトルに関する各実習項目を行った。

また評価は実習への取り組み態度、レポートにより行った。

担当科目：早期体験学習 (1 回生前期・後期) (大島)

香川県下の各薬局、病院薬剤部、大塚製薬工場および阪大微生物研究所を見学した。体験学習に先立ち、学生を 8 人にグループ分けし、見学の目的や意義に関してディスカッションさせた。すべての体験学習終了後、再度グループディスカッションを行い、学んだことや体験したことに関して発表会を行った。

外部誌上発表

該当事項なし。

口頭発表・学会発表

向井理紗、大島隆幸
CENP-B 依存的なヒストンメチル化修飾における HTLV-1 bZIP factor の役割
第 1 回 日本 HTLV-1 学会学術集会、
東京大学医科学研究所、2014 年 8 月

向井理紗、大島隆幸
HTLV-1 由来産物 HBZ タンパク質による CENP-B の機能抑制メカニズムの解析
第 87 回 日本生化学会大会、
京都、2014 年 10 月

丹由香里、向井理紗、大島隆幸
HTLV-1 HBZ とユビキチン E3 リガーゼ cullin1 の相互作用を介した宿主機能の攪乱
第 37 回 日本分子生物学会学術集会、
横浜、2014 年 11 月

管理・運営に係ること

大島：早期体験学習委員、大学院委員、入学前教育委員、遺伝子組み換え実験安全委員

その他、新聞報道等

該当事項なし。



教育分野

生体防御学講座

Laboratory of Immunology

教員

- 教授 岩田 誠 着任年月日：2005年5月1日
最終学歴：1980年3月東京大学大学院博士課程修了。薬学博士
前職：三菱化学生命科学研究所部長
- 准教授 大岡 嘉治 着任年月日：2005年9月1日
最終学歴：1993年3月東京工業大学大学院博士課程修了。理学博士
前職：大阪大学医学部助手
- 助教 中妻(横田) 彩 着任年月日：2006年8月1日
最終学歴：2004年3月北里大学大学院博士課程修了。博士(医学)
前職：独立行政法人産業技術総合研究所・年齢軸生命工学研究センター 第1号契約職員
- 准教授 竹内 一 (衛生薬学講座、卒業論文指導)
着任年月日：2005年8月15日
最終学歴：1997年3月東京大学大学院博士課程修了。医学博士
前職：チューリッヒ大学 Postdoctrand

教育の概要

担当科目：免疫学1/免疫学(岩田 誠)

免疫系は、外部から侵入してきた細菌やウイルスからの攻撃や、異常を生じた自己細胞による組織破壊から体を守る仕組みである。この仕組みが、どのような構成要員によって、どのような役割が担われ、どのように目的を達成しているのか、基本的事項について解説した。その上で、この仕組みが破綻した時に生じるアレルギーや自己免疫などの疾患について概説した。免疫学は現代の生命科学に多くの示唆を与え、様々な方法論誕生の契機を作った。その考え方を楽しみながら身に付けられるように努めた。ほぼ毎回、その講義の要点を問う復習テストを行い、教科書以外の資料としてハンドアウトも作成して配付した。

担当科目：医療科学2(岩田 誠)

3年生の必修教科として講義した免疫学の基礎に立脚して、薬学科4年生に、その発展としての現代免疫学について解説するとともに、環境要因や内的要因によって免疫系が攪乱された時に生じるアレルギー、自己免疫、AIDSなどの免疫関連疾患およびその治療法と治療薬について解説した。さらに、免疫反応の臨床応用に関する実際と将来への展望について概説した。

担当科目：早期体験学習(分担：岩田 誠)

早期体験学習は、1年生または一部の編入生の必修科目で

あり、薬剤師が働く医療現場や職場を体験して薬剤師の仕事の概要を学ばせ、その重要性和今後の薬剤師に期待される役割について討議、発表させることにより、薬剤師になるための意識と意欲を高めることを目的とする。この早期体験学習の責任者として、学生が実習先に出掛けるにあたっての注意点と心構えを指導し、また、実習後のレポート作成の方法について講義した。さらに、他の数名の教員とともに、グループディスカッションと成果発表を指導した。それぞれの実習先へのスムーズな出発管理や、訪問スケジュールの急な変更など、多くの困難はあったが、無事、全員が必要な実習を行うことができた。その結果、多くの学生が薬剤師になるための学習意欲を大いに高めた。発表会などでその成果が示された。

担当科目：医学英語(分担：岩田 誠、大岡嘉治、富永貴志)

アドバンスト教育プログラム・先進薬学コースの学生が主に選択する科目である。生物・医学系の英語文献を読んで理解させ、医療現場に必要な英語を指導した。さらに、外部講師として、海外で医療に関する研鑽を積み、実際に医療現場で英語を用いて活躍している医師である香川大医学部・横田恭子准教授を招き、薬剤師に必要な基本的かつ実用的な英語会話を学ぶ機会を与えた。

担当科目：臨床免疫学(岩田 誠)

免疫系は、外部から侵入してきた微生物、ウイルス、毒素などからの攻撃や、異常を生じた自己細胞による組織破壊から体を守る仕組みである。この仕組みが、どのような構成要員によって、どのような役割が担われ、どのように目的を達成しているのか、基本的事項について解説した。その上で、この仕組みが破綻した時に生じるアレルギーや自己免疫などの疾患について概説した。免疫学は現代の生命科学に多くの示唆を与え、様々な方法論誕生の契機を作った。その考え方を学びながら、免疫学の基礎知識を習得することを目的とした。ほぼ毎回、その講義の要点を問う復習テストを行い、教科書以外の資料としてハンドアウトも作成して配付した。

担当科目：衛生化学3(分担：大岡嘉治)

衛生薬学分野の中から、特に環境衛生学について重点的に講義を行った。近年、地球の温暖化、環境ホルモン、土壌・水質・大気汚染等の地球環境問題が社会的関心を集めている。これらの地球環境問題を理解する上で必要なヒトの生活活動と地球生態系の関わりを解説するとともに、ヒトの生活活動の維持が環境に及ぼす影響とそれを正しく評価する方法について習得することを目的として講義を行った。

担当科目：分子遺伝学(薬理遺伝学)(分担：大岡嘉治)

本講義では、古典的なメンデル遺伝学から最新の分子生物学を基本に、薬に対する反応性に関わる遺伝的因子の重要性

を解説し、遺伝的要因が薬の効果や副作用の予知にどのように利用されているか理解するよう努めた。

担当科目：衛生・免疫実習（分担：岩田誠、大岡嘉治、中妻彩）

この実習の免疫実習部分を当講座で担当し、抗原の定義と種類、抗体、補体、抗原抗体反応の特徴、試験管内抗原抗体反応の種類について解説し、これらを利用したアッセイ法の技術を習得させた。

講座配属学生の指導（分担：岩田誠、大岡嘉治、竹内一、中妻彩）

薬学科3年生、4年生、5年生及び6年生の特別実習または卒業研究を指導し、さらにそれぞれに応じた学習指導を行った。尚、竹内は、昨年度より衛生薬学講座に移動したが、前々年度から指導を行っていた6年生の学生については、引き続き、指導を行った。

口頭発表・学会発表

*2014年のみ

[学会発表]

1. 中妻彩、亀井進太郎、松山盛和、岩澤春奈、玉井里奈、竹内一、大岡嘉治、岩田誠「E-cadherinは腸管指向性制御性T細胞の誘導能を有する抗炎症性樹状細胞の分化を促進する」日本薬学会第135年会、兵庫県、3月28日、2015

管理・運営に係ること

岩田 誠：香川薬学部動物実験委員会委員長
 早期体験学習委員会委員長
 香川薬学部節電対策委員会委員長
 予算委員会委員
 OSCE 学内評価者（香川校）
 オープンキャンパス体験学習サイエンスミニキャンプ担当 2014年8月9日（但し、台風のために直前で中止）

大岡嘉治：教務委員
 国家試験対策委員
 国家試験問題検討委員会（衛生薬学部会）
 OSCE 誘導待機担当（香川校）
 実務実習訪問（香川県）
 オープンキャンパス体験学習サイエンスミニキャンプ担当 2014年8月9日（但し、台風のために直前で中止）

中妻 彩：香川薬学部動物実験委員
 広報委員
 OSCE リカバリー担当（香川校）
 実務実習訪問（香川県）
 オープンキャンパス広報担当 2014年5月25日、7月6日、7月19日、8月24日、9月28日、2015年3月21日
 オープンキャンパス体験学習サイエンスミニキャ



教育分野

衛生薬学講座

Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences

教員

教授 野地 裕美 (2013年4月)

着任年月日: 2006年4月1日

最終学歴: 北海道医療大学薬学部卒業

博士(薬学)、薬剤師、臨床検査技師

前職: 北海道医療大学 助手

准教授 竹内 一

着任年月日: 2013年4月1日(生体防御学講座から異動)

最終学歴: 東京大学大学院博士課程修了。博士(医学)

前職: チューリッヒ大学 Postdoctrand

助教 桐山 賀充 着任年月日: 2005年4月1日

最終学歴: 北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了。

博士(薬学)、薬剤師

前職: McGill University Health Center 博士研究員

教育の概要

担当科目(対象学年、講義時期:担当者):衛生薬学1(2年、後期:田元、野地)・医療科学1(3年、後期:野地)・薬品代謝化学(4年、前期:野地)

薬剤師の本来の役割は、医師や他の医療スタッフと共に公衆衛生の向上と増進に寄与することである。衛生薬学は、人間集団全体の生命を病気から守り、その健康レベルの向上を目指している学問領域である。したがって、医薬品や生体成分の反応性、医薬品の作用・動態・疾患との関わりや患者に適した薬物の選択・用法・用量など、疾患の治療に関わる他の領域の薬学教育とは異なって、衛生薬学では病気にならないようにするにはどうしたらよいかについて学ぶ予防薬学とも呼ばれるユニークな薬学領域である。将来、薬学生が薬学出身者として、あるいは薬剤師として社会に巣立った際には、医薬品の専門家として社会に貢献することは当然であるが、それと同時に食、生活習慣、生活環境と健康との関わりを理解した「疾病を予防する健康の専門家」としても貢献しなければならない。

「衛生薬学1」では、社会を対象として病気を予防し、健康を増進する概念や方法、意義について学習すると共に、健康を脅かす感染症や生活習慣病からの予防について理解することを目的としている。したがって、生化学、微生物学、で学習した内容や、日常的に新聞等で報道される保健衛生や公衆衛生に関連した記事とも密接に関連しているので、これらの内容も包含しながら講義をするように努めた。

「衛生薬学4」では、微生物、自然毒、カビ毒などの有害生物による食中毒や食品添加物、農薬、工業製品さらに環境汚

染物質などの化学物質による食品汚染がヒトの健康に及ぼす影響を理解する。さらに、食品の安全を守るための法制度と化学物質の安全性評価とその規制について理解し、食品の安全性と食品衛生に関する知識を習得することを目的としている。

本講義内容は、微生物学、衛生化学の講義内容と密接に関連しており、それらと関連させながら講義を進めて行くと共に、中毒症状やその解毒方法については、薬理学とも関連づけて講義を行った。教科書を中心に講義を行ったが、ノート作成の手助けになるようにイラストを交えたプリントを作成するなどの工夫を行った。

化学物質は体内に吸収された後、組織に分布し、代謝変化を受けて、体外に排泄される。生体内での代謝による化学物質の変化は、医薬品や化学物質の薬理作用や有害作用の発現と密接に関連しており、極めて重要である。

「薬品代謝化学」の講義では、これらの点を踏まえて薬毒物の1)体内動態、2)代謝に関与する酵素と反応機構、3)代謝による薬効・毒性の変化、4)薬物代謝に影響を及ぼす因子、5)薬物相互作用、さらに6)化学物質の毒性について、薬剤学、薬理学、生理化学、生化学、有機化学で学習した内容を関連づけながら電子黒板を用い、プリントを利用して解説した。また、講義のはじめにミニテストを実施して学生の理解度を確かめながら講義を進めた。

担当科目:衛生薬学2(担当者:竹内)

健康維持に必要な栄養を科学的に理解し、食品中の栄養素の種類と代謝、生理機能を説明できる。食品化学に関する基本的な知識を理解し、食品の品質や機能について説明できる。栄養素の過不足による主な疾病を列挙し説明できる。

教育内容面での取り組み:授業内容を要約したプリントと練習問題を作成し、内容を理解できるようにした。

担当科目:文理科学(担当者:桐山)

初年次教育として、月曜から金曜日の5講義目に数学、物理、化学、細胞生物学、生化学および機能形態学について1年生を対象として勉強会を行い、1年生の学力向上に努めた。さらに、夏休み中も細胞生物学に関する補講を行い、後期の学習に役立てるようにした。

担当科目:衛生・免疫実習(担当者:野地、竹内、桐山)

「衛生・免疫実習」では、(1)油脂の変質試験、食品添加物試験の個別試験を実施して、食品の安全性と衛生管理などに関する基本的知識と技能を修得する。(2)水道水の水质検査、水質汚濁の主な指標の測定、主な大気汚染物質の濃度

の測定、室内環境を評価するための代表的な指標の測定を実施して、環境汚染物質に関する基本的知識と技能を修得し、環境の改善に向かって努力する態度を身につけ、人の健康にとってより良い環境の維持と向上に貢献できるようになることを目的としている。

各実習項目では、食の安全や環境汚染に関心を持つように、身近な試料を用いて実験を行った。

学生は、興味を持って実習に取り組み、目的は概ね達成されたものと思われる。

担当科目 (対象学年、実施時期：担当者)：特別実習 (4年、5年通年：野地、竹内、桐山)

「特別実習」では、講座に配属した4年生を対象に、本講座の研究課題に関する実習を行った。本実習では、まず、課題の遂行に必要とされる実験手技を正確に実施できるように繰り返し学習させた。これらの実験手技には、ピペッティング操作、種々の緩衝液の作製、細胞培養用培地の調製、細胞培養、細胞の計数、正立および倒立顕微鏡、蛍光顕微鏡下での細胞の観察、培養細胞からのDNAやmRNAの分離精製、核酸の寒天ゲル電気泳動による分離と精製、細胞の可溶化、細胞内タンパク質のSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動による分離、Western blotによる細胞内タンパク質の検出、polymerase chain reactionによる発現遺伝子の増幅、real-time polymerase chain reactionによるmRNAの検出、発現ベクターへの特定遺伝子の組込みと大腸菌への導入、増幅された特定遺伝子の培養細胞への導入、化学発光法によるタンパク質の検出、などが含まれる。これらの実験手法の一部分は、すでに3年生までの学生実習で経験しているが、未習得の手法と併せて、個々の学生がより正確に操作することができるように指導した。この実習を通じて、単に実験手法を修得させるだけでなく、講座における日常生活や研究の遂行に必要とされる心構え、実験結果の解釈のしかたと次のステップに進展させるための考え方、目標に到達できた際の達成感など、座学や通常の学生実習では十分に学習したり感じることができない部分についても指導することができ、学生の向上心を醸成する上で役立った。

担当科目 (対象学年、実施時期：担当者)：卒業研究 (5年、6年、通年：野地、竹内、桐山)

「卒業研究」では、学生1人1人が本講座における研究課題に個別に取り組んだ。研究を実施するにあたり、担当教員の指導のもと、各人の研究テーマに関する情報を収集して実験を行った。得られた実験結果を整理して取り纏め、研究室で口頭発表させた。6年生は、得られた結果を卒業論文としてまとめ、5月に実施した卒業研究発表会でポスターにて発表した。この卒業研究を通して、学生が課題に関する情報を収集する力、情報をまとめる力、発表する力を向上させるだけでなく、担当教員と実験方法や実験結果に関するディスカッ

ションを通して、薬剤師として必要なコミュニケーション能力や問題解決能力を育成する上で役立ったと考えられた。

担当科目 (対象学年、実施時期：担当者)：臨床栄養学 (5年、後期、アドバンスト教育：伊藤、野地、得丸、竹内；外部講師 黒川、篠永)

長期実務実習後に行うアドバンスト教育プログラムの講義科目の一つである「臨床栄養学」では、実習で体得した経験や知識をさらに発展させ、薬剤師として臨床の場で必要とされる疾病の予防と健康の維持に役立つ臨床栄養学を修得する目的で開講された。臨床の場で活躍されている高松赤十字病院の管理栄養士である黒川先生と三豊総合病院薬剤師の篠永先生に実戦的な臨床栄養学の講義をしていただき、講義内容をもとに課題を設定してスモールグループディスカッションを行い、その成果をレポートにまとめた。将来、薬剤師として地域医療で貢献する上で必要な、知識や態度の修得に役立ったものと考えられる。

担当科目：アドバンスト教育プログラム「地域医療コース」 (伊藤、野地、得丸、竹内)・薬学科・必須

高齢者を対象とした訪問（在宅）医療を地域医療と考えてしまうが、本来どのような事を地域医療と言うのであるか、非常にその範囲が広く把握する事が困難であります。平成25年度の本コースでは、大きく2つのテーマに着目して開講した。

- 1： 訪問（在宅）医療を1. 施設と2. 個人宅の2つに分け、おなじ訪問（在宅）医療であるが訪問先によりどのような違い（薬剤師の心構えや対応など）があるのかを実習した。
- 2： 老人施設において2日間の介護実習を行った。

外部誌上発表

該当事項なし。

口頭発表・学会発表

該当事項なし。

管理・運営に係ること

野地裕美： CBT委員会委員長、
カリキュラム検討委員会委員長、
教務委員
第1回オープンキャンパス フィジカルアセスメント担当
OSCE 評価者（香川薬学部）
竹内 一： OSCE 委員
CBT 委員
動物実験委員
早期体験学習委員



実務実習訪問（香川県）

オープンキャンパス体験学習ミニキャンブ担当

桐山 賀充：初年次教育委員、CBT 委員、CBT 実施委員、CBT システム管理責任者（代理）、OSCE リカバリー担当
（香川薬学部）

第4回オープンキャンパス 模擬薬局担当



教育分野

薬理学講座

Laboratory of Neurophysiology

教員

- 教授 小西史朗 着任年月日：2006年 4月 1日
 最終学歴：1973年3月東京医科歯科大学医学研究科博士課程修了。医学博士
 前職：早稲田大学先端バイオ研究所 教授
- 講師 栗生俊彦 着任年月日：2006年 4月 1日
 最終学歴：1998年3月大阪大学大学院博士後期課程修了。理学博士
 前職：東京医科歯科大学 COE 脳統合機能拠点形成特別研究員
- 助教 鴻海俊太郎 着任年月日：2012年 4月 1日
 最終学歴：2009年3月岡山大学医歯薬学総合研究科博士後期課程修了。博士（薬学）
 前職：日本大学歯学部薬理学講座 博士研究員
 大学院修士課程 M2 平岡 隼・花房愛美

教育の概要

- 担当科目：
 薬理学1（小西）
 薬理学2・3・4（小西・栗生）
 薬物治療学2（鴻海・小西）
 国試対策講義（小西・栗生・鴻海）
 薬学実習2C（小西・栗生・鴻海）
 長期実務実習（栗生）
 初年次教育（鴻海）
 他学部（保健福祉学部・放射線診療学科および臨床工学科）：
 生理学1（小西）

本講座では、「薬理学1」（2年次前期）、「薬理学2」（2年次後期）、「薬理学3」（3年次前期）および「薬理学4」（3年次後期）、さらに今年から薬物治療学2（4年次前期）の5科目の講義を小西、栗生、鴻海で担当した（一部は他講座の得丸先生、宋先生も分担した）。この他、国試対策講義のうち薬理、病態生理・薬物治療学および臨床生化学の分野を小西、栗生、鴻海で分担した。薬理学1～3では、薬の効く仕組みを理解することを目的として、生理学、病態生理学、薬物治療学を包括して、薬物の作用機序を学修することを目標とした。薬理学4は、おもに演習形式で進め、これまで薬理学1～3で学んだ薬物群について、それらの薬理学的性質・適応・副作用・禁忌などを復習することにより、知識の整理を目標とした。薬物治療学2では、循環器系、血液・造血器系、代謝性疾患、内分泌系疾患の治療薬について、講義・演習形式の授業を鴻海、小西が担当した。

実習は、薬学実習2Cを分担し、生理・薬理学的実験を行った。実習項目は、体性神経系作用薬についてマウス横隔膜神経筋接合部標本を用いて実験を行った。運動神経の電気刺激によって誘発される骨格筋の間接的収縮応答と、筋の電気刺激による直接的収縮応答の両反応に対する、薬物の効果を比較した。今年から、マウスの摘出心房標本を用いて、心臓作用薬（栗生・鴻海・小西担当）についても実験を行った。各実習グループの学生は共同して、実験結果を解析・編集してプレゼンテーション用スライドを作成し、全員の前で発表・討論した。これによって、プレゼンテーションのトレーニングの一助とすることを試みている。この試みは、昨年までの病態生理学講座のときから継続して実施しており、学生は熱心に取り組み、成果を挙げていると評価している。

講義では、昨年度の問題点を踏まえて以下のように改善することを試みた。（1）一方向性の講義形態から、学生も参加できる要素を加味した授業に配慮した。（2）このため演習（チュートリアル）方式を取り入れた。予め質問課題を知らせて、学生が独自に調査、検討し、その結果を全員の前で発表し議論する機会を与えた。（3）このような演習形式の授業形態は学生に新鮮なようで概ね好評であったが、時間的制約のため十分な回数を実施できなかった。（4）講義教材の内容と、それをどのように提供するのが効果的であるかは、引き続き検討すべきである。昨年度と同様に講義スライドのPDFファイルをウェブ上に載せ、事前に学生がアクセスして予習できるようにした。（5）また薬理学の教科書で既存のものは、一長一短であり、分かりやすい講義ノートをめざして、学生に配布するハンドアウトの改善を試みている。（6）薬理学講座に所属する3年生には、「薬理学」のCBTレベルの演習問題を定期的に出題し、復習するシステムを実施した。その結果、講座所属学生の全員がCBT本試験合格を果たした。このような復習システムの効用は、引き続き評価が必要である。

2010年度から長期実務実習が開始され、講座スタッフ（栗生）が訪問指導教員として関与し、5年生の指導に当たった。講座に所属する4年生を対象に国家試験対策として、前期は学部で行われる基礎力講義の内容をグループ学習した。後期には国家試験過去問題について、分野別に細分化して分類したプリントを作成し、配布した。特定の分野毎に過去問題をまとめて解くことにより、その分野の重要ポイントを意識して学習した。これにより、単なる過去問の丸暗記ではなく、理解することを目指した。

薬学科4・5年次と薬科学科4年次学生の卒業研究では、脳スライスを用いた神経伝達機構に関する電気生理学的実験（鴻海・小西が指導）と、分岐培養した海馬ニューロンの実験系により機能分子イメージング（栗生が指導）を実施した。

薬理学講座

講座に所属する学生をスムーズに進級・卒業させるための教育、研究の進め方は、さらに検討を必要とする重要な課題である。

外部誌上発表

該当事項なし。

口頭発表・学会発表

該当事項なし。

管理・運営に係ること

小西史朗：神経科学研究所長

薬科学科長

入試委員会委員長

動物実験委員会委員

カリキュラム検討委員会委員

栗生俊彦：学生委員会

広報委員会

CBT 委員会

OSCE 委員会

鴻海俊太郎：初年次教育委員会

物質管理委員会

その他、新聞報道等

該当記事なし。



教育分野

病態生理学

Laboratory of Pathological Physiology

教員

- 教授 宋 時栄 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：1983年3月東京医科歯科大学 医学研究科
 大学院博士課程修了。医学博士
 前職：三菱化学生命科学研究所 組織病理室 室長
- 助手 中島健太郎 着任年月日：2006年11月1日
 最終学歴：2005年3月横浜国立大学大学院 修士課程
 修了。工学修士
 前職：ニッピコラーゲン工業株式会社 化粧品製造
 開発部
- 実験助手 藤井理恵 着任年月日：2013年11月1日
 最終学歴：2007年3月 崇城大学 工学部 応用生命科
 学学科
 前職：帝国製薬株式会社 製剤研究部 研究助手

教育の概要

担当科目：

1. 病態生理学 1 (15 コマ中の 13 コマを分担) 薬学科 2 年生
対象 (後期) (宋 時栄)
2. 病態生理学 2 (15 コマ中の 8 コマを分担) 薬学科、薬科学
科 3 年生対象 (前期) (宋 時栄)
3. 薬理学 3 (15 コマ中の 5 コマを分担) 薬学科、薬科学科 3
年生対象 (前期) (宋 時栄)
4. 薬理学 4 (15 コマ中の 3 コマを分担) 薬学科、薬科学科 3
年生対象 (後期) (宋 時栄)
5. 薬物治療学 2 (15 コマ中の 2 コマを分担) 薬学科、薬科学
科 4 年生対象 (前期) (宋 時栄)
6. 事前学習 (2 コマの講義を分担) (宋 時栄) 薬学科 4 年生
対象 (前期)、OSCE 実習指導 (宋 時栄、中島健太郎そ
れぞれ 3 回) 薬学科 4 年生対象 (後期)
7. 国家試験対策講義 (70 分授業 2 コマを 9 回)。この他に演
習 (70 分授業 2 コマを 1 回) 薬学科 6 年生対象 (前・
後期) (宋 時栄)
8. アドバンスト教育 最新病理学 (特別講義を含む 4 コマ
の講義、1 回の香川大学医学部における CPC 見学) 薬学
科 6 年生対象 (前期) (宋 時栄)
9. 薬学実習 3(A) 薬学科、薬科学科 3 年生対象 (前期)
(宋 時栄、中島健太郎)
10. 実務実習訪問指導 (分担) 薬学科 5 年生対象 (前・後期)
(宋 時栄、中島健太郎それぞれ 2 回)

この他、講座配属の薬学科 4、5、6 年生に対する特別実習、
卒業実習を指導した (宋 時栄、中島健太郎、藤井理恵)。

1) 教育達成目標とその妥当性

今年度は従来担当してきた科目に加えて、新たに薬物治療学 2 の分担講義が加わった。6 年制薬学部 (薬学科) は、医療薬学教育の充実を目指すものであり、疾病の理解、病態に即した薬物治療の理解が重要な課題となってきた。また、学部教育の最終段階で行われる実務実習において実効を挙げるためには、それ以前の教育課程においてヒトの様々な疾病がどのような仕組みで様々な病像を示すのか、その病態を理解させるためのカリキュラムを充実させる必要がある。こうした教育目標の達成には、薬物治療の基礎となる機能形態学、薬理学、病態生理学の十分な理解が必要である。今年度担当した病態生理学 1、2 および薬理学 3、4 および薬物治療学 2 の分担講義では適宜、関連科目の復習を交えながら相互の関連性を重視した学習につながるように配慮した。また、従来薬学教育では、病気の学習は主として講義を通じて行われており、用いられる教科書にも図は少なく、文章による叙述中心で、ともすれば疾患のイメージがつかみにくかった。こうした通弊を打破すべく、担当する講義においては、ヒトの疾病の病態の理解の基礎となる解剖学的、生理学的、薬理学的、病理学的知見を、画像情報を駆使して総合的に理解させるための教育を、ヒトに即した教材を用いて行うことを目標とした。担当した病態生理学 1、2、薬理学 3、4、薬物治療学 2 および事前学習で一貫して使用し、重要事項は各講義で繰り返し取り上げることができるよう、584 枚の連番を付した Power Point 資料を編集し、国試対策講義でも活用できるような体制を整えた。また薬学実習 3(A)において行なっている病理組織学実習は、実習面からそうした目標の達成を目指したものであり、ヒトの主要臓器の正常標本ならびに、アルツハイマー病、パーキンソン病、膵膵炎、心筋梗塞、肺癌、肺真菌症、胃痛、潰瘍性大腸炎、クローン病、脂肪肝、肝硬変、肝癌など、ヒトの代表的な疾患の病理組織標本を観察した。講義や実習において配布した資料は、実務実習や卒業後の現場でも役立てることができるレベルを目指している。こうした基礎に立って、アドバンスト教育では疾患研究の最前線を理解し、チーム医療において他の医療職と対等な議論ができるような素養を養うための一助として、外来講師による幹細胞生物学および再生医療に関する特別講演を行い、香川大学医学部・腫瘍病理学講座今井田教授、横平助教のご協力を得て臨床病理示説に参加する機会を得た。

2) 目的達成状況

担当の講義および実習を通じて、開雲な暗記でなく筋道の通った理解をすること、解剖学的、生理学的、薬理学的、病態生理学的知識を系統的に習得することを通じて疾患の薬物治療を理解することの重要性を繰り返し強調してきた。このような教育目標の達成度を見るために、病態生理学 1、2 では

講座

講義の度にまとめのための宿題を課し、薬理学3、4では小テストを行い、それらの解答例についてはポータルサイトを通じて学生にフィードバックした。また、FD講習会での愛媛大医学部・小林直人教授の講演からヒントを得て、講義の途中でも小テストを行う事を、国試対策授業を中心に取り入れてみた。授業アンケート結果からは、こうした教育方針は次第に浸透しているようで、解剖学的、生理学的基盤にたつて病態および薬物治療を理解することの重要性がわかってきたとの感想が増えてきた。また、こうした学習を通じて、科目間相互のつながりがわかってきたので、勉強が面白くなってきたと言う学生が少しずつ出てきている。こうした事情を反映して、授業アンケート結果は概ね好評であり、当初の教育目的は少しずつ達成されつつあると判定された。しかしながらこの結果は、学力中位の学生を対象として学力の総合的底上げを狙ったものであり、常に下位に低迷している集団の学力の引き上げにはつながっていない。これらの集団の学力をどのようにして持ち上げていくかは、依然として今後の大きな課題となっている。

講座配属学生に対しては、CBT以前の段階では基礎から臨床に至る幅広い薬学の知識を、病態の理解に立脚して習得するために、問題演習を通じて学生一人一人の弱点を把握しつつ指導する機会を多く設けるようにした。ここ数年、CBT合格が覚束ない者が多かったために、補講や小テストを繰り返し、これまでのところCBT不合格者を一人も出さずに済んでいる。一方、CBT以後に本格化する特別実習、卒業実習は少人数教育の良い機会であり、様々な実験への取り組みを通じて、通常授業や試験では気づけなかった自分の長所に日覚める学生が多い。ただし、近年は特別実習、卒業実習に取り組む上での基礎学力や意欲の乏しい学生が目立つようになって来ており、指導に困難を感じる事が多くなって来た。そのため、卒業論文として課す課題の内容を削減して国試に関連した学習事項を中心とした少数の課題に限定し、その代わりにそうした課題については徹底的に習得し、文章表現上でも適切な表現ができるような指導方針も採用した。また通常講義に加えてCBT試験やOSCEに関連する講義や実習、薬学実習、大学院講義なども多く、今後こうした少人数教育の貴重な機会のための時間を、どのようにして確保していくかは大きな問題である。教員は本来の任務である教育・研究に専念し、その余の事務的業務は事務が担当するとの仕切り分けを徹底することが重要である。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

達成目標に掲げた諸課題を実現し、医学・生物学系の知識が不足がちな学生に、薬物治療の基礎となる病態生理や薬理学を理解させるために、教材およびカリキュラムに工夫が必要である。こうした考えから、眼で見えて理解できるような独自の講義資料(Power Point スライドとして584枚)を編集し、事前配布するように努めた。薬学実習を含め、こうした実際に眼で見る学習と、宿題、小テストなどの演習問題を組み合わせることで理解の強化を図った。設備面としてはハイビジョンカメラと大画面プラズマテレビによって、高精細度の顕

微鏡所見の解説が可能となっており、講座配属学生の指導のみならず、オープンキャンパス、高校生を対象とした外部研修において、充実した体験学習を行うことができた。

4) 教えるために使った時間

1. 病態生理学1(分担)の講義 90分(1回あたり) x 12回
2. 病態生理学2(分担)の講義 90分(1回あたり) x 8回
3. 薬理学3(分担)の講義 90分(1回あたり) x 5回
4. 薬理学4(分担)の講義 90分(1回あたり) x 3回
5. 薬物治療学2(分担)の講義 90分(1回あたり) x 2回
5. 事前学習(分担)の講義 90分(1回あたり) x 1回、実習指導 90分(1回あたり) x 12回
6. 国家試験対策講義(分担)の講義 90分(1回あたり) x 9回
7. アドバンスト教育の講義 90分(1回あたり) x 5回
8. 薬学実習3(A)の講義 90分(1回あたり) x 6回、実習指導 5時間(1回あたり) x 4回
9. 特別実習の指導: 中島(延べ50時間)、宋(延べ40時間)
10. 特別実習の指導: 中島(延べ80時間)、宋(延べ60時間)

講義資料の整備が前年までに一段落したので、講義準備に要する時間は軽減されたが、それでも準備段階での資料、小テスト、宿題等の作成、講義後の小テスト、宿題の解答の周知や質問への対応に講義時間の4倍程度の時間を要した。

外部誌上発表

該当事項なし。

口頭発表・学会発表

該当事項なし。

管理・運営に係ること

宋: 学生委員会委員長、実験動物委員会委員
中島: 早期体験学習委員会委員

その他、新聞報道等



教育分野

薬物治療学講座

Laboratory of Pharmacotherapy and Experimental Neurology

教員

教授 伊藤 康一 着任年月日：2004年04月01日
 最終学歴：1983年03月 昭和薬科大学大学院薬学研究
 科修了。医学博士、薬剤師
 (財)日本薬剤師研修センター認定薬剤師
 前職：(財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研
 究所・薬理研究部門、研究員

助教 小森理絵 着任年月日：2005年04月01日
 当講座着任：2014年07月01日
 最終学歴：2003年3月 奈良女子大学大学院人間文化研
 究科博士後期課程修了。博士(理学)
 前職：(財)ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員(国
 立循環器病センター研究所・病因部)

教育の概要

担当科目：薬物治療学Ⅰ (伊藤)・薬学科/薬科学科・必修/
 選択・15コマ 前期 4年生、後期 3年生

薬物治療学Ⅰでは、それまでに修得した機能形態学・薬理
 学・病態生理学・臨床生化学のすべての知識を統合し、薬物
 治療のガイドラインに沿った各疾病の治療指針の立て方を学
 習する。講義では、具体的な症例を数多く取り上げ、病態・
 診断基準・適応すべき薬物あるいはその副作用のポイントを
 分かりやすく解説した。また、薬物治療では、「患者様一人ひ
 とりに対してどのような薬物が適切か」という意識が重要で
 ある。そこで、1つの病態に対しても患者背景が異なる複数
 の症例を取り上げ、個々の患者背景を意識しながら薬物治療
 が考案できるような内容を講義に盛り込んだ。

担当科目：生命科学特別講義(伊藤)・薬学科・選択・10コ
 マ 前期 4年生

「基礎から学び直す薬物療法」を合い言葉に、薬物療法に
 必要な基礎知識の再確認をする。神経科と精神科、代表的な
 疾患であるてんかん、パーキンソン病、統合失調症、うつ病、
 また循環器、呼吸器、消化器、眼科系疾患を理解するための
 自律神経系の再認識、疼痛緩和医療、さらにすべての疾患の
 危険因子である喫煙、禁煙に関して呼吸器を中心に、治療法
 から疾病学、薬理学、機能形態学、生化学などへさかのぼり
 ながら総合的に理解する方法を習得することを目的とした。

担当科目：薬理学実習(伊藤・小森)・薬学科/薬科学科・必
 修・40コマ 前期 3年生

薬理学実習は、2学年での薬理学Aおよび3学年での薬理
 学Bの講義において得られた知識を、薬理学実験を通してさ

らに理解を深めることを目的とする。動物実験を行うことで、
 優れた医薬品を開発する上での実験動物を用いた前臨床試験
 の重要性についても理解する。また、動物実験を行う場合に
 は、動物実験の指針を遵守することを徹底し、動物愛護の精
 神に基づき有効かつ適切に行われるよう教育指導した。

担当科目：アドバンスト教育プログラム「地域医療コース」
 (伊藤・得丸・野地)・薬学科・必須 5年生

地域医療と言うとイコール高齢者を対象とした訪問(在宅)
 医療と考えてしまいます。しかし、本来どのような事を地域医
 療と言うのであるか、非常にその範囲が広く把握する事が困
 難であります。平成24年度の本コースでは、大きく2つのテ
 ーマに着目して開講した。

- 1: 訪問(在宅)医療を1.施設と2.個人宅の2つに分け、
 おなじ訪問(在宅)医療であるが訪問先によりどのような違い
 (薬剤師の心構えや対応など)があるのかを実習した。
- 2: 老人施設において2日間の介護、1日のリハビリテーシ
 ョンデイケア施設で実習を行った。

担当科目：アドバンスト教育プログラム「臨床栄養学」(伊藤・
 得丸・野地)・薬学科・必須 5年生

病院薬剤師、管理栄養士の先生をお招きし、薬剤師として
 知っておくべき臨床栄養学の基礎に関して聴講した。

担当科目：特別実習(伊藤・小森)・薬学科・選択 5年生

特別実習では、講座配属の希望学生に対し卒業実習をふま
 えた研究を開始させた。「てんかん発作発症機構の解明」を解
 析するための基礎的な実験技術とその原理を修得させた。

担当科目：卒業実習(伊藤)・薬学科・必修 6年生

卒業実習では、「D-ブシコースの脂肪肝に対する効果」、「希
 少糖の高血糖に対する影響」、「てんかん発作発症機構の解明」
 の実験研究とに分かれそれぞれ卒業研究を行い、研究発表会
 および卒業論文の作成を行った。

保健福祉学科・臨床工学科、診療放射線学科、3年生

担当科目：臨床薬理学(伊藤)・必須・15コマ

薬がなぜ効くのかと言う基礎知識の習得と、臨床工学技士、
 放射線技師として、是非知っていただきたい腎臓、循環器
 系に作用する薬と全身麻酔薬など神経系に作用する薬を臨床
 的側面から講義した。

管理・運営に係ること

伊藤康一： 紀要委員会(委員長)、年報委員会(委員長)

徳島文理大学紀要委員会 (委員長)

第4回オープンキャンパス(2014/7/19)研究室担当

小森理絵：第4回オープンキャンパス(2014/7/19)研究室担当

その他、新聞報道等

伊藤康一：改訂「薬の効くプロセス」 小野寺憲治 編修 ネオメディカル,第10章 腎・泌尿器系に作用する薬
分担執筆

薬物治療学 改訂3版、南山堂、III章73慢性頭痛
分担執筆

香川県薬剤師会会誌 「我が国における新規抗てんかん薬」 156：54-57、2015



教育分野

薬物動態学講座

Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

教員

教授 加藤 善久 着任年月日：2006年9月1日
 最終学歴：1983年3月静岡薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了。博士（薬学）、薬剤師
 （財）日本薬剤師研修センター認定薬剤師
 静岡県立大学薬学部客員教授
 元職：静岡県立大学薬学部医療薬学大講座薬物動態学分野、同大学院薬学研究科機構薬剤学講座・講師

講師 榊原 紀和 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：2005年3月京都大学大学院農学研究科博士後期課程修了。博士（農学）、薬剤師
 元職：京都大学生存圏研究所・教務補佐員

助教 跡部 一孝 着任年月日：2007年4月1日
 最終学歴：2007年3月徳島大学大学院薬科学教育部博士後期課程修了。博士（薬学）、薬剤師

教育の概要

担当科目：薬剤学1（薬学科・薬科学科）（加藤善久）

1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、作用部位に達した薬物の量と作用により薬効が決まることを理解し、薬物の生体内における動きと作用に関する基本的知識を修得できるような授業を行なう。また、学習者が薬物の生体内運命を理解し、吸収、分布、代謝、排泄の過程に関する基本的知識を修得できるようにする。

薬物は生体に投与された後、吸収されて、血管系を血流に乗って運搬され、毛細血管の細孔または内皮細胞を透過して様々な臓器や組織の細胞間隙に移行する。そして、細胞内に取り込まれて、その一部が作用発現部位に到達し、薬効を発揮する。その後、ほとんどの薬物は肝臓の肝実質細胞や腎臓の糸球体、尿細管に移行して、代謝、排泄され、体内から消失する。このような薬物の生体内動態の過程（吸収、分布、代謝、排泄）は、薬物の薬効や副作用の発現および持続性を理解する上で重要である。

2) 教育内容面での取り組み

学習者の学習に対するモチベーションを刺激するために、授業時間ごとに到達目標を設定し、学習者主体の授業を心掛けている。授業には、図やグラフを多用することにより、講義の説明が理解しやすいように工夫している。また、薬物動態学、製剤学、衛生化学、薬理学などと関連づけて理解できるように関連事項についての内容を取り入れている。さらに、関連したSBOsごとにキーワードを設けて解説し、演習問題を

を行い、学習したことが確実に身につけているかの確認を行っている。また、演習に対しては、学習者へのフィードバックを行い、やる気を刺激している。学習者の授業時間外学習を増やすために、講義のたびごとにホームワークを出し、復習を促すとともに、講義内容のキーワードを5つ書き出させて提出させている。

担当科目：薬剤学2（薬学科・薬科学科）（加藤善久、榊原紀和）

1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、薬物の生体内運命を理解し、吸収、分布、代謝、排泄の過程に関する基本的知識を修得できるような授業を行なう。

薬物の生体内動態の過程（吸収、分布、代謝、排泄）は、薬物の薬効や副作用の発現を理解する上で重要となる。また、体内動態は他剤併用により大きく変動することがあり、薬物の薬理効果の発現に影響を与える。従って、その相互作用の要因を把握することが重要である。

2) 教育内容面での取り組み

薬剤学1と同様の取り組みを実施している。

担当科目：薬物動態学（薬学科・薬科学科）（加藤善久、榊原紀和）

1) 教育達成目標とその妥当性

薬物の薬効や副作用を体内の薬物動態から定量的に理解するために、薬物動態の理論的解析に関する基本的知識と技能を修得できるような授業を行なう。個々の患者に応じた投与計画を立案するために、薬物治療の個別化に関する基本的知識と技能を修得できるようにする。

薬物の体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）は、薬物の物理化学的性質と、薬物と生体との相互作用によって決まる。また、薬物の薬効は、薬物の薬理活性の強さと薬物の体内動態に依存している。従って、薬物の薬効を最も効果的に発揮させるためには、その体内動態を把握する必要がある。そこで、生体に投与された薬物の生体内動態について、薬物速度論的立場から、投与後の薬物の血漿中濃度、消失半減期、代謝速度、排泄速度および体内蓄積量などを理解することが重要である。また、ファーマコキネティクス (Pharmacokinetics)、生理学的速度論、コンパートメントモデル、臨床薬物動態について修得する必要がある。

2) 教育内容面での取り組み

薬剤学1および2と同様の取り組みを実施している。また、薬物動態の理論的解析法を紹介するとともに、データを提示し、学習者がそれらを解析することにより、薬物動態学の実

薬物動態学講座

用性を体験している。さらに、薬学実習 3(C)と連動して、解析プログラムでの解析を実施している。

担当科目：薬物動態学・製剤学実習（薬学科・薬科学科）（加藤善久、榊原紀和、跡部一孝）

1) 教育達成目標とその妥当性

学習者が、薬効や副作用を薬物の体内動態から定量的に理解し、薬物動態の理論的解析に関する基本的知識と技能を修得できるような実習を行なう。

医薬品の生体内動態に関する実験手技（血中薬物濃度の測定）を習熟し、医薬品の薬物治療の場で必要とされる薬物動態学的な知識と技能（薬物速度論解析、体内動態の解析と投与設計）を修得し、薬剤師の任務および職能について、理解を深めることが重要である。

2) 教育内容面での取り組み

医薬品の生体内動態の理論的解析（薬物速度論解析、体内動態の解析と投与設計、血中薬物濃度の測定）に関する基本的知識、技能、態度を修得するために、小人数グループ（5～6人1組）できめ細やかな実習を行っている。また、個々にプレゼンテーションや説明の機会を設け、プレゼンテーション技能を高め、理解力を深める実習を実施している。

3) 薬物動態学実習書（平成 26 年度）第 9 版（加藤善久、榊原紀和、跡部一孝 編集）

担当科目：治験業務学（アドバンスト教育）（薬学科）（加藤善久、外部講師）、臨床開発アドバンスト実習（薬学科）（加藤善久、榊原紀和、学内講師、外部講師）

1) 教育達成目標とその妥当性

治験業務学（アドバンスト教育）：新薬開発における治験業務を理解するために、医薬品開発の最終段階に実施される医薬品候補化合物の臨床試験に関する基本的知識を修得できるような授業を行なう。

治験業務とは、新薬開発の最終段階において、非臨床データを踏まえて、臨床試験を実施し、医薬品候補化合物の薬理効果、安全性、使用方法等について検討する業務である。実際に、どのように治験業務が遂行されるかを学び、理解を深めることが重要である。そこで、治験業務について基礎的知識を修得する必要がある。

臨床開発アドバンスト実習：質の高い薬剤師を目指すためには、新薬開発プロセスを習得しておくことが重要である。臨床開発コースは新薬等の臨床開発に携わる薬剤師を目指すコースである。医療の現状を踏まえて、新薬開発における治験施設支援機関(SMO)の意義と役割を理解するために、SMOが設置されている病院において、SMOの業務内容の基本的知識と技能を修得する。

2) 教育内容面での取り組み

治験業務学（アドバンスト教育）：本講義は、非臨床データを踏まえて、健康人を対象として実施される Phase I study、実際の患者への投与が行なわれる Phase II および Phase III Study の目的および内容を理解し、どのように新薬申請に結び

つけるか、さらに新薬承認後の市販後臨床試験、市販後調査について習得することを口指した講義である。本講義は、新薬の臨床開発プロセスに関わった方でなければ、講義を担当することはできない。そこで、サイトサポート・インスティテュート（株）プロジェクトマネジメント部兼臨床研究部教育担当の先生に本講義を担当していただいている。

臨床開発アドバンスト実習：治験施設支援機関(SMO)が設置されている香川大学医学部付属病院、さぬき市民病院、KKR 高松病院および高松医療センターで実習を行う。

担当科目：事前学習 1 および 2（薬剤学、薬物動態学）（薬学科）（加藤善久、榊原紀和、跡部一孝）、病院実習および薬局実習（薬学科）（加藤善久、榊原紀和、跡部一孝）、総合薬学演習 1 および 2（薬剤学、薬物動態学）（薬学科）（加藤善久、榊原紀和）、特別実習および卒業実習 1、2 および 3（薬学科）（加藤善久、榊原紀和、跡部一孝）

1) 教育達成目標とその妥当性

事前学習 1 および 2 では、病院・薬局の実務実習において、調剤および服薬指導などの薬剤師職務を遂行する上で、必要な基本的な知識、技能、態度を修得できるようにする。

病院実習では、病院薬剤師の役割と責任を理解し、病院薬剤師業務を遂行できるようになるために、調剤、製剤、病棟業務およびチーム医療に関する基本的知識、技能、態度を修得できるようにする。

薬局実習では、薬局薬剤師の社会的役割と責任を理解し、地域医療に貢献できるようになるために、保険調剤、医薬品などの情報提供、健康相談、医療機関や地域との関わりについて、基本的知識、技能、態度を修得できるようにする。

事前学習 1 および 2（薬剤学、薬物動態学）、総合薬学演習 1 および 2（薬剤学、薬物動態学）では、薬学教育モデル・コアカリキュラムの薬剤学、薬物動態学分野を項目ごとに整理し、講義と演習を通して、薬剤学、薬物動態学分野の問題を修得できるようにする。

特別実習および卒業実習 1、2 および 3 では、論文紹介、課題に対するグループ討論および実験研究を通して、科学的思考能力や論理的思考能力を醸成できるようにする。また、第 3 者に CBT および薬剤師国家試験程度の問題の解答を論理的に説明できるよう自ら調べ、討論することにより、問題の深い理解力と応用力を身につけ、CBT および国家試験に対する問題解法能力を養うことができるようにする。

以上の講義および実習を通して、研究マインドを持ち、最適な医療の実現に貢献できる薬のスペシャリスト、医薬品研究開発のプロフェッショナルを育成したいと考えている。また、医薬品、化粧品などの化学物質の性質、創製からその適正使用にいたる薬学とその周辺の幅広い分野において、生命に関わる物質および生体の生理と病態、さらに物質と生体の相互作用に関する知識と技術を習得し、医薬品研究開発分野のみならず、生命科学分野にも貢献できる薬剤師、薬学研究者、薬学系技術者を養成したいと考えている。

2) 教育内容面での取り組み



事前学習1および2、総合薬学演習1および2では、薬剤学、薬物動態学分野において、それぞれの項目に対する重要ポイントを丁寧に解説している。さらに、CBT対策問題と過去の国家試験問題を分野別に整理して小テストを行なうとともに、その解説を毎時間行い、理解度の確認を行なっている。また、講座配属の学生に対して、CBTおよび薬剤師国家試験対策として、演習形式により問題解法の取り組みを配属直後から実施している。

特別実習および卒業実習では、独創的研究心や科学的思考能力を醸成させるために、各学生に研究テーマを与え、実験研究あるいは調査研究に取り組ませている。また、実験データを論理的に解釈できるように、教員とのディスカッションを毎日のように実施している。また、効果的なプレゼンテーションの仕方が身につくように、講座内でのプレゼンテーションや学会発表の機会を定期的に設けている。さらに、学術論文を作成する能力を体得できるように、論文を読む訓練、実験データに基づいた結果と考察を書く訓練を実施している。

薬学は薬に関する総合的学問であるがゆえに、有機化学、分析化学、衛生化学、環境化学、薬理学、薬剤学、薬物動態学、製剤学、病態・薬物治療学、医療薬学などの薬学諸学の知識が統合一体化されてこそ現場で役立つことから、これまでに欠けていた基礎から実践薬学へのリンクや各専門を統合した教育が今後、重要になると考えられ、それらを包括した統合型教育、学習者主体の教育、知識教育に加え技能・態度教育、基礎教育プラス実践教育、コミュニケーションと生命倫理の教育に取り組んでいる。

担当科目：臨床薬物動態学（薬学研究科薬学専攻（4年制博士課程））（加藤善久、榊原紀和）

1) 教育達成目標とその妥当性

適正な薬物治療を実施するためには、薬物の血中濃度を適切にコントロールする必要がある。そのためには、薬物の体内動態特性を正確に把握し、それに基づいた投与設計を行わなければならない。本講義では、適正な薬物治療を実施するために、*pharmacokinetics* と *pharmacodynamics* をインテグレートした薬物動態の解析法を理解し、その解析結果を用いた投与設計法を修得する。また、本講義では、薬物の治療効果や副作用の発現を薬物動態と関連づけて理解するために、医薬品の体内動態の速度論的解析法、及び医薬品の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムを修得する。

2) 教育内容面での取り組み

医療の現場で、有効で安全な薬物療法を実現するために、高度な知識を駆使できる人材、及び副作用情報を解析し、薬物療法の安全性を高める人材の養成を口指している。

外部誌上発表

* 2010年以降2015年3月まで

[解説・報告書等]

1. 加藤善久 (2014), 平成 26 年度ひらめき☆ときめきサイエ

- ンス～ようこそ大学の研究室へ～KAKENHI（研究成果の社会還元・普及事業）実施報告書, HT26241「薬を飲んだ時と注射をした時の体の中を流れる血液中の薬の動きの違いを捉えてみよう!」, p.1-4
2. 加藤善久 (2012), 「香川薬学部における薬剤師国家試験対策について」薬友会誌, 28: 5.
3. 加藤善久 (2010), 「これからの実務実習指導薬剤師養成ワークショップのあり方について」第11回薬学教育改革大学人会議アドバンストワークショップ（慶応大学薬学部）報告書, p.35-36
4. 加藤善久 (2010), 「ボイス編集部が就職委員長に聞く」めでいしーん VOICE 2012, p.8

管理・運営に係ること

加藤善久

- 薬学科長
- 全学教育開発機構 FD 研究部会委員
- 全学研究倫理教育委員会委員
- 大学入試センター試験実施委員会委員
- 全学自己点検評価委員会教職員部会委員
- 評価・FD 委員会委員長
- 実務実習指導薬剤師養成ワークショップ実施委員会委員長
- 付属薬局準備委員会副委員長
- 将来計画検討委員会委員
- 教務委員会委員
- カリキュラム検討委員会委員
- 大学院委員会委員
- 実務実習委員会委員
- チューター（薬学科1年生5名担当、薬学科2年生2名担当、薬学科3年生5名担当、薬学科4年生5名担当、薬学科5年生1名担当、薬学科6年生3名担当）
- 大学入学者選抜大学入試センター試験 香川キャンパス試験場試験主任監督者（2014年1月19日）
- 大学院薬学研究科(4年制)薬学専攻博士課程 II 期入学試験口述試験（2014年3月8日）
- オープンキャンパス、体験学習 5（研究室体験、薬物動態学講座）(分担)（2014年5月25日、香川）
- 編入学試験（平成 27 年度編入学 I 期）面接担当（2014年6月28日、香川）
- AO 入学試験（平成 27 年度 I 期）面接担当（2014年7月13日、香川）
- 保護者会支部会（2014年8月23日、香川）保護者個別面談担当
- オープンキャンパス、体験学習 1（調剤体験）(分担)、保護者面談担当（2014年9月28日、香川）
- 特別講演会「薬学教育第三者評価による質保証—いよいよ始まった本評価、講師：小澤孝一郎教授（広島大学大学院医薬薬保健研究院）」の開催（2014年10月20日、香川）
- 編入学試験（平成 27 年度編入学 II 期）面接担当（2014

年 10 月 25 日、香川)
平成 27 年度指定校推薦入学試験 面接担当 (2014 年 10 月 26 日、香川)
平成 27 年度公募制推薦入学試験 I 期 面接担当 (2014 年 11 月 3 日、香川)
香川薬学部 薬学共用試験 CBT 本試験 (11 月 29 日) 予備監督者
研究授業 (薬理学 2、オータコイド (局所ホルモン)、栗生俊彦講師) の開催 (12 月 12 日)
香川薬学部 薬学共用試験 OSCE 本試験 (12 月 14 日) ステーション 3 (薬剤の調製(2)) 評価者
平成 27 年度大学入学者選抜大学入試センター試験 香川キャンパス試験場副本部長 (2015 年 1 月 17、18 日)
平成 27 年度社会人のための入学試験 (II 期) 面接担当 (2015 年 1 月 25 日、香川)
編入学試験 (平成 27 年度編入学 III 期) 面接担当 (2015 年 2 月 21 日、香川)

榑原紀和

OSCE 委員会委員
CBT 委員会委員
国家試験対策委員会委員
チューター (薬学科 1 年生 3 名、薬学科 2 年生 2 名担当)
第 7 回 香川薬学部オープンキャンパス (7 月 6 日) 体験実習担当
実務実習訪問指導 (4 月 30 日、7 月 1 日、7 月 23 日、屋島総合病院 薬局)
香川薬学部 薬学共用試験 OSCE 本試験 (12 月 14 日) ステーション 1 責任者

跡部一孝 :

早期体験学習委員会委員
評価・FD 委員会委員
平成 26 年度大学入学者選抜大学入試センター試験 香川キャンパス試験場 警備担当 (1 月 18-19 日)
実務実習訪問指導 (8 月 26 日、10 月 9 日、11 月 13 日、香川県薬剤師会調剤薬局)
香川薬学部 薬学共用試験 OSCE 本試験 (12 月 14 日) ステーション 2 (薬剤の調製) リカバリー
平成 27 年度大学入学者選抜大学入試センター試験 香川キャンパス試験場 試験室担当 (1 月 18 日)

その他、新聞報道等

該当なし



教育分野

製剤学講座

Laboratory of Pharmaceutics

教員

教授 徳村忠一 着任年月日：2013年4月1日

最終学歴：1981年3月香川大学大学院農学研究科修士課程修了。薬学博士

1979年3月大阪薬科大学卒業 薬剤師。

前職：国際医療福祉大学 薬学部准教授

講師 栗田拓朗 着任年月日：2006年11月01日

最終学歴：2004年03月静岡県立大学大学院博士課程修了。博士（薬学） 薬剤師

（財）日本薬剤師研修センター認定薬剤師

前職：静岡県立大学薬学部助教

教育の概要

担当科目：製剤学1（徳村）

3年前期 薬学科必修、薬科学科選択、1.5単位

医薬品は、製剤としてヒトに適用される。製剤の設計や製造、製剤の機能について、薬剤師は正しく理解している必要がある。そのため、CBTおよび薬剤師国家試験の出題範囲となっている。製剤学1は、モデルコアカリキュラム「製剤化のサイエンス」に関する最初の科目であるが、一方、現カリキュラムではこの講義以降の製剤学関連の講義が選択科目となっている。このから製剤学1では、製剤化のサイエンス全般にわたり基礎事項の解説を中心に行った。将来、国家試験の本領域での正解率80%以上を目標として、まず確実に覚えなければならない用語や基礎的な理論について、毎回各自で自習できるようプリントを渡し、次の回に正解のプリントを配布して各自で採点できるようにした。

担当科目：製剤学2（徳村）

3年後期 薬学科・薬科学科選択、1.5単位

製剤学1では、製剤化のサイエンス全般にわたり基礎事項の解説を中心に行った。製剤学2では、製剤化のサイエンス全般にわたり取得した基礎知識を使ってより高度な理論の理解と問題演習に注力して講義を行った。

担当科目：製剤学2（徳村）

4年前期 薬学科・薬科学科選択、1.5単位

製剤学1では、製剤化のサイエンス全般にわたり基礎事項の解説を中心に行った。製剤学2では、製剤化のサイエンス全般にわたり取得した基礎知識を使ってより高度な理論の理解と問題演習に注力して講義を行った。

担当科目：品質管理学（徳村）

5年前期集中 薬学科選択、1単位

品質管理は日本の製造業の発展に大きく寄与してきた歴史がある。現在は広義の品質管理で使用される「顧客満足」という言葉に代表されるように、全産業で重要な考え方となっている。この広義の品質管理の考え方を講義するとともにグループ討議で理解を深めた。医薬品に関しては、法律で行わなければならないことや公的規格である日本薬局方がある。品質管理という観点からこれらの法律や規格について、講義やグループ討議及びレポート作成で理解を深めた。

担当科目：生体分析学（栗田）

薬学科・薬科学科（4年生前期：1.5単位）で講義。日本薬局方の通則、一般試験法、製剤総則などに記載されている分析化学につきコアカリキュラムの学習到達目標（SBO）を指標に、薬剤師国家試験の出題傾向をふまえた内容とした。

担当科目：製剤学3（栗田）

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

担当科目：薬物動態学・製剤学実習（徳村、栗田、他教員3名で担当）

薬学科（3年生後期：1.5単位）で実習。主として薬学教育モデルコアカリキュラムのうち製剤化のサイエンス（技能）に対応して、代表的製剤の調製、物性の測定、及び製剤試験法を行った。特に、細粒剤の押し出し造粒法を取り上げ、マニュアル操作により造粒法の原理を習得することに努めた。物性測定では、タップセンサーを用いてかさ密度や安息角の測定を通じて造粒操作の意義を習得できるように努めた。製剤試験法では、溶出試験器を用いて、細粒剤からの有効成分の溶出とその定量法を習得できるように努めた。

担当科目：臨床開発アドバンス実習（徳村、栗田、他教員4名で担当）

薬学科（5年生前期から6年前期：1.5単位）で実習。治験実施施設におけるSMOの役割について事前学習と実施施設における実習を通して学び、SGD形式の報告会を行うことで理解を深めた。

（2）修士課程教育

担当科目：製剤学特論（徳村、栗田）

臨床現場で用いられている各種製剤の特性と、その改善方法、新規剤形開発等について討議を行い、適宜解説・講義を加えた。

管理・運営に係ること

徳村：

- ・全学就職支援委員会委員
- ・全学インターンシップ推進委員会委員
- ・就職委員会委員長
- ・総務委員会委員
- ・広報委員会委員

その他学部生チュータ、香川薬学部 10 周年記念行事、オープンキャンパスなど。

栗田：

- ・2014 年度 OSCE 委員会(ST4 責任者)
- ・2014 年度教務委員会
- ・2014 年度人試委員会
- ・2014 年度広報委員会

その他学部生チュータ、オープンキャンパス(進路相談担当)、新入生宿泊セミナーなど。

その他、新聞報道等

該当事項なし。



教育分野

医療薬学講座

Laboratory of Pharmaceutical Health Care and Sciences

教員

- 教授 二宮 昌樹 着任年月日：2008年10月1日
最終学歴：1981年3月徳島大学大学院薬学研究科修士課程修了
博士（医学） 薬剤師
前職：香川大学医学部附属病院薬剤部副部長
- 教授 飯原 なおみ 着任年月日：2005年4月1日
最終学歴：1983年3月東京理科大学薬学部薬学科卒業
博士（薬学） 薬剤師
前職：香川大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
- 教授 桐野 豊 着任年月日：2006年4月1日
最終学歴：1972年3月東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了 博士（薬学） 薬剤師
前職：東京大学大学院薬学系研究科 教授
東京大学理事・副学長
- 教授 横田 ひとみ 着任年月日：2011年4月1日
最終学歴：1970年3月大阪大学薬学部薬学科卒業
薬剤師
前職：香川県立中央病院 薬剤部長
- 助教 窪田 剛志 着任年月日：2005年4月1日
最終学歴：2005年3月九州大学大学院薬学府博士課程修了 博士（薬学） 薬剤師
- 助教 岡田 岳人 着任年月日：2005年4月1日
最終学歴：千葉大学大学院医学薬学府博士課程修了
博士（薬学） 薬剤師
- 助教 中妻 章 着任年月日：2005年4月1日
最終学歴：2001年3月岡山大学大学院自然科学研究科博士課程後期修了 博士（薬学） 薬剤師
前職：株式会社山口養蜂場研究開発部

教育の概要

担当科目：医薬品安全性学（3年後期、1.5単位、二宮）

薬も本来は化学物質、「毒」であり、薬は安全でないという前提のもと、有効性と副作用のバランスを保ち、新規医薬品が開発されている。医薬品安全性学（1.5単位）では、医薬品による有害事象（副作用）が生じる機序を理解し、医薬品の適正使用における薬剤師の役割を考察する能力を得ることを目的としている。医薬品の開発にかかわる非臨床試験、臨床試験における毒性試験、代表的な副作用と初期症状と対処方法、相互作用、臨床における安全性確保などについて要点を整理した資料を用いて学習効果の向上を図り、医薬品の安全性管理に参画できるようになるための基礎知識を習得できた。フィジカルアセスメント演習により副作用の初期症状に関する基礎知識を習得できた。講義は、後期週1回90分15回行っ

た。

担当科目：臨床薬剤学（4年前期、1.5単位、二宮）

臨床薬剤学（1.5単位）では、高度化する医療体制におけるチーム医療、地域保健によるセルフメディケーションの重要性を理解し、社会に貢献できる薬剤師の役割、使命を考察することができる能力の習得を目的としている。医薬品の管理や調剤などの薬剤師業務、医薬品の臨床応用の具体例を学び、模擬症例を通して診療ガイドラインや添付文書から病態と処方内容を理解し、処方解析を行い、医薬品適正使用を実践するために必要な知識を習得できた。講義は、前期週1回90分15回行った。

担当科目：文理学（1年前期、2単位、桐野）

香川薬学部を含む全学部の1年生を対象として、「なぜ大学で学ぶのか」と題する90分講義を行い、大学で学ぶ意義、高校までの勉強と大学での学びの違いなどを講義して、学修に対する動機づけを図った。

担当科目：薬学概論（1年前期、1.5単位、桐野、二宮）

最初の1コマで「薬学の世界への招待」と題する講義を行い、薬学の歴史、現状、課題、及び、徳島文理大学香川薬部の特長を紹介した。また、早期体験学習として90分3回を担当し、病院内で医療業務を行っている職種との連携について概説した。また、体験学習後のグループ討議・発表にタスクとして携わった。

担当科目：物理化学1（1年後期、1.5単位、桐野）

90分4回を担当し、熱力学（熱力学第二法則、第三法則、エントロピー、自由エネルギー、化学平衡）について講義・演習・ホームワークにより理解させるようにした。

担当科目：生物物理学（2年前期、1.5単位、桐野）

90分3回を担当し、電気化学（電解質溶液、電気伝導度、化学電池、脳単電池、細胞膜電位）について、講義・演習・ホームワークにより理解させるようにした。

担当科目：医薬品情報学（3年後期、1.5単位、飯原）

医薬品情報学（1.5単位）では、医薬品情報の重要性を理解させ医薬品情報の使用、評価、伝達、創出に必要な知識や技能を習得させることを目的としている。なかでも創出の際に不可欠な薬剤疫学の考え方、手法の教育に重きを置いた。

担当科目：医薬経済学（6年前期、1単位、飯原）

医薬経済学（1単位）では、医療の場において、将来、経済評価に取り組めるように、経済評価の基礎や経済評価の手法を習得させることを目的としている。効用、便益という経済学に特有の観点について説明し、先行研究事例から経済評価のあり方を具体的に学ばせるようにした。

担当科目：臨床統計学（5年後期、0.5単位、飯原）

臨床統計学（0.5単位）では、臨床試験をデザインし、臨床

医療薬学講座

試験結果からの確に医療・社会的判断を下せるよう、サンプルサイズ設計、割付方法、統計推論など臨床統計に関する基本的知識を身につけ、臨床試験を見る目を養うことに重きを置いた。

担当科目：薬剤疫学（大学院、2単位、飯原、横田）

薬剤疫学（2単位）では、医薬品の有効性、安全性、経済性を薬剤疫学手法を用いて実際に評価できるようになるために、解析手法の特徴ならびに注意点を実践例から具体的に学べるようにした。

担当科目：医薬品・医療ビジネス（5年前期、1単位、横田）

医薬品・医療ビジネスでは医薬品産業が単に創薬に留まらず、医療に加えて健康産業とも深い関連性を有していることを理解し、医薬品および医療をビジネスとしてとらえられる視点をもてることを目的としている。日本における医療の根幹となる社会保障制度を説明し、創薬の現状と問題、医薬品産業・医薬品関連産業の現状と問題点等についても概説して、ビジネスとしての医療・医薬品について学ばせた。創薬については医薬品メーカーの開発担当者、医療については調剤薬局・病院薬剤部の薬剤師にも現状等を講義いただいた。

担当科目：医療社会薬学コミュニケーション学（5年前期、1単位、横田）

医療社会薬学コミュニケーション学では、単に患者とのコミュニケーションに留まらない薬剤師業務におけるコミュニケーション能力の必要性を学ばせる。コミュニケーション能力の向上を目的とし、フィジカルアセスメントを体験させた。このことにより、他の医療者とのコミュニケーションを潤滑に行いチーム医療に貢献できる能力や患者の副作用徴候をすみやかに理解する能力等を養う。また、不自由体験を通して社会的弱者に対する配慮、コミュニケーション時の注意点等について体得させた。

担当科目：事前学習（4年通年、前期6.5、後期6単位 二宮、飯原、横田、岡田、中妻）

事前実習では、薬剤師として必要な調剤をはじめとする一連の技能・態度の習得を目標としており、本年は、次年度に病院・薬局実務実習を予定している53名を対象に行った。実務実習モデルコアカリキュラムを基に前期（4月～6月）に講義、演習を中心とした内容を、後期（9月～10月および12月）に実技を中心とした内容を行った。前期の講義・演習では、実際に医療現場で遭遇する薬物治療、チーム医療における問題点などをもとにした課題を作成しSGDなどを実施し、治療指針のベースとなった大規模臨床試験のデータを読む機会や、クリッカーを利用した授業を行った。また、臨床教授（みなし実務家教員）、香川大学医学部の遠隔講義を通じ、薬剤師のチーム医療への関わりについて理解を深めた。

後期の実技では、調剤業務および患者接遇関係において現役の薬剤師、香川大学SP研究会の応援を得て行った。課題内容は、基本的に次年度の実習を前提とした。CBT終了後からOSCEまでの約2週間は、香川薬学部教員による習熟度の評価を行い、技能修得が不十分な部分を指摘することで、技能の向上を図った。また、学生が自主的に実習をできるように

1、2講時も実習室を開放し、医療薬学講座スタッフおよび現役薬剤師による指導を行った。実習全体を通じて、内容としては概ね良好であったと思われる。実務実習開始までの間に習熟度の確認、再実習および技能の練習する機会を用意する。**担当科目：病院・薬局実務実習（5年通年、計20単位 二宮、飯原、横田、中妻）**

病院実務実習（10単位）、薬局実務実習（10単位）では、実際に医療現場で活躍する薬剤師とともに、薬剤師が関わる業務を体験し、医療の担い手として求められる薬剤師について学ぶことを目標とし、調剤をはじめとする技能や、チーム医療、投薬で重要となるコミュニケーション等一連の知識（問題解決）・態度の習得をめざした。2014年度は54名が、香川県下をはじめ中国・四国地区および鹿児島県の病院21施設、薬局38施設で実習を行った。医療薬学講座では、指導薬剤師と大学の連携体制、香川薬学部教員と実務家教員の連携体制、健康問題を抱える学生への支援、実習に係わるトラブル対応への支援等に中心的な役割を果たした。2014年度でも実習開始前の4月に実習オリエンテーションを行い、調剤技能の再トレーニングを行った。教育効果を高めるため、香川薬学部全教員による形成的評価に関する訪問指導を3回行った。事前訪問では学生紹介と実習カリキュラムの確認、中期（4～7週目）には進捗状況の確認と実習内容の調整、学生が抱える問題点の把握と対応、実習終了前（10～11週）では習得状況の確認、総括的評価の妥当性の協議を行った。学生は、日々の実習内容と考察・反省をポートフォリオに記載し、実習期間中に学んだことを振り返ることができるようにした。また、SBOごとの評価シートに自己評価をすることで、個々の不足している部分を自己分析し、自己研鑽のためのツールとした。2014年度では、一部の施設においてFUJI Xerox社製のWebポートフォリオを利用できるようにした。

担当科目：アドバンスト教育臨床薬学コース実務実習（5年後期、1.5単位 二宮、飯原）

アドバンスト教育臨床薬学コース実務実習では、2014年12月1日～15日にかけて、薬学科5年生18名が香川大学医学部総合内科（榊形尚講師）の症例カンファレンスに参加した。カンファレンス参加に先立ち、事前に、がん薬物療法やがん疼痛治療をテーマにしたSGDを行い、さらにカンファレンス参加後のSGDで症例に関する知識を深めた。薬物治療セミナーでは、心房細動患者における抗凝回薬の適正使用、アルツハイマー型認知症の周辺症状に対する抑肝散の適正使用、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍の適正使用について解説が行われた。がん患者の発熱性好中球減少症に対するエンピリックセラピー、HER2陽性胃がん患者へのがん化学療法及び不明熱への対応、心臓肉腫のがん化学療法、リウマチ性筋硬化症の診断手順、アテローム血栓性脳梗塞患者の抗血栓療法、などの症例検討が行われた。薬学生は医学生と同席してカンファレンスに参加することで、チーム医療を理解することができ、医学専門用語や最新の薬物療法に関する知識を深めることができた。

担当科目：実践臨床薬学（大学院、2単位、二宮）



大学院科目実践臨床薬学(2単位)では、安全で適正な薬物療法を実践するために、医療チームの中で薬剤師によるファーマシューティカル・ケアを実践するために必要な知識を習得することを目標とした。近年、開発の目覚ましい分子標的薬を中心に消化器腫瘍、乳腺腫瘍、血液腫瘍などに対する抗悪性腫瘍化学療法について概説した。また、がん性疼痛の病態生理、症状、薬物療法を概説した。

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

担当科目：生物実習(2年生、1単位、窪田)

モル濃度の計算や緩衝液の理論などから溶液の基本的性質を理解し、実際の生理食塩水の調製を通じて種々の実験器具・測定装置の用途や使用法を学ばせた。また、溶液作成時に起こる熱力学的な変化を体験し、その現象を論理的に説明できるようになった。特に、多くの学生が苦手としているモル濃度の計算を繰り返し行わせることで、苦手意識の軽減を図った。実習は、週3コマを2週間にわたって行ない、さらにレポートを課した。生物実習は学生にとって最初の実習科目なので、実験器具の使い方・洗浄の仕方、溶液調整の作法、そしてレポートの書き方などの基礎事項を重要視した指導を心がけた。また、マイクロピペットやpHメーターなど、基本的な実験器具の操作法習得のため、詳細な資料を作成し、丁寧な解説を行った。

[著書・訳書]

1. 飯原なおみ (2014) 「第3章 6B 医療機関・保険薬局における医療情報の一元化」 南山堂, pp.360-367
2. 二宮昌樹 (2013) 「第7章 医療施設のスタッフと学習のポイント」(田口忠緒編、安田公夫ら著「早期体験学習テキストブック」) ネオメディカル, p.63-74

口頭発表・学会発表

*2014年のみ

1. 二宮昌樹、高橋知子、樫野真、横口ひとみ、飯原なおみ、中妻章、岡田岳人 チーム医療に学ぶ徳島文理大学医療系学部の専門職連携授業 第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本薬剤師会中国四国支部学術大会(広島) 2014.11.8-9
2. 山口裕加、飯原なおみ、二宮昌樹、中妻章、安西英明、清水義樹、川地陽子、植村公美英、長谷川清、宮澤宏、丸山徳見、桐野豊 へき地医療実習の教育効果 第134回日本薬学会年会(熊本) 2014.3.27-30

管理・運営に係ること

二宮昌樹：実務実習委員会(委員長)、事前学習委員会(委員長)、教務委員会委員、CBT委員会委員、将来計画委員会委員、OSCE委員会オブザーバー、香川県実習調整委員会委員、病院・薬局実務実習中国・四国地区調整機構委員、病院・薬局実務実習近畿地区調整機構オブザーバー
第1~6回オープンキャンパス 体験実習担当
病院薬局訪問指導：中四国38施設を担当

飯原なおみ：生涯学習委員会(委員長)、OSCE委員会、セク

シャルハラスメント防止委員会、薬友会、医薬品情報学教科担当教員会議担当者
病院薬局訪問指導：香川4施設を担当
横口ひとみ：OSCE委員会(委員長)、香川薬学部動物実験委員会、広報委員会、事前学習委員会委員、病院薬局実習委員会委員、生涯学習委員会委員
第2~7回オープンキャンパス 体験実習担当
病院薬局訪問指導：香川7施設を担当
岡田岳人：CBT対策委員会、生涯学習委員会、就職委員会
第2, 4-6回オープンキャンパス 体験実習担当
薬学科実務実習(薬局)：第1~3期、3施設担当
窪田剛志：OSCE委員会委員(ステーション担当責任者)、書年次教育委員会委員(寺子屋担当)、第6回オープンキャンパス 体験実習担当、全学共通教育センター基礎教育担当(物理系)
中妻章：実務実習委員会委員、OSCE委員会委員(ステーション担当責任者)、広報委員会
香川県実務実習調整委員会委員
第1~7回オープンキャンパス 体験実習担当
病院薬局訪問指導：鹿児島、岡山、広島、高知の7施設を担当



教育分野

薬学教育講座（得丸）

Laboratory of Pharmacological Education

教員

- 教授 得丸博史 着任年月日：2004年4月1日
最終学歴：九州大学大学院薬学研究科博士課程修了。博士(薬学)，薬剤師。
前職：東京大学助手，米田デューク大学メディカルセンターResearch Assistant Professor，徳島文理大学香川薬学部准教授(薬理学)
- 講師 白畑孝明 着任年月日：2013年4月1日
最終学歴：東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。博士(薬学)，薬剤師。
前職：徳島文理大学助教
- 講師 定本久世 着任年月日：2014年4月1日
最終学歴：北海道大学大学院生物科学専攻博士課程修了。博士(理学)。
前職：徳島文理大学助教
- 助教 小林卓 着任年月日：2005年6月1日
最終学歴：北海道大学大学院生物科学専攻博士課程単位取得退学。博士(理学・医学)
前職：札幌医科大学助手

教育の概要

- 担当科目：薬理学Ⅰ（得丸博史，小西史朗）
- 1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品を適正に使用するために、薬物や生理活性物質に関する基本的知識と、生体との相互作用を理解して説明できるようになる。具体的には、自律神経系、体性神経系に作用する薬物、さらに、中枢神経系に作用する薬物(全身麻酔薬、睡眠薬)それぞれの特性、作用点、作用メカニズムについて理解する。
 - 2) 目標達成状況：ほぼ達成
 - 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：薬理学Ⅰは薬理学の基礎科目であるため、機能形態学の知識を織り交ぜながら基礎を重点的に教育した。教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。
 - 4) 教えるために使った時間：12回×90分
- 担当科目：薬理学Ⅱ（得丸博史，小西史朗，栗生俊彦）
- 1) 教育達成目標とその妥当性：医薬品を適正に使用するために、薬物や生理活性物質に関する基本的知識と、生体との相互作用を理解して説明できるようになる。具体的には、麻薬性鎮痛薬、中枢神経系に作用する薬物(精神疾患、中枢神経疾患)それぞれの特性、作用点、作用メカニズムについて理

解する。

- 2) 目標達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：薬理学Ⅰで学んだ内容を復習しながら、薬理学の基本・基礎を重点的に再教育した。教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。
- 4) 教えるために使った時間：5回×90分

担当科目：薬理学Ⅲと薬理Ⅳ（得丸博史，小西史朗，末時栄）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬理A～Cの内容理解をさらに徹底するために、これまでの内容の総復習を行う。さらに、薬剤師国家試験を見据え、演習問題を解かせて、薬理学分野の試験問題に慣れると同時に、問題考え方(取り組み方)を取得することも目的とする。
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：内容が幅広いため、まず、当方で絞り込んだ問題を解答させ、学生の理解度のチェックに努めた。その上で、問題の解説を行いつつ、理解が十分でない範囲、深く掘り下げた授業が必要であると思われる範囲をピックアップし、より丁寧に、詳細に解説した。授業には、板書、プリント等を目的に応じて使い分けた。
- 4) 教えるために使った時間：8回×90分

担当科目：機能形態学Ⅰ（得丸博史，高橋知了）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：末梢神経系を中心に神経系の基本的特徴とその機能を理解する。神経細胞の興奮性の分子機序、細胞内情報伝達系について理解する。
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。
- 4) 教えるために使った時間：3回×90分

担当科目：機能形態学Ⅱ（得丸博史，定本久世）

- 1) 教育達成目標とその妥当性：末梢神経系を中心に神経系の基本的特徴とその機能を理解する。神経細胞の興奮性の分子機序、細胞内情報伝達系について理解する。
- 2) 目標達成状況：ほぼ達成。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。
- 4) 教えるために使った時間：15回×90分

担当科目：国試対策講義および対策（得丸博史）

薬学教育講座（得丸）

1) 教育達成目標とその妥当性: 国家試験合格に必要な勉強法を身につけ、合格に必要な知識を身につける。薬剤師国家試験に必要な薬理学・病態生理学・薬物治療薬および機能形態学の知識を習得し、国家試験に合格できるようになる。

2) 目標達成状況: 達成せず

3) 教育内容面での取り組みと改善方策: 学修成果を振り返ることが出来るようポーロフォリオを作成し、記録するよう指導した。また、勉強法についても資料を使い指導した。教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・配布し内容理解の徹底をはかった。また、多くの演習問題を作成し、知識の定着を図った。

4) 教えるために使った時間: 90分 x6回、9回×150分

担当科目: 薬学実習 3A (得丸博史, 定本久世, 小林卓)

1) 教育達成目標とその妥当性: モルモット回腸を使用した薬理学実験を通して、薬理学の講義で得られた知識を確実に身につける。本実習は臨床の場における患者への適正な薬物使用の基盤となる。

2) 目標達成状況: ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策: 薬理学で得た知識と実習内容とのつながりを丁寧に説明して理解を得た。薬液の濃度計算、濃度-反応曲線の描き方、pD2 値・pA2 値の求め方について実際に手を動かして学習できた。生の回腸標本を時間を掛けて扱うことで生理学的実験の難しさと面白さを知ることができた。学生にレポートを作成させることで最終的な評価を行い、上記のような理解度や満足度について確認した。もちろんレポートの書き方についても指導を行った。

4) 教えるために使った時間: 4回 (薬学教育講座担当分) × 270分

担当科目: 特別実習 (得丸博史, 定本久世, 小林卓)

1) 教育達成目標とその妥当性: 学生には卒業実習が課せられる。卒業実習は、未知の分野を開拓し、新規の知識を見出そうとするものであり、講義や薬学実習で習得した知識と技能では、講座配属後に各自の研究テーマを遂行するには十分でない。特別実習では、講座配属後の卒業実習にスムーズに移行できるように薬理学講座卒業実習に必要とされる知識及び基礎技術を習得することを目的とする。特に、教員が一方的に知識や技術を与えるのではなく、『学生が主体的に考え、主体的に動く』ように、内容を工夫する。本実習終了後には、卒業実習に直ちに取り組むことができる。

2) 目標達成状況: ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策: 『学生が自分で考え、行動する』ことに重きを置いた特別実習用テキストを作成した。テキストは4つの課題から成り、これらの課題について学生は、1) 知識を取得し、2) 実験方法を考え、3) 実験を行い、4) 結果から考察し、5) レポートを作成し提出する、という5つの作業を行う。4つの課題については、卒業実習において必要な知識・技術をより多く学べるように選定した。また、予め結果が分かっている課題ではなく、教員側

も実験を行わない限り結果が分からない課題を作成した。課題の実行に関しては、教育的配慮から、指示する部分、指導する部分、自分で調べる部分に分けて、学生個々に対応する。提出されたレポートについては、教員が一度見た後に学生と議論し、文章の書き方や理論の展開法などを詳細に学生に指導する。4つの課題をこなすにつれ、学生の実験手技やレポートはより洗練されたものとなる。

4) 教えるために使った時間: 30回×5時間

担当科目: 卒業実習 (得丸博史, 定本久世, 小林卓)

1) 教育達成目標とその妥当性: 薬理学講座の各人の研究テーマに従って、専門的な実験研究あるいは調査研究を行い、薬の薬理作用の多面性を確かめ、薬物治療における適正な医薬品使用の判断に寄与する。物事について多方面から考え、結論を出す能力及び仕事に対する責任感を身につけることができ、これらは医療チームの一員として、また、信頼される薬剤師として重要な素養となる。

2) 目標達成状況: やや不十分

3) 教育内容面での取り組みと改善方策: 各人の知識・技術のレベルアップのために、英文文献の紹介を定期的に行った。実験の準備を含めた、実験計画を各個人に作成させ、そのスケジュールどおりに進捗しているかについて進捗状況報告会を定期的に行き、助言・指導を行った。学会や論文における発表を視野にいれ、研究を継続している。各人の進捗状況が完全に把握できていない部分があり、今後、各人との連絡を密にする必要があると感じている。

4) 教えるために使った時間: 90回×5時間

担当科目: 薬事関係法規 1 (白畑孝明, 田中義高)

1) 教育達成目標とその妥当性: 薬学を取り巻く法律、制度に関する基本的知識を修得し、それらを活用するための基本的技能と態度を身につける。

2) 目標達成状況: ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策: 講義ではさまざまな薬事関係法規の内容を解説したが、それらの違いが分かるように努めた。また、中間試験を実施して、知識の定着を図った。

4) 教えるために使った時間: 14回×90分

担当科目: 薬事関係法規 2 (白畑孝明)

1) 教育達成目標とその妥当性: 薬事関係法規 1 を踏まえて、薬学を取り巻く法律、制度に関する知識を応用する能力を身につける。

2) 目標達成状況: ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策: 薬剤師が遭遇する法的な問題に対して、適切な判断ができることを意識して、講義を行った。

4) 教えるために使った時間: 15回×90分

担当科目: 応用生物学 B (高橋知子, 松尾平, 小林卓)



- 1) 教育達成目標とその妥当性:薬学の基礎となる基本的な生物学の知識を習得する。
- 2) 目標達成状況:ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策:講義ではパワーポイントや動画を用いた解説により様々な生物学的メカニズムの流れを説明し、毎回講義後に確認テストを行った。また、宿題を課すことにより、積極的に教科書を読んで理解することを促した。さらに、中間試験を実施し、その結果から学生ごとの対応を検討した上で、本試験および、補講、再試験をくり返し実施し知識の定着を図った。
- 4) 教えるために使った時間:3回(小林担当分)×90分

室体験, オープンキャンパス(2014年5月25日)体験学習1・フィジカルアセスメント担当,(2014年7月19日)研究室体験担当

その他、新聞報道等

なし

担当科目:細胞生物学2(高橋知子、松尾平、定本久世)

- 1) 教育達成目標とその妥当性:薬学の基礎となる基本的な生物学の知識を修得する。
- 2) 目的達成状況:ほぼ達成
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策:講義では教科書とパワーポイントによる自作資料を用い、毎回講義後に確認テストを行った。また、中間試験を実施して、知識の定着を図った。
- 4) 教えるために使った時間:5回(定本担当分)×90分

外部誌上発表

1. 白畑孝明(2015)分担執筆「わかりやすい薬事関係法規・制度第3版」(編集木方正ほか)廣川書店。

口頭発表・学会発表

なし

管理・運営に係ること

得丸:薬剤師国家試験対策委員会委員長, 教務委員会委員, 香川薬学部 OSCE 評価員, 薬学教育評価機構評価員, 国家試験問題検討委員会(薬理部会)

白畑:国家試験対策委員会委員, CBT 委員会委員
 第3回オープンキャンパス(2014年7月19日)体験学習1(調剤体験)担当、第6回オープンキャンパス(2014年9月28日)入試対策講座担当、薬剤師国家試験問題検討委員会(法規・制度・倫理部会)(2014年5月10日、千葉科学大学薬学部マリーナキャンパス)、薬学と社会教科担当教員会議(2014年9月20日、広島国際大学広島キャンパス)

定本:OSCE 委員会委員, 薬剤師国家試験対策委員会委員, CBT 委員会委員

小林:薬剤師国家試験対策委員会委員(試験監督の割り当て、本部待機など), CBT 演習, 生物オリンピック第一次試験(2014年7月20日)試験監督と会場設営+受験生への研究



教育分野

薬学教育講座（高橋）

Laboratory of Pharmacological Education (Takahashi)

教員

教授 高橋 知子 着任年月日：2004年4月1日

最終学歴：東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。

医学博士。医師

前職：生理化学講座准教授

助教 松尾 平 着任年月日：2008年4月1日

最終学歴：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程

修了。薬学博士。薬剤師

教育の概要

担当科目：

応用生物学 B (松尾・高橋)・細胞生物学 (松尾・高橋)・
機能形態学 1 (高橋)・臨床医学概論 (高橋)・
生物実習 (松尾・高橋)・特別実習 (松尾・高橋) 早期体験学習 (松尾)
アドバンストコース教育 予防医学 (高橋・松尾)・健康医療薬学アドバンスト実習 (高橋・松尾)

1. 応用生物学 B

1) 教育達成目標とその妥当性

応用生物学 B では、細胞の基本的な構造と機能（生体膜・膜を通した輸送・核・染色体・細胞内小器官・細胞内輸送・細胞骨格）、細胞が増殖するためのしくみ（細胞分裂）について講義する。応用生物学 B と細胞生物学の両講義を通して学ぶことにより、多細胞生物を構成する細胞の共通点と多様性を理解する。生物学の専門用語を理解することはもちろんであるが、生物現象あるいは概念を適切な言葉を用いて的確に説明できることを目標としている。

2) H的達成状況

高校で生物系の講義を履修してこなかった学生の中には不安を訴えるものもいるが、Homework を行うことにより、大部分は満足できる知識量・理解度に達している。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

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

Homework・ミニテスト・中間試験などを適宜取り入れ、学習の到達度を計っている。年々教科書を読ま(め)ない学生が増えてきていることを考慮し、教科書のほとんどの部分を書き出し、重要用語を書き入れさせたり、選択させたりする資料を作成し、Homework として課した。教科書を読めば、必ず解ける程度の難易度としたため、多くの学生は抵抗なく課

題に取り組めた。その他に適宜、文章題形式の課題も取り入れられている。Homework は講義内容を復習させ、また教科書を熟読する習慣をつけさせることを目的とし、文章題は教科書を理解し、考え、まとめる能力を養うことを目的とした。期間中で合わせて定期的に計 12 回の提出をもとめた。ミニテストは、その日講義した内容について、講義の終わりに行い、知識の定着をはかっている。また、中間試験を取り入れることにより、勉強量が定期試験直前だけに集中しないよう配慮している。

4) 教えるために使った時間

おおよそ 1 コマあたり 3-4 時間の準備時間を要している。

2. 細胞生物学

1) 教育達成目標とその妥当性

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

2) 目的達成状況

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

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

組織写真や動画などの視覚教材を多く講義に取り入れている。1 回の講義の終わりには、その日の講義に関連したミニテストを行い、学生がその場で講義の理解度を確認できるよう工夫している。中間試験を期間内に取り入れることにより、勉強量が定期試験直前に集中しないよう配慮し、学習の到達度を計っている。その他、適宜レポートを課し、学生が自ら考え、問題点を探し、解決する機会を与えている。また、講義中には学生の勉学態度に気を使い、一人一人が講義に積極的に参加するよう注意を喚起し、集中力を持って講義に臨める雰囲気づくりを心がけている。講義ごとに行われる学生アンケートの内容を考慮し、改善すべき点は講義に取り入れている。

4) 教えるために使った時間

おおよそ 1 コマあたり 4-5 時間の準備時間を要している。

3. 機能形態学 1

1) 教育達成目標とその妥当性

薬学教育講座（高橋）

機能形態学では、人体の構造（解剖学）と機能（生理学）について講義する。特に機能形態学1では、筋骨格系、循環器系、呼吸器系、消化器系、感覚器（視覚系、聴覚・平衡感覚、嗅覚・味覚系）について講義する。病態生理学を理解する上で、また、将来薬剤師として業務を行う上で、必要不可欠の知識を修得させることを目的とする。

2) 目的達成状況

計5回のHomeworkと定期試験の結果から大部分は満足できる知識量・理解度に達している。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

今年度は、1年生後期講義の他に、2年生編入生のために変則的な講義も合わせて行った。CBTあるいは国家試験に対応できる知識を身につけさせるため、演習を5回課し、Homeworkとして提出を求めた。

講義中にはできるだけ人体模型を示し、教科書の知識が実際の構造のイメージと重なるよう工夫した。

試験は6回に分割し、章が終わる毎に、講義時間外に試験を行い、勉強量が定期試験直前だけに集中しないよう配慮した。

4) 教えるために使った時間

おおよそ1コマあたり5-6時間の準備時間を要している。

4. 臨床医学概論

1) 教育達成目標とその妥当性

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

2) 目的達成状況

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

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

刻々と変化する医療現場において、実践的に役立つ知識が身につくよう、最新の情報を得、伝えることに努力している。講義のはじめに注目されている医療情報、技術についての話題をとりいれた。身近な例を取り上げ、それに関連する医学・薬学知識を整理し、解説を加えている。講義で習った知識をふまえ、医療現場での応用例を知ること、医療をより具体的に、身近なものとして捉えることができると考えている。学生にも受け入れやすく、好評であった。

4) 教えるために使った時間

おおよそ1コマあたり4-5時間の準備時間を要している。

5) その他、とくにアピールしたいこと。

香川大学医学部での人体解剖学実習見学を保健福祉学部臨床工学科との合同で行った。臨床工学科の事前講義は、2014年12月17日(水)に、香川薬学部では2015年1月6日に行い、1月7日実習見学引率を行った。薬学科5年生11名が参加した。

5. 生物実習

1) 教育達成目標とその妥当性

生物実習では、応用生物学B・細胞生物学で講義した「細胞生物学」について実習を通して体験し学ぶ。本実習はトリ胚・ヒト細胞の大きく2つの項目からなり、それぞれニワトリ胚、ヒト培養細胞を実験対象にし、細胞が果たす役割を物質—細胞—組織の各レベルから検証する。

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

2) 目的達成状況

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

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

少人数グループで行う実習の他に、一人でやる実習を多く取り入れ、個人レベルでもできるだけ積極的に実習に参加するような体制を作っている。また実習中に学生同士での議論、教員との質疑応答を活発に行わせることにより、より深く生命現象の本質を理解させるよう指導している。学生の科学的興味を引き出すため、生命現象に関連させた実習となるよう内容を工夫している。

4) 教えるために使った時間

実験法の再検討と実習書の作製に約1ヶ月、実施にあたっては約2週間の準備期間、実施後約1週間の後片付け期間を要した。

5) その他、とくにアピールしたいこと。

本実習を行ったものは、生命の脆さと逞しさに加え、その緻密なしくみと神秘さに少なからず感動するはずである。その感動を端緒に、ますます生物を科学的に極め、医療薬学の礎とすることを意図している。



6. 特別実習（配属学生への卒業研究指導）

1) 教育達成目標とその妥当性

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

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

卒業研究論文の作成を特別実習の目標としている。研究室内の定期的なセミナーに担当・参加し、また、卒業研究の中継発表会、最終発表会を行ない、発表会への準備・実施を通してプレゼンテーション能力や論文のまとめ方を習得させる。

2) 目的達成状況

旧生理化学講座に配属された薬学科6年生は7名、薬学教育講座に配属された5年生3名、4年生2名、3年生は2名である。教員との相談の上、6年生のうち5名は実験研究を選択し、2名は調査研究を選択した。また、5年生3名のうち2名は実験研究を、1名は調査研究を選択した、4年生2名は実験研究を選択し、それぞれ夏休み・冬休みを利用して、実習を進行している。

実験研究を選択した学生は、各々のテーマを与えられ、テーマに沿って、DNAの扱い方、プラスミドの構築のしかた、DNAシーケンス、遺伝子変異の導入法、PCR技術、細胞培養の基本技術、細胞への遺伝子導入のしかた、大腸菌でのタンパク質の発現、組織免疫染色法、組織からの細胞の単離、細胞内分画法などの手法を個別に習得させている。

実験研究、調査研究を行う学生は、いずれも定期的に研究室内セミナーを担当し、配布資料の作製、PCを用いたプレゼンテーションなどわかりやすく説明するための創意工夫を学生一人一人が行なった。教員はそれぞれに応じた実践的な指導をすることができた。また、質問を促し、積極的にセミナーに参加するための雰囲気作りを工夫している。

6年生の卒業論文の題目は、「hTERT遺伝子導入後ヒト正常細胞の不死化・寿命延長・非寿命延長における違い」「正常ヒト体細胞からがん細胞を作成する方法について」「組み替えレンチウイルスベクターを用いた精子幹細胞株への遺伝子導入法の確立」「細胞周期に関連する転写因子LIN54の機能解析」「テロメラーゼ阻害薬によるヒトがん細胞増殖抑制」「病院ボランティア活動から学んだコミュニケーションの重要性」「がん幹細胞の特徴と今後のがん治療に関する調査研究」で、5月28日、無事卒業発表会を終えることができた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

配属学生の限られた時間の中で、実験手法の技術的な指導はもとより、科学への探究心が引き出せるよう、また問題に直面した際の解決能力が身につくよう指導している。研究室と

いう小社会の中での基本的なマナーとルールについて生活指導も合わせて行っている。

4) 教えるために使った時間

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

5) その他、とくにアピールしたいこと。

6年生学生1名に対し、平成25年度日本薬学会第134年会、平成26年度日本薬学会中国四国支部大会で口頭発表させるための指導を行った。その甲斐あって、学生発表奨励賞を受賞させることができた。

学生間、あるいは学生と教員の親睦を深めるため、学生主催の追い出しコンパ（2014.03.14.）とWelcome Party～流しソーマン大会～（2014.09.19.）企画・運営の指導・支援をおこなった。

薬学科の3年から6年にかけて約3年半という長い時間を、教員と学生が身近で共有し、実験や調査研究について議論していく中で、教員や友人の価値観を認め、切磋琢磨していく。教員は個々の学生の個性や長所・成長を知ることができ、学生の個性を尊重した今後の進路指導にも役立つものと考えている。

7. 予防医学

1) 教育達成目標とその妥当性

疾病に罹って初めて治療を受けるという従来の医学・薬学の概念では、疾病予備軍の増加をくい止めることは出来ない。高齢者にとって、疾病罹患への不安や医療経済破綻への不安が増すばかりである。

そこで、病気と診断される前に、その進行、罹患を予防する事ができれば、個々人の要介護期間を減らし、健康寿命を延長して、QOLの高い人生を送ることができる。加えて国全体としても、結局は医療費総額の軽減を計れることになる。従って、予防医学という学問領域を、医学者、薬学者が発展コースとして学習し、生活習慣病など予防の可能な疾病に陥らないよう、健康情報の発信や指導を行う事が出来るようにすることが本科目の目標である。そのために5回に分けて一連の講演と討論会を行う。

2) 目的達成状況

本科目を受講する学生は、アドバンスト教育プログラムの地域医療と健康医療薬学の2コースをとる6年生30人であった。5回の講義テーマは「自殺予防のためのゲートキーパーの役割」「薬剤性QT延長症候群」「院内感染症と薬剤耐性菌」「放射線の性質から放射線生体影響」「放射線高感受性遺伝病と放射線DNA損傷応答研究」とした。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

学生は、自殺予防、薬剤性QT延長症候群、院内感染について深く考え、薬剤師としての予防医学で果たす役割を実感することが出来た。また、放射線のヒトへの影響について最前線の研究結果を聴講することができた。講演後には学生が活発に質問し、有意義なディスカッションを行うことができた。

薬学教育講座（高橋）

4) 教えるために使った時間

講義準備におおよそ3時間を費やした。

5) その他、とくにアピールしたいこと

予防医学においては、薬剤師と社会との接点について考え、向き合う機会の増えることが予想されるので、従来の講義で不足するところを補うことができた。

8. 健康医療アドバンスト実習

1) 教育達成目標とその妥当性

環境衛生、食品衛生、疾病の予防、薬事行政等の分野で活躍する薬剤師の養成を日指す。

2) 目的達成状況

学校での見学実習および測定実習を通して、学校薬剤師の役割を概ね理解させることができた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

香川県学校薬剤師会のご協力で講義・実習を実施した。3日間の学校薬剤師業務の見学を主とした実習の後、SGDを行った。

4) 教えるために使った時間

香川県学校薬剤師会との連絡にのべ1日と引率業務にほぼ1日を費やした。

5) その他、とくにアピールしたいこと

2014年9月23日、香川県学校薬剤師会・教育講演会「いのちの授業」を聴講させた。講演内容は、基調講演「いのちの授業によせて」（篠原幸雄先生）、特別講演「ごちそうさま・もらったのは命のバトン」（竹下和男先生）であった。

9. NR-サプリメントアドバイザー資格取得支援

1) 教育達成目標とその妥当性

健康医療アドバンスト実習の一環として、一昨年度から希望者に対し、日本サプリメントアドバイザー認定機構が認定する「NR-サプリメントアドバイザー」資格取得支援を行っている。

2) 目的達成状況

2人の5年生が資格取得を希望し、35回の通信教育を受講し、12月6日に認定試験を受験した。受験科目はサプリメント概論、食生活論、栄養学、生活習慣概論、公衆衛生学、臨床薬学、食品機能と安全性、国内外の関連法規の必須8科目と、基礎の生化学、基礎の生理学、カウンセリング法から選択科目2科目である。このうち1名の学生が合格した。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

実務実習2期を終えてから期間が、事実上の受験勉強期間であった。資格希望学生には、実務実習のない土日などを利用してあらかじめ勉強するように働きかけた。

4) 教えるために使った時間

学生への周知と認定機構との事務手続きに費やした時間がほとんどである。

高橋：広報委員会委員長、学生委員会委員、セクシュアルハラスメント相談員、チーム医療推進委員会委員長、遺伝子組換え実験安全委員会委員、自衛防災・防火委員（救護班：アメリカ心臓協会AHA公認ファーストエイドカード取得）、新入生屋島宿泊セミナー実行委員会委員（4月21-22日）薬学教育協議会・臨床科目担当教員会議担当。薬剤師国家試験問題検討委員会「物理・化学・生物」部会担当。

10月19日杏樹祭・健康セミナー担当。

11月15日第3回語学センターフェスティバル審査員。

1月19日大学入試センター試験・試験監督。

松尾：OSCE委員会委員、早期体験学習委員会委員、チーム医療推進委員会委員。

1月18日 大学入試センター試験・試験室担当。

7月19日 オープンキャンパス体験学習フィジカルアセスメント担当。

7月20, 21日 第42回薬剤師のためのワークショップ参加

8月17~23日「四国の企業学部との連携・共同による薬学教育改革」事業の一環で海外FD研修（米国UNCへの訪問）

12月14日 薬学共用試験OSCE本試験放送担当

実務実習訪問指導2期。



教育分野

中央機器室

Center for Instrumental Analysis

教員

教授 山口健太郎 兼任(解析化学講座)

准教授 竹内一 兼任(衛生薬学講座)

助教 小原一朗 着任年月日:2010年4月1日

最終学歴:2010年3月東京大学大学院 博士(工学)

教育の概要

小原:質量分析、NMR解析等の装置利用説明、実験指導
薬学実習教育指導(機器分析)



教育分野

神経科学研究所

Institute of Neuroscience
Laboratory for Neural Circuit Systems

教員

該当事項なし

准教授 冨永貴志 着任年月日：2005年 10月 1日
最終学歴：1994年 3月筑波大学大学院博士課程修了。
理学博士
前職：理化学研究所脳科学総合研究センター研究員
(Staff Scientist)
委嘱 講師(国立大学法人徳島大学歯学部) 2014年4月7
日～

実験補助員 冨永洋子

教育の概要

担当科目：
病態生理学1・2(分担)
臨床生化学
国試対策講義
薬学実習3A(分担)
長期実務実習
本講座では「病態生理学1・2」および「臨床生化学」の二
科目の講義を担当する。この他、国試対策講義（基礎薬学 II
および医療薬学 I と II）の一部を分担している。
病態生理学では、薬の立場から医療に係わる薬剤師として必
要な病気の発症機構、診断の要点、薬物治療の原理と実際な
どを学習することを目標とした。大半の学生は、意図した目
標を達成した。
どの講義でも基本的に以下のヒアリングカードと家庭学習用
の仕組みを開発して利用して学習効率の向上につとめている。
講義用 Web ページを開設し、各回の講義で回収した授業内容
のまとめプリントを PDF で全員分まとめて返却している。
また、Google form を利用した小テストを実施している。小テ
ストの結果はリアルタイムに Web に反映されるので学生の少
なくとも1部は繰り返しテストを行い復習している。

外部誌上発表

該当事項なし

口頭発表・学会発表

該当事項なし

管理・運営に係ること

教務委員会委員、評価FD委員会委員、CBT実施委員会委員、
ネットワーク委員長

その他、新聞報道等



研究分野

タンパク質の生物物理学

Measurement and functional analysis of proteins

教員とスタッフ

教授	伊藤 悦朗
講師	植木 正二
研究補佐員	山岸 美貴
研究補佐員	森川 美佳
研究補佐員	兼田 麦穂
研究補佐員	山下 真奈美

研究の概要

【課題1】極微量タンパク質の定量法の開発（伊藤悦朗、森川美佳、兼田麦穂）

- 1) 目的：1つの細胞の中の1つのタンパク質を定量する方法を開発し、極微量タンパク質超高感度定量法の試薬やキット製造などの事業化へと結びつける。
- 2) 成果：酵素サイクリング法を用いて、既存の方法の約1万倍の高感度検出までできるようになっており、現時点では簡便性や汎用性について検討を進めている。
- 3) 今後の予定：さらなる超高感度化を目指す一方、取り扱う対象を広げて、実用化を進める。また簡易型計測機を開発を進める。
- 4) 外部資金導入実績：文部科学省・イノベーション整備事業・地域イノベーションクラスタープログラム（グローバル型）、（独）科学技術振興機構・先端計測分析技術・機器開発事業、（独）日本学術振興会・科学研究費補助金。
- 5) 共同研究：複数の国内企業ならびに国内外他大学との共同研究。

【課題2】学習・記憶の分子機構（伊藤悦朗、山岸美貴、森川美佳、兼田麦穂）

- 1) 目的：モデル動物である軟体動物腹足類を用いて、学習・記憶の分子機構を明らかにする。
- 2) 成果：インスリンが長期記憶に深く関与することを明らかにできた。
- 3) 今後の予定：脳内でのグルコース濃度やインスリン濃度の測定を行い、満腹状態や飢餓状態での脳内機構を研究する。
- 4) 外部資金導入実績：文部科学省・イノベーション整備事業・地域イノベーションクラスタープログラム（グローバル型）、（独）日本学術振興会・科学研究費補助金。
- 5) 共同研究：複数の国内企業ならびに国内外他大学との共同研究。

【課題3】部位特異的スピンラベル（SDSL）電子スピン共鳴（ESR）によるタンパク質分子の動的構造研究（植木正二）

- 1) 目的：SDSL-ESR法を用いて、機能発現の際のタンパク質の構造変化や相互作用をとらえる。また、新規ESR装置の開発および測定法の開発。
- 2) 成果：モータータンパク質キネシンにおける基質結合の際の構造変化を測定した。
- 3) 今後の予定：新規スピンラベル法の開発、心筋収縮制御タンパク質トロポニンへの応用。
- 4) 外部資金導入実績：物質・デバイス領域共同研究拠点
- 5) 共同研究：国内他大学との共同研究。

外部誌上発表（2010年～2015年3月）

【原著論文】

2014

1. Okada, R., Ikeno, H., Kimura, T., Ohashi, M., Aonuma, H., and Ito, E. (2014) Error in the honeybee waggle dance improves foraging flexibility. *Sci Rep* 4, 4175.
2. Mita, K., Yamagishi, M., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2014) An increase in insulin is important for the acquisition of conditioned taste aversion in *Lymnaea*. *Neurobiol Learn Mem* 116, 132-138.
3. Mita, K., Okuta, A., Okada, R., Hatakeyama, D., Otsuka, E., Yamagishi, M., Morikawa, M., Naganuma, Y., Fujito, Y., Dyakonova, V., Lukowiak, K., and Ito, E. (2014) What are the elements of motivation for acquisition of conditioned taste aversion? *Neurobiol Learn Mem* 107, 1-12.
4. Matsuo, R., Kobayashi, S., Wakiya, K., Yamagishi, M., Fukuoka, M., and Ito, E. (2014) The cholinergic system in the olfactory center of the terrestrial slug *Limax*. *J Comp Neurol* 522, 2951-2966.
5. Watabe, S., Kodama, H., Kaneda, M., Morikawa, M., Nakaishi, K., Yoshimura, T., Iwai, S., Miura, T., and Ito, E. (2014) Ultrasensitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of proteins by combination with the thio-NAD cycling method. *BIOPHYSICS* 10, 49-54.
6. Yasuda, S., Yanagi, T., Yamada, M., Ueki, S., Maruta, S., Inoue, A. and Arata, T. (2014) Nucleotide-dependent displacement and dynamics of the alpha-I helix in kinesin revealed by site-directed spin labeling EPR. *Biophys Biochem Res Commun* 443, 911-916.

2013

1. Murakami, J., Okada, R., Sadamoto, H., Kobayashi, S., Mita, K., Sakamoto, Y., Yamagishi, M., Hatakeyama, D., Otsuka, E., Okuta, A., Sunada, H., Takigami, S., Sakakibara, M., Fujito, Y., Awaji, M., Moriyama, S., Lukowiak, K., and Ito, E. (2013) Involvement of insulin-like peptide in long-term synaptic plasticity and long-term memory of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *J Neurosci* 33, 371-383.
2. Elekes, K., Battonyai, I., Kobayashi, S., and Ito, E. (2013) Organization of the procererebrum in terrestrial pulmonates (*Helix*, *Limax*) reconsidered: Cell mass layer synaptology and its serotonergic input system. *Brain Struct Funct* 218, 477-490.
3. Murakami, J., Okada, R., Fujito, Y., Sakakibara, M., Lukowiak, K., and Ito, E. (2013) Paired pulse ratio analysis of insulin-induced synaptic plasticity in the snail brain. *J Exp*

- Biol 216, 1771-1773.
4. Hatakeyama, D., Okuta, A., Otsuka, E., Lukowiak, K., and Ito, E. (2013) Consolidation of long-term memory by insulin in *Lymnaea* is not brought about by changing the number of insulin receptors. *Commun Integr Biol* 6, e23955.
 5. Ito, E., Watabe, S., Morikawa, M., Kodama, H., Okada, R., and Miura, T. (2013) Detection of H₂O₂ by fluorescence correlation spectroscopy. *Methods Enzymol* 526, 135-143.
 6. Iwai, A., Yoshimura, T., Wada, K., Watabe, S., Sakamoto, Y., Ito, E., and Miura, T. (2013) Spectrophotometric method for the assay of steroid 5 α -reductase activity of rat liver and prostate microsomes. *Anal Sci* 29, 455-459.
 7. Matsuo, R., Yamagishi, M., Wakiya, K., Tanaka, Y., and Ito, E. (2013) Target innervation is necessary for neuronal polyploidization in the terrestrial slug *Limax*. *Dev Neurobiol* 73, 609-620.
 8. Otsuka, E., Matsunaga, M., Okada, R., Yamagishi, M., Okuta, A., Lukowiak, K., and Ito, E. (2013) Increase in cyclic AMP concentration in a cerebral giant interneuron mimics part of a memory trace for conditioned taste aversion of the pond snail. *BIOPHYSICS* 9, 161-166.
 9. Tanimoto, E., Karasawa, S., Ueki, S., Nitta, N., Aoki, I., and Koga, N. (2013) Unexpectedly large water-proton relaxivity of TEMPO incorporated into micelle-oligonucleotides. *RSC Adv* 3, 3531-3534.
- 2012**
1. Yamagishi, M., Ito, E., and Matsuo, R. (2012) Whole genome amplification in large neurons of the terrestrial slug *Limax*. *J Neurochem* 122, 727-737.
 2. Ito, E., Otsuka, E., Hama, N., Aonuma, H., Okada, R., Hatakeyama, D., Fujito, Y., and Kobayashi, S. (2012) Memory trace in feeding neural circuitry underlying conditioned taste aversion in *Lymnaea*. *PLoS ONE* 7, e43151.
 3. Okada, R., Akamatsu, T., Iwata, K., Ikeno, H., Kimura, T., Ohashi, M., Aonuma, H., and Ito, E. (2012) Waggle dance effect: dancing in autumn reduces the weight loss of a honeybee colony. *J Exp Biol* 215, 1633-1641.
 4. Kobayashi, S., Matsuo, R., Sadamoto, H., Watanabe, S., and Ito, E. (2012) Excitatory effects of GABA on proccerebrum neurons in a slug. *J Neurophysiol* 108, 989-998.
 5. Okada, O., Odai, K., Sugimoto, T., and Ito, E. (2012) Molecular dynamics simulations for glutamate-binding and cleft-closing processes of the ligand-binding domain of GluR2. *Biophys Chem* 162, 35-44.
 6. Ito, E., Okada, R., Sakamoto, Y., Otsuka, E., Mita, K., Okuta, A., Sunada, H., and Sakakibara, M. (2012) Insulin and memory in *Lymnaea*. *Acta Biol Hung* 63 (Suppl. 2), 320-327.
 7. Matsuo, R., Yamagishi, M., and Ito, E. (2012) Analyses of DNA endoreplication in the brain neurons in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Acta Biol Hung* 63 (Suppl. 2), 297-304.
 8. Kobayashi, S., and Ito, E. (2012) GABAergic effects on the slow oscillatory neural activities in the proccerebrum of *Limax valentianus*. *Acta Biol Hung* 63 (Suppl.2), 217-221.
 9. Okada, R., Ikeno, H., Kimura, T., Ohashi, M., Aonuma, H., and Ito, E. (2012) Mathematical analysis of the honeybee waggle dance. *Acta Biol Hung* 63 (Suppl. 2), 201-205.
 10. Abe, J., Ueki, S., Arata, T., Nakazawa, S., Yamauchi, S., and Ohba, Y. (2012) Improved sensitivity by isotopic substitution in distance measurements based on double quantum coherence EPR. *Appl Magn Reson* 42, 473-485.
- 2011**
1. Yamagishi, M., Ito, E., and Matsuo, R. (2011) DNA endoreplication in the brain neurons during body growth of an adult slug. *J Neurosci* 31, 5596-5604.
 2. Matsuo, R., Kobayashi, S., Morishita, F. and Ito, E. (2011) Expression of Asn-d-Trp-Phe-NH₂ in the brain of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Comp Biochem Physiol B* 160, 89-93.
 3. Watabe, S., Sakamoto, Y., Morikawa, M., Okada, R., Miura, T. and Ito, E. (2011) Highly sensitive determination of hydrogen peroxide and glucose by fluorescence correlation spectroscopy. *PLoS ONE* 6, e22955.
 4. Sadamoto, H., Saito, K., Muto, H., Kinjo, M. and Ito, E. (2011) Direct observation of dimerization between different CREB1 isoforms in a living cell. *PLoS ONE* 6, e20285.
 5. Kawai, R., Kobayashi, S., Fujito, Y. and Ito, E. (2011) Multiple subtypes of serotonin receptors in the feeding circuit of a pond snail. *Zool Sci* 28, 517-525.
 6. D'Este, L., Casini, A., Kimura, S., Bellier, J.-P., Ito, E., Kimura, H. and Renda, T.G. (2011) Immunohistochemical demonstration of cholinergic structures in central ganglia of the slug (*Limax maximus*, *Limax valentianus*). *Neurochem Int* 58, 605-611.
 7. Kita, S., Hashiba, R., Ueki, S., Kimoto, Y., Abe, Y., Gotoda, Y., Suzuki, R., Uraki, E., Nara, N., Kanazawa, A., Hatakeyama, D., Kawai, R., Fujito, Y., Lukowiak, K. and Ito, E. (2011) Does conditioned taste aversion learning in the pond snail *Lymnaea stagnalis* produce conditioned fear? *Biol Bull* 220, 71-81.
- 2010**
1. Matsuo, R., Kobayashi, S., Murakami, J., and Ito, E. (2010) Spontaneous recovery of the injured higher olfactory center in the terrestrial slug *Limax*. *PLoS ONE* 5, e9054.
 2. Hatakeyama, D., Mita, K., Kobayashi, S., Sadamoto, H., Fujito, Y., Hiripi, L., Elekes, K. and Ito, E. (2010) Glutamate transporters in the central nervous system of a pond snail. *J Neurosci Res* 88, 1374-1386.
 3. Matsuo, R., Kawaguchi, E., Yamagishi, M., Amano, T., and Ito, E. (2010) Unilateral memory storage in the proccerebrum of the terrestrial slug *Limax*. *Neurobiol Learn Mem* 93, 337-342.
 4. Sadamoto, H., Kitahashi, T., Fujito, Y., and Ito, E. (2010) Learning-dependent gene expression of CREB1 isoforms in the molluscan brain. *Front Behav Neurosci* 4, 25.
 5. Matsuo, R., Kobayashi, S., Tanaka, Y., and Ito, E. (2010) Effects of tentacle amputation and regeneration on the morphology and activity of the olfactory center of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Exp Biol* 213, 3144-3149.
 6. Kobayashi, S., Hattori, M., Elekes, K., Ito, E., and Matsuo, R. (2010) FMRFamide regulates oscillatory activity of the olfactory center in the slug. *Eur J Neurosci* 32, 1180-1192.
 7. Okada, R., Ikeno, H., Kimura, T., Ohashi, M., Aonuma, H., and Ito, E. (2010) Markov model of honeybee social behavior. *Information* 13, 1115-1130.
 8. Miyamae, Y., Komuro, M., Murata, A., Aono, K., Nishikata, K., Kanazawa, A., Fujito, Y., Komatsu, T., Ito, D., Abe, T., Nagayama, M., Uchida, T., Gohara, K., Murakami, J., Kawai, R., Hatakeyama, D., Lukowiak, K., and Ito, E. (2010) Contrary effects of octopamine receptor ligands on behavioral and neuronal changes in locomotion of *Lymnaea*. *Biol Bull* 218, 6-14.
 9. Aihara, T., Nakamura, M., Ueki, S., Hara, H., Miki, M., and Arata, T. (2010) Switch action of troponin on muscle thin filament as revealed by spin labeling and pulsed EPR. *J Biol Chem* 285, 10671-10677.
- [英文総説]
1. Ito, E., Hsu, W.L., and Yoshioka, T. (2014) A role for proton signaling in the induction of somatic cells to pluripotent embryonic stem cells. *J Phys Chem Biophys* 4, 2.
 2. Ito, E., Kojima, S., Lukowiak, K., and Sakakibara, M. (2013) From likes to dislikes: conditioned taste aversion in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Can J Zool* 91, 405-412.



3. Ito, E., Matsuo, R., and Okada, R. (2013) Involvement of nitric oxide in memory formation in microbrains. *Neurosci Lett* 541, 1-3.
4. Matsuo, R., and Ito, E. (2012) Robustness and adaptive flexibility of the pulmonate's brain, (Snails: Biology, Ecology and Conservation, E. M. Hämaläinen and S. Järvinen eds., Nova Science Publishers, NY) pp.151-162.
5. Matsuo, R., and Ito, E. (2011) Spontaneous regeneration of the central nervous system in gastropods. *Biol Bull* 221, 35-42.
6. Matsuo, R., Kobayashi, S., Yamagishi, M., and Ito, E. (2011) Two pairs of tentacles and a pair of procerebra in Pulmonata: optimized functions and redundant structures in the sensory and central organs involved in olfactory learning of terrestrial pulmonates. *J Exp Biol* 214, 879-886.

[著書・訳書]

1. ラリー・R・スクワイア、エリック・R・カンドル著、訳者(50音順)伊藤悦朗、桐野豊、小西史朗、宋時榮(2013)「記憶のしくみ」上下巻 講談社ブルーバックス、講談社.
2. 伊藤悦朗(2013)「モノアラガイ」行動生物学辞典、東京化学同人.

[邦文総説・解説等]

1. 伊藤悦朗(2013)「アメフラシの学習メカニズム」高校生物指導資料、東京書籍.
2. 岡田龍一、伊藤悦朗(2013)「脳はどこまでわかってきたか：神経可塑性に着目して」*バリテイ*, 28(4), 24-32.
3. 伊藤悦朗、渡部聡(2012)「タンパク質超高感度測定法の開発—ELISA法と酵素サイクリング法との組み合わせの試み—」*臨床病理* 60, 1088-1093.
4. 定本久世、伊藤悦朗(2011)「mRNA絶対定量法によって明らかにされた長期記憶時の転写調節因子 CREBの増減」*生物物理* 51, 18-21.
5. 植木正二(2010)「スピンラベル法によるタンパク質研究の現在」*生物物理* 50, 212-213.

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

1. 伊藤悦朗「転写調節因子のコトミメティクス」第26回自律分散システムシンポジウム(SICE2013)(東京)2014年1月23日.
2. Ito, E. Insulin and glucose for conditioned taste aversion in *Lymnaea*. Hokkaido Neuroethology Workshop 2014, Small brains, bright minds: Learning and memory in invertebrates, Sapporo, Japan, Jul. 28, 2014.
3. 伊藤悦朗「神経細胞内ならびに神経細胞間のコト」日本動物学会第85回大会コトロジー創成(仙台)2014年9月12日.
4. Ueda, K., Yamamoto, A., Ueda, Y., Aihara, T., Ueki, S., Miki, M. and Arata, T. Calcium-dependent structural dynamics of actin and tropomyosin in the thin filament with bound myosin heads in rigor state as studied by spin-labeling EPR spectroscopy. APES-IES-SEST 2014, Nara, Japan, Nov. 12-16, 2014.

特許

1. なし

その他、新聞報道等

1. なし



研究分野

行動学的手法による神経科学研究

Behavioral Neuroscience

教員

- 教授 桐野 豊 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：1972年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。薬学博士
 前職：東京大学大学院薬学系研究科 教授。東京大学理事・副学長
- 准教授 岸本泰司 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：2001年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。博士（薬学）
 前職：日本学術振興会特別研究員(PD) (大阪大学医学部、金沢大学医学部、NIH/NIMH)
- 助教 窪田剛志 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2005年3月 九州大学大学院薬学府博士課程修了。博士（薬学）
 前職：九州大学大学院生（薬学府 博士課程）

研究の概要

課題 1. 瞬目反射条件付けをはじめとした各種行動学的解析手法による神経科学研究 (岸本、桐野)

1) 研究の達成目標、その意義・背景

瞬目反射条件付け(eyeblink classical conditioning: EBCC)は、条件刺激 (CS、音) と無条件刺激 (US、まぶたへの微弱な電気刺激) の時間的關係により、遅延課題とトレース課題の二つに大別される。遅延課題は、CS の開始に遅れて US が始まり、同時に終了する。この課題には小脳と脳幹が必須である。一方、トレース課題では、CS と US の間に無刺激の空白時間 (Trace Interval, TI と呼ぶ) がある。この課題のうち、TI が大きいものには、海馬が必須となる。これらのことは主としてウサギを用いた先人の研究から明らかにされていた。

我々は、遺伝子組み替え動物としてのマウスを用いる研究が重要になると考え、マウス、ラット等の小型齧歯類を用いた研究を 19 年前に開始した (東京大学薬学部薬品製造工学教室)。現在カンクイザル等の小型霊長類、さらにはヒトを用いた臨床心理検査研究へと展開をはかっている。現在、この瞬目反射条件付けのみならず、モリス式水迷路試験、恐怖条件付け、自発的行動解析システムといった多くの行動課題を併用することにより、疾病や薬の副作用のメカニズムの解明に切り込むことも目的として研究を進めている。

2) 目標達成状況

瞬目反射学習のメカニズムに関しては「小脳の長期抑圧 (LTD)」説という有力な仮説がある。この仮説の検証には、LTD を特異的に欠損するノックアウト(KO)マウスの学習能力を調

べることが最も有効である。そこで、1994年に利根川進(MIT)は、PKC γ 、あるいは、mGluR1 の KO マウスを作出した。しかしながら、これらの分子は、小脳以外の組織にも広く分布しているため、小脳LTDを特異的に阻害したマウスと言えず、LTD 仮説の検証に至らなかった。ところが、三品昌美(東大医)は、グルタミン酸受容体サブユニット $\delta 2$ (GluR $\delta 2$) が小脳 LTD の生じる平行線維-プルキンエ細胞間シナプスのシナプス後側のみ特異的に発現している、LTD の誘起に必須の分子であることを示した。従って、GluR $\delta 2$ -KO マウスは、小脳 LTD が特異的に欠損したマウスであると考えられる。そこで、我々は GluR $\delta 2$ -KO マウスを用いて、EBCC を行ったところ、遅延課題は強く障害されていたが、トレース課題は正常であった (Kishimoto *et al.*, *Eur. J. Neurosci.* 2001)。すなわち、遅延課題は小脳 LTD を必須とするが、トレース課題では LTD を必要としない。このように、EBCC には複数のメカニズムがあり、その切り替えは、CS と US の時間的關係によるという、従来全く知られていなかった新規な現象を見出した。近年においては、ある種のフォスファターゼや CB1 受容体などの数多くの機能分子が本学習獲得に必須であることを見出し (Kishimoto & Kano, *J. Neurosci.* 2006; Kakizawa *et al.*, *EMBO. J.* 2007; Kina *et al.*, *Eur. J. Neurosci.* 2007) (図 1 参照)、また海馬や小脳の特定神経回路が記憶獲得に果たす機能も明らかにしている (Kishimoto *et al.*, *J. Neurosci.* 2006; Wada *et al.*, *PNAS* 2007, Miyata & Kishimoto *et al.*, *J. Neurosci.* 2011)。

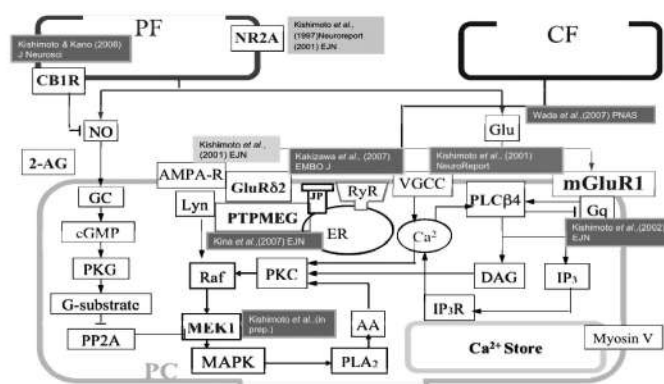


図 1. 瞬目反射条件づけ記憶成立に関与する小脳内分子群 引用文献を付したものが我々によって同定された瞬目反射記憶獲得に関与する分子である (PC, プルキンエ細胞; PF, 平行線維; CF, 登上線維)。

3) 成果の概要と自己評価

2014 年度における主要な成果として、以下の 2 点を代表例としてあげる。いずれにおいても、種々の行動学解析系を適用することにより、これまでとは異なる新しい視座から、一端の解明をみたものである。

i) アルツハイマー病モデルマウスの行動認知に対する慢性低還流の影響

脳血管性認知症はアルツハイマー型認知症(AD)と共に主要な認知疾患である。しかしながら、AD 発症そのものに、脳血管の慢性低還流が関与しているかどうかは十分検討されていない。そこで本研究では、AD モデルマウスに慢性脳低灌流状態を施すことにより、認知機能の障害の発症時期に影響を与えるかどうかを明らかにすることを目的とした。方法として、両側頸動脈結索術を行い、脳への血液量を約 60%に低下させた 3×Tg マウス(BCAS)と擬似手術を行った対照用のマウス(CT) に対し、術後 1 ヶ月後および 3 ヶ月後に各種認知・行動課題を行った。行動試験としては、モリス式水迷路試験(MWM)、Rota-rod 試験およびホームケージ自動振舞認識システムによる自発性活動試験を用いた。その結果、両側頸動脈結索術 1 ヶ月後では、BCAS 群と対照群間に MWM におけるプラットホームへの到達時間に有意差は見られなかった。また Rota-rod 試験においても、有意な行動の変化はみられなかった。しかしながら、術後 3 ヶ月後では、BCAS 群で MWM におけるプラットホームへの到達時間が有意に増加していた。これらの結果より、3 ヶ月後という長期の慢性脳低灌流状態が、AD 関連認知症状の発現に影響を及ぼす可能性が示された。今後、慢性脳低灌流状態が、どのようなメカニズムで AD の発症を加速させるかについて検討を行う予定である。

ii) レチノイン酸オールトランスレチノイン酸 (All Trans Retinoic Acid, 以下 ATRA) は、ビタミン A の活性代謝物であり、主に核内受容体のレチノイン酸受容体 (RAR) およびレチノイド X 受容体 (RXR) を介して、その機能を発現する。近年、レチノイン酸およびその誘導体を、比較的長期間(数週間から数か月間)投与することで、アルツハイマー病(AD)モデル動物における A β の発現低下、さらには認知機能の回復も報告されている。しかし、こうした効果が、短期間の ATRA 投与によっても現れるかどうかについては十分に検討されていない。そこで、アルツハイマー病態モデルマウス (3×Tg マウス: 8 ヶ月齢, オス) に対し、ATRA もしくは PBS を 3 日間隔にわたり腹腔内投与 (20 mg/kg/day) し、対照群との比較において、ATRA 投与群で、認知機能や自発行動に変化が生じるかどうかを各種行動課題により評価した。その結果、モリス水迷路において、ATRA 投与群では対象群に比べ、認知機能の有意な改善が認められた (p<0.05)。また、自発性行動試験 (オープンフィールドテストおよびホームケージ活動性解析) により、ATRA 投与が活動量の増加傾向をもたらすことが明らかになった。新奇物体探索試験や Rota-rod 試験においては、有意な行動変化は認められなかった。

外部資金導入状況

(桐野)

日本学術振興会 科学研究費補助金・基盤(C) (代表)

(岸本)

課題 2. $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体作動薬の作業記憶増強作用におけるマイクロ RNA-134 の関与 (窪田, 桐野)

microRNA-134(miR-134)は $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体($\alpha 7$ nAChR)によって調節される神経の生長や記憶・学習に関連した幾つかの遺伝子に結合することが遺伝子配列から予測されている。本研究では、老化が重大なリスクファクターであるアルツハイマー病の早期段階において障害が認められる作業記憶に着目し、遅延見本合わせ(DMTS)課題を用いて、老齢ラットの作業記憶における $\alpha 7$ nAChRの関与について検討するとともに、 $\alpha 7$ nAChRの作用におけるmiRNA-134の影響を検討した。

DMTS 試験には 15 週齢および 15 か月齢の雄性 Fischer 系ラットを使用した。条件付けは 3 レバーオペラント装置を用い、15 日間行った。刺激提示の遅延時間は 3 秒に固定した。 $\alpha 7$ nAChR 作動薬である PNU282987 は DMTS 試験開始 30 分前に腹腔内に投与した。miR-134 オリゴヌクレオチドは 72 時間毎に DMTS 試験開始 24 時間前に脳室内に投与した。

若齢ラットにおいて、PNU282987 は作業記憶の獲得を促進した。そのときの前頭前皮質および海馬における miR-134 の発現量は低下していた。PNU282987 と miR-134 を併用投与したところ、PNU282987 単独投与による作業記憶の促進は抑制された。一方、老齢ラットでは作業記憶の獲得に障害が認められたが、PNU282987 投与により回復した。miR-134 は CREB や BDNF といった $\alpha 7$ nAChR によって調節を受ける記憶関連遺伝子をターゲットとすることが示唆されている。本研究で求められた $\alpha 7$ nAChR 刺激により惹起した作業記憶の促進は、miR-134 の発現低下により CREB や BDNF のような記憶関連遺伝子の発現が増加したことに起因することが示唆された。

外部誌上発表 (2010 年~2015 年 3 月)

[原著論文]

2014

- Ohtani Y, Miyata M, Hashimoto K, Tabata T, Kishimoto Y, Fukaya M, Kase D, Kassai H, Nakao K, Hirata T, Watanabe M, Kano M, Aiba A. (2014) The synaptic targeting of mGluR1 by its carboxyl-terminal domain is crucial for cerebellar function. *J. Neurosci.* **34**, 2702-2712.
- Iihara N, Nishio T, Okura M, Anzai H, Kagawa M, Houchi H, Kirino Y. (2014) Comparing patient dissatisfaction and rational judgment in intentional medication non-adherence versus unintentional non-adherence. *J. Clin. Pharm. Therap.* **39**, 45-5.
- 飯原なおみ, 吉田知司, 岡田岳人, 中妻 章, 桐野 豊 (2014) 「わが国のナショナルレセプトデータベースが示した運転等禁止・注意医薬品の使用実態」*医療薬学*, **40** (2), 67-77
- Iihara N, Nishio T, Goda T, Anzai H, Kagawa M, Houchi H, Kirino Y (2014) "Effect of endurance for adverse drug reactions on the preference for aggressive treatments in cancer patients." *Support Care Cancer*, DOI 10.1007/s00520-014-2439-1



2013

1. Kishimoto Y, Hirono M, Atarashi R, Sakaguchi S, Yoshioka T, Katamine S, Kirino Y (2013) Age-dependent impairment of eyeblink conditioning in prion protein-deficient mice. PLOS ONE 8:e60627
2. Kishimoto Y, Kirino Y (2013) Presenilin 2 mutation accelerates the onset of impairment in trace eyeblink conditioning in a mouse model of Alzheimer's disease overexpressing human mutant amyloid precursor protein. Neurosci. Lett. 538:15-19.
3. Hiasa M*, Isoda Y*, Kishimoto Y*, Saitoh K, Kimura Y, Kanai M, Shibasaki M, Hatakeyama D, Kirino Y, Kuzuhara T (2013) Inhibition of MAO-A and stimulation of behavioural activities in mice by the inactive prodrug form of the anti-influenza agent oseltamivir. Br. J. Pharmacol. 169:115-129. (*Equal contribution)
4. Kishimoto Y, Higashihara E, Fukuta A, Nagao A, Kirino Y (2013) Early impairment in a water-finding test in a longitudinal study of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. Brain Res. 1491:117-126
5. Ishihara Y, Itoh K, Mitsuda Y, Shimada T, Kubota T, Kato C, Song SY, Kobayashi Y, Mori-Yasumoto K, Sekita S, Kirino Y, Yamazaki T, Shimamoto N (2013) Involvement of brain oxidation in the cognitive impairment in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease: noninvasive measurement of the brain redox state by magnetic resonance imaging. Free Radic Res. 47: 731-9

2012

1. Kishimoto Y, Oku I, Nishigawa A, Nishimoto A, Kirino Y (2012) Impaired long-trace eyeblink conditioning in a Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. Neurosci. Lett. 506:155-159
2. Kirino Y. (2012) Regulatory science of medical products. Folia Pharmacol. Jpn. 139, 215-218

2011

1. Miyata, M*, Kishimoto Y*, Tanaka, M., Hashimoto, K, Hirashima, N., Murata, Y., Kano, M and Takagishi, Y. (2011) "A role for myosin Va in cerebellar plasticity and motor learning: a possible mechanism underlying neurological disorder in myosin Va disease. J. Neurosci. 31, 6067-6078. (*Equal contribution)
2. 飯原なおみ, 桐野 豊, 山肩大祐, 横井英人, 原量宏 (2011) 院外薬剤師の参加型チーム医療は患者の満足度をあげる—電子処方せんネットワークシステム実証事業のアンケート調査から—, 日本遠隔医療学会雑誌, 7(1): 35-38.

2010

1. 飯原なおみ, 桐野 豊, 原 量宏, 横井英人, 上野哲夫, 原田 顕徳, 中川昌彦, 斎藤幸夫, 森岡 慶, 尾形優子 (2010) 「病院と地域の薬局とを双方向に連携する電子処方せんネットワークシステムの開発」医療情報学, 30(4): 225-231
2. 岸本泰司 「古典的条件づけの学習理論と可逆的遺伝子発現制御システムを用いた実験的検証」生物物理 50, 4 195-198.

[著書・訳書]

1. 桐野 豊 (編著) 「知得流儀—キボウ」白川書院
2. 小西史朗, 桐野 豊, 伊藤悦朗, 宋 時榮=共訳 「記憶のしくみ (上)」講談社ブルーバックス (2013年11月21日). 原著, Larry R. Squire, Eric R. Kandel, "Memory,"

Roberts and Company Publishers, 2009.

3. 小西史朗, 桐野 豊, 伊藤悦朗, 宋 時榮=共訳 「記憶のしくみ (下)」講談社ブルーバックス (2013年12月20日). 原著, Larry R. Squire, Eric R. Kandel, "Memory," Roberts and Company Publishers, 2009.
4. 桐野 豊 (編著) 「徳島文理大学公開講座 No. 4～強い気持ちと柔らかな頭～」かんき出版(2010年12月) pp.284.
5. 桐野 豊 (著) “薬局薬剤師 ～電子処方せんシステムによる薬局薬剤師の業務支援～”, p.274-279. In 「医療産業の変革 劇的なタイミング ～次世代につなげる生き残り戦略～」(木村廣通監修) かんき出版 (2010年9月) pp.331.
6. 桐野 豊 (編著) 「今を生きるための達人の教え～混迷の時代に一歩踏み出そう～」かんき出版(2010年3月) pp.251
7. 桐野 豊 (編著) 「個の力で日本を変える—今こそ「地域」への原点回帰を！」かんき出版(2009年3月17日) pp.304

[邦文総説・解説等]

1. 岸本泰司 (2013) 「学術の頁：正常プリオン蛋白の新機能」かがやく (香川県薬剤師会会誌) 151: 59-61.
2. 岸本泰司 (2013) 「認知機能へのプリオンタンパク質の関与を発見」徳島文理大学通信 ACANTHUS 70:4 (8月16日発行).
3. 岸本泰司, 中矢 正, 桐野 豊 (2012) 「ディファレンシャルディスプレイ」脳科学辞典.
4. 窪田剛志 (2012) 「カスパーゼ-3：アルツハイマー病における初期神経異常の標的か？」ファルマシア, 48: 63
5. 桐野 豊 (2011) 「東日本大震災に思う」徳島文理大学通信 64
6. 桐野 豊 (2011) 「さあ、本を読もう」徳島文理大学通信 65
7. 桐野 豊 (2011) 「祝辞」大塚芳満記念財団10周年記念誌
8. 桐野 豊 (2011) 「中央教育審議会“教員の資質能力向上特別部会”の審議経過報告等、文部科学省による“教員養成”と“教員免許制度改革”について」全私学新聞、2011年12月23日号
9. 桐野 豊 (2010) 「医療情報のIT化と薬局薬剤師」DLMセンター・ニュース、42号, p.1-2.
10. 桐野 豊 「多くの友人とともに目標に向かって」徳島文理大学通信 60 (4月1日発行)
11. 桐野 豊 (2010) 「私の研究エッセイ 瞬目反射条件付け：新参者の戦い」脳21, 13(1): 106-110.

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

1. 柿澤昌, 岸本泰司, 宮崎太輔, 棚会碧, 村山尚, 渡辺雅彦, 飯野正光, 竹島浩 「新規カルシウム放出機構—酸化窒素依存的カルシウム放出の小脳運動学習消去機構への関与」第37回日本神経科学大会、2014年9月11日-9月13日、パシフィコ横浜、横浜市.
2. 岸本泰司, 穴戸肇, 河井信行, 上野正樹, 窪田剛志, 田宮 隆, 桐野豊 「アルツハイマー病モデルマウスの認知機能に対する外傷性脳損傷の影響」第37回日本神経科学大会、2014年9月11日-9月13日、パシフィコ横浜、横浜市.
3. Yutaka Kirino and Yasushi Kishimoto 「Accelerated impairment of learning and memory by presenilin 2

mutation in APP transgenic mouse model of Alzheimer's disease」Neuroscience 2014 (北米神経学会)、2014年11月15-19日、Washington, DC, U.S.A.

4. 岸本泰司、宋戸肇、窪田剛志、上野正樹、田宮隆、河井信行、桐野豊「アルツハイマー病モデルマウスの認知機能に対する外傷性脳損傷の影響」日本薬学会第134年会、2014年3月27日-3月30日、熊本大学、熊本市.
5. 栗原直利、桐野豊、窪田剛志、岸本泰司「All-trans レチノイン酸の短期投与がアルツハイマー病モデルマウスの認知・行動に及ぼす効果」日本薬学会第134年会、2015年3月25日-3月28日、神戸学院大学、神戸市.
6. 澤西真由美、岸本泰司、豊田康則、田宮隆、河井信行、桐野豊「ADモデルマウスの認知機能に対する慢性脳低還流の影響」日本薬学会第134年会、2015年3月25日-3月28日、神戸学院大学、神戸市.
7. 窪田剛志、桐野豊「Biphasic effect of microRNA-132 on object recognition memory in Alzheimer's disease mouse models」第87回日本薬理学会年会、2014年3月19日-3月21日、仙台国際センター、仙台市.
8. 窪田剛志、田中沈輔、桐野豊「アルツハイマー病モデルマウスの物体認識記憶における microRNA-132 の役割」日本薬学会第134年会、2014年3月27日-3月30日、熊本大学、熊本市



研究分野

先端機器の開発と利用

Development and Application of Advanced Instrumentation in Analytical Chemistry

教員

教授 山口健太郎 着任年月日：2004年4月1日
最終学歴：1975年3月電気通信大学卒業。薬学博士（東京大学）
前職：千葉大学准教授

講師 川幡正俊 着任年月日：2006年4月1日
最終学歴：2006年3月徳島文理大学大学院博士課程修了。
博士（薬学）
千葉大学大学院医学薬学府総合薬品科学専攻出身

助教 小原一朗 着任年月日：2010年4月1日
最終学歴：2010年3月東京大学大学院 博士（工学）

助教 駒川晋輔 着任年月日：2013年4月1日
最終学歴：2009年3月東京理科大学大学院博士課程修了。
博士（理学）

研究補助員 山下夏子 着任年月日：2007年3月1日
最終学歴：2001年1月米国メリーランド州立
タウンソン大学卒業

研究補助員 弘瀬由香里 着任年月日：2014年12月1日
最終学歴：2002年3月横浜市立大学卒業

研究の概要

研究方針

先端機器の開発：装置開発は先端研究を行う上で非常に重要な要素である。我々は、特に見たいものを見る新規機器の開発こそ研究の独創性を担保するものと考え、科学機器は科学知識の生産者であり、これ無しで科学の進歩はあり得ない。世界をリードするためには世界に通用する機器を創造する必要があることを念頭に置いて、これを実現できる人材の養成と併せて、新しい道具作りを指向した研究を推進したい。

先端機器の利用戦略：「創造的先端研究」と「基礎研究」の両者を重視した総合的分析化学を確立することが香川薬学部における解析化学講座としての大きな使命であると考え、当講座では既にコールドスプレー質量分析装置(CSI-MS)を開発し、現在反応追跡装置(RTS)そして次世代の機器として超小型質量分析装置の開発を計画中である。これらの利用戦略として、異なる構造解析機器を有機的に連結融合した次世代の機器分析システムの構築や、さらに具体的には巨大分子のイオン化

や分子コンピューティング、そして迅速診断、およびその他の新分野への展開を推進している。

研究概要

解析化学は分子（種）の構造、物性、反応性および機能を深く探求することにより創薬研究に寄与することを目的としている。特に溶液中の反応中間体や生体分子の動的構造と反応性-機能の関連に注目し、マクロな物性や機能の発現機構をマイクロに解明する新しい分析法の創出や量子力学と統計力学に基づく溶液化学解析手法の開発を行なう。そして、これらの成果の創薬有機合成への応用を目指す。

質量分析装置の開発：質量分析とは、文字通り「分子の質量」を測定する分析法である。具体的には様々な方法で化合物をイオン化し、電場によって加速する。これらを種々の方法によってふるい分け、イオンの質量に関する情報を得る。これによって注目する分子の分子量はもちろん、例えばタンパク質などの巨大な生体分子では、アミノ酸配列まで明らかになる。このように質量分析は非常に強力な分析法である反面、化合物をイオン化するための条件が過酷なために比較的不安定な化合物の分析には不向きとされていた。我々の研究室ではこれらの問題点を克服するための装置開発を行っており、既にコールドスプレーイオン化法という非常に穏やかな条件での測定に成功している。これによって、例えば水素結合などの非常に弱い相互作用によって結びついている分子集合体などを、イオン化によって破壊することなく観測することができる。

生体高分子の分析：我々の体は多様な生体高分子によって構築されている。これらの分子の溶液中での挙動を調べることは、生体内で起こっている様々な化学反応を知る上で極めて重要であり、分子生物学分野だけでなく、薬学分野においても不可欠な研究領域となっている。我々の研究室ではコールドスプレーイオン化質量分析を始めとする種々の分析法を用い、タンパク質、核酸、脂質など重要な生体内分子の振舞いを明らかにしてきた。その結果例えばDNAが4重らせん構造を取りうることを明らかにした。また、水はたくさんの分子がお互いに水素結合を介してネットワークを形成していると考えられているが、この事柄を直接観測するのは意外と困難である。我々は上記の分析機器を用いることで、多数の水分子が会合している様子を捉えることに成功した。

有機反応の追跡：有機反応の反応機構を理解することは生体内現象の根本的な理解につながる。当研究室では有機反

応において、原料、生成物ならびに反応中間体など反応系中に存在するすべての化学種を同時に観測し、それらの濃度の経時変化を質量分析によって追跡するシステムの開発を行っている。これによって反応中の各成分の振舞いが明らかとなり、例えば反応が効率よく行うためにはどのような工夫が必要か、などに対する予測が可能となる。

生体高分子などの複雑で巨大な分子の質量分析は一般に困難であり、ESIやMALDIを用いても測定できないことが多い。我々は最近、これらの分子を安定した多価イオンに導き、精密で迅速な質量分析を行う多価イオンプローブを開発した。これにより、生体高分子はもとより、フラレンなどのイオン化しにくい安定な化合物も多価イオンに導くことができる。現在、プローブイオン化法として新しいイオン化ジャンルを開発中である。

分子レベルで物理的運動を行う各種分子機械（マイクロマシン）の創製が注目されている。当講座においても分子コマの創製に成功し、種々の新規機能を備えた新素材として有望視している。この分子コマは回転子の軸が揃った単結晶を与えることがわかり、光との相互作用が興味深い。現在この分子コマ結晶の回転運動と物性との関係を考察中であり、種々の関連分子の創製を展開している。

唯一の高精度分子立方体構造解析法として知られる単結晶 X線構造解析において、近年新手法が発見された。これは、結晶化しない液体や油状試料の構造を解析するもので、多孔性錯体の空隙に試料分子を強制配列することにより X線解析を行う。薬学研究領域に於いて、液体および油状医薬品の三次元精密分子構造解析は特に重要であり、生体との相互作用を分子レベルで解析する手がかりとなる。結晶スポンジ法と命名された同手法の開発研究を当講座において開始した。

外部誌上发表 (2010年~2015年3月)

[原著論文]

2015

1. Danjo, H.; *Nakagawa, T.; Katagiri, K.; Kawahata, M.; Yoshigai, S.; Miyazawa, T.; Yamaguchi, K. (2015). Formation of Lanthanide(III)-Containing Metallosupramolecular Arrays Induced by Tris(spiroborate) Twin Bowl. *Cryst. Growth. Des.*, 15, 384-389.

2014

1. *Tominaga, M.; Yoneta, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Itoh, T.; Minamoto, C.; *Azumaya, I. (2014). Self-Assembly of a Tetrapodal Adamantane with Carbazole Branches into Hollow Spherical Aggregates in Organic Media. *Org. Lett.*, 16, 4622-4625.
2. *Tominaga, M.; Ukai, H.; Katagiri, K.; Ohara, K.;

Yamaguchi, K.; *Azumaya, I. (2014). Tubular Structures Bearing Channels in Organic Crystals Composed of Adamantane-Based Macrocycles. *Tetrahedron*, 70, 2576-2581.

3. *Tominaga, M.; Iekushi, A.; Katagiri, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; *Azumaya, I. (2014). Channel-Dependent Conformations of Single-Strand Polymers in Organic Networks Composed of Tetrapodal Adamantanes with N-heterocyclic Moieties. *Tetrahedron Lett.*, 55, 5789-5792.
4. Maeno, Y.; *Fukami, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Tagami, T.; Ozeki, T.; Suzuki, T.; Tomono, K. (2014). Novel Pharmaceutical Cocrystal Consisting of Paracetamol and Trimethylglycine, a new Promising Cocrystal Former. *Int. J. Pharm.*, 473, 179-186.
5. Mu, Y.-J.; Yu, L.-N.; *Jiang, X.-F.; *Yu, S.-Y.; Yamaguchi, K. (2014). Self-Assembly of an Organo-Palladium Molecular Basket that Encapsulates Cobalticborane Anion in Water. *Inorg. Chem. Commun.*, 44, 119-123.
6. *Setaka, W.; Inoue, K.; Higa, S.; Yoshigai, S.; Kono, H.; Yamaguchi, K. (2014). Synthesis of Crystalline Molecular Gyrotops and Phenylene Rotation inside the Cage. *J. Org. Chem.*, 79, 8288-8295.
7. *Tominaga, M.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; *Azumaya, I. (2014). Hollow Sphere Formation from a Three-Dimensional Structure Composed of an Adamantane-Based Cage. *J. Org. Chem.*, 79, 6738-6742.
8. Wang, S.; *Otani, Y.; Liu, X.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; *Ohwada, T. (2014). Robust trans-Amide Helical Structure of Oligomers of Bicyclic Mimics of β -Proline: Impact of Positional Switching of Bridgehead Substituent on Amide *cis-trans* Equilibrium. *J. Org. Chem.*, 79, 5287-5300.
9. Inagaki, Y.; Yamaguchi, K.; *Setaka, W. (2014). A Crystalline Molecular Gyrotop with Germanium Junctions Between a Phenylene Rotor and Alkyl Spokes. *RSC Adv.*, 4, 58624-58630.
10. Shinozaki, Y.; Yoshikawa, I.; Araki, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kawano, S.; Tanaka, K.; Araki, Y.; Wada, T.; *Otsuki, J. (2014). Coordination Oligomers and Polymers of an Oxazole-appended Zinc Chlorophyll Derivative. *Chem. Lett.*, 43, 862-864.
11. *Miyamoto, K.; Yokota, Y.; Suefuji, T.; Yamaguchi, K.; Ozawa, T.; Ochiai, M. (2014). Reactivity of Hydroxy- and Aquo(hydroxyl)- λ^3 -iodane-Crown Ether Complexes. *Chem. Eur. J.*, 20(18), 5447-5453.
12. *Setaka, W.; Higa, S.; Yamaguchi, K. (2014). Ring-closing Metathesis for the Synthesis of a Molecular Gyrotop. *Org. Biomol. Chem.*, 12, 3354-3357.
13. *Katagiri, K.; Sakai, T.; Hishikawa, M.; Masu, H.; Masu, H.;



Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; *Azumaya, I. (2014). Synthesis, Structure, and Thermal Stability of Silver(I) Coordination Polymers with Bis(pyridyl) Ligands Linked by an Aromatic Sulfonamide: One-Dimensional-Straight Chain, One-Dimensional-Columnar with Helical Components, and Two-Dimensional-Layer Network Structures. *Cryst. Growth Des.*, 14, 199-206.

2013

1. *Sasaki, M.; Fujiwara, M.; Kotomori, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; *Takeda, K. (2013). Chirality transfer in Brook rearrangement-mediated Se_2^+ solvolytic protonation and its use in estimation of the propensity for racemization of the α -lithiocarbanions of the substituents. *Tetrahedron*, 69, 5823-5828.
2. *Tominaga, M.; Iekushi, A.; Katagiri, K.; Ohara, K.; *Yamaguchi, K. (2013). Organic Crystals Bearing Both Channels and Cavities Formed from Tripodal Adamantane Molecules. *Journal of Molecular Structure*, 1046, 52-56.
3. *Setaka, W.; Yamaguchi, K. (2013). Order-Disorder Transition of Dipolar Rotor in a Crystalline Molecular Gyrotop and Its Optical Change. *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 14560-14563.
4. *Setaka, W.; Koyama, A.; Yamaguchi, K. (2013). Cage Size Effects on the Rotation of Molecular Gyrotops with 1,4-Naphthalenediyl Rotor in Solution. *Org. Lett.*, 15(19), 5092-5095.
5. *Sasaki, M.; Takegawa, T.; Sakamoto, K.; Kotomori, Y.; Otani, Y.; Ohwada, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2013). Enantiodivergent Deprotonation-Acylation of α -Amino Nitriles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, 1-6.
6. *Danjo, H.; Iwaso, K.; Kawahata, M.; Ohara, K.; Miyazawa, T.; Yamaguchi, K. (2013). Preparation of Tris(spiroorthocarbonate) Cyclophanes as Back to Back Ditopic Hosts. *Org. Lett.*, 15(9), 2164-2167.
7. *Ohara, K.; Tominaga, M.; Azumaya, I.; *Yamaguchi, K. (2013). Solvent-dependent Assembly of Discrete and Continuous CoCl₂ Adamantane-based Ligand Complexes: Observations by CSI-Mass Spectrometry, and X-ray Crystallography. *Anal. Sci.*, 29(8), 773-776.
8. *Yamaguchi, K. (2013). Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry: Applications in Structural Coordination Chemistry. *Mass Spec. Soc. J.*, 2, S0012
9. Shinozaki, Y.; Richard G.; Ogawa, K.; Yamano, A.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kawano S.; Tanaka, K.; Araki, Y.; Wada, T.; *Otsuki, J. (2013). Double Helices of a Pyridine-Appended Zinc Chlorophyll Derivative. *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 5262-5265.
10. Kawakami, S.; Toyoda, H.; Harinantenaina, L.; Matsunami, *K.; Otsuka, H.; Shinzato, T.; Takeda, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2013). Eight New Diterpenoids and Two Nor-Diterpenoids from the Stems of Croton. *cascarilloides. Chem. Pharm. Bull.*, 61(4), 411-418.
11. *Ohwada, T.; Tani, N.; Sakamaki, Y.; Kabasawa, Y.; Otani, Y.; Kawahata, M.; *Yamaguchi, K. (2013). Stereochemical Evidence for Stabilization of a Nitrogen Cation by Neighboring Chlorine or Bromine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110, 4206-4211.
12. Uemura, Y.; Sugimoto, S.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; *Takeda, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2013). Microtropins A-I: 6'-O-(2''S,3''R)-2''-Ethyl-2'',3''-dihydroxybutyrates of Aliphatic Alcohol β -D-glucopyranosides from the Branches of Microtropis Japonica. *Phytochemistry*, 87, 140-147.

2012

1. Onishi, K.; Douke, M.; Nakamura, T.; Ochiai, Y.; Kakusawa, N.; Yasuike, S.; Kurita, J.; Yamamoto, C.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Yagura, T. (2012). A Novel Organobismuth Compound, 1-[(2-di-*p*-tolylbismuthanophenyl)diazanyl] Pyrrolidine, Induces Apoptosis in the Human Acute Promyelocytic Leukemia Cell Line NB4 via Reactive Oxygen Species. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 117, 77-84.
2. Meng, X.; Moriuchi, T.; Sakamoto, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Hirao, T. (2012). La(OTf)₃-mediated Self-organization of Guanosine with an Alkynyl-Au(I)PPH₃ Moiety to Induce Au(I)-Au(I) Interactions. *RSC Adv.*, 2, 4359-4363.
3. Terada, S.; Katagiri, K.; Masu, H.; Danjo, H.; Sei, Y.; Kawahata, M.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2012). Polymorphism of Aromatic Sulfonamides with Fluorine Groups. *Cryst. Growth Des.*, 12, 2908-2916.
4. Ohara, K.; Yamaguchi, K. (2012). Cold-Spray Ionization Mass Spectrometric Detection of a Coordination Oligomer. *Anal. Sci.*, 28, 635-637.
5. Setaka, W.; Yamaguchi, K. (2012). A Molecular Balloon: Expansion of a Molecular Gyrotop Cage Due to Rotation of the Phenylene Rotor. *J. Am. Chem. Soc.*, 134(30), 12458-12461.
6. Iha, A.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, Y. (2012). Three New Aliphatic Glycosides from the Leaves of *Antidesma Japonicum* Sieb. et Zucc. *J. Nat. Med.*, 66, 664-670.
7. Setaka, W.; Yamaguchi, K. (2012). Thermal Modulation of Birefringence Observed in a Crystalline Molecular Gyro-top. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 9271-9275.

8. Ito, F.; Ukari, T.; Takasaki, M.; Yamaguchi, K. (2012). New Application of Multiply Charged Ionic Probes as Cleavable Cross-linker and Polymerization Reagent. *Tetrahedron Lett.*, 53, 3378-3381.
9. Ito, F.; Yamaguchi, K. (2012). Synthetic Studies of Decursivine Derivatives: Preparation of Key Indole Alkaloids via α -Hydroxyalkylation. *Tetrahedron*, 68, 3708-3716.
10. Danjo, H.; Mitani, N.; Muraki, Y.; Kawahata, M.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Miyazawa, T. (2012). Tris(spiroborate)-Type Anionic Nanocycles. *Chem. Asian Journal*, 7, 1529-1532.
11. Otani, Y.; Hori, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2012). Secondary Structure of Homo-thiopeptides Based on a Bridged β -proline Analogue: Preferred Formation of Extended Strand Structures with *trans*-thioamide Bonds. *Tetrahedron*, 68(23), 4418-4428.
12. Sasaki, M.; Takegawa, T.; Ikemoto, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2012). Enantioselective Trapping of an α -Chiral Carbanion of Acyclic Nitrile by a Carbon Electrophile. *Chem. Commun.*, 48, 2897-2899.
13. Ito, F.; Nakamura, T.; Yamaguchi, K. (2012). CSI-MS Measurement of Lanthanide-Series Ionic Probes for Ionic Probe Attachment Ionization. *Heterocycles*, 84(2), 929-944.
14. Ito, F.; Ando, S.; Iuchi, M.; Ukari, M.; Yamaguchi, K. (2012). Ionic Probe Attachment Ionization Mass Spectrometry. *J. Mass. Spectrom. Soc. Jpn.*, 60(1), 5-12.
- 2011**
1. Ikemoto, H.; Sasaki, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2011). Steric Course of the Electrophilic Substitution of a Lithiocarbanion Generated from (S,E)-1-Phenylbut-2-en-1-yl Diisopropylcarbamate and Solvent Effects. *Eur. J. Org. Chem.*, 6553-6557.
2. Ito, M.; Konno, F.; Kumamoto, T.; Suzuki, N.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2011). Enantioselective Synthesis of Chelidomine, a B/C-*cis*-11-hydroxyhexahydrobenzo[*c*]phenanthridine. *Tetrahedron*, 67, 8041-8049.
3. 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. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 3540-3548.
4. Miura, M.; Inami, K.; Yoshida, M.; Yamaguchi, K.; Mashino, T. (2011). Isolation and Structural Identification of a Direct-acting Mutagen Derived from *N*-nitroso-*N*-methylpentylamine and Fenton's Reagent with Copper Ion. *Bioorg. Med. Chem.*, 5693-5697.
5. Kawakami, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Tsuda, A. (2011). Doubly Activated Supramolecular Reaction: Transesterification of Acyclic Oligoether Esters with Metal Alkoxides. *J. Org. Chem.*, 76(12), 875-881.
6. Sumioka, H.; Harinantenaina, L.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2011). Linderolides A-F, Eudesmane-type Sesquiterpene Lactones and Linderoline, a Germacrane-type Sesquiterpene from the Roots of *Lindera Strychnifolia* and Their Inhibitory Activity on NO Production in Raw 264.7 Cells *in vitro*. *Phytochemistry*, 72, 2165-2171.
7. Ito, F.; Ando, S.; Iuchi, M.; Urari, T.; Takasaki, M.; Yamaguchi, K. (2011). ^{15}N -D-Labeled Ionic Probes for Mass Spectrometry. *Tetrahedron*, 67(41), 8009-8013.
8. Meng, X.; Moriuchi, T.; Tohnai, N.; Mikiji, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Hirao, T. (2011). Synthesis and Assembling Properties of Bioorganometallic Cyclometalated Au(III) Alkynyls Bearing Guanosine Moieties. *Org. Biomol. Chem.*, 9, 5633-5636.
9. Sasaki, M.; Kondo, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2011). Enantioselective Synthesis of Siloxallenes from Alkynoylsilanes by Reduction and a Brook Rearrangement and Their Subsequent Trapping in a [4+2] Cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, 6375-6378.
10. Kimoto, T.; Tanaka, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Otsubo, S.; Sakai, Y.; Ono, Y.; Ohno, A.; Kobayashi, K. (2011). Bis(methylthio)tetracenes: Synthesis, Crystal-Packing Structures, and OFET Properties. *J. Org. Chem.*, 76(12), 5018-5025.
11. Meng, X.; Moriuchi, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Hirao, T. (2011). A G-octamer scaffold via self-assembly of a guanosine-based Au(I) isonitrile complex for Au(I)-Au(I) interaction. *Chem. Comm.*, 47, 4682-4684.
12. Arbain, D.; Syafni, N.; Deddi, F.; Putra, P.; Komala, I.; Yamaguchi, K.; Asakawa, Y. (2011). The Quaternary Indole Alkaloids from Two Sumatran *Lerchea* Species. *Natural Product Communications*, 6(3), 349-352.
13. Ito, F.; Yamaguchi, K. (2011). ^{15}N -Labeled Ionic Probe Attachment Mass Spectrometry of Carbon Clusters. *Org. Biomol. Chem.*, 9(8), 2674-2679.
14. Ito, F.; Shudo, K.; Yamaguchi, K. (2011). Total Synthesis of (\pm)-Hyrtiazepine. *Tetrahedron*, 67, 1805-1811.
15. Kawahata, M.; Yasuike, S.; Kinebuchi, I.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2011). {2-[(Dimethylamino)methyl]phenyl} bis(4-methylphenyl)bismuthane. *Acta. Cryst.*, E67, m25.
- 2010**



1. Yamaguchi, K. (2010). Cluster Structure Analysis by Using Cold Spray Ionization Mass Spectrometry in Combination with Other Analytical Instrumentations. *Bunseki Kagaku* 59(11), 985-1001.
2. Kakuta, H.; Azumaya, I.; Masu, H.; Matsumura, M.; Yamaguchi, K.; Kagochika, H.; Tanatani, A. (2010). Cyclic-tri(*N*-methyl-*meta*-benzamide)s: substituent effects on the bowl-shaped conformation in the crystal and solution states. *Tetrahedron* 66, 8254-8260.
3. Songkram, C.; Ohta, K.; Yamaguchi, K.; Pichicri, F.; Endo, Y. (2010). Conformational Control of Benzyl-*o*-carboranylbenzene Derivatives and Molecular Encapsulation of Acetone in the Dynamically Formed Space of 1,3,5-Tris(2-benzyl-*o*-carboran-1-yl)benzene. *Inorg Chem* 49(23), 11174-11183.
4. Danjo, H.; Hirata, K.; Noda, M.; Uchiyama, S.; Fukui, K.; Kawahata, M.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Miyazawa, T. (2010). Assembly Modulation by Adjusting Countercharges of Heterobimetallic Supramolecular Polymers Composed of Tris(spiroborate) Twin Bowls. *J Am Chem. Soc* 132(44), 15556-15558.
5. Iwai, Y.; Takahashi, H.; Hatakeyama, D.; Motoshima, K.; Ishikawa, M.; Sugita, K.; Hashimoto, Y.; Harada, Y.; Itamura, S.; Odagiri, T.; Tashiro, M.; Sci, Y.; Yamaguchi, K.; Kuzuhara, T. (2010). Anti-influenza activity of phenethylphenylphthalimide analogs derived from thalidomide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18, 5379-5390.
6. Zhao Z.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Shinzato, T.; Takeda, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2010). Schefflerins A-G, New Triterpene Glucosides from the Leaves of *Schefflera arboricola*. *Chem Pharm Bull* 58(10), 1343-1348.
7. Hosoya, M.; Otani, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2010). Water-stable Helical Structure of Tertiary Amides of Bicyclic β -Amino Acid Bearing 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane. Full Control of Amide Cis-Trans Equilibrium by Bridgehead Substitution. *J Am Chem Soc* 132(42), 14780-14789.
8. Kawakami, S.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Shinzato, T.; Takeda, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2010). A Crotofolane-type Diterpenoid and a Rearranged nor-crotofolane-type Diterpenoid with a New Skeleton From the Stems of *Croton Cascarioides*. *Tetrahedron Lett* 51, 4320-4322.
9. Ito, F.; Ando, S.; Iuchi, M.; Nakamura, T.; Yorita, S.; Yamaguchi, K. (2010). ^{15}N -Labeled Ionic Probes for Bioanalytical Mass Spectrometry. *Org Biomol Chem* 8, 4408-4413.
10. Komala, I.; Ito, T.; Nagashima, F.; Yagi, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Asakawa, Y. (2010). Zierane sesquiterpene lactone, cembrane and fusicoccane diterpenoids, from the Tahitian liverwort *Chandonanthus hirtellus*. *Phytochemistry* 71(10), 1387-1394.
11. Sun, G-F.; Iwasa, J.; Ogawa, D.; Ishido, Y.; Sato, S.; Ozeki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2010). Self-Assembled $\text{M}_{24}\text{L}_{48}$ Polyhedra and Their Sharp Structural Switch upon Subtle Ligand Variation. *Science* 328, 1144-1147.
12. Kohmoto, S.; Hisamatsu, S.; Mitsuhashi, H.; Takahashi, M.; Masu, H.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2010). Reversal of regioselectivity (straight vs. cross ring closure) in the intramolecular [2+2] photocycloaddition of phenanthrene derivatives. *Org Biomol Chem* 8, 2174-2179.
13. Hayashi, Y.; Kumamoto, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2010). Ring-opening reaction of unactivated 3-arylaziridine-2-carboxylates with nitrile reagents. *Tetrahedron* 66, 3836-3841.
14. Ito, F.; Yamaguchi, K. (2010). Peptide Mass Spectrometry by ionic probe attachment ionization using NHS-TMPYBOX and MAL-TMPYBOX. *Heterocycles* 81, 985-990.
15. Kumamoto, T.; Shikii, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Nakanishi, W.; Ishikawa, T.; Seki, H. (2010). Characterization of Various *o*-Bisguanidinobenzenoic Acid Complexes in Solid and in Solution States. *Heterocycles* 80, 303-311.
16. Ito, T.; Suda, K.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.; Seki, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ogura, Y.; Suzuki, K. T. (2010). Complexability of *o*-bisguanidinobenzenes with arsenic and phosphoric acids in solution and solid states, and the potential use of their immobilized derivatives as solid base ligands for metal salts and arsenic acid. *Mol Divers* 14, 131-145.
17. Setaka, W.; Kira, M. (2010). Novel Organosilicon Compounds Performing as Molecular Machines. *J Syn Org Chem Japan* 930-938.
18. Setaka, W.; Ohmizu, S.; Kira, M. (2010) Molecular Gyroscope Having a Halogen-substituted *p*-Phenylene Rotator and Silaalkane Chain Stators. *Chem Lett* 39, 468-469.

 口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

【一般講演】

1. 小原一朗, 山口健太郎 (2014). 錯体を対象としたコールドスプレーイオン化質量分析法における精密質量検出と組成式解析法. 日本化学会第94春季年会, 3月27日~30日, 愛知
2. 坂井貴紘, 片桐幸輔, 菱川舞子, 榎 飛雄真, 富永昌英, 山口健太郎, 東屋功 (2014). スルホンアミドおよびアミドで連結した三座配位子の安定配座に由来する分子カプセルと配位高分子の構築. 日本化学会第94春季年会, 3月27日~30日, 愛知
3. 仲谷瑞貴, 川西裕子, 檀上博史, 宮澤敏文, 小原一朗, 川幡正俊, 山口健太郎 (2014). アミド基を有する環状スピロボラート型分子接合素子の開発と連鎖挙動評価. 日本化学会第94春季年会, 3月27日~30日, 愛知
4. 橋本祐希, 木谷和弘, 森田健太郎, 檀上博史, 小原一朗, 川幡正俊, 山口健太郎, 宮澤敏文 (2014). 大環状スピロボラートの調製と分子認識能評価. 日本化学会第94春季年会, 3月27日~30日, 愛知
5. 中川十志, 檀上博史, 小原一朗, 川幡正俊, 山口健太郎, 宮澤敏文 (2014). 環状スピロボラート型分子接合素子の官能基化. 日本化学会第94春季年会, 3月27日~30日, 愛知
6. 阪本達哉, 小原一朗, 山口健太郎, 築部 浩, 三宅弘之 (2014). 硝酸アニオンをトリガーとしたトリス(2,2'-ビピリジン)金属錯体のヘリシティ反転とタイムプログラミング. 日本化学会第94春季年会, 3月27日~30日, 愛知

- 日, 愛知
7. 富永昌英, 橋本千尋, 伊藤努武, 小原一朗, 山口健太郎, 東屋 功 (2014). N-ヘテロ環を有する四脚分子の球状集合体を經由した結晶化. 日本化学会第94春季年会, 3月27日~30日, 愛知
 8. 西山洋平, 小山亜希子, 稲垣佑亮, 山口健太郎, 瀬高 涉 (2014). ナフタレン架橋分子ジャイロコマの合成と溶液中における回転子の運動. 日本化学会第94春季年会, 3月27日~30日, 愛知
 9. 片桐幸輔, 石田 馨, 駒川晋輔, 富永昌英, 山口健太郎, 東屋 功 (2014). ホスフィノカリックス[3]アミドにおけるキラリティー固定と光学分割. 日本化学会第94春季年会, 3月27日~30日, 愛知
 10. 中井彩夏, 小原一朗, 藤田 誠, 山口健太郎 (2014). 三次元細孔を有する有機金属錯体へのStilbene包接とレーザーイオン化質量分析. 日本薬学会第134年会, 3月27日~30日, 熊本
 11. 林 佑加子, 小原一朗, 山口健太郎 (2014). CSI-MSによる二種類の多座配位子を用いた錯形成追跡. 日本薬学会第134年会, 3月27日~30日, 熊本
 12. 川幡正俊, 檀上博史, 山口健太郎 (2013). 水溶性スピロボラートシクロファン合成研究. 日本薬学会第133年会, 3月27日~30日, 神奈川
 13. 福田朋也, 寧 桜唐, 尾谷優子, 大和田智彦, 川幡正俊, 山口健太郎 (2014). オキシム新転位反応のためのテトラロンのベリ位置換基導入法の確立. 日本薬学会第134年会, 3月27日~30日, 熊本
 14. 劉 シン, 岩間道政, 尾谷優子, 川幡正俊, 山口健太郎, 大和田智彦 (2013). 二環性 β -アミノ酸二量体の側鎖間架橋によるアミドのシス-トランス平衡の制御. 日本薬学会第133年会, 3月27日~30日, 神奈川
 15. 寧 桜唐, 福田朋也, 尾谷優子, 川幡正俊, 山口健太郎, 大和田智彦 (2014). ベックマン転位条件下で起きるオキシムの新規転位反応におけるハロニウム中間体の安定化. 日本薬学会第134年会, 3月27日~30日, 熊本
 16. 栗田城治, 澤矢千晶, 角澤直紀, 安池修之, 川幡正俊, 山口健太郎 (2014). 分子内Sb-N相互作用を持つトリアリールアンチモンをトランスメタル化剤とするヨウ化アリールとのクロスカップリング反応. 日本薬学会第134年会, 3月27日~30日, 熊本
 17. 駒川晋輔, 川幡正俊, 小原一朗, 片桐幸輔, 藤田 誠, 山口健太郎 (2014). 結晶スポンジ法による香料および油状薬物の構造解析. 日本薬学会第134年会, 3月27日~30日, 熊本
 18. 小原一朗, 綾野武司, 山口健太郎 (2014). 二成分配位子によるCo錯体の精密質量分析による追跡. 第62回質量分析総合討論会, 5月14日~16日, 大阪
 19. 小原一朗, 山口健太郎 (2014). 弱い相互作用からなるオリゴマー化学種の精密質量分析による追跡. 第74回分析化学討論会, 5月24日~25日, 福島
 20. 小原一朗, 山口健太郎 (2014). CSI-MS法による配位子比依存錯形成状態の溶液化学議論の可能性. 日本分析化学会第63年会, 9月17日~19日, 広島
 21. 石田馨, 駒川晋輔, 小原一朗, 川幡正俊, 藤田誠, 山口健太郎 (2014). 結晶スポンジ法による香料の三次元構造解析. 第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会・中四国支部学術大会, 11月8日~9日, 広島
 22. 劉シン, 岩間道政, 尾谷優子, 川幡正俊, 山口健太郎, 大和田智彦 (2015). 架橋した二環性 β -アミノ酸二量体のアミド結合の回転速度の鎖長効果. 日本薬学会第135年会, 3月25日~28日, 兵庫
 23. 明石貴吉, 川幡正俊, 駒川晋輔, 小原一朗, 藤田誠, 山口健太郎 (2015). 「結晶スポンジ法」による医薬品の3次元構造解析. 日本薬学会第135年会, 3月25日~28日, 兵庫
 24. 藤島利江, 山管真基, 大西翔太, 木長努, 川幡正俊, 山口健太郎 (2015). 20位ヒドロキシビタミンD誘導体の合成. 日本薬学会第135年会, 3月25日~28日, 兵庫
 25. 塩成博国, 稲垣佑亮, 山口健太郎, 瀬高涉 (2015). ビレンを回転子とする分子ジャイロコマの合成と蛍光特性. 日本化学会第95春季年会, 3月26日~29日, 千葉
 26. 藤原惇志, 稲垣佑亮, 山口健太郎, 瀬高涉 (2015). ビフェニレン架橋分子ジャイロコマの合成と結晶複屈折. 日本化学会第95春季年会, 3月26日~29日, 千葉
 27. 増田敏幸, 稲垣佑亮, 山口健太郎, 瀬高涉 (2015). シリル置換セレンフェン-1,1-ジオキシドの合成と構造. 日本化学会第95春季年会, 3月26日~29日, 千葉
 28. 佐藤康平, 稲垣佑亮, 山口健太郎, 瀬高涉 (2015). カゴ化合物による結晶内におけるパラベンゾキノンの配向整列と2色性. 日本化学会第95春季年会, 3月26日~29日, 千葉
 29. 富永昌英, 國富寛大, 伊藤努武, 小原一朗, 山口健太郎 (2015). アダマタン骨格からなる六角形状環状分子の構築と球状集合体形成. 日本化学会第95春季年会, 3月26日~29日, 千葉
 30. 富永昌英, 鶴飼厚行, 伊藤努武, 小原一朗, 山口健太郎 (2015). サレンとアダマタン部位からなる環状分子の構築と自己集合挙動. 日本化学会第95春季年会, 3月26日~29日, 千葉
 31. 小原一朗, 山口健太郎 (2015). 配位化合物のソフトイオン化質量分析と組成式解析の有用性. 日本化学会第95春季年会, 3月26日~29日, 千葉
 32. 仲谷瑞貴, 川西裕子, 檀上博史, 片桐幸輔, 宮澤敏文, 川幡正俊, 山口健太郎 (2015). アミド基を導入した環状スピロボラート型分子接合素子の調製と連鎖会合能評価. 日本化学会第95春季年会, 3月26日~29日, 千葉
 33. 貴傳名祐希, 野々峯亜由美, 増田勇貴, 檀上博史, 片桐幸輔, 宮澤敏文, 川幡正俊, 山口健太郎 (2015). スピロボラート型中空分子の調製と認識挙動評価. 日本化学会第95春季年会, 3月26日~29日, 千葉
 34. 木谷和弘, 檀上博史, 片桐幸輔, 宮澤敏文, 川幡正俊, 山口健太郎 (2015). テトラピリジニウム型カチオンナノサイクルの調製. 日本化学会第95春季年会, 3月26日~29日, 千葉

【国際学会発表】

1. Komagawa, S.; Kawahata, M.; Ohara, K.; Fujita, M.; Yamaguchi, K., (2014). Crystal Structure of Perfume Solved by Using Crystalline Sponge Method Joint Congress of ACTS-2014 and CGOM11, Jun 17-20, Nara, Japan
2. Kawahata, M.; Komagawa, S.; Ohara, K.; Fujita, M.; Yamaguchi, K., (2014). Crystal Structure of Oily Drug, Clofibrate Solved by Using Crystalline Sponge Method Joint Congress of ACTS-2014 and CGOM11, Jun 17-20, Nara, Japan
3. Sakai, T.; Ishida, K.; Katagiri, K.; Kawahata, M.; Azumaya, I.; Fujita, M.; Yamaguchi, K., (2014). Crystal Structure of



- Aromatic Sulfonamide Solved by Using Crystalline Sponge Method
Joint Congress of ACTS-2014 and CGOM11, Jun 17-20, Nara, Japan
4. Ohara, K.; Tominaga, M.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K., (2014). Identification of Crystalline Coordination Oligomers in Solution by Using Cold-spray Ionization Mass Spectrometry
Joint Congress of ACTS-2014 and CGOM11, Jun 17-20, Nara, Japan
 5. Katagiri, K.; Ishida, K.; Komagawa, S.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I., (2014). Pseudopolymorphism and Optical Resolution of Calix[3]amide
Joint Congress of ACTS-2014 and CGOM11, Jun 17-20, Nara, Japan
 6. Ohara, K.; Yamaguchi, K., (2014). Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry of Coordination Complexes
5th Asia Oceania Mass Spectrometry Conference & 33rd Chinese Society for Mass Spectrometry Annual Conference, Jul 16-19, Beijing, China
 7. Ohara, K.; Kawahata, M.; Hyodo, T.; Fujita, M.; Yamaguchi, K., (2014). Nanoporous Complex Assisted Laser Desorption Ionization
20th International Mass Spectrometry Conference, Aug 24-29, Geneva, Switzerland
 8. Ohara, K.; Tominaga, M.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K., (2014). Continuous Complexation of CoCl₂ and Admantane-Based Ligands Observer by CSI-MS
20th International Mass Spectrometry Conference, Aug 24-29, Geneva, Switzerland

特許

特許 (日本)

光応答性を有する遷移金属錯体

発明者 山口健太郎 小林 稔

特許権者 独立行政法人科学技術振興機構

特許第 4878170 号 (2011 年 12 月 9 日)

特許出願 (日本)

π 電子系が結晶中で一軸回転する分子コマによる有機結晶材料と複屈折の制御方法

発明者 瀬高 渉, 山口健太郎

特許権者 独立行政法人科学技術振興機構

特開 2010-95354 (2010 年 4 月 16 日)

特許出願 (日本)

結晶中で π 電子系が回転する分子コマおよびその製造方法

発明者 瀬高 渉, 山口健太郎

特許権者 独立行政法人科学技術振興機構

特開 2010-58374 (2010 年 3 月 15 日)

特許出願 (日本)

皮膚感作性検定方法

発明者 岡本昌彦, 山口健太郎, 清 悦久

特許権者 住友化学 (株)

特開 2009-186253 (2009 年)

特許出願 (日本)

質量分析用多価グローブ

発明者 山口健太郎 檀上博史 伊藤文博

出願人 山口健太郎 檀上博史 伊藤文博

特許願 出願 2008-335877 (2008 年 12 月 2 日)

特許出願 (日本)

イオン脱着を利用した光応答分子システム

発明者 山口健太郎 小林稔

特許権者 科学技術振興機構

特許願 出願 2006-41931 (2006 年 2 月 20 日)

特許出願 (日本)

ジホスフィン化合物の製造方法, この製造方法により製造されるジホスフィン化合物及び中間生成物

発明者 山口健太郎 檀上博史 小泉徹 今本恒雄

出願人 独立行政法人科学技術振興機構

特許願 出願 2006-30519 (2006 年 2 月 18 日)

特許出願 (日本)

ビス (ホスフィン) ボロニウム塩, ビス (ホスフィン) ボロニウム塩の製造方法, この製造方法により製造されるビス (ホスフィン) ボロニウム塩

発明者 山口健太郎 檀上博史 小泉徹 今本恒雄

出願人 独立行政法人科学技術振興機構

特許願 出願 2006-30520 (2006 年 2 月 18 日)

特許

コールドスプレー質量分析装置

発明者 山口健太郎, 小林達次

特許権者 科学技術振興事業団 日本電子株式会社

特許第 3786417 号 (2006 年 3 月 31 日)

U.S. Pat. 6,977,369

(同上) Yamaguchi, K., Kobayashi, T.

JST, JEOL (Dec 20, 2005)

特許 (日本)

質量分析用試料スプレー装置

発明者 山口健太郎 三木伸 佐保良二

特許権者 ブルカー・ダルトニクス株式会社

日本サーマルエンジニアリング

特許第 311642 号 (2005 年 10 月 26 日)

特許 (日本)

分析用超伝導マグネット用液体ヘリウム再凝縮装置および液体ヘリウム再凝縮方法

発明者 山口健太郎 佐保良二 森山正人

特許権者 山口健太郎 池田宣征

特許第 238892 号 (2005 年 8 月 19 日)

特許 (日本、中国、台湾、EU、オーストラリア他)

コールドスプレー質量分析装置

発明者 山口健太郎 小林達次

特許権者 科学技術振興機構 日本電子株式会社

特許第 3616780 号 (2004 年 11 月)

特許

三次元分子構造解析法

発明者 山口健太郎、首藤統一

特許権者 山口健太郎、首藤統一

特許第 3335680 号 (2002 年 8 月 2 日)

特許

包摂超分子錯体のホスト化合物および包摂超分子錯体

発明者 西郷和彦、相田卓三、企原数、尊健愚、田代健太郎、坂本茂、山口健太郎

特許権者 東京大学長

特許第 3256743 号 (2001 年 12 月 7 日)

特許

エレクトロスプレー質量分析手法及びその装置

発明者 山口健太郎

特許権者 科学技術振興事業団

特許第 3137953 号 (2000 年 12 月 8 日)

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

特許

質量分析用標準物質および質量分析用標準物質キット

発明者 山口健太郎

特許権者 山口健太郎 日本電子株式会社

公開第 2000-310617 号 (2000 年 11 月 7 日)



研究分野

核内受容体リガンドの創製

Design and Synthesis of Novel Nuclear Receptor Ligands

教員

准教授 藤島 利江
博士 (薬学)

研究の概要

1. 有機化学を基盤とした生体分子へのアプローチ：新規核内受容体リガンドの創製 (藤島)
核内受容体を介する生理作用を、低分子リガンドと受容体タンパク高分子の反応という観点から捉えるとき、反応の interface を提供するのには核内受容体である。これまでのリガンドデザインは、受容体親和性上昇を目指したアプローチが大半であった。しかしながら、標的遺伝子上流に存在する DNA 結合領域にも配列に多様性があり、DNA 結合領域と転写開始点までの塩基数も標的遺伝子ごとに異なることが明らかとなってきている。特定の標的 DNA 配列に結合能力の高い受容体配座を生み出すリガンドは、その下流にある標的遺伝子の転写活性化を特異的に促進すると考えられる。そこで、内在性リガンドと異なる構造修飾・官能基導入を基盤に、受容体の安定構造に変化をもたらす低分子リガンドの創製、及び DNA 配列特異的な活性化能を有するリガンドの評価手法確立を目指し、研究を進めている。

外部誌上发表 (2010年~2015年3月)

[原著論文]

2014

1. Fujishima, T.; Suenaga, T.; Nozaki, T. (2014). Concise synthesis and characterization of novel *seco*-steroids bearing a spiro-oxetane instead of a metabolically labile C3-hydroxy group, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 3805-3808.
2. Fujishima, T.; Suenaga, T.; Nozaki, T. (2014). Synthetic strategy and biological activity of A-ring stereoisomers of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and C2-modified analogues, *Current Topics Med. Chem.*, **2014**, *14*, 2446-2453.
3. Liu, C.; Zhao, G.-D.; Mao, X.; Suenaga, T.; Fujishima, T.; Zhang, C.-M.; Liu, Z.-P. (2014). Synthesis and biological evaluation of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues with aromatic side chains attached at C-17, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *85*, 569-575.

2013

4. Fujishima, T.; Nozaki, T.; Suenaga, T. (2013). Design and synthesis of novel 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues having a spiro-oxetane fused at the C2 position in the A-ring", *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 5209-5217.

2010

5. Fujishima, T.; Tsuji, G.; Tanaka, C.; Harayama, T. Novel vitamin D receptor ligands having a carboxyl group as an anchor to

Arginine 274 in the ligand binding domain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2010**, *121*, 60.

6. Fujishima, T.; Fujii, S.; Harayama, T. Synthesis and biological activity of fluorinated vitamin D. *Current Org. Chem.*, **2010**, *14*, 962.

[邦文総説・解説等]

7. 藤島利江 (2010) 「シトクロム P450sec によるビタミン D₃ の新たな代謝経路」 *ビタミン*, **84**; 557.

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

1. 藤島利江, 山菅真基, 大西翔太, 末長努, 川幡正俊, 山口健太郎 (2015) 「20位ヒドロキシビタミンD誘導体の合成」, 日本薬学会第135年会, 神戸, 発表予定.
2. 末長努, 野崎孝徒, 藤島利江 (2014) 「A環部にスピロオキセタンを導入した新規ビタミンD誘導体の合成研究」, 日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 第53回中国四国支部学術大会, 広島.
3. 藤島利江, 末長努, 野崎孝徒 (2014) 「A環部にスピロオキセタン構造を有するビタミンD₃誘導体の合成研究」, 日本ビタミン学会 第66回大会, 姫路.
4. 末長努, 藤島利江 (2014) 「A環にスピロオキセタン構造を有する活性型ビタミンD₃誘導体の合成」, 日本薬学会第134年会, 熊本.

特許

1. 藤島利江, 原山尚 「2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体」, 特願 2009-178092.
2. Yamana K., Harada Y., Azuma Y., Saito H., Takenouchi K., Takayama, H., Kittaka, A., Saito N., Fujishima, T. (2006) Vitamin D₃ lactone derivatives for treatment of osteoporosis. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 2006045109.
3. Takenouchi K., Anzai M., Saito, Okada K., Ishizuka S., Miura D., Takayama, H., Kittaka, A., Saito, H. N., Fujishima, T. (2004) Preparation of vitamin D₃ lactone derivatives for the treatment of Paget's bone diseases and hypercalcemia PCT Int. Appl. WO 2004067525.
4. Takayama, H., Kittaka, A., Fujishima, T., Saito, N. (2004) Preparation of 2-substituted vitamin D derivatives. PCT Int. Appl. WO 2004067504.
5. Takayama, H., Fujishima, T., Kittaka, A. (2003) Preparation of 2-substituted vitamin D derivatives. PCT Int. Appl. WO 2003055854.
6. Takayama, H.; Kittaka, A.; Sahara, Y.; Fujishima, T. Preparation of vitamin D derivatives having substituent in 2-position. (2002) PCT Int. Appl. WO 2002066424.
7. Takayama, H., Fujishima, T. (2002) Preparation of 1-methyl-20-epivitamin D derivative. PCT Int. Appl., WO 2002014268.
8. Takayama, H., Fujishima, T. (2002) Preparation of 3-methyl-20-cpi-vitamin D derivatives and their vitamin D

- receptor binding effects. PCT Int. Appl., WO 2002012182.
9. Takayama, H., Fujishima, T. (2001) Preparation of 5,6-trans-2-alkylvitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2001090061.
 10. Takayama, H., Kittaka, A., Suhara, Y., Fujishima, T. (2001) Preparation of vitamin D derivatives having substituents at the 2 α -position. PCT Int. Appl., WO 2001062723.
 11. Takayama, H., Fujishima, T., Suhara, Y., Nihei K., Konno K. (2001) Preparation of vitamin D derivatives having substituents at the 2 α -position. PCT Int. Appl., WO 2001016099.
 12. Takayama, H., Fujishima, T., Liu Z., Konno K. (2000) Preparation of 2-alkylated vitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2000066548.
 13. Takayama, H., Fujishima, T. (2000) Preparation of 3-methylated vitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2000064870.
 14. Takayama, H., Konno K., Fujishima, T. (1998) Preparation of vitamin D₃ derivatives and their pharmaceutical uses. PCT Int. Appl., WO 9850353.

その他、新聞報道等

該当事項なし



研究分野

不斉結晶化と結晶多形

Spontaneous Resolution and Polymorphism

教員

准教授 富永昌英 着任年月日：2005年4月1日

最終学歴：2000年3月東京大学大学院博士課程 単位取得満期退学。同年5月博士（工学）

前職：東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻 助手

研究の概要

主な研究テーマ

1. ブロック分子のデザインと分子間に働く弱い相互作用を利用したナノ構造の構築：複数の官能基をもつ分子を単位構造とし、これを共有結合で連結することにより特徴的な一・三次元構造をもつブロック分子を合成する。また、このブロック分子に水素結合や金属配位結合、疎水性相互作用など分子間に働く弱い相互作用を作用させ、チャンネル構造やらせん構造、ベシクルやファイバーなどの特徴的な立体構造や分子集合体を自発的に構築させる。

2. アダマンタンを有する環状化合物の動的自己集合と結晶化：特徴的な特性を有するアダマンタンからなる環状化合物を構築し、中空球状集合体や二次元ネットワーク集合体への自己組織化および結晶化を通じた動的挙動と転移について調べる。

3. 不斉結晶化および結晶多形に関する研究：不斉炭素などの不斉要素を持たないアキラルな化合物が、結晶化によってキラリティーを発生する不斉結晶化現象について、その機構を解明し、生命の持つキラリティーの起源との関連を調べる。また、単一の物質が条件により異なる分子配列をもつ結晶を与える結晶多形現象について、その条件と結晶形との関係を調べる。

外部誌上发表 (2010年~2015年3月)

[原著論文]

2015

1. Katagiri, K., Tohaya, T., Shirai, R., Kato, T., Masu, H., Tominaga, M., Azumaya, I. (2015). Folded-to-unfolded structural switching of a macrocyclic aromatic hexaamide based on conformation changes in the amide groups induced by *N*-alkylation and dealkylation reactions. *J. Mol. Struct.* 1082, 23–28.
2. Tominaga, M., Kunitomi, M., Katagiri, K., Itoh, T. (2015). Adamantane-Based Oxacyclophanes Containing Pyrazines: Synthesis, Crystal Structure, and Self-Assembly Behavior. *Org. Lett.*, 17, 786–789.

2014

1. Tominaga, M., Ickushi, A., Katagiri, K., Ohara, K., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2014). Channel-dependent conformations of single-strand polymers in organic networks composed of tetrapodal adamantanes with *N*-heterocyclic moieties. *Tetrahedron Lett.*, 255, 5789–5792.
2. Tominaga, M., Yoneta, T., Ohara, K., Yamaguchi, K., Itoh, T., Minamoto, C., Azumaya, I. (2014). Self-Assembly of a Tetrapodal Adamantane with Carbazole Branches into Hollow Spherical Aggregates in Organic Media. *Org. Lett.*, 16, 4622–4625.
3. Tominaga, M., Ohara, K., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2014). Hollow Sphere Formation from a Three-Dimensional Structure Composed of an Adamantane-Based Cage. *J. Org. Chem.*, 79, 6738–6742.
4. Tominaga, M., Ukai, H., Katagiri, K., Ohara, K., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2014). Tubular structures bearing channels in organic crystals composed of adamantane-based macrocycles. *Tetrahedron*, 79, 2576–2581.
5. Katagiri, K., Sakai, T., Hishikawa, M., Masu, H., Tominaga, M., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2014). Synthesis, Structure, and Thermal Stability of Silver(I) Coordination Polymers with Bis(pyridyl) Ligands Linked by an Aromatic Sulfonamide: One-Dimensional-Straight Chain, One-Dimensional-Columnar with Helical Components, and Two-Dimensional-Layer Network Structures. *Cryst. Growth Des.*, 14, 199–206.

2013

1. Ohara, K., Tominaga, M., Azumaya, I., Yamaguchi, K. (2013). Solvent-dependent assembly of discrete and continuous CoCl₂ adamantane-based ligand complexes: observations by CSI-mass spectrometry and X-ray crystallography. *Analytical Sciences*, 29, 773–776.
2. Masu, H., Tominaga, M., Azumaya, I. (2013). Hydrogen-Bonded 1D Chains Formed from Adamantane-Based Bisphenols and Bispyridines: Influences of Substitution Groups on Phenol Ring. *Cryst. Growth Des.*, 13, 752–758.
3. Tominaga, M., Ickushi, A., Katagiri, K., Ohara, K., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2013). Organic crystals bearing both channels and cavities formed from tripodal adamantane molecules. *J. Mol. Struct.*, 1046, 52–56.
4. Sakai, T., Katagiri, K., Uemura, Y., Masu, H., Tominaga, M., Azumaya, I. (2013). Pseudopolymorphism and Polymorphic Transition Behavior of *N*-(4'-Methoxyphenyl)-2-naphthalenesulfonamide. *Cryst. Growth Des.*, 13, 308–314.

2012

1. Terada, S., Katagiri, K., Masu, H., Danjo, H., Sei, Y., Kawahata, M., Tominaga, M., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2012). Polymorphism of aromatic sulfonamides with fluorine groups. *Cryst. Growth Des.*, 12, 2908–2916.

2011

1. Tominaga, M., Masu, H., Azumaya, I. (2011). Pseudopolymorphism of an Adamantane-based Bisphenol containing Water Molecules: a Role of Clathrate Hydrates in Hydrogen-bonded Networks. *CrystEngComm*, 13, 5299–5302.
2. Tominaga, M., Azumaya, I. (2011). Fibrous Architectures and Organogels of Tris(phenylethynylphenyl)adamantane Molecules with Amino Acid Moieties: Their Solvato-controlled Helicity Induction. *Chirality*, 23, E59–E64.
3. Tominaga, M., Masu, H., Azumaya, I. (2011). Hydrogen-Bonding Networks of Adamantane-Based Bisphenol Molecules: Toward the Preparation of Molecular Crystals with Channels. *Cryst Growth. Des.*, 11, 542–546.
4. Katagiri, K., Furuyama, T., Masu, H., Kato, T., Matsumura, M., Uchiyama, M., Tanatani, A., Tominaga, M., Kagechika, H., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2011). Calix[3]amide-based Anion Receptors: High Affinity for Fluoride Ions and a Twisted Binding Model. *Supramolecular Chem.*, 23, 125–130.
5. Masu, H., Sagara, Y., Imabeppu, F., Takayanagi, H., Katagiri, K., Kawahata, M., Tominaga, M., Kagechika, H., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2011). Crystal Structure of Spherical Aromatic Amide: Pseudopolymorphs and Formation of infinite Water Cluster in the Channel Structure. *CrystEngComm*, 13, 406–409.

マンタンを有するオキサシクロファン設計とベシクル形成. 第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会・中国四国支部学術大会, 11月8日, 広島.

2010

1. Tohaya, T., Katagiri, K., Katoh, J., Masu, H., Tominaga, M., Azumaya, I. (2010). Polymorphism or Pseudopolymorphism of a Macrocyclic Compound: Helical Structure, Layered Structure, and Pseudorotaxane Constructed by Weak Intermolecular Interactions. *CrystEngComm*, 3492–3495.
2. Katagiri, K., Ikeda, T., Masu, H., Tominaga, M., Azumaya, I. (2010). Coordination polymers and networks constructed from bidentate ligands linked with sulfonamide and silver(I) ions. *Cryst. Growth Des.*, 10, 2291–2297.
3. Tominaga, M., Katagiri, K., Azumaya, I. (2010). Hydrogen-bonded networks formed from tri- and tetrasubstituted adamantanes bearing dimethoxyphenol moieties and their 1,3,5-trinitrobenzene complexes via charge-transfer interactions. *CrystEngComm*, 1164–1170.

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

1. 富永昌英, 鶴飼厚行, 伊藤努武, 小原一朗, 山口健太郎 (2015). サレンとアダマタン部からなる環状分子の構築と自己集合挙動. 日本化学会 第95春季年会, 3月27日, 千葉.
2. 富永昌英, 國富寛大, 伊藤努武, 小原一朗, 山口健太郎 (2015). アダマタン骨格からなる六角形状環状分子の構築と球状集合体形成. 日本化学会 第95春季年会, 3月27日, 千葉.
3. 富永昌英, 橋本千尋, 伊藤努武, 小原一朗, 山口健太郎, 東屋功 (2014). *N*-ヘテロ環を有する四脚分子の球状集合体を經由した結晶化. 日本化学会 第94春季年会, 3月28日, 愛知.
4. Tominaga, M., Ohara, K., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2014). Single-strand polymers in channels built from tetrapodal adamantanes with *N*-heterocyclic branches. Joint Congress of Asian Crystallization Technology Symposium-2014 (ACTS-2014) and 11th International Workshop on Crystal Growth of Organic Materials (CGOM11), 6月20日, Nara, Japan.
5. 國富寛大, 富永昌英, 片桐幸輔, 伊藤努武 (2014). アダ



研究分野

天然資源からの機能分子の探索

Search of the Functional Molecules from Natural Resources

教員

教授 代田 修 着任年月日：2013年4月1日
 香川薬学部着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：1994年3月東京薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻博士後期課程修了。博士（薬学）
 前職：国立医薬品食品衛生研究所生薬部主任研究官
 助教 安元 加奈未 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2008年5月徳島大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。博士（薬学）

研究の概要

「植物性違法ドラッグの成分に関する研究」(代田)

麻薬や覚せい剤などは法律により厳しく規制される一方、幻覚性植物がそれらの代用としてお香（スモークインセンス）や植物標本、観賞用植物などの名目で法律や監視の目を潜り抜けて売られてきた。これらはいわゆる「違法ドラッグ」であり、含有される成分が麻薬や覚せい剤、医薬品などの化合物とその構造が類似するものも多い。これら違法ドラッグの一つであったマジックマッシュルームが麻薬原料植物として規制され、また、幻覚物質であるサルビノリンAを含有するメキシコ原産の幻覚性サルビア（*Salvia divinorum*）が薬事法の指定薬物に指定されたことは記憶に新しい。この幻覚性サルビアは κ -オピオイドレセプター選択的アゴニストであるsalvinorin A (SalA) を含んでいることから強力な幻覚作用を示す。本研究では、これら植物系違法ドラッグの監視・取締に役立つような新しい分析法の開発、新規な鑑別法の確立を口指している。SalAのような低分子化合物の検出は、HPLC法などの機器分析が主流であり、高い信頼性を有するものの、簡便な手法とは言い難い。一方、免疫化学的分析手法は簡便で多検体同時分析可能な手法であり、現場での使用も可能な迅速分析法としての優位性を持つ。そこで、免疫化学的分析手法に着目し、抗体SalAモノクローナル抗体（MAb）を独自に作製した後、本MAbを活用したELISAの開発を行った。その結果、salvinorin類を特異的に認識するMAbを得ることができ、本抗体を活用した間接競合法によるELISAの開発を行い、その特性を評価した結果、十分な感度と精度を備えた分析手法であることを確認した。本法は、幻覚成分を含有する*Salvia divinorum*の簡便、高感度な鑑別法として有用な手法といえる。

共同研究：九州大学

「*Ephedra* 属植物の成分解析」(代田)

麻黄は漢方処方において重要な生薬の一つであるが、その供給は100%輸入に依存している。現在、主たる輸入先である中

国からの輸出が規制され、麻黄の確保は大変重要な課題である。一方、世界の他地方を見てみると、ペルーを産地とする*Ephedra americana* は現地で民間薬として用いられているが、漢方生薬麻黄の主薬効成分であるエフェドリンは含まれていないとされ、またその成分研究もあまり行われていない。そこで本研究では*E. americana*の成分について検討を進めている。

外部資金導入実績：厚生労働省科学研究費助成事業（創薬基盤推進研究）

共同研究：昭和薬科大学

「有用食品からの生理活性成分の探索」(代田)

ミルクフルーツ（*Chrysophyllum cainito*）はアカテツ科の常緑樹である。果実を横に輪切りにすると星形の模様が浮き出ることから、英名ではスターアップルと呼ばれている。また、果実はゼリー状で白色の乳液を含んでいることから、東南アジア諸国ではミルクフルーツと呼ばれている。今回、我々は野菜や果物などから得た種子67品種および家庭菜園などに使用される市販の種子57品種、合計124品種の種子抽出液を用いて血液凝集素価を実施したところ、ミルクフルーツ種子抽出液のみに高力価の溶血を認めた。植物種子は、抗酸化作用や抗腫瘍作用の報告がされていることから、ミルクフルーツ種子および葉の生理活性成分について検討を開始した。

共同研究：香川県立保健医療大学、藤田保健衛生大学、南九州大学、純真学園大学

「天然薬物からのリーシュマニア症治療リード化合物の探索と作用メカニズムの解明」(安元)

熱帯感染症であるリーシュマニア症は原虫による寄生虫病でWHO指定の六大熱帯病の一つである。現在アンチモン剤が第一選択の治療薬とされているが高価で長期間の投与が必要であり、重篤な副作用を呈するため患者の多くは治療を受けられずに問題となっている。患者は発展途上国に多く、有効性・安全性に優れていると共に安価で簡便な医薬品、投与方法が求められている。両国の医療機関から、植物由来の有効な薬剤を探索して欲しいとの強い要望を受け、1999年から熱帯産薬用植物を対象に研究を行っている。

これまで実施した研究に続いて2013年は、ミャンマー産薬用植物についてスクリーニングを行い、活性を認めた*Tectona grandis*について検討を行い、18種の化合物を単離構造決定した。これらのうち、顕著な抗リーシュマニア活性を有しながらもマウスマクロファージ様細胞に細胞毒性を示さない4種の化合物を見出した。

また、同属（*Tectona* sp.）植物の成分研究も並行して行ってお

天然資源からの機能分子の探索

り、これまでに12種の活性成分を見出し、単離構造決定を行っている。

外部資金導入実績：科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）若手研究（B）

共同研究：昭和薬科大学、(独)医薬基盤研究所、静岡県立大学、お茶の水女子大学

「生薬・天然物からのAD治療薬の探索」(安元)

アルツハイマー型認知症（AD）の発症に密接に関連すると考えるAβ仮説に基づき、Aβ1-42（Aβ42）の凝集を抑制する化合物を薬用植物より見いだすべく、チオフラビンアッセイにより15種の熱帯植物エキス及び賦形剤を含まない漢方処方エキスに対しスクリーニングを行った。

この結果より選定したミャンマー産植物7Bについて、原子間力顕微鏡を用いてAβ42の凝集変化を確認した後、アッセイガイドに従ってクロマトグラフィーによる分離精製を行い、3種の活性化合物を得た。得られた成分についてチオフラビンアッセイ及びSDS-PAGE、Western Blotによる凝集阻害能を詳細に検討した。

共同研究：広島大学、昭和薬科大学、首都大学東京

「薬用植物の成分と知識の普及に関する研究」(安元)

薬学が6年制となり、またここ数年で医学部では漢方教育が必須事項となった事もふまえて、改めて天然由来の薬<薬用植物>の重要性を理解する必要がある。本研究計画は、医薬品としての薬用植物、生薬の理解を深め、サプリメント・健康食品としての正確な知識を深めることを目的とし、当大学と香川県の協力により、学生および一般県民、薬剤師を対象に薬用植物講演会・観察会を開催した。

「第7回身近な薬用植物を知ろう」

平成27年2月21日薬用植物講演会（参加者29名）、体験実習1（薬用植物による和紙染色、参加者20名）2月22日体験実習2（布染色、参加者30名）

<過去の開催について>

「第6回身近な薬用植物を知ろう」

平成25年10月20日薬用植物講演会（参加者69名）、10月21日薬用植物観察会（瀬戸内海国立公園 屋島北嶺）（50名）

「第5回身近な薬用植物を知ろう」

平成24年10月20日薬用植物講演会（参加者70名）、10月21日薬用植物観察会（飯野山ハイキングコース）（82名）

「第4回身近な薬用植物を知ろう」

平成23年11月26日薬用植物講演会（参加者57名）、11月27日薬用植物観察会（紫雲山ハイキングコース）（参加者46名）

「第3回身近な薬用植物を知ろう」

平成22年10月23日薬用植物講演会（参加者87名）、10月24日薬用植物観察会（金刀比羅宮、旧伊予土佐街道）（参加者およそ91名）。

「第2回身近な薬用植物を知ろう」

平成21年7月11日薬用植物講演会（参加者106名）、7月12

日薬用植物観察会（瀬戸内海国立公園 屋島南嶺）（参加者81名）。平成21年度 特色ある教育研究（21教育-8）。

「第1回身近な薬用植物を知ろう」。

平成20年6月7日薬用植物講演会（参加者109名）、6月8日薬用植物観察会（香川県立公測森林公園）。（参加者79名）
外部資金導入実績：平成25年度特色ある教育研究(25社会1)。

外部誌上発表 (2010年~2015年3月)

[原著論文]

2014

1. Sallam, A., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Chin-Piow, W., Kaneda, T., Shirota, O., Gedara, S.R., and Morita, H. (2014). Diterpenoids from *Fagonia mollis*. *Natural Product Communications* 9, 1243-1244.
2. Morita, H., Nugroho, A.E., Nagakura, Y., Hirasawa, Y., Yoshida, H., Kaneda, T., Shirota, O., and Ismail, I.S. (2014). Chrotacumines G-J, chromone alkaloids from *Dysoxylum acutangulum* with osteoclast differentiation inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 24, 2437-2439.
3. Mori, R., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Wong, C.P., Kaneda, T., Shirota, O., Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2014). Opaciniols A-C, new terpenoids from *Garcinia opaca*. *Journal of Natural Medicines* 68, 186-191.
4. Kuroyanagi, M., Shirota, O., and Sekita, S. (2014). Transannular cyclization of (4S,5S)-germacrone-4,5-epoxide under basic conditions to yield eudesmane-type sesquiterpenes. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 62, 725-728.
5. Kiren, Y., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Shirota, O., Bekenova, M., Narbekovich, N.O., Shapilova, M., Maeno, H., and Morita, H. (2014). Mumiic acids A-E: new diterpenoids from *mumiyo*. *Journal of Natural Medicines* 68, 199-205.
6. Deguchi, J., Sasaki, T., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Kusumawati, I., Shirota, O., and Morita, H. (2014). Two novel tetracycles, cassibiphenols A and B from the flowers of *Cassia siamea*. *Tetrahedron Letters* 55, 1362-1365.
7. Yasumoto, K.; Yasumoto-Hirose, M.; Yasumoto, J.; Murata, R.; Sato, S.; Baba, M.; Mori-Yasumoto, K.; Jimbo, M.; Oshima, Y.; Kusumi, T.; Watabe, S. (2014) Biogenic polyamines capture CO₂ and accelerate extracellular bacterial CaCO₃ formation. *Marine Biotechnology*. 16(4), 465-474.
8. Morikawa, M., Kino, K., Asada, E., Katagiri, K., Mori-Yasumoto, K., Suzuki, M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. (2014). N'-[2-(7,8-Dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[g]pteridin-10(2H)-yl)ethylidene]-4-nitrobenzo hydrazide. *Molbank*, M836; doi: 10.3390/M836.

2013

1. Yamasaki, F., Machida, S., Nakata, A., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Shirota, O., Hagane, N., Sugizaki, T., and Morita, H. (2013). Haworforbins A-C, new phenolics from *Haworthia cymbiformis*. *Journal of Natural Medicines* 67, 212-216.
2. Paudel, M.K., Shirota, O., Sasaki-Tabata, K., Tanaka, H., Sekita, S., and Morimoto, S. (2013). Development of an Enzyme Immunoassay Using a Monoclonal Antibody against the Psychoactive Diterpenoid Salvinorin A. *Journal of Natural Products* 76, 1654-1660.
3. Nugroho, A.E., Okuda, M., Yamamoto, Y., Hirasawa, Y., Wong, C.-P., Kaneda, T., Shirota, O., Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2013). Walsogynes B-G, limonoids from *Walsura chrysogyne*. *Tetrahedron* 69, 4139-4145.
4. Hirasawa, Y., Arai, H., Rahman, A., Kusumawati, I., Zaini, N.C., Shirota, O., and Morita, H. (2013). Voacalginines A-E, new indole alkaloids from *Voacanga grandifolia*. *Tetrahedron* 69,



10869-10875.

- Fuchino, H., Kiuchi, F., Yamanaka, A., Obu, A., Wada, H., Mori-Yasumoto, K., Kawahara, N., Flores, D., Palacios, O., Sekita, S., Satake, M. (2013). New leishmanicidal stilbenes from a Peruvian folk medicine, *Lonchocarpus nicou*, Chem Pharm Bull 61(9), 979-982.
- Ishihara, Y., Itoh, K., Mitsuda, Y., Shimada, T., Kubota, T., Kato, C., Song, S., Kobayashi, Y., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., Kirino, Y., Yamazaki, T., Shimamoto, N. (2013). Involvement of brain oxidation in the cognitive impairment in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease: Non-invasive measurement of the brain redox state by magnetic resonance imaging. Free Radical Research 47(9), 731-739.

2012

- Kuroyanagi, M.; Murata, M.; Nakane, T.; Shirota, O.; Sekita, S.; Fuchino, H.; Shinwari, Z. K. (2012). Leishmanicidal active withanolides from a Pakistani medicinal plant, *Withania coagulans*.: Chem Pharm Bull 60(7): 892-897.
- Kuroyanagi, M.; Shirota, O.; Sekita, S.; Nakane, T. (2012). Transannular cyclization of (4S,5S)-germacrone-4,5-epoxide into guaiane and secoguaiane-type sesquiterpenes.: Nat Prod Comm 7(4): 441-446.
- Nugroho, A. E.; Hirasawa, Y.; Piow, W. C.; Kaneda, T.; Hadi, A. H. A.; Shirota, O.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Morita, H. (2012). Antiplasmodial indole alkaloids from *Leuconotis griffithii*.: J Nat Med 66(2): 350-353.
- Deguchi, J.; Hirahara, T.; Hirasawa, Y.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Shirota, O.; Shiro, M.; Morita, H. (2012). New tricyclic alkaloids, cassiarins G, H, J, and K from leaves of *Cassia siamea*.: Chem Pharm Bull 60(2): 219-222.
- He, F.; Nugroho, A. E.; Wong, C. P.; Hirasawa, Y.; Shirota, O.; Morita, H.; Aisa, H. A. (2012). Rupestines F-M, new guaipyridine sesquiterpene alkaloids from *Artemisia rupestris*.: Chem Pharm Bull 60(2): 213-218.
- Janar, J.; Nugroho, A. E.; Wong, C. P.; Hirasawa, Y.; Kaneda, T.; Shirota, O.; Morita, H. (2012). Sabiperones A-F, new diterpenoids from *Juniperus Sabina*.: Chem Pharm Bull 60(1): 154-159.
- Mori-Yasumoto, K., Izumoto, R., Fuchino, H., Ooi, T., Agatsuma, Y., Satake, M., Sekita, S. (2012). Leishmanicidal activities and cytotoxicities of bisnaphthoquinone analogues and naphthol derivatives from Burman *Diospyros burmanica*, Bioorganic and Medicinal Chemistry 20, 5215-5219.

2011

- Naoko Anjiki, Junko Hosoe, Hiroyuki Fuchino, Fumiyuki Kiuchi, Seisuko Sekita, Hidekazu Ikezaki, Masayuki Mikage, Nobuo Kawahara, Yukihiro Goda (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, 293-300
- Rangel, M.; Cabrera, M. P. S.; Kazuma K.; Ando, K.; Wang, X.; Kato, M.; Nihci, K.; Hirata, I. Y.; Cross, T. J.; Garcia, A. N.; Mauro, E. L. F.; Franzolin, M. R.; Fuchino, H.; Yasumoto, K. M.; Sekita, S.; Kadowaki, M.; Satake, M.; Konno, K. (2011). Chemical and biological characterization of four new linear cationic α -helical peptides from the venoms of two solitary eumenine wasps, *Toxicon*. 57(7-8), 1081-1092.
- Shirota, O., Oribello, J.M., Sekita, S., and Satake, M. (2011). Sesquiterpenes from *Blumea balsamifera*. J Nat Prod 74, 470-476.
- Tanaka, H., Atsumi, I., Shirota, O., Sekita, S., Sakai, E., Sato, M., Murata, J., Murata, H., Darnaedi, D., and Chen, I.-S. (2011). Three New Constituents from the Roots of *Erythrina variegata* and Their Antibacterial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Chem

Biodiversity 8, 476-482.

- Taha, H., Hadi, A.H.A., Nordin, N., Najmuldeen, I.A., Mohamad, K., Shirota, O., Nugroho, A.E., Piow, W.C., Kaneda, T., and Morita, H. (2011). Pseudovarines A and B, two new cytotoxic dioxaporphine alkaloids from *Pseuduvaria rugosa*. Chem Pharm Bull 59, 896-897.
- Qureshi Ahmad, K., Mukhtar Mat, R., Hirasawa, Y., Hosoya, T., Nugroho Alfarius, E., Morita, H., Shirota, O., Mohamad, K., Hadi, A.H.A., Litaudon, M., and Awang, K. (2011). Neolamarckines A and B, new indole alkaloids from *Neolamarckia cadamba*. Chem Pharm Bull 59, 291-293.
- Najmuldeen, I.A., Hadi, A.H.A., Awang, K., Mohamad, K., Ketuly, K.A., Mukhtar, M.R., Chong, S.-L., Chan, G., Nafiah, M.A., Weng, N.S., Shirota, O., Hosoya, T., Nugroho, A.E., and Morita, H. (2011). Chisomicines A-C, Limonoids from *Chisocheiton ceramicus*. J Nat Prod 74, 1313-1317.
- Deguchi, J., Hirahara, T., Oshimi, S., Hirasawa, Y., Ekasari, W., Shirota, O., Honda, T., and Morita, H. (2011). Total Synthesis of A Novel Tetracyclic Alkaloid, Cassiarin F from the Flowers of *Cassia siamea*. Org Lett 13, 4344-4347.

2010

- Fuchino, H., Kawano, M., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., Satake, M., Ishikawa, T., Kiuchi, F., and Kawahara, N. (2010). In vitro leishmanicidal activity of benzophenanthridine alkaloids from *Bocconia pearcei* and related compounds, Chem Pharm Bull 58, 1047-1050.
- Liu, Y., Nugroho, A. E., Hirasawa, Y., Nakata, A., Kaneda, T., Uchiyama, N., Goda, Y., Shirota, O., Morita, H., and Aisa, H. A. (2010). Vernodalidimers A and B, novel orthoester clemanolide dimers from seeds of *Vernonia anthelmintica*.: Tetrahedron Lett 51, 6584-6587.
- Deguchi, J., Shoji, T., Nugroho, A. E., Hirasawa, Y., Hosoya, T., Shirota, O., Awang, K., Hadi, A. H. A., and Morita, H. (2010). Eucophylline, a Tetracyclic Vinylquinoline Alkaloid from *Leuconotis eugenifolius*. J Nat Prod 73, 1727-1729.
- Kawauchi, M., Arima, T., Shirota, O., Sekita, S., Nakane, T., Takase, Y., and Kuroyanagi, M. (2010). Production of sesquiterpene-type phytoalexins by hairy roots of *Hvoscyamus albus* co-treated with copper sulfate and methyl jasmonate. Chem Pharm Bull 58, 934-938.
- Ishida, Y., Shirota, O., Sekita, S., Someya, K., Tokita, F., Nakane, T., and Kuroyanagi, M. (2010). Polyprenylated benzoylphloroglucinol-type derivatives including novel cage compounds from *Hypericum erectum*. Chem Pharm Bull 58, 336-343.
- Komoto, N., Ichikawa, M., Ohta, S., Nakano, D., Nishihama, T., Ushijima, M., Kodera, Y., Hayama, M., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2010). Murine metabolism and absorption of lancemaside A, an active compound in the roots of *Codonopsis lanceolata*. J Nat Med 64, 321-329.
- Teh, C.-H., Morita, H., Shirota, O., and Chan, K.-L. (2010). 2,3-Dehydro-4 α -hydroxyloglilactone, a novel quassinoid and two known phenyl propanoids from *Eurycoma longifolia* Jack., Food Chem 120, 794-798.
- Morita, H., Nagakura, Y., Hosoya, T., Ekasari, W., Widyawaruyanti, A., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., and Hirasawa, Y. (2010). Cephastrigiamide A, and antiplasmodial activity of Cephalotaxus alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* form a fastigiata, Heterocycles 81, 441-450.

[邦文総説・解説等]

- 代田 修 (2014). 「生薬・天然物化学の研究 一脱法ハーブ (危険ドラッグ) について」, 香川県薬剤師会誌 155: 58-62.
- 代田 修 (2010). 「荷電化粒子検出器 (CAD): HPLC の新しい普遍的検出技術」, FFI ジャーナル 215: 144-153

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

1. 安元加奈未(2015), 第 4 回薬用資源の現地調査. 第 14 回ミャンマーフォーラム. 平成 27 年 2 月 18 日, 東京.

特許

1. 武藤 徳男, 黒柳 正典, 代田 修 (2014). 「抗アレルギー性物質」 特許開 第 2014-009184
2. 野地裕美, 田元浩一, 代田 修, 関田節子, 斎 政彦, 伊藤建比古 (2011). 「ローヤルゼリー抽出物及びヒト骨芽細胞増殖抑制剤」 特許開 第 2011-032187



研究分野

核酸関連化合物の創薬

Design and synthesis of novel nucleic acid analogs

教員

教授 丸山 徳見 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：1976年3月大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程修了。薬学博士、薬剤師
 元職：九州保健福祉大学薬学部・教授

教授 加藤 善久 着任年月日：2006年9月1日
 最終学歴：1983年3月静岡薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了。博士（薬学）、薬剤師
 （財）日本薬剤師研修センター認定薬剤師
 静岡県立大学薬学部客員教授
 元職：静岡県立大学薬学部医療薬学大講座薬物動態学分野、同大学院薬学研究科機構薬剤学講座・講師

講師 榊原 紀和 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：2005年3月京都大学大学院農学研究科博士後期課程修了。博士（農学）、薬剤師
 元職：京都大学生存圏研究所・教務補佐員

研究の概要

主な研究テーマ

1. 低分子型血管新生促進剤、COA-CIの医薬品を指向した基盤研究
2. 抗 HIV-1 作用を有する核酸塩基誘導体の創製研究

A. 低分子型血管新生促進剤、COA-CIの医薬品を指向した基盤研究（榊原紀和、加藤善久、丸山徳見）

A-1. 研究の達成目標、その意義・背景

現在用いられている血管新生促進剤は、生体由来の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)や繊維芽細胞成長因子(FGF)といった高分子糖タンパク質である。これらは糖尿病患者における慢性閉塞性動脈硬化症やパージャ病といった、血流不足のために生じる様々な症状を治療するために必須であるが、化学的あるいは生物学的に不安定であり、これらVEGFやFGFといった生体由来の増殖因子以外に促進剤がほとんど知られていないために、現在も臨床応用は極めて少ないままであった。

ところが近年、我々は新規に合成した核酸類縁体 COA-CI (2クロル炭素環オキセタノシン A) に強力な血管新生促進作用があることを明らかにした。COA-CI は、化学的に非常に安定で、そのプリン骨格の2位にクロル基、9位に炭素から成る4員環が結合したユニークな構造をしており、低分子化合物(分子量 284) としては唯一、血管新生促進作用を示す物質である。しかしながら基礎研究の段階において未解明な問題が残されており、また臨床応用への展開にも検討すること

が多い。

本研究は COA-CI のまだ解明されていない基礎研究を完成させ、COA-CI およびその類縁体を利用した血管新生関連治療薬への臨床応用に展開するための基盤研究を行う。

本年度の具体的な研究達成目標は、以下の2点である。

- 1) COA-CI の構造異性体を化学合成し、その血管新生促進作用に対する構造活性相関を評価する。
- 2) COA-CI へ各種官能基を導入することにより、血管新生促進作用をさらに向上させる。

A-2. 目標達成状況

上記の目標 1) および 2) に関して、1) に関しては達成された。今後、2) に関しても検討してゆきたい。

A-3. 研究成果の概要と自己評価

我々は COA-CI の構造異性体を化学合成し、その血管新生促進作用に対する構造活性相関を評価した。その結果、COA-CI に匹敵する血管新生促進作用を有する COA-CI 構造異性体を見出した(未発表データ)。今後、さらに高活性で且つ低毒性な COA-CI 異性体を創製してゆきたい。

A-4. 今後の課題

COA-CI の血管新生促進活性の詳細な作用機序は、未だ詳細には解明されていない。そこで COA-CI へ各種官能基を導入し、その活性を評価することにより、作用機序の解明の糸口を見い出してゆきたい。

A-5. 外部資金導入実績

1. 榊原紀和(代表個人)：低分子型血管新生促進剤・2クロル炭素環オキセタノシン A の医薬品を指向した基盤研究。平成 24~27 年度 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金(若手研究(B)))

A-6. 内部・外部との共同研究

学内) 物理化学講座 岸本泰司准教授
 学外) 香川大学医学部薬物生体情報学講座 塚本郁子准教授、
 香川大学医学部自律機能生理学講座 五十嵐淳介准教授

B. 抗 HIV-1 作用を有する核酸塩基誘導体の創製研究（榊原紀和、加藤善久、丸山徳見）

B-1. 研究の達成目標、その意義・背景

非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)は、逆転写酵素の活性中心の近傍に存在するアミノ酸と相互作用し、その立体構造を変化させることによって酵素活性を失活させ抗 HIV-1 活性を示す。中でも、1-[(2-hydroxyethoxy)-methyl]-6-phenylthiothymine (1, HEPT) は、チミンを母骨格としながらも、HIV-1 の逆転写酵素を強力に阻害する NNRTI であることが報告されている (Figure)。

一方、我々の研究グループにおいても、ウラシルを母骨格

とした1-ベンジル-3-(3,5-ジメチルベンジル)ウラシルの6置換体がNNRTIとして抗HIV-1活性を有することを見出し、特に6-アジド体(2a)および6-アミノ体(2b)について(Figure)、50%効果濃度(EC₅₀値)が何れも0.07 ± 0.01 μMと優れた抗HIV-1活性を示すことを報告している。さらに6-アミノ-3-(3,5-ジメチルベンジル)-1-(4-ピコリル)ウラシル(2c)においては、EC₅₀値が0.03 ± 0.03 μM、CC₅₀値が100 μM以上であり、治療係数(SI値)は2863であり、ジドブジン(AZT)の結果(EC₅₀値: 0.04 ± 0.04 μM, CC₅₀値: 100 μM以上, SI値: 2769)に匹敵することを明らかにした。引き続き現在も、より低毒性で高い抗HIV-1活性を有するNNRTIとなるような新規ウラシル誘導体の創製を口指し、研究を遂行している。

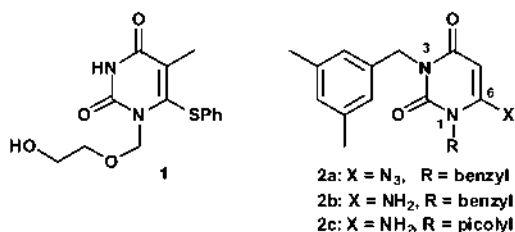


Figure. Structures of HEPT (1) and 1-substituted-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives (2a-c).

B-2. H標達成状況

本年度の目標達成状況に関しては、上記、化合物2a-cの抗HIV-1活性を上回るウラシル誘導体を見出したことから、概ね達成された。

B-3. 研究成果の概要と自己評価

今回合成した誘導体のうち、6-アミノ-3-(3,5-ジメチルベンジル)-1-(4-アミノベンジル)ウラシルについて、EC₅₀値が0.010 ± 0.006 μM、CC₅₀値が20 μM以上であり、治療係数(SI値)は1923であった。この結果は、ポジティブコントロールとして用いたエミビリンの結果(EC₅₀値: 0.013 ± 0.001 μM, CC₅₀値: 20 μM以上, SI値: 1539)に匹敵することを明らかにした。

B-4. 今後の課題

今後、新規ウラシル類縁体の構造活性相関情報ならびにHIV-1逆転写酵素のネビラピン結合部位とのドッキングスタディを行うことにより、より低毒性で高い抗HIV-1活性を有するNNRTIとなるような新規誘導体の創製を目指す。

一方、NNRTIも積極的な新薬開発が行われているが、既存薬との交叉耐性を回避することが大きな課題となっている。そこで我々が開発した各種ウラシル誘導体においても、既存のNNRTIとの交叉耐性の有無についての検討を行ってゆきたい。

B-6. 内部・外部との共同研究

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属難治ウイルス病態制御研究センター感染防御学講座 馬場昌範教授

外部誌上发表 (2010年~2015年3月)

[原著論文]

2015

1. Sakakibara, N., Baba, M., Okamoto, M., Toyama, M., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Irie, K., Kato, Y., Maruyama, T. (2015). Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-aromatic methyl-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil and N-3,5-dimethylbenzyl-substituted urea derivatives. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 24, 3-18.

2014

1. Igarashi, J., Hashimoto, T., Kubota, Y., Shoji, K., Maruyama, T., Sakakibara, N., Takuwa, Y., Ujihara, Y., Katanosaka, Y., Mohri, S., Naruse, K., Yamashita, T., Okamoto, R., Hirano, K., Kasaka, H., Takata, M., Konishi, R., Tsukamoto, I. (2014). Involvement of S1P1 receptor pathway in angiogenic effects of a novel adenosine-like nucleic acid analog COA-C1 in cultured human vascular endothelial cells. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2, e00068.

2013

1. Sakakibara, N., Hamasaki, T., Baba, M., Demizu, Y., Kurihara, M., Irie, K., Iwai, M., Asada, E., Kato, Y., and Maruyama, T. (2013). Synthesis and evaluation of novel 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil analogs as potential anti-HIV-1 agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 5900-5906.
2. Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Isono, Y., Takata, M., Konishi, R., Kato, Y., and Maruyama, T. (2013). A new method for synthesis and angiogenic evaluation of leteprinin potassium and its novel analogs. *Heterocycles*, 87, 2369-2384.
3. Umezawa, T., Ragamustari, S.K., Nakatsubo, T., Wada, S., Li, L., Yamamura, M., Sakakibara, N., Hattori, T., Suzuki, S., and Chiang, V.L. (2013). A lignan O-methyltransferase catalyzing the regioselective methylation of matairesinol in *Carthamus tinctorius*. *Plant Biotechnology*, 30, 97-109.
4. Okabe, N., Nakamura, E., Himi, N., Narita, K., Tsukamoto, I., Maruyama, T., Sakakibara, N., Nakamura, T., Itano, T., and Miyamoto, O. (2013). Delayed administration of the nucleic acid analog 2Cl-C.OXT-A attenuates brain damage and enhances functional recovery after ischemic stroke. *Brain Research*, 1506, 115-131.

2012

1. Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Tsurura, T., Takata, M., Konishi, R., and Maruyama, T. (2012). Novel synthesis of carbocyclic oxetanocin analogs (2-alkoxy-C.OXT-A) and their tube formation activities of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). *Heterocycles*, 85, 1105-1116.
2. Ordonez, P., Hamasaki, T., Isono, Y., Sakakibara, N., Ikejiri, M., Maruyama, T., and Baba, M. (2012). Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity of novel 6-substituted 1-benzyl-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives. *Antimicrob Agents Chemother*, 56, 2581-2589.
3. Sakakibara, N., Kakoh, A., and Maruyama, T. (2012). First synthesis of [6-¹⁵N]-cladribine using ribonucleoside as a starting material. *Heterocycles*, 85, 171-182.
4. Demizu, Y., Doi, M., Kurihara, M., Maruyama, T., Suemune, H., and Tanaka, M. (2012). One-Handed Helical Screw Direction of Homopeptide Foldamer Exclusively Induced by Cyclic α-Amino Acid Side-Chain Chiral Centers. *Chem. Eur. J.*, 18, 2430-2439.

2011

1. Sakakibara, N., Komatsu, M., and Maruyama, T. (2011). One-pot synthesis of 2-nitrooxyalkoxylated inosine analogs using cyclic ether and isoamyl nitrite. *Heterocycles*, 83, 2865-2872.
2. Sakakibara, N., Tsuruta, T., Komatsu, M., Iwai, M., and Maruyama, T. (2011). A new method for synthesis of 2-alkoxyadenosine analogs. *Heterocycles*, 83, 2299-2311.
3. Isono, Y., Sakakibara, N., Ordonez, P., Hamasaki, T., Baba, M., Ikejiri, M., and Maruyama, T. (2011). Synthesis of 1-benzyl-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives with



potential anti-HIV activity. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 22, 57-65.

日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 講演要旨集, p143, 11月8~9日, 広島.

4. Yamamura, M., Wada S., Sakakibara, N., Nakatsubo, T., Suzuki, S., Hattori, T., Takeda, M., Sakurai, N., Suzuki, H., Shibata, D., and Umezawa, T. (2011). Occurrence of guaiacyl-*p*-hydroxyphenyl lignin in *Arabidopsis thaliana* T87 cells. *Plant Biotechnology*, 28, 1-8.

2010

1. Tsukamoto, I., Sakakibara, N., Maruyama, T., Igarashi, J., Kosaka, H., Kubota, Y., Tokuda, M., Ashino, H., Hattori, K., Tanaka, S., Kawata, M. and Konishi, R. (2010). A novel nucleic acid analogue shows strong angiogenic activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 399, 699-704.
2. Suzuki, S., Sakakibara, N., Li, L., Umezawa, T. and Chiang, V., L. (2010). Profiling of phenylpropanoid monomers in developing xylem tissue of transgenic aspen (*Populus tremuloides*). *Journal of Wood Science*, 56, 71-76.

特許

1. Tsukamoto, I., Konishi, R., Tokuda, M., Kubota, Y., Maruyama, T., Kosaka, H., Igarashi, J. Preparation of cyclobutylpurine derivatives as angiogenesis promoting agents, lumenization promoting agents, neurocyte growth promoting agents, and drugs. *PCT Int. Appl.* (2010), 95pp.

その他、新聞報道等

該当事項なし

[邦文総説・解説等]

1. 榑原紀和, 丸山徳見, 加藤善久 (2013). 「血管新生促進作用および抗 HIV-1 作用を有する新規核酸類縁体の創製」
香川県薬剤師会会誌 かがやく, 150: 68-70.

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

1. 榑原紀和, 塚本郁子, 磯野洋平, 高田麻紀, 小西良士, 加藤善久, 丸山徳見 (2014). 「ネオトロフィン及びその誘導体の新規合成法の開発と血管新生促進作用の評価」
日本化学会第 94 春季大会, ポスター番号, 2PC-52, 3月27~30日, 名古屋.
2. Tsukamoto, I., Takata, M., Kubota, Y., Kawanami, Y., Sakakibara, N., Maruyama, T., Tokuda, M., and Konishi, R. (2014). Physiological activities of the rare sugar derivatives, *Rare Sugar Symposium 2014 in Kagawa*, Abst. No. S12, 29-30 April, Kagawa, Japan.
3. 榑原紀和, 馬場昌範, 岡本実佳, 外山政明, 出水庸介, 栗原正明, 入江晃司, 加藤善久, 丸山徳見 (2014). 「新規 3-(3,5-ジメチルベンジル)ウラシル誘導体の合成とそれらの抗 HIV-1 活性評価」 第 24 回抗ウイルス療法研究会総会, 講演要旨集, p66, 5月7~9日, 山梨.
4. 榑原紀和, 馬場昌範, 岡本実佳, 外山政明, 出水庸介, 栗原正明, 入江晃司, 加藤善久, 丸山徳見 (2014). 「抗 HIV-1 剤を指向した 1-置換型 3-(3,5-ジメチルベンジル)ウラシルの創製研究」 第 9 回日本ケミカルバイオロジー学会, 講演要旨集, p104, 6月11~13日, 大阪.
5. 塚本郁子, 五十嵐淳介, 橋本剛, 山下哲生, 榑原紀和, 丸山徳見, 高田麻紀, 窪田泰夫, 平野勝也, 小西良士 (2014). 「HUVEC における COA-Cl の血管新生作用に対する S₁P レセプターの関与」 第 87 回日本生化学会大会, 演題番号, 3P-391, 10月15~18日, 京都.
6. Sakakibara, N., Baba, M., Okamoto, M., Toyama, M., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Irie, K., Kato, Y., and Maruyama, T. (2014). Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-aromatic methyl-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil and N-3,5-dimethylbenzyl-substituted urca derivatives. *The 41th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014*, Abst. No. P028, 5-7 November, Kitakyushu, Japan.
7. 榑原紀和, 馬場昌範, 岡本実佳, 外山政明, 出水庸介, 三澤隆史, 栗原正明, 入江晃司, 加藤善久, 丸山徳見 (2014). 「抗 HIV-1 剤を指向した 1-置換型ウラシル誘導体および尿素誘導体の創製研究」 第 53 回日本薬学会・



研究分野

分子生物学研究

Research on Molecular Biology

教員

教授 宮澤 宏 着任年月日：2004年4月1日

最終学歴：1986年3月東京大学大学院薬学研究科博士課程修了。薬学博士

前職：国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子細胞医薬部・室長

元職：東京工業大学生命理工学部・助手、理化学研究所細胞生理学研究室前任研究員、国立公衆衛生院・衛生薬学部・室長

准教授 喜納克仁 着任年月日：2004年4月1日

2012年に講師から准教授に昇格。

最終学歴：2002年3月東京医科大学大学院医学研究科博士課程修了。博士（医学）

1998年3月京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻修了。修士（工学）

前職：理化学研究所基礎科学特別研究員（細胞生理学研究室）

元職：日本学術振興会特別研究員（DC1）

助手 小林隆信 着任年月日：2005年4月1日

最終学歴：2003年3月東京理科大学大学院薬学研究科修士課程修了。修士（薬学）

前職：東京理科大学大学院薬学研究科博士課程（中退）

研究の概要

1. 神経細胞への分化誘導機構の解明（小林・小森・宮澤）

マウス胚性腫瘍細胞 P19 は、異なる条件での培養により異なる組織特異的細胞への分化が誘導されるという多分化能をもった細胞株である。分化の一条件として、凝集状態での培養と一定濃度のレチノイン酸添加によって、神経細胞集団が生じることが知られる。

我々はこの系を用いて、未分化細胞から組織特異的細胞への分化にかかわる分子機構を明らかにしようとしている。近年の研究により、分化には増殖因子や分化誘導因子による刺激、3 次元的な細胞間相互作用などが特に重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。しかし、分化は様々な要因が総合的にかかわり合っている複雑な過程であるため、どんなシグナル分子がいつどのように関与して細胞分化が誘導されるかを全体的に捉えることはできていない。未分化細胞が組織特異的細胞へと分化する機構を明らかにすることは、基礎研究として興味深いばかりではなく、最近の医療現場で注目されている再生医療技術をより進歩させるためにも重要である。

我々はまず、レチノイン酸添加によって P19 細胞が神経細胞へと分化する条件について検討した。レチノイン酸処理時間と分化誘導率を調べ、最も効率よく神経細胞へと分化させる条件を確立した。次に、DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析を行い、レチノイン酸添加によって転写量が変動する遺伝子群を明らかにした。これらの遺伝子のうち、神経分化との関連やレチノイン酸による発現変動機構が明らかにされていない遺伝子に注目し、詳しい解析を行っている。例えば、特徴的なドメインをもつタンパク質をコードする遺伝子の一つが、上記条件を満たすことが明らかになった。このタンパク質と同ファミリーに属するタンパク質のいくつかについては、細胞周期や DNA 修復等を始めとする様々な生物現象に関与していることが既に報告されている。しかし、我々が注目したタンパク質については、まだそのような報告がなされていない。そのため、①レチノイン酸添加と発現量変動の関連性、②他因子との相互作用、③該当遺伝子の発現変動が P19 細胞の神経分化誘導に果たす役割等について、現在解析を進めている。また、解析ターゲットとして選別した他の複数の遺伝子についても同時に解析を行っており、これらの結果を統合することによって、未分化細胞からの神経分化誘導にかかわる分子機構の詳細な解明に結び付けたいと考えている。

該当遺伝子の一つとして、カゼイン κ (Csn3) 遺伝子に注目した。P19 細胞にレチノイン酸を投与し神経細胞分化誘導をさせた時、分化の初期段階でカゼイン κ (Csn3) 遺伝子の発現が上昇することを見いだした。レチノイン酸受容体である RAR α が Csn3 遺伝子上流の RARE に結合することで発現上昇することを明らかにした。カゼイン κ は、乳中に存在するタンパク質であるが、タンパク質の凝集を防ぐ機能もあり、神経分化へ運命が決定される時にこの機能の関与が示唆される。

2. DNA 損傷の発生・生体内への影響、修復機構の解明（喜納）

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

a) グアニン酸化損傷

これまで、DNA を酸化する多くの系で、グアニンからチミンやシトシンへの突然変異が観察されてきた。このうち、グアニンの酸化生成物である 8 オキソグアニン (8-oxoG) の場合、

DNA複製においてアデニンを取り込み、塩基対を形成することが判明している。この性質がグアニンからチミンへの突然変異をひき起こすと提唱されている。しかしこれまでのところ、グアニンからシトシンへの突然変異をひき起こす酸化生成物は知られていなかった。

我々は、紫外線により励起させたリボフラビンを用いて、DNA中において8-oxoGとともにイミダゾロン(Iz)が生成することを明らかにした。また、DNA複製においてIzの分解生成物であるオキサゾロン(Oz)の相手にグアニンが取り込まれることを示した。よって、Ozは8-oxoGとともに生体内で生成し、グアニンからシトシンへの突然変異をひき起こしている可能性を初めて提唱できた。現在は、グアニジノヒダントイン(Gh)やスピノヒダントイン(Sp)もグアニンからシトシンへの突然変異を引き起こすことが報告されており、これらがグアニンと塩基対形成の可能性があることを*ab initio*計算で示した。

また、8-oxoGの酸化剤として新たにヨウ素を見出し、各種酸化損傷の調整に役立つことを見出した。また、この研究過程で、Ghや酸化型Gh(Ghox)、オキサリクアジッド(Oxa)は酸性条件で生成することを確認し、Ghは系中でさらにGhoxに酸化されていること、Ghoxは熱分解によりOxaに誘導されていることを確認した。一方、SpやIzは塩基性条件で生成することを確認した。また、これまで存在が予測されていた中間体ジイミン(Dim)を世界で初めて検出・同定した。

上記の研究とは別に、ヒトNEIL1およびNTH1はOzに対し、修復活性を持つことを明らかにした。

最近では、4本鎖DNA中における1電子酸化反応を解析し、3'側に特異的に酸化がおきることを明らかにし、HOMOに起因することを見出した。また、生成物は1本鎖とは異なること、1本鎖と2本鎖での反応解析との比較から1位の脱プロトンのしやすさで生成物が正誤されていることを明らかにした。

b) フラビン誘導体の化学

ビタミンB₂はフラビン骨格を持っており、酸化還元酵素の中心的役割をになっている。我々はカチオンラジカル発生剤として、フラビン誘導体の簡便な合成法を開発し、それをDNA末端に共有結合で固定した。末端にフラビンを固定した2本鎖DNAに光を照射した時、8-oxoGからIzが生成することを明らかにした。以前のキノンの実験とあわせると、8-oxoG→Izという反応がDNA内ホール移動で起こりうることを間違いないものとした。

さらに、この研究で作成したいくつかのフラビン誘導体を用いて、それ自身の光分解性を解析し、ルミクロムに分解することを再確認した。

あわせて、カルボキシメチルフラビン、ルミフラビン、ルミクロムの経済的で簡便な合成方法を確立した。

【外部研究資金】

- ・平成23～26年度：科研費基盤C（喜納）
- ・平成23年度～24年度：百十四銀行学術文化振興財団 産

業・学術部門助成金（喜納）

- ・平成23年度；放射線影響協会 研究奨励助成金（喜納）
- ・平成23年度～24年度；中富健康科学振興財団 研究助成金（喜納）
- ・平成23年度；北野生涯教育振興会 生涯教育研究助成金（喜納）
- ・平成23年度：特色ある教育・研究助成金（教育）（喜納）
- ・平成22年度：特色ある教育・研究助成金（教育）（喜納）
- ・平成20～22年度：私立大学戦略的研究拠点形成支援事業助成金（分担者）
- ・平成20～21年度：通産省地域イノベーション創出研究開発事業助成金獲得（分担者）
- ・平成20年度：国際科学技術財団 研究助成金（喜納）
- ・平成21年度：科研費若手B繰越申請（喜納）
- ・平成19～20年度：科研費若手B（喜納）
- ・平成17～18年度：科研費若手B（喜納）
- ・平成17年度：特色ある教育・研究助成金（共同研究）（喜納）
- ・平成16年度：特色ある教育・研究助成金（共同研究）（喜納）

【主な共同研究先】静岡大学

3. DNAとの結合を標的とした新規NF-κB低分子阻害剤の同定（小林・喜納）

NF-κBは、様々なシグナル応答の調節に中心的な役割を果たす転写因子の一つである。NF-κBによる転写調節のみだれは、様々な病気と関わりがあると考えられており、NF-κBの特異的阻害剤は、シグナルの収束段階を制御できることから、それらの病気の有望な治療薬となることが期待される。これまで、我々はDNAとNF-κBの結合を阻害する低分子化合物の同定を目的として、*in silico*でのdocking studyにより低分子化合物候補を選定し、それらの化合物によるDNAとNF-κBとの結合阻害能の解析をおこなってきた。コンピュータを用いたstructure-based virtual screening (SBVS)法を利用して、我々が所有するvirtual chemical libraryから、DNAとNF-κBとの結合を阻害する低分子化合物候補を選定した。次に、選んだ化合物の阻害能を、MF20 molecular interaction analytical system (Olympus)によるFluorescence Correlation Spectroscopy (FCS)を用いて評価した。さらに、類似化合物と比較検討したところ、有意な差が認められた。このうち効果が認められたものに関して、Electrophoresis Mobility Shift Assay (EMSA)法により、阻害能の検討を行った。現在、これらの化合物に関して、細胞における阻害能等の検討を重ねている。今後は、これらの低分子化合物のメカニズム解析、最適化合物への分子設計を行うことにより、創薬リード化合物となる新規NF-κB阻害剤の開発を進める予定である。

最近では、2-bとも関連するが、新たな阻害剤の探索を行っているところである。

【外部研究資金】



・平成22年度：東京生化学研究会 研究奨励金 (小林)
【共同研究先】東京理科大学、東京大学

4. DNA複製装置調節の解明 (宮澤)

DNAは生命の設計図といえる遺伝情報を含んでいる。DNAの維持、複製とDNAに含まれる情報の発現は、あらゆる生命現象の基本である。また、生命は 10^9 にも及ぶ情報単位を細胞の核内にきわめてコンパクトに収納(凝縮)している。細胞の増殖時や発生分化の段階で、凝縮と脱凝縮をダイナミックに繰り返し、しかも厳密に制御されて、遺伝情報の維持・発現を行っている。

我々は、DNA複製に関与している因子群および相互作用するタンパク質の機能を解析し、さらにDNA修復やDNA転写などDNA上に起こる各種の反応との関係、核構造の中での挙動を明らかにし、DNA複製装置がどう調節されているかを解明したいと考えている。

これまでに、染色体DNA複製酵素のひとつであり、DNA修復にも関与するDNAポリメラーゼ ϵ の第二サブユニット(DPE2)とヒストンデアセチラーゼ(HDAC)を含むSin3複合体構成サブユニットSAP18との相互作用を見いだした。HDACはヒストンを脱アセチル化することで、クロマチン構造を凝縮へと導き、遺伝子発現を抑制する。複製因子との相互作用から、複製前後のクロマチン構造の保持に機能していることが予測され、細胞分裂を経ても遺伝子発現情報が保持されるエピジェネティック制御機構との関連が示唆された。今後は多くのエピジェネティクス制御系に関与するタンパク質のうち、DNAメチル化酵素、ヒストンアセチル化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素のタンパク質とDNAポリメラーゼ ϵ (pol ϵ)を中心とした複製複合体との相互作用が、複製の進行および分化状態の変化でどのように変化し制御されているかを明らかにしていく予定である。

外部誌上发表 (2010年~2015年3月)

2015

1. Kobayashi T., Suzuki M., Morikawa M., Kino K., Tanuma S., Miyazawa H.* "Transcriptional Regulation of Tal2 Gene by All-trans Retinoic Acid (atRA) in P19 Cells." *Biol. Pharm. Bull.*, 2015, 38, 248-256.

2014

1. Suzuki M., Kino K.*, Morikawa M., Kobayashi T., Miyazawa H. "Calculating distortions of short DNA duplexes with base pairing between an oxidatively damaged guanine and a guanine." *Molecules*, 2014, 19(8), 11030-11044.
2. Morikawa M., Kino K.*, Senda T., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H. "Formation of a flavin-linked peptide." *Molecules*, 2014, 19(7), 9552-9561.
3. Morikawa M., Kino K.*, Oyoshi T., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H. "Direct analysis of guanine oxidation products in double-stranded DNA and proposed guanine oxidation pathways in single-stranded, double-stranded or quadruplex DNA." *Biomolecules*, 2014, 4(1), 140-159.

4. Morikawa M., Kino K.*, Asada E., Katagiri K., Mori-Yasumoto K., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H. "N'-[2-(7,8-Dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[g]pteridin-10(2H)-yl) ethylidene]-4-nitrobenzohydrazide." *Molbank*, 2014, 2014(4), M836.
5. Kobayashi T., Komori R., Ishida K., Kino K., Tanuma S.-I., Miyazawa H.* "Tal2 expression is induced by all-trans retinoic acid in P19 cells prior to acquisition of neural fate." *Scientific Reports*, 2014, 4, 4935.
6. Suzuki M., Kawada T., Morikawa M., Kobayashi T., Miyazawa H., Kino K.* "Analysis of nucleobases incorporated opposite an oxidative guanine damage by human REV1" *Photomed. Photobiol.*, 2014, 36, 39-40.
7. Suzuki M., Ohtsuki K., Kino K.*, Kobayashi T., Morikawa M., Kobayashi T., Miyazawa H. "Effects of stability of base pairs containing an oxazolone on DNA elongation." *J Nucleic Acids.*, 2014, 2014, 178350.

2013

1. Morikawa M., Kino K.*, Oyoshi T., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H. (2013) "Product analysis of photooxidation in isolated quadruplex DNA; 8-oxo-7,8-dihydroguanine and its oxidation product at 3'-G are formed instead of 2,5-diamino-4H-imidazol-4-one." *RSC Adv*, 3, 25694-25697.
2. Komori R., Kobayashi T., Matsuo H., Kino K., Miyazawa H.* (2013) "Csn3 Gene Is Regulated by All-Trans Retinoic Acid during Neural Differentiation in Mouse P19 Cells." *PLOS ONE*, 8(4), e61938.
3. Suzuki M., Ohtsuki K., Morikawa M., Watanabe T., Kobayashi T., Miyazawa H., Kino K.* (2013) "The stability of an oxidative guanine damages pairing with guanine in DNA polymerases." *Photomed. Photobiol.*, 35, 17-18.
4. Morikawa M., Oyoshi T., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H., Kino K.* (2013) "The oxidation of single-strand, double-strand, or quadruplex DNA by UVA radiation with riboflavin." *Photomed. Photobiol.*, 35, 19-20.

2012

1. Kino K.*, Takao M., Miyazawa H., Hanaoka F.* (2012) "A DNA oligomer containing 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone is incised by human NEIL1 and NTH1." *Mutat. Res.* 734 (1-2), 73-77.
2. Suzuki M., Kino K.*, Morikawa M., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H. (2012) "Calculation of the stabilization energies of oxidatively damaged guanine base pairs with guanine." *Molecules* 17, 6705-6715.
3. 喜納克仁 (2012) 「香川県の化学系生涯学習 (Lifelong learning lectures in area of chemistry in Kagawa.)」*化学と教育* 60(5), 233
4. Kino K.*, Suzuki M., Morikawa M., Miyazawa H. (2012) "Studies of guanine oxidation products." *Photomed. Photobiol.* 34, 3-4.
5. Suzuki M., Izumi T., Ohtsuki K., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H., Kino K.* (2012) "Analysis of translesion synthesis past an oxidative guanine damage by DNA polymerase." *Photomed. Photobiol.* 34, 69-70.
6. Morikawa M., Oyoshi T., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H., Kino K.* (2012) "Formation of quadruplex DNA affects photooxidation of guanine by UVA." *Photomed. Photobiol.* 34, 71-72.

2011

1. Oyoshi T.[†], Kino K.[†], Arai S., Kurakawa R., Takahama K. (2011) "Identification of Ewing's Sarcoma Protein (EWS) as

- a G-quadruplex DNA- and RNA-binding Protein." FEBS J., 278, 988-998. †These authors contributed equally to this work.
- Suzuki M., Morikawa M., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H., Kino K.* (2011) "Calculation of the stabilization energy when the oxidative guanine damages pair with guanine" 15th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., E. Computational Chemistry: c656.
 - Kino, K.*, Suzuki, M., Morikawa, M., Kobayashi, T., Komori, R., Miyazawa, H. (2011) "Analysis of nucleobases incorporated opposite an oxidative guanine damage by DNA polymerase delta." Photomed. Photobiol., 33, 31-32.

2010

- Kino, K.*, Morikawa, M., Kobayashi, T., Kobayashi T., Komori, R., Sei, Y., Miyazawa, H. (2010) "The oxidation of 8-oxo-7,8-dihydroguanine by iodine." Bioorg. Med. Chem. Lett., 20, 3818-3820.

[著書・訳書]

- Morikawa M., Kino K.*, Suzuki M., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H. (2012) "Oxidation of 8-oxoguanine with iodine and proposed mechanisms." Iodine: Characteristics, Sources and Health Implications, pp.121-133. (Nova Science Pub.)
- Kino, K.*, Kobayashi T., Komori, R., Miyazawa, H. (2011) "Chapter 7: Science education through research." Sci. Edu. Rapidly Changing World, pp.125-136. (Nova Science Pub.) & Sci. Edu. through Res. (単独 Online 著書としても同時刊行; https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?cPath=23_54&products_id=17694)
- 荒牧弘範, 大戸茂弘編集, 鹿志毛信広, 宮澤宏ほか 11 名 (2010) コンパス分子生物学, 南江堂, 東京, pp209-227.

[邦文総説・解説等]

- 小林隆信, 喜納克仁, 宮澤宏 「神経細胞への運命決定に関与する因子の探索」香川県薬剤師会会誌, 2014, 154, 65-66.
- 鈴木雅代, 喜納克仁*, 宮澤宏 (2012) 「グアニン酸化損傷に対する DNA ポリメラーゼの塩基選択性 (Selectivity of bases incorporated opposite oxidative guanine damages by DNA polymerases.)」放射線生物研究 47(2), 137-164.
- 森川雅行, 喜納克仁*, 宮澤宏 (2010) DNA 損傷の発生と細胞への影響に関する化学的視点 放射線生物研究, 45 (3), 268-285.

口頭発表・学会発表 (2014 年~2015 年 3 月)

- 森川雅行, 大吉崇文, 鈴木雅代, 小林隆信, 小森理絵, 宮澤宏, 喜納克仁 「4 本鎖 DNA におけるグアニン光酸化生成物の解析」日本化学会 第 94 春季年会, 2014 年 3 月
- 小林隆信, 中平佑甫, 岡本奈々, 森啓朗, 喜納克仁, 宮澤宏 「P19 細胞の神経分化過程における Tal2 遺伝子の発現調節」日本薬学会 第 134 年会 2014 年 3 月
- 鈴木雅代, 喜納克仁, 森川雅行, 渡邊泰平, 浅田恵理子, 小林隆信, 宮澤宏 「グアニン酸化損傷とグアニンの塩基対を含む二本鎖 DNA の安定性」日本薬学会 第 134 年会 2014 年 3 月
- 鈴木雅代, 川田大周, 森川雅行, 小林隆信, 宮澤宏, 喜納克仁 「REV1 を用いたグアニン酸化損傷に対する塩基取り込み解析」第 35 回日本光医学・光生物学会 2014 年 7 月

- 川田大周, 鈴木雅代, 喜納克仁, 森川雅行, 小林隆信, 宮澤宏 「グアニン酸化損傷に対する DNA ポリメラーゼの損傷乗り越え反応」第 53 回日本薬学会 中四国支部学術大会 2014 年 11 月
- 小林隆信, 喜納克仁, 森川雅行, 鈴木雅代, 宮澤宏 「atRA による Tal2 遺伝子の転写調節」第 53 回日本薬学会 中四国支部学術大会 2014 年 11 月
- 鈴木雅代, 川田大周, 喜納克仁, 森川雅行, 小林隆信, 宮澤宏 「REV1 と DNA polymerase のグアニン酸化損傷に対する塩基の取り込み解析」日本分子生物学会 第 37 回年会 2014 年 11 月
- 鈴木雅代, 川田大周, 森川雅行, 小林隆信, 宮澤宏, 喜納克仁 「REV1 と DNA ポリメラーゼによるグアニン酸化損傷に対する損傷乗り越え DNA 合成」第 43 回日本環境変異学会 2014 年 12 月
- 小林隆信, 鈴木雅代, 森川雅行, 喜納克仁, 宮澤宏 「P19 細胞神経分化誘導初期に観察される Tal2 遺伝子の転写機構」日本薬学会 第 135 年会 2015 年 3 月

特許

該当事項なし

その他、新聞報道等

該当事項なし



研究分野

エピジェネティクス制御の多様性と発がん機構

Diversity of Epigenetics Regulation and Malignancies

教員

准教授 大島隆幸

最終学歴：筑波大学大学院農学研究科博士後期課程修了
博士(農学)

前職：京都大学ウイルス研究所 博士研究員

研究の概要

タンパク質の翻訳後修飾を介した機能制御機構の解析
(大島)

研究テーマ

21世紀の生命科学はまさに「ポストゲノム」であり、限られた数のタンパク質はリン酸化や糖鎖付加、メチル化、アセチル化など様々な修飾により、その機能が厳密に制御されている。また近年、ユビキチン分子に代表されるポリペプチドの付加による翻訳後修飾というものが注目されつつある。SUMO (small ubiquitin-related modifier) はその代表的な修飾分子であり、その名前の由来からも明らかなように、非常にユビキチンに類似した構造をしている。しかし、その機能はユビキチンとは異なり、修飾されたタンパク質は分解には至らず、タンパク質間の相互作用、活性、局在などにおいて変化を受ける。こういった機能が転写制御、染色体組換え・分配、クロマチン動態などに関与し、個体発生や細胞分化・増殖の制御を行っているということが明らかになってきた。私たちの研究室では、がんウイルスを含め、細胞のがん化や増殖・分化に関わる因子に着目し、この SUMO による分子修飾とそれに関連した化学修飾を介したエピジェネティックな遺伝子発現制御や細胞の環境応答の分子基盤を理解するための研究を行っている。

またヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) のゲノムにコードされる転写制御因子に関して、宿主細胞因子との相互作用を介した生理機能の発現に関して研究を進めている。特に HTLV-1 のマイナス鎖にコードされる HBZ と相互作用する宿主因子を多数同定し、現在その生理学的意義の解析を行っている。

外部誌上発表 (2010年~2015年3月)

[原著論文]

2015

1. Mukai, R., Ohshima, T. (2013) HTLV-1 bZIP factor suppresses the centrosome protein B (CENP-B)-mediated trimethylation of histone H3K9 through the abrogation of DNA binding ability of CENP-B. *J. Gen. Virol.* 96, 159-164.

2014

1. Mukai, R., Ohshima, T. (2013) HTLV-1 HBZ positively regulates the mTOR signaling pathway via inhibition of GADD34 activity in the cytoplasm. *Oncogene* 33, 2317-2328.

2. Toyama, M., Aoyama, H., Mukai, R., Nakamura, M., Okamoto, M., Ohshima, T., Hashimoto, Y., Baba, M. (2013) A novel tetramethylnaphthalene derivative selectively inhibits adult T-cell leukemia (ATL) cells in vitro. *Anticancer Res.* 34, 1771-1778.

2012

1. Torikoshi, K., Abe, H., Matsubara, T., Hirano, T., Ohshima, T., Murakami, T., Araki, M., Mima, A., Iehara, N., Fukatsu, A., Kita, T., Arai, H., and Doi, T. (2012). Protein Inhibitor of Activated STAT, PIASy Regulates alpha-Smooth Muscle Actin Expression by Interacting with E12 in Mesangial Cells. *PLoS One*, 7, e41186-41199.

2011

1. Mukai, R., and Ohshima, T. (2011). Dual effects of HTLV-1 bZIP factor in suppression of interferon regulatory factor 1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 409, 328-332.

2010

1. Ohshima, T., Mukai, R., Nakahara, N., Matsumoto, J., Isono, O., Kobayashi, Y., Takahashi, S., Shimotohno, K. (2010). HTLV-1 basic leucine-zipper factor, HBZ, interacts with MafB and suppresses transcription through a Maf recognition element. *J. Cell. Biochem.* 111, 187-194.
2. Murata, T., Nakayama, S., Toyama, S., Noda, C., Hotta, N., Chiba, S., Kanda, T., Isomura, H., Ohshima, T., and Tsurumi, T. (2010). Transcriptional repression by sumoylation of Epstein-Barr virus BZLF1 protein correlates with association of histone deacetylase. *J. Biol. Chem.* 285, 23925-23935.

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

[学会発表]

向井理紗、大島隆幸

CENP-B 依存的なヒストンメチル化修飾における HTLV-1 bZIP factor の役割

第1回 日本 HTLV-1 学会学術集会、
東京大学医科学研究所、2014年8月

向井理紗、大島隆幸

HTLV-1 由来産物 HBZ タンパク質による CENP-B の機能抑制メカニズムの解析

第87回 日本生化学会大会、
京都、2014年10月

丹由香里、向井理紗、大島隆幸

HTLV-1 HBZ とユビキチン E3 リガーゼ cullin1 の相互作用を介した宿主機能の攪乱

第37回 日本分子生物学会学術集会、
横浜、2014年11月

特許

該当事項なし

その他、新聞報道等

該当事項なし



研究分野

核内受容体リガンドによる免疫系機能調節

Regulation of Immune functions through nuclear receptors

教員

- 教授 岩田 誠 着任年月日：2005年5月1日
最終学歴：1980年3月東京大学大学院博士課程修了。薬学博士
前職：三菱化学生命科学研究所部長
- 准教授 大岡 嘉治 着任年月日：2005年9月1日
最終学歴：1993年3月東京工業大学大学院博士課程修了。理学博士
前職：大阪大学医学部助手
- 准教授 竹内 一 (衛生薬学講座兼任)
着任年月日：2005年8月15日
最終学歴：1997年3月東京大学大学院博士課程修了。医学博士
前職：チューリッヒ大学 Postdoctrand
- 助教 中妻 (横田) 彩 着任年月日：2006年8月1日
最終学歴：2004年3月北里大学大学院博士課程修了。博士 (医学)
前職：独立行政法人産業技術総合研究所・年齢軸生命工学研究センター 第1号契約職員

研究の概要

2014年の研究活動の概要：

研究テーマと目標：

免疫細胞の移動と免疫反応の制御のメカニズム。特に、ビタミンA、Dや種々のホルモンなどの核内受容体リガンドによる免疫系機能調節の役割について、腸管などの粘膜系を中心に研究し、アレルギーや自己免疫病などの免疫学的疾患やその他の炎症性疾患および腫瘍に対する治療および創薬への新たな基盤造りを目指している。

背景と成果の概要：

免疫系がその役割を果たすためには、必要な機能を持つ免疫細胞が体的確な場所に移動する必要がある。免疫系の司令塔であるT細胞は血液やリンパ液の流れに乗って全身を巡回しているが、抗原と出会い活性化されるまでは二次リンパ系器官以外の組織には移入できない。しかし、一旦、二次リンパ系器官で抗原と出会って活性化/メモリーT細胞となると通常の組織にも移入できるようになる。但し、抗原との出会う場所である二次リンパ系器官が所属する組織に特異的に移入(ホーミング)する傾向がある。例えば、腸関連の二次リンパ系器官(パイエル板や腸間膜リンパ節)で抗原刺激を受けたT細胞は、小腸に特異的にホーミングする傾向がある。T細胞の組織特異的なホーミング制御の分子機序は全く不明だったが、2004年に私達は、ビタミンA由来のレチノイン酸が、

T細胞に小腸ホーミング特異性をインプリントする生理的因子であることを発見し、さらに、パイエル板や腸間膜リンパ節の樹状細胞の中には、レチノイン酸合成の鍵を握る酵素RALDH (retinaldehyde dehydrogenase) を発現してビタミンA (レチノール) からレチノイン酸を生成する能力を持つものが存在することを発見した (Immunity 21:527-538, 2004)。これらの樹状細胞は、T細胞に抗原提示する際にレチノイン酸を与えることで、小腸ホーミング特異性をインプリントする。B細胞の小腸へのホーミングについても同様なメカニズムが関与しており、レチノイン酸がT細胞非依存性IgA抗体産生を促進することも、2006年に von Andrian 教授 (Harvard大) らとの共同研究で明らかにした (Science 314:1157-1160, 2006)。

2009年には、個々の樹状細胞において、RALDHの相対活性を計測する方法を確立し、レチノイン酸産生能力を持つ樹状細胞サブpopulationを同定した。レチノイン酸産生能力は、樹状細胞の成熟とRALDHのアイソフォームRALDH2の発現にほぼ依存していた。それに基づき、腸において樹状細胞にRALDH2発現を誘導する生理的因子を探索し、GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) が、主要な役割を果たすことを発見した。レチノイン酸自体も必須補助因子として関与していた。また、IL-4とIL-13は、GM-CSFと同様な効果を示し、GM-CSFと相乗的に作用したが、受容体欠損マウスの解析から、これらは必須因子ではないことが判明した。Toll様受容体からの刺激も、樹状細胞の成熟と同時にRALDH2発現を促進した (Int Immunol 21:361-377, 2009)。

レチノイン酸は、以前よりT細胞のヘルパーT細胞1型(Th1)および2型(Th2)への機能分化にも影響を与えることが、私達の研究を含めて明らかとなっていた (Int Immunol 15:1017-1025, 2003)。2007年になって、私達の発見したレチノイン酸産生樹状細胞が、リンパ球の移動ばかりでなく、誘導型Foxp3+制御性T細胞(iTreg)の分化を促進し、炎症促進性Th17細胞の分化を抑制することが、複数のグループによりほぼ同時期に報告された。これは、レチノイン酸が、経口免疫寛容の成立と、それによる全身性の抗原特異的免疫反応の抑制に関与する可能性、および炎症反応の制御に関与する可能性を示唆した。私達は最近、ビタミンA欠乏下では、T細胞ばかりか、腸間膜リンパ節の樹状細胞の性質が著しく変化し、経口抗原特異的でIL-13とTNF- α (tumor necrosis factor- α)を高産生する新規炎症性Th細胞を誘導することを見出した。ビタミンA欠乏下では一般に抗体産生反応が低下

核内受容体リガンドによる免疫系機能調節

することが広く知られていたが、私達は、食物抗原に対しては、著しく強い IgG1 抗体産生および IgE 抗体産生が IL-13 依存性に誘導されることも見出した。この反応には上記 IL-13 高産生性の新規炎症性 Th 細胞が関与すると考えられる

(*Mucosal Immunol* 7:786-801, 2014 [2013 Nov 13. Epub ahead of print])。現在、この新規 Th 細胞の性質と分化誘導機序およびアレルギー炎症性疾患における役割について解析を進めている。

このように、ビタミン A レベルによる免疫反応の制御と免疫学的疾患との関係を解析しており、さらに、免疫細胞の腸組織ホーミング受容体発現におけるレチノイン酸作用の分子機序 (*J Immunol* 186:733-744, 2011)、T 細胞におけるレチノイン酸分解系の免疫制御における役割 (*PLoS ONE* 6:e16089, 2011)、そして、レチノイン酸受容体 (RAR) とヘテロダイマーを形成する RXR のリガンドや環境化学物質によるレチノイン酸シグナルの増幅と攪乱 (*J Immunol* 185:5289-5299, 2010; *J Immunol* 191:3725-3733, 2013) についても研究を進めている。さらに、樹状細胞における RALDH2 発現の分子機構を解析し、レチノイン酸の結合した RAR/RXR ヘテロダイマーが、RALDH2 遺伝子の直近上流に存在する通常の半分のレチノイン酸応答配列 (RARE) half-site に結合することが重要であり、この配列が多く種の共通に存在することを明らかにした (*PLoS ONE* 9:296512, 2014)。

外部資金導入実績

- 1) 科学研究費補助金：基盤研究 C 「腸管免疫系の恒常性維持におけるレチノイン酸産生酵素の役割とその発現制御機構の解明」(2012 年度 - 2014 年度) 代表：大岡嘉治
- 2) 科学研究費補助金：新学術領域研究「免疫空間における腸型樹状細胞の誘導とその攪乱」(2013 年度 - 2014 年度) 代表：岩田 誠
- 3) 科学研究費補助金：基盤研究 C 「レチノイン酸産生能を有する腸型樹状細胞の機能制御に基づく粘膜免疫強化法の研究」(2013 年度 - 2015 年度) 代表：中妻 彩
- 4) 科学研究費補助金：基盤研究 B 「IL13 を高産生する新規炎症性ヘルパー T 細胞のアレルギー炎症性疾患における役割」(2014 年度 - 2016 年度) 代表：岩田 誠
- 5) 武田科学振興財団 薬学系研究奨励金：「新規 IL-13 高産生炎症性 T 細胞によるアレルギー炎症性疾患の発症機序の解明」(2014 年度 - 2016 年度) 代表：中妻 彩

内部・外部との共同研究

- 1) 宋時榮教授、加藤千恵子助手 (徳島文理大学香川薬学部病態生理学講座) 組織化学的解析
- 2) 樗木俊聡教授 (東京医科歯科大学難治疾患研究所、生体分子医学研究部門、生体防御学分野) 樹状細胞分化解析

- 3) 稲葉カヨ教授 (京都大学大学院生命科学研究所) 樹状細胞機能解析
- 4) 門脇則光准教授 (京都大学大学院医学研究科) ヒト樹状細胞の分析、粘膜組織における炎症性疾患の治療技術の開発
- 5) 影近弘之教授 (東京医科歯科大学生体材料工学研究所) レチノイドおよび RAR, RXR アゴニスト、アンタゴニスト
- 6) Dr. Mi-Na Kweon (Chief, Mucosal Immunology Section, Laboratory Science Division, International Vaccine Institute, Seoul, Korea) ビタミン A 欠乏マウスにおける DC の性質解析
- 7) 星野友昭教授 (久留米大学医学部内科学) BALB/c バックグラウンドの IL-13 欠損マウス
- 8) 八木田秀雄准教授 (順天堂大学医学部免疫学) 抗 TNF- α 抗体

外部誌上発表 (2014 年~2015 年 3 月)

【原著論文】

2014

1. Ohoka, Y., Yokota-Nakatsuma, A., Maeda, N., Takeuchi, H. and Iwata, M.: Retinoic acid and GM-CSF coordinately induce retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) expression through cooperation between the RAR/RXR complex and Sp1 in dendritic cells. *PLoS One*. 9(5): e96512 (2014).
2. Yokota-Nakatsuma, A., Takeuchi, H., Ohoka, Y., Kato, C., Song, S.-Y., Hoshino, T., Yagita, H., Ohteki, T., and Iwata, M.: Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol*. 7(4):786-801 (2014). Epub 2013 Nov 13.

2013

1. Takeuchi, H., Yokota-Nakatsuma, Y., Ohoka, Y., Kagechika, H., Kato, C., Song, S.-Y., and Iwata, M.: Retinoid X receptor agonists modulate Foxp3⁺ regulatory T cell and Th17 cell differentiation with differential dependence on retinoic acid receptor activation. *J Immunol* 191(7): 3725-3733 (2013). Epub 2013 Aug 26.
2. Sato, T., Kitawaki, T., Fujita, H., Iwata, M., Iyoda, T., Inaba, K., Ohteki, T., Hasegawa, S., Kawada, K., Sakai, Y., Ikeuchi, H., Nakase, H., Niwa, A., Takaori-Kondo, A., and Kadowaki, N.: Human CD1c⁺ myeloid dendritic cells acquire a high level of retinoic acid-producing capacity in response to vitamin D₃. *J Immunol* 191(6):3152-3160(2013). Epub 2013 Aug 21.

2011

1. Chaya T., Shibata S., Tokuhara Y., Yamaguchi W., Matsumoto H., Kawahara I., Kogo M., Ohoka Y., and Inagaki S. (2011).



- Identification of a negative regulatory region for the exchange activity and characterization of T3321 mutant of Rho guanine nucleotide exchange factor 10 (ARHGGEF10). *J Biol Chem* 286: 29511- 29520. Epub 2011 Jun 30.
- Tezuka, H., Abe, Y., Asano, J., Sato, T., Liu, J., Iwata, M., and Ohteki, T. (2011). Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. *Immunity* 34(2): 247-257. Epub 2011 Feb 17.
 - Takeuchi, H., Yokota, A., Ohoka, Y., and Iwata, M. (2011). CYP26B1 regulates retinoic acid-dependent signals in T cells and its expression is inhibited by transforming growth factor- β . *PLoS ONE* 6(1): e16089.
 - Ohoka, Y., Yokota, A., Takeuchi, H., Maeda, N., Iwata, M. (2011). Retinoic acid-induced CCR9 expression requires transient TCR stimulation and cooperativity between NFATc2 and the retinoic acid receptor/retinoid X receptor complex. *J Immunol* 186: 733-744. Epub 2010 Dec 8.

2010

- Takeuchi, H., Yokota, A., Ohoka, Y., Kagechika, H., Kato, C., Song, S.-Y., and Iwata, M. (2010). Efficient induction of CCR9 on T cells requires co-activation of retinoic acid receptors and retinoid X receptors (RXR): Exaggerated T cell homing to the intestine by RXR activation with organotins. *J Immunol* 185: 5289-5299. Epub 2010 Sep 29.
- Chang, S.-Y., Cha, H.-R., Chang, J.-H., Ko, H.-J., Yang, H., Malissen, B., Iwata, M., Kweon, M.-N. (2010). Lack of retinoic acid leads to increased langerin-expressing dendritic cells in gut-associated lymphoid tissues. *Gastroenterology* 138(4): 1468-78.

[邦文総説・解説等]

- 岩田 誠 (2014). 「レチノイン酸産生樹状細胞とその機能」*臨床免疫・アレルギー科* 62(6): 588-592
- 岩田 誠 (2014). 「免疫を健全に保つビタミンAの働き」*香川県薬剤師会誌* かがやく 153: 49-50.
- 中妻 彩, 岩田 誠 (2014). 「ビタミンAによる炎症誘導性樹状細胞の制御」*炎症と免疫* 22(4): 295-299.
- 岩田 誠 (2013). 「レチノイン酸による Treg の分化と機能の制御」*医学のあゆみ* 246 (10): 857-863.
- 中妻 彩 (2013). 「樹状細胞のレチノイン酸産生誘導の機序」*臨床免疫・アレルギー科* 59 (3): 392-297.
- 岩田 誠 (2012). 「リンパ球ホーミングからみた炎症性腸疾患」*G.I. Research (Journal of Gastrointestinal Research)* 20 (6): 41 (493) - 45 (497).
- 中妻 彩 (2012). 「樹状細胞へのビタミンAの作用と分化誘導される T 細胞」*臨床免疫・アレルギー科* 57 (1): 8-13.
- 岩田 誠 (2011). 「小腸特異的リンパ球ホーミング」*Surgery Frontier.* 18 (4): 68 (402) -71 (405).
- 岩田 誠 (2011). 「リンパ球トラフィッキングの組織指向性

- を決める分子機構」*リンパ学* 34 (2): 112-116.
- 岩田 誠 (2011). 「組織特異的リンパホーミング」*炎症と免疫*. 19 (5): 2 (444)-7 (449).
 - 横田 彩 (2011). 「腸管におけるレチノイン酸産生樹状細胞とリンパ球の動態」*臨床免疫・アレルギー科* 55 (4): 454-459.
 - 竹内 一, 大岡嘉治, 岩田 誠 (2011). 「粘膜系リンパ球の腸管指向性獲得の分子メカニズム」*細胞工学* 30 (4): 381-386.
 - 横田 彩, 岩田 誠 (2010). 「腸管樹状細胞のレチノイン酸産生誘導要因」*臨床免疫・アレルギー科* 54 (4): 492-98.
 - 岩田 誠 (2010). 「粘膜組織における樹状細胞機能とその制御」*炎症と免疫* 18 (5): 14 (474) -18 (478) .
 - 横田 彩, 岩田 誠 (2010). 「ビタミンと免疫-ビタミンAを中心に」*Functional Food* 4(1):61-65.
 - 岩田 誠 (2010). 「腸管免疫におけるレチノイン酸の役割」*化学と生物* 48 (6): 389-394.

[著書・訳書]

- Mora, JR., and Iwata, M. Retinoids and the immune system. In *The Retinoids: Biology, Biochemistry and Disease*. Pascal Dollé and Karen Niederreither, eds. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ. in press.
- Iwata, M., and Yokota, A. (2011). Retinoic acid production by intestinal dendritic cells. In *Vitamins & Hormones, Volume 86, "Vitamins and The Immune System"* Chapter Six, G. Litwack, ed. Elsevier, p.127-152.
- 岩田 誠 (2010). 「粘膜免疫におけるダイナミックな細胞移動、b レチノイン酸の関与」*臨床粘膜免疫学* 227-235. 清野 宏 編集. シナジー.

口頭発表・学会発表 (2014年-2015年3月)

[招待講演]

- 中妻 彩 「ビタミンAによる腸管免疫応答制御」
日本農芸化学会 2014年大会シンポジウム、神奈川県、3月30日、2014.
- 岩田 誠 「レチノイドシグナルによる免疫・炎症反応の制御」
日本薬学会第135年会シンポジウム、兵庫県、3月26日、2015

[学会発表]

- 中妻 彩, 岩田 誠 「ビタミンA欠乏はIL-13産生炎症性T細胞を誘導することにより食物抗原に対するアレルギー反応のリスクを増加させる」*日本薬学会第134年会*、熊本県、3月28日、2014.
- 大岡嘉治, 中妻 彩, 竹内 一, 岩田 誠 「樹状細胞におけるレチノイン酸合成酵素 RALDH2 の遺伝子発現誘導機構の解析」*第13回四国免疫フォーラム*、徳島県、6月21日、2014
- 中妻 彩, 岩田 誠 「レチノイン酸産生能を有し腸管指向性制

核内受容体リガンドによる免疫系機能調節

御性 T 細胞を誘導する CD103 陽性樹状細胞の分化誘導系の構築」日本食品免疫学会 第 10 回学術大会、東京都、10月17日、2014

4. OHOKA Yoshiharu, YOKOTA-NAKATSUMA Aya, TAKEUCHI Hajime, IWATA Makoto Cooperation between Sp1 and the RAR α /RXR α complex is involved in the regulation of RALDH2 expression in dendritic cells 第 87 回日本生化学会大会、京都府、10月16日～17日、2014
5. YOKOTA-NAKATSUMA Aya, TAKEUCHI Hajime, OHOKA Yoshiharu, IWATA Makoto E-cadherin enhances the expression of retinal dehydrogenase 2 in dendritic cells and confers the ability to induce gut-tropic regulatory T cells 第 43 回日本免疫学会学術集会、京都府、12月12日、2014
6. 中妻彩、亀井進太郎、松山盛和、岩澤春奈、玉井里奈、竹内一、大岡嘉治、岩田誠 「E-cadherin は腸管指向性制御性 T 細胞の誘導能を有する抗炎症性樹状細胞の分化を促進する」日本薬学会第 135 年会、兵庫県、3月28日、2015

特許

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

その他、新聞報道等

[受賞]

1. 岩田 誠 「平成 25 年度日本食品免疫学会賞」
2. 中妻 彩 「第 9 回日本食品免疫学会学術大会ポスター賞」



研究分野

炎症性免疫疾患の病態形成調節機構

Regulatory mechanism of inflammatory immune diseases

教員

教授 野地 裕美 (2013年4月)

着任年月日: 2006年4月1日

最終学歴: 北海道医療大学薬学部卒業。

博士(薬学)、薬剤師、臨床検査技師

前職: 北海道医療大学 助手

准教授 竹内 一

着任年月日: 2013年4月1日(生体防御学講座から異動)

最終学歴: 東京大学大学院博士課程修了。博士(医学)

前職: チューリッヒ大学 Postdoctrand

助教 桐山 賀充 着任年月日: 2005年4月1日

最終学歴: 北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了。

博士(薬学)、薬剤師

前職: McGill University Health Center 博士研究員

研究の概要

[研究の達成目標、その意義・背景]

研究テーマ: 関節リウマチの病態形成におけるリゾリン脂質の役割(野地)

リゾホスファチジン酸(LPA)などのリゾリン脂質は、Gタンパク質共役型受容体を介して多彩な細胞機能を調節しており、様々な疾患の病態形成とも関連している。慢性炎症性自己免疫疾患の関節リウマチ(RA)関節病変では、著しい血管新生が認められ、滑膜細胞が異常増殖してパンヌスを形成し、関節軟骨が破壊される。リゾリン脂質が血管新生を亢進することから、血清中に多量存在するリゾリン脂質が滑膜の肥厚に必要な血管新生や関節組織細胞の活性化を促して、関節の破壊に深く関与していると考えられる。さらに、滑膜細胞が異常増殖して激しい炎症が生じるRAでも関節滑液のpHは低下しており、この関節腔内の局所的酸性化が炎症を増幅してRAの病態の増悪に寄与している可能性が考えられる。この点を明らかにする目的で、細胞外pHの酸性化がRASCのLPA刺激で誘発する炎症応答に及ぼす影響を解析した。その結果、細胞外pHが低下すると、プロトン感受性受容体(OGR1)を介してCOX-2やADAMTS4の発現を著しく誘導するが、LPAを共存させるとCOX-2やADAMTS4の発現量が相乗的に増大した。生理的条件下では、LPAはLPA₁を介してCOX-2の発現を一過性に誘導するが、酸性環境下で認められる持続的なCOX-2の発現はLPA₂を介して生じていることが明らかになった。以上の結果は、RAなどの炎症性関節疾患において、関節滑液に含まれるLPAが炎症性サイトカインや細胞外pHの低下と協

同して炎症反応を相乗的に増強し、病態の増悪を促している可能性を示しており、RAの新しい治療法や治療薬の開発のための糸口を与えていると考える。

[内部・外部との共同研究]

1. 田元浩一教授(青森大学薬学部衛生薬学講座)免疫学的解析

研究テーマ: レチノイドX受容体(RXR)刺激によるT細胞分化への影響の解析(竹内)

レチノイン酸(RA)刺激は、リンパ球の分化に影響を与えることが知られている。RA刺激を受けたT細胞は、免疫抑制性の制御性T細胞への分化が促進される一方、炎症性サイトカインを分泌するTh17細胞への分化は抑制される。RA受容体は、RXRとヘテロ二量体を形成するが、RA刺激の役割が上記のように明らかになりつつあるのに対して、RXR刺激が与える影響については未だ不明である。そこで我々はRXR刺激がT細胞分化に与える影響について解析を行った。

その結果、RXR刺激はRA刺激と協調して制御性T細胞分化を促進することが明らかになった。また、RXR刺激はRA刺激のみならず、他の核内受容体刺激とも協調してTh17分化を抑制することが判明した。これらの作用は*in vivo*でのT細胞分化誘導系でも機能したことから、RXR刺激を用いた新たな免疫制御法の開発の基盤的知見となった。

[内部・外部との共同研究]

1. 岩田誠教授、大岡嘉治准教授、中麦彩助教(徳島文理大学香川薬学部生体防御学講座)免疫学的解析
2. 宋時榮教授(徳島文理大学香川薬学部病態生理学講座)組織化学的解析
3. 影近弘之教授(東京医科歯科大学生体材料工学研究所): RAR, RXR アゴニスト、アンタゴニストの提供

研究テーマ: オートファジーおよびマイトファジーの機構に関する研究(桐山、野地)

アンモニアや抗アレルギー薬等の塩基性薬物を好塩基球形白血球細胞に作用させると細胞内に巨大な液胞が形成される。我々は、この巨大な液胞がオートリソソームであることを見出している。そこで、塩基性薬物による巨大なオートリソソームの形成過程を詳細に解析したところ、この巨大なオートリソソームにオートファジーの進行に重要な役割を持つLC3の関連タンパク質であるGABARAP1、ミトコンドリアおよびミトコンドリア結合タンパク質であるNixが局在することを見出した。さらに、塩基性薬物によりGABARAP1およびNixが誘導されることを明らかにした。ま

た、塩基性薬物による GABARAPL1 の誘導が、一般的なオートファジーの誘導経路である mTOR を介した経路ではないことも見出している。一方、ミトコンドリアに障害をもたらす脱共役剤である CCCP でも同様に GABARAPL1 および NiX が誘導された。以上のことから、GABARAPL1 がミトコンドリアを取り込むマイトファジーに参与することが示唆された。マイトファジーが誘導されるしくみを明らかにすることは、ミトコンドリアの障害が原因となる様々な疾患の病態の解明と細胞の機能調節機構の詳細を理解する上で大いに役立つものと考えており、分子レベルの解析をさらに進めている。

外部誌上发表 (2010 年~2015 年 3 月)

2014

1. Ohoka, Y., Yokota-Nakatsuma, A., Maeda, N., Takeuchi, H., and Iwata, M.: Retinoic acid and GM-CSF coordinately induce retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) expression through cooperation between the RAR/RXR complex and Sp1 in dendritic cells. *PLoS One*. 9(5): e96512 (2014).
2. Yokota-Nakatsuma, A., Takeuchi, H., Ohoka, Y., Kato, C., Song, S.-Y., Hoshino, T., Yagita, H., Ohteki, T., and Iwata, M. Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol*. 7(4):786-801 (2014). Epub 2013 Nov 13.

2013

1. Takeuchi, H., Yokota-Nakatsuma, Y., Ohoka, Y., Kagechika, H., Kato, C., Song, S.-Y., and Iwata, M.: Retinoid X receptor agonists modulate Foxp3⁺ regulatory T cell and Th17 cell differentiation with differential dependence on retinoic acid receptor activation. *J Immunol* 191(7): 3725-3733 (2013).

2012

2011

1. Takeuchi, H., Yokota, A., Ohoka, Y., and Iwata, M. (2011). CYP26B1 regulates retinoic acid-dependent signals in T cells and its expression is inhibited by transforming growth factor- β . *PLoS ONE* 6(1): e16089.
2. Ohoka, Y., Yokota, A., Takeuchi, H., Maeda, N., Iwata, M. (2011). Retinoic acid-induced CCR9 expression requires transient TCR stimulation and cooperativity between NFATc2 and the retinoic acid receptor/retinoid X receptor complex. *J Immunol* 186: 733-744.

2010

1. Liu, IP., Komachi, M., Tomura, H., Mogi, C., Damirin, A., Tobo, M., Takano, M., Nochi, H., Tamoto, K., Sato, K., and Okajima, F. (2010). Ovarian cancer G protein-coupled receptor 1-dependent and -independent vascular actions to acidic pH in human aortic smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.*, 299, 731-742.
2. Takeuchi, H., Yokota, A., Ohoka, Y., Kagechika, H., Kato, C., Song, S.-Y., and Iwata, M. (2010). Efficient induction of CCR9 on T cells requires co-activation of retinoic acid receptors and retinoid X receptors (RXR): Exaggerated T cell homing to the intestine by RXR activation with organotins. *J Immunol* 185: 5289-5299.

[邦文総説・解説等]

1. 竹内 一、大岡嘉治、岩田 誠 (2011). 「粘膜系リンパ球の腸管指向性獲得の分子メカニズム」細胞T.学 30 (4): 381-386.

口頭発表・学会発表 (2014 年~2015 年 3 月)

1. 桐山賀充、野地裕美、田元浩一「塩化アンモニウムによる p38 MAPK を介した GABARAP11 の mRNA 発現」日本薬学会第 134 年会、熊本、2014.3.28
2. 大岡嘉治、中妻彩、竹内 一、岩田誠「樹状細胞におけるレチノイン酸合成酵素 RALDH2 の遺伝子発現誘導機構の解析」第 13 回四国免疫フォーラム、徳島県、6 月 21 日、2014
3. OHOKA Yoshiharu, YOKOTA-NAKATSUMA Aya, TAKEUCHI Hajime, IWATA Makoto Cooperation between Sp1 and the RAR α /RXR α complex is involved in the regulation of RALDH2 expression in dendritic cells 第 87 回日本生化学会大会、京都府、10 月 16 日~17 日、2014
4. Kiriyama Y., Ozaki A, Nochi H. CCCP induces the expression of GABARAPL2 and the participation of GABARAPL2 in mitophagy in C6 glioma cells.第 37 回分子生物学学会年会、横浜、2014.11.26
5. YOKOTA-NAKATSUMA Aya, TAKEUCHI Hajime, OHOKA Yoshiharu, IWATA Makoto E-cadherin enhances the expression of retinal dehydrogenase 2 in dendritic cells and confers the ability to induce gut-tropic regulatory T cells 第 43 回日本免疫学会学術集会、京都府、12 月 12 日、2014
6. 扶川晴香、宮武未来、春木結衣、山中信行、岡島史和、田元浩一、野地裕美「調節リウマチ滑膜細胞の細胞外 pH の酸性化による COX-2 発現誘導機構の解析」日本薬学会第 135 年会、兵庫県、3 月 28 日
7. 中妻彩、亀井進太郎、松山盛和、岩澤春奈、玉井里奈、竹内 一、大岡嘉治、岩田誠「E-cadherin は腸管指向性制御性 T 細胞の誘導能を有する抗炎症性樹状細胞の分化を促進する」日本薬学会第 135 年会、兵庫県、3 月 28 日、2014.

特許

1. 野地裕美、田元浩一ほか (2011)「ロイヤルゼリー抽出物及びヒト骨芽細胞増殖抑制剤」特開平 2011-32187.

その他、新聞報道等

該当事項なし



研究分野

抑制性シナプス制御と可塑性の神経科学的研究

Neuroscience Study on Regulation and Plasticity at Inhibitory Synapses

教員

- 教授 小西史朗 着任年月日：2006年 4月 1日
 最終学歴：1973年3月東京医科歯科大学医学研究科博士課程修了。医学博士
 前職：早稲田大学先端バイオ研究所 教授
- 講師 栗生俊彦 着任年月日：2006年 4月 1日
 最終学歴：1998年3月大阪大学大学院博士後期課程修了。理学博士
 前職：東京医科歯科大学 COE 脳統合機能拠点形成特別研究員
- 助教 鴻海俊太郎 着任年月日：2012年 4月 1日
 最終学歴：2009年3月岡山大学医歯薬学総合研究科博士後期課程修了。博士（薬学）
 前職：日本大学歯学部薬理学講座 博士研究員
- 講師 定本久世 着任年月日：2005年 4月 1日
 最終学歴：北海道大学大学院生物科学専攻博士課程修了。博士（理学）
 前職：徳島文理大学香川薬学部 助教
- 大学院生（修士課程）
 平岡 隼・花房愛美（M2）

研究の概要

2007年4月から、神経科学研究所が拡充され、当講座のスタッフも香川薬学部教員と併任の形で、以下のような研究活動を開始した（なお、小西は本研究所所長を兼務している）。2008年10月、私立大学戦略的研究基盤形成事業の「研究拠点を形成する研究」として神経科学研究所が中心となって申請した「アルツハイマー病の初期発症機構の解明と早期診断法の確立」（代表・小西史朗）の課題が採択され、アルツハイマー病に関する研究プロジェクトを2010年から2014年の5年間にわたり実施した。

当講座では脳神経科学の研究を以下に述べる五つの研究課題について実施している。(I) 抑制性GABAシナプス伝達の可塑性を制御する細胞・分子機構の解明（小西・栗生・鴻海）、(II) 興奮および抑制性シナプス活動を可視化するためのイメージング法の構築と解析（栗生・小西）、(III) 神経伝達物質受容体のシナプス部位配送を支配する分子基盤の解明（栗生・定本・小西）および(IV) GABAシナプスに関連した精神疾患治療薬の考案につながる創薬基盤の探索（小西・栗生・鴻海）。(V) アルツハイマー病の発症機構を理解し治療薬を探るため、モデル・マウスにおけるシナプス機構の変調を検討している（栗生・鴻海・小西）。これらの研究目標の背景の

概略は以下のとおりである。

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

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

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

抑制性シナプス制御と可塑性の神経科学的研究

れていなかった三種類の分子メカニズムによって制御されていることが示されてきた（発表論文リストを参照）。

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

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

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

これらの事実に基づき、当講座では抑制性 GABA シナプスの働きと制御の仕組みをさらに解明することを試みると同時に、抑制性シナプス活動を可視化して GABA シナプスの働きに影響する選択的作用薬を探索スクリーニングできるシステムを構築する研究プロジェクトも進めている。今年度は、栗生俊彦講師が、3 色の蛍光標識たんぱく質の発現系を構築して、抑制性 GABA シナプスを可視化する方法を確立した。

アルツハイマー病に関する研究プロジェクトでは、3 種類のモデルマウスを導入し、現在は 3×Tg-AD マウス（APP、presenilin1、Tau 変異遺伝子を発現）を中心に、海馬スライスによる電気生理学および 3×Tg-AD マウスと別系統マウスを交差交配して新系統のマウスの作出を進め、アルツハイマー病の発症機構、とくに発症初期のシナプス異常を追究している。鴻海俊太郎助教の参入により、新たに側坐核、前頭前野スライスを用いた報酬系におけるシナプス機構の解析も開始している。2010 年度から、AD モデルマウス脳の遺伝子網羅的解析の学内共同プロジェクトを実施しており、いくつかの遺伝子が同定されてきた。第 4 回 AD 勉強会を開催し（2011 年 12 月 22 日）、その成果とりまとめを発行した。また、私立大学戦略的研究基盤形成事業を開始して 2014 年度は 5 年目を

迎えた（研究費総額 7500 万円）。

外部資金導入実績：

競争的研究資金については、以下の外部資金が採択されている。

（1）平成 20 年度・私立大学戦略的研究基盤形成事業（研究拠点を形成する研究）「アルツハイマー病の初期発症機構の解明と早期診断法の確立」（事業番号 S0891080）2008 年～2013 年（代表・小西史朗）

（2）基盤研究（C）「抑制性シナプス可塑性を制御する分子機構の解明」（課題番号 20500296）2008 年～2010 年（代表・栗生俊彦）

（3）武田科学振興財団・薬学系研究奨励「分子動態イメージング法を用いた抑制性シナプス制御機構の解明と創薬への応用」2008 年（代表・栗生俊彦）

（4）若手（スタートアップ）「側坐核ニューロンに対するドパミン受容体活性化による修飾作用」（課題番号 21890265）2009 年～2010 年（鴻海俊太郎）

（5）若手研究（B）「軟体動物の行動変化に関わるセロトニン放出量調節機構に関わる研究」（課題番号 19770059）2007 年～2008 年（定本久世）

（6）若手研究（B）「そしゃく行動に関わるインシュリンによる体液性調節機構の解析」（課題番号 21770081）2009 年～2010 年（定本久世）

（7）基盤研究（C）「セロトニントランスポーター遺伝子多型と学習行動との関連」（課題番号 24570091）2012 年～2015 年（定本久世）

（8）若手研究（B）「ドパミン作動性神経の可塑性に関する研究」（課題番号 26870775）2014 年～2015 年（鴻海俊太郎）

外部機関との共同研究：

（1）シンガポール国立 Nanyang 工科大学・生物科学部で NMRC(National Medical Research Council)研究資金で支援される研究課題「漢方薬 TCM 成分から精神神経疾患治療薬の探索」（2005 年～2009 年）を代表として実施していたが、その後 James Tam 教授、Alex Law 教授と共同研究を継続し、2012 年度にその成果の一部を論文発表した（小西）。

（2）自然研究機構・生理学研究所の佐竹伸一郎助教および井木敬二教授と、シナプス前終末の AMPA 型グルタミン酸受容体の生理的意義について共同研究を実施している。同志社大学・高等研究機構の脳科学研究所・チャンネル病態生理部門の廣野守俊准教授と小脳抑制性神経回路について共同研究をおこなっている（小西）。

（3）東京大学大学院医学系研究科・医学部 岡部繁男教授と「興奮性シナプス足場蛋白質 GKAP/SAPAP の動態制御機構」、「自閉症モデルマウスのシナプス動態」についての共同研究を継続しており、2013、2014 年度にその成果を論文発表



した(栗生)。

(4) 自然科学研究機構・生理学研究所 鍋倉淳一教授と「抑制性シナプスの in vivo imaging」について、群馬大学医学部 柳川右千夫教授と「GAD65/67 ダブルノックアウトマウスを用いた抑制性シナプス形成機構の解明」についての共同研究をそれぞれ継続している。また、東京医歯学研究機構・東京都神経科学総合研究所の客員研究員として、同研究所 岡戸晴生副参事研究員と研究協力関係を継続している(栗生)。

(6) 今年度より、大阪大学大学院薬学研究科 橋本均教授、中澤敬信特任准教授ならびに大阪大学医学部附属病院神経科・精神科 橋本亮太准教授らと、「統合失調症患者からのリンパ芽球由来の人工多能性幹細胞(iPS細胞)樹立とそれを用いた病態解析・治療法探索」について、共同研究を開始した。(栗生)

外部誌上発表 (2010年~2015年3月)

[原著論文]

2014

1. Okabe A, Shimizu-Okabe C, Arata A, Konishi S, Fukuda A & Takayama C. (2015) KCC2-mediated regulation of respiration-related rhythmic activity during postnatal development in mouse medulla oblonga. *Brain Res.* 1601: 31-39.
2. Isshiki M., Tanaka S., Kuriu T., Tabuchi K., Takumi T., Okabe S. (2014) Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism. *Nature Commun.* 5: 4742: 1-15.

2013

1. Watanabe T., Sadamoto H. and Aonuma H. (2013) Molecular basis of the dopaminergic system in the cricket *Gryllus bimaculatus*. *Invert Neurosci* 13, 107-23.
2. Sadamoto H. and Muto H. (2013) Fluorescence Cross-correlation Spectroscopy (FCCS) to Observe Dimerization of Transcription Factors in Living Cells. *Methods Mol Biol.* 977, 229-41.
3. Murakami J., Okada R., Sadamoto H., Kobayashi S., Mita K., Sakamoto Y., Yamagishi M., Hatakeyama D., Otsuka E., Okuta A., Sunada H., Takigami S., Sakakibara M., Fujito Y., Awaji M., Moriyama S., Lukowiak K. and Ito E. (2013) Involvement of insulin-like peptide in long-term synaptic plasticity and long-term memory of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *J Neurosci.* 33, 371-83.
4. Shin E., Kashiwagi Y., Kuriu T., Iwasaki H., Tanaka T., Koizumi H., Gleeson JG., Okabe S*. (2013) Doublecortin-like kinase enhances dendritic remodeling and negatively regulates synapse maturation. *Nature Commun.* 4: 1440: 1-14.

2012

1. Hirano M*, Saitow F, Kudo M, Suzuki H, Yanagawa Y, Yamada M, Nagao S, Konishi S*, Obata K. (2012) Cerebellar Globular Cells Receive Monoaminergic excitation and

monosynaptic inhibition from Purkinje cells. *PLoS One* 7: e29663.

2. Kohnomi S., Koshikawa N, Kobayashi M*. (2012) D₂-like dopamine receptors differentially regulate unitary IPSCs depending on presynaptic GABAergic neuron subtypes in rat nucleus accumbens shell. *J. Neurophysiol.* 107: 692-703. PMID: 22049335
3. Kuriu T., Yanagawa Y, Konishi S.* (2012) Activity-dependent coordinated mobility of hippocampal inhibitory synapses visualized with presynaptic and postsynaptic tagged-molecular markers. *Mol. Cell. Neurosci.* 49: 184-195. PMID: 22146684
4. Sadamoto, H., Takahashi, H., Okada, T., Kenmoku, H., Toyota, M., Asakawa, Y. (2012) De novo sequencing and transcriptome analysis of the central nervous system of mollusc *Lymnaea stagnalis* by deep RNA sequencing. *PLoS One* 7, e42546.
5. Kobayashi, S., Matsuo, R., Sadamoto, H., Watanabe, S., and Ito, E. (2012) Excitatory effects of GABA on procererebrum neurons in a slug. *J Neurophysiol* 108, 989-998.

2011

1. Xue JG, Masuoka T, Gong XD, Chen KS, Yanagawa Y, Law SK, Konishi S.* (2011) NMDA receptor activation enhances inhibitory GABAergic transmission onto hippocampal pyramidal neurons via presynaptic and postsynaptic mechanisms. *J Neurophysiol.* 105: 2897-2011. PMID: 21471392
2. Sadamoto, H., Saito, K., Muto, H., Kinjo, M. and Ito, E. (2011) Direct observation of dimerization between different CREB1 isoforms in a living cell. *PLoS ONE* 6, e20285.
3. Watanabe, T., Sadamoto, H., and Aonuma, H. (2011) Identification and expression analysis of the genes involved in serotonin biosynthesis and transduction in the field cricket *Gryllus bimaculatus*. *Insect Mol Biol* 20, 619-35.

2010

1. Satake, S., Song, S.-Y., Konishi, S.*, and Imoto, K. (2010). Glutamate transporter EAAT4 in Purkinje cells controls intersynaptic diffusion of climbing fiber transmitter mediating inhibition of GABA release from interneurons. *Eur J Neurosci.* 32 (11): 1843-53. PMID: 21070388
2. Saito K, Kakizaki T, Hayashi R, Nishimaru H, Furukawa T, Nakazato Y, Takamori S, Ebihara S, Uematsu M, Mishina M, Miyazaki JI, Yokoyama M, Konishi S. Inoue K, Fukuda A, Fukumoto M, Nakamura K, Obata K, Yanagawa Y. (2010) The physiological roles of vesicular GABA transporter during embryonic development: a study using knockout mice. *Mol Brain.* 3 (1): 40. PMID: 21190592; PMC3023674.
3. Masuoka, T., Mikami, A., Kamei, C. (2010) Ameliorative effect of a hippocampal metabotropic glutamate- receptor agonist

on histaminic H1 receptor antagonist-induced memory deficit in rats. *J Pharmacol Sci* 113(1): 41-47.

4. Kohnomi, S., Suemaru, K., Goda, M., Choshi, T., Hibino, S., Kawasaki, H., Araki, H. Ameliorating effects of tropisetron on dopaminergic disruption of prepulse inhibition via the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in Wistar rats. *Brain Res*. 1353: 152-158. PMID: 20673759.
5. Hatakeyama, D., Mita, K., Kobayashi, S., Sadamoto, H., Fujito, Y., Hiripi, L., Elekes, K. and Ito, E. (2010) Glutamate transporters in the central nervous system of a pond snail. *J Neurosci Res* 88, 1374-1386.
6. Sadamoto, H., Kitahashi, T., Fujito, Y., and Ito, E. (2010) Learning-dependent gene expression of CREB1 isoforms in the molluscan brain. *Front Behav Neurosci* 4, 25.

[英文総説]

1. Konishi S. and Satake S. (2013) Physiological interactions between neurons and glia: roles of transporters in the control of intersynaptic crosstalk. Chapter 9, In *Glial Cells: Embryonic Development, Types, Functions and Role in Disease*, edit by K. Charanjit and Eng-Ang Ling, pp.177-191, Nova Science Publishers, New York.

[著書・訳書]

1. 小西史朗, 桐野 豊, 伊藤悦朗, 宋 時榮 (2013) 共訳「記憶のしくみ」(原著: "Memory From Mind to Molecules" by E.R. Kandel & L.R. Squire) 講談社ブルーバックス(東京), pp. 597

[邦文総説・解説等]

1. 定本久世, 高橋宏暢 (2012) 技術ノート「次世代シーケンサーを用いた de novo トランスクリプトーム解析」比較生理生化学 29, 131-134
2. 定本久世, 伊藤悦朗 (2012) 「mRNA 絶対定量法によって明らかにされた長期記憶時の転写調節因子 CREB の増減」生物物理 51, 18-21
3. 小西史朗, 彼杵 隆 (2011) 可塑性の基礎: 長期増強(LTP)と長期抑圧(LTD) Konishi S., & Sonogi T. (2011) Basic aspect of synaptic plasticity: Long-term potentiation and long-term depression. Clinical Neuroscience 29(7): 749-754. (Japanese)
4. 佐竹伸一郎, 小西史朗, 井本敬 (2011) ニューロン型グルタミン酸トランスポーターが制御する異種シナプス間クロストーク Satake S., Konishi S. & Imoto K. (2011) Heterosynaptic cross-talk regulated by neuron-type glutamic acid transporter. Brain 21 14(4): 26-31. (Japanese)

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

1. 平岡隼, 鴻海俊太郎, 小西史朗 (2015) 慢性拘束負荷マウスの内側前頭皮質におけるセロトニン 5-HT₃ 受容体機能の変化 第 88 回薬理学会年会 3月 20 日(名古屋) 発表予定
2. Hanafusa M, Sadamoto H., Kuriu T & Konishi S (2014)

Developmental changes in localization of the presynaptic cell-adhesion molecule neurexin-1b during hippocampal inhibitory synapse formation. Proceedings of the 91st Annual Meeting S138, 1P-086, March 16-18, Kagoshima, Japan

3. 庄司正樹, 江角川之, 鴻海俊太郎, 山本千, 高橋悦久, 小西史朗, 木戸博, 葛原隆 (2014) バクチオール抗インフルエンザ活性における標的探索 第 37 回日本分子生物学会年会 11月 25 日(横浜)
4. 栗生俊彦 (2014) 抑制性シナプスにおける形態と機能の可塑性変化とその分子基盤 大阪大学医学部 第 62 回統合失調症勉強会/分子精神神経薬理学研究セミナー 11月 28 日(大阪) [招待講演]
5. 栗生俊彦, 定本久世, 柳川右千夫 (2014) 抑制性シナプス前・後部に局在する機能分子の可視化 第 18 回活性アミンに関するワークショップ 8月 30 日(高松)
6. 栗生俊彦, 定本久世, 柳川右千夫, 小西史朗 (2014) 抑制性シナプスにおける neurexin/neuroigin-2 の動態解析 自然科学研究機構生理学研究所 シナプス研究会 12月 3 日(岡崎)
7. Kuriu T., Sadamoto H., Yanagawa Y. and Konishi S. (2014) Localization changes of cell adhesion proteins, neurexin and neuroigin-2, during hippocampal inhibitory synapse development. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, September 11-13, Yokohama, Japan
8. 定本久世, 栗生俊彦, 柳川右千夫 (2014) 海馬抑制性シナプス形成にともなう VAMP2 および VAMP4 の細胞内分布と機能解析 サンボートホール高松 第 18 回活性アミンに関するワークショップ 8月 30 日(高松)
9. Sadamoto H., Kuriu T., Yanagawa Y. and Konishi S. (2014) Synaptic localization and function of VAMP4 in developing inhibitory neurons. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, September 11-13, Yokohama, Japan.

特許

1. 柳川右千夫・小西史朗ほか(2005) 「小脳 GABA トランスポーター遺伝子欠損マウス」特許 2005-35361
2. 小西史朗・鈴木秀典・柳川右千夫(2002) 「非ヒト遺伝子改変動物およびその応用」特許 342969

その他、新聞報道等

1. 「記憶のしくみ」(講談社ブルーバックス) が読売新聞書評「本よみうり堂」に掲載・読売新聞 2014 年 1 月 12 日
2. 「神経科学研究所セミナー」の開催 2014 年 8 月 29 日
場所: 香川薬学部・1 階会議室
講師 1: 柳川右千夫 教授 (群馬大 院・医・遺伝発達行動)
演題: 「GABA 合成酵素の酒害と精神神経疾患: ノックアウトマウスを利用した研究」
講師 2: Dmitri A. Rusakov 教授 (UCL Institute of Neurology, University College London, UK)
演題: "A tortuous fate of glutamate in the cleft: from diffusion retardation to LTP"
3. 学会開催:
「第 18 回活性アミンに関するワークショップ」
(日本薬学会・日本薬理学会協賛)



場所：サンポートホール高松

日時：2014年8月30日



研究分野

モデル動物を用いた神経疾患の病理学的解析

Pathological analysis of neural diseases using animal model

教員

- 教授 宋 時栄 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：1983年3月東京医科歯科大学 医学研究科
 大学院博士課程修了。医学博士
 前職：三菱化学生命科学研究所 組織病理室 室長
- 助手 中島健太郎 着任年月日：2006年11月1日
 最終学歴：2005年3月横浜国立大学大学院 修士課程
 修了。工学修士
 前職：ニッピコラーゲン工業株式会社 化粧品製造
 開発部
- 実験助手 藤井理恵 着任年月日：2013年11月1日
 最終学歴：2007年3月 崇城大学 工学部 応用生命科
 学学科
 前職：帝国製薬株式会社 製剤研究部 研究助手

研究の概要

1. 脳における Lanosterol 14- α Demethylase の発現と髄鞘形成、再生過程での発現変化 (中島健太郎、小原来夢、福井 光、藤井理恵、宋時栄)

Lanosterol 14- α Demethylase (LDM, CYP51) は CYP 酵素唯一の cholesterol 合成過程に関わる酵素であり、真核生物におけるステロール合成経路に必須である。Cholesterol は、細胞膜の主な構成成分、ステロイドホルモンの合成原料、さらには神経細胞の軸索の周りを覆う髄鞘の主な構成成分として生体内で重要な分子である。Cholesterol は主に肝臓で合成されているが、血液脳関門を通過する事が出来ないため、脳内の cholesterol は全て脳内で合成されていると考えられている。哺乳類では lanosterol を脱メチル化し、follicular fluid meiosis-activating sterol (FF-MAS) への代謝を触媒しており、他の代謝経路への関与は知られていない。そのため、イソプロテノイド合成にも関与している代表的な cholesterol 合成阻害剤である HMG-CoA 還元酵素阻害剤に比べ、LDM は副作用の少ない cholesterol 合成阻害剤のターゲット分子になり得ると考えられる。

これまでに、成体マウスの各臓器を用いた Western blot 解析では、LDM は坐骨神経で中度に、大脳・小脳で軽度の発現が確認されており、免疫組織化学的検索では、中枢で oligodendrocyte に、末梢で Schwann cell に発現している事が

認められている。さらに、cuprizone 投与により脱髄を誘起させた実験的脱髄-髄鞘再生モデルマウスを用いた解析では、髄鞘の再生に伴って LDM の発現増加が確認されている。以上のことから、LDM は神経系において髄鞘の形成や再生に関わる重要な酵素であり、多発性硬化症をはじめとする脱髄疾患の創薬ターゲットになり得ると考えられるが、その詳細は明らかになっていない。そこで我々は、髄鞘再生過程における LDM の機能的役割を個体レベルで詳細に解析するため、oligodendrocyte 特異的に LDM を過剰発現すトランスジェニックマウスの作製を試みた。そのために、これまでトランスジェニックマウスの作製実績もあり、髄鞘の生後発達過程ならびに脱髄後の髄鞘再生過程において LDM と同様の発現パターンを示す proteolipid protein (PLP) の promoter を用いた。遺伝子発現カセットの構築に必要な multi cloning site を導入した vector に、マウス由来の PLP promoter (mPLPp)、LDM 遺伝子、SV40 由来の polyadenylation signal のクローニングを行った。次に、培養細胞 (HEK293T, Oli-neu) を用いて、構築した vector による mPLPp 依存的な LDM の発現を確認した。Oli-neu 細胞は、マウス oligodendrocyte 由来の株化細胞であり、PLP を発現している事が知られている。遺伝子導入後に免疫染色を行った結果、Oli-neu 細胞においてのみ LDM タンパク質の強い発現を確認出来た事から、構築した LDM 発現カセットを導入したトランスジェニックマウスでは、内在性の LDM に加えて mPLPp 依存的な、oligodendrocyte での LDM の発現が期待された。トランスジェニックマウスの作出は外部業者に委託し、樹立された系統を本学の動物実験施設に導入して検索を進めた。トランスジェニックマウスおよび対照となる C57BL/6 マウスの各臓器から抽出した蛋白を用いた Western blot 解析では、cholesterol の主な合成場である肝臓では LDM の発現レベルに目立った差は認められなかったが、脳と脊髄では対照に比べてトランスジェニックマウスで明らかな発現増大が確認された。免疫組織化学的検索でもトランスジェニックマウスの脳および脊髄の白質において対照よりも強い LDM 免疫活性が認められた。従って、得られたトランスジェニックマウスでは、oligodendrocyte 特異的に LDM 発現増大が起こっているものと判断された。現在、このマウスを用いて生後発達期における LDM の発

現および髄鞘形成過程、MOG ペプチドあるいは cuprizone 投与によって誘発した実験的脱髄後の髄鞘再生過程を対照動物と比較し、LDM 高発現が髄鞘形成、髄鞘再生に与える影響を検討している。

2. 脱髄、神経変性過程での神経およびグリア細胞における Stearoyl-CoA desaturase アイソフォームの発現変 (中島健太郎、稲田健二、藤井理恵、宋時榮)

Stearoyl-CoA desaturase (SCD)は、飽和脂肪酸を一価不飽和脂肪酸に代謝する酵素である。SCD により生成されるオレイン酸は、髄鞘の構成成分として知られており、発生過程で神経細胞での MAP2 の発現、細胞体から樹状突起への移行を誘導することや、神経障害からの回復過程において神経栄養因子のような働きをすることが報告されている。さらに最近では、アルツハイマー病患者において SCD の発現が増加していることが報告されている。これらの報告は、脳の発達や病理現象における一価不飽和脂肪酸の代謝の多様な役割を示唆している。しかしながら、これらの過程における SCD 発現細胞やそのサブタイプは明らかにされていない。ヒトでは SCD1 と SCD5、マウスでは SCD1-4 のアイソフォームが同定されている。RT-PCR によって、マウスの脳では主に SCD1 と SCD2 が発現していることを、また SCD1 および SCD2 mRNA に対する特異的な RNA プローブを用いた *in situ* hybridization によって、神経細胞とオリゴデンドログリアでは主に SCD2 が発現していることを確認した。レーザーキャプチャマイクロダイセクション(LCM)と定量的 PCR を組み合わせた細胞レベルでの定量的な発現解析の結果、神経細胞では SCD2 の他に SCD1 も発現していることが分かったが、大脳皮質、海馬の錐体細胞層および放線状層いずれでも、SCD2 mRNA に比べて SCD1 mRNA の発現レベルは極めて低く、*in situ* hybridization で SCD1 mRNA が検出されなかったのは検出感度以下であったためと考えられた。

一方、病理検体の免疫組織学的解析では、cuprizone 投与による実験的脱髄モデルマウスの大脳白質で、また生後 200 日齢の 3 x Tg アルツハイマー病モデルマウスの海馬 CA1 領域の放線状層で SCD 免疫活性の増大が認められた。これらの結果は、脱髄や神経変性などの脳障害に対する神経細胞あるいはグリア細胞の応答に SCD が関与していることを示唆している。これらの発現増大が SCD1、SCD2 いずれによるのかを、LCM と定量的 PCR を組み合わせた発現解析と SCD1、SCD2 特異的抗体を用いた免疫組織化学的検索で検討した。Cuprizone 投与による実験的脱髄後の髄鞘再生過程では、白質での SCD2 mRNA が顕著に増大することが明らかとなった。さらに 3 x Tg アルツハイマー病モデルマウスの海馬の錐体細胞層では、対照となる野生型マウスと比較して SCD1 免疫活性は目立った変化を示さないのに対し、SCD2 免疫活性は明らかに減少した。従って髄鞘再生過程や神経変性過程で主として発現が変化するのは SCD2 であり、その機能的意味が今後の検討課題である。

外部誌上発表 (2010 年~2015 年 3 月)

2014

1. Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Kato C, Song S-Y, Hoshino T, Ohteki T and Iwata M. Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol* 7:786-801 (2014).

2013

1. Ishihara Y, Itoh K, Mitsuda Y, Shimada T, Kubota T, Kato C, Song S-Y, Kobayashi Y, Mori-Yasumoto K, Sekita S, Kirino Y, Yamazaki T, Shimamoto N. Involvement of brain oxidation in the cognitive impairment in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease: noninvasive measurement of the brain redox state by magnetic resonance imaging. *Free Radic Res* 47: 731-739 (2013).
2. Takeuchi H, Yokota-Nakatsuma A, Ohoka Y, Kagechika H, Kato C, Song S-Y and Iwata M. Retinoid X Receptor Agonists Modulate Foxp3 + Regulatory T Cell and Th17 Cell Differentiation with Differential Dependence on Retinoic Acid Receptor Activation. *J Immunol* 191: 3725 -3733 (2013).

2011

1. Yanagisawa M, Mukai A, Shiomi K, Song S-Y and Hashimoto N. Community effect triggers terminal differentiation of myogenic cells derived from muscle satellite cells by quenching smad signaling. *Exp Cell Res* 317: 221-233 (2011).

2010

1. Akieda-Asai S., Zaima N., Ikegami K., Kahyo T., Yao I., Hatanaka T., Iemura S., Sugiyama R., Yokozeki T., Eishi Y., Koike M., Ikeda K., Chiba T., Yamaza H., Shimokawa I., Song S.-Y., Matsuno A., Mizutani A., Sawabe M., Chao M.V., Tanaka M., Kanaho Y., Natsume T., Sugimura H., Date Y., McBurney M.W., Guarente L. and Setou M. SIRT1 Regulates Thyroid-Stimulating Hormone Release by Enhancing PIP5Kgamma Activity through Deacetylation of Specific Lysine Residues in Mammals. *PLoS One*. 5: e11755 (2010).
2. Takeuchi H., Yokota A., Ohoka Y., Kagechika H., Kato C., Song S.-Y. and Iwata M. Efficient Induction of CCR9 on T Cells Requires Coactivation of Retinoic Acid Receptors and Retinoid X Receptors (RXRs): Exaggerated T Cell Homing to the Intestine by RXR Activation with Organotins. *J Immunol* 185: 5289-99 (2010).
3. Satake S., Song S.-Y., Konishi S. and Imoto K. Glutamate transporter EAAT4 in Purkinje cells controls intersynaptic diffusion of climbing fiber transmitter- mediating inhibition of GABA release from interneurons. *European Journal of Neuroscience*, 32: 1843-53 (2010).

[英文総説]

[著書・訳書]

[邦文総説・解説等]

口頭発表・学会発表 (2014 年~2015 年 3 月)

1. Nakashima K., Fukui H., Fujii R., Song S.-Y. (2014). Expression changes of Stearoyl-CoA desaturase isoforms in neuronal and glial cells during the processes of demyelination and neurodegeneration. The 37th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. Nov. 25-27, Yokohama, Japan.



特許

1. 発明の名称： 抗癌剤のスクリーニング方法及び組織の癌化の判定方法

公開番号 : 2004-131435

公開日 : 2004年4月30日

発明者 : 石見幸男、宋 時榮、木村 宏、岡安 勲

2. 発明の名称： T細胞の腸組織へのホーミング誘導剤

出願番号 : 特願2004-153548

提出口 : 2004年5月24日

発明者 : 岩田 誠、宋 時榮



研究分野

脳神経疾患の病態と治療薬に関する研究

Research on Pharmacotherapy and Experimental Neurology

教員

教授 伊藤 康一 着任年月日：2004年04月01日
 最終学歴：1983年03月 昭和薬科大学大学院薬学研究科修了。医学博士、薬剤師
 (財)日本薬剤師研修センター認定薬剤師
 前職：(財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・薬理研究部門、研究員

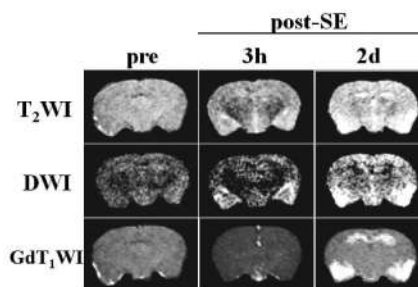
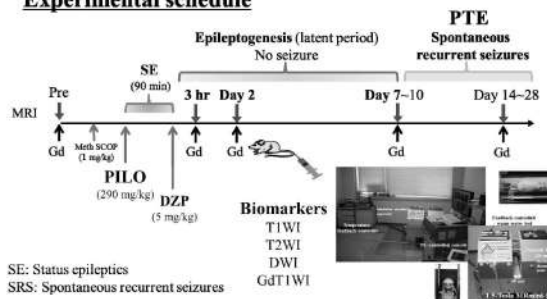
助教 小森理絵 着任年月日：2005年04月01日
 当講座着任：2014年07月01日
 最終学歴：2003年3月 奈良女子大学大学院人間文化研究科博士後期課程修了。博士(理学)
 前職：(財)ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員(国立循環器病センター研究所・病因部)

研究の概要

1. 続発性てんかんけいれん発作と脳浮腫、血液脳関門機能不全との関係

てんかんの治療は、バルプロ酸をはじめとする優れた治療薬により一定の効果をもたらしてきた。しかし、最近既存の抗てんかん薬(AED)による薬物治療の限界が広く認識されている。特に、てんかん患者の30%以上が何らかのAED治療抵抗性となり、最高度のQOL達成に困難が生じている。この問題を解決するために、既存AEDの作用機序とは異なる新たなAEDの開発が課題となっている。新規AEDの標的部位を探索することを目的とし、特に全般発作発症を防ぐ標的として血液脳関門(BBB)との関連に着目した。本研究では続発性てんかん発症過程を検討するため、症候性局所関連てんかんモデルであるピロカルピン重積けいれんモデルマウスを用いた。一方、生きている動物でのBBB機能の検討には、従来の手法である低分子色素(エバンスブルーなど)や高分子量(IgGなど)の脳実質内拡散を観察するのでは不可能である。けいれん獲得過程での検討を行うため、同一個体でごとくにけいれん発作を観察しBBBの時空間的観察は困難であるため小動物用MRI(MRmini, 1.5T写真)を用い非侵襲条件下で同一個体の形態学およびBBB不透過ガドリニウム(Gd)造影剤投与下で造影MRI撮像を行いBBB変化の時空間的観察を行い、けいれん発作発症時およびけいれん発作獲得過程でのBBB変化を定性・定量的に解析した。

Experimental schedule

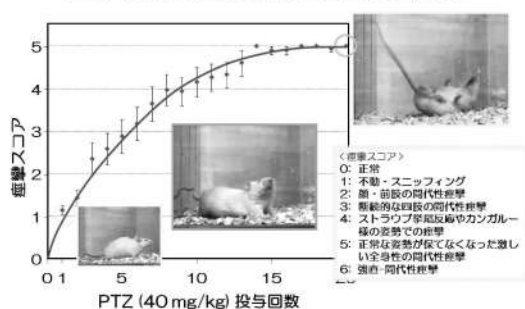


2. 全般てんかん発作発症の分子メカニズム解明

全般てんかん発作は、全般てんかん患者の30%近くを占めるが、その発症機構に関しては不明な点が多い。我々は、痙攣発作発症におけるNOの関与について、ペンチレンテトラゾール (PTZ) 誘発全般てんかんモデルマウスを用い検討している。電子常磁性共鳴 (EPR) 装置を用い、脳内で発生するNOを直接的にかつ定量的に測定したところ、NOの発生量が全般発作の痙攣強度を規定していることを見出した。さらにいくつかの抗てんかん薬には、NO発生量の制御を伴う抗てんかん作用を有していることを見出した。一方、てんかん痙攣発作時におけるBBBの一過性脆弱化、キンドリング獲得時におけるBBBの不可逆的破綻を見出し、痙攣発作発症におけるBBBの関与が示唆された。

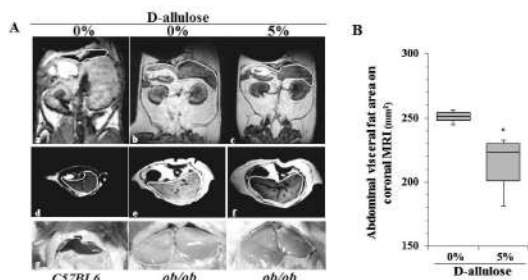
そこで現在、下図に示すような痙攣発作獲得過程におけるNOとBBB破綻との関係を、前述のMRIを用いた薬理的検討をベースに、分子レベルにて詳細に検討した。

マウスにおけるPTZ誘発キンドリング獲得過程



3. 希少糖 D-allulose (D-Psicose)の肥満動物(*ob/ob* マウス)における体重、体脂肪、脂肪肝、空腹時血糖に対する影響の検討

レプチン欠損により肥満となる *ob/ob* マウスを用いて研究を行った。この肥満に対して 5% D-allulose (自由摂取)の投与によって肥満(体重減少)が軽減した。その体重減少は体脂肪量と肝臓重量の減少が反映している。さらに脂肪肝に対し 5% D-allulose の投与で肝臓組織において中性脂肪の脂肪滴蓄積が軽減したことから、特別な運動およびダイエットをすることなく肥満による体重減少および脂肪肝が軽減されることが明らかとなった。また、脂肪肝の評価に MRI の手法を用い非侵襲的に脂肪肝の状態を観察できる方法を確立した。さらにこの肥満マウスは高血糖を呈している。その空腹時血糖も低下させることを明らかにした。



D-allulose の脂肪肝抑制効果

外部誌上発表 (2010 年~2015 年 3 月)

[原著論文]

2015

1. Ishihara Y., **Itoh K.**, Ishida A., Yamazaki T. (2015) Selective estrogen-receptor modulators suppress microglial activation and neuronal cell death via an estrogen receptor-dependent pathway. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 145:85-93
2. **Itoh, K.**, Inamine, M., Oshima, W., Kotani, M., Chib, Y., Ueno, M., Ishihara, Y., (2015) Prevention of status epilepticus-induced brain edema and neuronal cell loss by repeated treatment with high-dose levetiracetam. *Brain Res.*, accepted

2014

1. Kobayashi T., **Komori R.**, Ishida K., Kino K., Tanuma S., Miyazawa H., (2014) Tal2 expression is induced by all-trans retinoic acid in P19 cells prior to acquisition of neural fate. *Sci. Rep.*, 4, 4935

2013

1. Danjo, S., Ishihara, Y., **Watanabe, M.**, Nakamura, Y. and **Itoh, K.** (2013) Pentylentetrazole-induced loss of blood-brain barrier integrity involves excess nitric oxide generation by neuronal nitric oxide synthase. *Brain Res.* 1530, 44-53.
2. **Watanabe, M.**, Miyai, A., Danjo, S., Nakamura, Y. and **Itoh, K.** (2013) The threshold of pentylentetrazole-induced convulsive seizures, but not that of nonconvulsive seizures, is controlled by the nitric oxide levels in murine brains. *Exp. Neurol.* 247, 645-652.
3. Fujii H. G., Sato-Akaba H., Emoto M. C., **Itoh K.**, Ishihara Y., Hirata H., (2013) Noninvasive mapping of the redox status in septic mouse by in vivo electron paramagnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Imag.*, 31:130-138
4. Ishihara Y, **Itoh K.**, Mitsuda Y, Shimada T, Kubota T, Kato C, Song Si-Y, Kobayashi Y, Mori-Yasumoto K, Sekita S, Kirino Y, Yamazaki T, Shimamoto N. (2013) Involvement of brain oxidation in the cognitive impairment in 3xTg-AD mice: Non-invasive measurement of the brain redox state by magnetic resonance imaging. *Free Radical Res.* 47: 731-739

2012

5. Hama, S., Ishihara, Y., **Watanabe, M.**, Danjo, S., Nakamura, Y. and **Itoh, K.** (2012) Effects of Sulfaphenazole after Collagenase-induced Experimental Intracerebral Hemorrhage in Rats. *Biol. Pharm. Bull.* 35, 1849-1853.
6. Kotani, M., **Itoh, K.**, Ito, T., Yamashita, T. and Imada, M. (2012) Generation and characterization of a monoclonal antibody, Namu mAb, which reacts to the subependymal zone and the neurospheres in mouse brain, *Neuroreport.* 23, 830-834.
7. Myllykoski, M., **Itoh, K.**, Kangas, SM., Heape, AM., Kang, SU., Lubec, G., Kursula, I. and Kursula, P. (2012) The N-terminal domain of the myelin enzyme 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase: Direct molecular interaction with the calcium sensor calmodulin. *J. Neurochem.* 123, 515-524.

2011

1. Ichikawa, Y., and **Itoh, K.** (2011) Blood-arachnoid barrier disruption in experimental rat meningitis detected using gadolinium-enhancement ratio imaging. *Brain Res.* 1390, 142-149.
2. **Watanabe, M.**, and **Itoh, K.** (2011) Characterization of a novel posttranslational modification in neuronal nitric oxide synthase by small ubiquitin-related modifier-1. *Biochem. Biophys. Acta* 1814, 900-907.
3. **Itoh, K.**, Fujisaki K., and **Watanabe, M.** (2011) Human L1CAM carrying the missense mutations of the fibronectin-like type III domains is localized in the endoplasmic reticulum and degraded by poly-ubiquitylation. *J. Neurosci. Res.* 89, 1637-1645.
4. Ishihara, Y., Katayama, K., Sakabe, M., Kitamura, M., Aizawa, M., Takara, M., and **Itoh, K.** (2011) Antioxidant properties of rare sugar D-allose: Effects on mitochondrial reactive oxygen species production in Neuro2A cells. *J. Biosci. Bioeng.* 112, 638-642.

2010

1. Suzuki, A., Arikawa, C., Kuwahara, Y., **Itoh, K.**, **Watanabe, M.**, Watanabe, H., Suzuki, T., Funakoshi, Y., Hasegawa, H., and Kanaho, Y. (2010) The scaffold protein JIP3 functions as a downstream effector of the small GTPase ARF6 to regulate neurite morphogenesis of cortical neurons. *FEBS Lett* 584, 2801-2806.



[邦文総説・解説等]

1. 伊藤康一 (2012) 「MRI 用ガドリニウム造影剤を用いた脳関門の時空間的解析」-特集・薬理学領域における磁気共鳴画像法の可能性 (伊藤康一、藤井博匡・編)- *日薬理誌* 140, 151-155.
2. 榎上園子、石原康宏、中村祐、伊藤康一 (2011) 「脳関門破壊と脳神経疾患との関連 -アルツハイマー病モデルマウスと小動物用 MRI-」 *アニテックス*, 23, 5-11.
3. 市川弘之、伊藤康一 (2011) 「MRI を用いた脳関門障害の定量解析法 -髄膜炎発症と脳関門障害-」 *アニテックス*, 23, 12-18.
4. 伊藤康一 (2009) 「NMDA 受容体の刺激による脳へのマンガン取り込みの増強」 *生体の科学* 特集「伝達物質と受容体」, 60, 364-365.

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

1. 川真・実来、水野翔童、大島航、大江優美、小森理絵、石原康宏、伊藤康一、肥満モデルマウスの血糖値に対する希少糖(D-Psicose)の効果. 第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 11月8-9日, 広島.
2. 大江優美、稲嶺盛佳、川真田実来、小森理絵、石原康宏、伊藤康一、てんかん原性の五苓散による予防的治療効果の可能性, 第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 11月8-9日, 広島.
3. 石原康宏、伊藤康一、石田敦彦、山崎岳、Toll様受容体下流で発現する Mn-SOD によるミクログリア活性制御, 第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 11月8-9日, 広島.
4. Itoh, K., Ishihara, Y., Chiba, Y., Ueno, M., HIGH DOSE LEVETIRACETAM COULD BE USED PROPHYLACTICALLY TO REDUCE THE SEVERITY OF BRAIN DAMAGES ASSOCIATED WITH STATUS EPILEPTICUS IN PILO MODEL, 68th Annual meeting American Epilepsy Society, Seattle, USA 12/5~9/2014
5. 川真田実来、水野翔童、大島航、大江優美、小森理絵、石原康宏、伊藤康一、希少糖(D-allulose)の肥満に対する効果. 日本薬学会 135 年会 3月25-28日, 神戸.
6. 大江優美、稲嶺盛佳、川真田実来、小森理絵、石原康宏、伊藤康一、てんかん原性初期に発現する脳浮腫に対する五苓散の効果, 日本薬学会 135 年会 3月25-28日, 神戸.

特許

伊藤康一,

1. 特願 (2003) 「細胞刺激装置及び細胞刺激方法」 第 116895 号
2. PCT 国際出願 (2004) 「細胞刺激装置及び細胞刺激方法」 PCT/JP2004/005818

その他、新聞報道等

該当事項なし



研究分野

脳情報処理の神経回路システム研究

Laboratory for Neural Circuit Systems

教員

准教授 富永貴志 着任年月日：2005年 10月 1日
 最終学歴：1994年 3月筑波大学大学院博士課程修了。
 理学博士
 前職：理化学研究所脳科学総合研究センター研究員
 (Staff Scientist)
 委嘱 講師(国立大学法人徳島大学歯学部) 2014年4月7
 日～

実験補助員 富永洋子

研究の概要

研究の概要

研究室の目下の研究分野は以下の2つにまたがっている。

[研究分野]

I. 記憶・学習に関わる脳神経回路機構の光計測による研究
 脳を構成する神経細胞の神経回路がどのように、「記憶」「学習」といった高次機能を実現しているかを研究している。その手法として、一個一個の神経細胞の膜電位を測る電気生理学という手法と、膜電位感受性色素という特別な分子プローブを使って、神経回路の活動を目に見える光の情報として捉える光計測法を使っている。また、この手法の開発にも携わり、この計測を行うための特殊な顕微鏡の開発を行った。

II. 細胞の膜興奮と行動制御の関連の生理学的解析

細胞の膜電位の情報統合の役割に着目して、もともと単純なモデル生物として単細胞動物のゾウリムシを使い、その興奮性膜の性質と行動制御の関係を研究している。最近、繊毛構成タンパク質を RNA 干渉技術を使ってノックダウンすることで起こる行動異常を電気生理学的手法で調べている。

上記の研究分野で以下の研究テーマについて研究を進めている。

[研究テーマ]

研究分野 I に関して

海馬-嗅内皮質内-扁桃体の神経回路機構の光計測による研究
 光計測法を使って大範囲での神経活動を可視化することで側頭葉陳述記憶、情動回路(辺縁系回路)の動作を一挙に計測することを可能にし、この回路の働きを明らかにしている。特に、嗅内野-海馬間の反響回路の発見(Science, 1996)、PCでの情報統合(Neurosci. Res., 2008)、嗅内野第3層からの海馬神経回路の機能的役割の発見(Science, 2011)などを行った。また、この回路への嗅皮質からの情報統合(Eur. J. Neurosci., 2007)も明らかにした。

2012年度には、産業技術総合研究所の梶原利一博士との共同

研究(科研費 基盤(C))において、嗅内野での神経活動統合にD-カレントが重要な役割をはたすことを示した(日本神経科学会、北米神経科学会)

海馬神経回路シナプスの種々の因子による神経回路応答調節機構に関する研究

光計測の定量性の改善を通して海馬の主にCA1野でアルツハイマー病のような病態に関わる遺伝子、物質など神経回路動作の変化への作用を調べることができるようになった(J Neurosci., 1996; Neurosci Letter, 1997; J Neurosci, 2002; PNAS 2004, Neuropharmacol., 2005)。

海馬の抑制性シナプス応答による神経回路興奮調節機構の研究

他の生体イメージング法と比べた時の、膜電位感受性色素による光計測の最大の特色は、抑制性の神経応答(過分極応答)を計測できることである。この観点から海馬での抑制性応答に特に着目し、高頻度刺激に対する応答(J Neurophysiol. 2002; Pflüger's Arch, 2010)や、計測の困難であったフィードフォワード抑制の可視化(Neurosci Res, 2009)などを行なっている。

光計測法を効率的に行う顕微鏡、スライス標本取り扱い装置などの開発研究

光計測を効率良く行うためには、その光学的要求にあった顕微鏡の開発が不可欠であった。そこで顕微鏡やスライス標本取り扱い装置の開発(特許 1999a, 1999b, 米国特許 2002)などを通して大きな改善を得た(J. Neurosci Methods, 2000)。このような改善は世界中の多くの研究室に伝えられ、光計測法の普及に役立った。また、実習装置の開発なども行なっており教育への寄与も期待できる。

2012年の11月からJSTのA-STEP探索タイプに採択され、新規のスライス標本保持装置の開発を進めた。

新規の光計測用共焦点顕微鏡系とパターン刺激-光計測顕微鏡の開発研究

光計測法では高速の撮像と低雑音性能が不可欠である。市販の共焦点顕微鏡ではこの要求に合うものがなかったので開発した(JST シーズ発掘、A-STEP)。この顕微鏡に関する論文は本年度 Journal of Neurophysiology に掲載された。この論文はさらに、Global Medical Discovery に Key Scientific article に選ばれて紹介された。

また、神経回路への光刺激をパターン化して行うことを可能にした顕微鏡を開発した。

化学物質の発生発達期投与による遅発性脳機能調節機構の研究

厚労科研費を受け取り組んでいる課題で、発達期に摂取した化学物質が成長後に記憶情動回路の異常をおこす神経回路機構の解明を担当している。

2012年はうつ病の第一選択薬であるバルプロ酸の妊娠期投与によって、生まれてくる子供に特徴的な興奮・抑制バランスの破綻が起こることを示した(日本毒性学会 2012)。この研究は東北大学の種村健太郎先生、奈良先端大の中島欽一先生、日本医薬品食品衛生研究所の五十嵐勝秀先生らとの共同研究である。

この研究に関しては2013年度の日本神経科学学会(京都)で企画シンポジウムを東北大学の種村先生と共にオーガナイズすることができ、議論する事ができた。

ES細胞の機能検定への光計測法の適用に関する研究

平成24年度に新規に開始した研究で、多能性幹細胞から分化した細胞の機能同定の一つとして膜電位感受性色素による光計測を使用することを意図している。信州大学佐々木克典先生との共同研究(科学研究費基盤(A))。

新規の膜電位感受性蛋白質(VSFP)の導入による細胞特異的膜電位応答の可視化

2012年より理化学研究所のトーマスクヌッフエル博士との共同研究において、新規の VSFP を導入することによって海馬錐体細胞特異的な光信号の検出に成功した。この手法をさらに発展させることで *in vivo* 標本から細胞特異的な信号の検出が可能になると考えている。

徳島大学歯学部吉村教授との共同研究がスタートし、定期的に行き来して共同実験を進めている。

米国ウッズホール海洋研究所(Woods Hole Marine Biological Laboratory; MBL)の谷博士との共同研究を行っており、2013年度、2014年度とも MBL に滞在して研究を行った。

研究分野 II に関して

ゾウリムシの収縮胞と浸透圧調節機構の生理学的研究

ゾウリムシの細胞内小器官である収縮胞の電気生理学をはじめて成功させその浸透圧調節機構を明らかにした(J Exp Biol, 1997a,b, 1998a,b; J Cell Sci, 1999; J Exp Biol 2005)

ゾウリムシの繊毛タンパク質と膜応答機構の生理学的研究

ゾウリムシの全ゲノム情報と RNA 干渉によるノックダウン実験を組み合わせて、繊毛病や繊毛に関連する運動タンパクをノックダウンし、その行動様式と膜応答の関連を調べている (Eukary Cell, 2012)。山口大学堀学先生との共同研究。

外部資金導入実績:

競争的研究資金については、以下の科研費が継続課題として、またその他の競争的外部資金が採択された。

研究代表者として取得

平成24年 独立行政法人科学技術振興機構 第2回「研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) 探索タイプ」「脳回路機能解析のためのセンサー統合スライス標本維持実験システム」平成25年10月まで。

平成22年度 JST の研究成果最適展開支援事業 (A-STEP) 探索タイプ「マクロレンズ一体型超高速共焦点カメラユニ

ット」代表 富永貴志 マクロレンズ一体型の新規の共焦点超高速カメラユニットを開発した。

平成20年度「特色ある教育研究部門(教育学習方法等の改善)」プログラム:「新規光計測装置を用いた新しい「一日瞭然の」脳神経実習カリキュラム」研究代表者: 富永貴志 (2,900 千円) 平成18年度の同プログラムの課題で制作した実習用光計測装置を用いた最適の実習課題作成と、光計測の創薬などでの新規な利用法を模索するシンポジウムと大学院生向け実習コースの開催

平成19年度 JST シーズ発掘プログラム:「新規超高速共焦点光学系の開発」(代表: 富永、1,998 千円) オリジナル光学株式会社と協力して新規の超高速共焦点顕微鏡を制作した。この試作の試みは成功して、改良版をすでに制作済である。

平成18年度「特色ある教育研究部門(教育学習方法等の改善)」プログラム:「新規創薬アッセイ・実習用電気生理計測ロボットの開発」研究代表者: 富永貴志 (2,100 千円) 薬学実習用の光計測・電気生理の自動化した装置を作成し、平成20年からの徳島文理大学香川薬学部での薬理学実習でも使用することに成功した。

分担者として参加

平成24年度 科学研究費補助金 基盤研究 A「再生医療に多面的治療手段を提供する多能性幹細胞プロファイリングの開発研究」(代表 佐々木克典: H24-H27) 多能性幹細胞プロファイリングに光計測を取り入れるための基礎研究

平成24年度 科学研究費補助金 基盤研究 C「快・不快情動が操る嗅覚表象の単離脳イメージング:行動解析との統合的アプローチ」(代表 梶原利一: H24-H27) 嗅覚情報処理の脳神経回路機能解析

平成23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)(H23-H25)神経系発生-発達の化学物質暴露による遅発中枢影響解析に基づく統合的な情動認知行動毒性評価系確立に資する研究(代表:種村健太郎:H23-H25)ビスフェノール様物質の発達初期の投与に対する神経回路毒性の調査法の開発

H21年度 科学研究費補助金 基盤研究 C「繊毛病に関する繊毛打制御の分子機構の解析」(代表:堀学) 分担金 50 千円

平成20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)(H20-H22) 化学物質の情動・認知行動に対する影響の毒性学的評価法に関する研究-特に遅発性影響の評価系のメカニズム解明による確立(代表 北嶋聡: H19-21)H19年度分担金 4,500 千円 農業等化学物質の発達初期の投与が脳機能にどのような遅発的影響を与えるかを精度よく検定する検定法の開発を意図したもの

外部誌上発表 (2010年-2015年3月)

[原著論文]

*Corresponding author



2014-

2013

1. Takashi Tominaga^{CA}, Riichi Kajiwara, and Yoko Tominaga (2013) VSD imaging method of ex vivo brain preparation *Journal of Neuroscience and Neuroengineering* 2, 211-219 (2013) [Featured Article に採用]
2. Tominaga T^{CA} and Tominaga Y. (2013) A new non-scanning confocal microscopy module for functional voltage-sensitive dye and Ca²⁺ imaging of neuronal circuit activity *Journal of Neurophysiology J Neurophysiol* 110, 553-561; published ahead of print April 24, [Also featured as Key Scientific Articles on Global Medical Discovery]

2012

1. Kutomi, O., Hori, M., Ishida, M., Tominaga, T., Kamachi, H., Koll, F., Cohen, J., Yamada N and Noguchi M. (2012). Outer Dynein Arm Light Chain 1 Is Essential for Controlling the Ciliary Response to Cyclic AMP in Paramecium tetraurelia. *Eukaryotic cell*, 11(5), 645-653. doi:10.1128/EC.05279-11.

2011

1. Suh, J., Rivest, A.J., Nakashiba, T., Tominaga, T., and Tonegawa, S. (2011). Entorhinal cortex layer III input to the hippocampus is crucial for temporal association memory. *Science* 334, 1415-1420.

2010

1. Tominaga T*, and Tominaga Y. (2010) GABA(A) receptor-mediated modulation of neuronal activity propagation upon tetanic stimulation in rat hippocampal slices. *Pflugers Arch* 460: 875-889.

[英文総説]

1. Allen, R.D., Tominaga, T. and Naitoh, Y. (2008) The Contractile Vacuole Complex and Cell Volume Control in Protozoa In: Osmotic and Ionic Regulation: Cells and Animals. pp. 69-105 CRC Press, David H. Evans ed.

[著書・訳書]

1. 富永貴志 「収縮胞--リズムカルに動く細胞のポンプ」, 動物の「動き」の秘密にせまる:運動系の比較生物学 (古村健二郎編) 動物の多様な生き方 pp 38-60 共立出版社 (2009)

[邦文総説・解説等]

1. 富永貴志 富永洋子(2011)「実践!膜電位感受性色素による神経回路解」生物物理 Tominaga T and Tominaga Y. Practice for the optical recording method of neuronal circuit analysis. *Scibutsu Butsuri* 51(2), 092-095.
2. 石田正樹, 富永貴志(2006). 「ゾウリムシの収縮胞複合体」日本原生動物学会誌, 39: 157-172

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

[学会発表]

1. Y. TOMINAGA, K. IGARASHI, M. I. OTSUKA, Y. FURUKAWA, J. KANNO, K. TANEMURA, T. TOMINAGA Effect of maternal bisphenol A exposure on network excitability in mouse hippocampal slices assessed by voltage-sensitive dye imaging. 507.14/H12

Neuroscience Meeting Planner. Washington DC, Society for Neuroscience, 2014

2. 富永 貴志1,富永 洋子1,五十嵐 勝秀2,3,大塚 まき2,3,古川 佑介2,菅野 純2,種村 健太郎4 「膜電位感受性色素イメージングによる胎生期ビスフェノール A 暴露による海馬神経回路興奮性変化の検出」 O3-I-4-1 Neuro2014 第37回日本神経科学大会 パシフィコ横浜 (口頭発表)
3. 古村 弘1,2,須貝 外喜夫2,富永 貴志3,富永 洋子3,長谷川 敬展1,姚 陳娟1,赤松 徹也1,加藤 伸郎2 「ラット大脳新皮質損傷後の振動性信号の皮質内伝播様式」 P3-342 Neuro2014 第37回日本神経科学大会 パシフィコ横浜

特許

1. Tominaga T, Ichikawa M (2002) Experimental apparatus for sliced specimen of biological tissue and specimen holder US 6,448,063 B2 US patent
2. 富永貴志, 山口整 (1999) 生体試料観察装置. 特許 3405252 号、特許公開 2000-235147 特許平 11-037739 号、日本.
3. 富永貴志, 市川道教 (1999) 生体組織スライス標本用実験装置および標本保持具. 特許 3405301 号、特許平 11-359966 号、日本.

社会貢献

- 1) 出張講義 CBI (Content-based Illustration) 高松第一高等学校 “biological membrane” 2014年7月9日
- 2) 出張講義 CBI (Content-based Illustration) 高松第一高等学校 “brain” 2014年7月16日
- 3) 論文査読:Journal of Neuroscience Methods, Frontiers of Cellular Neuroscience 等
- 4) Reviewing Editor Frontiers in Cellular Neural Circuit (2014: IF4.2)
- 5) 国立大学法人徳島大学歯学部 委嘱 講師 生理学
- 6) 沖縄科学技術大学院大学(OIST) 招待講演 「Optical assay of neuronal circuit dynamics with voltage-sensitive dye imaging (VSDI)」 2015/02/04

管理・運営に係ること

教務委員会委員、評価 FD 委員会委員、CBT 実施委員会委員、ネットワーク委員会長

その他、新聞報道等

Nature Publishing グループの Frontiers in Cellular Neuroscience (Impact Factor 4.2)の Reviewing Editor として Editorial Board に参加している。2014年9月10日より



研究分野

患者様に役立つ製剤開発と評価に関する研究

Design, Manufacturing and Evaluation of Novel Pharmaceutical Preparations for Patients

教員

教授 徳村忠 着任年月日：2013年4月1日
最終学歴：香川大学大学院修士課程修了。薬学博士
前職：国際医療福祉大学 薬学部准教授

講師 栗田拓朗 着任年月日：2006年11月01日
最終学歴：2004年03月静岡県立大学大学院博士課程修了。博士（薬学）

研究の概要

研究活動は、研究の理念を作成しこれをもとに研究テーマを選択している。以下に研究テーマの概要と成果について記載する。

(1) フルチカゾンプロピオン酸エステルの大腸炎症性疾患用製剤の開発

大腸炎症性疾患の代表的なものとして、潰瘍性大腸炎とクローン病がある。抗炎症剤としてステロイド剤が経口投与されることが多いが、副作用の問題は回避できていない。気管支喘息においても同様の副作用の問題があったが、第二世代ステロイド剤の吸入により大幅に改善されている。本テーマは、第二世代ステロイド剤であるフルチカゾンプロピオン酸エステルに着目し、大腸炎症性疾患に対する管腔側から作用する製剤を開発することが目的である。

製剤設計では、フルチカゾンプロピオン酸エステルの物理化学的性質を正確に把握する必要がある。本化合物については情報が少なく測定を行ってきた。また、本化合物のアルカリ性分解物の化学構造を生薬・天然物化学講座の協力により明らかとした。本年度は、フルチカゾンプロピオン酸エステルの物理化学的性質と溶解性改善に関する論文発表を行った。さらに注腸剤開発に向けての基礎的データの取得を開始した。

テーマ担当者：徳村、栗田、卒論生
共同研究先等：生薬・天然物化学講座

(2) 口腔内速崩壊錠の崩壊過程における薬物と不溶性添加剤間の吸着現象の有無とその製剤の味や薬物放出への影響

アムロジピンベシル酸塩の製剤設計において、コーンスターチの量によって速崩壊錠の味が変わるとの情報があり、この現象は賦形剤との吸着で説明できると考え研究に着手した。アムロジピンベシル酸塩および速崩壊錠が市販されている化合物について、崩壊過程における薬物と不溶性添加剤間の吸着現象の有無とその製剤の味や薬物放出への影響について検討し、アムロジピンベシル酸塩含有口腔内速崩壊錠からの初期溶出時の吸着の影響を評価する装置を考案し、その評価を試みてきた。本年度は、アムロジピンベシル酸塩と同様に吸着

現象を示す薬物の探査と装置の改良を行った。

テーマ担当者：徳村、栗田、卒論生
共同研究先等：A社よりの委託研究

(3) 簡易懸濁法の製剤からの薬物溶出に与える影響

臨床現場において、経管投与のため経口固形製剤を簡易懸濁して投与することはよく行われている。この時事前に検討されていることは、管を通して投与が可能かどうかであって、簡易懸濁をすることによる製剤の溶出の変化は考慮されていない。そこで本テーマの目的は、先発品と後発品を同様に簡易懸濁として、溶出試験を行い、通常の投与と比較して生物学的利用能が変化する可能性があるかどうかを検討することである。

本年は、アムロジピンベシル酸塩製剤に加えエナラプリルマレイン酸塩製剤について溶出試験を行った。

テーマ担当者：徳村、栗田、卒論生
共同研究先等：A社よりの委託研究

(4) 調剤で使用される機械に対する洗浄バリデーション方法の確立と実施データの提供

調剤に使用される機械、例えば分包機では、1回使用すれば一部の粉体は機械に残ると考えられる。このため各薬局では、分包機の清掃方法を決めて実行しているはずである。製薬企業の製造ラインでは、使用する機器、器具についての洗浄バリデーションを行いその洗浄方法が妥当であることを検証し文書化している。そこで、本テーマの目的は、調剤で使用する機器について、洗浄バリデーションの考え方を導入し、実際にバリデーションの実施例を示すことによって、調剤に使用される機械の洗浄が適切に行われていることを示すことにある。

本年は、モデル製剤としてテオフィリン製剤を選択し、製剤の分包後の分包機の残留薬物量を減少させる目的で使用される、乳糖と炭酸水素ナトリウムの効果について検討した。

テーマ担当者：徳村、栗田、卒論生
共同研究先等：医療薬学講座

(5) エバスチンの水溶液中の安定性とシクロデキストリンによる安定化

エバスチンは賦形剤への吸着を検討する過程で、酸性溶液中で分解することを確認した。エバスチンの酸性溶液中での分解については一応報告されているものの速度論的な解析は行われていなかった。また、溶解性改善のためのシクロデキストリン(CD)による包接化についての報告はあるものの、CDによる安定化の報告はなされていなかった。そこでエバスチンの酸性溶液中の安定性に与えるCDの効果について検討した。また、CD自体の酸性溶液中の安定性についても検討を

行っている。

テーマ担当者：徳村、栗田、卒論生

共同研究先等：なし

(6) 難溶性化合物に対する製剤技術の向上に向けた検討

本講座で、クルクミンに関する研究は委託研究として実施され、これまでに多くのノウハウが蓄積されている。クルクミンは難溶性化合物であるので、難溶性薬物に対する製剤技術の向上に向けた研究材料として、さらなる研究を実施する。

具体的には、build-up 法（造粒法）あるいは break-down 法（粉碎法）によるナノ（あるいはサブミクロン）クルクミン粒子の創出と、水中における安定的な懸濁性の実現を目指す。

テーマ担当者：徳村、栗田、卒論生

共同研究先等：なし

amount of antibiotics in stomach based on the data of dissolution studies-. J Basic Clinical Pharmacy 001, 231-237.

【著書・訳書】

1. 徳村忠一(2014) 共著 改訂版「わかりやすい薬剤学計算問題の解き方[物理薬剤学・製剤学]」（寺田勝英・高山幸三 編集）ネオメディカル, pp.59-66
2. 徳村忠一(2012) 共著 改訂5版 「製剤化のサイエンス」（寺田勝英・高山幸三 編集）ネオメディカル, pp.207-221
3. 同上(2013) 改訂6版, pp.223-237

【邦文総説・解説等】

1. 栗田拓朗、牧野悠治 (2010) 「医療ニーズをふまえたマイクロノードルの製剤設計」Pharm stage, 2010(109), 15-19.

外部誌上発表 (2010年~2015年3月)

【原著論文】

2014

1. Tokumura, T., Isaka, H., Kanou, M., Miyazaki, E., Kaneko, N., Kurita, T., (2015). An inclusion complex of fluticasone propionate with γ -cyclodextrin in aqueous solution and in a solid state. J. Drug Del. Sci. Tech. 26, 24-27.
2. Tokumura, T., Kanou, M., Miyazaki, E., Kaneko, N., Isaka, H. (2014). Degradation rate of fluticasone propionate in an alkaline solution of 0.1N NaOH : methanol = 1 : 1. Int. Res. J. Pharm. App. Sci., 4(5), 1-3.
3. Tokumura, T., Miyazaki, E., Isaka, H., Kaneko, N., Kanou, M., (2014). Solubility of fluticasone propionate in aqueous solutions measured by a method avoiding its adsorption to experimental tools. Int. Res. J. App. Sci., 4(4), 19-24.

2013

1. Kurita, T., Makino, Y. (2013). Novel curcumin oral delivery systems. Anticancer Res 33, 2807-2821.

2012

1. Kubodera, M., Tokumura, T., and Machida, Y., (2012). Determination of metronidazole in a rat stomach by HPLC for obtaining basic data of eradication therapy of *Helicobacter pylori*. J Pharmaceutical Analysis 2, 378-381.
2. Tokumura, T., Nagaoka, M., and Machida, Y., (2012). Effect of doses and dosage forms on the bioavailability of amoxicillin in non-fasted rats. J Drug Del Sci Tech 22, 568-570.

2011

4. Tokumura, T., Nagaoka, M., and Machida, Y., (2011). Effect of doses and dosage forms on the gastro-intestinal absorption of amoxicillin in rats. J Drug Del Sci Tech 21, 237-239.

2010

1. Hidaka, S., Tokumura, T., Tomono, K., Suzuki, T., Ueda, H., Nagai, T., Nagaoka, M., Nakane, R., and Machida, Y., (2010). Effect of β -cyclodextrin on the degradation rate of amoxicillin in acidic solution. Yakugaku Zasshi 130, 889-893.
2. Kamiya, S., Kurita, T., Miyagishima, A., Itai, S. and Arakawa, M. (2010). Physical properties of griseofulvin-lipid nanoparticles in suspension and their novel interaction mechanism with saccharide during freeze-drying. Eur. J. Pharm. Biopharm. 74(3), 461-466.
3. Kubodera, M., Tokumura, T. and Machida, Y. (2010). Are the optimum pharmaceutical preparations used for the second-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in Japan? -A discussion from a simulation for the

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

1. 松元和樹、栗田拓朗、徳村忠一 (2015). ドネペジル塩酸塩のコンスターチ及び結晶セルロースへの吸着. 日本薬学会第135年会, 3月 神戸.
2. 綾野将司、栗田拓朗、徳村忠一ほか (2015). 簡易懸濁法が錠剤の溶出性に与える影響について. 日本薬学会第135年会, 3月 神戸.
3. 宮城佳紀、栗田拓朗、徳村忠一ほか (2015). 自動分割分包機の洗浄バリデーションに関する検討: テオドールDS20%分包時のテオフィリン残留量の測定と2種類の乳糖の洗浄効果. 日本薬学会第135年会, 3月 神戸.
4. 松山盛上、栗田拓朗、徳村忠一 (2015). 蒸発光散乱検出器を装着したHPLCによる水溶液中のシクロデキストリン類の安定性評価:pHと温度の影響. 日本薬学会第135年会, 3月 神戸.
5. 跡部一孝、栗田拓朗ほか (2015). ドキソルピシン・クルクミン封入リポソームによる抗腫瘍効果の検討. 日本薬学会第135年会, 3月 神戸.
6. 徳村忠一、栗田拓朗、ほか (2014). フルチカゾンプロピオン酸エステルアルカリ溶液中の分解速度と分解物. 日本薬学会第29年会, 5月 大宮.
7. 原田志保、栗田拓朗、徳村忠一ほか (2014). フルチカゾンプロピオン酸エステルアルカリ溶液中分解物の化学構造. 日本薬学会第134年会, 3月 熊本.
8. 松浦優里、栗田拓朗、徳村忠一 (2014). 貧溶媒添加法による新規なクルクミン nano-suspension の調製とその粒子径特性. 日本薬学会第134年会, 3月 熊本.
9. 三好康平、栗田拓朗、徳村忠一 (2014). 口腔内崩壊錠として上市されている薬物のコンスターチと結晶セルロースへの吸着. 日本薬学会第134年会, 3月 熊本.
10. 渡邊尚希、栗田拓朗、徳村忠一 (2014). アムロジピンベシル酸塩口腔内崩壊錠の崩壊過程における賦形剤との吸着と溶出への影響. 日本薬学会第134年会, 3月 熊本.
11. 西尾香子、栗田拓朗、中妻章、横田ひとみ、二宮昌樹、徳村忠一 (2014). 自動分包機の洗浄バリデーションに



に関する検討: テオドール DS20%分包時のテオフィリン
残留量の測定. 日本薬学会第134年会, 3月 熊本.

12. 佐藤拓洋、栗田拓朗、徳村忠一ほか (2014). 簡易懸濁法
が口腔内崩壊錠及び速崩壊錠の溶出性に与える影響に
ついて. 日本薬学会第134年会, 3月 熊本.

13. 牧野悠治、栗田拓朗 (2014). クルクミンの経口吸収促進
方法. 日本薬学会第134年会, 3月 熊本.

特許

1. 牧野悠治、栗田拓朗、他「櫛状の治具による剣山型マイクロニードルの塗布方法」(特願 2010-241375)
2. 牧野悠治、栗田拓朗、他「溝付ベルトによる剣山型マイクロニードルの塗布法」(特願 2010-242376)
3. 牧野悠治、栗田拓朗、他「剣山型マイクロニードルの薬物担持法」(特願 2010-308962)
4. 牧野悠治、栗田拓朗、他「薬剤担持用治具とそれに用いたマイクロニードルへの薬剤塗布方法」(PCTJP2010/00)

<h4>その他、新聞報道等</h4>

該当事項なし



研究分野

創薬と薬物の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムの解明

Integrated study on pharmacokinetics and pharmacodynamics

教員

教授 加藤 善久 着任年月日：2006年9月1日
 最終学歴：1983年3月静岡薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了。博士（薬学）、薬剤師
 （財）日本薬剤師研修センター認定薬剤師
 静岡県立大学薬学部客員教授
 元職：静岡県立大学薬学部医療薬学大講座薬物動態学分野、同大学院薬学研究科機構薬剤学講座・講師

講師 榊原 紀和 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：2005年3月京都大学大学院農学研究科博士後期課程修了。博士（農学）、薬剤師
 元職：京都大学生存圏研究所・教務補佐員

助教 跡部 一孝 着任年月日：2007年4月1日
 最終学歴：2007年3月徳島大学大学院薬科学教育部博士後期課程修了。博士（薬学）、薬剤師

研究の概要

主な研究テーマ

1. 薬物の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムの解明に関する研究
2. 薬物の甲状腺ホルモン攪乱作用機構の解明に向けた統合的研究：ヒトへの応用
3. LC/MS/MSによるヒト組織中の臭素化難燃剤及び関連物質の高感度定量法に関する研究
4. 低分子型血管新生促進剤、COA-CIの医薬品を指向した基盤研究
5. 抗癌剤封入りポソームによる癌の治療に関する研究

A. はじめに

薬物動態学講座は、創薬と医薬品の適正使用を目指して、薬の吸収、分布、代謝、排泄（体内動態）と薬効および副作用の発現に至る現象を科学的根拠に基づいて明らかにする研究に取り組んでいる。医薬品の合成、医薬品や化学物質の体内動態の解析、動態-薬効・副作用の解析手法を構築し、体内動態への影響要因を解明し、個別化医療の推進、副作用の発現防止に貢献したいと考えている。さらに、それらの研究を通して医療と健康における薬物の体内動態の重要性を理解し、薬物療法や副作用の予防に貢献できる薬剤師を養成することを責務と考えている。

B. 薬物の甲状腺ホルモン攪乱作用機構の解明に向けた統合

的研究：ヒトへの応用（加藤善久）

B-1. 研究の背景と達成目標

Polychlorinated biphenyl (PCB)による血中サイロキシン(T₄)濃度の低下は、T₄の肝臓への移行量の増加に起因しているという仮説を証明するため、本研究を行った。

B-2. 研究成果の概要

3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (CB77)によるC57BL/6系マウス及びDBA/2系マウスの血清中T₄濃度の低下は、主として肝臓へのT₄の蓄積によって起こり、胆汁中へのT₄のグルクロン酸抱合体の排泄や肝肥大も一部関与していることが示された。

B-3. 外部資金導入実績

1. 加藤善久（代表個人）：PCBの甲状腺ホルモン濃度低下作用発現に関する新規メカニズムの実体解明。平成26～28年度 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金（基盤研究(C)））

C. ESI-LC/MS/MSによる母乳中臭素系難燃剤の同時定量法の確立とそれらの濃度（加藤善久）

C-1. 研究の背景と達成目標

近年、イギリス、スウェーデン、スペイン、ノルウェーなどでは、ヒト母乳中から臭素化難燃剤であるhexabromocyclododecane (HBCD)が検出されている。しかし、日本人の母乳中HBCD濃度は十分に調べられていない。そこで、日本人の母乳中HBCD濃度を調査するために、ESI-LC/MS/MSを用いてヒト母乳中HBCD濃度の高感度定量法の確立を試みた。さらに、ESI-LC/MS/MS法を用いて、日本、韓国、中国におけるヒト母乳中HBCD濃度を定量し比較した。

C-2. 研究成果の概要

ESI-LC/MS/MSによる母乳中 α -、 β -、 γ -HBCD、tetrabromobisphenol A (TBBPA)及びtribromophenol (TBP)の高感度で選択的な同時定量法を確立した。その定量法を用いて母乳中の5種の難燃剤を測定したところ、日本人における β -、 γ -HBCD及びTBPの母乳中濃度は、韓国、中国人の濃度と類似していた。一方、 α -HBCDの母乳中濃度は日本人で高値を示し、TBBPAの母乳中濃度は韓国人で高値を示した。さらに、出産回数別による母乳中及び食事からの5種類の臭素化難燃剤の濃度についても検討した。

D. 低分子型血管新生促進剤、COA-CIの医薬品を指向した基盤研究（榊原紀和、加藤善久）

D-1. 研究の達成目標、その意義・背景

現在用いられている血管新生促進剤は、生体由来の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)や繊維芽細胞成長因子(FGF)といった

創薬と薬物の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムの解明

高分子糖タンパク質である。これらは糖尿病患者における慢性閉塞性動脈硬化症やパージャーカー病といった、血流不足のために生じる様々な症状を治療するために必須であるが、化学的あるいは生物学的に不安定であり、これら VEGF や FGF といった生体由来の増殖因子以外に促進剤がほとんど知られていないために、現在も臨床応用は極めて少ないままであった。

ところが近年、本学部薬学科学講座の丸山徳見教授らは新規に合成した核酸類似体 COA-CI (2 クロロ炭素環オキセタノシン A) に強力な血管新生促進作用があることを明らかにした。COA-CI は、化学的に非常に安定で、そのプリン骨格の 2 位にクロロ基、9 位に炭素から成る 4 員環が結合したユニークな構造をしており、低分子化合物 (分子量 284) としては唯一、血管新生促進作用を示す物質である。しかしながら基礎研究の段階において未解明な問題が残されており、また臨床応用への展開に関しても検討することが多い。

本研究は COA-CI のまだ解明されていない基礎研究を完成させ、COA-CI およびその類縁体を利用した血管新生関連治療薬への臨床応用に展開するための基礎研究を行う。

本年度の具体的な研究達成目標は、以下の 2 点である。

- 1) COA-CI の構造異性体を化学合成し、その血管新生促進作用に対する構造活性相関を評価する。
- 2) COA-CI へ各種官能基を導入することにより、血管新生促進作用をさらに向上させる。

D-2. 目標達成状況

上記の目標 1) および 2) に関して、1) に関しては達成された。今後、2) に関しても検討してゆきたい。

D-3. 研究成果の概要と自己評価

我々は COA-CI の構造異性体を化学合成し、その血管新生促進作用に対する構造活性相関を評価した。その結果、COA-CI に匹敵する血管新生促進作用を有する COA-CI 構造異性体を見出した (未発表データ)。今後、さらに高活性で H₂O かつ低毒性な COA-CI 異性体を創製してゆきたい。

D-4. 今後の課題

COA-CI の血管新生促進活性の詳細な作用機序は、未だ詳細には解明されていない。そこで COA-CI へ各種官能基を導入し、その活性を評価することにより、作用機序の解明の糸口を見い出してゆきたい。

D-5. 外部資金導入実績

1. 榑原紀和 (代表個人) : 低分子型血管新生促進剤・2 クロロ炭素環オキセタノシン A の医薬品を指向した基礎研究
平成 24~27 年度 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金 (若手研究(B)))

D-6. 内部・外部との共同研究

学内) 医薬化学講座 丸山徳見教授、物理化学講座 岸本泰司准教授

学外) 香川大学医学部薬物生体情報学講座 塚本郁子准教授、香川大学医学部自律機能生理学講座 五十嵐淳介准教授

E. ドキソルピシン-クルクミン封入リボソームによるガン治療に関する研究 (跡部一孝、加藤善久)

E-1. 研究の達成目標、その意義・背景

ガンを治療するためには、ガン細胞の増殖を抑制するだけでなく、新生血管形成や治療によって起こりえるガン細胞の耐性獲得を阻害することが必要である。現在市販されている抗ガン剤封入リボソーム製剤は、ガン細胞の増殖を抑制する効果は高いが新生血管形成を抑制することは難しく、ガンを完治させるまでには至っていない。

クルクミンは古くから抗炎症作用や抗酸化作用を持つことから民間療法薬として使用されていたが、近年の研究によってガン新生血管形成を抑制する効果を持つことが報告されてきている。しかし、クルクミンは難水溶性の薬物であるため水にほとんど溶けず、また生体内に経口投与した際もほとんどが吸収されないため、そのままでは抗腫瘍効果など期待することができない。

そこで従来のリボソーム製剤にクルクミンを追加で封入することでガン細胞だけでなく、新生血管形成をも抑制できるリボソームが調製できると考え、ドキソルピシンとクルクミンを封入したリボソームを用いて検討を行っている。

E-2. 目標達成状況

本研究の達成目標は、以下の 2 点である。

1) ドキソルピシンとクルクミンを封入したリボソームを用いて、ガン細胞と新生血管内皮細胞への効果を *in vitro* 実験系を用いて評価する。

2) ドキソルピシンとクルクミンを封入したリボソームを用いて、*in vivo* での抗腫瘍効果と新生血管阻害効果について評価する。

上記目標のうち、1) に関しては、ガン細胞と新生血管内皮細胞を用いて、細胞増殖の抑制や細胞の浸潤・転移の阻害効果を持つことを明らかとした。

E-3. 研究成果の概要と自己評価

我々はドキソルピシン-クルクミンを封入したリボソームを調製し、マウス肺ガン細胞を用いて *in vitro* 実験、*in vivo* 実験で評価した。その結果、ドキソルピシン-クルクミンを封入したリボソームは、マウス肺ガン細胞の増殖を抑制 (*in vitro* 実験) し、さらに担ガンマウスモデルを用いた実験においてもドキソルピシンのみを封入したリボソームよりも強い抗腫瘍効果が認められた。今後 *in vivo* 実験での効果の差について検討を行っていく予定である。

E-4. 今後の課題

クルクミンはガン細胞への新生血管阻害効果だけではなく、薬剤耐性ガン細胞上の MRP 関連タンパク質を阻害することがわかっている。そこで薬剤耐性細胞へも本リボソームが効果が発揮するのかについて検討していきたい。

外部誌上発表 (2010 年~2015 年 3 月)

[原著論文]

2015

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Kimura, O., and Koga, N. (2015). Distribution and excretion of 2,2',3,4',5,5',6-hcptachlorobiphenyl (CB187) and its



- metabolites in rats and guinea pigs. *Chemosphere*, 118, 5-11.
2. Sakakibara, N., Baba, M., Okamoto, M., Toyama, M., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Irie, K., Kato, Y., Maruyama, T. (2015). Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-aromatic methyl-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil and *N*-3,5-dimethylbenzyl-substituted urea derivatives. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 24, 3-18.
 3. Endo, T., Kimura, O., Ogasawara, H., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., and Haraguchi, K. (2015). Mercury, cadmium, zinc and copper concentrations and stable isotope ratios of carbon and nitrogen in tiger sharks (*Galeocerdo cuvier*) culled off Ishigaki Island, Japan. *Ecol. Indic.*, 55, 86-93.
- 2014**
1. Kato, Y., Haraguchi, K., Onishi, M., Ikushiro, S., Endo, T., Ohta, C., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2014). 3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl-mediated decrease of serum thyroxine level in C57BL/6 and DBA/2 mice occurs mainly through enhanced accumulation of thyroxine in the liver. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 504-509.
 2. Kimura, O., Ohta, C., Koga, N., Haraguchi, K., Kato, Y., and Endo, T. (2014). Carrier-mediated uptake of nobiletin, a citrus polymethoxyflavonoid, in human intestinal Caco-2 cells. *Food Chemistry*, 154, 145-150.
 3. Fujii, Y., Nishimura, E., Kato, Y., Harada, K.H., Koizumi, A., and Haraguchi, K. (2014). Dietary exposure to phenolic and methoxylated organohalogen contaminants in relation to their concentrations in breast milk and serum in Japan. *Environ. Int.*, 63, 19-25.
 4. Matsubara, F., Sagara, Y., Kato, Y., Harada, K., Koizumi, A., and Haraguchi, K. (2014). Detection of antibodies to human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in breast milk from East Asian women. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 311-314.
 5. Kimura, O., Haraguchi, K., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., and Endo, T. (2014). Uptake of aristolochic acid I into Caco-2 cells by the monocarboxylic acid transporters. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 1475-1479.
 6. Igarashi, J., Hashimoto, T., Kubota, Y., Shoji, K., Maruyama, T., Sakakibara, N., Takuwa, Y., Ujihara, Y., Katanosaka, Y., Mohri, S., Naruse, K., Yamashita, T., Okamoto, R., Hirano, K., Kasaka, H., Takata, M., Konishi, R., Tsukamoto, I. (2014). Involvement of S1P1 receptor pathway in angiogenic effects of a novel adenosine-like nucleic acid analog COA-CI in cultured human vascular endothelial cells. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2, e00068.
- 2013**
1. Kato, Y., Onishi, M., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Ohta, C., Koga, N., Endo, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2013). A possible mechanism for 2,3',4,4',5'-pentachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 36, 1594-1601. (Highlighted paper selected by Editor-in-Chiefに選定された)
 2. Hidaka, N., Suemaru, K., Kato, Y., and Araki, H. (2013). Involvement of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors in working memory impairment induced by repeated electroconvulsive seizures in rats. *Epilepsy Research*, 104, 181-185.
 3. Endo, T., Hisamichi, Y., Kimura, O., Ogasawara, H., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., and Haraguchi, K. (2013). Levels of mercury in muscle and liver of star-spotted dogfish (*Mustelus manazo*) from the northern region of Japan: A comparison with spiny dogfish (*Squalus acanthias*). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 64, 467-474.
 4. Sakakibara, N., Hamasaki, T., Baba, M., Demizu, Y., Kurihara, M., Irie, K., Iwai, M., Asada, E., Kato, Y., and Maruyama, T. (2013). Synthesis and evaluation of novel 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil analogs as potential anti-HIV-1 agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 5900-5906.
 5. Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Isono, Y., Takata, M., Konishi, R., Kato, Y., and Maruyama, T. (2013). A new method for synthesis and angiogenic evaluation of leteprinim potassium and its novel analogs. *Heterocycles*, 87, 2369-2384.
 6. Umezawa, T., Ragamustari, S.K., Nakatsubo, T., Wada, S., Li, L., Yamamura, M., Sakakibara, N., Hattori, T., Suzuki, S., and Chiang, V.L. (2013). A lignan *O*-methyltransferase catalyzing the regioselective methylation of matairesinol in *Carthamus tinctorius*. *Plant Biotechnology*, 30, 97-109.
 7. Okabe, N., Nakamura, E., Himi, N., Narita, K., Tsukamoto, I., Maruyama, T., Sakakibara, N., Nakamura, T., Itano, T., and Miyamoto, O. (2013). Delayed administration of the nucleic acid analog 2Cl-C.OXT-A attenuates brain damage and enhances functional recovery after ischemic stroke. *Brain Research*, 1506, 115-131.
 8. 太田千穂、原口浩一、加藤善久、遠藤哲也、古賀信幸. (2013) : 2,2',3,4',5,5'-六塩素化ビフェニル (CB146) の *in vivo* 代謝の動物種差. 福岡医学雑誌, 104, 161-169.
- 2012**
1. Kato, Y., Tamaki, S., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Sekimoto, M., Ohta, C., Endo, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2012). Comparative study on 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level between C57BL/6 and its transthyretin-deficient mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 263, 323-329.
 2. Kato, Y., Okada, S., Atobe, K., Endo, T., and Haraguchi, K. (2012). Selective determination of mono- and dihydroxylated analogs of polybrominated diphenyl ethers in marine sponges by liquid-chromatography tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.*, 404, 197-206.
 3. Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Tsurura, T., Takata, M., Konishi, R., and Maruyama, T. (2012). Novel synthesis of carbocyclic oxetanocin analogs (2-alkoxy-C.OXT-A) and their tube formation activities of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). *Heterocycles*, 85, 1105-1116.
 4. Ordonez, P., Hamasaki, T., Isono, Y., Sakakibara, N., Ikejiri, M., Maruyama, T., and Baba, M. (2012). Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity of novel 6-substituted 1-benzyl-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives. *Antimicrob Agents Chemother.*, 56, 2581-2589.
 5. Sakakibara, N., Kakoh, A., and Maruyama, T. (2012). First synthesis of [6- ^{15}N]-cladribine using ribonucleoside as a starting material. *Heterocycles*, 85, 171-182.
- 2011**
1. Kato, Y., Onishi, M., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Ohta, C., Koga, N., Endo, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2011). A possible mechanism for 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 254, 48-55.
 2. Misaka, S., Kurosawa, S., Uchida, S., Yoshida, A., Kato, Y., Kagawa, Y., and Yamada, S. (2011). Evaluation of the pharmacokinetic interaction of midazolam with ursodeoxycholic acid, ketoconazole and dexamethasone by brain benzodiazepine receptor occupancy. *J Pharm Pharmacol* 63, 58-64.
 3. Koga, N., Ohta, C., Kato, Y., Haraguchi, K., Endo, T., Ogawa, K., Ohta, H., and Yano, M. (2011). *In vitro* metabolism of nobiletin, a polymethoxy-flavonoid, by human liver microsomes and cytochrome P450. *Xenobiotica* 41, 927-933.
 4. Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., and Endo, T. (2011). Marine sponge: a potential source for methoxylated polybrominated diphenyl ethers in the Asia-Pacific food web. *J Agric Food Chem* 59, 13102-13109.
 5. 太田千穂、原口浩一、加藤善久、遠藤哲也、古賀信幸 (2011). 「2,2',3,4,4',5'-六塩素化ビフェニル (CB138) の モルモット

創薬と薬物の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムの解明

トにおける *in vivo* 代謝」福岡医学雑誌 **102**: 167-174.

6. Sakakibara, N., Komatsu, M., and Maruyama, T. (2011). One-pot synthesis of 2-nitrooxyalkoxylated inosine analogs using cyclic ether and isoamyl nitrite. *Heterocycles*, **83**, 2865-2872.
7. Sakakibara, N., Tsuruta, T., Komatsu, M., Iwai, M., and Maruyama, T. (2011). A new method for synthesis of 2-alkoxyadenosine analogs. *Heterocycles*, **83**, 2299-2311.
8. Isono, Y., Sakakibara, N., Ordonez, P., Hamasaki, T., Baba, M., Ikejiri, M., and Maruyama, T. (2011). Synthesis of 1-benzyl-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives with potential anti-HIV activity. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, **22**, 57-65.
9. Yamamura, M., Wada S., Sakakibara, N., Nakatsubo, T., Suzuki, S., Hattori, T., Takeda, M., Sakurai, N., Suzuki, H., Shibata, D., and Umezawa, T. (2011). Occurrence of guaiacyl/*p*-hydroxyphenyl lignin in *Arabidopsis thaliana* T87 cells. *Plant Biotechnology*, **28**, 1-8.

2010

1. Kato, Y., Haraguchi, K., Kubota, M., Seto, Y., Okura, T., Ikushiro, S., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2010). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by a 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-like polychlorinated biphenyl congener, 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl in mice. *Drug Metab Dispos* **38**, 150-156.
2. Kato, Y., Haraguchi, K., Ito, Y., Fujii, A., Yamazaki, T., Endo, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2010). Polychlorinated biphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in rodents. *Drug Metab Dispos* **38**, 697-704.
3. Kato, Y., Suzuki, H., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Ito, Y., Uchida, S., Yamada S., and Degawa, M. (2010). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by phenobarbital in rodents. *Toxicol Appl Pharmacol* **249**, 238-246.
4. Ito, Y., Harada, T., Fushimi, K., Kagawa, Y., Oka, H., Nakazawa, H., Homma, R., Kato, Y., and Yamada, S. (2010). Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of acetylcholinesterase inhibition by distigmine bromide in rats. *Drug Metab Pharmacokinet* **25**, 254-261.
5. Tsukamoto, I., Sakakibara, N., Maruyama, T., Igarashi, J., Kosaka, H., Kubota, Y., Tokuda, M., Ashino, H., Hattori, K., Tanaka, S., Kawata, M. and Konishi, R. (2010). A novel nucleic acid analogue shows strong angiogenic activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **399**, 699-704.
6. Suzuki, S., Sakakibara, N., Li, L., Umezawa, T. and Chiang, V., L. (2010). Profiling of phenylpropanoid monomers in developing xylem tissue of transgenic aspen (*Populus tremuloides*). *Journal of Wood Science*, **56**, 71-76.

[邦文総説・解説等]

1. 榊原紀和, 丸山徳見, 加藤善久 (2013). 「血管新生促進作用および抗 HIV-1 作用を有する新規核酸類縁体の創製」香川県薬剤師会誌 *かがやく*, **150**: 68-70.
2. 太田千穂, 加藤善久, 原口浩一, 遠藤哲也, 古賀信幸(2013). 「ラットおよびモルモットの小腸と腎におけるノビレチンの代謝」中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要, **45**: 141-149.
3. 太田千穂, 原口浩一, 遠藤哲也, 加藤善久, 松原 大, 古賀信幸 (2012). 「海洋生物由来の 2,4,6-tribromoanisole の動物肝ミクロゾームによる代謝とその関連化合物の抗酸化活性」中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要, **44**: 215-223.
4. 太田千穂, 森岡樹子, 加藤善久, 原口浩一, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2011). 「フェニルプロパノイド類とフラボノイ

ド類の抗酸化作用と α -グルコシダーゼ阻害作用: 構造活性相関について」中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要, **43**: 243-249.

5. 加藤善久 (2011). 「はじめまして」香川県薬剤師会誌, **143**: 48-49.
6. 加藤善久 (2010). 「薬物の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムの解明を目指して」薬剤学, **70**: 303-308.
7. 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2010). 「2,3',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl (CB120) とその予想代謝物の合成」中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要, **42**: 333-338.

[プロシーディング]

2014

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2014). The participation of rat CYP3A enzymes in the metabolism of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101). *Organohalogen Compds* **76**, 466-469.

2013

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Kimura, O., and Koga, N. (2013). *In vitro* metabolism of 2,2',4,4',5-pentachlorobiphenyl (CB99) by rat and guinea pig liver microsomes. *Organohalogen Compds* **75**, 587-590.

2012

1. Kato, Y., Tamaki, S., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Sekimoto, M., Ohta, C., Endo, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2012). 2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl-mediated inhibition of a serum T₄-transthyretin complex formation is one of causes for the PCB-induced changes in the serum and hepatic T₄ levels in mice. *Organohalogen Compds* **74**, 1377-1380.
2. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2012). Involvement of rat CYP3A enzymes in the metabolism of 2,2',3,4',5,6-hexachlorobiphenyl (CB149). *Organohalogen Compds* **74**, 1475-1478.

2011

1. Kato, Y., Haraguchi, K., Onishi, M., Ikushiro, S., Ohta, C., Koga, N., Endo, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2011). 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. *Organohalogen Compds* **73**, 726-729.
2. Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., and Endo, T. (2011). A Potential source for hydroxylated and methoxylated analogs of brominated diphenyl ethers in the Asia-Pacific food web. *Organohalogen Compds* **73**, 182-185.
3. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2011). Metabolism of 2,3',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB120) by liver microsomes of rats and guinea pigs. *Organohalogen Compds* **73**, 2251-2254.

2010

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Matsubara F., and Koga, N. (2010). Species difference in the *in vitro* metabolism of 2,2',3,4,4',5,5'-heptachlorobiphenyl (CB180). *Organohalogen Compds* **72**, 1796-1799.

[研究報告書]

1. 加藤善久 (代表個人), 「PCB によるヒト甲状腺ホルモン攪乱作用発現メカニズムの解明を目指した包括的研究」平成 25 年度 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金 (基盤研究(C))) 実施状況報告書, pp.1-8.
2. 加藤善久 (代表個人), 「PCB によるヒト甲状腺ホルモン攪乱作用発現メカニズムの解明を目指した包括的研究」平成 24 年度 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金



- 助成金(基盤研究(C))実施状況報告書, pp.1-7.
- 加藤善久(代表個人), 「PCBによるヒト甲状腺ホルモン攪乱作用発現メカニズムの解明を口指した包括的研究」平成23年度科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金(基盤研究(C))実施状況報告書, pp.1-7.
 - 加藤善久(代表個人), 「PCBの甲状腺ホルモン攪乱作用機構の解明に向けた統合的研究: ヒトへの応用」平成20年度~平成22年度科学研究費補助金(基盤研究(C))研究実績報告書, pp.1-6.
 - 加藤善久(代表個人), 「PCBの甲状腺ホルモン攪乱作用機構の解明に向けた統合的研究: ヒトへの応用」平成22年度科学研究費補助金(基盤研究(C))研究実績報告書, pp.1-2.

- 丸山徳見, 高田麻紀, 窪田泰夫, 平野勝也, 小西良士(2014). 「HUVECにおけるCOA-Clの血管新生作用に対するSiPレセプターの関与」第87回日本生化学会大会, 演題番号, 3P-391, 10月15~18日, 京都.
- Sakakibara, N., Baba, M., Okamoto, M., Toyama, M., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Irie, K., Kato, Y., and Maruyama, T. (2014). Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-aromatic methyl-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil and N-3,5-dimethylbenzyl-substituted urea derivatives. The 41th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry 2014, Abst. No. P028, 5-7 November, Kitakyushu, Japan.
 - 榊原紀和, 馬場昌範, 岡本実佳, 外山政明, 出水庸介, 三澤隆史, 栗原正明, 入江晃司, 加藤善久, 丸山徳見(2014). 「抗HIV-1剤を指向した1-置換型ウラシル誘導体および尿素誘導体の創製研究」第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 講演要旨集, p143, 11月8~9日, 広島.
 - 跡部一孝, 栗田拓朗, 榊原紀和, 牧野悠治, 加藤善久(2014). 「In vivoにおけるドキシソルピシン・クルクミン封入PEG修飾リボソームの抗腫瘍効果の検討」第36回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 講演要旨集, p119, 11月20~21日, 徳島.
 - Haraguchi, K., Fujii, Y., Kato, Y., and Endo, T. (2015). Contamination trends of hexabromocyclododecanes, tribromophenol and tetrabromobisphenol a in Japanese breast milk. 54th The exposition of the Society of Toxicology Annual Meeting, Abst. No. PS389, p83, 22-26 March, San Diego, California, USA.
 - 遠藤哲也, 木村 治, 小笠原英樹, 太田千穂, 古賀信幸, 加藤善久, 藤井由希子, 原口浩一(2015). 「イタチザメの成長に伴う水銀分布と炭素および窒素安定同位体比の変化」平成27年度日本水産学会春季大会, 講演要旨集, 1226, 3月27~31日, 東京.
 - 跡部一孝, 栗田拓朗, 榊原紀和, 牧野悠治, 加藤善久(2015). 「ドキシソルピシン・クルクミン封入リボソームによる抗腫瘍効果の検討」日本薬学会第135年会, 講演要旨集, 26PB-pm199, 3月25~28日, 神戸.
 - 榊原紀和, 馬場昌範, 岡本実佳, 外山政明, 出水庸介, 三澤隆史, 栗原正明, 入江晃司, 加藤善久, 丸山徳見(2015). 「3,5-ジメチルベンジル基を有するウラシル誘導体および尿素誘導体の合成とそれらの抗HIV-1活性評価」日本薬学会第134年会, 講演要旨集, 27PB-pm277, 3月25~28日, 神戸.
 - 太田千穂, 西村恵理, 原口浩一, 遠藤哲也, 加藤善久, 山本健太, 古賀信幸(2015). 「海洋生物由来のTetrabromo-1,4-dimethoxybenzene (TDB)の動物肝ミクロゾームによる代謝」日本薬学会第135年会, 講演要旨集, 28PA-pm018, 3月25~28日, 神戸.

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

- 遠藤哲也, 木村 治, 原口浩一, 太田千穂, 古賀信幸, 加藤善久(2014). 「Caco-2細胞におけるアリストロキア酸の細胞内取込み機構」日本薬学会第134年会, 講演要旨集3, p.211, 3月27~30日, 熊本.
- 太田千穂, 西村恵理, 原口浩一, 遠藤哲也, 加藤善久, 山本健太, 古賀信幸(2014). 「海洋生物由来のtetrabromoveratrole (TBV)の動物肝ミクロゾームによる代謝」日本薬学会第134年会, 講演要旨集3, p.213, 3月27~30日, 熊本.
- 榊原紀和, 塚本郁子, 磯野洋平, 高田麻紀, 小西良士, 加藤善久, 丸山徳見(2014). 「ネオトロフィン及びその誘導体の新規合成法の開発と血管新生促進作用の評価」日本化学会第94春季大会, ポスター番号, 2PC-52, 3月27~30日, 名古屋.
- Tsukamoto, I., Takata, M., Kubota, Y., Kawanami, Y., Sakakibara, N., Maruyama, T., Tokuda, M., and Konishi, R. (2014). Physiological activities of the rare sugar derivatives, Rare Sugar Symposium 2014 in Kagawa, Abst. No. S12, 29-30 April, Kagawa, Japan.
- 榊原紀和, 馬場昌範, 岡本実佳, 外山政明, 出水庸介, 栗原正明, 入江晃司, 加藤善久, 丸山徳見(2014). 「新規3-(3,5-ジメチルベンジル)ウラシル誘導体の合成とそれらの抗HIV-1活性評価」第24回抗ウイルス療法研究会総会, 講演要旨集, p66, 5月7~9日, 山梨.
- 山本健太, 緒方 瞳, 太田千穂, 原口浩一, 遠藤哲也, 西村恵理, 木村 修, 加藤善久, 古賀信幸(2014). 「Kaempferol tetramethyl ether」のラット肝ミクロゾームによる代謝」第68回日本栄養・食糧学会大会, 講演要旨集, p.308, 5月30日~6月1日, 江別.
- 榊原紀和, 馬場昌範, 岡本実佳, 外山政明, 出水庸介, 栗原正明, 入江晃司, 加藤善久, 丸山徳見(2014). 「抗HIV-1剤を指向した1-置換型3-(3,5-ジメチルベンジル)ウラシルの創製研究」第9回日本ケミカルバイオロジー学会, 講演要旨集, p104, 6月11~13日, 大阪.
- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2014). The participation of rat CYP3A enzymes in the metabolism of 2,2',4,4',5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101). 34th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abst. p795-798, 31 August-5 September, Madrid, Spain.
- 西村恵理, 太田千穂, 原口浩一, 遠藤哲也, 加藤善久, 山本健太, 古賀信幸(2014). 「海洋生物由来2,2'-dimethoxy-BB80のラットにおけるin vivo代謝」フォーラム2014: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.286, 9月19~20日, つくば.
- 塚本郁子, 五十嵐淳介, 橋本剛, 山下哲生, 榊原紀和,

特許

該当なし

その他、新聞報道等

該当なし



研究分野

薬効・毒性相関とファーマシューティカル・ケア

Pharmaceutical care and Drug efficacy, toxicity correlation

教員

- 教授 二宮 昌樹 着任年月日：2008年10月1日
 最終学歴：徳島大学大学院薬学研究科修士課程修了
 博士（医学） 薬剤師
 前職：香川大学医学部附属病院薬剤部副部长
- 助教 中妻 章 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2001年3月岡山大学大学院自然科学研究科博士課程後期修了
 博士（薬学） 薬剤師
 前職：株式会社山田養蜂場研究開発部

研究の概要

1. 薬物の体内動態、薬効・毒性相関に関する研究（中妻）

1-1 研究の達成目標、その意義と背景：医療現場における実際の薬物療法では、治療効果が明確に認められる一方で、期待される治療効果は得られず副作用のみを被る場合が見受けられる。これらの背景には、薬物の組織や受容体などの感受性のほか、薬物自体の生体内での動きが大きく影響していることが知られている。この場合、組織や作用部位への薬物の移行が不十分であることから、効果を発揮するための至適濃度や暴露時間を確保できないことが一要因となっている。医療薬学講座では、実際の臨床使用における治療効果への影響や副作用の発現に大きく関与する薬物や食品成分の体内動態とその機構を解明することを目標として研究を進めている。

薬物の体内動態は、その薬物を医薬品として適正に使用する際に必要な情報であるが、薬物による効果や副作用を予測するには、薬物の体内での動きを知ることが必須となる。しかしながら、薬物動態研究における留意点は、薬物がそれぞれに特性を持っているため、それらの薬物について一律に説明することができないところにある。そこで、これらの薬物を細胞内へ取り込んだり排出したりする働きを持つ、薬物輸送蛋白の性質を明らかにすることで、どの薬物がどのような動態を示すのか予測できると考えている。そのための方法論として、分子生物学的手法および実験動物を用い、これらの知見を統合して臨床使用が問題となる医薬品や食品成分の体内動態とその発現メカニズムを解明し、有効性及び安全性に対して個人差の大きい薬物の使用方法を確立して医薬品の適正使用に貢献したいと考えている。

1-2 成果の概要：食品に含まれる成分中にはこれら分子群の基質となりうるものが含まれており、長期にわたる過剰な摂取は、医薬品との相互作用について懸念される。これまでの研究で kaempferol などの成分は MRPs による細胞外排泄が阻害され、MRPs の基質となる抗悪性腫瘍薬によっては、薬効が変化することあきらかとなった。

一方で Caco2 細胞の単相膜による薬物透過性に関する研究では、一部の健康茶において MDR1 が阻害されることが確認された。しかし、阻害された濃度は通常摂取するときの 10 倍以上であり、通常の健康食品として抽出し、飲用するにおいては、薬物の吸収に大きな影響は無いと考えられた。

2. チーム医療に貢献するファーマシューティカル・ケアの実践（二宮）

抗がん剤治療による好中球減少症や免疫不全患者では、深部真菌感染症に罹患しやすい。トリアゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス族に対して強力な抗菌活性を示すが、肝臓や消化管における CYP 3A4 代謝を阻害することから相互作用に注意しなければならない。粉末化されたカプセル剤では、難溶性であるため薬物動態に個体差が大きい。一方、溶解補助剤を添加し可溶化された内服液が新規承認されたが、その薬物動態についてはまだ不明な点が多い。血液がん病棟での服薬指導業務のなかで、骨髄移植を受けた患者で免疫抑制剤としてシクロスポリンとイトラコナゾール内服液を併用している患者について薬物動態から相互作用を検討した。その結果、カプセル剤を併用した場合と比較して、シクロスポリンの血中濃度が 5 から 10 倍上昇し、副作用防止のため減が必要となったことがわかった。この症例では、薬物血中濃度測定を通じて薬物療法の適正化に薬剤師の職能を発揮できた。

外部誌上発表（2010年～2015年）

[原著論文]

2014

1. 飯原なおみ、吉田知司、岡田岳人、中妻章、桐野豊 わが国のナショナルレセプトデータベースが示した運転等禁止・注意医薬品の使用実態 医療薬学 40号2巻 67-77

2010

1. Nakatsuma A, Fukami T, Suzuki T, Furuishi T, Tomono K, Hidaka S (2010): Effects of kaempferol on the mechanisms of drug resistance in human glioblastoma cell line T98G PHARMAZIE 65, 379-383

口頭発表・学会発表（2014年～2015年3月）

1. 西尾香子、栗田拓朗、中妻章、横田ひとみ、二宮昌樹、徳村忠一 自動分包機の洗浄バリデーションに関する検討：テオドール DS20% 分包時のテオフィリン残留量の測定 第134回日本薬学会年会（熊本）2014.3.27-30
2. 飯原なおみ、吉田知司、岡田岳人、中妻章、山口裕加、桐野豊 ナショナルレセプトデータベースを用いた運転等禁止・注意医薬品使用における年齢層別比較 第134回日本薬学会年会（熊本）2014.3.27-30
3. 宮城佳紀、栗田拓朗、中妻章、横田ひとみ、二宮昌樹、徳村忠一 自動分割分包機の洗浄バリデーションに関する検討：テオドール DS20%分包時のテオフィリン残留量の測定と2種類の乳糖の洗浄効果 第135回日本薬学会年



研究分野

情報科学による医薬品と薬物療法の評価

Evaluation of Medicines and Pharmacotherapy Based on Informatics

教員

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

助教 岡田 岳人 着任年月日：2013年4月1日
 (生薬・天然物化学講座から異動)
 最終学歴：千葉大学大学院医学薬学府博士課程修了
 博士(薬学)、薬剤師

研究の概要

1. 患者と医療者との関係構築に関する研究

素晴らしい医薬品が開発されても患者が服用しなければ効果はない。医薬品や薬物療法に対する患者の心理について解明し、患者と医療者との関係構築について探求する。

これまでに、患者の服薬や副作用に対する捉え方を評価する Medication Acceptance, Preference and Adherence Scale (MAPAS) を開発した。自己判断で服薬調節をする患者は、薬物療法や医療者に対する不満スコアが高いが、このような関連性は飲み忘れの患者では認められないことを明らかにした。また、がん患者では忍耐スコアが慢性疾患患者に比べて高く、特に化学療法初期の患者では副作用の強い治療を好んで選ぶことを明らかにした。

2. 医薬品使用適正化のための薬剤疫学研究

実臨床では、医薬品は複雑な病態下で多剤併用で用いられるが、このような状況での有効性や安全性は医薬品の承認段階では評価されていない。使用実態下における医薬品の評価を、薬剤疫学手法を用いて明らかにする。

これまでに、25歳以上の国民における運転等禁止・注意医薬品の使用状況について調査し、医薬品が投与された外来患者の73%でこれら医薬品が使用され、そのほぼ半数は複数成分を使用していたこと、また、高齢者において1日量の不適切な例が目立ったことが明らかになった。

3. 伝統医学や生物医薬資源のバイオケム情報・計算科学

漢方などの伝統医学、生物医薬資源を主な対象としたシステム解析研究を行っている。具体的には、生物学的・化学的実験データと実医療におけるエビデンスの双方についてデータベースを構築し、情報・計算科学の手法を駆使したビッグデータの因子分析・相関解析を進めている。

[学振科研費：若手研究(B)]

[厚労科研費：研究協力者]

外部誌上発表 (2010年~2015年3月)

[原著論文]

2015

1. Iihara, N., Nishio, T., Goda, M., Anzai, H., Kagawa, M., Houchi, H., and Kirino, Y. (2015). Effect of endurance for adverse drug reactions on the preference for aggressive treatments in cancer patients. *Support Care Cancer* 23(4), doi: 10.1007/s00520-014-2439-1.

2014

1. 飯原なおみ, 吉田知司, 岡田岳人, 中妻章, 桐野豊. (2014). わが国のナショナルレセプトデータベースが示した運転等禁止・注意医薬品の使用実態. *医療薬学*, 40(2), 67-77.

2013

1. Iihara, N., Nishio, T., Okura, M., Anzai, H., Kagawa, M., Houchi, H., and Kirino, Y. (2013). Comparing patient dissatisfaction and rational judgment in intentional medication non-adherence versus unintentional non-adherence. *J Clin Pharm Ther* 39(1), 45-52.

2012

1. Mochamad Afendi, F., Okada, T., Yamazaki, M., Hirai-Morita, A., Nakamura, Y., Nakamura, K., Ikeda, S., Takahashi, H., Alatuf-UI-Amin, M., Darusman, L.K., Saito, K., and Kanaya, S. (2012). KNApSACk Family databases: Integrated metabolite-plant species databases for multifaceted plant researches. *Plant Cell Physiol* 53(2), e1.
2. Sadamoto, H., Takahashi, H., Okada, T., Kenmoku, H., Toyota, M., and Asakawa, Y. (2012). *De Novo* sequencing and transcriptome analysis of the central nervous system of mollusc *Lymnaea stagnalis* by deep RNA sequencing. *PLoS One* 7(8), e42546.
3. 飯原なおみ, 西尾貴之, 横田ひとみ, 吉岡貴代, 岩本明彦, 小比賀信茂, 小坂信二, 十河八重子, 安西英明(2012) 保険薬局において副作用を疑う症例に対応する際の課題. *医薬品情報学*, 13(4):194-198.

2011

1. Bunsupa, S., Okada, T., Saito, K., and Yamazaki, M. (2011). An acyltransferase-like gene obtained by differential gene expression profiles of quinolizidine alkaloid-producing and nonproducing cultivars of *Lupinus angustifolius*. *Plant Biotechnol* 28(1), 89-94.
2. 飯原なおみ, 桐野豊, 山肩大祐, 横井英人, 原量宏 (2011) 院外薬剤師の参加型チーム医療は患者の満足度をあげる—電子処方せんネットワークシステム実証事業のアンケート調査から—。日本遠隔医療学会雑誌, 7(1): 35-38.

2010

1. Iihara, N., Suzuki, K., Kurosaki, Y., Morita, S., and Hori, K. (2010). Factorial invariance of a questionnaire assessing medication beliefs in Japanese non-adherent groups. *Pharmacy World & Science* 32, 432-439.
2. 飯原なおみ, 桐野豊, 原量宏, 横井英人, 上野哲夫, 原出頭徳, 中川昌彦, 斎藤幸夫, 森岡慶, 尾形優子 (2010) 病院と地域の薬局とを双方向に連携する電子処方せんネ

ネットワークシステムの開発, 医療情報学, 30(4): 225-231.

[英文総説]

1. Okada, T., Afendi, F.M., Altaf-Ul-Amin, M., Takahashi, H., Nakamura, K., and Kanaya, S. (2010). Metabolomics of medicinal plants: the importance of multivariate analysis of analytical chemistry data. *Curr Comput Aided Drug Des* 6(3), 179-196.

[著書・訳書]

1. 岡田岳人, 野路征昭. (2014). 薬用植物・生薬のメタボローム解析 —マオウ代謝物の包括的質量分析とデータの変量解析を例として—. 薬用植物・生薬の最前線～国内栽培技術から品質評価, 製品開発まで～(監修: 川原信夫). シーエムシー出版(東京), pp. 122-131.
2. Okada, T., Mochamad Afendi, F., Katoh, A., Hirai, A., and Kanaya, S. (2013). Multivariate analysis of analytical chemistry data and utility of the KNApSAcK Family database to understand metabolic diversity in medicinal plants. (Chapter 18) In: Chandra, S., Lata, H., and Varma, A. (Eds.) *Biotechnology for medicinal plants: micropropagation and improvement*. Springer, Berlin Heidelberg, pp. 413-438.
3. Okada, T., and Katoh, A. (2011). Metabolomics: Data collection and analysis. (Chapter 27) In: Cseke, L.J., Kirakosyan, A., Kaufman, P.B., and Westfall, M.V. (Eds.) *Handbook of molecular and cellular methods in biology and medicine*, third edition. Taylor & Francis Group (CRC Press), London, pp. 471-484.
4. 飯原なおみ(2010) 「薬局薬剤師の業務を支援する「医療情報のIT化」(桐野豊編「今を生きるための達人の教え」)かんき出版, pp.231-251.

[邦文総説・解説等]

1. 飯原なおみ(2014) 「副作用を推論する薬剤師を育てる「副作用診断教育プログラム」」*薬剤学*, 74(5), 298-300.
2. 土屋文人, 飯原なおみ(2014) 「医療ITと医薬品 医療のIT化は医薬品の開発・安全性確保にどう影響するか」*YAKUGAKU ZASSHI*, 134(5), 583-584.
3. 飯原なおみ, 桐野豊(2014) 「医・薬・患をつなぐ医療と、連携情報二次活用への期待」*YAKUGAKU ZASSHI*, 134(5), 589-593.
4. 飯原なおみ(2012) 「患者の服薬行為ならびに化学療法の選好に係る潜在因子に関する研究」第18回ヘルスリサーチフォーラム 社会に定着しつつあるヘルスリサーチー講演録, 137-143
5. 飯原なおみ(2012) 「電子処方せんネットワークシステムによるチーム医療と副作用情報収集 今後の課題」第14回日本医薬品情報学総会・学術大会記念誌, 78-83.
6. 飯原なおみ(2011) 「かがわ遠隔医療ネットワーク K-MIX ③—電子処方せんネットワークシステム開発のねらいと今後の課題」*Medical View Point* 32:7.
7. 飯原なおみ(2011) 「『どこでもMY病院』構想を読み解く」*調剤と情報* 17:801-810.
8. 飯原なおみ(2011) 電子処方せんネットワークシステムの開発を通して知った、社会が見る薬剤師の姿 医薬だより-情報とくしま- 68:9-10.

データを用いた医薬品使用の課題解析 (1) —転倒に係る骨折発症—. 日本薬学会 第135年会, 平成27年3月25-28日, 神戸.

2. 中野太樹, 鈴木達也, 飯原なおみ, 岡田岳人, 吉田知司, 坂東義教, 西尾貴之, 大原昌樹, 桐野豊. (2015). ナショナルレセプトデータを用いた医薬品使用の課題解析 (2) —ふらつきを及ぼす薬の数と転倒に係る骨折発症—. 日本薬学会 第135年会, 平成27年3月25-28日, 神戸.
3. 野路征昭, 中渡瀬光華, 武岡志保, 後藤真弓, 兼日裕充, 高橋宏暢, 岡田岳人, 豊田正夫, 浅川義範. (2015). サイコサボニン合成に関与するシトクロムP450遺伝子の単離と機能解析. 日本薬学会 第135年会, 平成27年3月25-28日, 神戸.
4. 飯原なおみ. (2014). 香川地区における電子処方・医薬連携実証事業とその課題. 第24回日本医療薬学会年会, 平成26年9月27-28日, 名古屋.
5. 岡田岳人, 竹治直哉, 秋山智, 飯原なおみ. (2014). 漢方薬の気血水データベース構築と多変量解析によるデータの集約・可視化・予測. 日本生薬学会 第61回年会, 平成26年9月13-14日, 福岡.
6. 野路征昭, 後藤真弓, 武岡志保, 兼日裕充, 高橋宏暢, 岡田岳人, 豊田正夫, 浅川義範. (2014). サイコサボニン合成に関与するシトクロムP450の解析. 日本生薬学会 第61回年会, 平成26年9月13-14日, 福岡.
7. 桧山三香, 飯原なおみ, 岡田岳人. (2014). トウキ配合漢方薬の君臣佐使データベース構築と因子分析. 日本薬学会 第134年会, 平成26年3月27-30日, 熊本.
8. 飯原なおみ, 吉田知司, 岡田岳人, 中妻章, 山口裕加, 桐野豊. (2014). ナショナルレセプトデータベースを用いた運転等禁止・注意医薬品使用における年齢層別比較. 日本薬学会 第134年会, 平成26年3月27-30日, 熊本.

特許

1. 齊藤和季, 岡田岳人, 平井優美 (2009) 「アルカロイドアシル転移酵素をコードする遺伝子」特許第4254949号.

その他、新聞報道等

1. 「7割強に運転等禁止・注意薬」*薬事日報* 2014年3月3日 第11393号.

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

1. 佐野祐子, 飯原なおみ, 岡田岳人, 吉田知司, 坂東義教, 西尾貴之, 大原昌樹, 桐野豊. (2015). ナショナルレセプト



研究分野

医薬品情報・副作用

Drug information and side effects

教員

教授 横田 ひとみ 着任年月日：2011年4月1日
 最終学歴：1970年3月大阪大学薬学部薬学科卒業
 薬剤師
 前職：香川県立中央病院 薬剤部長

研究の概要

医薬品の副作用を捉える手法の1つとして、薬剤師によるフィジカルアセスメントを位置づけ、その有用性、問題点等について研究するとともに、患者の身体的不調を訴える日常的な言葉の中から、副作用を見つけ出すコミュニケーション能力の育成並びツールの確立を目指している。

2025年問題として捉えられている後期高齢者医療において在宅医療の果たす役割が大きく、そこで活動する薬剤師にもこれまでと違った能力が求められている。その能力の一つとしてフィジカルアセスメント能力があると考えている。また、在宅患者の生活上の何気ない言葉から副作用を察知する力も要求されている。

2014年には2013年に続いて香川県薬剤師会開局部会との協働でフィジカルアセスメント研修会を実施した。アドバンストコース、ベーシックコースに分けて計5回の、研修会を実施し、昨年の研修の成果と現在の薬剤師のフィジカルアセスメント能力について現状把握した。昨年、4回の研修を受けたアドバンストコースの参加者には手技、態度、副作用把握を含めたフィジカルアセスメント能力の向上および定着が見られこの研修会の有用性を確認できた。高齢化社会に向けて地域包括ケアシステムなどこれまでにない施策が次々と打ち出され、薬剤師のフィジカルアセスメントに関する関心も高くなり、今年もベーシックコース参加希望者は多くこの研修会に対する要望は高かった。現職の薬剤師でも患者の訴えを副作用情報と結びつける能力は十分ではなく、フィジカルアセスメント研修を行うことで、コミュニケーション能力の向上とともにその距離が縮まることが確認できた。

今後は法律的、社会的、教育的な薬剤師のフィジカルアセスメントにおけるあるべき姿を模索研究し、教育の中に生かすとともに、副作用の発見に貢献できる薬剤師の育成に努め、生きた患者情報を得るためのコミュニケーションツールの確立を進めたい。

外部誌上発表 (2010年~2015年3月)

[原著論文]

2012

1. 飯原なおみ, 西尾貴之, 横田ひとみ, 古岡貴代, 岩本明彦, 小比賀信茂, 小坂信二, 十河八重子, 安西英明(2012) 保険薬局において副作用を疑う症例に対応する際の課題. 医薬品情報学, 13(4):194-198.

2011

1. 香川好美, 福田泰代, 多田譲治, 稲葉和己, 横田ひとみ
インフルエンザワクチン接種後のマッサージの検討. 日病薬誌 47(2), 191-194

2010

1. Yukari Deguchi, Tomoki Inaba, Yasuyo Fukuda, Hitomi Yokota, Yoko Kawaguchi (2010). Strategy for the effective management of adverse drug reactions. Jpn. J. Drug Inform., 12(1):30~35

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

1. 三宮昌樹, 高橋知子, 榎野真, 横田ひとみ, 飯原なおみ, 中妻章, 岡田岳人 チーム医療に学ぶ徳島文理大学医療系学部の専門職連携授業 第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本薬剤師会中国四国支部学術大会 (広島) 11月8, 9日

その他、新聞報道等



研究分野

シナプス伝達の調節機構の解明

Molecular Mechanisms in the regulation of Synaptic Transmission

教員

- 教授 得丸博史 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：九州大学大学院薬学研究科博士課程修了。博士(薬学)
 前職：東京大学助手、米田デューク大学メディカルセンターResearch Assistant Professor、徳島文理大学香川薬学部准教授(薬理学)
- 講師 定本久世 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：北海道大学大学院生物科学専攻博士課程修了。博士(理学)
 前職：徳島文理大学助教
- 助教 小林卓 着任年月日：2005年6月1日
 最終学歴：北海道大学大学院生物科学専攻博士課程単位取得退学。博士(理学・医学)
 前職：札幌医科大学助手

研究の概要

1) 神経伝達物質放出を制御するコンプレキシンの機能(得丸、定本)

研究背景

神経終末からの神経伝達物質放出はニューロンにとって重要な情報出力の手段であり、その分子機構の解明は神経科学分野における重要課題の一つである。ニューロンの興奮が神経終末に到達すると、開口した電位感受性Ca²⁺チャネルを通じてCa²⁺が神経終末内に流入する。流入したCa²⁺はシナプス小胞とシナプス前膜の迅速な融合を誘導し、小胞内の神経伝達物質を細胞外に開口放出(エキソサイトーシス)させる。このように、シナプス小胞の開口放出は、①Ca²⁺による厳密な制御と②驚異的な速さ(～1ミリ秒)を特徴とする(Tokumaru, Kasai et al., *Physiol. Rev.* 2012)。シナプス小胞膜上のVAMP2(シナプトブレヴィン)、シナプス前膜のシンタキシン(Syx)、及びSNAP25は互いに結合して4本の α ヘリックスからなるコイルドコイルを形成する。その形成は各蛋白質のN末端からC末端(膜貫通領域)側に向けてファスナーが閉まるように起こり、その結果、小胞膜とシナプス前膜は融合可能な距離まで接近する。このSNAP受容体蛋白質(SNARE蛋白質)複合体は膜融合の分子装置であると考えられている。コンプレキシン/シナフィン(以下Cpx)は、形成途中のSNARE蛋白質複合体に結合してCa²⁺が流入するまで融合を阻止するクランプとして働く。流入したCa²⁺はシナプトタグミン1(Syt1)のC2ドメインによって受容され、Cpxによるクランプを競合的に取

り除いて開口放出を誘導する。しかし最近、Cpxをクランプとする考えは以下の知見から疑問視されている。①クランプとされるCpxの遺伝子をノックアウトしても、伝達物質放出の亢進はみられず、逆に強く抑制される(Reim et al., *Cell* 2001)。②海馬ニューロンにCpxを過剰発現させても伝達物質放出の阻害はみられない(Xue et al., *Nat Str Mol Biol* 2007)。③CpxはSNARE依存性の人工脂質膜(リボソーム)の融合を促進するという報告がある(Malsam et al., *PNAS* 2009)。④CpxがSNARE蛋白質複合体から解離するには3秒もかかり、Ca²⁺流入後～1ミリ秒という短い時間ではSyt1とCpxの置き換えは起こり得ない(Pabst et al., *J Biol Chem* 2002)。⑤抗Syt1抗体あるいは抗Cpx抗体を用いたラット脳の免疫沈降ではSyt1/Cpx/SNARE蛋白質複合体が共沈する(Tokumaru et al., *Brain Cell Biol.* 2008)。我々は、Ca²⁺非存在下では結合親和性の弱いSyt1とSNARE蛋白質複合体の結合を、Cpxが促進すること、さらにCpxがシナプス伝達を速める役割があることを突き止めました。Cpxは膜融合を抑制するクランプではなく、膜融合装置の一部である可能性が高い。

研究の目的

シナプス前終末にCa²⁺が流入してからシナプス後膜の応答までの時間は極めて短い(0.06～0.2ミリ秒)ので、高速な伝達物質放出を可能にするにはSyt1とSNARE蛋白質複合体の結合はCa²⁺流入の前である可能性が高い。我々はこれまで得られた以下の結果①～⑤から、仮説「Cpxの役割は、SNARE蛋白質複合体と結合し、Ca²⁺受容に必要なSyt1を膜融合装置に動員することである」を提唱する。本研究の目的はこの仮説を検証することである。

本研究の意義

本研究は開口放出の新しいモデルを提唱している。CpxはSyt1をSNARE蛋白質複合体に動員する重要な分子であり、融合の最終段階まではたらく膜融合装置の一部である可能性が高い。我々は、Syt1/Cpx/SNARE蛋白質複合体の形成がCa²⁺に依存していないことを発見した。このことは、Syt1/Cpx/SNARE蛋白質複合体がCa²⁺流入前に形成される可能性を示している。Cpxクランプ説は、*in vitro*実験に基づいて提唱されたものである。この際に使われたリコンビナントSyt1はN末端膜貫通領域を欠失したものである。申請者はN末端部を欠失したSyt1がCpxと結合しないことも確認している。SNARE蛋白質を再構成した人工脂質膜(リボソーム)の融合に対するSyt1の効果は、膜貫通領域の有無で全く異なることが示唆されている(Bhalla et al. *Nat Struct Mol Biol.* 2006, Mahal et al. *J Cell Biol.* 2002)。本研究では、全長Syt1を実験に用いる

シナプス伝達の調節機構の解明

ので、これまでとは全く異なる結果が得られる可能性がある。

成果の概要と自己評価

本研究による、これまでの研究成果を以下に示す。

- ① Cpx と SNARE 蛋白複合体の結合は開口放出に必須である。ヤリイカ巨大神経終末に注入した結合部位ペプチド(SBD ペプチド; アミノ酸 46-74)はシナプス伝達を完全に阻害した(Tokumaru, et al., Cell 2001)。
- ② Cpx と SNARE 蛋白複合体の結合は開口放出直前(0.18 ミリ秒以内)である。ケージド SBD ペプチド(光感受性ケージドアミノ酸を組み込んだ SBD ペプチド)を開発し、光照射によって瞬時に活性化されたペプチドによってシナプス伝達が阻害される時間から Cpx と SNARE 蛋白複合体の結合時期を見積もった。
- ③ Cpx は開口放出を速める。ケージド SBD ペプチドの活性化によって Cpx 結合を瞬時に阻害すると、シナプス電流の立ち上がりが遅くなった。
- ④ Syt1 が Cpx の C 末端部と直接結合する(Tokumaru et al., 2008)。
- ⑤ Syt1/Cpx/SNARE 蛋白複合体が存在する(Tokumaru et al., 2008)。Syt1 と Cpx の結合は SNARE 蛋白複合体によって促進される。
- ⑥ Syt1 の Cpx 結合部位は、N 末端膜貫通領域である。

今後の課題

今後、SNAREs/Syt1 を再構成した人工脂質リボソームの融合実験により、Cpx の機能の詳細を明らかにしていく必要がある。

2) 海馬抑制性シナプス形成にもなう VAMP2 および VAMP4 の細胞内分布と機能解析 (定本久世)

研究背景・目的

神経活動に対応したシナプス前部からの神経伝達物質の放出には、SNARE と呼ばれるタンパク質群が関与する。SNARE タンパク質の一つである vesicle associated membrane protein 2 (VAMP2, synaptobrevin-2) はシナプス小胞の膜上に存在し、シナプス後膜への小胞融合に関与している。最近になって、VAMP ファミリータンパク質である VAMP4 が抑制性ニューロンに存在し、VAMP2 と異なる機構で GABA 放出に関わっていることが報告された (Raingo et al., 2012)。

成果の概要と自己評価

本研究では、海馬抑制性ニューロンのシナプス形成時における VAMP2 および VAMP4 の細胞内動態を解析した。抑制性シナプス前部の形態は vesicular GABA transporter (VGAT)-Venus トランスジェニック・マウスの海馬神経細胞培養系を用いることで可視化した。これに異なる蛍光タンパク質で標識した各分子を発現させ、それぞれの細胞内局在をコンフォーカル顕微鏡により観察した。その結果、抑制性シナプス形成過程

の初期には VAMP2 がシナプス前部 (varicosity) に集積し、VAMP2 の前シナプス内での分布はシナプス後部の足場タンパク質 (gephyrin) の近傍にあった。これに対し、VAMP4 はシナプス形成過程の後期にシナプス前部に局在し、前シナプス内分布も VAMP2 と異なっていた。

さらに、抑制性シナプス伝達における VAMP2 と VAMP4 の機能を、電気生理学的手法を用いて解析した。各分子を培養海馬神経細胞に過剰発現させ、単一錐体細胞における抑制性シナプス後電流を記録した。その結果、抑制性入力繊維を繰り返し電気刺激すると抑制性シナプス後電流の振幅が小さくなり、培養日数が進むにつれて繰り返し刺激後の振幅が保たれる傾向が見られた。また、シナプス形成後期にあたる時期に VAMP4 を過剰発現させて同様の実験を行った場合、VAMP2 過剰発現系に比べて有意にこの振幅は大きかった。

今後の課題

今後は発生段階に伴う VAMP4 の遺伝子発現解析を進める。VAMP4 が関わる GABA 放出機構と、シナプス形成にもなう生理機能の変化との関連について解析を進める。

外部資金導入実績：日本学術振興会・科学研究費補助金。

3) ナメクジ嗅覚中枢における振動ネットワークのシナプス調節機構 (小林卓)

研究背景・目的

優れた嗅覚学習能力と高い再生能力をもつナメクジ脳を用いて、さまざまなシナプス伝達様式とその再生機構について調べる。そして『にのいの情報処理過程においてどのような巧みな仕組みがあるのか?』『脳波とは?』などについて明らかにしたい。

成果の概要と自己評価

前脳葉振動ネットワークに対する GABA および神経ペプチドのアゴニストおよびアンタゴニストの薬理作用について調べ、GABA や神経ペプチド FMRF アミドが振動活動の周波数を調節し得ることを示した。特に、FMRF アミドが前脳葉ニューロン間のシナプス接続を抑制することで振動数を低下させること (Eur J Neurosci 誌)、GABA が前脳葉ニューロンの興奮性を高める神経調節因子として働くことを明らかにした (J Neurophysiol 誌)。また、最近の研究から、アセチルコリンが前脳葉の振動ネットワークに対して興奮性に働き、振動活動とニューロン間の同期的活動にも寄与していることが示唆された (J Comp Neurol ほか)。さらに、前脳葉の分散培養系において振動ネットワークが自発的に再形成されることを見つけたので、新たな研究課題として、脳波を発生する様な同期的振動ネットワークが一から作られる様子を調べていきたいと考えている。



今後の課題

おおいの嗅ぎ分けや学習・記憶を司るナメクジ前脳葉振動ネットワークにおいて、さまざまなシナプス伝達様式が再構成される様子を生理・薬理・組織学的手法（できれば行動学的な手法も）を用いて明らかにして行く。最終的には、種に共通した脳波のしくみとはたらきを解明したい。

外部資金導入実績：日本学術振興会・科学研究費補助金。
共同研究：国内他大学との共同研究（福岡女子大、東北大）。

 外部誌上发表 (2010年~2015年3月)

[原著論文]

2014

1. Matsuo R., Kobayashi S., Wakiya K., Yamagishi M., Fukuoka M., Ito E. (2014) The cholinergic system in the olfactory center of the terrestrial slug *Limax*. J Comp Neurol 522, 2951-2966.

2013

2. Watanabe T., Sadamoto H., and Aonuma H. (2013) Molecular basis of the dopaminergic system in the cricket *Gryllus bimaculatus*. Invert Neurosci 13, 107-23.
3. Sadamoto H. and Muto H. (2013) Fluorescence Cross-correlation Spectroscopy (FCCS) to Observe Dimerization of Transcription Factors in Living Cells. Methods Mol Biol. 977, 229-41.
4. Murakami J., Okada R., Sadamoto H., Kobayashi S., Mita K., Sakamoto Y., Yamagishi M., Hatakeyama D., Otsuka E., Okuta A., Sunada H., Takigami S., Sakakibara M., Fujito Y., Awaji M., Moriyama S., Lukowiak K. and Ito E. (2013) Involvement of insulin-like peptide in long-term synaptic plasticity and long-term memory of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. J Neurosci. 33, 371-83.

2012

5. Kobayashi S., Ito E. (2012) GABAergic effects on the slow oscillatory neural activities in the procerebrum of *Limax valentianus*. Acta Biologica Hungarica 63 (Suppl. 2), pp. 217-221.
6. Elekes K., Battonyai I., Kobayashi S., Ito E. (2012) Organization of the procerebrum in terrestrial pulmonates (*Helix*, *Limax*) reconsidered: cell mass layer synaptology and its serotonergic input system. Brain Structure and Function 218, 477-490.
7. Kobayashi, S., Matsuo, R., Sadamoto, H., Watanabe, S., and Ito, E. (2012) Excitatory effects of GABA on procerebrum neurons in a slug. J Neurophysiol 108, 989-998.
8. Sadamoto, H., Takahashi, H., Okada, T., Kenmoku, H., Toyota, M., Asakawa, Y. (2012) De novo sequencing and transcriptome analysis of the central nervous system of mollusc *Lymnaea stagnalis* by deep RNA sequencing. PLoS One 7, e42546.
9. Ito E., Otsuka E., Hama N., Aonuma H., Okada R., Hatakeyama D., Fujito Y., Kobayashi S. (2012) Memory

trace in feeding neural circuitry underlying conditioned taste aversion in *Lymnaea*. PLoS One 7, e43151.

2011

10. Sadamoto, H., Saito, K., Muto, H., Kinjo, M. and Ito, E. (2011) Direct observation of dimerization between different CREB1 isoforms in a living cell. PLoS ONE 6, e20285.
11. Watanabe, T., Sadamoto, H., and Aonuma, H. (2011) Identification and expression analysis of the genes involved in serotonin biosynthesis and transduction in the field cricket *Gryllus bimaculatus*. Insect Mol Biol 20, 619-35.
12. Kawai R., Kobayashi S., Fujito Y., Ito E. (2011) Multiple subtypes of serotonin receptors in the feeding circuit of a pond snail. Zool Sci 28, 517-525.
13. Matsuo R., Kobayashi S., Yamagishi M., Ito E. (2011) Two pairs of tentacles and a pair of procerebra: optimized functions and redundant structures in the sensory and central organs involved in olfactory learning of terrestrial pulmonates. J Exp Biol 214, 879-886.
14. Matsuo R., Kobayashi S., Morishita F., Ito, E. (2011) Expression of Asn-d-Trp-Phe-NH₂ in the brain of the terrestrial slug *Limax valentianus*. Comp Biochem Physiol B 160, 89-93.

2010

15. Hatakeyama, D., Mita, K., Kobayashi, S., Sadamoto, H., Fujito, Y., Hiripi, L., Elekes, K. and Ito, E. (2010) Glutamate transporters in the central nervous system of a pond snail. J Neurosci Res 88, 1374-1386.
16. Matsuo R., Kobayashi S., Murakami J., Ito E. (2010) Spontaneous Recovery of the Injured Higher Olfactory Center in the Terrestrial Slug *Limax*. PLoS One 5, e9054.
17. Sadamoto, H., Kitahashi, T., Fujito, Y., and Ito, E. (2010) Learning-dependent gene expression of CREB1 isoforms in the molluscan brain. Front Behav Neurosci 4, 25.
18. Matsuo R., Kobayashi S., Tanaka Y., Ito E. (2010) Effects of tentacle amputation and regeneration on the morphology and activity of the olfactory center of the terrestrial slug *Limax valentianus*. J Exp Biol 213:3144-3149.
19. Kobayashi S., Fujito Y., Matsuyama K., Aoki M. (2010) Spontaneous respiratory rhythm generation in *in vitro* upper cervical slice preparations of neonatal mice. J Physiol Sci 60, 303-307.
20. Kobayashi S., Fujito Y., Matsuyama K., Aoki M. (2010) Raphe modulation of the pre-Böttinger complex respiratory bursts in *in vitro* medullary half-slice preparations of neonatal mice. J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol 196, 519-528.
21. Kobayashi S., Hattori M., Elekes K., Ito E., Matsuo R. (2010) FMRFamide regulates oscillatory activity of the olfactory center in the slug. Eur J Neurosci 32, 1180-1192.

[英文総説]

Kasai H, Takahashi N, Tokumaru H. (2012) “Distinct Initial SNARE Configurations Underlying the Diversity of Exocytosis” *Physiol Rev.* 92(4), 1915-1964

[著書・訳書]

1. 定本久世 (共著) 「身近な動物を使った実験(2)プラナリア・モノアラガイ・ナメクジ・ミミズ」 三共出版
2. 定本久世 (共著) 「研究者が教える動物飼育」 三共出版
3. 得丸博史 (共著) Sumiko Mochida Editor ” Presynaptic Terminals” Springer

[邦文総説・解説等]

1. 得丸博史, 清水-岡部千草, 阿部輝雄 “シナプス小胞の開口放出における Cpx の機能” (2010) *生体の科学* 61, 247-251
2. 阿部輝雄, 得丸博史 “シナプスをめぐるシグナリング” (2010) *生体の科学* 61, 530-531
3. 定本久世, 高橋 宏暢(2012) 技術ノート「次世代シーケンサーを用いた de novo トランスクリプトーム解析」*比較生理生化学*, 29: 131-134
4. 定本久世, 伊藤悦朗(2012). 「mRNA 絶対定量法によって明らかにされた長期記憶時の転写調節因子 CREB の増減」*生物物理*, 51: 18-21
5. 定本久世(2009). 「軟体動物腹足類の長期記憶形成に関わる分子メカニズム」*比較生理生化学*, 26: 163-8

口頭発表・学会発表 (2014年~2015年3月)

1. 定本久世, 栗生俊彦, 柳川右千夫 (2014) 海馬抑制性シナプス形成にともなう VAMP2 および VAMP4 の細胞内分布と機能解析 サンポートホール高松 第18回活性化アミンに関するワークショップ 8月30日 (高松)
2. Sadamoto H., Kuriu T., Yanagawa Y. and Konishi S (2014) Synaptic localization and function of VAMP4 in developing inhibitory neurons. The 37th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, September 11-13, Yokohama, Japan.
3. 小林卓, 9th Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum of Neuroscience, July 5-9, 2014. Milan, Italy.
4. 小林卓, 2014 International Neuroethology Congress (ICN) / Japan Society for Comparative Physiology and Biochemistry (JSCPB), July 28 - Aug 1, 2014. Sapporo, Japan.
5. 小林卓, 日本動物学会第85回仙台大会, 2014年9月10日~13日, 仙台市, 東北大学
6. 小林卓, 第120回日本解剖学会総会・全国学術集会・第92回日本生理学会大会合同大会, 2015年3月21日~23日, 神戸市, 神戸国際会議場・展示場



研究分野

ヒト細胞の不死化と組織の再生

Human Cell Immortalization and Tissue Regeneration

教員

教授 高橋 知子 着任年月日：2004年4月1日

最終学歴：東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。

医学博士。医師

前職：生理化学講座准教授

助教 松尾 平 着任年月日：2008年4月1日

最終学歴：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了。薬学博士。薬剤師

前職：薬剤師

客員研究員 鎌田 瑞菜 着任年月日：2012年5月1日

最終学歴：徳島文理大学香川薬学研究科博士前期課程修了。薬剤師

前職：薬剤師

研究の概要

1. ヒト正常体細胞の寿命制御と癌化の研究

<目的>

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

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

本研究では、1) ヒト体内の臓器から分離した有用な正常細胞を効率よく不死化する技術を確認すること、2) 不死化細胞から癌化に関わる遺伝子の同定および実証、3) 生体内への移植による臓器機能再生の実現を目指している。一方、4) iPS細胞の樹立と分化についても研究を行っている。

<主要な成果と今後の研究計画>

1) 不死化技術について

今までにヒト皮膚由来の繊維芽細胞、およびヒト血管由来の内皮細胞に対して、ヒトテロメラーゼ遺伝子 hTERT やウイルス由来 SV40T 抗原遺伝子等の導入によって、不死化細胞の樹立に成功している。そして、不死化にはさらに未知の遺伝子変化も必要であることを想定するにいたっている。実際、不死化が困難であったヒト繊維芽細胞 TIG-1 に hTERT 遺伝子を導入したところ、3株の不死化細胞株を樹立することができた。また、一連の実験で、単なる寿命延長を超えた、長寿命をもつ細胞株を1株樹立することができた。この樹立は今までに例のない細胞株である。

しかし、不死化細胞株を樹立できたものの、hTERT のみの導入では不死化の効率が非常に低いため、ヒト正常細胞を不死化する効率を飛躍的に高める技術を確認して、ヒト臓器内

の各種の機能細胞を培養系で不死化し、その機能を制御できる系を確立することが目標である。

2) 癌化に関わる遺伝子の研究について

TIG-1 に hTERT 遺伝子を導入した不死化細胞 IMT-1 は、免疫不全マウスへの移植実験、および軟寒天培地でのコロニー形成実験の結果から、造腫瘍性をもたないことが明らかとなった。細胞の不死化は、がん化に必要であるが、十分ではなく、がん化にはさらに多くの遺伝子変異が必要である。そこで、ヒトのがん組織で高率に変異が発見されている活性型 ras および変異型 p53 等の遺伝子を不死化細胞に導入し、試験管内で癌化させることを試みた。が、造腫瘍性は認められなかった。ひきつづき正常体細胞を癌化させるのに必要十分な遺伝子を同定し、各々の遺伝子発現と癌化との関連性を解明する。

3) 細胞移植による臓器再生について

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

動脈硬化が血管内皮細胞の分裂寿命に起因するとの知見から、不死化細胞の移植によって、動脈硬化の進展を予防出来るかを詳細に解析した。免疫不全ラット頸動脈の内皮細胞を剝離した動脈硬化モデル動物に対して、頸動脈内へ当細胞の移植を行ったところ、動脈硬化の割合が無処理のものに比べ著しく減少することが明らかとなった。

4) iPS 細胞の樹立と分化について

TIG-1 に Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc を導入することにより、iPS 細胞を作成することに成功した。免疫不全マウスに iPS 細胞を移植すると三胚葉分化能をもつ奇形腫が形成されるが、その腫瘍から分離した細胞の特性解析も行っている。

2. 生殖細胞の分化を制御する遺伝子の研究

<目的>

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

本研究では、テスミン分子が生体内で果たす役割の解明を端緒として、その生物医学的応用を図る事を目的として、

1) テスミン分子の核移行の意義と分子機序の解明、2) テ

ヒト細胞の不死化と組織の再生

スミン類似タンパク LIN54 の機能解析、3) 精原細胞株の樹立と試験管内での精子形成を当面の目標としている。

< 主要な成果と今後の研究計画 >

1) テスミンの核移行と意義について

テスミン分子が、精原細胞から精子形成に至る過程で、その細胞内局在が細胞質から核に移行することを明らかにした。また、その核移行は、ラットに重金属を投与するとか、酸化ストレスを与えることによって、分化の早期に誘導できることを見いだした。一方、テスミン分子のアミノ酸配列から核移行シグナルや核排出シグナルも予想された。今後は、テスミンの変異体を作成し、その構造から、細胞内の局在変動に関わるアミノ酸配列を確定する。細胞質での酸化還元バランスの変動と細胞分化との関係を明らかにする。

2) テスミン類似タンパク質 LIN54 の機能解析について

精巣特異的に発現しているテスミンとは対照的に、LIN54 は多くの臓器で発現している。LIN54 の DNA 結合ドメインである CXC ドメインについて、その欠損変異体および塩基置換変異体などを作製し LIN54 の細胞内局在を調べた。その結果、LIN54 が核内に局在するためには、CXC ドメインが必要であることがわかった。さらに作製した CXC ドメイン変異体を発現させた細胞では、細胞増殖の顕著な低下や異常な形態の核を持つ細胞が観察された。これらの異常は LIN54 が制御している細胞周期関連遺伝子の発現量の低下によって引き起こされていると考えられた。また LIN54 の C 末端側に存在する HCH ドメインを欠損させた変異 LIN54 は細胞増殖を阻害しなかった。HCH ドメインが LIN 複合体成分である LIN9 との相互作用に必要な領域であることもわかり、変異 LIN54 は LIN9 と相互作用することで細胞周期に影響を与えていると考えられた。今後は、LIN54 と LIN9 の細胞内局在と細胞周期制御との関係についてさらに明らかにしていく予定である。

3) 精原細胞株の樹立と試験管内での精子形成について

精原細胞の維持に必須な GDNF を分泌する feeder 細胞を作製し、これを用いてマウス精巣から分離した精原細胞の維持に成功している。この精原細胞株への遺伝子導入方法についてレンチウイルスを用いた系を確立し、テスミンなどの生殖細胞で特異的に発現する遺伝子の精子形成過程での役割を今後明らかにしていく。

外部資金導入実績

【奨学研究】

1) 三洋電機

「細胞の生理活性物質と遺伝子」

2) 山之内製薬株式会社中央研究所

「器官細胞の機能発現の研究」

3) 日本ロシュ株式会社研究所

「血管形成に関わる分子生物学」

4) 三共株式会社

「器官細胞の増殖因子に関する研究」

5) 東亜合成株式会社つくば研究所

「血管新生因子」

6) ホスバル株式会社

「内皮細胞の機能の制御」

7) エスエス製薬株式会社

「血管と神経の細胞に関する研究」

内部・外部との共同研究

1. 香川大学医学部 耳鼻咽喉科 星川広史准教授

「希少糖 D-allose が正常細胞に与える影響について」

外部誌上発表 (2010 年~2015 年 3 月)

【原著論文】

2014

1. [Kamada M.](#), [Mitsui Y.](#), [Kumazaki T.](#), [Kawahara Y.](#), [Matsuo T.](#), [Takahashi T.](#) Tumorigenic risk of human induced pluripotent stem cell explants cultured on mouse SNL76/7 feeder cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Oct 24;453(3):668-73
2. [Matsuo T.](#), [Ogawa W.](#), [Tsuchiya T.](#), [Kuroda T.](#) Overexpression of *vmeTUV* encoding a multidrug efflux transporter of *Vibrio parahaemolyticus* causes bile acid resistance. *Gene.* (2014) 541(1):19-25.

2013

1. [Tsutomu Kumazaki.](#), [Tomoko Takahashi.](#), [Taira Matsuo.](#), [Mizuna Kamada](#) and [Youji Mitsui.](#) Re-emergence of undifferentiated cells from transplants of human induced pluripotent stem cells as a possible risk factor of tumorigenesis. *Cell Biology International Reports.* (2013) doi: 10.1002/cbi3.10012
2. [Matsuo T.](#), [Nakamura K.](#), [Kodama T.](#), [Mikami T.](#), [Hiyoshi H.](#), [Tsuchiya T.](#), [Ogawa W.](#), [Kuroda T.](#) Characterization of all RND-type multidrug efflux transporters in *Vibrio parahaemolyticus*. *Microbiologyopen.* (2013) 2(5):725-742.

2012

1. [Kamada M.](#), [Kumazaki T.](#), [Matsuo T.](#), [Mitsui Y.](#), and [Takahashi T.](#) Establishment of ultra long-lived cell lines by transfection of TERT into normal human fibroblast TIG-1 and their characterization. *Cell Biol Int.* 36(6):519-527.
2. [Matsuo T.](#), [Kuramoto H.](#), [Kumazaki T.](#), [Mitsui Y.](#) and [Takahashi T.](#) LIN54 harboring a mutation in CHC domain is localized to the cytoplasm and inhibits cell cycle progression. *Cell Cycle.* (2012) 11(17): 3227-3236

2011

1. [Kumazaki T.](#), [Kurata S.](#), [Matsuo T.](#), [Mitsui Y.](#) and [Takahashi T.](#) (2011) Establishment of human induced pluripotent stem cell lines from normal fibroblast TIG-1. *Hum Cell.* 24(2):96-103.
2. [Nakamura K.](#), [Ikeda S.](#), [Matsuo T.](#), [Hirata A.](#), [Takehara M.](#), [Hiyama T.](#), [Kawamura F.](#), [Kusaka I.](#), [Tsuchiya T.](#), [Kuroda T.](#), [Yabe I.](#) Patch clamp analysis of the respiratory chain in *Bacillus subtilis*. *Biochim Biophys Acta.* (2011) 1808(4): 1103-1107

口頭発表・学会発表 (2014 年~2015 年 3 月)

1. [高橋未彩.](#), [松尾平.](#), [三井洋司.](#), [高橋知子.](#) 「細胞周期に関連する転写因子 LIN54 の機能解析」 第 134 回 日本薬学会 2014/3/28~3/30 熊本
2. [鎌田瑞菜.](#), [熊崎努.](#), [松尾平.](#), [高橋知子.](#), [三井洋司.](#) 「Re-emergence of iPS like cells from differentiated



- human cells」第37回 日本基礎老化学会 2014/6/26~6/27 愛知
3. 松尾平、鎌田瑞菜、熊崎努、高橋知子、三井洋司「ヒト細胞の老化と reprogramming」第66回 日本皮膚科学会西部支部 2014/11/8~11/9 高松
4. 高橋未彩、松尾平、三井洋司、高橋知子「転写因子 LIN54 のタンパク質相互作用の解析と細胞周期への影響」第53回 日本薬学会 中国四国支部学術大会 2014/11/8~11/9 広島

特許

[日本特許]

1. 澁谷正史、高橋知子、古谷安希子、設楽研也 (2004)「1175位チロシンがリン酸化したKDR/Flk-1に対する情報伝達分子の結合を阻害する物質およびその利用方法」再公表 02-029090号

[国際特許]

1. Tomoh Masaki, Katsutoshi Goto, Sadao Kimura, Youji Mitsui, Masabumi Shibuya, Tomoko Takahashi, Akiko Furuya, Kenya Shitara. (2005) 'Substance which inhibits binding of information transfer molecule for 1175-tyrosine phosphorylated KDR/Flk-1 and usages of the same' US20050004003A1

その他、新聞報道等

1. 高橋未彩 (香川薬学部6年生) : 平成26年度日本薬学会中国四国支部学生奨励賞



研究分野

数理モデルによる神経細胞の非線形現象の解析

Analysis of Nonlinear Phenomena of Mathematical Models of Neurons

教員

講師 白畑孝明 着任年月日：2013年4月1日

最終学歴：東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。

博士（薬学）、薬剤師。

前職：徳島文理大学助教

研究の概要

神経細胞は、その細胞膜に発現するさまざまな種類のイオンチャンネルの相互作用により、外部刺激に応答して活動電位を発生させることができる（電氣的興奮性）。電気生理学実験で得られたデータにより、電氣的興奮性を再現する数理モデル（非線形常微分方程式など）が記述される。この方程式を詳細に解析することで神経細胞のダイナミクスを理解することができる。

Robinson (An introduction to dynamical systems continuous and discrete, second edition, 2012年)によると、微分方程式の研究は、歴史的に3段階に分けられる。まず、17世紀ニュートンによる惑星運動の微分方程式による研究である。これに関連する研究は、オイラー、ラグランジュ、ハミルトンらに受け継がれ、18、19世紀に大きく発展した。しかし、天体力学における三体問題に直面し、19世紀末期ポアンカレが微分方程式の幾何学的解析を提唱した。これを受け、20世紀には力学系の理論が大きく発展した。そして、1970年代以降、非線形微分方程式のコンピュータによる数値研究が発展した。特に、計算天体物理学の解説 (Stone, 2007年, Scholarpedia, 2 (10) : 2419) によると、複雑な方程式の数値解が、近似した方程式の解析解よりも多くの洞察を与えること（例えば、3次元における流体の流れの時間依存的な数値解は、時間非依存方程式の1次元の解析解では予測されない挙動を示すことができる）が指摘されており、数値研究の有用性が認識され、現在に至っている。このような歴史的な経緯も踏まえると、数理モデルの数値研究による神経細胞のダイナミクスの理解は、現代数学および現代物理学の重要な研究課題の一つとして位置づけられる（米国数学会の Mathematics Subject Classification 2010、米国物理学協会 の Physics and Astronomy Classification Scheme 2010 を参照）。例えば、神経細胞のダイナミクスの研究は、応用数学 (Ermentrout と Terman, Mathematical Foundations of Neuroscience, Interdisciplinary Applied Mathematics 35, 2010年) および理論物理学 (Lim ほか, Progress of Theoretical Physics, 2009年) の領域で注目されている。

一方、先行研究によると、数理モデルの研究は、イオンチャンネル病の治療に用いる薬物の研究に有用である可能性が指摘されている (山口麗ほか, 京都大学数理解析研究所講究録、

2009年)。また、米国の数学者及び物理学者の説に基づく、数理モデルの研究が医療機器の開発に有用である可能性が期待される (Malashchenko ほか, Physical Review E, 2011年)。また、数理モデルを用いた医薬品開発が製薬産業で注目されている (Gieschke ほか, Development of innovative drugs via modeling with Matlab, 2014年)。2011年10月、アメリカ国立衛生研究所 (NIH) の白書が、"Quantitative and Systems Pharmacology in the Post-genomic Era: New Approaches to Discovering Drugs and Understanding Therapeutic Mechanisms" を発表し、定量的システム薬理学という枠組みで、数理モデルの解析により医薬品開発の可能性を指摘した。特に、中枢神経系の疾患に対して定量的システム薬理学を適用するときには、計算神経科学が中核的な位置を占めると考えられている (Geerts ほか, CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 2012年)。従って、数理モデルにより応用数学および理論物理学の研究を推進することで、計算神経科学研究を発展させることが、今後の医学および薬学において重要であると考えられる。実際、20 years of computational neuroscience (Bower, 2013年)での序文において、NIHの理論及び計算神経科学プログラムのプログラムチーフである Glangzman らが、"The NIH has long recognized the importance of the field of computational neuroscience"、と宣言しており、NIHが計算神経科学研究を重視していることがわかる。以上の点を踏まえ、神経細胞の電氣的興奮性を記述する非線形常微分方程式の解析を研究課題としている。以下に具体的な研究課題を述べる。

(1) 弱電気魚類の電気感覚神経細胞のゴーストバースティングの解析

弱電気魚類は電気感覚を有し、電気交信、電気定位などの生理機能を発揮する。これらの神経メカニズムの解明は計算神経科学の重要なテーマの一つである。このメカニズムに関与する重要な神経細胞のひとつとして電気感覚側線葉に存在する錐体細胞があげられる。Doiron らはこの神経細胞のゴーストバースティングを記述する縮小型の2コンパートメントのイオン電流モデルを開発した (Doiron ほか, Journal of computational neuroscience, 2002年)。このモデルでは、細胞体および樹状突起の各コンパートメントに、ナトリウム、カリウム、リーク、及びカップリングの各コンダクタンスが存在し、神経細胞の電氣的興奮性を非線形常微分方程式として記述した。Doiron らは、この方程式の fast/slow decomposition によるサブシステム分岐解析をおこない、その結果、状態点が、位相空間内において、速いサブシステムにおける固定点の鞍点-結節点分岐のゴーストを通過するこ

とに注目して、ゴーストバースティングという概念を提唱した。Doironらの研究では外部入力および樹状突起のカリウムコンダクタンスの二つをコントロールパラメータとしてこの方程式のフルシステムの分岐解析を行い、この方程式の力学的状態および分岐について明らかにした。それによると、2次元パラメータ空間内に余次元-2の分岐点が存在し、それは、静止状態から持続的発火状態への転移に相当する固定点の鞍点-結節点分岐曲線と持続的発火状態からバースト発火状態への転移に相当するリミットサイクルの鞍点-結節点分岐曲線の交点であることが明らかにされた。さらに、樹状突起のカリウムコンダクタンスの水準が余次元-2の分岐点のそれより高い場合のゴーストバースティングのパターンも明らかにされた。しかし、カリウムコンダクタンスの水準が余次元-2の分岐点のそれより低い場合のゴーストバースティングのパターンは詳細には明らかにならなかったため、この点について検討した。

その結果、先行研究で明らかにされていたパターンとは異なるさまざまなバーストパターンが存在し、さらに、それらのパターンは2次元パラメータ空間内で複雑な分布であることが分かった (Shirahata, *Acta Biologica Hungarica*, 2012年)。このパターンと分岐曲線の関係も分かった。さらに、これらのパターンの中で周期性の違いも分かった。

また、ゴーストバースティングには樹状突起のカリウム電流の不活性化時定数が重要な役割を果たすことが Doiron ら (*Journal of computational neuroscience*, 2002年) により指摘されているが、この値が変動したとき、ゴーストバースティングがどのような影響を受けるかは詳細には明らかにされなかったため、この点について検討した。

そこで、ゴーストバースティングにおいては、外部入力および樹状突起のカリウムコンダクタンスが重要なシステムパラメータであることを踏まえ、このパラメータからなる2次元パラメータ空間の力学状態が時定数の変動によりどのような影響を受けるかを検討した。その結果、2次元パラメータ空間内でのゴーストバースティングの領域が非線形的に変動することが明らかとなった (Shirahata, *Applied Mathematics*, 2015年)。

非線形常微分方程式においては、多次元パラメータ空間内の分岐多様体により力学的状態のトポロジーの違いが明らかにされる (Do ほか, *Self-organization in continuous adaptive networks*, 2012年)。今後、この点を考慮しこのモデル中のコントロールパラメータの変動によるダイナミクスの変動を詳細に明らかにすることが重要である。

(2) 軟体動物カタツムリの同定神経細胞 RPa1 の歩調の解析

カタツムリの同定神経細胞 RPa1 の電気生理学実験により、この細胞はさまざまな電気活動 (周期的持続的スパイク発火、カオスの持続的スパイク発火、周期的バースト発火など) を示すことが分かっている。Komendantov らは、これらの活動

を再現するために、カルシウムダイナミクスを含有したイオン電流モデルを提唱した (Komendantov ほか, *Journal of theoretical biology*, 1996年)。このモデルは、ゆっくりとした波動の生成メカニズム、スパイク生成メカニズム、細胞内カルシウムダイナミクスを制御するメカニズム、及び2つのタイプのカルシウムコンダクタンスで構成される非線形常微分方程式である。Komendantov らによると、この方程式が示すスパイクには4つの力学的状態、すなわち、周期1のスパイク、周期2のスパイク、周期4のスパイク、及びカオスのスパイクが存在する。上記の4つのスパイク状態の存在は、この方程式が周期倍分岐を示すことを意味している。さらに、双安定性の解析を行い、周期1のスパイクと周期的バースト発火の共存 (Komendantov ほか, *Neurophysiology*, 1998年)、及び、カオスのスパイクと周期的バースト発火の共存 (Komendantov ほか, *Journal of theoretical biology*, 1996年) が明らかにされたが、周期2のスパイク、周期4のスパイクがそれぞれ周期的バーストと共存するかどうかについては明らかでなかったため、この点について検討した。

その結果、これら二つのスパイク状態はそれぞれ周期的バーストと共存することが分かった (Shirahata, *Acta Biologica Hungarica*, 2013年)。Cymbalyuk らは、無脊椎動物ヒルの central pattern generator の介在神経細胞の方程式も、適切な条件設定のもとで、上記と同様にスパイクの周期倍分岐を示すことを明らかにしている (Cymbalyuk ほか, *Journal of computational neuroscience*, 2005年)。さらに、介在神経細胞の方程式の双安定性も明らかにされたが、本研究結果との違いも分かった。Cymbalyuk らはヒルの方程式を力学系理論に基づいて幾何学的に解析し、1960年の *Sov Math Dokl* に発表された Pontryagin の常微分方程式の周期解に関する論文で示された考え方を利用して位相空間における周期軌道を明らかにし、二つのアトラクターの吸引領域を分割するセパトリスが鞍点周期軌道の2次元安定多様体であることを示した。この点を踏まえると、今後、Komendantov のモデルにおいて、双安定性を位相空間内で説明すること、特に共存する二つのアトラクターおよびそれらの吸引領域を分割する閾多様体を明らかにすることが重要である。

(3) ラットのnew皮質第5層錐体神経細胞の興奮性の解析

上記神経細胞は、一過的な興奮刺激に対し、持続的な周期的発火をすることが知られており、これを再現するイオン電流モデルが提唱されている (Delord ほか, *Neuroreport*, 1997年)。このモデルは、通常の速いナトリウム、カリウムコンダクタンス、リークコンダクタンスのほかに持続的ナトリウムコンダクタンスを含む。Delord らの研究は、持続的ナトリウムコンダクタンスとリークコンダクタンスをモデルの力学的状態と関連づけ、特に双安定性と持続的ナトリウム電流の関連を明らかにした点で計算神経科学研究において重要である。彼らは、持続的ナトリウムおよびリークコンダクタンスに注目し、システムパラメータ空間での力学的状態を3種類に分



類した。しかしながら、速いナトリウムコンダクタンスが、システムの力学的状態にどのような影響を与えるか、特に持続的ナトリウムコンダクタンスとどのように関係があるのかは不明だった。そこで、この2つのコンダクタンスをシステムパラメータとして、パラメータ感受性を検討した。

その結果、速いナトリウムコンダクタンスが持続的発火に重要であることが明らかとなった (Shirahata, *Acta Biologica Hungarica*, 2014年)。アマクリン細胞モデルにおけるパラメータ感受性解析の結果 (Shirahata, *Acta Biologica Hungarica*, 2011年) と比較して、パラメータ空間内での力学的状態の分布に違いが見出された。

外部誌上発表 (2010年~2015年3月)

[原著論文]

2015

1. Shirahata, T. (2015). Evaluation of kinetic properties of dendritic potassium current in ghostbursting model of electrosensory neurons. *Applied Mathematics*, 6(1), 128-135.

2014

2. Shirahata, T. (2014). Effect of sodium conductance variations on electrical behavior of a neocortical neuron model. *Acta Biologica Hungarica*, 65(4), 379-384.

2013

3. Shirahata, T. (2013). Novel types of bistability in a model of a bursting pacemaker neuron RPa1 from the snail, *Helix pomatia*. *Acta Biologica Hungarica*, 64(1), 131-135.

2012

4. Shirahata, T. (2012). Analysis of the electrosensory pyramidal cell bursting model for weakly electric fish: Model prediction under low levels of dendritic potassium conductance. *Acta Biologica Hungarica*, 63(3), 313-320.

2011

5. Shirahata, T. (2011). The effect of variations in sodium conductances on pacemaking in a dopaminergic retinal neuron model. *Acta Biologica Hungarica*, 62(2), 211-214.



研究分野

神経科学研究所

Institute of Neuroscience

設置の趣旨

本研究所は、ヒトの神経・精神疾患の治療の基礎となる、神経科学に関する基礎的研究を行い、その成果を対外的に発表することを通じて、徳島文理大学の社会的貢献の一翼を担うことを目的とする。

部門と構成員

所長 小西史朗

神経生理学部門 (Division of Neurophysiology) :

桐野 豊・岸本泰司・窪田剛志・小林 卓

神経薬理学部門 (Division of Neuropharmacology) :

小西史朗・得丸博史・富永貴志・鴻海俊太郎

神経生物学部門 (Division of Neurobiology) :

栗生俊彦・定本久世

組織病理学部門 (Division of Histopathology) :

伊藤悦朗・宋 時榮・中島健太郎

研究の概要

神経科学研究所に関する研究の概要、外部誌上発表、口頭発表・学会発表、特許およびその他・新聞報道等は、香川薬学部年報における上記の当該構成員が所属する研究グループの個所に記す。これを神経科学研究所の年報とする。



社会貢献

社会貢献

大学間連携共同教育事業「四国の全薬学部の連携・共同による薬学教育改革」

委員会等

1. 第4回事業推進委員会、桐野豊、丸山徳見、宮澤宏、2014. 2. 17、アルファあなぶきホール
2. 評価委員会A B、桐野豊、丸山徳見、宮澤宏、2014. 2. 17、アルファあなぶきホール
3. 第5回事業推進委員会、桐野豊、宮澤宏、飯原なおみ、2014. 4. 30、徳島文理大学徳島キャンパス
4. 評価委員会C（平成24年度四国の全薬学部による学生フォーラム）、桐野豊、宮澤宏、飯原なおみ、藤島利江、大学院生3名、2014. 9. 13~9. 14、松山大学
5. 第6回事業推進委員会、桐野豊、宮澤宏、飯原なおみ、2014. 9. 14、松山大学
6. 第7回事業推進委員会、桐野豊、宮澤宏、飯原なおみ、2015. 2. 20、松山大学
7. 評価委員会A B、桐野豊、宮澤宏、飯原なおみ、2015. 2. 20、松山大学
8. 共同教務委員会、桐野豊、宮澤宏、山口健太郎、2015. 3. 2、松山大学

FD研修会

四国四薬学部合同FD研修会、2015. 3. 6、松山大学、徳島文理大学徳島キャンパス

遠隔講義システムによる研修

1. 「認定実務実習指導薬剤師」養成ビデオ講習会、2014. 2. 16、徳島文理大学徳島キャンパス
2. チーム基盤型学習（TBL）体験講習会、瀬尾宏美教授（高知大学・医学部附属病院・総合診療部）、2014. 2. 27、徳島文理大学香川キャンパス
3. 卒後教育講座、2014. 5. 25、徳島文理大学徳島キャンパス
4. 卒後教育講座、2014. 11. 16、徳島文理大学徳島キャンパス

講演会等

1. 「英国に学ぶ薬剤師のための大学院：未来の薬剤師の発展のために」、講師：荒川直子氏（University College London, School of Pharmacy 博士課程大学院生）、2014. 2. 14、徳島文理大学徳島キャンパス
2. 「米国ノースカロライナ大学薬学部における症例検討授業」、講師：Dr. Dennis Williams（米国ノースカロライナ大学エシエルマン薬学部）、2014. 2. 3、徳島大学
3. 「医薬品の製造販売後の安全性確保に関する行政施策と関連するバイオマーカーおよび薬剤疫学研究」、講師：斎藤嘉朗先生（国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長）2014. 7. 11、徳島文理大学香川キャンパス
4. 「石巻医療圏における東日本大震災への対応と次への備え」、講師：石井 正先生（東北大学病院総合地域医療教育支援部教授）、2014. 8. 24、松山大学
5. 「Advances in Pharmacy Education and Practice: U. S. and

Japan」講師：Professor Michael D. Katz, PharmD（University of Arizona, College of Pharmacy）2014. 10. 3、徳島文理大学徳島キャンパス

5. 「薬学倫理教育のめざすもの～創薬研究から在宅医療まで～」、講師：松口純先生（静岡大学大学院人文社会科学研究所臨床人間科学専攻教授）、2014. 11. 27、松山大学

6. 「残留性有機汚染物質（POPs）による地球環境汚染と生態影響：POPs問題の過去・現在・未来」、講師：高橋真先生（愛媛大学農学部准教授）、2015. 3. 4、松山大学

海外の薬学教育視察

1. アメリカノースカロライナ大学の薬学教育視察、松尾平、2014. 1. 10-15
2. オーストラリアの薬剤師と薬学教育視察、グリフィス大学、クィーンズランド大学、NPS メディソンライズ、ロイヤルノースショア病院、ロイヤルブリスバンウーマンズ病院、ブリンセスアレキサンドラ病院、ファーマシーアドバイス（シドニー市中薬局）、クレイフィールドファーマシー（ブリスバン市中薬局）桐野豊、二宮昌樹、2014. 1. 7-16

国内の大学附属薬局視察

岐阜薬科大学附属薬局 加藤善久、2014. 1. 30
 金沢大学アカンサス薬局 加藤善久、中婁章、2014. 3. 19
 城西大学附属薬局、明治薬科大学附属薬局 二宮昌樹、2015. 2. 17

へき地での実践教育

多和薬局実習 5年生10名、山口裕加、二宮昌樹、飯原なおみ、2014. 6. 24、7. 1、10. 16、10. 21

戦略的大学連携支援事業「高度な医療人養成のための地域連携型香川県総合医療教育研究コンソーシアム」(三大学連携事業)

委員会等

三大学連携推進委員会「平成26年度活動計画と三大学交流会の打合せ」、宮澤宏、2014. 4. 25、徳島文理大学香川キャンパス

三大学連携学生スタッフ招集、宮澤宏、2014. 4. 30、6. 6 香川大学、2014. 6. 24 徳島文理大学香川キャンパス

三大学連携推進委員会「三大学学術交流会の打合せ」、宮澤宏、2014. 8. 1、徳島文理大学香川キャンパス

遠隔講義システムを用いた合同講義（担当：二宮昌樹）

医学概論・看護学概論

「チーム医療」横見瀬裕保香川大学医学部附属病院長、2014. 4. 23、香川大学

「医療従事者に求められるもの」筒井茂子香川大学医学部附属病院看護部長・副病院長、2014. 4. 30、香川大学

三大学連携体験学習「チーム医療」（担当：二宮昌樹）

香川大学医学科2年生108名キャンパス訪問、講義「チーム医療（二宮昌樹）、調剤体験実習（二宮昌樹・高橋知子・横田ひとみ・飯原なおみ・中婁章・岡田岳人 薬学科4年生55名）、

2014. 5. 21、徳島文理大学香川キャンパス

高校生のサイエンスキャンプ

「医療機器とサイエンスを体験しよう」宮澤宏、喜納克仁、小林隆信、(森川雅行、鈴木雅代)、2014. 8. 8、徳島文理大学香川キャンパス

三大学交流会(三大学合同新入生歓迎会)(担当:宮澤宏、高橋知子、飯原なおみ)

バレーボール大会、懇親会、2014. 6. 14、香川大学

三大学連携大学祭(担当:宮澤宏、飯原なおみ)

徳島文理大学、香川大学、香川県立保健医療大学の連携大学祭で学生が健康測定などを実施 2014. 10. 11 および 12 香川大学医学部祭、2014. 10. 18 香川県立保健医療大学橄欖祭、2014. 10. 19、徳島文理大学杏樹祭

第6回3大学学術交流会(公開講座)(担当:宮澤宏)

「考えよう、うどん県の暮らしと健康」というテーマで徳島文理大学、香川大学、香川県立保健医療大学の教員4名と香川県健康福祉部医務国保課 課長 上草 洋樹氏による公開講座を実施

挨拶:桐野豊

平成26年度の三大学連携事業活動報告:宮澤宏

2014. 12. 13、香川県立保健医療大学

1) 薬剤師向けeラーニング「副作用診断教育プログラム」

<https://kp.manabinaoshi.jp/index.html>

(桐野豊、宮澤宏、横田ひとみ、岡田岳人、山口裕加、飯原なおみ)

◆1 講座(平成26年7月無料開講)

「薬剤師職能確立のための2本柱」三輪亮寿法律事務所 三輪亮寿先生

「出血傾向」香川大学医学部西屋克己先生と本学部山口裕加
「薬剤による接触皮膚炎・薬剤性過敏症候群・急性汎発性発疹性膿疱症」香川大学医学部 中井浩三先生と本学部 横田ひとみ

「播種性血管内凝固」高松赤十字病院 福本哲也先生と本学部山口裕加

「漢方薬の副作用症例」千葉大学和漢診療学 並木隆雄先生

2) IT活用による医薬連携と電子お薬手帳:かがわ医

薬患連携情報共有システム K-CHOPS/PPISS (Kagawa Clinical・Hospital Pharmacy Information Sharing System/Patient-Pharmacy Information Sharing System)
(桐野豊、宮澤宏、中山幸子、篠原幸雄、安西英明、岡田岳人、山口裕加、飯原なおみ)

◆第3回医薬患連携情報共有研究会の開催(2014. 7. 13、香川県薬剤師会館、高松市)

挨拶 桐野豊、座長 宮澤宏

「高知県お薬手帳電子化事業 事業概要と普及促進活動について」高知県薬剤師会 山下紘一先生

「医療 IT 政策の方向性ー共通番号制などの課題解決に向けて」自民党 IT 戦略特命委員長 平井たくや

「個人情報を持たないクラウドシステムによる電子お薬手帳ー川崎市薬剤師会〜」川崎市薬剤師会 伊藤啓

香川県教育委員会 家庭・地域教育力再生事業「かがわ子ども大学」、横田ひとみ、中妻章、中妻彩、安元加奈未、2014. 8. 2、徳島文理大学香川キャンパス

「第7回身近な薬用植物を知ろう 薬用植物講演会・体験実習」、安元加奈未、代口修、2015. 2. 21-22、徳島文理大学香川キャンパス

さぬき市立松尾小学校本学見学・薬剤師体験、横田ひとみ、中妻彩、中妻章、2014. 6. 18

さぬき市立さぬき北小学校本学見学・薬剤師体験、横田ひとみ、丸山徳見、中妻章、2014. 4. 28

さぬき市子ども会育成連絡協議会主催「さぬきっ子ふえすていばる!」薬剤師体験、横田ひとみ、高橋知子、栗田拓朗、衆生俊彦、中妻彩、中妻章、2014. 7. 21、さぬき市

日本化学会中国四国支部共催「夢化学21 in Kagawa〜おもしろワクワクサイエンス展'14」薬剤師体験、山口健太郎、高橋知子、川崎正俊、駒川晋輔、中妻彩、中妻章、2014. 8. 16-17、ことでん瓦町駅ビル

香川薬学部・香川県病院薬剤師会・香川県薬剤師会共催「薬剤師によるお薬の相談会&健康チェック」、横田ひとみ、高橋知子、跡部一孝、中妻彩、中妻章、2014. 10. 19、徳島文理大学香川キャンパス

香川県立志度高等学校インターンシップ(2年生)、伊藤悦朗、二宮昌樹、2014. 10. 21-23

香川県病院薬剤師会・香川県薬剤師会共催「薬剤師によるお薬の無料相談会」健康チェック、横田ひとみ、二宮昌樹、中妻彩、中妻章、2015. 2. 22、イオンモール高松

薬剤師のためのフィジカルアセスメント研修会ベーシック講座:2014. 1. 26、2. 16、8. 10、10. 12、11. 30、2015. 3. 22、横田ひとみ、高橋知子、二宮昌樹、中妻章

薬剤師のためのフィジカルアセスメント研修会アドバンス講座:2014. 9. 21、10. 5、2015. 3. 1、3. 8、横田ひとみ、高橋知子、二宮昌樹、中妻章

その他、新聞報道等

1. 「開設10周年を迎えた徳島文理大学香川薬学部」薬事日報、2014.7.2



社会貢献(教員)

桐野 豊

- 1) 一般社団法人 レギュラトリーサイエンス学会 理事長
- 2) 公益社団法人 日本生化学会 評議員
- 3) 日本神経化学会 評議員、
- 4) 一般社団法人 薬学教育評価機構 理事
- 5) 独立行政法人 科学技術振興機構イノベーション推進本部産学連携展開部 プログラムオフィサー
- 6) 独立行政法人 大学評価・学位授与機構 学位審査会医学薬学専門委員会薬学部会委員
- 7) 公益財団法人 笹庵社 理事
- 8) 公益財団法人徳島県文化振興財団 評議員
- 9) 香川県ジェネリック医薬品安心使用促進協議会 会長
- 10) 公益財団法人 かがわ産業振興財団 芦原科学賞科学技術審査会 委員長
- 11) NPO 法人 医薬品ライフタイムマネジメントセンター 理事
- 12) NPO 法人 へき地とあゆむ薬剤師 理事
- 13) 大阪大学未来戦略機構「生体統御ネットワーク医学教育プログラム」外部評価委員
- 14) 長崎大学重点研究課題 外部評価委員
- 15) 徳島県科学技術県民会議 委員
- 16) 徳島県簡易裁判所判事推薦委員会 委員
- 17) 徳島県アニメ映画祭実行委員会委員
- 18) 香川県瀬戸内国際芸術祭実行委員会委員
- 19) 文化立県とくしま推進会議委員
- 20) 徳島県戦略的災害医療プロジェクト会議副会長

丸山徳見

- 1) 香川県薬剤師会会員
- 2) 抗ウイルス療法研究会理事

宮澤宏

- 1) 徳島文理大学・香川大学・県立保健医療大学三大学連携推進委員長

小西史朗

- 1) 愛媛県立今治北高校・出張講義「脳の不思議、きみの脳をつかって試してみよう」2014.2.17
- 2) 徳島県立城ノ内高校・出張講義「脳の不思議、きみの脳をつかって試してみよう」2014.6.27
- 3) 岡山県立岡山芳泉高校・出張講義「脳の特効薬」2014.11.17
- 4) 学会開催:「第18回活性アミンに関するワークショップ」(日本薬学会・日本薬理学会協賛) サポートホール高松、2014.8.30
- 5) 編集委員: Editorial board member for Journal of Neurology and Experimental Neuroscience (JNEN)
- 6) 客員教授: Visiting professor, Nanyang Technological University, Singapore

山口健太郎

- 1) 「夢化学 21 in Kagawa ～おもしろワクワクサイエンス展'14」実施委員 2014.8.16,17
- 2) 5TH Asia Oceania Mass Spectrometry Conferences & 33th Chinese Society of for Mass Spectrometry Annual Conferences, 2014.6.16~19, Beijing China 座長
- 3) Mass Spectrometry Editorial Board
- 4) 日本化学会有機微量分析研究会懇談会 委員

岩田誠

- 1) 日本免疫学会評議員
- 2) 日本薬学会代議員
- 3) 科学技術振興機構・研究成果最適展開支援事業専門委員
- 4) 日本レチノイド研究会幹事
- 5) 四国免疫フォーラム世話人
- 6) 高松第一高等学校 Content-Based Instruction (CBI)の英語講義1回担当

二宮昌樹

- 1) 香川県病院薬剤師会オブザーバー 2010.4~
- 2) 香川県保健医療大学非常勤講師「薬理学」講義 2012.9~
- 3) KKR 高松病院治験審査委員会委員 2013.4~

加藤善久

- 1) 薬学教育協議会 薬剤学教科担当教員会議委員
- 2) 日本私立薬科大学協会 薬剤師国家試験問題検討委員会「薬剤」部会委員
- 3) 日本薬学会代議員 (2013.2~)
- 4) 日本トキシコロジー学会評議員 (2008.7~)
- 5) J. Toxicol. Sci. 誌 Editorial Board (2014.1~)
- 6) 日本薬学会中国四国支部 庶務担当幹事 (2014.1)
- 7) 日本薬学会中国四国支部 大学選出幹事 (2014.2~2015.1)
- 8) 日本薬学会中国四国支部 功労賞・奨励賞選考委員
- 9) 薬学教育協議会 病院・薬局実務実習中国・四国地区調整機構ワークショップ小委員会委員
- 10) 平成26年度ひらめき☆ときめきサイエンス~ようこそ大学の研究室へ~KAKENHI 高校生向け参加型体験実習プログラム「薬を飲んだ時と注射をした時の体の中を流れる血液中の薬の動きの違いを捉えてみよう!」実施代表者(香川、8.3)
- 11) 第53回日本本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 奨励賞受賞講演座長(広島、11.9)
- 12) 日本薬学会 薬学雑誌 査読

横田ひとみ

- 1) 大川地区医師会附属看護学院非常勤講師 「薬理学」講義(4月~6月)
- 2) 全国腎臓病協議会全腎協全国大会 in さぬき 講師

(2013. 5. 18)

- 3) 高松神経内科クリニック治験審査委員会委員 (2012. 10 ~)
- 4) 四国厚生支局保険指導薬剤師(2011. 4~)

代田修

- 1) 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 臨時委員
- 2) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 専門委員
- 3) 公益社団法人 日本薬学会 フェルマシア地域通信委員
- 4) 公益財団法人 薬剤師研修センター 漢方薬・生薬研修会 薬用植物園実習 講師
- 5) 一般社団法人 日本生薬学会 代議員、関西支部委員
- 6) 一般社団法人 薬学教育協議会 生薬学・天然物化学教科 検討委員会 委員
- 7) 大学薬用植物園園長・担当者会議 委員
- 8) 薬用植物講演会・体験実習の開催「第7回身近な薬用植物を知ろう」2015. 2. 21, 22 (徳島文理大香川キャンパス)

野地裕美

- 1) 日本薬学会環境・衛生部会委員 (2006~)
- 2) 衛生薬学協議会衛生薬学担当教員会議委員 (2006~)
- 3) 日本私立薬科大学協会薬剤師国家試験問題検討委員会衛生薬学部会委員 (2006~)
- 4) 日本薬学会中国四国支部監事 (2014. 2-2015. 1)
- 5) 香川県環境保健研究センター・研究テーマ外部評価委員会委員 (2014. 4~)

喜納克仁

- 1) 論文審査 7件
- 2) 第36回日本光医学・光生物学会(2014) 奨励賞受賞講演の座長
- 3) Editorial Board Member of "Science Postprint"
- 4) 新時代の生物有機化学研究会 web 作成委員

榎原紀和

- 1) 平成 26 年度ひらめき☆ときめきサイエンス~ようこそ大学の研究室へ~KAKENHI 高校生向け参加型体験実習プログラム「薬を飲んだ時と注射をした時の体の中を流れる血液の中の薬の動きの違いを捉えてみよう！」実施分担者(香川、8.3)
- 2) 高松第一高等学校 CBI 英語出張講義講師 (9. 3、高松)
- 3) 徳島市立高等学校 出張講義「No. 7 (体験型) アスピリンを合成してみよう」(10. 31、徳島、丸山徳見先生と共に担当)
- 4) Bioorganic & Medicinal Chemistry 査読
- 5) Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 査読

栗田拓朗

- 1) 文部科学省科学技術振興調整費・地域再生人材創出拠点の形成「21世紀源内ものづくり塾」 “デバイス開発の

ためのアブライドバイオ科学・デバイス開発のための生命科学技術” 講師 2014. 11. 8 香川県高松市

- 2) (社) 薬学教育協議会 臨床化学関連教科担当教員会議
- 3) (社) 薬学教育協議会 日本薬局方教科担当教員会議

跡部一孝

- 1) 平成 26 年度ひらめき☆ときめきサイエンス~ようこそ大学の研究室へ~KAKENHI 高校生向け参加型体験実習プログラム「薬を飲んだ時と注射をした時の体の中を流れる血液の中の薬の動きの違いを捉えてみよう！」実施分担者(香川、8.3)
- 2) 夢化学 21 in Kagawa~おもしろワクワクサイエンス展' 14 おかしな処方箋 (香川、8. 16-17)
- 3) お薬相談会&健康チェック 血糖値・血清脂質測定 (香川、10. 19)

小林卓

- 1) 学会役員
日本生理学会・評議員、生理学会エデュケーター
日本生物物理学会・分野別専門委員
- 2) その他
「生物オリンピック 2014」1 次予選 (香川県会場) の開催 2013. 7. 20、徳島文理大学香川キャンパス

安元加奈未

- 1) 「かがわ子ども大学 徳島文理大学香川キャンパス」香川薬学部「身近な天然植物資源に着目」を担当 (香川県教育委員会 平成 26 年度家庭・地域教育力再生事業) 2014. 8. 2
- 2) 薬用植物講演会・体験実習の開催「第7回身近な薬用植物を知ろう」2015. 2. 21, 22、徳島文理大香川キャンパス

中裏彩

- 1) さぬき市立志度小学校本学見学、薬剤師体験 2014. 5. 2
- 2) さぬき市立松尾小学校本学見学、薬剤師体験 2014. 6. 18
- 3) さぬき市子ども会育成連絡協議会主催「さぬきっ子ふえすていばる！」薬剤師体験 2014. 7. 21 香川県さぬき市
- 4) 香川県教育委員会 家庭・地域教育力再生事業「かがわ子ども大学」開催 2014. 8. 2 香川薬学部
- 5) 日本化学会中国四国支部共催「夢化学 21 in Kagawa~おもしろワクワクサイエンス展' 14」 薬剤師体験 2014. 8. 16-17 香川県高松市
- 6) 香川薬学部、香川県病院薬剤師会、香川県薬剤師会共催「薬剤師によるお薬の相談会&健康チェック」開催 2014. 10. 19 香川薬学部
- 7) 香川県立高松北高等学校外部研修、講師 2014. 12. 4 香川薬学部
- 8) 香川県病院薬剤師会、香川県薬剤師会共催「薬剤師によるお薬の無料相談会」健康チェック 2015. 2. 22 香川県高松市

桐山賀充



1) 高松第一高校での Content-Based Instruction 講師、2010

～

小林隆信

1) 第53回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、広島、一般演題座長

伊藤康一

- 1) 香川脳神経研究会世話人
- 2) 香川大学医学部課題実習生(3年生)受け入れ
- 3) 東かがわ市引田中学での未成年の喫煙・飲酒防止教室(2年生)と薬物乱用防止教室(3年生)
- 4) 東かがわ市白鳥中学校での薬物乱用防止教室(3年生)
- 5) 東かがわ市大川中学校での薬物乱用防止教室(3年生)
- 6) さぬき市志度中学校での薬物乱用防止教室(3年生)
- 7) 香川県薬剤師会学校薬剤師部 薬物乱用防止教室に関する講演会の講師
- 8) 徳島てんかん研究会講演会 特別講演 講師
- 9) 愛媛てんかん学術講演会 特別講演 講師
- 10) 高知てんかん研究会講演会 特別講演 講師
- 11) 高松てんかん学術講演会 特別講演 講師

その他、新聞報道等

小西史朗

1) 「記憶のしくみ」(講談社ブルーバックス)が読売新聞書評「本よみうり堂」に掲載・読売新聞 2014.1.12

ANNUAL REPORT

2014

VOLUME 9

**KAGAWA SCHOOL OF
PHARMACEUTICAL
SCIENCES**

TOKUSHIMA BUNRI UNIVERSITY

Kagawa School of Pharmaceutical Sciences
Tokushima Bunri University

Shido 1314-1, Sanuki
Kagawa 769-2193, JAPAN

Telephone: +81-87-899-7100

Facsimile: +81-87-894-0181

URL: <http://kp.bunri-u.ac.jp/index.html>

Preface to the ninth issue of *The Annual Report*

The Faculty of Pharmaceutical Sciences at the Kagawa Campus was founded in April, 2004. Our purpose is to educate students to become professional pharmacists and basic scientists with sufficient knowledge of chemistry, biology, and pharmaceutical thought to practice with humanity and a high sense of ethics and social responsibility. In April, 2005, the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences was established with masters and doctoral programs. The undergraduate course of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences was reorganized in April, 2006, into two departments, the Department of Pharmacy (with a six-year training program) and Pharmaceutical Sciences (with a four-year training program). The mission of the Department of Pharmacy (the six-year program) is to train highly qualified pharmacists who are knowledgeable about advanced medical treatment, and who also can contribute to the prevention and treatment of diseases. Society's view of pharmacy education has changed, not only in medical fields but also in other fields, to the fostering of a healthy and safe society. In order to fulfill this mandate, the Department of Pharmaceutical Sciences (the four-year program) educates students to become key members of society who can play an active part in all social fields with their broad background in pharmacy, and who can become outstanding life scientists by making signal contributions to basic science. But Kagawa School of Pharmaceutical Sciences has turned into only the program of the Department of Pharmacy in April, 2011, in order to match the needs of the region. Our faculty, which has cutting-edge equipment, succeeds the principles at the foundation and has trained professionals with a research mind who can respond the social demands, and a variety of human resources who can contribute to the promotion of health of the people.

Guided by these principles, we laid the foundation for the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences and dedicated ourselves to this effort. Our vision of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences was accomplished in March, 2006, with the construction of 18 planned laboratories and one research institute. The research institute (Institute of Neuroscience) was reorganized in April, 2007 and has now been expanded into four divisions in April, 2007. We published the first issue of The Annual Report of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, highlighting our educational, research, management, and philanthropic achievements, by looking back upon the past three years of our activities, in 2006. We are now publishing the ninth issue of the Annual Report by looking back upon the past five years of our activities. I would like all of the staff to utilize these issues to perform a self-assessment and to look forward to the future development of their activities. In addition, I expect that this issue will assist our staff in expanding both intramural and extramural interdisciplinary exchanges.

The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences is always making progress on the road toward realizing our goals. I would be very grateful if all the people who read this annual report would kindly give me their opinions and/or comments with a view toward continuing to improve the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences.

Hiroshi Miyazawa, Ph.D., Dean
Kagawa School of Pharmaceutical Sciences
Tokushima Bunri University

Contents

Preface to the eighth issue of *The Annual Report*

Short History of *The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences* 179

Reports

Measurement and Functional Analysis of Proteins	181
Behavioral Neuroscience	185
Development and Application of Advanced Instrumentation in Analytical Chemistry	189
Design and Synthesis of Novel Nuclear Receptor Ligands	195
Spontaneous Resolution and Polymorphism	197
Search of the Functional Molecules from Natural Resources	199
Design and Synthesis of Novel Nucleic Acid Analogs	203
Research on Molecular Biology	205
Diversity of Epigenetics Regulation and Malignancies	209
Regulation of Immune Functions through Nuclear Receptors	211
Regulatory Mechanism of Inflammatory Immune Diseases	215
Pathological Analysis of Neural Disease using Animal Model	217
Neuroscience Study on Regulation and Plasticity at Inhibitory Synapses	219
Research on Pharmacotherapy and Experimental Neurology	223
Laboratory for Neural Circuit Systems	227
Design, Manufacturing and Evaluation of Novel Pharmaceutical Preparations for Patients	229
Integrated Study on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics	231
Pharmaceutical Care and Drug Efficacy, Toxicity Correlation	235
Evaluation of Medicines and Pharmacotherapy	237
Drug Information and Side Effects	239
Molecular Mechanisms in the Regulation of Synaptic Transmission	241
Human Cell Immortalization and Tissue Regeneration	245
Analysis of Nonlinear Phenomena of Mathematical Models of Neurons	249

A Short History of The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences

- 1895 Sai Murasaki founds a private vocational school in the city of Tokushima.
- 1966 Tokushima Women's University is founded.
Faculty of Home Economics admits its first students.
- 1968 Faculty of Music admits its first students.
- 1972 Tokushima Women's University is renamed Tokushima Bunri University.
Faculty of Pharmaceutical Sciences admits its first students.
- 1983 The Kagawa Campus of Tokushima Bunri University opens.
Faculty of Literature admits its first students on the Kagawa campus.
- 1989 Faculty of Engineering admits its first students on the Kagawa campus.
- 1995 The 100th anniversary of the founding of the Murasaki Gakuen.
- 2000 Faculty of Policy Studies admits its first students.
- 2004 Faculty of Pharmaceutical Sciences at Kagawa Campus admits its first students on the Kagawa campus; the Department of Pharmaceutical Technology opens 10 laboratories.
The rooms for teaching staff open on the fourth floor of the Research and Media Library.
The office of the Faculty of Pharmaceutical Sciences at Kagawa Campus opens on the first floor of the Lecture Building.
- 2005 The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences is established on the Kagawa campus.
Masters and doctoral programs begin at the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences.
Pharmaceutical Sciences Research and Laboratory Buildings are completed.
The Center for Instrumental Analysis opens in the Pharmaceutical Sciences Research Building.
The Center for Radioisotope and Laboratory Animals opens in the Pharmaceutical Sciences Laboratory Building.
The Medicinal Plant Garden is established.
The 110th anniversary of the founding of the Murasaki Gakuen.
- 2006 The six-year undergraduate program in the Department of Pharmacy, Kagawa School of Pharmaceutical Sciences accepts its first students.
The four-year undergraduate program in the Department of Pharmaceutical Sciences, Kagawa School of Pharmaceutical Sciences accepts its first students.
A mock pharmacy opens in the Lecture Building for student training.
The construction of eighteen laboratories and one research institute for the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences is completed.
SENKA Endowed Chair for "Practical Drug Discovery and Development" was established.
- 2007 The research institute (Institute of Neuroscience) was reorganized and expanded into four divisions.
- 2012 The four-year Graduate School of Pharmaceutical Sciences (Department of Pharmaceutical Sciences Doctoral program) was installed.



Measurement and functional analysis of proteins

Faculty & Staff

Etsuro Ito, Ph.D.
Professor

Shoji Ueki, Ph.D.
Lecturer

Miki Yamagishi
Research Assistant

Mika Morikawa
Research Assistant

Mugiho Kaneda
Research Assistant

Manami Yamashita
Research Assistant

Research

Theme 1. Quantification of trace amount of proteins (Etsuro Ito, Mika Morikawa, Mugiho Kaneda)

We are developing the method to detect and quantify very tiny amount of a given protein in a small volume, such as in a single cell. We aim at establishing an enterprise to commercialize protein quantification reagents and kits based on this technique. Using our "enzyme cycling method", it is now possible to detect protein with ten thousands as high sensitivity as ever. The improved method with more sensitivity and easier to handle will be available in the near future.

Grant Support: Grants from Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan Society for the Promotion of Science, Japan Science and Technology Agency, and some foundations.

Collaborations: With private companies and other universities.

Theme 2. Molecular mechanisms of learning and memory (Etsuro Ito, Miki Yamagishi, Mika Morikawa, Mugiho Kaneda)

We are attempting to clarify the molecular mechanisms of learning and memory using 3xTg-Alzheimer disease mice and the pond snail *Lymnaea stagnalis*. We made clear the effect of insulin in the brain on long-term synaptic changes and long-term memory.

Grant Support: Grants from Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan Society for the Promotion of Science, Japan Science and Technology Agency, and some

foundations.

Collaborations: With private companies and other universities.

Theme 3. The Study of the structure and the dynamics of proteins by means of site-directed spin-labeling ESR (Shoji Ueki)

The spin label reagent attached to cysteine residue tells us its environment and the structural information of the protein through the ESR spectrum. In other words, the spin label acts as a reporter. In the case of two spin labels introduced into a protein, we can get the distance between two labels by the spectrum. The merit of this method is that we can monitor only the spin label whatever the sample condition is. So we can measure the membrane protein in lipid for example, that is difficult to measure by other spectroscopic method.

Publications (2010~2015)

[Original papers]

2014

1. Okada, R., Ikeno, H., Kimura, T., Ohashi, M., Aonuma, H., and Ito, E. (2014) Error in the honeybee waggle dance improves foraging flexibility. *Sci Rep* 4, 4175.
2. Mita, K., Yamagishi, M., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2014) An increase in insulin is important for the acquisition conditioned taste aversion in *Lymnaea*. *Neurobiol Learn Mem* 116, 132-138.
3. Mita, K., Okuta, A., Okada, R., Hatakeyama, D., Otsuka, E., Yamagishi, M., Morikawa, M., Naganuma, Y., Fujito, Y., Dyakonova, V., Lukowiak, K., and Ito, E. (2014) What are the elements of motivation for acquisition of conditioned taste aversion? *Neurobiol Learn Mem* 107, 1-12.
4. Matsuo, R., Kobayashi, S., Wakiya, K., Yamagishi, M., Fukuoka, M., and Ito, E. (2014) The cholinergic system in the olfactory center of the terrestrial slug *Limax*. *J Comp Neurol* 522, 2951-2966.
5. Watabe, S., Kodama, H., Kaneda, M., Morikawa, M., Nakaishi, K., Yoshimura, T., Iwai, S., Miura, T., and Ito, E. (2014) Ultrasensitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of proteins by combination with the thio-NAD cycling method. *BIOPHYSICS* 10, 49-54.
6. Yasuda, S., Yanagi, T., Yamada, M., Ueki, S., Maruta, S., Inoue, A. and Arata, T. (2014) Nucleotide-dependent displacement and dynamics of the alpha-1 helix in kinesin revealed by site-directed spin labeling EPR. *Biophys Biochem Res Commun* 443, 911-916.

2013

1. Murakami, J., Okada, R., Sadamoto, H., Kobayashi, S., Mita, K., Sakamoto, Y., Yamagishi, M., Hatakeyama, D., Otsuka, E., Okuta, A., Sunada, H., Takigami, S., Sakakibara, M., Fujito, Y., Awaji, M., Moriyama, S., Lukowiak, K., and Ito, E. (2013) Involvement of insulin-like peptide in long-term synaptic plasticity and long-term memory of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *J Neurosci* 33, 371-383.
2. Elekes, K., Battonyai, I., Kobayashi, S., and Ito, E. (2013) Organization of the procererebrum in terrestrial pulmonates

Measurement and functional analysis of proteins

- (*Helix, Limax*) reconsidered: Cell mass layer synaptology and its serotonergic input system. *Brain Struct Funct* 218, 477-490.
3. Murakami, J., Okada, R., Fujito, Y., Sakakibara, M., Lukowiak, K., and Ito, E. (2013) Paired pulse ratio analysis of insulin-induced synaptic plasticity in the snail brain. *J Exp Biol* 216, 1771-1773.
 4. Hatakeyama, D., Okuta, A., Otsuka, E., Lukowiak, K., and Ito, E. (2013) Consolidation of long-term memory by insulin in *Lymnaea* is not brought about by changing the number of insulin receptors. *Commun Integr Biol* 6, e23955.
 5. Ito, E., Watabe, S., Morikawa, M., Kodama, H., Okada, R., and Miura, T. (2013) Detection of H₂O₂ by fluorescence correlation spectroscopy. *Methods Enzymol* 526, 135-143.
 6. Iwai, A., Yoshimura, T., Wada, K., Watabe, S., Sakamoto, Y., Ito, E., and Miura, T. (2013) Spectrophotometric method for the assay of steroid 5 α -reductase activity of rat liver and prostate microsomes. *Anal Sci* 29, 455-459.
 7. Matsuo, R., Yamagishi, M., Wakiya, K., Tanaka, Y., and Ito, E. (2013) Target innervation is necessary for neuronal polyploidization in the terrestrial slug *Limax*. *Dev Neurobiol* 73, 609-620.
 8. Otsuka, E., Matsunaga, M., Okada, R., Yamagishi, M., Okuta, A., Lukowiak, K., and Ito, E. (2013) Increase in cyclic AMP concentration in a cerebral giant interneuron mimics part of a memory trace for conditioned taste aversion of the pond snail. *BIOPHYSICS* 9, 161-166.
 9. Tanimoto, E., Karasawa, S., Ueki, S., Nitta, N., Aoki, I., and Koga, N. (2013) Unexpectedly large water-proton relaxivity of TEMPO incorporated into micelle-oligonucleotides. *RSC Adv* 3, 3531-3534.
- 2012**
1. Yamagishi, M., Ito, E., and Matsuo, R. (2012) Whole genome amplification in large neurons of the terrestrial slug *Limax*. *J Neurochem* 122, 727-737.
 2. Ito, E., Otsuka, E., Hama, N., Aonuma, H., Okada, R., Hatakeyama, D., Fujito, Y., and Kobayashi, S. (2012) Memory trace in feeding neural circuitry underlying conditioned taste aversion in *Lymnaea*. *PLoS ONE* 7, e43151.
 3. Okada, R., Akamatsu, T., Iwata, K., Ikeno, H., Kimura, T., Ohashi, M., Aonuma, H., and Ito, E. (2012) Waggle dance effect: dancing in autumn reduces the weight loss of a honeybee colony. *J Exp Biol* 215, 1633-1641.
 4. Kobayashi, S., Matsuo, R., Sadamoto, H., Watanabe, S., and Ito, E. (2012) Excitatory effects of GABA on procerbrum neurons in a slug. *J Neurophysiol* 108, 989-998.
 5. Okada, O., Odai, K., Sugimoto, T., and Ito, E. (2012) Molecular dynamics simulations for glutamate-binding and cleft-closing processes of the ligand-binding domain of GluR2. *Biophys Chem* 162, 35-44.
 6. Ito, E., Okada, R., Sakamoto, Y., Otsuka, E., Mita, K., Okuta, A., Sunada, H., and Sakakibara, M. (2012) Insulin and memory in *Lymnaea*. *Acta Biol Hung* 63 (Suppl. 2), 320-327.
 7. Matsuo, R., Yamagishi, M., and Ito, E. (2012) Analyses of DNA endoreplication in the brain neurons in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Acta Biol Hung* 63 (Suppl. 2), 297-304.
 8. Kobayashi, S., and Ito, E. (2012) GABAergic effects on the slow oscillatory neural activities in the procerbrum of *Limax valentianus*. *Acta Biol Hung* 63 (Suppl.2), 217-221.
 9. Okada, R., Ikeno, H., Kimura, T., Ohashi, M., Aonuma, H., and Ito, E. (2012) Mathematical analysis of the honeybee waggle dance. *Acta Biol Hung* 63 (Suppl. 2), 201-205.
 10. Abe, J., Ueki, S., Arata, T., Nakazawa, S., Yamauchi, S., and Ohba, Y. (2012) Improved sensitivity by isotopic substitution in distance measurements based on double quantum coherence EPR. *Appl Magn Reson* 42, 473-485.
1. Yamagishi, M., Ito, E., and Matsuo, R. (2011) DNA endoreplication in the brain neurons during body growth of an adult slug. *J Neurosci* 31, 5596-5604.
 2. Matsuo, R., Kobayashi, S., Morishita, F. and Ito, E. (2011) Expression of Asn-d-Trp-Phe-NH₂ in the brain of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Comp Biochem Physiol B* 160, 89-93.
 3. Watabe, S., Sakamoto, Y., Morikawa, M., Okada, R., Miura, T. and Ito, E. (2011) Highly sensitive determination of hydrogen peroxide and glucose by fluorescence correlation spectroscopy. *PLoS ONE* 6, e22955.
 4. Sadamoto, H., Saito, K., Muto, H., Kinjo, M. and Ito, E. (2011) Direct observation of dimerization between different CREB1 isoforms in a living cell. *PLoS ONE* 6, e20285.
 5. Kawai, R., Kobayashi, S., Fujito, Y. and Ito, E. (2011) Multiple subtypes of serotonin receptors in the feeding circuit of a pond snail. *Zool Sci* 28, 517-525.
 6. D'Este, L., Casini, A., Kimura, S., Bellier, J.-P., Ito, E., Kimura, H. and Renda, T.G. (2011) Immunohistochemical demonstration of cholinergic structures in central ganglia of the slug (*Limax maximus*, *Limax valentianus*). *Neurochem Int* 58, 605-611.
 7. Kita, S., Hashiba, R., Ueki, S., Kimoto, Y., Abe, Y., Gotoda, Y., Suzuki, R., Uraki, E., Nara, N., Kanazawa, A., Hatakeyama, D., Kawai, R., Fujito, Y., Lukowiak, K. and Ito, E. (2011) Does conditioned taste aversion learning in the pond snail *Lymnaea stagnalis* produce conditioned fear? *Biol Bull* 220, 71-81.
- 2010**
1. Matsuo, R., Kobayashi, S., Murakami, J., and Ito, E. (2010) Spontaneous recovery of the injured higher olfactory center in the terrestrial slug *Limax*. *PLoS ONE* 5, e9054.
 2. Hatakeyama, D., Mita, K., Kobayashi, S., Sadamoto, H., Fujito, Y., Hiripi, L., Elekes, K. and Ito, E. (2010) Glutamate transporters in the central nervous system of a pond snail. *J Neurosci Res* 88, 1374-1386.
 3. Matsuo, R., Kawaguchi, E., Yamagishi, M., Amano, T., and Ito, E. (2010) Unilateral memory storage in the procerbrum of the terrestrial slug *Limax*. *Neurobiol Learn Mem* 93, 337-342.
 4. Sadamoto, H., Kitahashi, T., Fujito, Y., and Ito, E. (2010) Learning-dependent gene expression of CREB1 isoforms in the molluscan brain. *Front Behav Neurosci* 4, 25.
 5. Matsuo, R., Kobayashi, S., Tanaka, Y., and Ito, E. (2010) Effects of tentacle amputation and regeneration on the morphology and activity of the olfactory center of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Exp Biol* 213, 3144-3149.
 6. Kobayashi, S., Hattori, M., Elekes, K., Ito, E., and Matsuo, R. (2010) FMRFamide regulates oscillatory activity of the olfactory center in the slug. *Eur J Neurosci* 32, 1180-1192.
 7. Okada, R., Ikeno, H., Kimura, T., Ohashi, M., Aonuma, H., and Ito, E. (2010) Markov model of honeybee social behavior. *Information* 13, 1115-1130.
 8. Miyamae, Y., Komuro, M., Murata, A., Aono, K., Nishikata, K., Kanazawa, A., Fujito, Y., Komatsu, T., Ito, D., Abe, T., Nagayama, M., Uchida, T., Gohara, K., Murakami, J., Kawai, R., Hatakeyama, D., Lukowiak, K., and Ito, E. (2010) Contrary effects of octopamine receptor ligands on behavioral and neuronal changes in locomotion of *Lymnaea*. *Biol Bull* 218, 6-14.
 9. Aihara, T., Nakamura, M., Ueki, S., Hara, H., Miki, M., and Arata, T. (2010) Switch action of troponin on muscle thin filament as revealed by spin labeling and pulsed EPR. *J Biol Chem* 285, 10671-10677.

[Review articles]

1. Ito, E., Hsu, W.L., and Yoshioka, T. (2014) A role for proton signaling in the induction of somatic cells to pluripotent



- embryonic stem cells. *J Phys Chem Biophys* 4, 2.
2. Ito, E., Kojima, S., Lukowiak, K., and Sakakibara, M. (2013) From likes to dislikes: conditioned taste aversion in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Can J Zool* 91, 405-412.
 3. Ito, E., Matsuo, R., and Okada, R. (2013) Involvement of nitric oxide in memory formation in microbrains. *Neurosci Lett* 541, 1-3.
 4. Matsuo, R., and Ito, E. (2012) Robustness and adaptive flexibility of the pulmonate's brain, (Snails: Biology, Ecology and Conservation, E. M. Hämäläinen and S. Järvinen eds., Nova Science Publishers, NY) pp.151-162.
 5. Matsuo, R., and Ito, E. (2011) Spontaneous regeneration of the central nervous system in gastropods. *Biol Bull* 221, 35-42.
 6. Matsuo, R., Kobayashi, S., Yamagishi, M., and Ito, E. (2011) Two pairs of tentacles and a pair of procerebra in Pulmonata: optimized functions and redundant structures in the sensory and central organs involved in olfactory learning of terrestrial pulmonates. *J Exp Biol* 214, 879-886.



Behavioral Neuroscience

Staff

Yutaka Kirino, Ph.D., Professor

1972 Ph.D. in Physical Chemistry from The University of Tokyo

1972 JSPS Postdoctoral Fellow, The University of Tokyo

1973 Postdoctoral Fellow at Carnegie-Mellon University

1975 Assistant Professor and then Associate Professor at The University of Tokyo

1985 Professor at Kyushu University

1993-2005 Professor, School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

2001-2003 Dean, School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

2005 Executive Vice-President for Research, The University of Tokyo

2006 Professor and President, Tokushima Bunri University
Professor Emeritus, The University of Tokyo

Yasushi Kishimoto, Ph.D., Associate Professor

2001 Ph.D. in Biophysics from The University of Tokyo

2001-2003 Postdoctoral Fellow from Mitsubishi Kagaku Institute of Life Sciences to Kanazawa University

2003 Visiting Fellow, NIH/NIHM

2003-2005 JSPS Fellow, Kanazawa University and Osaka University

2006 Assistant Professor, Tokushima Bunri University

2013 Associate Professor, Tokushima Bunri University

Takashi Kubota, Assistant Professor

2005 Ph.D. in Pharmacology from Kyushu University

2005 Assistant Professor, Tokushima Bunri University

Research

Molecular and neural mechanisms of eyeblink classical conditioning

Introduction: Associative learning is a fundamental form of cognition in humans and animals. Eyeblink classical conditioning (EBCC) is a form of associative learning that has been most extensively studied at the neurological and behavioral level. Its basic neural circuitry and neural mechanisms have been demonstrated to be similar in all mammals. Since the same paradigm is applicable to humans as well as non-human mammals, there is growing interest in EBCC for the study of human diseases of motor and memory impairment, in parallel with detailed studies of the molecular

and neural mechanisms in animal models.

Typical EBCC experiments use a tone as the conditioned stimulus (CS), and a periorbital shock or corneal air puff as the unconditioned stimulus (US). By repeated presentations of the CS paired with the US, the CS comes to elicit an eyeblink, which is called the conditioned response (CR). Previous studies have indicated that the cerebellum and brainstem are sufficient for *delay* conditioning in which the US is delayed and co-terminates with the CS. On the other hand, *trace* conditioning, in which a stimulus-free trace interval intervenes between the CS and US, requires other brain regions, including the hippocampus and the medial prefrontal cortex (mPFC).

Basic Functions of the Cerebellum and Brainstem: To investigate the basic properties of the essential neural circuits in the cerebellum and brainstem, we have developed a decerebrate guinea pig preparation, in which a section is made between the thalamus and the superior colliculus and all of the brain tissue above the section is aspirated. Decerebrate animals readily acquire the CR in delay conditioning. When a longer tone CS is used, the learning becomes slower. These CRs are adaptive and appropriately timed relative to the US. Subsequent CS-alone trials cause extinction of the CR. These characteristics of eyeblink conditioning are similar to those reported previously in intact animals of various species, suggesting that the cerebellum and brainstem are sufficient for this type of learning.

We also study trace eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs. A 350-ms tone CS is paired with a 100-ms periorbital shock US with a trace interval of either 0, 100, 250, or 500 ms. Decerebrate animals readily acquire the CR with a trace interval of 0 or 100 ms. Even in the paradigm with a 500-ms trace interval, which is known to depend critically on the hippocampus in all animal species examined, the decerebrate guinea pigs acquire the CR, with the adaptive timing seen in the other paradigms with a shorter trace interval. However, it takes many more trials to learn when we employ the 500-ms trace paradigm rather than the shorter trace-interval paradigms, and the CR expression is unstable from trial to trial. When decerebrate animals are conditioned step by step with a trace interval of 100, 250, and 500 ms (in that order), they easily acquire the adaptive CR with the 500-ms trace interval. However, the CR% decreases after the trace interval is shifted from 250 ms to 500 ms, a decrease that is not observed with the shift from 100 ms to 250 ms. These results suggest that the cerebellum and brainstem can maintain

the “trace” of the CS and associate it with the US even in the 500-ms trace paradigm, but that the forebrain might be required to facilitate the association and stabilization of the memory.

Cerebellar Cortical Mechanism of EBCC: Long-term depression (LTD) at parallel fiber-Purkinje cell synapses in the cerebellar cortex has been proposed as the neural substrate for EBCC. Since the glutamate receptor subunit $\delta 2$ (GluR $\delta 2$) is selectively expressed at the dendritic spines of the Purkinje Cell (PC) and is essential for the induction of cerebellar LTD, GluR $\delta 2$ -null mice (in which cerebellar LTD is specifically impaired) provide a useful means to test the cerebellar LTD hypothesis. Mutant mice lacking GluR $\delta 2$ show severe learning impairment in *delay* conditioning, but learn normally in *trace* conditioning. This surprising finding has now been confirmed in experiments with another line of mutant mice lacking phospholipase C $\beta 4$ and with wild-type mice subjected to intracerebellar injection of the NO synthase inhibitor L-NAME, both of which lack cerebellar LTD. Therefore, there may be variations in the cerebellar neural substrates for eyeblink conditioning, depending on the CS-US temporal overlap.

We have recently found that the muscarinic acetylcholine receptor antagonist scopolamine and the NMDA receptor antagonist MK-801 impair learning in trace conditioning experiments with a zero trace-interval (trace 0 paradigm experiments) in GluR $\delta 2^{-/-}$ mice, and that the metabotropic glutamate receptor subtype 1 outside the cerebellum is essential for trace conditioning but not for delay conditioning. These findings suggest a contribution of the hippocampus to the LTD-independent learning mechanism. To examine this possibility further, we have looked at the effects of hippocampal lesions on learning in GluR $\delta 2^{-/-}$ mice. GluR $\delta 2^{-/-}$ mice whose dorsal hippocampi were aspirated exhibit severe learning impairment in the trace 0 paradigm experiments, while control GluR $\delta 2^{-/-}$ mice that received a lesion in the cortex overlying the hippocampus are able to learn promptly. Wild-type mice do not show such hippocampal dependency in the trace 0 paradigm. We therefore concluded that the hippocampus is essential for learning with a trace 0 paradigm when cerebellar LTD is disrupted. In contrast, GluR $\delta 2^{-/-}$ mice that receive post-training hippocampal lesions retain the memory as well as the control GluR $\delta 2^{-/-}$ mice do. The hippocampal lesion also does not affect memory retention in wild-type mice. These results suggest that the hippocampus is *not* essential for *retention* of motor memory with a trace 0 paradigm in LTD-deficient mice. Thus, the present studies clearly argue that the hippocampus is essential for memory formation in cerebellar motor learning when cerebellar LTD is disrupted. These studies suggest that the neural network which underlies learning and memory is both flexible and robust.

Reorganization of Brain Circuitry during Memory

Consolidation: Previous studies, including those described above, have confirmed the time-limited involvement of the hippocampus in mnemonic processes and have suggested that there is reorganization of the responsible brain circuitry during memory consolidation. For temporal characterization of such reorganization, we carried out EBCC experiments with a trace interval of 500 ms in rats with ablation of one of three brain regions: the hippocampus, the mPFC, or the cerebellum. At various time intervals after establishing the trace conditioned response (CR), rats receive an aspiration of one of these regions. After recovery, the animals are tested for their retention of the CR. When ablated one day after the learning, both the hippocampal lesion and the cerebellar lesion groups exhibit severe impairment in their retention of the CR, whereas the mPFC lesion group show only a small decline. As we increase the interval between the lesion and the learning, the effect of the hippocampal lesion decreases and that of the mPFC lesion increases. When ablated 4 weeks after the learning, the hippocampal lesion group exhibits CRs that are as robust as those of the corresponding control group. In contrast, the mPFC lesion and cerebellar lesion groups fail to retain the CRs. These results indicate that the hippocampus and the cerebellum, but only marginally the mPFC, constitute a brain circuitry that mediates recently acquired memory. As time elapses, the circuitry is reorganized to use mainly the mPFC and the cerebellum, but not the hippocampus, for remotely acquired memory.

Application of EBCC to Studies of Human Memory Loss: In addition to its great advantage as a model system for learning and memory, EBCC is expected to have wide potential application to clinical studies, including motor impairment (e.g. Parkinson’s disease), dementia (e.g. Alzheimer’s disease), and other psychopathologies. Such studies using mouse models of human memory loss (experiments using aged animals, senescence-accelerated SAMP8 mice, obese mice and animals injected with β -amyloid peptide) are currently under way.

Publications (2010~2015)

2014

- Ohtani Y, Miyata M, Hashimoto K, Tabata T, Kishimoto Y, Fukaya M, Kase D, Kassai H, Nakao K, Hirata T, Watanabe M, Kano M, Aiba A. (2014) The synaptic targeting of mGluR1 by its carboxyl-terminal domain is crucial for cerebellar function. *J. Neurosci.* **34**, 2702-2712.
- Iihara N, Nishio T, Okura M, Anzai H, Kagawa M, Houchi H, Kirino Y. (2014) Comparing patient dissatisfaction and rational judgment in intentional medication non-adherence versus unintentional non-adherence. *J. Clin. Pharm. Therap.* **39**, 45-5.
- Iihara N, Nishio T, Goda T, Anzai H, Kagawa M, Houchi H, Kirino Y (2014) “Effect of endurance for adverse drug reactions on the preference for aggressive treatments in cancer



patients.” Support Care Cancer, DOI
10.1007/s00520-014-2439-1

2013

1. Kishimoto Y, Hirono M, Atarashi R, Sakaguchi S, Yoshioka T, Katamine S, Kirino Y (2013) Age-dependent impairment of eyeblink conditioning in prion protein-deficient mice. *PLOS ONE* 8:e60627
2. Kishimoto Y, Kirino Y (2013) Presenilin 2 mutation accelerates the onset of impairment in trace eyeblink conditioning in a mouse model of Alzheimer's disease overexpressing human mutant amyloid precursor protein. *Neurosci. Lett.* 538:15-19.
3. Hiasa M*, Isoda Y*, Kishimoto Y*, Saitoh K, Kimura Y, Kanai M, Shibasaki M, Hatakeyama D, Kirino Y, Kuzuhara T (2013) Inhibition of MAO-A and stimulation of behavioural activities in mice by the inactive prodrug form of the anti-influenza agent oseltamivir. *Br. J. Pharmacol.* 169:115-129. (*Equal contribution)
4. Kishimoto Y, Higashihara E, Fukuta A, Nagao A, Kirino Y (2013) Early impairment in a water-finding test in a longitudinal study of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1491:117-126
5. Ishihara Y, Itoh K, Mitsuda Y, Shimada T, Kubota T, Kato C, Song SY, Kobayashi Y, Mori-Yasumoto K, Sekita S, Kirino Y, Yamazaki T, Shimamoto N (2013) Involvement of brain oxidation in the cognitive impairment in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease: noninvasive measurement of the brain redox state by magnetic resonance imaging. *Free Radic Res.* 47: 731-9

2012

1. Kishimoto Y, Oku I, Nishigawa A, Nishimoto A, Kirino Y (2012) Impaired long-trace eyeblink conditioning in a Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 506:155-159
2. Kirino, Y. (2012) Regulatory science of medical products. *Folia Pharmacol. Jpn.* 139, 215-218

2011

1. Miyata M*, Kishimoto Y*, Tanaka M, Hashimoto, K, Hirashima, N, Murata, Y, Kano, M, Takagishi, Y. (2011) A role for myosin Va in cerebellar plasticity and motor learning: a possible mechanism underlying neurological disorder in myosin Va disease. *J. Neurosci.* 31: 6067-6078. (*Equal contribution)
2. Iihara N, Kirino Y, Yamagara D, Yokoi H, Hara K. (2011) Team care incorporating community pharmacies enhances patient's satisfaction –Based on a questionnaire survey to participants in a small trial of an electronic prescription network system. *Jpn. J. Telemed. Telecare*, 7: 35-38.

2010

1. Iihara N, Kirino Y, Hara K, Yokoi H, Ueno T, Harada A, Nakagawa M, Saito Y, Morioka K, Ogata Y. (2010) Development of an electronic prescription interactive network system enhancing collaboration of medical staffs between a hospital and community pharmacies. *Iryo-Joho-Gaku*, 30, 225-231
2. Kishimoto Y. (2010) “Experimental verification of classical conditioning models by inducible On/Off control of gene expression. *Seibutubutsuri*. 50: 195-198.



Development and Application of Advanced Instrumentation in Analytical Chemistry

Staff

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

Educational History:

Graduated from University of

Electrocommunications in Mar. 1975

Ph. D (Tokyo University)

Latest Work Record:

Associate Professor in Chiba University

Associate Professor: Masatoshi Kawahata, Ph. D

Educational History:

Graduated from Graduate School of Tokushima

Bunri University in Mar. 2006

Assistant Professor: Kazuaki Ohara, D. Eng. (Apr. 2010)

Educational History:

Graduated from Graduate School of Tokyo University

in Mar. 1992

Assistant Professor: Shinsuke, Komagawa, Ph. D

Educational History:

Graduated from Graduate School of Tokyo Science

University in Mar. 2009

Research

Laboratory of Analytical chemistry has designated that it contributes to pharmaceutical technology with analyzing molecular structures, physical properties, chemical reactivity, and functions. The connection between dynamic behavior of biomolecules and its reactivity-function relationship as well as the detection of unstable reaction intermediate in solution are our major subjects. We have been engaged in the study to produce new analysis method, which reveals the generating mechanism of the outstanding functionalities and the physical properties of the materials in solution based on microanalysis in the atomic resolution. We also develop the analytical and chemical technique in solution that is based on quantum mechanics and statistical mechanics. These results might be applied to pharmaceutical organic synthesis.

Development in the field of mass spectrometry:

In the laboratory, we have succeeded in the development of the 'Cold-Spray Ionization (CSI)' method. CSI is designed for mass spectrometric detection of labile organic species. It may be an appropriate method to analyze in solution the structures of biomolecular complexes, labile organic species including Grignard reagents, asymmetric catalysis, and supermolecules. The method, a variant of Electrospray ionization (ESI)-MS, operates at low temperature, allow simple and precise characterization of labile non-covalent complexes that are difficult or impossible to observe by conventional MS techniques, including fast atom bombardment (FAB), and matrix assisted laser desorption ionization (MALDI), as well as ESI.

Biopolymer analysis:

The behavior of important in vivo molecule such as protein, nucleic acid, and lipid, will be made clear by using our newly developed method CSI mass spectrometry. The structure of multi-stranded DNA of duplex, triplex and quadruplex DNA have been examined by electrospray ionization (ESI) MS. However, non-covalent complexes of multiply stranded DNA are difficult to observe by conventional methods, because of their low melting temperature (T_m). The characterization of triple- and quadruple-stranded oligodeoxynucleotides was carried out by means of CSI-MS. In consequence, it is proved that DNA has been made clear to take hyper-stranded structures combining various multiply stranded helical components.

Analysis of organic reaction mechanism:

A new CSI mass spectrometric procedure RTS (reaction tracking system), which can trace the time-dependent simultaneous change of the raw materials, products and inter mediates in an organic reaction under CSI condition has been developed. It would be expected that behavior of each component becomes clear and that the appropriate design become possible to make the reaction more efficiently.

Observation of the giant molecules by means of mass spectrometry:

Mass Spectrometry (MS) has been developed and adopted to wide variety of analytical chemistry in recent years.

Although MS was basically developed for high molecular weight substances in the field of biochemistry, the measurement of huge molecules over 10k Da is still very difficult. This is caused by the ionizing problems, stability of the compounds and the existence of various impurities.

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

Publications (2010~2015)

[Original papers]

2015

1. Danjo, H.; *Nakagawa, T.; Katagiri, K.; Kawahata, M.; Yoshigai, S.; Miyazawa, T.; Yamaguchi, K. (2015). Formation of Lanthanide(III)-Containing Metallosupramolecular Arrays Induced by Tris(spiroborate) Twin Bowl. *Cryst. Growth. Des.*, 15, 384-389.

2014

1. *Tominaga, M.; Yoneta, T.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Itoh,

- T.; Minamoto, C.; *Azumaya, I. (2014). Self-Assembly of a Tetrapodal Adamantane with Carbazole Branches into Hollow Spherical Aggregates in Organic Media. *Org. Lett.*, 16, 4622-4625.
2. *Tominaga, M.; Ukai, H.; Katagiri, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; *Azumaya, I. (2014). Tubular Structures Bearing Channels in Organic Crystals Composed of Adamantane-Based Macrocycles. *Tetrahedron*, 70, 2576-2581.
3. *Tominaga, M.; Iekushi, A.; Katagiri, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; *Azumaya, I. (2014). Channel-Dependent Conformations of Single-Strand Polymers in Organic Networks Composed of Tetrapodal Adamantanes with *N*-heterocyclic Moieties. *Tetrahedron Lett.*, 55, 5789-5792.
4. Macno, Y.; *Fukami, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Tagami, T.; Ozeki, T.; Suzuki, T.; Tomono, K. (2014). Novel Pharmaceutical Cocrystal Consisting of Paracetamol and Trimethylglycine, a new Promising Cocrystal Former. *Int. J. Pharm.*, 473, 179-186.
5. Mu, Y-J.; Yu, L-N.; *Jiang, X-F.; *Yu, S-Y.; Yamaguchi, K. (2014). Self-Assembly of an Organo-Palladium Molecular Basket that Encapsulates Cobalticborane Anion in Water. *Inorg. Chem. Commun.*, 44, 119-123.
6. *Setaka, W.; Inoue, K.; Higa, S.; Yoshigai, S.; Kono, H.; Yamaguchi, K. (2014). Synthesis of Crystalline Molecular Gyrotops and Phenylene Rotation inside the Cage. *J. Org. Chem.*, 79, 8288-8295.
7. *Tominaga, M.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; *Azumaya, I. (2014). Hollow Sphere Formation from a Three-Dimensional Structure Composed of an Adamantane-Based Cage. *J. Org. Chem.*, 79, 6738-6742.
8. Wang, S.; *Otani, Y.; Liu, X.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; *Ohwada, T. (2014). Robust trans-Amide Helical Structure of Oligomers of Bicyclic Mimics of β -Proline: Impact of Positional Switching of Bridgehead Substituent on Amide *cis-trans* Equilibrium. *J. Org. Chem.*, 79, 5287-5300.
9. Inagaki, Y.; Yamaguchi, K.; *Setaka, W. (2014). A Crystalline Molecular Gyrotop with Germanium Junctions Between a Phenylene Rotor and Alkyl Spokes. *RSC Adv.*, 4, 58624-58630.
10. Shinozaki, Y.; Yoshikawa, I.; Araki, K.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kawano, S.; Tanaka, K.; Araki, Y.; Wada, T.; *Otsuki, J. (2014). Coordination Oligomers and Polymers of an Oxazole-appended Zinc Chlorophyll Derivative. *Chem. Lett.*, 43, 862-864.
11. *Miyamoto, K.; Yokota, Y.; Suefuji, T.; Yamaguchi, K.; Ozawa, T.; Ochiai, M. (2014). Reactivity of Hydroxy- and Aquo(hydroxy)- λ^3 -iodane-Crown Ether Complexes. *Chem. Eur. J.*, 20(18), 5447-5453.
12. *Setaka, W.; Higa, S.; Yamaguchi, K. (2014). Ring-closing Metathesis for the Synthesis of a Molecular Gyrotop. *Org. Biomol. Chem.*, 12, 3354-3357.
13. *Katagiri, K.; Sakai, T.; Hishikawa, M.; Masu, H.; Masu, H.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; *Azumaya, I. (2014). Synthesis, Structure, and Thermal Stability of Silver(I) Coordination Polymers with Bis(pyridyl) Ligands Linked by an Aromatic Sulfonamide: One-Dimensional-Straight Chain, One-Dimensional-Columnar with Helical Components, and Two-Dimensional-Layer Network Structures. *Cryst. Growth Des.*, 14, 199-206.

2013

1. *Tominaga, M.; Iekushi, A.; Katagiri, K.; Ohara, K.; *Yamaguchi, K. (2013). Organic Crystals Bearing Both Channels and Cavities Formed from Tripodal Adamantane Molecules. *Journal of Molecular Structure*, 1046, 52-56.
2. *Setaka, W.; Yamaguchi, K. (2013). Order-Disorder Transition of Dipolar Rotor in a Crystalline Molecular Gyrotop and Its Optical Change. *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 14560-14563.
3. *Setaka, W.; Koyama, A.; Yamaguchi, K. (2013). Cage Size Effects on the Rotation of Molecular Gyrotops with 1,4-Naphthalenediyl Rotor in Solution. *Org. Lett.*, 15(19), 5092-5095.
4. *Sasaki, M.; Takegawa, T.; Sakamoto, K.; Kotomori, Y.; Otani, Y.; Ohwada, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2013). Enantiodivergent Deprotonation-Acylation of α -Amino Nitriles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, 1-6.
5. *Danjo, H.; Iwaso, K.; Kawahata, M.; Ohara, K.; Miyazawa, T.; Yamaguchi, K. (2013). Preparation of Tris(spiroorthocarbonate) Cyclophanes as Back to Back Ditopic Hosts. *Org. Lett.*, 15(9), 2164-2167.
6. *Ohara, K.; Tominaga, M.; Azumaya, I.; *Yamaguchi, K. (2013). Solvent-dependent Assembly of Discrete and Continuous CoCl₂ Adamantane-based Ligand Complexes: Observations by CSI-Mass Spectrometry. and X-ray Crystallography. *Anal. Sci.*, 29(8), 773-776.
7. *Yamaguchi, K. (2013). Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry: Applications in Structural Coordination Chemistry. *Mass Spec. Soc. J.*, 2, S0012
8. Shinozaki, Y.; Richard G.; Ogawa, K.; Yamano, A.; Ohara, K.; Yamaguchi, K.; Kawano S.; Tanaka, K.; Araki, Y.; Wada, T.; *Otsuki, J. (2013). Double Helices of a Pyridine-Appended Zinc Chlorophyll Derivative. *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 5262-5265.
9. Kawakami, S.; Toyoda, H.; Harinantenaina, L.; Matsunami, *K.; Otsuka, H.; Shinzato, T.; Takeda, Y.; Kawahata, M.;



- Yamaguchi, K. (2013). Eight New Diterpenoids and Two Nor-Diterpenoids from the Stems of *Croton cascarilloides*. *Chem. Pharm. Bull.*, 61(4), 411-418.
10. *Ohwada, T.; Tani, N.; Sakamaki, Y.; Kabasawa, Y.; Otani, Y.; Kawahata, M.; *Yamaguchi, K. (2013). Stereochemical Evidence for Stabilization of a Nitrogen Cation by Neighboring Chlorine or Bromine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110, 4206-4211.
11. Uemura, Y.; Sugimoto, S.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; *Takeda, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2013). Microtropins A-I: 6'-O-(2''S,3''R)-2''-Ethyl-2'',3''-dihydroxybutyrates of Aliphatic Alcohol β -D-glucopyranosides from the Branches of *Microtropis Japonica*. *Phytochemistry*, 87, 140-147.
- 2012**
1. Onishi, K.; Douke, M.; Nakamura, T.; Ochiai, Y.; Kakusawa, N.; Yasuike, S.; Kurita, J.; Yamamoto, C.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Yagura, T. (2012). A Novel Organobismuth Compound, 1-[(2-di-*p*-tolylbismuthanophenyl)diazonyl] Pyrrolidine, Induces Apoptosis in the Human Acute Promyelocytic Leukemia Cell Line NB4 via Reactive Oxygen Species. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 117, 77-84.
2. Meng, X.; Moriuchi, T.; Sakamoto, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Hirao, T. (2012). La(OTf)₃-mediated Self-organization of Guanosine with an Alkynyl-Au(I)PPH₃ Moiety to Induce Au(I)-Au(I) Interactions. *RSC Adv.*, 2, 4359-4363.
3. Terada, S.; Katagiri, K.; Masu, H.; Danjo, H.; Sci, Y.; Kawahata, M.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2012). Polymorphism of Aromatic Sulfonamides with Fluorine Groups. *Cryst. Growth Des.*, 12, 2908-2916.
4. Ohara, K.; Yamaguchi, K. (2012). Cold-Spray Ionization Mass Spectrometric Detection of a Coordination Oligomer. *Anal. Sci.*, 28, 635-637.
5. Setaka, W.; Yamaguchi, K. (2012). A Molecular Balloon: Expansion of a Molecular Gyrotop Cage Due to Rotation of the Phenylene Rotor. *J. Am. Chem. Soc.*, 134(30), 12458-12461.
6. Iha, A.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, Y. (2012). Three New Aliphatic Glycosides from the Leaves of *Antidesma Japonicum* Sieb. et Zucc. *J. Nat. Med.*, 66, 664-670.
7. Setaka, W.; Yamaguchi, K. (2012). Thermal Modulation of Birefringence Observed in a Crystalline Molecular Gyro-top. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 9271-9275.
8. Ito, F.; Ukari, T.; Takasaki, M.; Yamaguchi, K. (2012). New Application of Multiply Charged Ionic Probes as Cleavable Cross-linker and Polymerization Reagent. *Tetrahedron Lett.*, 53, 3378-3381.
9. Ito, F.; Yamaguchi, K. (2012). Synthetic Studies of Decursivine Derivatives: Preparation of Key Indole Alkaloids via α -Hydroxyalkylation. *Tetrahedron*, 68, 3708-3716.
10. Danjo, H.; Mitani, N.; Muraki, Y.; Kawahata, M.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Miyazawa, T. (2012). Tris(spiroborate)-Type Anionic Nanocycles. *Chem. Asian Journal*, 7, 1529-1532.
11. Otani, Y.; Hori, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2012). Secondary Structure of Homo-thiopeptides Based on a Bridged β -proline Analogue: Preferred Formation of Extended Strand Structures with *trans*-thioamide Bonds. *Tetrahedron*, 68(23), 4418-4428.
12. Sasaki, M.; Takegawa, T.; Ikemoto, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2012). Enantioselective Trapping of an α -Chiral Carbanion of Acyclic Nitrile by a Carbon Electrophile. *Chem. Commun.*, 48, 2897-2899.
13. Ito, F.; Nakamura, T.; Yamaguchi, K. (2012). CSI-MS Measurement of Lanthanide-Series Ionic Probes for Ionic Probe Attachment Ionization. *Heterocycles*, 84(2), 929-944.
14. Ito, F.; Ando, S.; Iuchi, M.; Ukari, M.; Yamaguchi, K. (2012). Ionic Probe Attachment Ionization Mass Spectrometry. *J. Mass. Spectrom. Soc. Jpn.*, 60(1), 5-12.
- 2011**
1. Ikemoto, H.; Sasaki, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2011). Steric Course of the Electrophilic Substitution of a Lithiocarbanion Generated from (S,E)-1-Phenylbut-2-en-1-yl Diisopropylcarbamate and Solvent Effects. *Eur. J. Org. Chem.*, 6553-6557.
2. Ito, M.; Konno, F.; Kumamoto, T.; Suzuki, N.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2011). Enantioselective Synthesis of Chelidomine, a B/C-*cis*-11-hydroxyhexahydrobenzo[*c*]phenanthridine. *Tetrahedron*, 67, 8041-8049.
3. 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. *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 3540-3548.
4. Miura, M.; Inami, K.; Yoshida, M.; Yamaguchi, K.; Mashino, T. (2011). Isolation and Structural Identification of a Direct-acting Mutagen Derived from *N*-nitroso-*N*-methylpentylamine and Fenton's Reagent with Copper Ion. *Bioorg. Med. Chem.*, 5693-5697.
5. Kawakami, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Tsuda, A. (2011). Doubly Activated Supramolecular Reaction: Transesterification of

- Acyclic Oligoether Esters with Metal Alkoxides. *J. Org. Chem.*, 76(12), 875-881.
- Sumioka, H.; Harinantenaina, L.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2011). Linderolides A-F, Eudesmane-type Sesquiterpene Lactones and Linderoline, a Germacrane-type Sesquiterpene from the Roots of *Lindera Strychnifolia* and Their inhibitory Activity on NO Production in Raw 264.7 Cells *in vitro*. *Phytochemistry*, 72, 2165-2171.
 - Ito, F.; Ando, S.; Iuchi, M.; Urari T.; Takasaki, M.; Yamaguchi, K. (2011). ¹⁵N-D-Labeled Ionic Probes for Mass Spectrometry. *Tetrahedron*, 67(41), 8009-8013.
 - Meng, X.; Moriuchi, T.; Tohnai, N.; Mikiji, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Hirao, T. (2011). Synthesis and Assembling Properties of Bioorganometallic Cyclometalated Au(III) Alkynyls Bearing Guanosine Moieties. *Org. Biomol. Chem.*, 9, 5633-5636.
 - Sasaki, M.; Kondo, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2011). Enantioselective Synthesis of Siloxyallenes from Alkynoylsilanes by Reduction and a Brook Rearrangement and Their Subsequent Trapping in a [4+2] Cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, 6375-6378.
 - Kimoto, T.; Tanaka, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Otsubo, S.; Sakai, Y.; Ono, Y.; Ohno, A.; Kobayashi, K. (2011). Bis(methylthio)tetracenes: Synthesis, Crystal-Packing Structures, and OFET Properties. *J. Org. Chem.*, 76(12), 5018-5025.
 - Meng, X.; Moriuchi, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Hirao, T. (2011). A G-octamer scaffold via self-assembly of a guanosine-based Au(I) isonitrile complex for Au(I)-Au(I) interaction. *Chem. Comm.*, 47, 4682-4684.
 - Arbain, D.; Syafni, N.; Deddi, F.; Putra, P.; Komala, I.; Yamaguchi, K.; Asakawa, Y. (2011). The Quaternary Indole Alkaloids from Two Sumatran *Lerchea* Species. *Natural Product Communications*, 6(3), 349-352.
 - Ito, F.; Yamaguchi, K. (2011). ¹⁵N-Labeled Ionic Probe Attachment Mass Spectrometry of Carbon Clusters. *Org. Biomol. Chem.*, 9(8), 2674-2679.
 - Ito, F.; Shudo, K.; Yamaguchi, K. (2011). Total Synthesis of (±)-Hyrtiazepine. *Tetrahedron*, 67, 1805-1811.
 - Kawahata, M.; Yasuike, S.; Kinebuchi, I.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2011). {2-[(Dimethylamino)methyl]phenyl}bis(4-methylphenyl)bismuthane. *Acta. Cryst.*, E67, m25.
 - Kakuta, H.; Azumaya, I.; Masu, H.; Matsumura, M.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Tanatani, A. (2010). Cyclic-tri(*N*-methyl-*meta*-benzamide)s: substituent effects on the bowl-shaped conformation in the crystal and solution states. *Tetrahedron* 66, 8254-8260.
 - Songkram, C.; Ohta, K.; Yamaguchi, K.; Pichierri, F.; Endo, Y. (2010). Conformational Control of Benzyl-*o*-carboranylbenzene Derivatives and Molecular Encapsulation of Acetone in the Dynamically Formed Space of 1,3,5-Tris(2-benzyl-*o*-carboran-1-yl)benzene. *Inorg Chem* 49(23), 11174-11183.
 - Danjo, H.; Hirata, K.; Noda, M.; Uchiyama, S.; Fukui, K.; Kawahata, M.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Miyazawa, T. (2010). Assembly Modulation by Adjusting Countercharges of Heterobimetallic Supramolecular Polymers Composed of Tris(spiroborate) Twin Bowls. *J Am Chem. Soc* 132(44), 15556-15558.
 - Iwai, Y.; Takahashi, H.; Hatakeyama, D.; Motoshima, K.; Ishikawa, M.; Sugita, K.; Hashimoto, Y.; Harada, Y.; Itamura, S.; Odagiri, T.; Tashiro, M.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Kuzuhara, T. (2010). Anti-influenza activity of phenethylphenylphthalimide analogs derived from thalidomide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 18, 5379-5390.
 - Zhao Z.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Shinzato, T.; Takeda, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2010). Schefflerins A-G, New Triterpene Glucosides from the Leaves of *Schefflera arboricola*. *Chem Pharm Bull* 58(10), 1343-1348.
 - Hosoya, M.; Otani, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2010). Water-stable Helical Structure of Tertiary Amides of Bicyclic β-Amino Acid Bearing 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane. Full Control of Amide Cis-Trans Equilibrium by Bridgehead Substitution. *J Am Chem Soc* 132(42), 14780-14789.
 - Kawakami, S.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Shinzato, T.; Takeda, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2010). A Crotofolane-type Diterpenoid and a Rearranged nor-crotofolane-type Diterpenoid with a New Skeleton From the Stems of *Croton Cascarilloides*. *Tetrahedron Lett* 51, 4320-4322.
 - Ito, F.; Ando, S.; Iuchi, M.; Nakamura, T.; Yorita, S.; Yamaguchi, K. (2010). ¹⁵N-Labeled Ionic Probes for Bioanalytical Mass Spectrometry. *Org Biomol Chem* 8, 4408-4413.
 - Komala, I.; Ito, T.; Nagashima, F.; Yagi, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Asakawa, Y. (2010). Zierane sesquiterpene lactone, cembrane and fusicoccane diterpenoids, from the Tahitian liverwort *Chandonanthus hirtellus*. *Phytochemistry* 710, 1387-1394.
 - Sun, G-F.; Iwasa, J.; Ogawa, D.; Ishido, Y.; Sato, S.; Ozeki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2010). Self-Assembled M₂L₄₈ Polyhedra and Their Sharp Structural Switch upon Subtle Ligand Variation. *Science* 328, 1144-1147.
 - Kohmoto, S.; Hisamatsu, S.; Mitsuhashi, H.; Takahashi, M.; Masu, H.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2010). Reversal of regioselectivity (straight vs. cross ring closure) in the intramolecular [2+2] photocycloaddition of phenanthrene derivatives. *Org Biomol Chem* 8, 2174-2179.

2010

- Yamaguchi, K. (2010). Cluster Structure Analysis by Using Cold Spray Ionization Mass Spectrometry in Combination with Other Analytical Instrumentations. *Bunseki Kagaku* 59(11), 985-1001.



13. Hayashi, Y.; Kumamoto, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2010). Ring-opening reaction of unactivated 3-arylaziridine-2-carboxylates with nitrile reagents. *Tetrahedron* 66, 3836-3841.
14. Ito, F.; Yamaguchi, K. (2010). Peptide Mass Spectrometry by ionic probe attachment ionization using NHS-TMPYBOX and MAL-TMPYBOX. *Heterocycles* 81, 985-990.
15. Kumamoto, T.; Shikii, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Nakanishi, W.; Ishikawa, T.; Seki, H. (2010). Characterization of Various *o*-Bisguanidinobenzene-Benzoic Acid Complexes in Solid and in Solution States. *Heterocycles* 80, 303-311.
16. Ito, T.; Suda, K.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.; Seki, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ogura, Y.; Suzuki, K. T. (2010). Complexability of *o*-bisguanidinobenzenes with arsenic and phosphoric acids in solution and solid states, and the potential use of their immobilized derivatives as solid base ligands for metal salts and arsenic acid. *Mol Divers* 14, 131-145.
17. Setaka, W.; Kira, M. (2010). Novel Organosilicon Compounds Performing as Molecular Machines. *J Syn Org Chem Japan* 930-938.
18. Setaka, W.; Ohmizu, S.; Kira, M. (2010) Molecular Gyroscope Having a Halogen-substituted *p*-Phenylene Rotator and Silaalkane Chain Stators. *Chem Lett* 39, 468-469.



Design and Synthesis of Novel Nuclear Receptor Ligands

Staff

Toshie Fujishima, Ph.D.

Associate Professor

Research

Design and synthesis of the novel vitamin D receptor ligands

We have been interested in functions of the nuclear receptors modulated by small molecules, which can be critical to certain disease states. In particular, novel analogues targeted to vitamin D receptor (VDR) were designed and synthesized to understand how the subtype-free, singular VDR can deliver the diverse biological activities vitamin D, as well as to allow the development of potential therapeutic agents with selective activity profiles for the treatment of cancer or osteoporosis. Syntheses of the analogues were carried out by a convergent method using a palladium catalyst. Separate preparation of the requisite A-ring enyne precursors has developed from the 3-buten-1-ol derivatives. Modification in the A-ring, as well as in the side chain of vitamin D, resulted in exceptionally potent compounds with unique activity profiles.

metabolism by cytochrome P450sec (CYP11A1). *Vitamins*, **84**, 555-557.

Publications (2010-2015)

[Original papers]

2014

1. [Fujishima, T.](#); Suenaga, T.; Nozaki, T. (2014). Concise synthesis and characterization of novel *seco*-steroids bearing a spiro-oxetane instead of a metabolically labile C3-hydroxy group, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 3805-3808.
2. [Fujishima, T.](#); Suenaga, T.; Nozaki, T. (2014). Synthetic strategy and biological activity of A-ring stereoisomers of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and C2-modified analogues, *Current Topics Med. Chem.*, **2014**, *14*, 2446-2453.
3. Liu, C.; Zhao, G.-D.; Mao, X.; Suenaga, T.; [Fujishima, T.](#); Zhang, C.-M.; Liu, Z.-P. (2014). Synthesis and biological evaluation of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues with aromatic side chains attached at C-17, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *85*, 569-575.

2013

4. [Fujishima, T.](#); Nozaki, T.; Suenaga, T. (2013). Design and synthesis of novel 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues having a spiro-oxetane fused at the C2 position in the A-ring", *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 5209-5217.

2010

5. [Fujishima, T.](#); Tsuji, G.; Tanaka, C.; Harayama, T. Novel vitamin D receptor ligands having a carboxyl group as an anchor to Arginine 274 in the ligand binding domain. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **2010**, *121*, 60.
6. [Fujishima, T.](#); Fujii, S.; Harayama, T. Synthesis and biological activity of fluorinated vitamin D. *Current Org. Chem.*, **2010**, *14*, 962.

[Review articles]

7. [Fujishima, T.](#) (2010). An alternate pathway of vitamin D₃



Spontaneous Resolution and Polymorphism

Staff

Masahide TOMINAGA, Ph.D.
Associate Professor since 2012
D. Eng. University of Tokyo, 2000

Research

Spontaneous Resolution of Optical Activity

The spontaneous resolution of an achiral compound (total asymmetric transformation) has been of great interest in connection with the origin of life. This phenomenon also holds potential in that the spontaneously resolved chiral crystals could find application as chiral sources in asymmetric synthesis to produce compounds with fixed chirality. During the course of our study on the stereochemistry of aromatic amides or sulfonamides, we found that several groups of compounds with a common skeleton showed spontaneous resolution more frequently than other achiral compounds. We also have developed an effective screening method for spontaneous resolution of aromatic sulfonamides, which relies on parallel syntheses and solid-state CD measurements. We are now exploring a photoreaction in the chiral crystalline state of achiral compounds which will produce high enantioselectivities. Furthermore, conformational chirality, which is retained when chiral crystals are dissolved at low temperature, will be utilized in diastereoselective syntheses. Another approach is to utilize the spontaneously resolved chiral crystals as catalytic ligands to produce chiral compounds with fixed chirality.

Construction of Adamantane-Based Macrocycles and Cages

Synthetic macrocyclic compounds are considerably important receptor molecules, and they provide an opportunity to interact with various guest molecules by the binding sites of multiple functional groups and well-defined cavities within their frameworks. Adamantane derivatives are unique and specific compounds, because they are mechanically rigid and conformationally well-defined. However, the design and synthesis of adamantane-based host molecules and their applications in host-guest systems remain largely unexplored. We reported the construction and structural analysis of various types of nano-sized adamantane-based macrocycles and cages bearing rectangle, square, and spherical shapes. Their macrocycles encapsulate electron-poor guest molecule, 1,3,5-trinitrobenzene via charge-transfer interactions. Further, adamantane-based macrocycles showed the generation of unique molecular networks in the solid state. The adamantane-based macrocycles formed tubular structures with

channels, which were assembled into three-dimensional networks through multiple intermolecular interactions.

Self-assembled Nano-scale Structures Using Macrocyclic Framework as Molecular Block

Recently, several functionalized macrocycles were utilized as building blocks for self-assembled nanostructures including vesicles, tubes, fibers, and others. We synthesized two types of adamantane-based oxacyclophanes, which are consisted of two disubstituted adamantane bearing benzene derivatives and two pyrazine moieties connected with oxygen atoms. By using the specific properties of spherical shape, bulky skeleton, and lipophilicity of the adamantane derivatives, adamantane-based oxacyclophanes were induced into hollow spherical aggregates with a multilayer membrane in organic and aqueous solution. The hollow spheres were induced into fibrous and network aggregates, which were eventually transformed into single crystals. These results afforded the evidences for a morphological change and phase transition occurring from the solution into a solid.

Publications (2010~2015)

[Original papers]

2015

1. Katagiri, K., Tohaya, T., Shirai, R., Kato, T., Masu, H., Tominaga, M., Azumaya, I. (2015). Folded-to-unfolded structural switching of a macrocyclic aromatic hexaamide based on conformation changes in the amide groups induced by *N*-alkylation and dealkylation reactions. *J. Mol. Struct.* 1082, 23–28.
2. Tominaga, M., Kunitomi, M., Katagiri, K., Itoh, T. (2015). Adamantane-Based Oxacyclophanes Containing Pyrazines: Synthesis, Crystal Structure, and Self-Assembly Behavior. *Org. Lett.*, 17, 786–789.

2014

1. Tominaga, M., Iekushi, A., Katagiri, K., Ohara, K., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2014). Channel-dependent conformations of single-strand polymers in organic networks composed of tetrapodal adamantanes with *N*-heterocyclic moieties. *Tetrahedron Lett.*, 255, 5789–5792.
2. Tominaga, M., Yoneta, T., Ohara, K., Yamaguchi, K., Itoh, T., Minamoto, C., Azumaya, I. (2014). Self-Assembly of a Tetrapodal Adamantane with Carbazole Branches into Hollow Spherical Aggregates in Organic Media. *Org. Lett.*, 16, 4622–4625.
3. Tominaga, M., Ohara, K., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2014). Hollow Sphere Formation from a Three-Dimensional Structure Composed of an Adamantane-Based Cage. *J. Org. Chem.*, 79, 6738–6742.
4. Tominaga, M., Ukai, H., Katagiri, K., Ohara, K., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2014). Tubular structures bearing channels in

organic crystals composed of adamantane-based macrocycles. *Tetrahedron*, 79, 2576–2581.

5. Katagiri, K., Sakai, T., Hishikawa, M., Masu, H., Tominaga, M., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2014). Synthesis, Structure, and Thermal Stability of Silver(I) Coordination Polymers with Bis(pyridyl) Ligands Linked by an Aromatic Sulfonamide: One-Dimensional-Straight Chain, One-Dimensional-Columnar with Helical Components, and Two-Dimensional-Layer Network Structures. *Cryst. Growth Des.*, 14, 199–206.

2013

1. Ohara, K., Tominaga, M., Azumaya, I., Yamaguchi, K. (2013). Solvent-dependent assembly of discrete and continuous CoCl₂ adamantane-based ligand complexes: observations by CSI-mass spectrometry and X-ray crystallography. *Analytical Sciences*, 29, 773–776.
2. Masu, H., Tominaga, M., Azumaya, I. (2013). Hydrogen-Bonded 1D Chains Formed from Adamantane-Based Bisphenols and Bispyridines: Influences of Substitution Groups on Phenol Ring. *Cryst. Growth Des.*, 13, 752–758.
3. Tominaga, M., Iekushi, A., Katagiri, K., Ohara, K., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2013). Organic crystals bearing both channels and cavities formed from tripodal adamantane molecules. *J. Mol. Struct.*, 1046, 52–56.
4. Sakai, T., Katagiri, K., Uemura, Y., Masu, H., Tominaga, M., Azumaya, I. (2013). Pseudopolymorphism and Polymorphic Transition Behavior of N-(4-Methoxyphenyl)-2-naphthalenesulfonamide. *Cryst. Growth Des.*, 13, 308–314.

2012

1. Terada, S., Katagiri, K., Masu, H., Danjo, H., Sei, Y., Kawahata, M., Tominaga, M., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2012). Polymorphism of aromatic sulfonamides with fluorine groups. *Cryst. Growth Des.*, 12, 2908–2916.

2011

1. Tominaga, M., Masu, H., Azumaya, I. (2011). Pseudopolymorphism of an Adamantane-based Bisphenol containing Water Molecules: a Role of Clathrate Hydrates in Hydrogen-bonded Networks. *CrystEngComm*, 13, 5299–5302.
2. Tominaga, M., Azumaya, I. (2011). Fibrous Architectures and Organogels of Tris(phenylethynylphenyl)adamantane Molecules with Amino Acid Moieties: Their Solvato-controlled Helicity Induction. *Chirality*, 23, E59–E64.
3. Tominaga, M., Masu, H., Azumaya, I. (2011). Hydrogen-Bonding Networks of Adamantane-Based Bisphenol Molecules: Toward the Preparation of Molecular Crystals with Channels. *Cryst Growth Des.*, 11, 542–546.
4. Katagiri, K., Furuyama, T., Masu, H., Kato, T., Matsumura, M., Uchiyama, M., Tanatani, A., Tominaga, M., Kagechika, H., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2011). Calix[3]amide-based Anion Receptors: High Affinity for Fluoride Ions and a Twisted Binding Model. *Supramolecular Chem.*, 23, 125–130.
5. Masu, H., Sagara, Y., Imabeppu, F., Takayanagi, H., Katagiri, K., Kawahata, M., Tominaga, M., Kagechika, H., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2011). Crystal Structure of Spherical Aromatic Amide: Pseudopolymorphs and Formation of infinite Water Cluster in the Channel Structure. *CrystEngComm*, 13, 406–409.

2010

1. Tohaya, T., Katagiri, K., Katoh, J., Masu, H., Tominaga, M., Azumaya, I. (2010). Polymorphism or Pseudopolymorphism of a Macrocyclic Compound: Helical Structure, Layered Structure, and Pseudorotaxane Constructed by Weak Intermolecular Interactions. *CrystEngComm*, 3492–3495.
2. Katagiri, K., Ikeda, T., Masu, H., Tominaga, M., Azumaya, I. (2010). Coordination polymers and networks constructed from bidentate ligands linked with sulfonamide and silver(I) ions. *Cryst. Growth Des.*, 10, 2291–2297.
3. Tominaga, M., Katagiri, K., Azumaya, I. (2010). Hydrogen-bonded networks formed from tri- and tetrasubstituted adamantanes bearing dimethoxyphenol moieties and their 1,3,5-trinitrobenzene complexes via charge-transfer interactions. *CrystEngComm*, 1164–1170.



Search of the Functional Molecules from Natural Resources

Staff

Osamu Shiota, Ph.D

Professor since 2013

Associate Professor since 2004

Former career: Senior Research Scientist, National Institute of Health Sciences

Ph. D., Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo College of Pharmacy, 1994

Kanami Mori-Yasumoto, Ph. D

Assistant Professor since 2008

Ph. D., Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokushima, 2008

Research

We conduct chemical and biological research on the components of medicinal plants and crude drugs in order to advance the development of therapeutic pharmaceuticals. The lab focuses on determining the structure of potential compounds, the relationship between that structure and their biological activity, and the role of genes in the biosynthesis of compounds and their function in human physiology. In addition, new avenues in systems biology and metabolomics are being explored and there is ongoing research on the prevention of illegal drug circulation and use, and on the evaluation of drug quality.

I. Research on the biological active chemical constituents of health foods

We found that royal jelly acted at the early stages of the G₁ phase and the S phase of a cell cycle and controlled multiplication of human osteosarcoma cell line, MG-63 cell. Separation of the active water extract by a dialysis membrane and a solid phase extraction suggested that active substances were high polar low molecular compounds. Furthermore, the existence of nitrogen-containing compounds having acidic groups was suggested by LC/MS (ESI) analyses. Further isolation procedure identified that the main active component was AMP N₁-oxide. Continuous examination revealed also the existence of adenosine N₁-oxide, ADP N₁-oxide, ATP N₁-oxide, and NAD N₁-oxide as active ingredients. AMP N₁-oxide and adenosine N₁-oxide inhibited multiplication of MG-63 cell strongly, and their control of the G₁ to S phase comparing with AMP as 1/100 low concentration was found. From these facts, AMP N₁-oxide, adenosine N₁-oxide, and other N₁-oxide are considered to be the main ingredients that contribute at MG-63 cell-growth control of royal jelly.

II. The search of the Alzheimer therapeutic drug from natural resources

Donepezil hydrochloride of the choline esterase inhibitor is used as Dementia and Alzheimer therapeutic drug. Galantamine, the metabolite of the Amaryllidaceae plant acts in similar mechanism, and approval in the country is examined. In addition, Kampo medicine nominates an effect for condition improvement. We perform construction pro-screening to search for the therapeutic drug from a crude drug and a medical plant.

III. The study of anti-Leishmaniasis therapeutics

Leishmaniasis is a parasitic disease caused by species of the genus *Leishmania*. Over 20 of which are known to be pathogenic to humans, and the disease is endemic in some tropical and subtropical regions of the world. *Leishmaniasis* is transmitted by small biting sandflies (*Phlebotomus* spp.), causing a disease which currently afflicts twelve million people in 88 countries. *Leishmania major*, the causative agent of cutaneous leishmaniasis, is a digenetic parasite that exists as an extracellular promastigote within the insect vector (sandfly), and as a nonmotile intracellular amastigote within the phagolysosome of macrophages and other cells of the reticuloendothelial system of the mammalian host. Treatment options for leishmaniasis include pentavalent antimonials as first-line drugs, and amphotericin B and pentamidine as second-line drugs. However, these drugs are extremely toxic and usually too expensive for general use, and more economical and less toxic drugs are thus being sought. We have been searching for plant compounds that are active against *Leishmania major*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, and *L. peruviana*, exhibited significant activity against the pathogenic protozoan, and newly assay method. Recently, we isolated leishmanicidal naphthoquinones from *Tectona grandis*.

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

1. Khat is a fresh leaf of evergreen shrub *Catha edulis* (Celastraceae) that grows naturally or is grown in Ethiopia, East and Southern Africa, and Yemen, etc., and a lot of people in Africa and Arabia nations use this leaf traditionally as a stimulant biting, and, as a result, it is assumed to obtain the feeling of well-being at the same time as hungry and tiredness's softening. The stimulating component of Khat was believed to be *d*-norpseudoephedrine until cathinone was identified as a main active constituent at the end of 1970's. This cathinone is regulated as narcotics and psychotropic drug, and there is an action similar to (+)-amphetamine that is the synthetic central nervous system stimulation medicine and the strength is assumed to be this level. I synthesized cathinone and ephedrine as an authentic sample to use for the analysis of the drug.

Search of the Functional Molecules from Natural Resources

2. *Salvia divinorum* which belongs to Labiatae family is used in traditional spiritual and curative practices by the indigenous Mazatec people of southern Mexico. Salvinorin A (Sal A), which is the neoclerodane diterpene and is an extremely potent and highly selective kappa opioid receptor agonist, is the main active constituent isolated from the leaves of *S. divinorum*. The sale of *S. divinorum* has become prohibited due to its psychoactive effect in Japan in recent years. The main objectives of this research are to develop immunoassays using anti-Sal A monoclonal antibody (MAb). The icELISA, which has a measuring range from 0.156 µg/ml to 1.25 µg/ml for Sal A, was developed to distinguish *S. divinorum* among various Labiatae plants. In addition, we are preparing the immunochromatographic strip to realize much more rapid analysis. These immunoassays using anti-Sal A must be a convenient authentication method for *S. divinorum* samples.

V. Research on Development of Preparative Separation Method of Biologically Active Natural Products by Centrifugal Partition Chromatography : Preparative separation of lancemaside A from *Codonopsis lanceolata* by CPC

The roots of *Codonopsis* sp. (Campanulaceae) have been used in folk medicine in China, Korea, and Japan for the treatment of bronchitis, cough, spasm, and inflammation. Recently, it was demonstrated that a hot water extract of *C. lanceolata* roots promoted spermatogenesis and improved sexual motion. Moreover, three phenylpropanoids were identified as the active compounds that promoted spermatogenesis, while several saponins, including lancemaside A, were isolated, and lancemaside A was identified as the active compound that improves sexual motion. Although it is assumed that *C. lanceolata* roots are highly safe since they have been used for a long time, general and specific toxicity tests for safety assurance of the active integrants are required. In general, a large amount of purified compounds is required to assess the effectiveness and to perform safety tests. Therefore we attempted to develop a simple and efficient method for the preparative isolation of lancemaside A from the hot water extract of *C. lanceolata* roots, and resulted in the successful preparative separation of lancemaside A along with two other saponins from the saponin fraction of *C. lanceolata* by CPC.

Publications (2010–2014)

[Original papers]

2014

1. Sallam, A., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Chin-Piow, W., Kaneda, T., Shirota, O., Gedara, S.R., and Morita, H. (2014). Diterpenoids from *Fagonia mollis*. *Natural Product Communications* 9, 1243-1244.
2. Morita, H., Nugroho, A.E., Nagakura, Y., Hirasawa, Y., Yoshida, H., Kaneda, T., Shirota, O., and Ismail, I.S. (2014). Chrotacumines G-J, chromone alkaloids from *Dysoxylum acutangulum* with osteoclast differentiation inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 24, 2437-2439.
3. Mori, R., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Wong, C.P., Kaneda, T.,

Shirota, O., Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2014). Opaciniols A-C, new terpenoids from *Garcinia opaca*. *Journal of Natural Medicines* 68, 186-191.

4. Kuroyanagi, M., Shirota, O., and Sekita, S. (2014). Transannular cyclization of (4*S*,5*S*)-germacrone-4,5-epoxide under basic conditions to yield eudesmane-type sesquiterpenes. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 62, 725-728.
5. Kiren, Y., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Shirota, O., Bekenova, M., Narbckovich, N.O., Shapilova, M., Macno, H., and Morita, H. (2014). Mumiic acids A-E: new diterpenoids from mumiyo. *Journal of Natural Medicines* 68, 199-205.
6. Deguchi, J., Sasaki, T., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Kusumawati, I., Shirota, O., and Morita, H. (2014). Two novel tetracycles, cassibiphenols A and B from the flowers of *Cassia siamea*. *Tetrahedron Letters* 55, 1362-1365.
7. Yasumoto, K.; Yasumoto-Hirose, M.; Yasumoto, J.; Murata, R.; Sato, S.; Baba, M.; Mori-Yasumoto, K.; Jimbo, M.; Oshima, Y.; Kusumi, T.; Watabe, S. (2014) Biogenic polyamines capture CO₂ and accelerate extracellular bacterial CaCO₃ formation. *Marine Biotechnology*, 16(4), 465-474.
8. Morikawa, M., Kino, K., Asada, E., Katagiri, K., Mori-Yasumoto, K., Suzuki, M., Kobayashi, T., Miyazawa, H. (2014). N'-[2-(7,8-Dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[g]pteridin-10(2H)-yl)ethylidene]-4-nitrobenzohydrazide. *Molbank*, M836; doi: 10.3390/M836.

2013

1. Yamasaki, F., Machida, S., Nakata, A., Nugroho, A.E., Hirasawa, Y., Kaneda, T., Shirota, O., Hagane, N., Sugizaki, T., and Morita, H. (2013). Haworforbins A-C, new phenolics from *Haworthia cymbiformis*. *Journal of Natural Medicines* 67, 212-216.
2. Paudel, M.K., Shirota, O., Sasaki-Tabata, K., Tanaka, H., Sekita, S., and Morimoto, S. (2013). Development of an Enzyme Immunoassay Using a Monoclonal Antibody against the Psychoactive Diterpenoid Salvinorin A. *Journal of Natural Products* 76, 1654-1660.
3. Nugroho, A.E., Okuda, M., Yamamoto, Y., Hirasawa, Y., Wong, C.-P., Kaneda, T., Shirota, O., Hadi, A.H.A., and Morita, H. (2013). Walsogynes B-G, limonoids from *Walsura chrysogyne*. *Tetrahedron* 69, 4139-4145.
4. Hirasawa, Y., Arai, H., Rahman, A., Kusumawati, I., Zaini, N.C., Shirota, O., and Morita, H. (2013). Voacalginines A-E, new indole alkaloids from *Voacanga grandifolia*. *Tetrahedron* 69, 10869-10875.
5. Fuchino, H., Kiuchi, F., Yamanaka, A., Obu, A., Wada, H., Mori-Yasumoto, K., Kawahara, N., Flores, D., Palacios, O., Sekita, S., Satake, M. (2013). New leishmanicidal stilbenes from a Peruvian folk medicine, *Lonchocarpus nicou*, *Chem Pharm Bull* 61(9), 979-982.
6. Ishihara, Y., Itoh, K., Mitsuda, Y., Shimada, T., Kubota, T., Kato, C., Song, S., Kobayashi, Y., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., Kirino, Y., Yamazaki, T., Shimamoto, N. (2013). Involvement of brain oxidation in the cognitive impairment in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease: Non-invasive measurement of the brain redox state by magnetic resonance imaging. *Free Radical Research* 47(9), 731-739.

2012

1. Kuroyanagi, M.; Murata, M.; Nakane, T.; Shirota, O.; Sekita, S.; Fuchino, H.; Shinwari, Z. K. (2012). Leishmanicidal active withanolides from a Pakistani medicinal plant, *Withania coagulans*. *Chem Pharm Bull* 60(7): 892-897.
2. Kuroyanagi, M.; Shirota, O.; Sekita, S.; Nakane, T. (2012). Transannular cyclization of (4*S*,5*S*)-germacrone-4,5-epoxide into guaiane and secoguaiane-type sesquiterpenes. *Nat Prod Comm* 7(4): 441-446.
3. Nugroho, A. E.; Hirasawa, Y.; Piow, W. C.; Kaneda, T.; Hadi, A. H. A.; Shirota, O.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Morita, H. (2012). Antiplasmodial indole alkaloids from *Leuconotis*



- griffithii*. J Nat Med 66(2): 350-353.
4. Deguchi, J.; Hirahara, T.; Hirasawa, Y.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Shirota, O.; Shiro, M.; Morita, H. (2012). New tricyclic alkaloids, cassiarins G, H, J, and K from leaves of *Cassia siamea*. Chem Pharm Bull 60(2): 219-222.
 5. He, F.; Nugroho, A. E.; Wong, C. P.; Hirasawa, Y.; Shirota, O.; Morita, H.; Aisa, H. A. (2012). Rupestines F-M, new guaipyridine sesquiterpene alkaloids from *Artemisia rupestris*. Chem Pharm Bull 60(2): 213-218.
 6. Janar, J.; Nugroho, A. E.; Wong, C. P.; Hirasawa, Y.; Kaneda, T.; Shirota, O.; Morita, H. (2012). Sabiperones A-F, new diterpenoids from *Juniperus Sabina*. Chem Pharm Bull 60(1): 154-159.
 7. Mori-Yasumoto, K., Izumoto, R., Fuchino, H., Ooi, T., Agatsuma, Y., Satake, M., Sekita, S. (2012). Leishmanicidal activities and cytotoxicities of bisnaphthoquinone analogues and naphthol derivatives from Burman *Diospyros burmanica*, Bioorganic and Medicinal Chemistry 20, 5215-5219.
- 2011**
1. Naoko Anjiki, Junko Hosoe, Hiroyuki Fuchino, Fumi-yuki Kiuchi, Setsuko Sekita, Hidekazu Ikezaki, Masayuki Mikage, Nobuo Kawahara, Yukihiro Goda (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, 293-300.
 2. Rangel, M.; Cabrera, M. P. S.; Kazuma K.; Ando, K.; Wang, X.; Kato, M.; Nihei, K.; Hirata, I. Y.; Cross, T. J.; Garcia, A. N.; Mauro, E. L. F.; Franzolin, M. R.; Fuchino, H.; Yasumoto, K. M.; Sekita, S.; Kadowaki, M.; Satake, M.; Konno, K. (2011). Chemical and biological characterization of four new linear cationic α -helical peptides from the venoms of two solitary eumenine wasps, *Toxicon*, 57(7-8), 1081-1092.
 3. Shirota, O., Oribello, J.M., Sekita, S., and Satake, M. (2011). Sesquiterpenes from *Blumea balsamifera*. J Nat Prod 74, 470-476.
 4. Tanaka, H., Atsumi, I., Shirota, O., Sekita, S., Sakai, E., Sato, M., Murata, J., Murata, H., Darnaedi, D., and Chen, I.-S. (2011). Three New Constituents from the Roots of *Erythrina variegata* and Their Antibacterial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Chem Biodiversity 8, 476-482.
 5. Taha, H., Hadi, A.H.A., Nordin, N., Najmuldeen, I.A., Mohamad, K., Shirota, O., Nugroho, A.E., Piow, W.C., Kaneda, T., and Morita, H. (2011). Pseudovarines A and B, two new cytotoxic dioxoaporphine alkaloids from *Pseuduvaria rugosa*. Chem Pharm Bull 59, 896-897.
 6. Qureshi Ahmad, K., Mukhtar Mat, R., Hirasawa, Y., Hosoya, T., Nugroho Alfarius, E., Morita, H., Shirota, O., Mohamad, K., Hadi, A.H.A., Litaudon, M., and Awang, K. (2011). Neolamarckines A and B, new indole alkaloids from *Neolamarckia cadamba*. Chem Pharm Bull 59, 291-293.
 7. Najmuldeen, I.A., Hadi, A.H.A., Awang, K., Mohamad, K., Ketuly, K.A., Mukhtar, M.R., Chong, S.-L., Chan, G., Nafiah, M.A., Weng, N.S., Shirota, O., Hosoya, T., Nugroho, A.E., and Morita, H. (2011). Chisomicines A-C, Limonoids from *Chisocheton ceramicus*. J Nat Prod 74, 1313-1317.
 8. Deguchi, J., Hirahara, T., Oshimi, S., Hirasawa, Y., Ekasari, W., Shirota, O., Honda, T., and Morita, H. (2011). Total Synthesis of A Novel Tetracyclic Alkaloid, Cassiarin F from the Flowers of *Cassia siamea*. Org Lett 13, 4344-4347.
- 2010**
1. Fuchino, H., Kawano, M., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., Satake, M., Ishikawa, T., Kiuchi, F., and Kawahara, N. (2010). In vitro leishmanicidal activity of benzophenanthridine alkaloids from *Bocconia pearcei* and related compounds, Chem Pharm Bull 58, 1047-1050.
 2. Liu, Y., Nugroho, A. E., Hirasawa, Y., Nakata, A., Kaneda, T., Uchiyama, N., Goda, Y., Shirota, O., Morita, H., and Aisa, H. A. (2010). Vernodalidimers A and B, novel orthoester elemanolide dimers from seeds of *Vernonia anthelmintica*. Tetrahedron Lett 51, 6584-6587.
 3. Deguchi, J., Shoji, T., Nugroho, A. E., Hirasawa, Y., Hosoya, T., Shirota, O., Awang, K., Hadi, A. H. A., and Morita, H. (2010). Eucophylline, a Tetracyclic Vinylquinoline Alkaloid from *Leuconotis eugenifolius*. J Nat Prod 73, 1727-1729.
 4. Kawachi, M., Arima, T., Shirota, O., Sekita, S., Nakane, T., Takase, Y., and Kuroyanagi, M. (2010). Production of sesquiterpene-type phytoalexins by hairy roots of *Hyoscyamus albus* co-treated with copper sulfate and methyl jasmonate. Chem Pharm Bull 58, 934-938.
 5. Ishida, Y., Shirota, O., Sekita, S., Somcya, K., Tokita, F., Nakane, T., and Kuroyanagi, M. (2010). Polyprenylated benzoylphloroglucinol-type derivatives including novel cage compounds from *Hypericum erectum*. Chem Pharm Bull 58, 336-343.
 6. Komoto, N., Ichikawa, M., Ohta, S., Nakano, D., Nishihama, T., Ushijima, M., Koderu, Y., Hayama, M., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2010). Murine metabolism and absorption of lancemaside A, an active compound in the roots of *Codonopsis lanceolata*. J Nat Med 64, 321-329.
 7. Teh, C.-H., Morita, H., Shirota, O., and Chan, K.-L. (2010). 2,3-Dehydro-4 α -hydroxylongilactone, a novel quassinoid and two known phenyl propanoids from *Eurycoma longifolia* Jack., Food Chem 120, 794-798.
 8. Morita, H., Nagakura, Y., Hosoya, T., Ekasari, W., Widyawaruyanti, A., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., and Hirasawa, Y. (2010). Cephalotaxamide A, and antiplasmodial activity of Cephalotaxus alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* form a fastigiata, Heterocycles 81, 441-450.



Design and synthesis of novel nucleic acid analogs

Staff

Tokumi Maruyama, Ph.D., Pharmacist

Professor since 2003

Ph.D. Osaka University, 1976

Yoshihisa Kato, Ph.D., Pharmacist

Professor since 2010

Visiting Professor of University of Shizuoka

Ph.D. University of Shizuoka, 1991

Norikazu Sakakibara, Ph. D., Pharmacist

Lecturer since 2012

Postdoctoral at Department of Applied Life Science, Kyoto University

Ph.D. Kyoto University, 2005

Research

Stimulator of angiogenesis

Stimulators of angiogenesis are sometimes desired for clinical treatment of diseases evoked by an impaired blood supply including ulcers associated with diabetes or burn wounds. However, availability of stimulators is few till date because of their size. Most of the stimulators known are endogenous large molecules like VEGF and FGF. Those are expensive proteins, hard to synthesize, and not so stable. We developed 2-Cl-C.OXT-A as a stable candidate compound. This compound strongly stimulates the tube formation of HUVEC. Its maximum potency at 100 μ M was stronger than VEGF (10ng/mL). 2-Cl-C.OXT-A will be applicable to medicine instead of endogenous growth factors such as VEGF and/or FGF.

Effect of uracil analog against HIV-1

Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) contains an important enzyme, reverse transcriptase (RT), which catalyzes the conversion of the viral genome RNA into the double-stranded DNA. Since this process is essential for viral replication, many drugs targeting this enzyme have been developed. Within the class of the anti-HIV agents which inhibit reverse transcriptase, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) are rapidly increasing. It is interesting that some NNRTIs have an aromatic group at the 6 position of uracil. Under the background of these reports, we undertook a search for an anti-HIV agent by the SAR of the 1,3-disubstituted uracil. Two compounds showed excellent anti-HIV-1 activity with moderate cytotoxicity.

Publications (2010~2015)

[Original papers]

2015

1. Sakakibara, N., Baba, M., Okamoto, M., Toyama, M., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Irie, K., Kato, Y., Maruyama, T. (2015). Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-aromatic methyl-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil and *N*-3,5-dimethylbenzyl-substituted urea derivatives. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 24, 3-18.

2014

1. Igarashi, J., Hashimoto, T., Kubota, Y., Shoji, K., Maruyama, T., Sakakibara, N., Takuwa, Y., Ujihara, Y., Katanosaka, Y., Mohri, S., Naruse, K., Yamashita, T., Okamoto, R., Hirano, K., Kasaka, H., Takata, M., Konishi, R., Tsukamoto, I. (2014). Involvement of S1P1 receptor pathway in angiogenic effects of a novel adenosine-like nucleic acid analog COA-Cl in cultured human vascular endothelial cells. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2, e00068.

2013

1. Sakakibara, N., Hamasaki, T., Baba, M., Demizu, Y., Kurihara, M., Irie, K., Iwai, M., Asada, E., Kato, Y., and Maruyama, T. (2013). Synthesis and evaluation of novel 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil analogs as potential anti-HIV-1 agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 5900-5906.
2. Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Isono, Y., Takata, M., Konishi, R., Kato, Y., and Maruyama, T. (2013). A new method for synthesis and angiogenic evaluation of leteprinim potassium and its novel analogs. *Heterocycles*, 87, 2369-2384.
3. Umezawa, T., Ragamustari, S.K., Nakatsubo, T., Wada, S., Li, L., Yamamura, M., Sakakibara, N., Hattori, T., Suzuki, S., and Chiang, V.L. (2013). A lignan *O*-methyltransferase catalyzing the regioselective methylation of matairesinol in *Carthamus tinctorius*. *Plant Biotechnology*, 30, 97-109.
4. Okabe, N., Nakamura, E., Himi, N., Narita, K., Tsukamoto, I., Maruyama, T., Sakakibara, N., Nakamura, T., Itano, T., and Miyamoto, O. (2013). Delayed administration of the nucleic acid analog 2Cl-C.OXT-A attenuates brain damage and enhances functional recovery after ischemic stroke. *Brain Research*, 1506, 115-131.

2012

1. Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Tsurura, T., Takata, M., Konishi, R., and Maruyama, T. (2012). Novel synthesis of carbocyclic oxetanocin analogs (2-alkoxy-C.OXT-A) and their tube formation activities of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). *Heterocycles*, 85, 1105-1116.
2. Ordonez, P., Hamasaki, T., Isono, Y., Sakakibara, N., Ikejiri, M., Maruyama, T., and Baba, M. (2012). Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity of novel 6-substituted 1-benzyl-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives. *Antimicrob Agents Chemother*, 56, 2581-2589.
3. Sakakibara, N., Kakoh, A., and Maruyama, T. (2012). First synthesis of [6-¹⁵N]-cladribine using ribonucleoside as a starting material. *Heterocycles*, 85, 171-182.
4. Demizu, Y., Doi, M., Kurihara, M., Maruyama, T., Suemune, H., and Tanaka, M. (2012). One-Handed Helical Screw Direction of Homopeptide Foldamer Exclusively Induced by Cyclic α -Amino Acid Side-Chain Chiral Centers. *Chem. Eur. J.*, 18, 2430-2439.

2011

1. Sakakibara, N., Komatsu, M., and Maruyama, T. (2011).

Design and synthesis of novel nucleic acid analogs

One-pot synthesis of 2-nitrooxyalkoxylated inosine analogs using cyclic ether and isoamyl nitrite. *Heterocycles*, 83, 2865-2872.

2. Sakakibara, N., Tsuruta, T., Komatsu, M., Iwai, M., and Maruyama, T. (2011). A new method for synthesis of 2-alkoxyadenosine analogs. *Heterocycles*, 83, 2299-2311.
3. Isono, Y., Sakakibara, N., Ordonez, P., Hamasaki, T., Baba, M., Ikejiri, M., and Maruyama, T. (2011). Synthesis of 1-benzyl-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives with potential anti-HIV activity. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 22, 57-65.
4. Yamamura, M., Wada S., Sakakibara, N., Nakatsubo, T., Suzuki, S., Hattori, T., Takeda, M., Sakurai, N., Suzuki, H., Shibata, D., and Umezawa, T. (2011). Occurrence of guaiacyl/*p*-hydroxyphenyl lignin in *Arabidopsis thaliana* T87 cells. *Plant Biotechnology*, 28, 1-8.

2010

1. Tsukamoto, I., Sakakibara, N., Maruyama, T., Igarashi, J., Kosaka, H., Kubota, Y., Tokuda, M., Ashino, H., Hattori, K., Tanaka, S., Kawata, M. and Konishi, R. (2010). A novel nucleic acid analogue shows strong angiogenic activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 399, 699-704.
2. Suzuki, S., Sakakibara, N., Li, L., Umezawa, T. and Chiang, V., L. (2010). Profiling of phenylpropanoid monomers in developing xylem tissue of transgenic aspen (*Populus tremuloides*). *Journal of Wood Science*, 56, 71-76.

[Others]

1. Sakakibara, N., Maruyama, T., and Kato, Y. (2013). Design and synthesis of novel nucleic acid analogs as potential angiogenesis or anti-HIV-1 agents. *Journal of Kagawa Pharmaceutical Association Kagayaku* 150, 68-70.

[Patents]

1. Tsukamoto, I., Konishi, R., Tokuda, M., Kubota, Y., Maruyama, T., Kosaka, H., Igarashi, J. Preparation of cyclobutylpurine derivatives as angiogenesis promoting agents, lumenization promoting agents, neurocyte growth promoting agents, and drugs. *PCT Int. Appl.* (2010), 95pp.



Research on Molecular Biology

Staff

Hiroshi Miyazawa, Ph. D.

Professor since 2004

Ph.D., The University of Tokyo, 1986

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

Katsuhito Kino, Ph. D.

Associate Professor since 2012

Instructive Professor (Lecturer) since 2004

M.S in Engineering, Graduate School of Engineering, Kyoto
University, 1998

Ph.D. in Medical Science, Tokyo Medical and Dental University,
2002

Previous position: Cellular Physiology Laboratory, RIKEN, Special
postdoctoral researcher at RIKEN

Takanobu Kobayashi, M.Sc.

Research Associate since 2005

M.S. in Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science,
2003

Previous position: Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Tokyo University of Science, graduate student

Research

I. Gene expression analysis of mouse embryonic carcinoma P19 cells induced to form neural cells. (Rie Komori, Takanobu Kobayashi and Hiroshi Miyazawa)

Mouse embryonic carcinoma P19 cells are pluripotent cells that can be induced to differentiate into multiple cell types by cellular aggregation in the presence of differentiating agents. When aggregated in the presence of all-*trans* retinoic acid (ATRA), P19 cells differentiate into neural cells (including neurons and glia cells), whereas the same cells aggregated in the presence of DMSO differentiate into cardiomyocytes. These cells can simulate the molecular and morphological events occurring during early embryonic development, and have been used extensively as a model to study the molecular mechanisms controlling the process of differentiation into cardiomyocytes or neural cells.

To identify the genes associated with induction of neural differentiation, we carried out a transcriptome analysis of P19 cells induced to form neural cells by ATRA. We employed the DNA microarray method, which can produce an accurate and detailed profile of gene expression. Numerous genes were activated in P19 cells in response to ATRA treatment. We compared the expression profiles from control (undifferentiated) and ATRA-treated P19

cells, which provided an abundance of information about the gene products involved in neural differentiation. We confirmed the sequential expression patterns of some genes over the course of differentiation. We are investigating the relationship between ATRA treatment and expression patterns of these genes, interactions with other factors, and functions in neural differentiation. These findings will provide useful clues to a more comprehensive understanding of the complex processes involved in the induction of neural differentiation. We are undertaking additional investigations to better understand the role played by these genes during the induction of neural differentiation.

Recently, we identified a candidate gene associated with induction of neural differentiation. We found that the expression of *Csn3* was induced by all-*trans* retinoic acid (ATRA) during neural differentiation in P19 cells from our study using DNA microarray. We describe the induction mechanism of *Csn3* transcription activation in this process. In conclusion, the *Csn3* expression is upregulated via ATRA-bound RAR α and binding of this receptor to the RARE in the *Csn3* promoter region. This will certainly serve as a first step forward unraveling the mysteries of induction of *Csn3* in the process of neural differentiation.

II. DNA Oxidation, Point Mutation and DNA repair. (Katsuhito Kino)

The genome is constantly assaulted by oxidation reactions that are likely to be associated with oxygen metabolism, and oxidative lesions are generated by many of these oxidants. Such genotoxin-induced alterations in the genomic message have been implicated in aging and in several pathophysiological processes, particularly those associated with cancer.

1. Guanine Oxidation

Photosensitized oxidation of guanine provides various oxidation products, including 8-oxoguanine (8-oxoG) and imidazolone. Riboflavin (vitamin B2) is known to be an effective photosensitizer for the oxidation of guanine. We have demonstrated: the user-friendly synthesis and photoreaction of a flavin-linked oligonucleotide; the practical synthesis of hydroxyethyl-flavin from commercially available riboflavin; and the preparation of a flavin-linked oligonucleotide using a phosphoramidite of hydroxyethyl-flavin. To demonstrate the usefulness of this method, the flavin-linked oligomer was synthesized. The flavin-linked oligomer and its complementary oligomer containing 8-oxoG were then irradiated under UV light (366 nm) at neutral pH. Enzymatic digestion of the irradiated mixture indicated that the 8-oxoG residue was oxidized to

imidazolone. These results demonstrated that 8-oxoG is effectively oxidized to imidazolone by photosensitization of the terminal flavin via a hole-transfer mechanism, and imidazolone is formed by one-electron oxidation of 8-oxoG at neutral pH.

In addition, 8-OxoG was specifically oxidized by iodine with aqueous KI. Under acidic conditions, the major product was dehydro-guanidinohydantoin. Under basic conditions, two diastereoisomers of spirohydantoin were chiefly obtained. In addition, unstable diimine was detected for the first time.

2. Point Mutation by Guanine Oxidation.

The guanine base (G) in genomic DNA is highly susceptible to oxidative stress because it has the lowest oxidation potential. Therefore, G-C-->T-A and G-C-->C-G transversion mutations frequently occur under oxidative conditions. One typical lesion of G is 8-oxoguanine (8-oxoG), which can pair with A, and this pairing may cause G-C-->T-A transversion mutations. Although the number of G-C-->C-G transversions is rather high under specific oxidation conditions such as riboflavin photosensitization, the molecular basis of G-C-->C-G transversions is not known.

We have shown that Iz is a key oxidation product of G when 8-oxoG in DNA photosensitized with riboflavin or anthraquinone. Primer extension experiments have demonstrated that Iz can specifically pair with G in vitro. Thus, specific Iz-G base pair formation can explain the G-C-->C-G transversion mutations that appear under oxidative conditions.

Moreover, we found that guanine is preferentially incorporated opposite 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone (Oz) by eukaryotic DNA polymerases alpha, beta and epsilon, and we first propose the chemical structure of an Oz:G base pair having hydrogen bonds. Especially, since DNA polymerases alpha and epsilon play an important role in eukaryotic DNA replication, our results indicate that Oz is the premutagenic lesion that causes G:C-C:G transversions. Our results first clarify the mechanism of G:C-C:G transversions in eukaryote, and we mention the chemical consideration in guanine insertion opposite Oz. Thus we believe that our present study has novel insights into the molecular mechanism of point mutations underlying the first trigger which causes several diseases.

In addition to Oz, guanidinohydantoin (Gh)/iminoallantoin (Ia) and spiro-imino-dihydantoin (Sp) are known products of oxidative guanine damage. These damaged bases can base pair with guanine and cause G:C-C:G transversions. In this study, the stabilization energies of these bases paired with guanine were calculated in vacuo and in water. The calculated stabilization energies of the Ia:G base pairs were similar to that of the native C:G base pair, and both bases pairs have three hydrogen bonds. By contrast, the calculated stabilization energies of Gh:G, which form two hydrogen bonds, were lower than the Ia:G base pairs, suggesting that the stabilization energy depends on the number of

hydrogen bonds. In addition, the Sp:G base pairs were less stable than the Ia:G base pairs. Furthermore, calculations showed that the Oz:G base pairs were less stable than the Ia:G, Gh:G and Sp:G base pairs, even though experimental results showed that incorporation of guanine opposite Oz is more efficient than that opposite Gh/Ia and Sp.

Next, we demonstrated that hNEIL1 and hNTH1 cleave Oz sites as efficiently as 5-hydroxyuracil sites. Thus, hNEIL1 and hNTH1 can repair Oz lesions. Furthermore, the nicking activities of these enzymes are largely independent of nucleobases opposite Oz; this finding indicates that removing Oz from Oz:G and Oz:A base pairs might cause an increase in the rate of point mutations in human cells.

3. Product analysis of photooxidation in isolated quadruplex DNA

(1) The formation of quadruplex structure changed the site reactivity and the kinds of guanine photooxidation products of d(TGGGGT). In quadruplex DNA, 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8oxoG) and dehydroguanidinohydantoin (Ghox) were mainly formed, although 2,5-diamino-4H-imidazol-4-one (Iz) was mainly formed in single-stranded DNA. In addition, 3'-guanine was specifically oxidized in quadruplex DNA compared with single-stranded DNA, which depended on the localization of the HOMO.

(2) Guanine is the most easily oxidized among the four DNA bases, and some guanine-rich sequences can form quadruplex structures. In a previous study using 6-mer DNA d(TGGGGT), which is the shortest oligomer capable of forming quadruplex structures, we demonstrated that guanine oxidation products of quadruplex DNA differ from those of single-stranded DNA. Therefore, the photooxidation products of double-stranded DNA (dsDNA) may also differ from that of quadruplex or single-stranded DNA, with the difference likely explaining the influence of DNA structures on guanine oxidation pathways. In this study, the guanine oxidation products of the dsDNA d(TGGGGT):d(ACCCCA) were analyzed using HPLC and electrospray ionization-mass spectrometry (ESI-MS). As a result, the oxidation products in this dsDNA were identified as 2,5-diamino-4H-imidazol-4-one (Iz), 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8oxoG), dehydroguanidinohydantoin (Ghox), and guanidinohydantoin (Gh). The major oxidation products in dsDNA were consistent with a combination of each major oxidation product observed in single-stranded and quadruplex DNA. We previously reported that the kinds of the oxidation products in single-stranded or quadruplex DNA depend on the case of deprotonation of the guanine radical cation (G^{•+}) at the N1 proton. Similarly, this mechanism was also involved in dsDNA. Deprotonation in dsDNA is easier than in quadruplex DNA and more difficult in single-stranded DNA, which can explain the formation of the four oxidation products in dsDNA.



4. Chemistry of flavins

Photoirradiation in the presence of riboflavin led to guanine oxidation and the formation of imidazolone. Meanwhile, riboflavin itself was degraded by ultraviolet light A (UV-A) and visible light (VIS) radiation, and the end product was lumichrome. VIS radiation in the presence of riboflavin oxidized guanine similarly to UV-A radiation. Although UV-A radiation with lumichrome oxidized guanine, VIS radiation with lumichrome did not. Thus, UV-A radiation with riboflavin can oxidize guanine even if riboflavin is degraded to lumichrome. In contrast, following VIS radiation degradation of riboflavin to lumichrome, VIS radiation with riboflavin is hardly capable of oxidizing guanine. The consequences of riboflavin degradation and guanine photooxidation can be extended to flavin mononucleotide and flavin adenine dinucleotide. In addition, we report advanced synthesis; carboxymethylflavin was obtained by oxidation of formylmethylflavin with chlorite and hydrogen peroxide; lumichrome was obtained by heating of formylmethylflavin in 50% AcOH; lumiflavin was obtained by incubation of formylmethylflavin in 2 M NaOH, followed by isolation by step-by-step concentration.

III. Identification of novel low molecular compounds that inhibit binding of NF- κ B to DNA (Takanobu Kobayashi)

The nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) is one of the central regulators of an organism's response to various stress signals. In response to an extracellular signal, NF- κ B translocates into the nucleus, binds to DNA, and activates the transcription of specific genes. NF- κ B regulates the transcription of a number of genes involved in immune and inflammatory pathways and in apoptosis. Dysregulation of NF- κ B contributes to a variety of pathological conditions. Therefore, the down-modulators of NF- κ B could have important therapeutic implications. One of the strategies for the down-regulation of NF- κ B transcriptional activity is the specific inhibition of the DNA binding of NF- κ B.

We have screened a virtual library using our structure-based computational screening method, thus enabling us to identify several compounds that inhibit DNA-NF- κ B interactions. In our most recent studies, the inhibitory effects of the hit compounds selected from the virtual library were measured using fluorescence correlation spectroscopy (Olympus MF20) and an Electrophoresis Mobility Shift Assay. Using these methods, we found some compounds that inhibit the DNA-NF- κ B interaction. We expect that these compounds may down-modulate the transcriptional function of NF- κ B.

IV. Regulation of DNA replication machinery (Hiroshi Miyazawa)

DNA contains the genetic information which can be viewed as

the organism's vital plan. Maintenance and replication of DNA, and the expression of the genetic information in DNA are the bases for life. In addition, information units of more than 10^9 are packaged and condensed in the nucleus of living cells. The condensation/decondensation of DNA molecules is dynamically repeated in growing cells during development and differentiation, necessitating strict control of the expression of genetic information.

Our purpose is to elucidate the functions of DNA replication factors and the proteins interacting with replication factors, and to ask how these factors act in various reactions occurring in DNA, such as DNA repair or transcription. We are investigating the behavior of these factors in nuclear structure, and studying how the DNA replication machinery is regulated during the cell cycle and cell differentiation.

So far, we have found that the second largest subunit of DNA polymerase ϵ (DPE2) interacts with SAP18, a polypeptide associated with the co-repressor protein Sin3. DNA polymerase ϵ is involved in chromosomal DNA replication, DNA repair and cell-cycle checkpoint control in eukaryotic cells. The Sin3 complex consists of several peptides containing the histone deacetylases, HDAC1 and HDAC2. By deacetylating histones in the chromosome, HDAC condenses chromatin structure, resulting in the repression of gene expression. The interaction of HDAC activity with replication factors predicts that DNA polymerase ϵ is involved in the maintenance of chromatin structure and transcriptional silencing during DNA replication. Thus DNA polymerase ϵ appears to be involved in epigenetic regulation. We are investigating how the interaction of DNA polymerase ϵ and the replication complex with proteins involved in epigenetic regulation (i.e. DNA methyltransferases, histone acetylases and deacetylases, and so on) change in the process of DNA replication and cell differentiation.

Publications (2010~2015)

[Original papers]

2015

1. Kobayashi, T., Suzuki, M., Morikawa, M., Kino, K., Tanuma, S., Miyazawa, H.* "Transcriptional Regulation of Tal2 Gene by All-trans Retinoic Acid (atRA) in P19 Cells." *Biol. Pharm. Bull.*, 2015, 38, 248-256.

2014

1. Suzuki M., Kino K.*, Morikawa M., Kobayashi T., Miyazawa H. "Calculating distortions of short DNA duplexes with base pairing between an oxidatively damaged guanine and a guanine." *Molecules*, 2014, 19(8), 11030-11044.
2. Morikawa M., Kino K.*, Senda T., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H. "Formation of a flavin-linked peptide." *Molecules*, 2014, 19(7), 9552-9561.
3. Morikawa M., Kino K.*, Oyoshi T., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H. "Direct analysis of guanine oxidation products in double-stranded DNA and proposed guanine oxidation pathways in single-stranded, double-stranded or quadruplex DNA." *Biomolecules*, 2014, 4(1), 140-159.

- Morikawa M., Kino K.*, Asada E., Katagiri K., Mori-Yasumoto K., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H. "N-[2-(7,8-Dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[g]pteridin-10(2H)-yl) ethylidene]-4-nitrobenzohydrazide." *Molbank*, 2014, 2014(4), M836.
- Kobayashi T., Komori R., Ishida K., Kino K., Tanuma S.-I., Miyazawa H.* "Tal2 expression is induced by all-trans retinoic acid in P19 cells prior to acquisition of neural fate." *Scientific Reports*, 2014, 4, 4935.
- Suzuki M., Kawada T., Morikawa M., Kobayashi T., Miyazawa H., Kino K.* "Analysis of nucleobases incorporated opposite an oxidative guanine damage by human REV1" *Photomed. Photobiol.*, 2014, 36, 39-40.
- Suzuki M., Ohtsuki K., Kino K.*, Kobayashi T., Morikawa M., Kobayashi T., Miyazawa H. "Effects of stability of base pairs containing an oxazolone on DNA elongation." *J Nucleic Acids.*, 2014, 2014, 178350.

2013

- Morikawa M., Kino K.*, Oyoshi T., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H. (2013) "Product analysis of photooxidation in isolated quadruplex DNA; 8-oxo-7,8-dihydroguanine and its oxidation product at 3'-G are formed instead of 2,5-diamino-4H-imidazol-4-one." *RSC Adv*, 3, 25694-25697.
- Komori R., Kobayashi T., Matsuo H., Kino K., Miyazawa H.* (2013) "Csn3 Gene Is Regulated by All-Trans Retinoic Acid during Neural Differentiation in Mouse P19 Cells." *PLOS ONE*, 8(4), e61938.
- Suzuki M., Ohtsuki K., Morikawa M., Watanabe T., Kobayashi T., Miyazawa H., Kino K.* . (2013) "The stability of an oxidative guanine damages pairing with guanine in DNA polymerases." *Photomed. Photobiol.*, 35, 17-18.
- Morikawa M., Oyoshi T., Suzuki M., Kobayashi T., Miyazawa H., Kino K.* (2013) "The oxidation of single-strand, double-strand, or quadruplex DNA by UVA radiation with riboflavin." *Photomed. Photobiol.*, 35, 19-20.

2012

- Kino K.*, Takao M., Miyazawa H., Hanaoka F.* (2012) "A DNA oligomer containing 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone is incised by human NEIL1 and NTH1." *Mutat. Res.* 734 (1-2), 73-77.
- Suzuki M., Kino K.*, Morikawa M., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H. (2012) "Calculation of the stabilization energies of oxidatively damaged guanine base pairs with guanine." *Molecules* 17, 6705-6715.
- Kino K.* (2012) "Lifelong learning lectures in area of chemistry in Kagawa." *Kagaku to Kyoiku [Chem. Educ.]*, 60(5), 233
- Kino K.*, Suzuki M., Morikawa M., Miyazawa H. (2012) "Studies of guanine oxidation products." *Photomed. Photobiol.* 34, 3-4
- Suzuki M., Izumi T., Ohtsuki K., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H., Kino K.* (2012) "Analysis of translesion synthesis past an oxidative guanine damage by DNA polymerase." *Photomed. Photobiol.* 34, 69-70
- Morikawa M., Oyoshi T., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H., Kino K.* (2012) "Formation of quadruplex DNA affects photooxidation of guanine by UVA." *Photomed. Photobiol.* 34, 71-72

2011

- Oyoshi T.†, Kino K.†, Arai S., Kurakawa R., Takahama K. (2011) "Identification of Ewing's Sarcoma Protein (EWS) as a G-quadruplex DNA- and RNA-binding Protein." *FEBS J.*, 278, 988-998. †These authors contributed equally to this

work.

- Suzuki M., Morikawa M., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H., Kino K.* (2011) "Calculation of the stabilization energy when the oxidative guanine damages pair with guanine" 15th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., E. Computational Chemistry: e656.
- Kino K.*, Suzuki M., Morikawa M., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H. (2011) "Analysis of nucleobases incorporated opposite an oxidative guanine damage by DNA polymerase delta." *Photomed. Photobiol.*, 33, 31-32.

2010

- Kino K.*, Morikawa M., Kobayashi T., Kobayashi T., Komori R., Sei Y., Miyazawa H. (2010) "The oxidation of 8-oxo-7,8-dihydroguanine by iodine." *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 3818-3820.

[Book/Review articles]

- Suzuki M., Kino K.*, Miyazawa H. (2012) "Selectivity of bases incorporated opposite oxidative guanine damages by DNA polymerases." *Hoshasen seibutsu kenkyu [Radiat. Biol. Res. Common]*, 47(2), 137-164.
- Morikawa M., Kino K.*, Suzuki M., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H. (2012) "Oxidation of 8-oxoguanine with iodine and proposed mechanisms." *Iodine: Characteristics, Sources and Health Implications*, pp.121-133. (Nova Science Pub.)
- Kino K.*, Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H. (2011) "Chapter 7: Science education through research." *Sci. Edu. Rapidly Changing World*, pp.125-136. (Nova Science Pub.) & *Sci. Edu. through Res. (as Online Book; https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?cPath=23_54&products_id=17694)*
- Morikawa M., Kino K., Miyazawa H. (2010) "The chemical point of generation and biological effects of DNA damages." *Hoshasen seibutsu kenkyu [Radiat. Biol. Res. Common]*, 45, 268-285. (Japanese)



Diversity of Epigenetics Regulation and Malignancies

Staff

Associate Professor: Takayuki Ohshima

Ph.D.: Graduate School of Agriculture, Tsukuba University
(Mar. 2001)

Previous position: Postdoctoral at Institute of Virus Research,
Kyoto University

Research

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

Post-translational modifications such as ubiquitination, phosphorylation, and acetylation regulate the function of many proteins. Recently, a number of ubiquitin-like proteins (Ubl) have been identified that are covalently linked to lysine residues in target proteins. One Ubl, SUMO-1, also known as PIC1, UBL1, sentrin, GMPI, and SMT3, is an 11-kDa protein that is structurally homologous to ubiquitin. SUMO-1 modification plays an important role in altering the function of modified proteins, including transcriptional activation, nuclear localization, and decreased turnover. SUMO-1 is conjugated to proteins through a series of enzymatic steps. Initially, the ATP-dependent formation of a thioester bond between SUMO-1 and the E1 enzyme complex (SAE1/Uba2) is formed, and SUMO-1 is then transferred to the E2-conjugating enzyme Ubc9. Finally, SUMO-1 is conjugated from Ubc9 directly to a lysine residue of target proteins. The E3 ligase that conjugates SUMO-1 to target molecules in vitro and in vivo has only recently been identified. One group of such E3 ligases, protein inhibitor of activated STAT (PIAS) family proteins homologous to the yeast Siz family protein, has a conserved RING-finger domain, which regulates transactivation of many transcription factors by conjugating SUMO-1. In order to understand the molecular mechanisms by which transcriptional regulation through SUMO-1 modification, we focus the transcription (co)factors involving in cell growth, differentiation, immortalization and attempt to define the biological significance of sumoylation in carcinogenesis.

Furthermore, we have been also analyzing the molecular mechanisms by which human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) infection is the cause of morbidity and mortality in adult T-cell leukemia (ATL).

Publications (2010-2015)

[Original papers]

2015

1. Mukai, R., Ohshima, T. (2013) HTLV-1 bZIP factor suppresses the centrosome protein B (CENP-B)-mediated trimethylation of histone H3K9 through the abrogation of DNA binding ability of CENP-B. *J. Gen. Virol.* 96, 159-164.

2014

1. Mukai, R., Ohshima, T. (2013) HTLV-1 HBZ positively regulates the mTOR signaling pathway via inhibition of GADD34 activity in the cytoplasm. *Oncogene* 33, 2317-2328.
2. Toyama, M., Aoyama, H., Mukai, R., Nakamura, M., Okamoto, M., Ohshima, T., Hashimoto, Y., Baba, M. (2013) A novel tetramethylnaphthalene derivative selectively inhibits adult T-cell leukemia (ATL) cells in vitro. *Anticancer Res.* 34, 1771-1778.

2012

1. Torikoshi, K., Abe, H., Matsubara, T., Hirano, T., Ohshima, T., Murakami, T., Araki, M., Mima, A., Iehara, N., Fukatsu, A., Kita, T., Arai, H., and Doi, T. (2012). Protein Inhibitor of Activated STAT, PIASy Regulates alpha-Smooth Muscle Actin Expression by Interacting with E12 in Mesangial Cells. *PLoS One*, 7, e41186-41199.

2011

1. Mukai, R., and Ohshima, T. (2011). Dual effects of HTLV-1 bZIP factor in suppression of interferon regulatory factor 1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 409, 328-332.

2010

1. Ohshima, T., Mukai, R., Nakahara, N., Matsumoto, J., Isono, O., Kobayashi, Y., Takahashi, S., Shimotohno, K. (2010). HTLV-1 basic leucine-zipper factor, HBZ, interacts with MafB and suppresses transcription through a Maf recognition element. *J. Cell. Biochem.* 111, 187-194.
2. Murata, T., Nakayama, S., Toyama, S., Noda, C., Hotta, N., Chiba, S., Kanda, T., Isomura, H., Ohshima, T., and Tsurumi, T. (2010). Transcriptional repression by sumoylation of Epstein-Barr virus BZLF1 protein correlates with association of histone deacetylase. *J. Biol. Chem.* 285, 23925-23935.



Regulation of Immune functions through nuclear receptors

Staff

Makoto Iwata, Ph.D.
Professor since 2005
Ph.D. University of Tokyo, 1980

Yoshiharu Ohoka, Ph.D.
Associate Professor since 2005
Ph.D. Tokyo Institute of Technology, 1993

Hajime Takeuchi, Ph.D.
Associate Professor since 2005
Ph.D. University of Tokyo, 1997

Aya Yokota-Nakatsuma, Ph.D.
Assistant Professor since 2006
Ph.D. Kitasato University, 2004

Research

Research Themes:

The mechanisms of immune cell trafficking and the regulation of immune responses are our main themes to clarify. Especially, we study roles of nuclear receptor ligands including vitamin A & D and various hormones in regulating immune functions especially in mucosal systems including the gut. By pursuing these biologically fundamental questions, we set a goal to establish a solid basis of new remedies and drug discovery for various diseases.

Recent Study:

For efficient immune responses, immune cells with proper functions need to migrate into right sites in the body. T cells, known as the control tower of the immune system, patrol the whole body along with the blood vessels and lymphatic vessels. However, they cannot migrate into non-lymphoid tissues before they are activated with antigen in the secondary lymphoid organs. Once they are activated and become effector or memory T cells, however, they can migrate into non-lymphoid tissues. They tend to migrate into the tissue that is associated with the secondary lymphoid organ where they are activated. This type of migration is called "homing". For example, T cells that are activated with antigen in the small intestine-related secondary lymphoid organs, Peyer's patches (PP) and mesenteric lymph nodes (MLN), tend to migrate into small intestinal tissues including the lamina propria. In 2004, we found that vitamin A-derived retinoic acid is the physiological factor that imprints gut-homing specificity on T cells. We also found that

subpopulations of dendritic cells (DC) in PP and MLN express the key enzyme of retinoic acid synthesis, RALDH (retinaldehyde dehydrogenase), and are capable of producing retinoic acid from vitamin A (retinol). They imprint T cells with the gut-homing specificity by delivering retinoic acid to T cells during antigen presentation. In 2006, we also found that a similar mechanism is involved in the imprinting of B cells with gut-homing specificity by a collaboration mainly with Dr. von Andrian's group and Dr. Adams' group.

In 2009, we established a method for estimating the enzyme activity of RALDH in each DC, and identified the retinoic acid-producing subpopulation in MLN-DC and PP-DC. The RALDH2 isoform was mostly responsible for the activity. Depending on these results, we searched for the physiological factors that induce RALDH2 expression in DC in the gut or in MLN. We found that GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) plays a major role in the induction, and that retinoic acid itself plays a role as an essential cofactor. IL-4 and IL-13 exhibited effects similar to those of GM-CSF on RALDH2 expression, but are found to be dispensable by the analysis of their receptor-deficient mice. The stimulation through Toll-like receptors enhanced the RALDH2 expression in DC as well as DC maturation.

In 2007, several groups reported that the retinoic acid-producing DC also enhance the differentiation of Foxp3⁺ inducible regulatory T cells (iTreg) and suppress that of pro-inflammatory Th17 cells. Accordingly, we found that GM-CSF-treated DC that expressed RALDH2 could enhance the differentiation of Foxp3⁺ iTreg and suppress that of Th17. These results suggest that retinoic acid contributes to oral tolerance and regulation of immune responses to specific antigens. We have recently found that vitamin A deficiency affects not only the nature of T cells but also that of DC, and that MLN-DC in vitamin A deficient mice can induce oral antigen-specific CD4⁺ T cells that produce high levels of IL-13 and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Under vitamin A-deficient conditions, although it has been generally known that antibody responses are reduced, we found that markedly high levels of IgG1 antibody responses and IgE antibody responses against oral antigens can be induced. It is likely that these antibody responses involve the above-mentioned new IL-13-producing inflammatory helper T (Th) cells. Currently, we are investigating the molecular mechanism of differentiation of these Th cells and their role in allergic and inflammatory diseases.

We have been also analyzing some other aspects of retinoic acid effects on immune functions and regulation, including 1) The

Regulation of Immune functions through nuclear receptors

molecular mechanism of retinoic acid effects on the expression of gut-homing receptors on immune cells, 2) The role of a retinoic acid-metabolizing system in the regulation of T cell functions, 3) Amplification and disruption of retinoic acid signals by RXR ligands and environmental chemicals, 4) The molecular mechanism of RALDH isoform 2 (RALDH2, encoded by *Aldh1a2*) expression in DC and the roles of a retinoic acid-bound RAR/RXR heterodimer and a retinoic acid response element (RARE) half-site at the proximal promoter of the *Aldh1a2* gene. The RARE half-site in this gene promoter was commonly found in many animal species.

Publications

* 2010-2014

2014

1. Ohoka, Y., Yokota-Nakatsuma, A., Maeda, N., Takeuchi, H., and Iwata, M.: Retinoic acid and GM-CSF coordinately induce retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) expression through cooperation between the RAR/RXR complex and Sp1 in dendritic cells. *PLoS One*. 9(5): e96512 (2014).
2. Yokota-Nakatsuma, A., Takeuchi, H., Ohoka, Y., Kato, C., Song, S.-Y., Hoshino, T., Yagita, H., Ohteki, T., and Iwata, M.: Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol*. 7(4):786-801 (2014). Epub 2013 Nov 13.

2013

1. Takeuchi, H., Yokota-Nakatsuma, Y., Ohoka, Y., Kagechika, H., Kato, C., Song, S.-Y., and Iwata, M.: Retinoid X receptor agonists modulate Foxp3⁺ regulatory T cell and Th17 cell differentiation with differential dependence on retinoic acid receptor activation. *J Immunol* 191(7): 3725-3733 (2013). Epub 2013 Aug 26.
2. Sato, T., Kitawaki, T., Fujita, H., Iwata, M., Iyoda, T., Inaba, K., Ohteki, T., Hasegawa, S., Kawada, K., Sakai, Y., Ikeuchi, H., Nakase, H., Niwa, A., Takaori-Kondo, A., and Kadowaki, N.: Human CD1c⁺ myeloid dendritic cells acquire a high level of retinoic acid-producing capacity in response to vitamin D₃. *J Immunol* 191(6):3152-3160(2013). Epub 2013 Aug 21.

2011

1. Chaya T., Shibata S., Tokuhara Y., Yamaguchi W., Matsumoto H., Kawahara I., Kogo M., Ohoka Y., and Inagaki S. (2011). Identification of a negative regulatory region for the exchange activity and characterization of T332I mutant of Rho guanine nucleotide exchange factor 10 (ARHGEF10). *J Biol Chem* 286: 29511- 29520. Epub 2011 Jun 30.
2. Tezuka, H., Abe, Y., Asano, J., Sato, T., Liu, J., Iwata, M., and Ohteki, T. (2011). Prominent role for plasmacytoid dendritic cells in mucosal T cell-independent IgA induction. *Immunity* 34(2): 247-257. Epub 2011 Feb 17.

3. Takeuchi, H., Yokota, A., Ohoka, Y., and Iwata, M. (2011). CYP26B1 regulates retinoic acid-dependent signals in T cells and its expression is inhibited by transforming growth factor- β . *PLoS ONE* 6(1): e16089.
4. Ohoka, Y., Yokota, A., Takeuchi, H., Maeda, N., Iwata, M. (2011). Retinoic acid-induced CCR9 expression requires transient TCR stimulation and cooperativity between NFATc2 and the retinoic acid receptor/retinoid X receptor complex. *J Immunol* 186: 733-744. Epub 2010 Dec 8.

2010

1. Takeuchi, H., Yokota, A., Ohoka, Y., Kagechika, H., Kato, C., Song, S.-Y., and Iwata, M. (2010). Efficient induction of CCR9 on T cells requires co-activation of retinoic acid receptors and retinoid X receptors (RXR): Exaggerated T cell homing to the intestine by RXR activation with organotins. *J Immunol* 185: 5289-5299. Epub 2010 Sep 29.
2. Chang, S.-Y., Cha, H.-R., Chang, J.-H., Ko, H.-J., Yang, H., Malissen, B., Iwata, M., Kweon, M.-N. (2010). Lack of retinoic acid leads to increased langerin-expressing dendritic cells in gut-associated lymphoid tissues. *Gastroenterology* 138(4): 1468-78.

[Review articles in Japanese]

1. Iwata, M. (2014). Retinoic acid-producing dendritic cells and their functions. *Clinical Immunology & Allergy (Rinsho Men-eki Allergy-ka)* 62 (6): 588-592
2. Iwata, M. (2014). Essential roles of vitamin A for intact immunity. *Journal of Kagawa Prefecture Pharmacists Association "Kagayaku"* 153: 49-50
3. Yokota-Nakatsuma, A. and Iwata, M. (2014). Regulation of inflammatory dendritic cells by vitamin A. *Inflammation & Immunity (Ensho-to-Men-eki)* 22 (4): 63(295)-67(299).
4. Iwata, M. (2013). Regulation of Treg differentiation and function by retinoic acid. *Journal of Clinical and Experimental Medicine (Igaku No Ayumi)* 246 (10): 857-863
5. Yokota-Nakatsuma, A. (2013). Regulation of retinoic acid-producing ability in dendritic cells. *Clinical Immunology & Allergy (Rinsho Men-eki Allergy-ka)* 59 (3): 392-397.
6. Iwata, M. (2012). Lymphocyte homing and inflammatory bowel diseases. *J Gastrointest Res (G.I. Research)* 20(6):41(493)-45(497).
7. Yokota-Nakatsuma, A. (2012). Vitamin A status influences functional differentiation of T cells through affecting the function of intestinal dendritic cells. *Clinical Immunology & Allergy (Rinsho Men-eki Allergy-ka)* 57 (1): 8-13.
8. Iwata, M. (2011). Molecular mechanisms to determine the tissue tropism of lymphocytes. *Japanese Journal of Lymphology* 34 (2): 112-116.
9. Iwata, M. (2011). Small intestine-specific lymphocyte homing. *Surgery Frontier* 18 (4): 68(402)-71(405).



10. Iwata, M. (2011). Tissue-specific lymphocyte homing. *Inflammation & Immunity* (Ensho-to-Men-eki) 19 (5): 2(444)-7(449).
11. Yokota, A. (2011). Regulation of lymphocyte trafficking by retinoic acid-producing dendritic cells in the intestine. *Clinical Immunology & Allergology (Rinsho Men-eki Allergy-ka)* 55 (4): 454-459.
12. Takeuchi, H., Ohoka, Y., and Iwata, M. (2011): The molecular mechanism of acquisition of gut tropism by lymphocytes. *Saibou Kougaku (Cell Technology)* 30(4): 381-386.
13. Yokota, A., Iwata, M. (2010). Factors responsible for retinoic acid-producing ability in intestinal dendritic cells. *Clinical Immunology & Allergology (Rinsho Men-eki Allergy-ka)* 54 (4): 492-498.
14. Iwata, M. (2010). Dendritic cell functions and their regulation in mucosal tissues. *Inflammation & Immunity* (Ensho-to-Men-eki) 18 (5): 14(474)-18(478).
15. Yokota, A., Iwata, M. (2010). Vitamins and Immunity – focusing on vitamin A. *Functional Food* 4 (1): 61-65.
16. Iwata, M. (2010). Role of retinoic acid in the gut mucosal immunity. *Kagaku to Seibutsu (Chemistry and Biology)* (Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry) 48 (6): 389-394.

[Books]

1. Mora, JR, and Iwata, M.(2015) Retinoids and the immune system. In *The Retinoids: Biology, Biochemistry and Disease*. Pascal Dollé and Karen Niederreither, eds. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ. in press.
2. Iwata, M., and Yokota, A. (2011). Retinoic acid production by intestinal dendritic cells. In *Vitamins & Hormones, Volume 86, "Vitamins and The Immune System"* Chapter Six, G. Litwack, ed. Elsevier, p.127-152.
3. Iwata, M. (2010). Involvement of retinoic acid: Dynamic cell trafficking in mucosal immunity. In *Clinical Mucosal Immunology*, H, Kiyono, ed. (Tokyo, Japan, Synergy), pp. 227-235. (In Japanese)



Regulatory Mechanism of Inflammatory Immune Diseases

Staff

Hiromi Nochi, Ph.D.

Professor since April, 2013.

Associate Professor (April, 2006 - March, 2013)

Previous position: Lecturer at Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Health Sciences University of Hokkaido.

Hajime Takeuchi, Ph.D.

Associate Professor since 2013

Previous position: Postdoctoral at University of Zurich
(Switzerland)

Yoshimitsu Kiriya, Ph.D.

Assistant Professor since 2005.

Previous position: Postdoctoral Researcher at McGill University
Health Centre (Canada).

Research

Research project: Analysis of the molecular mechanism by which lysophospholipids regulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis synovial cells. (Nochi)

In the previous studies, we assessed the role of lysophosphatidic acid (LPA) and synovial fluid of rheumatoid arthritis (RA) patients in COX-2 induction in fibroblast-like RA synovial cells. We found that synovial fluid from RA patients stimulated COX-2 induction, which was associated with prostaglandin E₂ production, in RA synovial cells. The synovial fluid-induced responses were inhibited by pertussis toxin, G_io protein inhibitor, and by Ki16425, antagonist for LPA receptors (LPA₁ and LPA₃). Indeed, LPA effectively induced COX-2 expression and prostaglandin E₂ production. The LPA-induced actions were markedly inhibited by pertussis toxin, Ki16425, and small interfering RNA targeted for the LPA₁.

The local acidification of extracellular pH causes augmentation of cell proliferation as observed in the cancer tissue and the inflammatory site. In RA, the proliferation of synovial cell is abnormally augmented and the pH of synovial fluid from RA patient is lower than that of normal synovial fluid. Therefore, we examined the possibility that the local acidification in intraarticular cavity may affect the inflammatory responses and contributes to exacerbation of pathological condition in RA. We found that extracellular acidic pH induced COX-2 and ADAMTS-4 expression through Gq-coupled proton-sensing receptor (OGR1) in RA synovial cells. Furthermore extracellular acidic pH synergistically enhanced LPA-induced COX-2 and ADAMTS-4

expression through LPA₂. The LPA-induced COX-2 expression under acidic condition lasted for several hours, though the LPA-induced COX-2 expression via LPA₁ under physiological condition was transient. To examine details of the intracellular signaling mechanism by which COX-2 and ADAMTS-4 induction are regulated under acidic circumstances, further studies are now under way.

Research project: characterization of retinoid X receptor signaling on T cell differentiation. (Takeuchi)

Retinoic acid (RA) is an immune-modulating molecule, and its signaling is known to affect T cell differentiation. It can enhance differentiation toward regulatory T cell (Treg), and suppress that toward Th17. RA receptor is consist of two components, RAR and RXR. Although RXR has a ligand-binding domain, it does not bind RA at physiological condition. It is not well-studied whether RXR-specific signaling can affect T cell differentiation.

We found that RXR signaling actually played some roles on T cell differentiation. RXR signaling dramatically enhanced RA-mediated Treg differentiation. On the other hand, it suppressed that of Th17 in cooperation with some nuclear receptor signaling. The effect of RXR signal was observed in vivo as well as in vitro. Thus, this finding can apply to develop new methods to regulate immune-response and inflammatory diseases.

Research project: Analysis of the molecular mechanism of autophagy and mitophagy. (Kiriya, Nochi)

In the course of our investigation of the effects of weakly basic agents on leukocytes, we found that these agents induced giant autolysosomes. We found that only GABARAP1 mRNA among LC3 family members and mitochondria protein Nix mRNA are upregulated by weakly basic agents or mitochondrial membrane potential disrupter, CCCP. In addition, GABARAP1 and mitochondria colocalized in autolysosomes. Moreover, we found that GABARAP1 mRNA induction is independent of mTOR pathway, which is the main pathway of autophagy. These results suggest that GABARAP1 may play an important role in mitophagy, an autophagy-related pathway specific for mitochondria. Further studies on the mechanism of autophagy are under way.

Publications (2010~2015)

[Original papers]

2014

1. Ohoka, Y, Yokota-Nakatsuma, A, Maeda, N, Takeuchi, H, and

Iwata, M.: Retinoic acid and GM-CSF coordinately induce retinal dehydrogenase 2 (RALDH2) expression through cooperation between the RAR/RXR complex and Sp1 in dendritic cells. *PLoS One*. 9(5): e96512 (2014).

2. Yokota-Nakatsuma, A., Takeuchi, H., Ohoka, Y., Kato, C., Song, S.-Y., Hoshino, T., Yagita, H., Ohteki, T., and Iwata, M.: Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol*. 7(4):786-801 (2014). Epub 2013 Nov 13.

2013

1. Takeuchi, H., Yokota-Nakatsuma, Y., Ohoka, Y., Kagechika, H., Kato, C., Song, S.-Y., and Iwata, M.: Retinoid X receptor agonists modulate Foxp3⁺ regulatory T cell and Th17 cell differentiation with differential dependence on retinoic acid receptor activation. *J Immunol* 191(7): 3725-3733 (2013).

2012

2011

1. Takeuchi, H., Yokota, A., Ohoka, Y., and Iwata, M. (2011). CYP26B1 regulates retinoic acid-dependent signals in T cells and its expression is inhibited by transforming growth factor- β . *PLoS ONE* 6(1): e16089.
2. Ohoka, Y., Yokota, A., Takeuchi, H., Maeda, N., Iwata, M. (2011). Retinoic acid-induced CCR9 expression requires transient TCR stimulation and cooperativity between NFATc2 and the retinoic acid receptor/retinoid X receptor complex. *J Immunol* 186: 733-744.

2010

1. Liu, IP., Komachi, M., Tomura, H., Mogi, C., Damirin, A., Tobo, M., Takano, M., Nochi, H., Tamoto, K., Sato, K., and Okajima, F. (2010). Ovarian cancer G protein-coupled receptor 1-dependent and -independent vascular actions to acidic pH in human aortic smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.*, 299, 731-742.
2. Takeuchi, H., Yokota, A., Ohoka, Y., Kagechika, H., Kato, C., Song, S.-Y., and Iwata, M. (2010). Efficient induction of CCR9 on T cells requires co-activation of retinoic acid receptors and retinoid X receptors (RXR): Exaggerated T cell homing to the intestine by RXR activation with organotins. *J Immunol* 185: 5289-5299.



Pathological analysis of neural disease using animal model

Staff

Si-Young Song, M.D., D. Med. Sci.

Professor since April 1, 2006

Visiting Scientist of Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience
Doctor of Medical Science of Tokyo Medical and Dental University,
1983

Kentaro Nakashima, M.E.

Research assistant since Nov. 1, 2006

Master of Engineering of Yokohama National University, 2005

Rie Fujii

Laboratory assistant since Nov 1, 2013

Research

It's clear that the future direction of the Pharmaceutical science is "the development of therapeutic method of human diseases based on the understanding of pathophysiology at molecular level". This direction is also one of the most important bases of Pharmaceutical education. Thus we set final goal of our research on the integrative understanding of the pathogenesis of human diseases from molecular to individual level. To pursue this task, animal models for human diseases are beneficial experimental tools. From the analyses of these animals, we have a chance to combine analyses of molecular and cellular level with clinical changes at individual level. Further, these animals are valuable, because we can obtain most early changes in the pathogenesis of diseases, which are hardly examined in human patients. Thus one of the main methods of our division is histopathological analysis of these animals. These analyses require systemic approaches from macroscopic anatomy, conventional histological methods, immunohistochemical and *in situ* hybridization histochemical methods using light microscopy and electron microscopy. Now we are trying to establish a system for analyses integrating these lesions identified by histological techniques with biochemical and molecular biological analyses. We also pursue cooperative research projects with medical institutions outside our university for analyses using human materials that fulfill ethical criteria, depending on the progress in each research project. These trials using good animal models for human disease are expected to contribute to the better understanding of the pathophysiology of human disease. Following are the detailed information of each research project.

Following are the detailed information of each research project.

1. Functional analysis of lanosterol 14 alpha-demethylase (LDM, CYP51) in the processes of myelination and remyelination using oligodendrocyte-specific LDM transgenic

mouse.

Lanosterol 14 alpha-demethylase (LDM, CYP51) is the only cytochrome P450 enzyme that is involved in cholesterol biosynthesis in eukaryotes. It is expressed abundantly in the liver and moderately in the brain. Cholesterol is not only a major component of plasma or endoplasmic reticulum membrane but also an essential component of myelin sheath in the central and peripheral nervous system. Cholesterol required for myelination in the brain is newly synthesized in oligodendrocytes, which form myelin sheaths, because cholesterol synthesized in the liver can't cross the blood brain barrier. Previously, our immunohistochemical and biochemical analyses indicated that LDM was predominantly expressed in oligodendrocyte and Schwann cell in the central and peripheral nervous system, respectively, and that its expression increased in the process of myelination during postnatal development and remyelination in the experimental demyelination-remyelination, which was induced by feeding ICR mice with a diet including cuprizone, then with a normal diet. These results suggest that augmentation of LDM expression in oligodendrocyte may have therapeutic significance in demyelinating disease, such as multiple sclerosis. In order to reveal whether LDM is critical enzyme for remyelination, we generated LDM transgenic mouse (LDM-Tg) driven by myelin proteolipid protein (PLP) promoter, which is oligodendrocyte-specific and PLP shows a similar expression pattern of LDM in the brain during myelination and remyelination. The oligodendrocyte-specific LDM expression cassette was constructed from PLP promoter with a length of 10 kbp, which was cloned from the first intron of mouse genomic DNA, LDM cDNA, which was cloned from total RNA derived from mouse brain, and polyadenylation signal sequence derived from SV40 late polyadenylation signal. The cell specificity of this expression cassette was confirmed by comparing the effect in culture cells, positive expression in Oli-neu cells derived from mouse oligodendrocyte and negative expression in HEK293T. This construct DNA was injected into pronuclei of fertilized egg and then LDM-Tg was obtained, which shows oligodendrocyte-specific overexpression of LDM with genetic background of C57BL/6. Western blot analyses of isolated proteins from various organs of LDM-Tg and control mouse revealed increased expression of LDM in the brain and spinal cord, while no such increase was observed in the liver, a major peripheral organ of cholesterol synthesis. Immunohistochemical analyses also stronger LDM-immunoreactivity in the myelin sheath of the brain and spinal cord of LDM-Tg compared with those of control mouse. Now we are comparing changes of the LDM-expression and myelination during the postnatal development and

remyelination following experimental demyelination induced by the application of MOG peptide or cuprizone between LDM-Tg and control mouse to evaluate the effects of high expression of LDM on myelination and remyelination.

2. Expression changes of Stearoyl-CoA desaturase isoforms in neuronal and glial cells during the processes of demyelination, neurodegeneration and ischemia.

Stearoyl-CoA desaturase (SCD) is an enzyme involved in the synthesis of monounsaturated fatty acid such as oleic acid from saturated fatty acid such as stearic acid. Two isoforms (*SCD1* and *SCD5*) and four isoforms (*SCD1-4*) were identified in human and mice, respectively. It has been reported that oleic acid synthesized by SCD constitutes myelin sheath and induces the expression of MAP2 in neurons and its transition from soma to dendrites, and that oleic acid works as a kind of neurotrophic factor in the recovery processes from neuronal injury. Recently it has been reported that the expression of SCD is increased in patients with Alzheimer's disease. These data suggest that monounsaturated fatty acid metabolism is involved in differentiation and repair responses of the brain. However, cell identity to express SCD and its subtype during these processes are not fully understood. RT-PCR revealed that *SCD1* and *SCD2* were mainly expressed in mice brain and *in situ* hybridization using specific probes for *SCD1* and *SCD2* detected mainly *SCD2* in neurons and oligodendroglia. Expression analyses at cell level using quantitative RT-PCR and laser capture microdissection (LCM) revealed that neurons express *SCD1* as well as *SCD2*, but the expression of *SCD1* mRNA was quite low compared with that of *SCD2* mRNA in the examined areas such as the cerebral cortex, pyramidal cell layer and stratum radiatum of the hippocampus. These data suggests that we failed to detect *SCD1* mRNA expression by *in situ* hybridization due to its detection limit.

Immunohistochemical analyses using an antibody for *SCD1* and *SCD2* indicated that increased SCD-immunoreactivity in astrocytes and neurons at a peak of demyelination induced by feeding ICR mice with cuprizone containing diet for 6 weeks. Similar increased SCD-immunoreactivity in neurons was observed in a central part of stratum radiatum of hippocampal CA1 region of 3 x Tg Alzheimer model mice at postnatal day 200 as compared with control mice. Immunohistochemical analyses using antibodies specific for *SCD1* and *SCD2* and expression analyses using quantitative RT-PCR and LCM revealed that the expression of *SCD2* mRNA remarkably increased in the white matter. *SCD2*-immunoreactivity decreased in the pyramidal cell layer of the hippocampus of 3 x Tg Alzheimer model mice compared with control mice, while *SCD1*-immunoreactivity showed no apparent change. These data suggest *SCD2* mainly changes its expression during the processes of remyelination and neurodegeneration. It awaits further analyses to clear functional significance of *SCD2* in those processes.

2014

1. Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Kato C, Song S-Y, Hoshino T, Ohteki T and Iwata M. Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol* 7:786-801 (2014).

2013

1. Ishihara Y, Itoh K, Mitsuda Y, Shimada T, Kubota T, Kato C, Song S-Y, Kobayashi Y, Mori-Yasumoto K, Sekita S, Kirino Y, Yamazaki T, Shimamoto N. Involvement of brain oxidation in the cognitive impairment in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease: noninvasive measurement of the brain redox state by magnetic resonance imaging. *Free Radic Res* 47: 731-739 (2013).
2. Takeuchi H, Yokota-Nakatsuma A, Ohoka Y, Kagechika H, Kato C, Song S-Y and Iwata M. Retinoid X Receptor Agonists Modulate Foxp3 + Regulatory T Cell and Th17 Cell Differentiation with Differential Dependence on Retinoic Acid Receptor Activation. *J Immunol* 191: 3725 -3733 (2013)
3. Yokota-Nakatsuma A, Takeuchi H, Ohoka Y, Kato C, Song S-Y, Hoshino T, Ohteki T and Iwata M. Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from inducing IL-13-producing inflammatory Th2 cells. *Mucosal Immunol* Epub 2013 Nov 13.

2011

1. Yanagisawa M, Mukai A, Shiomi K, Song S-Y and Hashimoto N. Community effect triggers terminal differentiation of myogenic cells derived from muscle satellite cells by quenching smad signaling. *Exp Cell Res* 317: 221-233 (2011).

2010

1. Akieda-Asai S., Zaima N., Ikegami K., Kahyo T., Yao I., Hatanaka T., Iemura S., Sugiyama R., Yokozeki T., Eishi Y., Koike M., Ikeda K., Chiba T., Yamaza H., Shimokawa I., Song S.-Y., Matsuno A., Mizutani A., Sawabe M., Chao M.V., Tanaka M., Kanaho Y., Natsume T., Sugimura H., Date Y., McBurney M.W., Guarente L. and Setou M. SIRT1 Regulates Thyroid-Stimulating Hormone Release by Enhancing PIP5Kgamma Activity through Deacetylation of Specific Lysine Residues in Mammals. *PLoS One*. 5: e11755 (2010).
2. Takeuchi H., Yokota A., Ohoka Y., Kagechika H., Kato C., Song S.-Y. and Iwata M. Efficient Induction of CCR9 on T Cells Requires Coactivation of Retinoic Acid Receptors and Retinoid X Receptors (RXRs): Exaggerated T Cell Homing to the Intestine by RXR Activation with Organotins. *J Immunol* 185: 5289-99 (2010).
3. Satake S., Song S.-Y., Konishi S. and Imoto K. Glutamate transporter EAAT4 in Purkinje cells controls intersynaptic diffusion of climbing fiber transmitter- mediating inhibition of GABA release from interneurons. *European Journal of Neuroscience*, 32: 1843-53 (2010).



Neuroscience Study on Regulation and Plasticity at Inhibitory Synapses

Staff

Shiro Konishi, Ph. D.

Professor since 2006

Visiting Professor of Nanyang Technological University,
Singapore

Ph.D. in Tokyo Medical and Dental University, 1973

Toshihiko Kuriu Ph. D.

Lecturer since 2012

Assistant Professor since 2006

Ph. D. in Osaka University, 1998

Shuntaro Kohnomi Ph. D.

Assistant Professor since 2012

Ph. D. in Okayama University, 2009

Hisayo Sadamoto Ph. D.

Lecturer since 2014

Assistant Professor since 2005

Ph. D. in Hokkaido University, 2002

Graduate students:

Shun Hiraoka (Second year of master's course)

Manami Hanafusa (Second year of master's course)

Research

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

Our research in the Neurophysiology lab has focused on three topics in neuroscience: (1) the cellular and molecular mechanisms underlying plasticity at inhibitory GABAergic synapses in the central nervous system (CNS); (2) the molecular mechanisms for GABA receptor trafficking into inhibitory synaptic sites; and (3) the search for lead compounds that have therapeutic potential in the mental disorders associated with GABAergic synapses.

Using molecular imaging technique and dissociated neuron culture system, Kuriu and Konishi published in 2012 a paper entitled "Activity-dependent coordinated mobility of hippocampal inhibitory synapses visualized with presynaptic and postsynaptic tagged-molecular markers" in *Mol. Cell. Neurosci.* Also, Shuntaro

Kohnomi has joined the lab from April, 2012, and he has started an electrophysiological project on the brain reward system using brain slice-patch clamp techniques.

Numerous brain functions depend on the balance between excitatory and inhibitory synaptic activity in the CNS. Any changes in synaptic transmission therefore seriously affect brain function, often leading to neurological and mental disorders. In particular, GABAergic inhibitory synapses play a pivotal role in a number of mental disorders, which is reflected in the fact that one group of GABA receptor enhancers, benzodiazepines, includes the most frequently prescribed CNS drugs worldwide. Thus, elucidation of the mechanisms underlying regulation of the strength of inhibitory neurotransmission at GABAergic synapses provides not only basic information about brain mechanisms, but also may suggest critical strategies in the search for drug targets in mental disorders such as severe anxiety, depression and cognitive dysfunction.

Recently, we have been interested in the mechanisms underlying control of inhibitory neurotransmission at GABAergic synapses and have found three novel and distinct modes of synaptic modulation in the cerebellar cortex. First, the monoamines noradrenaline and serotonin, released from afferent inputs originating from the brainstem, elicit short-term and long-term enhancement of GABA release at inhibitory synapses between cerebellar interneurons and Purkinje cells, the sole output neuron from the cerebellar cortex. In short-term enhancement, activation of β_2 -adrenergic receptors in the nerve terminal of interneurons by noradrenaline leads to an acceleration of hyperpolarization- and cyclic nucleotide-gated cation (HCN) channels and depolarizes interneurons, which in turn causes repetitive action potentials and an increase in the frequency of spontaneous GABA release from the nerve terminals of interneurons. In long-term enhancement, the β_2 -adrenergic receptor activation couples to stimulation of cyclic AMP-dependent protein phosphorylation and thereby enhances action potential-induced GABA release via protein kinase A-dependent increases in Ca^{2+} sensitivity of the release machinery, as well as the size of the readily releasable pool of GABA in the interneuron nerve terminal (Saitow et al., 2000, 2005). In addition to this presynaptic regulation of GABAergic inhibitory neurotransmission, ATP has been shown to enhance GABAergic transmission through a postsynaptic mechanism in which activation of P2Y-type purinergic receptors by ATP and its metabolites increases the sensitivity of GABA_A receptors in Purkinje cells (Saitow et al., 2004; Ono et al., 2006).

Second, the cerebellar GABAergic synapse between interneurons and Purkinje cells is under the control of presynaptic

inhibition induced by the excitatory neurotransmitter, possibly glutamate, released from the climbing fiber input (Satake et al., 2000). The climbing fiber transmitter not only excites Purkinje cells but also acts on AMPA-type glutamate receptors in the presynaptic nerve terminal of interneurons to inhibit GABA release (Satake et al., 2004, 2006, 2010). The climbing fiber transmitter-mediated inhibition of GABA release is caused by inhibition of voltage-gated Ca²⁺ channels in the presynaptic terminal following activation of AMPA receptors (Rusakov et al., 2005). Therefore, the climbing fiber transmitter glutamate spills out of the synaptic cleft and reaches the presynaptic terminal of interneurons, thereby inhibiting GABA release through activation of AMPA receptors coupling to inhibition of Ca²⁺ channels in the nerve terminals.

A third form of novel synaptic mechanism that we found around cerebellar GABAergic synapses is cross-talk between GABA_B receptors and Group I type metabotropic glutamate receptors (mGluR1); GABA released from interneurons acts on GABA_B receptors expressed in the periphery of nearby excitatory synapses (peri-synaptic regions) between parallel fibers and Purkinje cells and enhances mGluR1-mediated slow synaptic excitation in Purkinje cells (Hirono et al., 2001, 2011). Therefore, under certain circumstances, GABA appears to elicit an excitatory action following cross-talk between its own receptors and metabotropic glutamate receptors. Furthermore, because mGluR1 is critically involved in synaptic plasticity, it is highly likely that a combination of GABA_B receptors and its selective ligands is a promising therapeutic target for cognitive dysfunction.

As exemplified above, the strength of inhibitory neurotransmission at GABAergic synapses in the CNS is modulated by multiple regulatory mechanisms, which will likely yield clues for developing therapeutics for the treatment of CNS diseases. Based on these findings and considerations, our aims include: (1) to further elucidate the cellular and molecular mechanisms that underlie synaptic modulation of inhibitory GABAergic transmission, and (2) to devise a drug screening system to search for potential lead compounds that fit the profile of GABA synapse enhancers. We are utilizing three approaches: (1) thin brain slices from rats mice combined with electrophysiological techniques using patch-clamp recordings, allow us to study the properties of GABAergic inhibitory synapses, both physiologically and pharmacologically; (2) optical recording of neuronal activity in the brain using VSDs (voltage-sensitive dyes), provides not only spatial information about brain activity but also a powerful means for screening neuron/synapse-acting compounds; and (3) primary cultures of neurons dissociated from the brain combined with confocal imaging and electrophysiology, which allow us to study the molecular mechanisms of GABA_A receptor delivery into inhibitory synaptic sites.

Combining these three different experimental approaches, we are now characterizing the synaptic mechanisms associated with

the control at GABAergic inhibitory synapses as well as the neural mechanisms of learning and memory formation in the brain. We are pursuing the four research projects described above in order to gain further understanding of the brain mechanisms, which may lead to drug therapies for neurological and mental disorders caused by dysfunction of central GABAergic inhibitory synapses.

Publications (2010~2015)

[Original papers]

2014

1. Okabe A, Shimizu-Okabe C, Arata A, Konishi S, Fukuda A & Takayama C. (2015) KCC2-mediated regulation of respiration-related rhythmic activity during postnatal development in mouse medulla oblonga. *Brain Res.* 1601: 31-39.
2. Isshiki M., Tanaka S., Kuriu T., Tabuchi K., Takumi T., Okabe S. (2014) Enhanced synapse remodelling as a common phenotype in mouse models of autism. *Nature Commun.* 5: 4742: 1-15.

2013

1. Watanabe T., Sadamoto H. and Aonuma H. (2013) Molecular basis of the dopaminergic system in the cricket *Gryllus bimaculatus*. *Invert Neurosci* 13, 107-23.
2. Sadamoto H. and Muto H. (2013) Fluorescence Cross-correlation Spectroscopy (FCCS) to Observe Dimerization of Transcription Factors in Living Cells. *Methods Mol Biol.* 977, 229-41.
3. Murakami J., Okada R., Sadamoto H., Kobayashi S., Mita K., Sakamoto Y., Yamagishi M., Hatakeyama D., Otsuka E., Okuta A., Sunada H., Takigami S., Sakakibara M., Fujito Y., Awaji M., Moriyama S., Lukowiak K. and Ito E. (2013) Involvement of insulin-like peptide in long-term synaptic plasticity and long-term memory of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *J Neurosci.* 33, 371-83.
4. Shin E., Kashiwagi Y., Kuriu T., Iwasaki H., Tanaka T., Koizumi H., Gleeson JG., Okabe S*. (2013) Doublecortin-like kinase enhances dendritic remodeling and negatively regulates synapse maturation. *Nature Commun.* 4: 1440: 1-14.

2012

1. Hirono M*, Saitow F, Kudo M, Suzuki H, Yanagawa Y, Yamada M, Nagao S, Konishi S*, Obata K. (2012) Cerebellar Globular Cells Receive Monoaminergic excitation and monosynaptic inhibition from Purkinje cells. *PLoS One* 7: e29663.
2. Kohnomi S, Koshikawa N, Kobayashi M*. (2012) D₂-like dopamine receptors differentially regulate unitary IPSCs depending on presynaptic GABAergic neuron subtypes in rat nucleus accumbens shell. *J. Neurophysiol.* 107: 692-703.
3. Kuriu T, Yanagawa Y, Konishi S.* (2012) Activity-dependent coordinated mobility of hippocampal inhibitory synapses visualized with presynaptic and postsynaptic



tagged-molecular markers. *Mol. Cell. Neurosci.* 49: 184-195.

2011

1. Xue JG, Masuoka T, Gong XD, Chen KS, Yanagawa Y, Law SK, Konishi S.* (2011) NMDA receptor activation enhances inhibitory GABAergic transmission onto hippocampal pyramidal neurons via presynaptic and postsynaptic mechanisms. *J Neurophysiol.* 105: 2897-2011. PMID: 21471392
2. Sadamoto, H., Saito, K., Muto, H., Kinjo, M. and Ito, E. (2011) Direct observation of dimerization between different CREB1 isoforms in a living cell. *PLoS ONE* 6, e20285.
3. Watanabe, T., Sadamoto, H., and Aonuma, H. (2011) Identification and expression analysis of the genes involved in serotonin biosynthesis and transduction in the field cricket *Gryllus bimaculatus*. *Insect Mol Biol* 20, 619-35.

2010

1. Satake, S., Song, S.-Y., Konishi, S.*, and Imoto, K. (2010). Glutamate transporter EAAT4 in Purkinje cells controls intersynaptic diffusion of climbing fiber transmitter mediating inhibition of GABA release from interneurons. *Eur J Neurosci.* 32 (11): 1843-53. PMID: 21070388
2. Saito K, Kakizaki T, Hayashi R, Nishimaru H, Furukawa T, Nakazato Y, Takamori S, Ebihara S, Uematsu M, Mishina M, Miyazaki JI, Yokoyama M, Konishi S. Inoue K, Fukuda A, Fukumoto M, Nakamura K, Obata K, Yanagawa Y. (2010) The physiological roles of vesicular GABA transporter during embryonic development: a study using knockout mice. *Mol Brain.* 3 (1): 40. PMID: 21190592; PMC3023674.
3. Masuoka, T., Mikami, A., Kamei, C. (2010) Ameliorative effect of a hippocampal metabotropic glutamate- receptor agonist on histamine H1 receptor antagonist-induced memory deficit in rats. *J Pharmacol Sci* 113(1): 41-47.
4. Kohno, S., Suemaru, K., Goda, M., Choshi, T., Hibino, S., Kawasaki, H., Araki, H. Ameliorating effects of tropisetron on dopaminergic disruption of prepulse inhibition via the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in Wistar rats. *Brain Res.* 1353: 152-158. PMID: 20673759.
5. Hatakeyama, D., Mita, K., Kobayashi, S., Sadamoto, H., Fujito, Y., Hiripi, L., Elekes, K. and Ito, E. (2010) Glutamate transporters in the central nervous system of a pond snail. *J Neurosci Res* 88, 1374-1386.
6. Sadamoto, H., Kitahashi, T., Fujito, Y., and Ito, E. (2010) Learning-dependent gene expression of CREB1 isoforms in the molluscan brain. *Front Behav Neurosci* 4, 25.

[Review articles]

1. Konishi S. and Satake S. (2013) Physiological interactions between neurons and glia: roles of transporters in the control of intersynaptic crosstalk. Chapter 9, In *Glial Cells: Embryonic Development, Types, Functions and Role in Disease*, edit by K. Charanjit and Eng-Ang Ling, pp.177-191, Nova Science Publishers, New York.

[Books]

1. Konishi S., Kirino Y., Ito E., and Song S.-Y. (2013) "Mechanism of Memory" Vol. 1 & 2: translated from "Memory From Mind to Molecules" by E.R. Kandel & L.R. Squire. pp.1-298, pp.1-300, Blubacks B-1842 & B-1843, Kodansha, Tokyo



Research on Pharmacotherapy and Experimental Neurology

Staff

Kouichi Itoh, Ph. D.

Professor since April 01, 2004.

Ph. D. Showa College of Pharmaceutical Sciences graduate school of pharmacology, 1983.

Previous occupation: The Tokyo metropolitan organization for medical research, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, the division of pharmacology, Researcher.

Rie Komori, Ph. D.

Assistant Professor since 2005.

D.Sc. Nara Women's University, 2003.

Previous occupation: Department of Etiology and Pathophysiology, National Cardiovascular Center Research Institute, postdoctoral researcher.

Research

【Research aims】

Our research goal is the novel molecular target for new drugs. To achieve this goal, we are working on molecular mechanism for the epileptogenesis of partial and generalize epilepsy through the several approaches such as pharmacological, behavioral, cell biological, biochemical and *in vivo* imaging techniques.

【Research Scopes】

1. Prevention of status epilepticus-induced brain edema and neuronal cell loss by new antiepileptic drugs.

Status epilepticus (SE) refers to neurologic emergencies that may lead to death or permanent neurologic injury. To avoid life threatening injury, patients must be properly and quickly treated. Furthermore, SE causes 3–5% of symptomatic epilepsy (~35% of epileptic syndromes), thus SE patients are at a high risk of developing acquired epilepsy (Hesdorffer, 1998; Temkin, 2003; Jacobs et al., 2009). The management of SE is important to prevent mortality and the development of post-SE symptomatic epilepsy. Seizures must be treated as soon as possible and benzodiazepines (lorazepam or diazepam) are typically administered as first-line antiepileptic drugs (AEDs). However, when these drugs fail, second-line AEDs (phenytoin; PHT, fosphenytoin; fosPHT, valproate; VPA, and midazolam) are administered in refractory SE prior to giving phenobarbital; PB (Manno, 2011). Various clinical trials have indicated that conventional AEDs (e.g., DZP, PB, VPA, or PHT) suppressed

acute seizures, but thus far there has been no success at preventing the development of post-SE acquired epilepsy under various conditions (Temkin, 2001; 2003; 2009). Although the mechanisms underlying the development of acquired epilepsy as part of the epileptogenic process are not well understood, the lack of efficacy of the AEDs suggests that the biological mechanisms of the acquired epilepsy process may be quite different from that of the established epileptic brain (Pitkanen et al., 2009).

Levetiracetam ((S)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide) with broad-spectrum antiepileptic effects is an established second-generation AED that is widely used in patients with either generalized or partial epilepsy (Lyseng-Williamson, 2011). In addition, levetiracetam is one of currently available candidates as second-line AED for SE (Manno, 2011) and as an anti-epileptogenic drug (Pearl et al., 2013; Klein, et al., 2012). Animal studies have shown that levetiracetam possesses anticonvulsant activity and results in neuroprotective effects (Mazarati et al., 2004; Zheng et al., 2010). In addition, levetiracetam has been considered for the treatment of pilocarpine (PILO)-SE due to its anti-epileptogenic effects in basic and clinical studies. Two phase II clinical trials for levetiracetam indicated the possibility that it may decrease the risk of acquired epilepsy or prevent the development of acquired epilepsy (Pearl et al., 2013; Klein, et al., 2012). However, the previous evidence in SE animal models has been conflicting and whether levetiracetam can prevent or modify epileptogenesis remains controversial (Löscher et al., 1998; Glien 2002; Klitgaard, Pitkanen, 2003; Stratton et al., 2003; Gibbs et al., 2006; Brandt, et al., 2007).

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequent type (75%) of symptomatic partial epilepsies that originate from the limbic regions (e.g., hippocampus and amygdala) after an initial brain insult, such as SE, stroke, and traumatic brain injury (TBI). Additionally, it is also one of the most refractory forms of epilepsy with approximately 30% of patients being unresponsive to AEDs (Engel, 1996; Kwan and Brodie, 2000). In this present study, we used a PILO-induced SE mice as a model of TLE to determine the effects of repeated administration of high-dose levetiracetam after the termination of SE by DZP. We observed that repeated high-dose levetiracetam prevented the development of brain edema in the limbic regions at the initial period of post-SE, and the incidence of spontaneous recurrent seizures.

2. Study on the relationship between blood brain barrier (BBB) disruption and generalized epilepsy.

In recent years, it has been well recognized that the therapies for epilepsy by the AEDs, which is represented by valproate, have been definitely effective. On the other hand, no less than 30% of epileptic patients were intractable, so there are difficulties in achievement of high level of QOL for them. In order to dissolve this problem, the development of new AEDs with novel mechanisms is an important for drug-resistant patients. We aim to find out the novel molecular target for new drugs. Recently, we have focused the relationship between BBB disruption and generalized epilepsy. Although conventional evaluation methods of BBB disruption are to measure the diffusion of low molecular weight dye (ex. Evans blue) to brain parenchyma, they are not available in animals alive. In our laboratory, the spatial and sequential changes of the BBB disruption in PTZ-induced convulsive mice were elucidated by the technique of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging using the MRI for rodent (MRminiSR, 1.5T). In addition, we have investigated the involvement of NO in the BBB disruption in generalized epilepsy.

3. Beneficial effects of supplementation of the rare sugar "D-allulose" against hepatic steatosis and obesity

The rise in obesity is a major public health concern worldwide. Obesity is a common nutritional disorder, defined as an excessive overweight status presenting with a high body fat, often associated with numerous health problems. The prevalence of obesity in the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) countries is more than half of the adult population (53%) based on latest surveys (OECD Health Statistics, 2012), and being overweight is often associated with type 2 diabetes as a result of insulin resistance (Saltiel, 2001; Wang et al., 2005). The rate of obesity is the lowest (4.1% in 2011) and highest (36.5% in 2010) in Japan and the USA, respectively, based on the WHO criteria, among OECD member countries (Factbook Country Statistical Profiles in OECD, 2014). However, the prevalence of obesity has also been rising in Japan due to the increased adoption of a Westernized meal style and decreased physical activity.

Although sugar has been a major component of the human diet since ancient times, a high intake of sugar may be associated with an increased risk of health conditions, such as obesity, cardiovascular disease, diabetes, gout, fatty liver and dental caries (Burt and Pai, 2001; Bristol et al., 1985; Johnson et al., 2007; Milich et al., 1986; van Baak and Astrup, 2009). In particular, the rising intake of sugar-sweetened beverages, sweets and desserts high in glucose and fructose has recently been identified to be a major contributor to the obesity epidemic (Ludwig et al., 2001; Mozaffarian et al., 2011; Te Morenga et al., 2012). Therefore, decreasing the intake of sugar is necessary to achieve weight loss.

However, it is difficult to strictly control the intake of sugar and/or sugar-containing foods and beverages.

D-allulose (also called D-psicose), an epimer of D-fructose isomerized at C-3 position, is a rare ketohexose found in wheat, Itea plants, processed cane and beet molasses (Matsuo et al., 2001; Oshima et al., 2006; Baek et al., 2010) and is also present in the commercial complexes of D-glucose and D-fructose in small quantities (Cree and Perlin, 1968). Due to its rarity, the biological functions of this sugar have not yet been explored, although innovating and unique methods of production using Izumoring (Granstrom et al., 2004; Takeshita et al., 2000) have enabled a number of investigations, and this compound is expected to be approved for commercial use as a substitute for sugar in foodstuffs aiming to maintain the physiological levels of blood sugar and prevent excess fat deposition, thus controlling obesity. D-allulose has attracted much attention for its promising antihyperglycemic and anti-lipidemic effects, shown experimentally in normal rats and clinically on maltodextrin-stimulated glucose tolerance tests in healthy humans (Iida et al., 2008; Matsuo et al., 2006). Most recently, we demonstrated that D-allulose serves as a unique metabolic regulator in growing type 2 diabetes OLETF rats via the maintenance of blood glucose and prevention of abdominal fat deposition (Hossain et al., 2011, 2012). These results suggest that D-allulose may be a suitable candidate as an antidiabetic agent, even as an ingredient in food.

The inherited deficiency of leptin, an appetite-suppressing hormone, causes obesity and obesity-related syndromes (Bray and York, 1979; Herberg and Coleman, 1977; Ingalls et al., 1950; Mayer et al., 1951; Zhang, et al., 1994). Leptin-deficient Lepob/Lepob (ob/ob) mice develop obesity-related glucose intolerance, insulin resistance and fatty liver (excess fat deposition in the liver), and increased lipogenesis has been reported in both the liver and adipose tissue of these mice (Bray and York, 1979; Herberg and Coleman, 1977). Therefore, these animals provide a good model of obesity and related syndromes, including glucose intolerance and fatty liver disease (Montague et al., 1997).

In the present study, we examined the effects of the subchronic ingestion of D-allulose on obesity and hepatic steatosis in ob/ob mice. Hepatic steatosis is characterized by the abnormal and excessive accumulation of lipids within hepatocytes. In addition, we performed in vivo evaluations with the goal of characterizing the morphological aspects of adipose tissues and other visceral organs using magnetic resonance imaging (MRI). This study is the first to examine the dietary supplemental benefits of D-allulose in ob/ob mice, which particularly influenced the rate of obesity and development of obesity-related hepatic steatosis.

Publications (2010~2015)

[Original papers]



2015

1. Ishihara Y., **Itoh K.**, Ishida A., Yamazaki T. (2015) Selective estrogen-receptor modulators suppress microglial activation and neuronal cell death via an estrogen receptor-dependent pathway. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 145:85-93
2. **Itoh, K.**, Inamine, M., Oshima, W., Kotani, M., Chib, Y., Ueno, M., Ishihara, Y., (2015) Prevention of status epilepticus-induced brain edema and neuronal cell loss by repeated treatment with high-dose levctiracetam. *Brain Res.*, accepted

2014

1. Kobayashi T., **Komori R.**, Ishida K., Kino K., Tanuma S., Miyazawa H., (2014) Tal2 expression is induced by all-trans retinoic acid in P19 cells prior to acquisition of neural fate. *Sci. Rep.*, 4, 4935

2013

1. Danjo, S., Ishihara, Y., **Watanabe, M.**, Nakamura, Y. and **Itoh, K.** (2013) Pentylentetrazole-induced loss of blood-brain barrier integrity involves excess nitric oxide generation by neuronal nitric oxide synthase. *Brain Res.* 1530, 44-53.
2. **Watanabe, M.**, Miyai, A., Danjo, S., Nakamura, Y. and **Itoh, K.** (2013) The threshold of pentylentetrazole-induced convulsive seizures, but not that of nonconvulsive seizures, is controlled by the nitric oxide levels in murine brains. *Exp. Neurol.* 247, 645-652.
3. Fujii H. G., Sato-Akaba H., Emoto M. C., **Itoh K.**, Ishihara Y., Hirata H., (2013) Noninvasive mapping of the redox status in septic mouse by in vivo electron paramagnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Imag.*, 31:130-138
4. Ishihara Y, **Itoh K.**, Mitsuda Y, Shimada T, Kubota T, Kato C, Song Si-Y, Kobayashi Y, Mori-Yasumoto K, Sekita S, Kirino Y, Yamazaki T, Shimamoto N. (2013) Involvement of brain oxidation in the cognitive impairment in 3xTg-AD mice: Non-invasive measurement of the brain redox state by magnetic resonance imaging. *Free Radical Res.* 47: 731-739

2012

1. Hama, S., Ishihara, Y., **Watanabe, M.**, Danjo, S., Nakamura, Y. and **Itoh, K.** (2012) Effects of Sulfaphenazole after Collagenase-induced Experimental Intracerebral Hemorrhage in Rats. *Biol. Pharm. Bull.* 35, 1849-1853.
2. Kotani, M., **Itoh, K.**, Ito, T., Yamashita, T. and Imada, M. (2012) Generation and characterization of a monoclonal antibody, Namu mAb, which reacts to the subependymal zone and the neurospheres in mouse brain, *Neuroreport.* 23, 830-834.
3. Myllykoski, M., **Itoh, K.**, Kangas, SM., Heape, AM., Kang, SU., Lubec, G., Kursula, I. and Kursula, P. (2012) The N-terminal domain of the myelin enzyme 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase: Direct molecular interaction with the calcium sensor calmodulin. *J. Neurochem.* 123, 515-524.

2011

1. Ichikawa, Y., and **Itoh, K.** (2011) Blood-arachnoid barrier disruption in experimental rat meningitis detected using gadolinium-enhancement ratio imaging. *Brain Res.* 1390, 142-149.
2. **Watanabe, M.**, and **Itoh, K.** (2011) Characterization of a novel posttranslational modification in neuronal nitric oxide synthase by small ubiquitin-related modifier-1. *Biochem.*

Biophys. Acta 1814, 900-907.

3. **Itoh, K.**, Fujisaki K., and **Watanabe, M.** (2011) Human L1CAM carrying the missense mutations of the fibronectin-like type III domains is localized in the endoplasmic reticulum and degraded by poly-ubiquitylation. *J. Neurosci. Res.* 89, 1637-1645.
4. Ishihara, Y., Katayama, K., Sakabe, M., Kitamura, M., Aizawa, M., Takara, M., and **Itoh, K.** (2011) Antioxidant properties of rare sugar D-allose: Effects on mitochondrial reactive oxygen species production in Neuro2A cells. *J. Biosci. Bioeng.* 112, 638-642.

2010

1. Suzuki, A., Arikawa, C., Kuwahara, Y., **Itoh, K.**, **Watanabe, M.**, Watanabe, H., Suzuki, T., Funakoshi, Y., Hasegawa, H., and Kanaho, Y. (2010) The scaffold protein JIP3 functions as a downstream effector of the small GTPase ARF6 to regulate neurite morphogenesis of cortical neurons. *FEBS Lett* 584, 2801-2806.



Laboratory for Neural Circuit Systems

Staff

Takashi Tominaga, Ph.D.

Associate Professor since 2005

D.Sc. in University of Tsukuba, 1994

Yoko Tominaga

Research Assistant since 2006

Research

Since the expansion of the Institute of Neuroscience, Tokushima
Research areas of the laboratory

I. Study of neural circuit mechanisms of learning and memory with
optical recording methods

The primary interest of the laboratory is the neural circuit
mechanisms of higher cognitive functions, such as learning and
memory, in the brain. A measurement method that makes the
laboratory unique in the field is an optical recording method that
uses voltage-sensitive dye (VSD) with electrophysiology. As one
of the leading laboratories in the use of this technique, we have
been continuously developing the method since the 90s and have
provided established tools to colleges throughout the world.

II. Analysis of the electrophysiological control of excitable
membranes in connection with ciliary structures.

By focusing on the role of information integration in the membrane
potentials of cells, we have used the model organism, paramecium,
which is the simplest single-celled animal, to study the mechanisms
of the membrane potential control of cilia.

Specific research aims

Area I

1. Neural circuitry mechanisms of the limbic system: Optical study.
The limbic system is a brain structure that is critical for emotion
and declarative memory. The limbic system consists of many areas,
including the hippocampus, amygdala, and associated cortical
systems, such as the entorhinal and piriform cortices. We are
analyzing the function of these circuits by visualizing neural
activity with the VSD optical recording methods.

We have revealed reverberation circuits and information
integration mechanisms in the deep layers of the entorhinal and
piriform cortices in association with the hippocampal neural circuit
(*Science*, 1996; *Neurosci. Res.*, 2008) with Professor Toshio
Iijima's group at Tohoku University. In addition, we have found
that neuronal signals from layer III of the medial entorhinal cortex
are critical for temporal association memory formation (*Science*,
2011) with Professor Susumu Tonegawa's laboratory at the

Picower center for learning and memory at MIT. We have also
revealed information integration processes in the entorhinal cortex
(*Eur. J. Neurosci.*, 2007) with Dr. Riichi Kajiwara and Dr. Ichiro
Takashima's group at AIST Japan.

In the 2012 fiscal year, we showed that the D-current plays an
important role in the integration of neural activity in the entorhinal
cortex in collaboration with Dr. Riichi Kajiwara (Japan Society for
Neuroscience, 2012; Society for Neuroscience, 2012; supported by
KAKENHI).

2. Development of an optical measurement microscope: stimulation
pattern with a confocal microscope system and a new optical
measurement.

The optical recording method with VSD requires high-speed and
low-noise imaging. This requires new special optics. We have been
developing special optics that meet these requirements (*J. Neurosci.*
Methods, 2000; now commercially available as THT-microscope,
BrainVision).

We have also developed special new ultra-high-speed and
low-noise confocal optics (submitted; supported by JST tansaku,
A-STEP).

In addition, we have developed a microscope that allows us to
conduct light stimulus patterns to the neural networks (SFN abstr.,
2011).

Recently, we have started a project to develop a special chamber
that is suitable for these experiments (Supported by JST A-STEP,
2012-2013).

3. Mechanisms of late-onset brain dysfunctions caused by early
transient exposure to chemicals and drugs.

There are several lines of evidence that indicate that the early
transient exposure to certain chemicals during brain development
results in the malfunctioning of cognitive function in adulthood.
The neural mechanisms of these effects are largely unknown. We
are evaluating these neural mechanisms with our optical recording
methods as part of the research team that is supported by the
Ministry of Health, Labour and Welfare (2008-).

We have shown that the administration of valproic acid, which is
the first-line drug used in the treatment of epilepsy, during
pregnancy causes a collapse of the balance of excitation and
inhibition in children born to these mothers (Japanese Society of
Toxicology, 2012). This study is joint research that is being
conducted with Kentaro Tanemura sensei of Tohoku University, Dr.
Yoshikazu Nakajima of Nara Institute of Science and Technology,
and the teacher Katsuhide Igarashi of the Japan Institute of Health
Sciences.

In addition, we will organize a symposium at the Japan

Neuroscience Society in Kyoto in June 2013.

4. Study of the Application of optical measurement methods to test ES cell function.

This study was initiated in 2012 and is intended to use the optical recording method with VSD to characterize cells that are differentiated from human ES cells. This is joint research that is being conducted with Prof. Katsunori Sasaki, Shinshu University [supported by KAKENHI (A)].

5. Visualization of cell-specific membrane potential responses by the introduction of voltage sensitive fluorescent protein (VSFP), which is a new membrane potential-sensitive protein.

In collaboration with Dr. Thomas Knopfel at RIKEN BSI, we have succeeded in detecting optical signal-specific hippocampal pyramidal cells by introducing a new VSFP from 2012. The detection of cell-specific signals are made possible in specimens in vivo by the further development of this technique.

6. Detection and use of the optical signals from neural excitation with a polarized light microscope.

This is joint research that is being conducted with Dr. Tomomi Tani and Dr. Oldenburg of Woods Hole MBL. In this study, we aim to detect changes in nerve optical properties, such as polarization, that are caused by nerve excitation. In March of 2013, we will visit the MBL for this purpose.

7. Studies of the mechanisms of regulation by a variety of factors and the neural responses of hippocampal neural synapses.

We are collaborating with various laboratories to apply our method in order to examine the neural pathologies of diseases, such as Alzheimer's disease, and other factors (J. Neurosci., 1996; Neurosci. Letters, 1997; J. Neurosci, 2002; PNAS, 2004; Neuropharmacol., 2005).

8. Regulation mechanisms of neural activity by inhibitory synapses in the hippocampus.

The unique feature of VSD imaging compared to other biological imaging methods is that it can measure hyperpolarization and, thus, inhibitory neural responses. From this point of view, we found depolarizing GABA responses in area CA1 in response to tetanic stimulation (J. Neurophysiol., 2002; Pflugers Arch., 2010). In addition, we found perisomatic inhibitory actions with feedforward inhibition (Neurosci. Res., 2009).

Area II

1. Physiological studies of osmoregulatory mechanisms and contractile vacuoles of Paramecium.

For the first time, we have applied electrophysiological methods to the study of the Paramecium organelles, the contractile vacuoles, and have revealed the membrane dynamics that are involved in this periodic activity (J. Exp. Biol., 1997a, b; 1998a, b; J. Cell Sci., 1999; J. Exp. Biol., 2005).

2. Physiological studies of membrane proteins and cilia of

paramecium response mechanisms.

The use of recent techniques of RNA interference knockdown in combination with the whole genome project of the Paramecium has enabled us to knock down particular proteins that are associated with cilia disease (so-called ciliopathy). We have found that the absence of some molecules that have been thought to be structural proteins induces behavioral changes. By applying electrophysiological methods to this mutant, we have examined the relationship of that behavior and the membrane responses and found that some of these "structural proteins" are actually involved in membrane potential-mediated signal transduction (e.g., Eukary. Cell, 2012). This is joint research that is being conducted with Prof. Hori of Yamaguchi University.

Publications (2010~2015)

[Original papers]

*Corresponding author

2014-

2013

1. Takashi Tominaga^{CA}, Riichi Kajiwara, and Yoko Tominaga (2013) VSD imaging method of ex vivo brain preparation *Journal of Neuroscience and Neuroengineering* 2, 211-219 (2013) [Featured Article に採録]
2. Tominaga T^{CA} and Tominaga Y. (2013) A new non-scanning confocal microscopy module for functional voltage-sensitive dye and Ca²⁺ imaging of neuronal circuit activity *Journal of Neurophysiology J Neurophysiol* 110, 553-561; published ahead of print April 24, [Also featured as Key Scientific Articles on Global Medical Discovery]

2012

1. Kutomi, O., Hori, M., Ishida, M., Tominaga, T., Kamachi, H., Koll, F., Cohen, J., Yamada N and Noguchi M. (2012). Outer Dynein Arm Light Chain 1 Is Essential for Controlling the Ciliary Response to Cyclic AMP in Paramecium tetraurelia. *Eukaryotic cell*, 11(5), 645-653. doi:10.1128/EC.0527

2011

1. Suh, J., Rivest, A.J., Nakashiba, T., Tominaga, T., and Tonegawa, S. (2011). Entorhinal cortex layer III input to the hippocampus is crucial for temporal association memory. *Science* 334, 1415-1420.

2010

1. Tominaga T. and Tominaga Y. (2010) GABA(A) receptor-mediated modulation of neuronal activity propagation upon tetanic stimulation in rat hippocampal slices. *Pflugers Arch* 460: 875-889.

[Review articles]



Design, Manufacturing and Evaluation of Novel Pharmaceutical Preparations for Patients

Staff

Tadakazu Tokumura, Ph. D.

Professor since 2013

Previous position: Associate Professor of International University of Health and Welfare.

M.Sc. Graduated school of Agriculture, Kagawa University, 1981

Takurou Kurita, Ph. D.

Lecturer since 2006

Visiting research assistant of University of Shizuoka

Ph. D. Graduated school of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 2004

Research

We have the research philosophy for Laboratory of Pharmaceutics, Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University. Research projects were chosen based on the philosophy. The selected projects and those results were as follows:

(1) Development of a novel dosage form containing fluticasone propionate for inflammatory bowel diseases

Crohn's disease and ulcerative colitis are the two primary types of inflammatory bowel diseases (IBD). Glucocorticosteroids were the standard treatment for IBD, but due to adverse events, their use was limited. However, new formulations of glucocorticosteroids have been developed to reduce systemic action. Fluticasone propionate (FLT) is an inhaled corticosteroid with high anti-inflammatory potency, used for the topical treatment of asthma. The purpose of this project was the design and preparation of a new FLT dosage form for topical treatment of IBD. The physicochemical property of FLT was very important for the dosage form design. The information for FLT was not enough, so we started the determination of the property. As a recent result, chemical structures for degradation products of FLT in an alkaline solution were found by the support of Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry. The physicochemical property of FLT and the improvement of its solubility were presented as papers in 2014.

(2) Effect of the adsorption of drugs to insoluble additives in the disintegration process on the dissolution behavior and taste of orally disintegration tablets

It was known that the taste of an orally disintegration tablet containing amlodipine besilate changed with changing the

concentration of corn starch in the tablet. This phenomenon was considered to be effect of adsorption of additives to drugs. This project started the idea. For amlodipine besilate and other drugs developed orally disintegration tablets, the effect of the adsorption of drugs to insoluble additives in the disintegration process on the dissolution behavior and taste of orally disintegration have been studied. Now we are trying the evaluation of the adsorption in initial dissolution process using a new apparatus.

(3) Effect of the simple suspension method on the dissolution behavior

The simple suspension method is usually used. However, there was no report regarding the change of the dissolution property of the drug. The purpose of this project was a comparison of the dissolution profile between original and generic drugs after applied the simple suspension method. We are trying the pharmaceutical preparations with amlodipine besilate and with enalapril malate.

(4) Cleaning validation for machines used in the dispensary of pharmacy

When machines used in the dispensary, for an example, a dividing and packing machine was applied for a granule or a powder, it was easily considered that the little amount of the granule or powder was left in the machine. Therefore, cleaning the machine was required. This cleaning will be performed according the procedure which is decided by each pharmacy. In the case of a pharmaceutical plant, cleaning validation was required for machines for manufacturing pharmaceutical preparations by GMP. The purpose of this project is to introduce the concept of cleaning validation to pharmacies. We evaluated the residual amount of theophylline in a dividing and packing machine using a theophylline preparation. Further, a cleaning effect of lactose and NaHCO₃ on the residual amount of theophylline was determined.

(5) Degradation rate of ebastine in an acidic solution and the effect of cyclodextrins (CDs) on the its degradation rate

Degradation rate of ebastine in an acidic solution and the effect of cyclodextrins on its degradation rate were examined. In addition, the degradation rates of CDs were determined.

(6) Development of novel pharmaceutical technology for poorly water-soluble drugs

To enhance oral bioavailability of poorly water-soluble drugs such as curcumin etc, we tried to prepare powders or water-based suspensions contain novel nano-particles by build-up or break-down methods, and estimated its particle characteristics.

Publications (2010–2015)

[Original papers]

2014

1. Tokumura, T., Isaka, H., Kanou, M., Miyazaki, E., Kaneko, N., Kurita, T., (2015). An inclusion complex of fluticasone propionate with γ -cyclodextrin in aqueous solution and in a solid state. *J. Drug Del. Sci. Tech.* 26, 24-27.
2. Tokumura, T., Kanou, M., Miyazaki, E., Kaneko, N., Isaka, H. (2014). Degradation rate of fluticasone propionate in an alkaline solution of 0.1N NaOH : methanol = 1 : 1. *Int. Res. J. Pharm. App. Sci.*, 4(5), 1-3.
3. Tokumura, T., Miyazaki, E., Isaka, H., Kaneko, N., Kanou, M., (2014). Solubility of fluticasone propionate in aqueous solutions measured by a method avoiding its adsorption to experimental tools. *Int. Res. J. App. Sci.*, 4(4), 19-24.

2013

1. Kurita, T., Makino, Y. (2013). Novel curcumin oral delivery systems. *Anticancer Res* 33, 2807-2821.

2012

1. Kubodera, M., Tokumura, T., and Machida, Y., (2012). Determination of metronidazole in a rat stomach by HPLC for obtaining basic data of eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *J Pharmaceutical Analysis* 2, 378-381.
2. Tokumura, T., Nagaoka, M., and Machida, Y., (2012). Effect of doses and dosage forms on the bioavailability of amoxicillin in non-fasted rats. *J Drug Del Sci Tech* 22, 568-570.

2011

4. Tokumura, T., Nagaoka, M., and Machida, Y., (2011). Effect of doses and dosage forms on the gastro-intestinal absorption of amoxicillin in rats. *J Drug Del Sci Tech* 21, 237-239.

2010

5. Hidaka, S., Tokumura, T., Tomono, K., Suzuki, T., Ueda, H., Nagai, T., Nagaoka, M., Nakane, R., and Machida, Y., (2010). Effect of β -cyclodextrin on the degradation rate of amoxicillin in acidic solution. *Yakugaku Zasshi* 130, 889-893.
6. Kamiya, S., Kurita, T., Miyagishima, A., Itai, S. and Arakawa, M. (2010). Physical properties of griseofulvin-lipid nanoparticles in suspension and their novel interaction mechanism with saccharide during freeze-drying. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 74(3), 461-466.
7. Kubodera, M., Tokumura, T. and Machida, Y. (2010). Are the optimum pharmaceutical preparations used for the second-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in Japan? –A discussion from a simulation for the amount of antibiotics in stomach based on the data of dissolution studies-. *J Basic Clinical Pharmacy* 001, 231-237.



Integrated study on pharmacokinetics and pharmacodynamics

Staff

Yoshihisa Kato, Ph.D., Pharmacist

Professor since 2010

Visiting Professor of University of Shizuoka

Ph.D. University of Shizuoka, 1991

Norikazu Sakakibara, Ph. D., Pharmacist

Lecturer since 2012

Postdoctoral at Department of Applied Life Science, Kyoto University

Ph.D. Kyoto University, 2005

Kazutaka Atohe, Ph. D., Pharmacist

Assistant Professor since 2007

Ph.D. The University of Tokushima, 2007

Research

1. Integrated study on pharmacokinetics and pharmacodynamics for efficient drug discovery and on the optimum drug therapy
2. Basic and clinical analysis of drug-metabolizing enzyme and transporters influencing pharmacokinetics and pharmacodynamics
3. Basic research on the toxicity mechanism of drugs, xenobiotics and their active metabolites
4. Basic research for synthesis of COA-Cl (2-Cl-C.OXT-A) analogs, and their tube formation activities of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC)
5. Curcumin and doxorubicin co-encapsulation liposome effects on cell growth, apoptosis, and angiogenesis

The elucidation of relationship between pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of drugs is critical not only for the discovery of novel drugs but also for their optimum uses in clinical settings. The effects of clinically used drugs are influenced by drug-metabolizing enzymes and drug-transporters. Therefore, one of our major research projects is to push an integrated analysis of PK and PD for investigational drugs by characterizing *in vivo* drug-metabolizing enzymes and drug-transporters under physiological and pathological conditions.

We are also conducting the research of mechanism(s) for the decrease in levels of serum thyroid hormones by xenobiotics and their active metabolites, and the species difference and extrapolation to human in these compounds-induced alteration of the hormone levels.

In addition to these projects, we have also focused on

simultaneous determination of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), hydroxylated (OH-) and methoxylated (MeO-) PBDEs found in marine sponge by atmosphere pressure chemical ionization tandem mass spectrometry (APCI-LC/MS/MS), and immunotargeting of liposome to tumor and endothelial cell expressed membrane type-1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP).

Publications (2010-2015)

[Original papers]

2015

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Kimura, O., and Koga, N. (2015). Distribution and excretion of 2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl (CB187) and its metabolites in rats and guinea pigs. *Chemosphere*, 118, 5-11.
2. Sakakibara, N., Baba, M., Okamoto, M., Toyama, M., Demizu, Y., Misawa, T., Kurihara, M., Irie, K., Kato, Y., Maruyama, T. (2015). Design, synthesis, and anti-HIV-1 activity of 1-aromatic methyl-substituted 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil and *N*-3,5-dimethylbenzyl-substituted urea derivatives. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 24, 3-18.
3. Endo, T., Kimura, O., Ogasawara, H., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., and Haraguchi, K. (2015). Mercury, cadmium, zinc and copper concentrations and stable isotope ratios of carbon and nitrogen in tiger sharks (*Galeocerdo cuvier*) culled off Ishigaki Island, Japan. *Ecol. Indic.*, 55, 86-93.

2014

1. Kato, Y., Haraguchi, K., Onishi, M., Ikushiro, S., Endo, T., Ohta, C., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2014). 3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl-mediated decrease of serum thyroxine level in C57BL/6 and DBA/2 mice occurs mainly through enhanced accumulation of thyroxine in the liver. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 504-509.
2. Kimura, O., Ohta, C., Koga, N., Haraguchi, K., Kato, Y., and Endo, T. (2014). Carrier-mediated uptake of nobiletin, a citrus polymethoxyflavonoid, in human intestinal Caco-2 cells. *Food Chemistry*, 154, 145-150.
3. Fujii, Y., Nishimura, E., Kato, Y., Harada, K.H., Koizumi, A., and Haraguchi, K. (2014). Dietary exposure to phenolic and methoxylated organohalogen contaminants in relation to their concentrations in breast milk and serum in Japan. *Environ. Int.*, 63, 19-25.
4. Matsubara, F., Sagara, Y., Kato, Y., Harada, K., Koizumi, A., and Haraguchi, K. (2014). Detection of antibodies to human T-cell leukemia virus types 1 and 2 in breast milk from East Asian women. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 311-314.
5. Kimura, O., Haraguchi, K., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., and Endo, T. (2014). Uptake of aristolochic acid I into Caco-2 cells by the monocarboxylic acid transporters. *Biol. Pharm. Bull.*, 37, 1475-1479.
6. Igarashi, J., Hashimoto, T., Kubota, Y., Shoji, K., Maruyama, T., Sakakibara, N., Takuwa, Y., Ujihara, Y., Katanosaka, Y., Mohri, S., Naruse, K., Yamashita, T., Okamoto, R., Hirano, K., Kasaka, H., Takata, M., Konishi, R., Tsukamoto, I. (2014). Involvement of S1P1 receptor pathway in angiogenic effects of a novel adenosine-like nucleic acid analog COA-Cl in cultured human vascular endothelial cells.

2013

1. Kato, Y., Onishi, M., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Ohta, C., Koga, N., Endo, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2013). A possible mechanism for 2,3',4,4',5'-pentachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 36, 1594-1601. (Highlighted paper selected by Editor-in-Chief)
2. Hidaka, N., Suemaru, K., Kato, Y., and Araki, H. (2013). Involvement of $\alpha 2$ nicotinic acetylcholine receptors in working memory impairment induced by repeated electroconvulsive seizures in rats. *Epilepsy Research*, 104, 181-185.
3. Endo, T., Hisamichi, Y., Kimura, O., Ogasawara, H., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., and Haraguchi, K. (2013). Levels of mercury in muscle and liver of star-spotted dogfish (*Mustelus manazo*) from the northern region of Japan: A comparison with spiny dogfish (*Squalus acanthias*). *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 64, 467-474.
4. Sakakibara, N., Hamasaki, T., Baba, M., Demizu, Y., Kurihara, M., Irie, K., Iwai, M., Asada, E., Kato, Y., and Maruyama, T. (2013). Synthesis and evaluation of novel 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil analogs as potential anti-HIV-1 agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 5900-5906.
5. Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Isono, Y., Takata, M., Konishi, R., Kato, Y., and Maruyama, T. (2013). A new method for synthesis and angiogenic evaluation of leteprinim potassium and its novel analogs. *Heterocycles*, 87, 2369-2384.
6. Umezawa, T., Ragamustari, S.K., Nakatsubo, T., Wada, S., Li, L., Yamamura, M., Sakakibara, N., Hattori, T., Suzuki, S., and Chiang, V.L. (2013). A lignan *O*-methyltransferase catalyzing the regioselective methylation of matairesinol in *Carthamus tinctorius*. *Plant Biotechnology*, 30, 97-109.
7. Okabe, N., Nakamura, E., Himi, N., Narita, K., Tsukamoto, I., Maruyama, T., Sakakibara, N., Nakamura, T., Itano, T., and Miyamoto, O. (2013). Delayed administration of the nucleic acid analog 2Cl-C.OXT-A attenuates brain damage and enhances functional recovery after ischemic stroke. *Brain Research*, 1506, 115-131.
8. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2013). Species difference in the metabolism of 2,2',3,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB146) by animal and human liver microsomes. *Fukuoka Acta Medica* 104: 161-169.

2012

1. Kato, Y., Tamaki, S., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Sekimoto, M., Ohta, C., Endo, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2012). Comparative study on 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level between C57BL/6 and its transthyretin-deficient mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 263, 323-329.
2. Kato, Y., Okada, S., Atobe, K., Endo, T., and Haraguchi, K. (2012). Selective determination of mono- and dihydroxylated analogs of polybrominated diphenyl ethers in marine sponges by liquid-chromatography tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.*, 404, 197-206.
3. Sakakibara, N., Tsukamoto, I., Tsuruta, T., Takata, M., Konishi, R., and Maruyama, T. (2012). Novel synthesis of carbocyclic oxetanocin analogs (2-alkoxy-C.OXT-A) and their tube formation activities of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). *Heterocycles*, 85, 1105-1116.
4. Ordenez, P., Hamasaki, T., Isono, Y., Sakakibara, N., Ikejiri, M., Maruyama, T., and Baba, M. (2012). Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity of novel 6-substituted 1-benzyl-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives. *Antimicrob Agents Chemother.*, 56, 2581-2589.
5. Sakakibara, N., Kakoh, A., and Maruyama, T. (2012). First synthesis of [6-¹⁵N]-cladribine using ribonucleoside as a starting material. *Heterocycles*, 85, 171-182.

2011

1. Kato, Y., Onishi, M., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Ohta, C., Koga, N., Endo, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2011). A possible mechanism for 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 254, 48-55.
2. Misaka, S., Kurosawa, S., Uchida, S., Yoshida, A., Kato, Y., Kagawa, Y., and Yamada, S. (2011). Evaluation of the pharmacokinetic interaction of midazolam with ursodexocholic acid, ketoconazole and dexamethasone by brain benzodiazepine receptor occupancy. *J Pharm Pharmacol* 63, 58-64.
3. Koga, N., Ohta, C., Kato, Y., Haraguchi, K., Endo, T., Ogawa, K., Ohta, H., and Yano, M. (2011). *In vitro* metabolism of nobiletin, a polymethoxy-flavonoid, by human liver microsomes and cytochrome P450. *Xenobiotica* 41, 927-933.
4. Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., and Endo, T. (2011). Marine sponge: a potential source for methoxylated polybrominated diphenyl ethers in the Asia-Pacific food web. *J Agric Food Chem* 59, 13102-13109.
5. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2011). *In vivo* metabolism of 2,2',3,4,4',5'-hexachlorobiphenyl (CB138) in guinea pigs. *Fukuoka Acta Medica* 102: 167-174.
6. Sakakibara, N., Komatsu, M., and Maruyama, T. (2011). One-pot synthesis of 2-nitroalkoxyalkylated inosine analogs using cyclic ether and isoamyl nitrite. *Heterocycles*, 83, 2865-2872.
7. Sakakibara, N., Tsuruta, T., Komatsu, M., Iwai, M., and Maruyama, T. (2011). A new method for synthesis of 2-alkoxyadenosine analogs. *Heterocycles*, 83, 2299-2311.
8. Isono, Y., Sakakibara, N., Ordenez, P., Hamasaki, T., Baba, M., Ikejiri, M., and Maruyama, T. (2011). Synthesis of 1-benzyl-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives with potential anti-HIV activity. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 22, 57-65.
9. Yamamura, M., Wada, S., Sakakibara, N., Nakatsubo, T., Suzuki, S., Hattori, T., Takeda, M., Sakurai, N., Suzuki, H., Shibata, D., and Umezawa, T. (2011). Occurrence of guaiacyl/*p*-hydroxyphenyl lignin in *Arabidopsis thaliana* T87 cells. *Plant Biotechnology*, 28, 1-8.

2010

1. Kato, Y., Haraguchi, K., Kubota, M., Seto, Y., Okura, T., Ikushiro, S., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2010). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by a 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin-like polychlorinated biphenyl congener, 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl in mice. *Drug Metab Dispos* 38, 150-156.
2. Kato, Y., Haraguchi, K., Ito, Y., Fujii, A., Yamazaki, T., Endo, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2010). Polychlorinated biphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in rodents. *Drug Metab Dispos* 38, 697-704.
3. Kato, Y., Suzuki, H., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Ito, Y., Uchida, S., Yamada, S., and Degawa, M. (2010). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by phenobarbital in rodents. *Toxicol Appl Pharmacol* 249, 238-246.
4. Ito, Y., Harada, T., Fushimi, K., Kagawa, Y., Oka, H., Nakazawa, H., Homma, R., Kato, Y., and Yamada, S. (2010). Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of acetylcholinesterase inhibition by distigmine bromide in rats. *Drug Metab Pharmacokinet* 25, 254-261.
5. Tsukamoto, I., Sakakibara, N., Maruyama, T., Igarashi, J., Kosaka, H., Kubota, Y., Tokuda, M., Ashino, H., Hattori, K., Tanaka, S., Kawata, M. and Konishi, R. (2010). A novel nucleic acid analogue shows strong angiogenic activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 399, 699-704.
6. Suzuki, S., Sakakibara, N., Li, L., Umezawa, T. and Chiang, V., L. (2010). Profiling of phenylpropanoid monomers in



developing xylem tissue of transgenic aspen (*Populus tremuloides*). *Journal of Wood Science*, 56, 71-76.

Metabolism of 2,3',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB120) by liver microsomes of rats and guinea pigs. *Organohalogen Compds* 73, 2251-2254.

[Others]

1. Sakakibara, N., Maruyama, T., and Kato, Y. (2013). Design and synthesis of novel nucleic acid analogs as potential angiogenesis or anti-HIV-1 agents. *Journal of Kagawa Pharmaceutical Association Kagayaku* 150, 68-70.
2. Ohta, C., Kato, Y., Haraguchi, K., Endo, T., and Koga, N. (2013). *In Vitro* metabolism of nobiletin in the small intestine and kidney of rats and guinea pigs. *Bulletin of Nakamura Gakuen Univ and Nakamura Gakuen Univ Junior Coll* 45, 141-149.
3. Ohta, C., Haraguchi, K., Endo, T., Kato, Y., Matsubara, F., and Koga, N. (2012). *In Vitro* metabolism of 2,4,6-tribromoanisole found in marine biota by animal liver microsomes and anti-oxidative activity of its related compounds. *Bulletin of Nakamura Gakuen Univ and Nakamura Gakuen Univ Junior Coll* 44, 215-223.
4. Ohta, C., Matsuoka, M., Kato, Y., Haraguchi, K., Endo, T., and Koga, N. (2011). Structure-activity relationships of phenylpropanoids and flavonoids on anti-oxidation and α -glucosidase inhibition. *Bulletin of Nakamura Gakuen Univ and Nakamura Gakuen Univ Junior Coll* 43, 243-249.
5. Kato, Y. (2010). Integrated study on pharmacokinetics, pharmacodynamics and the toxicity mechanism of xenobiotics. *J Pharm Sci Technol* 70, 303-308.
6. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2010). Synthesis of 2,3',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB120) and the postulated hydroxylated metabolite. *Bulletin of Nakamura Gakuen Univ and Nakamura Gakuen Univ Junior Coll* 42, 333-338.

[Proceedings]

2014

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2014). The participation of rat CYP3A enzymes in the metabolism of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101). *Organohalogen Compds* 76, 466-469.

2013

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Kimura, O., and Koga, N. (2013). *In vitro* metabolism of 2,2',4,4',5-pentachlorobiphenyl (CB99) by rat and guinea pig liver microsomes. *Organohalogen Compds* 75, 587-590.

2012

1. Kato, Y., Tamaki, S., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Sekimoto, M., Ohta, C., Endo, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2012). 2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl-mediated inhibition of a serum T₄-transthyretin complex formation is one of causes for the PCB-induced changes in the serum and hepatic T₄ levels in mice. *Organohalogen Compds* 74, 1377-1380.
2. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2012). Involvement of rat CYP3A enzymes in the metabolism of 2,2',3,4',5',6-hexachlorobiphenyl (CB149). *Organohalogen Compds* 74, 1475-1478.

2011

1. Kato, Y., Haraguchi, K., Onishi, M., Ikushiro, S., Ohta, C., Koga, N., Endo, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2011). 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. *Organohalogen Compds* 73, 726-729.
2. Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., and Endo, T. (2011). A Potential source for hydroxylated and methoxylated analogs of brominated diphenyl ethers in the Asia-Pacific food web. *Organohalogen Compds* 73, 182-185.
3. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2011).

2010

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Matsubara, F., and Koga, N. (2010). Species difference in the *in vitro* metabolism of 2,2',3,4,4',5,5'-heptachlorobiphenyl (CB180). *Organohalogen Compds* 72, 1796-1799.



Pharmaceutical care and drug efficacy, toxicity correlation

Staff

Masaki Ninomiya, Ph. D.

Professor since 2008

Doctor of medical science, University of Kagawa, 1995

Akira Nakatsuma, Ph. D.

Research associate since 2005

Pharm.D. University of Okayama, 2001

Research

1. Modulation of multi-drug resistance related protein transport by interaction with dietary supplements

(Nakatsuma A.)

An interaction is taken to be the situation in which administration of a drug or substance induces changes in the pharmacokinetics of another simultaneously administered drug – by increasing either the plasma or intracellular concentration of the latter, and thus giving rise to the possibility of an adverse reaction.

The ABC-transporter superfamily, which functions as a drug efflux pump, is known to limit the absorption of a variety of drugs. We investigated the effects of food extracts on anticancer drug transport by the multi-drug resistance related proteins (MRPs). MRPs are efflux transporters expressed in human glioblastoma cell line T98G. The effects on MRP mediated transport were also evaluated using calcein, which is the substrate of MRP. Acute exposure to kaempferol caused a concentration-dependent decrease in the extracellular efflux of calcein compared with the control. As for the simultaneous exposure to kaempferol and cisplatin, the cytotoxicity of cisplatin was expected to be potent because MRP and glutathione *S*-transferases (GST) are both inhibited by kaempferol. However, the cytotoxicity of cisplatin decreased.

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

The results of the study also point to possible kaempferol–drug interaction, especially when the cytotoxicity of anticancer drugs are dependent on glutathione *S*-transferases and MRP-mediated transport processes. Hereafter, these possible efficacies need to be examined under in vivo conditions in detail.

2. Infection treatment caused by multiple-drug-resistant pseudomonas aeruginosa in a patient underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Ninomiya M.)

Infections caused by multiple-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) are a clinically significant problem. We reported here the effective use of combination therapy in a patient with infection caused by MDRP according to an interventional treatment strategy suggested by a pharmacist. The patient was a 70-year-old male who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. On day 45 after transplant, MDRP was newly isolated from urine, but the diagnosis at that time was colonization. On day 61, the patient developed a fever ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$). In addition, laboratory data showed that C-reactive protein (CRP) was also increased. At the medical team conference, the pharmacist proposed the following treatment strategy for this infection. Aztreonam and amikacin were intravenously administered at doses of 2g/day and 800mg/day, respectively. The subsequent clinical course was well controlled, but the infection recurred and was aggravated. Aztreonam and ciprofloxacin were then intravenously administered at doses of 4g/day and 600mg/day, respectively, resulting in the alleviation of fever in the patient as well as a decrease in CRP and disappearance of MDRP isolates from urine on day 67; that is, MDRP infection was consequently well controlled. In conclusion, the combination therapy between aztreonam and amikacin, or ciprofloxacin may be clinically useful for severe infections of MDRP in compromised hosts.

Publications (2010-2015)

[Original papers]

2014

1. Iihara N, Yoshida T, Okada T, Nakatsuma A, Kirino Y : Survey of usage of medication with driving with prohibition or caution by the national health insurance claims database in Japan. *Jpn. J. Pharmaceu. Health Care Sci.* 40(2), 67-77

2010

1. Nakatsuma A, Fukami T, Suzuki T, Furuishi T, Tomono K, Hidaka S (2010): Effects of kaempferol on the mechanisms of drug resistance in human glioblastoma cell line T98G. *PHARMAZIE* 65, 379-383



Evaluation of Medicines and Pharmacotherapy Based on Informatics

Staff

Naomi Iihara, Ph.D.

Professor since 2011

Ph.D. University of Okayama; Pharmacist

Taketo Okada, Ph.D.

Assistant Professor since 2005

Ph.D. Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

Chiba University; Pharmacist

Research

(1) Patient–Healthcare Professional Relationship

Patients accept or refuse their medication therapy based on their personal beliefs. We analyze relationship between patient's perceptions of medication therapy and their behavior such as medication adherence.

We developed Medication Acceptance, Preference and Adherence Scale (MAPAS), which assessed each patient's beliefs, values and ideas concerning their acceptance and preference for medications and treatments. We found that patients' dissatisfaction consistent determinants of intentional non-adherence to medication, but not unintentional non-adherence. In addition, we found that cancer patients prefer aggressive therapies, even when self-estimations of ADR endurance are not very high, especially if they have been receiving chemotherapy for a short period of time.

(2) Pharmacoepidemiology Study Encouraging Proper Use of Medication

Post-marketing surveillance is important because it can evaluate medication use in the real world.

We surveyed use of medication with driving with prohibitions or cautions in outpatient settings for patients aged 25 years and older using the National Health Insurance Claims Database. Of outpatients aged 25 years and older who were administered medications, 73% outpatients were given the medications with cautions or prohibitions on driving. For the elderly, prescriptions were found with dosages that often exceeded the recommended limits.

(3) Bio- and Chem-Informatics of Traditional Medication Systems and Medicinal Resources

We demonstrate the computational sciences and informatics based on the evidences related to medical and pharmaceutical issues. This research is performed by biological and chemical experiments, database construction, and factor analysis by multivariate statistical analysis. In recent studies, we have focused on the theoretical analysis of the traditional and empirical medication system in

Kampo (traditional Japanese medicine), and the transcriptome and metabolome analyses of medicinal bioresources and a model organism.

Publications (2010-2015)

[Original papers]

2015

1. Iihara, N., Nishio, T., Goda, M., Anzai, H., Kagawa, M., Houchi, H., and Kirino, Y. (2015). Effect of endurance for adverse drug reactions on the preference for aggressive treatments in cancer patients. *Support Care Cancer* 23(4), doi: 10.1007/s00520-014-2439-1.

2014

1. Iihara, N., Yoshida, T., Okada, T., Nakatsuma, A., and Kirino, Y. (2014). Survey of usage of medication with driving with prohibition or caution by the National Health Insurance claims database in Japan. *Jpn J Pharm Health Care Sci* 40(2), 67-77.

2013

1. Iihara, N., Nishio, T., Okura, M., Anzai, H., Kagawa, M., Houchi, H., and Kirino, Y. (2013). Comparing patient dissatisfaction and rational judgment in intentional medication non-adherence versus unintentional non-adherence. *J Clin Pharm Ther* 39 (1), 45-52.

2012

1. Mochamad Afendi, F., Okada, T., Yamazaki, M., Hirai-Morita, A., Nakamura, Y., Nakamura, K., Ikeda, S., Takahashi, H., Alatuf-UI-Amin, M., Darusman, L.K., Saito, K., and Kanaya, S. (2012). KNAPSAcK Family databases: Integrated metabolite-plant species databases for multifaceted plant researches. *Plant Cell Physiol* 53(2), e1.
2. Sadamoto, H., Takahashi, H., Okada, T., Kenmoku, H., Toyota, M., and Asakawa, Y. (2012). *De Novo* sequencing and transcriptome analysis of the central nervous system of mollusc *Lymnaea stagnalis* by deep RNA sequencing. *PLoS One* 7(8), e42546.
3. Iihara, N., Nishio T, Yokota H., Yohioka T, Iwamoto A, Obika N, Kosaka S, Sogo Y, and Anzai H (2012) Pharmacist barriers to handling patients with adverse drug events at community pharmacies. *Jpn J Drug Inform* 13(4), 194-198

2011

1. Bunsupa, S., Okada, T., Saito, K., and Yamazaki, M. (2011). An acyltransferase-like gene obtained by differential gene expression profiles of quinolizidine alkaloid-producing and nonproducing cultivars of *Lupinus angustifolius*. *Plant Biotechnol* 28(1), 89-94.
2. Iihara, N., Kirino, Y., Yamakata D, Yokoi H, and Hara K (2011) Team care incorporating community pharmacies enhances patient's satisfaction—Based on a questionnaire survey to participants in a small trial of an electronic prescription network system—. *Jpn J Telemed Telecare* 7, 35-38.

2010

1. Iihara, N., Kiyo Suzuki, Yuji Kurosaki, Shushi Morita, and Keizo Hori (2010) Factorial invariance of a questionnaire assessing medication beliefs in Japanese non-adherent groups. *Pharmacy World & Science* 32, 432-439.
2. Iihara, N., Kirino, Y., Kazuhiro Hara, Hideto Yokoi, Tetsuo Ueno, Akinori Harada, Masahiko Nakagawa, Yukio Saito, Kei

Evaluation of Medicines and Pharmacotherapy Based on Informatics

Morioka, Yuhko Ogata (2010) Development of an Electronic Prescription Interactive Network System Enhancing Collaboration of Medical Staffs Between a Hospital and Community Pharmacies. *Japan Journal of Medical Informatics* 30(4), 225-231.

[Review articles]

1. Iihara, N. (2014) "A Continuing Education Program for Pharmacists to Assess Adverse Drug Reactions" *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 74(5), 298-300.
2. Tsuchiya, F., Iihara, N. (2014) "Healthcare IT and medication: How does healthcare IT-ization affect medication development and medication safety assurance?" *YAKUGAKU ZASSHI*. 134(5), 583-584.
3. Iihara, N., Kirino, Y. (2014) "A community electronic prescription system connecting physicians, pharmacists, and patients, and utilization of clinical information" *YAKUGAKU ZASSHI*. 134(5), 589-593.
4. Okada, T., Afendi, F.M., Altaf-UI-Amin, M., Takahashi, H., Nakamura, K., and Kanaya, S. (2010). Metabolomics of medicinal plants: the importance of multivariate analysis of analytical chemistry data. *Curr Comput Aided Drug Des* 6(3), 179-196.

[Books]

1. Okada, T., and Noji, M. (2014). Metabolome analysis of medicinal plants and crude drugs –a study case of *Ephedra* plants by comprehensive metabolite analysis using a mass spectrometer and multivariate statistical analysis of its data–. (Chapter 1 in Part III) In: Kawahara, N. (Sv.) Recent progress of medicinal plants and crude drugs –cultivation and quality evaluation of medicinal plants and development of Kampo products– (in Japanese). CMC Publishing, Tokyo, pp. 122–131.
2. Okada, T., Mochamad Afendi, F., Katoh, A., Hirai, A., and Kanaya, S. (2013). Multivariate analysis of analytical chemistry data and utility of the KNAPSAcK Family database to understand metabolic diversity in medicinal plants. (Chapter 18) In: Chandra, S., Lata, H., and Varma, A. (Eds.) *Biotechnology for medicinal plants: micropropagation and improvement*. Springer, Berlin Heidelberg, pp. 413–438.
3. Okada, T., and Katoh, A. (2011). Metabolomics: Data collection and analysis. (Chapter 27) In: Cseke, L.J., Kirakosyan, A., Kaufman, P.B., and Westfall, M.V. (Eds.) *Handbook of molecular and cellular methods in biology and medicine*, third edition. Taylor & Francis Group (CRC Press), London, pp. 471–484.



Staff

Hitomi Yokota

Professor since 2011

School of Pharmaceutical Sciences, Osaka university, 1970

Research

I have worked as Hospital pharmacist for 40years. My major interests are in the utility of physical assessment by pharmacist to evaluate the drug side effect.

Two key elements of this work are the improve the clinical skill of pharmacist for early detection of drug side effect and analyzing the strong and weak aspect of physical assessment. Last year we held 8 study session of physical assessment to assess the resent status.

I also have an interest in the communication method. Increasing the proportion of elderly population weights the importance of home care. This trend would change the role of pharmacist. More communication between patients for early detection of side effect would be expected.

Publications (2010-2015)

[Original papers]

2012

1. Naomi Iihara, Takayuki Nishio, Hitomi Yokota, Takayo Yoshioka, Akihiko Iwamoto, Nobushige Obika, Shinji Kosaka, Yaeko Sogo, Hideaki Anzai(2012) Pharmacist Barriers to Handling Patients with Adverse Drug Events at Community Pharmacies Jpn. J. Drug Inform. 13(4):194-198.

2011

1. Yoshimi Kagawa, Yasuyo Fukuda, Joji Tada, Tomoki Inaba, Hitomi Yokota (2011) Statistical Analysis of the Effect of Massaging the Injection Siteafter Influenza Vaccination. J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm. 47(2), 191-194

2010

1. Yukari Deguchi, Tomoki Inaba, Yasuyo Fukuda, Hitomi Yokota, Yoko Kawaguchi (2010). Strategy for the effective management of adverse drug reactions. Jpn. J. Drug Inform., 12(1):30-35



Molecular Mechanisms in the regulation of Synaptic Transmission

Staff

Hiroshi Tokumaru, Ph. D.

Professor since 2012

Research Assistant Professor, Dpt. Neurobiology, Duke University,
NC, U.S.A.

D.Sc. Kyushu University, Pharmaceutical Sciences, 1989

Hisayo Sadamoto, Ph. D.

Lecturer since 2014

Assistant Professor since 2005

Ph. D. in Hokkaido University, Biological Sciences, 2002

Suguru Kobayashi, Ph. D.

Assistant Professor since 2005

Assistant Professor, Sapporo Medical University

Ph. D. in Hokkaido University, Biological Sciences, 2000

Research

Theme 1. The molecular mechanism of complexin (Hiroshi Tokumaru, Hisayo Sadamoto)

Action potential-evoked neurotransmitter release is triggered by Ca^{2+} influx through voltage-gated calcium channels located next to the active zone. The increase in Ca^{2+} concentration initiates rapid signaling cascades that lead to the exocytosis of synaptic vesicles containing high concentrations of neurotransmitter. Two soluble *N*-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor (SNARE) proteins from the presynaptic membrane, syntaxin 1 and SNAP-25, and one SNARE protein from the synaptic vesicle membrane, synaptobrevin-2 (also known as VAMP-2), form a four-helix bundle (called the *trans*-SNARE complex or SNAREpin) that catalyzes membrane fusion. The synaptic vesicle protein synaptotagmin 1 (Syt1) serves as a major Ca^{2+} sensor for fast action potential-evoked synaptic vesicle exocytosis. The rapid interactions between Syt1, the SNARE complex and membrane phospholipids induced by Ca^{2+} are critical for membrane fusion.

The precise control of evoked neurotransmitter release requires several cytosolic proteins including complexin (also known as synaphin). Complexin and its binding to the SNARE complex are critical for fast neurotransmitter release, as demonstrated by studies in knockout mice and in *Drosophila* mutants. In addition, intra-presynaptic terminal injection of a SNARE-binding domain peptide that blocks complexin binding to the SNARE complex also inhibits rapid neurotransmitter release. Despite this evidence, complexin's function remains controversial. Furthermore, recent

studies suggest that complexin contains several functional domains that either stimulate or inhibit neurotransmitter release. Thus, the function of complexin is likely more complex than expected from its small size (134 aa for mammalian complexin 1 and 2).

Like Syt1-deficient mice, complexin 1/2 double-knockouts exhibit an impairment of action potential-evoked synchronous (but not asynchronous) neurotransmitter release. However, an important difference exists between the two types of knockout mice: elevated external Ca^{2+} can rescue synchronous release in complexin 1/2 double-knockouts but not in Syt1 knockouts. Thus, the functions of complexin and Syt1 in action potential-evoked fast neurotransmitter release are intimately related to each other yet distinct.

Biochemically investigating the relationship between the two proteins, we previously demonstrated that complexin directly binds to Syt1 even in the absence of Ca^{2+} . Because Syt1 binds to SNARE complexes weakly in the absence of Ca^{2+} , we proposed that complexin recruits Syt1 to the SNARE complex prior to Ca^{2+} influx. Recently, we examined the interaction between complexin, Syt1 and the SNARE complex using recombinant proteins. Our results indicate that Syt1 recruitment to the SNARE-driven fusion machinery by complexin is essential for vesicle exocytosis.

Syt1 bound weakly to complexin alone, but the addition of three SNARE proteins (syntaxin 1, SNAP-25 and VAMP/synaptobrevin-2) in combination, but not individually, markedly enhanced binding. Unlike full-length complexin (amino acid [aa] 1–134) and an NH2 (N)-terminally truncated complexin (aa 46–134), carboxy (C)-terminally truncated complexin s (aa 1–104 and 1–124) could not support Syt1 binding even in the presence of the SNARE complex. These results indicate that the binding of Syt1 to the C-terminal region of complexin promotes its recruitment to the SNARE-driven fusion machinery, and that this process is crucial for Ca^{2+} -dependent vesicle exocytosis.

Theme 2. Differential localizations of GKAP/SAPAP1 isoforms in developing hippocampal neurons (Hisayo Sadamoto)

Guanylate kinase-associated protein (GKAP) and SAP90/PSD-95-associated protein 1 (SAPAP1) proteins form complexes with PSD-95 and Shank at excitatory postsynaptic sites, and are implicated in synapse formation and synaptic plasticity. GKAP/SAPAP1 proteins, which displayed different N termini, have appeared as multiple alternatively spliced isoforms. However, specific functional roles of individual isoforms still remain unclear. To understand particular functions of GKAP/SAPAP1 isoforms in formation and maintenance of synaptic connections, we here investigated expression and

subcellular distributions of these isoforms in hippocampal neurons during synaptic development. First, we identified two isoforms of SAPAP1 (named as SAPAP1b and 1c) in mice hippocampus, which exhibited an alternative usage of two exons in the middle part of SAPAP1 transcript. Using primary culture of mouse hippocampal neurons and confocal microscope, we sought to examine localizations of each EGFP-tagged GKAP/SAPAP1 isoform (GKAP, SAPAP1, SAPAP1b or SAPAP1c). During synaptic maturation, GKAP/SAPAP1 isoforms were found to display differences in cluster formation at the dendritic spines. EGFP-SAPAP1 formed clusters at dendritic shafts on an early stage of synapse formation and did not change the rate of accumulation (clustering index) in mature dendritic spines at later stages. Clusters of EGFP-SAPAP1b and EGFP-SAPAP1c were also found to occur at an early stage, but tended to disappear during synaptic maturation. In contrast, GKAP clearly accumulated in dendritic spines at a later stage of synaptic maturation. These results suggest the possibility that each spliced isoform of GKAP/SAPAP1 has a specific function in synapse formation.

Theme 3. Synaptic modulation and oscillatory network modulation in odor information processing (Suguru Kobayashi)

Synchronous oscillatory activity is common in the olfactory behavior of both vertebrates and invertebrates. In the olfactory center of terrestrial animals, changes in the oscillatory frequency of the local field potential (LFP) are thought to be involved in olfaction-based behavior and olfactory memory. We study GABAergic and FMRFamideergic neuromodulation of oscillatory activity in odor information processing of the procerebrum (PC) in the land slug *Limax valentianus*. We found that GABA and FMRFamide are present in the PC and these modulatory roles are involved in the oscillatory neural network of the PC. A part of results for excitatory GABAergic and FMRFamideergic neuromodulation are published in J. Neurophysiol. (2012) and Eur. J. Neurosci. (2010). Furthermore, recent study shows the presence of cholinergic excitatory modulation for PC neurons via nicotinic ACh receptors activation and feedforward inhibition in the cholinergic afferents from the tentacles to the PC. We use electrophysiology and optical recording methods to understand the role of oscillatory dynamics in odor recognition and memory storage.

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

Collaborations: With other universities.

Publications (2010-2015)

[Original papers]

2014

1. Matsuo R., Kobayashi S., Wakiya K., Yamagishi M., Fukuoka M., Ito E. (2014) The cholinergic system in the olfactory center

of the terrestrial slug *Limax*. J Comp Neurol 522, 2951–2966.

2013

2. Watanabe T., Sadamoto H. and Aonuma H. (2013) Molecular basis of the dopaminergic system in the cricket *Gryllus bimaculatus*. Invert Neurosci 13, 107-23.
3. Sadamoto H. and Muto H. (2013) Fluorescence Cross-correlation Spectroscopy (FCCS) to Observe Dimerization of Transcription Factors in Living Cells. Methods Mol Biol. 977, 229-41.
4. Murakami J., Okada R., Sadamoto H., Kobayashi S., Mita K., Sakamoto Y., Yamagishi M., Hatakeyama D., Otsuka E., Okuta A., Sunada H., Takigami S., Sakakibara M., Fujito Y., Awaji M., Moriyama S., Lukowiak K. and Ito E. (2013) Involvement of insulin-like peptide in long-term synaptic plasticity and long-term memory of the pond snail *Lymnaea stagnalis*. J Neurosci. 33, 371-83.

2012

5. Sadamoto, H., Takahashi, H., Okada, T., Kenmoku, H., Toyota, M., Asakawa, Y. (2012) De novo sequencing and transcriptome analysis of the central nervous system of mollusc *Lymnaea stagnalis* by deep RNA sequencing. PLoS One 7, e42546.
6. Kobayashi, S., Matsuo, R., Sadamoto, H., Watanabe, S., and Ito, E. (2012) Excitatory effects of GABA on procerebrum neurons in a slug. J Neurophysiol 108, 989-998.
7. Ito E., Otsuka E., Hama N., Aonuma H., Okada R., Hatakeyama D., Fujito Y., Kobayashi S. (2012) Memory trace in feeding neural circuitry underlying conditioned taste aversion in *Lymnaea*. PLoS One 7, e43151.
8. Elekes K., Battonyai I., Kobayashi S., Ito E. (2012) Organization of the procerebrum in terrestrial pulmonates (*Helix*, *Limax*) reconsidered: cell mass layer synaptology and its serotonergic input system. Brain Structure and Function 218, 477-490.
9. Kobayashi S., Ito E. (2012) GABAergic effects on the slow oscillatory neural activities in the procerebrum of *Limax valentianus*. Acta Biologica Hungarica 63 (Suppl. 2), pp. 217–221.

2011

10. Sadamoto, H., Saito, K., Muto, H., Kinjo, M. and Ito, E. (2011) Direct observation of dimerization between different CREB1 isoforms in a living cell. PLoS ONE 6, e20285.
11. Watanabe, T., Sadamoto, H., and Aonuma, H. (2011) Identification and expression analysis of the genes involved in serotonin biosynthesis and transduction in the field cricket *Gryllus bimaculatus*. Insect Mol Biol 20, 619-35.
12. Kawai R., Kobayashi S., Fujito Y., Ito E. (2011) Multiple subtypes of serotonin receptors in the feeding circuit of a pond snail. Zool Sci 28, 517-525.
13. Matsuo R., Kobayashi S., Yamagishi M., Ito E. (2011) Two pairs of tentacles and a pair of procerebra: optimized functions and redundant structures in the sensory and central organs involved in olfactory learning of terrestrial pulmonates. J Exp Biol 214, 879-886.
14. Matsuo R., Kobayashi S., Morishita F., Ito, E. (2011) Expression of Asn-d-Trp-Phe-NH₂ in the brain of the terrestrial slug *Limax valentianus*. Comp Biochem Physiol B 160, 89-93.

2010



15. Hatakeyama, D., Mita, K., Kobayashi, S., Sadamoto, H., Fujito, Y., Hiripi, L., Elekes, K. and Ito, E. (2010) Glutamate transporters in the central nervous system of a pond snail. *J Neurosci Res* 88, 1374-1386.
16. Matsuo R., Kobayashi S., Murakami J., Ito E. (2010) Spontaneous Recovery of the Injured Higher Olfactory Center in the Terrestrial Slug *Limax*. *PLoS One* 5, e9054.
17. Sadamoto, H., Kitahashi, T., Fujito, Y., and Ito, E. (2010) Learning-dependent gene expression of CREB1 isoforms in the molluscan brain. *Front Behav Neurosci* 4, 25.
18. Matsuo R., Kobayashi S., Tanaka Y., Ito E. (2010) Effects of tentacle amputation and regeneration on the morphology and activity of the olfactory center of the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Exp Biol* 213:3144-3149.
19. Kobayashi S., Fujito Y., Matsuyama K., Aoki M. (2010) Spontaneous respiratory rhythm generation in in vitro upper cervical slice preparations of neonatal mice. *J Physiol Sci* 60, 303–307.
20. Kobayashi S., Fujito Y., Matsuyama K., Aoki M. (2010) Raphe modulation of the pre-Bötzing complex respiratory bursts in in vitro medullary half-slice preparations of neonatal mice. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* 196, 519–528.
21. Kobayashi S., Hattori M., Elekes K., Ito E., Matsuo R. (2010) FMRFamide regulates oscillatory activity of the olfactory center in the slug. *Eur J Neurosci* 32, 1180-1192.

2009

22. Matsuo, R., Kobayashi, S., Watanabe, S., Namiki, S., Iinuma, S., Sakamoto, H., Hirose, K., and Ito, E. (2009) Glutamatergic neurotransmission in the proocerebrum (olfactory center) of a terrestrial mollusk. *J Neurosci Res* 87, 3011-3023.

2008

23. Tokumaru H., Shimizu-Okabe C., and Abe T. (2008) Direct interaction of SNARE complex binding protein synaphin/complexin with calcium sensor synaptotagmin 1 *Brain Cell Biol* 36, 173-189.

[Review articles]

Kasai H, Takahashi N, Tokumaru H. (2012) “distinct Initial SNARE Configurations Underlying the Diversity of Exocytosis” *Physiol Rev.* 92(4), 1915-1964

[Books]

Mochida S., Tokumaru H. et al., (2015) “Presynaptic Terminals” Springer ISBN978-4-431-55165-2



Human Cell Immortalization and Tissue Regeneration

Staff

Tomoko TAKAHASHI, M.D. Ph.D., Ophthalmologist

Professor since 2012

Ph.D. University of Tokyo, 1997

Taira MATSUO, Ph.D., Pharmacologist

Assistant Professor since 2009

Ph.D. Okayama University, 2009

Mizuna KAMADA, Pharmacologist

Visiting Fellow since 2012

Research

We have been mainly investigating the molecular mechanisms of immortalization of human normal cells, cancerization of human immortal cells, and differentiation of germ cells. The present research areas of interest, are as follows,

1. Mechanisms of immortalization of human normal cells

1-1 Control of life span in human fibroblasts and endothelial cells

It is widely accepted that telomerase, which compensates for telomere shortening, govern cellular life span. Telomerase is activated in most of human malignant neoplasms. And ectopic expression of telomerase may endow some kinds of human somatic cells with indefinite proliferation capacity, i.e., immortality. On the basis of this strategy, we have transfected hTERT gene into human normal skin fibroblasts and vascular endothelial cells, and finally established several immortal cell lines.

To clarify the changes in gene expression required for immortality, we investigated intrinsic responses required in acquiring immortality. Thus, we compared by real-time RT-PCR the changes in the expression levels of the cell cycle and apoptosis-related genes in human normal fibroblasts and endothelial cells versus hTERT-transfected cell lines. We found that immortal fibroblast cell lines upregulated cell-cycle promoting genes and down-regulated apoptosis-inducing genes at early phase after transfection, whereas the endothelial cell did not. In addition, the microarray analysis of the fibroblast cell lines revealed that the dysregulated genes during cellular immortalization were different from those found in endothelial cells, which probably have acquired telomere maintenance ability by expressing exogenous hTERT. These findings indicate that cell-type specific gene expression after telomerase expression may be important to acquire telomere-maintenance capacity and immortality in some non-cancerous human cells. A future investigation of the cell-type specific molecules investigated in these process may elucidate the

differences in the capacity of acquiring immortality in cancer and normal somatic cells.

1-2 EBV-transformed B-lymphoblastoid cells

It is well known that Epstein-Barr virus (EBV) -infected B lymphoid cells are maintained in culture for long period, however only few of which becomes immortal during cell culture passages. We studied phenotypic characteristics of pre-, post-immortal and tumorigenic human B-lymphoblastoid cell lines (LCLs) established from normal B cells with the same genetic background. Pre-immortal LCLs showed low telomerase activity and a normal diploid karyotype, while post-immortal LCLs showed much higher telomerase activity and maintained a clonal aneuploidic state. Among five post-immortal LCLs tested, LCLs N0005 and N6803 formed colonies in agar medium and showed a marked aneuploidy. And N6803 was transplantable into nude mice indicating that it gained a complete malignant property, but all pre-immortal LCLs and the remaining three post-immortal LCLs lacked these characteristics. The products of tumor suppresser genes, p16(INK4A) and pRb were downregulated in N0005 and N6803 LCLs, and the p53 gene was mutated in N0005 LCL. These results indicated that some pre-immortal EBV-transformed LCLs can become immortal and then, tumorigenic *in vitro* culture, and that these LCLs will provide an *in vitro* model of tumorigenesis induced by EBV.

For further screening of genes involved in immortality and malignancy in EBV-transformed LCLs, we performed microarray analysis between pre- and post-immortal LCL and obtained a list of up- or down-regulated genes during cell immortalization. Cloning of each genes and elucidation of their role in immortalization is now under investigation.

1-3 Aim for application to clinical disorders (cell therapy)

The immortal endothelial cell lines obtained in our lab can be applied for clinical use of aging-related disorders, such as atherosclerosis lesions. One of these immortal endothelial cell (EC) lines, IMEC-1, retained a normal morphological feature of young endothelial cells and proliferated in response to specific angiogenic factors, such as bFGF. Thereafter, we assessed the carotid balloon catheter injury model, in which neointima formation have developed by denudation of the left common carotid artery, and examined the effect of implantation of immortal ECs into the denuded area of mouse carotid artery. Two weeks after the implantation of IMEC-1, neointima formation was significantly thinner, compared with that in control carotid injected with saline. These results suggest that implantation of immortal ECs may be of potential therapeutic value in vascular injury, and a possible

treatment strategy for the prevention of the progression of atherosclerosis and restenosis after angioplasty. In this way, our long-term goal is to improve age-related disorders by replacing aged, dysfunctional cells to immortal, functional cells (that is cell therapy).

1-4 Establishment of human iPSC cell lines from normal fetal lung fibroblast, TIG-1

TIG-1 is a normal human fibroblast strain which has been used extensively on studies of cellular senescence and numerous data on it have been accumulated at molecular level. Recently, a method for generating induced pluripotent stem cells (iPSCs) was developed. We introduced four reprogramming genes to TIG-1 and succeeded to isolate colonies which had embryonic stem cells (ESC)-like morphologies. They expressed ESC marker, OCT4, SOX2, SSEA4 and TRA-1-81 proteins and OCT4 and NANOG transcripts, showing establishment of iPSC lines from TIG-1. The iPSC clones could differentiate to all three germ layers as shown by mRNA expressions for α -fetoprotein (endoderm), MSX1 (mesoderm) and microtubule associated protein 2 (ectoderm). Immunostaining also detected α -fetoprotein, α -smooth muscle actin and β -tubulin. The iPSCs formed teratoma containing all three germ layers in SCID mice. Thus, by comparing aging of parental TIG-1 cells and differentiation to myofibroblasts from iPSCs, we will be able to reveal and exact differentiation in process between senescence and terminal differentiation.

2. Differentiation of germ cells.

1) tesmin: We have cloned a novel cDNA encoding a testis-specific metallothionein-like protein, tesmin, by randomized RT-PCR on RNA from mouse tissues. Two tesmin-related transcripts (2.2 and 1.8 kb) in mouse and one (2.1 kb) in human were detected and sequenced. These encode a cysteine-rich 60 kDa protein (475 amino acid residues) that contained a metallothionein-like motif. A search of databases indicated that tesmin is a member of the CXC-hinge-CXC family, which is highly conserved through plants, tetrahimena, *C. elegans*, mouse and human.

In situ hybridization analysis in adult mouse testis showed that tesmin is specifically expressed in spermatocytes. Quantitative RT-PCR at different stages of mouse postnatal development (days 4, 8, 12, 18, and 42) revealed that tesmin is expressed as early as day 8 and coincides with the entry of germ cells into meiosis. Furthermore, adult W/W^v sterile mice that harbor the c-kit mutation was found to lack tesmin expression. The gene is assigned to mouse chromosome 19B, which translocated (11;19) in male sterile mice.

An immunohistochemical study indicated that tesmin exhibits dynamic changes in subcellular localization during spermatogenesis. Before meiosis, it was localized in the cytoplasm of early to late spermatocytes and then translocated into the nucleus just before meiotic division. After meiosis, it appeared in spermatids, starting from the acrosomal vesicles, moving to the

nuclear membrane and then to the caudal end as the spermatids elongated, and finally relocating into the cytoplasm. Oxidative stress by cobalt chloride, as well as by diethylmaleate, induced premature translocation of tesmin from the cytoplasm to the nucleus and apoptotic morphology in spermatocytes. A study on the mechanism of shuttling of tesmin between nucleus and cytoplasm is now intensively under way in this lab.

2) LIN54: The mammalian LIN complex (LINC) plays important roles in regulation of cell cycle genes. LIN54 is an essential core subunit of the LINC and has a DNA binding region (CHC domain), which consists of two cysteine-rich (CXC) domains separated by a short spacer. We generated various LIN54 mutants, such as CHC deletion mutant, and investigated their subcellular localizations and effects on cell cycle. Wild-type LIN54 was predominantly localized in the nucleus. We identified two nuclear localization signals (NLSs), both of which were required for nuclear localization of LIN54. Interestingly, deletion of one CXC domain resulted in an increased cytoplasmic localization. The cytoplasmic LIN54 mutant accumulated in the nucleus after leptomycin B treatment, suggesting CRM1-mediated nuclear export of LIN54. Point mutations (C525Y and C611Y) in conserved cysteine residues of CXC domain that abolish DNA binding activity also increased cytoplasmic localization. These data suggest that DNA binding activity of LIN54 is required for its nuclear retention. We also found that LIN54 (C525Y) and LIN54 (C611Y) inhibited cell cycle progression and led to abnormal nuclear morphology. Other CXC mutants also induced similar abnormalities in cell cycle progression. LIN54 (C525Y) led to a decreased expression of some G2/M genes, whose expressions are regulated by LINC. This cell cycle inhibition was partially restored by overexpression of wild-type LIN54. These results suggest that abnormal cellular localization of LIN54 may have effects on LINC activity

Publications (2010-2015)

[Original papers]

2014

1. Kamada M, Mitsui Y, Kumazaki T, Kawahara Y, Matsuo T, Takahashi T. Tumorigenic risk of human induced pluripotent stem cell explants cultured on mouse SNL76/7 feeder cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Oct 24;453(3):668-73
2. Matsuo T, Ogawa W, Tsuchiya T, Kuroda T. Overexpression of *vmeTUV* encoding a multidrug efflux transporter of *Vibrio parahaemolyticus* causes bile acid resistance. *Gene.* (2014) 541(1):19-25.

2013

1. Tsutomu Kumazaki, Tomoko Takahashi, Taira Matsuo, Mizuna Kamada and Youji Mitsui. Re-emergence of undifferentiated cells from transplants of human induced pluripotent stem cells as a possible risk factor of tumorigenesis. *Cell Biology International Reports.* (2013) doi: 10.1002/cbi3.10012
2. Matsuo T, Nakamura K, Kodama T, Mikami T, Hiyoshi H, Tsuchiya T, Ogawa W, Kuroda T. Characterization of all RND-type multidrug efflux transporters in *Vibrio*



parahaemolyticus. Microbiologyopen. (2013) 2(5):725-742.

2012

3. Kamada M., Kumazaki T., Matsuo T., Mitsui Y., and Takahashi T.
Establishment of ultra long-lived cell lines by transfection of TERT into normal human fibroblast TIG-1 and their characterization. Cell Biol Int. 36(6):519-527.
4. Matsuo T., Kuramoto H., Kumazaki T., Mitsui Y. and Takahashi T.
LIN54 harboring a mutation in CHC domain is localized to the cytoplasm and inhibits cell cycle progression. Cell Cycle. (2012) 11(17): 3227-3236

2011

1. Kumazaki T., Kurata S, Matsuo T., Mitsui Y. and Takahashi T.
(2011) Establishment of human induced pluripotent stem cell lines from normal fibroblast TIG-1. Hum Cell. 24(2):96-103.
2. Nakamura K, Ikeda S, Matsuo T., Hirata A, Takehara M, Hiyama T, Kawamura F, Kusaka I, Tsuchiya T, Kuroda T, Yabe I.
Patch clamp analysis of the respiratory chain in *Bacillus subtilis*. Biochim Biophys Acta. (2011) 1808(4): 1103-1107



Analysis of Nonlinear Phenomena of Mathematical Models of Neurons

Staff

Takaaki Shirahata, Ph.D.

Lecturer since 2013

Ph.D. Graduate school of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, 2006

Research

Individual neurons are capable of producing action potentials or spikes in response to external stimulation through interactions of various ionic channels expressed on the plasma membrane of neurons. Based on data derived from the electrophysiological experiments, various mathematical models which reproduce the electrical excitability of individual neurons are developed (e.g., nonlinear ordinary differential equations). By analyzing the mathematical models in detail one can understand the dynamics of individual neurons. Modeling studies are suggested to be useful for studying drugs which are used for therapy of channelopathy. In addition, based on the theory proposed by US mathematician and physicist, modeling studies are also expected to be useful for developing medical devices. Taking the above into account, this laboratory is investigating ordinary differential equations which describe the electrical excitability of individual neurons.

1. Research about ghostbursting phenomenon of electrosensory pyramidal neurons in weakly electric fish
2. Research about pacemaking of RPa1 neurons in snail *Helix pomatia*
3. Research about the spiking activity of neocortical pyramidal neuron

Publications (2010~2015)

[Original papers]

2015

1. Shirahata, T. (2015). Evaluation of kinetic properties of dendritic potassium current in ghostbursting model of electrosensory neurons. *Applied Mathematics*, 6(1), 128-135.

2014

2. Shirahata, T. (2014). Effect of sodium conductance variations on electrical behavior of a neocortical neuron model. *Acta Biologica Hungarica*, 65(4), 379-384.

2013

3. Shirahata, T. (2013). Novel types of bistability in a model of a bursting pacemaker neuron RPa1 from the snail, *Helix pomatia*. *Acta Biologica Hungarica*, 64(1), 131-135.

2012

4. Shirahata, T. (2012). Analysis of the electrosensory pyramidal cell bursting model for weakly electric fish: Model prediction under low levels of dendritic potassium

conductance. *Acta Biologica Hungarica*, 63(3), 313-320.

2011

5. Shirahata, T. (2011). The effect of variations in sodium conductances on pacemaking in a dopaminergic retinal neuron model. *Acta Biologica Hungarica*, 62(2), 211-214.

徳島文理大学 香川薬学部

教育・研究年報

第9号

2015年 3月 31日 発行

発行：徳島文理大学 香川薬学部

〒769-2193 香川県さぬき市志度1314-1

電話 (087) 894-7100

FAX (087) 894-0181

<http://kp.bunri-u.ac.jp/>