

教育・研究年報

Annual Report

第 6 号

2011 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 6 号

2011 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 6 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6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6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 6 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
放射化学講座	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予定

組 織

(2011年12月31日現在)

徳島文理大学・香川薬学部

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

徳島文理大学大学院

香川薬学研究科 創薬科学専攻

設置

医療薬学講座	(2004年4月)
生薬・天然物化学講座	(2004年4月)
解析化学講座	(2004年4月)
有機物理化学講座	(2004年4月)
薬事科学講座	(2004年4月)
医薬化学講座	(2004年4月)
生体防御学講座	(2005年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)
-----------	------------

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24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24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

「2015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・薬学科の定員（90名：平成23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

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名を地域貢献特待生として選考する。

(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

している。合格者に対しては、よりスムーズに大学教育に順応してもらうため、AO入試導入時から、いわゆる「入学前教育」を実施している。今年度は各人に化学・生物・数学の高校教科書と問題集を送り、毎月レポートの提出を求めている

。科目別に担当する教員を決め、提出物には指導上のコメントを付して返却している。

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

2) 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35）

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35）

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。）

23年度の実験者の選択割合をみると、化学と英語43%、生物14%（22年度入試では、生物と英語35%、化学30%、21年度は、化学50%、英語37.5%、生物12.5%、20年度は、化学50%、英語32%、生物18%）であった。

合格者で入学手続きした者も、前述の「入学前教育」の対象としている。

4) 一般入試・Ⅰ期 A 日程、B 日程（募集人員は薬学科 20）

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。

23 年度入試の A 日程における選択比率は数学 60%、英語 40%（22 年度入試では英語 26%、数学 74%、22 年度入試では英語 26%、数学 74%）であった。B 日程の選択比率は化学 60%、生物 40%（22 年度は化学 57%、生物 43%、21 年度は化学 75%、生物 25%）であった。

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。23 年度入試の A 日程における選択比率は数学 70%、英語 30%（22 年度入試では数学 70%、英語 30%、21 年度は数学 86%、英語 14%）、B 日程の選択比率は化学 100%（22 年度は化学 25%、生物 75%、21 年度は化学 67%、生物 33%）であった。

6) センター試験利用入試（募集人員は、薬学科がⅠ期 10、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。

23 年度入学者の合格判定に用いられた高得点 2 科目の分布は、国語 35%、生物 18%、数学 17%、英語 18%、物理 5%、化学 8%（22 年度入学者では国語 45%、生物 32%、英語 5%、数学 16%、物理 2%）だった。

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。

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。

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 23 度 授業科目一覧

薬学科・薬科学科

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
文理学	2 必修	1年 前期	丸山 徳見	「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。
薬科学	3 必修	1年 前期	小西史朗、東屋功、 山口健太郎、宋時栄、 伊藤悦朗、松尾亮太、 喜納克仁	薬科学を学ぶため基礎知識や考え方を講義、演習を通して学び、研究を開始するための基本的態度を修得する。
薬学概論	1.5 必修	1年 後期	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。
基礎有機科学 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。
基礎有機科学 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。
生物科学 1	1.5 必修	1年 後期	宮澤 宏	生体を構成する有機分子について学び、遺伝情報を担う DNA の複製・修復、遺伝情報発現機構を理解する。
物理化学 1	1.5 必修	1年 後期	伊藤悦朗 定本久世	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	1.5 必修	1年 後期	高橋知子 三井洋司	細胞の基本的な構造と機能、特に膜の構造と輸送、細胞骨格、細胞内区分と輸送及び染色体と細胞分裂を学ぶ。
分子化学 1	1.5 必修	1年 後期	瀬高 渉	基本的な分析法である重量分析、容量分析、分光分析について学び、基本的な薬品分析法について概要を理解する。
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 選択	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。
有機化学 1	1.5	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、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	伊藤康一	解剖学、生理学、生化学を基礎に病態生理学、薬理学、薬学治療学を学ぶ上に必要な人体の神経系(自律神経、中枢神経、体性神経)、循環器系、骨格・筋肉系の正常構造・機能を理解する。
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。
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, 薬事科学, 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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
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	植木正二、谷口仁	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。
薬理学 A	1.5 必修	2年 後期	得丸博史	治療薬の作用機序に関する基本的知識を習得し、薬理学が医薬品の選択、適正使用の基礎となることを学ぶ。
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、合成、薬理作用などを学ぶ。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
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、榊原紀和	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。
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、榊原紀和、 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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
衛生化学 3	1.5 選択	3年 前期	大岡嘉治 松尾亮太	衛生薬学のうち、水、空気環境汚染の評価方法、および地球規模の環境問題の現状について学ぶ。
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	嶋本典夫、得丸博史	治療薬の作用機序に関する基本的知識を習得し、薬理学が医薬品の選択、適正使用の基礎となることを学ぶ。
病態生理学 1	1.5 必修	3年 前期	小西 史朗、富永 貴志 宋 時栄	心臓血管・呼吸器・消化器系疾患や内分泌・代謝疾患の発症機構および治療法を学習する。
放射線科学	1.5 薬必修 薬科選 択	3年 前期	植木正二、谷口仁	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。
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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬学実習 2 (C)	2 必修	3年 前期	伊藤康一・嶋本典夫・ 得丸博史・渡邊正知・ 清水千草・鴻海俊太郎	薬物の作用機序をより深く理解するために、関連する薬理学的評価方法を身につける。
薬学実習 3 (A)	2 必修	3年 後期	小西 史朗、宋 時栄、 冨永 貴志、栗生 俊彦、 益岡 尚由、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、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。
薬剤学 2	1.5 必修	3年 後期	加藤 善久	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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
薬理学C	1.5 必修	3年 後期	嶋本典夫	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 薬必修 薬科選 択	3年 後期	小西 史朗、富永 貴志	精神神経疾患および感覚器・腎泌尿器・呼吸器・骨・関節疾患や感染症の発症機構と治療法を学習する。
生物統計学	1 薬選択	3年 後期	伊藤 悦朗、小林 卓	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年 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。
薬理学D	1.5 選択	4年 前期	嶋本典夫・得丸博史	薬理学A~C(基礎)を復習しながら、使用頻度の高い薬物の薬理学を中心にさらに薬理学を深く学ぶ。
薬品代謝化学	1.5 選択	4年 前期	野地 裕美	化学物質の解毒反応や代謝活性化反応を理解すると共に、化学物質の毒性などに関する基本的知識を取得する。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
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、牧野 悠治	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。
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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
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	小西史朗	各種の疾病の原因、背景となっている生化学的変化を理解し、病気の発症機構や診断法の知識および考え方を修得する。
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 学習・記憶の 神経生物学	1 選択	4年 前期	伊藤悦朗, 桐野 豊, 小西史朗, 宋 時栄, 得丸博史, 富永貴志, 北村美一郎, 松尾亮太	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。
薬事関係法規2	1.5 薬科： 選択	4年 後期	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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
事前学習 (薬学科)	12.5 必修	4年 通年	香川薬学部全教員	病院・薬局実務実習に先立って、医療の担い手としての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・態度・技能を修得する。
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	嶋本典夫、安西英明、 中山幸子	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。
医療社会薬学 コミュニケーション学	1 選択	5年 前期	二宮 昌樹 他	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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
病院実習	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年後期 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 後期	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年後期 ～ 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 後期	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。
アドバンスト教育 予防医学	0.5 選択必修	5～6年	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。

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 代替医療学	0.5	5～6年	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	5～6年	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年後期 6年前期	二宮昌樹 飯原なおみ	診療科症例検討カンファレンスに参加し、病院実務実習に総合的に取り組む能力を習得する。
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	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年後期 ～ 6年前期	嶋本 典夫、牧野 悠治、 加藤 善久、栗田 拓朗	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 健康医療薬学アド 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 谷口仁 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	5年後期 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 先進薬学実習	1.5	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	6年 後期	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。

講義科目名	単位数	学年	担当教員	科目内容
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	嶋本 典夫	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数設置されており、安全面も確保されています。
- (5) 実習室の前室は自習スペースとなっており、16人分の机といすが用意され、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名の博士前期課程修了者を予定している。

香川薬学研究科薬科学専攻修士課程

授業科目及び単位数

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
天然医薬資源科学	教授	関田節子	2
	准教授	代田修	
神経生理科学	教授	小西史郎	2
	准教授	富永貴志	
創剤科学	教授	牧野悠治	2
	講師	栗田拓郎	
免疫制御学	教授	岩田誠	2
	准教授	大岡嘉治	
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
	准教授	瀬高涉	
脳疾患解析学	教授	伊藤康一	2
	講師	渡邊正知	
有機立体化学	教授	東屋功	2
	准教授	富永昌英	
薬物動態応用学	教授	加藤善久	2
予防衛生薬学	教授	田元浩一	2
	准教授	野地裕美	
分子細胞生理学	教授	三井洋司	2
	准教授	高橋知子	
創薬薬理学	教授	嶋本典夫	2
	准教授	得丸博史	
ウイルス制御学	教授	丸山徳見	2
	准教授	大島隆幸	
遺伝子生物物理学	教授	宮澤宏	2
	講師	喜納克仁	

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
神経生物物理学	教授	桐野豊	2
	講師	北村美一郎	
薬学英语	准教授	藤島利江	1
	講師	松尾亮太	
薬科学演習 I		配属講座 担当教員	4
薬科学専門研究 I		配属講座 担当教員	12

香川薬学研究科創薬科学専攻博士前期課程

授業科目及び単位数

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
創薬薬理学特論	教授	嶋本典夫	2
	准教授	得丸博史	
薬物治療学特論	教授	伊藤康一	2
	准教授	渡邊正知	
生理化学特論	教授	三井洋司	2
	准教授	高橋知子	
分子生物学特論	教授	宮澤宏	2
	講師	喜納克仁	
製剤学特論	教授	牧野悠治	2
	講師	栗田拓郎	
機能生物特論	教授	伊藤悦朗	2
	講師	松尾亮太	
有機物理化学特論	教授	東屋功	2
	講師	富永昌英	
医薬化学特論	教授	原山尚	2
	准教授	藤島利江	
生薬・天然物化学特論	教授	関田節子	2
	准教授	代田修	

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
構造解析学特論	教授 准教授	山口健太郎 瀬高 涉	2
医療薬学特論	教授 准教授	二宮昌樹 飯原なおみ	2
薬事科学特論	教授 准教授	丸山徳見 大島隆幸	2
生体防御学特論	教授 准教授	岩田誠 大岡嘉治	2
衛生薬学特論	教授 准教授	田元浩一 野地裕美	2
生物物理学特論	教授 講師	桐野豊 北村美一郎	2
病態生理学特論	教授 准教授	小西史郎 富永貴志	2
放射化学特論	教授	谷口仁	2
薬物動態学特論	教授 准教授	尾熊隆嘉 加藤善久	2
神経科学特論	教授	宋時栄	2
薬学英语	准教授 講師	藤島利江 松尾亮太	1
創薬科学演習 I		配属講座 担当教員	4
創薬科学特別実験 I		配属講座 担当教員	12

香川薬学研究科創薬科学専攻博士後期課程

授業科目及び単位数

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
創薬薬理学特論	教授	嶋本典夫	2
	准教授	得丸博史	
薬物治療学特論	教授	伊藤康一	2
	准教授	渡邊正知	
生理化学特論	教授	三井洋司	2
	准教授	高橋知子	
分子生物学特論	教授	宮澤宏	2
	講師	喜納克仁	
製剤学特論	教授	牧野悠治	2
	講師	栗田拓郎	
機能生物特論	教授	伊藤悦朗	2
	講師	松尾亮太	
有機物理化学特論	教授	東屋功	2
	講師	富永昌英	
医薬化学特論	教授	原山尚	2
	准教授	藤島利江	
生薬・天然物化学特論	教授	関田節子	2
	准教授	代田修	
構造解析学特論	教授	山口健太郎	2
	准教授	檀上博史	
医療薬学特論	教授	二宮昌樹	2
	准教授	飯原なおみ	
薬事科学特論	教授	丸山徳見	2
	准教授	大島隆幸	
生体防御学特論	教授	岩田誠	2
	准教授	大岡嘉治	
衛生薬学特論	教授	田元浩一	2
	准教授	野地裕美	
生物物理学特論	教授	桐野豊	2
	講師	北村美一郎	

授 業 科 目	担 当 教 員		単 位 数
	職 名	氏 名	
病態生理学特論	教授 准教授	小西史郎 富永貴志	2
放射化学特論	教授	谷口仁	2
薬物動態学特論	教授	加藤善久	2
神経科学特論	教授	宋時栄	2
創薬科学演習 II		配属講座 担当教員	2
創薬科学特別実験 II		配属講座 担当教員	8

主要諸元

主要機器リスト

中央機器室

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

生物系

一般名	装置名
インフラレッドイメージング	Odessey L1-COR
表面プラズモン共鳴装置	Biacore3000
質量分析装置 (MS)	AXIMA-QIT/Tof
質量分析装置 (MS)	AXIMA-CFR+
二次元マイクロクロマトグラフィ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

	薬用植物園
建面積	137
土地面積	2,222

	講義棟	図書館	薬品倉庫
建面積	3,022	2,091	52
延床面積	13,074	12,935	52

講義棟の延床面積に、模擬薬局の延床面積が含まれている (単位：m²)

図書館 (リサーチ アンド メディア ライブラリー)

蔵書数 (うち香川薬学部分)	購読雑誌数
317,164 冊 ¹⁾ (10,363) (視聴覚資料：818)	和雑誌： 343 洋雑誌： 138

1) 2011 年 3 月 31 日現在 登録数

職員数

(2011 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	10	6	22・2	1	64	1	65

客員教授	非常勤職員等
2	19

学生数

(2011 年 5 月 1 日現在)

	香川薬学部							大学院 香川薬学研究科								合計
								薬科学専攻		創薬科学専攻						
								修士課程		前期課程		後期課程				
年次	1年	2年	3年	4年	5年	6年	計	1年	2年	1年	2年	1年	2年	3年	計	
定員	110	110	110	130	130	130	770	8	8	12	12	4	4	4	52	822
現員	57	70	104	87	90	84	514	3	7	—	1	2	0	0	13	527
	4	4	9	5	—	—										

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)

外部資金獲得状況

(2011年12月31日現在)

●文部科学省, 日本学術振興会

科学研究費補助金

研究種目	件数	直接経費	間接経費
特定領域研究	1	¥4,800,000	
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(B)	1	¥4,300,000	¥1,290,000
基盤研究(C)	17	¥18,150,000	¥5,445,000
挑戦的萌芽研究	1	¥200,000	¥60,000
若手研究(B)	3	¥4,900,000	¥1,470,000
計	25	¥36,450,000	¥9,495,000

●厚生労働省

科学研究費補助金

件数	直接経費	間接経費
5	¥19,379,000	¥2,813,000

●その他

教育研究助成金

件数	直接経費	間接経費
11	¥39,569,546	¥7,852,454

奨学寄付金

3	¥3,800,000	¥500,000
---	------------	----------

	件数	直接経費	間接経費
計	44	¥99,198,546	¥20,660,454
総計		¥119,859,000	

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：臨床薬理学（二宮）

臨床薬理学（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：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 86 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、一部を他の講座に協力を依頼し、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が、今年度は平成 22 年 1 月に厚生労働省より出された「内服薬処方せんの記載方法の在り方に関する検討会報告書」および OSCE 課題への対応から、内服薬処方せんの用法用量記載を従来の「1 日量」から「1 回量」へ変更して行った。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も行った。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、個々の技能の習熟度、理解度については、学生によって差があり、実務実習まで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。2011 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、沖縄の病院 30 施設、薬局 69 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。2010 年度の

実習成果、病院・薬局の指導者からの意見、学生へのアンケートを参考に教員による訪問指導、ポートフォリオのフォーマットなどの修正を行った。また 2011 年度は、実習開始前の 4 月に社会人としてのマナーの研修を外部講師を招いて行った。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、2011 年 12 月 6 日～20 日にかけて、薬学科 5 年生 15 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: がん化学療法において問題となる抗がん剤の多剤耐性では、ATP 依存性のポンプである P-糖タンパク質 (MDR1) や multidrug resistance-associated proteins (MRPs) などの関与が知られている。一方、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。我々は、これまで薬剤耐性を有するヒト神経膠芽腫由来の T98G 細胞を用いた研究において、kaempferol など食品の一部の成分は MRPs の基質である calcein の細胞外排泄が阻害されることを報告した (第 126 回日本薬学会発表)。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)

1-3 今後の課題: クローニングタンパクを用いた寄与率の解析、他成分での評価、他のトランスポーターの検討

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。

3-3 外部資金導入実績: 平成 21 年度ファイザーヘルスリサーチ研究助成

3-4 共同研究: 香川大学医学部附属病院 芳地一教授、高松赤十字病院 安西英明薬剤部長、坂出市立病院 香川雅俊薬局長

4. 電子処方せんネットワークシステムの開発と実証 (飯原)

4-1 研究の達成目標、その意義と背景: 院外処方せんは現在紙ベースであるが、これを電子化し、病名、検査情報を付加して薬局に送信するとともに、薬局から病院に処方変更内容、後発医薬品名、副作用状況などの情報をフィードバックするシステムを開発した。地域でのチーム医療を促進して安全で有効な薬物療法の実施を目指している。平成 22 年度には香川大学医学部附属病院と香川県下の約 40 薬局との実証事業を実施してシステムの有用性と課題を明らかにした。文部科学省戦略的学術連携支援事業 (平成 20-22 年度) として開発した本システムの開発理念は、平成 23 年度からの総務省処方情報の電子化・医薬連携事業に継承されている。

4-2 共同研究: 徳島文理大学 香川薬学部 桐野豊教授、理工学部 原量宏教授

5. 副作用診断教育プログラムの開発 (飯原、横田)

5-1 研究の達成目標、その意義と背景: 地域のリスクマネージャとなる薬剤師を養成するために、患者面談の際の副作用想起力及び推論力を強化する e-ラーニングを平成 20~22 年度に文部科学省事業として構築し講座を開講した。受講者は全国各地にわたり開講を重ねる度に増加した。平成 23 年度からは大学の生涯学習事業として継続して取り組んでいる。

5-2 外部資金導入実績: 文部科学省 平成 20-22 年度 社会人の学び直しニーズ対応教育推進事業。

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. 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 (Accepted) 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.
3. 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, 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.
3. 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.
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. 山口佳津崎、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、山口佳津崎、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
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

2007

外部誌上発表

* 2007 年以降 2011 年まで

[原著論文]

2011



- 土居智明, 飯原なおみ, 河添仁, 福岡憲泰, 芳地一, 黒崎勇二, 森田修之 (2007). 「個々の患者の副作用予測のために開発された婦人科がん化学療法モニタリングシート」 YAKUGAKU ZASSHI, 127(6): 1027-1033.
- 日本医療マネジメント学会. 6月24-25日、京都
- 飯原なおみ (2011) 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会. 7月23-24日、東京

[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
- 飯原なおみ, 日高慎二, 嶋澤るみ子 (2007) 「医薬品医療機器総合機構」(岡野善一郎ら編集「NEW 医薬品情報」) 廣川書店, pp. 96-102
- Naomi Iihara (2011) Building a Complete Database on the Side Effects of Medications Through E-Prescriptions. 2nd Annual Mobile Health Asia Summit. 22-25 August, Singapore
- 飯原なおみ, 桐野豊 (2011) 医薬連携による副作用見守りシステムの構築. レギュラトリーサイエンス学会. 9月2-3日、東京
- 西尾貴之, 飯原なおみ, 松岡栄徳, 香川雅俊, 磯部芳江, 鈴木聖, 芳地一, 神崎久美子, 住吉加奈, 六車浩史, 合田哲子, 安西英明(2011) 意図的な服薬調節と非意図的な飲み忘れに関連する心理的因子の解析 第21回日本医療薬学会年会 10月1-2日、神戸
- 香西良信, 多田開人, 西尾貴之, 川地陽子, 飯原なおみ, 桐野豊(2011) 電子処方せんネットワークシステムの開発と患者の声 第21回日本医療薬学会年会 10月1-2日、神戸
- 多田開人, 香西良信, 西尾貴之, 川地陽子, 飯原なおみ(2011) 電子処方せんネットワークシステムの有用性—医療安全への寄与 第21回日本医療薬学会年会 10月1-2日、神戸
- 飯原なおみ, 原量宏, 横井英人, 桐野豊 (2011) 地域チームスタッフによる副作用見守りシステムとその開発上の課題. 日本薬剤疫学会. 11月5-6日、東京
- 飯原なおみ (2011) 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. 11月5日、東京
- 西尾貴之, 多田開人, 香西良信, 村上直, 飯原なおみ, 大蔵雅夫, 亀井勝彦, 香川雅俊, 水川奈己, 芳地一, 安西秀明(2011) 服薬ノンアドヒアランスに関連する心理的因子測定のための質問用紙の開発 第50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12日~13日、香川
- 二宮昌樹, 飯原なおみ, 横田ひとみ, 中妻章, 丸山徳見(2011) 薬学6年制実務実習の成果と課題—香川薬学部の初年度実習第50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12日~13日、香川
- 遠山愛美, 田元彩子, 高橋佑慈, 中妻章, 二宮昌樹(2011) 茶カテキンによるステロイド吸収への影響についての検討 第50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12日~13日、香川
- 飯原なおみ (2011) 電子処方と副作用データベース. 国際ワークショップ「国際遠隔医療の新展開へ向けた産学官民の連携」. 11月18日、香川
- 飯原なおみ (2011) 意図的に服薬を調節する患者の心理. 東四国医療セミナー. 12月19日、香川

[邦文総説・解説等]

- 飯原なおみ(2009) 「副作用推論力を培うための「副作用診断教育プログラム」」 かがやく, 134:59-63.
- 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

*2011年のみ

- 飯原なおみ (2011) 電子処方せんネットワークシステム—構想から実証事業まで—. HCIF 第8回事例研究部会. 2月14日、香川
- 飯原なおみ (2011) 薬害回避と医療への患者参加を実現する電子処方せんネットワークシステム. JTTA Spring Conference 2011. 2月18-19日、東京
- 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と今後. 第26回中国四国医療情報研究会. 3月25-26日、徳島
- 飯原なおみ (2011) 病院・診療所と地域の薬局を双方向でむすぶ電子処方せんネットワーク: 電子お薬手帳から日本版 EHR へ. 日本医学会総会 2011. 4月8-10日、東京
- 飯原なおみ (2011) 電子処方せん調剤レセコンとの連携. HCIF 第5回治験 IT 化部会. 6月27日、香川
- 水川奈己, 一瀬ひろみ, 岡田千尋, 山本理恵, 河野真梨, 飯原なおみ, 中妻章, 横田ひとみ, 二宮昌樹, 横井英人, 小坂信二, 福岡憲泰, 芳地一 (2011) 地域に密着した「総合チーム医療」の実現をめざして. 第19回クリニカルファーマシーシンポジウム. 7月9-10日、旭川
- 飯原なおみ (2011) IT を利用した医薬・薬業連携の試み.

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 2009年9月~2010年2月
KKR 高松病院治験審査委員会委員 2011年4月~2012年3月
香川県看護協会 救急看護認定看護師教育課程「臨床薬理学」講義 2010年8月23日~25日
医療系学部教員による合同ワークショップ終了証 東京薬

医療薬学講座

科大学 2010年12月26日～28日

飯原：香川県血液疾患チーム医療研究会 世話人

健幸支援情報基盤推進事業 委員

電子処方せんネットワーク運営委員会 委員長（～2011年3月）

中妻：薬学教育者ワークショップ「第35回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 香川」スタッフ 2011年11月19, 20 さぬき市

日本化学会中国四国支部主催「おもしろワクワク化学の世界'11 香川化学展」 展示スタッフ 2011年8月26-28日

横田：薬学教育者ワークショップ「第35回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 香川」スタッフ 2011年11月19, 20 さぬき市

日本化学会中国四国支部主催「おもしろワクワク化学の世界'11 香川化学展」 展示スタッフ 2011年8月26-28日
香川県保険指導薬剤師

2011年1月19日 日本経済新聞

2011年1月29日 四国新聞

2011年2月1日 調剤と情報（じほう）

2011年2月10日 日経DI（日経BP）

2011年3月2,3日 ゆう6かがわ、845かがわ
ひるまえかがわ（NHK）

2011年3月6日 産経新聞

2011年8月29日 日経メディカルオンライン

2011年9月9日 日経産業新聞

2011年9月16日 日本経済新聞

2011年10月1, 4, 5, 7日 毎日新聞

2011年10月3日 デジタルヘルスオンライン

2011年10月31日 エーザイ New Movement for Pharmacy
患者心理評価スケール「MAPAS (Medication Acceptance, Preference and Adherence Scale)」に関する報道

2011年12月19日 薬事日報

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、薬学共用試験センター
OSCE 実施委員会大学委員、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：薬学教育者養成 WS 委員会、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）

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

電子処方せんネットワークシステムに関する報道

2011年1月1日 薬事日報



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）
- 客員研究員 黒柳正映
 最終学歴：1968年3月静岡県立大学薬学部大学院博士課程前期終了。薬学博士（東京大学）
 前職：県立広島大学生命科学部教授

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教科書以外の重要項目の補助教科書を作成した。

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。

生薬・天然物化学講座

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。

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。

3) 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。

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

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。

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)。

1) 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), アシスト: 黒柳)

【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】常用漢方薬の体験1、薬草園B

【11】常用漢方薬の体験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。

3) 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：アドバンスト教育：東洋医療薬学コース（関田、代田、藤島）

1) 教育達成目標とその妥当性

漢方治療の実践には「証」の正しい診断、漢方薬へのより深い知識、豊かな経験が必須である。学部教育の東洋医学概論を基礎に、漢方処方のより深い講義と漢方治療を実践している薬局での実習を通してスキルアップを図る。

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法

漢方処方の構成と適用について及び薬局漢方製剤についての講義、漢方治療を行っている医院と漢方薬局に於いて「証」の診断と製剤、調剤、服薬指導に実際に学んだ。

4) 教えるために使った時間

講義：4日間、実習5日間

外部講師及び香川県薬剤師会への依頼、学生の付き添い

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うると考えられている。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タ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ソスチグミンがあり、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

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 2009 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、11 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。外部資金導入実績

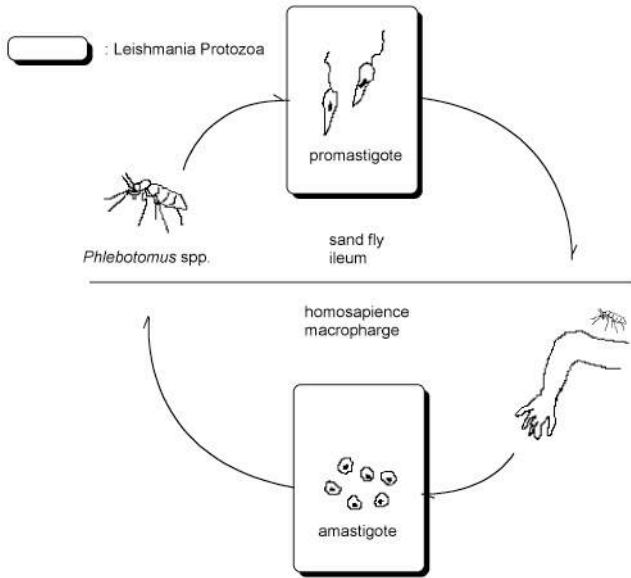
平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）

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分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



リーシュマニア原虫のライフサイクル

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。今年度からチオフラビン T による $\alpha\beta$ 凝集定量を指標に活性化化合物の探索に着手した。

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、メタボローム解析による 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



に、コンピューターを用いた分析データの多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プ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、コプチシン、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。

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(地域医療基盤開発推進研究事業)

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(香川県立公湖森林公園)、(参加者およそ100名)

外部誌上发表

* 2007 年以降 2011 年まで

[原著論文]

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. Mochamad Afendi, F., Okada, T., Yamazaki, M., Hirai-Morita, A., Nakamura, Y., Nakamura, K., Ikeda, S., Takahashi, H., Alatuf-Ul-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.
11. Ooi Jer Ping, Masanori Kuroyanagi, Shaida Fariza Sulaiman, Tengku Sifzizul Tengku Muhammad, Mei Lan Tan, (2011) Andrographolide and 14-Deoxy-11,12- Didehydroandrographolide inhibit cytochrome P450s in HepG2 hepatoma cells, *Life Sciences*, **88**, 447 – 454.

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.
- 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.
- Deguchi, J., Shoji, T., Nugroho, A. E., Hirasawa, Y., Hosoya, T., Shirota, O., Awang, K., Hadi, A. H. A., and Morita, H. (2010). Eucophylline, a Tetracyclic Vinylquinoline Alkaloid from *Leuconotis eugenifolius*. *J Nat Prod* **73**, 1727-1729.
- Kawauchi, M., Arima, T., Shirota, O., Sekita, S., Nakane, T., Takase, Y., and Kuroyanagi, M. (2010). Production of sesquiterpene-type phytoalexins by hairy roots of *Hyoscyamus albus* co-treated with copper sulfate and methyl jasmonate. *Chem Pharm Bull* **58**, 934-938.
- Ishida, Y., Shirota, O., Sekita, S., Someya, K., Tokita, F., Nakane, T., and Kuroyanagi, M. (2010). Polyprenylated benzoylphloroglucinol-type derivatives including novel cage compounds from *Hypericum erectum*. *Chem Pharm Bull* **58**, 336-343.
- Komoto, N., Ichikawa, M., Ohta, S., Nakano, D., Nishihama, T., Ushijima, M., Kodera, Y., Hayama, M., Shirota, O., Sekita, S., and Kuroyanagi, M. (2010). Murine metabolism and absorption of lancemaside A, an active compound in the roots of *Codonopsis lanceolata*. *J Nat Med* **64**, 321-329.
- Teh, C.-H., Morita, H., Shirota, O., and Chan, K.-L. (2010). 2,3-Dehydro-4 α -hydroxylongilactone, a novel quassinoid and two known phenyl propanoids from *Eurycoma longifolia* Jack. *Food Chem* **120**, 794-798.
- Morita, H., Nagakura, Y., Hosoya, T., Ekasari, W., Widawaruyanti, A., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., and Hirasawa, Y. (2010). Cephastrigiamide A, and antiplasmodial activity of *Cephalotaxus* alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia* form a fastigiata, *Heterocycles* **81**, 441-450.

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 argenteipes* on marble-burying behavior in mice. *Biosci, Biotechnol, Biochem* **73**, 1866-1868.
- Oshimi, S., Deguchi, J., Hirasawa, Y., Ekasari, W., Widawaruyanti, 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

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.
- 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 Shiota, 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 Shiota, 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., Shiota, 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., Koder, Y., Hayama, M., Shiota, 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., Shiota, O., and Kuroyanagi, M. (2008). Novel lanostane and rearranged lanostane-type triterpenoids from *Abies sachalinensis*. *Chem Pharm Bull* 56 (4), 554-558.
 - Shiota, 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., Shiota, 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., Shiota, O., and Kuroyanagi, M. (2008). Rearranged Lanostane Triterpenoids from *Abies sachalinensis* (III). (2008). *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.
- 2007**
- Konno, K., Rangel, M., Oliveira, J.-S., Santos, M.-P., Renato C., Izawura, A., Hirata, Y., Izumi, H., Nakata, Y., Mori, K., Kawano, M., Fuchino, Y., Sekita, S., and Neto, J.-R. (2007). Decoralin, a novel linear cationic α -helical peptide from the venom of the solitary eumenine wasp *Oreumenes decoratus*. *Peptides* 28 (12), 2320-2327.
 - 牛島光保, 水野郁子, 鈴木千絵美, 天安梨恵子, 石井里実, 西濱剛志, 森原直明, 榎本尚樹, 毛利佳史, 隅岡功, 黒柳正典, 関田節子, 葉山実. (2007). ツルニンジン配合デザートフードの中老年男性における更年期障害様症状に対する改善作用, 応用薬理.
 - 関田節子, 佐竹元吉. (2007). 日本薬局方の試験法に関する研究-理化学試験用生薬標準品に関する研究. *医薬品研究*, 37(8) 515-525.
 - Shiota, O., Nagamatsu, K., and Sekita, S. (2007). Simple preparative isolation of salvinin A from the hallucinogenic sage, *Salvia divinorum*, by centrifugal partition chromatography. *J Liq Chrom & Related Technol* 30 (8), 1105-1114.
- [英文総説]
- Okada, T., Afendi, F.M., Altaf-Ul-Amin, M., Takahashi, H., Nakamura, K., and Kanaya, S. (2010). Metabolomics of Medicinal Plants: The Importance of Multivariate Analysis of Analytical Chemistry Data. *Curr Comput Aided Drug Des* 6(3), 179-196.
- [著書・訳書]
- 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」(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.
 - 近藤和雄, 佐竹元吉, 関田節子, 田村悦臣, 福島紀子, 松本佳代子 (2004) 「保健機能食品等と医薬品」 共立薬科大学生涯学習センター, pp. 4-19.
 - 関田節子 (2003) 共同執筆「作ってみよう薬局製剤」(編集 日本薬剤師会) 薬事日報社.
- [邦文総説・解説等]
- 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
 - 代田 修 (2009). 「野菜・木の実等による食中毒」 *公衆衛生*, 73: 345-349
 - 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*,
 - 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.
 - 関田節子 (2004). 「サプリメントの品質と安全性」 *薬局*, 55: 106-109.
 - 合田幸広, 代田 修, 丸山卓郎 (2003). 「生薬分析」 *ぶんせき*, 308-314.
 - 関田節子 (2001). 「生薬の微生物学的試験法」 *薬局*, 52: 51-55.

生薬・天然物化学講座

*2011年のみ

1. 田中宏幸, 代田 修, 森元 聡, 関田節子, 抗 salvinorin A monoclonal antibody の作製と ELISA の確立, 日本薬学会第 131 年会, 平成 23 年 3 月 28-31 日, 静岡
2. 黒柳正典, 村田美紀, 代田 修, 安元加奈未, 関田節子, 瀧野裕之, *Withania coagulans* のウィザノライド配糖体, 日本薬学会第 131 年会, 平成 23 年 3 月 28-31 日, 静岡
3. 奥田真歩, Alfarius Eko Nugroho¹, Wong Chin Piow, 平澤祐介, 金田利夫, 森田博史, A. Hamid A. Hadi, 代田 修, センダン科 *Walsura chrysogyne* より単離した新規リモノイドの構造研究, 日本生薬学会第 58 年会, 平成 23 年 9 月 24-25 日, 東京
4. Wong Chin Piow¹, 島田美芽, Alfarius Eko Nugroho¹, 平澤祐介, 金田利夫, 森田博史, Khalijah Awang, A. Hamid A. Hadi, 代田 修, Ceramicines J-L, New Limonoids from *Chisocheton ceramicus*, 日本生薬学会第 58 年会, 平成 23 年 9 月 24-25 日, 東京
5. A. Hamid A. Hadi¹, Ibrahim A. Najmuldeen, Alfarius Eko Nugroho, 細谷孝博, 森田博史, 代田 修, Limonoids from *Chisocheton ceramicus* (Miq.) C. DC, 日本生薬学会第 58 年会, 平成 23 年 9 月 24-25 日, 東京
6. 平原朋恵, 出口 潤, 押見史織, 平澤祐介, 森田博史, 代田 修, Wiwied Ekasari, Noor Cholies Zaini, マメ科 *Cassia siamea* より単離した新規アルカロイドの構造研究, 日本生薬学会第 58 年会, 平成 23 年 9 月 24-25 日, 東京
7. Madan Kumar Paudel, 代田 修, 田中宏幸, 森元 聡, 関田節子, Development of immunoassays using anti-salvinorin A monoclonal antibody, 日本生薬学会第 58 年会, 平成 23 年 9 月 24-25 日, 東京
8. 篠崎淳一, 高野昭人, 中根孝久, 増田和夫, 代田 修, 関田節子, 佐竹元吉, オウレン属植物の分子系統学的検討, 日本生薬学会第 58 年会, 平成 23 年 9 月 24-25 日, 東京
9. 代田 修, 豊田佳奈, 我妻 豊, 関田節子, 数馬恒平, 佐竹元吉, ミャンマー産オウレンの現地調査および成分分析, 日本生薬学会第 58 年会, 平成 23 年 9 月 24-25 日, 東京
10. 河内護之, 黒柳正典, 代田 修, 有馬寿英, ヒヨス (*Hyoscyamus albus*) 毛状根によるファイトアレキシンの生産と関連遺伝子, 第 53 回天然有機化合物討論会, 平成 23 年 9 月 27-29 日, 大阪
11. Wong Chin Piow, 奥田真歩, Alfarius Eko Nugroho, 平澤祐介, 金田利夫, 森田博史, A. Hamid A. Hadi, 代田 修, センダン科 *Walsura chrysogyne* より単離した新規リモノイドの構造研究, 第 55 回日本薬学会関東支部大会, 平成 22 年 10 月 8 日, 千葉
12. 黒柳正典, 村田美紀, 代田 修, 安元加奈未, 関田節子, 瀧野裕之, 中根孝久, パキスタン産 *Withania coagulans* のウィザノライド配糖体, 第 55 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 平成 23 年 11 月 19-21 日, 筑波
13. 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, 中村建介, 金谷重彦, 御影雅幸 (2011). 次世代シークエンサーを用いた網羅的 mRNA 配列解析によるマオウからのエフェドリンアルカロイド生合成遺伝子の探索. 日本生薬学会第 58 回年会, 平成 23 年 9 月 24-25 日, 東京.
14. 岡田岳人, 高橋宏暢, 鈴木穰, 菅野純夫, 野路征昭, 兼目裕充, 金谷重彦, 中村建介, 豊田正夫, 浅川義範, 御影雅幸, 関田節子 (2011). 次世代シークエンサーによる生薬マオウの *de novo* トランスクリプトーム解析. 第 29 回日本植物細胞分子生物学会大会・シンポジウム, 平成 23 年 9 月 6-8 日, 福岡.
15. 岡田岳人, 村尾拓郎, 御影雅幸, 関田節子 (2011). エフェドリンアルカロイドの生合成に関与する *trans*-Cinnamate:CoA Ligase 機能を持つ酵素遺伝子の cDNA クローニングと機能解析. 日本薬学会 第 131 年会, 平成 23 年 3 月 28-31 日, 静岡.
16. 安元 (森) 加奈未, 瀧野裕之, 我妻 豊, 佐竹元吉, 関田節子 (2011). 抗リーシュマニア活性を有する有用植物の探索 (その 22) -ミャンマー産植物 KYUN *Tectona grandis* の成分について-. 日本薬学会 128 年会, 平成 23 年 3 月, 静岡.
17. 安元 (森) 加奈未, 瀧野裕之, 我妻 豊, 佐竹元吉, 関田節子 (2011). 抗リーシュマニア活性を有する有用植物の探索 (その 23) -ミャンマー産植物 KYUN *Tectona grandis* の成分について-. 日本生薬学会第 58 回年会, 平成 23 年 9 月, 東京.
18. 安元 加奈未, 熱帯植物からの抗リーシュマニア活性物質の探索. 日本薬学会生薬天然物部会奨励研究受賞講演, 第 4 回食品薬学シンポジウム, 平成 23 年 10 月, 東京.

特許

1. 野地裕美, 田元浩一, 代田 修, 関田節子, 斎 政彦, 伊藤建比古 (2011). 「ローヤルゼリー抽出物及びヒト骨芽細胞増殖抑制剤」特許開 第 2011-032187 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 W02006/011394 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.

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「香川県立公渕
公園薬用植物園観察会講師 (関田、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)
- 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 : 入試委員、国試対策委員 (分野責任者)、OSCE 委員 (副
委員長)、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
(薬用植物園及び体験学習担当)
- 安元 : 実務実習委員、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)



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

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

先端機器の利用戦略：「創造的先端研究」と「基盤研究」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。当講座では既にコールドスプレー質量分析装置(CSI-MS)を開発し、現在反応追跡装置(RTS)そして次世代の機器として超小型質量分析装置の開発を計画中である。これらの利用戦略として、異なる構造解析機器を有機的に連結融合した次世代の機器分析システムの構築や、さらに具体的には巨大分子のイオン化や分子コンピューティング、そして迅速診断、およびその他の新分野への展開を推進している。

研究概要

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

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

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

DNAが4重らせん構造を取りうることを明らかにした。また、水はたくさんの分子がお互いに水素結合を介してネットワークを形成していると考えられているが、この事柄を直接観測するのは意外と困難である。我々は上記の分析機器を用いることで、多数の水分子が会合している様子を捉えることに成功した。

有機反応の追跡：有機反応の反応機構を理解することは生体内現象の根本的な理解につながる。当研究室では有機反応において、原料、生成物ならびに反応中間体など反応系中に存在するすべての化学種を同時に観測し、それらの濃度の経時変化を質量分析によって追跡するシステムの開発を行っている。これによって反応中の各成分の振舞いが明らかとなり、例えば反応が効率よく行うためにはどのような工夫が必要か、などに対する予測が可能となる。

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。

外部誌上発表

* 2007年以降 2011年まで

[原著論文]

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 Regent with Copper Ion. *Bioorg. Med. Chem.*, 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 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 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.
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.; Yasuie, S.; Kinebuchi, I.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2011). $\{2-[(\text{Dimethylamino)methyl}]\text{phenyl}\}$ 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 Cascarilloides*. *Tetrahedron Lett* 51, 4320-4322.
9. Ito, F.; Ando, S.; Iuchi, M.; Nakamura, T.; Yorita, S.; Yamaguchi, K. (2010). ^{15}N -Labeled Ionic Probes for Bioanalytical Mass Spectrometry. *Org Biomol Chem* 8, 4408-4413.
10. Komala, I.; Ito, T.; Nagashima, F.; Yagi, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Asakawa, Y. (2010). Zierane sesquiterpene lactone, cembrane and fusicoccane diterpenoids, from the Tahitian liverwort *Chandonanthus hirtellus*. *Phytochemistry* 71, 1387-1394.
11. Sun, G-F.; Iwasa, J.; Ogawa, D.; Ishido, Y.; Sato, S.; Ozeki, T.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Fujita, M. (2010). Self-Assembled $\text{M}_{24}\text{L}_{48}$ Polyhedra and Their Sharp Structural Switch upon Subtle Ligand Variation. *Science* 328, 1144-1147.
12. Kohmoto, S.; Hisamatsu, S.; Mitsuhashi, H.; Takahashi, M.; Masu, H.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2010). Reversal of regioselectivity (straight vs. cross ring closure) in the intramolecular [2+2] photocycloaddition of phenanthrene derivatives. *Org Biomol Chem* 8, 2174-2179.
13. Hayashi, Y.; Kumamoto, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2010). Ring-opening reaction of unactivated 3-arylaziridine-2-carboxylates with nitrile reagents. *Tetrahedron* 66, 3836-3841.
14. Ito, F.; Yamaguchi, K. (2010). Peptide Mass Spectrometry by ionic probe attachment ionization using NHS-TMPYBOX and MAL-TMPYBOX. *Heterocycles* 81, 985-990.
15. Kumamoto, T.; Shikii, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Nakanishi, W.; Ishikawa, T.; Seki, H. (2010). Characterization of Various *o*-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.
- 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'iakitamide. *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 (+)-Pinoresinol4-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 S_E2' 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). Iodomethylene-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 D₃-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.
- 2008**
- 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 Org 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 Thoamides. *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 \cdots 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.
 - 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 Triarylbismuthanes 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 stannylsannylene 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 Cyanophenydisilane-(H₂O)₂ Cluster Investigated by Transient Infrared Spectroscopy. *J Phys Chem* 112, 1168.
- 2007**
- Suzuki, T.; Hisakawa, S.; Itoh, Y.; Suzuki, N.; Takahashi, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Nakagawa, H.; Miyata, N. (2007). Design, Synthesis, and biological activity of folate receptor-targeted prodrugs of thiolate histone deacetylase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 17, 4208-4212.
 - Okamoto, I.; Yamasaki, R.; Sawamura, M.; Kato, T.; Nagayama, N.; Takeya, T.; Tamura, O.; Masu, H.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Tanatani, A. (2007). Redox-induced Conformational Alteration of *N,N*-Diarylamides. *Org Lett* 9(26), 5545-5547.
 - Kim, S.; Ko, Y. H.; Lee, J. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2007). Toward High-Generation Rotaxane Dendrimers That Incorporate a Ring Component on Every Branch: Noncovalent Synthesis of a Dendritic [10]Pseudorotaxane with 13 Molecular Components. *Chem Asian J* 2, 747-754.
 - Ohta, K.; Yamazaki, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Pichierri, F.; Endo, Y. (2007). Proton-driven conformational change in a 2-aryl-*p*-carborane constrained by an intramolecular C-H \cdots O hydrogen bond. *Tetrahedron Lett* 48, 5231-5234.
 - Ohta, K.; Yamazaki, H.; Pichierri, F.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Endo, Y. (2007). Solid-state supramolecular array through cooperative π - π interactions of 1-(2-methoxyphenyl)-*o*-carborane. *Tetrahedron* 63, 12160-12165.

6. Nakanishi, W.; Ogino, A.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2007). Asymmetric crystallization of bisguanidinobenzene derivatives. *Tetrahedron Lett* 48, 8526-8530.
7. Kumamoto, T.; Kitan, Y.; Tsuchiya, H.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Ishikawa, T. (2007). Total Synthesis of (±)-methyl-kinamycin C. *Tetrahedron* 63, 5189-5199.
8. Fujimoto, T.; Kawahata, M.; Nakakoshi, M.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Nishikawa, K. (2007). Crystal Structure of 2,3-Dimethyl-1-isopropylimidazolium Bromide. *Anal Sci* 23, 107-108.
9. Toyofuku, K.; Alam, M.; Tsuda, A.; Fujita, N.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2007). Amplified Chiral Transformation through Helical Assembly. *Angew Chem Int Ed* 46, 6476-6480.
10. Yoshimura, Y.; Yamazaki, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takahata, H. (2007). Design and synthesis of a novel ring-expanded 4'-thio-*apio*-nucleoside derivatives. *Tetrahedron Lett* 1-4.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Kobayashi, M.; Takashima, A.; Ishii, T.; Naka, H.; Uchiyama, M.; Yamaguchi, K. (2007). Reverse Photochromic Behavior of an Iron-Magnesium Complex. *Inorg. Chem Comm* 46(4), 1039-1041.
15. Otani, Y.; Futaki, S.; Kiwada, T.; Sugiura, Y.; Muranaka, A.; Kobayashi, N.; Uchiyama, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2007). Oligomers of β -amino acid bearing non-planar amides from ordered structures. *Tetrahedron* 62(50), 11635-11644.
16. Honjo, T.; Nakano, M.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2007). Nonenzymatic Enantio selective Monoacetylation of Prochiral 2-Protected-amino-2-alkyl-1,3-propanediols Utilizing a Chiral Sulfonamide-Zn Complex Catalyst *Org Lett* 9(3), 509-512.
17. Manaka, T.; Nagayama, S.; Desadee, W.; Yajima, N.; Kumamoto, T.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2007). Ring-Opening Reactions of 3-Aryl-1-benzylaziridine-2-carboxylates and Application to the Asymmetric Synthesis of an Amphetamine-Type Compound. *Helvetica Chimica Acta* 90, 128-142.
18. Nakai, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2007). Stereocontrolled Construction of Seven-Membered Carbocycles Using a Combination of Brook Rearrangement-Mediated [3+4] Annulation and Epoxysilane Rearrangement. *J Org Chem* 72(4), 1379-1387.
19. Setaka, W.; Ohmizu, S.; Kabuto, C.; Kira, M. (2007). A Molecular gyroscope Having Phenylene Rotaxanes without Polar Functional Groups. *Chem Lett* 36, 1076-1077.
20. Phan, S. T.; Setaka, W.; Kira, M. (2007). Ring-Closing Methathesis for the Synthesis of Phenylene-Bridged Silamacrocycles. *Chem Lett* 36, 1180-1181.
21. Ishikawa, H.; Sugiyama, M.; Setaka, W.; Kira, M. Mikami, N. (2007). Direct Observation of the Solvent Reorientation Dynamics in the Twisted Intramolecular Charge Transfer Process of Cyanophenyldisilane-Water Cluster by Transient Infrared Spectroscopy. *Phys Chem* 9, 117.

【著書・訳書】

1. 松村康行、佐久間昭、横山正孝、東郷秀雄、澤本光男、稲永純二、吉野裕史、北村二雄、落合正仁、土肥寿文、北泰行、山口健太郎、板谷謹悟、藤川高志、小西健久、辰巳砂昌弘、高谷松文、洪鋒雷、林成年、宮川信一、今久保達郎、白旗崇、水津理恵、赤木和夫、早瀬修二、荒野泰、天知誠吾(2011)「ヨウ素化合物の機能と応用」ジーエムシー出版,pp.117~125

口頭発表・学会発表

【招待講演、依頼講演】

1. 山口健太郎 (2011). コールドスプレー質量分析法による機能性分子の構造解析. 10-5 ポリマーフロンティア21, 1月28日, 東京
2. 山口健太郎 (2011). 創発解明を目指す分子ナノシステム解析法の開発. 分子ナノシステム解析法の開発, 8月19日~20日, 大分
3. 山口健太郎 (2011). コールドスプレー質量分析を中心とした連携機器分析の進歩. 平成23年度繊維学会秋季研究発表会, 9月8日~9日, 香川

【一般講演】

1. 伊藤文博, 安藤慎, 井内将人, 鶴狩多希, 高崎百加, 山口健太郎, (2011). 質量分析用 ^{15}N 及び重水素標識多価イオン化プローブの開発. 第59回質量分析討論会, 9月13日~15日, 大阪
2. 瀬高渉, 井上和之, 比嘉さやか, 山口健太郎 (2011). 分子ジャイロコマとしてのフェニレン架橋ジシラアルカンかご化合物の合成および構造のかごサイズ効果: Cage-size Effects on Synthesis and Structure of Phenylene-Bridged Disilaalkane Macrocages as Molecular Gyro-Tops. 第22回基礎有機化学討論会, 9月21日~23日, 茨城
3. 吉開成棋, 瀬高渉, 山口健太郎, (2011). ジメトキシフェニレン架橋分子ジャイロコマの合成と反応. 第50回中国四国支部学術大会, 11月12日~13日, 香川
4. 伊藤文博, 安藤慎, 井内将人, 鶴狩多希, 高崎百加, 山口健太郎, (2011). ^{15}N 重水素循環多価イオンプローブの開発. 第50回中国四国支部学術大会, 11月12日~13日, 香川
5. 小原一朗, 伊藤文博, 山口健太郎, (2011). 結晶性配位高分子の配位モノマーのコールドスプレー質量分析による検出. 第50回中国四国支部学術大会, 11月12日~13日, 香川
6. 伊藤文博, 山口健太郎, (2011). 位置選択的 α -hydroxyalkylationによるインドールアルカロイドの全合成. 第50回中国四国支部学術大会, 11月12日~13日, 香川



7. 川幡正俊, 角本久美子, 檀上博史, 山口健太郎, (2011). 双方向ゲスト包接型スピロボラートシクロファン複合体の構造解析. 第50回中国四国支部学術大会, 11月12日~13日, 香川

【シンポジウム等】

1. 伊藤文博, 山口健太郎 (2011). 分子ナノシステムの組織的動態解明を目指す超多価プローブの開発. 分子ナノシステムの創発化学第2回公開シンポジウム, 2月4日~5日, 東京
2. 頼田聡子, 伊藤文博, 安藤慎, 井内将人, 鶴狩多希, 高崎百加, 山口健太郎 (2011). 質量分析用多価イオン同位体標識プローブの開発 Part 2: Ionic Probe Attachment Ionization and Isotopic Labeling Mass Spectrometry Part 2. 第28回有機微量合同シンポジウム, 5月12日~13日, 山形
3. 瀬高渉, 吉開成棋, 井上和之, 山口健太郎 (2011). 分子ジャイロコマとしてのフェニレン架橋かご型化合物の固体 NMR : Solid-state NMR Spectra of phenylene-bridged Macrocages as Molecular. 第28回有機微量合同シンポジウム, 5月12日~13日, 山形
4. 川幡正俊, 角本久美子, 細川明日香, 檀上博史, 山口健太郎, (2011). 双方向ゲスト包接型スピロボラートシクロファン複合体の溶液構造 : Solution-state Structure of Spiroborate Cyclophane Complexes. 第28回有機微量合同シンポジウム, 5月12日~13日, 山形
5. 榎飛雄真, 片桐幸輔, 富永昌英, 山口健太郎, 東屋功 (2011). 特徴的なネットワーク構造を有する芳香族スルホンアミドの結晶構造解析 : Crystal Analysis for Network Structure of Aromatic Sulfonamides. 第28回有機微量合同シンポジウム, 5月12日~13日, 山形
6. 伊藤文博, 首藤紘一, 山口健太郎, (2011). 位置選択的 a-hydroxyalkylationによるインドールアルカロイドの合成研究. 第37回反応と合成の進歩シンポジウム, 11月7日~8日, 徳島
7. 小原一朗, 伊藤文博, 山口健太郎, (2011). 結晶性配位高分子の単位構造とコールドスプレー質量分析による解析. 第37回反応と合成の進歩シンポジウム, 11月7日~8日, 徳島

【国際学会発表】

1. Isolation and structure-activity relationships of vegfrecine, a novel natural quinone-type inhibitor of VEGF receptor tyrosine kinase.
Adachi, H.; Nosaka, C.; Atsumi, S.; Sawa, R.; Nakae, K.; Igarashi M.; Kinoshita, N.; Kubota, Y.; Umezawa, Y.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Shibuya, M.; Nishimura, Y.; Akamatsu, Y.; Nomoto, A.
8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (Tokyo, Japan, 2011)
2. Phenylene-bridged Silaalkane Macrocages as Novel Molecular Gyro-Tops
Setaka, W.; Inoue, K.; Higa, S.; Yamaguchi, K.
14th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (ISNA-14)
(Eugene, USA, 2011)
3. Synthesis and Properties of Phenylene-bridged Macrocages as

Molecular Gyro-tops
Setaka, W.; Yamaguchi, K.
International Symposium on Functional π -Electron Systems (FPi-10)
(Beijing, China, 2011)

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
特許出願 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
特許出願 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
特許出願 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、首藤紘一
特許権者 山口健太郎、首藤紘一
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

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，中央機器室管理運営
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リな化合物が、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：蓬庵社研究助成金（～3月）、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
- ・富永：科研費若手（B）

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研究所 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

* 2007年以降 2011年まで

[原著論文]

2011

1. Tominaga, M., Masu, H., Azumaya, I. (2011). Pseudopolymorphism of an Adamantane-based Bisphenol containing Water Molecules: a Role of Clathrate Hydrates in Hydrogen-bonded Networks. *CrystEngComm* **13**, 5299-5302.
2. Tominaga, M., Azumaya, I. (2011). Fibrous Architectures and Organogels of Tris(phenylethynylphenyl)adamantane Molecules with Amino Acid Moieties: Their

- Solvato-controlled Helicity Induction. *Chirality* 23, E59-E64.
- 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): 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.
 - Kohmoto, S., Hisamatsu, S., Mitsushashi, 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.
 - 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.
 - 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**
- Yamasaki, R., Sotome, I., Komagawa, S., Azumaya, I., Masu, H., and Saito, S. (2009). Ni-catalyzed [3+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 tubulysins methyl ester and tubuphenylalanine, 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.
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.
- 2007**
1. Okamoto, I., Yamasaki, R., Sawamura, M., Kato, T., Nagayama, N., Takeya, T., Tamura, O., Masu, H., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Kagechika, H., and Tanatani, A. (2007). Redox-Induced Conformational Alteration of N,N-Diarylamides. *Org. Lett.* **9**, 5545-5547.
2. Saito, S., Komagawa, S., Azumaya, I., and Masuda M. (2007). Nickel-Catalyzed Intermolecular [3 + 2 + 2] Cocyclization of Ethyl Cyclopropylideneacetate and Alkynes. Synthesis of Seven-Membered Carbocycles. *J. Org. Chem.* **72**, 9114-9120.
3. Tominaga, M., Masu, H., Katagiri K., and Azumaya, I. (2007). Triple helical structure constructed by covalent bondings: effective synthesis by a pre-organized partial structure and helicity induced by aromatic-aromatic interactions. *Tetrahedron Lett.* **48**, 4369-4372.
4. Okamoto, I., Nabeta, M., Hayakawa, Y., Morita, Y., Takeya, T., Masu, H., Azumaya, I., and Tamura, O. (2007). Acid-induced molecular folding and unfolding of N-methyl aromatic amide bearing 2,6-disubstituted pyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 1892-1893.
5. Okamoto, I., Nabeta, M., Minami, T., Nakashima, A., Morita, N., Takeya, T., Masu, H., Azumaya, I., and Tamura, O. (2007). Acid-induced conformational switching of aromatic N-methyl-N-(2-pyridyl)amides. *Tetrahedron Lett.* **48**, 573-577.
- [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) *ファルマシア*, **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**,

有機物理化学講座

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

*2011年のみ

[招待講演]

1. 東屋功. Spontaneous Resolution of Aromatic Amides and Sulfonamides Having No Fixed Chiral Element. BIT's 2nd Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis 2011, 8月11日, 北京, 中国.
2. 東屋功. Construction of Characteristic Crystal Structure using Polymorphism or Pseudopolymorphism. 第14回アジア化学会議, 9月6日, バンコク, タイ.
3. 東屋功. 結晶化におけるキラリティーの自然発生. 香川大学応用生命研究センター第4回公開セミナー, 11月25日, 高松.

[助成金成果報告会]

1. 東屋功. スルホンアミド基の立体特性を利用した三次元分子構造の構築. 第30回 蓬庵社研究助成発表会, 7月8日, 大阪. (口頭)

[学会発表(国内)]

1. 尾畑亮介, 戸早太一, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋功. マクマリー反応による一段階環化生成物を經由する縮環系芳香族化合物の合成. 第91回日本化学会年会, 3月26日, 東京. (ポスター)
2. 寺田翔, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋功. フッ素を置換基としてもつ芳香族スルホンアミドの結晶多形. 第91回日本化学会年会, 3月27日, 東京. (口頭)
3. 坂井貴紘, 植村優貴, 榊飛雄真, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋功. 弱い相互作用によってチャンネル構造を形成する芳香族スルホンアミドの擬似結晶多形. 第91回日本化学会年会, 3月27日, 東京. (口頭)
4. 榊飛雄真, 富永昌英, 東屋功. フェノールを有する二置換アダマンタン誘導体の多孔性有機結晶. 第91回日本化学会年会, 3月27日, 東京. (口頭)
5. 加藤潤也, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋功. 共役系芳香族を基本骨格にもつ芳香族スルホンアミドの合成と構造解析. 第91回日本化学会年会, 3月27日, 東京. (ポスター)
6. 五條元量, 片桐幸輔, 榊飛雄真, 富永昌英, 東屋功. 芳香族ウレア化合物の結晶中におけるネットワーク構造. 第91回日本化学会年会, 3月27日, 東京. (ポスター)
7. 富永昌英, 榊飛雄真, 東屋功. アダマンタン骨格を有するNHC-Ag(I)錯体の構造制御. 第91回日本化学会年会, 3月28日, 東京. (口頭)
8. 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Ag(I)錯体の構造. 第91回日本化学会年会, 3月28日, 東京. (口頭)
9. 園川麻衣, 池島規雄, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋功. 芳香族アミドの立体特性を利用した環状化合物の合成. 第91回日本化学会年会, 3月28日, 東京. (口頭)
10. 榊飛雄真, 田岡健行, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋功. 球状芳香族アミドの結晶および錯体結晶に見られるネットワーク構造. 第91回日本化学会年会, 3月28日, 東京. (口頭)
11. 坂井貴紘, 石田馨, 万城朋子, 岡田浩江, 片桐幸輔, 榊飛雄真, 富永昌英, 東屋功. 芳香族スルホンアミドの結

晶中におけるキララル構造. モレキュラー・キラリティー-2011, 5月20日, 東京. (ポスター)

12. 藤本慎子, 松村実生, 榊飛雄真, 片桐幸輔, 東屋功, 影近弘之, 棚谷綾. 芳香族環状トリアミドのキラリティーと自然分晶. モレキュラー・キラリティー-2011, 5月20日, 東京. (ポスター)
13. 榊飛雄真, 田岡健行, 片桐幸輔, 富永昌英, 影近弘之, 山口健太郎, 東屋功. キラルな球状芳香族アミドおよびその結晶構造. モレキュラー・キラリティー-2011, 5月21日, 東京. (ポスター)
14. 東屋功. 多形制御を利用した機能性結晶材料の創製. 香川大学・高専連携シーズ発表会 2011, 9月16日, 高松. (口頭)
15. 久松秀悟, 榊飛雄真, 東屋功, 高橋正洋, 岸川圭希, 幸本重男. コの字型分子形状を有するウレアジカルボン酸が形成する多様な共結晶構造. 第20回有機結晶シンポジウム, 10月20日, 富山. (口頭)
16. 吉田悦子, 榊飛雄真, 東屋功, 三宅亮介, 与座健治, 影近弘之, 棚谷綾. ビピリジルアミドおよびウレアの立体特性とその錯体構造. 第20回有機結晶シンポジウム, 10月20日, 富山. (ポスター)
17. 寺田翔, 片桐幸輔, 榊飛雄真, 富永昌英, 東屋功. 芳香族スルホンアミド結晶の分子間ネットワーク形成に及ぼすフッ素置換基の効果. 第20回有機結晶シンポジウム, 10月21日, 富山. (ポスター)
18. 松村実生, 藤本慎子, 榊飛雄真, 片桐幸輔, 東屋功, 影近弘之, 棚谷綾. 芳香族環状トリアミドのカプセル型二量体形成と分子不斉. 第20回有機結晶シンポジウム, 10月21日, 富山. (ポスター)
19. 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋功. 芳香族スルホンアミドの配座キラリティーを生かした多孔性金属錯体材料の開発. 第50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12日, 高松. (口頭)
20. 坂井貴紘, 植村優貴, 榊飛雄真, 片桐幸輔, 富永昌英, 東屋功. チャンネル構造を形成する芳香族スルホンアミドの擬似結晶多形と多形転移. 第50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12日, 高松. (口頭)
21. 寺田翔, 片桐幸輔, 榊飛雄真, 富永昌英, 東屋功. 芳香族スルホンアミドの結晶構造に対するフッ素置換基の効果. 第50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12日, 高松. (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、おもしろワクワク化学の世界'11香川化学展実行委員

片桐: おもしろワクワク化学の世界'11香川化学展出展

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

榊原 紀和 助教

最終学歴：京都大学大学院農学研究科博士後期課程修了

前職名：京都大学生存圏研究所 教務補佐員

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) **ウラシル誘導体**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体の合成を進めた。
- 3) 2つの **ウラシル誘導体** は、ナノモル単位で HIV の増殖を抑制 ($EC_{50}=67nM$) する。細胞毒性 CC_{50} は $45\mu M$ であり、選択係数は1,000に近い。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 カスケード因子のリン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) 新規核酸誘導体 **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

薬事科学講座

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 アガベ(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

- 2005-2006年 文科省科学研究費 (若手B) (代表)
2006年 武田科学振興財団研究奨励
2006年 医科学応用研究財団研究助成

- 2007年 日本白血病研究基金・ウエラ賞
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)

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

2 - アルコキシ-C. OXT-A の合成および血管新生促進能の評価 (榊原)

- 1) 当研究室の丸山らは、香川大学医学部薬物生体情報学講座所属の塚本郁子准教授との共同研究により、低分子加工物初の血管新生促進剤 2-Cl-C.OXT-A を見いだした。2-Cl-C.OXT-A の用途として、創傷治癒、育毛剤、そしてアルツハイマー病の治療薬等の医薬品候補として非常に有望であると考えられる。そこで構造活性相関の一環として、2-Cl-C.OXT-A のプリン骨格の2位がアルコキシ基 (メトキシ基、エトキシ基等) に置換された 2-アルコキシ-C.OXT-A を合成することを検討した。
- 2) 5種類の 2-アルコキシ-C.OXT-A の合成が完了し、本化合物について HUVEC を用いた血管新生促進能を調べた結果、特に 2-メトキシ-C.OXT-A においては、2-Cl-C.OXT-A と匹敵する活性が認められた (投稿準備中)。
- 3) 合成した 2-Cl-C.OXT-A あるいは 2-メトキシ-C.OXT-A についてはラセミ体であるため、それらを光学分割を用いることで (+) および (-)-2-Cl-C.OXT-A あるいは 2-メトキシ-C.OXT-A をそれぞれ別個に単離し、どちらに血管新生促進作用があるか (強い) を精査する予定である。
- 4) 上記以外にも引き続き種々の強い血管新生促進能を有し、且つ副作用の少ない 2-Cl-C.OXT-A 誘導体の合成を試みる予定である。

外部誌上発表

* 2007年以降2011年まで

[原著論文]

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.

- 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.
- 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.
- 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

- 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.
- 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 (1), 71-76.
- 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.
- 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

- 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.
- 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.
- 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

- 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.
- 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.
- 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.

- 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(4), 312-317.

2007

- Ikejiri, M., Saijo, M., Morikawa, S., Fukushi, S., Mizutani, T., Kurane, I. and Maruyama, T. (2007). Synthesis and biological evaluation of nucleoside analogs having 6-chloropurine as anti-SARS-CoV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 2470-2473.
- Ikejiri, M., Ohshima, T., Kato, K., Toyama, M., Murata, T., Shimotohno, K. and Maruyama, T. (2007). 5'-O-Masked 2'-deoxyadenosine analogues as lead compounds for hepatitis C virus (HCV) therapeutic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 6882-6892.
- Demizu, Y., Tanaka, M., Nagano, M., Kurihara, M., Doi, M., Maruyama, T. and Suemune, H. (2007). Controlling 310-Helix and -Helix of Short Peptides in the Solid State. *Chem. Pharm. Bull.*, 55, 840-842.
- Maruyama, T., Demizu, Y., Kozai, S., Witvrouw, M., Pannecouque, C., Balzarini, J., Snoecks, R., Andrei, G. and De Clercq, E. (2007). Antiviral Activity of 3-(3,5-Dimethylbenzyl)Uracil Derivatives Against Hiv-1 and HCMV. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 26, 1553-1558.
- Hishiki, T., Ohshima, T., Ego, T., and Shimotohno, K. (2007). BCL3 acts as a negative regulator of transcription from the HTLV-1 LTR through interactions with TORC3. *J. Biol. Chem.* 282, 28335-28343.
- Sakakibara, N., Nakatsubo, T., Suzuki, S., Shibata, D., Shimada, M. and Umezawa, T. (2007). Metabolic analysis of the cinnamate/monolignol pathway in *Carthamus tinctorius* seeds by a stable-isotope-dilution method. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 5 (5), 802-815.
- Nakatsubo, T., Li, L., Hattori, T., Lu, S., Sakakibara, N., Chiang, V. L., Shimada, M., Suzuki, S. and Umezawa, T. (2007). Roles of 5-hydroxyconiferylaldehyde and caffeoyl CoA O-methyltransferases in monolignol biosynthesis in *Carthamus tinctorius*. *Cellulose Chemistry and Technology*, 41 (9-10), 511-520.

[英文総説]

- 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]

- 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.
- 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、わかりやすい薬事関係法規・制度 (2009)、pp264-279、廣川書店、東京。

口頭発表・学会発表

*2011年のみ

- 塚本郁子, 榊原紀和, 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, 小西良士 (2011) アデノシンアナログ 2Cl-C.OXT-A の血管新生作用. 第 88 回日本生理学会大会, 第 116 回日本解剖学会総会・全国学術集合同大会, 3月, 横浜 (誌上開催)
- 塚本郁子, 榊原紀和, 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, 小西良士 (2011) 新規核酸誘導体 2Cl-C.OXT-A の血管新生作用. 日本薬学会第 131 年会, 3月, 静岡 (誌上開催)
- 榊原紀和, 鶴田崇, 岩井雅俊, 小松昌裕, 丸山徳見 (2011) 2-アルコキシアデノシンの効率的合成法の開発. 日本ケミカルバイオロジー学会第 6 回年会, 5月, 東京 (ポスター)
- 塚本郁子, 榊原紀和, 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 (2011) アデノシンアナログ 2Cl-C.OXT-A の生理活性. 第 84 回日本生化学会, 9月, 京都 (口演とポスター)
- 鶴田崇, 榊原紀和, 塚本郁子, 丸山徳見 (2011) 新規開発した方法による 2-アルコキシ-C.OXT-A の合成. 第 50 回中国四国支部学術大会, 11月, 高松 (口頭発表)
- Ikuko Tsukamoto, Norikazu Sakakibara, Tokumi Maruyama, Junsuke Igarashi, Hiroaki Kosaka, Yasuo Kubota, Masaaki Tokuda, Maki Takata, Ryoji Konishi (2011) 2Cl-C.OXT-A increased VEGF in human fibroblast, 第 19 回血管生物医学学会学術集会, 1st Asia-Pacific Vascular Biology Meeting, 12月, 東京 (ポスター)
- Risa Mukai, and Takayuki Ohshima. (2011) HTLV-1 HBZ activates mTOR signaling pathway via inhibition of GADD34, 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related viruses. June, Belgium
- Risa Mukai, and Takayuki Ohshima. (2011) Ubiquitination-mediated degradation and DNA-binding impairment of IRF-1 were induced by HTLV-1 HBZ. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. September, Sapporo
- 向井理紗, 大島隆幸 (2011) HTLV-1 HBZ の核外輸送と GADD34 の機能抑制メカニズム. 第 4 回 HTLV-1 研究会, 9月, 東京大学 (口頭)
- 向井理紗, 大島隆幸 (2011) HTLV-1 HBZ は二重の抑制メカニズムによって IRF-1 の機能を阻害する. 第 50 回日本薬学会中国・四国支部学術大会, 11月, 香川 (口頭)
- 細井貴之, 向井理紗, 大島隆幸 (2011) HTLV-1 マイナス鎖にコードされる HBZ は JDP2 による転写を調節する. 第 34 回 日本分子生物学会年会, 12月, パシフィコ横浜 (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 Tokyo 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
- 3) 教員免許状講習「生徒がインフルエンザにかかったら」8月3日

大島:

- 1) 藤井高校 出張講義 8月4日

榊原:

- 1) 教員免許状講習「生徒がインフルエンザにかかったら」8月3日 (丸山徳見教授と共に担当)

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
- 大学院委員
- 広報委員
- 認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ委員:
- 認定実務実習指導薬剤師養成ワークショップ in 香川 (徳島文理大学: タスクフォース) 11月

榊原: O S C E 委員会委員

その他、新聞報道等

大島:

- 平成 19 年度 日本白血病研究基金 ウェア賞受賞



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能を有するリガンドの評価手法確立を目指し、研究を進めている。

外部誌上発表

* 2007 年以降 2011 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.; 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.

[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

* 2011 年のみ

1. 末長努, 藤島利江 (2011)「2 α -メチルビタミン D₃ 及び 25-ヒドロキシ-2 α -メチルビタミン D₃ の合成研究」, 日本ビタミン学会中国・四国地区第 1 回講演会, 徳島.
2. 藤島利江, 白石敏幸, 北村光, 末長努 (2011)「25-ヒドロキシビタミン D₃ 誘導体の合成」日本薬学会第 131 年会, 静岡.
3. Fujishima, T., Shiraishi, T., Suenaga, T., Nozaki, T., Kitamura, A. (2011) "Novel vitamin D receptor ligands having a carboxyl group as a possible anchor to the crucial arginine residue in the ligand-binding domain." The 4th symposium vitamin D and analogs in cancer prevention and therapy, Homburg.
4. 末長努, 藤島利江 (2011)「20 位水酸化ビタミン D₃ 誘導体の合成研究」, 日本ビタミン学会第 63 回大会, 広島.
5. Fujishima, T., Shiraishi, T., Suenaga, T. (2011) "Novel vitamin D receptor ligands having a carboxyl group as a possible anchor to the crucial arginine residue in the ligand-binding domain." The 8th AFMC medicinal chemistry symposium, Tokyo.

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., Suhara, 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., Suhara, Y., Fujishima, T. (2001) Preparation of vitamin D derivatives having substituents at the 2 α -position. PCT Int. Appl., WO 2001062723.
11. Takayama, H., Fujishima, T., Suhara, Y., Nihei K., Konno K. (2001) Preparation of vitamin D derivatives having substituents at the 2 α -position. PCT Int. Appl., WO 2001016099.
12. Takayama, H., Fujishima, T., Liu Z., Konno K. (2000)



Preparation of 2-alkylated vitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2000066548.

13. Takayama, H., Fujishima, T. (2000) Preparation of 3-methylated vitamin D derivatives. PCT Int. Appl., WO 2000064870.
14. Takayama, H., Konno K., Fujishima, T. (1998) Preparation of vitamin D₃ derivatives and their pharmaceutical uses. PCT Int. Appl., WO 9850353.

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次リンパ系器官（パイエル板や腸間膜リンパ節）で抗原刺激を受けたT

生体防御学講座

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、小腸特異的なホーミング受容体 $\alpha 4\beta 7$ 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発現の分子機構の解析などを進めている。

外部資金導入実績

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) すかいらく学術研究助成金「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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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



- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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)、稲葉カヨ教授(京都大学大学院生命科学研究科) 門脇則光准教授(京都大学大学院医学研究科) 粘膜組織における炎症性疾患の治療技術の開発
- 3) Dr. Mi-Na Kweon (Chief, Mucosal Immunology Section, Laboratory Science Division, International Vaccine Institute, Seoul, Korea)
- 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

外部誌上発表

* 2007年以降 2011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., Wozzfeld, 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., Fetcho, M., Kappeler, M. Schaffner, W., and Egli, D. (2007). In vivo construction of transgenes in *Drosophila*. *Genetics* 175: 2019-2028.

[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.
4. Iwata, M. (2006). Role of vitamin A in T cell homing to the gut. *Curr Immunol Rev* 2: 345-355.

[邦文総説・解説等]

生体防御学講座

1. 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).
2. 岩田 誠. (2011). 「組織特異的リンパ球ホーミング」 炎症と免疫. 19 (5): 2 (444) -7 (449).
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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).
7. 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.
8. 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.
9. 岩田 誠. (2009). レチノイン酸による免疫機能の制御. 香川県薬剤師会誌 かがやく 134, 58-59.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 岩田 誠. (2008). 「ビタミン A の腸管免疫における役割」 栄養—評価と治療 25: 59-62.
14. 岩田 誠. (2007). 「ビタミンによる腸管免疫担当細胞の配備と機能制御」 実験医学増刊号 25(20): 142(3220)-146(3224).
15. 岩田 誠. (2007). 「レチノイドによるリンパ球トラフィッキング制御」 Annual Review 2008 免疫 154-161.
16. 岩田 誠. (2007). 「腸管免疫におけるビタミン A の役割」 腸内細菌学雑誌 21: 297-304.
17. 岩田 誠. (2006). 「レチノイン酸による腸管特異的リンパ球ホーミングの制御」 実験医学・増刊 免疫研究最前線 2007 24(20): 183(3253)-189(3259).
18. 岩田 誠. (2006). 「ビタミン A は腸管免疫に必須である --- レチノイン酸によるリンパ球ホーミング特異性の制御」 医学のあゆみ 219(10): 795-796.
19. 岩田 誠. (2006). 「腸管免疫におけるビタミン A の役割とその作用メカニズム」 生化学 78(8): 738-748.
20. 岩田 誠. (2006). 「免疫監視におけるビタミン A の役割: リンパ球ホーミングの制御」 感染・炎症・免疫 36: 22-32.
21. 岩田 誠. (2005). 「レチノイン酸によるリンパ球ホーミングの制御」 Molecular Medicine 臨時増刊号 免疫 2006 42: 22-28.
22. 岩田 誠. (2005). 「レチノイン酸による腸管への T 細胞ホーミング誘導」 臨床免疫 44(3): 299-301.
23. 岩田 誠. (2005). 「腸組織特異的 T 細胞ホーミングの制御機構」 ファルマシア 41(6): 513-517.

[著書・役書]

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

*2011 年のみ

[招待講演]

1. 岩田 誠. (2011). “腸の樹状細胞による T 細胞のホーミングと分化の制御” 第 32 回 和漢医薬学総合研究所特別セミナー 「和漢薬治療のターゲットとしての粘膜免疫機構」、12月9日、富山県民会館、富山県.
2. 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” 第 35 回 日本リンパ学会総会、6月3日、東京ステーションコンファレンス、東京都.

[学会発表]

1. 竹内一, 横田彩, 大岡嘉治, 岩田誠. (2011). “制御性 T 細胞分化における RXR シグナルの影響” 第 40 回日本免疫学会、11月29日、幕張メッセ、千葉県
2. 横田彩, 竹内一, 大岡嘉治, 岩田誠. (2011). “ビタミン A 欠乏によって腸間膜リンパ節樹状細胞の性質は変化し傾向免疫寛容が破綻する” 第 40 回日本免疫学会、11月28日、幕張メッセ、千葉県
3. 大岡嘉治, 横田彩, 竹内一, 岩田誠. (2011). “樹状細胞に RALDH2 遺伝子発現を誘導する GM-CSF/TLR シグナルには転写因子 Sp1 が関与する” 第 40 回日本免疫学会、11月27日、幕張メッセ、千葉県
4. 中妻彩, 岩田誠. (2011). “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 50 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12日、サンポートホール高松・かがわ国際会議場、香川県
5. 横田彩, 岩田誠. (2011). “ビタミン A 欠乏が腸管樹状細胞の機能発現に与える影響” 日本食品免疫学会 2011 年度大会、10月18日、東京大学安田講堂、東京都

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として貢献 (岩田)
- 2) 経済産業省 地域技術開発事業に係る事前評価委員 (岩田)

管理・運営に係ること

岩田 誠：香川薬学部動物実験委員会委員長

早期体験学習委員長

香川薬学部節電対策委員長

病院薬局実務実習委員

予算委員会委員

実務実習訪問 (香川県)

OSCE 評価者 (香川校)

オープンキャンパス体験学習3ミニキャンプ担当

大岡嘉治：教務委員

国家試験対策委員

CBT 委員

OSCE ST 外スタッフ

実務実習訪問 (高知県)

オープンキャンパス体験学習3ミニキャンプ担当

竹内 一：香川薬学部動物実験委員

OSCE ST6 責任者

オープンキャンパス体験学習3ミニキャンプ担当

中妻 彩：香川薬学部動物実験委員

広報委員

実務実習訪問 (徳島県)

OSCE 評価者兼リカバリー (香川校)

オープンキャンパス体験学習3ミニキャンプ担当

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
- 助教 鴻海 俊太郎 着任年月日：2010年04月01日
 最終学歴：2009年03月 岡山大学大学院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教室、博士研究員

教育の概要

担当科目：機能形態学1 (伊藤)

・薬学科/薬科学科・必修・15コマ

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1および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：薬物治療学1 (伊藤・渡邊)

・薬学科/薬科学科・必修/選択・15コマ

薬物治療学2 (伊藤・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：薬学実習2(C) (伊藤・渡邊・鴻海)

・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：文理学(伊藤)・薬学科・必修 1コマ

自己表現のためのプレゼンテーション方法について講義した。

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23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: 地域医療連携バスで重要である薬業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

高松赤十字病院から管理栄養士の先生に、薬剤師として知っておくべき臨床栄養学の基礎の講義(3コマ)を開催し、その後臨床栄養学に関してのグループ討論を行った。

担当科目：医療社会薬学コミュニケーション(伊藤・医療薬学講座)・薬学科・必修 10コマ

医療薬学講座と協力して実務実習前に、医療現場での薬剤師の心がけ(医療スタッフや患者とのコミュニケーション方法)のため、白衣着用で授業に臨ませた。

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。膜糖タンパク質である神経接着分子L1CAMの糖鎖修飾をマスマススペクトロメトリーで解析している。

担当科目：卒業実習(伊藤・渡邊)・薬学科・必修

卒業実習では、「てんかん発作発症機構の解明」「膜糖タンパク質L1-CAMの糖鎖決定」「D-プシコースの抗酸化作用」の

3つのテーマで、それぞれ神経行動学・薬理学・生化学・分子生物学的手法を用いた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

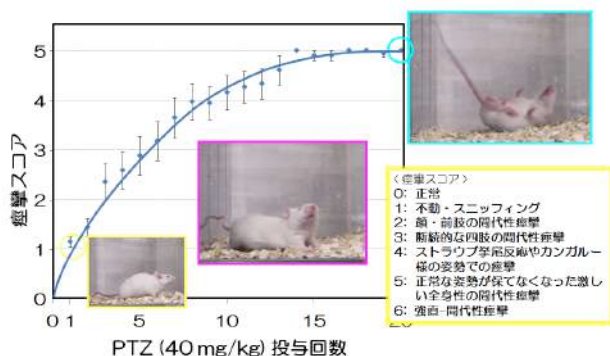
【研究概要】

てんかん発症機構とそれらの治療法について分子レベルから生体レベルにおいて、網羅的に研究を行っている。

1. 全般てんかん発作と一酸化窒素 (NO) との関係

全般てんかん発作は、全般てんかん患者の 30% 近くを占めるが、その発症機構に関しては不明な点が多い。我々は、痙攣発作発症あるいは痙攣発作獲得過程における 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。現在、下図に示すような痙攣発作獲得過程における NO の役割の詳細を、薬理的・分子生物学的手法を駆使し検討している。

マウスにおけるPTZ誘発キンドリング獲得過程



2. 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、生きている動物での BBB 機能の検討には、従来の手法である低分子色素 (エバンスブルーなど) や高分子量 (IgG など) の脳実質内拡散を観察するのでは不可能である。けいれん獲得過程での検討を行う

ため、同一個体でごとにけいれん発作を観察し BBB の時空間的観察は困難であるため小動物用 MRI (MRmini、1.5T 写真) を用い非侵襲条件下で同一個体の形態学および BBB 不透過ガドリニウム (Gd) 造影剤投与下で造影 MRI 撮像を行い BBB 変化の時空間的観察を行い、けいれん発作発症時およびけいれん発作獲得過程での BBB 変化を定性・定量的に解析した。さらに、BBB 変化における NO の関与を薬理的に検討した。



【外部資金導入実績】

平成 21-23 年度：日本学術振興会・科学研究費
基盤研究 C (分担者・伊藤)

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)

外部誌上发表

* 2007 年以降 2011 年まで

[原著論文]

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 pentylene-tetrazole-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.

2007

1. Fujii, H., Itoh, K., Pandian, R. P., Sakata, M., Kuppusamy, P., and Hirata, H. (2007). Measurement of brain tissue oxygenation under oxidative stress by ESR/MRI dual system. *Mag Res Med* 6, 83-89.
2. Kotani, M., Okamoto, S., Imada, M., Itoh, K., Irie, A., Sakuraba, H., and Kubo, H. (2007). Flow cytometric analysis of mouse neurospheres based on the expression level of RANDAM-2. *Neurosci Lett* 413, 25-30.
3. Fujimori, K., Watanabe, M., Urade, Y., and Ishikawa, K. (2007). Increased production of lipocalin-type prostaglandin D synthase in leptomeningeal cells through contact with astrocytes. *Neurosci Lett* 423, 133-137.

[邦文総説・解説等]

1. 檀上園子, 石原康宏, 中村祐, 伊藤康一 (2011). 「脳関門破綻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
2. 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
3. 伊藤康一 (2009). 「NMDA受容体の刺激による脳へのマンガングン取り込みの増強」 *生体の科学 特集「伝達物質と受容体」*, 60: 364-365
4. 伊藤康一, 藤井博匡 (2007). 「小動物MRIの創薬への応用」 *脳* 21, 10: 190-196

[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

*2011年のみ

1. 伊藤康一, 北村真菜, 相澤茉実, 高良美波, 渡邊正知, 石原康宏. (2011). ミトコンドリアでの活性酸素種産生に対する希少糖 D-アロースの効果. 第50回日本薬学会日本薬剤師会日本病院薬剤師会中四国支部学術大会. 11月12-13日, 高松.
2. 伊藤康一, 檀上園子, 渡邊正知, 鴻海俊太郎, 中村祐. (2011). ガドリニウム増強磁気共鳴画像法を用いたPTZ単回投与誘発発作モデルマウスにおけるBBB破綻

- の解析. 第45回日本てんかん学会. 10月6-7日, 新潟.
3. 檀上園子, 渡邊正知, 鴻海俊太郎, 中村祐, 伊藤康一. (2011). ガドリニウム増強磁気共鳴画像法を用いたPTZ誘発キンドリングマウスにおけるBBB損傷の解析. 第45回日本てんかん学会. 10月6-7日, 新潟.

特許

1. 特願 (2003) 「細胞刺激装置及び細胞刺激方法」 第116895号
2. PCT 国際出願 (2004) 「細胞刺激装置及び細胞刺激方法」 PCT/JP2004?005818

社会貢献

渡邊正知

- ：認定実務実習指導薬剤師養成研修事業「第32回薬剤師のためのワークショップ(中国・四国) in 福山」にタスクフォースとして参加, 2011年7月17-18日, 福山大学(福山)
- ：認定実務実習指導薬剤師養成研修事業「第35回薬剤師のためのワークショップ(中国・四国) in 香川」にタスクフォースとして参加, 2011年11月19-20日, 徳島文理大学(香川)

管理・運営に係ること

- 伊藤康一：総務委員長、事前実習委員、将来計画委員
- 渡邊正知：国家試験対策委員、実務実習指導薬剤師養成ワークショップ委員、評価・FD委員、中央機器管理委員
- 鴻海俊太郎：学生実習委員、物質管理委員



薬理学講座

Laboratory of Pharmacology

教員

- 教授 嶋本典夫 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：昭和45年3月 東京大学大学院薬学系研究科
 修士課程修了。薬学博士
 前職：大阪大学大学院理学研究科 客員教授
 武田薬品工業株式会社 創薬研究本部 主席部員
 准教授 得丸博史 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：平成6年3月 九州大学大学院薬学研究科博士
 課程修了。博士（薬学）
 前職：東京大学助手、米国デューク大学メディカルセン
 ターResearch Assistant Professor
 助教 清水千草 着任年月日：2006年1月1日
 最終学歴：平成13年3月 奈良先端科学技術大学院大学バ
 イオサイエンス研究科博士課程修了。博士（バイオサイ
 エンス）
 前職：日本学術振興会特別研究員（PD、浜松医科大学）、
 Max-Planck Institute for Brain Research ポストドクトラル
 フェロー
 助教 石原 康宏 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：平成18年3月 大阪大学大学院 理学研究科
 博士後期課程修了。博士（理学）
 前職：大阪大学大学院 理学研究科 リサーチアシスタン
 ト

教育の概要

- 担当科目：薬理学A（嶋本典夫、得丸博史）
 1）教育達成目標とその妥当性：薬理学とは薬物と生体との相互作用を調べる幅広い学問である。薬理学Aでカバーする薬学教育モデルコア・カリキュラムは以下の通り；[薬と疾病] C13 薬の効くプロセス- (1) 薬の作用と生体内運命-[薬の作用]1)~8) [薬の副作用]1)及び2)、(2) 薬の効き方 I-[自律神経系に作用する薬]1)~3)、[知覚神経系・運動神経系に作用する薬]1)及び2)、[中枢神経系に作用する薬]1)及び2)
 2) 目標達成状況：ほぼ達成
 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：内容が幅広いので、薬理学Aで薬理学の基本・基礎を重点的に教育した。教科書を含めた複数の教材から内容をわかり易くまとめたプリントを作成・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を行った。
 4) 教えるために使った時間：15回×90分
 担当科目：薬理学B（嶋本典夫、得丸博史）
 1）教育達成目標とその妥当性：薬理学とは薬物と生体との相互作用を調べる幅広い学問である。薬理学Bでカバーする薬学教育モデルコア・カリキュラムは以下の通り；[薬と疾病] C13 薬の効くプロセス- (2) 薬の効き方 I-[中枢神経系に

- 作用する薬]3)~5)、[呼吸器系に作用する薬]1)~3)、(3)薬の効き方 II-[ホルモンと薬]1)及び2)、[炎症・アレルギーと薬]1)~3)
 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：15回×90分

担当科目：薬理学C（嶋本典夫、得丸博史）

- 1）教育達成目標とその妥当性：薬理学とは薬物と生体との相互作用を調べる幅広い学問である。薬理学Cでカバーする薬学教育モデルコア・カリキュラムは以下の通り；[薬と疾病] C13 薬の効くプロセス- (2) 薬の効き方 I-[消化器系に作用する薬]1)~5)、[腎臓に作用する薬]1)、[循環器系に作用する薬]1)~4)、[血液・造血器系に作用する薬]1)~3)、[代謝系に作用する薬]1)~4)
 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、板書、パワーポイントを使い分けて授業を行った。特に、薬の薬理作用を理解するためには、機能形態学、病態生理学の理解が必須であるため、必要に応じて、これらの科目の復習を交えて授業を進めた。また、15回の授業の中で、最後2回分の授業は復習に当て、本科目で学習した内容について、順序だてて話し、重要な部分を伝えることにより、知識の定着を図った。
 4) 教えるために使った時間：15回×90分

担当科目：薬理学D（嶋本典夫、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：内容が幅広いので、まず、当方で絞った問題を解答させ、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て用いた。
 4) 教えるために使った時間：15回×90分

担当科目：医薬品開発特別講義（嶋本典夫）

- 1）教育達成目標とその妥当性：医薬品開発の実際を理解するために、医薬品創出（創薬）の各プロセスの基本的知識を修得し、併せて、医薬品の社会的重要性を認識することを目

薬理学講座

的とする。生命科学の驚くべき進歩に伴い、現在創薬の方法論が大きな変革を迫られている。本講義で、旧来の方法と今後可能とされる方法とを対比することにより、現時点での最も効率的な創薬の方法を学ぶことが可能となる。

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：医薬品の創製は知的情報・技術の集大成であるとの理解を促進するため、講義内容を纏めた図表を中心に平易な言葉で講義を行った。限られた時間内での講義であることから、要点を簡潔にまとめ、興味を引く題材を選択した。

4) 教えるために使った時間：10回×90分

担当科目：薬学実習 2C（嶋本典夫・得丸博史・清水千草）

1) 教育達成目標とその妥当性：動物を使用した薬理実験を通して、薬理学の講義で得られた知識を確実に身に着けることを目標とする。本実習は臨床の場における患者への適正な薬物使用の基盤となる。

2) 目標達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：丸ごとの動物取り扱いに必要な倫理・規範をわかり易く十分に説明した。加えて、安全な動物取り扱い手技を個別に指導した。薬理学で得た知識と実習内容とのつながりを丁寧に説明し、理解を得た。

4) 教えるために使った時間：15回×270分

担当科目：総合薬学演習（嶋本典夫、得丸博史、清水千草）

1) 教育達成目標とその妥当性：3年間にわたって、学んできた基礎薬学・衛生薬学・医療薬学の知識を整理統合して、薬学生として必要とされる考察力を高める。当講座では、専門領域である薬理学について、重点的に行う。さらに、プレゼンテーション能力、コミュニケーション能力、質問に対する応対法など、上記授業では学ぶことが出来ない実践的な能力も高まる。これらの知識及び能力は、薬のプロフェッショナルとして、また、患者と応対する際において、必要不可欠なものであり、薬剤師としての基盤を成すものである。

2) 目標達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：機能形態学、薬理学の各分野について担当を決め、纏めた資料を作成させ、さらに、パワーポイントを用いてプレゼンテーション形式で発表させた。また、発表時においては、質疑応答を十分に行う。さらに、発表を聴講する学生には、質問を義務付ける。発表する学生は、プレゼンテーション資料の作成及び発表内容について教員と議論し、より良い発表を行うための手技・手法を身に付ける。

これらの作業により、知識の整理統合に加え、知識・洞察力が深まる。また、プレゼンテーション能力、コミュニケーション能力、質問に対する応対法などを身に付けることができる。課題が完全に理解できていない学生も散見されたが、これらの学生には、教員が個々に対応し、同一課題で再度発表を行わせた。

4) 教えるために使った時間：20回×90分

担当科目：特別実習（嶋本典夫、得丸博史、清水千草、石原康宏）

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

2) 目標達成状況：ほぼ達成

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：『学生が自分で考え、行動する』ことに重きを置いた特別実習用テキストを作成した。テキストは4つの課題から成り、これらの課題について学生は、1) 知識を取得し、2) 実験方法を考え、3) 実験を行い、4) 結果から考察し、5) レポートを作成し提出する、という5つの作業を行う。4つの課題については、卒業実習において必要な知識・技術をより多く学べるように選定した。また、予め結果が分かっている課題ではなく、教員側も実験を行わない限り結果が分からない課題を作成した。課題の実行に関しては、教育的配慮から、指示する部分、指導する部分、自分で調べる部分に分けて、学生個々に対応する。提出されたレポートについては、教員が一度見た後に学生と議論し、文章の書き方や理論の展開法などを詳細に学生に指導する。4つの課題をこなすにつれ、学生の実験手技やレポートはより洗練されたものとなる。

4) 教えるために使った時間：30回×5時間

担当科目：卒業実習（嶋本典夫、得丸博史、清水千草、石原康宏）

1) 教育達成目標とその妥当性：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関き、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（嶋本典夫、得丸博史、清水千草）

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（前半）、心臓・循環器系および神経系疾患における活性酸素の役割、活性酸素の生理機能について（後半）、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：パワーポイントや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、活性酸素が関与する疾患について、活性酸素に関する基本的な知識（活性酸素の化学、生体内での動態や消去系など）から順を追って概説した後、最近発表された論文を解説した。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

1 活性酸素種の生体における役割の解明

地球上の生命体は酸素をエネルギー源として用いている。生体に取り込まれた酸素の大部分はミトコンドリアでATP産生に使われるが、その副産物として、非常に反応性の高い酸素誘導体が生成する。この酸素誘導体を活性酸素と呼ぶ。活性酸素は、動脈硬化症やアルツハイマー病、老化など様々な疾患や生理現象に関与するとされているが、これらの発症機序は未だに明らかになっていない。私たちは、各種疾患あるいは生理現象における活性酸素の役割を明らかにすることを目的として研究を行っている。

1) 酸化ストレスにより誘導されるアポトーシスの機序の解明

研究背景・目的

活性酸素（酸化ストレス）は、アポトーシスや細胞増殖、分化など細胞レベルでの生理現象に関与するとされている。しかし、そのメカニズムはほとんど解明されていない。細胞の酸化ストレスに対する作用を調べるためには、細胞内より酸化ストレスを引き起こす必要がある。私たちは、細胞内の抗酸化酵素を阻害することにより酸化ストレスを惹起し、ここで生じたアポトーシスについて、その分子機構の解明を進めている。

成果

過酸化水素の消去酵素であるカタラーゼおよびグルタチオンペルオキシダーゼを同時に阻害することにより内因的な酸化ストレスを惹起した。このとき、核凝縮、DNA断片化を伴うアポトーシスが誘導された（Shiba and Shimamoto., 1999）。

本アポトーシスにおいては、持続的な酸化ストレスによりカスパーゼが酸化を受けているため、カスパーゼ経路は機能できない（Ishihara et al., Free Radic. Res., 2005）。そこで、カスパーゼに変わる実行因子を探索したところ、ミトコンドリアに局在するDNaseであるEndonuclease Gが酸化ストレス刺激により核へ移行し、DNAを断片化することを明らかにした（Ishihara and Shimamoto, 2006）。さらに、ミトコンドリアの上流で起こるイベントに焦点を当てて、シグナル伝達経路の解析を行ったところ、ERKの活性化に引き続く転写因子c-FOS増加によるBimELの増大がアポトーシスを誘導していることを明らかにした（Ishihara et al, 2011）。

2) キノン系薬剤の肝毒性発現機構

研究背景・目的

キノン系薬剤は高い薬効を有する反面、毒性が高いために臨床での使用が制限されている。キノン系薬剤は代謝を受けず、抱合反応により体外へ排出される。従って、キノン系薬剤の代謝産物の毒性発現に対する寄与は少ないと考えられる。一方、キノン系薬剤は代謝されずに活性酸素を生成し、生成された活性酸素が毒性発現の原因とされる。そこで、キノン系薬剤の活性酸素生成経路の解明を目的として、研究を進めている。

成果

私たちは、薬物代謝酵素チトクロムP450を阻害するとキノン系薬剤による細胞内活性酸素生成量が増大し、その結果、キノン系薬剤による毒性が増進することを初代培養肝細胞を用いて発見し、（Ishihara et al, 2006; Ishihara and Shimamoto, 2007）実際、ラットで証明しました（Ishihara et al, 2011）。チトクロムP450を阻害する食物、薬剤は少なからず存在する。従って、この研究成果は、キノン系薬剤はチトクロムP450阻害作用のある食物、薬剤と一緒に服用すると非常に毒性発現が高まり、危険であることを示している。キノン系薬剤の服用方法に警鐘を鳴らした点に意義があると考えている。この新規毒性機構の解明はキノン系薬剤の副作用軽減にも繋がる非常に重要な知見であることから、現在、動物を用いて精査している。

3) 心臓虚血-再灌流障害における活性酸素の役割

研究背景・目的

心臓への血流が止まると細胞が壊死し、心筋梗塞巣（死細胞の集団）が形成される。一定時間血流を止めた後血流を再開すると、栄養分や酸素の供給が開始されるにもかかわらず、梗塞巣は拡大する。この病態を再灌流障害と呼ぶ。再灌流時には、組織への急激な酸素供給のため、活性酸素が生じていると考えられる。私たちは、再灌流障害における活性酸素の役割を、ラット心臓虚血-再灌流モデル（心筋梗塞モデル）を用いて調べている。

成果

心臓チトクロムP450が産生する活性酸素により再灌流障害を引き起こされること、及び、スルファフェナゾール、シ

メチジンなどのチトクロム P450 阻害薬により再灌流障害が抑制されることを明らかにした (Ishihara et al., 2009)。現在、再灌流障害抑制能が最も高かった P450 阻害薬スルファフェナゾール (SPZ) 骨格を元に、これを化学的に修飾して誘導体を合成し、P450 阻害能、再灌流障害抑制能を評価することにより、薬効及び安全性の高い再灌流障害予防薬の創製を目指して研究を遂行している。併せて、再灌流障害の機序の探索も行っている。

4) 活性酸素による冠動脈収縮機序の解明

研究背景・目的

動脈硬化や心筋梗塞 (心臓再灌流障害) など循環器系疾患において、活性酸素の過剰な生成や心血管組織の酸化が認められており、活性酸素と循環器系疾患との関与が示唆されている。しかし、活性酸素がどのように疾患に関わるか (発症機序) については、ほとんど報告がない。私たちは、活性酸素による血管反応が、様々な循環器系疾患の根底にあるとの仮説を立脚し、ブタ冠動脈標本を用いて活性酸素による血管反応とそのメカニズムを解析している。

成果

私たちは、ブタ冠動脈の活性酸素応答を調べる中で、冠動脈を活性酸素の一つであるスーパーオキシドで刺激したとき、血管内皮障害、及び、持続的な収縮が起きることを見出した。また、ここで生じる血管収縮は、L 型カルシウムチャンネルに非依存的事であることも示した (Ishihara et al, 2008)。この結果は、冠動脈の病的収縮に活性酸素が関わる可能性を示したものであり、さらに、この冠動脈収縮の機序を明らかにすることは、活性酸素による疾患の発症機序解明の一助となると考えられる。現在、この血管収縮の機序の探索を進めている。

5) 活性酸素による A β 凝縮とアルツハイマー病の発症

研究背景・目的

アルツハイマー病は痴呆を主症状とし、中年以降発症する神経変性疾患である。アルツハイマー病には老人斑の形成と神経原繊維変化の2つの大きな病理学的特徴があるということが良く知られているが、近年、この病気の本質は細胞外に分泌されたアミロイド・ベータ(A β)ペプチドが不溶化し、凝集蓄積することであると考えられるようになってきた (アミロイド仮説)。また、アルツハイマー病患者に対する大規模臨床試験より、抗酸化剤であるビタミン E がアルツハイマー病リスクを軽減することが報告され、アルツハイマー病の発症と活性酸素との関連が示唆されている。私たちは、A β 凝縮と活性酸素の関連について、研究を進めている。

成果

現在、活性酸素が A β 凝集過程にどのような影響を及ぼすか、及び、A β 凝集過程で活性酸素が生成するかを調べている。また、アルツハイマー病モデルマウスを用い、脳内の酸化還元状態の評価も行う予定である。

2 神経伝達物質放出に関する分子メカニズムの解明

研究背景

脳には 1000 億個以上の神経細胞 (ニューロン) が存在する。ニューロン同士は“シナプス”と呼ばれる場所で接し、脳の働きに必要な神経回路を形成している。学習とは経験によって神経回路が可塑的に変化すること、記憶とは、この変化を維持することを意味する。神経回路の可塑的な変化はシナプスの伝達効率の変化によって起こる。従って、学習や記憶の成り立ちを理解するためには、シナプス伝達の制御について理解する必要がある。シナプスの伝達効率は、シナプス前終末からの神経伝達物質の放出機構の変化、シナプス後膜の受容体特性の変化、受容体数によって可塑的に変化する。

このうち、シナプス前終末からの神経伝達物質の放出は、シナプス小胞とシナプス前膜の融合によって起こる (開口放出)。最新の説では、SNARE 複合体が膜融合の分子装置であり、シナプトタグミン 1 が Ca²⁺ を感知すると考えられている。シナプス小胞の融合には、①融合過程が Ca²⁺ によって厳密に制御されている、②興奮から分泌までの時間が極めて短い (1 ミリ秒以内) という特徴がある。どのような仕組みでこれらを可能にしているのかは明らかでない。

研究目的

本研究はシナプス前終末からの神経伝達物質の放出過程の分子機構の解明をめざす。一般に神経終末は微小で解析が困難であるため、開口放出の機構は未解明な部分が多い。

成果

シナーフィンと SNARE 複合体の結合が開口放出に必須であることを示した (Tokumaru et al. Cell 104, 421 (2001))。すなわち、ヤリイカ巨大神経終末内に注入した SBD ペプチド (Syp と SNARE 複合体の結合を阻害する) は、Ca²⁺ 誘発性の速いシナプス伝達を完全に抑制した。次に、光分解性ケージド (caged)・アミノ酸を配列中に組み込んで不活性化状態にした SBD ペプチドを用いて、シナーフィンの作用するタイミングを測定した。このペプチドは紫外線を照射するとケージがはずれて活性が復活する。紫外線照射からシナプス伝達阻害が起こるまでの時間から、シナーフィンと SNARE 複合体の結合のタイミングは開口放出前の 180 ミリ秒の間であることを示した (論文投稿中)。さらに、シナーフィンがシナプトタグミン 1 と結合することを見出し (Tokumaru et al., 2008)、シナーフィンは SNARE 複合体とシナプトタグミン 1 の結合を仲介している可能性があることを示唆した。

研究意義

神経伝達物質の放出を制御するタンパク質は記憶形成など脳の高次機能にも関与している。また、これらのタンパク質の異常は様々な神経疾患の病因となっている可能性もある。したがって、本研究から得られる成果は、脳の機能の解明、および神経疾患の原因究明や治療に役立つと考えられる。



* 2007年以降 2011年まで

[原著論文]

2011

1. Ishihara Y., Ishii S., Sakai Y., Yamamura N., Onishi Y. and Shimamoto N. (2011) Crucial role of cytochrome P450 in hepatotoxicity induced by 2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinone in rats. *J. Applied Toxicol.* 31(2), 173-8.
2. Ishihara Y., Takeuchi K., Ito F. and Shimamoto N. (2011) Dual regulation of hepatocyte apoptosis by reactive oxygen species: increases in transcriptional expression and decreases in proteasomal degradation of BimEL. *J. Cell.Physiol.* 226(4), 1007-16.
3. Ishihara Y., Ito F. and Shimamoto N. (2011) Increased expression of c-fos by ERK activation under sustained oxidative stress elicits BimEL upregulation and hepatocyte apoptosis. *FEBS J.* 278(11), 1873-81.
4. Ishihara Y., Tsuji K., Ishii S., Kashiwagi K. and Shimamoto N. Contribution of reductase activity to quinone toxicity in three kinds of hepatic cells. *Biol. Pharm. Bull.* In Press.
5. Shimizu-Okabe C., Tanaka M., Matsuda K., Mihara T., Okabe A., Sato K., Inoue Y., Fujiwara T., Yagi K., and Fukuda A. (2011) KCC2 was downregulated in small neurons localized in epileptogenic human focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.*, 93, 177-84.
6. 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.* 122(6), 638-642.

2010

1. Ishihara Y., Sekine M., Hamaguchi A., Kobayashi Y., Harayama T., Nakazawa M. and Shimamoto N. (2010) Effects of sulfaphenazole derivatives on cardiac ischemia-reperfusion injury: Association of cytochrome P450 activity and infarct size. *J. Pharmacol. Sci.* 113(4), 335-342.

2009

1. Takahashi T., Zhu Y., Hata T., Shimizu-Okabe C., Suzuki K., Nakahara D. (2009). Intracranial self-stimulation enhances neurogenesis in hippocampus of adult mice and rats. *Neuroscience.* 158, 402-411.
2. Ishihara Y., Sekine M., Nakazawa M. and Shimamoto N. (2009). Suppression of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibitors of Cytochrome P450 in Rats. *Eur. J. Pharmacol.* 611(1-3), 64-71.

2008

1. Kilb W., Hanganu IL., Okabe A., Sava BA., Shimizu-Okabe C., Fukuda A. and Luhmann HJ. (2008). Glycine receptors mediate excitation of subplate neurons in neonatal rat cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 100, 698-707.
2. Ishihara Y., Sekine M., Hatano A. and Shimamoto N. (2008). Sustained Contraction and Endothelial Dysfunction Induced by Reactive Oxygen Species in Porcine Coronary Artery. *Biol. Pharm. Bull.* 31(9), 1667-1672.
3. 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(3), 323-333.
4. Tokumaru T., Shimizu-Okabe C. and Abe T. (2008) Direct interaction of SNARE complex binding protein synaphin/complexin with calcium sensor synaptotagmin 1. *Brain Cell Biol.* 36, 173-189.

2007

1. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2007). Critical role of exposure time to endogenous oxidative stress in hepatocyte apoptosis. *Redox. Rep.* 12, 275-281.

2. Shimizu-Okabe C., Okabe A., Kilb W., Sato K., Luhmann H. J., Fukuda A. (2007). Changes in the expression of cation-Cl-cotransporters, NKCC1 and KCC2, during cortical malformation induced by neonatal freeze-lesion. *Neurosci. Res.* 59, 288-295.
3. Achilles K., Okabe A., Ikeda M., Shimizu-Okabe C., Yamada J., Fukuda A., Luhmann H. J., and Kilb W. (2007): Kinetic properties of Cl uptake mediated by Na⁺-dependent K⁺-2Cl cotransport in immature rat neocortical neurons. *J. Neurosci.* 27, 8616-8627.

[著書・訳書]

1. Shimizu-Okabe C., Okabe A., Fukuda A. Dose high intracellular chloride concentration cause epilepsy in focal cortical dysplasia? *Dysplasia: Causes, Types and Treatment Options*, Nova Science Publishers, Inc *in press*
2. 嶋本 典夫, 石原 康宏, (2008) 共著 薬の効くプロセス 小野寺憲治編集, ネオメディカル出版, 第6章 循環器系に作用する薬物 P.173-205
3. 嶋本 典夫, 石原 康宏 他 (2007) 共訳 「ファーマコセラピー ～病態生理からのアプローチ～」(原編集者 J.T.Dipiro 他)ブレイン出版 第16章 急性冠動脈症候群 P385-P419
4. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2007). A role of cytochrome P450 in quinone-induced hepatotoxicity. *Hepatotoxicity*, P287-P298. John Wiley & Sons.

[邦文総説・解説等]

1. 阿部輝雄, 得丸博史. (2010) “シナプスをめぐるシグナリング”生体の科学. 61, 530-531
2. 得丸博史, 清水-岡部千草, 阿部輝雄 (2010): シナプス小胞の開口放出におけるシナフィンの機能. 生体の科学 61, 247-251.
3. 嶋本 典夫, 石原 康宏, (2008) 活性酸素の素顔 香川薬剤師会 会報 No.129 P.47-50

[その他]

1. ラット endonuclease G 遺伝子の登録 Ishihara Y. and Shimamoto N. July 13, 2005 The DDBJ/EMBL/GenBank Accession Number; AB221075 *Rattus norvegicus* endog mRNA for endonuclease G, complete cds.

口頭発表・学会発表

* 2011年のみ

1. 石原 康宏, 伊藤 康一, 嶋本 典夫. 「In vivo MRI 法を用いたアルツハイマー病モデルマウスの脳内酸化還元状態の評価」 第84回日本薬理学会年会 2011年3月22日～24日 (パシフィコ横浜) .
2. 石原 康宏, 関根 雅也, 嶋本 典夫. 「心臓虚血-再灌流障害におけるチトクロムP450由来活性酸素により生じる細胞死の機序の解析」 日本薬学会第131年会 2011年3月28日～31日 (静岡県立大学他)
3. 石原 康宏, 伊藤 康一, 島田 拓也, 窪田 剛志, 桐野 豊, 小林 祐輔, 山崎 岳, 嶋本 典夫. 「アルツハイマー病モデルマウスにおける脳内酸化還元状態と認知機能との相関」 第64回日本酸化ストレス学会学術集会 2011年7月2日～3日 (北海道ルスツリゾートホテル&コン

薬理学講座

- ベンシオン) .
- 辻 香吏、石原 康宏、濱口 愛、平川 歩実、光田 有希、宮川 大蔵、嶋本 典夫、「キノン化合物による肝細胞毒性発現の機序」第 50 回 日本薬学会中国四国支部学術集会 2011 年 11 月 12 日～13 日 (サンポートホール高松他) .
 - 清水-岡部千草、篠原 巧、坪井貴司、阿部 輝雄、得丸 博史 Synaptotagmin 1 の Synaphin/complexin-C 末部への結合は、小胞開口放出に重要である。第 34 回日本神経科学会、2011 年 9 月 14 日～17 日、横浜
 - 岡部 明仁、荒田 晶子、清水-岡部 千草、高山 千利、小西史朗、福田 敦夫 マウス舌下神経核における呼吸様リズム発火における Cl-ホメオスタシスの生後発達変化、第 34 回日本神経科学会、2011 年 9 月 14 日～17 日、横浜.
 - 清水-岡部千草、篠原 巧、坪井貴司、阿部 輝雄、得丸 博史 The interaction between synaptotagmin 1 and SNARE complex mediated by synaphin/complexin is critical for Ca²⁺ dependent exocytosis from PC12 cells. 第 88 回日本生理学会・第 116 回日本解剖学会、2011 年 3 月 28 日～30 日、横浜
 - 得丸 博史、清水 千草 「シナプス小胞開口放出に関するシナフィンの役割」 生理学研究所研究会 『シナプス伝達概念志向型研究』 2011 年 12 月 5 日～6 日、岡崎
 - 石原 康宏. 心臓虚血-再灌流障害におけるチトクロム P450 の役割. チトクロム P450 勉強会 シンポジウム 2011 年 6 月 18 日～19 日、大阪大学.
 - 石原 康宏. 活性酸素によるシグナル伝達と細胞障害. 関西学院大学理工学部 招待講演. 2011 年 12 月 7 日
 - 伊藤 康一、北村 真菜、相澤 茉実、高良 美波、渡邊 正知、石原 康宏. ミトコンドリアでの活性酸素種産生に対する希少糖 D-アロースの効果. 第 50 回 日本薬学会中国四国支部学術集会 2011 年 11 月 12 日～13 日 (サンポートホール高松他)

特許

- 嶋本典夫 他 (2000) 「アスコルビン酸誘導体、その製造法および用途」特許第 03032845
- 嶋本典夫 他 (2000) 「含硫黄縮合ピリミジン誘導体」特許第 03096047
- 嶋本典夫 他 (1999) 「虚血性心疾患の予防・治療剤」特許第 02938129
- 嶋本典夫 他 (1999) 「虚血性心疾患の予防・治療剤」特許第 02938128
- 嶋本典夫 他 (1996) 「副腎からのカテコールアミン分泌促進剤」特開平 8-12591
- 嶋本典夫 他 (1995) 「PACAP レセプター蛋白質、その製造法および用途」特開平 7-316194, 特願 US5858787
- 嶋本典夫 他 (1992) 「抗腫瘍剤」特開平 4-128225
- 嶋本典夫 他 (1991) 「降圧剤」特開平 3-206042
- 嶋本典夫 他 (1990) 「アスコルビン酸リン酸エステル誘導体およびその製造法」特開平 2-28189, 特願 US4939128
- 嶋本典夫 他 (1990) 「虚血性臓器障害予防・治療剤」特開平 2-111722, 特願 US4948786

- 嶋本典夫 他 (1989) 「局所測定用多核 NMR プローブ」特開平 1-126532
- 嶋本典夫 他 (1975) 「7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [3, 4-d] ピリダジン-1, 4-ジオンの製造法」特開昭 50-46697

社会貢献

嶋本典夫：

- 学会、学外審査委員会
日本薬理学会 学術評議委員
- その他
日本私立薬科大学協会 薬理関連教科検討委員会委員

清水千草：

- 大川医師会附属看護学院 非常勤講師
- 高松第一高等学校英語文科コース CBI 授業

石原康宏：

- 大川医師会附属看護学院 非常勤講師

管理・運営に係ること

嶋本典夫：

大学

- 香川キャンパス 図書館長
- 自己点検評価委員会 委員
- FD 研究部会 部会長

香川薬学部

病院薬局実務実習委員会委員、病院薬局事前学習委員会委員、評価・FD 委員会 委員長、

得丸博史：

学生実習委員会委員長、国試対策委員会委員 (薬理系分野責任者)、卒業試験 4 実施責任者、CBT 委員会委員 (薬理系分野責任者) 及び CBT 試験監督者、薬剤師のためのワークショップ・タスクフォース、第 1 回オープンキャンパス実習担当、徳島文理大学香川薬学部 OSCE 評価者

清水千草：

徳島文理大学香川薬学部 OSCE 評価者及びリカバリー担当、香川薬学部就職委員会委員、第 1 回オープンキャンパス実習担当

石原康宏：

評価・FD 委員会 委員、OSCE 委員会 委員、

その他、新聞報道等

石原康宏 日本酸化ストレス学会 学術奨励賞 (2010 年 6 月) “心臓再灌流障害における活性酸素生成源の同定”



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（SBO）に沿った内容としたが、学生の現状を考慮し、物理製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（SBO）に沿った内容で、製剤学1とあわせてSBO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：薬物動態学（加藤、牧野）

薬学科・薬科学科（4年生前期：1.5単位）で後半を担当。線形1-コンパートメントモデルを使い静注・経口の単回・連続投与解析法、TDMなどを講義した。

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（SBO）を指標に、薬剤師国家試験の出題傾向をふまえた内容とした。

担当科目：特許法（牧野）

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、顆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、溶出試験機を用いて、錠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。

(2) 修士課程教育

担当科目：製剤学特論（牧野、栗田）

微粒子製剤（リポゾーム、ミセル）の受動的ターゲティングと能動的ターゲティングに関する総説（単行本「Drug Delivery」（Springer社刊、Handbook of Experimental Pharmacology 197巻）の中の1節）を輪読し、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、平義（院生））

(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、平義、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、平義、卒論学生、薬学部薬理学講座赤木教授との共同研究）

(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

製剤学講座

ため、石原 (利) : 香川大学工学部研究補助者が常駐。

(5) 新規の錠剤製造法の開発研究

徳島県企業(株)マシンパーツと共同で新規の表面処理を施した打錠杵を用いて粉体の杵への付着が少ない新規錠剤製造法を研究中。(栗田)

外部誌上発表

* 2007年以降 2011年まで

[原著論文]

2010

1. 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. 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」製剤学、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) 「分子設計可能なデプ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

* 2011年のみ

1. 栗田拓朗, 山中勝弘、牧野悠治, 「イオン液体中の薬物の皮膚透過性の促進」第1回イオン液体討論会(2011.1), 鳥取.

2. 栗田拓朗, 牧野悠治ほか, 「経口吸収性向上への挑戦」日本薬学会第131年会(2011.3), 静岡.
3. 平義沙季、栗田拓朗、牧野悠治ほか「マイクロニードルの穿刺性評価」第50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(2011.11), 高松.
4. 牧野悠治, 「Oral absorption enhancement by novel nano-suspension technology- application to functional food material -」International Society for Nutraceuticals and Functional Foods, 2011 Annual Conference(2011.11), 札幌.

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 2011年5月27日、7月22日 香川県高松市、11月26日 香川県さぬき市

財団法人かがわ産業支援財団 技術開発等審査委員 (2009.04.01~2011.3.31)

(社) 薬学教育協議会 製剤学教科検討委員

(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 2011年7月22日 香川県高松市、11月26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:

- ・2011年度就職委員会

栗田:

- ・2011年度 OSCE 委員会(ST4 責任者)
- ・2011年度教務委員会
- ・2011年度入試委員会
- ・2011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、府県別保護者会（徳島）、長期実務実
習連絡教員（II 期）オープンキャンパス（体験実習担当）、
早期体験学習および A0 入試合格者に対する入学前教育など。

白畑：

- ・講座ネットワーク管理担当者
- ・オープンキャンパス 8 月 2 1 日体験学習模擬薬局

その他、新聞報道等



機能生物学講座

Laboratory of Functional Biology

教員とスタッフ

教授	伊藤 悦朗
講師	松尾 亮太
助教	小林 卓
助教	定本 久世
客員教授 (兵庫県立大学名誉教授)	津田 基之
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	多田 静美
研究補佐員	蜂須賀 忍
研究補佐員	森 雅美

教育の概要

担当科目：大学院機能生物学特論 (伊藤悦朗)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：当該年度は大学院香川薬学研究科博士後期課程1年生に対して、神経科学の基礎をいろいろな方面から学んでもらうために、「神経科学研究所」のセミナーへの参加、ならびにご自身の研究紹介を中心に開講した。セミナーへの参加によって、最先端の神経科学の基礎を身に付けることを目標とした。
- 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、受講生も指導教員も発表準備のために多くの時間を費やした。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：神経科学全般について理解を深めてもらうことはできたので良かった。本講座が担当する大学院香川薬学研究科の授業はこれで最後となる。
- 4) 教えるために使った時間：正規の15回分。

担当科目：物理学AおよびB (一般総合科目) (伊藤悦朗)

- 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、実際に入学前教育の実施にも関わっている。

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、毎回ホームワークを課し、かつ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)をほぼ毎日のごとく行わないと、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4倍に当たる半期120時間程度の時間は費やした。

担当科目：物理化学1 (伊藤悦朗・定本久世)

- 1) 教育達成目標とその妥当性：薬学全般に必要な熱力学を学ぶことを目標とした。
- 2) 目的達成状況：目標は達成できた。その理由は、2007年から1年生前期に物理学AならびにBを開講し、1年生後期に物理化学1を開講することによって、物理系薬学への移行をスムーズに行えるようになったからである。
- 3) 教育内容面での取り組みと改善方策：1年生前期の時点から熱力学の基礎を教え始め、後期の物理化学1では、それを発展させて、最低限、CBTや国家試験レベルまでの知識を得てもらうようにした。とくに後半では演習を多く取り込み、講義を受けるだけではなく、具体的な数値計算などの問題も多く解いてもらった。また、ほぼ毎回ホームワークを課し、かつ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時間に加えて補講は5時間程度で済んだ。

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(放射化学講座 植木正二先生)と並行して行うことで高い教育効果を狙った。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。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、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。

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：前期の週1時間で、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・小林卓）

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：衛生化学3（松尾亮太・生体防御学講座 大岡嘉治先生）

1) 教育達成目標とその妥当性：衛生化学のうち、水環境や大気環境など環境衛生にかかわる領域を中心として、地球環境問題の最先端の分野まで理解してもらうことを目標とした。

2) 目的達成状況：内容的には話を聞いていれば理解できる講義であり、社会常識の範囲を大きくは逸脱していないと思われる。講義そのものは、予定の内容をほぼ解説した。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：進歩の速い分野であるので、教科書の内容よりも新しいデータなどを、講義中にできるだけ提示するようにした。また、国家試験での出題頻度などを考慮に入れ、最低限おさえておく必要のある個所を講義において強調するようにした。

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

担当科目：生命科学特別講義（松尾亮太・伊藤悦朗ならびに他講座教員）

1) 教育達成目標とその妥当性：神経科学は、垂直方向の総合化が重要な基礎科学であり、現在、最もめざましい進歩を遂げつつある学問分野である。また、脳とこころの病気は現代社会において重大な課題であり、従って、薬学にとっても大変重要な分野である。本科目では、神経科学の基礎を階層性に注目しつつ学び、薬学との関係についても学ぶことを目的とした。

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：今年度は、テキストの章だてに従ったオムニバス形式の講義を行ったため、昨年度よりは学生にとって理解しやすいものとなったと思われる。

4) 教えるために使った時間：オムニバス形式で各教員が1回1時間。

担当科目：薬科学（松尾亮太・伊藤悦朗ならびに他講座教員）

1) 教育達成目標とその妥当性：研究者育成を目的とする薬科学科においては、自然科学研究に取り組むにあたっての姿勢を学ぶことが重要である。薬科学科1年生を対象とする本科目では、学生が各教員の研究室を訪ね、その研究現場に接することで、研究の進め方などを知ることを目的とする。松尾担当分では、ナメクジを使った学習行動実験を体験することで、行動神経学の現場の雰囲気を感じてもらった。伊藤担当分では、グループごとにテーマを与えた課題学習を行い、その発表を通して、最前線の神経生物学や物理化学を学んだ。

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：実際に手を動かして実験をしたり、グループディスカッションを取り入れたりすることで、積極的な参加型の科目になるよう努めた。

4) 教えるために使った時間：オムニバス形式で各教員が4時間。

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。



担当科目：病院実習ならびに薬局実習（伊藤悦朗・松尾亮太・小林卓・定本久世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4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・小林卓・定本久世ならびに講座のスタッフ全員が参加）

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が狙っている。

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・小林卓・定本久世）

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が狙っている。

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：理工学部・臨床工学科 解剖学I（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

機能生物学講座

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おうようにした。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。

なお上記以外にも、早期体験学習やCBT対策講義、さらには入学前教育など極めて多くの授業に、本講座の教員全員が参加している。

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)

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・科学研究費補助金、(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)

1) 目的: 3xTg-AD マウスならびに糖尿病患者からのサンプル

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早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、(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、組織化学的手法に明らかにすることを目的とした。

2) 成果: ナメクジの脳で発現する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遺伝子の発現を *in situ hybridization* 法によって調べたところ、ともに嗅覚中枢である前脳葉において高い発現を示していることが分かった。また、前脳葉へのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤のフィズスチグミンの投与が、アセチルコリンの投与を mimic することから、内在性のアセチルコリンが前脳葉内で働いていることが示唆された。

3) 今後の予定: コリンアセチルトランスフェラーゼに対する抗体を現在作製中であり、これを用いて免疫組織染色を行うことで、cholinergic neuron の投射様式も明らかにする。

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、その意味と制御機構、および DNA 増幅の様式を明らかにすることを目的とした。

2) 成果: 成体ナメクジでは、エサを十分に与えられて体が大きくなるほど、脳が大きくなるとともに内的 DNA 合成が頻繁に起こることを示した。また、内的 DNA 複製により、ニューロンひとつ当りに含まれる遺伝子産物の量も増加していることを示した。

3) 今後の予定: 本研究の成果の一部は、2010年の *J Neurosci* 誌に発表され、当該誌の "This Week in the Journal" でも取り上げられた。また現在、ニューロンにおける DNA 増幅がゲ



ノム全体の増幅であるのか、特定の染色体など局所的な増幅であるのかを、定量 genomic PCR 法により解析中である。さらに、当講座で開発した脳移植技術を用い、DNA 増幅が個体の栄養状態などの液性因子に依存して起こるのか、あるいは投射先の臓器などから得られる栄養因子様の物質により引き起こされるのかを解析中である。

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、成茂動物科学振興基金、成茂神経科学研究助成基金、徳島文理大学競争的資金「地域共同研究」。

【課題6】ナメクジの脳における RNAi 技術の開発 (松尾亮太、小林卓)

1) 目的：RNAi 技術は現在、遺伝子相同組み換えを利用した遺伝子破壊が不可能な多くの動物において、極めて有効な遺伝子機能阻害法となっている。しかしナメクジの脳では、RNAi を再現性良く効かせる方法が確立されていない。そこで、さまざまな方法を試すことで、最も再現性良く RNAi を効かせる手法を確立することを目的とした。

2) 成果：visceral giant cell (VGC) はナメクジの脳において最も大きなニューロンであり、微小ガラス管を用いた細胞内への物質導入が可能である。そこで、VGC で高発現するニューロペプチド NdWFamide の mRNA に対する長鎖 dsRNA を合成し、これを細胞内へ注入したところ、24 時間後に NdWfa mRNA の発現レベルが低下していた。一方、コントロールとして EGFP に対する dsRNA を用いた場合には NdWfa mRNA の発現レベルに影響がなかった。

3) 今後の予定：微小ガラス管の刺入が難しい、小さなニューロンへの dsRNA 導入を可能にするため、陽イオンポリマー等を用いた導入法を試みる。

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】巨大ニューロン VGCs の解析 (松尾亮太、小林卓)

1) 目的：ナメクジの脳で最大の大きさを持つ visceral giant cells (VGCs) の特徴について、分子レベル、組織レベルで明らかにする。

2) 成果：脳の背側表面に存在する一組の VGC が、脳内に突起を張り巡らせ、複数の神経線維束から出力を行っていることを明らかにした。また、VGC で高発現するニューロペプチドである NdWfa 遺伝子のゲノム構造を明らかにし、さらに NdWfa mRNA が VGCs の他、脳内の少数のニューロンで発現していることも明らかにした。

3) 今後の予定：本研究の成果は、2011 年の J Comp Biochem Physiol B 誌に掲載された。

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8】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) がおののの情報処理過程でどのような役割を果たしているのかが明らかにする。

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、FMRFamide ニューロンのネットワークが前脳葉律動性活動の周波数を低下させる数少ない候補のひとつであることを Eur. J. Neurosci. 誌に発表した。また、GABA が前脳葉ニューロンに対して興奮性の神経調節因子として働くことを示した。

3) 今後の予定：上記の GABA の結果を現在専門誌に投稿中である。におのの嗅ぎ分けや学習・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9】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10】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、餌場の数や分布、餌場までの距離、ダンス情報の誤差、コロニーのサイズをパラメータにしてシミュレーションを行った。その結果、エネルギー収支の観点から、ダンス情報の誤差が 15 度までの場合は、ダンスによる情報伝達をするコロニーは一般的に有利であることが、情報の誤差が 30 度を超えるような

場合は、餌場の位置情報の伝達をしない方が有利であることがわかった。さらに、餌場が巣から遠くなるほどより正確な位置情報の伝達をしなければならないことがわかった。

3) 今後の予定：さらに詳細なコンピュータシミュレーションによる実験を進め、ダンスの各要素や、餌場の分布、餌場の供給するエネルギーなどによるダンスの効果を明らかにしていきたい。その結果から、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。

【課題 1 1】光により駆動される特異的神経回路網の同定(津田基之)

1) 目的：ヒトの最も原始型のホヤの幼生を用いて、視細胞から運動ニューロン、筋肉細胞に至る特異的神経回路網を経シナプストレーサー(WGA)で明らかにする。

2) 成果：視細胞に特異的なプロモターに GFP と WGA を融合した遺伝子を受精卵に顕微注入し、視細胞を GFP で、視細胞から運動ニューロン、筋肉細胞に至る神経を WGA で可視化に成功した。その結果、視細胞から脳胞の数個の神経細胞に 2 対の神経軸索を伸ばし、そこから内臓神経節(ヒトの小脳に対応)の 4 対 8 個の運動神経細胞の 3 対目に投射し、最後は筋肉細胞に投射することを明らかにした。

3) 今後の予定：幼生の神経回路網の解析は完了し、論文にまとめている。さらに変態後の幼若体、成体の神経回路網を明らかにする。

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、文部科学省 21 世紀 COE 拠点形成推進事業。

5) 共同研究：兵庫県立大学大学院生命理学研究科との共同研究。

【課題 1 2】重力感受遺伝子の機能解析(津田基之)

1) 目的：ヒトゲノム解析で見いだされた聴覚異常の原因遺伝子約 5 0 の情報を参考に、それらの中で特に重要な遺伝子をホヤゲノムのデータ・ベースから重力感受遺伝子を検索し、その遺伝子発現、遺伝子産物局在、機能をイン・シチュウハイブリダイゼーション、免疫染色、ノックダウン、カルシウム・イメージング法、行動解析法などにより解析する。

2) 成果：本研究で選んだ重力感受遺伝子候補としてチロシナーゼ、Prestin, CDH23, TRPA, TRPN, TYRP, TYRPA, TYRPB がどれも重力感受器官である平衡器に発現していることを見いだした。幼生の頭部を大型放射光 SPring 8 で蛍光 X 線イメージング法で測定したところ、耳石にはカルシウム、カリウムが局在していたが、TYRP, TYRPA, TYRPB をノックダウンした幼生では TYRP ノックダウンのみがこれら金属の局在が消失していた。これは以前行った行動実験と一致していた。

3) 今後の予定：他の重力感受遺伝子をノックダウンした幼生の遊泳行動を観測する。

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、宇宙フォーラム。

外部誌上发表

* 2007 年以降 2011 年まで

[原著論文]

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 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 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.
 11. Tresser, J., Chiba, S., Veeman, M., El-Nachef, D., Newman-Smith, E., Horie, T., Tsuda, M., and Smith, W. C. (2010) doublesex/mab3 related-1 (*dmrt1*) is essential for development of anterior neural plate derivatives in *Ciona*. *Development* 37, 2197-2203.
 12. Horie, T., Nakagawa, M., Sasakura, Y., Kusakabe, T.G., and Tsuda, M. (2010) Simple motor system of the ascidian larva: neuronal complex comprising putative cholinergic and GABAergic/glycinergic neurons. *Zool Sci* 27, 181-190.
 13. Sakai, T., Aoyama, M., Kusakabe, T., Tsuda, M., and Satake, H. (2010) Functional diversity of signaling pathways through G protein-coupled receptor heterodimerization with a species-specific orphan receptor subtype. *Mol Biol Evol* 27, 1097-1106.
- 2009**
1. Matsuo, R., Kobayashi, S., Watanabe, S., Namiki, S., Inuma, 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.
 5. Dong, B., . . . , Tsuda, M., . . . , and Jiang, D. (2009) Tube formation by complex cellular processes in *Ciona intestinalis* notochord. *Dev Biol* 330, 237-249.
- 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. Horie, T., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2008) Glutamatergic networks in the *Ciona intestinalis* larva. *J Comp Neurol* 508, 249-263.
 5. Horie, T., Sakurai, D., Ohtsuki, H., Terakita, A., Shichida, Y., Usukura, J., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2008) Pigmented and nonpigmented ocelli in the brain vesicle of the ascidian larva. *J Comp Neurol* 509, 88-102.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. Aono, K., . . . , Yamagishi, M., . . . , and Ito, E. (2008) Upside-down gliding of *Limnaea*. *Biol Bull* 215, 272-279.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Aono, K., . . . , Okada, R., . . . , and Ito, E. (2008) Speed of back-swimming of *Limnaea*. *Acta Biol Hung* 59, 105-109.
 15. 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.
 16. Sakai, T., Aoyama, M., Kusakabe, T., Tsuda, M., and Satake, H. (2008) Functions of a GnRH receptor heterodimer of the ascidian, *Ciona intestinalis*. *Acta Biol Hung* 59, 241-243.
- 2007**
1. Sachse, S., Rueckert, E., Keller, A., Okada, R., Tanaka, N. K., Ito, K., and Vosshall, L.B. (2007) Activity-dependent plasticity in an olfactory circuit. *Neuron* 56, 838-850.
 2. Okada, R., Rybak, J., Manz, G., and Menzel, R. (2007) Learning-related plasticity in PE1 and other mushroom body-extrinsic neurons in the honeybee brain. *J Neurosci* 27, 11736-11747.
 3. Kinoshita, M., Kobayashi, S., Urano, A., and Ito, E. (2007) Neuromodulatory effects of gonadotropin-releasing hormone on retinotectal synaptic transmission in the optic tectum of rainbow trout. *Eur J Neurosci* 25, 480-484.
 4. Hatakeyama, D., Aonuma, H., Ito, E., and Elekes, K. (2007) Localization of glutamate-like immunoreactive neurons in the central and peripheral nervous system of the adult and developing pond snail, *Limnaea stagnalis* L. *Biol Bull* 213, 172-186.
 5. Martens, K., Amarell, M., Parvez, K., Hittel, K., De Caigny, P., Ito, E., and Lukowiak, K. (2007) One-trial conditioning of aerial respiratory behavior in *Limnaea stagnalis*. *Neurobiol Learn Mem* 88, 232-242.
 6. Sugai, R., Azami, S., Shiga, H., Watanabe, T., Sadamoto, H., Kobayashi, S., Hatakeyama, D., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2007) One-trial conditioned taste aversion in *Limnaea*: good and poor performers in long-term memory acquisition. *J Exp Biol* 210, 1225-1237.
 7. Watanabe, T., Kikuchi, M., Hatakeyama, D., Shiga, T., Yamamoto, T., Aonuma, H., Takahata, M., Suzuki, N., and Ito, E. (2007) Gaseous neuromodulator-related genes expressed in the brain of honeybee *Apis mellifera*. *Dev Neurobiol* 67, 456-473.
 8. Kurisaki, I., Iwai, T., Yamashita, M., Kobayashi, M., Ito, E.

機能生物学講座

- and Matsuoka, I. (2007) Identification and expression analysis of rainbow trout *pumilio-1* and *pumilio-2*. *Cell Tissue Res* 327, 33-42.
9. Yoshida, R., Horie, T., Tsuda, M., and Kusakabe, T. (2007) Comparative genomics identifies a *cis*-regulatory module that activates transcription in specific subset of neurons in *Ciona intestinalis* larvae. *Dev Growth Differ* 49, 657-667.
 10. Kusakabe, T. and Tsuda, M. (2007) Photoreceptive systems in ascidians. *Photochem Photobiol* 83, 248-252.
 11. Takimoto, N., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2007) Origin of the vertebrate visual cycle. *Photochem Photobiol* 83, 242-247.

[英文総説]

1. Matsuo, R. and Ito, E. (2011) Spontaneous regeneration of the central nervous system in gastropods. *Biol Bull* 221, 35-42.
2. Matsuo, R., Kobayashi, S., Yamagishi, M., and Ito, E. (2011) Two pairs of tentacles and a pair of procerbera 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.
3. Kusakabe, T.G., Takimoto, N., Jin, M., and Tsuda, M. (2009) Evolution and the origin of the visual retinoid cycle in vertebrates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364, 2897-2910.

[著書・訳書]

1. 針山孝彦、津田基之 (2010) 「環境生物学 ー地球の環境を守るにはー」 共立出版。
2. 樋口芳樹、中川敦史 (2010) 「これからの生命科学 (津田基之の企画)」 「構造生物学 ー原子構造からみた生命現象の営みー」 共立出版。
3. 伊藤悦朗、松尾亮太 (2009) 「動物の多様な生き方」 共立出版。
4. 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。
5. 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。
6. 杉本徹、山田泰一、伊藤悦朗 (2009) 「基礎物理」 東京教学社。
7. 岡田龍一 (2009) 「分子昆虫学 ーポストゲノムの昆虫研究ー」 共立出版。
8. 長沼圭一、米山祐樹、小林卓、伊藤悦朗 (2008) 「細胞分類・操作技術の最前線」 シーエムシー出版。
9. 伊藤悦朗 (2007) 「ホルモンハンドブック新訂 eBook版」 日本比較内分泌学会編、南江堂。
10. 伊藤悦朗、定本久世 (2007) 「ナノバイオロジーによる単一細胞遺伝子発現解析、バイオとナノの融合II 新生命科学の応用」 北海道大学出版会。
11. 岩佐達郎、中川将司、津田基之 (2007) 「生物薬科学実験講座 情報伝達物質I 受容体」 廣川書店。

[邦文総説・解説等]

1. 松尾亮太 (2011) 「ナメクジの脳が持ったたかさ ー再生能力、頑健性、そして柔軟性」 比較生理生化学 28, 253-258.
2. 松尾亮太 (2011) 「ナメクジのやわらかアタマ」 かがやく (香川県薬剤師会誌) 143, 50-53.
3. 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.
4. 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.
 5. 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.
 6. 岡田龍一、池野英利、青沼仁志、倉林大輔、伊藤悦朗 (2007) 「社会的適応行動から学ぶ情報共有システムの構築 ーミツバチの 8 の字ダンスを対象として」 計測と制御 46, 916-921.
 7. 定本久世 (2007) 「リアルタイム PCR システムを用いた微量 mRNA 定量法」 比較生理生化学 24, 27-8.

口頭発表・学会発表

*2011 年のみ (国際会議・国際シンポジウムならびに国内シンポジウムのみを記載)

1. Ito, E., Ueno, T., Tanaka, K., Hachisuka, M., Mori, M., Kirino, Y. 「Education for 'team approach to medicine' by partnership of three universities in Kagawa Prefecture in Japan」 2nd Asian Conference on Engineering Education (Tokushima, Japan) 2011 年 10 月 8 日
2. Matsuo, R. 「DNA endoreplication in the brain neurons during body growth of an adult slug」 12th Symposium on Invertebrate Neurobiology (Tihany, Hungary) 2011 年 9 月 3 日
3. Ito, E., Sakamoto, Y., Okada, R., Mita, K., Otsuka, E., Oluta, A., Sunada, H., Sakakibara, M. 「Insulin and memory in *Lymnaea*」 12th Symposium on Invertebrate Neurobiology (Tihany, Hungary) 2011 年 9 月 2 日
4. Okada, R., Ikeno, H., Kimura, T., Ohashi, M., Aonuma, H., Ito, E. 「Mathematical analysis of honeybee waggledance」 The 12th Symposium on Invertebrate Neurobiology (Tihany, Hungary) 2011 年 9 月 1 日, 3 日
5. Ito, E., Lee, H.-J. 「Front edge of neuroethology and comparative physiology in Asia」 8th International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry (Nagoya, Japan) 2011 年 5 月 31 日-6 月 5 日
6. Matsuo, R. 「DNA endoreplication in the brain neurons during body growth of an adult slug」 8th International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry (Nagoya, Japan) 2011 年 5 月 31 日-6 月 5 日
7. Sakura, M., Okada, R., Aonuma, H. 「Instantaneous e-vector detection in the honeybee using an associative learning paradigm」 The 8th International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry (Nagoya, Japan) 2011 年 6 月 3 日-4 日
8. Okada, R., Ikeno, H., Ohashi, M., Kimura, T., Aonuma, H., Ito, E. 「Computational analysis of the foraging strategy in the honeybees, *Apis mellifera*」 The 8th International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry (Nagoya, Japan) 2011 年 6 月 2 日-3 日
9. 岡田龍一 「ミツバチにおける 8 の字ダンスによる情報伝達とその効果」 *Animal2011* (日本動物心理学会、日本動物行動学会、応用動物行動学会、日本家畜管理学会合同大会) (東京) 2011 年 9 月 10 日
10. 岡田龍一 「数理モデルをもちいた 8 の字ダンスによるミツバチの適応的採餌行動の解析」 第 2 3 回自律分散システムシンポジウム、(札幌) 2011 年 1 月 30 日

特許

* 2007 年以降 2011 年まで



1. 伊藤悦朗 (2011) 特許出願 1 件
2. 伊藤悦朗 (2009) 特許出願 1 件
3. 伊藤悦朗 (2008) 特許出願 2 件 (うち 1 件は国際特許出願)
4. 伊藤悦朗 (2007) 特許出願 4 件

社会貢献

出張講義・体験学習など

1. 伊藤悦朗 高松市立高松第一高等学校出張講義 (英語 CBI) 2011 年 12 月 16 日、10 月 14 日 香川県高松市。
2. 伊藤悦朗 北海道札幌啓成高等学校 SSH 授業 2011 年 12 月 7 日 北海道札幌市。
3. 伊藤悦朗 高校生のサイエンスキャンプでの指導 2011 年 12 月 27 日 本学。
4. 伊藤悦朗 進路相談会出席 2011 年 11 月 22 日、11 月 16 日、10 月 29 日 香川県高松市など。
5. 伊藤悦朗 香川県立坂出高等学校出張講義 2011 年 11 月 18 日、10 月 7 日 香川県坂出市。
6. 伊藤悦朗 日本薬学会中国四国学術集会香川薬学部ブース出展 2011 年 11 月 12・13 日 香川県高松。
7. 伊藤悦朗 香川県立高松北高等学校出張講義 2011 年 11 月 11 日 香川県高松市。
8. 伊藤悦朗 岡山理科大学附属中学高等学校出張講義 2011 年 11 月 8 日 岡山県岡山市。
9. 伊藤悦朗 岡山県立玉島高等学校出張講義 2011 年 11 月 1 日 岡山県倉敷市。
10. 伊藤悦朗 香川県立高松桜井高等学校出張講義 2011 年 10 月 20 日 香川県高松市。
11. 伊藤悦朗 北海道俱知安高等学校 SPP 授業 2011 年 8 月 26 日 北海道俱知安市。
12. 伊藤悦朗 北海道小樽桜陽高等学校出張講義 2011 年 8 月 24 日 北海道小樽市。
13. 伊藤悦朗 進学説明会出席 2011 年 7 月 15 日、7 月 14 日、7 月 12 日、7 月 11 日、7 月 7 日、7 月 6 日、6 月 24 日、5 月 20 日、5 月 19 日、5 月 8 日、4 月 25 日 香川県各地ならびに岡山県岡山市と広島県広島市。
14. 伊藤悦朗 香川県立小豆島高等学校出張講義 2011 年 7 月 8 日 香川県小豆郡小豆島町。
15. 伊藤悦朗 岡山県立総社南高等学校出張講義 2011 年 6 月 15 日 岡山県総社市。
16. 伊藤悦朗、松尾亮太、小林卓、定本久世、岡田龍一 高松市立高松第一高等学校 SSH 学外実習指導 2011 年 5 月 25 日 本学。

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。

3. 津田基之 (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；日本生物物理学会、副会長；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. 津田基之 Asia and Oceania Society for Photobiology、National Representative；日本生物物理学会、名誉会員・顧問。
3. 定本久世 日本比較生理生化学会、評議員、行事委員。
4. 岡田龍一 日本比較生理生化学会、評議員；日本動物学会中国四国支部、香川県委員・香川県企画委員。
5. 小林卓 日本生理学会、評議員。

雑誌編集委員

1. 伊藤悦朗 Biophysics, Advisory Board；The Open Zoology Journal, Editorial Advisory Board；Information, Division Editor。
2. 津田基之 Biophysics, Associate Editor；Photochemical and Photobiological Science, Associate Editor。

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、広報委員会。
3. 小林卓 学生実習委員会、CBT 委員会。
4. 定本久世 OSCE 委員会。

オープンキャンパス

1. 伊藤悦朗、松尾亮太 2011 年 10 月 2 日、8 月 21 日、8 月 7 日、7 月 18 日、6 月 19 日 オープンキャンパスの運営担当。
2. 小林卓 2011 年 8 月 7 日 オープンキャンパス調剤体験学習担当。
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. 伊藤悦朗 2011 年 9 月 9 日 「科学の専門的手法学ぶ」 北海道通信。
2. 松尾亮太 2011 年 4 月 13 日 「ナメクジ 細胞分裂なく成長」 読売新聞。
3. 松尾亮太 2011 年 4 月 13 日 「体重増加で DNA 増幅」 山陽新聞。

機能生物学講座

4. 松尾亮太 2011年4月13日 「太ると脳がビッグに」 四国新聞。
5. 松尾亮太 2011年4月14日 「太ったナメクジ 脳も巨大化」 毎日新聞。
6. 松尾亮太 2011年4月13日 「太れば脳も大きく」 徳島新聞（共同通信）。
7. 松尾亮太 2011年4月13日 「太ると脳も大きく」 高知新聞（共同通信）。
8. 松尾亮太 2011年4月13日 「太ると脳もビッグサイズに」 静岡新聞（共同通信）。

受賞

1. 松尾亮太 2011年4月28日 2011年日本比較生理生化学会吉田奨励賞。



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
- 准教授 高橋 知子 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。
 医学博士 医師
 前職：筑波大学基礎医学系（先端学際領域研究センター客員研究員）、眼科医師
- 助教 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
- 研究員 熊崎 努 着任年月日：2008年4月2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：細胞生物学1（高橋・三井）・細胞生物学2（三井・高橋）・臨床医学概論（高橋・三井）、薬学実習2C（松尾・三井・高橋）・文理学（三井）・特別実習（生理化学講座全教員）

薬学科：アドバンスドコース予防医学（三井・高橋）

香川薬学研究科薬科学専攻博士前期・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. 細胞生物学1

1) 教育達成目標とその妥当性

細胞生物学1では、細胞の基本的な構造と機能（生体膜・膜を通した輸送・核・染色体・細胞内小器官・細胞内輸送・細胞骨格）、細胞が増殖するためのしくみ（細胞分裂）について講義する。細胞生物学1・2の両講義を通して学ぶことにより、多細胞生物を構成する細胞の共通点と多様性を理解する。生物学の専門用語を理解することはもちろんであるが、生物現象あるいは概念を適切な言葉を用いて的確に説明できることを目標としている。

2) 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。年々教科書を読まない学生が増えてきていることを考慮し、昨年度から、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のみ集中しないよう配慮している。講義ごとに行われる学生アンケートの内容を考慮し、改善すべき点は講義に取り入れている。

4) 教えるために使った時間

おおよそ1コマあたり5-6時間の準備時間を要している。

2. 細胞生物学2

1) 教育達成目標とその妥当性

細胞生物学1に引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ーシスの違い、などを講義する。また、正常な細胞周期制御を逸脱したがん細胞の特徴と分子学的メカニズムについても講義する。

2) 目的達成状況

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

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

組織写真や動画などの視覚教材を多く講義に取り入れている。1回の講義の終わりには、その日の講義に関連したミニテストを行い、学生がその場で講義の理解度を確認できるよう工夫している。中間試験を期間内に取り入れることにより、勉強量が定期試験直前に集中しないよう配慮し、学習の到達度

生理化学講座

を計っている。その他、適宜レポートを課し、学生が自ら考え、問題点を探し、解決する機会を与えている。また、講義中には学生の勉学態度に気を使い、一人一人が講義に積極的に参加するよう注意を喚起し、集中力を持って講義に臨める雰囲気づくりを心がけている。講義ごとに行われる学生アンケートの内容を考慮し、改善すべき点は講義に取り入れている。

4) 教えるために使った時間

おおよそ1コマあたり5-6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. 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(進化)する医療現場において、実践的に役立つ知識が身につくよう、最新の情報を得、伝えることに努力している。今年度からは、注目されている医療情報、技術についての話題を講義のはじめにとり入れた。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、医療をより具体的、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7-8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、2011年12月21日(薬学科5年生対象)事前講義を行なった。

4. 薬学実習2C

1) 教育達成目標とその妥当性

薬学実習2C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2ヶ月、実施にあたっては約1ヶ月の準備期間、実施後約1週間の後片付け期間が必要である。

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。

5. 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。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4名、5年生は6名、4年生は3名、3年生は8名である。教員との相談の上、5年生のうち4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2名、3年生4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シーケンス、遺伝子変異の導入法、PCR技術、細胞培養の基本技術、細胞への遺伝子導入のしかた、大腸菌でのタンパク質の発現、組織免疫染色法、組織からの細胞の単離、細胞内分画法などの手法を個別に習得させている。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。

薬学科6年生は2011年5月26日にそれまでの成果に基づいて発表会を行なった。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い、それぞれに応じた実践的な指導をすることができた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

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Welcome Party～流しソーメン大会～(2011.07.)と忘年会(2011.12.)の企画・運営の指導・応援をおこなった。

薬学科では、4年から6年にかけて約2年という長い時間を、

教員と学生が身近で共有し、実験や調査研究について議論していく中で、教員や友人の価値観を認め、切磋琢磨していく。特別実習には「実習」以上の教育効果があると考えている。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、うれしい限りである。学生の個性を尊重した今後の進路指導にも役立つものと考えている。

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。

6. 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、病氣と診断される前に、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の2コースをとる6年生の35人であった。5回のうち後半の3回は、立命館大学・家光素行先生による「運動の効用と機序、特に高齢者に対して」、本学人間生活学部津田とみ先生による「アンチエイジング・健康長寿の栄養学」と香川労災病院小川文彦先生による「医療従事者のためのメンタルヘルスクエア講話」の講演を実施し、討議を行った。学生は予防医学における運動・栄養・メンタルヘルスクエ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、5年生に対しては、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」の講演が行われた。講演中・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。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

5年生に対する残りの講演は、来期4月以降に実施する予定である。

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・メンタルヘルスクエアについて深く考え、向き合う機会の殖える事が予想されるので、従来

生理化学講座

の講義には、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。

7. 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、輪読会形式の講義を行なっている。毎回教科書の分担と担当者を決め、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、その後出席者全員で討論を行なう。

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。

英語の教科書を解説し、専門知識を得ることは当初はかなり困難であったが、約1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。

8. 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、お互いに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

毎回担当を決め、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、出席者は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、一人一人の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。

9. 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。2年生は2年間の実験活動の集大成として、卒業論文をまとめる途中である。その過程で得られた実験結果を正しく解釈し、またその結果についての考察を行う能力を身につけることができた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策

生理化学講座の前期博士課程を3月に卒業した学生は1名、修士課程に在籍する学生は1年生1名である。研究課題は、生理化学講座の研究テーマである「生殖細胞の自己再生と分化」あるいは「体細胞の不死化・癌化」の中から選択した。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。

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、細胞再性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、これを向上させることが課題である。そこで細胞周期を負に制御する



p16INK4A あるいは p21cip に着目し、これを downregulation することにより、不死化の効率が向上するかどうかを検討した。現在、いくつかの株において寿命延長が確認できているが、不死化効率を確定するために、さらに実験は継続中である。

今後は、ヒト正常細胞を不死化する効率を飛躍的に高める技術を確認して、ヒト臓器内の各種の機能細胞を培養系で不死化し、その機能を制御できる系を確認する事を目標とする。

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、がん化に必要なが、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。現在、活性型 ras および変異型 p53 等の遺伝子を導入し、造腫瘍の有無を確認しているところである。

今後は、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

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。

そこで、免疫不全ラット頸動脈の内皮細胞を剥離した動脈硬化モデル動物に対して、頸動脈内へ当細胞の移植を検討している。

今後は、動脈硬化が血管内皮細胞の分裂寿命に起因するとの知見から、不死化細胞の移植によって、動脈硬化の進展を予防出来るか否かを詳細に解析することを計画している。

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。現在、血球・血管系細胞に分化させるための条件検討を行っている。また、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種が形成されるが、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的な細胞分化をとげる。テロメラーゼが発現していることも分裂寿命の面で異なる運命を示唆する。しかし、これらの分子的な機序は不明のままである。一方、当研究室では、生殖細胞で特異的に発現する遺伝子、テスミン等が発見し、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ことがわかった。さらに LIN54 は、細胞周期関連遺伝子である Cdc2 のプロモーター領域に結合しその転写を制御するなど、細胞周期の進行に重要な役割を果たしていることがわかった。また LIN54 の細胞内局在について詳細に調べたところ、DNA 結合ドメインとして機能している CXC ドメインが、LIN54 の核への局在に影響を与えていることを発見した。今後は、LIN54 の CXC ドメインおよびタンパク質相互作用ドメインに注目し、LIN54 複合体タンパク質の形成と機能においてその役割を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

精原細胞の維持には、GDNF が必須であることが明らかとなっている。そこで、GDNF を分泌する feeder 細胞を作製し、それを活用してマウス精巣から精原細胞を単離し、維持することに成功している。今後、精子形成能をもった細胞株の樹立を目指す。

<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

<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

* 2007 年以降 2011 年まで

[原著論文]

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. 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.* (in press)

2008

1. Yasuhiro Takenaka, Akira Yanagi, Hiroshi 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.

2007

1. Anno, K., Hayashi, A., Takahashi, T., Mitsui, Y., Ide, T., and Tahara, H. (2007). Telomerase activation induces elongation of the telomeric singlestranded overhang, but does not prevent chromosome aberrations in human vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 353: 926-932.
2. Yasuhiro Takenaka, Akira Yanagi, Hiroshi Masuda, Youji Mitsui, Hiroshi Mizuno, and Nobuyuki Haga (2007). Direct observation of histone H2B-YFP fusion proteins and transport of their mRNA between conjugating *Paramecia*. *Gene* 395, 108-115.
3. Matsuo T, Hayashi K, Morita Y, Koterasawa M, Ogawa W, Mizushima T, Tsuchiya T, Kuroda T. (2007). VmeAB, an RND-type multidrug efflux transporter in *Vibrio parahaemolyticus*. *Microbiology.* 153(Pt 12), 4129-4137.

[邦文総説・解説等]

1. 三井洋司 (2011) 「老化研究事起こしー老化細胞は高齢者の組織に実際あるのか？」 基礎老化研究, 35(1): 37-39
2. 三井洋司 (2011) 「老化研究事起こしー心筋細胞、神経細胞の再生と若返りは？」 基礎老化研究, 35(3): 45-46
3. 三井洋司 (2011) 「老化研究事起こしー老化クロマチンに動的変化が？」 基礎老化研究, 35(4): 43-45

口頭発表・学会発表

* 2011 年のみ

1. 塩入 夢乃, 熊崎 努, 松尾 平, 高橋 知子, 三井洋司 「ヒト iPS 細胞の分化誘導因子の検討」 (2011) 日本薬学会、第 131 回年会、03. 29-31 静岡
2. 梅原 妙子, 鎌田 瑞菜, 松尾 平, 熊崎 努, 高橋 知子, 三井洋司 「ヒト不死化細胞における活性化 Ras の影響」 (2011) 日本薬学会、第 131 回年会、03. 29-31 静岡
3. 葛西 大輔, 松尾 平, 高橋 知子, 三井洋司 「TESMIN と RB family の複合体形成の検討と細胞周期への関わり」 (2011) 日本薬学会、第 131 回年会、2011. 03. 29-31 静岡
4. 三井洋司, 鎌田瑞菜, 熊崎努, 東條恵, 松尾平, 高橋知子 「ヒト iPS テラトーマに由来する新規細胞株の樹立と特性の解析」 (2011) 日本組織培養学会第 84 回大会、05. 27. 東京
5. 三井洋司 「老化の基礎研究を考える」 (2011) 第 33 回日本基礎老化学会シンポジウム、10. 09. 千葉

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) 「精巢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/F1kr-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) 生涯学習支援—公開講座、広報、小中高校生対象授業等
 - ・出張講義「老化の謎：そして寿命を超える力」2011年03月26日 徳島市生涯福祉センター（ふれあい健康館）、三井洋司
- 2) 学会・学外審議会委員会への貢献
 - ・地域イノベーション創出研究開発事業に係る評価者 経済産業省、2010/12/15—2011/03/18、三井洋司
 - ・JSTイノベーションサテライト徳島のアドバイザー、三井洋司
- 3) その他、国際協力、産業支援、他大学での講義など
 - ・か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。8月21日オープンキャンパス・サイエンスミニキャンプ担当。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、遺伝子組換え実験安全委員会委員。CBT委員（生物担当）、OSCE実施委員（St1責任者）。8月21日オープンキャンパス・サイエンスミニキャンプ担当。屋島宿泊セミナー引率。

松尾：早期体験学習委員会委員、8月7日オープンキャンパス・模擬薬局体験学習担当、8月21日オープンキャンパス・サイエンスミニキャンプシリーズ5担当。

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
- 講師 喜納克仁 着任年月日：2004年4月1日
 最終学歴：2002年3月東京医科歯科大学大学院医学研究科博士課程修了。博士（医学）
 1998年3月京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻修了。修士（工学）
 前職：理化学研究所基礎科学特別研究員（細胞生理学研究室）
 元職：日本学術振興会特別研究員（DC1）
- 助教 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：生物科学1（宮澤）

「生物科学」では生物系学問の基礎となっている生化学と分子生物学を主に扱う。これらは生命現象を分子の挙動（化学的反応）として理解しようとする学問であり、近年めざましく発展し、老化や疾病を含めたあらゆる生命現象を理解する上で基礎となる重要な学問であり、薬学生にとっても不可欠な知識を提供するものである。この科目では、生化学の中の生体を構成する分子の構造と性質を学び、さらに生命の設計図である遺伝子が複製維持される仕組みや、設計図（遺伝情報）が転写され最終的にタンパク質として機能する仕組みを理解させる。将来的に医薬品の効果・副作用の発生機構の理解および創薬への医薬品設計のための基礎知識として身につけさせ、また科学的に思考する力を養うことをめざしている。

専門科目の生物系最初の講義であり、各講義の重要なポイントを整理する意味で、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。選択科目であるが、今後の基礎知識となる分野であるので、必須として受講するよう指導した。

なお、下記の点に重点を置いた。

1) 熱力学の基本を復習させるため、エントロピー、エンタルピーをイメージさせるように気をつけている点。2) 有機化学の反応機構を復習・習熟させるため、共通する反応については極力矢印つきで反応を解説している点。3) 医療系科目に話がつながるよう、代謝異常が疾病に関連しているという話をしている点。4) P450 や活性酸素・光反応など、衛生化学や量子化学ともつながっていることを言及している点。その際、指導教員の専門分野の話もおりませた。

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、消毒薬についても言及した。

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

分子生物学講座

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ぬことを意識づけることに最大限の努力を行なった。具体的には安価な原料から高価な化合物（薬）を得るには何が必要か、それは官能基変換と炭素鎖増大反応であることを述べ

た。その上で、単なる暗記科目ではなくするために、電子の流れを記述する決まりや、共鳴の考え方について述べた。化学Aで化学を好きになってもらうという意味をこめ、単なる暗記科目でないことを一番理解してもらいかったために、試験は持ち込み可とした。以上の目的を効果的に達成するため、1ヶ月程度をかけて、使用している「現代錬金術学」を改訂・執筆した。講義中に公文式の演習を課して、試験問題の出典とした。これにより、学生は試験勉強をやりやすくなったようではある。さらに、選択科目ということもあり、必修科目に比べて勉強しないことが予想されたので、試験期間前に本試験1回目を行い、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。なお、13.5時間分、補講を行った。

担当科目：化学B（喜納）

3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) 無機化学と有機化学の簡単な知識を前提に、錯体化学について多座配位子を中心に重要なポイントを解説した。また、金属の酸化還元特性が生体内でどのように生かされているかについても触れた。(3) 量子化学はとっつきにくい学問分野である。量子化学を学ぶ目的を最低限理解してもらうため、必要最低限の項目と概観について述べた。なお、既に記述したように、概観を理解してもらうため、試験範囲からは外した。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。なお、1.5時間分、補講を行った。

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いており人と異なったことを記述していればボーナス点を加算した。



・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した。

担当科目：薬科学（喜納分担分90分 x 4 コマ）

薬科学学生は薬剤師資格を必要とせず、技術、論理で実力をつけなければならないこと、またそのような実力をつければ、薬剤師よりも生涯年収は多くなることを、具体例をあげて呈示した。その上で、生物有機化学の分野での最新のトピックスについてふれ、現在講義で学んでいる項目とどう関連しているのかについて、重点的に講義した。また、現代の錬金術である化け学の意義についてふれ、実際安価な原料から高価な化合物を簡単に得る実験に従事してもらった。

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考えでいたが、対象者が無断欠席しているため、実質上実施できていない。単位認定はしないつもりである。

担当科目：事前学習（宮澤）

4年生を対象に、「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 6/15, 9/8, 13, 20(2 コマ)にわたり 90 分 x 5 コマ担当した。喜納は 6/7, 21, 28, 11/29 にわたり 90 分 x 4 コマ担当した。

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該当遺伝子の発現変動が P19 細胞の神経分化誘導に果たす役割等について、現在解析を進めている。また、解析ターゲットとして選別した他の複数の遺伝子についても同時に解析を行っており、これらの結果を統合することによって、未分化細胞からの神経分化誘導にかかわる分子機構の詳細な解明に結び付けたいと考えている。

2. DNA 複製装置調節の解明（宮澤）

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

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

これまでに、染色体 DNA 複製酵素のひとつであり、DNA 修復にも関与する DNA ポリメラーゼ ϵ の第二サブユニット (DPE2) とヒストンデアセチラーゼ (HDAC) を含む Sin3 複合体構成サブユニット SAP18 との相互作用を見いだした。

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

3. DNA 損傷の発生・生体内への影響、修復機構の解明 (喜納)

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

a) グアニン酸化損傷

これまで、DNA を酸化する多くの系で、グアニンからチミンやシトシンへの突然変異が観察されてきた。このうち、グアニンの酸化生成物である 8 オキソグアニン(8-oxoG)の場合、DNA 複製においてアデニンを取り込み、塩基対を形成することが判明している。この性質がグアニンからチミンへの突然変異をひき起こすと提唱されている。しかしこれまでのところ、グアニンからシトシンへの突然変異をひき起こす酸化生成物は知られていなかった。

我々は、紫外線により励起させたり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を示した。

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。

今後、グアニン損傷の哺乳類における突然変異能と被修復

活性を明らかにしたい。

b) フラビン誘導体の化学

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

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

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

【外部研究資金】

- ・平成 23～25 年度：科研費基盤 C (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

4. DNA との結合を標的とした新規 NF- κ B 低分子阻害剤の同定 (小林)

NF- κ B は、様々なシグナル応答の調節に中心的な役割を果たす転写因子の一つである。NF- κ B による転写調節のみだれは、様々な病気と関わりがあると考えられており、NF- κ B の特異的阻害剤は、シグナルの収束段階を制御できることから、これらの病気の有望な治療薬となることが期待される。これまで、我々は DNA と NF- κ B の結合を阻害する低分子化合物の同定を目的として、*in silico* での docking study により低分子化合物候補を選定し、それらの化合物による DNA と NF- κ B との結合阻害能を解析をおこなってきた。コンピュータを用いた structure-based virtual screening (SBVS)法を利用して、我々が所有する virtual chemical library から、DNA と NF- κ B との結



合を阻害する低分子化合物候補を選定した。次に、選んだ化合物の阻害能を、MF20 molecular interaction analytical system (Olympus)による Fluorescence Correlation Spectroscopy (FCS)を用いて評価した。さらに、類似化合物と比較検討したところ、有意な差が認められた。このうち効果が認められたものに関して、Electrophoresis Mobility Shift Assay (EMSA)法により、阻害能の検討を行った。現在、これらの化合物に関して、細胞における阻害能等の検討を重ねている。今後は、これらの低分子化合物のメカニズム解析、最適化合物への分子設計を行うことにより、創薬リード化合物となる新規 NF- κ B 阻害剤の開発を進める予定である。

【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

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

* 2007年以降 2011年まで

[原著論文]

2011

- Oyoshi, T.[†], Kino, K.[†], Arai, S., Kurakawa, R., Takahama, K. (2011) "Identification of Ewing's Sarcoma Protein (EWS) as a G-quadruplex DNA- and RNA-binding Protein." FEBS J., 278, 988-998. [†] These authors contributed equally to this work.
- Suzuki M., Morikawa M., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H., Kino K.* (2011) "Calculation of the stabilization energy when the oxidative guanine damages pair with guanine" 15th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., E. Computational Chemistry: e656.
- Kino, K.*, Suzuki, M., Morikawa, M., Kobayashi, T., Komori, R., Miyazawa, H. (2011) "Analysis of nucleobases incorporated opposite an oxidative guanine damage by DNA polymerase delta." Photomed. Photobiol., 33, 31-32.

2010

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

2009

- Kino, K.*, Sugawara, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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

- 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.
- 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.

2007

- Kino, K., Miyazawa, H., Sugiyama, H. (2007) User-friendly synthesis and photoirradiation of a flavin-linked oligomer. Genes Environment, 29(1), 23-28.
- Kitsunozaki, S., Komori, R., Harumoto, T. (2007) Bioconvection and front formation of *Paramecium tetraurelia*. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys 76, 046301.
- Yoshimori A, Sakai J, Sunaga S, Kobayashi T., Takahashi S, Okita N, Takasawa R, Tanuma S. (2007) Structural and functional definition of the specificity of a novel caspase-3 inhibitor, Ac-DNLD-CHO. BMC Pharmacol. 7: 8.

[著書・訳書]

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

- 喜納克仁 (2007) 化学フロンティア 18 ゲノム化学-医学, 分子生物学への応用と展開 13章: DNA 損傷の分子機構、齋藤烈、杉山弘、中谷和彦編集 化学同人、京都、pp99-107
- 田沼靖一監訳、訳者: 秋本和憲、有賀寛芳、宮澤宏ほか 25名 (2007) 共訳「クラーク分子生物学」(原著 D.P. Clark) 5章: 細胞分裂と DNA 複製、丸善、pp113-142

[査読付き邦文総説]

- 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]

- 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誌, 138, 57-58.
- 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
- 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.
- 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

*2011年のみ

- 小林隆信、石田聖、小森理絵、喜納克仁、宮澤宏 (2011) 「P19 細胞神経分化誘導過程における Tal2 遺伝子発現機構の解明」日本薬学会第 131 年会、3月、静岡
- 森川雅行、小林隆信、小森理絵、宮澤宏、喜納克仁 (2011) 「電子移動における 8oxoG 酸化生成物と距離との関係性」日本化学会第 91 春季年会、3月、東京
- 喜納克仁 (2011) 「ビタミンと DNA 損傷 3」新世代の生物有機化学研究会 2011 (第 7 回)、7月、京都
- 喜納克仁、鈴木雅代、森川雅行、小林隆信、小森理絵、宮澤宏 (2011) 「DNA ポリメラーゼ δ によるグアニン酸化損傷に対する塩基の取り込み解析」第 33 回日本光医学・光生物学会、7月、大阪
- 喜納克仁 (2011) 「可視化・イメージ化手法を用いた、化学に関する大学初年度導入教育」第 4 回特色ある教育・研究 全学発表会、9月、徳島
- 喜納克仁 (2011) 「大学初年度における化学導入教育方法の工夫」第 4 回特色ある教育・研究 全学発表会、9月、徳島
- 宮澤宏、和田彩、実井綾、小林隆信、小森理絵、喜納克仁、大島隆幸、落合正宏、三好真千 (2011) 「志度湾におけるカキの安全性向上に関する研究」第 4 回特色ある教育・研究 全学発表会、9月、徳島
- 小林隆信、小森理絵、喜納克仁、宮澤宏 (2011) 「癌治療薬を目指した新規 NF- κ B 低分子阻害剤の同定」第 8 回日本生化学会大会、9月、京都
- 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" The 15th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-15), 11月, internet.
- Morikawa M., Oyoshi T., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H., Kino K. (2011) "Photooxidation of G-quadruplex DNA." The 38th International Symposium on Nucleic Acid

Chemistry (ISNAC2011), 11月, 札幌.

- Suzuki M., Morikawa M., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H., Kino K. (2011) "Analysis of nucleobases incorporated opposite an oxidative DNA damage by DNA polymerase delta." The 38th International Symposium on Nucleic Acid Chemistry (ISNAC2011), 11月, 札幌.
- 鈴木雅代、喜納克仁、森川雅行、小林隆信、小森理絵、宮澤宏 (2011) 「DNA ポリメラーゼ δ によるグアニン酸化損傷乗り越え」第 50 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、高松
- 森川雅行、喜納克仁、大吉崇文、小林隆信、小森理絵、宮澤宏 (2011) 「四重鎖 DNA の光酸化反応解析」第 50 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、高松
- 小森理絵、小林隆信、松尾光、喜納克仁、宮澤宏 (2011) "Analysis of the mechanism for transcriptional regulation of Csn3 gene during the neural differentiation" 第 34 回日本分子生物学会年会 (MBSJ2011)、12月、横浜
- 小林隆信、小森理絵、石田聖、喜納克仁、宮澤宏 (2011) 「P19 細胞神経分化誘導過程における Tal2 遺伝子発現調節機構の解明」第 34 回日本分子生物学会年会 (MBSJ2011)、12月、横浜
- 鈴木雅代、喜納克仁、森川雅行、小林隆信、小森理絵、宮澤宏 (2011) 「DNA ポリメラーゼ δ による DNA 酸化損傷乗り越え伸長反応」第 34 回日本分子生物学会年会 (MBSJ2011)、12月、横浜

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6日をボランティアとして手伝う。

喜納：
新世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2件

小森：
さぬき市鴨庄漁協主催「カキまつり」2月6日をボランティアとして手伝う。

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
新入生研修セミナーで立案・実施に寄与
第4回オープンキャンパス (進路相談担当)

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
第1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（徳島）への参加

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、

第1回オープンキャンパス

小林

第1回オープンキャンパス

その他、新聞報道等

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）

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）



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）：薬品代謝化学（4年、前期：野地）

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

「薬品代謝化学」の講義では、これらの点を踏まえて薬毒物の1) 体内動態、2) 代謝に関与する酵素と反応機構、3) 代謝による薬効・毒性の変化、4) 薬物代謝に影響を及ぼす因子、5) 薬物相互作用、さらに6) 化学物質の毒性について、薬剤学、薬理学、生化学、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。

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。本講義内容の理解に時間を要する学生に対して、土曜日を利用して補講講義も行った。補講講義にはおよそ1/4の学生が参加し、概ね好評であった。しかし、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、単位取得率も低かった。選択科目といえども、薬剤師国家試験取得のためには重要な科目の一つであることを周知し、これらの学生の参加率を上げていくように工夫しているが、学生自身が勉学に対する向上心を高める必要もある。

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、洗剤、工業製品さ

衛生薬学講座

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、食品の生産、製造、加工、流通、保存の過程を通して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。また、講義内容の理解を深め、重要な点がどの点であるのかを確認するために、本講義に関連した過去の国家試験問題を配布するとともに、国家試験問題をベースとしたミニテストを講義の中で実施した。

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。理解が不十分な学生からは講義時間以外にも質問等を受け、個別にも指導にあたった。その結果、約80%の学生は合格点に達したが、およそ20%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事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ったと考えられた。

担当科目(対象学年、実施時期:担当者):臨床栄養学(5年、後期、アドバンスト教育: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ったものと考えられる。



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 (RASL) 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S1P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。

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 (OGR1) 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球形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

* 2006 年以降 2010 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

* 2011 年のみ

1. 桐山賀充, 西平優希, 野地裕美, 田元浩一, (2011) 「オートファジー関連タンパク GabarapL1 の発現と翻訳後修飾」第 10 回生命科学研究会、高崎。
2. 野地裕美, 中川堯亮, 戸村秀明, 岡島史和, 田元浩一, (2011) 「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」第 84 回生化学会、京都。

胞の COX-2 発現に及ぼす影響」第 84 回生化学会、京都。

3. 桐山賀充, 野地裕美, 田元浩一, (2011) Increased expression of GABARAPL1 mRNA in NH₄Cl-treated RBL-2H3 cells」第 34 回分子生物学会、横浜

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.

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～）
高校内ガイダンス講師（2011年11月18日、於：高松市、高松北高校）
- 桐山賀充：Content-Based Instruction 講師（2011年11月4日、於：高松市、高松第一高校）
Content-Based Instruction 講師（2010年9月3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 F D 研究部会委員
香川薬学部評価・F D 委員長、総務委員、第 3 回オープンキャンパス 体験実習担当 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
第 3 回オープンキャンパス 体験実習担当 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 評価者およびリカバリー担当（香川薬学部）
第 3 回オープンキャンパス 体験実習（サイエンスキャンプ）担当

その他、新聞報道等

1. 田元浩一, 野地裕美, (2012) 「リゾリン脂質が関節リウマチの病態形成で果たす役割」かがやく（香川県薬剤師会会誌）学術の頁、第 144 号、51-53 頁。



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）（大阪大学大学院医学系研究科/NIH）
- 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、牧野悠治、関田節子、宮澤 宏、丸山徳見、二宮昌樹、飯原なおみ、外部講師ほか）

- 【1】わが国の薬学の歴史
- 【2】薬の歴史と医薬品（全体像）
- 【3】薬学と医薬品：天然物医薬品
- 【4】薬学と医薬品：生物学的医薬品
- 【5】製薬会社における薬の開発
- 【6】薬局方とは
- 【7】病院・薬局の薬剤師の役割
- 【8】現代社会と薬学—薬物乱用
- 【9】薬学と食品
- 【10】早期体験学習予備学習
- 【11】早期体験学習予備学習
- 【12】早期体験学習：製薬企業および保健・福祉施設
- 【13】早期体験学習：病院
- 【14】早期体験学習：薬局
- 【15】早期体験学習：グループディスカッションおよびポスター発表

1) 教育達成目標とその妥当性：薬学の歴史や現状、特に市販されている薬について概説し、薬物乱用などの薬学と社会の接点などについて講義する。また早期体験学習（病院・薬局での薬剤師の実務見学）により、薬学生として学習に対するモチベーションを高める。講義には早期体験学習も盛り込まれ、薬学教育のイントロダクションとしては十分である。

2) 目的達成状況：十分達成できた。

3) 教育内容面での取り組みと改善方策：早期体験学習では、学生が病院・薬局・製薬企業で学んだ知識を確実に習得できるように、事後学習を行った。そこでは、薬学に関する基礎的な事柄（処方箋、調剤、服薬指導など）について確認した。

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：早期体験学習終了後の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、ポスターおよびPC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
- 【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

生物物理学講座

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: 生命科学特別講義 — 学習・記憶の神経生物学 (薬学科 4 年生対象、伊藤悦朗、桐野 豊、小西史朗、宋 時栄、得丸博史、富永貴志、北村美一郎、松尾亮太)

- 【1】序論
- 【2】海馬と神経可塑性
- 【3】神経可塑性のシナプス機構
- 【4】記憶の遺伝学
- 【5】【6】側頭葉と陳述記憶、線条体と手続き記憶、扁桃体と情動
- 【7】【8】嗜癖の神経機構、報酬系の学習記憶 (薬物依存・乱用)
- 【9】加齢に伴う記憶障害とその病理
- 【10】精神疾患の病態、治療の神経科学的基礎

1) 神経科学の幅広い研究領域の中でも、特に学習記憶の仕組みを解明することは急務であり、薬学にとっても著しい貢献が求められる重要な研究分野である。本講義では、学習記憶の神経生物学的な基礎知識を学び、さらには学習記憶の変容に由来する認知症、薬物依存などの病態、発症機構の解明やその治療薬の開発における薬学の重要性を学習する。また



臨床現場で精神神経疾患の治療が実際にどのように進められているかも概観する。これらによって、学習記憶機構に関する神経科学の基礎から応用までを系統的に理解を深め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：複数担当者によるオムニバス形式の講義であり、神経科学の最新トピックスを様々な視点から紹介することができた。選択科目であることから専門的な内容も含まれており、薬学における神経科学の重要性を伝えるという講義目的のためにも、学生のさらなる理解度向上を目指してわかりやすい講義を心がけていく。

4) 教えるために使った時間：前期10コマ分。

5) その他：試験はレポートを課すことで、単に知識を問うだけではなく、論理的思考力醸成のトレーニングにもなるよう配慮した。

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。

担当科目：大学院・神経生物物理学（桐野 豊、北村美一郎、

岸本泰司、窪田剛志）

【1】行動神経科学 序論

【2】行動学の歴史的背景

【3】行動に関わる神経基盤 1. 運動

【4】行動に関わる神経基盤 2. 感覚

【5】脳の高次機能 1. 記憶・学習

【6】脳の高次機能 2. 動機づけ・情動

【7】神経回路、神経細胞の研究法 1. 電気生理学的方法

【8】神経回路、神経細胞の研究法 2. イメージング

【9】学習と記憶の行動神経科学 1. 非連合学習、連合学習（一部、実習も含む）

【10】学習と記憶の行動神経科学 2. 空間学習（一部、実習も含む）

【11】記憶と学習の行動神経科学 1. アンタゴニスト・阻害剤を用いた薬理学的手法

【12】記憶と学習の行動神経科学 2. ES細胞操作とトランスジェニック動物

【13】記憶と学習の行動神経科学 3. 遺伝子ターゲティングによるジーンノックアウト法

【14】記憶と学習の行動神経科学 4. 特定ニューロンにおける様々な遺伝子制御法の活用

【15】神経変性と行動異常

1) 教育達成目標とその妥当性：修士学生に神経科学の基礎を学んでもらうために、本特論の他に機能生物学特論、神経科学特論、病態生理学特論の4つを合わせることで「神経科学コース」として開講した。具体的には、神経科学の英文の教科書を1冊指定して、それを隅から隅まで丁寧に熟読することで、現代の最先端の神経科学の基礎を身に付けることを目標とした。生物物理学特論（神経科学1）では、薬学研究の目標の一つである精神疾患の病因の解明から治療薬の標的探索および治療薬開発に必要な知識と技術（研究手法）を習得することを目的とした。その中でも特に、個体動物の高次脳機能と中枢神経系のミクロなレベルの現象との対応付けに関する論理と実験方法について重点的に学習する。その上で、脳の高次機能障害に関連した疾病の発症機構およびそれらの治療法を学ぶ。講義および実習を通じて最近の学説も学び、新しい薬物治療戦略についても考察する。本特論を通じて、薬学関連分野の研究者・技術者さらには高度な専門知識を有する薬剤師や治験コーディネーターなどとして医薬関連分野に貢献できる能力の習得を目指す。

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：神経科学に関する英語の単行本「Memory - From Mind to Molecule 2nd ed. (Squire & Kandel)」を読み、その要約を学生が発表した。関連分野の最先端の知識を得るために必要な英語力の向上を図るだけでなく、プレゼンテーションスキルについても学んだ。

4) 教えるために使った時間：週1コマで15コマ分。

5) その他：英語の読解やプレゼンテーション資料の作成には、学生1人に対して教員が1人付いて懇切丁寧に指導した。

また、実際にマウスを用いた学習実験（実習）を行い、行動

実験のストラテジーを詳しく学ぶことで、研究遂行上必要な論理的思考力や問題解決能力の醸成を図った。

なお、上記以外にも、早期体験学習（薬学概論）、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システム的な疾病あるいは疲弊にどう対処していくかということが求められるようになってきている。中でも脳の老化および疾病は、今後ますます高齢化する社会において避けて通れない問題である。生物物理学教室では、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た。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. 瞬目反射条件付けの分子機構（岸本、桐野）

1) 研究の達成目標、その意義・背景

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約 15 年前に開始した。現在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展開をはかっている。

2) 目標達成状況

瞬目反射学習のメカニズムに関しては「小脳の長期抑圧 (LTD)」説という有力な仮説がある。この仮説の検証には、LTD を特異的に欠損するノックアウト (KO) マウスの学習能力を調べることが最も有効である。そこで、1994 年に利根川進 (MIT) は、PKC γ 、あるいは、mGluR1 の KO マウスを作出した。しかしながら、これらの分子は、小脳以外の組織にも広く分布しているため、小脳 LTD を特異的に阻害したマウスと言えず、LTD 仮説の検証に至らなかった。ところが、三品昌美 (東大医) は、グルタミン酸受容体サブユニット $\delta 2$ (GluR $\delta 2$) が小脳 LTD の生じる平行線維-プルキンエ細胞間シナプスのシナプス後側にのみ特異的に発現していて、LTD の誘起に必須の分子であることを示した。従って、GluR $\delta 2$ -KO マウスは、小脳 LTD が特異的に欠損したマウスであると考えられる。そこで、我々は GluR $\delta 2$ -KO マウスを用いて、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.*, 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。更に、小脳 LTD 欠損変異マウスでは、海馬依存性が高まっていることを示した。GluR $\delta 2$ -KO マウスと同様に LTD が特異的に欠損しているモデルとしてホスホリーパーゼ C $\beta 4$ -KO マウスを作出し、EBCC 実験を行って同様の結果を得たことから、上述の結論が確認された (Kishimoto *et al.*, 2001)。また、アダルトマウスの海馬の CA3 領域のニューロン選択的に NMDA 受容体を欠損したマウスの瞬目反射学習実験から、この分子が海馬依存性の瞬目反射条件付け記憶のタイミングに関する記憶を司っていることを明らかにした (Kishimoto *et al.*, 2006)。

3) 成果の概要と自己評価

2011 年度における主要な成果として、以下の 3 点をあげる。

i) ミオシン病自然発症モデルマウスにおける瞬目反射条件付け

細胞内の輸送タンパクであるミオシン Va 遺伝子に変異を持ち、そのためミオシン Va が殆ど作られない突然変異マウス (*dn* マウス) について行動解析を行った。瞬目反射条件付けについてはこれまで幼弱マウスへの適応が困難であったが、今回試みた実験技術の改良により、発達期から成熟期までを通して *dn* マウスの運動学習能力を解析することが初めて可能となった。その結果、*dn* マウスは、幼弱期 (4 週齢) では野生型マウスと比べ顕著な瞬目反射条件付けの学習障害を呈し



たが、興味深いことにこの障害は性成熟に達する頃(8週齢)までに野生型マウスと同様のレベルにまで回復することが判明した。また、この認知機能の自然回復は、小脳シナプスにおける小胞体とIP3レセプターの修復、さらには小脳シナプス可塑性の回復と時期的に相関関係が認められるものであった。Griscelli症候群などのmyosin遺伝子に原因がある疾病の分子メカニズム解明に寄与することができた(Kishimoto *et al.*, *J Neurosci* 2011)。

ii) 人間を対象とした瞬目反射条件付けの研究

瞬目反射条件付けは、ほ乳類種を通して共通した神経基盤に基づく学習であり、また共通のパラダイムで計測できる希少な学習系である。しかしながら、我が国においては現在、人でこの瞬目反射条件付けを計測する研究は行われていない状況にある。そこで我々は、独自に、まぶたに電極を使用する方法(筋電位法)とビデオカメラによる観察法の併用にて、人間で瞬目反射条件付けの学習を計測するシステムの開発を行った(図1)。このシステムを用いて、実際に学生数人を被験者とする実験を行い、1日200回のCS-US提示により、有意な条件反射の出現が起ることを確認できた。このシステムを用いて、痴呆症や軽度認知症の検出が可能かを今後調べる予定である。

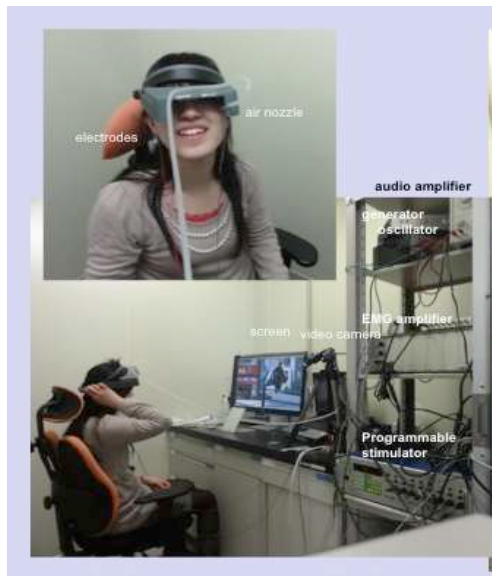


図1. 人に対する瞬目反射条件付けシステム

iii) サルを用いた瞬目反射条件付け

瞬目反射条件付けは、関与する神経回路が脊椎動物の学習系として最も詳細に同定されていると考えられているが、こうした認識は、脳の部分的損傷、あるいは、脳機能分子のノックアウトにより、学習機能が失われるか否かを調べる「破壊実験」の結果に基づいており、実際の学習過程で脳内のどの部位がどのように活動しているのかについてはほとんど検証されていなかった。そこで、本研究状況では、ヒトに近い動物種であるサルを用いて、瞬目反射条件付けの学習過程(記憶の獲得、保持、消去)における脳内活動をPETイメージ

ング法により、より直接的に明らかにすることを目的とする。本年度は、まずアカゲザル(*Macaca mulatta*)に対して、瞬目反射条件付けを適応するシステムとソフトウェアを構築し、実際にこの学習が成立することを確認した(図2)。なお、本研究は、浜松ホトニクス株式会社PET研究所との共同研究として実施している。

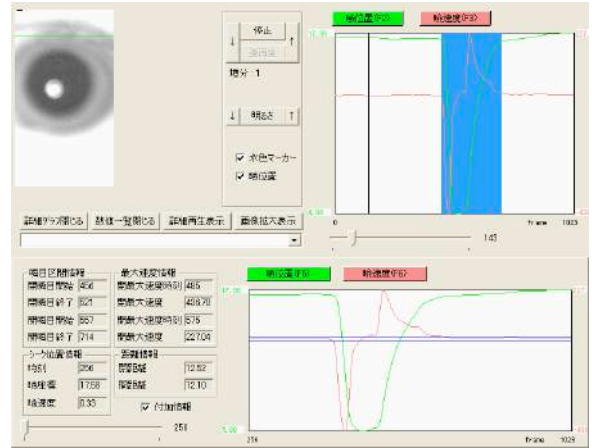


図2. アカゲザルに対する瞬目反射条件付けシステム

4) 今後の課題

瞬目反射条件付け記憶固定化の分子機構の解明
非空間的学習と空間学習における海馬の役割の解明

外部資金導入状況 (岸本)

日本学術振興会 科学研究費補助金・基盤(S) (分担金)
武田科学振興財団薬学系研究奨励

課題2. 行動テストバッテリーによるアルツハイマー病(AD)モデルマウスの認知機能評価 (岸本)

1) 研究の達成目標、その意義・背景

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付けなど、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、瞬目反射条件付け(遅延課題およびトレース課題)や潜在学習として知られる水探索試験など多数の行動試験を組み合わせた行動テストバッテリーをADモデルマウスに適用し、それらの認知機能障害の検出能力を比較した。あわせて、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。

2) 目標達成状況

2種のADモデルマウス(Tg2576マウスおよびPS2Tg2576マウス)を交配により作成し、同腹の野生型をコントロール

とした。それぞれを3-12ヶ月齢まで維持し各種行動実験に用いた。水探索試験やモリス式水迷路試験では、ビデオカメラで動物行動を記録後、トラッキングシステム(Clever System, Inc., Reston, VA) を使用して解析を行った。瞬目反射条件付け遅延課題では、2種のマウスいずれにおいても、またどのageでも学習障害は認められなかった。一方瞬目反射条件付けトレース課題では、Tg2576マウスで6ヶ月齢、PS2Tg2576マウスでは4ヶ月齢で明瞭な障害が観察された。また、水探索試験では、Tg2576マウスで5ヶ月齢、PS2Tg2576マウスでは3ヶ月齢で明瞭な学習障害を検出することができた。なお、モリス式水迷路試験においては、Tg2576マウスで10ヶ月齢、PS2Tg2576マウスでは6ヶ月齢で学習障害を検出した。瞬目反射条件付けトレース課題および水探索試験は、モリス式水迷路試験に比較して、ADモデルマウスの認知障害を早期にかつ感度よく検出できることがわかった。特に水探索試験は、3分間の試験を2日間で終えることができるため簡便であり、今後新たなADモデルマウスの認知行動評価系として期待できる。また、Tg2576マウスにPS2の変異を加えたPS2Tg2576マウスでは、Tg2576マウスに比べ、各課題で学習障害の出現が2ヶ月程度先行したことより、変異プレセニリン2がADモデルマウスの認知障害の出現時期を大きく早めることを明らかとした。

3) 成果の概要と自己評価

研究結果の一部を誌上発表済みであり、他も投稿中である(Kishimoto *et al.*, (2011) *Neurosci. Lett.*).

4) 今後の課題

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。

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パリ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や、脳室内に $A\beta$ を投与することで作成したアルツハイマー病モデルラットを用い、 $A\beta$ 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。また、アルツハイマー病の発症にはコリン作動性神経系の機能不全が関与していることを示唆する知見が蓄積しつつある。そこで、アルツハイマー病モデル動物における学習障害を個体レベルで詳細に調べるとともに、アセチルコリン受容体の一種であ

る $\alpha 7$ 型ニコチン性アセチルコリン受容体($\alpha 7$ nAChR)の発現量変化を中心とするコリン作動性神経系の分子レベルの変化との関連を薬理的及び且つ神経生化学的に明らかにする。

1) アルツハイマー病モデルマウスの学習障害に対するニコチン性アセチルコリン受容体の関与

大脳皮質及び海馬の錐体細胞に発現する $\alpha 7$ サブユニットの5量体からなる $\alpha 7$ nAChRはグルタミン酸放出を促し、学習記憶を促進することが報告されている。アルツハイマー病の原因物質と想定されているAbは $\alpha 7$ nAChRに結合し、抑制することで、グルタミン酸放出を抑制する。またアルツハイマー病後期には $\alpha 7$ nAChRの発現が減少することも報告されており、アルツハイマー病と $\alpha 7$ nAChRの関連性を更に明らかにすることは、アルツハイマー病の病因の解明、及び、治療薬の開発に繋がるものと考えられる。本研究では、 $A\beta$ 産生およびタウ蛋白質の異常なリン酸化を促進した遺伝子改変マウス(3xTgマウス)を用い、モリス水迷路試験による空間学習機能の解析を行った。その結果、6か月齢の3xTgマウスは野生型マウスと比較し、空間学習の獲得に障害が認められた。そこで、6か月齢の3xTgマウスに $\alpha 7$ nAChR選択的アゴニストであるPNU282987を投与したところ、学習獲得に改善が認められた。現在は、3xTgマウスの脳内における $A\beta$ タンパク質量および $\alpha 7$ nAChR発現量の解析を行っている。

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。

課題 4. 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, 90 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。ピーク値に関しては、部位の違いによる大きな差は見られなかったが、大脳皮質では 8 週令に比べて 90 週令のピーク値が約 50% 減少するなど、週令による違いが見られた。また Ca^{2+} や NO の基質である L-アルギニンで刺激すると、一過的な電流値の上昇が記録された。この一過的な電流値上昇は、部位や週令に関係なく見られた。以上より、NO 電極を用いてマウス脳ホモジネートからの NO 測定が可能であり、またマウス脳内では老化に伴い、NO 産生濃度環境が変化している可能性が示された。

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

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, N.A., Yamaguchi, K., Ito, M., Nairn, A., Greengard, P., Nagao, S., 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., 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., Watanabe, S. (2008) "Nitric oxide is involved in appetitive but not aversive olfactory learning in the land slug *Limax valentianus*," *Learn Mem*, 15(4): 229-232.

2007

1. Wada, N., Kishimoto, Y., Watanabe, D., Kano, M., Hirano, T., Funabiki, K., and Nakanishi, S. (2007). Conditioned eyeblink learning is formed and stored without cerebellar granule cell transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 16690-16695.
2. Kakizawa S, Kishimoto Y, Hashimoto K, Miyazaki T, Furutani K, Shimizu H, Fukaya M, Nishi M, Sakagami H, Ikeda A, Kondo H, Kano M, Watanabe M, Iino M, Takeshima H.(2007). Junctophilin-mediated channel crosstalk essential for cerebellar synaptic plasticity. *EMBO J* 26: 1924-1933.
3. Kina, S., Tezuka, T., Kusakawa, S., Kishimoto, Y., Kakizawa, S., Hashimoto, K., Ohsugi, M., Kiyama, Y., Horai, R., Sudo, K., Kakuta, S., Iwakura, Y., Iino, M., Kano, M., Manabe, T., and Yamamoto, T. (2007). Involvement of protein-tyrosine phosphatase PTPMEG in motor learning and cerebellar long-term depression. *Eur J Neurosci* 26: 2269-2278.
4. Iijima, T., Ogura, H, Takatsuki, K, Kawahara, S., Fujioka, M., Kimura, Y., Bernstein, A., Okano, H., Kirino, Y., and Okano, H. (2007). Impaired motor functions in mice lacking the RNA-binding protein Hzf. *Neurosci Res* 58: 183-189.
5. Watanabe, S., and Kirino, Y. (2007) Selective calcium imaging of olfactory interneurons in a land mollusk. *Neurosci Lett* 417: 246-249.
6. Liu, P.-S., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2007) Caffeine-induced modulation of network oscillation in a molluscan olfactory

外部誌上发表

[原著論文]

2011

1. Kishimoto, Y., Oku, I., Nishigawa, A, Nishimoto, A., and Kirino, Y. "Impaired long-trace eyeblink conditioning in a Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease" *Neurosci. Lett.* doi:10.1016/j.neulet.2011.10.071
2. 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)
3. 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

center. *Zool Sci* 24: 1247-1250.

[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. 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.
2. 桐野 豊 (著) “薬局薬剤師 ～電子処方せんシステムによる薬局薬剤師の業務支援～”, p.274-279. In 「医療産業の変革 劇的なタイミング ～次世代につなげる生き残り戦略～」(木村廣通監修)かんき出版 (2010年9月) pp.331.
3. 桐野 豊 (編著) 「今を生きるための達人の教え～混迷の時代に一步踏み出そう～」かんき出版(2010年3月) pp.251
4. 桐野 豊 (編著) 「個の力で日本を変えるー今こそ「地域」への原点回帰を！」かんき出版(2009年3月17日) pp.304
5. 桐野 豊 (2008) 「プロフェッショナルの提言ー日本よ、再浮上せよ！」(2008年4月7日) pp.288
6. 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. 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
<http://bsd.neuroinf.jp/wiki/ディファレンシャルディスプレイ>
2. 桐野 豊 (2011) 「東日本大震災に思う」徳島文理大学通信 64
3. 桐野 豊 (2011) 「さあ、本を読もう」徳島文理大学通信 65
4. 桐野 豊 (2011) 「祝辞」大塚芳満記念財団 10 周年記念誌
5. 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
6. 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) 「私の研究エポックー瞬目反射条件付け：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ー現状とこれから」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
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 (8月1日発行)
19. 桐野 豊 (2001) 「多くの友人とともに目標に向かって」徳島文理大学通信 60 (4月1日発行)
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) 「社会事業「大学ランキング」」徳島文理大学通信 58 (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 (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. 香川県薬剤師会会誌・かがやく 第 130 号, 64-65.
30. 桐野 豊 (2007) 「巻頭言：地方私立大学における教育研究について」生物物理, 47: 349 (2007) 桐野 豊 (2007) 「徳島文理大学香川薬学部生物物理学講座」かがやく (香川県薬剤師会機関誌) 7月号
31. 桐野 豊 (2007) 「論壇：21世紀型の短期大学を目指して」全私学新聞, 5月

口頭発表・学会発表

- 桐野 豊, 岸本泰司 「瞬目反射条件付けを用いたアルツハイマー病モデルマウスにおける認知障害の検出」第 50 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、2011年11月12日・11月13日、サンポートホール高松・かがわ国際会議場、高松市。

社会貢献

桐野 豊「レギュラトリーサイエンスと医療 IT 化」(会長講演)、レギュラトリーサイエンス学会第1回学術大会、2011年9月2-3日、東京

桐野 豊

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

(財)薬学振興会 理事

(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「ターゲットタンパク研究プロジェクト」評価委員会委員

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 HER 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23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

サイエンスミニキャンプ「脳のはたらき - 行動・記憶・こころ」2011年7月18日

独立行政法人 科学技術振興機構 平成23年度 地域の科学舎推進事業・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」「遺伝子改変マウスを用いた記憶と学習の行動観察」講師、2011年11月27日

Editorial board, The Scientific World Journal.

北村美一郎

日本生物物理学会 中国四国支部 役員(庶務)

独立行政法人 科学技術振興機構 平成23年度 地域の科学舎推進事業・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」 助手

北村美一郎、桐野 豊「電極法によるマウス脳組織からの一酸化窒素(NO)測定」日本薬学会第131年会、2011年3月28-31日、ツインメッセ静岡、静岡市。

北村美一郎、桐野 豊「微小電極を用いたマウス脳組織における一酸化窒素(NO)測定」第11回日本NO学会学術集会、2011年5月13-14日、昭和薬科大学、田無市。

北村美一郎、桐野 豊「Direct measurement of nitric oxide (NO) in mice brain tissue using NO-specific electrode」Neuroscience 2011、2011年11月12-16日、Washington, DC

岸本泰司「行動テストバッテリーによる神経変成疾患モデルマウスの認知機能評価」日本生物物理学会中国四国支部大会、2011年5月14日・5月15日、広島大学、広島市。

岸本泰司「行動テストバッテリーによるPS2遺伝子変異導入アルツハイマーモデルマウスの行動異常ならびに学習障害の検出」第34回日本神経科学学会大会、2011年9月14日・9月17日、横浜国際会議場、横浜市。

岸本泰司、長尾 明、福田明子、東原絵里奈、桐野 豊「自発的行動変化を指標としたアルツハイマー病モデルマウスの認知障害検出法の探索」第50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、2011年11月12日・11月13日、サンポートホール高松・かがわ国際会議場、高松市。

岸本泰司、桐野 豊「アルツハイマー病モデルマウスにおける認知障害早期検出法の探索」第4回私立大学戦略的研究基盤形成事業AD勉強会、2011年12月22日、徳島文理大学、さぬき市。

岸本泰司、奥 郁子、西川あつ子、西本晶子、桐野 豊「瞬目反射条件付けを用いたアルツハイマー病モデルマウスにおける認知学習障害の検出」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。

岸本泰司、桐野 豊「行動テストバッテリーによるアルツハイマー病(AD)モデルマウスの認知機能評価」第1回香川大学・徳島文理大学合同 神経研究 EXPO、2012年2月9日、香川大学医学部、香川県三木町。

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。

生物物理学講座

岸本泰司

サイエンスミニキャンプ 「脳のはたらき - 行動・記憶・こころ」 2011年7月18日

独立行政法人 科学技術振興機構 平成23年度 地域の科学舎推進事業・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」 「遺伝子改変マウスを用いた記憶と学習の行動観察」 講師、2011年11月27日

NHK 高松放送局ふれあいミーティング

大学入試センター試験・試験監督

Web 版脳科学辞典執筆

国際ジャーナル査読

窪田剛志

大学入試センター試験・試験監督

独立行政法人 科学技術振興機構 平成23年度 地域の科学舎推進事業・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」 助手（講師担当）

早期体験学習担当者

入学試験採点担当

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・木賊今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、和歌山支部総会

3 大学学生の集い挨拶

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）

薬友会 香川支部新年会

北村美一郎

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

オープンキャンパス体験実習担当

岸本泰司

OSCE トライアル実施委員

オープンキャンパス体験実習担当

徳島文理大学香川薬学部 OSCE 実施委員

CBT 試験監督・評価者

演習講義講師

早期体験学習担当者

入学試験採点担当

窪田剛志

徳島文理大学香川薬学部 OSCE 委員

AO 入試担当

オープンキャンパス体験実習担当

その他、新聞報道等

桐野 豊

「電子処方箋 始まる」日経 DI, 2011.02 号, p.28-31

「カルテ情報をもたらす薬局薬剤師の責任感」調剤と情報 17 巻、2011 年, p.6-7

岸本泰司

1. 「運動上達タンパク質」働き解明」中日新聞 12 版第 24631 号 29 面、2011 年 4 月 20 日

2. 「分子搬送たんぱく質 脳神経伝達・学習に関与 ・エレハルゲ病解明に道」日刊工業新聞、2011 年 4 月 20 日

3. 「特集記事：モータータンパクの一つが、運動学習に関与することを発見！」Nature Japan、2011 年 7 月 14 日

<http://www.natureasia.com/japan/jobs/tokushu/detail.php?id=677>



病態生理学講座

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

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)

助教 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 益岡尚由 着任年月日：2008年 4月 1日
 最終学歴：2008年 3月岡山大学大学院博士後期課程修了。博士(薬学)

客員教授 内藤 豊 (筑波大学名誉教授)

客員研究員 岡部明仁 (兵庫医科大学・生理学成体機能部門 講師)

実験補助員 得丸慶子
 実験補助員 富永洋子
 大学院修士課程 M1 田中勝也

半の学生は、意図した目標を達成した。

講義で今後改善すべき点は、昨年度の問題点を踏まえて以下のように改善することを試みた。(1) 一方向性の講義形態から、学生も参加できる要素を加味した授業に配慮した。(2) このため演習(チュートリアル)方式を取り入れた。予め質問課題を知らせて、学生が独自に調査、検討し、その結果を全員の前で発表し議論する機会を与えた。(3) このような演習形式の授業形態は学生に新鮮なようで概ね好評であったが、時間的制約のため不十分であった。(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) これと並行して、レジメ(プリント)も配布したので、学生には概ね好評ではあった。(6) 富永は講義用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。

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病態生理学に関する教科書を準備することも必要であろう。

教育の概要

担当科目：
 病態生理学1・2(小西・富永)
 臨床生化学(小西)
 薬科学(分担：小西)
 生命科学特別講義(分担：小西・富永)
 CBT対策講義(小西・富永)
 国試対策講義(小西・富永)
 薬学実習3A(小西・富永・栗生)
 長期実務実習(小西・富永・栗生)
 他学部・他大学
 理工学部・臨床工学科：生理学1(小西)
 香川大学・看護学部：薬理学(分担・小西)

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

2010年度から長期実務実習が開始され、講座スタッフ全員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を洗い出しながら学習した。このことにより、単なる過去の丸暗記ではなく、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

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

病態生理学講座

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)、(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)。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 (小西・栗生)。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ー (神経伝達物質) を利用した化学伝達によって情報が処理されている。

このような脳内シナプスの伝達効率 (シナプス強度つまり情報処理の程度) は、様々な化学物質で仲介される調節機構によって修飾されており、この伝達効率を変調する仕組みはシナプス可塑性と呼ばれ、学習記憶など脳機能を支える重要な役割を担っている。この伝達効率を支配するシナプス可塑性の仕組みに異常がおこると、不安、うつ、認知障害や統合失調症など多くの精神疾患の発症にいたる。これら精神機能の疾患を改善し克服するためには、シナプス伝達の制御機構を解明し、神経伝達物質受容体などのシナプス関連分子を標的とした有効な治療薬の考案が大切である。したがって『脳の働きに関する創薬』を実現させるには、脳内シナプス可塑性の制御機構に関与する細胞・分子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ー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ンネル活性が抑制され GABA 放出阻害にいたることが明らかにされた。

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

これらの事実に基づき、当講座では抑制性 GABA シナプスの働きと制御の仕組みをさらに解明することを試みると同時に、抑制性シナプス活動を可視化して GABA シナプスの働きに影響する選択的作用薬を探索スクリーニングできるシステムを構築する研究プロジェクトも進めている。

またこれまで富永らが蓄積してきた知見や経験に基づいて、膜電位感受性色素を用いてシナプス活動を可視化する光計測 (イメージング) 法を改良して、脳が記憶し思考する仕組み (学習記憶のシナプス機構) を理解しようとしている。このような試みによって、脳の働きに関する基礎的理解が進むと同時に、臨床応用の可能性が開かれることを期待している。

当講座では、主に三種類の研究手法を用いて仕事を進めてい



る。脳の働きを理解するための研究は、トップダウンとボトムアップの戦略がとられており、前者では、生きた動物の脳内ニューロン活動を計測して各種の脳機能や行動との関係性を理解しようとする。後者の試みでは、脳を構成する部品すなわち神経伝達物質、受容体やイオンチャネルなどの基本素子に注目して、それらの働きを単一神経細胞さらにはシナプスのレベルで解析する。これによって、脳の素過程となっているメカニズム（細胞分子機構）を知り、脳の動作原理や脳全体の仕組みの理解に迫ろうとしている。

このような状況で、当講座では以下のような戦略を組合わせて研究を推進する工夫をしている。第一に、ラットやマウスの脳から切片（スライス）を作り、試験管内の生理的食塩水の中で神経回路を活かしながら維持して、シナプス反応（活動）を電気的信号あるいは膜電位感受性色素による光学的信号として記録し、シナプスの働きとその制御の仕組みを追究している。このような実験では、脳スライスを顕微鏡で観察しながら活きた単一ニューロンから、微小ガラスキャピラリー電極と高感度増幅器を用いたパッチクランプ法によってシナプス反応を記録し、同時に光学的計測もおこなう。こうして記録される電気・光学的信号のデータをコンピュータに取り込み解析して、信号の生理的意味と脳機能との関係を理解しようとしている。

第二に、脳内の個々のニューロンを分散培養によって試験管内で維持し、培養下に形成されたシナプスを実験系として利用する。分子生物学的手法で、受容体やその足場蛋白などシナプス機能分子をコードする遺伝子を培養ニューロンに導入し、蛍光標識した機能分子を発現させて、シナプス部位への輸送過程を二光子・共焦点レーザー顕微鏡で観察する。さらに、シナプス活動がこれら機能分子の移動、動態に与える影響を計測する技術も開発する。これによってシナプスの構造と機能の関係を探ろうとしている。これらの実験手技には、栗生が習熟している。

さらには、完全な脳により近い神経回路網の保持された脳スライスや単離脳標本を実験系として利用し、膜電位感受性色素をプローブとして用い顕微鏡、高感度カメラによる光計測（イメージング）法によってニューロン群の発火活動パターンを検出し、神経回路網および抑制性 GABA シナプスに依存した脳内のシナプス可塑性あるいは記憶学習の獲得、維持に関与する仕組みを解明しようとしている。これら三方向からのアプローチを相補的に組合わせて、前述の I から IV の研究目標を達成しようとしている。

客員教授の内藤は細胞内ガラス微小毛細管浸透圧計の完成に必要な予備実験として、ゾウリムシ細胞内に挿入した毛細管により、外液浸透圧を変えたときの細胞内圧の変化を測定し、細胞質中の浸透圧不活性部の割合を求めている。

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。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開始して、本年度は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（2011年）は4年目を迎え（研究費総額7500万円）、昨年度実施された中間評価で研究継続が承認され、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。

(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～2011年（代表・栗生俊彦）

(3) 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）「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（H23-化学-一般-004）2011年～2014年（分担：富永貴志）

(4) H21年度科学研究費補助金 基盤研究C「織毛病に関する織毛打制御の分子機構の解析」2009年～2011年（分担：富永貴志）

(5) H21年度科学研究費補助金 基盤研究C「織毛病に関する織毛打制御の分子機構の解析」2009年～2011年（分担：内藤豊）

(6) 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」2010-2011（代表 富永貴志）

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）。

病態生理学講座

(2) 富永は理化学研究所脳科学総合研究センターの創発知能ダイナミクス研究チーム(山口陽子チームリーダー)の客員研究員となっている。また、産業技術総合研究所高島一郎グループリーダー、梶原利一研究員との共同研究(European Journal of Neuroscience, 2007 で一部成果を公表、表紙にも採用された)を継続し、さらに、Picower Center for Learning and memory (PCLM), MIT の利根川進教授の研究室との共同研究では、2008年6月15日から2008年8月31日までMITに招待され共同研究を実施した。この成果は2011年Scienceに出版された。また、日本神経科学学会大会のPlenary Lectureで利根川進教授が富永の名前を上げ謝意を示した。東北大学生命情報研究科飯島敏夫教授の研究室との共同研究をしている。また、ブレインビジョン社との共同研究も進んでおり、平成18年度に「特色ある教育研究」で採択された課題「新規創薬アッセイ・実習用電気生理計測ロボットの開発」で開発した光計測システムの改良をつづけ、本学の実習に採用するに至った。このシステムは市販もされるようになり、これまでに東大をはじめとするいくつかの大学院大学で採用されている。また、国立研究所でも脳に対する毒性試験の分野への応用を目指して採用が決定している。一方、JSTの支援を受けてオリンパス光学と共同で開発した新規の超高速共焦点顕微鏡は開発に成功し、共焦点像をカメラの読み出し速度の限界速度(10000フレーム/秒)で読み出すことに成功した。また、このカメラの改良版の開発を目指した課題がJSTのA-STEP探索型の研究課題として採択された。

また、バイオオプト社のセルホームという機能アッセイ型培養容器に関する研究計画について参加している。

(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、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。

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

3. 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
4. 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. 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, 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, 259-265.
4. Fujitaka H, Okada A, Masuoka T, Kamei C. (2009) Within-Day Variation in Spatial Memory Deficit Induced by Scopolamine. *Pharmacology* 84, 340-345.

外部誌上発表

* 2007年以降 2011年まで

[原著論文]

*Corresponding author

2011

1. 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
2. Hirono M*, Saitow F, Kudo M, Suzuki H, Yanagawa Y,

**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.
2. 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.
3. 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.

2007

1. Kajiwara, R., Tominaga, T., and Takashima, I. (2007). Olfactory information converges in the amygdaloid cortex via the piriform and entorhinal cortices: observations in the guinea pig isolated whole-brain preparation. *Eur J Neurosci* 25, 3648-3658.
2. Abe, I., Abe, T., Lou, W., Masuoka, T., and Noguchi, H. (2007) Site-directed mutagenesis of conserved aromatic residues in rat squalene epoxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 352(1), 259-263.
3. Masuoka, T., and Kamei, C. (2007) Role of hippocampal H₁ receptors in radial maze performance and in hippocampal theta activity in rats. *Brain Res Bull* 73(4-6), 231-237.
4. Sun, X.L., Ito, H., Masuoka, T., Kamei, C., and Hatano, T. (2007) Effect of *polygala tenuifolia* root extract on scopolamine-induced impairment of rat spatial cognition in an eight-arm radial maze task *Biol Pharm Bull* 30(9), 1727-1731.
5. Mikami, A., Masuoka, T., Yasuda, M., Yamamoto, Y., and Kamei, C. (2007) Participation of cholinergic system in memory deficits induced by blockade of hippocampal mGlu₁ receptors. *Eur J Pharmacol* 575(1-3), 82-86.
6. Masuoka, T., Mikami, A., Yasuda, M., Shinomiya, K., and Kamei, C. (2007) Effects of histamine H₁ receptor antagonists on the hippocampal theta rhythm during spatial memory performance in rats. *Eur J Pharmacol* 576(1-3), 77-82.

[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.
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.

[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. 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. 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.
4. 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
5. 益岡尚由、西賀美幸、陳 忠、亀井千晃(2006). 「学習・記憶に対する脳内ヒスタミンの役割」日本神経精神薬理学雑誌, 26(4): 141-148.

口頭発表・学会発表

*2011年のみ

1. 岡部明仁、荒田晶子、高山千利、小西史朗、福田敦夫 (2011) 生後マウス舌下神経核における Cl⁻ホメオスタシスの発達変化 第88回日本生理学会大会 (P1-211)
2. 廣野守俊、小西史朗ほか (2011) 小脳グロビュラー細胞へ入力するシナプス伝達の解析 第88回日本生理学会大会 (P1-322)
3. Okabe A., Konishi S. et al. (2011) Postnatal changes of Cl⁻ homeostasis in respiration-related rhythmic activity in mouse hypoglossal nucleus. *Neuroscience 2010*, 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, September 17, Yokohama, Japan
4. Hirono M., Konishi S. et al. (2011) Cerebellar globular cells receive strong inhibition mediated by axon collaterals of Purkinje cells. *Neuroscience 2010*, 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, September 17, Yokohama, Japan.
5. 益岡尚由、池田 亮、小西史朗 (2011) 海馬ヒスタミン H1 受容体による Schaffer 側枝-CA1 錐体細胞シナプス伝達の調節 第20回「海馬と高次脳機能」学会 10月8・9日 (金沢)
6. Tominaga T. and Tominaga Y. (2011) Non-scanning type of confocal microscope for a fast functional imaging of neuronal circuit, *Neuroscience 2010*, 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, September 17, Yokohama, Japan. (口頭発表、座長)
7. Kajiwara R., Tominaga T. and Takashima I. (2011) Repetitive olfactory nerve stimulation induced enhancement of neural activities in the amygdaloid cortex of guinea pig isolated whole brain. *Neuroscience 2010*, 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, September 17, Yokohama, Japan.
8. Tominaga T. and Tominaga Y. (2011) GABA(A) receptor-mediated enhancement of action potential firing upon a theta burst stimulation in area CA1 of rat hippocampal slices. Program No. 766.01 2011 Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2011. Online.
9. 益岡尚由、池田 亮、小西史朗 (2011) ヒスタミン H1 受容体による海馬 CA1 興奮性シナプス伝達の調節 第15回「活性アミンに関するワークショップ」8月11日 (徳島)

特許

病態生理学講座

1. 柳川右千夫・小西史朗ほか(2005) 「小脳 GABA トランスポーター遺伝子欠損マウス」特許 2005-35361
2. 小西史朗・鈴木秀典・柳川右千夫(2002) 「非ヒト遺伝子改変動物およびその応用」特許 342969
3. Tominaga T, Ichikawa M (2002) Experimental apparatus for sliced specimen of biological tissue and specimen holder US 6,448,063 B2 US patent
4. 富永貴志, 山田整 (1999) 生体試料観察装置. 特許 3405252 号、特許公開 2000-235147 特許平 11-037739 号. 日本.
5. 富永貴志, 市川道教 (1999) 生体組織スライス標本用実験装置および標本保持具. 特許 3405301 号、特許平 11-359966 号. 日本.

社会貢献

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)。
- 5) 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：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) 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、入試委員会委員(富永)。
- 3) OSCE 委員(栗生)

その他、新聞報道等

- 1) 「海馬」をめぐる研究の冒険から 富永貴志 徳島文理大学通信 2011. 12. 12
- 2) 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 Japanese Scientists in Science 2011 サイエンス日本事務局 (印刷中)



放射化学講座

Laboratory of Radiochemistry

教員

教授 谷口 仁 着任年月日：2006年4月1日
 最終学歴：1970年3月京都大学大学院理学研究科
 化学専攻博士課程単位取得退学。理学博士
 前職：山口大学農学部獣医学科獣医放射線学講座教授
 山口大学大学院連合獣医学研究科臨床獣医学講座
 教授（兼担）【2006年4月山口大学名誉教授】

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。

2年前期 「化学実習」 (植木、谷口) :

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。

2年後期 「物理化学3」 (植木、谷口) :

前半では、医薬品を含む化学物質の変化、特に反応過程を理解するために重要な化学反応速度論の初歩を取り上げる。なかでも反応速度に影響を与える諸因子について詳述する。

後半では、水溶液中での物質の性質を理解するために必要な化学平衡の考え方を、各種の基本的な化学平衡の例にもとづき説明する。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3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解答例を配布して説明する。

3年前期 「放射線科学」 (植木、谷口) :

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。

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

放射化学講座では下記の三つの研究テーマを掲げているが、過去に谷口が手がけた二つのテーマと現在も植木が従事しているテーマとに分けて、以下に研究概要を記す。

「生体関連分子水溶液の放射線化学に関する研究」(谷口)
 「不安定ラジカルのESR・スピントラッピング法による研究」(谷口)

谷口の研究分野は、生体関連分子の水溶液を対象にした放射線化学、および、短寿命ラジカルの構造と反応に関する物理化学といえる。

もともとは生物体(とくに人体)へ放射線が作用する機構を電子のレベルで明らかにするため、生物体を構成する基本的な分子の水溶液をモデル系として、電子線やガンマ線などの放射線照射により生じる不安定な短寿命・溶質ラジカルを、ESR(電子スピン共鳴)吸収法を用いて捕捉・同定し、ラジカル生成反応機構を解明してきた。

水溶液に放射線を照射すると、まず溶媒である水の放射線分解がおこってOHラジカル($\cdot\text{OH}$)や水和電子(e_{aq}^-)などを生じ、次にこれらの活性種が溶質分子と反応する。【放射線の間接作用】

中でも主に生物へ放射線影響を及ぼすと考えられている $\cdot\text{OH}$ の反応を調べるため、 $\cdot\text{OH}$ の生成手段には化学試薬系(Ti^{3+} , $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{Ti}^{4+}$, Fe^{3+})、紫外線照射($\text{H}_2\text{O}_2 + h\nu \rightarrow 2\cdot\text{OH}$)、放射線照射(N_2O 飽和系では $e_{\text{aq}}^- + \text{N}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{N}_2 + \text{OH}^-$)を用いてきた。

もっとも直接的な研究方法は、放射線を照射しながら試料溶液内におこる反応を追跡できる、電子線照射下のESR測定である。この実験は米国ノートルダム大学放射線研究所との共同研究で行ってきた。

他にも放射線としてガンマ線を用いて、水溶液中に生じた短寿命ラジカルを、スピントラップとよばれるニトロソ化合

物やニトロ化合物に付加させ、より寿命の長いニトロキシドラジカルに転換し、その ESR スペクトルを解析することにより、もとの短寿命ラジカルの構造を同定する ESR-スピントラッピング法による研究も、日本原子力研究所（現・日本原子力研究開発機構）東海研究所やノートルダム大学放射線研究所で行ってきた。

このスピントラッピング法を厳密に適用するには、その反応機構を速度論的に解明することが不可欠であり、そのためには、パルス状に電子線を照射し照射直後の変化を追える時間分解 ESR 法により照射後 μs 段階の早い反応過程を、また、ガンマ線照射した試料を ESR 分光計へ移すことにより照射後 min 段階以降の遅い反応過程を追跡した。

「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、東北大学の大学院准教授と共同で、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。

外部誌上发表

* 2007 年以降 2011 年まで

[原著論文]

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, P.G. 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.

2007

1. Maeda, H., Wada, S., Ikeguchi, M., Minoura, N., Ueki, S. and Arata, T. (2007).
Degradation of DNA into 5'-monodeoxyribonucleotides in the presence of Mn(2+) ions. Biosci. Biotechnol. Biochem. 71, 2670-9.

[邦文総説・解説等]

1. 植木正二 (2010). 「スピンラベル法によるタンパク質研究の現在」 生物物理, 50 巻(5), 212-213.

口頭発表・学会発表

* 2011 年のみ

1. Abe, J., Ueki, S., Arata T., Yamauchi S. and Ohba, Y. (2011).
The effect of N-terminal region of cardiac troponin I in structural change of troponin C and I complex studied by pulsed ESR. 49th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan, Sep. 16 – 18, Himeji, Japan.
2. Somiya, T., Okawa, Y., Inoue, A., Ueki, S., and Arata, T. (2011).
Structural transition of cardiac troponin caused by calcium and PKA-mediated phosphorylation as revealed by spin labeling ESR. 50th Joint International Workshop on Trends of Spin Science and Technology, Nov. 16 – 18, Sendai, Japan.

社会貢献

薬学教育協議会放射薬学教科担当教員会議委員 (植木)
薬学共用試験センターCBT モニター員 (於松山大学)
(植木)

管理・運営に係ること

植木：就職委員、国試対策ケア委員、ネットワーク委員、
大学入試センター試験監督
チューター (5 年生 5 名、4 年生 4 名、3 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

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、薬理学などに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なっている。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）

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、牧野悠治）

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。

担当科目：薬学実習3(C)（薬学科・薬科学科）（加藤善久、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。

薬物動態学講座

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：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

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

本講義は、非臨床データを踏まえて、健常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（薬学科）（加藤善久）、薬局実習、病院実習、CBT 対策講義・演習（薬剤学、薬物動態学）（薬学科）（加藤善久、跡部一孝）、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）、特別実習および卒業実習（薬学科）（加藤善久、跡部一孝）、

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。

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。

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。

CBT 対策講義・演習（薬剤学、薬物動態学）および薬剤師国家試験対策講義（薬剤学、薬物動態学）では、薬学教育モデル・コアカリキュラムの薬剤学、薬物動態学分野を項目ごとに整理し、講義と演習を通して、薬剤学、薬物動態学分野の問題を修得できるようにする。

特別実習および卒業実習では、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決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みさせている。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）

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。

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. 癌の克服を目指した抗癌剤封入りリ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',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl (CB153)による C57BL/6 系マウス及び DBA/2 系マウスの血清中 T₄濃度の低下は、わず

かに[¹²⁵I]T₄及び[¹²⁵I]T₄のグルクロン酸抱合体の胆汁中排泄量の増加が関与しているが、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。

C. 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（加藤善久、跡部一孝）

C-1. 研究の背景と達成目標

本研究では、「天然物由来の生体残留性ハロゲン化合物」および「海綿由来の抗菌活性物質」に焦点をあて、医薬品開発の素材となるリード化合物を探索し、新規抗菌薬および新規感染症治療薬の開発に应用することを目的として研究を行っている。

C-2. 研究成果の概要

パラオ産海綿 *Haliclona sp.*および *Callyspongia sp.*から臭素化ジフェニルエーテルの水酸化体(OH-PBDE)およびメトキシ体(MeO-PBDE)が検出された。検出された組成のうち、2'-MeO-BDE68、6-MeO-BDE47、2',6-dimethoxy-BDE68 および 2,2'-dimethoxy-BB80 だけがパラオ、グアムおよび沖縄の魚介類から検出された。海綿中のこれらの濃度は魚介類中の濃度より2桁高いことから、一連の MeO-PBDEs は上位の海洋動物に食物連鎖を通じて蓄積していると考えられる。一方、OH-PBDE は魚介類ではほとんど検出されなかった。このことは OH-PBDE が低い蓄積性を有することを示唆するが、生体内に取り込まれた OH-PBDE がメチル化されて MeO-PBDE として残留していることも考えられる。

D. 耐性癌細胞への効果増大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）

D-1. 研究の背景と達成目標

薬剤耐性癌細胞の存在は、抗癌剤を用いた癌治療において抗癌剤の効果を減弱させるなど非常に困難な問題として存在している。

リポソームは生体内に投与されると、癌組織内の細胞間隙や癌細胞内に内在化した後、内封している薬物を徐々に放出することで、癌組織の退縮を引き起こすことが知られている。また、リポソーム膜表面に癌細胞に存在する受容体などに対する抗体やリガンドを結合させることで、癌組織へのターゲットが可能であり、癌組織への蓄積能を高め、さらに高い癌治療効果を期待することができる。表面に正電荷を持ったカチオンリポソームは、現在 *in vitro* の実験において遺伝子や siRNA を細胞内にトランスフェクションする試薬として広く使用されており、さらに生体内に投与することで癌新生血管内皮細胞へ選択的に結合することがわかっている。

これまでに行った研究により、抗癌剤への感受性の高い癌細胞では、カチオン脂質を10%含有したリポソーム（カチオンリポソーム）の方が、カチオン脂質を含有しない中性のリポソームに比べて高い細胞結合能を持ち、さらに抗癌剤を封入することで高い殺細胞効果をもつこと。そして速やかに細胞内に内在化することが明らかとなった。そこで今回、抗癌剤に対して耐性を持つ癌細胞を用いて、本カチオンリポソーム

リポソームの結合性および殺細胞効果について研究を行った。

D-2. 研究成果の概要

今回用いたリポソームは、HSPC（水素添加大豆フォスファチジルコリン）をベースとし、約10%のカチオン脂質を含ませた。また殺細胞効果の検討時にはドキソルビシンを封入し用いた。細胞へのリポソームの結合性は感受性細胞、耐性細胞で大きな違いは認められなかった。一方殺細胞効果に関しては、細胞内に充分量のドキソルビシンを送達しているにもかかわらず、有効な結果は得られなかった。これはリポソームからの薬物の放出が緩やかであるためだと考えられる。そこで現在、カチオニックリポソームの脂質組成に膜流動性の高いEPC(卵黄フォスファチジルコリン)を用い、また内封薬物量を変化させることでより速やかな薬物の放出を行えるよう検討を行っている。

E. 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 日本学術振興会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)))

外部誌上发表

* 2007年以降 2011年まで

[原著論文]

2011

1. Kato, Y., Onishi, M., Haraguchi, K., Ikushiro, S., Ohta, C., Koga, N., Endo, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2011). A possible mechanism for 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 254, 48-55.
2. Misaka, S., Kurosawa, S., Uchida, S., Yoshida, A., Kato, Y., Kagawa, Y., and Yamada, S. (2011). Evaluation of the pharmacokinetic interaction of midazolam with ursodeoxycholic acid, ketoconazole and dexamethasone by brain benzodiazepine receptor occupancy. *J Pharm Pharmacol* 63, 58-64.
3. Koga, N., Ohta, C., Kato, Y., Haraguchi, K., Endo, T., Ogawa, K., Ohta, H., and Yano, M. (2011). *In vitro* metabolism of nobiletin, a polymethoxy-flavonoid, by human liver microsomes and cytochrome P450. *Xenobiotica* 41, 927-933.
4. Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., and Endo, T. (2011). Marine sponge: a potential source for methoxylated polybrominated diphenyl ethers in the Asia-Pacific food web. *J Agric Food Chem* 59, 13102-13109.
5. 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2011). 「2,2',3,4,4',5'-六塩素化ビフェニル(CB138)のモルモットにおける *in vivo* 代謝」 *福岡医学雑誌* 102: 167-174.

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.

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. 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

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.

2007

1. Kato, Y., Ikushiro, S., Takiguchi, R., Haraguchi, K., Koga, N., Uchida, S., Sakaki, T., Yamada, S., Kanno, J., and Degawa, M. (2007). A novel mechanism for polychlorinated biphenyl-induced decrease in serum thyroxine level in rats. *Drug Metab Dispos* 35, 1949-1955.
2. Emi, Y., Ikushiro, S., and Kato, Y. (2007). Thyroxine-metabolizing rat uridine diphosphate-glucuronosyl-transferase 1A7 is regulated by thyroid hormone receptor. *Endocrinology*, 148, 6124-6133.
3. Uchida, S., Kurosawa, S., Fujino (Oki), T., Kato, Y., Nanri, M., Yoshida, K., and Yamada, S. (2007). Binding activities by propiverine and its N-oxide metabolites of L-type calcium channel antagonist receptors in the rat bladder and brain. *Life Sci* 80, 2454-2460.
4. Koga, N., Matsuo, M., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., Ishii, T., Yano, M., and Ohta, H. (2007). Comparative study on nobiletin metabolism with liver microsomes from rats, guinea pigs and hamsters and rat cytochrome P450. *Biol Pharm Bull* 30, 2317-2323.
5. Atobe, K., Ishida, T., Ishida, E., Hashimoto, K., Kobayashi, H., Yasuda, J., Aoki, T., Obata, K., Kikuchi, H., Akita, H., Asai, T., Harashima, H., Oku, N., and Kiwada, H. (2007). In vitro efficacy of a sterically stabilized immunoliposomes targeted to membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP). *Biol Pharm Bull* 30, 972-978.
6. Nguyen, LT., Atobe, K., Barichello, JM., Ishida, T., and Kiwada, H. (2007). Complex formation with plasmid DNA increases the cytotoxicity of cationic liposomes. *Biol Pharm Bull* 30, 751-757.
7. 太田千穂, 柗岡樹子, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2007). 「2,2',4,5,5'-五塩素化ビフェニル(CB101)のラット、ハムスターおよびモルモット肝ミクロゾームによる代謝」*福岡医学雑誌* 98: 236-244.

[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, 柗岡樹子, 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.
2. 加藤善久 (2011). 「はじめまして」*香川県薬剤師会会誌*, 143: 48-49.
3. 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.
4. 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.

5. 太田千穂, 柗岡樹子, 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.
6. Kato, Y., Ikushiro, S., Takiguchi, R., Haraguchi, K., Koga, N., Uchida, S., Sakaki, T., Yamada, S., Kanno, J., and Degawa, M. (2007). Response to Wong Letter (Possible role of hepatic transporter up-regulation in the PCB-induced decrease of T4 serum level). *Drug Metab Dispos* published on October 10, 2007; <http://dmd.aspetjournals.org/cgi/eletters/35/10/1949>
7. 加藤善久 (2007). 「村田敏郎先生のご逝去を悼む」*静薬学友会報*, 66: 27-28

[プロシーディング]

2011

1. Kato, Y., Haraguchi, K., Onishi, M., Ikushiro, S., Ohta, C., Koga, N., Endo, T., Yamada, S., and Degawa, M. (2011). 2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl-mediated decrease in serum thyroxine level in mice. *Organohalogen Compds* 73, 726-729.
2. Haraguchi, K., Kato, Y., Ohta, C., Koga, N., and Endo, T. (2011). A Potential source for hydroxylated and methoxylated analogs of brominated diphenyl ethers in the Asia-Pacific food web. *Organohalogen Compds* 73, 182-185.
3. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2011). Metabolism of 2,3',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB120) by liver microsomes of rats and guinea pigs. *Organohalogen Compds* 73, 2251-2254.

2010

1. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., Matsubara F., and Koga, N. (2010). Species difference in the *in vitro* metabolism of 2,2',3,4,4',5,5'-heptachlorobiphenyl (CB180). *Organohalogen Compds* 72, 1796-1799.

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.

2007

1. Koga, N., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., and Endo, T. (2007). The formation of a catechol metabolite of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. *Organohalogen Compds* 69, 1757-1760.
2. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Matsuoka, M., Endo, T., and Koga, N. (2007). The distribution of metabolites of

2,2',3,4,4',5',6-heptachlorobiphenyl (CB183) in rats and guinea pigs. Organohalogen Compds 69, 1761-1764.

3. 跡部一孝 (2007). 「癌および新生血管を標的とした MT1-MMP ターゲットリポソームに関する研究」 Progress in Drug delivery system 16: 27-32.

[研究報告書]

- 加藤善久 (代表個人), 「PCB の甲状腺ホルモン攪乱作用機構の解明に向けた統合的研究: ヒトへの応用」平成 20 年度~平成 22 年度 科学研究費補助金 (基盤研究(C)) 研究実績報告書, pp.1-6.
- 加藤善久 (代表個人), 「PCB の甲状腺ホルモン攪乱作用機構の解明に向けた統合的研究: ヒトへの応用」平成 22 年度 科学研究費補助金 (基盤研究(C)) 研究実績報告書, pp.1-2.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 加藤善久 (代表個人), 「PCB の甲状腺ホルモン攪乱作用発現メカニズムの解明: ヒトへの外挿性に関する研究」平成 18 年度~平成 19 年度 科学研究費補助金 (基盤研究(C)) 研究成果報告書, pp.1-66.
- 加藤善久 (代表個人), 「PCB の甲状腺ホルモン攪乱作用発現メカニズムの解明: ヒトへの外挿性に関する研究」平成 19 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.
- 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 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.

[その他の刊行物]

- 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
- 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
- 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 タスクフォースのスキル・アップ集会 In 近畿 (京都薬科大学) 報告書, p.1-2
- 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
- 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), p.80-81

- 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2011). 「PCB149 のラット肝による in vitro 代謝: CYP3A 酵素の関与」日本薬学会第 131 年会, 講演要旨集 3, p.237, 3月 28~31 日, 静岡
- 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. 31st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abst. No. 1809, 21-25 August, Brussels, Belgium
- 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. 31st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abst. No. 0403, 21-25 August, Brussels, Belgium
- 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. 31st International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Abst. No. 5102, 21-25 August, Brussels, Belgium
- 太田千穂, 原口浩一, 加藤善久, 遠藤哲也, 古賀信幸 (2011). 「PCB149 代謝におけるラット CYP3A 酵素の関与」フォーラム 2011: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 講演要旨集, p.236, 10月 27~28 日, 金沢

特許

該当なし

社会貢献

- 加藤善久: 薬学教育協議会 薬剤学教科担当教員会議委員
- 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医療薬学部会委員
- 加藤善久: 日本トキシコロジー学会評議員
- 加藤善久: 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
- 加藤善久: 薬学教育者ワークショップ「第 35 回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 香川」(11月 19、20日) (分担) を実行委員会世話人代表として開催し、チーフタスクフォースとして指導に従事した。
- 跡部一孝: 薬学教育者ワークショップ「第 35 回 薬剤師のためのワークショップ 中国・四国 in 香川」(11月 19、20日) (分担) を開催し、スタッフとして指導に従事した。

管理・運営に係ること

加藤善久

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
 国家試験対策委員会副委員長 (薬剤・製剤学分野責任者)
 CBT 委員会委員 (薬剤・製剤学分野責任者)
 就職委員会委員
 評価・FD 委員会委員
 将来計画委員会委員



附属薬局検討委員会委員

大学院委員会委員

自衛消防隊西地区避難誘導・安全防護班班長

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4名担当、薬学科4年生3名担当、薬学科5年生5名担当、薬学科6年生5名担当）

参加型マナー演習（医療社会薬学コミュニケーション）
（4月28日）の企画と実施

実務実習訪問指導（5月6日、6月17日、7月22日、高松市民病院）

前期研究授業（物理学A、7月1日）書記担当

後期研究授業（有機化学3、10月7日）司会担当

学内合同企業説明会（12月11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18日）ステーション3（薬剤の調製(2)）評価者

跡部一孝：

実務実習指導薬剤師養成ワークショップ実施委員

早期体験学習委員

実務実習訪問指導（5月9日、6月6日、6月29日、7月27日、辻上薬局今里店）

実務実習指導訪問（5月10日、6月8日、7月22日、アインスラポー薬局）

第3回 香川薬学部オープンキャンパス（8月7日）模擬薬局体験学習担当

香川薬学部 薬学共用試験 OSCE 本試験（12月18日）ステーション2（薬剤の調製）評価者・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。

外部誌上发表

* 2007 年以降 2011 年まで

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_1L_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.

口頭発表・学会発表

【一般講演】

1. 小原一朗, 伊藤文博, 山口健太郎, (2011). 結晶性配位高分子の単位構造とコールドスプレー質量分析による解析. 第37回反応と合成の進歩シンポジウム, 11月7日～8日, 徳島
2. 小原一朗, 伊藤文博, 山口健太郎, (2011). 結晶性配位高分子の配位モノマーのコールドスプレー質量分析による検出. 第50回中国四国支部学術大会, 11月12日～13日, 香川

<p>社会貢献</p>

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

研究の概要

研究目的

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

研究課題

①天然有機化合物由来の生理活性物質の探査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。

外部誌上発表

* 2007年以降 2011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, Purpurealidin 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. 薬科学 (分担) 薬科学科1年生対象 (前期) (宋 時栄)
2. 生命科学特別講義 - 学習・記憶の神経生物学 (分担) 薬学
科4年生対象 (前期) (宋 時栄)
3. 事前学習 (分担) 薬学科4年生対象 (前期) (宋 時栄)
4. CBT 対策講義 (分担) 薬学科4年生対象 (後期) (宋
時栄、中島健太郎)
5. 国家試験対策講義 (分担) 薬学科6年生対象 (前・後期)
(宋 時栄)
6. 大学院講義 神経科学特論 (病態生理学、生物物理学、
機能生物学講座と合同で行なわれたコースの神経科学2)
博士前期課程学生対象 (前期)：(宋 時栄)
7. 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)
8. 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

2006年度から発足した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。このため、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なわれており、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おり、実際にも既卒の4年生課程の卒業生から、そうした評価を聞いている。

一方で薬科学科1年生対象の薬科学講義においても、早い段階で疾病に関するイメージをつかんでもらうよう、少人数教育の利点を活かして顕微鏡実習を交えて解説した。

博士前期課程における教育では、これまでに引き続き病態生理学、生物物理学、機能生物学講座と合同で神経科学コースを運営し、原書購読として、L. R. Squire & E. R. Kandel (著) “Memory : From Mind to Molecules”について、大学院生主体の発表による輪読を行った。本書は記憶・学習分野において成されてきた分子レベルから個体レベルまでの多様な研究や、最近の学際的な研究を取り上げた単行本であり、大学院1年生の語学力育成の観点からも適当な書籍と思われた。過去数年の実践に基づき、今年度はこの本の翻訳出版が具体化する運びとなった。

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、講義の度に小テストを行い、その結果を学生にフィードバックした。こうした教育方針は次第に浸透し、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。こうしたことから、当初の教育目的は少しずつ達成されつつあると判定された。しかしながらこの結果は、学力中位の学生を対象として学力の総合的底上げを狙ったものであり、常に下位に低迷している集団の学力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。目下のところは、担当科目においては補講や、授業ごとに課している宿題の解答・解説 (ポータルサイトを通じて開示している) の充実によって対応している。

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かなかった自分の長所に目覚める学生が多い。ただし、通常講義に加えて 6 年生教育課程での CBT 試験や OSCE に関連する講義や実習、薬学実習、大学院講義などが加わってきており、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、化学系に比べて医学・生物学系の知識が相対的に不足している学生に、病態生理を理解させ、薬物治療の基礎となる適切な human body image を形成させるために、単なる講義だけでは十分でないことは明らかであり、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、着任した年に講座配属学生を対象として香川大医学部での人体解剖学実習見学を行なった。この試みは、その後カリキュラムに組み込まれ、希望者を対象とした臨床医学概論での見学として行われてきている。薬学実習を含め、こうした実際に眼で見る学習と、口頭試問、演習問題を組み合わせることで理解の強化を図った。設備面としてはハイビジョンカメラと大画面プラズマテレビによって、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. 事前学習 (分担) の講義 90 分 (1 回あたり) x 3 回
 2. 生命科学特別講義 90 分 (1 回あたり) x 2 回
 3. 薬科学 (分担) の講義 90 分 (1 回あたり) x 4 回
 4. CBT 対策講義 (分担) の講義 90 分 (1 回あたり) x 2 回
 5. 薬学実習 3(A) の講義 90 分 (1 回あたり) x 3 回, 実習指導 5 時間 (1 回あたり) x 6 回
 5. 特別実習の指導: 延べ 60 時間
 6. 大学院講義 120 分 (1 回) x 5 回
- 準備段階では講義時間の数倍の時間を要する。

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. 脳における Lanosterol 14- α Demethylase の発現と髄鞘形成、再生過程での発現変化 (荒木徹也、大瀬戸直樹、覺地孝爾、加藤千恵子、中島健太郎、宋時榮)
- 前年度に引き続き、Lanosterol 14- α Demethylase (LDM, CYP51) 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。この酵素は真核生物におけるステロール合成経路に必須であり、哺乳類では lanosterol を脱メチル化し、follicular fluid meiosis-activating sterol (FF-MAS) への代謝を触媒する。LDM の阻害薬はコレステロール合成量を減少させ、血中コレステロール低下薬として働く事が期待されている。本研究の特色は、肝臓に比べて研究の立ち遅れている脳神経系での LDM の機能的役割を解明することにある。これまでに、抗 LDM 抗体を用いた免疫組織化学的検索によって、LDM 免疫活性は幼弱ラットでは神経細胞でも免疫活性が認められたが、その後の生後発達過程では中枢および末梢の髄鞘を形成するオリゴデンドログリアおよびシュワン細胞に発現が限局することが確認され、laser capture microdissection (LCM) 顕微鏡によって取り分けた大脳白質から抽出したタンパクの Western blot 分析と合わせて解析した結果、LDM の発現は出生直後は弱く、P14 まで次第に増加した後、減少するという、髄鞘の生後発達と相関する変化が認められた。一方で、0.3% (w/w) cuprizone 添加飼料を 6 週間投与した後、正常餌を 5 週間投与して誘発される実験的脱髄後の髄鞘再生過程で、LCM 顕微鏡によって取り分けた白質から抽出したタンパクを用いた Western blot 分析では、正常対象に比べて脱髄過程では 2 倍、髄鞘再生過程では 3 倍程度、増加していた。これらの結果は、LDM の髄鞘形成および再生への関わりを示唆する。

ICR マウスの LDM 遺伝子 exon 2 の proline rich region に、histidine (通常型) から tyrosine (変異型) へアミノ酸の置換を伴う SNP が報告されているが、その酵素活性に与える影響は不明である。Tyrosine (変異型) LDM 遺伝子を野生型として持つ C57BL/6 マウスでは、脱髄誘発薬である cuprizone による脱髄の程度が強く、histidine 型を野生型として持つラットではその感受性が弱いため、SNP によるアミノ酸置換が LDM の酵素活性へ影響していることが示唆される。ヒトでは野生型として histidine 型の LDM を有していることから、LDM の SNP が酵素活性に与える影響を明らかにすることは、多発性硬化症等の脱髄性疾患の機序解明に繋がると考えられるため、今年度はこの点を中心に解析を進め、以下の結果を得た。

- (1) 上記の実験的脱髄・髄鞘再生モデルマウスを用いて、通常型および変異型における脱髄の程度について解析を行った結果、通常型マウスでは強い脱髄の見られた個体が多いのに対し、変異型マウスでは、脱髄が軽微かほとんど見られない個体が多かった。ヘテロ型マウスの脱髄は野生型マウスよりも軽微であったが、変異型マウスよりも強かった。これらの結果から、SNP による酵素活性への影響が示唆された。
- (2) 各遺伝子型のマウスの脳および肝臓から抽出した microsome 画分を用いて CO 差還元 Spectrum による CYP 活性測定を行った (製剤学講座 牧野悠治教授のご協力と薬理学講座 石原康宏助教のご指導を得た) 結果、いずれの遺伝子型でも 450nm に吸収極大を持つ



活性型 CYP が回収されていることがわかったが、遺伝子型による活性の違いは見出せなかった。

- (3) 各臓器より回収した *microsome* 画分に LDM の基質である lanosterol を加え酵素反応を行い、その代謝産物である follicular fluid meiosis-activating sterol (FF-MAS) を LC/APCI-Q-TOF/MS を用いて定性的および定量的に解析した (生薬・天然物化学講座の岡田岳人助教のご指導を得た) 結果、基質である lanosterol はイオン化の過程で脱水し、その分子イオンピークは m/z : 409.5 付近に検出されたが、その代謝物である fFF-MAS 由来のスペクトラムは認められなかった。現在、lanosterol と LDM の反応条件を検討し、再度解析中である。
- (4) C57BL/6 マウス肝臓由来 cDNA から LDM、P450 リダクターゼ cDNA をそれぞれクローニングし、PCR 変異導入法によって、LDM の変異型 cDNA をクローニングした後、これらを動物細胞用発現ベクターに組換え、HEK293-T 細胞に遺伝子導入して組み替え蛋白を強制発現させた。HEK293-T 細胞の細胞分画を行った結果、発現した LDM、LDM 変異体、P450 リダクターゼはいずれも、主にミクロソーム画分に存在することがわかった。
- (5) CO 差還元スペクトルにより CYP 酵素活性を検討したところ、野生型および変異型 LDM の両方において、ラット肝臓ミクロソーム画分と同様、450 nm に吸収極大を持つことから、CYP 酵素としての活性があることがわかった。さらに、対象試料である遺伝子導入をしていない HEK293-T 細胞由来の *microsome* 画分では、内在性 CYP の 450 nm における吸収が見られなかったことから、観察された 450 nm の吸収は強制発現させた LDM に由来しており、活性型の LDM を回収することができたが、CO 差還元スペクトルでは両者の活性の強さに有意な違いは見られなかった。ランベルト・ベールの法則に従って、各ミクロソーム画分の LDM、LDM 変異体の濃度を計算してみると、 $0.9768 \mu\text{M}$ 、 $1.0128 \mu\text{M}$ であった。そこで、酵素活性測定用サンプルを調整し、LC/APCI-Q-TOF/MS を用いて解析したが、代謝産物である FF-MAS の分子イオンピークを検出できたものの、FF-MAS への脱メチル化反応の効率は非常に悪く、LDM 酵素活性の定量的な比較は行うことができなかった。現在、酵素活性測定の反応条件を検討中である。

2. Stearoyl-CoA desaturase アイソ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 (白鳥達也、金子陽子、辻 拓哉、加藤千恵子、中島健太郎、宋時栄)

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レイ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つのアイソフォーム(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。SCD1 と SCD2 を認識する抗 SCD 抗体を用いた免疫組織化学的検索によって、神経細胞およびオリゴデンドログリアでの SCD 免疫活性が認められた。興味深いことに、生後 6-8 ヶ月アルツハイマー病モデル動物である 3 x Tg マウスの海馬 CA1 領域の神経細胞では野生型に比較して顕著な SCD 免疫活性の増大が認められた。野生型では CA1 錐体細胞の細胞体辺縁や放線状層の neuropil に顆粒状の SCD 免疫活性が認められるのに対し、3 x Tg マウスの海馬 CA1 領域では、一部の錐体細胞の細胞質全体に強い SCD 免疫活性が認められた。放線状層では、MAP2 陽性の樹状突起の輪郭に沿って線状の SCD 免疫活性が認められ、MAP2 免疫活性と SCD 免疫活性が分節状に交互に配置している所見も認められた。これらの所見は、海馬 CA1 領域の樹状突起にアルツハイマーの初期病変が生じる可能性を示唆している。また、スナズミの片側総頸動脈を 10 分間クリッピングした後に血流を再開した脳虚血モデルでは対照側に比べて脳虚血側のアストロサイトで有意に SCD 免疫活性が上昇していた。これらのことから、SCD は脳に対して多様な侵襲が加わった際に、多様な細胞で発現が増大するものと考えられ、それらの機能的意義が注目される。

今年度得られた主要な結果は以下のとおりである。

- (1) LCM 顕微鏡を用いて切り分けた生後発達過程のラット大脳皮質、白質から抽出したタンパクを用いて Western blot を行った結果、白質では髄鞘の形成が始まる生後 2 週目から、髄鞘の形成が進行する 4 週目にかけて SCD の発現増大が認められ、以後安定した発現を示した。一方で、皮質でも白質と同様の時間経過で SCD の発現増大が認められ、しかも発現レベルは白質よりも高かった。
- (2) 生後発達過程のラット大脳を用いた免疫組織化学的検索によって、出生直後から生後 3 週までは、SCD の神経細胞での発現は主として細胞体に局限しているが、生後 2 週以降は細胞体での発現が減少し、neuropil での発現が少しずつ増大し、生後 4 週からは明瞭に neuropil での発現が認められるようになる。同時に検索した MAP2 の発現は、出生直後から生後 1 週までは neuropil にまばらに認められるが、生後 2 週以降は樹状突起に沿った明瞭な発現が認められる。これらの結果から、SCD の発現は樹状突起の生後発達と相関して発現レベルや発現部位が変化することが示唆された。
- (3) 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、CM 顕微鏡を用いて切り分けた大脳皮質、白質から抽出したタンパクを用いて Western blot を行った結果、cuprizone 投与 6 週の白質で SCD 免疫活性の増大が認められ、大脳皮質、海馬では変化がなかった。免疫組織化学的検索からミクログリアでの発現は否定され、オリゴデンドログリアでの発現増大が示唆された。
- (4) SCD1、SCD2 に特異的プローブを用いた *In situ* hybridization による解析結果から、オリゴデンドログリ

神経科学研究所

アで発現しているのは主に SCD2 と考えられた。肝臓を positive control として検索した結果、脳内では SCD1 の発現を示す明瞭なシグナルが検出されず、SCD1 の発現レベルは低いものと考えられた。

3. レーザーキャプチャーマイクロダイセクション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)

上述の研究で用いてきた 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してきた。しかし、未固定凍結組織では通常の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、アルデヒドにより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、それらの技術を用いて国立長寿医療センター研究所との共同研究課題である「筋幹細胞移植による筋再生治療における安全性と有効性の評価」を行った。Cardiotoxin を投与して筋壊死を起こさせた NOD/Scid mice の腓腹筋にレポーター遺伝子として Venus 遺伝子を持つ不死化ヒト筋前駆細胞 Hu5/KD3 を移植し、移植細胞に由来する Venus 陽性筋線維を顕微鏡下に同定して LCM によって切り出し、そこから抽出した RNA を基に、定量的 PCR によって、細胞増殖にかかわる遺伝子発現を検討した。解析に用いた腓腹筋は、病理組織学的検索と対比させる目的でホルマリン固定筋組織を用いたため、核酸成分はアルデヒドによる化学修飾を受けていて抽出困難であり、かつ筋線維から回収される mRNA は量的に少ないため、拡散抽出法および微量定量法の 2 点について、技術的改良を加えた。その結果、Hu5/KD3 細胞を移植したマウスの厚さ 20 μ m の腓腹筋切片 10 数枚程度から LCM によって切り出した筋線維を用いて、Ki67 などの細胞増殖マーカーの mRNA を定量的 PCR で解析することができ、移植細胞の発癌性は否定的であることがわかった。

2) 目標達成状況

課題 1: 学会発表 (第 34 回日本神経科学大会) および英文論文を作成中。

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

課題 3: 学会発表 (Neuroscience 2011, The 41th annual meeting of the Society for Neuroscience, 第 34 回日本分子生物学会年会) 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 と組み合わせた微量蛋白の Western blot 分析、LDM 酵素活性の測定に取り組み、特に 6 年生の中から、論文として使えるデータを着実に蓄積し、実験技術だけでなく考察能力や結果のまとめに関する総合力がついてきて、人間的にも成長を実感する者が出てきたことは収穫であった。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ルが確立されつつあるのは大きな成果である。一方で原著論文のまとめが遅れており、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確立されつつあることから、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、今後はアルツハイマー病モデルマウスなど、具体的なヒトの疾患の病態に関連した実験系に由来する微量検体での解析を加速する必要がある。

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

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」 169 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

d.

6) 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係解明」

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蛋白 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「Bcnt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).

2007

1. Iwashita S., Kobayashi M., Kubo Y., Hinohara Y., Sezaki M., Nakamura K., Suzuki-Migishima R., Yokoyama M., Satoh S., Fukuda M., Ohba M., Kato C., Adachi E., Song S.-Y. Versatile roles of R-Ras GAP in neurite formation of PC12 cells and embryonic vascular development. *J Biol Chem* 282: 3413-3417 (2007).
2. Moritake S., Taira S., Ichianagi Y., Morone N., Song S.-Y., Hatanaka T., Yuasa S., and Setou M. Functionalized ultrananoparticle magnetic particles for an in vivo delivery system. *J Nanosci Nanotechnol* 7: 937-944 (2007).
3. Kakiuchi K., Yamauchi Y., Taoka M., Iwago M., Fujita T., Ito T., Song S.-Y., Sakai A., Isobe T., and Ichimura T. Proteomic analysis of in vivo 14-3-3 interactions in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemistry* 46: 7781-7792 (2007).
4. Nakajima A., Yamakuni T., Haraguchi M., Omae N., Song S.-Y., Kato C., Nakagawasai O., Tadano T., Yokosuka A., Mimaki Y., Sashida Y. and Ohizumi Y. Nobiletin, a citrus flavonoid improving memory impairment, rescues

bulbectomy-induced cholinergic neurodegeneration in mice. *J Pharmacol Sci*, 105: 122-6 (2007).

5. Oikawa A., Ito K., Sekiguchi H., Migishima F., Eshima K., Azuma S., Song S.-Y., Kaneko T. and Shinohara N. Development of immunocompetent lymphocytes in vivo from umbilical cord blood cells. *Transplantation* 84: 23-30 (2007)
6. Song S.-Y., Kato C., Adachi E., Moriya-Sato A., Inagawa-Ogashiwa M., Umeda R. and Hashimoto N. Up-regulation of an acyl-CoA synthetase, lipidosis, in astrocytes of the murine brain during remyelination following cuprizone-induced demyelination. *J Neurosci Res* 83: 3586-3597 (2007)

[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 stearoyl-CoA desaturase isoforms in neuronal and glial responses to various kinds of brain injury. 8th IBRO World Congress of Neuroscience. July 14-18, Florence, Italy.
2. Song S.-Y., Kato C., Nakashima K. (2011) Expression of lanosterol 14alpha-demethylase (LDM, CYP51) in the central and peripheral nervous system and its changes in the processes of postnatal myelination and remyelination. Neuroscience 2011, The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Sep 14-17, Yokohama, Japan.
3. Nakashima K., Hashimoto N., Kato C., Song S.-Y. (2011) Quantitative analysis of gene expression at cellular-scale using laser capture microdissection and real-time PCR. Neuroscience 2011, The 41th annual meeting of the Society for Neuroscience. Nov. 12-16, Washington DC, U.S.A.
4. Nakashima K., Hashimoto N., Kato C., Song S.-Y. (2011). Cellular scale quantitative gene expression analysis of fixed pathological specimens by using laser capture microdissection. The 34th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. December 13-16, Yokohama, Japan.

 特許

1. 発明の名称： 抗癌剤のスクリーニング方法及び組織の癌化の判定方法
公開番号： 2004-131435
公開日： 2004年4月30日
発明者： 石見幸男、宋 時榮、木村 宏、岡安 勲
2. 発明の名称： T細胞の腸組織へのホーミング誘導剤
出願番号： 特願 2004-153548
提出日： 2004年5月24日
発明者： 岩田 誠、宋 時榮

 社会貢献

- 1) 医学生物学電子顕微鏡技術学会 市民公開講座「アルツハイマー病の病変と治療法開発の試み」 5月14日 (宋 時榮)
- 2) 嘉南薬理科技大学学生研修「中枢神経系における脂質代謝

神経科学研究所

関連酵素の発現と多様な神経障害に対するニューロン、グリア細胞の反応における機能的意義」 8月4日(宋 時栄)

3) 高校生のサイエンスキャンプ 脳・神経科学実習4「脳や神経細胞を観察する。病気の脳を顕微鏡で調べる。」11月27日(宋 時栄)

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

2011

VOLUME 6

**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 sixth 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 sixth 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 sixth 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 Biodefense Research 65
Laboratory of Molecular and Cellular Neuroscience 69
Laboratory of Pharmacology 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 of Neurophysiology 115
Laboratory of Radiochemistry 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.



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.

4. Development of an educational program to enhance pharmacist recognition and reporting of adverse reactions (Iihara N.)

We are developing an e-learning educational program for pharmacists to enhance their recognition and reporting of adverse

reactions in patients. Usually, healthcare professionals need to elucidate the occurrence of adverse reactions from patients' words and clinical laboratory information and interview them to confirm the possibility. Our educational program will help healthcare professionals to more accurately detect adverse reactions earlier in the course of communication with patients.

Publications

* 2007-2011

[Original papers]

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.
3. 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.

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 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

2007

1. Kawazoe, H., Takiguchi, Y., Tanaka, H., Ninomiya, M., Fukuoka, N., Ohnishi, H., Ishida, T., and Houchi H.(2007). Preventive Effects of Newquinolones for Endogenous Infection in Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation -Comparison between Bone Marrow Transplantation, Peripheral Blood Stem Cell Transplantation, and Cord Blood Transplantation-. YAKUGAKU ZASSHI 127, 1301-1307.
2. Doi, C., Iihara, N., Kawazoe, H., Fukuoka, N., Houchi, H., Kurosaki, Y., and Morita, S. (2007). Monitoring sheet covering long-term chemotherapy to predict individual adverse reaction patterns for patients with gynecologic chemotherapy. YAKUGAKU ZASSHI 127, 1027-1033.

[Review articles]

[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

Masanori Kuroyanagi, Ph. D

Visiting fellow

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.

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. The behavior study of alkaloids in medicinal plants

For the use in the field of life science and the field of materials, mass production development of ^{15}N is started. As the part, we perform a use study to the medical herb cultivation and elucidation of alkaloids biosynthesis.

II. The search of the Alzheimer therapeutic drug from natural resources

Donepezil hydrochloride of the choline esterase inhibitor is used as Dementia and Alzheimer therapeutic drug. Galantamine, the metabolite of the Amaryllidaceae plant acts in similar mechanism, and approval in the country is examined. In addition, Kampo medicine nominates an effect for condition improvement. We perform construction pro-screening to search for the therapeutic drug from a crude drug and a medical plant.

III. The study of anti-Leishmaniasis therapeutics

Leishmaniasis is a parasitic disease caused by species of the genus *Leishmania*. Over 20 of which are known to be pathogenic to humans, and the disease is endemic in some tropical and subtropical regions of the world. *Leishmaniasis* is transmitted by small biting sandflies (*Phlebotomus* spp.), causing a disease which currently afflicts twelve million people in 88 countries. *Leishmania major*, the causative agent of cutaneous leishmaniasis, is a digenetic parasite that exists as an extracellular promastigote within the insect vector (sandfly), and as a nonmotile intracellular amastigote within the phagolysosome of macrophages and other cells of the reticuloendothelial system of the mammalian host. Treatment options for leishmaniasis include pentavalent antimonials as first-line drugs, and amphotericin B and pentamidine as second-line drugs. However, these drugs are extremely toxic and usually too expensive for general use, and more economical and less toxic drugs are thus being sought. We have been searching for plant compounds that are active against *Leishmania major*, *L. panamensis*, *L. guyanensis*, and *L. peruviana*, exhibited significant activity against the pathogenic protozoan, and newly assay method. Recently, we isolated leishmanicidal naphthoquinones from *Tectona grandis*.

IV. Research on Medicinal Plants Based on Biotechnology and Metabolomics

Plants produce various chemical compounds, which have been estimated to exceed 200,000 metabolites. The secondary metabolites isolated from medicinal plants have been used for the treatment of disease and the maintenance and improvement of health in man and animals. In the Far East, medicinal plants and

Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry

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 are indigenous to regions of Asia, North, Central and South America and Europe. Several *Ephedra* 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 Plants: Metabolite Fingerprinting and Identification of Marker Compounds by Comprehensive Metabolite Analysis with Multivariate Analysis

Metabolomics are 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 comprehensive metabolite analysis has been performed on several *Ephedra* species which contain different amounts of ephedrine alkaloids. LC-MS system was mainly used for metabolite analysis and the analyzed data were then hierarchically processed using multivariate analysis such as principal component analysis (PCA) and self-organizing map (SOM) analysis. By utilizing such

comparative metabolome analysis, we hope that the correlation between the chemically diverse metabolites and the pharmacological effects and biological activities characteristic of a medicinal plant 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.

expression profiles of quinolizidine alkaloid-producing and nonproducing cultivars of *Lupinus angustifolius*. Plant Biotechnol. 28, 89-94.

Publications

* 2007-2011

[Original papers]

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. 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

2010

10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Teh, C.-H., Morita, H., Shirota, O., and Chan, K.-L. (2010). 2,3-Dehydro-4 α -hydroxylongilactone, a novel quassinoid and two known phenyl propanoids from *Eurycoma longifolia* Jack., Food Chem 120, 794-798.
17. Morita, H., Nagakura, Y., Hosoya, T., Ekasari, W., Widawaruyanti, A., Mori-Yasumoto, K., Sekita, S., and Hirasawa, Y. (2010). Cephistigiamide 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., Widawaruyanti, 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.,

Laboratory of Pharmacognosy and Natural Products Chemistry

- 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., 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.
 - 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., Koder, 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). (2008). *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.

2007

- Konno, K., Rangel, M., Oliveira, J.-S., Santos, M.-P., Renato C., Izawura, A., Hirata, Y., Izumi, H., Nakata, Y., Mori, K., Kawano, M., Fuchino, Y., Sekita, S., and Neto, J.-R. (2007). Decoralin, a novel linear cationic α -helical peptide from the venom of the solitary eumenine wasp *Oreumenes decoratus*, *Peptides* 28 (12), 2320-2327.
- Shirota, O., Nagamatsu, K., and Sekita, S. (2007). Simple preparative isolation of salvinorin A from the hallucinogenic sage, *Salvia divinorum*, by centrifugal partition chromatography. *J Liq Chrom & Related Technol* 30 (8), 1105-1114.

[Review articles]

- 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]

- 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: Fumihiro 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

* 2007-2011

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 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). ¹⁵N-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 (±)-Hyrtiazepine. *Tetrahedron*, 67, 1805-1811.
12. Kawahata, M.; Yasuie, S.; Kinebuchi, I.; Yamaguchi, K.; Kurita, J. (2011). {2-[(Dimethylamino)methyl]phenyl} bis(4-methylphenyl)bismuthane. *Acta. Cryst.*, E67, m25. 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 Cascarilloides*. *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.; Mitsuhashi, H.; Takahashi, M.; Masu, H.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kishikawa, K. (2010). Reversal of regioselectivity (straight vs. cross ring closure) in the intramolecular [2+2] photocycloaddition of phenanthrene derivatives. *Org Biomol Chem* 8, 2174-2179.
13. Hayashi, Y.; Kumamoto, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2010). Ring-opening reaction of unactivated 3-arylaziridine-2-carboxylates with nitrile reagents. *Tetrahedron* 66, 3836-3841.
14. Ito, F.; Yamaguchi, K. (2010). Peptide Mass Spectrometry by ionic probe attachment ionization using NHS-TMPYBOX and MAL-TMPYBOX. *Heterocycles* 81, 985-990.
15. Kumamoto, T.; Shikii, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Nakanishi, W.; Ishikawa, T.; Seki, H. (2010). Characterization of Various *o*-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

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),



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. Yasuie, 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'akitamide. *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). Iodomethylene-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* 155, 4663-4666.
18. 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.
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-diphosphinobenzenes via *Tele*-substitution on Fluorobenzenechromium Complexes. *J Organomet 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.
 10. Hayashi, K.; Ogawa, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; Nagao, Y. (2008). Intramolecular Nonbonded S \cdots N Interaction in Rabeprazole. *Chem Pharm Bull* 56(6), 802-806.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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 Nitroamines. *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 Triaryl bismuthanes 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 stannylsannylene 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 Cyanophenydisilane-(H₂O)₂ Cluster Investigated by Transient Infrared Spectroscopy. *J Phys Chem* 112, 1168.
- 2007**
1. Suzuki, T.; Hisakawa, S.; Itoh, Y.; Suzuki, N.; Takahashi, K.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Nakagawa, H.; Miyata, N. (2007). Design, Synthesis, and biological activity of folate receptor-targeted prodrugs of thiolate histone deacetylase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 17, 4208-4212.
 2. Okamoto, I.; Yamasaki, R.; Sawamura, M.; Kato, T.; Nagayama, N.; Takeya, T.; Tamura, O.; Masu, H.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Tanatani, A. (2007). Redox-induced Conformational Alteration of *N,N*-Diarylamides. *Org Lett* 9(26), 5545-5547.
 3. Kim, S.; Ko, Y. H.; Lee, J. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. (2007). Toward High-Generation Rotaxane Dendrimers That Incorporate a Ring Component on Every Branch: Noncovalent Synthesis of a Dendritic [10]Pseudorotaxane with 13 Molecular Components. *Chem Asian J* 2, 747-754.
 4. Ohta, K.; Yamazaki, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Pichierri, F.; Endo, Y. (2007). Proton-driven conformational change in a 2-aryl-*p*-carborane constrained by an intramolecular C-H \cdots O hydrogen bond. *Tetrahedron Lett* 48, 5231-5234.
 5. Ohta, K.; Yamazaki, H.; Pichierri, F.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Endo, Y. (2007). Solid-state supramolecular array through cooperative π - π interactions of 1-(2-methoxyphenyl)-*o*-carborane. *Tetrahedron* 63, 12160-12165.
 6. Nakanishi, W.; Ogino, A.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. (2007). Asymmetric crystallization of bisguanidinobenzene derivatives. *Tetrahedron Lett* 48, 8526-8530.
 7. Kumamoto, T.; Kitan, Y.; Tsuchiya, H.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Ishikawa, T. (2007). Total Synthesis of (\pm)-methyl-kinamycin C. *Tetrahedron* 63, 5189-5199.
 8. Fujimoto, T.; Kawahata, M.; Nakakoshi, M.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Nishikawa, K. (2007). Crystal Structure of

- 2,3-Dimethyl-1-isopropylimidazolium Bromide. Anal Sci 23, 107-108.
9. Toyofuku, K.; Alam, M.; Tsuda, A.; Fujita, N.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Aida, T. (2007). Amplified Chiral Transformation through Helical Assembly. Angew Chem Int Ed 46, 6476-6480.
 10. Yoshimura, Y.; Yamazaki, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takahata, H. (2007). Design and synthesis of a novel ring-expanded 4'-thio-*apio*-nucleoside derivatives. Tetrahedron Lett 1-4.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Kobayashi, M.; Takashima, A.; Ishii, T.; Naka, H.; Uchiyama, M.; Yamaguchi, K. (2007). Reverse Photochromic Behavior of an Iron-Magnesium Complex. Inorg. Chem Comm 46(4), 1039-1041.
 15. Otani, Y.; Futaki, S.; Kiwada, T.; Sugiura, Y.; Muranaka, A.; Kobayashi, N.; Uchiyama, M.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. (2007). Oligomers of β -amino acid bearing non-planar amides from ordered structures. Tetrahedron 62(50), 11635-11644.
 16. 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.
 17. Manaka, T.; Nagayama, S.; Desadee, W.; Yajima, N.; Kumamoto, T.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K. (2007). Ring-Opening Reactions of 3-Aryl-1-benzylaziridine-2-carboxylates and Application to the Asymmetric Synthesis of an Amphetamine-Type Compound. Helvetica Chimica Acta 90, 128-142.
 18. Nakai, Y.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. (2007). Stereocontrolled Construction of Seven-Membered Carbocycles Using a Combination of Brook Rearrangement-Mediated [3+4] Annulation and Epoxysilane Rearrangement. J Org Chem 72(4), 1379-1387.
 19. Setaka, W.; Ohmizu, S.; Kabuto, C.; Kira, M. (2007). A Molecular gyroscope Having Phenylene Rotaxanes without Polar Functional Groups. Chem Lett 36, 1076-1077.
 20. Phan, S. T.; Setaka, W.; Kira, M. (2007). Ring-Closing Methathesis for the Synthesis of Phenylene-Bridged Silamacrocycles. Chem Lett 36, 1180-1181.
 21. Ishikawa, H.; Sugiyama, M.; Setaka, W.; Kira, M. Mikami, N. (2007). Direct Observation of the Solvent Reorientation Dynamics in the Twisted Intramolecular Charge Transfer



Laboratory of Physical Organic Chemistry

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 Macrocylic 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

* 2007-20011

[Original papers]

2011

1. Tominaga, M., Masu, H., Azumaya, I. (2011). Pseudopolymorphism of an Adamantane-based Bisphenol containing Water Molecules: a Role of Clathrate Hydrates in Hydrogen-bonded Networks. *CrystEngComm* 13, 5299-5302.
2. Tominaga, M., Azumaya, I. (2011). Fibrous Architectures and Organogels of Tris(phenylethynylphenyl)adamantine Molecules with Amino Acid Moieties: Their Solvato-controlled Helicity Induction. *Chirality* 23, E59-E64.
3. Tominaga, M., Masu, H., Azumaya, I. (2011). Hydrogen-Bonding Networks of Adamantane-Based Bisphenol Molecules: Toward the Preparation of Molecular crystals with Channels. *Cryst Growth. Des.* 11, 542-546.
4. Katagiri, K., Furuyama, T., Masu, H., Kato, T., Matsumura, M., Uchiyama, M., Tanatani, A., Tominaga, M., Kagechika, H., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2011). Calix[3]amide-based Anion Receptors: High Affinity for Fluoride Ions and a Twisted Binding Model. *Supramolecular Chem.* 23, 125-130.
5. Masu, H., Sagara, Y., Imabeppu, F., Takayanagi, H., Katagiri, K., Kawahata, M., Tominaga, M., Kagechika, H., Yamaguchi, K., Azumaya, I. (2011). Crystal Structure of Spherical Aromatic Amide: Pseudopolymorphs and Formation of infinite Water Cluster in the Channel Structure. *CrystEngComm* 13, 406-409.
6. 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

Laboratory of

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* **10**, 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.
- Kohmoto, S., Hisamatsu, S., Mitsunashi, 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.
- 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.
- 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* **10**, 1164-1170.

2009

- 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 tubulysine methyl ester and tubuphenylalanine, 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] Cycloaddition. 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 Macrocycle 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.
- 2007**
- Okamoto, I., Yamasaki, R., Sawamura, M., Kato, T., Nagayama, N., Takeya, T., Tamura, O., Masu, H., Azumaya, I., Yamaguchi, K., Kagechika, H., and Tanatani, A. (2007). Redox-Induced Conformational Alteration of N,N-Diarylamides. *Org. Lett.* *9*, 5545-5547.
 - Saito, S., Komagawa, S., Azumaya, I., and Masuda M. (2007). Nickel-Catalyzed Intermolecular [3 + 2 + 2] Cocyclization of Ethyl Cyclopropylideneacetate and Alkynes. Synthesis of Seven-Membered Carbocycles. *J. Org. Chem.* *72*, 9114-9120.
 - Tominaga, M., Masu, H., Katagiri K., and Azumaya, I. (2007). Triple helical structure constructed by covalent bondings: effective synthesis by a pre-organized partial structure and helicity induced by aromatic-aromatic interactions. *Tetrahedron Lett.* *48*, 4369-4372.
 - Okamoto, I., Nabeta, M., Hayakawa, Y., Morita, Y., Takeya, T., Masu, H., Azumaya, I., and Tamura, O. (2007). Acid-induced molecular folding and unfolding of N-methyl aromatic amide bearing 2,6-disubstituted pyridines. *J. Am. Chem. Soc.* *129*, 1892-1893.
 - Okamoto, I., Nabeta, M., Minami, T., Nakashima, A., Morita, N., Takeya, T., Masu, H., Azumaya, I., and Tamura, O. (2007). Acid-induced conformational switching of aromatic N-methyl-N-(2-pyridyl)amides. *Tetrahedron Lett.* *48*, 573-577.
- [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

Assistant Professor: Norikazu Sakakibara

Ph.D.: Graduate School of Agriculture, Kyoto University (Mar. 2005)

Previous position: Postdoctoral at Department of Applied Life Science, 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).

Novel synthesis of carbocyclic oxetanocin analogs (2-alkoxy-C.OXT.A) and their tube formation activities of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) (Sakakibara)

We succeeded in the effective synthesis of five types of 2-alkoxy-C.OXT-A analogs by applying the de novo synthesis of 2-alkoxyadenosine derivatives which was developed in our laboratory. For these synthesized compounds, the angiogenic activity was evaluated with the use of the human umbilical vein endothelial cell (HUVEC). These products were enhanced its activity, especially in 2-methoxy-C.OXT-A at a concentration of 50 μ M, exhibiting more strong potency than the vascular endothelial cell growth factor (VEGF).

Publications

* 2007-2011

[Original papers]

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. 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.
6. 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. 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 (1), 71-76.
3. 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.
4. 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.
4. 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(4), 312-317.

2007

1. Ikejiri, M., Saijo, M., Morikawa, S., Fukushi, S., Mizutani, T., Kurane, I. and Maruyama, T. (2007). Synthesis and biological evaluation of nucleoside analogs having 6-chloropurine as anti-SARS-CoV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 2470-2473.
2. Ikejiri, M., Ohshima, T., Kato, K., Toyama, M., Murata, T., Shimotohno, K. and Maruyama, T. (2007). 5'-O-Masked 2'-deoxyadenosine analogues as lead compounds for hepatitis C virus (HCV) therapeutic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 6882-6892.
3. Demizu, Y., Tanaka, M., Nagano, M., Kurihara, M., Doi, M., Maruyama, T. and Suemune, H. (2007). Controlling 310-Helix and -Helix of Short Peptides in the Solid State, *Chem. Pharm. Bull.*, 55, 840-842.
4. Maruyama, T., Demizu, Y., Kozai, S., Witvrouw, M., Pannecouque, C., Balzarini, J., Snoecks, R., Andrei, G. and De Clercq, E. (2007). Antiviral Activity of 3-(3,5-Dimethylbenzyl)Uracil Derivatives Against Hiv-1 and HCMV. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 26, 1553-1558.
5. Hishiki, T., Ohshima, T., Ego, T., and Shimotohno, K. (2007). BCL3 acts as a negative regulator of transcription from the HTLV-1 LTR through interactions with TORC3. *J. Biol. Chem.* 282, 28335-28343.
6. Sakakibara, N., Nakatsubo, T., Suzuki, S., Shibata, D., Shimada, M. and Umezawa, T. (2007). Metabolic analysis of the cinnamate/monolignol pathway in *Carthamus tinctorius* seeds by a stable-isotope-dilution method. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 5 (5), 802-815.
7. Nakatsubo, T., Li, L., Hattori, T., Lu, S., Sakakibara, N., Chiang, V. L., Shimada, M., Suzuki, S. and Umezawa, T. (2007). Roles of 5-hydroxyconiferylaldehyde and caffeoyl CoA O-methyltransferases in monolignol biosynthesis in *Carthamus tinctorius*. *Cellulose Chemistry and Technology*, 41 (9-10), 511-520.

[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.

Kagawa School of Pharmaceutical Sciences
Tokushima Bunri University

[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

* 2007-2011

[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

* 2007-2011

[Original papers]

2011

Laboratory of

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. *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.
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. (2011). Small intestine-specific lymphocyte homing. *Surgery Frontier* 18 (4): 68(402)-71(405).
2. Iwata, M. (2011). Tissue-specific lymphocyte homing. *Inflammation & Immunity (Ensho-to-Men-eki)* 19 (5): 2(444)-7(449).
3. Yokota, A. (2011): Regulation of lymphocyte trafficking by retinoic acid-producing dendritic cells in the intestine. *Clinical Immunology & Allergology (Rinsho Men-eki Allergy-ka)* 55 (4): 454-459.
4. 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.
5. Yokota, A., Iwata, M. (2010). Factors responsible for retinoic acid-producing ability in intestinal dendritic cells. *Clinical Immunology & Allergology (Rinsho Men-eki Allergy-ka)* 54 (4): 492-498.
6. Iwata, M. (2010). Dendritic cell functions and their regulation in mucosal tissues. *Inflammation & Immunity (Ensho-to-Men-eki)* 18 (5): 14(474)-18(478).
7. Yokota, A., Iwata, M. (2010). Vitamins and Immunity - focusing on vitamin A. *Functional Food* 4 (1): 61-65.
8. 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.
9. Iwata, M. (2009). Regulation of immune functions by retinoic acid. *Journal of Kagawa Prefecture Pharmacists Association "Kagayaku"* 134: 58-59 .
10. Iwata, M. (2009). Regulation of lymphocyte homing and differentiation by vitamin A. *Vitamins (Japan)* 83(8): 441-452 .
11. Iwata, M. (2009). Tissue-specific lymphocyte homing. *Encyclopedia of Inflammation & Regenerative Medicine.* 195-197.
12. 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.



13. Iwata, M. (2008). The role of vitamin A in gut immunity. *Japanese Journal of Nutritional Assessment* 25: 59-62.
14. 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).
15. Iwata, M. (2007). Regulation of lymphocyte trafficking by retinoids. *Annual Review Immunology* 2008 154-161.
16. Iwata, M. (2007). Role of vitamin A in the gut immunity. *Journal of Intestinal Microbiology* 21: 297-304.
17. 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.
18. Iwata, M. (2006). Vitamin A is essential for the gut immunity. *Journal of Clinical and Experimental Medicine (Igaku No Ayumi)* 219(10): 795-796.
19. Iwata, M. (2006). Role and Mechanism of Action of Vitamin A in Gut Immunity. *Seikagaku* 78(8): 738-748.
20. Iwata, M. (2006). Role of vitamin A in immune surveillance: Regulation of lymphocyte homing. *Infection Inflammation Immunity (Kansen Ensho Men-eki)* 36: 22-32.
21. Iwata, M. (2005). Regulation of lymphocyte homing by retinoic acid. *Molecular Medicine Extra Edition Immunity* 2006 42: 22-28.
22. Iwata, M. (2005). Induction of T cell homing to the gut with retinoic acid. *Clinical Immunology (Rinsho Men-eki)* 44: 299-301.
23. 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)



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.

Shuntaro Kohnomi, Ph. D.

Assistant Professor since April 01, 2010.

Ph. D. Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2009.

Previous occupation: Department of Pharmacology, Nihon University School of Dentistry, postdoctoral fellow.

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 pentylentetrazole (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 have 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 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 alive 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

* 2007-2011

[Original papers]

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,

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.

2007

1. Fujii, H., Itoh, K., Pandian, R. P., Sakata, M., Kuppasamy, P., and Hirata, H. (2007). Measurement of brain tissue oxygenation under oxidative stress by ESR/MRI dual system. *Mag Res Med Sci* 6, 83-89.
2. Kotani, M., Okamoto, S., Imada, M., Itoh, K., Irie, A., Sakuraba, H., and Kubo, H. (2007). Flow cytometric analysis of mouse neurospheres based on the expression level of RANDAM-2. *Neurosci Lett* 413, 25-30.
3. Fujimori, K., Watanabe, M., Urade, Y., and Ishikawa, K. (2007). Increased production of lipocalin-type prostaglandin D synthase in leptomeningeal cells through contact with astrocytes. *Neurosci Lett* 423, 133-137.



Staff

Norio Shimamoto, Ph. D.

Professor since 2004

Visiting Professor, Osaka University

M.S. The University of Tokyo, 1970

Ph.D., The University of Tokyo, 1982

Hiroshi Tokumaru, Ph.D.

Associate Professor since 2004

Research Assistant Professor at Duke University Medical Center

Ph.D., Kyushu University, 1994

Chigusa Shimizu, Ph.D.

Assistant Professor since 2006

Post-doctoral fellow at Max-Planck Institute for Brain Research

Ph.D., Nara Institute of Science and Technology, 2001

Yasuhiro Ishihara, Ph.D.

Assistant Professor since 2006

Ph.D., Osaka University, 2006

Research

I. The role of reactive oxygen species in biological systems.

Reactive oxygen species are known to be involved in many physiological and pathophysiological processes. However, the mechanism(s) of these processes is(are) largely unknown. Our goal is to verify the role of reactive oxygen species in these processes and ultimately to develop new classes of pharmaceuticals that will provide protection against their deleterious effects.

1. The elucidation of mechanisms of hepatocyte apoptosis under oxidative stress.

Reactive oxygen species induce cell injury, leading to cell death. It is generally accepted that the two modes of cell death, apoptosis and necrosis, are determined by the kind of reactive oxygen species that is involved, the level of oxidative stress, or both. We found that sustained and endogenous oxidative stress was induced in rat primary hepatocytes by inhibiting the antioxidative enzymes catalase and glutathione peroxidase (Shiba and Shimamoto, *Free Radic. Biol. Med.*, 1999). This oxidative stress caused caspase-independent hepatocyte apoptosis (Ishihara et al., *Free Radical Res.*, 2005). In addition, Endonuclease G, which is a DNase localized in mitochondria, was translocated to nuclei during the apoptotic process and executed nucleosomal DNA fragmentation (Ishihara and Shimamoto, *J. Biol. Chem.*, 2006). We are now conducting experiments to analyze the entire process of this

apoptosis.

2. The verification of mechanisms of quinone-induced hepatotoxicity.

Quinone-based drugs are known to be effective in the treatment of cancer and malaria. However, their therapeutic use is limited in some cases because of their cytotoxicity. The toxicity of redox-cycling quinones was thought to be induced by increased oxidative stress due to excess production of reactive oxygen species. More importantly, hepatocyte toxicity by redox cycling quinone was further enhanced under cytochrome P450 inhibition and this enhancement resulted from the potentiation of oxidative stress (Ishihara et al., *Toxicol. Applied Pharmacol.*, 2006). Since a wide variety of drugs and foods have the potential to inhibit cytochrome P450, this finding aroused concern among toxicologists about the use of quinone-based drugs with redox-cycling abilities. However, this result also provides us with an important clue for the development of new quinone-based drugs which may not have adverse effects. We are now doing experiments to confirm the above *in vitro* findings in *in vivo* animal models.

II. The molecular mechanism of neurotransmitter release.

We are interested in the function of the synaptic contact site (synapse) between nerve cells. Synaptic communication between neurons is fundamental to brain function; information transfer occurs at synapses and is mediated by neurotransmitters that are packed inside synaptic vesicles. When an impulse reaches the presynaptic nerve terminal, calcium channels open and the influx of calcium triggers an exocytotic discharge of the contents of the synaptic vesicle into the extracellular space. Although neurotransmitter release is very rapid (submillisecons), the fusion of synaptic vesicles and plasma membranes requires a reaction cascade that involves many proteins.

We are interested in the molecular mechanisms of membrane fusion; our goal is to understand the role of presynaptic proteins in this process. We are primarily focusing on the functions of SNARE proteins and their accessory proteins, including synaphins (also called complexins).

Publications

* 2007-2011

[Original papers]

2011

1. Ishihara Y, Ishii S, Sakai Y, Yamamura N, Onishi Y and Shimamoto N. (2011) Crucial role of cytochrome P450 in hepatotoxicity induced by

Laboratory of Pharmacology

- 2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinone in rats. *J. Applied Toxicol.* 31(2), 173-8.
2. Ishihara Y., Takeuchi K, Ito F and Shimamoto N. (2011) Dual regulation of hepatocyte apoptosis by reactive oxygen species: increases in transcriptional expression and decreases in proteasomal degradation of BimEL. *J. Cell.Physiol.* 226(4), 1007-16
 3. Ishihara Y., Ito F and Shimamoto N. (2011) Increased expression of c-fos by ERK activation under sustained oxidative stress elicits BimEL upregulation and hepatocyte apoptosis. *FEBS J.* 278(11), 1873-81
 4. Ishihara Y., Tsuji K, Ishii S, Kashiwagi K and Shimamoto N. Contribution of reductase activity to quinone toxicity in three kinds of hepatic cells. *Biol. Pharm. Bull.* In Press.
 5. Shimizu-Okabe C., Tanaka M., Matsuda K., Mihara T., Okabe A., Sato K., Inoue Y., Fujiwara T., Yagi K., and Fukuda A. (2011) KCC2 was downregulated in small neurons localized in epileptogenic human focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.*, 93, 177-84.
 6. 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.* 122(6), 638-642.
- 2010**
1. Ishihara Y., Sekine M, Hamaguchi A, Kobayashi Y, Harayama T, Nakazawa M and Shimamoto N.(2010) Effects of sulfaphenazole derivatives on cardiac ischemia-reperfusion injury: Association of cytochrome P450 activity and infarct size. *J. Pharmacol. Sci.* 113(4), 335-342.
- 2009**
1. Takahashi T, Zhu Y, Hata T, Shimizu-Okabe C., Suzuki K, Nakahara D. (2009). Intracranial self-stimulation enhances neurogenesis in hippocampus of adult mice and rats. *Neuroscience.* 158, 402-411.
 2. Ishihara Y., Sekine M., Nakazawa M. and Shimamoto N. (2009). Suppression of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibitors of Cytochrome P450 in Rats. *Eur. J. Pharmacol.* 611(1-3), 64-71.
- 2008**
1. Kilb W., Hanganu IL., Okabe A., Sava BA., Shimizu-Okabe C., Fukuda A. and Luhmann HJ. (2008). Glycine receptors mediate excitation of subplate neurons in neonatal rat cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 100, 698-707.
 2. Ishihara Y., Sekine M., Hatano A. and Shimamoto N. (2008). Sustained Contraction and Endothelial Dysfunction Induced by Reactive Oxygen Species in Porcine Coronary Artery. *Biol. Pharm. Bull.* 31(9), 1667-1672.
 3. 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(3), 323-333.
 4. Tokumaru T., Chigusa Okabe-Shimizu and Teruo Abe. Direct interaction of SNARE complex binding protein synaphin/complexin with calcium sensor synaptotagmin I. *Brain Cell Biol.* in press.
- 2007**
1. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2007). Critical role of exposure time to endogenous oxidative stress in hepatocyte apoptosis. *Redox. Rep.* 12, 275-281.
 2. Shimizu-Okabe C., Okabe A., Kilb W., Sato K., Luhmann H. J., Fukuda A. (2007). Changes in the expression of cation-Cl⁻ cotransporters, NKCC1 and KCC2, during cortical malformation induced by neonatal freeze-lesion. *Neurosci. Res.* 59, 288-295.
 3. Achilles K., Okabe A., Ikeda M., Shimizu-Okabe C., Yamada J., Fukuda A.,Luhmann H. J., and Kilb W. (2007): Kinetic properties of Cl⁻ uptake mediated by Na⁺-dependent K⁺-2Cl⁻ cotransport in immature rat neocortical neurons. *J. Neurosci.* 27, 8616-8627.

[Books]

1. Shimizu-Okabe C., Okabe A., Fukuda A. Dose high intracellular chloride concentration cause epilepsy in focal cortical dysplasia? *Dysplasia: Causes, Types and Treatment Options*, Nova Science Publishers, Inc *in press*
2. Ishihara Y. and Shimamoto N. (2007). A role of cytochrome P450 in quinone-induced hepatotoxicity. *Hepatotoxicity*, P287-P298. John Wiley & Sons.

[Others]

1. Registration of rat endonuclease G gene
Ishihara Y. and Shimamoto N. July 13, 2005
The DDBJ/EMBL/GenBank Accession Number; AB221075
Rattus norvegicus endog mRNA for endonuclease G, complete cds.



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

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

* 2007-2011

[Original papers]

2010

1. 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. 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.



Staff

Etsuro Ito, Ph.D.
Professor

Ryota Matsuo, Ph.D.
Lecturer

Suguru Kobayashi, Ph.D.
Assistant Professor

Hisayo Sadamoto, Ph.D.
Assistant Professor

Motoyuki Tsuda, Ph.D.
Guest Visiting Professor

Ryuichi Okada, Ph.D.
Postdoctoral Fellow

Miki Yamagishi
Research Assistant

Mika Morikawa
Research Assistant

Shizumi Tada
Research Assistant

Shinobu Hachisuka
Research Assistant

Masami Mori
Research Assistant

Research

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

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, Ministry of Economy, Trade and Industry, Japan Society for the Promotion of Science, 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 trying 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 enables 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)

We are attempting to clarify the onset mechanisms of Alzheimer disease and diabetes using samples obtained from 3xTg-AD mouse 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, Ministry of Economy, Trade and Industry, 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*. Following the isolation of the cDNAs of acetylcholine esterase and choline acetyltransferase, we found that both of these acetylcholine function-related genes are expressed primarily in the procerebrum, the higher olfactory center of the slug. The application of an acetylcholine esterase inhibitor physostigmine substantially up-regulated the oscillatory frequency of the local field potential oscillation in the procerebrum. We are now also generating

Laboratory of Functional Biology

anti-choline acetyltransferase antibody for immunohistochemical analysis of cholinergic fibers in the brain.

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” although it is not yet known whether the whole genome is multiplied (polyploidy) or only a specific region of the genome is amplified as in the case of a polytene chromosome in a salivary gland of *Drosophila* larva. It has been hypothesized by Gillette (1991) that endoreplication is an adaptive response of motor neurons to adjust their nerve projections and protein synthesis to an increasing body size during the growth of an animal. To test this hypothesis, we prepared the slugs whose body weight was differentially increased or suppressed by providing a plenty of food or depriving food, respectively, and investigated their brain sizes and DNA endoreplication. In the weight-increased slugs, subesophageal ganglia showed a prominent increase in size while the cerebral ganglia showed their size increase to a lesser extent. Moreover, in the BrdU-labeling experiments, we found that a far larger number of neurons incorporated BrdU into their nuclei in the weight-increased slugs in comparison to the weight-suppressed slugs. Moreover, gene expression was substantially enhanced per neuron in the weight-increased slugs. These results strongly support the idea that DNA endoreplication is triggered by an increase in body weight. We are now investigating the mode of DNA endoreplication by means of quantitative genomic PCR to see whether the whole genome or only the necessary parts of the genome are amplified. By exploiting the newly developed “brain implantation technique”, we are also trying to determine what triggers DNA endoreplication in the neuron, - such as soluble factors in the hemolymph as nutrition or insulin or retrogradely transported trophic factors from the target organs -. Some parts of the data have been published in *J Neurosci* (31, pp 5596-5604 (2011)).

Grant Support: Japan Society for the Promotion of Science, Grant-in-Aid for Scientific Research, Narishige Zoological Science Award, Narishige Neuroscience Research Foundation, and a Grant for Joint Research Programs of Tokushima Bunri University.

Theme 6. Development of RNAi technique in the brain of the slug (Ryota Matsuo, Suguru Kobayashi)

RNAi is a useful technique to investigate the gene functions in a living animal or organ. There are a few reports on the successful gene suppression in the molluscan animals, but not in the terrestrial slugs as far as we know. We here carried out RNAi experiments using the visceral giant cells (VGCs) as the target neurons because the VGCs are the largest within the slug’s brain, which are

amenable to the intracellular injection of dsRNA. Of the two dsRNAs designed for NdWFamide gene, which is highly expressed in the VGCs, one dsRNA successfully reduced the amount of the transcript detected in *in situ* hybridization, but the other failed. Control dsRNA targeted to EGFP did not affect the signal of NdWFamide mRNA. We will further try different protocols to develop an efficient dsRNA method applicable to the brain of the slug.

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

Theme 7. Analysis of the giant neurons VGCs (Ryota Matsuo, Suguru Kobayashi)

The visceral giant cells (VGCs) are the two largest neurons in the brain of the slug. A gene for cardioactive neuropeptide NdWFamide is highly expressed in these neurons. We further characterized these neurons by analyzing the morphological features. We also investigated the spatial expression patterns and the genomic structure of NdWFamide gene. The two VGCs projected neurites bilaterally out within the anterior pallial and posterior pedal nerves. They also projected out from either one of the intestinal, anal, or right posterior pallial nerves. The expression patterns of NdWFamide mRNA (investigated by *in situ* hybridization) and the peptide (investigated by immunohistochemistry) were largely consistent in between. We also showed that the NdWFamide gene consisted of 5 exons spanning at least 17 kb of the genome. These results have been published in *Comp Biochem Physiol B* (160, 89-93 (2011)).

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

Theme 8. 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 FMRFamidergic neuromodulation of oscillatory activity in odor information processing of the procererebrum (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 FMRFamidergic neurons are published in *Eur. J. Neurosci*. 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 9. 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 10. 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 the dancing behavior with information transfer about feeder places was advantageous when the variance of the directional information was less than 15 degree. On the other hand, when the variance was 30 degree or more, dances with a directional information transfer was no longer advantageous. We also found that the directional information must be more accurate along with an increase in distance between the feeder and their hive. 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.

Theme 11. Characterization of gravity sensing genes of ascidians (Motoyuki Tsuda)

Approximately 50 genes in human, have been known to be responsible for genetic hearing disorders. We have identified seven genes that are homologues of human hearing disorder genes as candidates of genes involved in the gravity sensing of larvae of a simple model chordate, the ascidian *Ciona intestinalis*. These genes include *tyrosinase*, *prestin*, *cadherin-23*, *TRPA*, *TRPN*, *TyrpA*, and *TyrpB*. Gene expression patterns, protein localization, and functions of these genes were analyzed by in situ hybridization, immunohistochemistry, targeting knockdown with antisense morpholino oligonucleotides, intracellular calcium imaging, and

fluorescent X-ray imaging. We have shown that these genes are specifically expressed in the otolith, the gravity sense organ of the larva. Functions of gravity sensing genes were analyzed by combination of behavior analysis and targeting knockdown using antisense morpholino oligonucleotides. So far, we have knocked down *tyrosinase*, *tyrpA*, *tyrpB*, *prestin*, and *CDH23*. Function of tyrosinase was shown to be required for gravity sensing behavior of the larva.

Grant Support: Grants from the 21st Century COE Program (University of Hyogo) from Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and Japan Society for the Promotion of Science.

Collaborations: With other universities.

Publications

* 2007-2011

[Original papers]

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*

Laboratory of Functional Biology

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 *Lymnaea*. *Biol Bull* 218, 6-14.
 11. Tresser, J., Chiba, S., Veeman, M., El-Nachef, D., Newman-Smith, E., Horie, T., Tsuda, M., and Smith, W. C. (2010) doublesex/mab3 related-1 (dmr1) is essential for development of anterior neural plate derivatives in *Ciona*. *Development* 37, 2197-2203.
 12. Horie, T., Nakagawa, M., Sasakura, Y., Kusakabe, T.G., and Tsuda, M. (2010) Simple motor system of the ascidian larva: neuronal complex comprising putative cholinergic and GABAergic/glycinergic neurons. *Zool Sci* 27, 181-190.
 13. Sakai, T., Aoyama, M., Kusakabe, T., Tsuda, M., and Satake, H. (2010) Functional diversity of signaling pathways through G protein-coupled receptor heterodimerization with a species-specific orphan receptor subtype. *Mol Biol Evol* 27, 1097-1106.
- 2009**
1. Matsuo, R., Kobayashi, S., Watanabe, S., Namiki, S., Inuma, 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.
 5. Dong, B., . . . , Tsuda, M., . . . , and Jiang, D. (2009) Tube formation by complex cellular processes in *Ciona intestinalis* notochord. *Dev Biol* 330, 237-249.
- 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. Horie, T., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2008) Glutamatergic networks in the *Ciona intestinalis* larva. *J Comp Neurol* 508, 249-263.
 5. Horie, T., Sakurai, D., Ohtsuki, H., Terakita, A., Shichida, Y., Usukura, J., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2008) Pigmented and nonpigmented ocelli in the brain vesicle of the ascidian larva. *J Comp Neurol* 509, 88-102.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. Aono, K., . . . , Yamagishi, M., . . . , and Ito, E. (2008) Upside-down gliding of *Lymnaea*. *Biol Bull* 215, 272-279.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Aono, K., . . . , Okada, R., . . . , and Ito, E. (2008) Speed of back-swimming of *Lymnaea*. *Acta Biol Hung* 59, 105-109.
 15. 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.
 16. Sakai, T., Aoyama, M., Kusakabe, T., Tsuda, M., and Satake, H. (2008) Functions of a GnRH receptor heterodimer of the ascidian, *Ciona intestinalis*. *Acta Biol Hung* 59, 241-243.
- 2007**
1. Sachse, S., Rueckert, E., Keller, A., Okada, R., Tanaka, N. K., Ito, K., and Vosshall, L.B. (2007) Activity-dependent plasticity in an olfactory circuit. *Neuron* 56, 838-850.
 2. Okada, R., Rybak, J., Manz, G., and Menzel, R. (2007) Learning-related plasticity in PE1 and other mushroom body-extrinsic neurons in the honeybee brain. *J Neurosci* 27, 11736-11747.
 3. Kinoshita, M., Kobayashi, S., Urano, A., and Ito, E. (2007) Neuromodulatory effects of gonadotropin-releasing hormone on retinotectal synaptic transmission in the optic tectum of rainbow trout. *Eur J Neurosci* 25, 480-484.
 4. Hatakeyama, D., Aonuma, H., Ito, E., and Elekes, K. (2007) Localization of glutamate-like immunoreactive neurons in the central and peripheral nervous system of the adult and developing pond snail, *Lymnaea stagnalis* L. *Biol Bull* 213, 172-186.
 5. Martens, K., Amarell, M., Parvez, K., Hittel, K., De Caigny,



- P., Ito, E., and Lukowiak, K. (2007) One-trial conditioning of aerial respiratory behavior in *Lymnaea stagnalis*. *Neurobiol Learn Mem* 88, 232-242.
6. Sugai, R., Azami, S., Shiga, H., Watanabe, T., Sadamoto, H., Kobayashi, S., Hatakeyama, D., Fujito, Y., Lukowiak, K., and Ito, E. (2007) One-trial conditioned taste aversion in *Lymnaea*: good and poor performers in long-term memory acquisition. *J Exp Biol* 210, 1225-1237.
 7. Watanabe, T., Kikuchi, M., Hatakeyama, D., Shiga, T., Yamamoto, T., Aonuma, H., Takahata, M., Suzuki, N., and Ito, E. (2007) Gaseous neuromodulator-related genes expressed in the brain of honeybee *Apis mellifera*. *Dev Neurobiol* 67, 456-473.
 8. Kurisaki, I., Iwai, T., Yamashita, M., Kobayashi, M., Ito, E., and Matsuoka, I. (2007) Identification and expression analysis of rainbow trout *pumilio-1* and *pumilio-2*. *Cell Tissue Res* 327, 33-42.
 9. Yoshida, R., Horie, T., Tsuda, M., and Kusakabe, T. (2007) Comparative genomics identifies a *cis*-regulatory module that activates transcription in specific subset of neurons in *Ciona intestinalis* larvae. *Dev Growth Differ* 49, 657-667.
 10. Kusakabe, T. and Tsuda, M. (2007) Photoreceptive systems in ascidians. *Photochem Photobiol* 83, 248-252.
 11. Takimoto, N., Kusakabe, T., and Tsuda, M. (2007) Origin of the vertebrate visual cycle. *Photochem Photobiol* 83, 242-247.

[Review articles]

1. Matsuo, R. and Ito, E. (2011) Spontaneous regeneration of the central nervous system in gastropods. *Biol Bull* 221, 35-42.
2. 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.
3. Kusakabe, T.G., Takimoto, N., Jin, M., and Tsuda, M. (2009) Evolution and the origin of the visual retinoid cycle in vertebrates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364, 2897-2910.



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

Associate Professor since 2004

Ph.D. University of Tokyo, 1997

Taira MATSUO, Ph.D., Pharmacologist

Assistant Professor since 2009

Ph.D. Okayama University, 2009

Tsutomu KUMAZAKI, Ph.D.,

Senior Researcher since 2009

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 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 iPS cell lines from normal fetal lung fibroblast, TIG-1

TIG-1 is a normal human fibroblast strain which has been used extensively on studies of cellular senescence and numerous data on it have been accumulated at molecular level. Recently, a method for generating induced pluripotent stem cells (iPSCs) was developed. We introduced four reprogramming genes to TIG-1 and succeeded to isolate colonies which had embryonic stem cells (ESC)-like morphologies. They expressed ESC marker, OCT4, SOX2, SSEA4 and TRA-1-81 proteins and OCT4 and NANOG transcripts, showing establishment of iPSC lines from TIG-1. The iPSC clones could differentiate to all three germ layers as shown by mRNA expressions for α -fetoprotein (endoderm), MSX1 (mesoderm) and microtubule associated protein 2 (ectoderm). Immunostaining also detected α -fetoprotein, α -smooth muscle actin and β -tubulin. The iPSCs formed teratoma containing all three germ layers in SCID mice. Thus, by comparing aging of parental TIG-1 cells and differentiation to myofibroblasts from iPSCs, we will be able to reveal and exact differentiation in process between senescence and terminal differentiation.

2. Differentiation of germ cells.

We have cloned a novel cDNA encoding a testis-specific metallothionein-like protein, tesmin, by randomized RT-PCR on RNA from mouse tissues. Two tesmin-related transcripts (2.2 and 1.8 kb) in mouse and one (2.1 kb) in human were detected and sequenced. These encode a cysteine-rich 60 kDa protein (475 amino acid residues) that contained a metallothionein-like motif. A search of databases indicated that tesmin is a member of the CXC-hinge-CXC family, which is highly conserved through plants, tetrahimena, *C. elegans*, mouse and human.

In situ hybridization analysis in adult mouse testis showed that tesmin is specifically expressed in spermatocytes. Quantitative RT-PCR at different stages of mouse postnatal development (days 4, 8, 12, 18, and 42) revealed that tesmin is expressed as early as day 8 and coincides with the entry of germ cells into meiosis. Furthermore, adult W/W^v sterile mice that harbor the *c-kit* mutation was found to lack tesmin expression. The gene is assigned to mouse chromosome 19B, which translocated (11;19) in male sterile mice.

An immunohistochemical study indicated that tesmin exhibits

dynamic changes in subcellular localization during spermatogenesis. Before meiosis, it was localized in the cytoplasm of early to late spermatocytes and then translocated into the nucleus just before meiotic division. After meiosis, it appeared in spermatids, starting from the acrosomal vesicles, moving to the nuclear membrane and then to the caudal end as the spermatids elongated, and finally relocating into the cytoplasm. Oxidative stress by cobalt chloride, as well as by diethylmaleate, induced premature translocation of tesmin from the cytoplasm to the nucleus and apoptotic morphology in spermatocytes. A study on the mechanism of shuttling of tesmin between nucleus and cytoplasm is now intensively under way in this lab.

We recently observed tesmin is phosphorylated in testis of mouse and rat. Furthermore, in a cultured germ cell line (GC2 cells) transfected with mouse tesmin cDNA, tesmin was also phosphorylated. A treatment of the cells with TPA, PKC (protein kinase C) activator was found to stimulate phosphorylation of tesmin. Thus, tesmin is considered to play an important role in signal transduction pathways involved in the process of spermatogenesis and spermiogenesis, possibly multiple stages of sperm maturation and/or morphogenesis.

Publications

* 2007-2011

[Original papers]

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. 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.* (in press)

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.

2007

1. Anno, K., Hayashi, A., Takahashi, T., Mitsui, Y., Ide, T., and Tahara, H. (2007). Telomerase activation induces elongation of the telomeric singlestranded overhang, but does not prevent chromosome aberrations in human vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 353: 926-932.
2. Yasuhiro Takenaka, Akira Yanagi, Hiromi Masuda, Youji Mitsui, Hiroshi Mizuno, and Nobuyuki Haga (2007). Direct



observation of histone H2B-YFP fusion proteins and transport of their mRNA between conjugating Paramecia. *Gene* 395, 108-115.

3. Matsuo T, Hayashi K, Morita Y, Koterawasa M, Ogawa W, Mizushima T, Tsuchiya T, Kuroda T. (2007). VmeAB, an RND-type multidrug efflux transporter in *Vibrio parahaemolyticus*. *Microbiology*. 153(Pt 12), 4129-4137.



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.

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. 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.

III. DNA Oxidation, Point Mutation and DNA repair. (Katsuhito Kino)

The genome is constantly assaulted by oxidation reactions that are likely to be associated with oxygen metabolism, and oxidative lesions are generated by many of these oxidants. Such genotoxin-induced alterations in the genomic message have been implicated in aging and in several pathophysiological processes, particularly those associated with cancer.

1. Guanine Oxidation

Photosensitized oxidation of guanine provides various oxidation products, including 8-oxoguanine (8-oxoG) and imidazolone. Riboflavin (vitamin B2) is known to be an effective photosensitizer for the oxidation of guanine. We have demonstrated: the user-friendly synthesis and photoreaction of a flavin-linked oligonucleotide; the practical synthesis of hydroxyethyl-flavin from commercially available riboflavin; and the preparation of a flavin-linked oligonucleotide using a phosphoramidite of hydroxyethyl-flavin. To demonstrate the usefulness of this method, the flavin-linked oligomer was synthesized. The flavin-linked oligomer and its complementary oligomer containing 8-oxoG were then irradiated under UV light (366 nm) at neutral pH. Enzymatic digestion of the irradiated mixture indicated that the 8-oxoG residue was oxidized to imidazolone. These results demonstrated that 8-oxoG is effectively oxidized to imidazolone by photosensitization of the terminal flavin via a hole-transfer mechanism, and imidazolone is formed by one-electron oxidation of 8-oxoG at neutral pH.

In addition, 8-OxoG was specifically oxidized by iodine with aqueous KI. Under acidic conditions, the major product was dehydro-guanidinohydantoin. Under basic conditions, two diastereoisomers of spirohydantoin were chiefly obtained. In addition, unstable diimine was detected for the first time.

2. Point Mutation by Guanine Oxidation.

The guanine base (G) in genomic DNA is highly susceptible to oxidative stress because it has the lowest oxidation potential. Therefore, G-C \rightarrow T-A and G-C \rightarrow 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 \rightarrow T-A transversion mutations. Although the number of G-C \rightarrow C-G transversions is rather high under specific oxidation conditions such as riboflavin photosensitization, the molecular basis of G-C \rightarrow 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 \rightarrow 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.

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.

IV. 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.

V. The improvement in safety of oysters harvested in Shido Bay

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

* 2007-2011

[Original papers]

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- 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.

2007

1. Kino, K., Miyazawa, H., Sugiyama, H. (2007) User-friendly synthesis and photoirradiation of a flavin-linked oligomer. Genes Environment, 29(1), 23-28.
2. Kitsunozaki, S., Komori, R., Harumoto, T. (2007) Bioconvection and front formation of Paramecium tetraurelia. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys 76, 046301.
3. Yoshimori A, Sakai J, Sunaga S, Kobayashi T. Takahashi S, Okita N, Takasawa R, Tanuma S. (2007) Structural and functional definition of the specificity of a novel caspase-3 inhibitor, Ac-DNLD-CHO. BMC Pharmacol. 7: 8.

[Book/Review articles]

1. Morikawa M., Kino K.*, Suzuki M., Kobayashi T., Komori R., Miyazawa H. (2011) "Oxidation of 8-oxoguanine with iodine and proposed mechanisms." Iodine: Characteristics, Sources and Health Implications, 2011, in press. (Nova Science Pub.)
2. 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)
3. Kino, K.*, Kobayashi T., Komori, R., Miyazawa, H. (2010) "Chapter 7: Science education through research." Sci. Edu. Rapidly Changing World, in press. (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. 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 Kiriya, 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_{i0} 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 demonstrated 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.

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 Kiriya, 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 a 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 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.

Laboratory of

AMP *N*1-oxide and adenosine *N*1-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 *N*1-oxide and adenosine *N*1-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.

probucoyl-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

1. Kubo, Y., Terashima, Y., Yagi, N., Nochi, H., Tamoto, K., and Sekikawa H. (2009). Enhanced bioavailability of probuocol following the administration of solid dispersion system of



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

Yoshiichiro 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).

Basic Functions of the Cerebellum and Brainstem: To investigate the basic properties of the essential neural circuits in the cerebellum and brainstem, we have developed a decerebrate guinea pig preparation, in which a section is made between the thalamus and the superior colliculus and all of the brain tissue above the section is aspirated. Decerebrate animals readily acquire the CR in delay conditioning. When a longer tone CS is used, the learning becomes slower. These CRs are adaptive and appropriately timed relative to the US. Subsequent CS-alone trials cause extinction of the CR. These characteristics of eyeblink conditioning are similar to those reported previously in intact animals of various species, suggesting that the cerebellum and brainstem are sufficient for this type of learning.

We also study trace eyeblink conditioning in decerebrate guinea pigs. A 350-ms tone CS is paired with a 100-ms periorbital shock US with a trace interval of either 0, 100, 250, or 500 ms. Decerebrate animals readily acquire the CR with a trace interval of 0 or 100 ms. Even in the paradigm with a 500-ms trace interval, which is known to depend critically on the hippocampus in all animal species examined, the decerebrate guinea pigs acquire the CR, with the adaptive timing seen in the other paradigms with a shorter trace interval. However, it takes many more trials to learn when we employ the 500-ms trace paradigm rather than the shorter trace-interval paradigms, and the CR expression is unstable from trial to trial. When decerebrate animals are conditioned step by step with a trace interval of 100, 250, and 500 ms (in that order), they easily acquire the adaptive CR with the 500-ms trace interval. However, the CR% decreases after the trace interval is shifted from 250 ms to 500 ms, a decrease that

is not observed with the shift from 100 ms to 250 ms. These results suggest that the cerebellum and brainstem can maintain the “trace” of the CS and associate it with the US even in the 500-ms trace paradigm, but that the forebrain might be required to facilitate the association and stabilization of the memory.

Cerebellar Cortical Mechanism of EBCC: Long-term depression (LTD) at parallel fiber-Purkinje cell synapses in the cerebellar cortex has been proposed as the neural substrate for EBCC. Since the glutamate receptor subunit $\delta 2$ (GluR $\delta 2$) is selectively expressed at the dendritic spines of the Purkinje Cell (PC) and is essential for the induction of cerebellar LTD, GluR $\delta 2$ -null mice (in which cerebellar LTD is specifically impaired) provide a useful means to test the cerebellar LTD hypothesis. Mutant mice lacking GluR $\delta 2$ show severe learning impairment in *delay* conditioning, but learn normally in *trace* conditioning. This surprising finding has now been confirmed in experiments with another line of mutant mice lacking phospholipase C $\beta 4$ and with wild-type mice subjected to intracerebellar injection of the NO synthase inhibitor L-NAME, both of which lack cerebellar LTD. Therefore, there may be variations in the cerebellar neural substrates for eyeblink conditioning, depending on the CS-US temporal overlap.

We have recently found that the muscarinic acetylcholine receptor antagonist scopolamine and the NMDA receptor antagonist MK-801 impair learning in trace conditioning experiments with a zero trace-interval (trace 0 paradigm experiments) in GluR $\delta 2^{-/-}$ mice, and that the metabotropic glutamate receptor subtype 1 outside the cerebellum is essential for trace conditioning but not for delay conditioning. These findings suggest a contribution of the hippocampus to the LTD-independent learning mechanism. To examine this possibility further, we have looked at the effects of hippocampal lesions on learning in GluR $\delta 2^{-/-}$ mice. GluR $\delta 2^{-/-}$ mice whose dorsal hippocampi were aspirated exhibit severe learning impairment in the trace 0 paradigm experiments, while control GluR $\delta 2^{-/-}$ mice that received a lesion in the cortex overlying the hippocampus are able to learn promptly. Wild-type mice do not show such hippocampal dependency in the trace 0 paradigm. We therefore concluded that the hippocampus is essential for learning with a trace 0 paradigm when cerebellar LTD is disrupted. In contrast, GluR $\delta 2^{-/-}$ mice that receive post-training hippocampal lesions retain the memory as well as the control GluR $\delta 2^{-/-}$ mice do. The hippocampal lesion also does not affect memory retention in wild-type mice. These results suggest that the hippocampus is *not* essential for *retention* of motor memory with a trace 0 paradigm in LTD-deficient mice. Thus, the present studies clearly argue that the hippocampus is essential for memory formation in cerebellar motor learning when cerebellar LTD is disrupted. These studies suggest that the neural network which

underlies learning and memory is both flexible and robust.

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 (AD)), and other psychopathologies. Such studies using mouse models of human memory loss (experiments using aged animals, senescence-accelerated SAMP8 mice, obese mice and model mouse of AD) are currently under way.

Publications

[Original papers]

2011

1. Kishimoto, Y., Oku, I., Nishigawa, A., Nishimoto, A., and Kirino, Y. “Impaired long-trace eyeblink conditioning in a Tg2576 mouse model of Alzheimer’s disease” *Neurosci. Lett.* doi:10.1016/j.neulet.2011.10.071
2. 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)

2010

1. Kishimoto, Y. Experimental verification of classical conditioning models by inducible on/off control of gene expression. *SeibutsuButsuri* 50(4): 195 -198.
2. Iihara, N., Kirino, Y., Yamagata, D., Yokoi, H., Hara, R. Development of an electronic prescription interactive network system enhancing collaboration of medical staffs between a hospital and community pharmacies. *JAMI* 30(4): 225-231

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, N.A., Yamaguchi, K., Itohara, S., Nairn, A., Greengard, P., Nagao, S., 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., 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., Watanabe, S. (2008) “Nitric oxide is involved in appetitive but not aversive olfactory learning in the land slug *Limax valentianus*,” *Learn.*



Mem., 15(4): 229-232.

3. Endo, S., Shutoh, F., Dinh, T.L., Okamoto, T., Ikeda, T., Suzuki, M., Kawahara, S., Yanagihara, D., Sato, Y., Yamada, K., Sakamoto, Y., Kirino, Y., Hartell, N.A., Yamaguchi, K., Itohara, S., Nairn, A., Greengard, P., Nagao, S., Ito, M. (2008) Dual involvement of G-substrate in motor learning revealed by gene deletion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. (in press)

2007

1. Wada, N., Kishimoto, Y., Watanabe, D., Kano, M., Hirano, T, Funabiki, K., and Nakanishi, S. (2007). Conditioned eyeblink learning is formed and stored without cerebellar granule cell transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 104: 16690-16695.
2. Kakizawa S, Kishimoto Y, Hashimoto K, Miyazaki T, Furutani K, Shimizu H, Fukaya M, Nishi M, Sakagami H, Ikeda A, Kondo H, Kano M, Watanabe M, Iino M, Takeshima H.(2007). Junctophilin-mediated channel crosstalk essential for cerebellar synaptic plasticity. *EMBO J* 26: 1924-1933.
3. Kina, S., Tezuka, T., Kusakawa, S., Kishimoto, Y., Kakizawa, S., Hashimoto, K., Ohsugi, M., Kiyama, Y., Horai, R., Sudo, K., Kakuta, S., Iwakura, Y., Iino, M., Kano, M., Manabe, T., and Yamamoto, T. (2007). Involvement of protein-tyrosine phosphatase PTPMEG in motor learning and cerebellar long-term depression. *Eur J Neurosci* 26: 2269-2278.
4. Iijima, T., Ogura, H, Takatsuki, K, Kawahara, S., Fujioka., M., , Kimura, Y., Bernstein, A., Okano, H., Kirino, Y., and Okano, H. (2007). Impaired motor functions in mice lacking the RNA-binding protein Hzf. *Neurosci Res* 58: 183-189.
5. Watanabe, S., and Kirino, Y. (2007) Selective calcium imaging of olfactory interneurons in a land mollusk. *Neurosci Lett* 417: 246–249.
6. Liu, P-S., Watanabe, S., and Kirino, Y. (2007) Caffeine-induced modulation of network oscillation in a molluscan olfactory center. *Zool Sci* 24: 1247-1250.

[Review articles]

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

2

[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).



Staff

Shiro Konishi, Ph. D.

Professor since 2006

Visiting Professor of Nanyang Technological University

Ph.D. in Tokyo Medical and Dental University, 1973

Takashi Tominaga, Ph.D.

Associate Professor since 2005

Visiting Scientist at RIKEN Brain Science Institute (BSI)

D.Sc. in University of Tsukuba, 1994

Toshihiko Kuriu Ph. D.

Assistant Professor since 2006

Ph. D. in Osaka University, 1998

Takayoshi Masuoka

Assistant Professor since 2008

Ph. D. in Okayama University, 2008

Yutaka Naitoh, Ph. D.

Guest Visiting Professor since 2006

Keiko Tokumaru

Research Assistant since 2006

Yoko Tominaga

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.

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). 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 Ca^{2+} 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). 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

2011

1. 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
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(1) e29663: 1-11. PMID: 22235322
3. 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
4. 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. 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

5. 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.
6. 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.
7. 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.

2007

1. Kajiwara, R., Tominaga, T., and Takashima, I. (2007). Olfactory information converges in the amygdaloid cortex via the piriform and entorhinal cortices: observations in the guinea pig isolated whole-brain preparation. *Eur J Neurosci* 25, 3648-3658.
2. Abe, I., Abe, T., Lou, W., Masuoka, T., and Noguchi, H. (2007) Site-directed mutagenesis of conserved aromatic residues in rat squalene epoxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 352(1), 259-263.
3. Masuoka, T., and Kamei, C.. (2007) Role of hippocampal H₁ receptors in radial maze performance and in hippocampal theta activity in rats. *Brain Res Bull* 73(4-6), 231-237.
4. Sun, X.L., Ito, H., Masuoka, T., Kamei, C., and Hatano, T. (2007) Effect of *polygala tenuifolia* root extract on scopolamine-induced impairment of rat spatial cognition in an eight-arm radial maze task *Biol Pharm Bull* 30(9), 1727-1731.
5. Mikami, A., Masuoka, T., Yasuda, M., Yamamoto, Y., and Kamei, C. (2007) Participation of cholinergic system in memory deficits induced by blockade of hippocampal mGlu₁ receptors. *Eur J Pharmacol* 575(1-3), 82-86.
6. Masuoka, T., Mikami, A., Yasuda, M., Shinomiya, K., and Kamei, C. (2007) Effects of histamine H₁ receptor antagonists on the hippocampal theta rhythm during spatial memory performance in rats. *Eur J Pharmacol* 576(1-3), 77-82.

[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.
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.

[Books]



Laboratory of Radiochemistry

Staff

Hitoshi Taniguchi, Ph. D.
Professor since April 1, 2006
Professor emeritus of Yamaguchi University, 2006
(Formerly, Professor of Veterinary Radiology at Yamaguchi University)
D.Sc. Kyoto University, 1970

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

In the laboratory of radiochemistry, there are three main research projects; two by Taniguchi and one by Ueki. The outline of each research project will be described in the following section.

Radiation chemical study of aqueous solutions of biomolecular and related compounds (by Taniguchi)

Spin trapping-ESR studies of unstable radicals (by Taniguchi)

Main research fields of Taniguchi belong to radiation chemistry of aqueous solutions of biomolecular and related compounds and physical chemistry of structure and reaction of short-lived radicals. In his early stage, unstable radicals formed in aqueous biomolecular solutions by irradiation of electron beam and gamma ray are detected and identified using ESR (electron spin resonance) absorption spectroscopy. The aim of these studies were to clarify the mechanism of radiation damage to a human body.

Hydroxyl radicals $\cdot\text{OH}$ are considered to play much more important role in the radiation damage than hydrated electron e_{aq}^- . To pursue the reaction of $\cdot\text{OH}$, the following methods of $\cdot\text{OH}$ formation are utilized: chemical reagent systems (Ti^{3+} , $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{Ti}^{4+}$, Fe^{3+}), UV irradiation system ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{h}\nu \rightarrow 2 \cdot\text{OH}$), and gamma- or electron- irradiation systems ($e_{\text{aq}}^- + \text{N}_2\text{O} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{N}_2 + \text{OH}^-$ in N_2O -saturated aqueous solutions).

More recently, he is engaging in the collaborative research with Notre Dame Radiation Laboratory, U.S. using their in situ radiolysis- steady state and time-resolved ESR method.

In this method, direct information can be obtained about the short-lived radicals produced in electron irradiated aqueous

solutions.

Spin trapping method is also introduced to irradiated aqueous systems to detect unstable radicals rather indirectly. Kinetic information is indispensable to the strict application of spin trapping technique to the irradiated systems and some necessary information is added using time-resolved ESR.

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 an 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.

Publications

* 2007-2011

[Original papers]

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.

Laboratory of Radiochemistry

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.

2007

1. Maeda, H., Wada, S., Ikeguchi, M., Minoura, N., Ueki, S. and Arata, T. (2007).
Degradation of DNA into 5'-monodeoxyribonucleotides in the presence of Mn(2+) ions. Biosci. Biotechnol. Biochem. 71, 2670-9.

2006

1. Aihara, T., Ueki, S., Nakamura, M., and Arata, T. (2006).
Calcium-dependent movement of troponin I between troponin C and actin as revealed by spin-labeling EPR. Biochem. Biophys. Res. Commun. 340, 462-468.

[Review articles]

1. 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

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

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

* 2007-2011

[Original papers]

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. *Fukuoka Acta Medica* 102: 167-174.

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.

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.,

Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics

- 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.
 - 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**
- 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 Ishigaki Island, Japan: Relationship between metal concentrations and body length. *Mar Pollut Bull* 56, 1774-1780.
 - 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.
- 2007**
- Kato, Y., Ikushiro, S., Takiguchi, R., Haraguchi, K., Koga, N., Uchida, S., Sakaki, T., Yamada, S., Kanno, J., and Degawa, M. (2007). A novel mechanism for polychlorinated biphenyl-induced decrease in serum thyroxine level in rats. *Drug Metab Dispos* 35, 1949-1955.
 - Emi, Y., Ikushiro, S., and Kato, Y. (2007). Thyroxine-metabolizing rat uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A7 is regulated by thyroid hormone receptor. *Endocrinology*, 148, 6124-6133.
 - Uchida, S., Kurosawa, S., Fujino (Oki), T., Kato, Y., Nanri, M., Yoshida, K., and Yamada, S. (2007). Binding activities by propiverine and its N-oxide metabolites of L-type calcium channel antagonist receptors in the rat bladder and brain. *Life Sci* 80, 2454-2460.
 - Koga, N., Matsuo, M., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., Ishii, T., Yano, M., and Ohta, H. (2007). Comparative study on nobiletin metabolism with liver microsomes from rats, guinea pigs and hamsters and rat cytochrome P450. *Biol Pharm Bull* 30, 2317-2323.
 - Atobe, K., Ishida, T., Ishida, E., Hashimoto, K., Kobayashi, H., Yasuda, J., Aoki, T., Obata, K., Kikuchi, H., Akita, H., Asai, T., Harashima, H., Oku, N., and Kiwada, H. (2007). In vitro efficacy of a sterically stabilized immunoliposomes targeted to membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP). *Biol Pharm Bull* 30, 972-978.
 - Nguyen, L.T., Atobe, K., Barichello, J.M., Ishida, T., and Kiwada, H. (2007). Complex formation with plasmid DNA increases the cytotoxicity of cationic liposomes. *Biol Pharm Bull* 30, 751-757.
 - Ohta, C., Matsuoka, M., Haraguchi, K., Kato, Y., Endo, T., and Koga, N. (2007). Metabolism of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes of rats, hamsters and guinea pig. *Fukuoka Acta Medica* 98, 236-244.
- [Books]**
- 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.
 - 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]**
- 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.
 - Kato, Y., Ikushiro, S., Takiguchi, R., Haraguchi, K., Koga, N., Uchida, S., Sakaki, T., Yamada, S., Kanno, J., and Degawa, M. (2007). Response to Wong Letter (Possible role of hepatic transporter up-regulation in the PCB-induced decrease of T4 serum level). *Drug Metab Dispos* published on October 10, 2007; <http://dmd.aspetjournals.org/cgi/eletters/35/10/1949>.
- [Proceedings]**
- 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**



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.

2007

1. Koga, N., Ohta, C., Haraguchi, K., Matsuoka, M., Kato, Y., and Endo, T. (2007). The formation of a catechol metabolite of 2,2',4,5,5'-pentachlorobiphenyl (CB101) by liver microsomes from rats, hamsters, guinea pigs and humans. *Organohalogen Compds* 69, 1757-1760.
2. Ohta, C., Haraguchi, K., Kato, Y., Matsuoka, M., Endo, T., and Koga, N. (2007). The distribution of metabolites of 2,2',3,4,4',5,6-heptachlorobiphenyl (CB183) in rats and guinea pigs. *Organohalogen Compds* 69, 1761-1764.
3. Atobe, K. (2007). Targeting of cancer and angiogenic endothelial cells by anti-MT1-MMP antibody-conjugated immunoliposomes. *Progress in Drug delivery system* 16, 27-32.



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

* 2006-2010

[Original papers]

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

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.

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 M₁₂L₄ 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.

- 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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kato, N.; Mita, T.; Kanai, M.; Therrien, B.; Kawano, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Sei, Y.; Sato, A.; Furusho, S.; Shibasaki, M. (2006) Assembly State of Catalytic Modules as Chiral Switches in Asymmetric Strecker Amino Acid Synthesis. *J Am Chem Soc* 128(21), 6678- 6669.
- Takahashi, M.; Morimoto, H.; Suzuki, Y.; Yamashita, M.; Kawai, H.; Sei, Y.; Yamaguchi, K. (2006). Construction of divergent anthracene arrays within dendritic frameworks. *Tetrahedron* 62, 3065-3074.
- Kim, J.; Ryu, D.; Sei, Y.; Yamaguchi, K.; Ahn, K. (2006). Tripodal-Oxazoline-Based Homochiral Coordination Cages with Internal Binding Sites. *Chem Comm* 1136-1138.
- 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

* 2007-2011

[Original papers]

2009

1. Yoshida, M.; Yamaguchi, K. (2009). Total Synthesis of the Marine Bromotyrosine Alkaloid Moloka'ikitamide. *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, immun- 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. Expression of lanosterol 14alpha-demethylase (LDM, CYP51) in the central and peripheral nervous system and its changes in the processes of postnatal myelination and remyelination.

Lanosterol 14 alpha-demethylase (LDM, CYP51) is the only cytochrome P450 enzyme that is involved in cholesterol biosynthesis in eukaryotes. Anti-LDM antibody was raised in rabbits against a peptide of 19 amino acids located in the C-terminal. Western blot analysis of extracted proteins from systemic organs of mature rats using this antibody detected a protein with a molecular mass of 55kDa and revealed that its expression was high in the liver and sciatic nerve, moderate in the adrenal gland, testis and ovary, and low in the brain. Immunohistochemical analyses of the peripheral nerve indicated

that LDM-immunoreactivity (IR) was localized in the myelin sheath. LDM-IR was colocalized with myelin basic protein (MBP)-IR in the cerebral white matter and both IRs increased from postnatal 2 weeks (P2W) to P3 - 4W and decreased at P8W. In accordance with this finding, Western blot analyses of the white matter, which was separately cut from P0 - 8W rat brain by laser capture microdissection, indicated that LDM-IR was low at birth, increased during the postnatal development and reached a peak at P2 - 3W, then decreased. Proteins with molecular masses of 15 - 26kDa, which were specifically reacted with the anti-LDM antibody, inversely increased after P3W compared with a band of 55kDa protein. Demyelination and remyelination were induced by feeding ICR mice with powder diet containing cuprizone for 6 weeks and then with normal diet for 5weeks, respectively. Immunohistochemical analyses indicated that LDM-IR in the white matter decreased during the progress in demyelination, then, increased during the processes of remyelination, preceding the change in MBP-IR. Western blot analysis confirmed such a change in 55kDa protein and inverse expression patterns of 15 - 26kDa proteins. These data indicated the expression of LDM (a 55kDa protein) is regulated counterbalancing with those of 15 - 26kDa proteins during postnatal myelination and postnatal remyelination.

2. Expression changes of stearyl-CoA desaturase isoforms in neuronal and glial responses to various kinds of brain injury.

Stearyl-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. It has been reported that oleic acid synthesized by SCD is not only necessary for myelin sheath formation, but also works as a kind of neurotrophic factor in the recovery processes from neuronal injury. Four isoforms (*SCD1 - 4*) were reported to be expressed in mice systemic organs. *SCD1* and *SCD2* were detected in the brain by RT-PCR using total RNA isolated from mice cerebrum and specific primers for each isoform. Immunohistochemistry using a specific antibody for *SCD1* and *SCD2* revealed that the expression of SCD is increased in neurons and/or in glia during recovery processes from demyelinating and ischemic injury and during neurodegenerative processes. Demyelination was induced by feeding ICR mice with powder diet containing cuprizone for 6 weeks. Immunohistochemical analyses indicated that SCD-immunoreactivity was increased in astrocytes of the cerebral cortex and white matter at the end of cuprizone treatment with a peak of demyelination. Markedly increased SCD-immunoreactivity was also detected in neurons of the cerebral cortex and hippocampus at the same period, suggesting an involvement of SCD in neuronal responses to axonal and cortical demyelination. Increased SCD-immunoreactivity in astrocytes was also detected in Mongolian gerbil brain at a recovery phase from transient ischemia by clipping of hemilateral common carotid artery. Markedly increased SCD-immunoreactivity in neurons 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. These data suggest that SCD is involved in neuronal and glial responses to various brain injury.

3. Cellular scale quantitative gene expression analysis of fixed pathological specimens by using laser capture microdissection.

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 LCM system and improvement in molecular biological techniques make LCM applicable to more 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 report here the improvement of a method using LCM for quantitative evaluation of tumorigenesis of implanted myogenic cells in a skeletal muscle regeneration model. This model was made by transplanting immortalized human myogenic cells, Hu5/KD3, carrying *Venus* as a reporter gene into cardiotoxin-injured gastrocnemius muscles of NOD/Scid mice. Regenerated muscle fibers with or without Venus fluorescence were separately isolated from frozen sections of paraformaldehyde-fixed muscles by LCM, and then gene expressions of cell proliferation markers such as Ki67 were quantified by real-time PCR following RNA amplification reactions. We found no significant increase in the gene expression of those markers between muscle fibers with and without Venus, denying tumorigenesis of implanted Hu5/KD3 cells. The present technique of cellular scale quantitative analyses of gene expression by combining LCM system with molecular biological techniques will enable us to re-analyze so far stocked numerous formalin-fixed human pathological specimens and to add new molecular biological information to the known histopathological findings.

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 *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).

2007

1. Iwashita S., Kobayashi M., Kubo Y., Hinohara Y., Sezaki M., Nakamura K., Suzuki-Migishima R., Yokoyama M., Satoh S., Fukuda M., Ohba M., Kato C., Adachi E., [Song S.-Y.](#) Versatile roles of R-Ras GAP in neurite formation of PC12 cells and embryonic vascular development. *J Biol Chem* 282: 3413-3417 (2007).
2. Moritake S., Taira S., Ichiyonagi Y., Morone N., [Song S.-Y.](#), Hatanaka T., Yuasa S., and Setou M. Functionalized ultranano magnetic particles for an in vivo delivery system. *J Nanosci Nanotechnol* 7: 937-944 (2007).
3. Kakiuchi K., Yamauchi Y., Taoka M., Iwago M., Fujita T., Ito T., [Song S.-Y.](#), Sakai A., Isobe T., and Ichimura T. Proteomic analysis of *in vivo* 14-3-3 interactions in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemistry* 46: 7781-7792 (2007).
4. Nakajima A., Yamakuni T., Haraguchi M., Omae N., [Song S.-Y.](#), Kato C., Nakagawasai O., Tadano T., Yokosuka A., Mimaki Y., Sashida Y. and Ohizumi Y. Nobiletin, a citrus flavonoid improving memory impairment, rescues bulbectomy-induced cholinergic neurodegeneration in mice. *J Pharmacol Sci*, 105: 122-6 (2007).
5. Oikawa A., Ito K., Sekiguchi H., Migishima F., Eshima K., Azuma S., [Song S.-Y.](#), Kaneko T. and Shinohara N. Development of immunocompetent lymphocytes *in vivo* from umbilical cord blood cells. *Transplantation* 84: 23-30 (2007)
6. [Song S.-Y.](#), Kato C., Adachi E., Moriya-Sato A., Inagawa-Ogashiwa M., Umeda R. and Hashimoto N. Up-regulation of an acyl-CoA synthetase, lipidosin, in astrocytes of the murine brain during remyelination following cuprizone-induced demyelination. *J Neurosci Res* 83: 3586-3597 (2007)

[Review articles]

2008

7. Iwashita S and [Song S.-Y.](#) RasGAPs: A master regulator of extracellular stimuli for homeostasis of cellular functions. *Molecular BioSystems* 4: 213-222 (2008)

徳島文理大学 香川薬学部

教育・研究年報

第6号

2012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/>