

教育・研究年報

Annual Report

第 7 号

2012 年



徳島文理大学 香川薬学部

Kagawa School of Pharmaceutical Sciences
Tokushima Bunri University

教育・研究年報

Annual Report

第 7 号

2012 年

徳島文理大学 香川薬学部

Kagawa School of Pharmaceutical Sciences
Tokushima Bunri University

香川薬学部年報第7号の発刊にあたって

徳島文理大学香川薬学部 学部長 丸山 徳見

香川薬学部は化学と生物学を基盤とする確かな知識、生命科学を基礎とする薬学的思考力、薬学人としての豊かな人間性と倫理観および柔軟な社会性を備えた人材（薬剤師）の育成教育を理念に掲げ平成16年4月に開設されました。平成18年4月には薬剤師養成のための薬学教育が6年制へ移行したことに伴い、香川薬学部は6年制の薬学科と4年制の薬科学科の2学科を併設し、新たに出発しました。さて、香川薬学部には課せられた第一の使命は社会的要請に応えられる職業人の養成と、基礎科学の振興に貢献する人材の育成に努めることでもあります。そこで、薬学科（6年制）では、社会的要請に応えるべく、高度化する医療に対応できる高い資質を持つ薬剤師、疾病の予防と治療に貢献できる薬剤師を養成するために充実した医療薬学教育を行っています。また、現在、健康で安全かつ安心な社会を実現するために、薬学教育修了者への期待は、医療の現場以外でも大きく高まっています。この期待に応えるため、薬科学科（4年制）では、薬学的素養を身につけ社会のあらゆる分野で活躍できる多様な人材、特にサイエンティストとして基礎科学に貢献するとともにライフサイエンス領域で活躍できる人材の養成教育を行っています。

上記の理念のもと、私どもは開設に伴う種々の課題を克服し、香川薬学部としての基礎を固めて、力一杯の活動を行ってきました。平成18年4月、18講座と1研究所（神経科学研究所）が完備し、香川薬学部としての全容が整いました。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、平成19年3月、創刊号を発刊致して以来、今回で第7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きましたらありがたく存じます。

今回第7号を発刊するにあたり、ご協力頂きました教職員の方々、お纏め頂いた年報委員会の方々に心より深謝いたします。

目 次

香川薬学部年報第7号の発刊にあたって

学部長 丸山 徳見

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）	20
◇	施設面積、図書館、職員数、学生数	23
◇	外部資金獲得状況	25

II. 各講座の教育・研究業績概況

	医療薬学講座	21
	生薬・天然物化学講座	25
	解析化学講座	35
	有機物理化学講座	57
	薬事科学講座	53
	医薬化学講座	59
	生体防御学講座	65
	薬物治療学講座	69
	薬理学講座	73
	製剤学講座	77
	機能生物学講座	79
	生理化学講座	87
	分子生物学講座	93
	衛生薬学講座	99
	生物物理学講座	103
	病態生理学講座	115
	薬学教育学講座 1	119
	薬学教育学講座 3	119
	薬物動態学講座	121
	中央機器室	127
	センカ創薬実践科学（寄付講座）	131
	神経科学研究所	143

Annual Report（英語版）

149

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

(2012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)
有機物理化学講座	(2004年4月)
薬事科学講座	(2004年4月)
医薬化学講座	(2004年4月)
生体防御学講座	(2005年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)
機能生物学講座	(2005年4月)
生理化学講座	(2004年4月)
分子生物学講座	(2004年4月)
衛生薬学講座	(2005年9月)
生物物理学講座	(2005年4月)
病態生理学講座	(2005年10月)
放射化学講座	(2006年4月)
薬物動態学講座	(2006年9月)
神経科学研究所	(2006年4月)
中央機器室	(2004年4月)
薬用植物園	(2004年4月)
R I 実験施設	(2005年4月)
実験動物研究施設	(2005年4月)

事務室

寄付講座

センカ創薬実践科学 (2006年10月)
2012年9月末終了

I. 教育方針・目標

1. 香川薬学部

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

近年の医療に目を転じると、病気の診断・治療、医薬品の創製（創薬）など医療技術の急速な進展により、医療は新しい時代に入ったことは明白である。そこで、2004年4月の香川薬学部創設に当たっては、豊かな人間性と医療人・薬学人としての倫理観、使命感を携えて社会の巾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、時代の要請に添えていく。

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

2. 薬学科、薬科学科

(1) 薬学科

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

① 一般教養の充実

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

② 基礎薬学

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

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

③ 医療薬学

(7) 高度な医療

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

(4) 薬物治療

薬で正しく治療するためには、薬の作用について正しい理解が必須である。現在薬理学の分野においても分子レベルの研究が大勢を占めており、個体レベルでの研究者が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、臨床薬剤学、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出来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。

とくに、ここでは平成25年度から導入される変更点につき要約する。

(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ことでできる人

(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1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) 地方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・島根・鳥取・山口・鹿児島県) からの志願者で、大学入試センター試験の成績優秀者 (14→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 年度より)

(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むなかで、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けて返却している。

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) 特別推薦 (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)

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 30)

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とづき、薬剤師や薬学関係の業務に従事する場合に必要な読解力や表現力、患者や他の医療スタッフ、顧客とのコミュニケーション能力などを重視し、文系の力を備えた方にも門戸を広げたいからである。

(このような方については、入学後、化学・生物学・物理学などの理系科目は、授業と補講により、2 年次になるときは薬学教育に必要なレベルに到達できるような教育支援体制を整えている。)

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30）

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、英語を必修扱ったのは、(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、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）

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, II 期 3, III 期 2）

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」および「数学Ⅱ・数学 B」、「物理Ⅰ」、「化学Ⅰ」、「生物Ⅰ」、「英語」（リスニングを除く）の6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。）

一昨年度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。

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入学の7名や21 年度の2名、22 年度の3名は、年齢、経歴、出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名の予定である。

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」を新設したが、定員に余裕のある場合のみ受け入れるので、20 年度は薬科学科のみが募集対象となり、学科の専門に関する小論文と面接により選考した。

21 年度からは、編入学の対象年次を3 年次以外に薬学科・薬科学科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1 期が3 名、2 期が3 名、3 期が8 名の予定であり、編入志願者が急増している。

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 24 度 授業科目一覧

薬学科(1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	得丸 博史	「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	丸山 徳見	薬学の歴史や薬学と社会の関わりを学び、薬学科と薬科学科における学習の意義を理解する。また、早期体験学習により、薬学専門職のイメージを得る。
基礎有機化学 1	1.5 必修	1年 後期	東屋功、富永昌英	高校で学習した化学を復習しつつ、原子の電子配置、軌道、共有結合の成り立ち、結合の極性と電気陰性度、さらに酸と塩基など有機化学の基礎となる知識を習得する。
基礎有機化学 2	1.5 選択	1年 後期	東屋功、富永昌英	化学結合の電子論を官能基に発展させ、置換、付加、脱離など、共有結合の切断および生成を伴う反応について学ぶ。
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	植木正二	熱力学概念の徹底的理解に立ち、薬学で重要な系の物理化学的考え方と手法について学ぶ。
細胞生物学	1.5 必修	1年 後期	三井洋司 松尾平 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	関田節子 代田修	生薬学、天然物化学の基礎として、植物の形態から分類体系を学び、「種」の認識を明確にする。

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 他	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。

薬学科・薬科学科(2～6年)

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
有機化学1	1.5 必修	2年 前期	東屋 功 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	東屋 功 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 必修	2年 前期	山口健太郎	分光学の基礎的事項およびこれに基づく分析法、さらに各種大型機器分析手法について理解する。
細胞生物学2	1.5 必修	2年 前期	三井洋司 松尾平 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。
生薬学	1.5 必修	2年 前期	関田節子	医薬品として用いられる動物・植物・鉱物由来の生薬を理解するために、その基原、性状、成分、有効性と安全性、品質評価、歴史的背景などについて基本的な知識を学ぶ。
機能形態学1	1.5 必修	2年 前期	高橋知子	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。
微生物学1	1.5 必修	2年 前期	大島隆幸	主な微生物の生活環、分類、構造と機能、代謝や遺伝様式について学ぶ。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
医療コミュニケーション入門	1.5 薬必修 薬科選択	2年 前期	原田耕太郎	コミュニケーションを他者への影響力行使の手段と捉え、その基本的構造と代表的な理論について学ぶ。(薬学科：必修，薬科学科：選択)
化学実習	2 必修	2年 前期	医薬化学，放射化学，（解析化学，有機物理，生薬天然物，中央機器）	薬学において基盤となる化学について，有機化学実験・物理化学実験を通じて学ぶ。
生物実習	2 必修	2年 前期	桐野豊、伊藤悦朗、松尾亮太、北村美一郎、定本久世、小林卓、窪田剛志、岸本泰司	モル濃度の計算や緩衝液の理論等から、溶液の基本的性質を理解する。また、モデル細胞を用いた講義・実験から、細胞膜の性質を理解する。
分析化学2	1.5 必修	2年 前期	山口健太郎	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学ぶ。
生物科学2	1.5 選択	2年 後期	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 後期	渡邊正知	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。
物理化学3	1.5 選択	2年 後期	松尾亮太	医薬品などの化学物質の変化を理解するのに重要な化学反応速度論や化学平衡につき、例にもとづいて学ぶ。
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	1.5 選択	2年 後期	大島隆幸	ウイルスを中心とした感染症全般について学ぶと共に、微生物を利用した遺伝子工学について理解する。
衛生化学1	1.5 必修	2年 後期	田元浩一	人間集団としての社会を対象として、疾病を予防し、健康レベルを向上させる方法や概念を理解する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬理学A	1.5 必修	2年 後期	得丸博史、小西史朗	治療薬の作用機序に関する基本的知識を習得し、薬理学が医薬品の選択、適正使用の基礎となることを学ぶ。
天然物化学	1.5 必修	2年 後期	代田 修	医薬品のリード化合物として有用な天然有機化合物について、化学構造、起源、生合成、薬理作用などを学ぶ。
医療倫理学	1.5 薬必修 薬科選 択	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	1.5 必修	2年 後期	桐野豊、松尾亮太、 北村美一郎	タンパク質等の生体分子の構造や機能について学ぶ。また、緩衝液および電解質溶液の理論と電気化学の話題を解説し、演習を行う。
薬学実習1(A)	2 必修	2年 前期	生薬・天然物化学講座	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。
薬学実習1(B)	2 必修	2年 後期	東屋功、富永昌英、 片桐幸輔、山口健太郎、 瀬高 渉、川幡正俊	有機分析に必須とされる各分析機器の原理と取扱や各種スペクトルデータの解析について知識を深める。
薬学実習1(C)	2 必修	2年 後期	宮澤宏・喜納克仁・ 小森理絵・小林隆信・ 三井洋司・高橋知子・ 松尾平	遺伝子が複製増幅されるしくみとタンパク質の発現のしくみを実体験する。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。
卒業研究 導入実習	4 選択	2年 通年	香川薬学部全教員	研究室の雰囲気に触れ、研究を身近に体感する。これによって、卒業研究を行うために必要な基礎知識や実験技術を修得する。
薬学実習2(A)	2 必修	3年 前期	岩田誠、大岡嘉治、 竹内一、中妻彩 丸山徳見、大島隆幸	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を習得する。また代表的な微生物の分離、同定法を習得する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬学実習2(B)	2 必修	3年 前期	田元浩一、野地裕美、 桐山賀充、丸山徳見、 大島隆幸、岩田誠、 大岡嘉治、竹内一、中妻彩	人の健康を維持するために、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。
衛生化学2	1.5 選択	3年 前期	田元 浩一	食品に含まれている栄養素の種類と代謝、生理機能など、栄養化学や食品化学についての基本的知識を理解・習得すると共に、食品衛生についての知識を習得する。
衛生化学3	1.5 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。
東洋医学概論	1.5 選択	3年 前期	関田 節子	東洋医学、特に漢方医学の方剤の適用に関しては「証」を正しく認識することが必須とされている。「証」及び基礎的知識を習得する。
化学療法学	1.5 必修	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。
薬理学B	1.5 必修	3年 前期	得丸博史、小西史朗	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。
病態生理学1	1.5 必修	3年 前期	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。
放射線科学	1.5 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。
生物物理学2	1.5 必修	3年 前期	桐野 豊、伊藤 悦朗、 北村 美一郎、松尾 亮太	シグナル伝達に関わる分子やタンパク質、また物理製剤学を学ぶ上でも重要な界面化学やコロイド化学について学ぶ。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬剤学 1	1.5 必修	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。
反応有機化学	1.5 選択	3年 前期	東屋 功	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。
薬学実習 2 (C)	2 必修	3年 前期	小西 史朗・伊藤 康一・ 得丸 博史・渡邊 正知・ 栗生 俊彦・鴻海 俊太郎	実験をとおして薬物の作用機序をより深く理解する。また、動物実験により薬理学的評価方法を体験する。
薬学実習 3(A)	2 必修	3年 後期	小西 史朗、宋 時栄、 富永 貴志、栗生 俊彦、 中島 健太郎、加藤 千恵子	疾病の発症機構や治療法を理解するため、生体の仕組みを実技実習により観察する。また、病理組織標本を顕微鏡観察し、薬物治療の対象となる疾患の病態の理解を深める。
薬学実習 3(B)	2 必修	3年 後期	牧野 悠治、栗田 拓朗、 白畑 孝明	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・理解することにより臨床現場で使用される医薬品の物理化学的基礎を習得する。
薬学実習 3(C)	2 必修	3年 後期	加藤 善久、榊原 紀和、 跡部 一孝	薬効や副作用を薬物の体内動態から定量的に理解できるようになるために、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。
医薬品安全性学	1.5 必修	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。
医薬化学 1	1.5 必修	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
薬剤学 2	1.5 必修	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。
医薬品情報学	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 後期	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。
免疫学	1.5 必修	3年 後期	岩田 誠	免疫系の仕組みの基本事項を理解し、その上でアレルギー、自己免疫、免疫不全、移植などについて学ぶ。
薬理学C	1.5 必修	3年 後期	小西 史朗、宋 時栄	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。
医療科学 1	1.5 必修	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。
病態生理学 2	1.5 必修	3年 後期	宋 時栄、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。
生物統計学	1 薬選択	3年 後期	伊藤 悦朗、岸本 泰司	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。
構造有機化学	1.5 薬科選 択	3年 後期	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。
製剤学 1	1.5 必修	3年 後期	牧野 悠治	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。
特別実習 (薬科)	10 必修	3~4 通年	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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬理学D	1.5 選択	4年 前期	得丸博史、小西史朗、 宋 時栄	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。
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。
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。
製剤学2	1.5 選択	4年 前期	牧野 悠治	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。
臨床医学概論	1.5 選択	4年 前期	高橋知子・三井洋司	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。
薬物動態学	1.5 薬： 必修 薬科： 選択	4年 前期	加藤 善久、榊原 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。
薬物治療学1	1.5 必修	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。
薬物治療学2	1.5 薬： 必修 薬科： 選択	4年 前期	渡邊正知	薬物治療の基本方針を理解するために、各疾病ガイドラインに沿った病態分類や適応される薬物に関して学ぶ。
医療科学2	1 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。
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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬事関係法規 1	1.5 薬: 必修 薬科: 選択	4年 前期	丸山徳見、田中義高	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。
特許法	1 選択	4年 前期	牧野 悠治	医薬品の研究開発に必要な特許制度、知的財産保護などに関する基礎的な事項を学ぶ。
臨床生化学	1 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。
医薬化学 2	1 選択	4年 前期	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 選択	4年 前期	伊藤 康一	学習・記憶の神経生物学の基礎を学び、認知症などの発症機構の解明や治療薬開発における薬学の重要性を理解する。
分子遺伝学	1.5 必修	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。
ゲノム創薬	1.5 選択	4年 前期	宮澤 宏	ゲノム情報をもとに新薬を創出するゲノム創薬科学について、基礎となる手法から最先端の現状までを理解する。
薬品合成化学	1.5 必修	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。
分子計算化学	1.5 必修	薬科学 科4年 前期	瀬高 渉	量子化学をシュレーディンガー方程式を解いて理解する。また分子計算の概要と、分子の構造や反応の計算例を学ぶ。
有機化合物 構造決定法	1.5 必修	薬科学 科4年 前期	瀬高 渉	分子構造決定のためのNMRなど分光法を理解する。スペクトルを利用した分子構造決定法を修得する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬事関係法規 2	1.5 薬科： 選択	4年 前期	丸山 徳見	薬剤師として必要な法的知識、薬事に関連する制度の解説するとともに、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 前期	二宮昌樹、飯原なおみ、 横田ひとみ、中妻章 他香川薬学部全教員	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年 後期	二宮昌樹、飯原なおみ、 横田ひとみ、中妻章 他香川薬学部全教員	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	4～5年 通年	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 薬科： 選択	5年 前期	丸山 徳見	品質管理学では、品質を試験するための規格書である日本薬局方の理念と構成を学び、品質管理の概略を説明できるようにする。
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品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	1.0 選択	5年 前期	横田 ひとみ、 中山 幸子、安西 英明	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。

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 後期	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。
病院実務実習	10 必修	5年	香川薬学部全教員	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	香川薬学部全教員	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。
卒業実習	12 必修	5～6年	配属講座主任教授	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 臨床治療学	0.5 選択	5年前期 ～ 6年前期	二宮 昌樹	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。
アドバンスト教育 臨床統計学	0.5 選択必修	5年前期 ～ 6年前期	飯原 なおみ 外部講師	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深める。
アドバンスト教育 治験業務学	0.5 選択	5年前期 ～ 6年前期	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。
アドバンスト教育 臨床栄養学	0.5 選択必修	5年前期 ～ 6年前期	外部講師 (臨床の管理栄養士)、 田元 浩一、伊藤 康一、 野地 裕美、渡邊 正知、 得丸 博史	これからの薬剤師に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理解し、習得する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
アドバンスト教育 予防医学	0.5 選択必修	5年前期 ～ 6年前期	三井 洋司・高橋 知子	疾病と診断される前にその予防を行う為の対処や死に臨む対処を、薬学生として学ぶ。特に、生理的な老化、寿命の仕組み、栄養的な対処、運動による対処、精神的な対処、そして死生観と死に逝く人への対処について、学ぶ。
アドバンスト教育 代替医療学	1.5 選択必修	5年前期 ～ 6年前期	関田 節子・代田 修・ 藤島 利江	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。
アドバンスト教育 医学英語	0.5 選択必修	5年前期 ～ 6年前期	宮澤 宏	英語論文を読んで理解できる能力を身につけ、薬剤師として外国人と接して困らない程度の表現力を修得する。
アドバンスト教育 臨床薬学アドバンスト実務実習	1.5 選択必修	5年前期 ～ 6年前期	二宮 昌樹、飯原 なおみ 伊藤 悦朗、松尾 亮太	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。
アドバンスト教育 地域医療アドバンスト実務実習	1.5 必修	薬学科 5年前期 ～ 6年前期	伊藤 康一、田元 浩一、 野地 裕美、渡邊 正知、 得丸 博史、外部講師 (薬剤師及び薬局経営者； 山口県薬剤師会、 香川県薬剤師会)	在宅医療を含め地域医療における薬剤師の関わり方の現状を理解し、今後どの様にするべきかを自ら考える。
アドバンスト教育 臨床開発アドバンスト実習	1.5 選択	5年前期 ～ 6年前期	加藤 善久、二宮 昌樹、 牧野 悠治、小西 史朗、 栗田 拓朗、榊原 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。
アドバンスト教育 健康医療アドバンスト実習	1.5 薬学科： 必修	5～6年 前期 まで	丸山徳見 三井洋司 植木正二 高橋知子 大島隆幸 北村美一郎	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。
アドバンスト教育 東洋医療薬学アドバンスト実習	1.5 選択必修	5年前期 ～ 6年前期	関田節子, 代田 修, 藤島利江	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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
アドバンスト教育 先進薬学実習	1.5 選択 必修	5～6年 前期 まで	香川薬学部各講座	
アドバンスト教育 最新病理学	0.5 選択	5年前期 ～ 6年前期	宋 時栄	講義、香川大医学部での臨床病理示説、外部講師による特別講演を通じて病理学の考え方を学ぶ。
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。
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	丸山 徳見	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。
総合薬学演習	2 必修	6年 通年	香川薬学部全教員	

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

大学院 香川薬学研究科創薬科学専攻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、主指導教員はもとより複数の教員の指導により大学院生一人一人を大切に育てており、さらに外国の研究者・技術者との対話ができ国際舞台で活躍できるための英語力の習得を重視する教育を実施している。

本学の博士課程(前期2年、後期3年)は学部創設の翌年、平成17年4月に開設され、これと同時に前期課程1名と後期課程2名が入学した。この中で後期課程入学者、1名は顕著な研究成果を挙げたことから平成18年3月に博士後期課程の終了を認め、記念すべき本学第1号の博士(薬学)の学位が授与された。平成18年4月には後期課程にさらに1名の入学者(千葉大学大学院自然科学研究科博士前期課程修了)を加えている。また、平成19年4月、後期課程への志願者(京都大学大学院理学研究科博士後期課程中退)が入学を許可された。平成19年1月には本学大学院香川薬学研究科に学位申請論文が提出され、厳正な審査の結果この申請者に平成19年3月、論文博士としては本学第1号の博士(薬学)の学位が授与された。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とともに修士論文発表会が開催され、引き続き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官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名の入学者を数えた。

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名が入学者した。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予定している。

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種の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予定している。

平成24年度 香川薬学研究科薬科学専攻修士課程

開講科目及び授業担当者

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
天然医薬資源科学	教授	関田節子	2
神経生理科学	教授	小西史朗	2
創剤科学	教授	牧野悠治	2
免疫制御学	教授	岩田 誠	2
実験神経病理学	教授	宋 時栄	2
分子解析化学	教授	山口健太郎	2
脳疾患解析学	教授	伊藤康一	2
有機立体化学	教授	東屋 功	2
薬物動態応用学	教授	加藤善久	2
予防衛生薬学	准教授	野地裕美	2
分子細胞生理学	教授	高橋知子	2
創薬薬理学	教授	得丸博史	2
ウイルス制御学	准教授	大島隆幸	2
遺伝子生物化学	准教授	喜納克仁	2
神経生物物理学	講師	北村美一郎	2
薬学英语	准教授	藤島利江	1
薬科学演習 I			4
薬科学専門研究 I			12

平成24年度 香川薬学研究科創薬科学専攻博士後期課程

開講科目及び授業担当者

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
創薬薬理学特論	教授	得丸博史	2
薬物治療学特論	教授	伊藤康一	2
生理化学特論	教授	三井洋司	2
分子生物学特論	教授	宮澤宏	2
製剤学特論	教授	牧野悠治	2
生物物理学特論	教授	桐野 豊	2
有機物理化学特論	教授	東屋功	2
医薬化学特論	准教授	藤島利江	2
生薬・天然物化学特論	教授	関田節子	2
構造解析学特論	教授	山口健太郎	2
医療薬学特論	教授	二宮昌樹	2
薬事科学特論	教授	丸山徳見	2
機能生物学特論	教授	伊藤悦朗	2
生体防御学特論	教授	岩田誠	2
衛生薬学特論	教授	田元浩一	2
病態生理学特論	教授	小西史郎	2
放射化学特論	講師	植木正二	2
薬物動態学特論	教授	加藤善久	2
神経科学特論	教授	宋 時榮	2
薬学英语	准教授	藤島利江	1
創薬科学演習Ⅱ			4
創薬科学特別演習Ⅱ			12

平成24年度 香川薬学研究科薬学専攻博士課程（4年課程）

開講科目及び授業担当者

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
臨床実践薬学	教授	二宮昌樹	2
	教授	得丸博史	
臨床薬物動態学	教授	加藤善久	2

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
薬剤疫学	教授	飯原なおみ	2
	教授	横田ひとみ	
予防衛生薬学	教授	田元浩一	2
	准教授	野地裕美	
医療統計学	教授	伊藤悦朗	2
	教授	飯原なおみ	
メディシナルケミストリー	教授	丸山徳見	2
	准教授	大島隆幸	
神経生理科学	教授	小西史朗	2
	准教授	富永貴志	
	講師	北村美一郎	
有機精密構造解析化学	教授	山口健太郎	2
	准教授	瀬高 渉	
機能性分子設計学	教授	東屋 功	2
	准教授	富永昌英	
実験神経病理学	教授	宋 時栄	2
	教授	高橋知子	
薬品生物物理化学	教授	伊藤悦朗	2
	准教授	松尾亮太	
	講師	植木正二	
天然医薬資源科学	准教授	代田 修	2
医薬品創製特論	准教授	藤島利江	2
脳疾患解析学	教授	伊藤康一	2
	准教授	渡邊正知	
分子免疫制御学	教授	岩田 誠	2
	准教授	大岡嘉治	
ゲノム生物科学	教授	宮澤 宏	2
	准教授	喜納克仁	
創剤科学	教授	牧野悠治	2
	講師	栗田拓朗	
レギュラトリーサイエンス	教授	丸山徳見	2
	教授	飯原なおみ	
	教授	桐野 豊	

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
薬学演習			4
薬学専門研究			12

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
質量分析装置 (MS)	APEXQ-94e

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

講座別

生薬・天然物化学講座

超高性能液体クロマトグラフ質量分析計システム
(UPLC/Q-ToF MS)

解析化学講座

ESI-, CSI-TOF型質量分析計 (ACCU TOFF LT-100改 JEOL社製)

MALDI-TOF型質量分析計 (M@LDI micromass社製)

FT IRReact (IR 4000 Mettler Toledo社製)

有機物理化学講座

CD (円偏光二色性) スペクトル装置 (日本分光 J-820)

円偏光照射装置 (日本分光)

超高压反応装置 (光高压機器 HR15-B3)

高出力レーザー発生装置 (Spectra-Physics LAB-150)

超臨界流体システム (日本分光)

薬事科学講座

PerkinElmer製 FT-IRシステム (Spectrum One)

日本分析工業製リサイクル分取HPLC (LC-9204)

核酸自動分析装置 (NA-2000)

医薬化学講座

質量分析装置 ESI-TOF MS (Bruker micrOTOF)

生体防御学講座

フローサイトメーター (BD FACSCalibur)

薬物治療学講座

核磁気共鳴装置 (X5263)

共焦点レーザー共通型顕微鏡 (FV10-ASW)

薬理学講座

分子間相互作用解析装置 (アフィニックス)

64ch細胞外電位記録システム (正立蛍光顕微鏡付) (アルファメッドサイエンス&オリンパス)

循環動態測定システム (日本光電)

機能生物学講座

倒立型蛍光顕微鏡・画像解析システム

OLYMPUS IX71 (倒立型蛍光顕微鏡)

RETIGA Exi Fast Cooled Mono (高感度冷却デジタル

CCDカメラ)

DP71 (顕微鏡デジタルカメラ)

MetaMorph Ver. 6.3r1 (画像解析ソフト)

落射蛍光システム

OLYMPUS BX51 (正立型蛍光顕微鏡)

DP70 (顕微鏡デジタルカメラ)

生理化学講座

インキュベーションイメージングシステム (OLYMPUS;
LCV100-C-SP)

エルトリエーション遠心分離システム (Avanti
HP-26XP/E; BECKMAN)

分子生物学講座

DNAシンセサイザー (POLYGEN)

マルチラベルプレートリーダー (BERTHOLD, Mithras
LB940-LF)

蛍光顕微鏡 (KEYENCE, BZ-8000)

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

γリアクター (四国計測工業株式会社、SMW-087)

衛生薬学講座

全自動細胞解析装置 (Cytomics FC500)

生物物理学講座

学習行動実験評価システム (瞬目反射, 協調運動)

筋電位測定装置 (AB-611J)

電気刺激発生装置 (MASTER-8cp)

聴性脳幹反応ABR測定装置

ローターロッド (47600)

トレッドミル (LE8708)

行動・神経活動同時記録システム (空間学習)

ビデオ上方行動解析システム (F-TopScan-HSET)

赤外線ハイスピード撮影録画システム

生体電位2chテレメトリー

16ch×2 マルチシングルユニットシステム

病態生理学講座

多光子共焦点レーザー顕微鏡 (Olympus FV-1000)

共焦点レーザー顕微鏡 (Carl Zeiss LSM-510)

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

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)

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
322,412 冊 ¹⁾ (11,375) (視聴覚資料: 918)	和雑誌: 312 洋雑誌: 100

1) 2012年3月31日現在 登録数

職員数

(2012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
23	11	5	18・2	1	60	1	61

客員教授	特任教授	特任准教授	非常勤職員等
3	1	1	20

学生数

(2012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	
									薬科学専攻		創薬科学専攻				薬学専攻	
									修士課程		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	1年	2年	3年	計	1年	計
定員	90	110	110	130	130	130	740	定員	8	8	—	4	4	24	6	6
現員	59	59	63	102	84	92	476	現員	2	2	—	2	0	6	6 (香川薬1)	1

学部学生の定員・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

(2012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	¥2,100,000	¥630,000
基盤研究(S)	1	¥2,000,000	¥600,000
基盤研究(A)	1	¥800,000	¥240,000
基盤研究(B)	1	¥3,600,000	¥1,080,000
基盤研究(C)	18	¥21,900,000	¥6,570,000
挑戦的萌芽研究	2	¥1,900,000	¥570,000
若手研究(B)	3	¥3,600,000	¥1,080,000
計	27	¥35,900,000	¥10,770,000

ひらめき☆ときめきサイエンス

1	¥449,000
---	----------

●厚生労働省

科学研究費補助金

件数	直接経費
3	¥5,200,000

●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
12	¥66,509,232	¥9,490,768
2	¥1,270,000	¥30,000

	件数	直接経費	間接経費
計	45	¥109,328,232	¥20,290,768
総計		¥129,619,000	

II. 各講座の教育・研究概況



医療薬学講座

Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics

教員

教授 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：徳島文理大学香川薬学部准教授

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 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

教育の概要

担当科目：医薬品安全性学（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。講義は、後期週1回15コマ行った。

担当科目：臨床薬剤学（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15コマ行った。

担当科目：薬学概論（二宮）

薬学概論（1.5単位）では、早期体験学習として90分×3コマを担当し、病院内で医療業務を行っている職種の紹介と病院薬剤師の業務と他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：医療薬学特論（二宮、飯原）

医療薬学特論（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：医薬品情報学（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（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（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

医療薬学講座

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（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（横田）

医薬品・医療ビジネス(1単位)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（横田）

医療社会薬学コミュニケーション学(1単位)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：事前実習（二宮、飯原、横田、中妻）

事前実習（12.5単位）では、薬剤師として必要な調剤をはじめとする一連の技能・態度の習得を目標としており、本年は、次年度に病院・薬局実務実習を予定している102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月末）に講義、演習を中心とした内容を、後期（9月～10月および12月上旬）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などを実施した。また、みなしの実務家教員、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5名と模擬患者として香川大学SP研究会および香川キャンパス事務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、学生が自主的に練習できるように1,2校時も実習室を開放し、医療薬学講座スタッフ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が、実務実習開始までの約4ヶ月に時間があることから、習熟度の低下を防ぐために再度練習場を検討する。

担当科目：病院・薬局実務実習（二宮、飯原、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。2012年度は86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25施設、薬局56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。2012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、外部講師を招いての社会人としてのマナーの研修や、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。

担当科目：アドバンスト教育臨床薬学コース実務実習（二宮、飯原）

アドバンスト教育臨床薬学コース実務実習（1.5単位）では、2012年12月3日～17日にかけて、薬学科5年生18名が香川大学医学部総合診療部（千田彰一教授）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、分子標的薬セツキシマブの効果と遺伝子型変異、漢方薬大建中湯の下部消化管異常に対する効果、新規経皮吸収型がん疼痛治療薬フェンタニルについて解説が行われた。結腸がん患者のオキサリプラチン治療薬に関連した末梢神経障害、食道がんの放射線化学療法中に発現した放射線肺臓炎、消化管出血による貧血・低アルブミン血症など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。

その他の担当科目：特別実習（二宮、飯原、中妻）、総合薬学演習（二宮、飯原）、卒業実習（二宮、飯原）

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、有効性や安全性に対して個人差の大きい薬物の使用方法を確立して医薬品の適正使用に貢献したいと考えている。

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る。しかし、長期にわたり kaempferol に曝されると MRPs の基質となる doxorubicin(DXR)の抗悪性腫瘍効果 (IC₅₀) は、有意な変化は認められず、cisplatin(CDDP)においては、むしろ減弱することが確認された。このことから、kaempferol による抗悪性腫瘍効果への影響は、MRPs 以外の関与も考えられた。抗悪性腫瘍薬の多くは glutathione-S-transferase (GST)によって抱合代謝を受けることから、GST の活性が関与していることが考えられた。そこで、GST-pi の発現量および活性を測定したところ、GST の発現量、活性共に増加しており、kaempferol の長期暴露は、細胞内におけるグルタチオン抱合による薬物代謝が促進されることが示唆された。(第129回日本薬学会発表)

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 CYP3A4 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なことがわかった。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。

3. 薬物療法に対する患者の受けとめ方と医療者のあり方に関する研究（飯原）

3-1 研究の達成目標、その意義と背景：医薬品は人の体内で作用する。ところが、その医薬品の投与を受け入れるか否かは、患者個人が医療者との関わりの中で決定している。患者は薬を飲み忘れ、薬の量を調節している。また、薬に関する疑問や自身の体の異変を医療者に十分に語れずにいる。こ

のように薬物療法の実態は、しばしば医療者の思い描くものとは異なっており、この薬物療法の実態と医療者が描く治療像との乖離が個人の薬物療法の効果や安全性を大きく左右している。実際、慢性疾患で服薬している患者のほぼ半数が指示通りに服薬しておらず、治療効果を阻害し医療費を浪費している。患者と医療者との相互理解に基づく薬物療法の実現に向けて、様々な背景をもつ患者において薬物療法に対する考え方、受け止め方を解析している。

3-2 成果の概要: これまでに、日本人慢性疾患患者の服薬ノンコンプライアンスには、人口学的因子よりも患者ビリーフがより強く関連していること、意図的な自己判断による服薬調節には、医療者との関係や処方に対する不満が強く関連していることを見出した。他方、がん患者を対象とした研究では、死と直面しているがん患者では治療の継続を願うあまり抗がん剤の副作用を辛抱しているケースの存在を明らかにした。これら日本人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。このスケールは、自己判断で服薬調節する患者や副作用を辛抱している患者のスクリーニングに活用できる。

4. 香川医薬連携情報共有システム K-CHOPS/PPISS の開発と実証 (飯原、桐野)

4-1 研究の達成目標、その意義と背景: 平成 20~22 年度文部科学省・戦略的大学連携支援プログラム「高度な医療人養成のための地域連携型総合医療教育研究コンソーシアム」の中で、病院と保険薬局とを連携する IT システム (K-CHOPS) を開発した。これは、病院から保険薬局には、処方情報、病名、検査情報を送信し、薬局から病院には処方変更内容、後発医薬品名、薬剤師コメントをフィードバックするシステムで、実証事業を香川県下の大学病院と 40 薬局とで実施した。平成 23~24 年度は総務省・健康情報活用基盤構築事業「処方情報の電子化・医薬連携実証事業」において、上記の医薬連携に加え、電子お薬手帳・電子患者ダイアリーの機能を付加したシステム (K-CHOPS/PPISS) を構築し、実証事業を香川県下の 3 病院と 43 薬局とで実施した。平成 24 年度はかがわ医療福祉総合特区事業として、K-CHOPS/PPISS) を香川のへき地地区 (多和、美合、造田) に拡大して実証事業を行っている。

外部誌上発表

* 2008 年以降 2012 年まで

[原著論文]

2012

1. 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. 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.
2. 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. 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
2. Naomi Iihara, Kiyoko 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.
3. 飯原なおみ, 桐野豊, 原量宏, 横井英人, 上野哲夫, 原田頭徳, 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ットワークシステムの開発. 医療情報学, 30(4): 225-231.
4. 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

2009

1. 篠原尚樹、河添仁、田中裕章、二宮昌樹、福岡憲泰、芳地一(2009) 「精神科病棟における薬剤師の役割 医師・看護師への認識調査の前後比較による検証と再評価」日病薬誌, 45(4):511-514.
2. 山口佳津騎、河添仁、井上達也、田中裕章、加地雅人、二宮昌樹、福岡憲泰、芳地一(2009) 「イトコナゾール内服液がシクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響」日病薬誌, 45(11): 1494-1496.

2008

1. Iihara N., Kurosaki Y., Miyoshi C., Takabatake K., and Morita S. (2008). Changes in attitudes among Japanese patients after Pharmacist Law revision. Pharmacy World & Science 30, 258-264.
2. Iihara N., Kurosaki Y., Miyoshi C., Takabatake K., Morita S., and Hori K. (2008). Comparison of individual perceptions of medication costs and benefits between intentional and unintentional medication non-adherence among Japanese patients. Patient Educ Couns 70, 292-299.
3. Iihara N., Kurosaki Y., Takada M., and Morita S. (2008). Risk of hypoglycemia associated with thyroid agents is increased in patients with liver impairment. Int J Clin Pharmacol Ther 46, 1-13..
4. 河添仁、滝口祥令、井上達也、山口佳津騎、田中裕章、加地雅人、辻繁子、二宮昌樹、福岡憲泰、大西宏明、石田俊彦、芳地一。(2008). 「同種造血幹細胞移植患者



における多剤耐性緑膿菌による感染症治療」
YAKUGAKU ZASSHI, 128(4):657-661

- Shigenao Ishikawa, Tomoki Inaba, Motowo Mizuno, Hiroyuki Okada, Kenji Kuwaki, Toshiaki Kuzume, Hitomi Yokota, Yasuyo Fukua, Kou Takeda, Hiroshi Nagano, Masaki Wat, Kozo Kawai (2008). Incidence of Serious Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Japan. Acta Med. Okayama, 62: 29~36

[著書・訳書]

- 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
- 二宮昌樹、中妻章、飯原なおみ (2009) 「1章処方せん鑑査」「2章薬袋作成」「3章疑義照会」(高田充隆ら編「薬剤師の技能 理論まるごと実践へ」)京都廣川書店, pp.1-38
- 飯原なおみ (2009) 「第2章 EBM」(高田充隆、飯原なおみ、小竹武「薬剤疫学への招き 医薬品の開発と適正使用をめざして」)京都廣川書店, pp.187-243
- 木尾哲朗, 富澤崇, 井上京子, 岡島千佳, 佐々木圭子, 村上美穂, 飯原なおみ (2008)。「模擬患者を活用した医療コミュニケーション教育におけるシナリオ開発プロセス」新しい医学教育の流れ '08 冬, 三恵社, pp. 71-74
- 中妻章(2008)。「ファルマシアトピックス:フラボノイドは糖尿病を防げるか?」ファルマシア,44(11): 1104-1105

[邦文総説・解説等]

- 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-講演録, 137-143.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 県薬だより-情報とくしま- 68:9-10.

口頭発表・学会発表

*2012年のみ

- 飯原なおみ (2012) 医療現場へ還元できる科学的な製造販売後調査. 第2回レギュラトリーサイエンス学会学術大会. 9月、東京 (オーガナイザー)
- Naomi Iihara (2012) A Community Electronic Prescription System Connecting Physicians, Pharmacists, and Patients. The 4th Joint Symposium between Chiang Mai University and Kagawa University. September, Takamatsu.
- 飯原なおみ (2012) ITと在宅医療-情報と人をつなぐネットワーク. 日本医療薬学会第47回公開シンポジウム. 8月、香川
- 飯原なおみ (2012) 地域チームスタッフで見守る、副作用「気づき」から「確定」までの情報の活用-香川医薬連携情報共有システム (K-CHOPS) の開発から-. 日本製薬

- 医学会. 5月、神戸
- 西尾貴之, 村上直, 飯原なおみ, 松岡栄徳, 亀井勝彦, 香川雅俊, 合田哲子, 六車浩史, 坂井加奈, 安西英明(2012) 意図的服薬調整に関連した患者の不满 日本薬学会第132年会. 3月、札幌
- 村上直, 西尾貴之, 飯原なおみ, 大蔵雅夫, 神崎久美子, 磯部芳江, 鈴木聖, 水川奈己, 芳地一(2012) 患者の不满における年齢による違い 日本薬学会第132年会. 3月、札幌
- 中妻章, 田元彩子, 遠山愛美, 高橋佑慈, 二宮昌樹 (2012) カテキンによるコレステロール吸収への影響 日本薬学会第132年会. 3月、札幌

社会貢献

- 二宮: 香川県病院薬剤師会オブザーバー 2010年4月~現在
香川県保健医療大学非常勤講師「薬理学」講義 2012年9月~2013年3月
KKR高松病院治験審査委員会委員 2012年4~2013年3月
飯原: 香川県血液疾患チーム医療研究会 世話人
総務省・健康情報活用基盤構築事業「処方情報の電子化・医薬連携実証事業」普及促進委員会委員長
E-ラーニング「副作用診断教育プログラム」講師
かがわ長寿大学講師、香川大学医学部看護学科「薬剤療養学」講師、徳島新聞サンデーカレッジ講師
横田: 大川地区医師会附属準看護学院非常勤講師 「薬理学」講義
E-ラーニング「副作用診断教育プログラム」講師
三木町教育委員会生涯学習課「第5回 三木町こどもまつり」 薬剤師体験コーナー 2012年1月22日
日本化学会中国四国支部主催「おもしろワクワクサイエンス展2012」 薬剤師体験コーナー2012年8月25日
さぬき市子ども会育成連絡協議会「さぬきつ子ふえすていばる」 薬剤師体験コーナー 2012年9月1日
四国厚生支局保険指導薬剤師
中妻: 大川地区医師会附属準看護学院非常勤講師 「薬理学」講義
E-ラーニング「副作用診断教育プログラム」講師
三木町教育委員会生涯学習課「第5回 三木町こどもまつり」 薬剤師体験コーナー 2012年1月22日
日本化学会中国四国支部主催「おもしろワクワクサイエンス展2012」 薬剤師体験コーナー2012年8月25日
さぬき市子ども会育成連絡協議会「さぬきつ子ふえすていばる」 薬剤師体験コーナー 2012年9月1日

管理・運営に係ること

二宮：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、
生涯学習委員会委員、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1～5回オープンキャンパス 体験実習担当

飯原：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

横田：OSCE 委員会(委員長)、香川薬学部動物実験委員会、
広報委員会

第1～5回オープンキャンパス 体験実習担当

中妻：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1～5回オープンキャンパス 体験実習担当

その他、新聞報道等

2012年3月 「医療情報を遠隔地に」毎日新聞 香川版

2012年7月25日 「処方情報の電子化・医薬連携事業－
ホスピタルショウ12」デジタルオンライン

2012年10月 「ファイザヘルスリサーチ研究助成報告－
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」ヘルスリサーチニュース vol60



生薬・天然物化学講座

Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry

教員

- 教授 関田節子 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：1966年3月昭和薬科大学卒業。薬学博士（東京大学）
 前職：国立医薬品食品衛生研究所・筑波及び和歌山薬用植物栽培試験場 場長
- 准教授 代田 修 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：1994年3月東京薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻博士後期課程修了。博士（薬学）
 前職：国立医薬品食品衛生研究所生薬部主任研究官
- 助教 岡田 岳人 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2005年3月千葉大学大学院医学薬学府博士課程修了。博士（薬学）
- 助教 安元（森）加奈未 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2008年9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（関田、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】植物に由来する薬用資源
- 【4】植物の形態：細胞
- 【5】植物の形態：組織
- 【6】植物の形態：器官
- 【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】光合成
- 【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】薬用資源の利用：農薬等

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とともに、これらの資源の保存・保護の意味を学び、薬用資源の問題点と将来性を考える。また、遺伝子技術の発展に基づく植物バイオテクノロジーの基礎と応用を学ぶ。本講義は、生薬学、天然物化学の基礎となる。

2) 目的達成状況

講義の始めに行った前回の復習試験をもとに評価すると目標は達成できている。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

講義の始めに、前回講義のミニテストを行い復習を促した。天然医薬品の具体例を示すために、講義時間の60分を薬用植物園観察にあてて基本的な薬用植物の理解を図った。理解を深めるために冊子体の補助資料を作成した。

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）

5) その他

各地で起こる有毒植物による事故のいくつかは、自然に触れる機会が減少していること、世代間でのつながりが希薄になったことに由来している。薬剤師は、地域に根ざした科学者として天然薬用資源の有用性、有害性、それを取り巻く世界の情勢の理解が必要であることを認識するために、これらを重点に講義を行った。

担当科目：生薬学（関田）

- 【1】生薬とは。生薬の歴史
- 【2】生薬の含有成分概説
- 【3】生薬の使用部位別概説
- 【4】被子植物（双子葉・合弁花）由来生薬1
- 【5】被子植物（双子葉・合弁花）由来生薬2
- 【6】被子植物（双子葉・離弁花）由来生薬1
- 【7】被子植物（双子葉・離弁花）由来生薬2
- 【8】単子葉植物由来生薬
- 【9】裸子植物由来生薬
- 【10】シダ植物、藻類生薬、菌類由来生薬
- 【11】動物生薬、鉱物生薬
- 【12】生薬成分の代謝、薬効、副作用
- 【13】生薬の生産と流通
- 【14】生薬の品質評価
- 【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

植物、鉱物等の天然資源は人類の誕生以前から薬物として利用され、現代に至る間の長い歴史を経て形が整い生薬として医療に貢献している。天然資源を医薬品（生薬）として用いるにはその本質を理解し、品質を確保することが重要である。本講義は生薬の基原動植物、含有成分、生物活性、流通経路等について学び、薬剤師、研究者として必要な基礎的知識を習得することを目標としている。

2) 目的達成状況

目標は達成できた。医療現場で用いられている生薬およびシーズとなっている天然物について講義した。特に、CBT、国家試験に出題される生薬について繰り返し理解を促した。

生薬・天然物化学講座

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

代表的な生薬の原形生薬を講義時間に展示した。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が明らかになり、実物の展示に加えてパワーポイントを活用し、そのプリントを配布した。

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)

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】脂肪酸とポリケチド(1)
- 【6】脂肪酸とポリケチド(2)
- 【7】芳香族化合物(1)
- 【8】芳香族化合物(2)
- 【9】テルペノイドとステロイド(1)
- 【10】テルペノイドとステロイド(2)
- 【11】テルペノイドとステロイド(3)
- 【12】アルカロイドおよびその他の含窒素化合物(1)
- 【13】アルカロイドおよびその他の含窒素化合物(2)
- 【14】アルカロイドおよびその他の含窒素化合物(3)
- 【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。

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2回の補講を行った。

担当科目：東洋医学概論(関田)

- 【1】東洋医学
- 【2】中国医学
- 【3】漢方医学
- 【4】漢方の治療体系、「証」について

【5】病態と治療(1)「気・血・水」について

【6】病態と治療(2)「陰陽、虚实」について

【7】病態と治療(3)「寒熱、表裏」について

【8】漢方の診察法、薬物学

【9】疾患別漢方処方1

【10】疾患別漢方処方2

【11】疾患別漢方処方3

【12】漢方処方の成り立ちと配合生薬の特性1

【13】漢方処方の成り立ちと配合生薬の特性2

【14】漢方薬の副作用、使用上の注意

【15】漢方・生薬製剤の製造管理及び品質管理規則

1) 教育達成目標とその妥当性

東洋医学、特に現代の医療の現場で広く用いられている漢方医学・漢方処方について基礎的理解を得るために、歴史、診断・治療、方剤学、疾患と漢方処方、薬効評価、使用上の注意等を解説している。漢方方剤の適用に関しては「証」を正しく認識することが必須とされており、本講義では薬剤師として必要な漢方医学知識を修得することを目標としている。

2) 目的達成状況

講義終了時に復習試験を実施し、要点の理解を促した結果、目標はほぼ達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

現在の医療現場に即した講義を組み立て、ビデオ等を用いて理解を促した。国家試験の出題分野が変化しつつあるので、今後は、より具体的な講義内容を加える。

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)。

3) その他

東洋医学を実践するには、深度の高い学識と数多くの経験が必須である。医師と薬剤師が共に学ぶ場が各地域に設けられている。医師や患者から求められる東洋医薬の選択に、確実に応えられる薬剤師教育を目指している。

担当科目：薬学実習 1A 実習(関田、代田、岡田、安元(森))

- 【1】器具配付点検、直前講義、注意
- 【2】外部形態の観察・粉末生薬の鏡検1
- 【3】外部形態の観察・粉末生薬の鏡検2
- 【4】生薬の確認試験1
- 【5】生薬の確認試験2
- 【6】生薬から指標成分の分離精製1
- 【7】生薬から指標成分の分離精製2
- 【8】生薬の純度試験、成分定量
- 【9】定量解析、精油定量、薬草園A
- 【10】繁用漢方薬の体験1、薬草園B
- 【11】繁用漢方薬の体験2、薬草園C
- 【12】生薬未知検体の鑑別1
- 【13】生薬未知検体の鑑別2
- 【14】器具点検回収
- 【15】まとめ

1) 教育達成目標とその妥当性



医薬品漢方薬（漢方処方）を実際に体験学習し、それらを構成する生薬の外部形態、内部形態を観察して生薬鑑定の基礎を養うと共に、日本薬局方収載生薬の確認試験、純度試験、定量試験の意義を学び技術を習得する。また、生薬に含まれる化学成分の分離・精製を通じてクロマトグラフの原理、手法を理解し、さらに、生薬未知検体について構成生薬の鑑別も行っている。この実習を通して、日本薬局方の生薬関連部分を理解すると共に、漢方薬、生薬学及び天然物化学について理解を広めることを目標としている。

2) 目的達成状況

目標は達成できた。生薬未知検体は各学生に異なる漢方処方の構成生薬を配布するもので、個人の習熟度を見極めることができる。作業計画の立案に個人差があったが全員が鑑別力を修得していた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

実習所に加えて、実習項目、生薬に詳細な資料を作成し理解を促し、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。顕微鏡操作は機器メーカーの協力により詳細な資料、実技指導を行った。

4) 教えるために使った時間

4週間、週4日、1日3コマ。半期45コマ（2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。

担当科目：天然物化学特論（関田、代田）

- 【1】天然資源と生物多様性条約
- 【2】生物多様性条約と医薬品開発
- 【3】生物多様性条約をめぐる世界の動向
- 【4】天然化合物の多様性
- 【5】多様性と遺伝子（1）
- 【6】多様性と遺伝子（2）
- 【7】多様性と生合成（1）
- 【8】多様性と生合成（2）
- 【9】多様性と生合成（3）
- 【10】多様性と生合成（4）
- 【11】多様性と生合成（5）
- 【12】天然資源の利用
- 【13】天然資源と医療（1）
- 【14】天然資源と医療（2）
- 【15】天然資源と医療（3）

1) 教育達成目標とその妥当性

医薬品に用いられる天然資源の特徴は、生理活性を示す含有成分の多様性にある。この多様性は遺伝子に支配され、規律性のある生合成経路に従って生み出される。本講義では、薬の開発と生物多様性条約、多様性に関わる遺伝子と生合成、また、多様性を利用した医療への貢献について学ぶ。

2) 目的達成状況

ほぼ達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

英文または和文の資料をもとに講義を行っているが、植物観察会への参加を義務づけることにより、紙の上での知識に偏らずフィールドワークによる知識習得も行えるようにした。

4) 教えるために使った時間

週1コマ。半期15コマ（2単位）。

研究の概要

1. 「生薬・天然物からのAD治療薬の探索」（関田、代田、岡田、安元（森））

アルツハイマー病の中核症状は、記憶障害と見当識障害、失語、実行機能障害、また、周辺症状は、興奮、妄想、気分障害や不安などの症状である。本疾患の原因は未だ不明で、神経伝達物質であるアセチルコリン量の低下、脳に現れるβ-アミロイドの沈着、Tauタンパク質の異常凝集、凝集したTauタンパク質が重合し形成される神経原線維の関与が観察されている。これらの知見に加え更なる原因究明が続けられているが、現在治療薬として認められているのは、アセチルコリンを分解するコリンエステラーゼ阻害薬（ChEI）である。ChEIは、根本的治療とはならないものの初期から中期の記憶障害、見当識障害を軽減しようと考えられている。国内で認められているドネペジル塩酸塩の他に海外ではヒガンバナ科植物の成分であるガラントミンが中核症状及び周辺症状をも改善する治療薬として認められている。天然由来のChEI活性を有する化合物は他にもマメ科植物の成分であるフィズスチグミンがあり、この化合物を基にネオスチグミン、ピリドスチグミン等の合成薬が開発されている。

近年、漢方薬による治療も試みられていて、加味温胆湯が神経細胞の初代培養を用いた実験でChAT mRNA量を増加させること、老齡ラットや脳破壊ラットに経口投与すると低下した記憶保持能力を改善し、脳内のNGF mRNAやBDNF mRNAの発現を増加、さらにcAMP-PKA経路を活性化することにより初期応答遺伝子を誘導し、その結果としてNGF、BDNF、ChATを誘導することが実証されている。AD患者を対象とした臨床検査においても症状の改善が確認されている。また、臨床的に認知症の周辺症状や統合失調症に対する効果が認められている抑肝散はドーパミンD2受容体やセロトニン受容体等複数ヶ所に作用を及ぼしていると考えられていて、in vitroでは低酸素ストレスを与えたAD細胞の細胞死を濃度依存的に抑制することが明らかとなっている。

そこで、トランスジェニックADモデルマウスやAD関連神経細胞を用いてChAT mRNA、過リン酸化tauタンパク分解酵素及びそのmRNA、tauタンパクリン酸化酵素阻害活性を測定する系を組み立て、それらに作用する天然薬物及び漢方薬から治療薬を探索する。天然薬物及び漢方薬はChA、セロトニン、DOPA、MAO等に関与する成分、エストロゲン様活性物質等ADに関連する複数の成分を含有しているためADの諸症状に関与する複数の活性物質を包括的に評価できると共に個々の活性を発現する化合物の同定・発見も可能と考えられる。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。

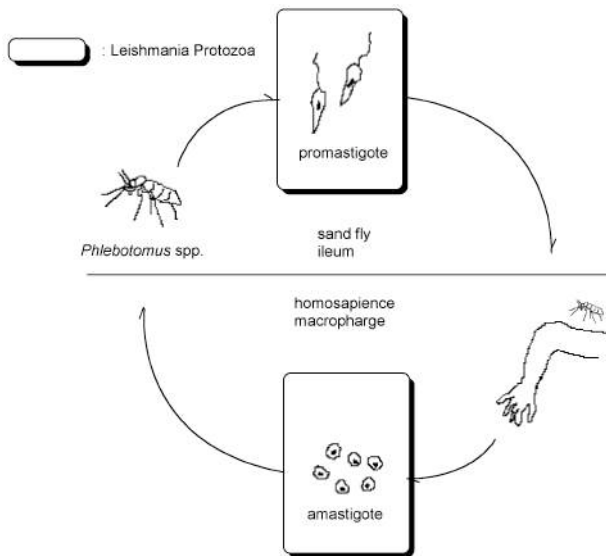
これらの構造についてNMRなどの各種スペクトルを解析し、これらのうち1種が新規化合物である事を明らかにした。

また、マイクロアレイを用いてトランスジェニック AD モデルマウスのトランスクリプトーム解析を行い、AD の発症や進行に関与する遺伝子の探索を行っている。更には、複数の化学分析機器を用いたメタボローム解析、多変量解析やデータベース作成を主体としたインフォマティクスによる AD 治療薬の探索も進めている。

外部資金導入実績

平成 20 年度私立大学区戦略的研究基盤形成支援事業「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：研究代表者：小西史朗」（分担研究）

2. 「天然薬物からのリーシュマニア症治療リード化合物



リーシュマニア原虫のライフサイクル

の探索と作用メカニズムの解明」（関田、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 2012 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り、2 種の活性成分のを見出し、単離構造決定を行っている。

3. 「薬用植物の二次代謝産物生合成に関する分子生物学的・生化学的研究」（岡田、関田）

天然薬用資源は、医薬品・サプリメント等の原料として世界的に使用されている。その一方で、温暖化、砂漠化等の影響による資源の枯渇が憂慮されている。これら有限な天然薬用資源の有効利用を未来に亘って持続していくために、バイオテクノロジーを駆使した薬用植物の栽培や細胞・組織培養、および天然薬用成分の効率的生産を目的とした研究が学際的に行なわれている。こうした研究遂行のためには、目的とする代謝物の生合成経路が分子生物学的・生化学的に分子レベルで明らかにされていることが重要である。特に、生合成の反応を触媒する酵素および転写因子等をコードする遺伝子のクローニングと機能解析に関する研究はその基盤となる。植物においてはフラボノイド、テルペノイド、アルカロイド等の二次代謝産物の生合成が分子レベルで解明されつつある一方、依然として未解明な生合成反応段階あるいは断片的な理解に留まっている生合成系もまた数多く残されている。こうした生合成経路を分子生物学的・生化学的に解明するために、私たちのグループでは生薬マオウ(「麻黄」)の含有するエフェドリン系アルカロイドの生合成や、その他複数の生合成経路に焦点を当て、各生合成に関与する遺伝子のクローニングと機能解析を行っている。この研究結果を基に、組換えタンパク質酵素を用いた *in vitro* 合成による天然化合物の新規効率的生産系の構築や、メタボリックエンジニアリングを駆使したより有用な植物の作出を目指している。

4. 「生薬・薬用植物および漢方薬のメタボロミクス」（岡田）

メタボロミクスとは、生体内の代謝物の包括的解析を目的とした研究であり、代謝活動を広範囲に、そして動的に理解することに極めて有効なアプローチであることが明らかとなってきた。現在、現在、生薬・薬用植物および漢方薬を対象としたメタボローム(=生体内の代謝物の総体)解析を行っている。代謝物分析は LC/MS、TOF-MS 等の複数の分析機器を用いて行い、研究対象に適した分析方法を使い分けている。更に、コンピューターを用いた分析データの変量解析による代謝物フィンガープリンティングやマーカー代謝物の探索を行っている。得られた研究結果は、薬用に優れた植物種・品種の選抜や鑑定、更には、生薬・漢方薬の含有する多様な成分とその薬効との関係解明へと応用する。



5. 「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目指している。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。

外部資金導入実績

平成23年度厚生労働科学研究費補助金

6. 「ミャンマー産オウレンの現地調査および成分分析」(関田、代田)

名古屋で行われたCOP10において資源保存の重要性が認識されたように、現在、生物多様性が地球的に重要なテーマとなっている。薬用資源については、中国、東南アジア、南米等の生薬供給国における工業化、観光地開発による野生薬用植物生育地の破壊が進行し、薬用植物栽培者及び採取者の減少が著しい。一方で、世界的に生薬需要は高まっており、生薬の安定供給及び持続的品質保持が憂慮されている。このような背景のもと、薬用資源の保存・持続的保持のために栽培復興が必要となっており、そのための原種探索が急務となっている。

「黄連」は漢方処方のみならずベルベリン製剤としても重要な生薬であるが、使用量の多さにも関わらず国内ではオウレンの生産量は激変している。丹波地方でのセリバオウレンの生産地はほとんど見られなくなった。国内産減少は安価な中国産生薬によるが、近年、中国での生産生薬の輸出制限により、麻黄、甘草をはじめとする生薬の確保が懸念されている。そこでこのような状況に対応すべく、栽培原種の探索のためにミャンマーの山岳地帯に入り、基原種の一つであるビルマ

オウレン(*Coptis teeta* Wall.)を採集し、中国産および日本産「黄連」との品質の定性的、定量的比較を検討することとした。

今回調査したビルマオウレン自生地は、ミャンマー最北部カチン州プタオ郡のインド国境となっているMt. Phon Kanにある。採集した植物体は、腊葉標本および植物体として持ち帰った。ビルマオウレンは、その葉がキクバオウレン(1回3出複葉)ともセリバオウレン(2回3出複葉)とも異なり、特徴的な形状(1回3出複葉で小葉2つが更に二股分裂)をしていた。TLCによる成分の比較では、ベルベリンのスポットが分析したどのサンプルにも確認することができた。しかし、いろいろと条件を変えてもコブチシンとパルマチンのスポットが同じ位置に現れ、分離することができなかった。また、これら以外に1つ若しくは2つのスポットが確認できた。HPLCによる簡易定量では、全てのサンプルともにベルベリンの含量は概ね5%以上であり、これは局方で示されている4.2%以上という基準を満たしていた。また、ベルベリン、コブチシン、パルマチンの他にも1つ若しくは2つのピークが現れ、これはTLCのデータと良い一致を示していた。今後、未同定の成分については、LC-MSなどからの情報により解明していく予定である。

7. 「薬用植物の成分と知識の普及に関する研究」(安元、関田)

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を対象に薬用植物講演会・観察会を開催した。

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、11月27日薬用植物観察会(紫雲山ハイキングコース)(参加者およそ70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、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110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、7月12日薬用植物観察会(屋島山頂)。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、6月8日薬用植物観察会(香川県立公測森林公園)。(参加者およそ100名)

外部資金導入実績

平成24年度特色ある教育研究(24社会3)。

[原著論文]

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. Mochamad Afendi, F., Okada, T., Yamazaki, M., Hirai-Morita, A., Nakamura, Y., Nakamura, K., Ikeda, S., Takahashi, H., Alaturf-Ul-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, e1.
8. 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, e42546
9. 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, Fumiyouki Kiuchi, Setsuko Sekita, Hidekazu Ikezaki, Masayuki Mikage, Nobuo Kawahara, Yukihiko 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 dioxaporphine 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.
9. 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, 89-94.

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., 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.
6. Komoto, N., Ichikawa, M., Ohta, S., Nakano, D., Nishihama, T., Ushijima, M., Koda, 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 -hydroxy-longilactone, 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.

2009

1. Okada, T., Nakamura, Y., Kanaya, S., Takano, A., Malla, K.J., Nakane, T., Kitayama, M., and Sekita, S. (2009). Metabolome analysis of *Ephedra* plants with different



- contents of ephedrine alkaloids by using UPLC-Q-TOF-MS. *Planta Med* 75(12), 1356-1362.
- Ichikawa, M., Ohta, S., Komoto, N., Ushijima, M., Kodera, Y., Hayama, M., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2009). Simultaneous determination of seven saponins in the roots of *Codonopsis lanceolata* by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Nat Med* 63, 52-57.
 - Matsushima, Y., Shirota, O., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., and Eguchi, F. (2009). Effects of *Psilocybe argentipes* on marble-burying behavior in mice. *Biosci, Biotechnol, Biochem* 73, 1866-1868.
 - Oshimi, S., Deguchi, J., Hirasawa, Y., Ekasari, W., Widyawaruyanti, A., Wahyuni, T.S., Zaini, N.C., Shirota, O., and Morita, H. (2009). Cassiarins C-E, Antiplasmodial Alkaloids from the Flowers of *Cassia siamea*. *J Nat Prod* 72, 1899-1901.
 - Suzuki, A., Shirota, O., Mori, K., Sekita, S., Fuchino, H., Takano, A., and Kuroyanagi, M. (2009). Leishmanicidal active constituents from Nepalese medicinal plant Tulsi (*Ocimum sanctum* L.). *Chem Pharm Bull* 57, 245-251.
- 2008**
- Mori, K., Kawano, M., Fuchino, H., Agatsuma, Y., Satake, M., Kusumi, T., and Sekita, S. (2008). Antileishmanial compounds from a Myanmar Plant *Cordia fragrantissima*. *J Nat Prod* 71 (1), 18-21.
 - Ushijima, M., Mizuno, I., Ohta, S., Sumihiro, M., Mouri, Y., Ichikawa, M., Hayama, M., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). *Codonopsis lanceolata* ameliorate plasma Testosterone Reduction Induced by Immobilization Stress in Middle-Aged Mice. *Pharmacometrics* 75 (1), 69-75.
 - Fuchino, H., Sekita, S., Mori, K., Kawahara, N., Satake, M., and Kiuch, K. (2008). A New Leishmanicidal Saponin from *Brunfelsia grandiflora*. *Chem Pharm Bull* 56 (1) 93-96
 - Kuroyanagi, M., Ishii, H., Kawahara, N., Sugimoto, H., Yamada, H., Okihara, K., and Shirota, O. (2008). Flavonoid glycosides and limonoids from *Citrus molasses*. *J Nat Med* 62 (1), 107-111.
 - Morita, H., Hirasawa, Y., Muto, A., Yoshida, T., Sekita, S., and Shirota, O. (2008). Antimitotic quinoid triterpenes from *Maytenus chuchuhuasca*. *Bioorg Med Chem Lett* 18 (3), 1050-1052.
 - Ushijima, M., Komoto, N., Sugizono, Y., Mizuno, I., Sumihiro, M., Ichikawa, M., Hayama, M., Kawahara, N., Nakane, T., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). Triterpene glycosides from the roots of *Codonopsis lanceolata*. *Chem Pharm Bull* 56 (3), 308-314.
 - Ichikawa, M., Ohta, S., Komoto, N., Ushijima, M., Kodera, Y., Hayama, M., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). Rapid identification of triterpenoid saponins in the roots of *Codonopsis lanceolata* by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Nat Med* 62 (4), 423-429.
 - Gao, H.-Y., Wu, L.-J., Nakane, T., Shirota, O., and Kuroyanagi, M. (2008). Novel lanostane and rearranged lanostane-type triterpenoids from *Abies sachalinensis*. *Chem Pharm Bull* 56 (4), 554-558.
 - Shirota, O., Nagamatsu, K., Sekita, S., Komoto, N., Kuroyanagi, M., Ichikawa, M., Ohta, S., and Ushijima, M. (2008). Preparative separation of the saponin lancemaside A from *Codonopsis lanceolata* by centrifugal partition chromatography. *Phytochem Anal* 19 (5), 403-410.
 - Gao, H.-Y., Wu, L.-J., Muto, N., Fuchino, H., Nakane, T., Shirota, O., Sano, T., and Kuroyanagi, M. (2008). Beyerane derivatives and a sesquiterpene dimer from Japanese Cypress (*Chamaecyparis obtusa*). *Chem Pharm Bull* 56 (7), 1030-1034.
 - Gao, H.-Y., Wu, L.-J., Nakane, T., Shirota, O., and Kuroyanagi, M. (2008). Rearranged Lanostane Triterpenoids from *Abies sachalinensis* (III). (*Chem Pharm Bull* 56 (9), 1352-1354.
 - Okada, T., Mikage, M., and Sekita, S. (2008). Molecular characterization of the phenylalanine ammonia-lyase from *Ephedra sinica*. *Biol Pharm Bull* 31 (12), 2194-2199.
- [英文総説]**
- 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.
- [著書・訳書]**
- 関田節子 (2012) 分担執筆「Gakken フィールドベスト図鑑 vol.16 日本の有毒植物」 学研教育出版.
 - 関田節子 (2012) 分担執筆「伝統医薬学・生薬学改訂第三版」(編集 御影雅幸, 木村正幸) 南江堂.
 - 関田節子 (2012) 分担執筆「新訂生薬学改訂第二版」(編集 木村孟淳, 田中俊弘, 水上 元) 南江堂.
 - 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.
 - Okada, T., Mochamad Afendi, F., Katoh, A., Hirai, A., and Kanaya, S. (2012). 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-Verlag, Berlin Heidelberg. DOI 10.1007/978-3-642-29974-2_18.
 - 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.
 - 関田節子 (2009) 分担執筆「伝統医薬学・生薬学改訂第二版」(編集 御影雅幸, 木村正幸) 南江堂.
 - 関田節子 (2007) 分担執筆「伝統医薬学・生薬学改訂第三版」(編集 御影雅幸, 木村正幸) 南江堂.
 - 関田節子 (2007) 分担執筆「新訂生薬学」(編集 木村孟淳, 田中俊弘, 水上 元) 南江堂.
 - 代田 修 (2007) 分担執筆「食中毒予防必携」(編集委員長: 渡邊治雄, 副委員長: 米谷民雄, 山本茂貴) 社団法人日本食品衛生協会, pp. 420-430.
 - 代田 修 (2007) 分担執筆「パートナー天然物化学」(編集 海老塚豊, 森田博史) 南江堂.
 - 関田節子, 代田 修 (2007) 分担執筆「最新天然物化学」(編集 奥田拓男) 廣川書店.
 - 関田節子, 代田 修 (2007) 分担執筆「最新生薬学」(編集 奥田拓男) 廣川書店.
 - 代田 修 (2005) 分担執筆「食品衛生検査指針理化学編 2005」(監修 厚生労働省) 社団法人日本食品衛生協会, pp. 712-763.
 - 関田節子 (2005) 分担執筆「食品薬学」(編集 北川 勲) 講談社, pp. 22-33.
 - 関田節子 (2005) 共訳「世界の食用史大百科事典」(監訳 三輪睿太郎) 朝倉書店.
 - 関田節子 (2005) 分担執筆「漢方薬・生薬 薬剤師講座テキスト I, III, IV」 日本薬剤師研修センター.
 - 関田節子, 五百川 仁, 野中潤一 (2004) 共訳「アロマテラピー・精油の中の分子の素顔」(原著者 S. Clarke) じほう社.
 - 関田節子 (2005) 分担執筆「薬用植物・生薬開発の最前線」(監修 佐竹元吉) シーエムシー出版, pp. 64-85, pp. 246-257.

生薬・天然物化学講座

20. 近藤和雄, 佐竹元吉, 関田節子, 田村悦臣, 福島紀子, 松本佳代子 (2004) 「保健機能食品等と医薬品」 共立薬科大学生涯学習センター, pp. 4-19.
 21. 関田節子 (2003) 共同執筆「作ってみよう薬局製剤」(編集 日本薬剤師会) 薬事日報社.
- [邦文総説・解説等]
1. 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
 2. 代田 修 (2009). 「野菜・木の実等による食中毒」 公衆衛生, **73**: 345-349
 3. 関田節子, 代田 修 (2009). 「薬用植物をめぐる3つのアプローチ」 かがやく,
 4. 岡田岳人 (2007). 「薬用植物のメタボリックエンジニアリング: 鍵を握る遺伝子」 *ファルマシア*, **43**: 1225-122.
 5. 関田節子 (2004). 「サプリメントの品質と安全性」 薬局, **55**: 106-109.
 6. 合田幸広, 代田 修, 丸山卓郎 (2003). 「生薬分析」 ぶんせき, 308-314.
 7. 関田節子 (2001). 「生薬の微生物学的試験法」 薬局, **52**: 51-55.

口頭発表・学会発表

*2012年のみ

1. 橋本 惇, 代田 修, 松川哲英, 関田節子, (2012). *Pellaea americana* の成分研究. 日本薬学会第 132 年会, 平成 24 年 3 月 28-31 日, 札幌.
2. Osamu Shirota, Hiromi Nochi, Koichi Tamoto, Setsuko Sekita, Masahiko Sai, Tatsuhiko Ito, (2012) Human osteosarcoma proliferation Inhibitors from Royal jelly. International Congress on Natural Products Research (ICNPR2012), July 28-August 1, 2012, New York City, USA.
3. Madan Kumal Paudel, Osamu Shirota, Setsuko Sekita, Hiroyuki Tanaka, Satoshi Morimoto, (2012). Development of an immunochemical differentiation method for *Salvia divinorum*. International Congress on Natural Products Research (ICNPR2012), July 28-August 1, 2012, New York City, USA.
4. 山本ゆかり, 奥田真歩, Nugroho Alfarius Eko, Wong Chin Piow, 平澤祐介, 金田利夫, 森田博史, Hadi A. Hamid. A., 代田 修, (2012). センダン科 *Walsura chrysogyne* より単離した新規テルペノイド構造研究. 日本生薬学会第 59 回年会, 平成 24 年 9 月 17-18 日, 千葉.
5. ボウデル マタダン, 田中宏幸, 田畑香織, 森元 聡, 代田 修, 関田節子, (2012). 免疫化学的手法によるチャット鑑別法の開発. 日本生薬学会第 59 回年会, 平成 24 年 9 月 17-18 日, 千葉.
6. 大貫 涼, Nuguroho Alfarius Eko, 平澤祐介, 森田博史, 代田 修, Hamid A. Hadi A., (2012). センダン科 *Dysoxylum magnificum* より単離したセスキテルペンの構造および生物活性. 日本生薬学会第 59 回年会, 平成 24 年 9 月 17-18 日, 千葉.
7. 岡田岳人, 金谷重彦, 山崎真巳, 並木隆雄, 斉藤和季. (2012) 漢方処方と「証」の複雑な相関をインフォマティクスによって包括的に解く. シンポジウム「生薬インフォマティクス -データベースとオミックス-」, 日本生薬学会第 59 回年会, 平成 24 年 9 月 17-18 日, 千葉. (招待講演)
8. 岡田岳人, 関田節子, 高橋宏暢, 野路征昭, 兼目裕充, 豊田正夫, 浅川義範 鈴木穰, 菅野 純夫, 金谷重彦, 御影雅幸. (2012) マオウ mRNA の大規模シーケンスによるエフェドリンアルカロイド生合成に関与する酵素遺伝子の探索. 日本生薬学会第 59 回年会, 平成 24 年 9 月 17-18 日, 千葉.
9. 野路征昭, 木岡優里子, 星野佑弥, 兼目裕充, 高橋宏暢, 豊田正夫, 浅川義範, 岡田岳人, 関田節子. (2012) 次世代シーケンサーを用いたサイコサポニン生合成関連遺伝子の探索. 日本生薬学会第 59 回年会, 平成 24 年 9 月 17-18 日, 千葉.
10. 岡田岳人, Farit MOCHAMAD AFENDI, 山崎真巳, 千田かおり, 川合利佳, 南部羽蘭, 並木隆雄, 金谷重彦, 斉藤和季. (2012) 漢方薬のインフォマティクス (1): 多変量解析による漢方薬と「証」の相関解析. 日本薬学会第 132 年会. 平成 24 年 3 月 28-31 日, 札幌. (ハイライト講演)
11. 山崎真巳, 千田かおり, 金美幸, 岡田岳人, 及川彰, 峠隆之, 田中健一, 並木隆雄, 金谷重彦, 斉藤和季. (2012) 漢方薬のインフォマティクス (2) -漢方方剤のメタボロームプロファイルと証-. 日本薬学会第 132 年会. 平成 24 年 3 月 28-31 日, 札幌. (ハイライト講演)
12. 野路征昭, 星野佑弥, 岡田岳人, 高橋宏暢, 兼目裕充, 関田節子, 豊田正夫, 浅川義範. (2012) ミシマサイコにおけるサイコサポニン生合成機構の分子生物学的研究. 日本薬学会第 132 年会. 平成 24 年 3 月 28-31 日, 札幌.
13. 高橋宏暢, 兼目裕充, 野路征昭, 豊田正夫, 浅川義範, 岡田岳人, 関田節子, 田浦太志. (2012) 次世代シーケンサーによる植物トランスクリプトーム解析. 日本薬学会第 132 年会. 平成 24 年 3 月 28-31 日, 札幌.
14. Kanami Mori-Yasumoto, Takenori Kusumi, Setsuko Sekita. Leishmanicidal Activities of Naphthoquinone and Naphthol Derivatives from a Burman (Myanmar) *Diospyros burmanica*, The 7th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Singapore), 2012, 12. (Poster)
15. 紺野勝弘, 数馬恒平, 安藤賢司, Xiaoyu Wang, Marisa Rangel, Marcia R. Franzolin, Benson Lei, Simon M.-Y. Lee, 安元加奈未, 関田節子, 門脇 真, 佐竹元吉, 単独性ハナバチより得られた新規ペプチド成分の構造と生物活性, 第 54 回天然有機化合物討論会 (東京), 2012, 9. (ポスター)
16. 黒柳正典, 代田修, 安元加奈未, 関田節子, 村田美紀, 瀧野裕之, パキスタン産 *Withania coagulans* の抗リーシュマニア活性物質, 第 54 回天然有機化合物討論会 (東京), 2012, 9. (ポスター)

特許

1. 野地裕美, 田元浩一, 代田 修, 関田節子, 齋 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 号.
2. 斉藤和季, 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.
3. 関田節子, 黒柳正典, 安田佳代, 水野郁子, 牛島光保, 葉山 実, 市河 誠, 住廣匡謙 (2006). 「男性更年期障害改善薬」 特許開 第 2006-306889 号.
4. 瀧野裕之, 関田節子, 佐竹元吉 (2006). 「抗原虫剤」 PCT 国際出願 PCT/JP2005/13268, 国際公開番号 WO2006/011394 A1 国際公開日 2006 年 2 月 2 日.
5. 西 豊行, 関田節子, 瀧野裕之 (2005). 「線維化抑制用組成物」 特許開 第 2005-289813 号.
6. 瀧野裕之, 関田節子, 高橋真理衣, 佐竹元吉 (2005). 「抗リーシュマニア剤」 特許開 第 2005-206534 号.
7. 瀧野裕之, 高橋真理衣, 関田節子, 佐竹元吉, 我妻 豊 (2005). 「抗リーシュマニア剤」 特許開 2005-170839 号.
8. 瀧野裕之, 高橋真理衣, 関田節子, 佐竹元吉, 我妻 豊



- (2005). 「抗リーシュマニア剤」特許開 第 2003-082480 号.
9. 瀧野裕之, 高橋真理衣, 関田節子, 佐竹元吉 (2004). 「抗リーシュマニア剤」特許開 第 2004-331545 号.
10. 猪俣慎二, 海塩健一, 小林孝次, 佐竹元吉, 関田節子, 高野昭人 (2003). 「マトリックスメタプロテアーゼ活性阻害剤および皮膚外用剤」特許開 第 2003-201212 号
11. 井原正隆, 高須清誠, 寺内広毅, 関田節子, 高橋真理衣 (2003). 「複素環化合物、特異ローダミン色素とそれらのうちの抗リーシュマニア剤」特許開 第 2003-128454 号.
12. 小林孝次, 海塩健一, 大田正弘, 吉田雄三, 佐竹元吉, 関田節子 (2001). 「セリンプロテアーゼ活性阻害剤および肌荒れ改善用皮膚外用剤」特許開 第 2001-240551 号
13. 佐竹元吉, 関田節子, 瀧野裕之, 高橋真理衣, 小出達夫 (2001). 「セスキテルペノイド化合物及びそれを含む医薬」特許開 第 2001-226369 号.
14. 小林孝次, 海塩健一, 大田正弘, 鈴木裕美子, 佐竹元吉, 関田節子 (2001). 「コラゲナーゼ活性阻害剤」特許開 第 2001-181129 号.
15. 小林孝次, 海塩健一, 大田正弘 太田直美, 佐竹元吉, 関田節子 (2001). 「美白用皮膚外用剤およびメラニン生成抑制剤」特許開 第 2001-172162 号.
16. 小林孝次, 海塩健一, 大田正弘, 猪俣慎二, 佐竹元吉, 関田節子 (2001). 「ゼラチナーゼ活性阻害剤および抗老化用皮膚外用剤」特許開 第 2001-172157 号.

- 5) その他、国際協力、産業支援、他大学での講義など
お茶の水女子大学化学・生物総合管理再教育講座講師
(関田)

管理・運営に係ること

- 関田：学生委員、薬草園管理運営委員、予算委員、事前学習委員、入学ガイダンス（薬草園案内）、オープンキャンパス（薬用植物園担当）
- 代田：OSCE 委員（副委員長）、国試対策委員（分野責任者）、入試委員、薬草園管理運営委員、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）
- 岡田：就職委員、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）
- 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）、入学ガイダンス（実習担当）、初年次教育委員、学生実習委員、薬草園管理運営委員、オープンキャンパス（薬用植物園及び体験学習担当）、入学ガイダンス（実習担当）

その他、新聞報道等

社会貢献

- 1) WHO consultation on conservation of medicinal plants : WHO 会議薬用植物保護に関する国際会議（実行委員会副委員長：関田、実行委員会委員：安元）
- 2) 生涯学習支援-公開講座、広報、小中高校生対象授業等
薬剤師研修センター主催「漢方薬・生薬認定薬剤師」講師（関田）及び「薬草園講習」講師（関田、岡田）
香川県薬剤師会主催、徳島文理大学後援「香川県立公瀨公園薬用植物園観察会講師（関田、安元）
徳島文理大学香川薬学部主催「健康セミナー」講師（代田）
徳島新聞サンデーカレッジ 講義担当（関田）実技指導（安元）
- 3) 学会・学外審議会委員会への貢献
日本生薬学会評議員（関田）
日本和漢薬学会評議員（関田）
香川県薬事審議会委員（関田）
独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員（関田、代田）
厚生労働省薬事・食品衛生審議会臨時委員（関田、代田）
農林水産省農業資材審議会委員（関田）
- 4) 学外調査、研究会への貢献
（財）医療経済研究・社会保険福祉協会 平成 23～25 年度「健康食品の安全性および品質確保研究会」（関田）
「第4回身近な薬用植物を知ろう」主催. 2011年11月26, 27日（安元、関田、代田、岡田）



解析化学

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

准教授 瀬高 渉 着任年月日：2009年4月1日

最終学歴：1999年3月東北大学大学院博士課程修了。博士（理学）

前職：東北大学理学部助教

助教 川幡正俊 着任年月日：2006年4月1日

最終学歴：2006年3月徳島文理大学大学院博士課程修了。博士（薬学）

千葉大学大学院医学薬学部出身

助教 伊藤文博 着任年月日：2008年4月1日

最終学歴：2008年3月千葉大学大学院博士課程修了。博士（薬学）

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

教育の概要

分析化学2：山口健太郎

物理化学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法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。物理化学2では、前半に分光法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。

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2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。

これらの2教科の授業を行うにあたり、教科書「分子構造解

析」を補うべき書籍「有機質量分析」を出版した。次年度よりこれを用いる予定である。

分析化学1：瀬高 渉

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。

分子計算化学：瀬高 渉

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：瀬高 渉

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。

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

解析化学講座

の開発こそ研究の独創性を担保するものとする。科学機器は科学知識の生産者であり、これ無しで科学の進歩はあり得ない。世界をリードするためには世界に通用する機器を創造する必要があることを念頭に置いて、これを実現できる人材の養成と併せて、新しい道具作りを指向した研究を推進したい。

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

研究概要

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

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

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

が4重らせん構造を取りうることなどを明らかにした。また、水はたくさんの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。

外部誌上发表

* 2008年以降2012年まで

[原著論文]

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)diazeny] 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 b-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-dodecarboran-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 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.
 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 scaffoldviaself-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). ¹⁵N-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 (±)-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.; 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.
 3. 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.
 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.; Sei, 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). ¹⁵N-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 710, 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 M₂₄L₄₈ Polyhedra and Their Sharp Structural Switch upon Subtle Ligand Variation. Science 328, 1144-1147.
 12. Kohmoto, S.; Hisamatsu, S.; Mitsunashi, 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*-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.
- 2009**
1. Honjo, T.; Tsumura, T.; Sano, S.; Nagao, Y.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2009). A Chiral Bifunctional Sulfonamide as an organocatalyst: Alcoholysis of *s*-Symmetric Cyclic Dicarboxylic Anhydrides. Synlett 20, 3279-3282.
 2. Kohmoto, S.; Kuroda, Y.; Someya, Y.; Kishikawa, K.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2009). Hydrogen-Bonded Dimers of 3,5-Bis(hydroxymethyl)benzoic Acids: Novel Supramolecular Tectons. Crystal Growth & Design 9(8), 3457-3462.
 3. Kawahata, M.; Endo, T.; Seki, H.; Nishikawa, K.; Yamaguchi, K. (2009). Polymorphic Properties of Ionic Liquid of 1-Isopropyl-3-methylimidazolium Bromide. Chem. Lett. 38(12), 1136-1137.
 4. Yasuike, S.; Hagiwara, J.; Danjo, H.; Kawahata, M.; Kakusawa,



- K.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2009). Synthesis of Optically Active P-Chirogenic Ferrocene-Fused Benzophosphole by Diastereoselective Intramolecular Cyclization of phosphanylferrocene Derivatives. *Heterocycles* 78(12), 3001-3010.
5. Yoshida, M.; Yamaguchi, K. (2009). Total Synthesis of the Marine Bromotyrosine Alkaloid Moloka'iaikitamide. *Chem. Pharm. Bull.* 57(10), 1147-1149.
 6. Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kondo, K.; Shinzato, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, Y. (2009). Absolute Configuration of (+)-Pinoresinol-4-O-[6"-O-Galloyl]- β -D-glucopyranoside, Macarangiosides E, and F Isolated from the Leaves of *Macaranga tanarius*. *Phytochemistry* 70, 1277-1285.
 7. Sasaki, M.; Shirakawa, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2009). Stereoselective S_E2' Protonation of α -Hydroxyallylsilanes Mediated by a Brook Rearrangement. *Chem. Eur. J* 15, 3363-3366.
 8. Ito, F.; Nakamura, T.; Yorita, S.; Danjo, H.; Yamaguchi, K. (2009). Ionic probe attachment ionization mass spectrometry. *Tetrahedron Lett.* 50, 6252-6255.
 9. Yamaguchi, K. (2009). Mass spectrometric approach of proteomics. *Protein Nucleic Acid and Enzyme* 54(12), 1568-1575.
 10. Schmitt, F.; Auzias, M.; Stepnicka, P.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B.; Juillerat, Jeanneret, L. (2009). Sawhorse-type diruthenium tetracarbonyl complexes containing porphyrin-derived ligands as highly selective photosensitizers for female reproductive cancer cells. *J. Biol. Inorg. Chem.* 14, 693-701.
 11. Kitagawa, H.; Kawahata, M.; Kitagawa, R.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Yamaguchi, K.; Kobayashi, K. (2009). Guest-Encapsulation Behavior in a Self-Assembled Heterodimeric Capsule. *Tetrahedron* 65, 7234-7239.
 12. Miyamoto, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ochiai, M. (2009). Iodomethyl-Catalyzed Oxidative Cleavage of Carbon-Carbon Double and Triple Bonds Using *m*-Chloroperbenzoic Acid as a Terminal Oxidant. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 1382-1383.
 13. Kawakami, S.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2009). Chemical Constituents of Imported *Rosae Fructus*. *J. Nat. Med.* 63, 46-51.
 14. Danjo, H.; Hirata, K.; Yoshigai, S.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K. (2009). Back to Back Twin Bowls of D_3 -Symmetric Tris(spiroborate)s for Supramolecular Chain Structures. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 1638-1639.
 15. Suda, K.; Saito, N.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ogura, Y.; Suzuki, K. T.; Ishikawa, T. (2009). Semi-quantitative Approaches to the Coordination Ability of *o*-Bisguanidinobenzenes with Metal Salts. *Heterocycles* 77(1), 375-387.
 16. Ito, F.; Kumamoto, T.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2009). Synthetic Studies Toward Miroestols: Trials for Elongation of the Methyl Group of 5-Substituted 2-Methyl-2-Cyclohexanone to 3-Methyl-2-Butenyl Function. *Tetrahedron* 771-785.
 17. Sasaki, M.; Ikemoto, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2009). [2,3]-Wittig Rearrangement of Enantiomerically Enriched 3-Substituted 1-Propenyloxy-1-phenyl-2-propen-1-yl Carbanions: Effect of Heteroatoms and Conjugating Groups on Planarization of an α -Oxy-Benzylcarbanion Through a Double Bond. *Chem. A European Journal* 15, 4663-4666.
 18. Yashio, K.; Kawahata, M.; Danjyo, H.; Yamaguchi, K.; Nakamura, M.; Imamoto, T. (2009). Construction of Optically Active Multimetallic Systems of Rhodium(I), Palladium(II), and Ruthenium(II) with a P-chiral Tetrakisphosphine Ligand. *J. Organomet. Chem.* 97-102.
 19. Morishita, K.; Yakushiji, N.; Ohsawa, F.; Takamatsu, K.; Matsuura, N.; Makishima, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Tai, A.; Sasaki, K.; Kakuta, H. (2009). Replacing alkyl Sulfonamide with Aromatic Sulfonamide in Sulfonamide-type RXR Agonists Favors Switch Towards Antagonist Activity. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 19, 1001-1003.
- 2008**
1. Cui, Y.; Yasutomi, E.; Otani, Y.; Yoshinaga, T.; Ido, K.; Sawada, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2008). Novel Oxime and Oxime Ether Derivatives of 12,14-Dichlorodehydroabiatic Acid: Design, Synthesis and BK Channel-Opening Activity. *Bioorg & Med Chem Lett* 6386-6389.
 2. Yamamoto, Y.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2008). Formation of 1,4-diphosfinobenzenes via *Tele*-substitution on Fluorobenzenechromium Complexes. *J Org Chem* 3546-3552.
 3. Hori, T.; Otani, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2008). Nonplanar Structures of Thioamides Derived from 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane. Electronically Tunable Planarity of Thioamides. *J Org Chem* 9102-9108.
 4. Kato, T.; Okamoto, I.; Masu, H.; Katagiri, K.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Azumaya, I. (2008). Polymorphism and Pseudopolymorphism of an Aromatic Amide: Spontaneous Resolution and Crystal to Crystal Phase Transition. *Crystal Growth & Design* 8(10), 3871-3877.
 5. Mandal, B. K.; Suzuki, K. T.; Anzai, K.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2008). A SEC-HPLC-ICP MS Hyphenated Technique for Identification of Sulfur-Containing Arenic Metabolites in Biological Samples. *J Chromatogr B* 874, 64-76.
 6. Mattson, J.; Govindaswamy, P.; Furrer, J.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B. (2008). Encapsulation of Aromatic Molecules in Hexanuclear Arene Ruthenium Cages: A Strategy to Build Up Organometallic Carceplex Prisms with a Dangling Arm Standing Out. *Organometallics* 27, 4346-4356.
 7. Akhtarul A.; Tsuda, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2008). Translation of Helical Chirality from Polymer into monomer: Supramolecular Polymerization of a Chirality-Memory Molecule with an Asymmetric Pd(II) Complex. *Tetrahedron* 64, 8264-8270.
 8. Yoshida M.; Yamaguchi, K. (2008). Total Synthesis of Dispyrin, Purpurealidin E, and Aplysamine-1. *Chem Pharm Bull* 56(9), 1362-1363.
 9. Sasaki, M.; Kawanishi, E.; Shirakawa, Y.; Kawahata, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2008). Chirality Transfer from Epoxide to Carbanion: Base-Induced Alkylation of *o*-carbamoyl Cyanohydrins of β -Silyl- α,β -epoxy Aldehyde.

- Eur J Org Chem 3061-3064.
- Hayashi, K.; Ogawa, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2008). Intramolecular Nonbonded S...N Interaction in Rabepazole. *Chem Pharm Bull* 56(6), 802-806.
 - Saito, K.; Sei, Y.; Miki, S.; Yamaguchi, K. (2008). Detection of Microcystin-Metal Complexes by Using Cryospray Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry. *Toxicon* 51, 1496-1498.
 - Sasaki, M.; Hashimoto, A.; Tanaka, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2008). Diastereoselective Brook Rearrangement-Mediated [3+4] Annulation: Application to a Formal Synthesis of (+)-Laurallene. *Org Lett* 2049-2051.
 - Taoda, Y.; Sawabe, T.; Endo, Y.; Yamaguchi, K.; Fujii, S.; Kagechika, H. (2008). Identification of an Intermediate in the Deboronation of ortho-Carborane. Adduct of ortho-Carborane with Two Nucleophiles on One Boron Atom. *Chem Commun* 2049-2051.
 - Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sengoku, T.; Yoda, H. (2008). Mechanic Investigation of Energy Transfer in Perylene-Cored Anthracene Dendrimers. *New J Chem* 32, 547-553.
 - Harinantenaina, L.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Asakawa, Y. (2008). Secondary Metabolites of *Cinnamosma Madagascariensis* and Their α -Glucosidase Inhibitory Properties. *J Nat Prod* 71, 123-126.
 - Tanaka, S.; Oguma, Y.; Tanaka, Y.; Echizen, H.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M. (2008). Double Nitro-Mannich Reaction Utilizing in situ Generated *N*-Trimethylsilylaldimines; Novel Four-Component One-Pot Synthesis of Nitroamines. *Tetrahedron* 64, 1388-1396.
 - Qin, W.; Yasuike, S.; Kakusawa, N.; Sugawara, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2008). Triarylantimony Dicarboxylates as Pseudo-halides for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction with Arylboronic Acids and Triaryl bismuthanes without Any Base. *J Organomet Chem* 693, 109-116.
 - Ryoda, A.; Yajima, N.; Haga, T.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2008). Optical Resolution of (\pm)-1,2-Bis(2-methylphenyl)ethylene-1,2-diamine as a Chiral Framework for 2-Iminoimidazolidine with 2-Methylphenyl Pendant and the Guanidine-Catalyzed Asymmetric Michael Reaction of *Tert*-Butyl Diphenyliminoacetate and Ethyl Acrylate \pm . *J Org Chem* 73, 133-141.
 - Setaka, W.; Hirai, K.; Tomioka, H.; Sakamoto, K. (2008). Formation of a stannylsilylene via intramolecular carbene addition of a transient stannaacetylene(RSn=CR'). *Chem Commun* 48, 6558-6560.
 - Setaka, W.; Nrengi, T.; Kabuto, C.; Kira, M. (2008). Introduction of Clutch Function into a Molecular Gear System by Silane-Silicate Interconversion. *J Am Chem Soc* 130(47), 15762-15763.
 - Phan, S. T.; Setaka, W.; Kira, M. (2008). Silicon-based Synthesis of [2]Rotaxanes without Polar Functional Groups. *Chem Lett* 37, 976.
 - Sugiyama, M.; Ishikawa, H.; Setaka, W.; Kira, M.; Mikami, N. (2008). Solvent Reorientation Process in the "Twisted" intramolecular Charge-Transfer Process of Cyanophenyldisilane-(H₂O)₂ Cluster Investigated by Transient Infrared Spectroscopy. *J Phys Chem* 112, 1168.

【著書・訳書】

- 山口健太郎、他 35 名 (2012) 「金属錯体の機器分析 下」 三共出版, pp329-354

口頭発表・学会発表

【招待講演, 依頼講演】

- 山口健太郎 (2012). 分析センターの過去・現在・未来. 千葉大学分析センター講演会, 4月27日, 千葉
- 山口健太郎 (2012). CSI質量分析と連携機器分析の進歩. 大阪市立大学大学院理学研究科セミナー, 4月17日, 大阪
- 山口健太郎 (2012). CSI-MSを中心とする連携機器分析による構造解析法の進歩. 創剤フォーラム第18回シンポジウム, 9月28日, 東京
- 山口健太郎 (2012). 連携機器分析による有機構造解析の進歩. 東京大学特別講演, 11月29日, 東京

【一般講演】

- 岩曾一恭, 檀上博史, 川幡正俊, 山口健太郎, 宮澤敏文 (2012). 環状スピロオルトカーボナートの創製と分子認識挙動評価. 日本化学会第92春季年会, 3月25日~28日, 神奈川
- 増田勇貴, 檀上博史, 川幡正俊, 山口健太郎, 宮澤敏文 (2012). スピロボラート型ナノケージの調製と高次構造体形成能評価. 日本化学会第92春季年会, 3月25日~28日, 神奈川
- 富永昌英, 小原一朗, 山口健太郎, 東屋 功 (2012). *N*-ヘテロ環を有する四脚アダマンタンによる高分子包接有機結晶. 日本化学会第92春季年会, 3月25日~28日, 神奈川
- 富永昌英, 梶飛雄真, 小原一朗, 山口健太郎, 東屋 功 (2012). *N*-ヘテロ環を有する二置換アダマンタンの金属錯体の構造制御. 日本化学会第92春季年会, 3月25日~28日, 神奈川
- 伊藤文博, 山口健太郎 (2012). 位置選択的 α -hydroxyalkylationによるインドールアルカロイドの合成研究. 日本薬学会第132年会, 3月28日~31日, 北海道
- 東屋 功, 片桐幸輔, 川幡正俊, 梶飛雄真, 清 悦久, 伊藤文博, 小原一朗, 加藤貴子, 檀上博史, 瀬高 渉, 富永昌英, 山口健太郎 (2012). 芳香族スルホンアミドの不斉結晶化. 日本薬学会第132年会, 3月28日~31日, 北海道
- 伊藤文博, 鶴狩多希, 高崎百加, 山口健太郎 (2012). 質量分析用多価イオン化クロスリンカーの開発. 日本薬学会第132年会, 3月28日~31日, 北海道
- 川幡正俊, 平田和也, 檀上博史, 山口健太郎 (2012). 環状スピロボラート型分子接合素子による超分子ポリマー構造構築制御. 日本薬学会第132年会, 3月28日~31日, 北海道
- 小原一朗, 伊藤文博, 山口健太郎 (2012). コールドスプレーイオン化質量分析法で見た可溶性配位化合物と結晶化合物の比較. 日本薬学会第132年会, 3月28日~31日, 北海道
- 小原一朗, 伊藤文博, 山口健太郎 (2012). コールドスプレーイオン化法による配位化合物へのヘテロ配位子導



入の検討. 第79回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会, 6月7日~9日

11. 比嘉さやか, 瀬高 渉, 山口健太郎 (2012). 3つのオクタデカン鎖で構成されるかご骨格内にベンゼン環が架橋した分子ジャイロコマの合成と構造. 第79回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会, 6月7日~9日
12. 小山亜希子, 瀬高 渉, 山口健太郎 (2012). ナフタレン環を回転子とする分子ジャイロコマの合成と溶液中の分子運動. 第79回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会, 6月7日~9日
13. 末長 努, 藤島利江, 川幡正俊, 山口健太郎 (2012). 20位水素化ビタミンD₃誘導体の合成研究. 日本ビタミン学会第64回大会, 6月22日~23日, 岐阜
14. 伊藤文博, 瀬高 渉, 檀上博史, 山口健太郎 (2012). 創発解明を目指す分子ナノシステムの解析法の開発. 分子ナノシステムの創発化学第4回全体会議, 8月17日~18日, 長野
15. 小原一朗, 伊藤文博, 山口健太郎(2012). 異種有機多座配位子と金属の混合による可溶性配位化合物と結晶性配位高分子の構造比較. 日本分析化学会第61回年会, 9月19日~21日, 石川

【シンポジウム等】

1. 伊藤文博, 山口健太郎 (2012). 質量分析多価イオン化試剤によるクロスリンカーの開発. 分子ナノシステムの創発化学第3回公開シンポジウム, 2月3日~4日, 大阪
2. 三宅弘之, 阪本達哉, 小原一朗, 山口健太郎, 築部 浩 (2012). デンドリマー型キラル金属錯体アレイ: キラリティーの集積化と動的反転. シンポジウムモレキュラーキラリティー-ASIA 2012, 5月17日~18日, 福岡
3. 川幡正俊, 平田和也, 檀上博史, 山口健太郎 (2012). 光学活性環状スピロボラート型分子接合素子による超分子ポリマー構造構築制御. シンポジウムモレキュラーキラリティー-ASIA 2012, 5月17日~18日, 福岡

【国際学会発表】

3. Cold-Spray Ionization Mass Spectrometry.
Yamaguchi, K.
19th International Mass Spectrometry Conference
(Kyoto, Japan, 2012)

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)

質量分析用多価プローブ
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 三木伸一 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

解析化学講座

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、金原数、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)

社会貢献

山口：有機微量分析研究懇談会 委員長 (2009～2010)

山口：日本医用マススペクトル学会 評議員

山口：日本質量分析学会 編集委員

山口：東京大学生物機能制御化合物ライブラリー機構
客員教授 (2008～2010)

伊藤：同機構 客員研究員 (2008～2010)

山口：センカ実践創薬科学講座 (寄付講座) 教授 (兼任)

山口：2009 年度日本分析化学会先端分析技術賞(2009. 9. 2)

JAIMA 機器開発賞受賞

「コールドスプレーイオン化質量分析装置の開発」

山口：2010 年度日本質量分析学会技術賞(2010. 6. 16)

「コールドスプレーイオン化法の開発」

山口・瀬高・川幡・伊藤：ひらめき□ときめきサイエンス

プログラム名：つかみは OK!?!～分子で分子を捕まえる!!～

開催日：平成 21 年 10 月 25 日 (日)

プログラム内容：

環状オリゴ糖という食品添加物であるシクロデキストリン(CD)を使い、色素溶液に CD 溶液を加えるとどうなる

か(色の変化)、8-アニリノ-1-ナフタレンスルホン酸マグネシウム溶液に CD を加えるとどうなるか(蛍光の変化)、コーヒーに CD を加えるとどうなるか(味覚の変化)を体験してもらおうと共に、この現象をコールドスプレー質量分析などの最先端分析法を使って、これらの変化を観測した。

管理・運営に係ること

山口：予算委員会委員長

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

瀬高：教務委員会 委員，ほか



有機物理化学講座

Laboratory of Physical Organic Chemistry

教員

- 教授 東屋 功 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：1994年3月東京大学大学院博士課程修了。博士（薬学）
 前職：北里大学薬学部 講師
- 講師 富永昌英 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2000年3月東京大学大学院博士課程 単位取得満期退学。同年5月博士（工学）
 前職：東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻 助手
- 助教 片桐幸輔 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2005年3月千葉大学大学院自然科学研究科博士後期課程修了。博士（理学）
 前職：無し

教育の概要

担当科目：基礎有機化学1・2（東屋、富永）、有機化学1・2（東屋、富永）、反応有機化学（東屋）、構造有機化学（富永）薬学実習1A（薬品分析化学実習；東屋、富永、片桐；解析化学講座と分担）

<基礎有機化学1・2・有機化学1・2>

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

方策：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う。

<薬学実習1A(薬品分析化学実習)>

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

方策：体感的学習に重点を置いて少人数にグループ化し、研究レベルで用いる最新の分析機器の利用を積極的に行った。化合物の合成からスペクトル測定および構造解析まで、またPCを用いた計算化学やプレゼンテーション作成について、一人一人が実際に体験できるよう、設備の準備および実習プログラムの構成を行った。また、実際に学生が取り組む課題の一部に、標準的なカリキュラムの範囲内でかつ学術的に新規性のあるものを組み入れ、実習の結果を学会や学術論文で公表することを事前に周知し、特に研究に対して意識レベルの高い学生が実習に取り組むモチベーションを維持できるよ

う配慮した。

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**：複数の結合性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などの特徴的な立体構造を自発的に構築させる。

2. **環状化合物を基本骨格とした分子認識分子の合成およびその機能解明**：独自に開発した環状化合物の効率的合成法を用い、アニオンやキラル分子を特異的に認識する化合物や新規金属配位子を合成する。

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。

研究資金等

- ・東屋：文科省戦略的研究基盤形成支援事業（徳島文理大学大学院薬学研究科）（分担）、科研費基盤（C）、徳島文理大学特色ある教育研究

共同研究（2011年に共著論文のあるもの）

（学内）解析化学講座

（学外）東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部 影近弘之研究室、千葉大学分析センター 榊飛雄真先生、千葉大学大学院工学系研究科 幸本重男研究室、東京理科大学理学部 斎藤慎一研究室、昭和薬科大学 田村修研究室、神奈川大学工学部 横澤勉研究室、お茶の水女子大学理学部 棚谷綾研究室、理化学研究所 内山真伸研究室

外部誌上发表

* 2008年以降 2012年まで

[原著論文]

2012

1. Saito, S., Kobayashi, T., Makino, T., Yamaguchi, H., Muto, H., Azumaya, I., Katagiri, K., Yamasaki, R. (2012). Synthesis and structure of bidentate HNC-metal complexes with xanthene skeleton: the formation of cis and trans complexes Tetrahedron 68, 8931-8936.
2. Yamasaki, R., Ikeda, H., Masu, H., Azumaya, I., Saito, S. (2012). Synthesis and properties of phenylogous amides. Tetrahedron 68, 8450-8456.
3. Okamoto, I., Takahashi, Y., Sawamura, M., Matsumura, M., Masu, H., Katagiri, K., Azumaya, I., Nishino, M., Kohama,

- Y., Morita, N., Tamura, O., Kagechika, H., Tanatani, A. *Tetrahedron* 68, 5346-5355.
- Kudo, M., Katagiri, K., Azumaya, I., Kagechika, H., Tanatani, A. (2012)
Synthesis and helical properties of aromatic multilayered oligoureas. *Tetrahedron* 68, 4455-4463.
 - Fujimoto, N., Matsumura, M., Azumaya, I., Nishiyama, S., Masu, H., Kagechika, H., Tanatani, A. (2012). *Chem. Commun.* 48, 4809-4811.
 - Kohmoto, S., Okuyama, S., Yokota, N., Takahashi, M., Kishikawa, K., Masu, H., Azumaya, I. (2012)
Crystal structure of zwitterionic bisimidazolium sulfonates. *J. Mol. Struct.* 1015, 6-11.
 - 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.
 - Danjo, H., Mitani, N., Muraki, Y., Kawahata, M., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Miyazawa, T. (2012)
Tris(spiroborate)-type anionic nanocycles. *Chemistry-An Asian Journal* 7, 1529-1532.
 - Kanai, M., Hirano, T., Azumaya, I., Okamoto, I., Kagechika, H., Tanatani, A. (2012)
Solvent-dependent conformational and fluorescence change of an N-phenylbenzohydroxamic acid derivative bearing two pyrene moieties. *Tetrahedron* 68, 2778-2783.
 - Kanno, E., Yamanoi, K., Koya, S., Azumaya, I., Masu, H., Yamasaki, R., Saito, S. (2012)
[5+2] Cycloaddition reaction of 2-vinylaziridines and sulfonyl isocyanates. Synthesis of seven-membered cyclic ureas. *J. Org. Chem.*, 77, 2142-2148.
- 2011**
- 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.
 - Tominaga, M., Azumaya, I. (2011). Fibrous Architectures and Organogels of Tris(phenylethynylphenyl)adamantine Molecules with Amino Acid Moieties: Their Solvato-controlled Helicity Induction. *Chirality* 23, E59-E64.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Ohishi, T., Suzuki, T., Niiyama, T., Mikami, K., Yokoyama, A., Katagiri, K., Azumaya, I., Yokozawa, T. (2011). Synthesis of linear and cyclic aromatic peptides with fixed conformation owing to intramolecular hydrogen bonding by condensation polymerization method. *Tetrahedron Lett.* 52, 7067-7070.
 - Hisamatsu, S., Masu, H., Azumaya, I., Takahashi, M., Kishikawa, K., Kohmoto, S. (2011). U-Shaped Aromatic Ureidicarboxylic Acid as a Versatile Building Blocks: Construction of Ladder and Zigzag Networks, and Channels. *Cryst. Growth Des.* 11, 5387-5395.
 - Okamoto, I., Terashima, M., Masu, H., Nabeta, M., Ono, K., Morita, N., Katagiri, K., Azumaya, I., Tamura, O. (2011).
Acid-induced conformational alternation of cis-preferential aromatic amides bearing N-methyl-N-(2-pyridyl) moiety. *Tetrahedron* 67, 8536-8543.
 - Kudo, M., Azumaya, I., Kagechika, H., Tanatani, A. (2011).
Synthesis of Soluble Aromatic Multilayered Tetra(m-phenylurea) and Analysis of its Helical Conformation in Various Solvents. *Chirality* 23, E84-E90.
 - Kohmoto, S., Okuyama, S., Yokota, N., Takahashi, M., Kishikawa, K., Masu, H., Azumaya, I. (2011). Generation of Zwitterionic Water Channels; Biszwitterionic Imidazolium Carboxylates as Hydrogen-bonding Acceptors. *Cryst. Growth Des.* 11, 3698-3702.
 - Kohmoto, S., Okuyama, S., Nakai, T., Takahashi, M., Kishikawa, K., Masu, H., Azumaya, I. (2011). Crystal structure hydrates of imidazolium salts. *J. Mol. Struct.* 998, 192-197.
 - Hisamatsu, S., Masu, H., Azumaya, I., Takahashi, M., Kishikawa, K., Kohmoto, S. (2011). U-Shaped Ureidicarboxylic Acid as a Versatile Folding Unit for Construction of Zigzag-type Architecture. *Cryst. Growth Des.* 11, 1453-1457.
 - Saito, S., Saika, M., Yamasaki, R., Azumaya, I., Masu, H. (2011). Synthesis and Structure of dinuclear Silver(I) and Palladium(II) Complexes of 2,7-Bis(methylene)naphthalene-Bridged Bis-N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Organometallics* 30, 1366-1373.
- 2010**
- Danjo, H., Hirata, K., Noda, S., Uchiyama, S., Fukui, K., Kawahata, M., Azumaya, I., Yamaguchi, K. and Miyazawa, T. (2010). Assembly Modulation by Adjusting Counter Charges of Heterobimetallic Supramolecular Polymers Composed of Tris(spiroborate) Twin Bowls. *J. Am. Chem. Soc.* 132, 15556-15558.
 - Shibue, T., Hirai, T., Okamoto, I., Morita, N., Masu, H., Azumaya, I. and Tamura, O. (2010) Total Syntheses of Tubulysins. *Chem. Eur. J.* 16, 11678-11688.
 - Kakuta, H., Azumaya, I., Masu, H., Matsumura, M., Yamaguchi, K., Kagechika, H. and 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.
 - Makino, T., Yamasaki, R., Azumaya, I., Masu, H. and Saito, S. (2010). Syntheses and Characterization of Silver and Palladium Complexes with Xanthene-Based N-Heterocyclic Carbene-Oxazoline Ligands. *Organometallics* 29, 6291-6297.
 - Furuta, T., Yamamoto, J., Kitamura, Y., Hashimoto, A., Masu, H., Azumaya, I., Kan, T. and Kawabata, T. (2010). Synthesis of Axially Chiral Amino Acid and Amino Alcohols via Additive-Ligand-Free Pd Catalyzed Domino Coupling Reaction and Subsequent Transformations of the Product Amidoaza[5]helicene. *J. Org. Chem.* 75, 7010-7013.
 - Tohaya, T., Katagiri, K., Katoh, J., Masu, H., Tominaga, M. and Azumaya, I. (2010). Polymorphism or Pseudopolymorphism of a Macrocyclic Compound: Helical Structure, Layered Structure, and Pseudorotaxane Constructed by Weak Intermolecular Interactions. *CrystEngComm* 3492-3495.
 - Kobayashi, Y., Katagiri, K., Azumaya, I. and Harayama, T. (2010). Trifluoroacetylation-Induced Houben-Hoesch-Type Cyclization of Cyanoacetanilides: Increased Nucleophilicity of CN Groups. *J. Org. Chem.* 75, 2741-2744.
 - Katagiri, K., Ikeda, T., Masu, H., Tominaga, M. and Azumaya, I. (2010). Coordination polymers and networks constructed from bidentate ligands linked with sulfonamide and silver(I) ions. *Cryst. Growth Des.* 10, 2291-2297.



9. Kohmoto, S., Hisamatsu, S., Mitsuhashi, H., Takahashi, M., Masu, H., Azumaya, I., Yamaguchi, K. and Kishikawa, K. (2010). Reversal of regioselectivity (straight vs. cross ring closure) in the intermolecular [2+2] photocycloaddition of phenanthrene derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **8**, 2174-2179.
10. Saito, S., Maeda, K., Yamasaki, R., Kitamura, T., Nakagawa, M., Kato, K., Azumaya, I. and Masu, H. (2010). Synthesis of Nine-Membered Carbocycles by the [4+3+2] cycloaddition Reaction of ethyl cyclopropylideneacetate and diynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 1830-1833.
11. Tominaga, M., Katagiri, K. and 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* **11**, 1164-1170.
- 2009**
1. Yamasaki, R., Sotome, I., Komagawa, S., Azumaya, I., Masu, H., and Saito, S. (2009). Ni-catalyzed [3+2+2] cycloaddition of ethyl cyclopropylideneacetate and 1,3-diynes. application to the three-component cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **50**, 1143-1145.
2. Watarai, N., Kawasaki, H., Azumaya, I., Yamasaki, R., and Saito, S. (2009). Synthesis, structure and catalytic activity of macrocyclic NHC Pd pincer complexes. *Heterocycles* **79**, 531-548.
3. Tominaga, M., Masu, H., and Azumaya, I. (2009). Construction and Charge-Transfer Complexation of Adamantane-Based Macrocycles and a Cage with Aromatic Ring Moieties. *J. Org. Chem.* **74**, 8754-8760.
4. Tominaga, M., Katagiri, K., and Azumaya, I. (2009). Pseudopolymorph and Charge-Transfer Co-Crystal of Disubstituted Adamantane containing Dimethoxyphenol Moieties. *Cryst. Growth Des.* **9**, 3692-3696.
5. Shibue, T., Hirai, T., Okamoto, I., Morita, N., Masu, H., Azumaya, I., and Tamura, O. (2009). Stereoselective synthesis of tubovaline methyl ester and tubophenylalanine, components of tubulysins, tubulin polymerization inhibitors. *Tetrahedron Lett.* **50**, 3845-3848.
6. Kudo, M., Hanashima, T., Muranaka, A., Sato, H., Uchiyama, M., Azumaya, I., Hirano, T., Kagechika, H., and Tanatani, A. (2009). Identification of Absolute Helical Structures of Aromatic Multilayered Oligo(m-phenylurea)s in Solution. *J. Org. Chem.* **74**, 8154-8163.
7. Koya, S., Yamanoi, K., Yamasaki, R., Azumaya, I., Masu, H., and Saito, S. (2009). Selective Synthesis of Eight-Membered Cyclic Ureas by the [6 + 2] Cycloaddition Reaction of 2-Vinylazetidines and Electron-Deficient Isocyanates. *Org. Lett.* **11**, 5438-5441.
8. Komagawa, S., Takeuchi, K., Sotome, I., Azumaya, I., Masu, H., Yamasaki, R., and Saito, S. (2009). Synthesis of Vinylcycloheptadienes by the Nickel-Catalyzed Three-Component [3+2+2] Cocyclization. Application to the Synthesis of Polycyclic Compounds. *J. Org. Chem.* **74**, 3323-3329.
9. Kohmoto, S., Kuroda, Y., Someya, Y., Kishikawa, K., Masu, H., Yamaguchi, K., and Azumaya, I. (2009). Hydrogen-Bonded Dimers of 3,5-Bis(hydroxymethyl)benzoic Acids: Novel Supramolecular Tectons. *Cryst. Growth Des.* **9**, 3457-3462.
10. Kohmoto, S., Kuroda, Y., Kishikawa, K., Masu, H., and Azumaya, I. (2009). Generation of Square-Shaped Cyclic Dimers vs Zigzag Hydrogen-Bonding Networks and Pseudoconformational Polymorphism of Tethered Benzoic Acids. *Cryst. Growth Des.* **9**, 5017-5020.
11. Katagiri, K., Tohaya, T., Masu, H., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2009). Effect of Aromatic-Aromatic Interactions on the Conformational Stabilities of Macrocyclic and Preorganized Structure during Macrocyclization. *J. Org. Chem.* **74**, 2804-2810.
12. Katagiri, K., Kato, T., Masu, H., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2009). Pseudopolymorph and Infinite Hydrogen Bonding Network of Cyclic Oligomers of m-Aminobenzenesulfonic Acid. *Cryst. Growth Des.* **9**, 1519-1524.
13. Katagiri, K., Ikeda, T., Muranaka, A., Uchiyama, M., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2009). Synthesis and chiral discrimination of cyclic aromatic amides and the determination of their absolute configuration by TD-DFT calculations. *Tetrahedron: Asymm.* **20**, 2646-2650.
14. Hirano, T., Osaki, T., Fujii, S., Komatsu, D., Azumaya, I., Tanatani, A., and Kagechika, H. (2009). Fluorescent visualization of the conformational change of aromatic amide or urea induced by N-methylation. *Tetrahedron Lett.* **50**, 488-491.
15. Fukusaki, Y., Miyazaki, J., Azumaya, I., Katagiri, K., Komagawa, S., Yamasaki, R., and Saito, S. (2009). Thermal and catalytic isomerization of exomethylenecycloheptadienes. Experimental and theoretical studies. *Tetrahedron* **65**, 10631-10636.
16. Danjo, H., Hirata, K., Yoshigai, S., Azumaya, I., and Yamaguchi, K. (2009). Back to Back Twin Bowls of D3-Symmetric Tris(spiroborate)s for Supramolecular Chain Structures. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 1638-1639.
- 2008**
1. Nomiya, K., Azumaya, I., Chikaraishi, Kasuga, N., and Kato, T. (2008). Molecular design and synthesis of water-soluble silver(I) complexes exhibiting a wide spectrum of effective antimicrobial activities. *Curr. Top. Biochem.* **10**.
2. Makino, T., Masu, H., Katagiri, K., Yamasaki, R., Azumaya, I., and Saito, S. (2008). Synthesis, Structure, and Solvent-Induced Spontaneous Homochiral Assembly of Bidentate Bis(N,N-diaryl-N-heterocyclic carbene)-Palladium Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **4861-4865**.
3. Kato, T., Okamoto, I., Masu, H., Katagiri, K., Tominaga, M., Yamaguchi, K., Kagechika, H., and Azumaya, I. (2008). Polymorphism and Pseudopolymorphism of an Aromatic Amide: Spontaneous Resolution and Crystal-to-Crystal Phase Transition. *Cryst. Growth Des.* **8**, 3871-3877.
4. Yokoyama, A., Maruyama, T., Tagami, K., Masu, H., Katagiri, K., Azumaya, I., and Yokozawa, T. (2008). One-Pot Synthesis of Cyclic Triamides with a Triangular Cavity from trans-Stilbene and Diphenylacetylene Monomers. *Org. Lett.* **10**, 3207-3210.
5. Masu, H., Katagiri, K., Kato, T., Kagechika, H., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2008). Chiral Spherical Molecule Constructed from Aromatic Amides: Facile Synthesis and Highly Ordered Network Structure in the Crystal. *J. Org. Chem.* **73**, 5143-5146.
6. Koizumi, Y., Suzuki, S., Takeda, K., Murahashi, K., Horikawa, M., Katagiri, K., Masu, H., Kato, T., Azumaya, I., Fujii, S., Furuta, T., Tanaka, K., and Kan T. (2008). Synthesis and characteristic stereostructure of biphenanthryl ether. *Tetrahedron: Asymm.* **19**, 1407-1410.
7. Katagiri, K., Sawano, K., Okada, M., Yoshiyasu, S., Shiroyama, R., Ikejima, N., Masu, H., Kato, T., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2008). Synthesis, crystal structure and dynamic behavior of naphthalene-based calix[3]amide: Cyclic trimers of 2-alkylamino-6-naphthoic acid. *J. Mol. Struct.* **346-350**.
8. Kohmoto, S., Takeichi, H., Kishikawa, K., Masu, H., and Azumaya, I. (2008). Conformation of S-Shaped Aromatic Imide Foldamers and Their Induced Circular Dichroism. *Tetrahedron Lett.* **49**, 1223-1227.
9. Kohmoto, S., Tsuyuki, R., Masu, H., Azumaya, I., and Kishikawa, K. (2008). Polymorphism-Dependent Fluorescence of 9,10-Bis(pentafluoro-benzoyloxy)Anthracene. *Tetrahedron Lett.* **49**, 39-43.

有機物理化学講座

[著書・訳書]

1. 東屋 功 (2008). 共著「ベーシック薬学教科書シリーズ 有機化学」化学同人.

[邦文総説・解説等]

1. 東屋 功 (2011). 「結晶内分子配列の多様性 –分子デザインと結晶化条件による構造制御–」(セミナー) フェルマシア, **47**, 1033–1038.
2. 東屋 功 (2011). 「擬似結晶多形を示す芳香族アミドおよび芳香族スルホンアミド」(特集) 化学工業, **62**, 280–288.
3. 東屋 功 (2010). 「弱い相互作用/分子内相互作用を利用したキラリティーの発現と制御」(特集) 化学工業, **61**, 830–831.
4. 榊飛雄真, 東屋 功 (2009). 「特徴的なナノ構造を形成するブロック分子のデザインおよび合成」(総合論文) 有機合成化学協会誌, **67**, 934–946.

口頭発表・学会発表

* 2012 年のみ

[招待講演]

1. 東屋 功. Spontaneous Resolution of Organic Compounds Having No Fixed Chiral Element. 17th Malaysian Chemical Congress (17MCC), 2012, 10月16日, クアラルンプール, マレーシア.
2. 東屋 功. Spontaneous Resolution and Crystal Polymorphism of Organic Compounds. Cambodian Malaysian Chemical Conference (CMCC), 2012, 10月20日, シェムリアップ, カンボジア.
3. 東屋 功. Spontaneous Resolution of Achiral Organic Compounds. 台湾恋通大学応用化学系セミナー, 12月21日, 台湾.

[学会発表 (国内)]

1. 坂井貴紘, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋 功. 芳香族スルホンアミドを配位子とするらせん配位高分子の構築. 第92回日本化学会年会, 3月25日, 神奈川. (口頭)
2. 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋 功. 光学活性芳香族スルホンアミドを配位子とする配位高分子の構築とキラリ制御. 第92回日本化学会年会, 3月25日, 神奈川. (口頭)
3. 富永昌英, 小原一朗, 山口健太郎, 東屋 功. N-ヘテロ環を有する四脚アダマンタンによる高分子包接有機結晶. 第92回日本化学会年会, 3月26日, 神奈川. (口頭)
4. 富永昌英, 榊飛雄真, 小原一朗, 山口健太郎, 東屋 功. N-ヘテロ環を有する二置換アダマンタンの金属錯体の構造制御. 第92回日本化学会年会, 3月26日, 神奈川. (ポスター)
5. 東屋 功, 片桐幸輔, 川幡正俊, 榊飛雄真, 清悦久, 伊藤文博, 小原一朗, 加藤貴子, 檀上博史, 瀬高渉, 富永昌英, 山口健太郎. 芳香族スルホンアミドの不斉結晶化. 日本薬学会第132年会, 3月29日, 札幌. (ポスター)
6. 坂井貴紘, 石田馨, 岡田浩江, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋 功. Screening of spontaneous resolution of aromatic sulfonamides and their chirality control. 不斉結晶化を示す芳香族スルホンアミドの探索とキラリティー制御. シンポジウム モレキュラー・キラリティー アジア 2012. 5月17日, 福岡. (ポスター)
7. 片桐幸輔, 坂井貴紘, 富永昌英, 東屋 功. Coordination polymers constructed of aromatic sulfonamide and their chirality control. 芳香族スルホンアミドを配位子とする

配位高分子のキラリティー制御. シンポジウム モレキュラー・キラリティー アジア 2012. 5月18日, 福岡. (ポスター)

8. 片桐幸輔, 三浦まりな, 川口太一, 榊飛雄真, 富永昌英, 東屋 功. 芳香族スルホンアミドと芳香族スルタムの選択的合成. 第38回反応と合成の進歩シンポジウム, 11月5日, 東京. (ポスター)
9. 東屋 功, 榊飛雄真, 片桐幸輔, 石田馨, 坂井貴紘, 川幡正俊, 小原一朗, 伊藤文博, 富永昌英, 瀬高渉, 山口健太郎. 第21回有機結晶シンポジウム, 11月8日, 東京. (ポスター)
10. 片桐幸輔, 坂井貴紘, 富永昌英, 東屋 功. キラルな芳香族スルホンアミド配位子を用いた多様なネットワーク構造をもつ配位高分子の構築. 第51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10日, 松江. (口頭)
11. 坂井貴紘, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋 功. 芳香族スルホンアミドをもつ三座配位子を用いた多様なネットワーク構造の構築. 第51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10日, 松江. (口頭)

受賞等

社会貢献

東屋: 日本化学会中四国支部代議員、日本薬学会中四国支部大学選出幹事、有機合成化学協会編集協力委員、夢化学 21 in Kagawa おもしろワクワクサイエンス展実行委員

片桐: 夢化学 21 in Kagawa おもしろワクワクサイエンス展出展

管理・運営に係ること

東屋: (香川薬学部) CBT委員 (委員長)、ネットワーク委員 (委員長)、教務委員、国試対策委員、大学院委員
富永: 入試委員
片桐: CBT実施委員



薬事科学講座

Laboratory of Pharmaceutical Sciences

教員

丸山 徳見 教授

最終学歴：大阪大学大学院薬学研究科博士後期課程修了

前職名：九州保健福祉大学薬学部 教授

大島 隆幸 准教授

最終学歴：筑波大学大学院農学研究科博士後期課程修了

前職名：京都大学ウイルス研究所 博士研究員

教育の概要

担当科目：薬事関係法規1（4年前期 薬学科：必修、薬科学科：選択、丸山徳見・田中義高）、薬事関係法規2（4年後期、薬科学科：選択、丸山徳見）

薬剤師としての業務を遂行する際に必要な法的知識のうち、特に基礎的なことを講義した。また、薬事に関連する制度ならびに医療の担い手としての任務を遂行するために保持すべき知識についても解説した。薬事関係法規1では、徳島文理大学特任講師である厚生労働省の田中義高先生は、薬事関係法規のうち、医療法、健康保険法等を担当した他、最近の薬事行政上のホットな話題について講義し、学生に良い刺激を与えた。薬事関係法規1は、すべての学生が合格したことから、薬事関係法規の基本的知識を得たと考えられ、目標を達成した。

担当科目：品質管理学（薬学科5年生、選択、丸山徳見）

医薬品の有効性と安全性が保証されるためには、医薬品としての優良な品質が十分でなければならない。品質は規格と試験法に従って検査された上で始めて純度が保証される。品質管理学では、品質を試験するための規格書である日本薬局方の理念と構成を学び、品質管理の概略を説明できるようにすることを目標に、日本薬局方を概説した。さらに、医薬品の製造販売後の安全対策・市販後調査、毒薬・劇薬や生物由来製品の取扱いについて講義した。

担当科目：微生物学 I、微生物学 II（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。

研究の概要

核酸関連化合物の合成とその生物活性—新規抗 HIV 薬並びに血管新生促進物質の発見（丸山）

- 1) 抗ウイルス薬の開発を通じて、社会に貢献するとともに、希少糖プロジェクトから派生した生産物を含むヌクレオシドの合成とその利用法を開発する。
- 2) **ウラシル誘導體**の合成研究に取り組み、人免疫不全ウイルス（HIV）の増殖を強く阻害する2つの物質を見いだした（鹿児島大学医学部馬場昌範教授との共同研究）。また、C型肝炎ウイルスの増殖抑制についても検討中である。一方、香川大学医学部塚本郁子准教授との共同研究により、血管新生を亢進する物質 **2-Cl-C.OXT-A** を見いだした。その作用は、分子レベル及び *in vivo* で検証された。一方、構想活性相関に基づき、2位の塩素をアルコキシ基あるいはチオメトキシ基に置換した誘導體の合成を進めた。
- 3) 2つの **ウラシル誘導體**は、ナノモル単位で HIV の増殖を抑制 ($EC_{50}=67\text{nM}$) する。細胞毒性 CC_{50} は $45\ \mu\text{M}$ であり、選択係数は 1,000 近い。一方、**2-Cl-C.OXT-A** は、低分子化合物としては最初の血管新生促進物質である。その作用機序は不明であるが、MAPK カスケード因子のりん酸化を促進することが判明したことから、これが血管新生を促進する要因の1つである可能性がある。また、*in vivo* においても、ヒトさい帯静脈由来血管内皮細胞 (HUVEC) にて血管新生促進能を有することが確認された。さらに、神経細胞を活性化することも見いだした（未発表データ）。したがって、創傷治癒、育毛剤、痴呆症治療薬等の医薬品としての実用化が期待される。薬学分野での有機合成化学に相応しい研究内容であり、新薬開発の可能性のある成果を得た。
- 4) **2-Cl-C.OXT-A** については、成果を実用化に向けて国内特許に出願し、さらに JST の助成を受けて PCT 国際特許を出願した。知的財産権を確保した後、実用化を検討し、その第一歩として試薬として和光純薬から実用化された。1 mg (コード No. 032-21541)、5 mg (コード No. 032-21543) 単位で市販されている。この商品は、(1) 2-Cl-C.OXT-A (新規血管新生促進剤) Wako Bio Window No.105 (2010年10月号) 11 ページ、(2) 新規核酸誘導體 2-Cl-C.OXT-A の血管新生作用、和光純薬時報, 78 (4), 11-13. で紹介されている。
- 5) 血管新生作用は、糖尿病に伴う下肢末端の潰瘍壊死などでは深刻な問題であり、2-Cl-C.OXT-A はその治療薬として開発を検討している。また、PC12 細胞の神経化促進することから、血管新生促進作用を併せて AD 治療薬として優れた特長を有すると考えられ、実用化を検討中

薬事科学講座

である。医薬品として実用化されるには、多くのハードルをクリアしなければならないが、香川発（香川薬学部、香川大医学部共同開発）の医薬品として実用化を目指したい。

- 6) 2004年～2006年 教育・研究助成金 味の素（株）
2006年、2008年 教育・研究助成金 アガペ（株）
2008年～2009年 地域イノベーション創出研究開発事業
2008年～ 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業
2009年 徳島文理大学「特色ある教育・研究」
2010年 教育・研究助成金 和光純薬（株）
- 7) 鹿児島大学医学部：馬場昌範教授、香川大学医学部・医学科：小西良二教授、窪田泰夫教授、小坂博昭教授、徳田雅明教授、塚本郁子准教授

タンパク質の翻訳後修飾を介した機能制御機構の解析 (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のように、非常にユビキチンに類似した構造をしている。しかし、その機能はユビキチンとは異なり、修飾されたタンパク質は分解には至らず、タンパク質間の相互作用、活性、局在などにおいて変化を受ける。こういった機能が転写制御、染色体組換え・分配、クロマチン動態などに関与し、個体発生や細胞分化・増殖の制御を行っているということが明らかになってきた。私たちの研究室では、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。

研究資金等

- | | |
|------------|----------------------------|
| 2007-2008年 | 文科省科学研究費（基盤 C）（代表） |
| 2008年- | 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 |
| 2008-2010年 | 徳島文理大学特色ある教育研究（分担） |
| 2008-2009年 | 徳島文理大学特色ある教育研究（代表） |
| 2010年- | 文科省科学研究費（基盤 C）（代表） |
| 2010年- | 厚労省科学研究費・肝炎等克服緊急対策研究事業（分担） |

2011年- 日本学術振興会特別研究員奨励費（向井理紗）

共同研究

徳島文理大学、京都大学ウイルス研究所、京都大学大学院農学研究科、京都大学大学院医学研究科、筑波大学TARAセンター、筑波大学基礎医学系、大阪大学医学部、慶応大学医学部、群馬大学医学部、千葉工業大学、三重大学遺伝子実験センター、国立がんセンター研究所、愛知県立がんセンター研究所

外部誌上发表

* 2008年以降 2012年まで

[原著論文]

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(5), 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(5), 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(1), 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.
5. 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. Sakakibara, N., Komatsu, M., and Maruyama, T. (2011). One-Pot Synthesis of 2-Nitrooxyalkoxylated Inosine Analogs using Cyclic Ether and Isoamyl Nitrite. *Heterocycles*, 83(12), 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(10), 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(2), 57-65.
4. Mukai, R., and Ohshima, T. (2011). Dual effects of HTLV-1 bZIP factor in suppression of interferon regulatory factor 1.

**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 (4), 699-704.
2. Ohshima, T., Mukai, R., Nakahara, N., Matsumoto, J., Isono, O., Kobayashi, Y., Takahashi, S., Shimotohno, K. (2009). HTLV-1 basic leucine-zipper factor, HBZ, interacts with MafB and suppresses transcription through a Maf recognition element. *J. Cell. Biochem.* 111, 187-194.
3. Murata, T., Nakayama, S., Toyama, S., Noda, C., Hotta, N., Chiba, S., Kanda, T., Isomura, H., Ohshima, T., and Tsurumi, T. (2009). Transcriptional repression by sumoylation of Epstein-Barr virus BZLF1 protein correlates with association of histone deacetylase. *J. Biol. Chem.* 285, 23925-23935.

2009

1. Kawai-K, K., Ohshima, T., Matsui, H., Tanaka, T., Shimizu, T., Iso, T., Arai, M., Owens, K., G., Kurabayashi, M. (2009). PIAS1 mediates TGF β -induced SM α -actin gene expression through inhibition of KLF4 function-expression by protein sumoylation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29, 99-106.
2. Murata, T., Sato, Y., Nakayama, S., Kudoh, A., Iwahori, S., Isomura, H., Tajima, M., Hishiki, T., Ohshima, T., Hijikata, M., Shimotohno, K. and Tsurumi, T. (2009). TORC 2, a Coactivator of CREB, Promotes Epstein-Barr Virus Reactivation from Latency through Interaction with the BZLF1 Viral Immediate-Early Protein. *J. Biol. Chem.* 284, 8033-8041.
3. Maruyama, T., Ikejiri, M., Izawa, K., and Onishi, T. (2009). Synthesis and biological activity of fluorinated nucleosides. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, 165-198.

2008

1. Muraoka, A., Maeda, A., Nakahara, N., Yokota, M., Nishida, T., Maruyama, T., and Ohshima, T. (2008). Sumoylation of CoREST modulates its function as a transcriptional repressor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377, 1031-1035.
2. Isono, O., Ohshima, T., Saeki, Y., Matsumoto, J., Hijikata, M., Tanaka, K., and Shimotohno, K. (2008). HTLV-1 HBZ protein bypasses the targeting function of ubiquitination. *J. Biol. Chem.* 283, 34273-34282.
3. Ikejiri, M., Ohshima, T., Fukuyama, A., Shimotohno, K. and Maruyama, T. (2008). Synthesis and evaluation of 5'-modified 2'-deoxyadenosine analogues anti-hepatitis C agents. *Bioorg. Med. Chem. Letters* 15, 4638-4641.

[英文総説]

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

[著書・訳書]

1. Maruyama, T., Ikejiri, M., Izawa, K., Onishi, T. Synthesis and biological activity of fluorinated nucleosides. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (2009), pp165-198. John Wiley & Sons.
2. 石津隆、恩田光子、神村英利、木方正、小竹武、佐藤拓夫、田中大三、早瀬幸俊、丸山徳見、八木直美、安田一郎、

[邦文総説・解説等]**口頭発表・学会発表**

*2012年のみ

1. 榑原紀和, 塚本郁子, 鶴田崇, 小松昌裕, 丸山徳見 (2012) 新規開発した方法による 2-アルコキシ核酸類縁体の合成. 日本化学会第 92 春季年会(2012), 3 月, 横浜 (口頭発表)
2. 榑原紀和, 小松昌裕, 丸山徳見(2012) 環状エーテルと亜硝酸イソアミルを用いた 2-ニトロオキシアルコキシル化イノシン類縁体の one-pot 合成. 日本薬学会第 132 年会, 3 月, 札幌 (ポスター)
3. 塚本郁子, 榑原紀和, 丸山徳見, 五十嵐淳介, 小坂博昭, 徳田雅明, 窪田泰夫, 芦野洋美, 川田光裕, 服部健一, 田中真司, 高田麻紀, 小西良士 (2012) 新規核酸誘導体 2-Cl-C.OXT-A (CoA-Cl)と血管新生. 日本薬学会第 132 年会, 3 月, 札幌 (ポスター)
4. Yohei Isono, Norikazu Sakakibara, Paula Ordonez, Takayuki Hamasaki, Masanori Baba, Masahiro Ikejiri, and Tokumi Maruyama (2012) Synthesis of 1-benzyl-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives with potential anti-HIV activity, The 25th International Conference on Antiviral Research, 4 月, 札幌 (口頭発表)
5. 榑原紀和, 塚本郁子, 鶴田崇, 丸山徳見 (2012) 新規開発した方法による 2-アルコキシ-C.OXT-A の合成と血管新生促進活性評価. 日本薬剤学会第 27 年会, 5 月, 神戸 (ポスター)
6. Norikazu Sakakibara, Ikuko Tsukamoto, Takashi Tsuruta, Maki Takata, Ryoji Konishi, and Tokumi Maruyama (2012) Synthesis of carbocyclic oxetanocin analogs (2-alkoxy-C.OXT-A) and their tube formation activities of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC), 第 6 回武田科学振興財団薬科学シンポジウム, 9 月, 大阪 (ポスター)
7. 向井理紗, 大島隆幸 (2012) HTLV-1 ゲノム産物由来の HBZ によるストレス応答性宿主因子の機能解析. 第 13 回 Pharmaco-Hematology Symposium, 6 月, 日本薬学会長井記念ホール (口頭)

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.
- 2) 塚本郁子, 小西良士, 徳田雅明, 窪田泰夫, 丸山徳見 シクロブチルプリン誘導体、血管新生促進剤、管腔形成促進剤、神経細胞成長促進剤および医薬品 (特願 2008-303239)
- 3) Maruyama, T., Nishikawa, T., Onishi, T. Preparation of N2-(arylacetyl)guanine nucleosides. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* (2006), 13 pp. CODEN: JKXXAF JP 2006199653 A 20060803.

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

大島：

- 1) 土庄高校 出張講義 7月6日
- 2) 教員免許状更新講習講座 「微生物の分離・同定とその応用」8月9日

管理・運営に係ること

丸山：全学（全学カリキュラム委員長）、香川薬学部（学部長、
国試対策委員長）

大島：

- 早期体験学習委員副委員長
- 大学院委員
- 広報委員
- 遺伝子組換え実験安全委員

その他、新聞報道等



医薬化学講座

Laboratory of Medicinal Chemistry

教員

准教授 藤島利江 博士 (薬学)

教育の概要

担当科目：医薬化学 I (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む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、薬剤師国家試験にても頻出の官能基検出法を実習する。

4) 教えるために使った時間：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

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。

外部誌上発表

* 2008 年以降 2012 年まで

[原著論文]

2010

1. 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.
2. Fujishima, T.; Fujii, S.; Harayama, T. Synthesis and biological activity of fluorinated vitamin D. *Current Org. Chem.*, **2010**, *14*, 962.

2009

1. Saito, N.; Sahara, Y.; Abe, D.; Kusudo, T.; Ohta, M.; Yasuda, K.; Sakaki, T.; Honzawa, S.; Fujishima, T.; Kittaka, A. Synthesis of 2 α -propoxy-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and comparison of its metabolism by human CYP24A1 and rat CYP24A1. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 4296-4301.

[邦文総説・解説等]

1. 藤島利江 (2010) 「シトクロム P450scc 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

* 2012 年のみ

1. 末長努, 藤島利江 (2012) 「20 位水酸化ビタミン D₃ 誘導体の合成と生理活性」, 日本薬学会第 132 年会, 札幌.
1. 野崎孝徒, 藤島利江 (2012) 「A 環部にオキセタンを有する活性型ビタミン D₃ 誘導体の合成」, 日本薬学会第 132 年会, 札幌.
2. 末長努, 大西翔太, 藤島利江, 川幡正俊, 山口健太郎 (2012) 「20 位水酸化ビタミン D₃ 誘導体の合成の合成研究」, 日本ビタミン学会第 64 回大会, 岐阜
3. 藤島利江, 白石敏幸, 末長努 (2012) 「25-ヒドロキシビタミン D 誘導体のデザインと合成」, 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 東京.

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 Tokyo 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-epi-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., Sahara, 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., Sahara, 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*.



社会貢献

管理・運営に係ること

藤島：人権教育推進委員，実験廃棄物委員（香川薬学部），
年報編集委員（香川薬学部），OSCE 委員（香川薬学部），
CBT 委員（香川薬学部），図書委員（香川薬学部），薬学共
用試験センター派遣 OSCE モニター員，



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 竹内 一 着任年月日：2005年8月15日
 最終学歴：1997年3月東京大学大学院博士課程修了。医学博士
 前職：チューリッヒ大学 Postdoctrand
- 助教 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

教育の概要

- 担当科目：免疫学（岩田 誠）
 免疫系は、外部から侵入してきた細菌やウイルスからの攻撃や、異常を生じた自己細胞による組織破壊から体を守る仕組みである。この仕組みが、どのような構成要員によって、どのような役割が担われ、どのように目的を達成しているのか、基本的事項について解説した。その上で、この仕組みが破綻した時に生じるアレルギーや自己免疫などの疾患について概説した。免疫学は現代の生命科学に多くの示唆を与え、様々な方法論誕生の契機を作った。その考え方を楽しみながら身に付けられるように努めた。
- 担当科目：医療科学2（分担：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：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指した。
 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：薬学実習2（A）（分担：岩田誠、大岡嘉治、竹内一、中妻彩）

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。

研究の概要

研究テーマ：

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の治療および創薬への新たな基盤造りを目指している。

最近の研究：

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2次リンパ系器官以外の組織内には移入できない。しかし、一旦、2次リンパ系器官で抗原と出会って活性化/メモリー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、抗原と出会った2次リンパ系器官が所属する組織に特異的に移入（ホーミング）する傾向がある。例えば、小腸関連の2次リンパ系器

生体防御学講座

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 年に我々は、ビタミン A 由来のレチノイン酸が、T 細胞に小腸へのホーミング能を賦与する制御分子であることを発見した。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。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、小腸特異的ホーミング受容体 $\alpha 4\beta 7$ インテグリンとケモカイン受容体 CCR9 の発現を特異的に誘導し、小腸へのホーミング特異性をインプリントすることを明らかにした。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。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。我々の発見したレチノイン酸産生樹状細胞は、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、2007 年に複数のグループにより見出された。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ている。2010 年に我々は、レチノイン酸受容体 (RAR) とヘテロダイマーを形成するレチノイド X 受容体 (RXR) からの刺激が、レチノイン酸による RAR 刺激依存性の CCR9 発現を促進すること、そして RXR アゴニストとなる環境化学物質トリブチルスズおよびトリフェニルスズも同様な作用を示すことを見出した。また、2011 年 1 月には、CCR9 発現誘導の分子メカニズムについても明らかにした。また、レチノイン酸は T 細胞にレチノイン酸分解酵素 CYP26B1 を発現誘導して、レチノイン酸シグナルを負にフィードバック制御するが、CYP26B1 発現が種々のサイトカインによってさらに調節されることも発見した。現在、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するとともに、レチノイン酸作用および RALDH2 発現の分子機序の解析などを進めている。

外部資金導入実績

- 1) 上原記念生命科学財団 (研究助成金) 「レチノイン酸による炎症性疾患の制御」(2013 - 2014 年度)
代表: 岩田 誠
- 2) 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
- 3) 科学研究費補助金: 基盤研究 B 「樹状細胞の分化系列とレチノイン酸産生能のエピジェネティック制御の関係解明」(2011 年度 - 2013 年度) 代表: 岩田 誠
- 4) 科学研究費補助金: 基盤研究 C 「RXR アゴニストを用いた免疫制御療法の開発」(2011 年度 - 2013 年度) 代表: 竹内 一
- 5) 科学研究費補助金: 若手研究 B 「ビタミン A 摂取が腸管免疫バランスを制御する樹状細胞の機能発現に与える影響」(2011 年度 - 2012 年度) 代表: 中妻 彩
- 6) 科学研究費補助金: 特定領域研究 「レチノイドシグナルによる免疫寛容の誘導と制御のメカニズム」(2010 年度 - 2011 年度) 代表: 岩田 誠
- 7) ダノン学術研究助成金 「樹状細胞の分化に基づく腸管免疫系発達への栄養素の影響」(2010 年) 代表: 岩田 誠
- 8) 科学研究費補助金: 若手研究 B 「ビタミン A 摂取による腸管免疫バランスの構築と制御」(2009 - 2010 年度)
代表: 横田 彩
- 9) 乙卯研究所 (研究助成): 脳神経疾患、自己免疫疾患とレチノイド 「レチノイドを用いた制御性 T 細胞の安定的維持方法の確立」(2009 - 2010 年) 代表: 竹内 一
- 10) 科学研究費補助金: 特定領域研究 「レチノイン酸産生樹状細胞による免疫反応の制御」(2008 - 2009 年度)
代表: 岩田 誠
- 11) LRI: (社) 日本化学工業協会長期自主研究 「制御性 T 細胞分化への化学物質の直接的および間接的影響」(2008 - 2009 年) 代表: 岩田 誠
- 12) CREST: JST 戦略的創造研究事業 「DC の RA 生産調節を介した粘膜免疫制御機構の解明、ビタミン A レベルによる Treg サブセット調節の解析」(2008 - 2013 年度)
代表: 岩田 誠
- 13) 上原記念生命科学財団 (研究助成金) 「リンパ球のホーミングと機能の制御機構」(2008 - 2009 年度)
代表: 岩田 誠
- 14) LRI: (社) 日本化学工業協会長期自主研究 「リンパ球ホーミングの組織特異性制御機構への化学物質の影響」(2007 - 2008 年) 代表: 岩田 誠
- 15) すかいらーく学術研究助成金 「食物アレルギーにおけるレチノイン酸代謝酵素の役割の解明」(2007 - 2008 年度)
代表: 竹内 一
- 16) 科学研究費補助金: 若手研究 B 「食品成分によるリンパ球ホーミングの組織特異性の制御」(2007 - 2008 年度)
代表: 横田 彩



- 17) 科学研究費補助金：基盤研究 C「免疫細胞ホーミングによるレチノイン酸分解系の役割の解析」(2007 - 2009 年度)
代表：竹内 一
- 18) 科学研究費補助金：萌芽研究「化学物質におけるリンパ球ホーミングのかく乱」(2007 - 2008 年度) 代表：岩田誠
- 19) 内藤記念科学奨励金(研究助成)「ビタミンおよび低分子量脂質によるリンパ球ホーミング特異性の制御機構」(2006 - 2007 年) 代表：岩田 誠
- 20) LRI:(社)日本化学工業協会長期自主研究「組織特異的リンパ球ホーミングへの化学物質の影響」(2006 - 2007 年)
代表：岩田 誠
- 21) 科学研究費補助金：基盤研究 B「免疫細胞ホーミング特異性を制御する新規因子の探索と同定」(2005 - 2007 年度)
代表：岩田 誠
- 22) 科学研究費補助金：特定領域研究「レチノイン酸によるリンパ球ホーミング特異性の制御機構」(2005 - 2006 年度)
代表：岩田 誠

共同研究者

- 1) 宋時榮教授, 加藤千恵子助手(徳島文理大学香川薬学部神経科学研究所) 組織化学的解析
- 2) 樗木俊聡教授(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)
- 3) 稲葉カヨ教授(京都大学大学院生命科学研究所)
- 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)
- 6) Dr. Mi-Na Kweon (Chief, Mucosal Immunology Section, Laboratory Science Division, International Vaccine Institute, Seoul, Korea)

外部誌上発表

* 2008 年以降 2012 年まで

[原著論文]**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.

2009

1. Yokota, A., Takeuchi, H., Maeda, N., Ohoka, Y., Kato, C., Song, S.-Y., and Iwata, M. (2009). GM-CSF and IL-4 synergistically trigger dendritic cells to acquire retinoic acid-producing capacity. *Int Immunol* 21(4): 361-377. (本論文は Featured Article of the Month に選ばれた)

2008

1. Korostylev, A., Worzfeld, T., Deng, S., Friedel, R. H., Swiercz, J. M., Vodrazka, P., Maier, V., Hirschberg, A., Ohoka, Y., Inagaki, S., Offermanns, S., and Kuner, R. (2008). A functional role for semaphorin 4D/plexin B1 interactions in epithelial branching morphogenesis during organogenesis. *Development* 135(20): 3333-3343.

[英文総説]

1. Iwata, M. (2009). Retinoic acid production by intestinal dendritic cells and its role in T-cell trafficking. *Semin Immunol* 21(1): 8-13. Epub 2008 Oct 11.
2. Iwata, M. (2009). The roles of retinoic acid in lymphocyte differentiation. *Semin Immunol* 21(1): 1. Epub 2008 Oct 5. (Editor's Summary).
(* Iwata served as The Guest Editor of this issue entitled above.)
3. Mora, J. R., Iwata, M., von Andrian. U.H. (2008). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Rev Immunol* 8: 685-698.

[邦文総説・解説等]

1. 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).
2. 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):

生体防御学講座

8-13.

3. 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).
4. 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.
5. 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).
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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).
10. 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.
11. 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.
12. 岩田 誠 (2009). レチノイン酸による免疫機能の制御. *香川県薬剤師会会誌* かがやく 134, 58-59.
13. 岩田 誠 (2009). 「ビタミン A によるリンパ球のホーミングと分化の制御」 *ビタミン* 83 (8): 441-452.
14. 岩田 誠 (2009). 「組織特異的リンパ球ホーミング」 *炎症・再生医学事典* 195-197.
15. 岩田 誠 (2008). 「ビタミン A の腸管リンパ球分化・局在における重要性」 *リンパ学* 31(2):33-37.
16. 岩田 誠 (2008). 「ビタミン A の腸管免疫における役割」 *栄養一評価と治療* 25: 59-62.

[著書・訳書]

1. 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.
2. 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

*2012年のみ

[招待講演]

1. Iwata M. (2012). "The role of retinoic acid signals in immune functions" International Symposium "New Horizons in The Immune System"- A Strategic Project for Innovative Research, February 9-10, University of Tokushima, Tokushima.

[学会発表](2012年のものを記入して下さい)

1. Ohoka, Y., Yokota-Nakatsuma, A., Takeuchi, H., and Iwata, M. (2012). "DNA methylation of a CpG island and SP1 binding regulate murine RALDH2 gene expression" 第41回日本免疫学会、12月6日、神戸ポートピアホテル、兵庫県
2. Takeuchi, H., Yokota-Nakatsuma, A., Ohoka, Y., Kagechika, H., and Iwata, M. (2012). "Amplification of retinoic acid-dependent induction of Foxp3⁺ regulatory T cell differentiation by retinoid X receptor agonists and organotins" 第41回日本免疫学会、12月6日、神戸ポートピアホテル、兵庫県
3. Yokota-Nakatsuma, A., Takeuchi, H., Ohoka, Y., Ohteki, T., and Iwata, M. (2012). "Retinoic acid prevents mesenteric lymph node dendritic cells from generating inflammatory T cells" 第41回日本免疫学会、12月7日、神戸ポートピアホテル、兵庫県
4. 中妻彩、岩田誠 (2012). 「腸間膜リンパ節樹状細胞の炎症性 T 細胞分化誘導能に与えるレチノイン酸の抑制効果」 *日本食品免疫学会第8回学術大会*、10月15日、ヤクルトホール、東京都
5. 中妻彩、竹内一、大岡嘉治、岩田誠 (2012). 「ビタミン A 欠乏による炎症誘導型腸管樹状細胞の分化誘導と経口免疫寛容の破綻」 *第11回四国免疫フォーラム*、6月9日、高知大学医学部、高知県

特許

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

社会貢献

- 1) 日本免疫学会評議員 (岩田)
- 2) 科学技術振興機構・研究成果最適展開支援事業専門委員 (岩田)
- 3) 日本学術振興会・科学研究費委員会専門委員 (岩田)

管理・運営に係ること

岩田 誠 : 香川県学術部動物実験委員会委員長
早期体験学習委員会委員長
香川県学術部節電対策委員会委員長
予算委員会委員
実務実習訪問 (香川県)
OSCE 学内評価者 (香川校)

大岡嘉治 : 教務委員
国家試験対策委員



OSCE ST 外スタッフ誘導待機担当 (香川校)

保護者会面談担当者 (沖縄県)

実務実習訪問 (香川県)

竹内 一 : 香川薬学部動物実験委員会委員

OSCE ST6 責任者 (香川校)

実務実習訪問 (香川県)

中妻 彩 : 香川薬学部動物実験委員会委員

広報委員会委員

実務実習訪問 (香川県)

OSCE リカバリー担当 (香川校)

その他、新聞報道等



薬物治療学講座

Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience

教員

教授 伊藤 康一 着任年月日：2004年04月01日
 最終学歴：1983年03月 昭和薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了。医学博士
 前職：(財)東京都医学研究機構・東京都臨床医学総合研究所・薬理研究部門、研究員

准教授 渡邊 正知 着任年月日：2004年04月01日
 最終学歴：1998年03月 群馬大学大学院医学研究科博士課程修了。博士(医学)
 前職：獨協医科大学・衛生学、助手

教育の概要

担当科目：薬物治療学 1 (伊藤)

・薬学科/薬科学科・必修/選択・15コマ

薬物治療学 2 (渡邊)

・薬学科/薬科学科・必修/選択・15コマ

薬物治療学 1 および 2 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

代表的な消化器系と呼吸器系の悪性腫瘍を中心に疫学、診断、と標準療法・化学療法、さらに副作用および対策を説明できるように講義を行い、実務実習での基礎知識となることを目標にした。

担当科目：機能形態学 2 (渡邊)

・薬学科/薬科学科・必修・15コマ

機能形態学 2 では、人体における各器官の正常構造と機能を、解剖学・生理学の両面から学習する。また、生化学・病理学・薬理学・薬物治療学との関連性についても学習する。それゆえ、講義では、プロジェクターや配布資料を用いることで板書だけでは理解しづらい器官の構造を分かりやすく解説した。

担当科目：薬学実習 2 (C) (伊藤・渡邊)

・薬学科/薬科学科・必修・40コマ

薬学実習 2 (C) (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・C 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・渡邊・田元・得丸・野地)・薬学科・必須

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様な違い(薬剤師の心構えや対応など)があるのかを実習した。
- 2 : 地域医療連携パスで重要である薬薬連携を念頭に置いた、地域薬剤師の活動を体験した。

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

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・渡邊)・薬学科・選択

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」および「D-ブシコースの脂肪肝に対する効果」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・渡邊)・薬学科・必修

卒業実習では、臨床データを用いた調査研究と、「質量分析計を用いた神経接着分子 L1-CAM の糖鎖修飾構造の解析」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。

研究の概要

1. てんかんけいれん発作と血液脳関門機能不全における NO の関与

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AED探索のゴールドスタンダードであるPTZ誘発全般けいれん発作モデルを用いる。一方、生きて動物での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。さらに、BBB変化におけるNOの関与を薬理的に検討した。

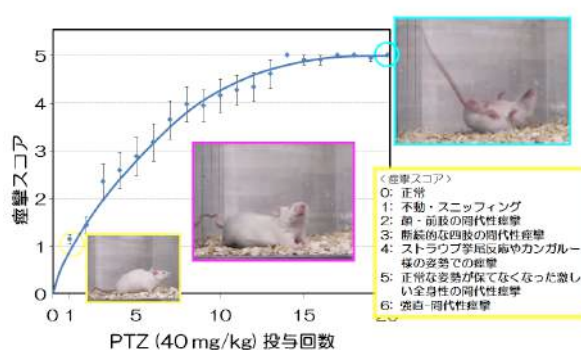


2. 全般てんかん発作発症の分子メカニズム解明

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ている。

マウスにおけるPTZ誘発キンドリング獲得過程



【外部資金導入実績】

平成22-24年度：日本学術振興会・科学研究費

基盤研究C(研究代表者・渡邊)

基盤研究C(分担者・伊藤)

外部誌上発表

* 2008年以降 2012年まで

[原著論文]

2012

- 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.
- 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.
- 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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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

- 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.

2. PCT 国際出願 (2004) 「細胞刺激装置及び細胞刺激方法」 PCT/JP2004?005818

2009

1. Itoh, K., and Watanabe, M. (2009) Paradoxical facilitation of pentylentetrazole-induced convulsion susceptibility in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Neuroscience* 159, 735-743.
2. Ikebata, Y., Sato-Akaba, H., Aoyama, T., Fujii, H., Itoh, K., and Hirata, H. (2009) Superresolution EPR imaging of free radical molecules in mice. *Magn. Reson. Med.* 62, 788-795.

2008

1. Itoh, K., Sakata, M., Watanabe, M., Aikawa, Y., and Fujii, H. (2008) The entry of manganese ions into the brain is accelerated by the activation of N-methyl-D-aspartate receptors. *Neuroscience* 154, 732-740.
2. Wada, Y., Mitsuda, M., Ishihara, Y., Watanabe, M., Iwasaki, M., and Asahi, S. (2008) Important amino acid residues that confer CYP2C19 selective activity to CYP2C9. *J. Biochem.* 144, 323-333.

[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. 檀上園子, 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を取り込みの増強」 *生体の科学* 特集「伝達物質と受容体」, 60, 364-365.

[報告書等]

1. 伊藤康一, 渡邊正知 (2008) 「全般けいれん獲得過程のシャペロン系およびユビキチン・プロテアソーム系を介した nNOS 安定化機構」 *第19回てんかん治療研究振興財団研究年報*, 19, 51-58.

口頭発表・学会発表

1. 伊藤康一. (2012) ガドリニウム増強 MRI を用いた脳血液関門の時空間的解析. -薬理学領域における磁気共鳴画像法の可能性 (オーガナイザー: 伊藤康一, 藤井博匡)- 第85回日本薬理学会年会. 3月14-16日, 京都.
2. 渡邊正知, 宮井明日香, 伊藤康一. (2012). 抗てんかん薬によるベンチレンテトラゾール誘発痙攣抑制効果は、脳内の過剰な一酸化窒素産生抑制作用を伴う. 第85回日本薬理学会年会. 3月14-16日, 京都.
3. 伊藤康一. (2012) 病態モデル動物を用いた血液脳関門の in vivo 時空間的解析 第14回 応用薬理シンポジウム. 9月3-4日, 甲府.

特許

1. 特願 (2003) 「細胞刺激装置及び細胞刺激方法」 第 116895 号

社会貢献

伊藤康一： 香川脳神経研究会世話人
 渡邊正知： 認定実務実習指導薬剤師養成研修事業「第37回 薬剤師のためのワークショップ(中国・四国)in 岡山」にタスクフォースとして参加, 2012年9月22-23日, 就実大学(岡山)

管理・運営に係ること

伊藤康一： 総務委員会(委員長)、
 第7回オープンキャンパス(2012'10/6)実習担当
 渡邊正知： 国家試験対策委員会(副委員長)、実務実習指導薬剤師養成ワークショップ委員会(委員)、評価・FD委員会(委員)、中央機器管理委員会(委員)、
 第7回オープンキャンパス(2012'10/6)実習担当

その他、新聞報道等



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

実験補助員 得丸慶子
 大学院修士課程 M2 田中勝也

教育の概要

担当科目：
 薬理学 A・B・C・D（小西）
 薬科学（分担：小西）
 CBT 対策講義（小西・）
 国試対策講義（小西・栗生）
 薬学実習 2C（小西・栗生・鴻海）
 長期実務実習（小西・鴻海）
 他学部・他大学
 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）
 香川大学・看護学部：薬物治療学（分担・小西）

平成24年度4月から、本講座のスタッフ（小西・栗生）は病態生理学講座から薬理学講座へ所属が変更になった。小西は、前任の嶋本典夫教授の後任として薬理学講座教授として異動した。また、栗生俊彦助教は講師に昇任した。さらに平成24年4月より、鴻海俊太郎助教が薬物治療学講座より薬理学講座へ新たに参入した。

本講座では、「薬理学 A」（2年次後期）、「薬理学 B」（3年次前期）、「薬理学 C」（3年次後期）および「薬理学 D」（4年次前期）の四科目の講義を担当した（小西、得丸先生、宋先生で分担）。この他、国試対策講義のうち薬理、病態生理・薬物治療（小西）および臨床生化学（栗生）を分担した。薬理学 A～C 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、薬物治療を包括して、薬物の作用機序を学習することを目標とした。薬理学 D では、演習形式によって、これまで学んだ薬物群の薬理学的性質について復

習することにより、知識の整理を目標とした。

実習は、薬学実習 2C を分担し、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（鴻海・小西担当）。実験結果を、各グループの学生が共同でスライドを使って、全員の前で発表し、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た。これは、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、かなりの成果を挙げていると評価している。また、モルモット摘出回腸を用いて、ムスカリン受容体作用薬の収縮応答、およびアンタゴニストの効果を調べる実験をおこなった（栗生・得丸先生担当）。

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のようで概ね好評であったが、時間的制約のため不十分であった。（4）講義教材の内容と、それをどのように提供するのが効果的であるかは、引き続き検討すべきである。昨年度と同様に講義スライドの PDF ファイルをウェブ上に載せ、事前に学生がアクセスして予習できるようにした。（5）講義内容を分かりやすく伝達するための話し方、教材の作り方などをさらに研究、改善すべきである。また薬学生に最適な薬理学の教科書は、既存のものは一長一短のようで、分かりやすい講義ノートをめざして、ハンドアウトの改善が必要であろう。（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、復習するシステムの実施を試行している。どの程度の成果が挙げられるかを、これから評価するところである。

2010年度から長期実務実習が開始され、講座スタッフ（小西・鴻海）が訪問指導教員として実習の実施に関与し、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。

また、後期は国家試験過去問題について、分野別に細分化して分類したプリントを作成し、配布した。特定の分野毎に過去問題をまとめて解くことにより、その分野の重要なポイント洗い出ししながら学習した。このことにより、単なる過去問の丸暗記ではなく、理解することを目指した。しかし、講座に所属する学生の教育、研究の進め方については、引き続き重要な検討課題の一つである。

研究の概要

病態生理学講座

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実施しており、今年度は5年目の最終年度である。

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おり、その概要を記す。(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・小西)および(IV) GABA シナプスに関連した精神疾患治療薬を指向した創薬基盤の探索(小西・栗生・鴻海)。昨年度からは、(V) アルツハイマー病の発症機構を理解するため、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、神経細胞のつぎ目であるシナプスにおける情報伝達およびその制御機構のうえに成り立っている。外界からの刺激の繰返し、すなわち経験などの情報は脳内シナプスに蓄積され、これによって脳が出来事などの事象や手続きを記憶学習できる。したがって、脳内シナプス、すなわち興奮および抑制性シナプスは、脳の働きを支える基本的な装置として重要な役割を果たしている。これら二種類のシナプスでは、それぞれグルタミン酸および GABA のような化学メッセンジャ(神経伝達物質)を利用した化学伝達によって情報が処理されている。

このような脳内シナプスの伝達効率(シナプス強度つまり情報処理の程度)は、様々な化学物質で仲介される調節機構によって修飾されており、この伝達効率を変調する仕組みはシナプス可塑性と呼ばれ、学習記憶など脳機能を支える重要な役割を担っている。この伝達効率を支配するシナプス可塑性の仕組みに異常がおこると、不安、うつ、認知障害や統合失調症など多くの精神疾患の発症にいたる。これら精神機能の疾患を改善し克服するためには、シナプス伝達の制御機構を解明し、神経伝達物質受容体などのシナプス関連分子を標的とした有効な治療薬の考案が大切である。したがって『脳の働きに関する創薬』を実現させるには、脳内シナプス可塑性の制御機構に関与する細胞・分子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、栗生俊彦講師を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本年度(2012年)は5年目を迎え(研究費総額7500万円)、研究取りまとめの段階に入った。

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)

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、本年度は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本敬二教授と、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) 栗生は、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」及び「微小管結合蛋白 DCLK1 の神経細胞内機能」について共同研究を行っており、後者の研究に関してはすでに結果が得られ、論文として発表された(発表論文リストを参照)。また、自然科学研究機構・生理学研究所 鍋倉淳一教授および前述の岡部繁男教授と「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継続している。東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所の客員研究員として、同研究所 岡戸晴生副参事研究員と研究協力関係を継続している。

外部誌上发表

* 2008年以降 2012年まで

[原著論文]

*Corresponding author

2012

1. 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 Communications* in press
2. 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.
3. 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
4. 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

2011

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(1) e29663: 1-11. PMID: 22235322
2. 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

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.
4. 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.
5. 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 α_7 nicotinic acetylcholine receptor in Wistar rats. *Brain Res.* 1353: 152-158. PMID: 20673759.

2009

1. Masuoka, T., Kamei, C. (2009) The ameliorating effects of NMDA receptor agonists on histamine H₁ antagonist-induced memory and hippocampal theta disruptions are prevented by the H₃ receptor agonist in rats. *Brain Research Bulletin* 79, 422-425.
2. Masuoka T, Kamei C. (2009) The role of nicotinic receptors in the amelioration of cholinesterase inhibitors in scopolamine-induced memory deficits. *Psychopharmacology (Berl)* 206, 259-265.
3. Fujitaka H, Okada A, Masuoka T, Kamei C. (2009) Within-Day Variation in Spatial Memory Deficit Induced by Scopolamine. *Pharmacology* 84, 340-345.
4. Ranji C, Suemaru K, Bingjin L, Kohnomi S, Araki H. (2009) Tropisetron attenuates naloxone-induced place aversion in single-dose morphine-treated rats: role of α_7 nicotinic receptors. *Eur J Pharmacol* 609, 74-77.

2008

1. Masuoka, T., Saito, S., and Kamei, C. (2008). Role of hippocampal ionotropic glutamate receptors on H1 antagonist-induced memory deficit in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 197, 107-114.
2. Nakazawa, T., Kuriu, T., Tezuka, T., Umemori, H., Okabe, S., Yamamoto, T. (2008). Regulation of dendritic spine morphology by an NMDA receptor-associated Rho GTPase-activating protein, p250GAP. *J Neurochem* 105(4), 1384-1393.
3. Kohnomi, S., Suemaru, K., Kawasaki, H., Araki, H. (2008). Effect of aripiprazole on 5-HT₂ receptor-mediated wet-dog

shake responses and disruption of prepulse inhibition in rats. *J Pharmacol Sci* 106, 645-650.

[英文総説]

1. Konishi S. and Satake S. Physiological interactions between neurons and glia: roles of transporters in the control of intersynaptic crosstalk. (in press)
2. Konishi S., Ono Y., Zhu X.-M., Kuriu T., Tominaga T. and Saitow F. (2007) Neuron-Glia Communication: Involvements of Glial Cells in Synaptic Transmission. In *Trends in Glia Research – Basic and Applied*, edit. by S. Thameem and Eng-Ang Ling, pp.139-152, Research Signpost, Kerala.

[邦文総説・解説等]

1. 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)
2. 佐竹伸一郎、小西史朗、井本敬二 (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)
3. 鴻海俊太郎、末丸克矢、川崎博己、町支臣成、日比野惺、荒木博陽 (2009) ニコチン受容体を標的とした統合失調症治療薬の可能性 Kohnomi S., Suemaru K., Kawasaki H., Choshi T., Hibino S., & Araki H. (2009) Nicotinic acetylcholine receptors are possible therapeutic targets for schizophrenia. *Yakugaku Zasshi* 129(2): 197-201. (Japanese)

口頭発表・学会発表

* 2012 年のみ

1. Hirono M, Kudo M, Yanagawa Y, Konishi S, Nagao S. and Obata K (2012) Pharmacological properties of robust GABAergic synaptic transmission onto cerebellar globular cells. 89th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, March 29, Matsumoto, Japan.
2. Hirono M, Yanagawa Y, Konishi S and Nagao S. (2012) Cell-type-specific synaptic inhibition mediated by Purkinje cells in the cerebellum. Neuroscience 2012, 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, September 18, Nagoya, Japan.
3. Kohnomi S, Yamamoto K, Kobayashi M, Konishi S. (2012) Dopaminergic modulation of GABAergic inhibitory transmission in the nucleus accumbens shell. Neuroscience 2012, 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, September 19, Nagoya, 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
3. Tominaga T, Ichikawa M (2002) Experimental apparatus for sliced specimen of biological tissue and specimen holder US

**社会貢献**

- 1) 徳島新聞サンデーカレッジ「脳の老化はふせげるか？」
2012年10月14日（小西史朗）
- 2) 大学院講義“Synaptic Physiology 1”“Synaptic Physiology 2: Tutorial” (in English) 総合研究大学院大学（岡崎統合バイオサイエンスセンター（生理学研究所）細胞生理研究部門：富永真琴教授より招聘）2012年12月20日（小西史朗）
- 3) 大学院特別講義「小脳皮質のGABA作動性神経回路におけるシナプス間クロストーク」東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科（医学部・認知行動医学系・システム神経生理学分野・杉原 泉教授より招聘）2013年1月7日（小西史朗）
- 4) 大学体験授業「脳の特効薬」香川県立高松北高等学校
2011年7月28日（小西史朗）
- 5) 出張講義 CBI (Content-based Illustration) 「英語で体のしくみを知ろう」高松第一高等学校・国際英語コース 2年生 Lesson 6 “Body and Function” 2011年11月25日（小西史朗）
- 6) 出張講義 CBI 「英語で体のしくみを知ろう」高松第一高等学校・国際英語コース 2年生 Lesson 7 “Brain” 2011年12月9日（小西史朗）
- 7) 高校生のサイエンスキャンプ「香川の医療系3大学で学ぶ生命科学の最前線 Bio2011 in Kagawa」(JST 後援)「脳神経研究の面白さを満喫しよう！」(香川薬学部)の中で、「海馬 GABA シナプスの発達・形成」のテーマで実習を実施した（栗生俊彦・小西史朗）。
- 8) 香川総合医療教育研究コンソーシアム第3回3大学学術交流会「健やかなエイジングに向けて～3大学の取り組み」(香川県立医療福祉大学)で講演「アルツハイマー病マウスモデルの 海馬におけるシナプス機構と形態の異常」2011年12月10日（小西史朗）

管理・運営に係ること

- 1) 小西：学術誌“Neuroglia (英国)”編集委員
- 1) 小西：薬科学科長、実務実習委員、動物管理運営委員、薬剤師国家試験問題検討委員、神経科学研究所長（小西）。
- 2) OSCE 委員・初年次教育委員（栗生）
- 3) 物質管理委員（鴻海）

その他、新聞報道等

- 1) 栗生：「抑制性シナプス生きたまま観察」四国新聞 平成24年4月9日
- 2) 栗生：「抑制性シナプスを観察する実験技術について」山陽放送 イブニングニュース 平成24年4月18日



製剤学講座

Laboratory of Pharmaceutics

教員

教授 牧野悠治 着任年月日：2006年04月01日

最終学歴：1980年03月東京大学大学院修士課程修了。

博士（薬学）

前職：帝人ファーマ（株）

講師 栗田拓朗 着任年月日：2006年11月01日

最終学歴：2004年03月静岡県立大学大学院博士課程修了。博士（薬学）

前職：静岡県立大学薬学部助教

助教 白畑孝明 着任年月日：2006年04月01日

最終学歴：2006年03月東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。博士（薬学）

教育の概要

(1) 学部教育

担当科目：製剤学1（牧野）

薬学科・薬科学科（3年生後期：1.5単位）で講義。コアカリキュラムの学習到達目標（SB0）に沿った内容としたが、学生の現状を考慮し、物理薬剤学の基礎に重点を置いた。

担当科目：製剤学2（牧野）

薬学科・薬科学科（4年生前期：1.5単位）で講義。コアカリキュラムの学習到達目標（SB0）に沿った内容で、製剤学1とあわせてSB0の“C16：製剤化のサイエンス”をカバーするように講義した。

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（SB0）を指標に、薬剤師国家試験の出題傾向をふまえた内容とした。

担当科目：特許法（牧野）

薬学科・薬科学科（4年生後期：1単位）で講義。調剤行為や研究室での研究活動と特許法との関連などを中心に、薬剤師としての業務に必要な知的財産に関する基礎的知識を履修させた。

担当科目：薬学実習3B（牧野、栗田、白畑）

薬学科・薬科学科（3年生後期：2単位）で実習。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（牧野、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（牧野、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。

研究の概要

新規のDDS新薬の開発を目標に外部大学・企業と共同研究を積極的に実施している。主なプロジェクトは次の通り。

(1) マイクロニードルによる薬物経皮投与に関する研究
2007年度経産省地域新生コンソーシアム研究開発事業「“剣山”形無痛ワクチンデリバリーシステムの開発」によりマイクロニードルによる経皮ワクチン投与方法の研究を実施した（2007.09～2008.03.31：牧野；総括代表研究者、栗田；研究員）。2008.04以降は別途資金により継続し、本研究室は薬物の塗布方法開発に注力した。現在、製薬企業との提携により研究を加速している。（牧野、栗田、卒論学生）

(2) 難溶性薬物の経口吸収促進に関する研究
新規のnano-suspension技術による難溶性薬物の経口吸収促進のメカニズムについて本学薬物動態学研究室、ベンチャー企業A社と共同で研究中。（牧野、栗田、卒論学生）

(3) 天然物由来成分の経鼻吸収に関する研究
古くから知られている天然物由来成分の点鼻剤化及びその薬効評価を研究中。（B社より受託：牧野、栗田、卒論学生）

(4) 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」（香川大学工学部、医学部、香川県と共同）に参加（2008年度より）し、香川県の企業の若手研究員や大学院生の教育・研究を開始した。そのため、藤田：香川大学工学部研究補助者が常駐。

外部誌上発表

* 2008 年以降 2012 年まで

[原著論文]

2012

1. 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 Biol Hung* 63, 313-20.

2011

2. Shirahata, T. (2011). The effect of variations in sodium conductances on pacemaking in a dopaminergic retinal neuron model. *Acta Biol Hung* 62, 211-4.

2010

1. Shirahata, T. (2010). The effect of hyperpolarizing inputs on the dynamics of a bursting pacemaker neuron model in the pre-Böttinger complex. *Neurosci Lett* 473, 16-21.
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.

2009

1. Ohshima, H., Miyagishima, A., Kurita, T., Makino, Y., Iwao, Y., Sonobe T. and Itai, S. (2009). Freeze-dried nifedipine-lipid nanoparticles with long-term nano-dispersion stability after reconstitution. *Int. J. Pharm.*, 377, 180-184.

2008

1. Shirahata, T. (2008). Simulation of rabbit A-type retinal horizontal cell that generates repetitive action potentials. *Neurosci Lett* 439, 116-8.
2. Kamiya, S., Yamada, M., Kurita, T., Miyagishima, A., Arakawa M. and Sonobe T. (2008). Preparation and stabilization of nifedipine lipid nanoparticles, *Int. J. Pharm.* 354, 242-247.

[著書・訳書]

1. 牧野悠治(2008) 共著 「基礎から学ぶ製剤化のサイエンス」(山本恵司 監修)エルゼビアジャパン, pp. 282-310
2. 同上(2011) 増補版 (改正薬局方対応), pp. 286-315

[邦文総説・解説等]

1. 牧野悠治(2012)「リノコート TM の四半世紀: 粘膜付着性点鼻粉末剤の進化」新薬と臨床, 61(1), 130 - 137
2. 栗田拓朗, 牧野悠治 (2010)「医療ニーズをふまえたマイクロニードルの製剤設計」*Pharm stage*, 2010(109), 15-19.
3. 牧野悠治 (2010)「鼻腔へのドラッグデリバリー」*薬剤学*, 70(6), 318-323
4. 牧野悠治 (2010)「セルロース類の DDS への応用」*Cellulose Commun.* 17(4), 155-157
5. 牧野悠治, 栗田拓朗, 田元浩一, 野地裕美, 他. (2008)「“剣山”形無痛ワクチンデリバリーシステムの開発」成

果報告書(四国経済産業局)

6. 小濱一弘, 西山 利巳, 牧野悠治, 栗田拓朗, 他 (2009)「分子設計可能なデブシペプチド共重合体を用いた革新的 DDS 新薬の研究開発」終了報告書(新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO))

口頭発表・学会発表

*2012 年のみ

1. 白畑孝明 (2012). 電気感覚神経細胞のゴーストバースティングを記述する Doiron 方程式の解析: 余次元-2 の分岐の近くの力学系. 徳島文理大学・香川大学医学部合同第一回神経研究 EXPO. 2月9日 香川大学医学部会館演習室 2
2. 牧野悠治, 栗田拓朗ほか, 「クルクミンの新規 nano-suspension (1) その物理化学的特性」日本薬学会第 132 年会(2012.3), 札幌.
3. 栗田拓朗, 牧野悠治ほか, 「クルクミンの新規 nano-suspension (2) ラットにおける経口吸入」日本薬学会第 132 年会(2012.3), 札幌.
4. 跡部一孝, 栗田拓朗, 牧野悠治ほか, 「ドキシソルビンとクルクミン封入リポソームによる殺細胞効果」日本薬学会第 132 年会(2012.3), 札幌.
5. 牧野悠治, 栗田拓朗ほか「マイクロニードルの 3D 画像解析」日本薬学会第 27 年回(2012.5), 神戸.
6. 牧野悠治「Drug Delivery to the airway」IADDS (2012.4), 新竹, 台湾.
7. 牧野悠治, 栗田拓朗ほか「3D image analysis of microneedles」2nd International Conference on Microneedles (2012.5), Cork, Ireland.
8. 牧野悠治, 「DDS 研究と微粒子解析、微細画像解析」Malvern Instruments 社 製剤・CMC 設計ソリューションセミナー (2012.7), 神戸
9. 牧野悠治, 栗田拓朗ほか 「None1 Curcumin Submicron(nano) Snsensions with Enhanced Oral Bioavailability and Stability」日仏 DDS シンポジウム (2012.10), Bordeaux, France.
10. 牧野悠治, 「Nasal Drug Delivery」BIT DDS シンポジウム (2012.11), 南京, 中国
11. 牧野悠治, 栗田拓朗ほか 「クルクミンの経口吸入促進」(2012.12), バイオ治療法研究会学術集会, 東京

特許

1. 牧野悠治, 他「マイクロニードルアレイへの薬物担持法」(特願 2008-308962)
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 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)

社会貢献

牧野: 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プライドバイオ科学・デバイス開発のための生命科学技術” 講師 2012年11月22日 香川県さぬき市



(社) 薬学教育協議会 薬剤学教科検討委員

(社) 日本薬剤学会 評議員

(社) 日本薬剤学会 学会誌編集アドバイザー

栗田：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プライドバイオ科学・デバイス開発のための生命科学技術”講師 2012年6月30日、11月10日 香川県高松市、11月22日 香川県さぬき市

(社) 薬学教育協議会 臨床化学関連教科担当教員会議

管理・運営に係ること

牧野：

- ・2012年度就職委員会

栗田：

- ・2012年度OSCE委員会(ST4責任者)
- ・2012年度教務委員会
- ・2012年度入試委員会
- ・2012年度国家試験対策委員会
- ・2012年度新入生宿泊セミナー実行委員会

その他学部生チュータ、長期実務実習連絡教員(II期)オープンキャンパス(調剤体験実習担当)、および入学前教育など。

白畑：

- ・講座ネットワーク管理担当者

その他、新聞報道等

1. 「廃棄トマトを用いたトマト石けん」テレビせとうち
2012年3月27日



機能生物学講座

Laboratory of Functional Biology

教員とスタッフ

教授	伊藤 悦朗
准教授	松尾 亮太
助教	小林 卓
助教	定本 久世
博士研究員	岡田 龍一
研究補佐員	山岸 美貴
研究補佐員	森川 美佳
研究補佐員	児玉 裕美
研究補佐員	多田 静美
研究補佐員	蜂須賀 忍

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）

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、受講生の状況、すなわち通常の大学院生か社会人の大学院生かを考慮し、それぞれ個別に授業日程を考えた。

4) 教えるために使った時間：上記理由により、正規の15回分を2セット行った。

担当科目：物理学AおよびB（一般総合科目）（伊藤悦朗、生物物理学講座・岸本泰司先生、薬学教育講座・植木正二先生）

1) 教育達成目標とその妥当性：新入生が物理系薬学の専門講義にスムーズに移行できるようにするために、高校から大学初年度レベルの物理学の知識を履修することを目標とした。1年生の前期に開講した。

2) 目的達成状況：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年生前期で物理学Aを、後期で物理学Bを開講するのではなく、1年生前期に物理学AならびにBの両方を開講して、それらを有機的につなげた。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：本来、物理学AおよびBはそれぞれ週1コマで半期15時間分、都合30時間しかない。しかし、数学の基礎知識が不足している学生に対しては、補講（家庭教師状態）を行わないと、とても理解してもらえず、結果として、高校で物理学を履修してきた学生への補講と合わせると、正規の2倍に当たる半期60時間程度の時間は費やした。

担当科目：物理化学3（松尾亮太、生物物理学講座・桐野豊先生）

1) 教育達成目標とその妥当性：本講義では、溶液の化学、電解質の性質、および反応速度論について、熱力学（物理化学1）の内容を踏まえて講義を行った。特に、溶液の性質や化学電池を化学ポテンシャルの面から理解することは、あらゆる化学、生物学実験の基礎であり、妥当な目標であると考えている。また、化学電池については、講義科目としては本科目のみがカバーしている範囲であるが、国家試験での出題頻度等を鑑み、最低限必要な範囲を履修させるにとどめた。

2) 目的達成状況：毎回、演習問題を課すことで、ある程度の実践力をつけることができたと思われる。ただ、本科目のみでは演習量が不十分であるゆえ、並行して進められている生物物理学1で問題演習を重点的に行った。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：テキストよりも専ら配布プリントを使って講義を進めたが、適宜テキストとの対応状況を学生に知らせた。また、履修範囲が広いため、途中、中間テストを実施し、成績判定に部分的に組み入れた。

担当科目：生物物理学1（松尾亮太、生物物理学講座・桐野豊先生、北村美一郎先生）

1) 教育達成目標とその妥当性：本講義は、問題演習に重点を置き、物理化学3（松尾亮太）と並行して行うことで高い教育効果を狙った。国家試験の過去問題にも取り組ませた。電解質溶液の性質や化学電池についての習熟度を高めることを目標とした。

機能生物学講座

2) 目的達成状況：初歩的な練習問題の解法に関しては、大部分の学生が習得したと思われる。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：生物物理学1および物理化学3は、物理化学1の応用科目のような側面があり、本質的概念の理解とともに、多数の練習問題をこなすことで、実際の科学への応用を実感できるようにもした。

4) 教えるために使った時間：後期の週1時間で、当講座ではその後半半分を担当した。

担当科目：生物物理学2（伊藤悦朗、松尾亮太、生物物理学講座・桐野豊先生、北村美一郎先生）

1) 教育達成目標とその妥当性：生体高分子の分析、構造解析法の基本や、界面化学、コロイド化学の基本を学び、生体内で機能する高分子の性質について、物理化学的な側面から理解してもらうことを目標とした。

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：テキストだけでは不十分であると思われる箇所については、適宜他の資料を提示して理解を促した。また、実生活において体感する現象を具体的に例示することで、学習内容について実感を伴う感覚を得られるよう工夫した。

4) 教えるために使った時間：週1コマ分で、当講座では後半部分の3時間を担当した。

担当科目：生物統計学（伊藤悦朗、生物物理学講座・岸本泰司先生）

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：週1コマ、半期10時間（1単位分）で十分であった。

担当科目：事前学習（伊藤悦朗、松尾亮太ならびに他講座教員）

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、松尾亮太、ならびに他講座教員）

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（機能生物学講座教員ならびに生物物理学講座教員）

1) 教育達成目標とその妥当性：モル濃度の計算や緩衝液の理論などから溶液の基本的性質を理解し、実際の生食塩水の調製を通じて種々の実験器具・測定装置の用途や使用法を学ぶ。また、モデル動物の神経系を用いた実験と講義から、一般的な細胞膜の性質を理解する。さらに、演習では酵素反応速度論について学ぶ。以上より、さまざまな生命現象を物理化学的に理解するための力を養うことを目標とした。

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：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。また実体顕微鏡や電気生理装置などの操作法習得のため、詳細な資料を作成し、コンピュータ・ビデオ等も併用して丁寧な解説を行った。

4) 教えるために使った時間：週8時間を3週間にわたって行ない、さらに試験およびレポートを課した。本実習内容に対して十分であった。

担当科目：特別実習（伊藤悦朗、松尾亮太）

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かった。

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、松尾亮太）

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：授業コマ数が多すぎて、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、松尾亮太）

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：授業コマ数が多すぎて、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年生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：正規の半期15時間で済んだ。

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、岡田龍一、森川美佳、児玉裕美）

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。

4) 外部資金導入実績：文部科学省・知的クラスター創成事業、(独)科学技術振興機構・先端計測分析技術・機器開発事業、文部科学省ならびに(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】コンピュータシミュレーションによるリガンド・リセプター結合解析（伊藤悦朗）

1) 目的：リセプターによるリガンド認識メカニズムならびにアゴニストとアンタゴニストとのリセプター活性化メカニズムの違いを、コンピュータシミュレーションによって明らかにし創薬へと結びつける。

2) 成果：リガンド認識メカニズムおよびリセプター活性化メカニズムについて、それぞれ重要な物理量を明らかにした。とくにグルタミン酸受容体によるグルタミン酸認識機構を明らかにできた。

3) 今後の予定：リガンド・リセプター結合のダイナミクスをさらに詳細に明らかにしたい。

4) 外部資金導入実績：(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】アルツハイマー病ならびに糖尿病の発症機構および進行度判定に関する研究（伊藤悦朗、岡田龍一、森川美佳、児玉裕美）

1) 目的：3xTg-ADマウスならびに糖尿病患者からのサンプルを用い、アルツハイマー病ならびに糖尿病の発症機構ならびに進行度判定を明らかにする。また軟体動物モノアラガイをモデル動物として用い、脳内インスリンが長期記憶に及ぼ

機能生物学講座

す影響について調べる。

2) 成果: 3xTg-AD マウスでは学習行動異常時に発現変動する遺伝子を同定できた。インスリンや TNF- α についての微量測定に成功した。また軟体動物モノアラガイでの脳内インスリンが長期記憶に及ぼす影響を、行動レベルとシナプスレベルの両方で明らかにできた。

3) 今後の予定: これらの研究成果をなるべくはやく論文として公表する。

4) 外部資金導入実績: 文部科学省・知的クラスター創成事業、私立大学戦略的研究拠点支援事業、(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 4】ナメクジの脳におけるアセチルコリン神経システムの組織学的解析 (松尾亮太、小林卓)

1) 目的: ナメクジの脳における cholinergic neuron の分布および投射様式を、組織化学的手法により明らかにすることを目的とした。

2) 成果: ナメクジの脳において、コリンアセチルトランスフェラーゼおよびアセチルコリンエステラーゼの mRNA が発現していることが分かったため、今年度はコリンアセチルトランスフェラーゼのタンパク質に対する抗体を作成し、その分布を免疫組織染色によって調べた。その結果、高次嗅覚中枢である前脳葉の内部層に強い局在が認められ、また触角を通る神経線維にも強いシグナルが認められた。一方、前脳葉において、ニコチン性アセチルコリン受容体の複数のサブタイプの mRNA が、それぞれ特異的な空間パターンで発現していることも明らかにした。

3) 今後の予定: コリンアセチルトランスフェラーゼタンパク質の分布について、さらに詳細な解析を進めるとともに、ニコチン性アセチルコリン受容体の薬理学的特性を電気生理学的手法によって明らかにする。

4) 外部資金導入実績: (独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

5) 共同研究: 国内他大学との共同研究。

【課題 5】ナメクジ脳内ニューロンにおける DNA 内的複製の解析 (松尾亮太、山岸美貴)

1) 目的: ナメクジの中枢神経には巨大な核を持つニューロンが存在する。これらは核 DNA の増幅 (内的 DNA 複製) を伴っていると考えられ、その生成様式と DNA 増幅を引き起こす要因を明らかにすることを目的とした。

2) 成果: 新規に開発した定量 genomic PCR 法等により、ゲノムの増幅が局所的な DNA 増幅ではなく、ゲノム全体の倍数化であることを明らかにした (2012 年の J. Neurochem. 誌に掲載)。また、ニューロンにおけるゲノム倍数化には、臓器への投射が必要で、体が大きくなることに伴って末端臓器から得られる何らかのフィードバックシグナルが重要であることも示した。

3) 今後の予定: ニューロンにおけるゲノム倍数化に、神経投射が必要であるという点に関しては、現在、論文投稿の準備中である。今後は、どういった逆行性の因子がニューロンに DNA 倍数化を引き起こすのかという点について明らかにしてゆきたい。

4) 外部資金導入実績: (独) 日本学術振興会・科学研究費補助金、倉田記念日立科学技術財団研究奨励金、ブレインサイエンス財団研究助成、住友財団基礎科学研究助成、徳島文理大学競争的資金「地域共同研究」。

【課題 6】ヒスタミンによる嗅覚中枢活動性の制御 (松尾亮太、小林卓)

1) 目的: これまで主に末梢のみで機能するとされていたヒスタミンについて、その高次中枢における分布と役割について明らかにする。

2) 成果: ナメクジの前脳葉において、ヒスタミン H1 型受容体が高発現していること、およびヒスタミンを *in vitro* において投与すると、前脳葉における局所場電位振動が速くなることを見出した。

3) 今後の予定: ヒスタミン作動性ニューロンが、脳内においてどういった分布を示し、その投射様式について組織化学的に明らかにする。

4) 外部資金導入実績: (独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【課題 7】ナメクジの嗅覚情報処理における律動性神経活動の調節機構 (小林卓)

1) 目的: 優れた嗅覚とシンプルで強靱な脳をもつナメクジを用いて、抑制性の神経伝達物質とされる γ -アミノ酪酸 (GABA) および中枢で働く神経ペプチド (FMRFamide) がおおいの情報処理過程でどのような役割を果たしているか明らかにする。

2) 成果: 嗅覚情報を司る前脳葉律動性神経活動に対する GABA 受容体および FMRFamide 受容体のアゴニストおよびアンタゴニストの効果について調べ、その律動性活動の周波数を調節し得ることを示した。特に、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. 誌に掲載)。

3) においの嗅ぎ分けや学習・記憶を司る前脳葉律動性ニューロンネットワークにおいて GABA ニューロンおよび FMRFamide ニューロンがどのような役割をもっているのか生理学的・組織学的に明らかにして行く。

4) 外部資金導入実績: (独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

5) 共同研究: 国内他大学との共同研究。

【課題 8】モノアラガイにおける学習・記憶形成に関わる分子機構の解明 (定本久世)

1) 目的: 軟体動物モノアラガイの味覚嫌悪学習を例に取り、特定ニューロン間のシナプス伝達可塑性に関わる分子機構を



解明する。

2) 成果：モノアラガイは味覚を用いた学習を習得し、長期記憶を保持する。この際、特定のセロトニン分泌細胞が重要な働きをすることがわかっている。これまでに、記憶形成に関わる「転写調節因子 CREB」と、伝達物質セロトニンの分泌量を調節する「セロトニントランスポーター」の遺伝子をモノアラガイで同定した。また、これらの遺伝子発現量が学習にともなって変化することを確認した。

3) 今後の予定：前述した学習にともなう遺伝子発現量変化とシナプス可塑性との関係を、分子生物学的および電気生理学的手法によって解析を進める。

4) 外部資金導入実績：(独) 日本学術振興会・科学研究費補助金。

【課題9】ミツバチのコミュニケーションメカニズム (岡田龍一)

1) 目的：社会性昆虫のミツバチがどのようにダンスコミュニケーションして、コロニーを維持しているのかをコンピュータシミュレーションによって明らかにする。

2) 成果：昨年度までに構築した数理モデルを用いて、ミツバチの採餌行動のシミュレーション実験を行った。その結果、情報の精度があまりに高いとかえって環境変化に対する適応性が落ちることがわかった。

3) 今後の予定：コンピュータシミュレーションによる実験を進め、ダンス行動の効果とコロニー維持の機構について明らかにする。

4) 外部資金導入実績：文部科学省・科学研究費補助金。(株) 山田養蜂場みつばち研究助成。

5) 共同研究：国内他大学との共同研究。

外部誌上発表

* 2008年以降 2012年まで

[原著論文]

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 procerebrum 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., Otshuka, 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 procerebrum 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. 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.
11. Sakura, M., Okada, R., Aonuma, H. (2012) Evidence for instantaneous e-vector detection in the honeybee using an associative learning paradigm. *Proc R Soc B* 279: 535-542.

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.
8. 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.
9. Kimura, T., Ohashi, M., Okada, R., and Ikeno, H. (2011) A new approach for the simultaneous tracking of multiple honeybees for analysis of hive behavior. *Apidologie* 42, 607-617.

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 procerebrum 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. Kobayashi, S., Fujito, Y., Matsuyama, K., Aoki, M. (2010) Raphe modulation of the pre-Bötzinger complex respiratory bursts in in vitro medullary half-slice preparations of neonatal mice. *J Comp Physiol A* 196, 519-528.
8. 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.
9. Okada, R., Ikeno, H., Kimura, T., Ohashi, M., Aonuma, H., and Ito, E. (2010) Markov model of honeybee social behavior. *Information* 13, 1115-1130.
10. Miyamae, Y., . . . , and Ito, E. (2010) Contrary effects of octopamine receptor ligands on behavioral and neuronal changes in locomotion of *Limnaea*. *Biol Bull* 218, 6-14.

2009

1. Matsuo, R., Kobayashi, S., Watanabe, S., Namiki, S., Iinuma, S., Sakamoto, H., Hirose, K., and Ito, E. (2009) Glutamatergic neurotransmission in the procerebrum (olfactory center) of a terrestrial mollusk. *J Neurosci Res* 87, 3011-3023.
2. Matsuo, R., and Ito, E. (2009) A novel nitric oxide synthase expressed specifically in the olfactory center. *Biochem Biophys Res Commun* 386, 724-728.
3. Okada, R., Awasaki, T., and Ito, K. (2009) Gamma-aminobutyric acid (GABA)-mediated neural connections in the *Drosophila* antennal lobe. *J Comp Neurol* 514, 74-91.
4. Ohashi, M., Okada, R., Kimura, T., and Ikeno, H. (2009) Observation system for the control of the hive environment by the honeybee (*Apis mellifera*). *Behav Res Methods* 41, 782-786.

2008

1. Silbering, A.F., Okada, R., Ito, K., and Galizia, C.G. (2008) Olfactory information processing in the *Drosophila* antennal lobe: Anything goes? *J Neurosci* 28, 13075-13087.
2. Matsuo, R., Misawa, K., and Ito, E. (2008) Genomic structure of nitric oxide synthase in the terrestrial slug is highly conserved. *Gene* 415, 74-81.
3. Yamagishi, M., Ito, E., and Matsuo, R. (2008) Redundancy of olfactory sensory pathways for odor-aversion memory in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *J Exp Biol* 211, 1841-1849.
4. Okada, R., Ikeno, H., Aonuma, H., and Ito, E. (2008) Biological insights into robotics: honeybee foraging behavior by a waggle dance. *Adv Robotics* 22, 1665-1681.
5. Das, A., Sen, S., Lichtneckert, R., Okada, R., Ito, K., Rodrigues, V., and Reichert, H. (2008) *Drosophila* olfactory local interneurons and projection neurons derive from a common neuroblast lineage specified by the empty spiracles gene. *Neural Dev* 3, 33.
6. Takashima, A., Sadamoto, H., Okuta, A., and Ito, E. (2008) Atomic force microscopic observation of nucleosomes consisting of core histones and DNA promoter regions. *Information* 11, 513-523.
7. Aono, K., . . . , Yamagishi, M., . . . , and Ito, E. (2008) Upside-down gliding of *Limnaea*. *Biol Bull* 215, 272-279.
8. Hu, W., Onuma, T., Birukawa, N., Abe, N., Ito, E., Chen, Z., and Urano, A. (2008) Change of morphology and cytoskeletal

protein gene expression during dibutyl cAMP-induced differentiation in C6 glioma cells. *Cell Mol Neurobiol* 28, 519-528.

9. Sadamoto, H., Serfözö, Z., and Ito, E. (2008) Localization of serotonin transporter mRNA in the CNS of *Limnaea stagnalis*. *Acta Biol Hung* 59, 61-64.
10. Matsuo, R., and Ito, E. (2008) Recovery of learning ability after the ablation of the procerebrum in the terrestrial slug *Limax valentianus*. *Acta Biol Hung* 59, 73-76.
11. Kobayashi, S., Hattori, M., and Ito, E. (2008) The effects of GABA on the network oscillations of the procerebrum in *Limax valentianus*. *Acta Biol Hung* 59, 77-79.
12. Aono, K., . . . , Okada, R., . . . , and Ito, E. (2008) Speed of back-swimming of *Limnaea*. *Acta Biol Hung* 59, 105-109.
13. Okada, R., Ikeno, H., Sasayama, N., Aonuma, H., Kurabayashi, D., and Ito, E. (2008) The dance of the honeybee: how do honeybees dance to transfer food information effectively? *Acta Biol Hung* 59, 157-162.

[英文総説]

1. 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.
2. Matsuo, R. and Ito, E. (2011) Spontaneous regeneration of the central nervous system in gastropods. *Biol Bull* 221, 35-42.
3. 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. 松尾亮太、定本久世、他 (2012) 「研究者が教える動物飼育 (第1巻)」共立出版。
2. 伊藤悦朗、松尾亮太 (2009) 「動物の多様な生き方」共立出版。
3. 伊藤悦朗、岡浩太郎、金澤昭良、北村美一郎、小林一也、小林卓、定本久世、松尾亮太、松本緑、箕田康一 (2009) 「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。
4. 青沼仁志、安藤規泰、伊藤悦朗、岡田龍一、小川宏人、佐倉緑、竹内秀明、馬場欣哉 (2009) 「身近な動物を使った実験4 ミツバチ、コオロギ、スズメガ」三共出版。
5. 杉本徹、山田素一、伊藤悦朗 (2009) 「基礎物理」東京教学社。
6. 岡田龍一 (2009) 「分子昆虫学 -ポストゲノムの昆虫研究-」共立出版。

[邦文総説・解説等]

1. 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.
2. 定本久世、高橋宏暢 (2012) 「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.
3. 岡田龍一 (2012) 「ミツバチの尻振りダンスと採餌行動における効果」*比較生理生化学* 29, 121-130.
4. 松尾亮太 (2011) 「ナメクジの脳が持ったたかさ -再生能力、頑健性、そして柔軟性」*比較生理生化学* 28, 253-258.
5. 松尾亮太 (2011) 「ナメクジのやわらかアタマ」*かがやく* (香川県薬剤師会会誌) 143, 50-53.



6. 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.
 7. 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, 163-168.
 8. 岡田龍一、伊藤啓 (2009) 「ショウジョウバエ脳の GABA ニューロンの局在と役割」生体の科学 60, 394-395.
- ス出展 2012年11月10・11日 島根県松江市。
 6. 伊藤悦朗 香川県立高松北高等学校出張講義 2012年11月9日 香川県高松市。
 7. 伊藤悦朗 香川県立高松桜井高等学校出張講義 2012年11月10日 香川県高松市。
 8. 伊藤悦朗 おもしろワクワク化学の世界 2012年8月25日 香川県高松市。
 9. 松尾亮太、小林卓、山岸美貴 ひらめき☆ときめきサイエンス「ナメクジはかきこい！～ナメクジの学習行動と脳の仕組み～」2012年8月9日 香川薬学部内。
 10. 伊藤悦朗 進学説明会出席 2012年7月13日、7月12日、7月10日、7月4日、7月2日、3月8日 香川県各地。
 11. 伊藤悦朗 北海道釧路湖陵高等学校 SSH 出張講義 2012年6月26日 北海道釧路市。
 12. 伊藤悦朗、松尾亮太、小林卓、山岸美貴 高松市立高松第一高等学校 SSH 学外実習指導 2012年5月23日 香川薬学部内。
 13. 伊藤悦朗 土佐女子高等学校出張講義 2012年2月8日 高知県高知市。

口頭発表・学会発表

*2012年のみ (国際会議、国際・国内シンポジウムのみを記載)

1. Okada, R. 「Neural network involved in olfactory learning in the honeybee brain」日本神経科学会 (Neuroscience 2012) (名古屋) 2012年9月19日.
2. 岡田龍一 「ダンス行動によるミツバチコロニーの環境適応：コンピュータシミュレーションによる解析」日本動物学会 (豊中) 2012年9月13日.
3. Ito, E. 「Role of molluscan insulin-related peptides in formation of long-term memory of the pond snail *Lymnaea*」Simpler Nervous Systems 2012 (Moscow, Russia) 2012年9月9日.
4. Kobayashi, S. 「GABAergic modulation on the slow oscillatory neural networks in the procerebrum of *Limax valentianus*」FENS Forum of Neuroscience 2012 (Barcelona, Spain) 2012年7月18日.
5. Matsuo, R. 「Neurobiology of the land slug *Limax*」2012年度日本比較生理生化学会年会 吉田奨励賞受賞者講演 (葉山) 2012年7月7日.
6. Matsuo, R. 「DNA amplification in the brain neurons during the body growth of an adult slug」Molluscan Neuroscience Meeting 2012 (Florida, USA), 2012年5月17日.
7. 岡田龍一 「ミツバチのダンスはどんな効果があるのか？」ミニシンポジウム：ミツバチの行動と社会性 (姫路) 2012年2月24日.
8. 伊藤悦朗 「最新の臨床検査 UP TO DATE」日本臨床検査医学会、日本臨床化学会、第8回合同地方会 (中国・四国支部) シンポジウム (岡山) 2012年2月5日.

省庁

1. 伊藤悦朗 文部科学省・科学技術政策研究所・科学技術動向研究センター 専門調査員；(独) 学術振興会・科学研究費委員会 専門委員；(独) 科学技術振興機構・シーズ発掘試験 委員。
2. 松尾亮太 (独) 日本学術振興会・科学研究費委員会 専門委員。

学会役員

1. 伊藤悦朗 International Society for Invertebrate Neurobiology, President；日本比較生理生化学会、行事委員会委員長・評議員；ニューロエソロジー談話会、世話人。
2. 松尾亮太 日本比較生理生化学会、評議員。
3. 小林卓 日本生理学会、評議員。
4. 定本久世 日本比較生理生化学会、評議員、編集委員。
5. 岡田龍一 日本動物学会中国四国支部、香川県委員・香川県企画委員。

特許

* 2008年以降 2012年まで

1. 伊藤悦朗 (2012) PCT 出願 1件
2. 伊藤悦朗 (2011) 国内特許出願 1件
3. 伊藤悦朗 (2009) PCT 出願 1件
4. 伊藤悦朗 (2008) PCT 出願 1件、国内特許出願 1件

社会貢献

出張講義・体験学習など

1. 伊藤悦朗 香川県立高松北高等学校外部研修指導 2012年12月17日 香川薬学部内。
2. 伊藤悦朗 香川大学源内塾出張講義 2012年12月15日 香川県高松市。
3. 伊藤悦朗 高松市立高松第一高等学校 CBI (英語) 出張講義 2012年11月30日、11月2日、10月5日 香川県高松市。
4. 伊藤悦朗 香川県立坂出高等学校 2012年11月16日 香川県坂出市。
5. 伊藤悦朗 日本薬学会中国四国学術集会香川薬学部ブー

雑誌編集委員

1. 伊藤悦朗 *Acta Biologica Hungarica*, Editorial Board；*BIOPHYSICS*, Advisory Board；*Information*, Division Editor；*Zoological Science*, Advisory Board.

管理・運営に係ること

委員会など

1. 伊藤悦朗 大学院香川薬学研究科創薬科学専攻主任、広報委員会委員長、センター試験学部担当者。
2. 松尾亮太 全学教職課程委員会、大学院委員会、広報委

機能生物学講座

員会。

3. 小林卓 国試対策委員会、初年次教育委員会。
4. 定本久世 OSCE 委員会、初年次教育委員会。

オープンキャンパス

1. 伊藤悦朗、松尾亮太 2012年10月6日、8月26日、8月5日、6月17日、5月27日、3月20日 オープンキャンパスの運営担当。
2. 松尾亮太、小林卓 2012年8月26日 オープンキャンパス・サイエンスミニキャンプ担当。
3. 定本久世 2011年8月7日、7月18日 オープンキャンパス調剤体験学習担当。

その他、新聞報道等

1. 岡田龍一 「虫が教えてくれること」 四国新聞 2012年3月5日付。
2. 岡田龍一 「多分野への応用期待 姫路で「ミツバチ」シンポ」 神戸新聞 2012年2月25日付。



生理化学講座

Laboratory of Physiological Chemistry

教員

- 教授 三井 洋司 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。
 薬学博士。薬剤師
 国際科学振興財団兼任研究員
 前職：独立法人産業技術総合研究所総括研究員、筑波大学基礎医学系客員教授
- 教授（薬学教育講座）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
- 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
- 研究員 熊崎 努 在任期間：2008年4月2日から2012年9月31日
 最終学歴：広島大学院博士課程中退。理学博士・医学博士
 元職：広島大学原爆放射線医科学研究所講師

教育の概要

担当科目：

- 薬学科・薬科学科：応用生物学B（高橋）・細胞生物学2／細胞生物学（三井・松尾・高橋）・機能形態学1（高橋）・臨床医学概論（高橋・三井）、薬学実習1C（松尾・三井・高橋）・特別実習（生理化学講座全教員）
- 薬学科：アドバンストコース教育 予防医学（三井・高橋）健康医療薬学アドバンスト実習（三井・高橋・松尾）
- 香川薬学研究科薬科学専攻修士課程：分子細胞生理学・薬科学演習I・薬科学専門研究I（いずれも生理化学講座全教員）

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) 目的達成状況

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。中間試験あるいは定期試験で不合格になった学生に対し、時間外に5回にわたり補習を行った。

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。

2. 細胞生物学2／細胞生物学

1) 教育達成目標とその妥当性

細胞生物学1にひき続いて行われる細胞生物学2では、個々の細胞が構築する組織・臓器の高次構造について学ぶ。具体的には、組織を構築する細胞の種類、細胞間のコミュニケーション（細胞間接着構造、接着分子の種類と特徴）、情報伝達のしくみ、細胞周期の制御（細胞の増殖と分化・幹細胞の概念）、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

今年度は、カリキュラム改定の境目ということで2年生前期に細胞生物学2（旧カリキュラム）と1年生後期に細胞生物

生理化学講座

学（新カリキュラム）として講義を行った。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かめられるよう工夫している。中間試験を期間内に取り入れることにより、勉強量が定期試験直前に集中しないよう配慮し、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強態度に気を配り、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。

5) その他、とくにアピールしたいこと。

薬剤の作用機序を理解するため、さらに創薬のために基礎となる重要な科目である。大いに熱意をこめて講義している。

3. 機能形態学1

1) 教育達成目標とその妥当性

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・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、カリキュラム改定の境目ということで2年生前期（旧カリキュラム）と1年生後期（新カリキュラム）に講義を行った。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。点数はその都度開示し、勉強への意識を高めつつ、講義を進めた。また、講義時間外に4回の補習を行った。

4) 教えるために使った時間

おおよそ1コマあたり7-8時間の準備時間を要している。

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、患者さんを支える医療チームの中で薬剤師がどのような立場にあるのかを理解する。各論では、各々の診療科の特性を知り、特徴的な検査法、治療法について理解する。薬学部では外科的疾患に対する理解がうすくなりがちであるため、代表的な外科的疾患の概念や簡単な術式を含めた治療法についてもなるべく講義し、医療を包括的にとらえられるよう概説する。

2) 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入れた。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で、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希望者について、2012年1月10日事前講義を行い、1月11日実習見学引率を行った。薬学科5年生23名が参加した。

5. 薬学実習1C

1) 教育達成目標とその妥当性

薬学実習1Cでは、細胞生物学1・2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。本実習は生体分子・トリ胚・ヒト細胞の大きく3つの項目からなり、各々、マウスからの生物試料、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。

生体分子の実習では、アミノ酸と糖の分離と同定について学ぶ。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、細胞から抽出した糖など生物試料の扱い方、分子生物学的解析のしかたなどを一人一人の学生が抵抗なく行なえるようになった。レポート作成を通じて、学生のほとんどが、生命現象について教科書を超えて深く考えるようになった。また、生物を扱う実習が初めての学生も少なからずいたが、生命を扱う上での倫理観を体得させることができた。

3) 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。例えば、糖の分離と精製の実習では、ただ与えられた試料のグリコーゲン量を測定するだけでなく、通常飼育マウスと絶食マウスの肝臓におけるグリコーゲンの量を測定させ、生物学的意義を考察できるように工夫している。

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は、生理化学講座の教員の意図するところである。

6. 特別実習（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

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

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

配属されたすべての学生に「卒業研究論文の作製」を義務づけ、それを特別実習の目標としている。研究室内の定期的なセミナーに担当・参加し、また、卒業研究の中間発表会、最終発表会を行ない、発表会への準備・実施を通してプレゼンテーション能力や論文のまとめ方を習得させる。

2) 目的達成状況

生理化学講座に配属された薬学科6年生は6名、5年生は3名、4年生は8名、3年生は1名、薬学教育講座に配属された3年生は2名である。教員との相談の上、5年生のうち1名が実験研究を選択し、2名は調査研究を選択した。また、4年生7名、3年生2名は実験研究を選択し、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シークエンス、遺伝子変異の導入法、PCR技術、細胞培養の基本技術、細胞への遺伝子導入のしかた、大腸菌でのタンパク質の発現、組織免疫染色法、組織からの細胞の単離、細胞内分画法などの手法を個別に習得させている。調査研究を行っている学生には「高齢者への薬剤選択と投与の問題点に関する調査研究」などのテーマを与え、そのテーマのもとに、書籍、学術資料を調査しているところである。

6年生の卒業論文の題目は、実験研究は「ヒト不死化細胞の試験管内がん化に向けた試みー変異型 p53、初期化遺伝子の効果」「ヒト iPS 細胞とその奇形腫由来細胞の培養に伴うテロメア長変化」「ヒト正常線維芽細胞の不死化と p16、p21 の発現との相関」「Tesmin を発現抑制させた生殖系幹細胞の樹立に向けた研究」、調査研究は「テロメアの短縮に依らない老化機構に関する調査研究」「高齢者に多い疾病における特徴と対策ー高齢者の運動療法における注意点と対策ー」である。

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。

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。

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（2012.03.16.）と Welcome Party ～流しゾーメン大会～（2012.08.09.）企画・運営の指導・支援をおこなった。

薬学科では、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。特別実習には「実習」以上の教育効果があると考えている。教員としては、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

生化学講座

つものと考えている。

以上、いずれの科目も薬学教育モデルコアカリキュラムに準拠しており、相当する内容以上を講義している。

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20人であった。5回のうち前半の3回は、三井先生による「予防医学の概略・老化と寿命の起源・末期患者へのメッセージ」、順天堂大学大学院・後藤佐多良先生による「老化と寿命の機序」「運動の効用とリスク」の講演として、昨年行われた。後半の2回の講演は、愛知学院大学歯学部附属病院総看護師長の水野敏子先生をお招きして「死に逝く人に学ぶ臨床の意味について」の講義と討論を行った(5月21日)。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

学生は老化の概念、予防医学における運動とメンタルヘルスケアについて深く考え、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、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。

4) 教えるために使った時間

「予防医学の概略・老化と寿命の起源・末期患者へのメッセージ」については、一週間の準備を要した(三井)。また、外部講師の選択、そして、依頼する為の交渉や、やり取りに3週間を掛けた。

5) その他、とくにアピールしたいこと

予防医学において運動・栄養・メンタルヘルスケアについて深く考え、向き合う機会の殖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。ただ、外部講師の招聘の事務手続きや after care も、大きな時間的また経済的な負担となった。

8. 健康医療アドバンスト実習(NR-サプリメントアドバイザー資格取得支援について)

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では、主に学校薬剤師業務につい

ての実習を行っているが、今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」資格取得支援も併せて行っている。

2) 目的達成状況

7人の学生が資格取得を希望し、35回の通信教育を受講し、12月1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6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い。

4) 教えるために使った時間

初年時のため、学生への周知と学校登録認定校に登録するために費やした時間がほとんどである。

9. 分子細胞生理学

1) 教育達成目標とその妥当性

分子細胞生理学では、主に細胞の寿命とそれを制御する遺伝子群について、また、遺伝子や環境因子と個体の寿命との関連を学ぶ。さらに、細胞の不死化とがん化について基本的な概念を学ぶ。

2) 目的達成状況

専門の教科書を理解し、教員と討論を行なう過程で、研究活動を行なうのに必要な知識を獲得しつつある。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

教科書として、"The biology of cancer" (Robert A. Weinberg; Garland Science, 2006)を用い、対話方式の講義を行なっている。毎回教科書の分担を決め、内容を発表する。教員は発表された内容について講義を行ない、その後、討論を行なう。

4) 教えるために使った時間

講義時間のない時間、適宜。

5) その他、とくにアピールしたいこと。

英語の教科書を解読し、専門知識を得ることは当初はかなり困難であったが、約半年間のトレーニングで、かなりのレベルまで達することができた。

10. 薬科学演習 I

1) 教育達成目標とその妥当性

専門分野について最新の知識を得るために、原著の英語論文を読解する。また、一つの論文を読み通すことにより、論理的思考を養う。その後、討論を行なうことにより、質疑応答の能力を修得する。また、専門分野について最新の成果を得るための方法とその評価についても学ぶ。

2) 目的達成状況

1つ1つの専門用語や概念を理解し、1つの英語論文を読解するための知識と論理的思考を得つつある。また、与えられた情報だけでなく、進んでコンピューターを用いてキーワー



ドや文献を検索できるようになった。質疑応答能力の修得についてはこれからの課題である。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

担当者はあらかじめ与えられた論文を読解する。適宜、資料を作成し、論文内容を紹介した上で、説明と解説を行なう。その後、教員を交えて質疑応答と討論を行なう。質疑応答の能力を養うため、質問の機会を増やすようにしている。

4) 教えるために使った時間

講義時間のない時間、適宜。

11. 薬科学専門研究 I

1) 教育達成目標とその妥当性

一人一人に与えられた研究課題に関連した実験系を組み、実験を実施するための技能を身につける。また、実験を行なう過程ででてきた問題点を抽出し、その解決能力を養う。

2) 目的達成状況

大学院1年生は約1年間の実験活動で、分子生物学、細胞生物学の基礎技術を習得しつつある。また、3月に卒業した院生は、実験活動の過程で得られた実験結果を正しく解釈し、その結果について考察を行う能力を身につけることができた。また、2年間の実験活動の集大成として、卒業論文を完成させた。(研究題目「正常ヒト体細胞から癌細胞を作成する2種類の方法の研究」)

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

生理化学講座で研究を行い、修士課程を3月に卒業した学生は1名である。在籍する学生の研究活動は現在進行中である。

4) 教えるために使った時間

講義時間のない時間、適宜。

12. バイタルサイン講習会 (3月7日、14日開催)

1) 教育達成目標とその妥当性

近年、病棟業務や在宅医療の現場で薬剤師によるフィジカルアセスメントの重要性が指摘されている。薬剤師業務の変化に柔軟に対応するため、希望者を対象に、従来の講義・実習の時間外で、講習会を行うこととなった。フィジカルアセスメントの基礎となるバイタルサインを学生一人一人が測定できるようにすることが目標である。

2) 目的達成状況

人体シミュレーター・フィジコとお互いを被験者とした実習で、血圧測定、脈拍測定、聴診器による呼吸音、心音の聴き方などを一通り体験し、基本的な技術を習得することができた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

測定機器の取り扱い方、測定技術はチェックシートを用いて、技術が確実に身についたことを確認できるようにした。測定の意義や得られた数値の評価については、実技の合間に講義を行った。人体シミュレーター・フィジコは、様々な病態を模倣することができるため、今後はフィジカルアセスメントにより得られた情報から、病態を類推する能力を養う方策を考えていきたい。

4) 教えるために使った時間

概ね3週間の準備時間を要した。

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立すること、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立して、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

生理化学講座

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否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剥離した動脈硬化モデル動物に対して、頸動脈内へ当細胞の移植を行ったところ、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、テスミン等を発見し、その機能解明を進めて来た。

本研究では、テスミン分子が生体内で果たす役割の解明を端緒として、その生物医学的な応用を図る事を目的として、

1) テスミン分子の核移行の意義と分子機序の解明、2) テ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一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。今後は、**LIN54** 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>

筑波大学 TARA センター 深水昭吉

「細胞の増殖分化の制御に関する研究」

担当者：三井洋司

外部誌上发表

* 2008 年以降 2012 年まで

[原著論文]

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

2008

1. Yasuhiro Takenaka, Akira Yanagi, Hiromi Masuda, Youji Mitsui, Hiroshi Mizuno, and Nobuyuki Haga (2008). Random insertion of injected DNA molecules into the macronuclear chromosome of *Paramecium caudatum*. *Jpn. J. Protozool.* 41, 159-168.
2. Li DW, Onishi M, Kishino T, Matsuo T, Ogawa W, Kuroda T, Tsuchiya T. (2008). Properties and expression of a multidrug efflux pump AcrAB-KocC from *Klebsiella pneumoniae*. *Biol Pharm Bull.* 31. 577-582
3. Matsuo T, Chen J, Minato Y, Ogawa W, Mizushima T, Kuroda T, Tsuchiya T. (2008). SmdAB, a heterodimeric ABC-Type multidrug efflux pump, in *Serratia marcescens*. *J Bacteriol.* 190, 648-654.
4. 竹中康浩, 三井洋司, 芳賀信幸(2008). *ゾウリムシ (Paramecium caudatum) 発現ベクターの大核DNAへの組み込み* 原生動物学会雑誌 41(1), 68-69.

[邦文総説・解説等]

1. 三井洋司 (2012) 「老化研究事起こしーアンチ・エイジングは、すべて幻か」基礎老化研究, 36(1): 33-34
2. 高橋知子 (2012) 「香川薬学部初! のバイタルサイン講習会」香川県薬剤師会誌かがやく(2012) No.145, 63.

口頭発表・学会発表

*2012年のみ

1. M. Kamada, T. Kumazaki, Y. Kawahara, T. Matsuo, Y. Mitsui, T. Takahashi. "Aging and Cancer-related Gene Expression of the Human Cell Lines Transfected With K-RAS12V, BMI-1 and BCL-2 Or/and TERT". 22nd Biennial Congress of the European Association For Cancer Research, Barcelona, Spain. 7-10 July 2012.
2. T. Matsuo, M. Kamada, T. Kumazaki, Y. Kawahara, T. Takahashi, Y. Mitsui. "Transformation and Aging of Human iPSC Teratoma-derived Cells". 22nd Biennial Congress of the European Association For Cancer Research, Barcelona, Spain. 7-10 July 2012.
3. T. Takahashi, M. Kamada, T. Kumazaki, T. Matsuo, Y. Mitsui. "Generation of Diverse Transformed Human Cell Lines Via HiPS Teratoma". 22nd Biennial Congress of the European Association For Cancer Research, Barcelona, Spain. 7-10 July 2012.
4. 鎌田 瑞菜, 熊崎 努, 河原 悠太, 梅原 妙子, 松尾 平, 三井 洋司, 高橋知子 「ヒト正常細胞からの超長寿命細胞株・ULT-1 の樹立と悪性細胞株の樹立に向けて」(2012) 日本薬学会, 第51回中国四国支部学術大会, 11.10-12 島根
5. 松尾平, 小川和加野, 土屋友房, 黒田照夫 「腸炎ピブリオの deoxycholate 耐性変異株の解析」(2012) 第46回腸炎ピブリオシンポジウム 11.15-16 大分

特許

[日本特許]

1. 真崎知生, 後藤勝年, 木村定雄, 三井洋司, 矢崎義雄, 柳沢正史, 栗原裕基 (1998) 「血管収縮ペプチド」特許第2795346号

2. 三井洋司, 石田直理雄, 斎田要, 藤野政彦 (1998) 「DNAおよびその用途」特許第2807471号
3. 三井洋司, 今村亨, 鈴木理, 鈴木徹, 古賀信光 (1998) 「肝実質細胞増殖因子の製造法」特許第2799455号
4. 三井洋司, 石田直理雄, 斎田要, 友井正明 (1998) 「整腸剤」特許第2811464号
5. 岡田知子, 奥野洋明, 三井洋司, 小林美枝子 (1996) 「血管内皮モデル調製用器及びこれを用いた癌細胞の転移能の測定方法」特許第2071926号
6. 斎田要, 石田直理雄, 三井洋司 (2000) 「プレプロVIC遺伝子」特許第3051904号
7. 三井洋司, Sunil C. Kaul, Renu Wadhwa, 杉原崇 (2009) 「精巣特異発現性分化制御因子」特許4395688号
8. 三井洋司, 田中靖生, 桜井勝清, 大貫洋二 (2010) 「平滑筋細胞増殖促進剤」特許4587148号
9. 三井洋司, 鈴木理, 伊藤丈洋, 原寛 (1992) 「肝細胞増殖因子」特許開H4-120097号
10. 三井洋司, 鈴木理, 伊藤丈洋 (2000) 「肝機能改善剤」特許願平5-163796号
11. 三井洋司, Sunil C. Kaul, 鈴木日出男, 杉原崇, Renu Wadhwa (1999) 「血管内皮細胞増殖因子」特許開H11-169183号
12. 鮎沢大, 鈴木敏和, 三井洋司, 新畑智也 (2000) 「老化度診断用DNAチップ、老化度診断方法および新規なヒト遺伝子」特開第2001-327291号
13. 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, Yoshio Yazaki, Masashi Yanagisawa, Hiroki Kurihara. (1991) 'Vasoconstrictor peptide' US4981950 (米国登録)
2. Takashi Sugihara, Renu Wadhwa, Sunil C. Kaul, Youji Mitsui, (2004) 'Testis-specific differentiation-regulatory factor.' US6835813 (米国登録)
3. Takashi Sugihara, Renu Wadhwa, Sunil C. Kaul, Youji Mitsui, (2005) 'Testis-specific differentiation-regulatory factor.' US6949364 (米国登録)
4. Takashi Sugihara, Renu Wadhwa, Sunil C. Kaul, Youji Mitsui, (2007) 'Antibodies to a testis-specific differentiation-regulatory factor.' US7288635 (米国登録)
5. Takashi Sugihara, Renu Wadhwa, Sunil C. Kaul, Youji Mitsui. (1999) 'Differentiation regulatory factor expressed specifically in testis.' WO00004147A1 (国際出願)
6. 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 (米国公開)

社会貢献

- 1) 学会・学外審議会委員会への貢献
独立行政法人・科学技術振興機構 研究成果最適展開支援プログラム専門委員、2012/04/20-2014/03/末日、三井洋司
- 2) その他、国際協力、産業支援、他大学での講義などがわ健康関連製品開発地域イノベーション推進協議会の推進委員、三井洋司

管理・運営に係ること

三井: 全学紀要編集委員会学部委員、年報編集委員会委員。新入生屋島宿泊セミナー引率。

高橋: 学生委員会委員, セクシュアルハラスメント相談員, 国家試験対策委員会委員, OSCE 実施委員会委員, CBT 委員, 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、新入生屋島宿泊セミナー実行委員会委員(4月5-7日)
6月17日オープンキャンパス・模擬薬局担当。
10月14日杏樹祭・健康セミナー担当。

松尾: 早期体験学習委員会委員。

その他、新聞報道等

1. 三井洋司: 今までの業績は、ISI (<http://isihighlycited.com/>) に、highly cited researcher として評価された。これは the work of the world's most cited and influential researcher を表わし、世界に公表されている。



分子生物学講座

Laboratory of Molecular Biology

教員

- 教授 宮澤 宏** 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：1986年3月東京大学大学院薬学研究科博士課程修了。薬学博士
 前職：国立医薬品食品衛生研究所・遺伝子細胞医薬部・室長
 元職：東京工業大学生命理工学部・助手、理化学研究所細胞生理学研究室前任研究員、国立公衆衛生院・衛生薬学部・室長
- 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月東京医科歯科大学大学院医学研究科博士課程修了。博士（医学）
 1998年3月京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻修了。修士（工学）
 前職：理化学研究所基礎科学特別研究員（細胞生理学研究室）
 元職：日本学術振興会特別研究員（DC1）
- 助教 小森理絵** 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2003年3月奈良女子大学大学院人間文化研究科博士課程修了。博士（理学）
 前職：(財)ヒューマンサイエンス振興財団流動研究員（国立循環器病センター研究所・病因部）
- 助手 小林隆信** 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：2003年3月東京理科大学大学院薬学研究科修士課程修了。修士（薬学）
 前職：東京理科大学大学院薬学研究科博士課程（中退）

教育の概要

担当科目：生化学1（宮澤）

昨年までの「生物科学1」は、新カリキュラムへの移行とともに、生化学1と名称を変え、また、講義範囲も遺伝子を中心とした「分子生物学」の部分切り離した。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：生物科学2（喜納）

生物科学2では、生化学の中のエネルギーの基礎、エネルギーの獲得、代謝について理解させる。将来的に医薬品の効果・副作用の発生機構の理解および創薬に向けた医薬品設計のための基礎知識として身につけるとともに、科学的に思考する力を養うことを目的とする。

なお、下記の点に重点を置いた。

1) 熱力学の基本を復習させるため、エントロピー、エンタルピーをイメージさせるように気をつけている点。2) 有機化学の反応機構を復習・習熟させるため、共通する反応については極力矢印つきで反応を解説している点。3) P450 や活性酸素・光反応など、衛生化学や量子化学ともつながっていることを言及している点。その際、指導教員の専門分野の話もおりませた。

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、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回目を行い、合格者は本試験期間に行う本試験2回目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：化学療法学（宮澤）

化学療法学は、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

分子生物学講座

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：医学英語（宮澤）

5、6年生のアドバンスト教育プログラムの先進薬学コース選択学生を対象とした講義である。学部学生がほとんど経験したことのない科学英語を各自読むことで、英語論文の読み方を身につけることを一つの目的としている。また、薬剤師として英語での簡単な患者対応ができることを目指して、テキストをもとにして練習する機会を設けた。さらに、海外の薬学部へ留学経験のある先生を講師として招き、英語と日本語のニュアンスの相違や海外での薬剤師の役割に関する話を聞き、国際感覚を高めることをねらった。

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回目を行い、合格者は本試験期間に行う本試験2回目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回目を行い、合格者は本試験期間に行う本試験2回目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：文理学（喜納担当分）

文理学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(4/19)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いうのを知ってもらうことを狙いとしている。そのためかどうかは不明であるが、結果的には2012年度の香川薬学部生の図書館の利用者数が大幅に増えた。

担当科目：薬学実習2B（宮澤・喜納・小森・小林）

生物科学は生命現象を分子の挙動として理解しようとする学問であり、近年めざましく発展し、老化や疾病を含めたあらゆる生命現象を理解する上で基礎となる重要不可欠な学問となっている。この実習では、生命の設計図である遺伝子が複製増幅されるしくみとタンパク質の発現のしくみを実体験してもらおう。題材として、アルコール分解酵素の遺伝子を髪の毛から抽出・増幅させ、アルコールの耐性と関連させる。
・通常の講義と違いを出すため、極力情報を与えないようにし、自ら情報を集めて、考察させることに重点を置いた。学生からの質問の内容が、よく考察できていない・情報を収集していないことにもとづくものとわかった場合には、こちらから逆に関連する質問を返して考察させるよう努めた。



・レポートは1回のみ提出とし、計画立てて行わせることをねらいとした。

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

・実験の都合上空き時間ができるので、適宜クイズを出した。中には英語の文献にしか答えが載っていないようなものをあえて出題し、彼らの独創性を引き出すよう努めた。この場合の採点は、例えば答えが正解でなくても独創性・論理性があるものはボーナス点を加算した。

担当科目：卒業研究導入実習（喜納分担分）

薬科学科対象の科目である。研究室の雰囲気はふれさせ、研究を身近に体感させるため、対象者には分子生物学、分析化学、有機化学の研究を行ってもらった。また、大学院生に直接つかせるようにして、大学院生の指導能力向上と研究室への打ち解けやすさについて配慮した。

担当科目：事前学習（宮澤）

4年生を対象に、生物由来製品、特定生物由来製品、バイオテクノロジーによって産生された医薬品である「生物製剤」の講義を行った。感染症を引き起こす可能性のある製剤であることに十分注意することを説明した。

担当科目：特別実習・卒業実習（宮澤・喜納・小森・小林）

各人必ず異なる研究テーマを与え、普段の授業や国家試験対策では培えない思考力・応用力および協調性を身につけることを目的としている。これは単なる薬剤師ではなく“使える薬剤師”をめざしている。また、教科書だけではなかなか身につけることができなか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／国家試験対策講義（宮澤・喜納分担分）

CBT 試験・国家試験（生化学・薬理学の分野）対策講義と演習を行った。宮澤は90分 x 4コマ担当（生化学3コマ、薬理1コマ）した。喜納は90分 x 4コマ担当した。

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内定を得た。

研究の概要

1. 神経細胞への分化誘導機構の解明（小森・小林・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。

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。ガンマ線による被爆、太陽光による光励起された皮膚内色素、さらには体内の代謝過程で生成する活性酸素種など様々な要因で DNA は酸化される。

a) グアニン酸化損傷

これまで、DNA を酸化する多くの系で、グアニンからチミンやシトシンへの突然変異が観察されてきた。このうち、グアニンの酸化生成物である 8 オキソグアニン(8-oxoG)の場合、DNA 複製においてアデニンを取り込み、塩基対を形成するこ

分子生物学講座

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のあることを *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)、オキサリリックアシッド(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。

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 23～25 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、学習院大学、東北大学

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)

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。

【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、東京医科歯科大学

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 10⁹ 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(polε)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。

5. 志度湾におけるカキの安全性向上に関する研究(宮澤)
志度湾のカキはさぬき市の名産であるが、加熱用としてのみ市販されている。カキの生育環境によっては、生で食すると胃腸炎を引き起こしやすい。その原因は、ノロウイルスや食中毒を誘発する細菌類に汚染されていることによる。そこで、志度湾のカキの生育環境や病原微生物の有無を調査し、また汚染したカキから感染性微生物を除く方法を確立することで、志度湾のカキをより安全性の高いものにするを目的とする。志度湾のカキの養殖場所2カ所からカキを採取し、汚染状況を1ヶ月ごとに測定した。PCRによる試験法では、ノロウイルスは検出されていないが、沿岸に近い場所で採取されたカキからより多くの大腸菌群が検出されている。ウイルスに汚染されたカキが容易に入手できないため、人為的にカキにモデルウイルスを吸着させ、オゾンを用いた除去効果について検討している。

【外部研究資金】

20年度、21年度、22年度徳島文理大学共同研究費(宮澤)

【共同研究先】徳島文理大学理工学部、香川薬学部

外部誌上発表

* 2008年以降 2012年まで

[原著論文]

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, in press.
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, in press.
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, in press.

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.
2. 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.
3. 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

1. 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.

2009

1. Kino K.*, Sugasawa, K., Mizuno, T., Bando, T., Sugiyama, H., Akita, M., Miyazawa H., Hanaoka, F.* (2009) "Eukaryotic DNA polymerases α, β and ε incorporate guanine opposite 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone." *ChemBioChem*, 10, 2613-2616.
2. Kino K.*, Kobayashi T., Arima, E., Komori R., Kobayashi T., Miyazawa H. (2009) "Photoirradiation products of flavin derivatives, and the effects of photooxidation on guanine." *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 2070-2074.
3. Kobayashi T., Yoshimori, A., Kino K., Komori R., Miyazawa H., Tanuma, S. (2009) "A new small molecule that directly inhibits the DNA binding of NF-κB." *Bioorg. Med. Chem.* 17, 5293-5297.
4. Kino K.*, Morikawa M., Kobayashi T., Kobayashi T., Komori R., Sei Y., Miyazawa H. (2009) "A new preparations of guanine photo-oxidation products." *Photomed. Photobiol.* 31, in press.
5. Morikawa M., Kobayashi T., Kobayashi T., Komori R., Sei Y., Miyazawa H., Kino K.* (2009) "The oxidation of 2'-deoxy-8-oxoguanosine by iodine." *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 53, 219-220.

2008

1. Ikeda S., Kubota T., Kino K., Okamoto A. (2008) "Sequence dependence of fluorescence emission and quenching of doubly thiazole orange labeled DNA: effective design of a hybridization-sensitive probe." *Bioconjugate Chem.*, 19, 1719-1725.
2. Takahama, K., Kino K., Arai, S., Kurokawa, R., Oyoshi, T. (2008) "Identification of RNA binding specificity for the TET-family proteins." *Nucleic Acids Symp. Ser.* 52,

[著書・訳書]

1. 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.)
2. 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)
3. 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.
4. Kino K.*, Sugiyama H, Miyazawa H. (2008) "Molecular basis of guanine oxidation under UV-A/VIS radiation and its biological effects." *Progress in DNA Damage Research.*, 271-276. (Nova Science Pub.)

[査読付き邦文総説]

1. 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.
2. 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.

[邦文解説等]

1. 喜納克仁 (2012) 若手研究員 快挙! 日本学術振興会 特別研究員 内定 森川雅行さん・鈴木雅代さん 徳島文理大学通信アカンサス 68, p.9
2. 喜納克仁 (2010) 生物有機化学に関する研究 ~ DNA 酸化損傷とフラビン香川県薬剤師会会誌, 138, 57-58.
3. 喜納克仁 (2010) 研究室への誘い 徳島文理大学通信 60 号 4月1日
4. 喜納克仁*、小林輝彦、有馬英治、小森理絵、小林隆信、宮澤宏(2010) フラビン結合オリゴマーの簡易合成法と光反応解析 *ビタミン*, 84, 59-60.
5. 喜納克仁*、宮澤宏、杉山弘 (2008) フラビン結合オリゴマーの簡易合成法と光反応解析 *ビタミン*, 82, 35-37.

口頭発表・学会発表

*2012年のみ

1. 鈴木雅代、森川雅行、小林隆信、小森理絵、宮澤宏、喜納克仁 「グアニン酸化損傷に対して DNA ポリメラーゼ δ が取り込む塩基の決定」日本化学会第92春季年会(2012)、3月、横浜
2. 森川雅行、大吉崇文、小林隆信、小森理絵、宮澤宏、喜納克仁 「リボフラビン存在下におけるグアニン四重鎖の UVA 酸化反応」日本化学会第92春季年会(2012)、3月、横浜
3. 鈴木雅代、森川雅行、小林隆信、小森理絵、宮澤宏、喜納克仁 「sp³ 炭素を含むグアニン酸化損傷の塩基対形成能」日本薬学会第132年会(札幌)、3月、札幌
4. 小林隆信、喜納克仁、小森理絵、宮澤宏 「癌治療薬を目標とした新規 NF- κ B 低分子阻害剤の同定」日本薬学会第132年会(札幌)、3月、札幌

5. 鈴木雅代、泉智基、大槻和也、小林隆信、小森理絵、宮澤宏、喜納克仁 「DNA ポリメラーゼによるグアニン酸化損傷乗り越え伸長反応の解析」第34回日本光医学・光生物学会、7月、神戸
6. 森川雅行、大吉崇文、小林隆信、小森理絵、宮澤宏、喜納克仁 「4本鎖 DNA におけるグアニン酸化損傷の解析」第34回日本光医学・光生物学会、7月、神戸
7. (奨励賞講演) 喜納克仁 「グアニン酸化損傷に関する研究」第34回日本光医学・光生物学会、7月、神戸
8. 鈴木雅代、小林隆信、小森理絵、宮澤宏、喜納克仁 「グアニン酸化損傷とグアニンとの塩基対形成能」日本化学会秋期事業 第2回 CSJ 科学フェスタ2012、10月、東京
9. 森川雅行・大吉崇文・小林隆信・小森理絵・宮澤宏・喜納克仁 「4本鎖、および1本鎖 DNA におけるグアニン酸化損傷の比較」日本化学会秋期事業 第2回 CSJ 科学フェスタ2012、10月、東京
10. 喜納克仁 「大学初年度における化学導入教育方法の工夫」第5回特色ある教育・研究 全学発表会、10月、徳島
11. 小森理絵、小林隆信、松尾光、喜納克仁、宮澤宏 「P19 細胞神経分化過程における *Csn3* 遺伝子調節機構の解明」第51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、2012年11月、松江市
12. 田中成枝、小森理絵、小林隆信、湯藤裕香里、山内紗也香、岡上敏久、喜納克仁、宮澤宏 「DCAF12L1、CUL4、DDB1 の複合体形成についての解析」第51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、2012年11月、松江市
13. Rie Komori, Takanobu Kobayashi, Narue Tanaka, Sayaka Yamauchi, Toshihisa Okaue, Takayuki Ohshima, Katsuhito Kino, Hiroshi Miyazawa "Analysis of interaction between DCAF12L1, DDB1 and CUL4" 第35回日本分子生物学会年会、2012年12月、福岡市

特許

なし

社会貢献

宮澤：
日本薬学会 Biol. Pharm. Bull. 編集委員
さぬき市鴨庄漁協主催「カキまつり」2月5日をボランティアとして手伝う。
善通寺第一高等学校出張講義「予測できるあなたの運命---遺伝子(DNA)に隠された未来---」(2012年11月2日)
「高校生と東京大学卒業生のワールドカフェ」大学で何を学ぶかについて討論(2012年12月8日高松シンボルトワー)
高松北高校体験学習「遺伝子工学に触れる」(2012年12月17日)を担当。

喜納：
第34回日本光医学・光生物学会 座長
新時代の生物有機化学研究会 ホームページ作製
論文審査のレフェリー5件
徳島文理大学通信アカンサス vol68 への依頼執筆
小森：
「第5回三木町こどもまつり」(2012年1月22日) 薬剤師体験ブーススタッフとして参加。
さぬき市鴨庄漁協主催「カキまつり」2月5日をボランティアとして手伝う。
「うどん県書道パフォーマンス大会 in サンポート高松」(2012



年8月19日) 薬剤師体験ブーススタッフとして参加。
 「夢化学 21 in Kagawa おもしろワクワクサイエンス展」
 (2012年8月25~26日) 薬剤師体験ブーススタッフとして参加。
 「さぬき市合併10周年記念事業さぬき子ども会主催さぬき
 っ子ふえすていばる！」(2012年9月1日) 薬剤師体験ブ
 ーススタッフとして参加。
 「一薬学部主催市民公開講座ー健康セミナー」(2012年10月
 14日) 健康測定会スタッフとして参加。
 高松北高校体験学習「遺伝子工学に触れる」(2012年12月17
 日)を担当。
 小林：
 論文のレフェリー1件
 高松北高校体験学習「遺伝子工学に触れる」(2012年12月17
 日)を担当。

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
 第1回オープンキャンパス

その他、新聞報道等

2011.7.29 KSB 取材「食品から放射線が検出された件につ
 いての専門家の意見」(喜納)
 2011.8.1 KSB 電話取材「食品から放射線が検出された件に
 ついての専門家の意見(再確認)」(喜納)
 2012.7.28 喜納准教授が第33回日本光医学・光生物学会
 奨励賞を受賞

管理・運営に係ること

宮澤：
 徳島文理大学遺伝子組換え実験安全委員会委員長・香川薬学
 部安全主任者、全学カリキュラム委員会委員、学部教育連絡
 部会委員
 香川薬学部薬学科長、香川薬学部教務委員会委員長、将来計
 画委員会委員、予算委員会委員、生涯学習委員会委員、
 新入生研修セミナー(屋島)実施に寄与
 喜納：
 図書委員長、RI委員長/放射線取扱主任者、教務委員、大学
 院委員
 教務委員として、入試の結果とその後の成績との相関性につ
 いて解析、研究生の規定の原案執筆、および、卒業研究発表
 の審査員を勤めた。
 大学院委員として、研修生の規定の原案を執筆した。
 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
 文理学(初年度教育)用に、化学Bの問題演習を提供
 第5回特色ある教育・研究の全学発表会に参加した先生に化
 学ABの教科書「現代錬金術学」を配付
 初年度数学について意見交換
 環境計量士に関する学生からの問い合わせへの返答
 理工学研究科ナノ工学専攻修士課程の修論発表会に参加
 第3回オープンキャンパス(薬局実習担当)
 センター試験の試験監督者
 保護者会(名古屋)への参加
 合同教授会への参加
 入試問題作成
 小森：
 認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ委員、広報委員、
 初年次教育委員
 第3回オープンキャンパス(模擬薬局体験担当)
 第4回オープンキャンパス(進路相談担当)
 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



衛生薬学講座

Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences

教員

- 教授 田元 浩一 着任年月日：2005年9月1日
 最終学歴：北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了。
 薬学博士
 前職：北海道医療大学 助教授
- 准教授 野地 裕美 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：北海道医療大学薬学部卒業。
 博士（薬学）
 前職：北海道医療大学 助手
- 助 教 桐山 賀充 着任年月日：2005年4月1日
 最終学歴：北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了。
 博士（薬学）
 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）：衛生化学1（2年、後期：田元）・衛生化学2（3年、前期：田元）

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

「衛生化学1」では、社会を対象として病気を予防し、健康を増進する概念や方法、意義について学習すると共に、健康を脅かす感染症や生活習慣病からの予防について理解することを目的としている。したがって、生化学、微生物学、免疫学などで学習した内容や、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。

「衛生化学2」では、健康を維持して病気を予防する上で食の重要性が古くから知られている。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。さらに、食品や環境中の微生物が生体に及ぼす影響を理解し、感染症についての知識を習得することを目的として講義を行った。

また、変質した食品成分が原因となって引き起こされる疾患についても解説し、食品衛生の面からの疾患の予防法について理解できるようにした。なお、これらの内容は、生化学や微生物学、機能形態学とも密接な関連があるので、それらの科目内容とも関連づけて解説した。

いずれの講義科目においても、理解を深めるためには、学生自身が教科書や参考書を読み、内容をまとめて書くことが最も効果的である。そこで、「衛生化学1」と「衛生化学2」の講義では、教科書を柱として解説した。また、他の講義内容との関連性についても板書して解説するようにし、学生が教科書を予習・復習しやすくなるように講義を進めた。さらに毎回の講義のはじめに前回の講義内容に関するミニテストを実施し、解説した後で新しい部分に進むようにした。また、学生が理解しやすいように、両科目とも2回ずつ補講を行った。講義時間以外にも、学生の質問には個別に対応した。

担当科目（対象学年、講義時期：担当者）：医療科学1（3年、後期：野地）

「医療科学1」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。このプリントは学生からも好評であった。すでに履修した講義科目において学習した内容と重複する点が多くあるものの、学生達には学習範囲が非常に広く感じたようであった。その結果、約85%の学生は合格点に達したが、およそ15%の学生が合格点に達することが出来なかった。

担当科目（対象学年、講義時期：担当者）：薬品代謝化学（4年、前期：野地）

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

衛生薬学講座

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。

本講義は選択科目であることから、本来出席して欲しい理解不足の学生の参加は少なく履修率は60%弱であった。しかし、履修した多くの学生は意欲的に取り組んでいた。

担当科目(対象学年、講義時期:担当者):薬学実習2B(3年、前期:田元、野地、桐山)

「薬学実習2B」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) 水道水の水質検査、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:田元、野地、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み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:田元、野地、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つと考えられた。

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:田元、野地、渡邊、得丸;外部講師 黒川)

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に実践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つものと考えられる。

研究の概要

1. 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、田元):

リゾホスファチジン酸(LPA)やスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)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。そこで、RAの病態形成におけるリゾリン脂質



の役割と作用機構について明らかにすることを目的として、RA患者の滑膜細胞(RASC)での応答を種々の炎症性サイトカインやRA関節滑液を用いて解析した。その結果、関節内の炎症によって増加したRA関節滑液(RASF)をRASCに作用させると、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の発現が誘導されてPGE₂の生成量が増加し、この応答は、LPA_{1/3}受容体アンタゴニストによって強く抑制された。また、RASCをLPAの共存下で培養すると、COX-2発現やPGE₂生成を誘発した。このLPAやSIPによる応答は、百日咳毒素感受性のGタンパク質(Gi)が共役した受容体を介して起こり、LPAは炎症性サイトカインであるインターロイキン-1(IL-1)刺激で誘導されるCOX-2発現やPGE₂生成反応を相乗的に増大することも見出した。

また、RAの病態形成におけるLPAの役割を分子レベルで解析する目的で、LPA₁受容体とLPA₃受容体の二つのサブタイプに対するモノクローナル抗体を作製した。これらの抗体を用いることによって、LPA受容体を介するシグナリングのレベルでの研究をさらに進展させることができると考えられる。

一方、細胞増殖が盛んながん組織や炎症部位では局所的に細胞外pHの低下が起きることが知られている。事実、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の炎症応答に及ぼす影響を解析した。その結果、RASCでは、細胞外pHの低下は、Gqが共役したプロトン感受性受容体(OGRI)を介してCOX-2やADAMTS4の発現を著しく誘導すると共に、LPA刺激で誘発されるCOX-2およびADAMTS4の発現量も相乗的に増大させた。LPAは、生理的条件下では、GiあるいはG12/13が共役したLPA₁を介してCOX-2の発現を一過性に誘導するが、酸性環境下では長時間にわたって持続的にCOX-2の発現が認められた。さらに、酸性環境下、短時間のLPA刺激で認められるCOX-2の発現はGiあるいはG12/13が共役したLPA受容体を介して生じるが、LPA刺激後長時間が経過するとG12/13を介する応答が消失することを明らかにした。

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。現在、リゾリン脂質がRAの病態形成に及ぼす影響の詳細をさらに明らかにすると共に、関節リウマチの新しい治療法や治療薬の開発を目指して本研究課題に取り組んでいる。

2. 細胞内膜輸送機構の解析(桐山、野地、田元) :

我々のこれまでの研究の過程で、ある種の抗アレルギー薬等の塩基性薬物を好塩基性白血病細胞に作用させると

細胞内に巨大なオートリソソームが形成され、特定の条件下ではアポトーシスが誘導されることを見出している。そこで、これらの塩基性薬物の作用によるオートリソソームの形成過程を詳細に解析したところ、塩基性薬物により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GABARAPL1およびミトコンドリア結合タンパク質であるNixの遺伝子が誘導されることを明らかにした。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の遺伝子が誘導された。このため、塩基性薬物で誘導されるオートファジーは、ミトコンドリアを取り込むマイトファジーであ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。

3. 細胞機能を調節する食品成分の分離とその作用機構の解明(野地、田元) :

薬食同源と呼ばれるように、食事で摂取する食品成分が健康を維持する上で極めて重要な役割を果たしている。様々な健康食品が巷に満ち溢れているが、それらの生理作用について科学的に証明されているものは少ない。我々は、ロイヤルゼリーの水抽出物が、細胞周期のG1期の初期とS期に作用して骨芽細胞の増殖を抑制することを見出している。そこで骨芽細胞の増殖に影響を及ぼす成分の単離と同定を試み、ロイヤルゼリーの水抽出物にごく僅か存在するadenosineおよびAMPのN¹-oxide体が活性本体であることを明らかにした。現在、adenosineおよびAMPのN¹-oxide体が抗腫瘍活性を示す作用機構を明らかにする目的で、香川薬学部生薬・天然物学講座、関田節子先生と代田修先生、および森永製菓株式会社の伊藤建比古博士と齋政彦氏との共同研究を継続実施している。

4. CR3に見いだされた新規の分子機能と構造に関する研究(野地、田元) :

炎症で中心的な役割を果たしているマクロファージや好中球が異物を貪食する際に機能する接着分子の構造と機能、接着分子を介する細胞内シグナリングについて解析している。特に、モルモット補体レセプター(CR3)については、HA受容体としての新たな機能を有することを見出している。この膜タンパク質に見いだされた新規の機能と構造との関係を解析する目的で、これまで不明であったモルモットCR3のα鎖とβ鎖の一次構造と高次構造について解析を進めている。その結果、これまでに見いだされていなかった新知見が見出されつつあり、我々の結果が、様々な炎症性疾患で機能している本接着分子を標的とした新規治療薬の開発に役立つものと考えている。

外部誌上発表

* 2008 年以降 2012 年まで

[原著論文]

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.

2009

1. Kubo, Y., Terashima, Y., Yagi, N., Nochi, H., Tamoto, K., and Sekikawa H. (2009). Enhanced bioavailability of probucol following the administration of solid dispersion system of probucol-polyvinylpyrrolidone in rabbits. Biol. Pharm. Bull., 32, 1880-1884.

2008

1. Tomura, H., Wang, J. Q., Liu, J. P., Komachi, M., Damirin, A., Mogi, C., Tobo, M., Nochi, H., Tamoto, K., Im, D. S., Sato K., and Okajima F. (2008). Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E₂ production in response to acidic pH through OGR1 in a human osteoblastic cell line. J Bone Miner Res., 23, 1129-1139.
2. Nochi, H., Tomura, H., Tobo, M., Tanaka, N., Sato K., Shinozaki, T., Kobayashi, T., Takagishi, K., Ohta, H., Okajima, F., and Tamoto, K. (2008). Stimulatory role of lysophosphatidic acid in COX-2 induction by synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis in fibroblast-like synovial cells. J Immunol., 166, 2317-2322.

[邦文総説・解説等]

1. 野地裕美, 田元浩一. (2008). 「“剣山”型無痛ワクチンデリバリーシステムの開発」平成 19 年度地域コンソーシアム研究開発事業 成果報告書 pp. 83-88.

口頭発表・学会発表

* 2012 年のみ

1. 野地裕美, 中川堯亮, 石原悠衣, 田中信行, 戸村秀明, 岡島史和, 田元浩一, (2012) 「細胞外環境の酸性化が関節リウマチ滑膜細胞の COX-2 発現に及ぼす影響」日本薬学会第 132 年会、札幌.
2. 桐山賀充, 野地裕美, 田元浩一, (2012) 「マイトファジーにおける Nix および GABARAPL1 のオートリソソームへの局在と mRNA の誘導発現」日本薬学会第 132 年会、札幌.
3. 桐山賀充, 野地裕美, 田元浩一, (2012) 「マイトファジーにおける Nix および GABARAPL1 のオートリソソームへの移行と mRNA の発現」第 11 回 生命科学研究会、秋田.
4. Osamu Shirota, Hiromi Nochi, Koichi Tamoto, Setsuko Sekita, Masahiko Sai, Tatsuhiko Ito (2012) 「Human osteosarcoma proliferation inhibitors from

royaljelly」2012 International Congress on Natural Products Research, New York.

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.
2. 三浦敏明, 田元浩一ほか (2005) 「オレイン酸アルキルエステルオゾニドからなる抗炎症外用薬」特開 2005-112796.

社会貢献

- 田元浩一 : 日本薬学会環境・衛生部会委員 (2006年～)
衛生薬学協議会衛生薬学担当教員会議委員 (2006年～)
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年～)
- 野地裕美 : 日本薬学会環境・衛生部会委員 (2006年～)
衛生薬学協議会衛生薬学担当教員会議委員 (2006年～)
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年～)
日本薬学会薬学教育モデル・コアカリキュラム改訂に関する調査研究チーム委員 (2012年～)
- 桐山賀充 : Content-Based Instruction 講師 (2012年11月16日、於：高松市、高松第一高校)
Content-Based Instruction 講師 (2011年11月4日、於：高松市、高松第一高校)

管理・運営に係ること

- 田元浩一 : 徳島文理大学FD研究会委員
香川薬学部評価・FD委員長、総務委員、OSCE 評価者 (香川薬学部)
- 野地裕美 : 入試委員、就職委員、評価・FD委員、CBT委員、国家試験対策委員
第1回オープンキャンパス 模擬薬局担当
OSCE 評価者 (香川薬学部)
- 桐山賀充 : 評価・FD委員、CBT 実施委員、学生実習委員
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6回オープンキャンパス 模擬薬局担当

その他、新聞報道等



生物物理学講座

Laboratory of Neurobiophysics

教員

- 教授 桐野 豊 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：1972年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。薬学博士
 前職：東京大学大学院薬学系研究科 教授。東京大学理事・副学長
- 講師 北村美一郎 着任年月日：2005年9月1日
 最終学歴：2002年3月 慶應義塾大学大学院理工学研究科博士課程修了。博士（工学）
 前職：慶應義塾大学 助手
- 助教 岸本泰司 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：2001年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了。博士（薬学）
 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）

教育の概要

担当科目：薬学概論（薬・薬科学科1年生対象、担当者：桐野豊、関田節子、宮澤 宏、丸山徳見、二宮昌樹、外部講師ほか）

- 【1】わが国の薬学の歴史（桐野 豊 担当）
- 【2】病院薬剤師と業務
- 【3】薬局薬剤師の業務
- 【4】薬学と医薬品：天然物医薬品
- 【5】薬学と医薬品：生物学的医薬品
- 【6】現代社会と薬学－薬物乱用
- 【7】薬学と食品（1）
- 【8】薬学と食品（2）
- 【9】日本薬局方とは
- 【10】製薬企業による医薬品の開発

- 1) 教育達成目標とその妥当性：この授業は、香川薬学部の教員および医療関係に従事している薬剤師（外部講師）によるオムニバス形式の講義である。薬の専門家として必要な基本姿勢を身につけるために、医療、社会における薬学の役割、薬剤師の使命を知り、どのように薬学が発展してきたか、また先端医療を支える医薬品開発の現状を理解する。
- <以下の項目に関するまとめは、丸山学部長か宮澤教務委員長が書くものと思う。桐野は第一回のみを担当しているので、全体について書くことはできない。自分の担当の1回分についてのみ書く>
- 2) 目的達成状況（【1】について）：十分達成できた。

- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策（【1】について）：日本の薬学の歴史を欧米のそれと比較しつつ、薬学の世界全体と現在の課題についても紹介するようにした。
- 4) 教えるために使った時間（【1】について）：90分の講義のため、約8時間かけて準備した。
- 5) その他（【1】について）：受講生のレポートを見ると、このような話を聞いたのは初めてで、知的興奮を覚えたという趣旨の感想を付記したものが多数あった。

担当科目：早期体験学習（薬学科1年生対象、岩田 誠、二宮昌樹、大島隆幸、北村美一郎、跡部一孝、松尾 平）

- 【1】医療と薬剤師・医療人としてのマナー
- 【2】医療と薬剤師・礼状やレポートの書き方ほか
- 【3】薬剤師の役割・スモールグループディスカッション
- 【4】薬剤師の役割・スモールグループディスカッション
- 【5】体験学習・製薬企業、保険・福祉施設
- 【6】体験学習・製薬企業、保険・福祉施設
- 【7】体験学習・病院
- 【8】体験学習・薬局
- 【9】ポスター発表のためのスモールグループディスカッション
- 【10】ポスター発表

- 1) 教育達成目標とその妥当性：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知り、その重要性を討議、発表する。薬剤師が働く現場を実際に見聞し、将来、薬剤師として医療を担う心構えと態度を養う。
- 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：病院・薬局・製薬企業において確実に知識が習得できるように、見学前にスモールグループディスカッションを行った。
- 4) 教えるために使った時間：週1コマで前期10コマ分。
- 5) その他：スモールグループディスカッションでは、学生を5~6人の小グループに分け、各自が病院・薬局等で見聞きした内容について、ポスターを用いてプレゼンテーションを行った。将来、チーム医療の一端を担うものとして、自身の知識や意見を伝えるスキルを早い段階から磨くことは重要である。

担当科目：生物実習（薬・薬科学科2年生対象、機能生物学講座・生物物理学講座 全教員）

- 【1-2】緩衝液の理論1
- 【3-4】緩衝液の理論2
- 【5-6】緩衝液の理論3
- 【7-9】生理食塩水の調製1
- 【10-12】生理食塩水の調製2
- 【13-14】細胞膜の理論1
- 【15-16】細胞膜の理論2

生物物理学講座

- 【17-18】細胞膜の理論3
- 【19-21】細胞の物理化学的性質1
- 【22-24】細胞の物理化学的性質2
- 【25-27】酵素反応速度論1
- 【28-30】酵素反応速度論2
- 【31-33】酵素反応速度論・演習1
- 【34-36】酵素反応速度論・演習2
- 【37-39】一般的なレポートの書き方
- 【40】総括

1) 教育達成目標とその妥当性：モル濃度の計算や緩衝液の理論などから溶液の基本的性質を理解し、実際の生理食塩水の調製を通じて種々の実験器具・測定装置の用途や使用法を学ぶ。また、モデル細胞を用いた実験と講義から、一般的な細胞膜の性質を理解する。さらに、演習では酵素反応速度論について学んだ。以上より、さまざまな生命現象を物理化学的に理解するための力を養う。

2) 目的達成状況：おおむね達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：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、実体顕微鏡や電気生理実験装置などの操作法習得のため、詳細な資料を作成し、コンピュータ・ビデオ等も併用して丁寧な解説を行った。

4) 教えるために使った時間：週4コマを3週間にわたって行ない、さらに試験およびレポートを課した。本実習内容に対して十分であった。

5) その他：今回の実習を通してコンピュータ（Word、Excelなど）を使用したデータ処理やレポート作成ができるようになった。

担当科目：生物物理学1（薬・薬科学科2年生対象、桐野 豊、北村美一郎、松尾亮太）

- 【1】生物物理学とは1
- 【2】生物物理学とは2
- 【3】アミノ酸、ペプチド
- 【4】タンパク質の高次構造
- 【5】タンパク質の機能1
- 【6】タンパク質の機能2
- 【7】タンパク質の機能3
- 【8】アミノ酸・タンパク質の分離・精製
- 【9】モル伝導率、電解質の活量
- 【10】酸と塩基
- 【11】緩衝溶液
- 【12】弱電解質の溶解性、溶解度積
- 【13】化学エネルギーの電気エネルギーへの変換
- 【14】標準電極電位と起電力
- 【15】演習問題解説

1) 教育達成目標とその妥当性：前半では生体内のさまざまな現象において重要な役割をこなす分子（タンパク質など）の構造や機能について学ぶ。後半では物理化学1で学んだ熱

力学を発展させ、緩衝液および電解質溶液の理論と、電気化学の話題を中心に解説し、問題演習を行う。以上より、生物に係わる現象を物理化学的なアプローチで理解するための考えを身に付ける。

2) 目的達成状況：おおむね達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：前半の生物分野では、例えばタンパク質の異常によって起こる病気について説明することで、高学年時の発展的な専門科目（薬物治療学など）にもスムーズに移行できるように配慮した。

4) 教えるために使った時間：週1コマで後期15コマ分。

5) その他：前半部分では、その日の授業で説明した内容についてミニテストを行い、より確かな知識の習得を目指した。また、単に知識を問う問題だけでなく、記述問題も課すことで論理的な文章作成能力も身に付けることができるよう配慮した。

担当科目：生物物理学2（薬・薬科学科3年生対象、伊藤悦朗、桐野 豊、北村美一郎、松尾亮太）

- 【1】薬学における生物物理学1
- 【2】薬学における生物物理学2
- 【3】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・一酸化窒素（NO）ほか
- 【4】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・アセチルコリンほか
- 【5】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・ドーパミンほか
- 【6】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・セロトニンほか
- 【7】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・ペプチドほか
- 【8】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・エイコサノイド
- 【9】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・ホルモン
- 【10】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・受容体1
- 【11】シグナル伝達分子とそれに関わるタンパク質の機能・受容体2
- 【12】生体診断技術
- 【13】界面化学1
- 【14】界面化学2
- 【15】コロイド

1) 教育達成目標とその妥当性：シグナル伝達分子およびそれに関わるタンパク質の機能や、生体診断技術などについて学ぶ。また、物理製剤学などの医療薬学分野を学ぶ上でも重要である界面化学およびコロイド化学について理解を深める。

2) 目的達成状況：おおむね達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：特にシグナル伝達に関する講義では、分子や受容体レベルのシグナル伝達メカニズムだけでなく、その機能異常によって起こる病気や治療



薬についても学んだ。これにより、病気や薬を体系的に理解する力が付くように配慮した。

- 4) 教えるために使った時間：週1コマで前期15コマ分。
- 5) その他：ミニテストや演習を繰り返し行い、より確かな知識の習得を目指した。

担当科目：物理学 Aa (薬学科1年生対象、伊藤悦朗、岸本泰司)

- 【1】SI単位
- 【2】有効数字とベクトル
- 【3】指数関数
- 【4】対数関数
- 【5】微分
- 【6】積分
- 【7】物理学の基礎としての数学のまとめ
- 【8】運動1
- 【9】運動2
- 【10】力
- 【11】運動の法則1
- 【12】運動の法則2
- 【13】運動量の保存
- 【14】エネルギー1
- 【15】エネルギー2

1) 薬学を学ぶ上で必要な物理学の基礎力を身につけるために物質および物体間の相互作用などに関する基本的知識(とくに古典力学)を習得することを目的とする。

- 2) 目的達成状況：おおむね達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：数式や公式について具体的なイメージがわくように図解を心がけた。また、毎回、その回の授業のまとめプリントを配布し、復習がしやすいように配慮した。
- 4) 教えるために使った時間：週1コマで前期15コマ分。
- 5) その他：宿題やミニテストを課すことで、単に知識を覚えるだけでなく、問題解決能力が実際に身に付いているかどうかを重視した。

担当科目：生物統計学 (薬学科3年生対象、伊藤悦朗、岸本泰司)

- 【1】母集団と標本、帰無仮説、パラメトリック検定とノンパラメトリック検定
- 【2】二群間の平均値の差の検定
- 【3】 χ^2 検定、回帰と相関
- 【4】多重比較検定、多変量検定
- 【5】PC利用による検定の実際1
- 【6】PC利用による検定の実際2
- 【7】研究デザイン
- 【8】バイアス
- 【9】リスク因子の評価
- 【10】生存時間解析

- 1) 医薬品開発、薬剤疫学、薬剤経済学などの領域において、プロトコル立案、データ解析および評価に必要な統計学の基本的知識と技能を習得することを目的とする。
- 2) 目的達成状況：おおむね達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：パワーポイントを活用し、動画やイラストを用いて、数式の裏にある意味を直感的に分かるように説明を工夫した。
- 4) 教えるために使った時間：週1コマで前期10コマ分。
- 5) その他：宿題やミニテストを課すことで、単に知識を覚えるだけでなく、問題解決能力が実際に身に付いているかどうかを確認するよう心がけた。

担当科目：特別実習 (薬学科4、5年生対象、桐野 豊、北村美一郎、岸本泰司、窪田剛志)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：病院・薬局での実務実習と並ぶ薬学教育の集大成として卒業研究を行った。特に卒業研究では、研究の立案および遂行、教員や他の学生とのコミュニケーション、報告資料の作成能力などが必要とされるため、問題解決能力を涵養するとともに、社会人に必要な一般常識的な態度・技能を学ぶ場としても重要である。
- 2) 目的達成状況：おおむね達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：関連分野の最先端の知識を得るために必要である英語論文の読み方、研究テーマの設定方法、実際の実験手法などについて、教員が丁寧に指導した。
- 4) 教えるために使った時間：週5コマ通年(長期休業時期も含む)。
- 5) その他：学生が学んだ知識や、研究の成果について口頭発表させることで、その習熟度を確認し、フィードバックを行った。

担当科目：卒業実習 (薬学科5、6年生対象、桐野 豊、北村美一郎、岸本泰司、窪田剛志)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：特別実習に引き続き、卒業研究(実験)を行った。
- 2) 目的達成状況：おおむね達成できた。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：卒業研究を進める上で必要な参考文献の読解、実際の実験手法、卒業論文の作成方法などについて、教員が丁寧に指導した。
- 4) 教えるために使った時間：週5コマ通年(長期休業時期も含む)。
- 5) その他：6年生は卒業論文発表会においてポスター発表を行ったが、ポスター作製やプレゼンテーション方法について教員が丁寧に指導した。

なお、上記以外にも、事前学習(CBT対策講義、実務実技指導)、病院・薬局実習、アドバンスト実習など多くの講義や実習課目に、講座教員全員が参加している。

研究の概要

初めに

人の平均寿命が長くなった現代において、社会を脅かす病気は以前とは異なった様相を示すようになってきている。外来異物や内在異物を原因とする病気を治療する薬が依然として必要な一方で、必ずしも少数の原因に還元できない体系的な疾病あるいは疲弊にどう対処していくかということが求められるようになってきている。中でも脳の老化および疾病は、今後ますます高齢化する社会において避けて通れない問題である。生物物理学教室では、様々な脳の機能の中でも、学習・記憶の機構を解明することを大きな目標として研究を進めている。

脳機能研究における重要な留意点は、脳と言う臓器の機能をニューロンと言う構成細胞の機能に還元できないところにある。この研究領域では「部分と全体」あるいは「ミクロとマクロ」と言ったような洞察が必要で、非線形な性質を持つ構成要素が相互作用することによりシステムレベルで発動する巨視的性質（協同現象）に関する物理学的視点が不可欠である。したがって、我々は、学習・記憶の機構を解明するためには、動物個体の行動から神経回路、神経細胞及び分子までに亘って、各階層を対応付けながら統合的研究を遂行することが不可欠であると考え。そのための方法論として、分子生物学・生化学的手法と電気生理学・バイオイメージングの手法及び行動解析を用い、多方面からのアプローチを精力的に行っている。我々は、特に**瞬目反射条件付け (Eyeblink Classical Conditioning; EBCC)**をモデル系として取り上げ、行動学から分子レベルまでにわたる知見を統合して、学習・記憶のメカニズムを解明し、神経系の病気の解明に貢献したいと考えている。

研究課題

課題 1. マウス脳組織における一酸化窒素 (NO) 産生の測定 (北村)

一酸化窒素 (nitric oxide : NO) は、脊椎動物および無脊椎動物を含む様々な種で情報伝達分子として働く。近年では、学習記憶の素過程と考えられる小脳長期抑圧 (LTD) や海馬長期抑圧 (LTP) に関与することがわかっており、学習・記憶行動における NO の役割が特に注目されている。げっ歯類を用いた空間学習実験では、学習成立後に大脳皮質・海馬・小脳での NO 代謝物量の増加が報告されるなど、学習に伴う NO 産生が示唆されている。また老齢ラットにおいては、大脳皮質における NO 合成酵素 (NOS) 含有細胞数の減少や、小脳における NOS 活性の低下が報告されるだけでなく、実際に NO 放出剤の投与によって記憶障害が改善されることが報告されている。この他にも老化促進モデルマウス SAMP-8 を用いた従来研究では、加齢に伴って脳内 NOS 活性の変化が認められるなど、加齢による脳内 NO 産生変化と記憶障害の関連性が強く示唆されている。このように学習行動と脳内 NO 濃度環境の関係性が示唆されてきている一方、脳内での NO の

動態は未だよくわかっておらず、詳しい生理的役割についてはほとんど解明されていない。この主な理由として、有効な脳内 NO 濃度測定プロトコルが確立されていないという根本的な問題がある。そこで本研究では、NO 電極法をマウス脳神経系に用いることで、脳内 NO 濃度測定プロトコルの確立を目指した。NO 電極法は、微小電極を用いて NO の酸化電流値を連続的に記録することで、測定系の NO 濃度をリアルタイムに直接的に調べることでできる唯一の方法である。

野生型マウス (8 週令, 120 週令) の脳を部位ごと (大脳皮質・海馬・小脳) に分け、ホモジネート溶液を作製した。測定バッファーにホモジネートを添加したところ、各部位ともにただちに電流値は上昇し、数十秒後にピーク値を示した (基礎的 NO 産生)。この基礎的 NO 産生については、週令や部位による差は見られなかったが、Ca²⁺誘発性 NO 産生に関しては、どの部位においても 8 週令に比べて 120 週令で有意に小さかった。以上より、NO 電極を用いて脳ホモジネートにおける基礎的 NO 産生および Ca²⁺誘発性 NO 産生を測定できた。また、老化による脳内 NO 産生濃度変化を評価することができた。今後グリース法などの他の NO 測定法と組み合わせることで、脳内 NO 動態をさらに詳しく調べていく予定である。

課題 2. 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 18 年前に開始した (東京大学薬学部薬品製造工学教室時代)。近年では、カニ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、この瞬目反射条件付け研究の展開をはかっている。現在では、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ところである。

2) 目標達成状況

瞬目反射学習のメカニズムに関しては「小脳の長期抑圧 (LTD)」説という有力な仮説がある。この仮説の検証には、LTD を特異的に欠損するノックアウト (KO) マウスの学習能力を調べることが最も有効である。そこで、1994 年に利根川進 (MIT) は、PKC γ 、あるいは、mGluR1 の KO マウスを作出し



た。しかしながら、これらの分子は、小脳以外の組織にも広く分布しているため、小脳 LTD を特異的に阻害したマウスと言えず、LTD 仮説の検証に至らなかった。ところが、三品昌美(東大医)は、グルタミン酸受容体サブユニットδ2 (GluRδ2) 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、GluRδ2-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 GluRδ2-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)。

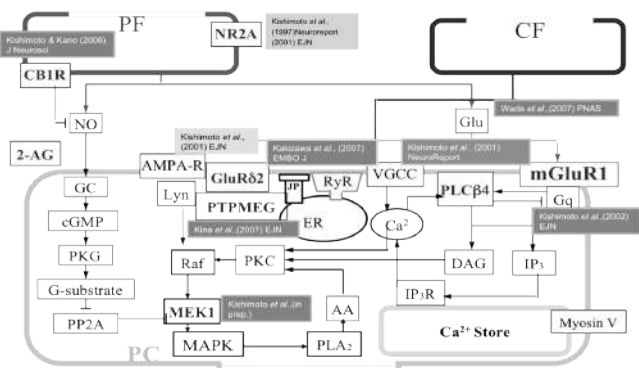


図 1. 瞬目反射条件づけ記憶成立に関与する小脳内分子群 引文文献を付したものが我々によって同定された瞬目反射記憶獲得に関与する分子である (PC, プルキンエ細胞; PF, 平行線維; CF, 登上線維)。

3) 成果の概要と自己評価

2012年度における主要な成果として、以下の3点をあげる。

i) アルツハイマー病モデルマウスにおける瞬目反射条件づけ

アルツハイマー病(Alzheimer disease; AD)は記憶障害や認知機能低下を主症状とする進行性神経疾患である。日常生活(職業上あるいは社会生活上)に支障をきたす程度の認知機能低下が存在するかどうかを臨床上の診断基準となる。一方、これまで AD モデルマウスの認知機能評価では、モリス式水迷路試験や恐怖条件づけなど、動物にとって非日常的かつ侵襲的な環境で行われる試験が、単独で使用されるケースが多かった。そこで、瞬目反射条件づけ(遅延課題およびトレース課題)

を AD モデルマウス(Tg2576 マウス)に適用し、それらの認知機能障害の検出能力を比較した。さらに、アミロイド前駆体タンパク質(APP)およびプレセニリン2 (presenilin 2, PS2) のダブルトランスジェニックマウスでは、APP 単独のトランスジェニックマウスに比べて、認知障害の出現時期に変化があるかどうかを確認した。この結果、Tg2576 マウスでは約6ヶ月齢で、ダブルトランスジェニックマウスでは約4ヶ月齢で学習障害が顕れることがわかった。これらの結果は国際誌にて発表済みである(Kishimoto *et al.*, 2012; Kishimoto and Kirino, 2013)。

ii) サルを用いた瞬目反射条件づけの脳内機構の解析
前年度において開発した、世界初となるサルにおける瞬目反射条件づけシステムを用いて、実際にアカゲザル(*Macaca mulatta*)において学習の計測を行った(図2)。測定法としては、筋電位(EMG)法および高速ビデオカメラ法を用いたが、いずれの方法でも学習素過程(記憶の獲得、消去、再獲得)を感度良く測定できることがわかった。本システムは、non-human primatesにおける”implicit memory”を解析するための有力な方法論になることが期待できる。また、さらに学習中における脳内活動をPET イメージング法により可視化することを目的として、現在いくつかの受容体に結合するPETトレーサーをサルに投与して受容体占有率を測定している。なお、本研究は、科学研究費補助金・基盤(C)の研究費用補助により、浜松ホトニクス株式会社中央研究所(静岡県浜松市)との共同研究として実施している。

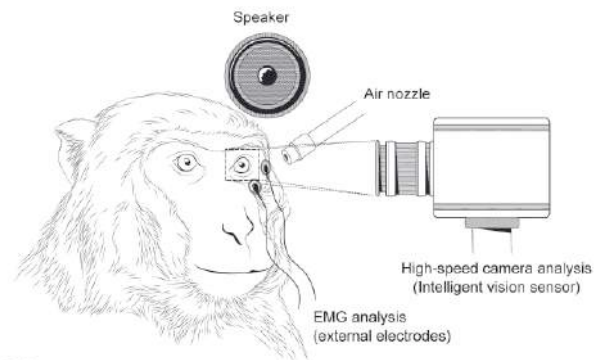


図 2. サル瞬目反射条件づけ計測システムの構成模式図

iii) インフルエンザ治療薬 oseltamivir 服用による異常行動の神経メカニズムの解明

インフルエンザの治療薬であるタミフル(oseltamivir)を服用した若い患者において窓からの飛び降り事故などの異常行動が相次いで報告され、その結果厚生労働省は2007年本剤の10代への処方原則中止とした。しかしながら、タミフル服用と異常行動の因果関係は依然不明であり、そのメカニズムは推測の域を出ていなかった。我々はこの異常行動の基盤に、oseltamivirの前駆体(prodrug)がモノアミン酸化酵素阻害薬A(MAO-A)の阻害効果があるのではないかと仮説の下、行動学的解析を行い、この仮説を支持する結果を得ることがで

き、英国薬理学雑誌にて発表した(Hiasa *et al.*, 2013)。なお、本研究は、徳島文理大学薬学部生化学教室（葛原隆教授）、東京大学薬学部有機合成化学教室（金井求教授）および公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所（柴崎正勝所長）との共同研究として実施したものである。

4) 今後の課題

瞬目反射条件付けにおける学習中の脳内イメージング。

AD モデルマウスで観察された早期認知障害を改善する薬物の探索。

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)

日本学術振興会 科学研究費補助金・基盤(C) (代表)

日本学術振興会 科学研究費補助金・基盤(S) (分担金)

特色のある教育研究

課題 3. アルツハイマー病モデル動物の開発と評価・治療法の探索 (窪田)

アルツハイマー病(AD)は初老期から老年期にかけて発症し、記憶、見当識および認知機能に障害をきたす進行性の疾患であり、人口の高齢化が著しい先進国で大きな問題となっている。アルツハイマー病患者脳の病理組織学的な特徴として、老人斑と神経原線維変化の2つの異常タンパク質の出現および、広範囲に及ぶ神経細胞の脱落が認められる。中でも、老人斑を構成する主成分である β -amyloid ($A\beta$)は神経細胞に対し細胞毒性を有することが報告されており、現在アルツハイマー病の発症原因として有力視されている。本研究室では、アルツハイマー病モデル動物として、 $A\beta$ 産生を促進した遺伝子改変マウスを用い、 $A\beta$ 沈着の程度と学習障害について検討し、学習障害の発現時期特定を目指す。

1) AD モデルマウスの記憶障害における新規エストロゲン受容体 GPR30 の役割

疫学的調査によりエストロゲンが AD の発症抑制に関与していることが明らかとなっている。細胞膜に発現するエストロゲン受容体 GPR30 は海馬における神経細胞死に対する保護作用を有していることやアセチルコリン放出を促進していることが報告されている。本研究では、AD モデルマウスである 5XFAD マウスを用いて物体認識記憶における GPR30 の役割を行動薬理的に検討した。また、GPR30 の発現を抑制したラットにおいて遅延見本合わせ(DMTS)試験を行い、作業記憶における役割を検討した。

新奇物体探索試験より、雌の野生型と 5XFAD マウスを比較したところ、24 時間後に 5XFAD マウスの物体認識記憶に障害が認められたが、GPR30 アゴニストの投与によりその障害は回復した。このことから、AD における物体認識記憶の障害には、GPR30 の機能低下が関与していることが明らかと

なった。また、ラットに GPR30 の siRNA を投与し GPR30 の発現を抑制したところ、DMTS 課題における作業記憶の低下が認められた。AD では早期段階から作業記憶の障害がおこることから、今後は AD モデル動物の作業記憶における GPR30 の役割について評価する予定である。

2) アルツハイマー病モデルマウスにおける miR-134 の役割

microRNA は、細胞内に存在する長さ 20~25 塩基ほどの遺伝情報をコードしない 1 本鎖 RNA で、標的 mRNA と結合し転写後調節を行うことで、神経細胞の分化やアポトーシスなどを調節することが明らかになってきている。変異型ヒト APP (hAPP)および変異型ヒトプレセニリン 1(hPS1)を過剰発現させ $A\beta$ 産生を促進したトランスジェニックマウスである B6SJL-Tg(APPswFLon, PSEN1* $M146L^*L286V$) 6799-Vas/J(5XFAD)を用い、加齢に伴う $A\beta$ 沈着の程度とモリス水迷路学習について検討し、学習障害の発現と microRNA の発現変化について経時的に検討することにより、アルツハイマー病の最初期生化学的変容の解明を目指す。

外部誌上発表

[原著論文]

2012

1. Kishimoto Y, Oku I, Nishigawa A, Nishimoto A and Kirino Y (2012) Impaired long-trace eyeblink conditioning in a Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 506:155-159.
- 2) Kishimoto Y, Higashihara E, Fukuta A, Nagao A and Kirino Y Early impairment in a water-finding test in a longitudinal study of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res.*, 10.1016/j.brainres.2012.10.066.
- 3) Hiasa M*, Isoda Y*, Kishimoto Y*, Saitoh K, Kimura Y, Kanai M, Shibasaki M, Hatakeyama D, Kirino Y and Kuzuhara T. Inhibition of monoamine oxidase A and stimulation of behavioural activities in mice by the inactive prodrug form of the anti-influenza agent oseltamivir. *Br. J. Pharmacol.*, (*equal contribution). 10.1111/bph.12102.
- 4) Kishimoto Y and Kirino Y. Presenilin 2 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.*, 10.1016/j.neurolet.2013.01.025.

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) 「薬害回避と地域におけるチーム医療を目的とした電子処方せんネットワークシステム—実証事業参加患者への簡単な調査を通して—」日本遠隔医療学会雑誌

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.

2009

1. Endo S, Shutoh F, Dinh T-L, Okamoto T, Ikeda T, Suzuki M, Kawahara S, Yanagihara D, Sato Y, Yamada K, Sakamoto T, Kirino Y, Hartell NA, Yamaguchi K, Itoharu S, Nairn A, Greengard P, Nagao S and Ito M. (2009) "Dual involvement of G-substrate in motor learning revealed by gene deletion," *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 106, 3525-3530

2008

1. Aonuma H, Kitamura Y, Niwa K, Ogawa H and Oka K. (2008). Nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling in the local circuit of the cricket abdominal nervous system. *Neuroscience* 157, 749-761.
2. Yabumoto T, Takanashi F, Kirino Y and Watanabe S. (2008) "Nitric oxide is involved in appetitive but not aversive olfactory learning in the land slug *Limax valentianus*," *Learn. Mem.*, 15, 229-232.

[英語総説]

1. Watanabe, S., Kirino, Y., Gelperin, A. (2008) "Neural and molecular mechanisms of microcognition in *Limax*," *Learn Mem* 15(9): 633-642 .

[著書・訳書]

1. 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
2. 桐野 豊 (編著) 「徳島文理大学公開講座 No. 5」かんき出版 (2012年2月) pp.280.
3. 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.
4. 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

の变革 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.

5. 桐野 豊 (編著) 「今を生きるための達人の教え〜混沌の時代に一步踏み出そう〜」かんき出版(2010年3月) pp.251
6. 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
7. 桐野 豊 (2008) 「プロフェッショナルの提言—日本よ、再浮上せよ!」(2008年4月7日) pp.288
8. 伊藤悦朗, 岡浩太郎, 金澤昭良, 北村美一郎, 小林一也, 小林 卓, 定本久世, 松尾亮太, 松本 緑, 箕田康一 (2009) 共著, 身近な動物を使った実験シリーズ〈2〉プランナリア・モノアラガイ・ナメクジ・ミミズ, 三共出版.

[邦文総説・解説等]

1. 桐野 豊 (2012) 「レギュラトリーサイエンス : 創薬シリーズ(6)、臨床開発と育薬②」*日薬理誌*, 139, 215-218
2. 桐野 豊 (2012) 「レギュラトリー・サイエンスの課題とレギュラトリー・サイエンス学会の活動について」かがやく (香川県薬剤師会会誌)、145, 59-63
3. 桐野 豊 (2012) 「徳島文理大学における学生の見守り」いのちの希望 (徳島県自殺予防協会機関誌)、104, 2-3
4. 桐野 豊 (2012) 「大学で自分を変えるためのアドバイス」徳島文理大学通信 66号
5. 桐野 豊 (2012) 「教職員も変わらねばならない」徳島文理大学通信 67号
6. 桐野 豊 (2012) 「通説を疑う : 批判的精神の涵養」徳島文理大学通信 68号
7. 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*
8. 桐野 豊 (2011) 「地域社会とともに歩む総合大学」香川県民グラフ、1月号
9. 桐野 豊 (2011) 「東日本大震災に思う」徳島文理大学通信 64号
10. 桐野 豊 (2011) 「さあ、本を読もう」徳島文理大学通信 65号
11. 桐野 豊 (2011) 「祝辞」大塚芳満記念財団 10周年記念誌
12. 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
13. 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.
7. 桐野 豊 (2010) 「私の研究エポック—瞬目反射条件付け: 新参者の戦い」*脳* 21, 13(1): 106-110.
8. 桐野 豊 (2009) 「香川県の薬剤師と共に歩む徳島文理大学香川薬学部—現状とこれから」かがやく (香川県薬剤師会報) 社団法人化 60周年記念号
9. 桐野 豊 (2009) 「学術の頁 : 徳島文理大学香川薬学部生物

生物物理学講座

- 物理学講座」かがやく（香川県薬剤師会報）
10. 桐野 豊 (2009)「鶴尾 隆さんを憶う」鶴尾 隆博士記念誌
 11. 桐野 豊 (2009)「会長挨拶」徳島文理大学薬友会会報
 12. 桐野 豊 (2009)「大学ランキング」徳島文理大学通信 58号
 13. 桐野 豊 (2008)「創薬科学・産学連携の推進と薬学総合研究棟の建築について」東京大学薬学部創立 50 周年記念文集、33-3
 14. 桐野 豊 (2008)「Boys, be ambitious！」徳島文理大学通信 54号
 15. 桐野 豊 (2008)「母校 (=母港)・徳島文理大学と薬友会」徳島文理大学薬友会報 (創立 30 周年記念号)
 16. 桐野 豊 (2008)「医療情報をもっと薬局薬剤師へ」香川県薬剤師会誌「かがやく」5月号
 17. 桐野 豊(2008)「医療情報をもっと薬局薬剤師へ」NPO 法人 ドラッグ・ライフタイム・マネジメント・センター (DLMC) ニュースレター18. 桐野 豊 (2010)「進む教育改革」徳島文理大学通信 61号 (8月1日発行)
 19. 桐野 豊 (2010)「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号 (4月1日発行)
 20. 桐野 豊 (2010)「社会事業 "Table for Two"」徳島文理大学通信 59 (1月8日発行)
 21. 桐野 豊 (2009)「大学ランキング」徳島文理大学通信 58号 (8月10日発行)
 22. 桐野 豊 (2009)「夢や希望の実現のために」徳島文理大学通信 57号 (4月1日発行)
 23. 桐野 豊 (2008)「大学での勉強について」徳島文理大学通信 56 ((12月10日発行)
 24. 桐野 豊 (2008)「大学の認証評価について」徳島文理大学通信 55号 (8月1日)
 25. 桐野 豊 (2008)「Boys, be ambitious」徳島文理大学通信 54号 (4月1日)
 26. 桐野 豊 (2007)「大学での学びは人生の楽しみ」徳島文理大学通信 53号 (12月10日)
 27. 桐野 豊 (2007)「初年次教育の充実について」徳島文理大学通信 52号 (8月1日)
 28. 桐野 豊 (2007)「学長メッセージ」徳島文理大学通信 51号 (4月1日)
 29. 北村美一郎 (2008). 徳島文理大学香川薬学部における「早期体験学習」への取り組みー伸び続ける、真に実力のある薬学人の育成を目指して. 香川県薬剤師会誌・かがやく 第 130号, 64-65.

口頭発表・学会発表

- 北村美一郎、玉城祥也、平井 彰、本井洋平、桐野 豊「電極法を用いたマウス脳組織からの NO 測定」日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 28-3 月 31 日、北海道大学、札幌市。
- 北村美一郎、玉城祥也、平井 彰、本井洋平、桐野 豊「マウス脳組織における一酸化窒素 (NO) 測定プロトコルの

確立」第 4 回日本生物物理学会中国四国大会、2012 年 6 月 2 日-6 月 3 日、山口大学、山口市。

北村美一郎、平井 彰、西尾俊彦、桐野 豊「マウス脳組織における一酸化窒素 (NO) の測定」第 50 回日本生物物理学会年会、2012 年 9 月 22 日-9 月 24 日、名古屋大学、名古屋市。

桐野 豊、岸本泰司「アルツハイマー病モデルマウスにおける瞬目反射条件付けの解析」第 4 回日本生物物理学会中国四国支部大会、2012 年 6 月 14 日-5 月 15 日、山口大学、山口市。

岸本泰司、山本茂幸、鈴木一隆、塚田秀夫、桐野 豊「高速ビデオカメラによるサル瞬目反射条件付けシステムの開発」第 50 回日本生物物理学会年会、2012 年 9 月 22 日-9 月 24 日、名古屋大学、名古屋市。

Yasushi Kishimoto "Development and application of classical eyeblink research" Physical Concepts of Medical Science Symposium. May 19, 2012, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.

Yutaka Kirino, Ikuko Oku, Atsuko Nishigawa, Akiko Nishimoto, and Yasushi Kishimoto. "Impaired long-trace eyeblink conditioning in an aged Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease" The 42th annual meeting of Society for Neuroscience, Oct. 13-17, 2012, New Orleans Morial Convention Center, New Orleans, USA.

岸本泰司、宍戸 肇、河井信行、桐野 豊「外傷性脳損傷に伴うアルツハイマー病誘発の分子機構の解明」第 5 回特色のある教育・研究全学発表会、2012 年 10 月 19 日、徳島文理大学 25 号館メディアラウンジ、徳島市。

窪田剛志、桐野 豊「Involvement of microRNA-134 in the working memory-enhancing effect of nicotinic acetylcholine receptor agonist」第 85 回日本薬理学会年会、2012 年 3 月 14 日-3 月 16 日、国立京都国際会館、京都市。

松元博志、窪田剛志、桐野 豊「アルツハイマー病モデルマウスの物体認知記憶における細胞膜貫通型エストロゲン受容体 GPR30 の役割」日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 29 日-3 月 31 日、北海道大学、札幌市。

社会貢献

- 桐野 豊
H24 年度 教員免許状更新講習講座「学習・記憶研究の最近の進歩」講師
NPO 法人「へき地と歩む薬剤師」理事
一般社団法人 レギュラトリーサイエンス学会 理事長
一般社団法人 薬学教育評価機構 理事
日本生物物理学会 中国四国支部長
日本神経化学会 評議員
日本生化学会 評議員
(独)科学技術振興機構イノベーション推進本部 プログラム



オフィサー

NPO 法人 医薬品ライフタイムマネジメントセンター理事
NPO 法人 日中産学官協力機構顧問
文部科学省最先端研究基盤事業「化合物ライブラリーを活用した創薬等先端研究・教育基盤事業の整備」推進委員会
総務省「日本版 EHR 事業推進委員会・フィールド1 (かがわ)」協議会委員
(財)徳島県文化振興財団理事
徳島県「アニメ映画祭実行委員会」委員
香川県「瀬戸内国際芸術祭実行委員会」委員
(財)かがわ産業支援財団「技術開発等審査委員会」委員長
香川県「かがわ医療福祉総合特区地域協議会」委員
(財)蓬庵社 理事
経済産業省・関東経済産業局「戦略的基盤技術高度化支援事業 (微生物培養による窒素安定同位体で標識した有用化学物質の製造技術の開発)」プロジェクト推進委員会委員長
香川県「ジェネリック医薬品安心使用促進協議会」会長
(独)大学評価・学位授与機構「学位審査会 医学・薬学専門委員会」委員
平成 24 年度高等教育機関の長と徳島県知事との懇談会、メンバー

Editorial board, TheScientificWorldJOURNAL

北村美一郎

日本生物物理学会 中国四国支部 役員 (庶務)
H24 年度 教員免許状更新講習講座「学習・記憶研究の最近の進歩」講師
大学入試センター試験・試験監督

岸本泰司

教員免許更新講習「学習・記憶研究の最近の進歩」(学習・記憶研究のための行動学的アプローチ) マウスにおける宣言的記憶と非宣言的記憶の測定試験 (講師)
大学入試センター試験・試験監督
Web 版脳科学辞典執筆
国際ジャーナルにおける査読審査 (2 報)

窪田剛志

大学入試センター試験・試験監督
教員免許状更新講習 (講師担当)

管理・運営に係ること

桐野 豊

学長
部局長会 議長
合同教授会 議長
学部長懇談会 議長
ユニット長等懇談会 議長

香川キャンパス部局長懇談会 メンバー
徳島文理大学教育開発機構 機構長
徳島文理大学附属幼稚園 修了式 学長挨拶
徳島文理大学・徳島文理大学短期大学部卒業式学長式辞 (徳島キャンパス)
徳島文理大学・徳島文理大学短期大学部卒業式学長式辞 (香川キャンパス)
2011 年度大学案内 学長挨拶
徳島文理大学・徳島文理大学短期大学部入学式学長式辞 (徳島キャンパス)
徳島文理大学・徳島文理大学短期大学部入学式学長式辞 (香川キャンパス)
徳島文理中学高等学校 入学式 来賓挨拶
徳島文理小学校 入学式 来賓出席
徳島文理大学附属幼稚園 入園式 学長挨拶
記者懇談会 (徳島キャンパス、香川キャンパス)
私立薬科大学協会総会 (春季、秋季)
「保護者会・後援会」役員会
進学説明会 徳島キャンパス、香川キャンパス
ブロック別進学説明会 徳島ブロック、高松ブロック、美馬ブロック、中讃ブロック、
保護者会 香川支部総会、徳島支部総会、高知支部総会、和愛媛支部総会
香川医療系 3 大学学術交流会
徳島文理大学アカデミック・フェア (特色ある教育研究・共同研究発表会)
オープンキャンパス (香川キャンパス、徳島キャンパス)
文部科学省大学間連携共同教育推進事業「四国の全薬学部の連携・共同による薬学教育改革」事業推進責任者

北村美一郎

平成 24 年度薬学共用試験 CBT モニター
徳島文理大学・倫理審査委員
香川薬学部・OSCE 委員
香川薬学部・学生委員
香川薬学部・早期体験学習委員
香川薬学部・国家試験対策委員

岸本泰司

OSCE 実施委員
CBT 試験監督
早期体験学習担当者

窪田剛志

徳島文理大学香川薬学部 OSCE 委員
徳島文理大学香川薬学部 CBT 委員
CBT 試験監督
AO 入試担当

オープンキャンパス体験実習担当
入学試験採点担当

その他、新聞報道等

桐野 豊

1. 人紀行～教育の力～（中讃テレビ）2012年7月放映
2. 文部科学省大学間連携共同教育推進事業「四国の全薬学部
の連携・共同による薬学教育改革」に関する報道記事
－徳島新聞、四国新聞、愛媛新聞、朝日新聞、毎日新聞、
読売新聞、日本経済新聞、産経新聞、NHK ニュース（2012
年9月6日）
3. ドリーマーズ～地方時代のリーダー達～（西日本放送 TV）
2011年1月23日放映
4. INTERVIEW 「レギュラトリーサイエンス学会が発足。
桐野 豊氏が理事長に就任」 Pharm Tech Japan, 26, 21
(2010)



病態生理学講座

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)
 客員教授 内藤 豊 (筑波大学名誉教授)
 実験補助員 富永洋子

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、生命科学特別講義および国試対策講義(基礎薬学IIおよび医療薬学IとII)、CBT対策講義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。

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。

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、もっとも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徴は、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; Pflugers 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

病態生理学講座

に役立つ。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ている。

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)。

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。論文投稿中

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。

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。

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、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年度 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「一目瞭然の」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年度と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)オリンパス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:行動解析との融合的アプローチ」(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-発達期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 農薬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確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

* 2008年以降 2012年まで

[原著論文]

*Corresponding author

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.

2009

1. Tominaga, Y., Ichikawa, M., Tominaga, T*. (2009) Membrane potential response profiles of CA1 pyramidal cells probed with voltage-sensitive dye optical imaging in rat hippocampal slices reveal the impact of GABA_A-mediated feed-forward inhibition in signal propagation *Neurosci Res* 64: 152-161.

2008

1. Koganezawa, N., Taguchi, A., Tominaga, T., Ohara, S., Tsutsui, K., Witter, M.P., and Iijima, T. (2008). Significance of the deep layers of entorhinal cortex for transfer of both perirhinal and amygdala inputs to the hippocampus. *Neurosci Res* 61, 172-181.

[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 (吉村健二郎編) 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. *Seibutsu 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

* 2011年のみ

1. Tomianga T, Tominaga Y and Kajiwara R (2012) Transmission

of neuronal activity between the perirhinal cortex and entorhinal- hippocampal cortex is controlled by slowly inactivating potassium conductance: A VSD imaging study. Program No. 148.02. 2012 Neuroscience Meeting Planner. New Orleans, LA: Society for Neuroscience, 2012. Online.

2. 富永貴志, 富永洋子 (2012) 膜電位感受性色素・カルシウムイメージングに使える新しい超高速共焦点顕微鏡の開発 (A new class of confocal microscope for a fast voltage-sensitive dye (VSD) and Ca²⁺ imaging) 第50回日本生物物理学会年会 9月 名古屋 (口頭発表)

3. 富永貴志, 富永洋子, 梶原利一 (2012) Suppression of a slowly inactivating potassium current enhances the interaction between the perirhinal cortex and entorhinal-hippocampal neuronal activities. 嗅周囲皮質と嗅内野-海馬回路との間の興奮伝達ゲート機構には緩やかに不活性化するカリウム電流が関与する 第35回日本神経科学大会(名古屋) 9月 (口頭発表)

4. 富永貴志 富永洋子 五十嵐勝秀 種村健太郎 菅野純 中島欽一 (2012) 妊娠期投与による胎生期バルプロ酸暴露マウスは学習記憶異常と海馬抑制系の減弱を示す 第39回日本毒性学会学術年会 (仙台)7月 (口頭発表)

5. *富永貴志 (2012)神経活動イメージングによる中枢作動性物質の神経回路毒性解析:発生-発達期ビスフェノールA 暴露による神経回路急性応答の機能解析、(H23-化学-一般-004)平成23年度厚生労働科学研究費補助金研究報告会 東京フォーラム

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, 山田整 (1999) 生体試料観察装置. 特許 3405252号、特許公開 2000-235147 特許平 11-037739号. 日本.
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" 2012年12月24日
2) 模擬講義 「ゾウリムシも考える? 脳の話」高松北高校 2012年7月31日
3) 模擬講義 「ゾウリムシも考える? 脳の話」高知県立岡豊高校 2012年10月19日
4) 出張講義 CBI (Content-based Illustration) 高松第一高等学校 "brain" 2013年2月1日
4) 論文査読: Pflugers Archiv, Journal of Neuroscience Methods, Journal of physiological sciences, Bulletin of the Chemical Society of Japan

管理・運営に係ること

年報編集委員会委員長、教務委員会委員、評価 FD 委員会委員、CBT 実施委員会委員、国試対策委員会委員

その他、新聞報道等

1) 嗅内皮質第3層から海馬への入力とは時間関係連合記憶に必須である *富永貴志 サイエンス誌に載った日本人研究者 2012issue p.75 (2012)



薬学教育

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所博士課程修了。博士(薬学)
前職：東京大学助手、米国デューク大学メディカルセンターResearch Assistant Professor、徳島文理大学香川薬学部准教授(薬理学)

教育の概要

担当科目：文理学(得丸博史)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：大学教育を受けるために必要な基礎的な学習技術(スタディ・スキルズ)を身につけ、円滑に大学教育を受けることができるようにする。
- 2) 目標達成状況：あまり達成されていない。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：週2回、午後の1時間を使って、物理化学あるいは生物化学の課題を取り組ませた。今季は1年生に学習習慣を身につけさせることを主な目的としたため、基礎的な学習技術(スタディ・スキルズ)を身につけさせる講義を行うことができなかった。
- 4) 教えるために使った時間：13回×90分

担当科目：薬理学A(得丸博史)

- 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、鎮痛薬)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A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。フィードバックのために中間試験及びその解説、補講を行った。
- 4) 教えるために使った時間：14回×90分

担当科目：薬理学B(得丸博史)

- 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(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A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：8回×90分

担当科目：薬理学D(得丸博史)

- 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：3回×90分

担当科目：機能形態学I(得丸博史)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：神経系の基本的特徴とその機能を理解する。
- 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：薬学実習2C(得丸博史)

- 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。
- 4) 教えるために使った時間：15回×270分

担当科目：特別実習(得丸博史)

- 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

講座

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）

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：創薬薬理学特論（得丸博史）

1) 教育達成目標とその妥当性：神経間あるいは神経-効果器間の接合部は“シナプス”と呼ばれ、多くの薬物の作用部位になっている。また、各種疾患や生理現象における活性酸素の役割も注目されている。本講義では、薬物の作用部位であ

るシナプスについて、最新の知見を含めて概説する。

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：配付資料など多くの視覚的資料を用いて、わかりやすく説明するように心がけた。また、論文の内容を伝えるにあたり、学生が個々で研究計画を立てることを見据えて、研究計画の利点と欠点や実験方法に関する説明に時間を割いた。

4) 教えるために使った時間：15回×90分

研究の概要

神経伝達物質放出を制御するコンプレキシン/シナフィン機能の解明

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 Ca^{2+} チャンネルを通じて Ca^{2+} が神経終末内に流入する。流入した Ca^{2+} 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（エキソサイトシス）させる。このように、シナプス小胞の開口放出は、① Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} はシナプトタグミン 1 (Syt1) の C_2 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)。③ Cpx は SNARE 依存性の人工脂質膜 (リポソーム) の融合を促進するという報告がある (Malsam *et al.*, *PNAS* 2009)。④ Cpx が SNARE 蛋白質複合体から解離するには3秒もかかり、 Ca^{2+} 流入後～1 ミリ秒という短い時間では Syt1 と Cpx の置き換わりは起こり得ない (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ます。Cpx は Syt1 を SNARE 蛋白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。申請者は、Syt1/Cpx/SNARE 蛋白複合体の形成が Ca²⁺に依存していないことを見いだした。このことは、Syt1/Cpx/SNARE 蛋白複合体が 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(リポソーム)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

本研究室による、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。ヤレ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。

外部誌上発表

* 2008 年以降 2012 年まで

[原著論文]

2008

Tokumaru H. Shimizu-Okabe C. Abe T. (2008) “Direct interaction of SNARE complex binding protein synaphin/complexin with calcium sensor synaptotagmin 1” *Brain Cell Biol.* 36, 173-189.

[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]

なし

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

口頭発表・学会発表

なし

特許

なし

社会貢献

なし

管理・運営に係ること

初年次教育委員会委員長、学生実習委員会委員長、国家試験対策委員、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

その他、新聞報道等



薬学教育講座 3

Laboratory of Pharmacopedia 3

教員

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

教育の概要

担当科目ごとの概要は次のとおりである。

1年前期「物理学 Ab」（植木）

物質および物体間の相互作用などに関する基本的知識は、上級学年で学習していく物理系薬学のみならず、薬学全体を理解する上で必要なものである。この物理学 Ab では、古典力学を中心に学習するとともに、その理解に必要な数学を修得することを目標とする。講義内容の理解を深めるために毎回演習問題を課し、次回に返却するとともに詳細に解説をする。

1年後期「物理化学 1」（植木）：

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、取り扱いが必要となる。その中で、この講義では熱力学の基礎的知識、物理平衡、および物質の溶液中での性質に関する基礎的知識を習得することを目的とする。講義内容の理解を深めるために毎回演習問題を課す。授業の4日後までに提出された解答は、できるだけ添削して次回に返却するとともに詳細に説明する。

2年前期「化学実習」（植木）：

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。

有機化学実験では、基本となる操作法・精製法を身につけた後、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。

物理化学実験では、物質の物理的性質を学ぶために、物理平衡と反応速度についての実習を行う。

3年前期「放射線科学」（植木）：

放射線の利用は、自然科学や現代社会において広範な領域に及んでいる。医学・薬学分野でも疾病の診断・治療や薬物の作用機構の研究などにあたり不可欠である。また、近年の放射線への関心の高まりにおいて、地域医療の担い手である薬剤師として放射線に関する正しい知識の習得はとても重要である。

この講義では、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説明し、放射線や放射性同位体に関する正しい知識の習得を目的とする。

講義内容の理解を深めるために毎回演習問題を課す。授業の4日後の13時までに提出された解答は、できるだけ添削して次回に返却するとともに、次回には解答例を配布して詳細に説明する。

その他、次の分担授業や長期実務実習の分担などがある。

4年 「特別実習」（植木）

4年 「実務実習事前学習」（植木）

5年 「薬局実習」の訪問指導（植木）

6年 「国家試験対策講義」（植木）

研究の概要

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

タンパク質分子の特定のアミノ酸残基に、不対電子を持ったスピンラベルを導入し、スピンラベルの状態を ESR 測定でモニターする。これにより、ラベルされたタンパク質部位がどのような状態、構造であるかを知ることができる。これが、部位特異的スピンラベル ESR (SDSL-ESR) 法である。また、2つのスピンラベルを導入すれば、ラベル間の距離を測定することもできる。この手法の最大の特徴は、サンプルの状態に関係なく不対電子のみをモニターできることにある。したがって他の分光手法では難しい、膜タンパク質複合体の膜中における構造変化、等を測定することが可能となる。また、東北大学の大庭准教授と共同で、K-band パルス装置を用いた多量子コヒーレンス ESR 法による長距離測定の研究も行っている。

現在は大阪大学理学研究科の荒田研究室との共同研究で、心筋収縮制御タンパク質トロポニンについての研究をおこなっている。心機能とトロポニンとの関係は、さまざまな疾患と関連して非常に興味深いものである。我々はリン酸化や変異導入によってトロポニンの構造や相互作用にどのような影響があるのかを、主に SDSL-ESR 法を用いて追跡している。特に、プロテインキナーゼ A によるトロポニン I の N 末端領域のリン酸化と、それによるトロポニン C との間の相互作用変化、そしてその結果起こるであろうトロポニン C の構造変化に注目している。また、その相互作用にかかわるトロポニン C の部位についての研究もおこなう予定である。

「表面プラズモン共鳴法によるタンパク質環相互作用の研究」(植木)

タンパク質分子の機能発現、およびタンパク質間での情報伝達のメカニズムを解明する上で、タンパク質間の相互作用を詳細に調べることが重要である。タンパク質間における相互作用を速度論的にリアルタイムで測定できるものとして表面プラズモン共鳴法 (SPR) がある。この SPR を使って、心筋収縮制御に関わるトロポニン分子内の相互作用を測定し、新規薬剤のターゲットになりうる相互作用部位の同定を目指している。

外部誌上発表

* 2008 年以降 2012 年まで

[原著論文]

2012

1. Abe, J., Ueki, S., Arata, T., Nakazawa, S., Yamauchi, S. and Ohba, Y. (2012).
Improved sensitivity by isotropic substitution in distance measurements based on double quantum coherence EPR. Appl. Magn. Reson. 42, 473-85.

2010

1. 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, 10671-7.

2009

1. Sugata, K., Song, L., Nakamura, M., Ueki, S., Fajer, PG. and Arata, T. (2009).
Nucleotide-induced flexibility change in neck linkers of dimeric kinesin as detected by distance measurements using spin-labeling EPR. J. Mol. Biol. 386, 626-36.

2008

1. Sato, Y., Hayashi, H., Okazaki, M., Aso, M., Karasawa, S., Ueki, S., Suemune, H. and Koga, N. (2008).
Water-proton relaxivities of DNA oligomers carrying TEMPO radicals., Magn. Reson. Chem. 46, 1055-1058.

[邦文総説・解説等]

1. 植木正二 (2012). 「タンパク質分子の研究 -相互作用と構造変化を捕らえる-」香川県薬剤師会会誌 かがやく No.148, 55-56.
2. 植木正二 (2010). 「スピララベル法によるタンパク質研究の現在」生物物理, 50 巻(5), 212-213.

口頭発表・学会発表

* 2012 年のみ

1. Mizumoto, M., Hosoi, T., Ohshima, T. and Ueki, S. (2012).
Analysis of interactions between HBZ, JDP2 and c-Jun by SPR. The 35th annual meeting of the molecular biology society of Japan, Dec. 11-14, Fukuoka, Japan.
2. Ueda, K., Zhao, C., Yamamoto, A., Somiya, T., Aihara, T., Ueki, S., Miki, M. and Arata, T. (2012). Structural dynamics of actin, tropomyosin, and troponin in the thin filament as studied by distance measurements using spin-labeling ESR. The 50th annual meeting of the biophysical society of Japan, Sep. 22 - 24, Nagoya, Japan.

社会貢献

植木：大学入試センター試験監督

管理・運営に係ること

植木：就職委員、入試委員、国試対策ケア委員、ネットワーク委員、チューター (6 年生 4 名、5 年生 2 名、4 年生 3 名、3 年生 2 名、1 年生 2 名)



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 榎原 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：京大大学生存圏研究所・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、榎原紀和）

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、榎原紀和）

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。

薬物動態学講座

担当科目：薬学実習 3(C) (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、医薬品の消化管吸収）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、医薬品の消化管吸収）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。

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

1) 教育達成目標とその妥当性

臨床開発アドバンス実習（アドバンス教育）：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。

治験業務学：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。

2) 教育内容面での取り組み

臨床開発アドバンス実習（アドバンス教育）：治験施設支援機関(SMO)が設置されている香川大学医学部附属病院、さぬき市民病院、KKR 高松病院で実習を行う。

治験業務学：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目指した講義である。本講義は、一流製薬企業におい

て、新薬の臨床開発プロセスに関わった研究開発責任者でなければ、講義を担当することはできない。そこで、国内トップクラスの塩野義製薬株式会社 創薬・開発研究所長はじめ、3名の先生方に本講義を担当していただいている。

担当科目：事前学習 1 および事前学習 2 (薬学科) (加藤善久)、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）、CBT 対策講義・演習（薬剤学、薬物動態学）（薬学科）（加藤善久、榊原紀和）、薬剤師国家試験対策講義（薬学科）（薬剤学、薬物動態学）（加藤善久、榊原紀和）、特別実習および卒業実習（薬学科）（加藤善久、榊原紀和、跡部一孝）、総合薬学演習（薬学科）（加藤善久）

1) 教育達成目標とその妥当性

事前学習では、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。

CBT 対策講義・演習（薬剤学、薬物動態学）、薬剤師国家試験対策講義（薬剤学、薬物動態学）および総合薬学演習では、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決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

CBT 対策講義・演習および薬剤師国家試験対策講義では、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：薬物動態応用学（香川薬学研究科薬科学専攻修士課程）（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応用的知識と技能を修得できるようにする。

薬物の薬効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および薬物の体内動態と薬効・毒性発現メカニズムの具体例について学ぶことは重要である。

2) 教育内容面での取り組み

講義に加えて、個々のテーマごとにプレゼンテーションおよびグループディスカッションを行い、課題設定能力や問題解決能力を養う訓練を実施している。

担当科目：臨床薬物動態学（薬学研究科薬学専攻博士課程、4年課程）（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目指している。

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. 海綿由来の抗菌活性物質の探索および感染症治療薬リード化合物の創製に関する研究
4. 低分子型血管新生促進剤、COA-Cl の医薬品を指向した基盤研究
5. 癌の克服を目指した抗癌剤封入りポソームに関する研究

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

2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl (CB101, PentaCB)による血清中 T₄濃度、血清中 T₄-TTR 複合体の形成および組織中 T₄の蓄積の変化の関連性を明らかにするため、野生型 [TTR(+)](C57BL/6 系)マウスおよび TTR ノックアウト [TTR(-)]マウスを用いて実験を行った。PentaCB による C57BL/6 系マウスの血清中 T₄濃度の低下は、主として肝臓への¹²⁵I-T₄の蓄積（血清から肝臓への移行）によって起こることが示された。また、マウスの肝臓への¹²⁵I-T₄の蓄積は、主に血清 T₄と TTR との複合体の形成阻害が関与していることが示された。

C. ESI-LC/MS/MS によるヒト母乳中 α-, β-, γ-hexabromo-

cyclododecane の高感度定量法の開発 (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、本邦におけるヒト母乳中 HBCD 濃度の定量を行った。

C-2. 研究成果の概要

ESI-LC/MS/MS を用いて、ヒト母乳中 α -、 β -、 γ -HBCD の定量法を確立し、その方法は APCI-LC/MS/MS 法よりも選択的かつ高感度であることを明らかにした。この方法を用いて、北海道、宮城、東京、岐阜、福井、京都、兵庫、岡山、山口、沖縄のそれぞれ 20 人のボランティアから提供された母乳中の HBCD 濃度を測定した。その結果、本邦のヒト母乳中 HBCD 濃度はヨーロッパ諸国の結果とほぼ類似していた。

D. 低分子型血管新生促進剤、COA-Cl の医薬品を指向した基盤研究 (榎原紀和、加藤善久)

—薬事科学講座との共同研究—

D-1. 研究の背景と達成目標

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ヤ病といった、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、本学部薬事科学講座の丸山徳見教授らは新規に合成した核酸類縁体 COA-Cl (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-Cl 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関しても検討することが多い。

本研究は COA-Cl のまだ解明されていない基礎研究を完成させ、COA-Cl 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。

D-2. 研究成果の概要

我々は低分子化合物初の血管新生促進物質、COA-Cl を見いだした。そこで、本化合物の血管新生促進作用の最適化、生体内での作用機序および代謝経路等の未だ解明されていない基礎的な問題を解決し、さらに創傷治癒、育毛剤、痴呆症治療薬等の医薬品としての臨床応用へと展開するための研究基盤を確立する。本研究の具体的な目的は以下の 3 点である。

1) ラセミの(±)-COA-Cl を光学分割し、それぞれの光学活性体

の活性の違いを検討する。

- 2) COA-Cl 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。
- 3) 安定同位体標識化合物[6-¹⁵NH₂]-COA-Cl をマウスに投与し、薬物代謝学的検証を行う。

E. がん細胞の浸潤や遊走の阻害を目指したリポソームの開発に関する研究 (跡部一孝、加藤善久)

E-1. 研究の背景と達成目標

本研究では、がん細胞およびがん組織に対するリポソーム製剤の機能をより高めることに焦点をあて、抗新生血管形成や抗腫瘍効果を持つ難水溶性物質クルクミンに着目し、既存のドキシソルビシン封入リポソーム製剤との併用について検討を行っている。

E-2. 研究成果の概要

ドキシソルビシンと同時にクルクミンを封入したリポソームとドキシソルビシン単剤を封入したリポソームを用いて、ヒト線維肉腫 HT-1080 細胞への効果について検討を行った。その結果、ドキシソルビシン-クルクミン封入リポソームはドキシソルビシン単独リポソームに比べ高い殺細胞効果を持つことが明らかとなった。さらに HT-1080 細胞の遊走や浸潤も阻害できることも明らかとなった。これらの結果は、ドキシソルビシン-クルクミン封入リポソームが癌細胞の増殖だけでなく転移も抑制できる可能性を示唆しており、癌治療において非常に有用であると考えられる。

外部資金導入実績

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 23~25 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)))
2. 榎原紀和 (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)))

外部誌上发表

* 2008 年以降 2012 年まで

[原著論文]

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.

- 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.
- 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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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)のモルモットにおける *in vivo* 代謝」*福岡医学雑誌* 102: 167-174.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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

- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.

2009

- Kato, Y., Haraguchi, K., Kubota, M., Seto, Y., Ikushiro, S., Sakaki, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2009). 4-Hydroxy-2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice occurs through increase in accumulation of thyroxine in the liver. *Drug Metab Dispos* 37, 2095-2102.
- Kato, Y., Okada, S., Atobe, K., Endo, T., Matsubara, F., Oguma, T., and Haraguchi, K. (2009). Simultaneous determination by APCI-LC/MS/MS of hydroxylated and methoxylated polybrominated diphenyl ethers found in marine biota. *Anal Chem* 81, 5942-5948.
- Haraguchi, K., Hisamichi, Y., Kotaki, Y., Kato, Y., and Endo, T. (2009). Halogenated bipyrroles and methoxylated tetrabromodiphenyl ethers in tiger shark (*Galeocerdo cuvier*) from the southern coast of Japan. *Environ Sci Technol* 43, 2288-2294.
- Haraguchi, K., Koizumi, A., Inoue, K., Harada, K.H., Hitomi, T., Minata, M., Tanabe, M., Kato, Y., Nishimura, E., Yamamoto, Y., Watanabe, T., Takenaka, K., Uehara, S., Yang, H.-R., Kim, M.-Y., Moon, C.-S., Kim, H.-S., Wang, P., Liu, A., and Hung, N.N. (2009). Levels and regional trends of persistent organochlorines and polybrominated diphenyl ethers in Asian breast milk demonstrate POPs signatures unique to individual countries. *Environ Int* 35, 1072-1079.
- Okura, T., Ozawa, T., Ibe, M., Taki, Y., Kimura, M., Kagawa, Y., Kato, Y., and Yamada, S. (2009). Effects of repeated morphine treatment on the antinociceptive effects, intestinal absorption, and efflux from intestinal epithelial cells of morphine. *Biol Pharm Bull* 32, 1571-1575.
- Endo, T., Hisamichi, Y., Kimura, O., Kotaki, Y., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., and Haraguchi, K. (2009). Contamination levels of mercury in the muscle of female and male spiny dogfishes (*Squalus acanthias*) caught off the coast of Japan. *Chemosphere* 77, 1333-1337.
- 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2009). 「2,2',5,5'-四塩素化ビフェニル(CB52)のウサギ肝ミクロゾームによる代謝」*福岡医学雑誌* 100: 200-209.

2008

- Kato, Y., Ikushiro, S., Emi, Y., Tamaki, S., Suzuki, H., Sakaki, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2008). Hepatic UDP-glucuronosyltransferases responsible for glucuronidation of thyroxine in humans. *Drug Metab Dispos* 36, 51-55.
- Kageyama, A., Fujino, T., Taki, Y., Kato, Y., Nozawa, Y., Ito, Y., and Yamada, S. (2008). Alteration of muscarinic and purinergic receptors in urinary bladder of rats with cyclophosphamide-induced interstitial cystitis. *Neuroscience Letters* 436, 81-84.
- Endo, T., Hisamichi, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., and Koga, N. (2008). Hg, Zn and Cu levels in the muscle and liver of tiger sharks (*Galeocerdo cuvier*) from the coast of

薬物動態学講座

Ishigaki Island, Japan: Relationship between metal concentrations and body length. Mar Pollut Bull 56, 1774-1780.

4. Haraguchi, K., Kato, Y., Atobe, K., Okada, S., Endo, T., Matsubara, F., and Oguma, T. (2008). Negative APCI-LC/MS/MS method for determination of natural persistent halogenated products in marine biota. Anal Chem 80, 9748-9755.
5. Nakatsubo, T., Kitamura, Y., Sakakibara, N., Mizutani, M., Hattori, T., Sakurai, N., Shibara, D., Suzuki, S. and Umezawa, T. (2008). At5g54160 gene encodes *Arabidopsis thaliana* 5-hydroxyconiferaldehyde *O*-methyltransferase. J. Wood. Sci., 54, 312-317.

[著書・訳書]

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Matsuoka, M., Endo, T., and Koga, N. (2008). The distribution of metabolites of 2,2',3,4,4',5',6-heptachlorobiphenyl (CB183) in rats and guinea pigs. In: Persistent Organic Pollutants (POPs) Research in Asia. Morita, M., (ed), pp.236-241, The DIOXIN 2007 International symposium organizing committee.
2. Koga, N., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., and Endo, T. (2008). The formation of a catechol metabolite of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. In: Persistent Organic Pollutants (POPs) Research in Asia. Morita, M., (ed), pp.292-297, The DIOXIN 2007 International symposium organizing committee.

[邦文総説・解説等]

1. 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.
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. 太田千穂, 奈岡樹子, 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.
4. 加藤善久 (2011). 「はじめまして」香川県薬剤師会会誌, **143**: 48-49.
5. 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.
6. 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.
7. 太田千穂, 奈岡樹子, 太田英明, 加藤善久, 古賀信幸 (2009). 「植物成分 diosmetin および hesperetin のラット肝ミクロゾームによる *in vitro* 代謝」中村学園大学・中村学園大学短期大学部研究紀要, **41**: 247-254.

[プロシーディング]

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

3. 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.
4. 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.
5. 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.

2009

1. Kato, Y., Haraguchi, K., Kubota, M., Ikushiro, S., Sakaki, T., Koga, N., Yamada S., and Degawa, M. (2009). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by TCDD-like PCB, 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl in mice. Organohalogen Compds 71, 119-122.
2. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2009). Metabolism of 2,2',3,4',5',6-hexachlorobiphenyl (CB149) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. Organohalogen Compds 71, 308-311.

2008

1. Kato, Y., Haraguchi, K., Kubota, M., Ikushiro, S., Sakaki, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2008). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by 4-OH-2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl in mice. Organohalogen Compds 70, 1601-1604.
2. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Matsuoka, M., and Koga, N. (2008). Metabolism of 2,2',3,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB146) by liver microsomes from rats, hamsters and guinea pigs. Organohalogen Compds 70, 1185-1188.

[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 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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 21 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.



5. 加藤善久 (分担), 「海綿由来の抗菌活性物質の探索および感染症治療薬リード化合物の創製」平成 19~21 年度 科学研究費補助金 ((基盤研究(B)) 研究実績報告書, pp.1-5.
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 20 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.
7. 加藤善久 (分担), 「海綿由来の抗菌活性物質の探索および感染症治療薬リード化合物の創製」平成 20 年度 科学研究費補助金 ((基盤研究(B)) 研究実績報告書, pp.1-2.
8. 榎原紀和, 小松昌裕, 丸山徳見 (2012) 「環状エーテルと亜硝酸イソアミルを用いた 2-ニトロオキシアルコキシル化イノシン類縁体の one-pot 合成」日本薬学会第 132 年会, 演題番号, 30P1-pm140, 3 月 28~31 日, 札幌
9. 塚本郁子, 榎原紀和, 丸山徳見, 五十嵐淳介, 小坂博昭, 徳田雅明, 窪田泰夫, 芦野洋美, 川田光裕, 服部健一, 田中真司, 高田麻紀, 小西良士 (2012) 「新規核酸誘導体 2-Cl-C.OXT-A (CoA-Cl) と血管新生」日本薬学会第 132 年会, 演題番号, 30P2-pm108, 3 月 28~31 日, 札幌

[その他の刊行物]

1. 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ワークショップ (慶応大学薬学部) 報告書, p.35-36
2. 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
3. 加藤善久 (2009). 「P、S 会場での責任者としてのタスクワークの関する問題点の対応策」第 2 回 WS タスクフォーラムのスキル・アップ集会 In 近畿 (京都薬科大学) 報告書, p.1-2
4. 加藤善久, 尾熊隆義 (2008). 学園だより「徳島文理大学香川薬学部 薬物動態学講座」香川県薬剤師会会報, 129: pp.51-52
5. 跡部一孝 (2008). 「セッション 6 評価とは・評価作成作業」第 13 回 薬剤師のためのワークショップ (中国・四国) in 愛媛 報告書 (松山大学), p80-81
10. Yohei Isono, Norikazu Sakakibara, Paula Ordonez, Takayuki Hamasaki, Masanori Baba, Masahiro Ikejiri, and Tokumi Maruyama (2012) Synthesis of 1-benzyl-3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives with potential anti-HIV activity, The 25th International Conference on Antiviral Research, Abst. No. 131, 16-19 April, Sapporo, Japan
11. 榎原紀和, 塚本郁子, 鶴田崇, 丸山徳見 (2012) 「新規開発した方法による 2-アルコキシ-C.OXT-A の合成と血管新生促進活性評価」日本薬剤学会第 27 年会, 講演要旨集, p214, 5 月 24~26 日, 神戸
12. 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. 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abst. No. G4.1, 26-31 August, Queensland, Australia
13. 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). 32nd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abst. No. G8.2, 26-31 August, Queensland, Australia
14. Norikazu Sakakibara, Ikuko Tsukamoto, Takashi Tsuruta, Maki Takata, Ryoji Konishi, and Tokumi Maruyama (2012) Synthesis of carbocyclic oxetanocin analogs (2-alkoxy-C.OXT-A) and their tube formation activities of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC), The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences, Abst. No. 004, 13-14 September, Osaka, Japan
15. Endo, T., Hisamichi, Y., Kimura, O., Ogasawara, H., Ohta, C., Koga, N., Kato, Y., and Haraguchi, K. (2012). Levels of mercury in muscle and liver of star-spotted dogfish caught off Japan: a comparison with Spiny dogfish. SETAC Asia Pacific 2012 meeting, Abst. No. 1P-4-10, 24-27 September, Kumamoto, Japan
16. 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 in vitro 代謝と抗酸化活性」フォーラム 2012: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.284, 10 月 25~26 日, 名古屋
17. 児玉良太, 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2012). 「PCB138 主代謝物 2'-OH-PCB157 のモルモットにおける分布と排泄経路」フォーラム 2012: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.287, 10 月 25~26 日, 名古屋
18. 原口浩一, 西村恵理, 加藤善久, 藤井由希子, 原田浩二, 小泉昭夫 (2012). 「食事に汚染が懸念されるフェノール性臭素化合物の推定摂取量と血清残留量について」フォーラム 2012: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.289, 10 月 25~26 日, 名古屋
19. 跡部一孝, 栗田拓朗, 榎原紀和, 牧野悠治, 加藤善久 (2012).

口頭発表・学会発表

* 2012 年のみ

1. 榎原紀和, 塚本郁子, 鶴田崇, 小松昌裕, 丸山徳見 (2012) 「新規開発した方法による 2-アルコキシ核酸類縁体の合成」日本化学会第 92 春季年会, 演題番号, 3J3-31, 3 月 25~28 日, 横浜
2. 跡部一孝, 高本卓幸, 栗田拓朗, 牧野悠治, 加藤善久 (2012). 「ドキソルビシンとクルクミン封入りポソームによる殺細胞効果」日本薬学会第 132 年会, 講演要旨集 4, p.298, 3 月 28~31 日, 札幌.
3. 栗田拓朗, 牧野悠治, 跡部一孝, 加藤善久, 大塚喜彦, 今泉厚 (2012). 「クルクミンの新規 nano-suspension (1) その物理化学的特性」日本薬学会第 132 年会, 講演要旨集 4, p.313, 3 月 28~31 日, 札幌.
4. 栗田拓朗, 石原利奈, 牧野悠治, 跡部一孝, 加藤善久, 大塚喜彦, 今泉厚 (2012). 「クルクミンの新規 nano-suspension (2) ラットにおける経口吸収性」日本薬学会第 132 年会, 講演要旨集 4, p.313, 3 月 28~31 日, 札幌.
5. 原口浩一, 小倉良太, 遠藤哲也, 加藤善久, 太田千穂, 古賀信幸 (2012). 「海藻由来の臭素化合物(OH-PBDE)のメチル化による残留機構」日本薬学会第 132 年会, 講演要旨集 3, p.267, 3 月 28~31 日, 札幌.
6. 遠藤哲也, 木村治, 原口浩一, 加藤善久, 太田千穂, 古賀信幸 (2012). 「ツノザメ類における水銀蓄積について」日本薬学会第 132 年会, 講演要旨集 3, p.268, 3 月 28~31 日, 札幌.
7. 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2012). 「PCB101 の in vitro 代謝におけるラット肝 CYP3A 酵素の関与」日本薬学会第 132 年会, 講演要旨集 3, p.269, 3 月 28~31 日, 札幌.

薬物動態学講座

「癌の遊走浸潤阻害を目指したクルクミンドキシソルピシン封入リボソームの研究」創剤フォーラム第18回若手研究会，講演要旨集，p59，11月17日，徳島。

特許

該当なし

社会貢献

- 1) 加藤善久：薬学教育協議会 薬剤学教科担当教員会議委員
- 2) 加藤善久：日本私立薬科大学協会 国家試験問題検討委員会 薬剤学部会委員
- 3) 加藤善久：日本トキシコロジー学会評議員
- 4) 加藤善久：日本薬学会中国四国支部 支部監事
- 5) 加藤善久：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副委員長
- 6) 榎原紀和：高松第一高等学校 CBI 英語出張講義講師（11月9日、高松）

管理・運営に係ること

加藤善久

国家試験対策委員会委員長（薬剤・製剤学分野責任者）
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
付属薬局検討委員会副委員長
大学院委員会委員
評価・FD委員会委員
就職委員会委員
CBT委員会アドバイザー
自衛消防隊西地区避難誘導班長
チューター（薬学科1年生2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3名担当、薬学科5年生3名担当、薬学科6年生5名担当）
平木紗季修士論文の主査（3月2日）
薬科学専攻Ⅱ期大学院入試問題作成（修士課程）（3月10日実施）
実務実習訪問指導（5月1日、6月15日、7月26日、香川労災病院）
前期研究授業（応用生物B、5月30日）司会担当
オープンキャンパス、サイエンスミニキャンプ体験学習（分担）（香川、6月17日）
就職体験談講演会（香川、8月25日）
後期研究授業（医薬品情報学、10月17日）司会担当
学内合同企業説明会（12月9日、徳島）を開催（分担）
香川薬学部 薬学共用試験 OSCE 本試験（12月16日）ステーション3（薬剤の調製(2)）評価者
第1回薬剤学分野FD研修会 発表（徳島、12月18日）

榎原紀和

OSCE委員会委員
CBT委員会委員

チューター（薬学科1年生2名担当）

第2回 香川薬学部オープンキャンパス（6月17日）体験実習担当

保護者会支部会（8月26日、和歌山）保護者個別面談担当

実務実習訪問指導（8月28日、10月2日、10月30日、（有）松村薬局 大内店）

香川薬学部 薬学共用試験 OSCE 本試験（12月16日）ステーション1責任者

跡部一孝：

国家試験対策委員会委員

早期体験学習委員会委員

実務実習訪問指導（8月31日、9月28日、11月9日、NP高松西調剤薬局）

第2回 香川薬学部オープンキャンパス（6月17日）体験実習担当

香川薬学部 薬学共用試験 OSCE 本試験（12月16日）ステーション2（薬剤の調製）リカバリー

その他、新聞報道等

該当なし



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 渡邊正知 兼任(薬物治療学講座)
 助教 清 悦久 着任年月日: 2004年4月1日
 最終学歴: 1992年3月東京工芸大学 博士(薬学)
 徳島文理大学
 前職: 千葉大学分析センター
 退職: 2009年12月
 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

清・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)

研究の概要

清: 溶液中での分子間相互作用について、主に質量分析装置を用いた構造解明を研究課題としている。近年試料の高分子量化に伴い、中央機器室にイオンサイクロトロン型質量分析装置(FT-ICR)が導入された。この装置は従来の装置に比べ10倍~100倍の分解能を持ち、微細な変化を捉えることが出来る。これによれば、分子量の小さい薬剤が相互作用により結合したタンパク質などの生体高分子の質量数を高精度で測定することが出来る。対象となる試料は、特に2008年度においては有機錯体、超分子化合物、および生体高分子などであり、これらを中心に質量分析装置による解析を行い、さらに高分解能核磁気共鳴装置によるタンパク質構造解析を行った。2009年度には、タンパクタンパク相互作用およびタンパク質の立体構造の解析において、安定して高精度の成果を得ることが可能となった。さらに、タンパク質精製において独自の手順を確立した。
 小原: 2010年に着任した小原は、「生体分子および人工モデルによる機能の発現と追跡」と題して、機能分析を用いた研究に着手している。

外部誌上発表

* 2008年以降2012年まで

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.
2. Ohara, K.; Yamaguchi, K. (2012). Cold-Spray Ionization Mass Spectrometric Detection of a Coordination Oligomer.

Anal. Sci., 28, 635-637.

2011

1. 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.

2010

1. 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.

2009

1. Honjo, T.; Tsumura, T.; Sano, S.; Nagao, Y.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2009). A Chiral Bifunctional Sulfonamide as an organocatalyst: Alcoholysis of s-Symmetric Cyclic Dicarboxylic Anhydrides. *Synlett* 20, 3279-3282.
2. Schmitt, F.; Auzias, M.; Stepnicka, P.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B.; Juillerat, Jeanneret, L. (2009). Sawhorse-type diruthenium tetracarbonyl complexes containing porphyrin-derived ligands as highly selective photosensitizers for female reproductive cancer cells. *J. Biol. Inorg. Chem.* 14, 693-701.
3. Miyamoto, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ochiai, M. (2009). Iodomesitylene-Catalyzed Oxidative Cleavage of Carbon-Carbon Double and Triple Bonds Using m-Chloroperbenzoic Acid as a Terminal Oxidant. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 1382-1383.

2008

1. Mandal, B. K.; Suzuki, K. T.; Anzai, K.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2008). A SEC-HPLC-ICP MS Hyphenated Technique for Identification of Sulfur-Containing Arenic Metabolites in Biological Samples. *J Chromatogr B* 874, 64-76.
2. Mattson, J.; Govindaswamy, P.; Furrer, J.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B. (2008). Encapsulation of Aromatic Molecules in Hexanuclear Arene Ruthenium Cages: A Strategy to Build Up Organometallic Carceplex Prisms with a Dangling Arm Standing Out. *Organometallics* 27, 4346-4356.
3. Akhtarul A.; Tsuda, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2008). Translation of Helical Chirality from Polymer into monomer: Supramolecular Polymerization of a Chirality-Memory Molecule with an Asymmetric Pd(II) Complex. *Tetrahedron* 64, 8264-8270.
4. Hayashi, K.; Ogawa, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2008). Intramolecular Nonbonded S...N Interaction in Rabeprazole. *Chem Pharm Bull* 56(6),

802-806.

5. Saito, K.; Sei, Y.; Miki, S.; Yamaguchi, K. (2008). Detection of Microcystin-Metal Complexes by Using Cryospray Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry. *Toxicon* 51, 1496-1498.
6. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sengoku, T.; Yoda, H. (2008). Mechanic Investigation of Energy Transfer in Perylene-Cored Anthracene Dendrimers. *New J Chem* 32, 547-553.

口頭発表・学会発表

【一般講演】

1. 富永昌英, 小原一朗, 山口健太郎, 東屋 功 (2012). *N*-ヘテロ環を有する四脚アダマンタンによる高分子包接有機結晶. 日本化学会第92春季年会, 3月25日~28日, 神奈川
2. 富永昌英, 榊飛雄真, 小原一朗, 山口健太郎, 東屋 功 (2012). *N*-ヘテロ環を有する二置換アダマンタンの金属錯体の構造制御. 日本化学会第92春季年会, 3月25日~28日, 神奈川
3. 東屋 功, 片桐幸輔, 川幡正俊, 榊飛雄真, 清 悦久, 伊藤文博, 小原一朗, 加藤貴子, 檀上博史, 瀬高 涉, 富永昌英, 山口健太郎 (2012). 芳香族スルホンアミドの不斉結晶化. 日本薬学会第132年会, 3月28日~31日, 北海道
4. 小原一朗, 伊藤文博, 山口健太郎 (2012). コールドスプレーイオン化質量分析法で見た可溶性配位化合物と結晶化物の比較. 日本薬学会第132年会, 3月28日~31日, 北海道
5. 三宅弘之, 阪本達哉, 小原一朗, 山口健太郎, 築部 浩 (2012). デンドリマー型キラル金属錯体アレイ: キラリティーの集積化と動的反転. シンポジウムモレキュラーキラリティーASIA 2012, 5月17日~18日, 福岡
6. 小原一朗, 伊藤文博, 山口健太郎 (2012). コールドスプレーイオン化法による配位化合物へのヘテロ配位子導入の検討. 第79回日本分析化学会有機微量分析研究懇談会, 6月7日~9日
7. 小原一朗, 伊藤文博, 山口健太郎(2012). 異種有機多座配位子と金属の混合による可溶性配位化合物と結晶性配位高分子の構造比較. 日本分析化学会第61回年会, 9月19日~21日, 石川

社会貢献

清: 東京大学生物機能制御化合物ライブラリー機構
客員研究員 (2008~2010)



センカ創薬実践科学（寄付講座）

*SENKA Endowed Laboratory of Practical Drug Discovery and Development***教員**

教授 山口健太郎 兼任（解析化学講座）

研究員 金川雅彦 着任年月日：2006年10月1日

最終学歴：1982年3月筑波大学大学院農学研究科中退。

（株）センカ・ファーマシー所属

前職：筑波大学受託研究員

講座設置に至る経緯

平成16年4月、香川薬学部新設とほぼ同時に、（株）センカ・ファーマシーとの新薬開発へ向けての共同研究が開始された。当時センカが長年探索を続けてきた生理活性物質の構造決定が最終段階を迎えていた。天然より単離された微量生理活性物質の最終的な構造決定を依頼された解析化学講座は、本学部に当初設置されていた分析装置を駆使してこれを遂行した。さらに解析化学講座の有機合成チームによるこの化合物の別途合成が完了し、このリード化合物の活性が確認された。当初解析化学講座主任山口をはじめ榎上助教授および清助手によりこの研究は進められたが、平成17年10月より吉田誠博士（当時千葉大学JST博士研究員）が加わった。（株）センカ・ファーマシーは本創薬事業を強力に展開するため、優れた設備と研究者が集結した本学香川薬学部へ寄付講座を開設すべく検討を開始した。平成18年4月に本学寄付講座規定が整備され、同年10月には吉田博士に加えて筑波大学で関連研究に従事していた金川雅彦氏を招聘し、本講座、センカ創薬実践科学講座設置の運びとなったのである。創薬研究推進および開発技術の高度化に関する強力な社会的要請が高まる中、徳島文理大学香川薬学部へ本寄付講座を設置したことは、本学の発展に必ずや寄与するものと考えられる。

研究の概要

研究目的

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

研究課題

①天然有機化合物由来の生理活性物質の探索および候補化合物の合成。②ハイスループット・スクリーニング系の開発。③候補化合物の新規構造決定法の開発

および作用機序の解明。以上の3項目を課題として設定する。

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

外部誌上发表

* 2008年以降 2012年まで

2009

1. Yoshida, M.; Yamaguchi, K. (2009). Total Synthesis of the Marine Bromotyrosine Alkaloid Moloka'iakitamide. *Chem Pharm Bull* 57(10), 1147-1149.

2008

1. Yoshida M.; Yamaguchi, K. (2008). Total Synthesis of Dispyrin, Purgurealidin E, and Aplysamine -1. *Chem Pharm Bull* 56(9), 1362-1363.

口頭発表・学会発表

【一般講演】



神経科学研究所

Institute of Neuroscience

教員

- 教授 宋 時栄 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：1983年3月東京医科歯科大学 医学研究科
 大学院博士課程修了。医学博士
 前職：三菱化学生命科学研究所 組織病理室 室長
- 助手 中島健太郎 着任年月日：2006年11月1日
 最終学歴：2005年3月横浜国立大学大学院 修士課程
 修了。工学修士
 前職：ニッピコラーゲン工業株式会社 化粧品製造
 開発部
- 実験助手 加藤千恵子 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：1974年3月 杏林短期大学 衛生技術科
 前職：三菱化学生命科学研究所 組織病理室 研究補助
 員

教育の概要

担当科目：

1. 病態生理学1 (分担) 薬学科、薬科学科3年生対象 (前期)
(宋 時栄)
2. 病態生理学2 (分担) 薬学科、薬科学科3年生対象 (後期)
(宋 時栄)
3. 薬理学C (分担) 薬学科、薬科学科3年生対象 (後期) (宋
時栄)
4. 薬理学D (分担) 薬学科、薬科学科4年生対象 (前期) (宋
時栄)
5. 事前学習 (分担) 薬学科4年生対象 (前期、後期) (宋 時
栄、中島健太郎、加藤千恵子)
6. 国家試験対策講義 (分担) 薬学科6年生対象 (前・後期)
(宋 時栄)
7. アドバンスト教育 最新病理学 薬学科6年生対象 (前期)
(宋 時栄)
8. 大学院講義 実験神経病理学 博士前期課程学生対象 (前
期)：(宋 時栄) 神経生理学との共同運営
9. 薬学実習3(A) 薬学科、薬科学科3年生対象 (後期)
(宋 時栄、中島健太郎、加藤千恵子)
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、加藤千恵子)

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、加藤千恵子)。

1) 教育達成目標とその妥当性

今年から新たに病態生理学1、2および薬理学C、Dの分担
 講義を担当することとなった。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。この
 教育目標の達成には、薬物治療学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。その意味で
 今回担当した諸学科の講義においては適宜、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、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。従来の薬学教育では、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。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、髄膜炎、心筋梗塞、肺癌、肺真菌症、胃癌、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つこ
 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パーキンソン病に関する
 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。

博士前期課程における教育では、神経生理学と合同で運
 営し、神経系の構造、機能の正確な理解の上で病態を理
 解できるような教育を目指した。このコースの受講者には
 香川大学医学部での臨床病理示説に参加する機会も設けた。

2) 目的達成状況

担当の講義および実習を通じて、闇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
 講義の度にまとめるための宿題を課し、薬理学C、D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。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

神経科学研究所

対象として学力の総合的底上げを狙ったものであり、常に下に低迷している集団の学力をどのようにしてアップしていくかは、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て、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目覚める学生が多い。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ようになって来た。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の学生に、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、眼で見て理解できるように独自の講義資料 (Power Point スライドとして 400 枚程度) 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 C (分担) の講義 90 分 (1 回あたり) x 5 回
4. 薬理学 D (分担) の講義 90 分 (1 回あたり) x 3 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 8 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
5. 特別実習の指導 : 延べ 60 時間
6. 大学院講義 90 分 (1 回) x 15 回

準備段階では資料、小テスト、宿題等の作成に講義時間の 5-10

倍程度の時間をかけた。

研究の概要

1) 研究の達成目標、その意義・背景。

ヒト疾患の病態を分子レベルで、また個体レベルで統合的に理解することが大目標であるが、そうした目標につながるような下記に示す実験系での解析を進めている。

1. Laser Capture Microdissection を用いた固定病理標本の細胞レベルでの定量的遺伝子発現解析 (中島健太郎、西村芳隆、加藤千恵子、宋時榮)

Laser Capture Microdissection (LCM) は、光学顕微鏡下で組織切片上の目的とする領域や細胞のみをレーザー光を用いて切り出す技術であり、多様な細胞が混在した組織標本から、目的とする細胞集団を直視下に同定して単離できるため、その細胞に特異的な遺伝子やタンパク質の発現解析を行うことが可能である。近年の分子生物学および生化学的解析技術の向上に伴い、核酸成分やタンパク質の微量分析が可能となったため、多くの研究分野で LCM による解析が行われている。従来、LCM は、未固定凍結組織で目的の領域や細胞を切り出し、蛋白や遺伝子の解析を行う目的で使用されてきた。しかし、未固定凍結組織では通常組織学的解析はやりにくく、解析対象として重要なヒト病理検体の未固定凍結組織の入手は非常に難しい。一方、組織学的解析を行うために一般的に用いられるホルマリンや paraformaldehyde (PFA) で固定した組織では蛋白や遺伝子の解析を行うことが困難であった。しかしながら、病変部を組織学的に同定し、その部位を LCM で切り出して遺伝子発現を解析する技術が確立できれば、膨大なストックのある病理検体を用いた解析に道を開くことができる。

そこで昨年度から、ホルマリンやパラホルムアルデヒドなどの組織学的解析で頻用されるアルデヒドで固定された組織から、細胞レベルでの遺伝子発現解析を可能とする手法の開発に着手した。こうした検体ではアルデヒドによる化学修飾のために核酸は抽出困難で、少数細胞に含まれる微量の mRNA を回収するために、脱架橋反応と RNA 抽出、ゲノム DNA の除去を同一チューブで連続的に行う効率的な RNA 回収方法を開発し、さらに微量定量法についても技術的改良を加えた。また、断片化した RNA の遺伝子発現解析において特に大きな障害となるゲノム DNA を検出限界以下まで除去できるような技術的改良を加えた。これらの技術的改良に基づいて以下の成果が得られた。

- (1) 今回開発した方法によれば、パラホルムアルデヒド固定凍結標本からも、未固定凍結標本から抽出されたのと同量以上の量の核酸抽出が可能であり、18S、28S ribosomal RNA の比から見た質の点でも著しい劣化は認められなかった。この成績は、固定標本からでも核酸抽出が可能とする市販キットでの成績に比べて良好であった。
- (2) 今回開発した方法によれば、パラホルムアルデヒド固定後、パラフィン包埋した検体からも核酸抽出が可能で、



その成績は、市販キットでの成績に比べて良好であった。

- (3) いくつかの遺伝子の発現を real-time PCR で検討したところ、今回開発した方法ではパラホルムアルデヒド固定凍結標本あるいはパラホルムアルデヒド固定後、パラフィン包埋した検体から抽出した mRNA であっても、遺伝子発現解析が可能であった。
- (4) 今回開発した方法によれば、抽出した mRNA 検体への genomic DNA の混入は検出限度以下であり、遺伝子発現解析への悪影響はほぼ無視できるものと判定され、この成績は市販キットに比べて遥かに良好であった。
- (5) パラホルムアルデヒド固定した小脳の凍結切片中のブルキンエ細胞を抗 Spot 35/Calbindin-D_{28k} 抗体で特異的に免疫染色し、LCM で回収した。今回開発した方法によれば、切片中の5個のブルキンエ細胞から抽出した mRNA を用いて RT-PCR による遺伝子発現解析が可能であったが、市販キットでは50細胞から抽出した mRNA を用いても、発現量の多い遺伝子においてごく弱いシグナルが検出されたのみであった。
- (6) 今回開発した方法をアルツハイマー病モデルマウスに適用し、アルツハイマー病で変化することが報告されているいくつかの遺伝子の発現を検討した結果、海馬錐体細胞層、放線状層の樹状突起、大脳皮質のように細胞体と樹状突起が混在している部位で発現変化の異なる例を見出し、これまで検出することのできなかった微小領域における遺伝子発現変動を明らかにした。これにより、病期の進展に伴う遺伝子発現変化を考察して行く上での大きな手がかりが得られた。

2. Stearoyl-CoA desaturase アイズフォームの脳内発現および実験的脱髄、再ミエリン化過程での発現変化の解析 (金子陽子、辻 拓哉、加藤千恵子、中島健太郎、宋時榮)

前年度に引き続き、Stearoyl-CoA desaturase (SCD) について、免疫組織化学的検索を含む病理組織学的解析ならびに、生化学的、分子生物学的解析を進めた。SCD はステアリン酸やパルミチン酸などの飽和脂肪酸からオレイン酸やパルミトリン酸などの一価不飽和脂肪酸の生成に関わる酵素であり、マウスでは4つのアイズフォーム(SCD1-SCD4)が同定されているが、RT-PCR による解析によって、脳では SCD1 と SCD2 が主に発現している事がわかっている。今年度得られた主要な結果は以下のとおりである。

- (1) ラット大脳を用いた免疫組織化学的検索によって、神経細胞のマーカーである neurofilament と SCD の免疫二重染色を行ったところ、水漬レンズを用いた強拡大像で神経細胞の細胞体での顆粒状の発現パターンを観察した。また、神経細胞毎に SCD の発現が著しく異なり、ほとんど発現が認められない例も見出された。In situ hybridization の結果から、神経細胞で発現しているのは SCD2 と考えられた。
- (2) マウス脳の未固定凍結切片の海馬錐体細胞層、放線状層の樹状突起、大脳皮質を LCM で回収し、抽出した mRNA

を用いて SCD1、2 の発現を real time RT-PCR で検討したところ、SCD2 の発現が圧倒的に多く認められた。

- (3) 抗 SCD 抗体による免疫染色では正常大脳皮質および白質のアストロサイトには殆ど SCD の免疫活性を検出できなかったが、Cuprizone 経口投与による実験的脱髄・髄鞘再生モデルマウスでは白質のオリゴデンドログリアだけでなく、大脳皮質および白質のアストロサイトでも SCD の免疫活性増大が観察された。オリゴデンドログリアで発現しているのは SCD2 であることが知られているが、アストロサイトでは SCD1、SCD2 いずれが発現しているのかは、今後の課題である。

2) 目標達成状況

課題1：学会発表（第35回日本分子生物学会年会）および英文論文を作成中。

課題2：学会発表（8th Forum of European Neuroscience）および英文論文を作成中。

3) 成果の概要と自己評価

個別課題の成果概要は 1)参照。

課題1、2に関しては講座配属の5年生の特別実習、6年生の卒業実習を指導しながら免疫組織化学的検索、LCM と組み合わせた遺伝子発現解析に取り組んだ。神経系ではニューロン、オリゴデンドログリア、アストロサイトなど多彩な細胞で SCD が発現しており、脱髄、虚血、神経変性など様々な病変においてその発現が変動するが、今年度の in situ hybridization の結果から、発現しているアイズフォームについて明確になってきた点は収穫である。また課題3の微量の病理検体からの遺伝子発現解析技法についても満足すべき感度を持ったプロトコールがほぼ確立され、アルツハイマー病モデル動物では、いくつかの遺伝子について、神経細胞体、樹状突起とで発現変化が異なる興味深い例を見出すことができたのは大きな成果である。これらの点を原著論文のまとめつつあり、進捗状況の自己評価は5段階で3となる。

4) 今後の課題

微量の病理検体からの遺伝子発現解析技法がほぼ確立され、オーソドックスな病理組織学的手法によって同定した個体レベルでの病変を、生化学的、分子生物学的手法による解析と結びつけて行くという全体課題の達成に向けての技術的基盤は整ってきた。今後はこの手法を具体的なヒトの疾患の病態に関連したいくつかの実験系に適用し、その有効性を具体的に検証していく必要がある。特に初期病変の解析への応用は病理発生機構を考えて行くうえで極めて重要である。

5) 外部資金導入実績

a. 長寿医療研究開発費 課題番号23-7 「筋再生メカニズムに基づいた腹圧性尿失禁に対する再生治療の開発」分担研究「ヒト筋幹細胞を用いた再生医療の安全性および有効性評価に関する研究」 250万円

神経科学研究所

b. 科学研究費補助金（基盤研究 C）課題番号 23500404
「髄鞘形成および髄鞘再生における CYP51 の機能的役割の解明」143 万円（間接経費、共同研究者への分担金を含む）

c. 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 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 分担研究「AD モデルマウスを生かした病理組織学的解析」
200 万円

内部・外部との共同研究

a. 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 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（学内共同プロジェクト）

b. 本学生体防御学講座（岩田教授）：課題「樹状細胞の分化系列とレチノイン酸産生能のエピジェネティック制御の関与の解明」

c. 国立長寿医療センター研究所 再生再建医学研究部（橋本有弘部長）：課題「高齢者に特有な筋組織の加齢変化に関する研究」、課題「高齢者腹圧性尿失禁に対する括約筋機能再生治療：移植用筋細胞の安全性検定系の開発と筋増殖・肥大因子の有効性・安全性に関する検討」

d. 東京都神経科学総合研究所 神経病理（内原俊記研究員）：課題「神経細胞のアポリポタン E 発現からみた神経疾患の病態と制御」

e. いわき明星大学 薬学部 岩下新太郎教授：課題「Bcl-2 ファミリー蛋白の機能的役割に関する研究」

外部誌上発表

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).

4. 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. *Experimental Cell Research*, Epub 2010 Oct 19.

2009

1. Iwashita S., Nakashima K., Sasaki M., Osada N. and Song S.-Y. Multiple duplication of the bucentaur gene family, which recruits the APE-like domain of retrotransposon: identification of a novel homolog and distinct cellular expression. *Gene* 435 88-95 (2009).

2. Yokota A., Takeuchi H., Maeda N., Ohoka Y., Kato C., Song S.-Y. and Iwata M. GM-CSF and IL-4 synergistically trigger dendritic cells to acquire retinoic acid-producing capacity. *International Immunol* 21:361-77 (2009).

[英文総説]

2008

1. Iwashita S., Song S.-Y. RasGAPs: A master regulator of extracellular stimuli for homeostasis of cellular functions. *Molecular BioSystems* 4: 213-222 (2008)

口頭発表・学会発表

1. Song S.-Y., Kato C., Nakashima K. (2011) Expression changes of stearyl-CoA desaturase in glial and neuronal responses to demyelination and neurodegenerative change. 8th Forum of European Neuroscience. July 14-18, Barcelona, Spain.

2. Nakashima K., Koiso N., Kato C., Song S.-Y. (2011). Cellular-scale gene expression analyses by laser capture microdissection for the histopathological specimens of the brain fixed with paraformaldehyde and immunostained. The 35th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. December 11-14, Fukuoka, 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

提出日： 2004年5月24日

発明者： 岩田 誠、宋 時榮

管理・運営に係ること

宋：学生委員会 委員長、実験動物委員会

ANNUAL REPORT

2012

VOLUME 7

**KAGAWA SCHOOL OF
PHARMACEUTICAL
SCIENCES**

TOKUSHIMA BUNRI UNIVERSITY

Kagawa School of Pharmaceutical Sciences
Tokushima Bunri University

Shido 1314-1, Sanuki
Kagawa 769-2193, JAPAN

Telephone: +81-87-894-5111

Facsimile: +81-87-894-0181

URL: <http://kp.bunri-u.ac.jp/index.html>

Preface to the seventh issue of *The Annual Report*

The Faculty of Pharmaceutical Sciences at the Kagawa Campus was founded in April, 2004. Our purpose is to educate students to become professional pharmacists and basic scientists with sufficient knowledge of chemistry, biology, and pharmaceutical thought to practice with humanity and a high sense of ethics and social responsibility. In April, 2005, the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences was established with masters and doctoral programs. The undergraduate course of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences was reorganized in April, 2006, into two departments, the Department of Pharmacy (with a six-year training program) and Pharmaceutical Sciences (with a four-year training program). The mission of the Department of Pharmacy (the six-year program) is to train highly qualified pharmacists who are knowledgeable about advanced medical treatment, and who also can contribute to the prevention and treatment of diseases. Society's view of pharmacy education has changed, not only in medical fields but also in other fields, to the fostering of a healthy and safe society. In order to fulfill this mandate, the Department of Pharmaceutical Sciences (the four-year program) educates students to become key members of society who can play an active part in all social fields with their broad background in pharmacy, and who can become outstanding life scientists by making signal contributions to basic science.

Guided by these principles, we laid the foundation for the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences and dedicated ourselves to this effort. Our vision of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences was accomplished in March, 2006, with the construction of 18 planned laboratories and one research institute. In addition, the SENKA Endowed Chair for "Practical Drug Discovery and Development" was established by SENKA Pharmacy Co. Ltd., in October, 2006 and can be regarded as evidence that the research and technological development of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences is highly valued. The research institute (Institute of Neuroscience) was reorganized in April, 2007 and has now been expanded into four divisions in April, 2007. We published the first issue of *The Annual Report of the Kagawa School of Pharmaceutical Sciences*, highlighting our educational, research, management, and philanthropic achievements, by looking back upon the past three years of our activities, in 2006. We are now publishing the seventh 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.

Tokumi Maruyama, Ph.D., Dean
Kagawa School of Pharmaceutical Sciences
Tokushima Bunri University

Contents

Preface to the seventh issue of *The Annual Report*

Short History of *The Kagawa School of Pharmaceutical Sciences* 151

Reports

Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics 21
Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry 25
Laboratory of Analytical Chemistry 35
Laboratory of Physical Organic Chemistry 57
Laboratory of Pharmaceutical Sciences 53
Laboratory of Medicinal Chemistry 59
Laboratory of Immunology 65
Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience 69
Laboratory of Neurophysiology 73
Laboratory of Pharmaceutics 77
Laboratory of Functional Biology 79
Laboratory of Physiological Chemistry 87
Laboratory of Molecular Biology 93
Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences 99
Laboratory of Neurobiophysics 103
Laboratory for Neural Circuit Systems 115
Laboratory of Pharmacological Education 119
Laboratory of Pharmacopedia 3 119
Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 121
Center for Instrumental Analysis 131
SENKA Endowed Laboratory of Practical Drug Discovery and Development 131
Institute of Neurosciences	
Division of Histopathology 131

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.



Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics

Staff

Masaki Ninomiya, Ph. D.

Professor since 2008

Doctor of medical science, University of Kagawa, 1995

Naomi Iihara, Ph. D.

Professor since 2011

Pharm.D. University of Okayama, 2004

Hitomi Yokota

Professor since 2011

School of Pharmaceutical Sciences, Osaka university, 1970

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

Patients may accept or refuse their medication therapy based on their personal beliefs, circumstances, and information available to them. In turn, patient perspectives on medication therapies can influence the effectiveness and safety of their treatment. We addressed the relationship between patient’s perceptions of medication therapy and their adherence to medication regimens. We also investigated the correlation between the individual perceptions and preferences for medication therapies and their side effects spanning a range of severities.

We found that adherence to medication regimens among Japanese patients with chronic diseases was associated with their beliefs, with internal factors being more important than demographic factors, the same as reported for Western patients. We also noted that intentional non-adherence and unintentional, forgetful non-adherence may be related to different factors. Our studies that aim to forge good patient–healthcare professional relationships are useful for producing more desirable patient outcomes.

3. Development of a regional healthcare network system working alongside electronic prescriptions (Iihara N.)

We are developing a regional healthcare network system that works alongside the transmission of electronic prescriptions that sends, in one direction, a patient’s healthcare record such as diagnosis and clinical laboratory information along with the electronic prescription from hospitals and/or clinics to the community pharmacy. In the return direction, supporting information for the prescription, including generic equivalents and pharmacists’ advice such as potential adverse events is sent to the prescriber. This system enables healthcare professionals to more effectively share patients’ medical information for increased medication efficacy and safety.

[Original papers]

2012

1. [Naomi Iihara](#), Takayuki Nishio, Hitomi Yokota, Takayo Yohioka, Akihiko Iwamoto, Nobushige Obika, Shiji Kosaka, Yaeko Sogo, and Hideaki Anzai (Accepted) 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, Inaba Tomoki, [Hitomi Yokota](#) (2011). Statical analysis of the effect of massaging the injection site after influenza vaccination. *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.* 47(2), 191-194
2. [Naomi Iihara](#), Yutaka Kirino, Daisuke Yamakata, Hideto Yokoi, and Kazuhiro Hara (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](#), Yutaka Kirino, Kazuhiro Hara, Hideto Yokoi, Tetsuo Ueno, Akinori Harada, Masahiko Nakagawa, Yukio Saito, Kei Morioka, Yuhko Ogata(Accepted) Development of an Electronic Prescription Interactive Network System Enhancing Collaboration of Medical Staffs Between a Hospital and Community Pharmacies. *Japan Journal of Medical Informatics*
3. 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

2009

4. Shinohara, N., Kawazoe, H., Tanaka, H., [Ninomiya, M.](#), Fukuoka, N. and Houchi H. (2009). Verification and Reevaluation of the Role of Pharmacists in the Psychiatric Ward: A Comparison of the Perceptions of Psychiatrists and Nurses before and after an Attitude Survey. *J.J.Soc.Hosp.Pharm.* 45, 511-514.
5. Yamaguchi, K., Kawazoe, H., Inoue, T., Tanaka, H., [Ninomiya, M.](#), Fukuoka, N. and Houchi H. (2009). The Effect of Itriconazole Solution for Oral Use on the Pharmacokinetics of Ciclosporin. *J.J.Soc.Hosp.Pharm.* 45, 1494-1496
6. [Nakatsuma A](#), Fukami T, Suzuki T, Furuishi T, Tomono K, Hidaka S (2009): Effects of kaempferol on the mechanisms of drug resistance in human glioblastoma cell line T98G. PHARMAZIE accepted

2008

1. Kawazoe, H., Takiguchi, Y., Inoue, T., Yamaguchi, K., Tanaka, H., Kaji, M., Tuji, S., [Ninomiya, M.](#), Fukuoka, N., Ohnishi, H., Ishida, T., and Houchi H. (2008). Infection Treatment Caused by Multiple-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a Patient Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *YAKUGAKU ZASSHI* 128, 657-661.

2. [Iihara N.](#), Kurosaki Y., Miyoshi C., Takabatake K., and Morita S. (2008). Changes in attitudes among Japanese patients after Pharmacist Law revision. *Pharmacy World & Science* 30, 258-264.
3. [Iihara N.](#), Kurosaki Y., Miyoshi C., Takabatake K., Morita S., and Hori K. (2008). Comparison of individual perceptions of medication costs and benefits between intentional and unintentional medication non-adherence among Japanese patients. *Patient Educ Couns* 70, 292-299.
4. [Iihara N.](#), Kurosaki Y., Takada M., and Morita S. (2008). Risk of hypoglycemia associated with thyroid agents is increased in patients with liver impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46, 1-13.
5. Shigenao Ishikawa, Tomoki Inaba, Motowo Mizuno, Hiroyuki Okada, Kenji Kuwaki, Toshiaki Kuzume, [Hitomi Yokota](#), Yasuyo Fukuda, Kou Takeda, Hiroshi Nagano, Masaki Wat, Kozo Kawai (2008). Incidence of Serious Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Japan. *Acta Med. Okayama*, 62 : 29~36

[Books]

1. [Iihara N](#) (2009). "EBM" In: Takada M, Iihara N, Kotake T. Invitation to pharmacoepidemiology, Kyoto Hirokawa, pp. 187-243
2. Konoo T, Tomizawa T, Inoue K, Okagima C, Sasaki K, Murakami M, [Iihara N](#) (2008). "A development process of the scenario in the medical communication education utilized simulated patients" Trends in Medical Education—2008 Winter, Sankeisha, pp. 71-74
3. [Nakatsuma A](#). (2008). "Farumashia Topics : Can flavonoid prevent the diabetic?" *FARUMASHIA* 44(11), pp. 1104-1105



Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry

Staff

Setsuko Sekita, Ph. D.

Professor since 2004

Former career: Director of Tsukuba and Wakayama Medicinal Plant Research Centers, National Institute of Health Sciences

B. S., Showa Pharmaceutical University, 1966

Ph. D., The University of Tokyo, 1980

Osamu Shirota, Ph. D.

Associate Professor since 2004

Former career: Senior Research Scientist, National Institute of Health Sciences

Ph. D., Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tokyo College of Pharmacy, 1994

Taketo Okada, Ph. D.

Assistant Professor since 2005

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

Kanami Mori-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 leishmaniases 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 Medicinal Plants Based on Biotechnology and Metabolomics

Plants produce various chemical compounds and a large number of secondary metabolites contained in plants have been used for the

Laboratory of

treatment of disease and the maintenance and improvement of health in man and animals. In the Far East, medicinal plants and their mixtures are known as “traditional Chinese medicine”, or “Kampo medicines” in Japan. They have been used as drugs because they have pharmacological effects due to the various biologically active metabolites they contain.

The *Ephedra* plant, or ‘Ma Huang’ of traditional Chinese medicine, is one of the oldest medicinal plants known to mankind. More than 45 species of *Ephedra* plants exist and the several species (e.g. *E. sinica*, *E. intermedia* and *E. equisetina*) contain ephedrine alkaloids as their principal metabolites. It is well known that (-)-ephedrine, which is a major isomer in ephedrine alkaloids, is pharmacologically a sympathomimetic agonist at both α and β -adrenergic receptors, resulting in an enhanced cardiac rate and contractility, peripheral vasoconstriction, bronchodilation and central nervous system (CNS) stimulation. ‘Ma Huang’ itself has also long been used as traditional medicines because it has pharmacological effects caused by the ephedrine alkaloids and other metabolites contained in the *Ephedra* plant.

1. Molecular Cloning and Characterization of the Gene Involved in Ephedrine Alkaloid Biosynthesis

Our research aim is to clarify ephedrine alkaloid biosynthesis, both molecularly, genetically and biochemically. Ephedrine alkaloids are biosynthesized from L-phenylalanine. In the primary step, L-Phe is converted into *trans*-cinnamic acid. Subsequently, *trans*-cinnamic acid is converted into benzoic acid or benzoyl-CoA. These C₆-C₁ units or their alternatives react to pyruvic acid, which is a donor of the C₂ unit; through this condensation, the basic skeleton of ephedrine alkaloid is biosynthesized. We are focusing on molecular cloning and characterization of the genes involved in this biosynthesis. By utilizing the results obtained from these studies, we expect to create more useful medicinal plants *via* molecular engineering.

2. Metabolome Analysis of Medicinal Resources: Metabolite Profiling and Fingerprinting by Comprehensive Metabolite Analysis with Multivariate Analysis

Metabolomics is the post-genomic research that focuses on the comprehensive and global analysis of the metabolites produced in cells and organisms. Using metabolomic approach, it is our purpose to understand and explain the diversity of metabolites contained in a medicinal plant primarily by applying multivariate analysis to the chemical analysis data. The methodology typically employs analytical chemistry for high-throughput and accurate metabolite analysis. The use of bioinformatics to statistically process the massive amount of analytical chemistry data has greatly expanded metabolite profiling and fingerprinting. In our current research, the metabolome analysis has been performed on the several medicinal resources (e.g. *Ephedra* species which contain different amounts of ephedrine alkaloids, and Kampo medicines composed by crude drugs). For the comprehensive metabolite analysis, MS-based chemical analysis (e.g. LC/MS analysis, and MS analysis by direct

infusion) has been mainly performed. The analyzed data are then hierarchically processed using multivariate analysis such as principal component analysis (PCA), self-organizing map (SOM) analysis, and partial least squares projection to latent structures (PLS) modeling. By utilizing such comparative metabolome analysis, we hope that the correlation between the chemically diverse metabolites and the pharmacological effects and biological activities characteristic medicinal resources was comprehensively elucidated and explained.

V. 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.

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 mg/ml to 1.25 mg/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.

VI. 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

* 2008-2012

[Original papers]

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. 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, e1.
8. 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, e42546.
- 9.
1. Naoko Anjiki, Junko Hosoe, Hiroyuki Fuchino, Fumiyuki Kiuchi, Setsuko Sekita, Hidekazu Ikezaki, Masayuki Mikage, Nobuo Kawahara, Yukihiko 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.
9. 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. (2011). KNApSAcK Family databases: Integrated metabolite-plant species databases for multifaceted plant researches. Plant Cell Physiol., doi: 10.1093/pcp/pcr165.
10. 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, 89-94.

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. 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 *Hyoscyamus albus* co-treated with copper sulfate and methyl jasmonate., Chem Pharm Bull 58, 934-938.
5. Ishida, Y., Shirota, O., Sekita, S., Someya, K., Tokita, F.,

Laboratory of

- 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., 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.
 7. Teh, C.-H., Morita, H., Shirota, O., and Chan, K.-L. (2010). 2,3-Dehydro-4 α -hydroxylogilactone, 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). Cephastringamide A, and antiplasmodial activity of Cephalotaxus alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* form a fastigiata, *Heterocycles* 81, 441-450.
- 2009**
1. Okada, T., Nakamura, Y., Kanaya, S., Takano, A., Malla, K.J., Nakane, T., Kitayama, M., and Sekita, S. (2009). Metabolome analysis of *Ephedra* plants with different contents of ephedrine alkaloids by using UPLC-Q-TOF-MS. *Planta Med* 75(12), 1356-1362.
 2. Ichikawa, M., Ohta, S., Komoto, N., Ushijima, M., Kodera, Y., Hayama, M., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2009). Simultaneous determination of seven saponins in the roots of *Codonopsis lanceolata* by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Nat Med* 63, 52-57.
 3. Matsushima, Y., Shirota, O., Kikura-Hanajiri, R., Goda, Y., and Eguchi, F. (2009). Effects of *Psilocybe argentipes* on marble-burying behavior in mice. *Biosci, Biotechnol, Biochem* 73, 1866-1868.
 4. Oshimi, S., Deguchi, J., Hirasawa, Y., Ekasari, W., Widyawaruyanti, A., Wahyuni, T.S., Zaini, N.C., Shirota, O., and Morita, H. (2009). Cassiarins C-E, Antiplasmodial Alkaloids from the Flowers of *Cassia siamea*. *J Nat Prod* 72, 1899-1901.
 5. Suzuki, A., Shirota, O., Mori, K., Sekita, S., Fuchino, H., Takano, A., and Kuroyanagi, M. (2009). Leishmanicidal active constituents from Nepalese medicinal plant Tulsi (*Ocimum sanctum* L.). *Chem Pharm Bull* 57, 245-251.
- 2008**
1. Mori, K., Kawano, M., Fuchino, H., Agatsuma, Y., Satake, M., Kusumi, T., and Sekita, S. (2008). Antileishmanial compounds from a Myanmar Plant *Cordia fragrantissima*. *J Nat Prod* 71 (1), 18-21.
 2. Ushijima, M., Mizuno, I., Ohota, S., Sumihiro, M., Mouri, Y., Ichikawa, M., Hayama, M., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). *Codonopsis lanceolata* ameliorate plasma Testosterone Reduction Induced by Immobilization Stress in Middle-Aged Mice. *Pharmacometrics* 75 (1), 69-75.
 3. Fuchino, H., Sekita, S., Mori, K., Kawahara, N., Satake, M., and Kiuch, K. (2008). A New Leishmanicidal Saponin from *Brunfelsia grandiflora*. *Chem Pharm Bull* 56 (1) 93-96
 4. Kuroyanagi, M., Ishii, H., Kawahara, N., Sugimoto, H., Yamada, H., Okihara, K., and Shirota, O. (2008). Flavonoid glycosides and limonoids from *Citrus molasses*. *J Nat Med* 62 (1), 107-111.
 5. Morita, H., Hirasawa, Y., Muto, A., Yoshida, T., Sekita, S., and Shirota, O. (2008). Antimitotic quinoid triterpenes from *Maytenus chuchuhuasca*. *Bioorg Med Chem Lett* 18 (3), 1050-1052.
 6. Ushijima, M., Komoto, N., Sugizono, Y., Mizuno, I., Sumihiro, M., Ichikawa, M., Hayama, M., Kawahara, N., Nakane, T., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). Triterpene glycosides from the roots of *Codonopsis lanceolata*. *Chem Pharm Bull* 56 (3), 308-314.
 7. Ichikawa, M., Ohta, S., Komoto, N., Ushijima, M., Kodera, Y., Hayama, M., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2008). Rapid identification of triterpenoid saponins in the roots of *Codonopsis lanceolata* by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Nat Med* 62 (4), 423-429.
 8. Gao, H.-Y., Wu, L.-J., Nakane, T., Shirota, O., and Kuroyanagi, M. (2008). Novel lanostane and rearranged lanostane-type triterpenoids from *Abies sachalinensis*. *Chem Pharm Bull* 56 (4), 554-558.
 9. Shirota, O., Nagamatsu, K., Sekita, S., Komoto, N., Kuroyanagi, M., Ichikawa, M., Ohta, S., and Ushijima, M. (2008). Preparative separation of the saponin lancemaside a from *Codonopsis lanceolata* by centrifugal partition chromatography. *Phytochem Anal* 19 (5), 403-410.
 10. Gao, H.-Y., Wu, L.-J., Muto, N., Fuchino, H., Nakane, T., Shirota, O., Sano, T., and Kuroyanagi, M. (2008). Beyerane derivatives and a sesquiterpene dimer from Japanese Cypress (*Chamaecyparis obtusa*). *Chem Pharm Bull* 56 (7), 1030-1034.
 11. Gao, H.-Y., Wu, L.-J., Nakane, T., Shirota, O., and Kuroyanagi, M. (2008). Rearranged Lanostane Triterpenoids from *Abies sachalinensis* (III). (2008). *Chem Pharm Bull* 56 (9), 1352-1354.
 12. Okada, T., Mikage, M., and Sekita, S. (2008). Molecular characterization of the phenylalanine ammonia-lyase from *Ephedra sinica*. *Biol Pharm Bull* 31 (12), 2194-2199.
- [Review articles]**
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.
- [Books]**
1. Okada, T., Mochamad Afendi, F., Katoh, A., Hirai, A., and Kanaya, S. (2012). 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-Verlag, Berlin Heidelberg. DOI 10.1007/978-3-642-29974-2_18.
 2. 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.



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: Wataru Setaka, DS (Apr. 2009)

Educational History:

Graduated from Graduate School of Tohoku University in Mar.
1999

Latest Work Record:

Assistant Professor in Tohoku University

Assistant Professor: Masatoshi Kawahata, Ph. D

Educational History:

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

Assistant Professor: Fumihito Ito, Ph. D

Educational History:

Graduated from Graduate School of Chiba
University in Mar. 2008

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 multistranded DNA of duplex, triplex and quadruplex DNA have been examined by electrospray ionization (ESI) MS. However, non-covalent complexes of multiply stranded DNA are difficult to observe by conventional methods, because of their low melting temperature (T_m). The characterization of triple- and quadruple-stranded oligodeoxynucleotides was carried out by means of CSI-MS. In consequence, it is proved that DNA has been made clear to take hyper-stranded structures combining various multiply stranded helical components.

Analysis of organic reaction mechanism:

A new CSI mass spectrometric procedure RTS (reaction tracking system), which can trace the time-dependent simultaneous change of the raw materials, products and inter mediates in an organic reaction under CSI condition has been developed. It would be expected that behavior of each component becomes clear and that the appropriate design become possible to make the reaction more efficiently.

Publications

* 2008-2012

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.; 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 b-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. 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.*, 19(2011), 5693-5697.
 2. 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.
 3. 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 a Strychnifolia* and Their Inhibitory Activity on NO Production in Raw 264.7 Cells *in vitro*. *Phytochemistry*, 72, 2165-2171.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Ito, F.; Yamaguchi, K. (2011). ^{15}N -Labeled Ionic Probe Attachment Mass Spectrometry of Carbon Clusters. *Org. Biomol. Chem.*, 9(8), 2674-2679.
 11. Ito, F.; Shudo, K.; Yamaguchi, K. (2011). Total Synthesis of (\pm)-Hyrtiazepine. *Tetrahedron*, 67, 1805-1811.
 12. 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.; 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). ^{15}N -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 $\text{M}_{24}\text{L}_{48}$ 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.
 - 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.
 - Ito, F.; Yamaguchi, K. (2010). Peptide Mass Spectrometry by ionic probe attachment ionization using NHS-TMPYBOX and MAL-TMPYBOX. *Heterocycles* 81, 985-990.
 - 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.
 - 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.
 - Setaka, W.; Kira, M. (2010). Novel Organosilicon Compounds Performing as Molecular Machines. *J Syn Org Chem Japan* 930-938.
 - 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.
- 2009**
- Honjo, T.; Tsumura, T.; Sano, S.; Nagao, Y.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2009). A Chiral Bifunctional Sulfonamide as an organocatalyst: Alcoholysis of *s*-Symmetric Cyclic Dicarboxylic Anhydrides. *Synlett* 20, 3279-3282.
 - Kohmoto, S.; Kuroda, Y.; Someya, Y.; Kishikawa, K.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Azumaya, I. (2009). Hydrogen-Bonded Dimers of 3,5-Bis(hydroxymethyl)benzoic Acids: Novel Supramolecular Tectons. *Crystal Growth & Design* 9(8), 3457-3462.
 - Kawahata, M.; Endo, T.; Seki, H.; Nishikawa, K.; Yamaguchi, K. (2009). Polymorphic Properties of Ionic Liquid of 1-Isopropyl-3-methylimidazolium Bromide. *Chem. Lett.* 38(12), 1136-1137.
 - Yasuike, S.; Hagiwara, J.; Danjo, H.; Kawahata, M.; Kakusawa, K.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2009). Synthesis of Optically Active P-Chirogenic Ferrocene-Fused Benzophosphole by Diastereoselective Intramolecular Cyclization of phosphanylferrocene Derivatives. *Heterocycles* 78(12), 3001-3010.
 - Yoshida, M.; Yamaguchi, K. (2009). Total Synthesis of the Marine Bromotyrosine Alkaloid Moloka'iaikitamide. *Chem. Pharm. Bull.* 57(10), 1147-1149.
 - Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kondo, K.; Shinzato, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, Y. (2009). Absolute Configuration of (+)-Pinoresinol-4-O-[6"-O-Galloyl]- β -D-glucopyranoside, Macarangiosides E, and F Isolated from the Leaves of *Macaranga tanarius*. *Phytochemistry* 70, 1277-1285.
 - Sasaki, M.; Shirakawa, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2009). Stereoselective $\text{S}_{\text{E}}2'$ Protonation of α -Hydroxyallylsilanes Mediated by a Brook Rearrangement. *Chem. Eur. J* 15, 3363-3366.
 - Ito, F.; Nakamura, T.; Yorita, S.; Danjo, H.; Yamaguchi, K. (2009). Ionic probe attachment ionization mass spectrometry. *Tetrahedron Lett.* 50, 6252-6255.
 - Yamaguchi, K. (2009). Mass spectrometric approach of proteomics. *Protein Nucleic Acid and Enzyme* 54(12),

- 1568-1575.
- Schmitt, F.; Auzias, M.; Stepnicka, P.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B.; Juillerat, Jeanneret, L. (2009). Sawhorse-type diruthenium tetracarbonyl complexes containing porphyrin-derived ligands as highly selective photosensitizers for female reproductive cancer cells. *J. Biol. Inorg. Chem.* 14, 693-701.
 - Kitagawa, H.; Kawahata, M.; Kitagawa, R.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Yamaguchi, K.; Kobayashi, K. (2009). Guest-Encapsulation Behavior in a Self-Assembled Heterodimeric Capsule. *Tetrahedron* 65, 7234-7239.
 - Miyamoto, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ochiai, M. (2009). Iodomesitylene-Catalyzed Oxidative Cleavage of Carbon-Carbon Double and Triple Bonds Using *m*-Chloroperbenzoic Acid as a Terminal Oxidant. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 1382-1383.
 - Kawakami, S.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2009). Chemical Constituents of Imported *Rosae Fructus*. *J. Nat. Med.* 63, 46-51.
 - Danjo, H.; Hirata, K.; Yoshigai, S.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K. (2009). Back to Back Twin Bowls of D_3 -Symmetric Tris(spiroborate)s for Supramolecular Chain Structures. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 1638-1639.
 - Suda, K.; Saito, N.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ogura, Y.; Suzuki, K. T.; Ishikawa, T. (2009). Semi-quantitative Approaches to the Coordination Ability of *o*-Bisguanidinobenzenes with Metal Salts. *Heterocycles* 77(1), 375-387.
 - Ito, F.; Kumamoto, T.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2009). Synthetic Studies Toward Miroestols: Trials for Elongation of the Methyl Group of 5-Substituted 2-Methyl-2-Cyclohexanone to 3-Methyl-2-Butenyl Function. *Tetrahedron* 771-785.
 - Sasaki, M.; Ikemoto, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2009). [2,3]-Wittig Rearrangement of Enantiomerically Enriched 3-Substituted 1-Propenyloxy-1-phenyl-2-propen-1-yl Carbanions: Effect of Heteroatoms and Conjugating Groups on Planarization of an α -Oxy-Benzylcarbanion Through a Double Bond. *Chem. A European Journal* 15, 4663-4666.
 - Yashio, K.; Kawahata, M.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Nakamura, M.; Imamoto, T. (2009). Construction of Optically Active Multimetallic Systems of Rhodium(I), Palladium(II), and Ruthenium(II) with a P-chiral Tetrakisphosphine Ligand. *J. Organomet. Chem.* 97-102.
 - Morishita, K.; Yakushiji, N.; Ohsawa, F.; Takamatsu, K.; Matsuura, N.; Makishima, M.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Tai, A.; Sasaki, K.; Kakuta, H. (2009). Replacing alkyl Sulfonamide with Aromatic Sulfonamide in Sulfonamide-type RXR Agonists Favors Switch Towards Antagonist Activity. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 19, 1001-1003.
 - Cui, Y.; Yasutomi, E.; Otani, Y.; Yoshinaga, T.; Ido, K.; Sawada, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2008). Novel Oxime and Oxime Ether Derivatives of 12,14-Dichlorodehydroabietic Acid: Design, Synthesis and BK Channel-Opening Activity. *Bioorg & Med Chem Lett* 6386-6389.
 - Yamamoto, Y.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. (2008). Formation of 1,4-diphosphinobenzenes via *Tele*-substitution on Fluorobenzenechromium Complexes. *J Organomet Chem* 3546-3552.
 - Hori, T.; Otani, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2008). Nonplanar Structures of Thioamides Derived from 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane. Electronically Tunable Planarity of Thioamides. *J Org Chem* 9102-9108.
 - Kato, T.; Okamoto, I.; Masu, H.; Katagiri, K.; Tominaga, M.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Azumaya, I. (2008). Polymorphism and Pseudopolymorphism of an Aromatic Amide: Spontaneous Resolution and Crystal to Crystal Phase Transition. *Crystal Growth & Design* 8(10), 3871-3877.
 - Mandal, B. K.; Suzuki, K. T.; Anzai, K.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2008). A SEC-HPLC-ICP MS Hyphenated Technique for Identification of Sulfur-Containing Arenic Metabolites in Biological Samples. *J Chromatogr B* 874, 64-76.
 - Mattson, J.; Govindaswamy, P.; Furrer, J.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B. (2008). Encapsulation of Aromatic Molecules in Hexanuclear Arene Ruthenium Cages: A Strategy to Build Up Organometallic Carceplex Prisms with a Dangling Arm Standing Out. *Organometallics* 27, 4346-4356.
 - Akhtarul A.; Tsuda, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2008). Translation of Helical Chirality from Polymer into monomer: Supramolecular Polymerization of a Chirality-Memory Molecule with an Asymmetric Pd(II) Complex. *Tetrahedron* 64, 8264-8270.
 - Yoshida M.; Yamaguchi, K. (2008). Total Synthesis of Dispyrin, Purpurealidin E, and Aplysamine-1. *Chem Pharm Bull* 56(9), 1362-1363.
 - Sasaki, M.; Kawanishi, E.; Shirakawa, Y.; Kawahata, M.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2008). Chirality Transfer from Epoxide to Carbanion: Base-Induced Alkylation of *o*-carbamoyl Cyanohydrins of β -Silyl- α,β -epoxy Aldehyde. *Eur J Org Chem* 3061-3064.
 - Hayashi, K.; Ogawa, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2008). Intramolecular Nonbonded S...N Interaction in Rabeprazole. *Chem Pharm Bull* 56(6), 802-806.
 - Saito, K.; Sei, Y.; Miki, S.; Yamaguchi, K. (2008). Detection of Microcystin-Metal Complexes by Using Cryospray Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry. *Toxicon* 51, 1496-1498.
 - Sasaki, M.; Hashimoto, A.; Tanaka, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2008). Diastereoselective Brook Rearrangement-Mediated [3+4] Annulation: Application to a Formal Synthesis of (+)-Laurallene. *Org Lett* 2049-2051.
 - Taoda, Y.; Sawabe, T.; Endo, Y.; Yamaguchi, K.; Fujii, S.; Kagechika, H. (2008). Identification of an Intermediate in the Deboronation of ortho-Carborane. Adduct of ortho-Carborane with Two Nucleophiles on One Boron Atom. *Chem Commun* 2049-2051.
 - Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sengoku, T.; Yoda, H. (2008). Mechanic Investigation of Energy Transfer in Perylene-Cored Anthracene Dendrimers. *New J Chem* 32, 547-553.
 - Harinantenaina, L.; Matsunami, K.; Otsuka, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Asakawa, Y. (2008). Secondary Metabolites of *Cinnamosma Madagascariensis* and Their α -Glucosidase



- Inhibitory Properties. *J Nat Prod* 71, 123-126.
16. Tanaka, S.; Oguma, Y.; Tanaka, Y.; Echizen, H.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M. (2008). Double Nitro-Mannich Reaction Utilizing in situ Generated N-Trimethylsilylaldimines; Novel Four-Component One-Pot Synthesis of Nitromines. *Tetrahedron* 64, 1388-1396.
 17. Qin, W.; Yasuike, S.; Kakusawa, N.; Sugawara, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2008). Triarylantimony Dicarboxylates as Pseudo-halides for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction with Arylboronic Acids and Triarylboranes without Any Base. *J Organomet Chem* 693, 109-116.
 18. Ryoda, A.; Yajima, N.; Haga, T.; Kumamoto, T.; Nakanishi, W.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2008). Optical Resolution of (\pm)-1,2-Bis(2-methylphenyl)ethylene-1,2-diamine as a Chiral Framework for 2-Iminoimidazolidine with 2-Methylphenyl Pendant and the Guanidine-Catalyzed Asymmetric Michael Reaction of *Tert*-Butyl Diphenyliminoacetate and Ethyl Acrylate \pm . *J Org Chem* 73, 133-141.
 19. Setaka, W.; Hirai, K.; Tomioka, H.; Sakamoto, K. (2008). Formation of a stannylsilylene via intramolecular carbene addition of a transient stannaacetylene($RSn=CR'$). *Chem Commun* 48, 6558-6560.
 20. Setaka, W.; Nrengi, T.; Kabuto, C.; Kira, M. (2008). Introduction of Clutch Function into a Molecular Gear System by Silane-Silicate Interconversion. *J. Am. Chem. Soc* 130(47), 15762-15763.
 21. Phan, S. T.; Setaka, W.; Kira, M. (2008). Silicon-based Synthesis of [2]Rotaxanes without Polar Functional Groups. *Chem Lett* 37, 976.
 22. Sugiyama, M.; Ishikawa, H.; Setaka, W.; Kira, M.; Mikami, N. (2008). Solvent Reorientation Process in the "Twisted" intramolecular Charge-Transfer Process of Cyanophenyldisilane-(H₂O)₂ Cluster Investigated by Transient Infrared Spectroscopy. *J Phys Chem* 112, 1168.



Staff

Isao AZUMAYA, Ph. D.

Professor since 2004

D. Phar. University of Tokyo, 1994

Masahide TOMINAGA, Ph.D.

Lecturer since 2005

D. Eng. University of Tokyo, 2000

Kosuke KATAGIRI, Ph. D.

Assistant Professor since 2005

D.Sc. Chiba University, 2005

Research

Spontaneous Resolution of Optical Activity

The spontaneous resolution of an achiral compound (total asymmetric transformation) has been of great interest in connection with the origin of life. This phenomenon also holds potential in that the spontaneously resolved chiral crystals could find application as chiral sources in asymmetric synthesis to produce compounds with fixed chirality. During the course of our study on the stereochemistry of aromatic amides or sulfonamides, we found that several groups of compounds with a common skeleton showed spontaneous resolution more frequently than other achiral compounds. We also have developed an effective screening method for spontaneous resolution of aromatic sulfonamides, which relies on parallel syntheses and solid-state CD measurements. We are now exploring a photoreaction in the chiral crystalline state of achiral compounds which will produce high enantioselectivities. Furthermore, conformational chirality, which is retained when chiral crystals are dissolved at low temperature, will be utilized in diastereoselective syntheses. Another approach is to utilize the spontaneously resolved chiral crystals as catalytic ligands to produce chiral compounds with fixed chirality.

Functionalized Cyclic Compounds with Molecular Recognition Ability

Macrocyclic structures with a cavity are often seen in compounds that have molecular recognition abilities. In the course of our studies on the stereochemistry of aromatic amides, we found that a cyclic structure could easily be constructed using conformational alternation by N-alkylation of aromatic amides from trans to cis. Using this structural property, functionalized 3-(methylamino)benzoic acids are coupled with itself by a one-step reaction using dichlorotriphenylphosphorane to give a mixture consisting mainly of cyclized trimer of the monomer. The trimer

has a bowl-shape with a small cavity, which may be suitable to construct a molecular recognition site. These cyclic aromatic amides would be classified as "calixamide" and are a suitable skeleton for producing a new class of cyclic oligomers toward molecular recognition.

Construction of Nano-scale Structures Using Macrocyclic Framework as Molecular Block

The construction of nano-scale structures has recently drawn much attention. Nano-scale coordination networks based on organic ligands and metal cations are being actively investigated as a subclass of molecular networks. To construct a coordination network, the ligand requires a multiple bonding site, appropriate symmetry, and a rigid backbone. The cyclic aromatic amides are suitable for this purpose because the carbonyl oxygen atoms of cis amides form an exo-multitopic coordination with metal cations. We are studying on the construction and structural analysis of coordination network of a macrocyclic aromatic amide with various metal cations. We expect that the difference in the coordination number of each metal can control the form of the coordination network in the crystals.

Publications

* 2008-20012

[Original papers]

2012

1. Saito, S., Kobayashi, T., Makino, T., Yamaguchi, H., Muto, H., Azumaya, I., Katagiri, K., Yamasaki, R. (2012). Synthesis and structure of bidentate HNC-metal complexes with xanthene skeleton: the formation of cis and trans complexes *Tetrahedron* **68**, 8931-8936.
2. Yamasaki, R., Ikeda, H., Masu, H., Azumaya, I., Saito, S. (2012). Synthesis and properties of phenylogous amides. *Tetrahedron* **68**, 8450-8456.
3. Okamoto, I., Takahashi, Y., Sawamura, M., Matsumura, M., Masu, H., Katagiri, K., Azumaya, I., Nishino, M., Kohama, Y., Morita, N., Tamura, O., Kagechika, H., Tanatani, A. *Tetrahedron* **68**, 5346-5355.
4. Kudo, M., Katagiri, K., Azumaya, I., Kagechika, H., Tanatni, A. (2012). Synthesis and helical properties of aromatic multilayered oligoureas. *Tetrahedron* **68**, 4455-4463.
5. Fujimoto, N., Matsumura, M., Azumaya, I., Nishiyama, S., Masu, H., Kagechika, H., Tanatani, A. (2012). *Chem. Commun.* **48**, 4809-4811.
6. Kohmoto, S., Okuyama, S., Yokota, N., Takahashi, M., Kishikawa, K., Masu, H., Azumaya, I. (2012). Crystal structure of zwitterionic bisimidazolium sulfonates. *J. Mol. Struct.* **1015**, 6-11.
7. 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.
8. Danjo, H., Mitani, N., Muraki, Y., Kawahata, M., Azumaya, I.

Laboratory of Physical Organic Chemistry

- Yamaguchi, K., Miyazawa, T. (2012). Tris(spiroborate)-type anionic nanocycles. *Chemistry-An Asian Journal* 7, 1529-1532.
9. Kanai, M., Hirano, T., Azumaya, I., Okamoto, I., Kagechika, H., Tanatani, A. (2012). Solvent-dependent conformational and fluorescence change of an N-phenylbenzohydroxamic acid derivative bearing two pyrene moieties. *Tetrahedron* 68, 2778-2783.
10. Kanno, E., Yamanoi, K., Koya, S., Azumaya, I., Masu, H., Yamasaki, R., Saito, S. (2012). [5+2] Cycloaddition reaction of 2-vinylaziridines and sulfonyl isocyanates. Synthesis of seven-membered cyclic ureas. *J. Org. Chem.*, 77, 2142-2148.
- 2011**
11. 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.
12. Tominaga, M., Azumaya, I. (2011). Fibrous Architectures and Organogels of Tris(phenylethynylphenyl)adamantine Molecules with Amino Acid Moieties: Their Solvato-controlled Helicity Induction. *Chirality* 23, E59-E64.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Ohishi, T., Suzuki, T., Niiyama, T., Mikami, K., Yokoyama, A., Katagiri, K., Azumaya, I., Yokozawa, T. (2011). Synthesis of linear and cyclic aromatic peptides with fixed conformation owing to intramolecular hydrogen bonding by condensation polymerization method. *Tetrahedron Lett.* 52, 7067-7070.
17. Hisamatsu, S., Masu, H., Azumaya, I., Takahashi, M., Kishikawa, K., Kohmoto, S. (2011). U-Shaped Aromatic Ureidicarboxylic Acid as a Versatile Building Blocks: Construction of Ladder and Zigzag Networks, and Channels. *Cryst. Growth Des.* 11, 5387-5395.
18. Okamoto, I., Terashima, M., Masu, H., Nabeta, M., Ono, K., Morita, N., Katagiri, K., Azumaya, I., Tamura, O. (2011). Acid-induced conformational alternation of cis-preferential aromatic amides bearing N-methyl-N-(2-pyridyl) moiety. *Tetrahedron* 67, 8536-8543.
19. Kudo, M., Azumaya, I., Kagechika, H., Tanatani, A. (2011). Synthesis of Soluble Aromatic Multilayered Tetra(m-phenylurea) and Analysis of its Helical Conformation in Various Solvents. *Chirality* 23, E84-E90.
20. Kohmoto, S., Okuyama, S., Yokota, N., Takahashi, M., Kishikawa, K., Masu, H., Azumaya, I. (2011). Generation of Zwitterionic Water Channels; Biszwitterionic Imidazolium Carboxylates as Hydrogen-bonding Acceptors. *Cryst. Growth Des.* 11, 3698-3702.
21. Kohmoto, S., Okuyama, S., Nakai, T., Takahashi, M., Kishikawa, K., Masu, H., Azumaya, I. (2011). Crystal structure hydrates of imidazolium salts. *J. Mol. Struct.* 998, 192-197.
22. Hisamatsu, S., Masu, H., Azumaya, I., Takahashi, M., Kishikawa, K., Kohmoto, S. (2011). U-Shaped Ureidicarboxylic Acid as a Versatile Folding Unit for Construction of Zigzag-type Architecture. *Cryst. Growth Des.* 11, 1453-1457.
23. Saito, S., Saika, M., Yamasaki, R., Azumaya, I., Masu, H. (2011). Synthesis and Structure of dinuclear Silver(I) and Palladium(II) Complexes of 2,7-Bis(methylene)naphthalene-Bridged Bis-N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Organometallics* 30, 1366-1373.
- 2010**
1. Danjo, H., Hirata, K., Noda, S., Uchiyama, S., Fukui, K., Kawahata, M., Azumaya, I., Yamaguchi, K. and Miyazawa, T. (2010). Assembly Modulation by Adjusting Counter Charges of Heterobimetallic Supramolecular Polymers Composed of Tris(spiroborate) Twin Bowls. *J. Am. Chem. Soc.* 132, 15556-15558.
2. Shibue, T., Hirai, T., Okamoto, I., Morita, N., Masu, H., Azumaya, I. and Tamura, O. (2010) Total Syntheses of Tubulysins. *Chem. Eur. J.* 16, 11678-11688.
3. Kakuta, H., Azumaya, I., Masu, H., Matsumura, M., Yamaguchi, K., Kagechika, H. and 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.
4. Makino, T., Yamasaki, R., Azumaya, I., Masu, H. and Saito, S. (2010). Syntheses and Characterization of Silver and Palladium Complexes with Xanthene-Based N-Heterocyclic Carbene-Oxazoline Ligands. *Organometallics* 29, 6291-6297.
5. Furuta, T., Yamamoto, J., Kitamura, Y., Hashimoto, A., Masu, H., Azumaya, I., Kan, T. and Kawabata, T. (2010). Synthesis of Axially Chiral Amino Acid and Amino Alcohols via Additive-Ligand-Free Pd Catalyzed Domino Coupling Reaction and Subsequent Transformations of the Product Amidoaza[5]helicene. *J. Org. Chem.* 75, 7010-7013.
6. Tohaya, T., Katagiri, K., Katoh, J., Masu, H., Tominaga, M. and Azumaya, I. (2010). Polymorphism or Pseudopolymorphism of a Macrocyclic Compound: Helical Structure, Layered Structure, and Pseudorotaxane Constructed by Weak Intermolecular Interactions. *CrystEngComm* 3492-3495.
7. Kobayashi, Y., Katagiri, K., Azumaya, I. and Harayama, T. (2010). Trifluoroacetylation-Induced Houben-Hoesch-Type Cyclization of Cyanoacetanilides: Increased Nucleophilicity of CN Groups. *J. Org. Chem.* 75, 2741-2744.
8. Katagiri, K., Ikeda, T., Masu, H., Tominaga, M. and Azumaya, I. (2010). Coordination polymers and networks constructed from bidentate ligands linked with sulfonamide and silver(I) ions. *Cryst. Growth Des.* 10, 2291-2297.
9. Kohmoto, S., Hisamatsu, S., Mitsuhashi, H., Takahashi, M., Masu, H., Azumaya, I., Yamaguchi, K. and Kishikawa, K. (2010). Reversal of regioselectivity (straight vs. cross ring closure) in the intermolecular [2+2] photocycloaddition of phenanthrene derivatives. *Org. Biomol. Chem.* 8, 2174-2179.
10. Saito, S., Maeda, K., Yamasaki, R., Kitamura, T., Nakagawa, M., Kato, K., Azumaya, I. and Masu, H. (2010). Synthesis of Nine-Membered Carbocycles by the [4+3+2] cycloaddition Reaction of ethyl cyclopropylideneacetate and dienyne. *Angew. Chem. Int. Ed.* 49, 1830-1833.
11. Tominaga, M., Katagiri, K. and 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.
- 2009**
1. Yamasaki, R., Sotome, I., Komagawa, S., Azumaya, I., Masu, H., and Saito, S. (2009). Ni-catalyzed [3+2+2] cycloaddition of ethyl cyclopropylideneacetate and 1,3-diynes. application to the three-component cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* 50,



- 1143-1145.
- Watarai, N., Kawasaki, H., Azumaya, I., Yamasaki, R., and Saito, S. (2009). Synthesis, structure and catalytic activity of macrocyclic NHC Pd pincer complexes. *Heterocycles* *79*, 531-548.
 - Tominaga, M., Masu, H., and Azumaya, I. (2009). Construction and Charge-Transfer Complexation of Adamantane-Based Macrocycles and a Cage with Aromatic Ring Moieties. *J. Org. Chem.* *74*, 8754-8760.
 - Tominaga, M., Katagiri K., and Azumaya, I. (2009). Pseudopolymorph and Charge-Transfer Co-Crystal of Disubstituted Adamantane containing Dimethoxyphenol Moieties. *Cryst. Growth Des.* *9*, 3692-3696.
 - Shibue, T., Hirai, T., Okamoto, I., Morita, N., Masu, H., Azumaya, I., and Tamura, O. (2009). Stereoselective synthesis of tubovaline methyl ester and tubophenylalanine, components of tubulysins, tubulin polymerization inhibitors. *Tetrahedron Lett* *50*, 3845-3848.
 - Kudo, M., Hanashima, T., Muranaka, A., Sato, H., Uchiyama, M., Azumaya, I., Hirano, T., Kagechika, H., and Tanatani, A. (2009). Identification of Absolute Helical Structures of Aromatic Multilayered Oligo(m-phenylurea)s in Solution. *J. Org. Chem.* *74*, 8154-8163.
 - Koya, S., Yamanoi, K., Yamasaki, R., Azumaya, I., Masu, H., and Saito, S. (2009). Selective Synthesis of Eight-Membered Cyclic Ureas by the [6 + 2] Cycloaddition Reaction of 2-Vinylazetidines and Electron-Deficient Isocyanates. *Org. Lett.* *11*, 5438-5441.
 - Komagawa, S., Takeuchi, K., Sotome, I., Azumaya, I., Masu, H., Yamasaki, R., and Saito, S. (2009). Synthesis of Vinylcycloheptadienes by the Nickel-Catalyzed Three-Component [3+2+2] Cocyclization. Application to the Synthesis of Polycyclic Compounds. *J. Org. Chem.* *74*, 3323-3329.
 - Kohmoto, S., Kuroda, Y., Someya, Y., Kishikawa, K., Masu, H., Yamaguchi, K., and Azumaya, I. (2009). Hydrogen-Bonded Dimers of 3,5-Bis(hydroxymethyl)benzoic Acids: Novel Supramolecular Tectons. *Cryst. Growth Des.* *9*, 3457-3462.
 - Kohmoto, S., Kuroda, Y., Kishikawa, K., Masu, H., and Azumaya, I. (2009). Generation of Square-Shaped Cyclic Dimers vs Zigzag Hydrogen-Bonding Networks and Pseudoconformational Polymorphism of Tethered Benzoic Acids. *Cryst. Growth Des.* *9*, 5017-5020.
 - Katagiri K., Tohaya, T., Masu, H., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2009). Effect of Aromatic-Aromatic Interactions on the Conformational Stabilities of Macrocyclic and Preorganized Structure during Macrocyclization. *J. Org. Chem.* *74*, 2804-2810.
 - Katagiri K., Kato, T., Masu, H., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2009). Pseudopolymorph and Infinite Hydrogen Bonding Network of Cyclic Oligomers of m-Aminobenzenesulfonic Acid. *Cryst. Growth Des.* *9*, 1519-1524.
 - Katagiri K., Ikeda, T., Muranaka, A., Uchiyama, M., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2009). Synthesis and chiral discrimination of cyclic aromatic amides and the determination of their absolute configuration by TD-DFT calculations. *Tetrahedron: Asymm.* *20*, 2646-2650.
 - Hirano, T., Osaki, T., Fujii, S., Komatsu, D., Azumaya, I., Tanatani, A., and Kagechika, H. (2009). Fluorescent visualization of the conformational change of aromatic amide or urea induced by N-methylation. *Tetrahedron Lett.* *50*, 488-491.
 - Fukusaki, Y., Miyazaki, J., Azumaya, I., Katagiri K., Komagawa, S., Yamasaki, R., and Saito, S. (2009). Thermal and catalytic isomerization of exomethylenecycloheptadienes. Experimental and theoretical studies. *Tetrahedron* *65*, 10631-10636.
 - Danjo, H., Hirata, K., Yoshigai, S., Azumaya, I., and Yamaguchi, K. (2009). Back to Back Twin Bowls of D3-Symmetric Tris(spiroborate)s for Supramolecular Chain Structures. *J. Am. Chem. Soc.* *131*, 1638-1639.
- 2008**
- Nomiya, K., Azumaya, I., Chikaraishi, Kasuga, N., and Kato, T. (2008). Molecular design and synthesis of water-soluble silver(I) complexes exhibiting a wide spectrum of effective antimicrobial activities. *Curr. Top. Biochem.* *10*.
 - Makino, T., Masu, H., Katagiri K., Yamasaki, R., Azumaya, I., and Saito, S. (2008). Synthesis, Structure, and Solvent-Induced Spontaneous Homochiral Assembly of Bidentate Bis(N,N-diaryl-N-heterocyclic carbene)-Palladium Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* 4861-4865.
 - Kato, T., Okamoto, I., Masu, H., Katagiri K., Tominaga, M., Yamaguchi, K., Kagechika, H., and Azumaya, I. (2008). Polymorphism and Pseudopolymorphism of an Aromatic Amide: Spontaneous Resolution and Crystal-to-Crystal Phase Transition. *Cryst. Growth Des.* *8*, 3871-3877.
 - Yokoyama, A., Maruyama, T., Tagami, K., Masu, H., Katagiri K., Azumaya, I., and Yokozawa, T. (2008). One-Pot Synthesis of Cyclic Triamides with a Triangular Cavity from trans-Stilbene and Diphenylacetylene Monomers. *Org. Lett.* *10*, 3207-3210.
 - Masu, H., Katagiri K., Kato, T., Kagechika, H., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2008). Chiral Spherical Molecule Constructed from Aromatic Amides: Facile Synthesis and Highly Ordered Network Structure in the Crystal. *J. Org. Chem.* *73*, 5143-5146.
 - Koizumi, Y., Suzuki, S., Takeda, K., Murahashi, K., Horikawa, M., Katagiri K., Masu, H., Kato, T., Azumaya, I., Fujii, S., Furuta, T., Tanaka, K., and Kan T. (2008). Synthesis and characteristic stereostructure of biphenanthryl ether. *Tetrahedron: Asymm.* *19*, 1407-1410.
 - Katagiri K., Sawano, K., Okada, M., Yoshiyasu, S., Shiroyama, R., Ikejima, N., Masu, H., Kato, T., Tominaga, M., and Azumaya, I. (2008). Synthesis, crystal structure and dynamic behavior of naphthalene-based calix[3]amide: Cyclic trimers of 2-alkylamino-6-naphthoic acid. *J. Mol. Struct.* 346-350.
 - Kohmoto, S., Takeichi, H., Kishikawa, K., Masu, H., and Azumaya, I. (2008). Conformation of S-Shaped Aromatic Imide Foldamers and Their Induced Circular Dichroism. *Tetrahedron Lett.* *49*, 1223-1227.
 - Kohmoto, S., Tsuyuki, R., Masu, H., Azumaya, I., and Kishikawa, K. (2008). Polymorphism-Dependent Fluorescence of 9,10-Bis(pentafluoro-benzoyloxy)Anthracene. *Tetrahedron Lett.* *49*, 39-43.
- [Review articles]**
- Azumaya, I. (2011). Variety of the molecular arrangement in the crystal -Structure control by the molecular design and crystallization- (Seminar) *Farumashia* *47*, 1033-1038.
 - Azumaya, I. (2011). Pseudopolymorphism of Aromatic Amides and Sulfonamides. *Kagaku Kogyo* *62*, 32-40.
 - Azumaya, I. (2011). Construction of Chiral Architecture Using Weak Inter/Intramolecular Interaction. *Kagaku Kogyo* *61*, 14-23.
 - Masu, H., and Azumaya, I. (2009). Synthesis of various block-like molecules and their characteristic network structure in the crystal. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* *67*, 934-946.



Staff

Professor: Tokumi Maruyama

Ph.D.: Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University (Mar. 1976)

Previous position: Professor at Kyusyu University of Health and Welfare

Associate Professor: Takayuki Ohshima

Ph.D.: Graduate School of Agriculture, Tsukuba University (Mar. 2001)

Previous position: Postdoctoral at Institute of Virus Research, Kyoto university

Research

Effect of uracil analog against HIV (Maruyama)

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-stranding 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.

Stimulator of angiogenesis (Maruyama)

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.

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, GMP1, and SMT3, is an 11-kDa protein that is structurally homologous to ubiquitin. SUMO-1 modification plays an important role in altering the function of modified proteins, including transcriptional activation, nuclear localization, and decreased turnover. SUMO-1 is conjugated to proteins through a series of enzymatic steps. Initially, the ATP-dependent formation of a thioester bond between SUMO-1 and the E1 enzyme complex (SAE1/Uba2) is formed, and SUMO-1 is then transferred to the E2-conjugating enzyme Ubc9. Finally, SUMO-1 is conjugated from Ubc9 directly to a lysine residue of target proteins. The E3 ligase that conjugates SUMO-1 to target molecules in vitro and in vivo has only recently been identified. One group of such E3 ligases, protein inhibitor of activated STAT (PIAS) family proteins homologous to the yeast Siz family protein, has a conserved RING-finger domain, which regulates transactivation of many transcription factors by conjugating SUMO-1. In order to understand the molecular mechanisms by which transcriptional regulation through SUMO-1 modification, we focus the transcription (co)factors involving in cell growth, differentiation, immortalization and attempt to define the biological significance of sumoylation in carcinogenesis.

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

* 2008-2012

[Original papers]

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(5), 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(5), 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(1), 171-182.
4. Demizu, Y., Doi, M., Kurihara, M., Maruyama, T., Suemune, H., and Tanaka, M. (2012). One-Handed Helical Screw

Laboratory of Pharmaceutical Sciences

Direction of Homopeptide Foldamer Exclusively Induced by Cyclic α -Amino Acid Side-Chain Chiral Centers. *Chem. Eur. J.*, 18, 2430-2439.

5. 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. Sakakibara, N., Komatsu, M., and Maruyama, T. (2011). One-Pot Synthesis of 2-Nitrooxyalkoxylated Inosine Analogs using Cyclic Ether and Isoamyl Nitrite. *Heterocycles*, 83(12), 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(10), 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(2), 57-65.
4. 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. 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 (4), 699-704.
2. Ohshima, T., Mukai, R., Nakahara, N., Matsumoto, J., Isono, O., Kobayashi, Y., Takahashi, S., Shimotohno, K. (2009). HTLV-1 basic leucine-zipper factor, HBZ, interacts with MafB and suppresses transcription through a Maf recognition element. *J. Cell. Biochem.* 111, 187-194.
3. Murata, T., Nakayama, S., Toyama, S., Noda, C., Hotta, N., Chiba, S., Kanda, T., Isomura, H., Ohshima, T., and Tsurumi, T. (2009). Transcriptional repression by sumoylation of Epstein-Barr virus BZLF1 protein correlates with association of histone deacetylase. *J. Biol. Chem.* 285, 23925-23935.

2009

1. Kawai-K, K., Ohshima, T., Matsui, H., Tanaka, T., Shimizu, T., Iso, T., Arai, M., Owens, K., G., Kurabayashi, M. (2009). PIAS1 mediates TGF β -induced SM α -actin gene expression through inhibition of KLF4 function-expression by protein sumoylation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29, 99-106.
2. Murata, T., Sato, Y., Nakayama, S., Kudoh, A., Iwahori, S., Isomura, H., Tajima, M., Hishiki, T., Ohshima, T., Hijikata, M., Shimotohno, K. and Tsurumi, T. (2009). TORC 2, a Coactivator of CREB, Promotes Epstein-Barr Virus Reactivation from Latency through Interaction with the BZLF1 Viral Immediate-Early Protein. *J. Biol. Chem.* 284, 8033-8041.
3. Maruyama, T., Ikejiri, M., Izawa, K., and Onishi, T. (2009). Synthesis and biological activity of fluorinated nucleosides. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, 165-198.

2008

1. Muraoka, A., Maeda, A., Nakahara, N., Yokota, M., Nishida, T., Maruyama, T., and Ohshima, T. (2008). Sumoylation of CoREST modulates its function as a transcriptional repressor.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 377, 1031-1035.

2. Isono, O., Ohshima, T., Saeki, Y., Matsumoto, J., Hijikata, M., Tanaka, K., and Shimotohno, K. (2008). HTLV-1 HBZ protein bypasses the targeting function of ubiquitination. *J. Biol. Chem.* 283, 34273-34282.
3. Ikejiri, M., Ohshima, T., Fukuyama, A., Shimotohno, K. and Maruyama, T. (2008). Synthesis and evaluation of 5'-modified 2'-deoxyadenosine analogues anti-hepatitis C agents. *Bioorg. Med. Chem. Letters* 15, 4638-4641.

[Review articles]

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

[Books]

1. Maruyama, T., Ikejiri, M., Izawa, K., Onishi, T. Synthesis and biological activity of fluorinated nucleosides. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (2009), pp165-198. John Wiley & Sons.

[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.
2. Maruyama, T., Nishikawa, T., Onishi, T. Preparation of N2-(arylacetyl)guanine nucleosides. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* (2006), 13 pp. CODEN: JKXXAF JP 2006199653 A 20060803.



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.

Publications

* 2008-2012

[Original papers]

2010

1. 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.
2. Fujishima, T.; Fujii, S.; Harayama, T. Synthesis and biological activity of fluorinated vitamin D. *Current Org. Chem.*, **2010**, *14*, 962.

2009

1. Saito, N.; Suhara, Y.; Abe, D.; Kusudo, T.; Ohta, M.; Yasuda, K.; Sakaki, T.; Honzawa, S.; Fujishima, T.; Kittaka, A. Synthesis of 2 α -propoxy-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and comparison of its metabolism by human CYP24A1 and rat CYP24A1. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 4296-4301.

[Review articles]

1. Fujishima, T. (2010). An alternate pathway of vitamin D₃ metabolism by cytochrome P450scc (CYP11A1). *Vitamins*, **84**, 555-557.



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.
Assistant 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, it was reported by several groups that the retinoic acid-producing DC not only regulate lymphocyte trafficking but also enhance the differentiation of Foxp3⁺ inducible regulatory T cells (iTreg) and suppress that of pro-inflammatory Th17 cells, indicating that retinoic acid contributes to oral tolerance. In 2010, we found that stimulation through retinoid X receptor (RXR) that formed a heterodimer with retinoic acid receptor (RAR) enhanced the retinoic acid-induced expression of the gut-homing receptor CCR9. We also found that the environmental chemicals tributyltin and triphenyltin exerted similar effects via RXR. We clarified the molecular mechanism of the retinoic acid-induced CCR9 expression in T cells, and reported the result in January 2011. We also found that retinoic acid also induce the retinoic acid-degrading enzyme CYP26B1 in T cells, and that the retinoic acid signals could be regulated by negative feedback. Interestingly, the CYP26B1 expression was also modulated by some cytokines. Presently, we are analyzing the relationship of the regulation of immune responses by vitamin A levels and the risk of acquiring immunological diseases, the molecular mechanisms retinoic acid effects and RALDH2 expression, and the possibility of their disruption by environmental chemicals.

Publications

* 2008-2012

[Original papers]

2011

Laboratory of Immunology

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 (2011). 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.
- 2009**
1. Yokota, A., Takeuchi, H., Maeda, N., Ohoka, Y., Kato, C., Song, S.-Y., and Iwata, M. (2009). GM-CSF and IL-4 synergistically trigger dendritic cells to acquire retinoic acid-producing capacity. *Int Immunol* 21(4): 361-377. (本論文は Featured Article of the Month に選ばれた)
- 2008**
1. Korostylev, A., Worzfeld, T., Deng, S., Friedel, R. H., Swiercz, J. M., Vodrazka, P., Maier, V., Hirschberg, A., Ohoka, Y., Inagaki, S., Offermanns, S., and Kuner, R. (2008). A functional role for semaphorin 4D/plexin B1 interactions in epithelial branching morphogenesis during organogenesis. *Development* 135(20): 3333-3343.
- 2007**
1. Tezuka, H., Abe, Y., Iwata, M., Takeuchi, H., Ishikawa, H., Matsushita, M., Shiohara, T., Akira, S., and Ohteki, T. (2007). Regulation of IgA production by naturally occurring TNF/iNOS-producing dendritic cells. *Nature* 448: 929-933.
 2. Takeuchi, H., Georgiev, O., Fetchko, M., Kappeler, M. Schaffner, W., and Egli, D. (2007). In vivo construction of transgenes in *Drosophila*. *Genetics* 175: 2019-2028.
- [Review articles]**
1. Iwata, M. (2009). Retinoic acid production by intestinal dendritic cells and its role in T-cell trafficking. *Seminar Immunol* 21(1): 8-13. Epub 2008 Oct 11.
 2. Iwata, M. (2009). The roles of retinoic acid in lymphocyte differentiation. *Seminar Immunol* 21(1): 1. Epub 2008 Oct 5. (Editor's Summary).
(* Iwata served as The Guest Editor of this issue entitled above.)
 3. Mora, J. R., Iwata, M., von Andrian. U.H. (2008). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Rev Immunol* 8: 685-698.
 4. Iwata, M. (2006). Role of vitamin A in T cell homing to the gut. *Curr Immunol Rev* 2: 345-355.
- [Review articles in Japanese]**
1. Iwata, M. (2012). Lymphocyte homing and inflammatory bowel diseases. *J Gastrointest Res (G.I. Research)* 20(6):41(493)-45(497) .
 2. 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.
 3. Iwata, M. (2011). Molecular mechanisms to determine the tissue tropism of lymphocytes. *Japanese Journal of Lymphology* 34 (2): 112-116 .
 4. Iwata, M. (2011). Small intestine-specific lymphocyte homing. *Surgery Frontier* 18 (4): 68(402)-71(405).
 5. Iwata, M. (2011). Tissue-specific lymphocyte homing. *Inflammation & Immunity (Ensho-to-Men-eki)* 19 (5): 2(444)-7(449).
 6. Yokota, A. (2011). Regulation of lymphocyte trafficking by retinoic acid-producing dendritic cells in the intestine. *Clinical Immunology & Allergy (Rinsho Men-eki Allergy-ka)* 55 (4): 454-459.
 7. 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.
 8. Yokota, A., Iwata, M. (2010). Factors responsible for retinoic acid- producing ability in intestinal dendritic cells. *Clinical Immunology & Allergy (Rinsho Men-eki Allergy-ka)* 54 (4): 492-498.
 9. Iwata, M. (2010). Dendritic cell functions and their regulation in mucosal tissues. *Inflammation & Immunity (Ensho-to-Men-eki)* 18 (5): 14(474)-18(478).
 10. Yokota, A., Iwata, M. (2010). Vitamins and Immunity - focusing on vitamin A. *Functional Food* 4 (1): 61-65.
 11. 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.
 12. Iwata, M. (2009). Regulation of immune functions by retinoic



- acid. Journal of Kagawa Prefecture Pharmacists Association
“Kagayaku”134: 58-59 .
13. Iwata, M. (2009). Regulation of lymphocyte homing and differentiation by vitamin A. *Vitamins (Japan)* 83(8): 441-452 .
 14. Iwata, M. (2009). Tissue-specific lymphocyte homing. *Encyclopedia of Inflammation & Regenerative Medicine*. 195-197.
 15. Iwata, M. (2008). Vitamin A plays critical roles in the differentiation and localization of lymphocytes in the intestine. *Japanese Journal of Lymphology (Rinpa-Gaku)* 31(2): 33-37.
 16. Iwata, M. (2008). The role of vitamin A in gut immunity. *Japanese Journal of Nutritional Assessment* 25: 59-62.
 17. Iwata, M. (2007). Deployment and functional regulation of lymphocytes in the gut by vitamin A. *Experimental Medicine (Jikken Igaku) Extra Edition* 25(20): 142(3220)-146(3224).
 18. Iwata, M. (2007). Regulation of lymphocyte trafficking by retinoids. *Annual Review Immunology* 2008 154-161.
 19. Iwata, M. (2007). Role of vitamin A in the gut immunity. *Journal of Intestinal Microbiology* 21: 297-304.
 20. Iwata, M. (2006). Regulation of gut-specific lymphocyte homing by retinoic acids. *Experimental Medicine (Jikken Igaku) Extra Edition, Frontiers of Immunological Research* 2007 24: 3253-3259.
 21. Iwata, M. (2006). Vitamin A is essential for the gut immunity. *Journal of Clinical and Experimental Medicine (Igaku No Ayumi)* 219(10): 795-796.
 22. Iwata, M. (2006). Role and Mechanism of Action of Vitamin A in Gut Immunity. *Seikagaku* 78(8): 738-748.
 23. Iwata, M. (2006). Role of vitamin A in immune surveillance: Regulation of lymphocyte homing. *Infection Inflammation Immunity (Kansen Ensho Men-eki)* 36: 22-32.
 24. Iwata, M. (2005). Regulation of lymphocyte homing by retinoic acid. *Molecular Medicine Extra Edition Immunity* 2006 42: 22-28.
 25. Iwata, M. (2005). Induction of T cell homing to the gut with retinoic acid. *Clinical Immunology (Rinsho Men-eki)* 44: 299-301.
 26. Iwata, M. (2005). Regulatory mechanism of gut tissue-specific T cell homing. *Pharmacia* 41(6): 513-517.

[Books]

1. 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.
2. 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)



Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience

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.

Masatomo Watanabe, Ph. D.

Associate Professor since April 01, 2004.

Ph. D. Gunma University graduate school of medicine, doctor's course completion in March, 1998.

Previous occupation: Dokkyo University School of Medicine, hygiene, Assistant professor.

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 generalize epilepsy through the several approaches such as pharmacological, behavioral, cell biological, biochemical and *in vivo* imaging techniques.

【Research Scopes】

1. Study on the relation between the mechanism of generalized epilepsy and nitric oxide (NO).

Generalized epilepsy composes about 30% of all epileptic patients. However, most of its pathogenic mechanisms are remained unclear. We have studied about the involvement of NO in the pathogenic mechanisms in pentylenetetrazole (PTZ) induced generalized epileptic mouse model. We directly and quantitatively measured the NO levels in the several brain regions by the electron paramagnetic resonance (EPR). We revealed that the seizure scores were correlated with the generated NO levels. Furthermore, some antiepileptic drugs (AEDs) were found to suppress the brain NO generation in PTZ-induced convulsive mice. We are now investigating the relationship between epileptogenesis and NO in generalized seizures using kindling mouse model.

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.

Publications

* 2008-2012

【Original papers】

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, *Neurorep.* 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.

2009

1. Itoh, K., and Watanabe, M. (2009) Paradoxical facilitation of pentylenetetrazole-induced convulsion susceptibility in mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Neuroscience* 159, 735-743.
2. Ikebata, Y., Sato-Akaba, H., Aoyama, T., Fujii, H., Itoh, K., and Hirata, H. (2009) Superresolution EPR imaging of free radical molecules in mice. *Magn. Reson. Med.* 62, 788-795.

2008

1. Itoh, K., Sakata, M., Watanabe, M., Aikawa, Y., and Fujii, H. (2008) The entry of manganese ions into the brain is accelerated by the activation of N-methyl-D-aspartate receptors. *Neuroscience* 154, 732-740.
2. Wada, Y., Mitsuda, M., Ishihara, Y., Watanabe, M., Iwasaki, M., and Asahi, S. (2008) Important amino acid residues that confer CYP2C19 selective activity to CYP2C9. *J. Biochem.* 144, 323-333.



Staff

Shiro Konishi, Ph. D.

Professor since 2006

Visiting Professor of Nanyang Technological University

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

Assistant Professor since 2012

Ph. D. in Okayama University, 2009

Keiko Tokumaru

Research Assistant since 2006

Research

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

Our research in the Neurophysiology lab has focused on four topics in neuroscience: (1) the cellular and molecular mechanisms underlying plasticity at inhibitory GABAergic synapses in the central nervous system (CNS); (2) optical imaging of excitatory and inhibitory synaptic activities in the brain using voltage-sensitive dyes; (3) the molecular mechanisms for GABA receptor trafficking into inhibitory synaptic sites; and (4) the search for lead compounds that have therapeutic potential in the mental disorders associated with GABAergic synapses.

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 Ca^{2+} channels in the presynaptic

terminal following activation of AMPA receptors (Rusakov et al., 2005). Therefore, the climbing fiber transmitter glutamate spills out of the synaptic cleft and reaches the presynaptic terminal of interneurons, thereby inhibiting GABA release through activation of AMPA receptors coupling to inhibition of 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.

[Original papers]

*Corresponding author

2012

1. 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 Communications* in press
2. 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.
3. 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
4. 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

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

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. 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.
4. 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.



2009

1. Tominaga, Y., Ichikawa, M., Tominaga, T. (2009) Membrane potential response profiles of CA1 pyramidal cells probed with voltage-sensitive dye optical imaging in rat hippocampal slices reveal the impact of GABA_A-mediated feed-forward inhibition in signal propagation *Neurosci Res* 64: 152-161
2. Masuoka, T., Kamei, C. (2009) The ameliorating effects of NMDA receptor agonists on histamine H₁ antagonist-induced memory and hippocampal theta disruptions are prevented by the H₃ receptor agonist in rats. *Brain Research Bulletin* 79(6): 422-425
3. Masuoka T., Kamei C. (2009) The role of nicotinic receptors in the amelioration of cholinesterase inhibitors in scopolamine-induced memory deficits. *Psychopharmacology (Berl)* 206(2): 259-265.
4. Fujitaka H, Okada A, Masuoka T., Kamei C. (2009) Within-Day Variation in Spatial Memory Deficit Induced by Scopolamine. *Pharmacology* 84(6):340-345

2008

2. Koganezawa, N., Taguchi, A., Tominaga, T., Ohara, S., Tsutsui, K., Witter, M.P., and Iijima, T. (2008). Significance of the deep layers of entorhinal cortex for transfer of both perirhinal and amygdala inputs to the hippocampus. *Neurosci Res* 61, 172-181.
3. Masuoka, T., Saito, S., and Kamei, C. (2008). Role of hippocampal ionotropic glutamate receptors on H1 antagonist-induced memory deficit in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 197, 107-114.
4. Nakazawa, T., Kuriu, T., Tezuka, T., Umemori, H., Okabe, S., Yamamoto, T. (2008). Regulation of dendritic spine morphology by an NMDA receptor-associated Rho GTPase-activating protein, p250GAP. *J Neurochem* 105(4), 1384-1393.

[Review articles]

1. Konishi S. and Satake S. Physiological interactions between neurons and glia: roles of transporters in the control of intersynaptic crosstalk. (in press)
2. 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.
3. Konishi S., Ono Y., Zhu X.-M., Kuriu T., Tominaga T. and Saitow F. (2007) Neuron-Glia Communication: Involvements of Glial Cells in Synaptic Transmission. In *Trends in Glia Research – Basic and Applied*, edit. by S. Thameem and Eng-Ang Ling, pp.139-152, Research Signpost, Kerala.



Staff

Yuji Makino, Ph. D.

Professor since 2006

Visiting Teijin Pharma Ltd.

M.Sc. Graduated school of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, 1980

Takurou Kurita, Ph. D.

Lecturer since 2006

Visiting research assistant of University of Shizuoka

Ph. D. Graduated school of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 2004

Takaaki Shirahata, Ph. D.

Assistant Professor since 2006

Ph. D. Graduated school of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, 2006

conductances on pacemaking in a dopaminergic retinal neuron model. *Acta Biol Hung* 62, 211-4.

2010

1. Shirahata, T. (2010). The effect of hyperpolarizing inputs on the dynamics of a bursting pacemaker neuron model in the pre-Bötzinger complex. *Neurosci Lett* 473, 16-21.
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.

2009

1. Ohshima, H., Miyagishima, A., Kurita T., Makino, Y., Iwao, Y., Sonobe T. and Itai, S. (2009). Freeze-dried nifedipine-lipid nanoparticles with long-term nano-dispersion stability after reconstitution. *Int. J. Pharm.*, 377, 180-184.

2008

1. Shirahata, T. (2008). Simulation of rabbit A-type retinal horizontal cell that generates repetitive action potentials. *Neurosci Lett* 439, 116-8.
2. Kamiya, S., Yamada, M., Kurita, T., Miyagishima, A., Arakawa M. and Sonobe T. (2008). Preparation and stabilization of nifedipine lipid nanoparticles, *Int. J. Pharm.* 354, 242-247.

Research

To develop novel drug delivery products, co-operations with other companies or universities are actively being done. Major activities include:

1. New transdermal drug delivery systems using microneedles“ (2007 METI project : with Kagawa Univ. and Medrex Co’ltd. : Makino, Kurita, Ishihara, Hiragi and students)
2. Oral absorption enhancements of insoluble drugs by new nano-suspension technologies (Makino, Kurita and students)
3. Nasal absorption of drugs and their pharmacological actions (Makino, Kurita and students)
4. An education program, “21th century GENNAI MONOZUKURI JYUKU” has started in 2008 with Kagawa Univ and Kagawa prefecture (2008-2012 JST project). For educations of young researchers and technical staffs in the prefecture, Ms. Ishihara of the university joined our laboratory. (Makino, Kurita)

Publications

* 2008-2012

[Original papers]

2012

1. 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 Biol Hung* 63, 313-20.

2011

1. Shirahata, T. (2011). The effect of variations in sodium



Faculty & Staff

Etsuro Ito, Ph.D.
Professor

Ryota Matsuo, Ph.D.
Associate Professor

Suguru Kobayashi, Ph.D.
Assistant Professor

Hisayo Sadamoto, Ph.D.
Assistant Professor

Ryuichi Okada, Ph.D.
Postdoctoral Fellow

Miki Yamagishi
Research Assistant

Mika Morikawa
Research Assistant

Hiromi Kodama
Research Assistant

Shizumi Tada
Research Assistant

Shinobu Hachisuka
Research Assistant

Research

Theme 1. Quantification of small amount of protein (Etsuro Ito, Ryuichi Okada, Mika Morikawa, Hiromi Kodama)

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, Ministry of Economy, Trade and Industry, Japan Science and Technology Agency, and some foundations.

Collaborations: With private companies and other universities.

Theme 2. Computer simulation of ligand-receptor binding (Etsuro Ito)

We are attempting to clarify how receptors recognize their specific ligands, and the difference in the mechanism of receptor activation between agonists and antagonists by means of computer simulation. This might enable us to pave the way for the new drug development. We succeeded in the determination of important physical parameters in the ligand recognition and the receptor activation. The dynamics of ligand-receptor binding will be investigated more precisely in the near future.

Grant Support: Grants from Japan Society for the Promotion of Science.

Collaborations: With private companies and other universities.

Theme 3. Onset mechanisms of Alzheimer disease and diabetes (Etsuro Ito, Ryuichi Okada, Mika Morikawa, Hiromi Kodama)

We are attempting to clarify the onset mechanisms of Alzheimer disease and diabetes using samples obtained from 3xTg-AD mice and human patients. In addition, the pond snail *Lymnaea stagnalis* is used to make 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 4. Histological analysis of cholinergic system in the brain of the terrestrial slug (Ryota Matsuo, Suguru Kobayashi)

Acetylcholine has been postulated to be involved in the olfactory information processing in the olfactory center of a wide variety of animals including vertebrates and mollusks. We aimed at elucidating the spatial distribution of cholinergic neurons and fibers within the brain of the terrestrial slug *Limax*. We found that the acetylcholine function-related genes, choline acetyltransferase, acetylcholine esterase and several types of nicotinic acetylcholine receptors, are expressed primarily in the procerebrum, the higher olfactory center of the slug. The application of nicotine or an acetylcholine esterase inhibitor physostigmine substantially up-regulated the oscillatory frequency of the local field potential oscillation in the procerebrum. Immunohistochemical analysis revealed the localization of choline acetyltransferase protein in the internal mass of the procerebrum as well as in the tentacle nerves, indicating the involvement of acetylcholine in the information

Laboratory of Functional Biology

input-output regulation within the procerebrum.

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

Theme 5. Analysis of DNA endoreplication in the slug brain (Ryota Matsuo, Miki Yamagishi)

Large neurons in the brain of mollusks often contain amplified DNA in their nuclei. This phenomenon is called “endoreplication”, and we have recently demonstrated that the frequency of the DNA endoreplication is correlative with the body weight even in adult slugs (*J Neurosci* **31**, 5596 (2011)). But it has been unclear whether the whole genome is multiplied (polyploidy) or only a specific region of the genome is amplified during endoreplication. We thus applied quantitative genomic PCR method to tackle this problem. We revealed that various genomic loci amplified to the same extent in large neurons. Moreover, BrdU was incorporated uniformly into all throughout the genomic DNA, supporting the view that the DNA endoreplication results in polyploidy. We also demonstrated that the visceral giant neuron, the largest neuron within the brain of the slug, has about ~10,000-times as much genomic DNA as the haploid amount. These data have been published in *J Neurochem* **122**, 727 (2012).

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research, Kurata Memorial Hitachi Science and Technology Foundation, Brain Science Foundation, a Grant for Basic Science Research Projects from Sumitomo Foundation, and a Grant for Joint Research Programs of Tokushima Bunri University.

Theme 6. Histaminergic regulation of oscillatory activity in the olfactory center (Ryota Matsuo, Suguru Kobayashi)

The role and the distribution of histamine has been primarily investigated in the peripheral nervous systems in mollusks. Here we are analyzing the function and the role of histamine in the procerebrum, the higher olfactory center, of the terrestrial slug, *Limax*. Bath application of histamine (~10 μ M) substantially up-regulated the oscillatory frequency of the local field potential oscillation in the procerebrum. We also revealed that the mRNA of the putative histamine H1 receptor is highly expressed in the procerebral neurons. We are now trying to analyze the spatial distribution of histaminergic neurons and their innervation patterns in the CNS of *Limax*.

Theme 7. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by neurotransmitter and neuropeptide in odor information processing (Suguru Kobayashi)

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 neuromodulation are published in *J Neurophysiol* **108**, 989-998 (2012). We use electrical and optical recording methods to understand the role of oscillatory dynamics in odor recognition and memory storage.

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

Collaborations: With other universities.

Theme 8. Analysis of molecular mechanism for learning and memory formation in *Lymnaea stagnalis* (Hisayo Sadamoto)

In the pond snail *Lymnaea stagnalis*, we have been working on the analysis of the mechanism for learning and memory formation. Especially, we are focusing on the molecular events in particular neurons that are hypothesized to be the sites of long-term memory formation and storage. *Lymnaea* can acquire conditioned taste aversion (CTA) learning and they can keep the memory longer than one month (long-term memory). Now we confirmed that the expression levels of several genes, including cAMP-responsive element binding proteins (CREBs) and serotonin transporter (SERT), were changed after learning. The transcription factor CREBs are known to be the regulator of the gene expression for memory formation, and SERT plays a key element in the regulation the synaptic serotonin transmission in the key neuron for CTA learning.

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

Theme 9. Mechanism of communication between honeybees (Ryuichi Okada)

The honeybee is one of the well-known social insects. We are interested in the mechanism how honeybees communicate each other by biological approaches and computer simulations. We constructed a Markov model for honeybee foraging behavior and performed simulation experiments. We found that too accurate directional information caused to lose the flexible response in foraging when the foraging environment changes. We are now planning a biological experiment to compare our simulation results with biological data obtained from our experiments.

Grant Support: Ministry of Education, Culture, Sports, Science Japan, Grant-in-Aid for Scientific Research. Yamada Bee Farm Grant for Honeybee Research.

Publications

* 2008-2012

[Original papers]

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 procererebrum 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., Otshuka, 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 procererebrum 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. 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.
11. Sakura, M., Okada, R., Aonuma, H. (2012) Evidence for instantaneous e-vector detection in the honeybee using an associative learning paradigm. Proc R Soc B 279: 535-542.

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.
8. 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.

9. Kimura, T., Ohashi, M., Okada, R., and Ikeno, H. (2011) A new approach for the simultaneous tracking of multiple honeybees for analysis of hive behavior. Apidologie 42, 607-617.

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 procererebrum 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) FMRamide regulates oscillatory activity of the olfactory center in the slug. Eur J Neurosci 32, 1180-1192.
7. Kobayashi, S., Fujito, Y., Matsuyama, K., Aoki, M. (2010) Raphe modulation of the pre-Bötzinger complex respiratory bursts in in vitro medullary half-slice preparations of neonatal mice. J Comp Physiol A 196, 519-528.
8. 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.
9. Okada, R., Ikeno, H., Kimura, T., Ohashi, M., Aonuma, H., and Ito, E. (2010) Markov model of honeybee social behavior. Information 13, 1115-1130.
10. Miyamae, Y., . . . , and Ito, E. (2010) Contrary effects of octopamine receptor ligands on behavioral and neuronal changes in locomotion of *Lymnaea*. Biol Bull 218, 6-14.

2009

1. Matsuo, R., Kobayashi, S., Watanabe, S., Namiki, S., Inuma, S., Sakamoto, H., Hirose, K., and Ito, E. (2009) Glutamatergic neurotransmission in the procererebrum (olfactory center) of a terrestrial mollusk. J Neurosci Res 87, 3011-3023.
2. Matsuo, R., and Ito, E. (2009) A novel nitric oxide synthase expressed specifically in the olfactory center. Biochem Biophys Res Commun 386, 724-728.
3. Okada, R., Awasaki, T., and Ito, K. (2009) Gamma-aminobutyric acid (GABA)-mediated neural connections in the *Drosophila* antennal lobe. J Comp Neurol 514, 74-91.
4. Ohashi, M., Okada, R., Kimura, T., and Ikeno, H. (2009) Observation system for the control of the hive environment by the honeybee (*Apis mellifera*). Behav Res Methods 41, 782-786.

2008

1. Silbering, A.F., Okada, R., Ito, K., and Galizia, C.G. (2008) Olfactory information processing in the *Drosophila* antennal lobe: Anything goes? J Neurosci 28, 13075-13087.
2. Matsuo, R., Misawa, K., and Ito, E. (2008) Genomic structure of nitric oxide synthase in the terrestrial slug is highly

conserved. Gene 415, 74-81.

3. Yamagishi, M., Ito, E., and Matsuo, R. (2008) Redundancy of olfactory sensory pathways for odor-aversion memory in the terrestrial slug *Limax valentianus*. J Exp Biol 211, 1841-1849.
4. Okada, R., Ikeno, H., Aonuma, H., and Ito, E. (2008) Biological insights into robotics: honeybee foraging behavior by a waggle dance. Adv Robotics 22, 1665-1681.
5. Das, A., Sen, S., Lichtneckert, R., Okada, R., Ito, K., Rodrigues, V., an Reichert, H. (2008) *Drosophila* olfactory local interneurons and projection neurons derive from a common neuroblast lineage specified by the empty spiracles gene. Neural Dev 3, 33.
6. Takashima, A., Sadamoto, H., Okuta, A., and Ito, E. (2008) Atomic force microscopic observation of nucleosomes consisting of core histones and DNA promoter regions. Information 11, 513-523.
7. Aono, K., ···, Yamagishi, M., ···, and Ito, E. (2008) Upside-down gliding of *Lymnaea*. Biol Bull 215, 272-279.
8. Hu, W., Onuma, T., Birukawa, N., Abe, N., Ito, E., Chen, Z., and Urano, A. (2008) Change of morphology and cytoskeletal protein gene expression during dibutyl cAMP-induced differentiation in C6 glioma cells. Cell Mol Neurobiol 28, 519-528.
9. Sadamoto, H., Serfözö, Z., and Ito, E. (2008) Localization of serotonin transporter mRNA in the CNS of *Lymnaea stagnalis*. Acta Biol Hung 59, 61-64.
10. Matsuo, R., and Ito, E. (2008) Recovery of learning ability after the ablation of the procerebrum in the terrestrial slug *Limax valentianus*. Acta Biol Hung 59, 73-76.
11. Kobayashi, S., Hattori, M., and Ito, E. (2008) The effects of GABA on the network oscillations of the procerebrum in *Limax valentianus*. Acta Biol Hung 59, 77-79.
12. Aono, K., ···, Okada, R., ···, and Ito, E. (2008) Speed of back-swimming of *Lymnaea*. Acta Biol Hung 59, 105-109.
13. Okada, R., Ikeno, H., Sasayama, N., Aonuma, H., Kurabayashi, D., and Ito, E. (2008) The dance of the honeybee: how do honeybees dance to transfer food information effectively? Acta Biol Hung 59, 157-162.

[Review articles]

1. 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 Publisgers, NY) pp.151-162.
2. Matsuo, R. and Ito, E. (2011) Spontaneous regeneration of the central nervous system in gastropods. Biol Bull 221, 35-42.
3. 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.



Laboratory of Physiological Chemistry

Staff

Youji MITSUI, Ph. D., Pharmacologist

Professor since 2004

Researcher at BioLaboratory Foundation for Advancement of International Science

Ph.D. University of Tokyo, 1971

Tomoko TAKAHASHI, M.D. Ph.D., Ophthalmologist

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

Tsutomu KUMAZAKI, Ph.D.,

Senior Researcher since 2009-2012

Ph.D. Hiroshima University

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

Laboratory of Physiological Chemistry

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 tetraploid 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, tetrahymena, *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

* 2008-2012

[Original papers]

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

2008

1. Yasuhiro Takenaka, Akira Yanagi, Hiromi Masuda, Youji Mitsui, Hiroshi Mizuno, and Nobuyuki Haga (2008). Random insertion of injected DNA molecules into the macronuclear chromosome of *Paramecium caudatum*. Jpn. J. Protozool. 41, 159-168.
2. Li DW, Onishi M, Kishino T, Matsuo T, Ogawa W, Kuroda T, Tsuchiya T. (2008). Properties and expression of a multidrug efflux pump AcrAB-KocC from *Klebsiella pneumoniae*. Biol Pharm Bull. 31. 577-582
3. Matsuo T, Chen J, Minato Y, Ogawa W, Mizushima T, Kuroda T, Tsuchiya T. (2008). SmdAB, a heterodimeric ABC-Type multidrug efflux pump, in *Serratia marcescens*. J Bacteriol. 190, 648-654.



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

Rie Komori, Ph. D.

Assistant Professor since 2005

D.Sc. Nara Women's University, 2003

Previous position: Department of Etiology and Pathophysiology,
National Cardiovascular Center Research Institute, postdoctoral
researcher

Takanobu Kobayashi, M.Sc.

Research Associate since 2005

M.S. in Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science,
2003

Previous position: Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Tokyo University of Science, graduate student

Research

I. 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.

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.

Laboratory of Molecular Biology

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. 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.

V. The improvement in safety of oysters harvested in Shido Ba (Hiroshi Miyazawa)

Oysters cultured in Shido Bay are noted products in Sanuki city, and they are only for cooking. Oysters harvested in bad growing environment cause gastroenteritis if you eat them without cooking. The gastroenteritis is due to noroviruses or some kinds of bacteria contaminated in oyster gastrointestinal organs. To improve safety of oysters harvested in Shido Bay, we will research the growing environment of the oysters and investigate whether the oysters have pathogenic microorganism such as norovirus. Next, we will construct the new methods for removing pathogenic microorganism from oysters.

Publications

* 2008-2012

[Original papers]

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. Kino K.* (2012) "Lifelong learning lectures in area of chemistry in Kagawa." Kagaku to Kyoiku [Chem. Educ.], 60(5), 233
4. Kino K.*, Suzuki M., Morikawa M., Miyazawa H. (2012) "Studies of guanine oxidation products." *Photomed. Photobiol.* 34, in press.
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, in press.
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, in press.

2011

7. 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.
8. 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.
9. 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

1. 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.

2009

1. Kino, K.*, Sugasawa, K., Mizuno, T., Bando, T., Sugiyama, H., Akita, M., Miyazawa, H., Hanaoka, F.* (2009) "Eukaryotic DNA polymerases α , β and ϵ incorporate guanine opposite 2,2,4-triamino-5(2H)-oxazolone." *ChemBioChem*, 10, 2613-2616.
2. Kino, K.*, Kobayashi, T., Arima, E., Komori, R., Kobayashi T., Miyazawa, H. (2009) "Photoirradiation products of flavin derivatives, and the effects of photooxidation on guanine." *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 2070-2074.
3. Kobayashi, T., Yoshimori, A., Kino, K., Komori, R., Miyazawa, H., Tanuma, S. (2009) "A new small molecule that directly inhibits the DNA binding of NF- κ B." *Bioorg. Med. Chem.* 17, 5293-5297.
4. Kino, K.*, Morikawa M., Kobayashi T., Kobayashi T., Komori R., Sei Y., Miyazawa H. (2009) "A new preparations of guanine photo-oxidation products." *Photomed. Photobiol.*

31, in press.

5. Morikawa M., Kobayashi T., Kobayashi T., Komori R., Sei Y, Miyazawa H., Kino K.* (2009) "The oxidation of 2'-deoxy-8-oxoguanosine by iodine." *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 53, 219-220.

2008

1. Ikeda S., Kubota T., Kino K., Okamoto A. (2008) Sequence dependence of fluorescence emission and quenching of doubly thiazole orange labeled DNA: effective design of a hybridization-sensitive probe. *Bioconjugate Chem.*, 19, 1719-1725.
2. Takahama, K., Kino, K., Arai, S., Kurokawa, R., Oyoshi, T. (2008) Identification of RNA binding specificity for the TET-family proteins. *Nucleic Acids Symp. Ser.* 52, 213-214.

[Book/Review articles]

1. 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.
2. 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.)
3. 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)
4. 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)
5. Kino K.*, Sugiyama H, Miyazawa H. (2008) Molecular basis of guanine oxidation under UV-A/VIS radiation and its biological effects. *Progress in DNA Damage Research.*, 271-276. (Nova Science Pub.)



Laboratory of Pharmaceutical Health Sciences

Staff

Koichi Tamoto, Ph.D.

Professor since 2005.

Previous position: Associate Professor at Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido.

Hiromi Nochi, Ph.D.

Associate Professor since 2006.

Previous position: Lecturer at Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido.

Yoshimitsu Kiriyama, Ph.D.

Assistant Professor since 2005.

Previous position: Postdoctoral Researcher at McGill University Health Centre (Canada).

Research

I. Analysis of the molecular mechanism by which lysophospholipids regulate inflammatory responses in RA synovial cells.

Investigators: Hiromi Nochi and Koichi Tamoto.

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_i10 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 and Ki16425. Furthermore, LPA synergistically enhanced IL-1-induced COX-2 expression and prostaglandin E₂ production in a manner sensitive to pertussis toxin and Ki16425. RA synovial cells abundantly expressed LPA₁ receptor compared with other LPA receptor subtypes. The LPA content in RA synovial fluid was just the threshold to induced the action. These results suggested that LPA existing in the RA synovial fluid plays a critical role in COX-2 induction in collaboration with inflammatory cytokine, IL-1, in RA synovial cells. To further confirm the roles of two LPA receptor subtypes, LPA₁ and LPA₃, we have established several monoclonal antibodies against LPA₁ /LPA₃. These monoclonal antibodies may be a powerful tool to analyse the inflammatory responses in RA.

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 affects 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. Furthermore, LPA-induced COX-2 expression under acidic condition lasted for several hours, though the LPA-induced COX-2 expression 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.

II. Analysis of the mechanism by which weakly basic agents regulate leukocyte functions through giant granule formation.

Investigators: Yoshimitsu Kiriyama, Hiromi Nochi and Koichi Tamoto.

Membrane traffic, such as degranulation, endocytosis, exocytosis and vesicle fusion, plays an important role in leukocyte functions during inflammation and allergic responses. However, mechanisms of membrane traffic in leukocytes have not been fully clarified yet. In the course of our investigation of the effects of weakly basic agents on leukocytes, we found that these agents induced giant autolysosomes correlated with inhibition of degranulation in leukocytes and high concentration of weakly basic agents inhibited autophagy. We found that only GABARAPL1 mRNA among LC3 family members and mitochondria protein Nix mRNA are upregulated by weakly basic agents or mitochondrial membrane potential disrupter, CCCP. These results suggest that GABARAPL1 may play an important role in mitophagy, an autophagy-related pathway specific for mitochondria. Further studies on the mechanism of autophagy are under way.

III. Isolation and identification of active components in royal jelly which regulate cell growth of human osteosarcoma MG-63 cells.

Investigators: Hiromi Nochi and Koichi Tamoto.

Royal jelly contains a variety of molecules biologically active towards various types of cells. We recently found that an water-soluble extract of royal jelly inhibited COX-2 expression and cellular proliferation in osteosarcoma MG-63 cells. To identify active components in royal jelly that regulate cellular proliferation

Laboratory of

of MG-63 cells, a water-soluble extract of royal jelly was separated by HPLC. The molecular structure of substances thus isolated was analysed and the structures of 10 substances were determined. AMP N1-oxide and adenosine N1-oxide were found to be active component in royal jelly that inhibits cellular proliferation by inducing G₀/G₁ cell cycle arrest in MG-63 cells. These results suggest that AMP N1-oxide and adenosine N1-oxide existing in royal jelly might be a useful therapeutic agent for treatment of bone cancer. Further studies on the action mechanism of the compound are now under way. (Collaborations with Associate Prof. Osamu Shirota and Prof. Setsuko Sekita at Kagawa School of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University, and Mr. Masahiko Sai and Dr. Tatsuhiko Itoh at Institute of Health Care, Morinaga & Co. Ltd.)

IV. Structural and functional analyses of guinea pig CR3.

Investigators: Hiromi Nochi and Koichi Tamoto.

The complement receptor type 3 (CR3) is a hetero-dimeric molecule consisting of the α and the β subunits. This molecule is involved in leukocyte adhesion reactions through its binding to a variety of ligand molecules. Recently, we found that guinea pig CR3 acts as an HA binding protein. However, the localization of the ligand binding site on this molecule has not been studied. To solve the problem, we first analyzed the primary structure of the CR3 α subunit and compared it with that of the human CR3 α subunit. We found that the guinea pig CR3 α subunit, but not the human CR3 α subunit, possesses a BX₇B motif that is known to be involved in the HA binding activity of the RHAMM molecule. Other HA binding structures such as the Link module that is shared by most HA binding proteins was not found on the guinea pig or human CR3 α subunit. These results suggest the possibility that guinea pig CR3 but not human CR3 may use the BX₇B motif of the α subunit in the interaction with the HA molecule. To further clarify the correlation between the function and molecular structure of this molecule, analysis of total primary structure of the β subunit is now in progress.

1. Kubo, Y., Terashima, Y., Yagi, N., Nochi, H., Tamoto, K., and Sekikawa H. (2009). Enhanced bioavailability of probucol following the administration of solid dispersion system of probucol-polyvinylpyrrolidone in rabbits. *Biol. Pharm. Bull.*, 32, 1880-1884.

2008

1. Tomura, H., Wang, J. Q., Liu, J. P., Komachi, M., Damirin, A., Mogi, C., Tobo, M., Nochi, H., Tamoto, K., Im, D. S., Sato K., and Okajima F. (2008). Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E₂ production in response to acidic pH through OGR1 in a human osteoblastic cell line. *J. Bone Miner. Res.*, 23, 1129-1139.
2. Nochi, H., Tomura, H., Tobo, M., Tanaka, N., Sato K., Shinozaki, T., Kobayashi, T., Takagishi, K., Ohta, H., Okajima, F., and Tamoto, K. (2008). Stimulatory role of lysophosphatidic acid in COX-2 induction by synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis in fibroblast-like synovial cells. *J. Immunol.*, 166, 2317-2322.

Publications

* 2006-2010

[Original papers]

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.

2009



Laboratory of Neurobiophysics

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

Yoshihiro Kitamura, Ph.D., Instructive Professor

- 2002 Ph.D. in Engineering, Keio University
2002 Assistant Professor, Keio University
2005 Instructive Professor, Tokushima Bunri University

Yasushi Kishimoto, Ph.D., Assistant Professor

- 2001 Ph.D. in Biophysics from the University of Tokyo
2001-2003 Postdoctoral Fellow from Mitsubishi Kagaku Institute of Life Sciences to Kanazawa University
2003 Visiting Fellow, NIH/NIHM
2003-2005 JSPS Fellow, Kanazawa University and Osaka University
2006 Assistant Professor, Tokushima Bunri University

Takashi Kubota, Assistant Professor

- 2005 Ph.D. in Pharmacology from Kyushu University
2005 Assistant Professor, Tokushima Bunri University

Research

Molecular and neural mechanisms of eyeblink classical conditioning

Introduction: Associative learning is a fundamental form of cognition in humans and animals. Eyeblink classical conditioning (EBCC) is the form of associative learning that has been most extensively studied at the neurological and behavioral level. Its basic neural circuitry and neural mechanisms have been demonstrated to be similar in all mammals. Since the same paradigm is applicable to humans

as well as non-human mammals, there is growing interest in EBCC for the study of human diseases of motor and memory impairment, in parallel with detailed studies of the molecular and neural mechanisms in animal models.

Typical EBCC experiments use a tone as the conditioned stimulus (CS), and a periorbital shock or corneal air puff as the unconditioned stimulus (US). By repeated presentations of the CS paired with the US, the CS comes to elicit an eyeblink, which is called the conditioned response (CR). Previous studies have indicated that the cerebellum and brainstem are sufficient for *delay* conditioning in which the US is delayed and co-terminates with the CS. On the other hand, *trace* conditioning, in which a stimulus-free trace interval intervenes between the CS and US, requires other brain regions, including the hippocampus and the medial prefrontal cortex (mPFC).

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

Laboratory of Neurobiophysics

learning impairment in the trace 0 paradigm experiments, while control *GluRδ2^{-/-}* 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, *GluRδ2^{-/-}* mice that receive post-training hippocampal lesions retain the memory as well as the control *GluRδ2^{-/-}* 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.

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, Alzheimer disease model mice, prion protein-deficient mice) were conducted.

Application of EBCC to Monkey: Delay eyeblink conditioning,

in which a tone (conditioned stimulus, CS) is paired with an air puff (unconditioned stimulus, US), is a cerebellum-dependent learning paradigm supposedly unrelated to human awareness. This learning paradigm has been applied to various mammalian species; however, delay eyeblink conditioning in monkeys has not yet been reported. We developed a system that we believe is the first for delay eyeblink conditioning in a monkey species (*Macaca mulatta*) (Fig.1). The eye blinking of a monkey was monitored and evaluated simultaneously by using orbicularis oculi electromyographic (OO-EMG) measurements and an eyelid-state detection system comprising a 1-kHz high-speed image processor (Intelligent Vision Sensor, C8201; Hamamatsu Photonics K.K.). In the conditioning procedure, a 1-kHz tone served as the CS while an air puff (0.02 MPa) served as the US. EMG signal analysis indicated that monkeys ($n = 5$) exhibited a conditioned response (CR) frequency of more than 60% during the 5-day acquisition session and an extinguished CR during the 2-day extinction session. High-speed image processing analysis also yielded similar results for CRs in both the acquisition and extinction sessions. Hence, we concluded that both analytical methods

are effective in evaluating monkey eyeblink conditioning. This multi-measuring system, incorporating different measuring principles, has enabled us to elucidate the relationship between the actual state of eyelid closure and the OO-EMG activities during the experiment. An interesting finding of this study was that the monkeys often elicited the obvious CRs even when their eyes were closed. Our quantitative analysis confirmed that the probability of CR incidence is not greatly influenced by whether the monkeys closed their eyelids just before CS onset. This novel multi-measuring system for eyeblink CRs in monkeys will serve as a useful tool for elucidating the neural mechanism underlying implicit/unconscious learning in non-human primates.

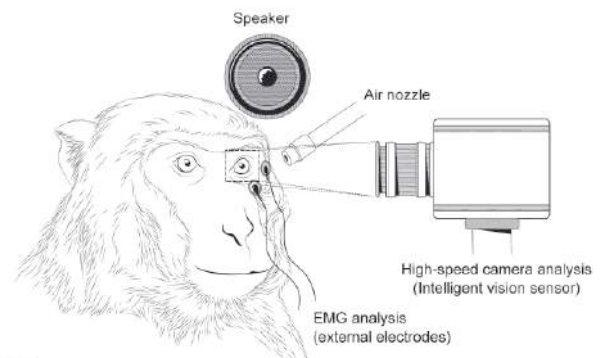


Fig.1. Schematic diagram of the system for evaluating eyeblink conditioning in monkeys.

The eyeblink of a monkey was measured and evaluated by an electromyogram (EMG) method and a 1kHz high-speed image processing (Intelligent Vision Sensor, C8201; Hamamatsu Photonics K.K.), simultaneously. Within the conditioning procedure, a 1-kHz tone by a speaker close to the left ear was used as the conditioned stimulus (CS). On the other hand, the unconditioned stimulus (US) was an air-puff jetted from the air nozzle, to the left cornea. EMG was picked up from the left temple, and the movement of the left eyelid (ipsilateral to the air-puff stimulation) was measured by the Intelligent Vision Sensor.

Publications

[Original papers]

2012

1. [Kishimoto Y](#), [Oku I](#), [Nishigawa A](#), [Nishimoto A](#) and [Kirino Y](#) (2012) Impaired long-trace eyeblink conditioning in a Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 506:155-159.
- 2) [Kishimoto Y](#), [Higashihara E](#), [Fukuta A](#), [Nagao A](#) and [Kirino Y](#). Early impairment in a water-finding test in a longitudinal study of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res.* 10.1016/j.brainres.2012.10.066.
- 3) [Hiasa M*](#), [Isoda Y*](#), [Kishimoto Y*](#), [Saitoh K](#), [Kimura Y](#), [Kanai M](#), [Shibasaki M](#), [Hatakeyama D](#), [Kirino Y](#) and [Kuzuhara T](#). Inhibition of monoamine oxidase A and stimulation of



behavioural activities in mice by the inactive prodrug form of the anti-influenza agent oseltamivir. *Br. J. Pharmacol.* (*equal contribution).

- 4) Kishimoto Y and Kirino Y. Presenilin 2 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.*
10.1016/j.neurolet.2013.01.025.

2011

1. Miyata M*, Kishimoto Y*, Tanaka M, Hashimoto K, Hirashima N, Murata Y, Kano M and Takagishi Y. "A role for myosin Va in cerebellar plasticity and motor learning: a possible mechanism underlying neurological disorder in myosin Va disease. *J. Neurosci.*, (in press, *equal contribution).

2010

1. Kishimoto, Y. (2010) "Experimental verification of classical conditioning models by inducible on/off control of gene expression" *Seibutubutsuri* 50, 195-198 (Japanese).

2009

1. Endo S, Shutoh F, Dinh T-L, Okamoto T, Ikeda T, Suzuki M, Kawahara S, Yanagihara D, Sato Y, Yamada K, Sakamoto T, Kirino Y, Hartell NA, Yamaguchi K, Itohara S, Nairn A, Greengard P, Nagao S and Ito M. (2009) "Dual involvement of G-substrate in motor learning revealed by gene deletion," *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 106(9): 3525 -3530

2008

1. Aonuma H, Kitamura Y, Niwa K, Ogawa H and Oka K. (2008). Nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling in the local circuit of the cricket abdominal nervous system. *Neuroscience* 157, 749-761.
2. Yabumoto T, Takanashi F, Kirino Y and Watanabe S. (2008) "Nitric oxide is involved in appetitive but not aversive olfactory learning in the land slug *Limax valentianus*," *Learn. Mem.*, 15, 229-232.

[Review articles]

1. Watanabe, S., Kirino, Y., Gelperin, A. (2008) "Neural and molecular mechanisms of microcognition in *Limax*," *Learn Mem.*, 15(9): 633-642 .

[Books]

1. Ito, E., Oka, K., Kanazawa, A., Kitamura, Y., Kobayashi, K., Kobayashi, S., Sadamoto, H., Matsuo, R., Matsumoto, M., and Mita, K. (2009), Handbook of fundamental biological experiments using familiar animals, vol. 2, Sankyo Publishing (Japanese).



Laboratory for Neural Circuit Systems

Staff

Takashi Tominaga, Ph.D.

Associate Professor since 2005

D.Sc. in University of Tsukuba, 1994

Yutaka Naitoh, Ph. D.

Guest Visiting Professor since 2006

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

Laboratory of Neural Circuit Systems

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; Pfluger's 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

* 2008-2012

[Original papers]

*Corresponding author

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.

2009

1. *Tominaga, Y., Ichikawa, M., Tominaga, T. (2009) Membrane potential response profiles of CA1 pyramidal cells probed with voltage-sensitive dye optical imaging in rat hippocampal slices reveal the impact of GABA_A-mediated feed-forward inhibition in signal propagation *Neurosci Res* 64: 152-161

2008

1. Koganezawa, N., Taguchi, A., Tominaga, T., Ohara, S., Tsutsui, K., Witter, M.P., and Iijima, T. (2008). Significance of the deep layers of entorhinal cortex for transfer of both perirhinal and amygdala inputs to the hippocampus. *Neurosci Res* 61, 172-181.

[Review articles]

1. Allen, R.D., Tominaga, T. and Naitoh, Y. (2008) The Contractile Vacuole Complex and Cell Volume Control in Protozoa In: *Osmotic and Ionic Regulation: Cells and Animals*. pp. 69-105 CRC Press, David H. Evans ed.

[Books]



Laboratory of Pharmacological Education

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

Research

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.

Publications

* 2008-2012

[Original papers]

2008

Tokumaru H, Shimizu-Okabe C, 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]



Laboratory of Pharmacopedia 3

Staff

Shoji Ueki, Ph. D.
Assistant Professor since October 1, 2006
(Formerly, Post doctoral researcher at the graduate school of science, Osaka University)
Doctor of human and environmental studies, Kyoto University, 2002

Research

The Study of the structure and the dynamics of proteins by means of site-directed spin-labeling ESR (by Ueki)

The spin label reagent attached to cysteine residue tells us its environment and the structural information of the protein through the ESR spectrum. In other words, the spin label acts as a reporter. In the case of two spin labels introduced into a protein, we can get the distance between two labels by the spectrum. The merit of this method is that we can monitor only the spin label whatever the sample condition is. So we can measure the membrane protein in lipid for example, that is difficult to measure by other spectroscopic method.

Now we study the structure and the function of a protein called troponin on muscle thin filament, which controls the calcium induced muscle contraction. Cardiac troponin is a important protein in connection with heart failure. We especially investigate the relationship between the structure and the phosphorylation of cardiac troponin. The phosphorylation of cardiac troponin is a key mechanism of beta-adrenergic regulation in heart function. Recently, we focus on the study of the PKA phosphorylation of N-terminal domain of troponin I, and the consequential change of the interaction and the structure in troponin complex.

The Study of the intra- and interprotein interactions by surface plasmon resonance (by Ueki)

To study the intra- and interprotein interactions reveals the mechanism of the protein functions and the signal transductions between proteins. We measure the interactions by means of surface plasmon resonance (well known as the device name "biacore"). Recently we study the intramolecular interactions in cardiac troponin which regulates the heart function.

Publications

* 2008-2012

[Original papers]

2012

1. Abe, J., Ueki, S., Arata, T., Nakazawa, S., Yamauchi, S. and Ohba, Y. (2012).
Improved sensitivity by isotropic substitution in distance measurements based on double quantum coherence EPR. *Appl. Magn. Reson.* 42, 473-85.

2010

1. 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, 10671-7.

2009

1. Sugata, K., Song, L., Nakamura, M., Ueki, S., Fajer, PG. and Arata, T. (2009).
Nucleotide-induced flexibility change in neck linkers of dimeric kinesin as detected by distance measurements using spin-labeling EPR. *J. Mol. Biol.* 386, 626-36.

2008

1. Sato, Y., Hayashi, H., Okazaki, M., Aso, M., Karasawa, S., Ueki, S., Suemune, H. and Koga, N. (2008).
Water-proton relaxivities of DNA oligomers carrying TEMPO radicals., *Magn. Reson. Chem.* 46, 1055-1058.

[Review articles]

1. Ueki, S. (2012). The study of the protein molecules., *Kagayaku* No. 148, 55-56.
2. Ueki, S. (2010). Modern spin labeling in protein science., *Seibutsu Butsuri*, 50(5), 212-213. (Japanese).



Laboratory of 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 Atobe, Ph. D., Pharmacist

Assistant Professor since 2007

Ph.D. The University of Tokushima, 2007

Research

1. Integrated study on pharmacokinetics and pharmacodynamics for efficient drug discovery and on the optimum drug therapy
2. Basic and clinical analysis of drug-metabolizing enzyme and transporters influencing pharmacokinetics and pharmacodynamics
3. Basic research on the toxicity mechanism of drugs, xenobiotics and their active metabolites
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

* 2008-2012

[Original papers]

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',4,4',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. 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 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. 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.

Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

Fukuoka Acta Medica 102: 167-174.

6. Sakakibara, N., Komatsu, M., and Maruyama, T. (2011). One-pot synthesis of 2-nitroxyalkoxylated 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.

2009

1. Kato, Y., Haraguchi, K., Kubota, M., Seto, Y., Ikushiro, S., Sakaki, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2009). 4-Hydroxy-2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice occurs through increase in accumulation of thyroxine in the liver. *Drug Metab Dispos* 37, 2095-2102.
2. Kato, Y., Okada, S., Atobe, K., Endo, T., Matsubara, F., Oguma, T., and Haraguchi, K. (2009). Simultaneous determination by APCI-LC/MS/MS of hydroxylated and methoxylated polybrominated diphenyl ethers found in marine biota. *Anal Chem* 81, 5942-5948.
3. Haraguchi, K., Hisamichi, Y., Kotaki, Y., Kato Y., and Endo, T. (2009). Halogenated bipyrroles and methoxylated tetrabromodiphenyl ethers in tiger shark (*Galeocerdo cuvier*) from the southern coast of Japan. *Environ Sci Technol* 43, 2288-2294.
4. Haraguchi, K., Koizumi, A., Inoue, K., Harada, K.H., Hitomi, T., Minata, M., Tanabe, M., Kato, Y., Nishimura, E., Yamamoto, Y., Watanabe, T., Takenaka, K., Uehara, S., Yang, H.-R.,

Kim, M.-Y., Moon, C.-S., Kim, H.-S., Wang, P., Liu, A., and Hung, N.N. (2009). Levels and regional trends of persistent organochlorines and polybrominated diphenyl ethers in Asian breast milk demonstrate POPs signatures unique to individual countries. *Environ Int* 35, 1072-1079.

5. Okura, T., Ozawa, T., Ibe, M., Taki, Y., Kimura, M., Kagawa, Y., Kato, Y., and Yamada, S. (2009). Effects of repeated morphine treatment on the antinociceptive effects, intestinal absorption, and efflux from intestinal epithelial cells of morphine. *Biol Pharm Bull* 32, 1571-1575.
6. Endo, T., Hisamichi, Y., Kimura, O., Kotaki, Y., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., and Haraguchi, K. (2009). Contamination levels of mercury in the muscle of female and male spiny dogfishes (*Squalus acanthias*) caught off the coast of Japan. *Chemosphere* 77, 1333-1337.
7. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2009). Metabolism of 2,2',5,5'-tetrachlorobiphenyl (CB52) by rabbit liver microsomes. *Fukuoka Acta Medica* 100, 200-209.

2008

1. Kato, Y., Ikushiro, S., Emi, Y., Tamaki, S., Suzuki, H., Sakaki, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2008). Hepatic UDP-glucuronosyltransferases responsible for glucuronidation of thyroxine in humans. *Drug Metab Dispos* 36, 51-55.
2. Kageyama, A., Fujino, T., Taki, Y., Kato, Y., Nozawa, Y., Ito, Y., and Yamada, S. (2008). Alteration of muscarinic and purinergic receptors in urinary bladder of rats with cyclophosphamide-induced interstitial cystitis. *Neuroscience Letters* 436, 81-84.
3. Endo, T., Hisamichi, Y., Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., and Koga, N. (2008). Hg, Zn and Cu levels in the muscle and liver of tiger sharks (*Galeocerdo cuvier*) from the coast of Ishigaki Island, Japan: Relationship between metal concentrations and body length. *Mar Pollut Bull* 56, 1774-1780.
4. Haraguchi, K., Kato, Y., Atobe, K., Okada, S., Endo, T., Matsubara, F., and Oguma, T. (2008). Negative APCI-LC/MS/MS method for determination of natural persistent halogenated products in marine biota. *Anal Chem* 80, 9748-9755.
5. Nakatsubo, T., Kitamura, Y., Sakakibara, N., Mizutani, M., Hattori, T., Sakurai, N., Shibara, D., Suzuki, S. and Umezawa, T. (2008). At5g54160 gene encodes *Arabidopsis thaliana* 5-hydroxyconiferaldehyde *O*-methyltransferase. *J. Wood. Sci.*, 54, 312-317.

[Books]

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Matsuoka, M., Endo, T., and Koga, N. (2008). The distribution of metabolites of 2,2',3,4,4',5',6-heptachlorobiphenyl (CB183) in rats and guinea pigs. In: *Persistent Organic Pollutants (POPs) Research in Asia*. Morita, M., (ed), pp.236-241, The DIOXIN 2007 International symposium organizing committee.
2. Koga, N., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., and Endo, T. (2008). The formation of a catechol metabolite of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. In: *Persistent Organic Pollutants (POPs) Research in Asia*. Morita, M., (ed), pp.292-297, The DIOXIN 2007 International symposium organizing committee.

[Others]

1. 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.
- 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.
 - Kato, Y. (2010). Integrated study on pharmacokinetics, pharmacodynamics and the toxicity mechanism of xenobiotics. *J Pharm Sci Technol* 70, 303-308.
 - 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.
 - Ohta, C., Matsuoka, M., Ohta, H., Kato, Y., and Koga, N. (2009). *In vitro* metabolism of dioemetin and Hesperetin by rat liver microsomes. *Bulletin of Nakamura Gakuen Univ and Nakamura Gakuen Univ Junior Coll* 41, 247-254.
- 4-OH-2,2',3,4',5,5',6-heptachlorobiphenyl in mice. *Organohalogen Compds* 70, 1601-1604.
- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Matsuoka, M., and Koga, N. (2008). Metabolism of 2,2',3,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB146) by liver microsomes from rats, hamsters and guinea pigs. *Organohalogen Compds* 70, 1185-1188.

[Proceedings]

2012

- 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.
- 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

- 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.
- 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.
- 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

- 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.

2009

- Kato, Y., Haraguchi, K., Kubota, M., Ikushiro, S., Sakaki, T., Koga, N., Yamada S., and Degawa, M. (2009). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by TCDD-like PCB, 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl in mice. *Organohalogen Compds* 71, 119-122.
- Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2009). Metabolism of 2,2',3,4',5',6-hexachlorobiphenyl (CB149) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. *Organohalogen Compds* 71, 308-311.

2008

- Kato, Y., Haraguchi, K., Kubota, M., Ikushiro, S., Sakaki, T., Koga, N., Yamada, S., and Degawa, M. (2008). A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by



Staff

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

Associate Professor: Masatomo Watanabe (LMCN)

Assistant Professor: Yoshihisa Sei, Ph. D (Apr. 2004 - Dec. 2009)

Educational History:

Graduated from Tokyo Polytechnic University in Mar. 1992

Ph. D (Tokushima Bunri University)

Assistant Professor: Kazuaki Ohara, D. Eng. (Apr. 2010)

Educational History:

Graduated from Graduate School of Tokyo University in Mar. 1992

Research

Observation of the giant molecules by means of mass spectrometry:

Mass Spectrometry (MS) has been developed and adopted to wide variety of analytical chemistry in recent years.

Although MS was basically developed for high molecular weight substances in the field of biochemistry, the measurement of huge molecules over 10k Da is still very difficult. This is caused by 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

* 2008-2012

[Original papers]

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.
2. Ohara, K.; Yamaguchi, K. (2012). Cold-Spray Ionization Mass Spectrometric Detection of a Coordination Oligomer. *Anal. Sci.*, 28, 635-637.

2011

1. 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.

2010

1. 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.

2009

1. Honjo, T.; Tsumura, T.; Sano, S.; Nagao, Y.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2009). A Chiral Bifunctional Sulfonamide as an organocatalyst: Alcoholysis of s-Symmetric Cyclic Dicarboxylic Anhydrides. *Synlett* 20, 3279-3282.
2. Schmitt, F.; Auzias, M.; Stepnicka, P.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B.; Juillerat, Jeanneret, L. (2009). Sawhorse-type diruthenium tetracarbonyl complexes containing porphyrin-derived ligands as highly selective photosensitizers for female reproductive cancer cells. *J. Biol. Inorg. Chem.* 14, 693-701.
3. Miyamoto, K.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ochiai, M. (2009). Iodomesitylene-Catalyzed Oxidative Cleavage of Carbon-Carbon Double and Triple Bonds Using m-Chloroperbenzoic Acid as a Terminal Oxidant. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 1382-1383.

2008

1. Mandal, B. K.; Suzuki, K. T.; Anzai, K.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. (2008). A SEC-HPLC-ICP MS Hyphenated Technique for Identification of Sulfur-Containing Arenic Metabolites in Biological Samples. *J Chromatogr B* 874, 64-76.
2. Mattson, J.; Govindaswamy, P.; Furrer, J.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suss-Fink, G.; Therrien, B. (2008). Encapsulation of Aromatic Molecules in Hexanuclear Arene Ruthenium Cages: A Strategy to Build Up Organometallic Carceplex Prisms with a Dangling Arm Standing Out. *Organometallics* 27, 4346-4356.
3. Akhtarul A.; Tsuda, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2008). Translation of Helical Chirality from Polymer into monomer: Supramolecular Polymerization of a Chirality-Memory Molecule with an Asymmetric Pd(II) Complex. *Tetrahedron* 64, 8264-8270.
4. Hayashi, K.; Ogawa, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2008). Intramolecular Nonbonded S...N Interaction in Rabeprazole. *Chem Pharm Bull* 56(6), 802-806.
5. Saito, K.; Sei, Y.; Miki, S.; Yamaguchi, K. (2008). Detection of Microcystin-Metal Complexes by Using Cryospray Ionization-Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry. *Toxicon* 51, 1496-1498.
6. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Sengoku, T.; Yoda, H. (2008). Mechanic Investigation of Energy Transfer in Perylene-Cored Anthracene Dendrimers. *New J Chem* 32, 547-553.

2007

1. Yu, S.; Jiao, Q.; Li, S.; Huang, H.; Li, Y.; Pan, Y.; Sei, Y.;

- Yamaguchi, K. (2007). Self-Assembly of Tripyrazolate-Linked Macrotricyclic $M_{12}L_4$ Cages with Dimetallic Clips. *Org Lett* 9(7), 1379-1382.
2. Kobayashi, K.; Kitagawa, R.; Yamada, Y.; Yamanaka, M.; Suematsu, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2007). Orientational Isomerism Controlled by the Difference in Electronic Environments of a Self-Assembling Hetero dimeric Capsule. *J Org Chem* 72(9), 3242-3246.
 3. Kuzuhara, T.; Tanabe, A.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suganuma, M.; Fujiki, H. (2007). Synergistic Effects of Multiple Treatments, and Both DNA and RNA Direct Bindings on, Green Tea Catechins. *Molecular Carcinogenesis* 46, 640-645.
 4. Honjo, T.; Nakano, M.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2007). Nonenzymatic Enantio selective Monoacetylation of Prochiral 2-Protectedamino-2-alkyl-1,3-propanediols Utilizing a Chiral Sulfonamide-Zn Complex Catalyst *Org Lett* 9(3), 509-512.

2006

1. Otuki, J.; Okabe, J.; Eitaki, S.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Supramolecular Fibers and Microbelts from a Phthalhydrazide Derivative of Crown Ether with Alkyl Chains *Chem Lett* 35(11), 1256-1257.
2. Tsuge, A.; Matsubara, M.; Moriguchi, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Self-assembled coordination cage derived from small-size pyridinophane. *Tetrahedron Lett* 47, 6607-6609.
3. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Miyake, K.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Evaluation of energy transfer in perylene-cored anthracene Dendrimers. *Chem Comm* 3084-3086.
4. Kuzuhara, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Suganuma, M.; Fujiki, H. (2006). DNA and RNA as New Binding Targets of Green Tea Catechins. *J Bio Chem* 281(25), 17446-17456.
5. Kato, N.; Mita, T.; Kanai, M.; Therrien, B.; Kawano, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Sei, Y.; Sato, A.; Furusho, S.; Shibasaki, M. (2006) Assembly State of Catalytic Modules as Chiral Switches in Asymmetric Strecker Amino Acid Synthesis. *J Am Chem Soc* 128(21), 6678- 6669.
6. Takahashi, M.; Morimoto, H.; Suzuki, Y.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Construction of divergent anthracene arrays within dendritic frameworks. *Tetrahedron* 62, 3065-3074.
7. Kim, J.; Ryu, D.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ahn, K. (2006). Tripodal-Oxazoline-Based Homochiral Coordination Cages with Internal Binding Sites. *Chem Commum* 1136-1138.
8. Yamanaka, M.; Yamada, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Selective Formation of Self-Assembling Homo or Hetero Cavitando Cage via Metal Coordination Based on Thermodynamic or Kinetic Control. *J Am Chem Soc* 128, 1531-1539.



SENKA Endowed Laboratory of Practical Drug Discovery and Development

Staff

Professor: Kentaro Yamaguchi, Ph. D (LAC)

Research Associate: Masahiko Kanagawa (Apr.2006)

Educational History:

Graduated from Tsukuba University in Mar. 1982

Latest Work Record:

Research Associate in Tsukuba University

Research

History

Joint research with Senka Pharmacy Co., Ltd was started for development of new drug in April, 2004. Structure determination of some micro bioactive substances, which Senka had continued searching for many years came to the final stage in those days. The laboratory of analytical chemistry, which was engaged in the precise structure determination of the bio-micro active materials taken out from natural product, accomplished this study made full use of a analytical instrumentation installed in this faculty. Furthermore, the synthesis of this compound was completed by a team of the laboratory, and biological activity of this lead compound was finally confirmed. The study was forward in the project by Yamaguchi, Danjyo and Sei in the laboratory of analytical chemistry. Later, Kanagawa and Yoshida were joined from Senka Pharmacy as the new members for the project, and finally established the new laboratory in the pharmaceutical science at Kagawa Campus, which superior facilities and researchers for new drug discovery.

Purpose

Although remarkable development of the drug discovery has been made, an all around anti cancer drug with a few side effects is not yet obtained. In this project, we perform the research to find curatives which are effective for treatment and the prevention ill such as cancer therapeutic drugs based on organic chemistry.

Project

- ① Search of bioactive substances came from natural products and synthesis of candidate compounds.
- ② Development of high throughput screening.
- ③ Development of new analytical methods and mechanistic study of the candidate compounds.

To achieve this, we establish a new assay system for the candidate compounds and accomplish high throughput screening. Furthermore, we make full use of the latest analytical instrumentation in this faculty to promote swift and accurate

structure determination. We also expect carrying out systematic structure investigation of highly active candidate compounds in detail.

Publications

* 2008-2012

[Original papers]

2009

1. Yoshida, M.; Yamaguchi, K. (2009). Total Synthesis of the Marine Bromotyrosine Alkaloid Moloka'iakitamide. *Chem Pharm Bull* 57(10), 1147-1149.

2008

1. Yoshida M.; Yamaguchi, K. (2008). Total Synthesis of Dispyrin, Purpurealidin E, and Aplysamine -1. *Chem Pharm Bull* 56(9), 1362-1363.



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

Chieko KATO

Laboratory assistant since April 1, 2006

Research

There is no doubt that the future direction of the life science is “the development of therapeutic method of human diseases based on the understanding of pathophysiology at molecular level”. Our final goal is 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, immunohistochemistry 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.

1. Cellular-scale gene expression analyses by laser capture microdissection for the histopathological specimens of the brain fixed with paraformaldehyde and immunostained.

Laser capture microdissection (LCM) is a technique to isolate target cells or lesion areas from histopathological sections under a microscope. It has been mainly used for the analyses of massive tumor cells in cancer research. Subsequent development of the LCM system together with the improvement in molecular biological techniques make it applicable to various research fields to analyze gene expression of a few cells. However, it's not yet popular to apply LCM to formalin-fixed pathological specimens due to

the difficulty to isolate highly cross-linked mRNAs by aldehyde. We improved a RNA extraction method and enabled quantitative gene expression analysis by LCM from as few as 5 neuronal cells in aldehyde-fixed and immunostained pathological specimen. As representative examples of the analyses by this improved analytical method, we report here the results on the region-specific gene expression analysis in the hippocampus of an Alzheimer's disease triple-transgenic (3xTg) mouse model, which showed early dendritic lesion in the hippocampal CA1 region as compared with control mice. We also report the quantitative evaluation of expression levels of Stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) and its isoform (SCD2), which are enzymes to catalyze biosynthesis of monounsaturated fatty acids from saturated fatty acids, in neurons or glia of mouse brain. The present method of cellular-scale gene expression analysis of aldehyde-fixed histopathological sections by LCM system will enable us not only to obtain histopathological and molecular biological findings from the same sections but also to re-analyze so far stocked numerous formalin-fixed human pathological specimens.

2. Expression changes of stearoyl-CoA desaturase in glial and neuronal responses to demyelination and neurodegenerative change.

Stearoyl-CoA desaturase (SCD) is an enzyme to catalyze biosynthesis of monounsaturated fatty acid such as oleic acid and palmitic acid from saturated fatty acid such as stearic acid and palmitoleic acid, respectively. Previous study revealed that SCD1 and SCD2 among four isoforms (SCD1 - 4) were detected in the mouse brain by RT-PCR using specific primers for each isoform. SCD is suggested to be involved in glial responses of oligodendroglia and astrocytes, but not of microglia, to various brain injuries. For example, immunohistochemical study using a specific antibody for SCD1 and SCD2 revealed that SCD-immunoreactivity (IR) is increased in oligodendroglia during cuprizone-induced demyelination and remyelination, suggesting its involvement in myelin regeneration through the synthesis of necessary oleic acid. SCD-IR is also increased in astrocytes of Mongolian gerbil brain at a recovery phase from transient ischemia by clipping of hemilateral common carotid artery. It has been reported that oleic acid synthesized by astrocytes works as a kind of neurotrophic factor in the recovery processes from neuronal injury and also promotes axonal growth and dendritic differentiation. Double immunofluorescence method using anti-SCD antibody and neuronal marker antibodies such as

anti-Uch-L1 detected SCD-IR in neurons. The SCD-IR in neurons is distributed in the cell body and along the dendritic trees. Further, markedly increased SCD-IR in neuronal cell bodies and dendritic trees was observed in a central part of stratum radiatum of hippocampal CA1 region of a triple-transgenic mouse model of Alzheimer disease as compared with control mice at around postnatal day 200 when early dendritic lesion can be identified. Such a change in SCD-IR was associated with the changes in MAP-2-IR pattern and some synaptic marker proteins. These data suggest the involvement of SCD in dendritic responses to neurodegenerative changes as well as dendritic differentiation.

[Review articles]

2008

1. Iwashita S and Song S-Y. RasGAPs: A master regulator of extracellular stimuli for homeostasis of cellular functions. *Molecular BioSystems* 4: 213-222 (2008)

Publications

[Original papers]

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).
4. 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. *Experimental Cell Research*, Epub 2010 Oct 19.

2009

1. Iwashita S., Nakashima K., Sasaki M., Osada N. and Song S.-Y. Multiple duplication of the *bucenaur* gene family, which recruits the APE-like domain of retrotransposon: identification of a novel homolog and distinct cellular expression. *Gene* 435 88-95 (2009).
2. Yokota A., Takeuchi H., Maeda N., Ohoka Y., Kato C., Song S.-Y. and Iwata M. GM-CSF and IL-4 synergistically trigger dendritic cells to acquire retinoic acid-producing capacity. *International Immunol* 21:361-77 (2009).

徳島文理大学 香川薬学部

教育・研究年報

第7号

2013年 3月 1日 発行

発行：徳島文理大学 香川薬学部

〒769-2193 香川県さぬき市志度1314-1

電話 (087) 894-5111

FAX (087) 894-0181

<http://kp.bunri-u.ac.jp/>